

学位論文題名

Gianturco Stents for the Venous System:  
A Detailed Pathological Study

(Gianturco Stentの静脈系留置に関する病理学的検討)

学位論文内容の要旨

【目的】

Gianturco stentは1985年に開発されて以来、上大静脈症候群や他の静脈系の閉塞病変に臨床応用され、比較的良好な治療成績が報告されてきた。しかし今日まで、静脈系に対するstent留置後の病理学的な変化についての研究はほとんどされていない。

そこで本研究では、Gianturco stentの静脈系血管への留置の安全性と有用性を確認することを目的として、開存成績及び病理学的変化を動脈系血管への留置と比較しつつ検討した。

【材料と方法】

動物は8-12kgのビーグル犬12頭を使用した。すべての実験は北海道大学医学部『動物実験に関する指針』に従って行った。全身麻酔下に実験犬を開腹し、下大静脈、門脈、腹部大動脈を剥離露出し、以下の2群を作成した。stent群は下大静脈、門脈、腹部大動脈にそれぞれ直径10mm、8mm、6mmのGianturco-Roesch Z-stent(Cook社製)をstent径の0.9倍となる部位に直接留置した群、control群は下大静脈、門脈、腹部大動脈にそれぞれ同様の手術操作を行うもstent留置をしない群とし、両群とも各6頭作成した。評価方法はモデル作成4週後に犬を犠牲死させ、stent留置血管及び留置相当部の血管を摘出し、開存の有無、組織治癒を評価した。肉眼的観察、Hemotoxylin-eosin(HE)染色、Elastica van Gieson染色、抗 $\alpha$ -actin抗体染色、抗Factor-VIII抗体染色による組織学的検討を行った。さらにstent群では各血管のstent埋没部の内腔からstent直上までの距離を内腔-stent間距離として測定、control群では各血管の内膜厚、中膜厚を測定し、各群のmean $\pm$ SDを求めた。有意差検定にはMann-Whitney U-testを用い、 $p<0.05$ を有意差ありとし両群間で比較した。

【結果】

開存成績：stent群、control群ともに下大静脈、門脈、腹部大動脈の各血管で全例開存した。stent群では各留置血管でstentの移動、血管壁の貫通所見は認められなかった。

肉眼的観察：stent群の下大静脈、門脈ではstentは血管壁に完全に埋没し、白色透明な新生内膜が均一にstent表面を被覆した。一方、腹部大動脈では薄い新生内膜がstent表面を被覆しているものの、stentの埋没は不完全でワイヤー周囲やbent部に血栓付着を認めた。control群では各血管の内腔面に変化はなく、正常血管そのものであった。

組織学的観察：stent群の下大静脈、門脈ではstentは中膜下端まで埋没し、外膜を圧迫した。抗Factor-VIII抗体染色標本ではstentが埋没した内腔面に一層の内皮細胞を認めた。また、抗 $\alpha$ -actin抗体染色標本では中膜に平滑筋細胞の増殖を認め、中膜肥厚を来していた。一方、腹部大動脈ではstentは内膜に留まり、中膜を圧迫した。内腔面には一層の内皮細胞を認め、内膜に平滑筋細胞が増殖し、内膜肥厚を来していた。

control群では各血管の層構造に変化はなく、正常血管そのものであった。stent群の下大静脈と門脈の内腔-stent間距離( $\mu\text{m}$ )はそれぞれ $249 \pm 64$ 、 $110 \pm 31$ で、control群の下大静脈と門脈の中膜厚( $\mu\text{m}$ ) $30 \pm 6$ 、 $65 \pm 15$ に比して有意に厚かった。stent群腹部大動脈の内腔-stent間距離は $137 \pm 42$ で、control群の内膜厚 $13 \pm 3$ に比して有意に厚かった。

### 【考 察】

本研究ではGianturco stentの静脈系血管留置に関して、留置1ヶ月での短期成績を動脈系血管留置と比較することにより検討した。静脈系では各種悪性腫瘍での狭窄例で使用されることの多い静脈として下大静脈と門脈を、動脈系では大動脈炎や閉塞性動脈硬化症での使用報告から腹部大動脈を選択した。Gianturco stent留置4週後、下大静脈と門脈の静脈系ではstent全体が新生内膜で被覆されているのに対して、腹部大動脈の動脈系では部分的に新生内膜の被覆が認められるだけでステントワイヤー周囲には少量の血栓付着を認めた。このことよりGianturco stentを留置した下大静脈と門脈の血管修復治癒は、腹部大動脈の血管修復治癒よりも良好であると言える。さらに、静脈系ではstentが中膜まで深く埋没し、中膜肥厚を来したのに対して、動脈系ではstentの埋没は内膜内に留まり、内膜肥厚を来していた。このような動脈系と静脈系でのstent留置後の修復治癒の違いの原因は、動脈系と静脈系での血流や血圧の違いだけでなく、本来の血管壁の形態学的構造の違いも原因の一つであると考えられた。すなわち、腹部大動脈では下大静脈や門脈に比べて内弾性板が非常によく発達しており、その内弾性板がstentの内膜貫通を妨げたためstentが内膜に留まったと考えられた。一方、弾性線維がほとんど存在しない下大静脈や門脈の静脈系ではステントワイヤーが容易に内膜を貫通し中膜下端まで達し、血管壁と一体化したと考えられた。

### 【結 語】

Gianturco stentの静脈系血管への留置では、動脈系血管への留置に比してstentの血管壁への埋没が容易で、そのため抗血栓性の獲得も早く、良好な内膜修復治癒を得ることができたことより、本stentの静脈内留置の安全性と有用性が確認された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男  
副 査 教 授 安 田 慶 秀  
副 査 教 授 加 藤 紘 之

学 位 論 文 題 名

## Gianturco Stents for the Venous System: A Detailed Pathological Study

(Gianturco Stentの静脈系留置に関する病理学的検討)

Gianturco stentは主に静脈系閉塞病変に臨床応用され、比較的良好な治療成績が報告されてきた。しかし今日まで、静脈系に対するstent留置後の病理学的な変化についての研究はほとんどされていない。そこで本研究では、Gianturco stentの静脈系血管におけるGianturco stent留置後の病理学的変化を動脈系血管における変化と比較しつつ検討することを目的とした。

動物は8-12kgのビーグル犬12頭を使用した。全身麻酔下に犬を開腹し、下大静脈、門脈、腹部大動脈を剥離露出し、以下の2群を作成した。stent群は下大静脈、門脈、腹部大動脈にそれぞれ直径10mm、8mm、6mmのGianturco-Roesch Z-stentをstent径の0.9倍となる部位に直接留置した群、control群は下大静脈、門脈、腹部大動脈にそれぞれ同様の手術操作を行いstent留置をしない群とし、両群各6頭作成した。評価方法はモデル作成4週後に開存の有無、組織治癒を評価した。肉眼的観察、HE染色、Elastica van Gieson染色、抗 $\alpha$ -actin抗体染色、抗Factor-VIII抗体染色による組織学的観察を行い、さらにstent群では各血管のstent埋没部の内腔からstent直上までの距離を内腔-stent間距離として測定、control群では各血管の内膜厚、中膜厚を測定し、両群間で比較した。

その結果、開存成績はstent群、control群ともに下大静脈、門脈、腹部大動脈の各血管で全例開存した。肉眼的観察では、stent群の下大静脈、門脈でstentは血管壁に完全に埋没し、白色透明な新生内膜が均一にstent表面を被覆した。腹部大動脈では薄い新生内膜の部分的なstent被覆のみで、stentの埋没は不完全でワイヤー周囲やbent部に血栓付着を認めた。control群では各血管の内腔面に変化はなかった。組織学的観察では、stent群の下大静脈、門脈でstentは中膜下端まで埋没し、外膜を圧迫した。stentが埋没した内腔面には一層の内皮細胞を認めた。中膜には平滑筋細胞の増殖を認め、中膜肥厚を来していた。腹部大動脈ではstentは内膜に留まり、中膜を圧迫した。内腔面には一層の内皮細胞を認め、内膜に平滑筋細胞が増殖し、内膜肥厚を来していた。control群では各血管の層構造は正常血管そのものであった。stent群の下大

静脈と門脈の内腔-stent間距離( $\mu\text{m}$ )はそれぞれ $249 \pm 64$ 、 $110 \pm 31$ で、control群の下大静脈と門脈の中膜厚( $\mu\text{m}$ ) $30 \pm 6$ 、 $65 \pm 15$ に比して有意に厚かった。stent群腹部大動脈の内腔-stent間距離は $137 \pm 42$ で、control群の内膜厚 $13 \pm 3$ に比して有意に厚かった。

以上の結果から、Gianturco stentの静脈系血管への留置では、動脈系血管への留置に比してstentの血管壁への埋没が容易で抗血栓性の獲得も早く、良好な血管修復治癒を得られた。

口頭発表において、安田慶秀教授より、各血管に対する至適stent径の選択について、静脈と動脈でstent留置後の外膜変化の有無について、ヒトの動脈硬化血管でのstent留置について、血管平滑筋細胞の増殖機序について、理想的なstentワイヤーの太さと構造についての質問があった。次いで宮坂和男教授より、腹部大動脈でstentワイヤー周囲の血栓付着が長期的に消失するのかどうか、門脈でのstent埋没が下大静脈よりも浅い理由について質問があった。また、加藤紘之教授より、病的狭窄血管でのstent留置について、stentの人体への影響についての質問があったが、申請者は、おおむね妥当な回答をした。

審査員一同はGianturco Stentの静脈系留置に関して病理学的に詳細な検討を行った本研究の意義を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。