

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 大久保 由華
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1027 号
学位授与の日付 令和3年9月21日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 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

論文審査委員 主査 教授 猪又 孝元
副査 教授 平島 正則
副査 准教授 尾崎 和幸

博士論文の要旨

要旨

目的:

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。現在行われている AAD に対する血管内治療は、逆行性 A 型 AAD のごくわずかな症例および急性期・亜急性期の臓器灌流障害合併等の高リスクの B 型 AAD 症例に対してであるが、左鎖骨下動脈以遠のエントリーをステントグラフトにより閉鎖し偽腔血流を制御する方法である。上行弓部大動脈のエントリー閉鎖は冠動脈、弓部分枝の閉塞の危険があり現在対応できる保険適応デバイスはない。本研究では、人工血管でカバーしない骨格だけのベアメタルステント (original bare metal stent; oBMS) を作製し、大動脈解離に対して、重要臓器への分枝血流を保持したまま偽腔血流を制御する新しいコンセプトの治療効果と安全性を検証した。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を計算で推定した。CFD モデルではエントリー、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、偽腔流量を計算した。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。

方法:

CFD 解析ソフト ANSYS CFX15.0 を使用し解離血管を大動脈径 30mm、解離長 10cm に設定した。大動脈狭窄率 (θ)、流量、エントリー長 (E)、リエントリー長 (R) を変化させ、平均圧較差 (pressure difference; PD) を平均偽腔圧 (PF) と平均真腔圧 (PT) の差から計算した。続いて oBMS は 5mm 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 (RRF) を調整した。CFD の結果を元にして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。 θ 、E、R の条件を変えて拍動流下に RRF の異なる 4 種の 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、偽腔径、両腔内の流速変化を比較した。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：

CFDの結果からは、高流量で、大動脈狭窄率が大きく、 $E \geq R$ 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。

oBMSはさまざまな形状、直径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 $0.56 \sim 2.54$ N/cmで平均 1.85 ± 0.67 N/cmであった。

ex-vivoモデルはCFDの結果を元に作成し26回の実験を解析した。回路流量は平均 4.4 ± 0.3 L/min、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 $103 \pm 8\%$ に増大し、解離長は平均 75 ± 14 mmであった。Eは $30 \sim 5$ mmとしRは $20 \sim 5$ 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。 θ は平均 $41.6 \pm 12.5\%$ （最小25%、最大81%）であった。

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。oBMS留置前後で偽腔圧に有意差は認めなかった。 θ は有意に減少した（ $41 \pm 8\% \rightarrow 17 \pm 7\%$ 、 $p < 0.05$ ）。また偽腔の流速は有意に低下した（ $183.8 \pm 55.5 \rightarrow 150.9 \pm 56.9$ cm / s、 $p < 0.05$ ）。偽腔圧の高いと想定された $E \geq R$ の13例を解析すると、偽腔圧の変化はなかったが、狭窄率、偽腔流速は有意に低下した。またRRFが 1.16 N/cmのoBMSを使用した10例では狭窄率、偽腔流速は有意に低下した。

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。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。

審査結果の要旨

急性大動脈解離の低侵襲的治療としてステントグラフトが普及しているが、偽腔血流を制御する際に分枝血流の保持が担保できない欠点がある。そこで、重要臓器への分枝血流を保持したまま偽腔血流を制御する新たなコンセプトとして、人工血管でカバーしない骨格だけのベアメタルステントを作成し、解離エントリー一部を限局的に押さえることで偽腔閉塞が可能かを検証した。まず、コンピュータ流体シミュレーションを用い、大動脈および解離の形状と流量を変化させ、偽腔圧上昇の条件を導いた。次に、ex-vivoに解離を作成したブタ大動脈にこの条件を再現させ、自作のベアメタルステントをエントリー部に留置した。血管損傷はなく、内膜フラッピングが消失し、偽腔流速は有意に低下した。

ベアメタルステントの局所的留置法は、大動脈解離の治癒に必要な偽腔内血流うっ滞と続発する血栓化を誘導し、超高齢者などハイリスク患者における上行弓部大動脈、腹部分枝領域の解離病変の低侵襲治療が期待できるとともに、諸条件をシミュレーションすることでテーラーメイドな臨床応用へ発展が期待できる。