

学位論文題名

A New Approach to Aortic Dissection:
Development of an Insertable Aortic Prosthesis

(大動脈解離に対する新しいアプローチ—経皮的に
大動脈内に挿入・移植可能な人工血管の開発—)

学位論文内容の要旨

解離性大動脈瘤の外科治療成績は向上しつつあるが、重要臓器に合併障害を有する high risk 症例ではなお手術侵襲の軽減が望まれる。大動脈解離では解離発生直後に entry を閉鎖すれば早期に解離腔が閉塞し、entry 閉鎖がそのまま根治術となりうる特性からヒントを得て、大動脈解離に対するまったく新しい治療方法を考案した。即ち、経カテーテル的に人工血管を大動脈内腔にあてがうように移植し entry を閉鎖する方法である。本法は、大動脈造影に引き続き迅速かつ低侵襲で大動脈解離の entry 閉鎖を行うことができ、その後の解離の進展・大動脈の瘤化を防止することができるものと考ええる。

本研究は 1) 経カテーテルに大動脈に挿入・移植可能な新しい人工血管(Shape memory Aortic Prosthesis: 以下 S A P とする) の開発 2) カテーテルによる移植方法の工夫 3) 無縫合移植実験(手術による) 4) 経カテーテル移植模擬実験(in vitro) 5) 経カテーテル移植実験(in vivo) 6) 病態モデル犬への応用(胸部大動脈瘤・解離性大動脈瘤)とすすみ、同時に長期観察を行い安全性と有効性を確認の後に、臨床応用で前述の high risk 症例に適用することを目指した。

経カテーテルに大動脈に挿入移植可能な人工血管は、①変形・縮小が可能②大動脈内で移動しないための拡張力を有する③元の形状に復元する、という要件が必要であった。このため、挿入型人工血管として、変態温度を 30℃ に設定した形状記憶合金 Ni-Ti 合金(Nitinol) をステントとしたポリウレタンチューブを作製した。

無縫合移植での S A P の固定性・組織適合性を検討するために雑種成犬 10 頭を用い、手術により大動脈に S A P を縫合糸を用いずに留置した。大動脈外径 A と S A P の径 S の関係で 3 群に分けた。

I 群 ($S = A - 1 \text{ mm}$, $n = 2$) II 群 ($S = A + 1 \text{ mm}$, $n = 2$) III 群 ($S = A + 3 \text{ mm}$, $n = 6$)。移植後の大動脈造影で、I 群 II 群では S A P の移動が確認された。III 群では 30 日から最高 200 日目で移動やステントの変形は認められなかった。

III 群の 3 頭 (3 ~ 11 ヶ月観察犬) を犠牲死させ宿主大動脈の組織学的変化を検索

した。ステントの圧着していた部分に圧痕と弾性線維層の圧縮を認めるものの弾性線維層の完全断裂等はなく、ステント圧着による障害はごく軽度であった。

また、同様の方法で1年観察犬を3頭作成し、SAP移植部を観察したところ、移動や移植部の瘤化は認めなかったが、全例、仮性内膜が過剰に増殖し、90～100%の狭窄を来していた。

次に、大腿動脈からカテーテルを用いてSAPを大動脈内に挿入・移植するための方法と器具を考案した。その構成は、①catching catheter：上腕動脈（イヌでは総頸動脈）から挿入し大腿動脈から引き出しSAPの中枢側を把持する。移植終了までSAPを中枢側から支持する。

②pulling wire：①のcatching catheterを大腿動脈側から引き出すためのワイヤー。大腿動脈から挿入しcatching catheterに把持させて引き出す。

③delivery catheter：変形縮小させたSAPを先端に装填し大腿動脈から大動脈内目的部位まで輸送する。

④pushing rod：目的部位でSAPを輸送カテーテルから押し出す。本システムの特徴は上腕動脈からの支持鉗子によりSAPを中枢側から支持することにある。これにより、単にdelivery catheterからSAPを押し出すだけでは血流に流されてしまうという危険を回避でき、さらに多少の位置修正も可能である。

まずin vitroで模擬実験を行い手技に慣れ、器具に多少の改良を加えた後に3頭の犬と1頭の羊でin vivo実験を行い、胸部大動脈内に経カテーテル的にSAPを移植することに成功した。

最後に、急性大動脈解離モデル犬に対しSAPを適用した。雑種成犬7頭を用いて、手術でStanford B型解離モデルを作成した。4頭が術中、術直後に死亡した。残り3頭に対して解離作成手術から2～4時間後に、SAPを大腿動脈からカテーテル法により下行大動脈に挿入し、entry閉鎖を試みた。

1頭を操作中の大動脈穿破により失ったが、2頭にSAPを移植することができた。大動脈造影で、移植前に見られた解離腔はSAP移植後には造影されず、entry閉鎖が成された。

解離モデルは、大動脈壁そのものに病変がないこと、著しい瘤化がないこと等で臨床例と異なるが、発症直後の大動脈解離と血行力学的にはかなり近似している。大動脈の拡張が殆ど認められない時点でSAPを迅速に適用することでその後の解離の進展・大動脈の瘤化の防止に有効と考えられる。侵襲の大きい外科的処置を行うことなく大動脈解離に対する治療を低コストでかつ安全に行うことが可能となる。

まとめ

1. 形状記憶合金をステントに応用して経カテーテル的に大動脈内に移植可能な人工血管SAP (Shape memory Aortic Prosthesis) を作製した。

2. 犬大動脈への移植実験では大動脈外径より3mm大きい径のSAPを用いれば固定性良好で宿主大動脈に対する障害も軽微であった。

3. 大動脈内に移植するための新しい方法とカテーテルを開発し、カテーテル法のみ

でSAPを胸部下行大動脈に移植することに成功した。

4．急性期Stanford B型解離モデルに対し本法を応用し、非手術的entry 閉鎖が可能であることを示した。

5．長期の移植では仮性内膜増生により高度の狭窄をきたすため、数カ月程度の一時的な適用が安全である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 慶 秀

副 査 教 授 加 藤 紘 之

副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

A New Approach to Aortic Dissection: Development of an Insertable Aortic Prosthesis

(大動脈解離に対する新しいアプローチ—経皮的に
大動脈内に挿入・移植可能な人工血管の開発—)

目的：解離性大動脈瘤の外科治療成績は向上しつつあるが、重要臓器に合併障害を有する high risk 症例などでは、なお侵襲の軽減が望まれる。本研究は、大動脈解離では解離発生直後に entry を閉鎖すれば早期に解離腔が閉塞し、そのまま根治術となりうることからヒントを得て、大動脈解離の迅速かつ低侵襲な新しい治療方法を考案し、動物実験により検討したものである。

材料と方法：挿入型人工血管として、変態温度を摂氏 30 度に設定した形状記憶合金(Nitinol)をステントとしたポリウレタンチューブを作製し、予備実験として雑種成犬10頭を用いて無縫合移植実験を行ない、移植後の固定性、組織適合性を検討した。次に、経カテーテル移植実験をまず in vitro で行ない、器具や手技の改良を加えた後に、雑種成犬3頭と羊1頭を用いて in vivo 実験を行なった。

最後に、Stanford B型解離モデルを手術的に作製し、耐術の雑種成犬3頭に対し本法を適用した。なお、経カテーテル移植方法および器具は独自に開発したものである。

結果：適切なサイズ（大動脈外径+3mm）の人工血管を移植すれば大動脈内でズレや移動がなく、大動脈壁に対する障害も軽微であった。長期移植では仮性内膜の増生により狭窄を来すため、3箇月程度の一時的適用が安全と考えられた。また、経カテーテルに本人工血管を胸部下行大動脈に移植することに成功した。さらに本法により、Stanford B型大動脈解離のentry 閉鎖が経皮的に可能であることが示された。

考察：本研究のまず第一の課題は、人工血管を経皮的に大動脈に移植することが可能かどうか、ということであるが、人工血管をステント

を組み込んだ設計としたことと、移植方法の工夫により克服することができた。ただし、ポリウレタンは器質化に乏しいため長期移植には不向きである。今後は、より器質化に優れた素材を用いるなどの改良が必要である。解離モデルは、大動脈壁自体に病変がないこと、著しい瘤化がないこと等で臨床例と異なるが、発生直後の大動脈解離と血行力学的に近似している。このように大動脈の拡張が著明でない時点で本法を適用することにより、解離の進展、大動脈の瘤化が抑止できると考えられる。つまり、侵襲の大きい外科的処置を行なうことなく大動脈解離に対する治療を低コストで迅速かつ安全に行なうことが可能となる。

口頭発表にあたり加藤教授より、本人工血管の生体に対する生着性、とくにポリウレタンは器質化に乏しいことから長期間の移植には難点があると思われること、現時点では移植期間が3箇月程度に制限されるが、臨床応用は具体的にどのような症例を想定しているか、宮坂教授より、経皮的移植が可能なサイズ、ステントに金属を用いているが磁場の影響を受けるかどうか、北畠教授より、移植する人工血管のサイズ決定の具体的方法、Stanford B型解離の場合、手術しなくてもよい症例があるが、本法の優位性はいかなる点か、生体に対する適合性の問題、について質問がなされたが、申請者はおおむね適切な回答をした。また、副査である加藤教授、宮坂教授には個別に審査を受け合格と判定された。

以上本研究は、経皮的に大動脈内に移植可能な人工血管とその方法を独自に開発し、もって大動脈解離症例に対する迅速かつ低侵襲な治療の可能性を動物実験により示したものである。よって医学博士の学位授与に充分値するものと判定された。