

経皮的血管内人工血管留置に関する実験的研究 膜 付きステントの大動脈壁に与える影響について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9117

経皮的血管内人工血管留置に関する実験的研究

—膜付きステントの大動脈壁に与える影響について—

金沢大学医学部放射線医学講座 (主任: 高島 力教授)

真 田 順 一 郎

経皮的血管内人工血管留置 (endovascular grafting) の臨床応用を目的とし、膜付きステント (covered stent) 留置が大動脈壁に与える影響をベア・ステント (bare stent) 留置の場合と比較して検討した。材料として、11頭の雑種成熟イヌを用い、11腹部大動脈に15個のベア・ステントを、9腹部大動脈に13個の膜付きステント (ポリウレタン膜製9個、塩化ビニル膜製3個、シリコン膜製1個) を留置し、4, 8, 12, 16, 20, 25, 40および45週後に犠牲屠殺した。検討方法として、大動脈造影像、組織標本、および屠殺直前に経動脈性に注入したシリコンゴムによる栄養血管の透徹鋳型標本を用い、1) 膜付きステント留置部の開存性、2) 大動脈壁の組織学的変化、3) 大動脈壁栄養血管の変化について検討し、ベア・ステント留置部と対比した。全経過において高開存率を呈したベア・ステント留置部に比して、膜付きステント留置部は種々の程度に狭窄ないし閉塞を呈し、その主たる原因は内腔の血栓形成と動脈壁と膜との間に生じた内膜肥厚であった。内膜肥厚の程度はベア・ステント留置部と比して有意に高度であった。大動脈径と膜付きステント径の不適合による膜の内腔側への変形成が強い部で内腔の血栓形成と内膜肥厚の発生が高度であった。大動脈壁栄養血管は動脈壁全層および新生内膜で強い増生がみられ、その程度はベア・ステントと比してより高度であった。以上の結果より、膜付きステント留置には強い血栓形成性、血管壁障害性、動脈壁栄養血管障害性がみられ、血管内膜付きステント留置に伴う問題点が明らかになった。臨床応用のためには膜の材質、ステントの構成を改良し、さらに検討を要すると考えられた。

Key words covered stent, endovascular grafting, expandable metallic stent, intimal hyperplasia, vasa vasorum

Dotter が1969年に最初にイヌの膝窩動脈に対しコイル・スプリングで作製したステントの経皮的留置を報告¹⁾して以来、様々な材質および形状の血管内ステントが開発され、臨床応用されてきた^{2)~4)}。これらの血管内ステントの主たる開発目的は閉塞性動脈疾患に対してであり、特に経皮的血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty, PTA) の効果が不十分な場合や PTA 後の内膜解離や内膜肥厚による再狭窄に対して使用される場合が多い⁵⁾⁶⁾。一方、血管内ステントを種々の素材で被覆して膜付きステント (covered stent) として、経皮的に血管内に留置し血管内人工血管として機能させる実験が行われており^{7)~12)}、一部臨床応用も進められている⁷⁾。この新しい手法が臨床的に高い治療効果をあげることが可能であれば、その応用範囲は広く、動脈瘤や偽動脈瘤の治療、動静脈瘻の閉鎖、腫瘍浸潤や外傷による血管破損の修復、血管内バイパス形成などの経皮的治療が可能となり大きな臨床的有用性が期待される⁸⁾。

現在臨床応用されている金属ステントは短期間でワイヤーが新生内膜で被覆され高い開存性を有するが、後期合併症として新生内膜の肥厚による再狭窄が問題となる¹³⁾。内膜肥厚が生じる原因にはステントを構成するワイヤーの問題、デザイン、拡張力、柔軟性、血栓性など様々な要因が関与していると考えら

れる。また、内膜肥厚の形成に血管壁の栄養血管による微小循環の障害が関与している可能性が示唆されている。すなわち、動脈壁内の酸素をはじめとする栄養供給は、外膜においては動脈壁栄養血管 (vasa vasorum) によってなされ、内膜および中膜内層は無血管で内腔からの直接の拡散によって栄養される¹⁴⁾。このような壁内の微小循環が障害されると組織間液の鬱滞、栄養障害、代謝活性の低下、低酸素、透過性亢進、内皮細胞障害から種々の脈管作働性物質のバランスの崩壊などが起こり、これらが互いに影響しあいながら内膜肥厚、中膜の変性などが惹起されると考えられている¹⁰⁾¹⁵⁾。動脈内ステント留置においては、伸展された動脈壁の栄養血管の血流が低下することにより低酸素状態が生じ、また、内膜肥厚やステントのワイヤーおよびそれに付着した血栓によりさらに動脈壁の低酸素状態が進み栄養血管の新生などの変化が生じることが実験的に示されている¹⁶⁾。

膜付きステントは血管壁内面をステントおよび膜で支持し、新しい血管腔を形成する事が目的であるが、その留置により内腔からの動脈壁への栄養あるいは酸素供給が阻害されること、あるいは膜により血栓性が高まることなどで、ベア・ステント (bare stent) に比べてさらに高度の動脈壁障害を惹起すること

平成6年12月16日受付, 平成7年2月2日受理

Abbreviations: A-M, border between the adventitia and the media; BS, bare stent; CS, covered stent; Fr, French; IM, inner media; NI, neointima; OM, outer media; PTA, percutaneous transluminal angioplasty; PU, polyurethane; SI, silicone; VC, vinyl chloride

が予想される。これらの点は臨床応用の際には極めて重要な問題となるがこれまでに十分な検討がなされていない。特に動脈壁栄養血管がこれらの外的な刺激あるいは障害に対してどのような変化を示すかを明らかにすることは、膜付きステント留置による種々の問題点の解決に重要であるが、これまでにこの点を明らかにした報告はなされていない。

今回、経皮的血管内膜付きステント留置術 (endovascular grafting) の血管壁に与える影響を検討する目的で、イヌ大動脈に膜付きステントを留置し、その大動脈壁、特にその栄養血管に与える影響をベア・ステントと比較検討したので報告する。

材料および方法

I. 実験方法

1. ステントの作製および留置手法

1) ステントの構成

i. ベア・ステント

使用した金属ステント (expandable metallic stent) はステンレス・スチール・ワイヤーにて作製した6ベンドの Gianturco タイプの Z ステントであり、1連にて使用した。ベア・ステントは3種類あり、0.010インチワイヤーを使用した10mm径・10mm長のもの (BS1)、0.010インチワイヤーを使用した13mm径・15mm長のもの (BS2)、および0.012インチワイヤーを使用した12mm径・10mm長のもの (BS3) を作製した。

ii. 膜付きステント (図1)

膜付きステントは BS1 に3種類の膜をステントの外側全体に被覆して作製した。膜の材質については、生体適合性、耐久性、可塑性、加工のしやすさ、薄膜化、および抗血栓性を考慮して以下の材質を選択した。

a. ポリウレタンゴム膜

薄膜化が可能で引き裂き強度が強い材質である。厚さ 30 μ m のシート状のポリウレタンゴム膜に液状シリコンゴムの接着剤を塗付してステントに巻つけた。ポリウレタンシートは接着剤

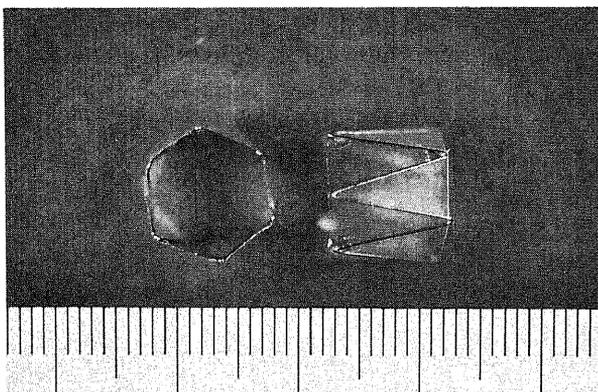


Fig.1. Construction of the polyurethane covered stent (PU-CS). PU-CS is constructed from a bare stent (BS) completely covered outside the wire framework by polyurethane membrane. Bare stent used for the base of covered stents consists of a single body Gianturco Z stent using 0.010 inch stainless steel wire, containing six bends at each end measuring 10 mm in diameter and 10 mm in length. The other two types of covered stents (silicone covered stent (SI-CS) and vinyl chloride covered stent (VC-CS)) are made in the same way.

の分だけ 30 μ m より厚くなった。膜外面はウレタンだが、内面はシリコンとなっている。

b. 塩化ビニル膜

現在フィルム状で最も薄くできるものである。厚さ 13 μ m の塩化ビニルフィルムの接合部だけに塩化ビニル系接着剤を塗付し、両端を折り返して、接着剤で結合した。両端は 13 μ m より厚くなった。ステントとフィルムは接着しなかった。

c. シリコン膜

免疫不活性で抗血栓性を考慮して液状シリコンゴムにヘパリン酸ナトリウムの粉末を混合充填し (充填量は1重量%)、材料内部からの長期にわたる徐放効果を狙った。厚さ 40~50 μ m のシート膜にシリコンゴムの接着剤を塗付してステントに巻つけた。

2) ステント留置手技

実験動物に塩酸ケタミン 50mg/kg を筋肉内注射して麻酔を行った。その後、X線透視装置に仰臥位に固定しステント留置を行った。

Seldinger 法にて大腿動脈を穿刺し、0.032インチガイドワイヤー (テルモ、東京) または 0.035インチガイドワイヤー (ハナコメディカル、東京) を大動脈内に送り、7フレンチ (French, Fr), 25cm 長のカテーテル・イントロジューサー (シースおよびダイレーターで構成) (メディキット、東京) を挿入した。同シースより逆行性に大動脈造影を行い、腎動脈下腹部大動脈内のステント留置部位を決定した。ステントを留置する際にはシースを留置目標部位よりも大動脈の近位にまで挿入しておく必要がある。ステントはまず 6.5Fr シース (メディキット) を適当な長さに切って作製したステント・ローダー (以下ローダー) に装填し、留置してある 7Fr シースの逆流防止弁よりローダーごと挿入し、次いで 6.5Fr ダイレーター (メディキット) の先端を鈍にしたステント・プッシャー (以下プッシャー) にてローダー内のステントのみを 7Fr シース内に押し出し、そして、プッシャーを 7Fr のものに交換し、留置目標部位までステントをプッシャーにてシース内を進めた。ステントが目標部位に到達したならば、プッシャーを固定したまま、シースを手前に引くことによりステントを大動脈内に解放・留置した。同様の手順で腎動脈下腹部大動脈に 2~3 個のステントを留置した。膜付きステントの留置の際にはシース内での滑りをよくするためにステントにシリコンオイルを塗付してからローダーに装填して使用した。留置直後に再び大動脈造影を行い、シースを抜去し圧迫止血を施しステント留置手技を終了した。以後、経過観察を行ったがこの間抗凝固療法や抗血小板療法は行わなかった。

2. 組織標本および透徹鋳型標本の作製方法

屠殺直前に大腿動静脈に各々 5Fr シースを挿入して、動脈側シースより大動脈造影を施行した。静脈側のシースはドレナージ用とした。ヘパリン 5,000 単位を注入した後に犠牲屠殺した。屠殺後開腹して、ステント留置部より近位の大動脈および下大静脈、両側内外腸骨動静脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動静脈を絹糸にて結紮した。大腿動脈ルートからヘパリン加生食を 150mmHg にて灌流し完全に脱血した後にシリコンゴムである Microfil (Flow Tek Inc., Boulder, Colorado, USA) を手圧にて、大腿静脈ルートから Microfil が流出するまで注入した。その後、大動脈を摘出し、4℃で24時間保存し、Microfil を硬化させた。Microfil が硬化した後で、標本を長軸方向に開き、左

右2分割し組織標本用と透徹鋳型標本用とした。前者は10%中性緩衝ホルマリン液 (pH7.4, 和光, 大阪) で固定後, 動脈壁の横断面が出るように切り出しを行いパラフィン包埋して, 厚さ2~3 μ mの組織標本作製し, ヘマトキシリン・エオジン染色およびエラスチカ・ワンギーソン染色を行い光学顕微鏡による観察を行った。後者は25%, 50%, 75%, 95%および純エタノールにそれぞれ24時間ずつ浸して脱水を行い, 次いでサリチル酸メチル (和光) に浸して透徹化し, 実体顕微鏡 SZH-10 (オリンパス, 東京) を用い観察した。さらに透徹標本から約1mm厚の連続横断切片を作製し動脈壁の横断面での観察も行った。

II. 実験対象

雑種成熟イヌ合計11頭を用いた。体重は8~13.5kg, 平均9.3kg。

ステント留置から4, 8, 12, 16, 20, 25, 40, 45週後に, 各々2, 1, 2, 2, 1, 1, 1, 1頭をペントバルビタールの静脈内大量投与により犠牲屠殺した。

ベア・ステントは全例に1~3個留置し, BS1を8大動脈に8個留置, BS2を2大動脈に4個留置, BS3を1大動脈に3個留置した。合計11大動脈に15個のベア・ステントを留置した (表1)。

膜付きステントは16週後に屠殺した2頭を除き9頭に1~2個留置した。その内訳は, ポリウレタン膜のものを9頭全例に, 塩化ビニル膜のものを25, 40, 45週後に屠殺した3頭に留置し, シリコン膜のものは20週後に屠殺した1頭に留置した。合計9大動脈に13個の膜付きステントを留置した (表1)。

III. 検討項目および検討方法

検討項目として, ステント留置の際最も問題となるステント留置部の開存性, 開存性とも関連が予想される内膜肥厚を含めたステント留置部の大動脈壁の組織学的変化, および本実験の主眼であるステント留置部の大動脈壁栄養血管の変化を以下の方法で検討した。

1. ステント留置部の開存性

ステント留置直後および屠殺直前の大動脈造影から正常大動脈内径およびステント留置部内径を実測し, その比より開存率を計算し, ベア・ステントおよび膜付きステントそれぞれの留置部の開存率を検討した。

2. 大動脈壁の組織学的変化

1) 各組織切片において新生内膜の面積を測定し, 標本の周長 (L) で除した値を平均内膜厚 (mean intimal thickness) とし, ベア・ステント留置部, 膜付きステント留置部で比較検討した。

2) 大動脈壁各層における変化を組織標本を用い光学顕微鏡にて観察した。

3. 大動脈壁栄養血管の変化

1) 栄養血管の壁内密度の検討

動脈壁栄養血管の壁内密度の計量を Okuyama ら¹⁷⁾の方法で行った。栄養血管数の計測にあたっては組織標本の大動脈壁各層を光学顕微鏡下で200~400倍で観察し, 内部に Microfil の粒子が確認できるもの, および Microfil が認められなくても明らかに血管であると思われるもののみを計測の対象とし, 動静脈の区別なく数え, 標本の周長 (L) で除して単位周長 (1mm) あたりの栄養血管の数 (密度) N_L (数/mm) を計算した。 N_L は, 動脈壁を拡げての単位面積に含まれる栄養血管の総長 L_A (長さ密度) に比例する量であり, $L_A = (\pi/2) N_L$ (mm/mm²) の関係が幾何確率 (ステレオロジー) により算出され, N_L は栄養血管の発達度を表現するものであるといえる¹⁸⁾。計測部位に関しては, 中膜の平滑筋細胞が比較的粗である領域を中膜外層 (outer media, OM) とし, 平滑筋細胞と弾性線維が密になっている部分を中膜内層 (inner media, IM) とした。中膜最外層と外膜との境界領域を外膜中膜境界域 (border between the adventitia and the media, A-M) とした。新生内膜 (neointima, NI) に関しては内弾性板より内腔側に存在する領域を対象とした。膜付きステントにおいては膜と動脈壁間に生じた新生内膜のみを対象とした。外膜は周囲結合織になだらかに移行しており, その境界を明確にすることは困難であり, また組織標本作製時に脱落が多く今回の検討からは除外した。ここでは, ベア・ステント留置部および膜付きステント留置部の外膜中膜境界域および中膜外層における L_A の計測値をそれぞれ同一個体の正常部と比較しその比をとり増生率として表2の方法でスコア化して経時的変化を検討した。また, 中膜内層および新生内膜における栄養血管の増生度の評価については, 正常動脈壁のそれに対応する中膜内層や内膜には栄養血管分布はみられなかったため, ベア・ステント留置部および膜付きステント留置部それぞれの

Table 1. Types of stents placed in the abdominal aorta and the period after stent placement

Dog number.	Types of stents	Weeks after stent placement
1	BS1, PU-CS	4
2	BS1, PU-CS	4
3	BS1, PU-CS	8
4	BS1, PU-CS	12
5	BS2, PU-CS	12
6	Three BS2s	16
7	Three BS3s	16
8	BS1, PU-CS, SI-CS	20
9	BS1, PU-CS, VC-CS	25
10	BS1, PU-CS, VC-CS	40
11	BS1, PU-CS, VC-CS	45

BS, bare stent; PU-CS, polyurethane covered stent; SI-CS, silicone covered stent; VC-CS, vinyl chloride covered stent.

L_A の計測値を直接表2の方法でスコア化して経時的变化を検討した。

2) 透徹鋳型標本による動脈壁栄養血管の変化の評価。

ベア・ステント留置部および膜付きステント留置部における栄養血管の分布状態を同一個体の正常部と比較して、その形態的变化を透徹鋳型標本を用い経時的に検討した。

成 績

I. ステント留置部の開存性 (表3)

1頭で屠殺直前の大動脈造影がえられなかったため、それ以外の14頭でのステント留置直後および屠殺直前の大動脈造影像を検討の対象とした。

1. ベア・ステント (図2)

BS1~BS3の3種類のベア・ステント間で開存率に明らかな差を認めず、また異種のベア・ステントを同時期には比較できなかったためベア・ステント留置部すべてを一括して対象として検討した。

ステント留置直後の平均開存率は $99.7 \pm 4.48\%$ ($n=14$) であった。4大動脈5ステントで開存率が100%を越えていた。屠殺直前の平均開存率は $93.0 \pm 6.91\%$ ($n=12$) であった。2大動脈3ステントで開存率が100%を越えていた。16週後に屠殺した1例1ステントで経過により開存率が約6%増加した。他はすべて経過により開存率の低下がみられたが、閉塞例はなかった。経過期間と開存率との間には特に関連はみられなかった。

Table 2. Scoring systems for proliferation of vasa vasorum

Grade	Proliferation ratio	Mean length density
0		$L = 0$
1	$0 < R \leq 1$	$0 < L \leq 1$
2	$1 < R \leq 2$	$1 < L \leq 2$
3	$2 < R \leq 3$	$2 < L \leq 3$
4	$3 < R \leq 5$	$3 < L \leq 5$
5	$5 < R \leq 10$	$5 < L \leq 10$
6	$R > 10$	$L > 10$

Proliferation ratio (R)= $L_A(A-M)$ or $L_A(OM)$ at the site of stent placement/ $L_A(A-M)$ or $L_A(OM)$ at the normal aortic wall. Mean length density (L)= $L_A(IM)$ or $L_A(NI)$.

L_A =the length density of the vasa vasorum situated in a unit area of aortic wall, according to the formula $L_A = (\pi/2) N_L$. N_L =the number of vasa vasorum situated in a each layer of aortic wall per unit of perimeter length.

A-M, in the border between the adventitia and the media; OM, in the outer media; IM, in the inner media; NI, in the neointima.

2. 膜付きステント (図2)

留置した全膜付きステントのなかでシリコン膜製のものは1個のみであり、他種類のステントとの比較検討は困難であり、また、ポリウレタン膜製および塩化ビニル膜製のものの間でも明らかな差を認めがたかったので全ての膜付きステントを一括して検討対象とした。

ステント留置直後の平均開存率は $97.8 \pm 9.55\%$ ($n=13$) であった。5大動脈6ステントで開存率が100%を越えていた。その内訳はポリウレタン膜製が4例、シリコン膜製および塩化ビニル膜製がそれぞれ1例ずつであった。屠殺直前の平均開存率は $25.1 \pm 21.9\%$ ($n=13$) であった。完全閉塞は3大動脈5ステントでみられ、その内訳はポリウレタン膜製が3例 (12, 25, 40週)、塩化ビニル膜製が2例 (25, 40週) であった。ポリウレタン膜付きステントのみでは屠殺直前の平均開存率は $28.0 \pm 21.9\%$ ($n=9$) であり、その中で、40週後に屠殺した例では64.9%と膜付きステント中最高の開存率を示した。経過期間中に開存率が増加した例はなく、また、経過期間と開存率との間には特に関連はみられなかった。

II. 大動脈壁の組織学的変化

1. 内膜肥厚の程度 (表4)

1) ベア・ステント留置部

BS2 および BS3 は留置個数が少なく、また留置から屠殺ま

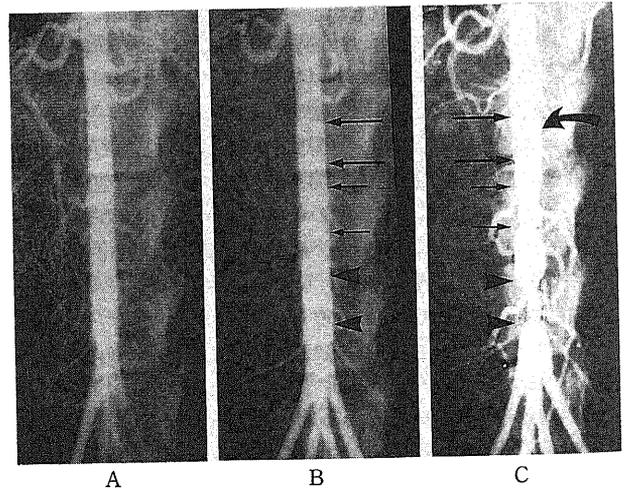


Fig. 2. Aortogram obtained before (A), immediately after (B) and 40 weeks after (C) three stent placement (from upper stent, BS (between large arrows), PU-CS (between small arrows) and VC-CS (between arrowheads)) in dog 10. (B) Aortogram shows good patency of the stented segment. (C) Slight intimal thickening over the stent is evident at the site of bare stent placement (curved arrow). Moderate luminal narrowing, due to intimal hyperplasia and thrombus, is evident at both sites of the covered stent placement.

Table 3. Results of mean patency rate at all sites of bare or covered stent placement

Type of stent	Mean patency rate (%)	
	Immediately after stent placement	Just before resection
Bare	99.7 ± 4.48 (14)	93.0 ± 6.91 (12)
Covered	97.8 ± 9.55 (13)	25.1 ± 21.9 (13)

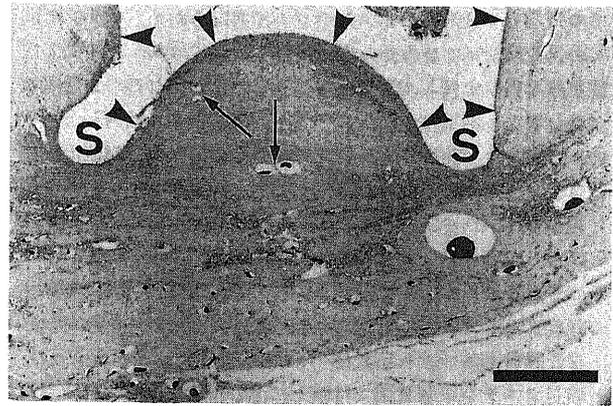
Values are mean \pm SD. Numbers in parentheses are number of stents.

Table 4. Results of mean intimal thickness at all sites of bare or covered stent placement

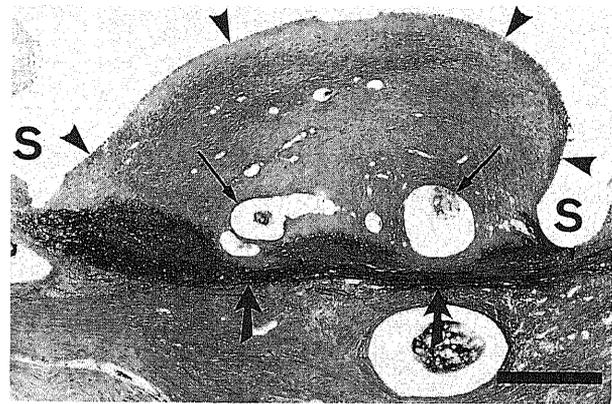
Type of stent	Mean intimal thickness (mm)
Bare	0.170±0.0485(14)
Covered	0.306±0.136 (13)

Values are mean±SD. Numbers in parentheses are number of stents.

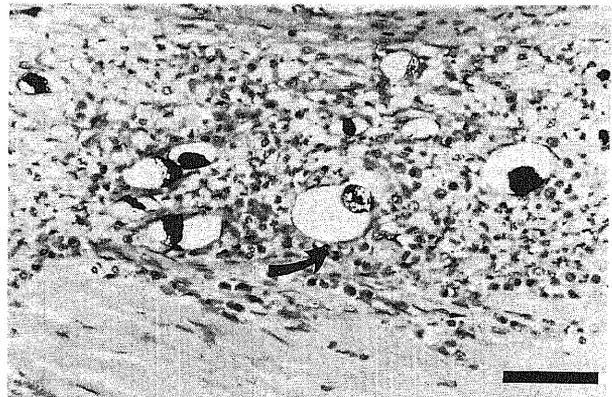
* P<0.05.



A



B



C

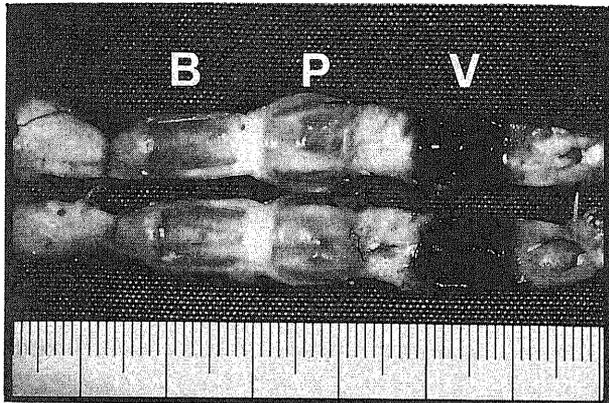


Fig. 3. Photograph of longitudinally bisected infrarenal abdominal aorta obtained 40 weeks after placement of the stents in dog 10. A thin, translucent layer of neointima completely covers the bare stent (B). No mural thrombus is observed. A thick organized thrombus over the inner surface of the PU-CS is seen (P). At the site of VC-CS, gross red thrombus is observed and the stented lumen is moderately stenotic (V).

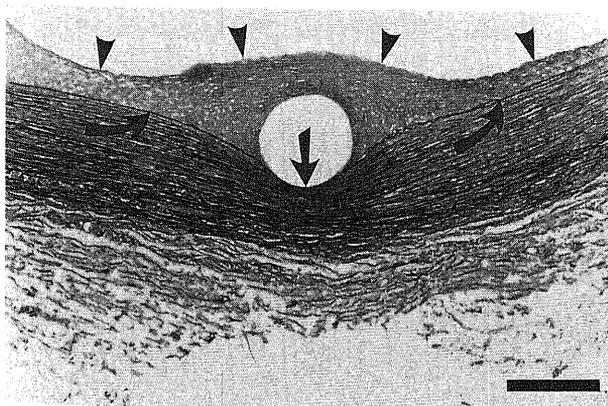


Fig. 4. Photomicrograph of cross section of abdominal aorta obtained 12 weeks after the bare stent placement. Moderate intimal hyperplasia made up of smooth muscle cells covers the stent wire (arrowheads). Some medial atrophy is seen at the site of contact with the stent wire (straight arrow). The internal elastic lamina (curved arrow) appears intact. (Elastica van Gieson stain) Bar=250 μ m.

Fig. 5. Photomicrograph of cross section of abdominal aorta obtained 12 weeks after the covered stent placement. (A, B) Marked atrophy of whole media and decreased volume of elastic fibers are seen (large arrows). Folded membrane of the covered stent makes a longitudinal peak between the stent wires toward the lumen. This interspace is filled by the neointima (arrowheads) that has some recanalizations (small arrows). The internal elastic lamina is disrupted. (C) At the luminal thrombus, inflammatory cell infiltrates and developed vascular recanalizations (arrow) are more prominent. (A and C, Hematoxylin and eosin stain; B, Elastica van Gieson stain) S=spaces corresponding to stent wires (after removal of the stent wire and the membrane). Bars=600 μ m (in A and B) and 50 μ m (in C).

での時期も3種類のベア・ステントで異なるため、ステント間での比較検討はできなかった。今回の実験ではステント間で内膜肥厚の程度に関して顕著な差はみられなかったので3種類のステントを一括してベア・ステント留置群として検討した。1個のステントで組織標本作製時に内膜の脱落が多く14個のベア・ステントを対象とした。

全経過においてベア・ステント留置部では平均内膜厚は $0.170 \pm 0.0485 \text{ mm}$ ($n=14$)であった。ステント間で内膜厚にばらつきはあるものの16~25週までは内膜肥厚が経時的に増加する傾向にあった。40~45週では内膜肥厚の減少がみられた。

2) 膜付きステント留置部

膜付きステント留置部では膜上に生じた新生内膜は組織標本作製時に脱落することが多く正確な計測が不可能だったため、膜下に生じた新生内膜のみを計測の対象とした。また、膜付きステント留置部の新生内膜厚はステントの留置状態、すなわち膜の大動脈壁への密着性に大きく左右されると考えられたので、3種類の膜付きステント間での比較は意味がなく、ここでは全留置膜付きステントを一括して検討し、ベア・ステントと比較した。

3種類の膜付きステントを含め、全経過において平均内膜厚

は $0.306 \pm 0.136 \text{ mm}$ ($n=13$)であった。ベア・ステント群と比較して内膜肥厚は有意に高かった(2標本t検定, $P < 0.05$)。内膜肥厚の程度は経時的には一定の変化を示さなかった。ステント・ワイヤーが接触する部分には強い内膜肥厚は来たさなかったが、膜の弛みが大きく内腔側へ襞を形成する例ほど内膜肥厚の程度が高くなる傾向にあった。

2. 組織学的所見

1) ベア・ステント留置部

3種類のベア・ステントのワイヤー径やステントの大きさの形状の差による留置部位の動脈壁の変化に明確な差はみられなかった。

ステント・ワイヤーは4週ですでに平滑筋細胞を主とする新生内膜により完全に被覆されており、全経過を通じて血管内腔面は平滑で血栓の付着はみられなかった(図3)。中膜は初期よりステント・ワイヤーと接触する部分で軽度の萎縮を認めた(図4)。経過とともに中膜萎縮の程度は中膜全体に及び、平滑筋細胞の消失が目立つようになった。45週では中膜の厚さは正常の約50%となった。経過中に内弾性板には異常が見られなかった。また、炎症細胞浸潤もなかった。

2) 膜付きステント留置部

3種類の膜付きステントでは膜の材質の差による留置部位の動脈壁の変化に明確な差はみられなかった。

ステント・ワイヤーが接触する部分には強い内膜肥厚は来たさなかったが、ワイヤー間で膜が内腔側に凸になり動脈壁と膜の間隙を埋めるように平滑筋細胞を主体とする新生内膜および赤色血栓・フィブリン形成がみられた(図5A, B)。経過とともに血栓やフィブリンの割合が少なくなり、平滑筋細胞を主体とする新生内膜に置き換わっていった。一方、膜の大動脈壁との密着性が高い例では膜と動脈壁間に生じた内膜肥厚は比較的少なかった(図6)。血管内腔は種々の程度に狭窄もしくは閉塞していたが、その主たる原因は内腔の血栓形成であった。膜上に付着した血栓量は様々で、器質化の程度も一定ではないが基本的には赤色血栓とフィブリンよりなり、種々の程度の炎症細胞浸潤と再疎通による毛細血管網を認めた(図5C)。炎症細胞浸潤は内膜肥厚部にもみられることが多かった。炎症細胞はリンパ

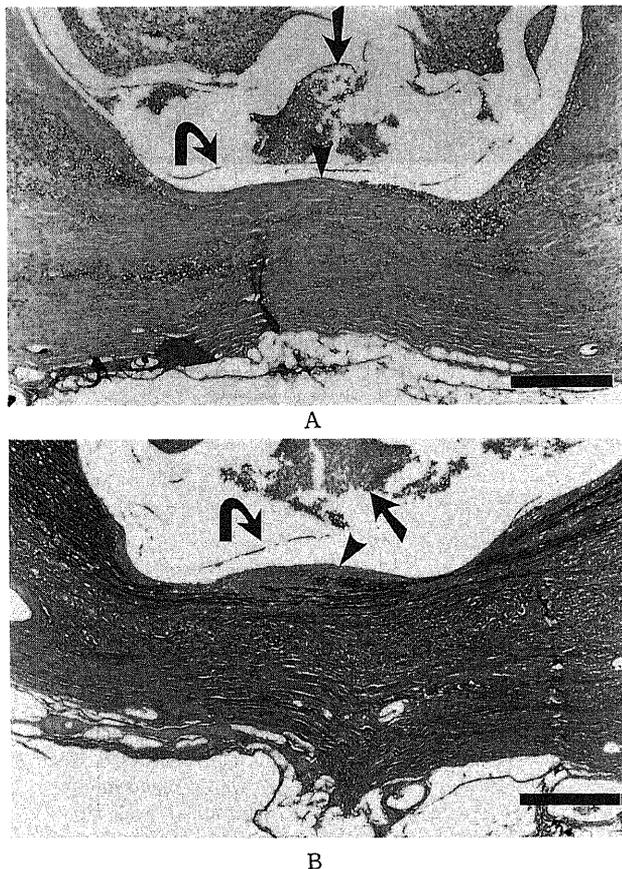


Fig. 6. Photomicrograph of cross section of abdominal aorta obtained 40 weeks after the covered stent placement. (A, B) Marked atrophy of the entire media and disappearance of the internal elastic lamina are seen. Intraluminal thrombus is also seen (arrow). (A, Hematoxylin and eosin stain; B, Elastic van Gieson stain) Curved arrow indicates the membrane of the covered stent. Stent wires were removed. Bars=300 μm .

Table 5. Results of mean length density of vasa vasorum of normal aorta

Weeks after stent placement	Dog number	Mean L_v (mm/mm ²)	
		A-M	OM
4	1	7.60 ± 1.96	3.55 ± 1.59
4	2	4.51 ± 1.65	0.55 ± 0.29
8	3	2.82 ± 0.46	0.29 ± 0.32
12	4	9.73 ± 4.75	1.88 ± 0.85
12	5	6.18 ± 2.95	0.48 ± 0.36
16	6	1.03 ± 0.16	ND
16	7	10.05 ± 3.68	1.57 ± 1.13
20	8	7.34 ± 2.06	0.72 ± 0.41
25	9	1.44 ± 0.36	0.24 ± 0.08
40	10	3.81 ± 0.74	1.52 ± 0.16
45	11	2.80 ± 0.50	ND

Values are mean \pm SD. ND, not detectable.

A-M, in the border between the adventitia and the media; OM, in the outer media.

球と形質細胞が主体で好酸球も散見された。好中球はほとんどみられなかった。40~45週では内腔の血栓はほとんどが器質化して、膠原線維が豊富にみられた。中膜萎縮は初期ではベア・ステントと同様にワイヤーの接触部のみであったが経過とともに平滑筋細胞の消失が多くなり全体に萎縮が進み、40~45週では正常な平滑筋細胞はほとんどみられなくなり、中膜全体が著明に萎縮して、膠原線維に置き換わっていた(図6)。内弾性板の消失は、平滑筋細胞が消失し中膜萎縮が強いところでみられる傾向にあった。内膜肥厚・中膜萎縮・内弾性板の消失・炎症細胞浸潤の所見はいずれもベア・ステントと比較して、膜付きステントで高度であった。

Ⅲ. 大動脈壁栄養血管の変化

1. 栄養血管の壁内密度(長さ密度)の検討

1) 正常大動脈壁(表5)

正常大動脈壁における各層の栄養血管の長さ密度は、外膜中膜境界域では $5.39 \pm 3.74 \text{ mm/mm}^2$ 、中膜外層では $1.04 \pm 1.33 \text{ mm/mm}^2$ であった。中膜内層および正常内膜には栄養血管の存在は指摘できなかった。中膜外層の栄養血管は同領域の比較的浅い部分に存在しており、中膜内層近傍にみられるものは少なかった。

2) ベア・ステント留置部(表6, 7)

3種類のベア・ステントのワイヤー径やステントの大きさの形状の差による留置部位の栄養血管の長さ密度に明確な差はみられなかったため、全留置ベア・ステントを一括して対象とした。

ベア・ステント留置部において全経過を通じての各層の栄養

Table 6. Results of mean length density of vasa vasorum at the site of bare stent placement

Weeks after stent placement	Dog number	Mean $L_v(\text{mm/mm}^2)$			
		A-M	OM	IM	NI
4	1	4.76±0.00	2.78±0.00	ND	ND
4	2	7.55±1.46	0.85±0.16	ND	ND
8	3	10.70±2.35	5.83±2.20	ND	ND
12	4	4.70±0.36	2.53±1.62	0.11±0.08	0.06±0.08
12	5	14.96±2.73	5.52±2.38	0.04±0.08	1.49±0.81
16	6	10.38±2.96	5.28±1.95	ND	5.49±3.96
16	6	12.21±3.99	3.99±1.57	0.19±0.12	6.31±2.37
16	7	6.04±3.87	0.85±0.83	0.05±0.07	0.20±0.14
16	7	8.41±1.82	2.48±2.62	0.05±0.07	2.98±0.56
20	8	5.06±1.66	4.17±0.98	ND	0.53±0.46
25	9	3.78±0.55	0.22±0.17	ND	1.37±0.39
40	10	2.12±0.38	0.07±0.07	ND	0.07±0.07
45	11	2.00±0.20	ND	ND	ND

Values are mean±SD. ND, not detectable.

A-M, in the border between the adventitia and the media; OM, in the outer media; IM, in the inner media; NI, in the neointima.

Table 7. Proliferation score of vasa vasorum at the site of bare stent placement

Weeks after stent placement	Dog number	Score of proliferation of vasa vasorum			
		A-M*	OM*	IM*	NI*
4	1	1	1	0	0
4	2	2	2	0	0
8	3	4	6	0	0
12	4	1	2	1	1
12	5	3	6	1	2
16	6	6	—	0	5
16	6	6	—	1	5
16	7	1	1	1	1
16	7	1	2	1	3
20	8	1	5	0	1
25	9	3	1	0	2
40	10	1	1	0	1
45	11	1	—	0	0

*, according to the score of proliferation ratio. †, according to the score of mean length density.

Scoring systems described in table 2. —, impossible to calculate.

A-M, in the border between the adventitia and the media; OM, in the outer media; IM, in the inner media; NI, in the neointima.

血管の平均長さ密度は外膜中膜境界域では $7.85 \pm 4.77 \text{ mm/mm}^2$ 、中膜外層では $2.84 \pm 2.63 \text{ mm/mm}^2$ 、中膜内層では $0.04 \pm 0.09 \text{ mm/mm}^2$ 、新生内膜部では $1.56 \pm 2.47 \text{ mm/mm}^2$ であった。

同一個体の正常長さ密度との比較においては外膜中膜境界域ではステント留置後4~16週で次第に増加する傾向がみられ、以後は減少し、40~45週後では長さ密度に関してはほぼ基礎状態に戻った。中膜外層においても外層中膜境界域での変化と同様な傾向を呈し、40週後ではほぼ基礎状態に復帰した。中膜内層においてはステント留置初期には栄養血管の出現はみられなかったが、12~16週の間で、わずかであるが栄養血管の新生が

指摘された。しかし、その後の経過期間では全くみられなかった。新生内膜内には中膜内層に栄養血管が出現したのと同時期に血管分布がみられるようになった。これらの血管はステント・ワイヤーの近傍に多く出現する傾向にあった。新生内膜内の血管分布は経過とともに増加し、16週後で最高となり ($6.31 \pm 2.37 \text{ mm/mm}^2$)、以後は減少し、45週後では指摘できなかった。

外膜中膜境界域および中膜外層の栄養血管の長さ密度に関しては、正常部と比較して有意差が認められた (2標本 t 検定, $P < 0.05$)。

3) 膜付きステント留置部 (表 8, 9)

Table 8. Results of mean length density of vasa vasorum at the site of covered stent placement

Weeks after stent placement	Dog number	Type of membrane	Mean L_A (mm/mm ²)			
			A-M	OM	IM	NI
4	1	PU	11.99 ± 3.70	8.00 ± 3.50	ND	2.29 ± 0.17
4	2	PU	13.85 ± 0.00	9.90 ± 0.00	ND	ND
8	3	PU	6.00 ± 0.09	3.04 ± 0.01	ND	2.13 ± 0.91
12	4	PU	11.56 ± 0.27	4.80 ± 0.66	1.43 ± 0.39	16.53 ± 1.96
12	5	PU	36.07 ± 0.20	24.04 ± 0.13	4.82 ± 1.23	24.63 ± 2.87
20	8	PU	8.94 ± 0.89	5.11 ± 1.13	ND	ND
20	8	SI	7.92 ± 3.07	3.90 ± 0.29	0.50 ± 0.70	ND
25	9	PU	3.06 ± 0.50	0.30 ± 0.30	ND	0.98 ± 0.59
25	9	VC	1.98 ± 0.85	0.34 ± 0.26	ND	1.96 ± 2.77
40	10	PU	2.82 ± 0.82	0.34 ± 0.21	ND	0.50 ± 0.29
40	10	VC	3.30 ± 1.14	0.41 ± 0.26	ND	1.03 ± 0.36
45	11	PU	2.73 ± 0.29	0.52 ± 0.24	ND	6.52 ± 1.95
45	11	VC	3.23 ± 1.04	0.58 ± 0.16	ND	1.26 ± 0.64

Values are mean \pm SD. ND, not detectable; PU, polyurethane; SI, silicone; VC, vinyl chloride. A-M, in the border between the adventitia and the media; OM, in the outer media; IM, in the inner media; NI, in the neointima.

Table 9. Proliferation score of vasa vasorum at the site of covered stent placement

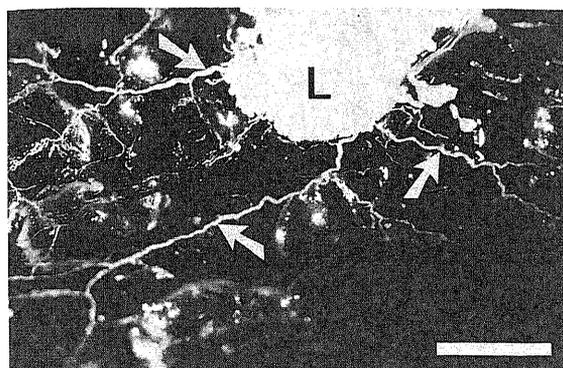
Weeks after stent placement	Dog number	Type of membrane	Score of proliferation of vasa vasorum			
			A-M*	OM*	IM*	NI*
4	1	PU	2	3	0	3
4	2	PU	4	6	0	0
8	3	PU	3	6	0	3
12	4	PU	2	3	2	6
12	5	PU	5	6	4	6
20	8	PU	2	5	0	0
20	8	SI	2	5	1	0
25	9	PU	3	2	0	1
25	9	VC	2	2	0	2
40	10	PU	1	1	0	1
40	10	VC	1	1	0	2
45	11	PU	1	—	0	5
45	11	VC	1	—	0	2

*, according to the score of proliferation ratio. +, according to the score of mean length density.

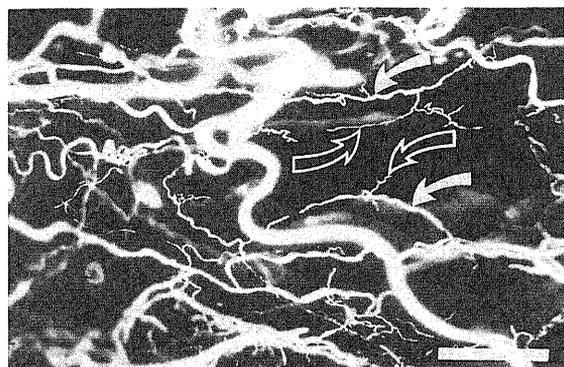
Scoring systems described in table 2. —, impossible to calculate.

PU, polyurethane; SI, silicone; VC, vinyl chloride.

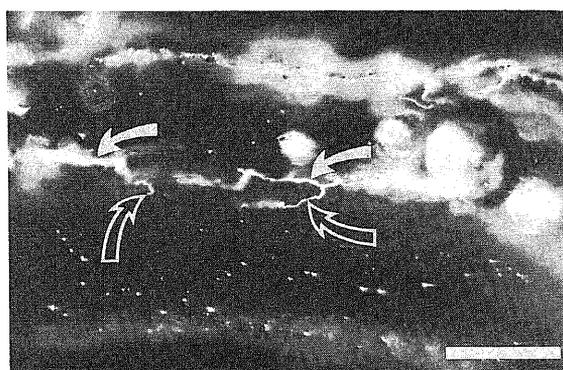
A-M, in the border between the adventitia and the media; OM, in the outer media; IM, in the inner media; NI, in the neointima.



A



B

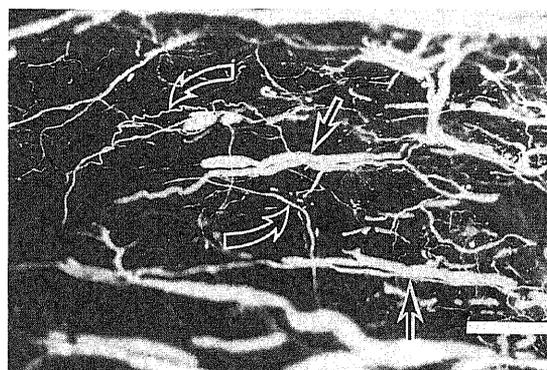


C

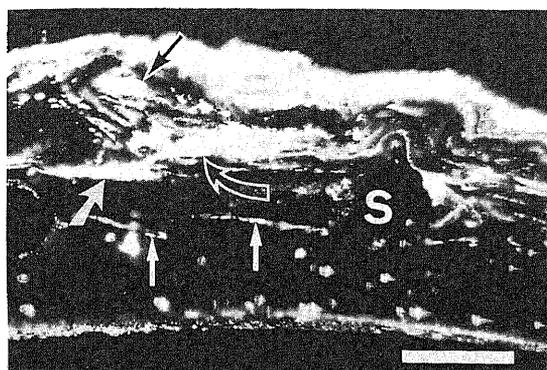
Fig. 7. Longitudinal (A, B) and cross (C) sections of normal aorta obtained by microstereoscopy. (A) The vasa vasorum arising from the proximal trunk of lumbar artery, mainly runs parallel to the longitudinal axis of the aorta (arrows). Then these vessels anastomose and form a rich network situated in the periaortic tissue and adventitia. (B, C) From the adventitial plexus, arterioles arise and reach the border between the adventitia and the media. The arterioles situated in the border between the adventitia and the media form the second plexus (arrows). Arising from their inner surface, some precapillary arterioles penetrate the outer media (open arrows). No vessels are seen in the inner media or intima. L=the proximal trunk of lumbar artery. Bars=2 mm (in A), 600 μ m (in B), and 400 μ m (in C).

膜付きステント留置部において全経過を通じての各層の栄養血管の平均長さ密度は外膜中膜境界域では $8.03 \pm 8.53 \text{mm/mm}^2$ 、中膜外層では $4.19 \pm 6.12 \text{mm/mm}^2$ 、中膜内層では $0.47 \pm 1.28 \text{mm/mm}^2$ 、新生内膜部では $4.05 \pm 6.97 \text{mm/mm}^2$ であった。同一個体の正常長さ密度との比較においては外膜中膜境界域および中膜外層の栄養血管は初期から強い増殖傾向を示し、ステント留置から12週後に頂点に達し、イヌ No.5 では外膜中膜境界域で $36.07 \pm 0.20 \text{mm/mm}^2$ 、中膜外層で $24.04 \pm 0.13 \text{mm/mm}^2$ となった。以後は漸減傾向にあり、40週以降はほぼ基礎状態に復帰した。中膜内層には12週～20週で栄養血管の出現が認められたが、25週以降では指摘できなかった。新生内膜内には初期より強い血管増生がみられ12週後で最も高度となった ($24.63 \pm 2.87 \text{mm/mm}^2$)。新生内膜部は他領域と異なり45週後でも比較的血管分布が豊富であり、イヌ No.11 におけるポリウレタン膜付きステント留置部で $6.52 \pm 1.95 \text{mm/mm}^2$ 、塩化ビニル膜付きステント留置部で $1.26 \pm 0.64 \text{mm/mm}^2$ であった。

栄養血管の長さ密度に関して、正常部と比較して中膜外層における長さ密度には有意差が認められたが (2 標本 t 検定, $P < 0.05$)、外膜中膜境界域のそれには有意差がみられなかった ($P = 0.131$)。また膜付きステントとベア・ステントとの比較においては外膜中膜境界域、中膜外層、中膜内層、新生内膜部いずれの層でも有意差はみられなかった。



A



B

Fig. 8. Longitudinal (A) and cross (B) sections obtained 16 weeks after bare stent placement. Vasa vasorum situated in the adventitia (black arrows), the border between the adventitia and the media (open arrows), and the outer media (large white arrows) increase up to this time, and marked neointimal vascularization is seen (small white arrows). S=hole corresponding to removed stent wires. Bars=400 μ m.

2. 透徹鋳型標本による動脈壁栄養血管の変化の評価

1) 正常大動脈 (図 7)

正常腹部大動脈壁においては栄養血管はまず腰動脈の根部より数本が起始し、外膜および周囲結合織内を主として大動脈の長軸方向に走行し、さらに側方に豊富な吻合を形成していた。この外膜の血管網から深部方向に小動脈が分岐し外膜と中膜の境界域で側方に広がり他の小動脈と吻合し二つ目の血管網を形成していた。さらに、外膜中膜境界域の血管網より起始し、中膜外層に向かう終末細動脈が正常大動脈でもわずかながら観察された。中膜内層および内膜には栄養血管はみられなかった。

2) ベア・ステント留置部

3種類のベア・ステントのワイヤー径やステントの大きさの形状の差による留置部位の栄養血管の長さ密度に明確な差はみられなかったので、全留置ベア・ステントを一括して対象とし検討した。

ステント留置から4週後では外膜の栄養血管の軽度拡張と周囲結合組織内の小血管の軽度の増生をみたが、外膜中膜境界域および、その深部の中膜外層の栄養血管の形態的变化は乏しく、正常部と比較して著変なし、ないし軽度増加状態に留まっ

ていた。終末細動脈の増生もみられなかった。中膜内層およびステントを覆う新生内膜内にも栄養血管の出現はなかった。8週後では外膜中膜境界域の血管増生が進み、中膜外層で終末細動脈の中等度の新生がみられた。中膜内層に栄養血管の出現はなかったが、新生内膜においてステント・ワイヤーに沿って走行する新生血管がみられるようになった。また、ステント・ワイヤーに向かって走行する内腔からの直接枝が観察された。12週後では外膜の栄養血管の拡張・増生、外膜中膜境界域および中膜外層の血管の増生がみられたが、8週での変化と比較して軽度の増加にすぎなかった。しかし、ステント・ワイヤー周囲を含め新生内膜内の血管増生が進んでいた。16週後では終末細動脈の増生は依然としてみられるが、新生内膜の血管増生がさらに進んでいた (図 8)。以後、20、25週後では外膜の血管拡張および周囲結合組織の血管増生はみられるものの、外膜中膜境界域、中膜外層での形態的变化は次第に減少傾向にあり、終末細動脈も観察され難かった。40、45週後では外膜中膜境界域および中膜外層の栄養血管分布はほぼ正常化しており、新生内膜内にも栄養血管はほとんどみられなくなった (図 9)。一部外膜中膜境界域で血管拡張が目立つ部分があった。全経過を通じて中膜内層には血管分布はみられず、外膜側からの栄養血管と内膜肥厚部の新生血管との間には吻合はみられなかった。

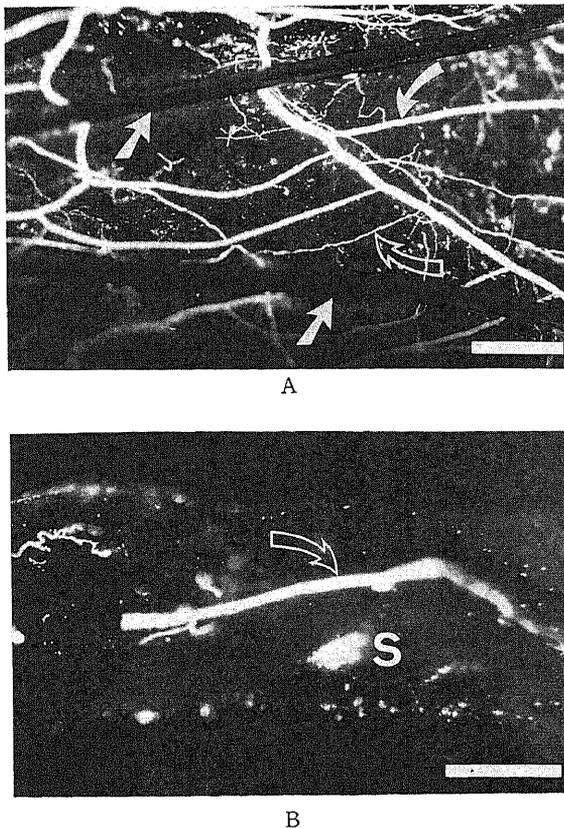


Fig. 9. Longitudinal (A) and cross (B) sections obtained 45 weeks after bare stent placement. The numbers of vasa vasorum situated in the adventitia (curved arrows) and the border between the adventitia and the media (open arrows) returned to baseline. At this time, almost all newly formed vessels located in the neointima have disappeared. Stent wires are also seen in the longitudinal section (straight arrows). S=hole corresponding to removed stent wires. Bars=800 μ m (in A) and 400 μ m (in B).

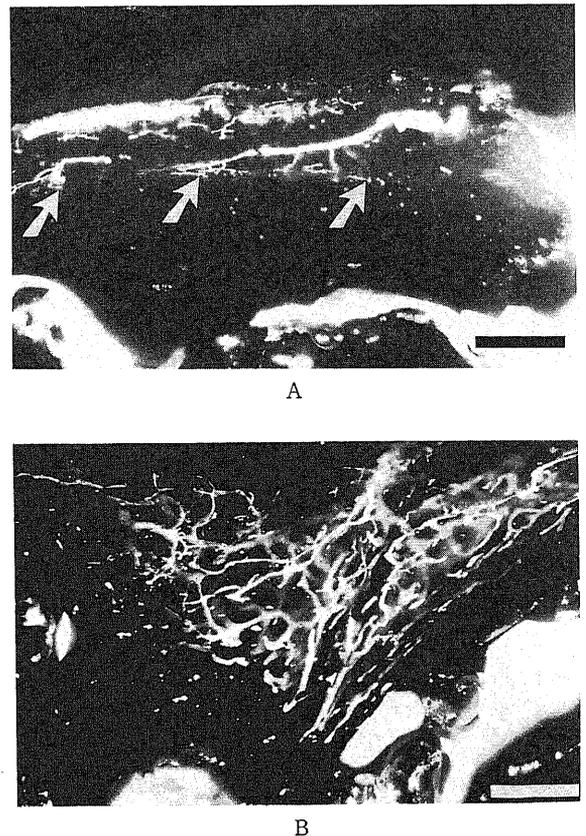
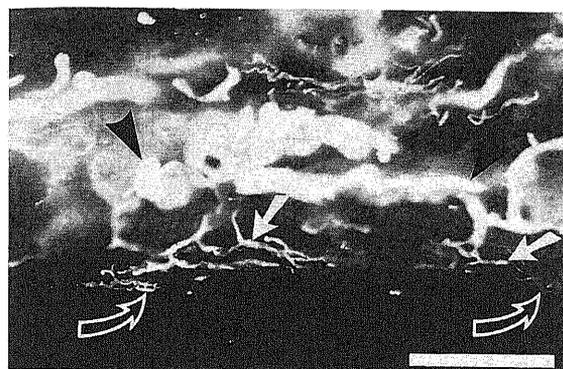
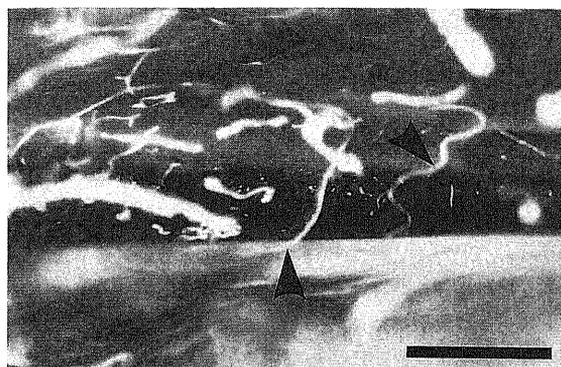


Fig. 10. Cross sections obtained eight weeks after covered stent placement. (A) Arising from the vascular plexus situated in the border between the adventitia and the media, more precapillary arterioles penetrate the outer media (arrows). (B) Numerous capillary vessels are seen in the intraluminal thrombus as a result of recanalization. Bars=600 μ m (in A) and 400 μ m (in B).



A



B



C

Fig. 11. Cross (A, C) and longitudinal (B) sections obtained 12 weeks after covered stent placement. (A) Marked dilatation and proliferation of the adventitial vasa vasorum are seen (arrowheads). In the border between the adventitia and the media, more new vessels than those seen in normal aortic wall are also seen (arrows). From that plexus, more precapillary arterioles penetrate the outer media (open arrows). (B) Newly formed vessels in the neointima are seen around the stent wire (arrowheads). (C) Precapillary arterioles situated in the outer media (open arrow) reach the inner media (large arrow) and anastomose with the newly formed vessels in the neointima (small arrows). Many vessels are seen in the neointima (curved arrows). A=adventitia, M=media, NI=neointima, Bars=400 μ m.

3) 膜付きステント留置部

3種類の膜付きステントでは膜の材質によって留置部位の栄養血管の状態に明確な差はみられなかったので、全留置ベア・ステントを一括して対象とし経時的検討を行った。

ステント留置から4週後では、横断面での観察で大動脈壁の基本的な栄養血管の構成には形態的变化がみられなかった。大動脈内腔を占める血栓内には再疎通によるごくわずかな新生血管の出現があった。8週後では、外膜の栄養血管の拡張が強くなり、外膜中膜境界域および中膜外層の血管増進が進み、正常壁と膜との間に生じた内膜肥厚に小血管の増進がみられた(図10)。ステント留置部の上下端の大動脈壁でも終末細動脈を主体とする血管増進が強くなり、ステント内面の血栓内により増進した血管網と連続していた。12週後(図11)では栄養血管の形態的变化がさらに顕著となり、その基本構造は著しく乱れ、外膜、外膜中膜境界域、中膜外層の血管拡張と増進、さらに中膜中央、中膜内層にも終末細動脈の新生が進み、増加した新生内膜内の血管と吻合していた。内膜肥厚部の血管増進も強く、特にステント・ワイヤー周囲の増進が顕著であった。内膜肥厚部の再疎通も部分的にみられた。また、ステント非留置部との境界域での変化も強く、ステント上下端の閉塞部ないし狭窄部では微細な血管増進が進み、ステント内面の血栓内に向かう血管も豊富にみられた。ステント留置部位における一連の変化は20、25週後では次第に減少傾向がみられ、外膜および外膜中膜境界域の血管拡張はみられるものの中膜外層の栄養血管は著明に減少し、部分的に中膜外層から内層に向かう終末細動脈がみられるのみとなった。40、45週後では栄養血管の形態的变化はさらに乏しくなり、周囲結合織および外膜の血管増進と拡張は残存していたが外膜中膜境界域および中膜外層の血管増進はごくわずかとなった(図12)。膜直下の内膜肥厚部には血管が豊富にみられ、再疎通の所見もみられた。

全経過を通じて、ステント留置部位の上下端の栄養血管の変化は留置部位と同程度もしくはより増加する傾向がみられた。特に完全閉塞例ではステント留置部位も含めその上下で外膜および周囲結合織内の血管拡張と増進が強くなり大動脈内腔の血流の側副路の一部として機能していると思われた。膜上に発生した

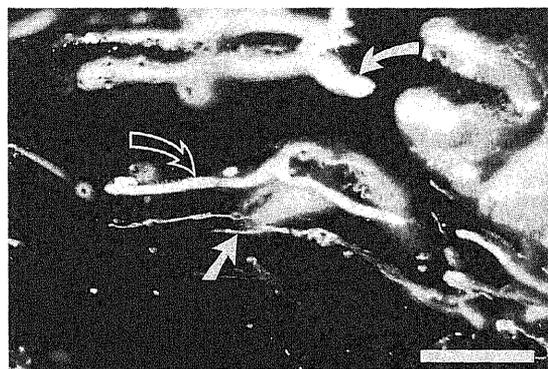


Fig. 12. Cross section obtained 45 weeks after covered stent placement. The adventitial vasa vasorum has been kept dilating (curved arrow). However, new vessels situated in the border between the adventitia and the media (open arrow), and precapillary arterioles in the outer media (straight arrow) have decreased. Bar=400 μ m.

血栓および器質化血栓によりステント留置部は種々の程度に狭窄ないし閉塞していたが、その中でも種々の程度の血管増生がみられた。これらの血管は膜直下で強い増生を示す傾向にあったが、膜を越えるものはなかった。

考 察

動脈内ステント留置の臨床応用に際しては、ステント留置部の開存性、動脈壁の障害、等について長期的影響を十分に検討しておく必要がある。特に膜付きステントについてはこれらについての十分な検討がこれまでなされていない。今回の実験結果につき以下に考察する。

ベア・ステント留置部では全経過にわたって良好な開存がえられた。ステント・ワイヤーは4週後ですでに薄い透明な新生内膜に被覆されており血栓の付着がみられず内腔面は平滑であった。しかし、膜付きステント留置部では開存率は低く、内腔面には種々の程度の血栓形成がみられた。内腔を狭窄させる原因としてステントの内腔面に付着した血栓および後述する膜と元来の内膜面との間に生じた新生内膜が考えられる。これまでの膜付きステント留置の実験的報告の多くは膜の材質としてダクロンやポリテトラフルオロエチレンといった人工血管として臨床応用されているものを基盤として作製されており、抗血栓性が高くまた器質化特性にも優れ、良好な開存性を得ており内腔面には新生内膜が張り血栓付着防止に役立っている。本実験で使用した膜付きステントは1連のZステントを3種類の膜で被覆しただけのシンプルな構成にとどめた。3種類の膜は、導入システムを最小化するための薄膜化、生体適合性、抗血栓性などを考慮して作成したものである。ポリウレタン膜は薄膜化が可能で引き裂き強度が強い材質であり、また、現在フィルム状で最も薄くできるものとして塩化ビニル膜を選択した。シリコン膜は免疫不活性で抗血栓性を考慮し、膜内にヘパリンを充填し長期の徐放効果を狙ったものである。しかし、結果的には膜の種類による差は見いだせなかった。本実験で使用した膜付きステントの多くは、ステントを留置した際の血管径と大動脈径との不適合により膜が弛み、内腔に凸の襞が長軸方向に形成されていた。この襞により同部で血液の乱流が生じたため血小板の粘着、凝集や赤血球の凝集あるいはフィブリンの析出が起り、膜の内腔面に血栓形成が促進された可能性がある。膜付きステント留置後の開存性に経時的な一定の変化がみられなかったのは膜の内腔への襞の状態による血栓付着の不均一性によるところが大きいと考えられる。また、膜の襞形成の程度は後述する内膜肥厚の程度にも大きく影響していると考えられ、このことから膜の襞形成が開存性に関与していることが示唆される。

ベア・ステント留置部位においてはステント・ワイヤーを被覆するように発達した新生内膜は経時的に増加する傾向がみられた。現在臨床応用されている金属ステントは短期間でワイヤーが新生内膜で被覆され血栓付着防止に役立ち高い開存性を有するが、後期合併症として新生内膜の肥厚による再狭窄が問題となる¹³⁾。内膜肥厚が生じる原因にはステント留置による内皮細胞の障害、ステントを構成するワイヤーの材質の問題、デザイン、拡張力、柔軟性、抗血栓性など様々な要因が関与していると考えられる。また、内膜肥厚を形成する細胞の由来に関してはこれまで中膜の平滑筋細胞由来であるとする報告が多い¹⁹⁾。由来細胞に関するその他の報告では、内皮細胞²⁰⁾、内皮下

細胞²¹⁾、血流中の形質転換された単核細胞 (transformed mononuclear cells)²²⁾、およびそれらの混在などが考えられている²⁰⁾。一方、Diaz-Flores ら¹⁹⁾²³⁾は、動脈壁の微小循環が障害されたときに栄養血管が発達し内膜側へおよび、その周皮細胞および内皮細胞が分化して内膜肥厚と内腔面の内皮細胞を新たに形成するとしている。本実験では膜の襞と本来の血管壁との間隙には平滑筋細胞からなる新生内膜と赤色血栓が種々の程度に混在していたが血栓は襞の頂点、すなわち血管壁から最も遠い部分に存在する傾向があり、また、膜の弛みが少なく比較的良く動脈壁に密着していた例では膜直下の内膜肥厚の程度は軽度であり、逆に膜の弛みが大きい例では膜直下の内膜肥厚が高度となる傾向にあった。これらの結果より、当初血栓で充満していた間隙が本来の内膜面から次第に内膜化してきたと考えられ、内膜肥厚発生には血栓の存在が強く関与している可能性が示唆される。Lawrence ら⁸⁾も Gianturco ステントをダクロン管で被覆してイヌ大動脈に留置し、経過により、グラフト内面はほぼ完全に内皮化されたが、大動脈径とダクロン管径との不適合によりダクロンに皺が寄り、ダクロンと動脈壁との間隙に組織の増殖が生じ内腔狭窄の原因になったとしている。以上より、膜付きステントを血管内に留置する際には膜の血管内腔への密着性を高め、血栓による内膜肥厚を極力軽減させる必要がある。Yoshioka ら⁹⁾、Mirich ら¹⁰⁾は伸縮性のあるナイロン・メッシュで Gianturco ステントを被覆することにより、大動脈壁への密着性を高め内腔の開存性を維持しようと試みている。ナイロン・メッシュは動脈壁に固着し、その間隙にはわずかな内膜肥厚しかみられず、内腔面は新生内膜で覆われ良好な開存性を示したと報告している。

その他の組織学的変化としてこれまでの報告と同様に、中膜の萎縮および内弾性板の消失がみられたが、膜付きステントではいずれの変化も高度であり、また炎症細胞浸潤も強くみられた。これらの変化は後述する膜付きステント留置に伴う、特に中膜における低酸素状態や膜に対する異物反応がもたらしたものと考えられる。

血管壁の栄養血管の研究は1757年、Haller によっではじめて観察されて²⁴⁾以来、様々な研究法の開発および実験が行われてきた¹⁹⁾。これらのなかで、マイクロアンギオグラフィー法は有用な方法であり標本の2次元的な評価には優れるが、血管壁において立体的な構築をとる栄養血管の構造を直接観察するためには標本を透徹化し栄養血管を直接観察する必要がある。そのため、著者は合成樹脂の注入法を選択した。しかし、直接観察のみではその分布深度に関して正確な評価は困難なため、さらに透徹標本を横断面で観察し、同レベルの組織標本と対比させることにより検討を行った。この方法の問題点としては、注入液の粘稠度、注入圧が挙げられる。注入液が粘稠であればあるほど末梢まで到達する事ができない。しかし、注入液の粘稠度を低くすれば注入後の硬化が不十分になり、良い鋳型標本が作製できない可能性がある。注入圧に関しては、ヘパリン加生食をほぼ体血圧にて灌流し、十分な血液の洗い出しを行ったが、Microfil は比較的粘稠度が高く、また、動脈側の注入ルートに5Fr のカテーテルを使用したため Microfil を圧入する必要があった。そのため、今回検討した栄養血管の透徹鋳型標本は必ずしも生理的状态を正確に反映しているとは限らない可能性がある。しかし、正常大動脈壁の検討では栄養血管はこれまでの報告¹⁴⁾¹⁵⁾と同様な分布形態が観察されており、本実験方法は栄養

養血管の動脈側の評価について十分有用な方法であると考えられた。

動脈壁内の微小循環はその分布状態に諸説がある¹⁴⁾¹⁵⁾が、一般的には、大動脈壁においては、外膜および中膜外1/3は栄養血管が栄養し、内膜から中膜内1/3は大動脈内腔からの直接の拡散によって栄養され、中膜中央1/3は境界域とされている。腹部大動脈壁の栄養血管は腰動脈等から起始し、外膜に入り、まず外膜深層で血管網を形成し、さらに中膜へ血管を送り、再び血管網を形成して中膜中央1/3に分布する。静脈は動脈とほぼ平行に走行し、血管外に流出する¹⁶⁾。栄養血管の障害による動脈壁構造の変化に関する実験的検討は数多く報告されてきた^{19)23)~27)}。Nakata ら²⁸⁾は合成樹脂を注入して栄養血管の動脈側のみを閉塞させることにより内膜の浮腫状肥厚、内弾性板の断裂・消失がみられ、中膜の退行変性が進行し線維化が著明になり、酸性ムコ多糖類の沈着がみられたと報告している。そして、栄養血管の閉塞によって引き起こされた動脈壁への栄養供給の障害、組織間液の鬱滞、低酸素、透過性亢進などがこれらの原因としている。栄養血管の静脈側の閉塞でも平滑筋細胞、弾力線維の破壊、組織間液の貯留、嚢状壊死などが認められるが、内膜肥厚の程度は動脈側閉塞の場合よりも軽度であることが示されている。これらの事実より動脈壁の微小循環の中で栄養血管の動脈側の障害が、血管壁の変化に最も強い影響を及ぼすと考えられる。したがって、ステント留置による栄養血管への影響を評価するためには、まず栄養血管の動脈側の変化を調べる必要があると考えた。

ベア・ステント留置部においては栄養血管の増生は4週から16週まで続き頂点に達したあと、次第に減少し、40週から45週ではほぼ基礎状態に復帰していた。Pisco ら²⁹⁾の報告ではステント留置後12か月までは主として中膜に終末細動脈が増生し豊富な血管網が形成され、18か月後では血管数が減少し基礎状態に戻り、ステント留置の栄養血管に与える影響は一時的なものであると結論している。しかしながらその程度は、バルーンによる血管形成術よりも高度であり、ステント留置では持続的な血管壁への圧迫作用が生じるため栄養血管の変化がより高度であったと考察している¹⁶⁾。Pisco ら¹⁶⁾の報告は著者のベア・ステント群での検討とは時期の違いはあるものの、一旦増加した栄養血管は経過につれて減少し、ほぼ平衡状態に復帰したという点ではほぼ同様な結果といえる。使用した動物やステントの種類などによる実験系の相違が栄養血管の変化の速度の差となって現れたものと考えられる。膜付きステント留置部においても栄養血管の長さ密度に関しては、経過においてベア・ステント留置部と同様な増減傾向がみられた。長さ密度ではベア・ステント留置部と有意差はみられなかったが、この密度には栄養血管の拡張状態を示す要素が含まれておらず、透徹型標本による形態的な観察では膜付きステント留置部ではベア・ステント留置部と比較して明らかに栄養血管の拡張・増生が強くみられた。また、ベア・ステント留置部では内膜に出現した栄養血管と外側の栄養血管との吻合は指摘できなかったが、膜付きステントではその吻合もみられた。膜付きステントではベア・ステントと比較して栄養血管の増生をより強く促す傾向にあると考えられる。

Okuyama ら¹⁷⁾は動脈壁の張力負荷に拮抗する組織成分、特に中膜の平滑筋細胞の維持に栄養血管が重要な役割を担うと考え、動脈壁における栄養血管の発達度を計量している。中膜平

滑筋細胞の栄養面に関する微小環境は動脈壁構造の変化および内腔の血流の酸素含量の変化に支配されると考えられる。動脈壁の厚さと栄養血管の発達度の間には指数関数的な関係が成立し、動脈壁の肥厚に伴い加速度的に高密度の栄養血管が要求される。また、動脈血の酸素分圧の低下も栄養血管の発達を促す。これらの微小環境の変動に栄養血管は密度増加という形で対応しているといえる。Zemplenyi ら²⁶⁾は血管内皮の障害により内膜肥厚が形成され、その内膜肥厚により惹起される動脈壁内の特に中膜においても低酸素状態に拮抗して外膜の栄養血管の増生が起こるとし、この適応形態が動脈傷害による低酸素に対する重要なメカニズムであり、動脈硬化における防御因子となっている可能性があるとしている。

これらの事実より動脈壁への酸素供給の減少が栄養血管の増生に最も重要な因子であると考えられる。膜付きステントでは血管内腔の血流と血管壁の間に膜が介在することにより血管壁に対する酸素供給がベア・ステントと比較してより低下していると予想される。ベア・ステントでは酸素供給を妨げる因子は、ステント・ワイヤーの厚み、ワイヤー周囲に付着した血栓、二次的に生じた内膜肥厚、さらに、ステントの拡張力による中膜外層から外膜にかけての栄養血管の直接的な伸展による障害などが考えられる。膜付きステントではこれらの因子に加えて、膜による酸素供給がさらに阻害され、また、膜の内外に付着した多量の血栓もそれを助長させると考えられる。そして、膜の直下の内膜肥厚もベア・ステントのそれに比し有意に高度であったことも酸素供給を低下させる重要な原因と考えられる。これらの原因により生じた動脈壁の低酸素状態に拮抗するため、膜付きステント留置部ではより強く栄養血管増生が起こったと考えられる。

また、栄養血管の増生と内膜肥厚の間には密接な関連があることも予想される。今回はその詳細な検討は行っていないが、多くの報告では内膜肥厚が先行し、そのため動脈壁の酸素供給が減少し栄養血管の増生が起こるとされている²⁹⁾³⁰⁾。今回の実験でも4週後のベア・ステント留置部では内膜肥厚はステント・ワイヤーを被覆するほど発達していたにもかかわらず、栄養血管の形態的变化は軽微であった。このことは内膜肥厚が栄養血管増生に先立つことを示唆しているが、ステント留置の場合上述の如く栄養血管に与える影響は一義的なものではなく、様々な要因が関与していると考えられる。Barker ら³¹⁾、Nakata ら²⁸⁾は実験的に外膜の栄養血管を閉塞させることにより内膜肥厚の発生を観察しており、動脈壁の低酸素状態が内膜肥厚の引き金になる可能性がある。これらの栄養血管の障害による動脈壁の低酸素状態が、内膜肥厚を形成する平滑筋細胞の増殖を促す理由の一つに、低酸素状態に置かれた培養内皮細胞は血小板由来増殖因子を産生し、平滑筋細胞の増殖を惹起するという考えが挙げられている³¹⁾。Diaz-Flores ら¹⁹⁾²³⁾は、動脈壁の微小循環が障害されたときに栄養血管が発達し内膜側へ及び、その周皮細胞および内皮細胞が分化して内膜肥厚と内腔面の内皮細胞を新たに形成すると考察している。

ステント留置の場合、内皮細胞の障害と外膜・中膜の栄養血管への直接的なダメージが同時に起こっていると予想される。既述の如く、内皮細胞の障害から内膜肥厚が生じ、動脈壁の低酸素状態が生じる事から栄養血管を増生させる方向に働く。また、栄養血管自体は圧迫作用で障害を受けそのために生じた低酸素状態に拮抗するために能動的に増生する。これらの二つの

大きな要因の基に栄養血管の増生が進み、内膜肥厚をさらに助長させると考えられる。膜付きステントの場合は内腔側からの酸素供給が膜および強い内膜肥厚により大きく阻害され、より強い低酸素状態が生み出された結果、栄養血管の増生がより高度となったものと考えられる。

以上述べたごとく、膜付きステント留置に際しては、内腔に強い血栓形成が生じ、ベア・ステントと比較して高度の内膜肥厚が発生した。そしてこの二つの原因により動脈内腔は種々の程度に狭窄および閉塞し、ベア・ステントと比して開存率は不良であった。膜付きステントを留置した際の大動脈壁への密着性が不良であったことがこれらの合併症の発生に大きく関与していると考えられた。また、動脈壁栄養血管に与える影響もベア・ステントと比して顕著であり、栄養血管は強い増生を示し、内膜肥厚や中膜萎縮などの組織学的変化がベア・ステントと比して高度になる原因と考えられた。本実験で用いた膜付きステントの構成では開存性および動脈壁に与える影響という点で問題が多かった。その理由の一つとして、今回用いた膜付きステントの構成における膜の材質に関しては、膜は全て非有孔性のものであり、器質化特性とていう点からは不利な条件であったことが挙げられる。外科的に移植される人工血管に要求される最も重要な因子は人工血管膜の有孔性であり、多孔質化の利点として、材料の強度を高く保ったまま、その弾性率を宿主血管の弾性率に近づけられること、表面に生成した血栓層およびその擬内膜化組織を材料表面に固定化できること、擬内膜への栄養供給路を確保できることなどが挙げられ³²⁾、人工血管の器質化に大きく貢献する。経皮的留置をめざす膜付きステント自体もこの人工血管と同様な特性を有する必要があると考えられる³¹⁾。橋本ら¹¹⁾は、有孔性の異なる3種類のポリエステル製極細繊維を Gianturco ステントに被覆させ大動脈分枝血管を閉塞可能な有孔率を検討しており、6か月間の観察期間でグラフト内面はほぼ血管内膜で覆われていたと報告している。膜自体が良好な器質化特性を有し、膜の内外における血栓形成を抑制することが可能であれば動脈壁に対する酸素をはじめとする栄養供給が十分なされ、動脈壁の栄養血管の増殖による二次的な内膜肥厚や中膜の萎縮を最小限に抑えることが可能となり、膜付きステント留置部の長期開存性が期待できる。さらに、人工血管の素材は有孔性と同時に抗血栓性も考慮して作製されており、膜付きステントの膜の素材としても同様の素材を用いることが現時点では最良と考えられる。膜付きステントの大動脈壁への密着性を高めるといふ点に関しては、膜自体にダクロンなどの人工血管を使用した場合には伸縮性が乏しいため、それを支持するステントのデザインを工夫する必要があると考えられる。一方、前述の Yoshioka ら⁹⁾、Mirich ら¹⁰⁾は伸縮性のあるナイロン・メッシュで Gianturco ステントを被覆したものを使用して膜付きステントの動脈壁への密着性を高めているが、ナイロンの血管壁に対する影響および生体適合性に関しては十分な検討がなされていない。また、メッシュ状であるが故に大動脈分枝は閉塞せず温存されるという特性も動脈瘤に対して用いた場合その除去が不完全になる可能性がある。今後、種々の人工血管、または有孔性、抗血栓性、組織適合性を兼ね備えた素材を用いた動脈壁栄養血管の変化や組織学的変化の検討、膜の素材とステントのデザインとの組み合わせ、および留置血管径に対する膜付きステントのサイズの最適化を計って検討していきたいと考えている。

今回の実験では膜付きステントの高い血栓性、血管壁障害性、および動脈壁栄養血管の増生が示されたが、今後、膜の素材やステントの研究、合併症の防止の検討などで、臨床応用の道が拓けていくものと考えている。膜付きステントが病変部で新たな血管内腔を確保し長期的な開存性が達成されれば動脈瘤の治療のみならず動静脈瘻の閉鎖、腫瘍浸潤や外傷による血管破損の修復、また、静脈系への応用なども可能となり、ステントを用いた血管系病変の経皮的治療に新たな展開が期待される⁸⁾。高齢化社会を迎えた今日、高リスク患者に対していかに低侵襲性に人工血管を移植するかが大きな問題となっている³³⁾が、膜付きステントが実用化されれば、これまで外科的アプローチしか手段がなく高い致死率を呈していた病変に対して、比較的低侵襲性にアプローチ可能になるであろう。また、システム自体が小型化されれば、より末梢の脈管に対しても留置可能になると予想される。

結 論

11頭の雑種成熟イヌを用い、11腹部大動脈に15個のベア・ステントを、9腹部大動脈に13個の膜付きステントを留置し、ステント留置部の開存性、大動脈壁の組織学的変化、および大動脈壁の栄養血管に与える影響を検討し、以下の結論を得た。

1. 全経過において高開存率を呈したベア・ステント留置部に比して、膜付きステント留置部は種々の程度に狭窄ないし閉塞を呈した。膜と大動脈壁間に生じた内膜肥厚および膜上に付着した血栓が狭窄・閉塞の原因であり、特に大動脈径と膜付きステント径の不適合によりステントの拡張が不十分となり膜の大動脈壁への密着性が低下し内腔側へ膜を形成したため多量の血栓が形成されたものと考えられた。

2. 内膜肥厚の程度は膜付きステント留置部ではベア・ステントと比して有意に高度であり、内腔の血栓形成と同様に膜の弛みが大きい部位ほど内膜肥厚が高度となる傾向があった。内膜肥厚の形成には元来の内膜上に付着する血栓が大きく関与していると考えられた。同時に強い内膜肥厚に伴い栄養血管の増生が進みさらに内膜肥厚を助長させる可能性も示唆された。

3. 膜付きステント留置に伴い、動脈壁全層および新生内膜に栄養血管の強い増生がみられ、その程度はベア・ステントと比してより高度であった。これらの血管増生は、ステント留置に伴う動脈壁の伸展による栄養血管の直接的な障害により栄養血管からの動脈壁への酸素供給の低下が起り、また、内膜肥厚、膜の存在、内腔側の血栓形成による内腔の血流からの酸素供給の低下も加わり、動脈壁が強い低酸素状態に陥り、栄養血管が密度増加という形でそれに対応したものと考えられた。

4. 膜付きステントは高い血栓性、血管障害性、動脈壁栄養血管増生という点で問題があることが示された。膜の材質に関しては生体適合性のある、抗血栓性・器質化特性に優れた材料を用い、動脈壁への酸素をはじめとする栄養供給の障害を低下させ、また、膜の伸縮性、ステントへの膜の固着方法、ステントの形状などを工夫し、動脈壁に対する膜付きステントの密着性を高め、血栓形成と内膜肥厚を抑制する必要があると考えられた。これらの問題点を解決することにより血管内膜付きステント留置の臨床応用が可能になると思われた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、本研究の機会と御校閲を賜りました恩師高島 力

教授に深甚なる謝意を表します。また、直接の御指導、御校閲を賜りました金沢大学放射線医学教室松井 修助教授に深く感謝致します。さらに、本研究の遂行に終始御指導を戴きました金沢大学放射線医学教室吉川 淳講師に深謝致します。本研究の遂行に当たり貴重な御助言を戴きました金沢市立病院放射線科上田隆之先生、福井県済生会病院放射線科宮山士朗先生、ならびに多大な御協力を戴きました松岡利彦先生をはじめ金沢大学放射線医学教室の諸先生に感謝致します。ステント作製にあたり御協力を戴きました信越ポリマー株式会社商品研究所直井正俊氏に感謝致します。

なお、本論文の要旨は第54回日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- 1) Dotter, C. T.: Transluminally-placed coilspring endarterial tube graft: Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest. Radiol.*, 4, 329-332 (1969).
- 2) Cragg, A. H., Lund, G., Rysavy, J. A., Salomonowitz, E., Castaneda-Zuniga, W. R. & Amplatz, K.: Percutaneous arterial grafting. *Radiology*, 150, 45-49 (1984).
- 3) Duprat, G. J., Wright, K. C., Charnsangavej, C., Wallace, S. & Gianturco, C.: Self-expanding metallic stents for small vessels: An experimental evaluation. *Radiology*, 162, 469-472 (1987).
- 4) Gunther, R. W., Vorwerk, D., Bohndorf, K., Peters, I., EL-Din, A. & Messmer, B.: Iliac and femoral artery stenoses and occlusions: treatment with intravascular stents. *Radiology*, 172, 725-730 (1989).
- 5) Gunther, R. W., Vorwerk, D., Antonucci, F., Beyssen, B., Essinger, A., Gaux, J. C., Joffre, F., Raynaud, A., Rousseau, H. & Zollikofer, C. L.: Iliac artery stenosis or obstruction after unsuccessful balloon angioplasty: treatment with a self-expandable stent. *AJR*, 156, 389-393 (1991).
- 6) Levin, D. C.: The Palmaz stent: a possible technique for prevention of postangioplasty restenosis [editorial]. *Radiology*, 168, 873-874 (1988).
- 7) Parodi, J. C., Palmaz, J. C. & Barone, H. D.: Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.*, 5, 491-499 (1991).
- 8) Lawrence, D. D., Charnsangavej, C., Wright, K. C., Gianturco, C. & Wallace, S.: Percutaneous endovascular graft: Experimental evaluation. *Radiology*, 163, 357-360 (1987).
- 9) Yoshioka, T., Wright, K. C., Wallace, S., Lawrence, D. D. & Gianturco, C.: Self-expanding endovascular graft: An experimental study in dogs. *AJR*, 151, 673-676 (1988).
- 10) Mirich, D., Wright, K. C., Wallace, S., Yoshioka, T., Lawrence, D. D., Charnsangavej, C. & Gianturco, C.: Percutaneously placed endovascular grafts for aortic aneurysms: Feasibility study. *Radiology*, 170, 1033-1037 (1989).
- 11) 橋本政幸, 澤田 敏, 森岡伸夫, 岩宮孝司, 谷川 昇, 小林正美, 中村一彦, 奥田良和, 太田吉雄, 野一色泰晴, 渡辺幸二, 三好敏之: 経皮的血管内人工血管留置の基礎検討 (抄録). *日本医学放射線学会雑誌*, 52, S136 (1992).
- 12) Boudghene, F., Anidjar, S., Allaire, E., Osborne-Pellegrin, M., Bigot, J. & Michel, J.: Endovascular grafting in elastase-induced experimental aortic aneurysm in dogs: Feasibility and preliminary results. *JVIR*, 4, 497-504 (1993).
- 13) Karas, S. P., Gravanis, M. B., Santoian, E. C., Robinson, K. A., Anderberg, K. A. & King, S. III.: Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: An animal model of restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 20, 467-474 (1992).
- 14) Nakata, Y. & Shionoya, S.: Microcirculation and metabolism in the vascular wall concerned with the vasa vasorum. *Jpn. Circ. J.*, 37, 217-227 (1973).
- 15) 仲田幸文: 第1~XV章. 脈管壁の栄養血管 (仲田幸文編), 第1版, 1-92頁, 丸善名古屋出版サービスセンター, 名古屋, 1991.
- 16) Pisco, J. M., Correia, M., Esperanca-Pina, J. A. & deSousa, L. A.: Vasa vasorum changes following stent placement in experimental arterial stenoses. *JVIR*, 4, 269-273 (1993).
- 17) Okuyama, K., Yaginuma, G., Takahashi, T., Sasaki, H. & Mori, S.: The development of vasa vasorum of the human aorta in various conditions. A morphometric study. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 112, 721-725 (1988).
- 18) Underwood E. E.: Surface area and length in volume. *In* R. T. DeHoff & F. N. Rhines (eds.), *Quantitative Microscopy*, 1st ed., p77-127, McGraw-Hill International Book Co., New York, 1968.
- 19) Diaz-Flores, L. & Dominguez, C.: Relation between arterial intimal thickening and the vasa-vasorum. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.*, 406, 165-177 (1985).
- 20) Gebrane, J., Roland, J. & Orcel, L.: Experimental diffuse intimal thickening of the femoral arteries in the rabbit. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*, 396, 41-59 (1982).
- 21) Irely, N. S. & Norris, H. J.: Intimal vascular lesions associated with female reproductive steroids. *Arch. Pathol.*, 96, 227-234 (1973).
- 22) Feigl, W., Susani, M., Ulrich, W., Matejka, M., Losert, U. & Sinzinger, H.: Organization of experimental thrombosis by blood cells. Evidence of the transformation of mononuclear cells into myofibroblasts and endothelial cells. *Virchows Arch. (A)*, 406, 133-148 (1985).
- 23) Diaz-Flores, L., Valladares, F., Gutierrez, R. & Varela, H.: The role of the pericytes of the adventitial microcirculation in the arterial intimal thickening. *Histol. Histopathol.*, 5, 145-153 (1990).
- 24) Ramsey, E. M.: Nutrition of the blood vessel wall: Review of the literature. *Yale J. Med.*, 9, 14-36 (1936/37).
- 25) Nakata, Y. & Shionoya, S.: Vascular lesions due to obstruction of the vasa vasorum. *Nature*, 212, 1258-1259 (1966).
- 26) Barker, S. G., Talbert, A., Cottam, S., Baskerville, P. A. & Martin, J. F.: Arterial intimal hyperplasia after occlusion of the adventitial vasa vasorum in the pig. *Arterioscler. Thromb.*, 13, 70-77 (1993).

- 27) Wilens, S. L., Malcolm, J. A. & Vazquez, J. M. : Experimental infarction (medial necrosis) of the dog's aorta. *Am. J. Pathol.*, 47, 695-702 (1965).
- 28) Pisco, J. M., Correia, M., Esperanca-Pina, J. A. & deSousa, L. A. : Changes in the vasa vasorum following percutaneous transluminal angioplasty in a canine model of aortic stenosis. *JVIR*, 5, 561-566 (1994).
- 29) Zempenyi, T., Crawford, D. W. & Cole, M. A. : Adaptation to arterial wall hypoxia demonstrated in vivo with oxygen microcathodes. *Atherosclerosis*, 76, 173-179 (1989).
- 30) Heistad, D. D., Armstrong, M. L. & Marcus, M. L. : Hyperemia of the aortic wall in atherosclerotic monkeys. *Circ. Res.*, 48, 669-675 (1981).
- 31) Sakariassen, K. S., Powell, J. S., Raines, E. W. & Ross, R. : Selective expression of platelet derived growth factor B-chain mRNA by human endothelial cells and by human peripheral blood monocytes but not by smooth muscle cells. *Thromb. Haemost.*, 58, 261-267 (1987).
- 32) 筏 義人 : 人工材料の血栓性-微小径人工血管の開発の可能性-。 *脈管学*, 31, 743-747 (1991).
- 33) 佐久間まこと, 西部俊哉, 垣野 匡, 吉田秀明, 安田慶秀, 田辺達三 : 新しい人工血管の開発。 *脈管学*, 32, 209-214 (1992).

An Experimental Study of Endovascular Grafting with Special Reference to the Effects of Intraaortic Covered Stent Placement Upon the Aortic Wall Junichiro Sanada, Department of Radiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., 104, 105—120 (1995)

Key words covered stent, endovascular grafting, expandable metallic stent, intimal hyperplasia, vasa vasorum

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the effects of covered stent placement upon the aortic wall with special reference to the vasa vasorum. 15 bare stents and 13 covered stents were placed in infrarenal abdominal aortae of eleven dogs. The dogs were killed at 4, 8, 12, 16, 20, 25, 40 and 45 weeks after stent placement. Intraluminal patencies, histological changes of the aortic wall and the morphological changes of the aortic vasa vasorum were examined by aortography, light-microscopy and microangiography performed by microstereoscopy. Although good patencies were preserved at the sites of bare stent placement, moderate to severe stenoses or complete occlusions were observed at the sites of covered stent placement, and were due to intimal hyperplasia occurring between the membrane of the covered stent and the native aortic wall, and intraluminal thrombus. The intimal thickness at the sites of covered stent placement was more prominent than that of bare stent placement. Intraluminal thrombus and intimal hyperplasia were prominent at the site of pleated membrane of the covered stent due to inappropriate size of the stents vis-a-vis the aortic lumen. After covered stent placement, more proliferation of the vasa vasorum and newly formed vessels were observed in the entire native aortic wall and the neointima than were seen after bare stent placement. The covered stents used in this study had prominent thrombogenicity and damaged the aortic wall and the vasa vasorum. The problems following intraaortic covered stent placement became obvious. Further evaluations are needed with arrangements of the character and the membrane type of covered stents.