

# 大動脈瘤治療のための新しいニチノール性大動脈ステントグラフトの開発に関する研究: 細径化と柔軟性の改善を目指して

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-12-21 キーワード: 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00049405">https://doi.org/10.24517/00049405</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



KAKEN
2000
2

金沢大学

# 大動脈瘤治療のための新しいニチノール性 大動脈ステントグラフトの開発 に関する研究 — 細径化と柔軟性の改善を目指して —

(課題番号 11670875)

平成11年度～平成12年度科学研究費補助金（基盤研究C）  
研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 松 井 修  
(金沢大学医学部 教授)

金沢大学附属図書館



8000-96429-5

## はしがき

我々の研究グループでは動脈瘤治療におけるステントグラフト治療の大きな将来性からその改良を目的として種々の基礎的研究を行ってきた。その結果からより細く柔軟なステントグラフトの開発が必要と考えられたため、ニチノールを基盤とした新しいステントグラフトの開発をめざし、平成 11～12 年度の科学研究費の援助を得た。本報告書はこれまでの我々の研究成果を報告するものであるが、研究は現在も進行中であり、また今後とも多くの研究が必要である。本報告書では科学研究費補助金の援助を受けた研究課題とその遂行のために要した基礎的検討の成果を記載する。

## 研究組織

研究代表者：松井 修 (金沢大学医学部教授)  
研究分担者：真田順一郎 (金沢大学医学部附属病院助手)  
(研究協力者：松岡利彦、宮山士朗、荒井和徳)

## 研究経費

平成 11 年度	3,200 千円
平成 12 年度	60 千円
計	3,800 千円

## 研究発表

### 1. 学会誌等

真田順一郎. 経皮的血管内人工血管留置における実験的研究. 金沢十全医学会雑誌. 104:105-120,1995.

松岡利彦. 経皮的血管内人工血管留置に関する実験的検討. —ウオールステント、スパイラルゼットステント、及び人工血管膜付きステントの大動脈壁へおよぼ

す変化を中心に一.金沢十全医学会雑誌. 106: 721-735, 1997.

Sanada JI, Matsui O, Yoshikawa J, Matsuoka T. An experimental study of endovascular stenting with special reference to the effects on the aortic vasa vasorum. *Cardiovasc Intervent Radiol* 21 (1): 45 - 49, 1998.

Terayama N, Miyayama S, Tatsu H, Yamamoto T, Toya D, Tanaka N, Mitsui T, Miura T, Fujisawa M, Kifune K, Matsui O, Takashima T. Subsegmental Transcatheter Arterial Embolization for Hepatocellular Carcinoma in the Caudate Lobe. *JVIR (J Vasc Interv Radiol)* 9 (3): 501 - 508, 1998.

Yamashiro M, Kouda W, Kono N, Tsuneyama K, Matsui O, Nakanuma Y. Distribution of intrahepatic mast cells in various hepatobiliary disorders. An immunohistochemical study. *Virchows Arch* 433: 471 - 479, 1998.

荒井和徳, 赤倉由佳理, 瀧圭一, 渡辺俊雄, 松井 修, 宮山士朗. 胸部仮性大動脈瘤に対し、ステントグラフト留置術を施行した1例. *IVR 会誌* 14 (1): 67 - 70, 1999.

Yamauchi T, Furui S., Okazaki M, Higashihara H., Matsui O., Tanaka T., Kuribayashi S., Takamiya M., Sawada S. Saline-jet aspiration thrombectomy catheter: clinical results in patients with venous thrombosis. *Acta Radiologica* 40: 207 - 210, 1999.

Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Takashima T, Nonomura A, Nakanuma Y. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR* 172 (4): 969 - 976, 1999.

Nomura M, Kida S, Yamashima T, Yamashita J, Yoshikawa J, Matsui O.

Percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for subclavian and brachiocephalic artery stenosis in aortitis syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 22: 427 - 432, 1999.

真田順一郎, 松井 修, 寺山 昇, 小林 聡, 小林 健, 川島博子, 北川清秀, 松岡利彦, 出町 洋. ステントグラフトによる大動脈瘤の治療. *治療学* 33 (11): 1167 - 1172, 1999

Hasegawa M, Fujisawa H, Kawamura T, Yamashita J, Matsui O. The efficacy of CT arteriography for spinal arteriovenous fistula surgery: technical note. *Neuroradiology* 41: 515 - 919, 1999

Nomura M, Kida S, Uchiyama N, Yamashima T, Yamashita J, Yoshikawa J, Matsui O. Pre-embolization study of ruptured cerebral aneurysms with helical CT. *Interventional Neuroradiology* 5.1: 219 - 223, 1999.

松岡利彦, 北川清秀, 鶴岡 智, 山端輝夫, 松永康弘, 吉野祐司, 斉藤 裕, 廣田幸次郎, 吉田 豊, 塗谷栄治, 真田順一郎, 松井 修. 外傷性胸部大動脈瘤に対し緊急でステントグラフトを留置し救命し得た2例. *IVR 会誌* 15 (3): 358 - 362, 2000

Yoshizaki T, Teranishi S, Matsui O, Furukawa M. Internal carotid artery aneurysm presenting as a large pharyngeal mass. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 109 (7): 690 - 692, 2000

Demachi H, Matsui O, Abo H, Tatsu H. Simulation model based on non-newtonian fluid mechanics applied to the evaluation of the embolic effect of emulsions of iodized oil and anticancer drug. *Cardiovasc Intervent Radiol* 23: 285 - 290, 2000.

Miyayama S, Matsui O, Kifune K, Yamashiro M, Yamamoto T, Kitagawa K, Kasahara Y, Asada Y, Iida Y, Miura S. Malignant colonic obstruction due

to extrinsic tumor: palliative treatment with a self-expandable nitinol stent. AJR 175: 1631 - 1637, 2000

Koda W, Harada K, Tsuneyama K, Kono N, Sasaki M, Matsui O, Nakanuma Y. Evidence of the participation of peribiliary mast cells in regulation of the peribiliary vascular plexus along the intrahepatic biliary tree. Lab Invest 80: 1007 - 1017, 2000.

## 2. 口頭発表

荒井和徳、林 麻紀子、柴田義宏、辻 博、松井 修. ステントグラフト留置を施行した腸骨動脈瘤の 1 例. 日本血管造影・IVR 学会第 6 回中部地方会. 1999.2.20

松永康弘、吉野祐司、斎藤 裕、松岡利彦、北川清秀、広田幸次郎、塗谷栄治、松井 修. 外傷性胸部大動脈瘤に対するステントグラフト治療経験. 第 9 3 回日本循環器学会北陸地方会. 1999.2.21

松井 修、吉川 淳、眞田順一郎、寺山 昇、北川清秀、松岡利彦、出町 洋、荒井和徳、宮山士朗. 新しい nitinol 製大動脈 stent-graft の開発と臨床応用. 第 1 5 回日本 Metallic Stents & Grafts 研究会. 1999.2.26.

松岡利彦、北川清秀、山端輝夫、松永康弘、吉野祐司、斎藤 裕、広田幸次郎、吉田 豊、塗谷栄治、眞田順一郎、松井 修. 外傷性弓部大動脈損傷に対し緊急でステントグラフト留置で救命し得た 2 例. 第 1 5 回日本 Metallic Stents & Grafts 研究会. 1999.2.26.

松井 修、吉川 淳、眞田順一郎、寺山 昇、北川清秀、松岡利彦、出町 洋、荒井和徳、宮山士朗. 新しい nitinol 製大動脈 stent-graft の開発と臨床応用. 第 5 8 回日本医学放射線学会学術発表会. 1999.4.4.

Matsui O, Yoshikawa J, Sanada J, Terayama N, Kitagawa K, Matsuoka T,

Demachi H. Development and clinical application of flexible nitinol stent-graft for aortic aneurysms. ISIR& JSAIR'99. 1999.5.16.

Sanada J, Matsui O, Yoshikawa J, Kawamori Y, Terayama N. Morphological features of the aneurysms perforated during endovascular embolization with Guglielmi detachable coils. ISIR& JSAIR'99. 1999.5.16.

松井 修、吉川 淳、眞田順一郎、寺山 昇. 新しい nitinol 製 stent-graft の開発と臨床応用. 第5回日本血管内治療学会. 1999.6.17.

眞田順一郎、寺山 昇、川島博子、阿保 齊、西田宏人、西嶋博司、蒲田敏文、松井 修、浦山 博. 湾曲型の nitinol 製 stent-graft で治療した弓部大動脈瘤の1例. 日本医学放射線学会第126回中部地方会. 1999. 6.26.

谷内 毅、浦山 博、笠島史成、矢鋪憲功、海東恵子、木村圭一、川筋道雄、渡辺洋宇、松井 修. 胸部大動脈瘤切迫破裂に対するステントグラフト挿入術. 第94回日本循環器学会北陸地方会. 1999.7.4.

松井 修. Interventional angiography (血管内治療) の進歩—耳鼻科領域への応用の可能性—. 日本耳鼻咽喉科学会第47回中部地方会連合会. 1999.7.18.

小林 聡、松井 修、角谷真澄、蒲田敏文、川森康博、眞田順一郎、寺山 昇、川島博子、南 哲弥. ステント留置後広範な血栓形成を認めた門脈狭窄の1例. 日本血管造影・IVR学会第6回関西中部合同地方会. 1999.8.7.

眞田順一郎、松井 修、寺山 昇、小林 聡、川島博子、小林 健、南 哲弥、斎藤千夏、西田宏人、浦山 博、笠島史成、荒井和徳. Nitinol 製 stent-graft で治療した内腸骨動脈瘤の3例—システムの細径化の可能性—. 日本医学放射線学会第127回中部地方会. 2000.2.5.

新村理絵子、松井 修、寺山 昇、阿保 齊、角谷真澄、高仲 強、川森康博、中村則子、大久保久子、赤倉由佳理、山城敬子、櫻川尚子、卜部 健. TIPS で

治療した直腸静脈瘤出血の 1 例.日本医学放射線学会第 1 2 7 回中部地方会.  
2000.2.5.

越田嘉尚、眞田順一郎、松井 修、他. 感染性胸部大動脈瘤切迫破裂に対する  
ステントグラフト挿入術. 第 9 6 回日本循環器学会北陸地方会. 2000.2.20.

眞田順一郎、松井 修、松岡利彦、他. Nitinol 製 stent-graft(MK stent-graft)  
による大動脈瘤の治療成績. 第 5 9 回日本医学放射線学会学術発表会.  
2000.4.7.

寺山 昇、松井 修、眞田順一郎、他. TIPS の長期予後.第 5 9 回日本医学放射  
線学会学術発表会. 2000.4.7.

小林佳子、眞田順一郎、松井 修、他. テーパー型 MK ステントグラフトで治  
療した巨大総腸骨動脈瘤の 1 例.日本血管造影・IVR 学会第 9 回中部地方会.  
2000.6.17.

眞田順一郎、松井 修、他. ステント留置術が奏効した脳底動脈狭窄の 1 例.第  
1 7 回日本 Metallic Stents & Grafts 研究会. 2000.7.21.

Sanada J, Matsui O, Matsuoka T, et al. Early clinical experience with a  
newly developed nitinol stent-graft for endovascular repair of aortic  
aneurysms. Cardiovascular and Interventional Radiology Society of  
Europe (CIRSE) 2000. 2000.9.10.

岡本禎一、眞田順一郎、松井 修、他. ステント併用瘤内塞栓術にて後下小脳  
動脈を温存し得た紡錘状椎骨動脈瘤の 1 例. 第 1 6 回日本脳神経血管内治療学  
会. 2000.11.17.

内山尚之、眞田順一郎、松井 修、他. 脳底動脈狭窄症に対してステント留置  
による血管形成術を施行した 1 例.第 1 6 回日本脳神経血管内治療学会.  
2000.11.17.

眞田順一郎、松井 修、他. ステントグラフトにて治療した鎖骨下動脈感染性仮性動脈瘤の1例. 第9回北陸 IVNR 研究会. 2001.1.13.

南口博紀、佐藤守男、松井 修、他. 和歌山医大における大動脈ステントグラフト内挿術の経験例—特に左鎖骨下動脈起始部近接瘤に対する治療経験. 第18回日本 Metallic Stents & Grafts 研究会. 2001.2.9.

### 3. 出版物

Yoshikawa J., Matsui O. Transcatheter management of hepatic tumors. combined treatment and other modifications. Han. CH., Park JH. eds. Interventional Radiology p152 - 160, Ilchokak, Seoul, Korea, 1999

## 研究成果

経カテーテル的な大動脈ステントグラフトの臨床的重要性から、今回の研究の基礎として平成5年より実験的研究を開始した。種々のステント、ステントグラフトの犬大動脈における挿入、留置実験を行い以下のような結果を得た（文献添付）。1. 従来金属ステントとして使用されているステンレススチール、ニチノール、コバルト系合成金属、などに従来の人工血管に使用されているポリエステル、PTFE、ウレタン系被膜、などを装着したステントグラフトは明らかな毒性を示さないこと。2. 犬大動脈における中期的（1年前後）な観察で、軽度の内膜肥厚は認めるが内腔の開存性は良好であること。3. ステント留置部位の大動脈分枝は瞬時に閉塞することから、動脈瘤の治療が可能であること。4. 拡張力の強いステント接合部分で大動脈壁の萎縮がみられること。5. グラフトによる内腔側血液からの酸素供給の遮断によると考えられる壁障害と *vasa vasorum* の増生。6. 現在臨床に応用されているステントにもそれぞれに長所、短所があり、最適なステントグラフトの素材としては多くの問題が残されていること。7. ステントグラフトの形状としてはステントのワイヤー間隔が短く被膜に皺形成の少ないものが望ましい。8. 従来ステントグラフトシステムは十分な強度のグラフトを装着した場合はシステムが太くなり、多くの臨床例で挿入が困難であること。9. 従来接合型のステントでは屈曲部でのステントの屈曲が重大な合併症を引き起こす可能性がある、等である。（以上の検討は科学研究費 “経皮的血管内人工血管留置に関する基礎的研究”（課題番号 08671012）の援助を得た。）

以上のような基礎実験を継続しながら、大動脈壁に均一に密着し、細径化が可能で、動脈の屈曲に柔軟に対応するステントグラフトの開発を開始した。一本の nitinol wire を組紐状に編み大動脈の形状にあわせて円筒型とするシステムの *in vitro* での強度試験を実施した。径 2-3cm の円筒形の場合は 0.30mm 径のニチノール線でメッシュ間隔 4-5mm で編んだ場合にステンレスワイヤー性の同径の Z ステントとほぼ同様の拡張力が得られることがわかった。また約 8 年間の血管拍動に対応する伸縮試験明らかな断裂や破損は認めなかった。同時にシームレスの円筒状のポリエステル膜を種々作製し最終的に厚さ 0.1mm、porosity 500-1000 の膜が動脈瘤壁にたいする血圧の遮断効果とシステムの細径化には最適であることを確認した。また porosity を通常の人工血管に比し

高く設定することでステントグラフトを支える非病的動脈壁への虚血効果の軽減を期待した（ただしこれらの性状の妥当性については現在実験系の確立をめざしてさらに研究中である）。同様のステントグラフトで径 1cm, 2cm 長のもので作製し成犬 2 頭の大動脈に留置し開存性、生体適合性を検討した。約 6 月の観察で開存性は良好であった。この研究中に同様の材質によるステントの良好な生体適合性の報告があり、またニチノールやポリエステル膜の生体適合性はこれまでに十分な実績があることから、手術が極めて危険でかつ困難な破裂の危険の大きいあるいは破裂した大動脈瘤および総腸骨動脈瘤例にたいしこれまでのステントグラフトの基礎実験を継続しながら、大動脈壁に均一に密着し、細径化が可能で、動脈の屈曲に柔軟に対応するステントグラフトの開発を開始した。平成 11 年度に、新しく考案した、一本の nitinol wire を組紐状に編み大動脈の形状にあわせて円筒型とするシステムの in vitro での強度試験を実施した。径 2-3cm の円筒形の場合は 0.30mm 径のニチノール線でメッシュ間隔 4-5mm で編んだ場合にステンレスワイヤー性の同径の Z ステントとほぼ同様の拡張力が得られることがわかった。また約 8 年間に相当する血管拍動数に対応する伸縮試験明らかな断裂や破損は認めなかった。同時にシームレスの円筒状のポリエステル膜を種々作製し最終的に厚さ 0.1mm、porosity500-1000 の膜が動脈瘤壁にたいする血圧の遮断効果とシステムの細径化には最適であることを確認した。同様のステントグラフトの成犬大動脈内留置試験で生体適合性と開存性は良好であった。手術が極めて危険でかつ困難な破裂の危険の大きいあるいは破裂した大動脈瘤および総腸骨動脈瘤例にたいし十分な説明同意のもとに臨床応用した。いずれも動脈の屈曲や狭小化のために通常の Z ステントによるステントグラフトでは留置が困難と考えられたものである。従来システムに比し 16~18F のシースカテーテルで留置可能であるという利点を確認された。また、大動脈の屈曲にあわせて形状を変化させうる（形状記憶）点で従来のステントグラフトにはみられない有用性が確認された。全例に留置が可能で修正動脈瘤消失率は約 90%であった。本ステントグラフトに起因する合併症はみられなかった。さらにこれらの物理学的性状や動脈瘤の除去能あるいは減圧能を検討するためのモデル回路系(シリコン性の大動脈瘤モデル、接続ビニール製チューブ、加圧ポンプ、動脈瘤内圧測定器による複合体)を作製し、種々の条件下でのパルス加圧による最適システムの検討を施行中である。

臨床応用した（文献添付）。いずれも動脈の屈曲や狭小化のために通常

のZステントによるステントグラフトでは留置が困難と考えられたものである。従来のシステムに比し 16~18F のシースカテーテルで留置可能であるという利点を確認された。また、大動脈の屈曲にあわせて形状を変化させうる（形状記憶）点で従来のステントグラフトにはみられない有用性が確認された。平成13年3月までに約30例の手術困難な破裂あるいは切迫破裂例、あるいは感染性動脈瘤などの破裂の確率の極めて高い例に対して本ステントグラフトを留置した。全例に留置が可能で修正動脈瘤消失率は約90%であった。合併症としては1例に腸管虚血による死亡例がみられたが術中動脈瘤内血栓の血栓塞栓症が考えられ、本ステントグラフトに起因する合併症はみられていない。初期成績、中期予後は今後報告していく予定である（添付文献は初期報告である）。

さらにこれらの物理学的性状や動脈瘤の除去能あるいは減圧能を検討するためのモデル回路系(シリコン性の大動脈瘤モデル、接続ビニール製チューブ、加圧ポンプ、動脈瘤内圧測定器による複合体)を作製し、種々の条件下でのパルス加圧による最適システムの検討を施行中であるがこの実験系の構築に長時間を要し、この点については今後検討を継続する予定である。本研究は今後とも長期に渡り継続する必要がある、また実験系の確立や実験方法の検討にも新しい手法が必要である。平成11年度、平成12年度科学研究費の期間中の実験はいまだ終了しておらず、今後とも検討、報告を重ねていく予定である。