ブタの ex-vivo 大動脈解離モデルにおける血管内ベアメタルステント留置による解剖学的、流体力学的変化の検討

大久保　由華
新潟大学大学院医歯学総合研究科　生体機能調節医学専攻
器官制御医学大講座呼吸循環外科学分野専攻
（主任：土田　正則教授）

Evaluation of anatomical and hydrodynamic changes by intravascular bare metal stent placement in a porcine ex-vivo aortic dissection model

Yuka Okubo

Niigata University Graduate School of Medicine and Dental Science/ Course for Biological Functions and Medical Control/ Cardiovascular and Vital Control/ Thoracic and Cardiovascular
(Director: Prof. Masanori Tsuchida)

要旨

目的：ブタの ex-vivo 大動脈解離モデルを用いて、急性大動脈解離の次世代治療として新規開発中の自作ベアメタルステント（original bare metal stent: oBMS）による解剖学的、流体力学的変化を検討した。

方法：ブタの大動脈を用いてヒトの大動脈解離に相当するモデルを作成した。コンピューター流体シミュレーション（CFD）の結果をもとにして、エントリー長（E）、リエントリー長（R）、大動脈狭窄率の条件を変えて拍動流下に oBMS を挿入した。oBMS 留置前後で真腔圧および偽腔圧の変化、超音波計測による真腔径（TLd）・偽腔径（FLd）、両腔内の流速変化を比較した。

結果：CFD では高流量であり狭窄率が大きく、E ≧ R のとき偽腔圧が高値であった。解離長は偽腔圧に影響しなかった。それを元に作成した ex-vivo モデルにおいて、oBMS 留置前後の偽腔圧に有意な変化は見られなかった。一方で TLd は oBMS 留置後に有意に増加し（11.9 ± 2.7 mm 対 16.7 ± 2.0 mm、 $p < 0.05$）、FLd は有意に減少した（8.3 ± 2.6 対 3.8 ± 1.7 mm、$p < 0.05$）。また偽腔の流速は有意に低下した（183.8 ± 55.5 対 150.9 ± 56.9 cm/s、$p < 0.05$）。

結論：oBMS 留置は大動脈解離病変の形態だけでなく、流体力学的バランスを変化させる。これらの変化は生体内において大動脈解離の治癒に必要な偽腔内血流鬱滞と続発する血栓化を誘導す

る条件となる可能性があり、今後さらなる検証を要する。ex-vivo モデルは再現性がありステントの治療効果判定に有用である可能性がある。さらに in-vivo モデルでの研究により大動脈解離の治療に必要な血行力学的因子、条件をシミュレーションすることで臨床応用への発展が期待できる。

キーワード：急性大動脈解離、ベアメタルステント、血行動態、ex-vivo モデル、ブタ大動脈

Reprint requests: Yuka Okubo
Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan
別刷請求先：
〒951-8510　新潟市中央区旭町通一番町 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科　呼吸循環外科学分野
大久保　由華

序文

Stanford 分類 A 型急性大動脈解離（AAD）は自然予後不良の疾患であり、発症後 48 時間以内に侵襲的治療が行われなかった場合の致死率は 50%に達する [1]。侵襲的治療は、開胸による人工血管置換術が第一選択であるが、治療対象者には開胸手術を躊躇せざるを得ない認知症やフレイル症例も少なくなく、進行癌や心不全、慢性閉塞性肺疾患などの併存疾患合併例では、開胸手術後の全身状態悪化が強く懸念される。また現病に伴う臓器灌流障害のためすでに脳梗塞等の不可逆的機能障害を合併した症例、開胸手術の既往がある症例、宗教上理由による輸血拒否例などでは、開胸手術自体が致命的な結果の要因となり得る。

胸部大動脈ステントグラフト内挿術（TEVAR）は開胸を回避できる低侵襲な治療であり、大動脈解離では内膜亀裂（エントリー）を血管内腔側から塞ぐようにステントグラフトを留置する。エントリーが閉鎖されると偽腔血流は消失または大幅に減少し、偽腔の血栓化を誘導できる。血栓化した偽腔は次第に縮小し、解離の治癒も期待できる。しかしステントグラフトの使用はエントリーと分枝が近接していると分枝の入口部をステントグラフトで閉塞させてしまう危険がある。胸部大動脈の場合、冠動脈、弓部分枝の閉塞は、それぞれ心筋梗塞、脳梗塞を続発する可能性が高い。また条件によっては広範囲の肋間動脈が閉塞した結果、脊髄梗塞に至る可能性もある。2004 年以降 AAD に対する TEVAR の報告も散見されるようになった [2-4]。しかし上述の解剖学的制約から上行弓部大動脈にエントリーを有する AAD では、TEVAR の適応はきわめて限定され、エビデンスを確立するには至っていない。主要な分枝の閉塞を回避するために、ステントグラフトをより短く切断したり、開窓部を設けたり、分枝を追加したりといった改良が試みられているが、本邦には上行弓部大動脈のエントリー閉鎖に対応できる保険適応デバイスはまだなく、2020 年改訂の本邦の大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドラインでは、AAD に対する TEVAR は左鎖骨下動脈以遠にエントリーを有する逆行型解離に限定して Class IIb に位置づけられている [1]。

一方、Stanford 分類 B 型大動脈解離に対する TEVAR は、急性期・亜急性期の臓器灌流障害合併等の高リスク症例に対しては、従来の開胸開腹手術や保存的治療に比し遠隔成績に優れ、ガイドラインでも Class I に位置づけられている [1]。しかしステントグラフトを下行大動脈だけでなく腹部大動脈以遠にも留置する場合は腹部内臓動脈の閉塞の危険がある。また下行大動脈を含む広範囲のステントグラフト留置はさらに対麻痺のリスクが高くなる。2006 年に Nienaber らにより報告された PETTICOAT （Provisional Extension To Induce Complete Attachment） テクニックはステントグラフトでエントリー閉鎖後、ステントグラフト留置部より末梢の狭細化した真腔にベアメタルステントを追加する方法であるが [5]、ステントグラフトとベアメタルステントを併用することで肋間動脈、腹部内臓動脈の閉塞を回避しつつ、真腔の拡大、偽腔の狭細化が得られ、大動脈解離の遠隔期リスクを低減できる [6]。本邦では 2015 年 7 月に大動脈解離用ベアメタルステントである Zenith Dissection Endovascular system（TX-D）（Cook Medical, Bloomington, Ind)が保険償還され、

TEVAR のさい PETTICOAT テクニックを併施する施設も増加しつつある。

大動脈解離は、解離の範囲、病期のほかに偽腔血流の状態によって偽腔閉塞型、偽腔開存型、ulcer-like projection（ULP）型に分類される [1]。偽腔閉塞型は凝固塊あるいは血腫により偽腔が完全に満たされ血流がない状態であり、保存的治療でも予後が良好なことが多い。一方偽腔開存型は偽腔の血流が持続し、内腔の閉塞はないか、あっても部分的にとどまり、真腔狭細化のため早期に手術を要することがある。また急性期は保存的治療で対処できても遠隔期に偽腔拡大による病変破裂の危険のため手術を要することがある。ULP 型はエントリー近傍を除いた偽腔が閉塞した状態であり、偽腔拡大や再解離の危険があるため厳重な監視を必要とする。大動脈解離の範囲、偽腔の血流様式は個々の症例で異なるが、これらは真腔と偽腔の血流量や内圧バランスによって規定されている。したがって偽腔の血流や内圧、真腔径、偽腔径等のパラメータを制御することで偽腔閉塞型へと誘導できる可能性がある。

本研究では、大動脈解離に対してベアメタルステントで偽腔血流を制御する新しいコンセプトの自作ベアメタルステント（original bare metal stent; oBMS）を作製し、エントリー部から留置することで上述のパラメータを制御することを目標とした。oBMS は大動脈分枝血管を閉塞することがないため、従来のステントグラフトと比べ解剖学的な適応の拡大が得られ、A 型 AAD の緊急対応にも使用可能となるデバイスを作製する。AAD ではエントリーはスリット状であることが多く、血管内膜のフラッピングを押さえることで内膜を安定化させ偽腔の血流制限も可能になると考えられる。エントリー閉鎖は従来カバードステント使用してきたが、ベアメタルステントでも治療効果が得られるか、及び安全性を検証する。検証に当たり、まずコンピューター流体シミュレーション （CFD）で臨床に即した大動脈解離モデル計算推定する。CFD モデルはエントリー、リエントリー、血管狭窄率、流量を変化させ真腔、偽腔の圧較差、偽腔流量を計算する。シミュレーションの結果から、真腔拡大、偽腔血栓化を誘導するために必要な解剖学的条件、流体力学的条件を考慮して生体（ブタ）大動脈を用いた大動脈解離モデルを作製し、ex-vivo で実際に oBMS を挿入し、oBMS の有効性等を検証した。

材料と方法

1）コンピューター流体シミュレーション（Computational Fluid Dynamics; CFD） 解析

CFD 解析ソフト ANSYS CFX15.0（ANSYS, Inc., Canonsburg, PA, USA）にて、エントリー長（E）、リエントリー長（R）を変化させた解離モデルを作製した。その真腔、偽腔内圧の変化をシミュレーションした。大動脈径は 30 mm、解離長は 10 cm に設定した。E、R は 10 mm、5 mm、2 mm をそれぞれ組み合わせて 9 通りとし、また解離による大動脈の狭窄率 θ（偽腔径 / 大動脈径 ×100 % ）を 60 %、40 %、20 %の 3 通り設定した（**図 1**）。

3D モデルは四面体を用いた非構造格子法を用い、計算格子を構築し平均メッシュ数 120 ~ 130

万であった。血管内を流れる血液は非圧縮性のニュートン流体、層流であり密度は 1050 kg/m^3 、粘度は 0.0035 Pa と想定した。壁に関して柔軟性はなく剛性とみなされた。3D 血流の Navier–Stokes 方程式は ANSYS CFX15.0 を使用した。流入口の流量は平均速度と断面積から設定し流量は 2 L/min~5 L/min であり、流出口の圧力を 0 とし平均圧較差 （pressure difference; PD） は平均偽腔圧 （P_F） と平均真腔圧 （P_T）の差から計算した。

$PD = P_F - P_T$

2) 自作ベアメタルステント（oBMS）作製、拡張力測定方法

oBMS は 5 mm 径のナイチノール筒をレーザーカットで成形し、必要径まで拡張したもので、電解研磨を加えて拡張力を調整した。ステントの拡張力を半径方向抵抗力（radial resistive force; RRF）と定義し[7]、これをステントが及ぼす力の尺度とした。測定法は Duda、Morris らが行った試験方法を模した[8)9)]。摩擦が少なく強度の高い 10 mm 幅、0.2 mm 厚のテープ（Tyvek paper Dupon, Wilmington, DE, USA）を用いてループを形成し、その上下を引張試験機（EZ Test EZ-S, SHIMADZU, 日本）に固定した。そのループにステントを巻き付け、ステントが自然径でかつテープにたるみがない状態でゼロ設定した。190 mm/min の速度でテープを牽引し、ステントがテープで締め付けられて 80%の径に縮小したときにテープにかかる力を測定した。ステント毎に 10 回ずつ測定し平均値を拡張力（N/cm）とした（**図 2**）。

3) ex-vivo 大動脈解離モデル実験 : 材料、解離モデル作製方法、回路構成、ステント留置と形態・流体学的評価

材料 : 動物実験用ブタ胸部大動脈（東京芝浦臓器株式会社, 日本）を冷凍輸送にて入手し、自然解凍して使用した。

解離モデル作製方法:ブタ大動脈に Qing らの方法を参考に大動脈解離モデルを作製した[10)11)]。弓部分枝分岐直後の全長 25 cm 程度の下行大動脈を使用した。まず肋間動脈を全て 3-0 絹糸で結紮した。続いて大動脈を翻転し、内膜面が外側になるようにした。肋間動脈開口部がない内膜面を 24G 針で穿刺し、中膜層内に水を 1～2 ml 注入した（**図 3-A**）。注水された壁は水疱のように膨満するが、穿刺針抜去後も指で針穴を押さえて膨満状態を保持し、これを別の指で強く圧迫することで壁内貯留水を移動させた（**図 3-B**）。目標とする長軸長まで壁内貯留水を移動させた後、膨満部を壁内貯留水に達する深さまでメスで横切開しリエントリーに相当するスリットを作製した。また針孔をメスで短軸方向に拡張しエントリーに相当するスリットを作製した（**図 3-C**）。最後に大動脈を元通り反転させた。

回路構成：作製した大動脈解離モデルを回路内に接続した（**図 4**）。回路に補助人工心臓（ニプロ VAD, ニプロ, 日本）を接続し、拍動流の温水を循環させた。60 bpm で補助人工心臓を作動させ、初回測定時に収縮期圧 100 ~ 140 mmHg、拡張期圧 50 ~ 80 mmHg、流量は毎分 3600 ~ 5200 ml と高流量となるように調節した。回路流出側に Y コネクタを用いシースを接続し大腿動脈アプローチを想定してステント挿入のためのアクセスルートとし、その末梢は大気開放とした。

ステント留置と形態・流体学的評価：超音波画像診断装置（LoGIQ e Premium, GE Healthcare, USA）のガイド下にエントリー、リエントリー双方を被覆するように oBMS を留置した。収縮期での真腔径（TLd）・偽腔径（FLd）、真腔流速、偽腔流速をステント留置前後で計測した。また真腔、偽腔内に挿入した 20G 留置針を圧測定ラインと接続し、真腔圧（P_T）、偽腔圧（P_F）を同時計測した。E、R の設定が異なるモデルに対して、拡張力の異なる 4 種の oBMS を留置して上述のパラメータを計測した。

4) データ解析

統計学的検討には 2 群間の比較には t 検定を用いた。数値は平均値 ± 標準偏差で示し、$p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結果

1) CFD 解析

θ = 60 %、5 L/min のとき、E/R (mm/mm) = 10/10, 5/5, 2/2 と変化させた場合、PD はそれぞれ 10 Pa、8 Pa、7 Pa で 3 群間に大きな変化はなかった。しかし E を 10 mm と固定し、R を 10 mm、5 mm、2 mm と変化させると PD はそれぞれ 10 Pa、30 Pa、37 Pa と増加し、リエントリーが小さいほど偽腔圧が高かった。また同条件で θ = 20 %まで大動脈狭窄率を下げるとすべての大きさのリエントリーで圧較差は 4 Pa 以下まで低下した。流量 5 L/min を 2 L/min、1 L/min に下げると圧較差は低下した（**図 5-A**）。

E を 5 mm、2 mm に変更し他は同条件で計測した（**図 5-B, C**）。E/R = 5/2 mm、θ = 60 %、流速 5 L/min の条件で最大圧較差 PD = 33 Pa を認めた。また E/R = 5/10, 2/5, 2/10 において PD は-10 Pa、-13 Pa、-13 Pa で負の値となった。解離長 20 cm でシミュレーションするも同条件の解離長 10 cm とは圧較差に有意な差は認めなかった（**図 6**）。

CFD の結果からは、高流量で、大動脈狭窄率が大きく、E≧R であることが偽腔圧上昇の条件であり、ex-vivo モデルではこの条件を再現したうえで oBMS 留置の効果を評価した。また E < R の一部条件のとき PD が低値であったことより、エントリーを押さえ開口部を狭窄させることで偽

腔圧が下がることが示唆された。解離長は PD に影響を与えなかったため ex-vivo モデルでは一定長に固定することとした。

2)　自作ベアメタルステント

さまざまな形状、直径の oBMS を試作し電解研磨を追加して RRF を調整したが、最終的に RRF の異なる 4 種の oBMS を ex-vivo 実験に使用した。4 種の直径は平均 24.3 ± 3.7 mm、ステント長は平均 156 ± 6.4 mm で、拡張力は 0.56 ~ 2.54 N/cm で平均 1.85 ± 0.67 N/cm であった。

3)　ex-vivo 大動脈解離モデル実験

ブタ大動脈の解離モデルで実験を行った。初期の実験は除外し、作製、計測が安定して行えるようになった以降 26 回の実験を解析した。回路流量は平均 4.4 ± 0.3 L/min であった。正常血管径は平均 20.5 ± 1.7 mm で、解離長は 75 mm を目標に作成した結果、平均長 75 ± 14 mm であった。E は 30 ~ 5 mm、R は 20 ~ 5 mm で作製し E は 平均 10.3 ± 6.2 mm、R は平均 13.4 ± 6.2 mm であった。解離作製後の血管径は平均 21.1 ± 2.0 mm で、非解離血管径と比し 103 ± 8 %に増大した。大動脈の狭窄率 θ（偽腔径 / 大動脈径 × 100%） は平均 41.6 ± 12.5 %（最小 25 %、最大 81 %）であった。

＊oBMS 留置による変化

oBMS 留置による血管損傷はなく、留置後は全例で解離に伴う内膜フラッピングが消失した。TLd は oBMS 留置により 11.9 ± 2.7 mm から 16.7 ± 2.0 mm へ有意に増加した（$p < 0.05$）。一方 FLd は oBMS 留置前後で 8.3 ± 2.6 mm から 3.8 ± 1.7 mm へ有意に減少した（$p < 0.05$）（**表 1**）。θ は oBMS 留置により 41 ± 14 % から 17 ± 7 % に減少した（$p < 0.05$）（**図 7-A**）。P_T と P_F の差（PD）は oBMS 留置前 -0.3 ± 3.6 mmHg、留置後 -0.6 ± 5.3 mmHg で有意な変化はなかった （$p = 0.81$）。真腔流速は oBMS 留置前が 208.1 ± 45.2 cm/s に対して、留置後は 202.8 ± 43.2 cm/s で有意な変化はなく（$p = 0.48$）、一方偽腔流速は oBMS 留置前後で 183.8 ± 55.5 cm/s から 150.9 ± 56.9 cm/s へ有意に低下した（$p < 0.05$）（**図 7-B**）。

＊エントリー長とリエントリー長の比を固定

CFD の結果からは E ≧ R のとき PD は正の値であり偽腔圧は高く治療対象であった。このことより E ≧ R である 13 例を解析した。oBMS 留置前後で θ は 40 ± 13 %から 20 ± 7 %に低下し（$p < 0.05$）、PD は-0.4 ± 3.5 mmHg から -0.5 ± 4.6 mmHg と変化なく（$p = 0.96$）、偽腔流速は 200.8 ± 47.3 cm/s から 171.6 ± 58.9 cm/s と有意に低下した（$p < 0.05$）。

＊oBMS の RRF を固定

RRF の平均は 1.85 N/cm であった。RRF = 1.16 N/cm の oBMS を使用した 10 例のみについて解析すると、θ は 51 ± 17 % から 22 ± 6 %に減少した（$p < 0.05$）。偽腔血流は 163.5 ± 68.6 cm/s から 123.7 ± 70.7 cm/s と有意な低下を示した（$p < 0.05$）。

考察

急性大動脈解離の治療に対しては死亡率を見る限り未だに発展途上と考える。さらなる手術成績の向上、新たな手術方法を模索し生存率の向上を目指すべく本論文では実験を行った。解離モデルを作製した過去の論文ではシリコンチューブや PTFE グラフトを用いた報告があるが [12 - 14]、実際の大動脈のような柔軟性はなく生物学的挙動とは異なる。本研究ではヒト大動脈に近い弾性および生物学的挙動が得られることを期待してブタ大動脈を使用した。Zimpfer らは、上行大動脈解離を想定したブタ解離血管をモック回路に組み込み、ステントグラフト留置の有効性を報告している [15]。また Dziodzio らは、エントリーの位置で逆行性 A 解離に進展しやすい条件をブタ血管モック回路で実験し、左鎖骨下動脈遠位で大弯側よりも小弯側にエントリーがあるときに起こりやすいことを報告している [16]。Qing らのモック実験ではブタ血管でエントリー閉鎖後の偽腔が血栓化した状態であっても、偽腔圧は 80 %残存し偽腔拡大につながる可能性があることを示している [11]。さらに生存動物を用いた解離モデルではより臨床に近い結果を得ることが期待でき、過去には生存動物の解離モデル作製や [17 - 22]、B 型 AAD モデルにベアメタルステント挿入の治療効果が報告されている [23 - 25]。我々も生存山羊を用いた解離モデルの作製を試みたが、エントリー長、リエントリー長の調整が難しく、血流量や血圧で解離の進展が異なるため真腔と偽腔の比率などを意図したとおりにできず、再現性を保つことが難しかった。再現性を担保できない実験を生存動物で継続することは倫理的観点から適切でないことから、まずは CFD、ex-vivo モデルでの実験を優先した。

CFD は弾性や拡張期圧を加味していないが収縮期の血流の動向を正確にシミュレーションできたと考える。高流量で、大動脈狭窄率が大きい時、E ≧ R であるときに偽腔圧がより高い結果であり解離の治療必要性が上がる。その結果を踏まえ ex-vivo モデルにおいて、常時高流量を維持したうえで、E ≧R の時の結果は有意に θ および偽腔流速は下げることが可能であった。また実際 ex-vivo モデルで確認すると狭窄率が高いとより偽腔圧は高い傾向にあった。狭窄率が高くとも oBMS 留置前後で偽腔流速は有意に低下する結果を得られ、ベアメタルステントでの十分な治療効果を示すことができた。大動脈内は高流量かつ拍動流でありレイノルズ数は十分大きいため粘性の影響は微小であると考えられることから、今回解離モデルの回路内において作動流体は粘性を考慮せずに水を使用した [26]。そのため粘調性や凝固能を再現できていなかったことが有意差を

もった圧の変化に繋がらなかった可能性がある。作動流体をグリセリンなどで粘度を上げる [9]などの改良を行うことで圧の変化をより鋭敏に感知することが可能となるか今後試行していきたい。

oBMS に使用したニチノールはすでに安全性と有効性が確立されており多くのデバイスに用いられている超弾性合金であり、oBMS は一定の温度下で自己拡張するステントである。oBMS の拡張力は、形状や研磨量により容易に変化させることが可能であった。既存のステントグラフトの RRF は公表されていないが、Morris の論文によると 5 種のデバイスのうち本邦の臨床現場で使用する 3 種の RRF は 1.70~2.88 N/cm と測定されている [9]。著者が入手可能であったステントグラフトを同様に測定したところ 1.42~2.94 N/cm の結果であった。またベアメタルステントは小口径のデバイスを含め 0.42~1.26 N/cm であった。この結果から oBMS の RRF を 1~2 N/cm を目標に作製した。また RRF が高ければより内膜固定し真腔拡張を確実にできると考えられるが、長期的に脆弱した解離内膜を損傷するリスクが上がると考えられ、新たなエントリーを作ってしまうことがないか、いわゆる Stent (graft)–induced new entry tear（SINE）の懸念はステントグラフト同様に常にある [27]。実験では RRF 1.16N/cm の oBMS の結果は真腔拡大、偽腔狭小化を得ることができ必ずしも RRF が高ければより効果があるというわけではなく、1~2 N/cm であれば満足のいく結果が得られることが分かった。更に oBMS のサイズも検討すべきパラメータであるが、今回使用した oBMS は直径平均 24 mm であり、解離血管に対してプラス 26 ± 16 % オーバーサイズで留置した。最大では 16 mm の血管に 27 mm の oBMS を挿入しプラス約 70 % となってしまった。しかし全例で留置による血管損傷は認めなかった。通常の解離の治療時、ステントグラフトサイズは血管径の 10 ~ 20 % のオーバーサイズで選択するが、症例の血管径や治療長に合わせたステントグラフトのラインナップは多数必要となる。サイズミスマッチがなければ緊急時に準備するデバイスサイズが少なくても治療が可能となり、緊急対応に適したデバイスとなり得る。

ブタ解離血管の内腔を内視鏡で観察すると、超音波画像同様にエントリー部から拍動にあわせ内膜が大きくフラッピングしていることがわかった。血管内超音波検査（IVAS）を用いて B 型解離のエントリー閉鎖で TEVAR 直後にフラップが安定化することを観察した報告があるが [28]、同様に本実験でも oBMS 留置後、内膜のフラッピングは止まりエントリーのスリットが合わさり開口部は狭窄した。完全にエントリーを閉鎖さえ偽腔血流を消失させることはできなかったが、偽腔への流入を十分に制御できており、分枝血流を保ちながら偽腔の鬱滞や血栓化を誘導すると考えられた。カバードステントを使用しなくともエントリー閉鎖に近い効果が生じるのではないかと期待する。またそのカバーしている人工血管が重篤な人工物感染合併の懸念材料となるが、金属ステントのみで治療できれば治療デバイスへの感染波及リスクを低減できるという点からもメリットがあると思われた。

本研究の限界として、同条件下で再現性を確立出来るほどの実験数を積み上げることができず、ベアメタルステント挿入前後の偽腔血流の低下は確認出来たが、偽腔圧の変化等の他の臨床的パ

ラメータの変化・有意性を確認することが出来なかった。今後、実験件数を増やすことでデータの蓄積を行う必要があること、さらには粘性を考慮した液体下や実際の血液充填された回路での実験を考慮するなどより臨床に近似したモデルの作製などの改良点が必要であること、実際に頚部分枝を含んだ領域への挿入を行うことでのベアメタルステントの有効性を確認することなど課題はまだある。oBMS を臨床現場で使用するためには安全性や遠隔成績等についても評価する必要がある。今後、本研究で得られた結果をもとに生体へ oBMS を挿入して有効性を確認し、臨床応用することが出来れば、超高齢者、ハイリスク患者の上行弓部大動脈、腹部分枝領域の解離病変を低侵襲に治療できる可能性があると考えられた。

結論

oBMS 留置は大動脈解離病変の形態だけでなく、流体力学的バランスを変化させる。これらの変化は生体内において大動脈解離の治癒に必要な偽腔内血流鬱滞と続発する血栓化を誘導する条件となる可能性があり、今後さらなる検証を要する。ex-vivo モデルは再現性がありステントの治療効果判定に有用である可能性がある。さらに in-vivo モデルでの研究により大動脈解離の治療に必要な血行力学的因子、条件をシミュレーションすることで臨床応用への発展が期待できる。

謝辞

本研究全般にわたり、ご指導ご助言いただきました新潟大学呼吸循環外科学分野土田正則教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科　先進血管病・塞栓症治療・予防講座榛沢和彦教授、元新潟大学医歯学総合病院心臓血管外科講師・新潟市民病院心臓血管外科青木賢治部長、新潟大学呼吸循環外科学分野岡本竹司講師、マッコーリー大学医学部生物医学科 Itsu Sen 教授、東北大学加齢医学研究所 非臨床試験推進分野白石泰之准教授に深謝申し上げます。

参考文献

1. 2020 年改訂版大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン, https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/07/JCS2020_Ogino.pdf
2. Zhang H, Li M, Jin W, Wang Z: Endoluminal and surgical treatment for the management of Stanford Type A aortic dissection. Eur J Cardiothorac Surg. Oct; 26(4): 857-859, 2004.
3. Ihnken K, Sze D, Dake M, Fleischmann D, van der Starre P, Robbins R: Successful treatment of a Stanford type A dissection by percutaneous placement of a covered stent graft in the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg. Jun; 127(6): 1808-1810, 2004.

4. Aoki K, Okamoto T, Sato H, Namura O, Onishi R, Hanzawa K, Tsuchida M: Endovascular Repair for Acute Phase of Retrograde Type A Aortic Dissection with an Entry in the Descending Aorta. Kyobu Geka. Apr; 69(4): 276-281, 2016.
5. Nienaber CA, Kische S, Zeller T, Rehders TC, Schneider H, Lorenzen B, Bünger C, Ince H: Provisional extension to induce complete attachment after stent-graft placement in type B aortic dissection: the PETTICOAT concept. Journal of Endovascular Therapy. 13(6): 738-746, 2006.
6. Rong D, Ge Y, Liu J, Liu X, Guo W: Combined proximal descending aortic endografting plus distal bare metal stenting (PETTICOAT technique) versus conventional proximal descending aortic stent graft repair for complicated type B aortic dissections. Cochrane Database Syst Rev. Oct; 30(10): CD013149, 2019.
7. Duerig, TW, Pelton AR, Stöckel D: The utility of superelasticity in medicine. Biomed Mater Eng. 6(4): 255–266, 1996.
8. Duda SH, Wiskirchen J, Tepe G, Bitzer M, Kaulich, TW, Stoeckel D, Claussen CD: Physical properties of endovascular stents: an experimental comparison. J Vasc Interv Radiol. May; 11(5): 645–654, 2000.
9. Morris L, Stefanov F, Hynes N, Diethrich EB, Sultan S: An Experimental Evaluation of Device/Arterial Wall Compliance Mismatch for Four Stent-Graft Devices and a Multi-layer Flow Modulator Device for the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg. Jan; 51(1): 44-55, 2016.
10. Qing KX, Chan YC, Lau SF, Yiu WK, Ting ACW, Cheng SWK: Ex-vivo haemodynamic models for the study of Stanford type B aortic dissection in isolated porcine aorta. Eur J Vasc Endovasc Surg. Oct; 44(4): 399-405, 2012.
11. Qing KX, Chan YC, Ting ACW, Cheng AWK: Persistent Intraluminal Pressure After Endovascular Stent Grafting for Type B Aortic Dissection. Eur J Vasc Endovasc Surg. May; 51(5): 656-663, 2016.
12. Tsai TT, Schlicht MS, Khanafer K, Bull JL, Valassis DT, Williams DM, Berguer R, Eagle KA: Tear size and location impacts false lumen pressure in an ex vivo model of chronic type B aortic dissection. J Vasc Surg. Apr; 47(4): 844-851, 2008.
13. Chung JW, Elkins C, Sakai T, Kato N, Vestring T, Semba CP, Slonim SM, Dake MD: True-lumen collapse in aortic dissection: part I. Evaluation of treatment methods in phantoms with pulsatile flow. Radiology. Jan; 214(1): 87-98, 2000.

14. Chung JW, Elkins C, Sakai T, Kato N, Vestring T, Semba CP, Slonim SM, Dake MD: True-lumen collapse in aortic dissection: part II. Evaluation of treatment methods in phantoms with pulsatile flow. Radiology. Jan; 214(1): 99-106, 2000.
15. Zimpfer D, Schima H, Czerny M, Kasimir MT, Sandner S, Seebacher G, Losert U, Simon P, Grimm M, Wolner E, Ehrlich M: Experimental stent-graft treatment of ascending aortic dissection. Ann Thorac Surg. Feb; 85(2): 470-473, 2008.
16. Dziodzio T, Juraszek A, Reineke D, Jenni H, Zermatten E, Zimpfer D, Stoiber M, Scheikl V, Schima H, Grimm M, Czerny M: Experimental acute type B aortic dissection: different sites of primary entry tears cause different ways of propagation. Ann Thorac Surg. Mar; 91(3): 724-727, 2011.
17. Carney WI Jr, Rheinlander HF, Cleveland RJ: Control of acute aortic dissection. Surgery. Jul; 78(1): 114-120, 1975.
18. Razavi MK, Nishimura E, Slonim S, Zeigler W, Kee S, Witherall HL, Semba CP, Dake MD: Percutaneous creation of acute type-B aortic dissection: an experimental model for endoluminal therapy. J Vasc Interv Radiol. Jul-Aug; 9(4): 626-632, 1998.
19. Fujii H, Tanigawa N, Okuda Y, Komemushi A, Sawada S, Imamura H: Creation of aortic dissection model in swine. Jpn Circ J. Sep; 64(9): 736-737, 2000.
20. Terai H, Tamura N, Yuasa S, Nakamura T, Shimizu Y, Komeda M: An experimental model of Stanford type B aortic dissection. J Vasc Interv Radiol. Apr; 16(4): 515-519, 2005.
21. Tang J, Wang Y, Hang W, Fu W, Jing Z: Controllable and uncontrollable Stanford type B aortic dissection in canine models. Eur Surg Res. 44(3-4): 179-184, 2010.
22. Okuno T, Yamaguchi M, Okada T, Takahashi T, Sakamoto N, Ueshima E, Sugimura K, Sugimoto K: Endovascular creation of aortic dissection in a swine model with technical considerations. J Vasc Surg. May; 55(5): 1410-1418, 2012.
23. Moon MR, Dake MD, Pelc LR, Liddell R, Castro LJ, Mitchell RS, Miller DC: Intravascular stenting of acute experimental type B dissections. J Surg Res. Apr; 54(4): 381-388, 1993.
24. Kato N, Hirano T, Takeda K, Nakagawa T, Mizumoto T, Yuasa H: Treatment of acute aortic dissections with expandable metallic stents: experimental study. J Vasc Interv Radiol. May-Jun; 5(3): 417-423, 1994.
25. Marty-Ané CH, SerreCousiné O, Laborde JC, Costes V, Mary H, Senac JP: Use of a balloon-expandable intravascular graft in the management of type B aortic dissection in an animal model. J Vasc Interv Radiol. Jan-Feb; 6(1): 97-103, 1995.
26. 河野通裕，松崎益徳: 大血管内血流分布．血栓と循環. 7: 175-181, 1999.

27. Dong Z, Fu W, Wang Y, Wang C, Yan Z, Guo D, Xu X, Chen B: Stent graft-induced new entry after endovascular repair for Stanford type B aortic dissection. J Vasc Surg. 52: 1450-1458, 2010.

28. Yammine H, Ballast JK, Hardingv J, Madjarov JM, Nussbaum T, Arko FR: Evaluation of Dynamic Intimal Flap Movement Using IVUS in Patients with Type B Aortic Dissections Before and after TEVAR. BJSTR. 14(2): 10528-10531, 2019.

図 1: 大動脈解離モデルの CFD 解析（解離長 10 cm）

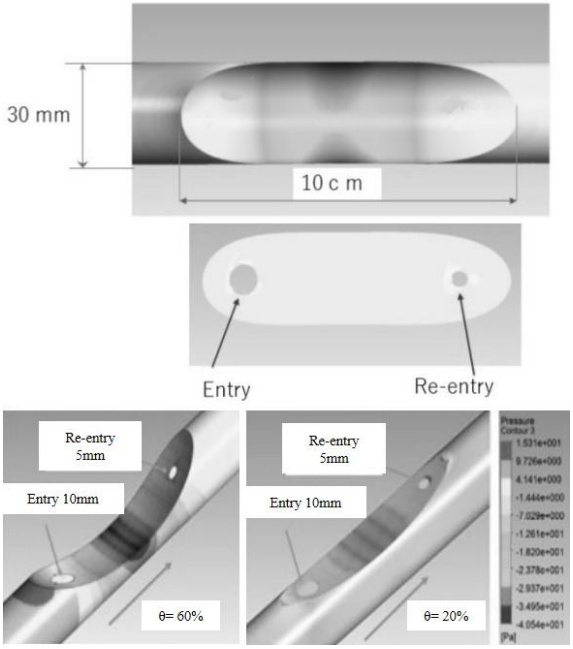


図 2-A: 拡張力の測定器、B: ベアメタルステントをテープで挟みゼロ設定時、C: 自作ベアメタルステント

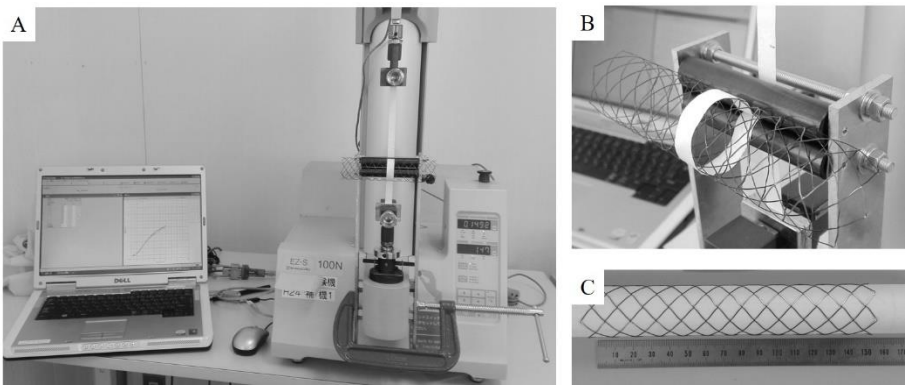


図 3: ブタ血管に解離作製

A: 中膜に水疱状に水を注入　B: 壁内貯留水を移動させ解離腔を作製　C: エントリー、リエントリーの作製

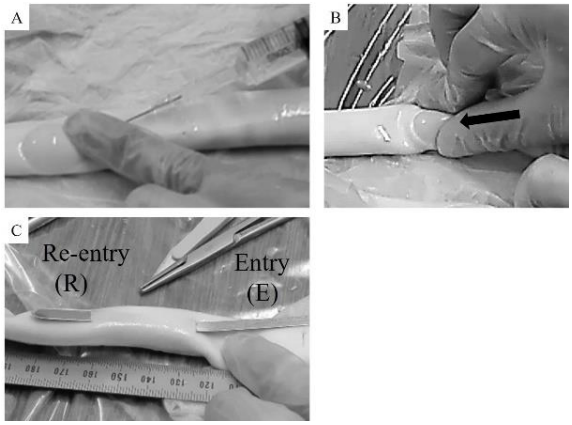


図 4: 実験回路

ニプロ VAD、ブタ解離血管を接続し、Y コネクトを用いてシースを接続しステント挿入用アクセスルートとした。

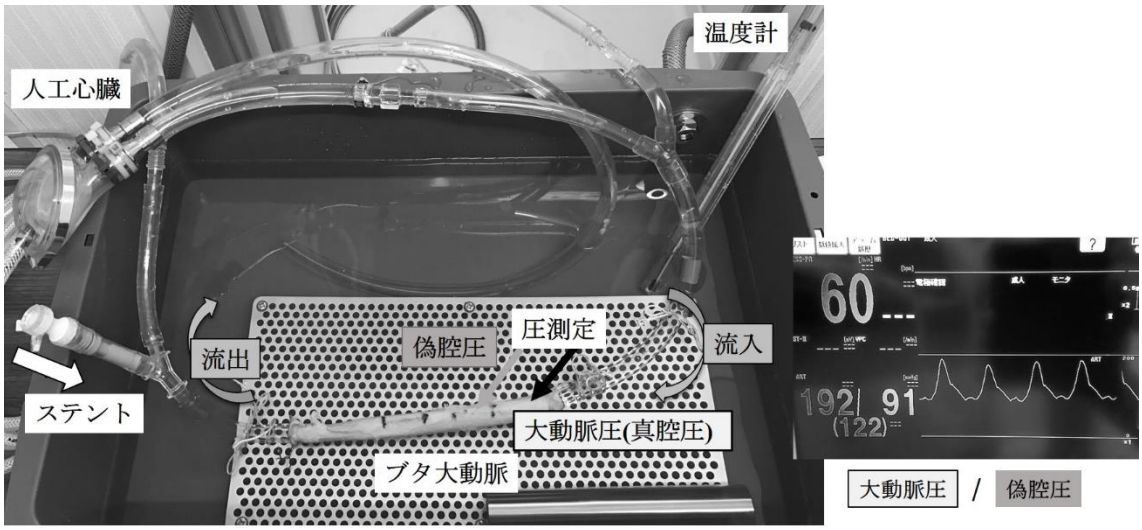
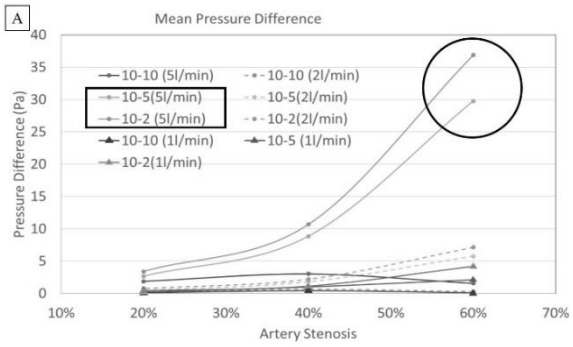
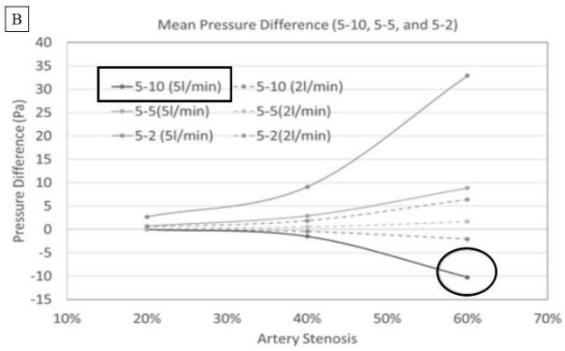


図 5: リエントリー長、流量を変化させた際の大動脈狭窄率と圧較差の関係

A: エントリー長は 10 mm に固定; E/R = 10/5, 10/2 (θ = 60%, 流量 5 L/min) のとき PD ≧30 である。



B: エントリー長は 5 mm に固定; E/R = 5/10 (θ = 60%, 流量 5 L/min)のとき PD < 0 である。



C: エントリー長は 2 mm に固定; E/R = 2/10, 2/5（θ = 60%, 流量 5 L/min）のとき PD < 0 である。

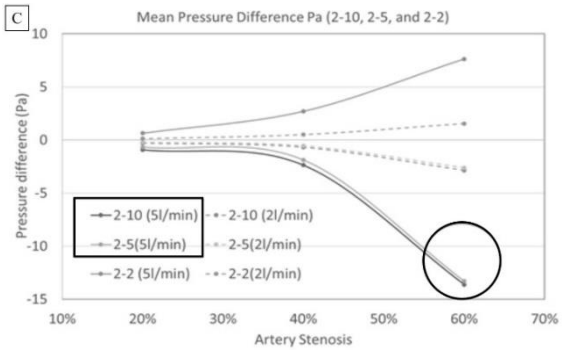


図 6: 大動脈狭窄率、解離長を変化させた際の流量と圧較差の関係（E/R = 10/5）; 解離長 10 cm と 20 cm で変化なし

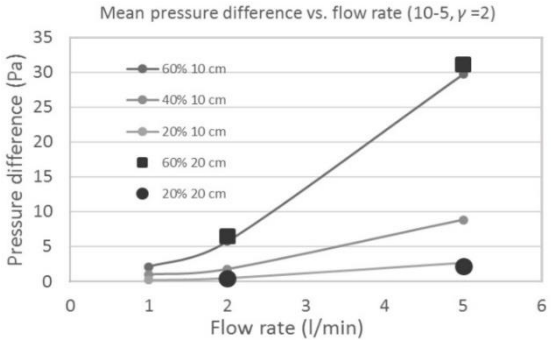
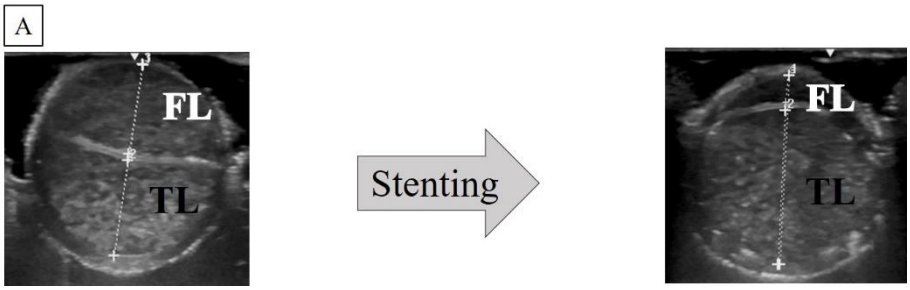


図 7:　超音波検査による解離血管の観察

A: 超音波画像による解離血管内に自作ベアメタルステント挿入による変化; ; θ = 46% → 16%と偽腔径の著明な低下を認める。



B: ドップラー速度測定による自作ベアメタルステント挿入による偽腔流速の変化; 偽腔流速 155 cm/s → 63 cm/s と著明の低下を認める。

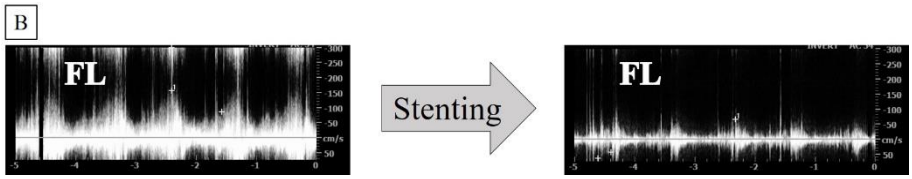


表 1: 自作ベアメタルステント挿入による変化

（流量: 平均 4.4 ± 0.3 L/min、水温: 平均 34.2 ℃、血管径: 平均 21.1 ± 2.0 mm、解離長: 平均 75 ± 14 mm、エントリー長: 平均 10.3 ± 6.2 mm、リエントリー長: 平均 13.4 ± 6.2 mm、oBMS 径: 平均 24.3 ± 3.7 mm、oBMS 長: 平均 156 ± 6.4 mm、oBMS 拡張力: 平均 1.85 ± 0.67 N/cm）

n=26	**pre**	**post**	***p* 値**
TLd (mm)	11.9 ± 2.7	16.7 ± 2.0	<0.05
FLd (mm)	8.3 ± 2.6	3.8 ± 1.7	<0.05
θ (%)	40.9 ± 8.0	17.4 ± 7.3	<0.05
TL pressure (mmHg)	123 ± 21	122 ± 17	0.59
FL pressure (mmHg)	123 ± 20	121 ± 17	0.49
PD (mmHg)	-0.3 ± 3.6	-0.6 ± 5.2	0.81
TL flow velocity (cm/s)	208.1 ± 45.2	202.8 ± 43.2	0.48
FL flow velocity (cm/s)	183.8 ± 55.5	150.9 ± 56.9	<0.05

oBMS: original bare metal stentre: oBMS 留置前, post: oBMS 留置後, TLd: true lumen diameter, FLd: false lumen diameter, θ: 大動脈狭窄率, PD: pressure difference