

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591811

研究課題名(和文)ステントグラフト内挿術を支援する大動脈フィルターデバイスの開発に関する研究

研究課題名(英文) Distal embolus protection with an intra-aortic filter during stent-graft repair of a severely atherosclerotic aortic pathologies

研究代表者

眞田 順一郎 (SANADA, JUNICHIRO)

金沢大学・大学病院・准教授

研究者番号：10313652

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高度粥状硬化を伴う大動脈疾患に対して安全かつ効果的な手術戦略を構築することを目的として術中塞栓症回避の有効な手段を模索してきた。当初は大動脈内フィルターデバイス導入を試みたがデバイス導入自体の安全性や有効性に問題があり、脳分離循環を導入することによる脳保護を主体とする手術戦略に方針転換した。頸動脈や鎖骨下動脈バイパスに対して右房脱血を行いフィルターおよび酸素化を施し遠心ポンプにより送血する。これらの導入により症候性の脳梗塞や対麻痺を回避することが可能であった。さらに高リスク患者に対しては上行弓部置換術およびエレファントトランクを併用することにより安全な手術が確立できると結論づけた。

研究成果の概要(英文)：One of the major complications of endovascular repair in the thoracic aorta is procedure-related distal embolism. In cases with shaggy aorta, many investigators consider a shaggy aorta a contraindication. We developed an intra-aortic filter device to enhance the safety and reduce the incidence of procedural embolic complications. However, the deployment of the filter device itself has the potential to cause embolic events, and we actually experienced some complications such as spinal cord ischemia or diffuse cerebral infarctions. So that we have changed our principle to proactively use selective cerebral perfusion with PCPS and visceral embolus protection by balloon-tipped catheters during TEVAR with debranching technique. Although these methods require some complicated circuits and are somewhat invasive, those can contribute to reduce the risk of severe embolic events during TEVAR procedure in cases with severely atherosclerotic aortas.

研究分野：血管内手術

キーワード：ステントグラフト 大動脈瘤

## 1. 研究開始当初の背景

本格的な高齢化社会を迎え動脈硬化を主とする血管病変はより進行し増悪する傾向にある現在、より低侵襲的な血管内手術治療が普及しつつある。その中で大動脈疾患に対する低侵襲治療としてステントグラフト内挿術が 1990 年代に台頭し、大動脈瘤や解離を始めとする種々の大動脈疾患への応用が進み、欧米を中心に多種のステントグラフトが臨床応用されている。多彩な基礎疾患を有する患者群に対する治療適応拡大という点においてステントグラフト治療に寄せられる期待は大きく、本邦を含めて広く普及しつつある。本邦ではステントグラフト治療が 2004 年に健康保険適応となり、自作デバイスを用いた低侵襲治療として大動脈疾患の重要な治療戦略として確実に成長してきた。米国に遅れること 7 年、ようやく腹部大動脈用ステントグラフトが本邦で薬事承認され、2007 年より本格的に臨床応用されるようになった。さらに米国製の胸部大動脈用ステントグラフトが 2008 年に薬事承認され、また国産ステントグラフトの臨床治験も開始される段階にきている。われわれは 1998 年より本治療法を開始し、本学の施設倫理委員会の承認を得て自作デバイスを用いて臨床に導入し、これまでに大動脈疾患等の 300 例以上に応用してきた。ステントグラフト治療は動脈障害部の修復を目的としているが、現在のシステムによる治療は単に血管内にステントグラフトを留置し障害部内膜を覆っているのみであり障害部の積極的な自己修復を促しているわけではない。いわば受動的な治療に過ぎず患者自身の治癒能力に左右される手法である。特に大動脈瘤に対しては効果的に動脈瘤の器質化を誘導できなければ治療法としては不完全と言わざるを得ない。これは現状のシステムの改良により器質化効率の向上が期待され、科学研究費(平成 15~16 年度科学研究費若手研究 B、平成 17 年度金沢大学学長戦略経費)の補助を受けて現在も研究を継続中である。さらに再生医療の技術をステントグラフト内挿術に応用し、生体の自己修復機能に積極的に働き掛けることで効果的に障害血管の器質化を誘導できる可能性がある。このような能動的なシステムが構築されれば、ほとんどの動脈瘤や動脈損傷に対して応用可能となり外科手術を凌駕する血管内手術法が確立されると考えられ、科学研究費(平成 18~19 年度科学研究費基盤研究 C、平成 17 年度金沢大学学長戦略経費)の補助を受けて基礎研究を行った。さらに、科学研究費(平成 20~22 年度科学研究費基盤研究 C)の補助を受け、ステントグラフト治療の術前に CT データを用いた正確な血管モデルを利用したシミュレーションを行い、ステントグラフトのデザインの決定と正確な留置手技が可能となり、これまでの研究によって確実かつ効果的な治療体系が確立されつつある。

しかしながら、本治療法は低侵襲治療ではあるが外科手術と同様に致命的な合併症が生じる可能性がある。その中で特に重要なものは大動脈壁在の血栓や粥腫などの術中遠位塞栓症である。事実これまでも術中の遠位塞栓に起因すると思われる症候性脳梗塞や脊髄梗塞、あるいは腸管梗塞などの重篤な合併症の経験が数例あり、また無症候性の脳梗塞・脾梗塞・腎梗塞などもしばしば観察される。これらの術中遠位塞栓を有効に予防可能な補助手段が現時点では内外問わず存在しないのが現状であり、高度な粥状硬化を伴う患者に対するステントグラフト治療は原則禁忌とする考え方が支配的である。

## 2. 研究の目的

血管内治療の他の領域をみると、最近薬事承認が得られ本邦で臨床応用が開始された頸動脈ステント留置術の際に使用可能な頸動脈内フィルターデバイスの有効性が多数報告されている。また、本邦では承認されていないが開胸心臓手術時に使用可能な大動脈内のフィルターデバイスの報告もある。これらのデバイスにヒントを得て、大動脈ステントグラフト内挿術中の遠位塞栓防止を目的とする大動脈フィルターデバイスを考案した。本手法が応用可能になれば術中の遠位塞栓症のリスクを激減可能となり、より低侵襲かつ安全な治療を遂行できるものとする。本研究は、高度な粥状硬化を伴う大動脈疾患患者に対するステントグラフト治療の適応拡大と合併症予防を最終目標とする。大動脈ステントグラフト治療に併用可能な術中塞栓症予防を目的とした補助デバイスは内外を問わず類をみない。本手法が臨床応用可能になれば術中の遠位塞栓症のリスクが激減し、高度な粥状硬化を伴う大動脈疾患患者に対するステントグラフト治療が、さらに低侵襲かつ安全に遂行可能になると予想される。

## 3. 研究の方法

フィルターデバイスの構成の最適化(基礎実験)

これまでプロトタイプとして作成したフィルターデバイスの構成の最適化を基礎実験として行う。フィルターデバイスはフィルターワイヤー部、フィルター膜、およびシースイントロデューサーにて構成される。各々についての基礎実験を行った後に、システムを完成させて、システム全体の機能評価を行う。特にフィルター膜に関しては有効性や安全性を拍動流の血管モデル下に評価する。1. フィルターワイヤー部: ワイヤーには形状記憶性を有するニッケルとチタンの合金(ナイチノール)を使用する(NEC-トーキン社製メモアロイ)。ナイチノールは形状記憶性を有するのみならず、その柔軟な特性が魅力的であり、われわれがこれまで臨床応用してきた自家製ステントグラフトの構成ワイヤーで

ある。ワイヤー径やフィルターワイヤーの編み込み方には複数の種類が存在するので、それらについて拡張性および細径性などを評価する。II フィルター膜の有効性・安全性: フィルター膜の特性には塞栓子捕獲能力と血流阻害性が問題となる。血流を遮断することなく、血流中の塞栓子を捕獲して末梢遠位塞栓症の予防を目的とする血管内フィルターデバイスの開発をめざし、最も重要なフィルター部分の有効性および安全性を評価検討する。III シースイントロデューサーの選定: フィルターワイヤーおよびフィルター膜の最適化の後に、これらを組み合わせてシースに内挿する必要がある。実際の臨床現場においては、いかに細径のシステムで導入可能かどうかが大きな問題点となる。システムを構築し最適なシステム導入～留置・展開～回収が確実に安定して行えるシース径を選定する。IV システム全体の評価: 完成したフィルターデバイスシステムにて、血管モデル中で導入～留置・展開～回収実験を行い、システムの挙動が確実に安全に行われるかどうかの評価を行う。また繰り返し作動による耐久性も評価する。

#### フィルターデバイスの臨床応用

前年度までに最適化されたフィルターデバイスを施設倫理委員会の承認の元に臨床応用し、その効果および不具合の評価を行う。対象患者は、手術適応のある胸部大動脈瘤患者であり、術前画像診断等にて解剖学的にステントグラフト内挿術の適応があり、さらに大動脈に高度な粥状硬化が確認されているものに限定する。一般的なステントグラフト内挿術が安全に施行可能な患者は除外する。対象患者には書面によるインフォームド・コンセントを行った上で施行する。臨床評価においては、初期の段階でフィルターデバイスに重大な欠陥が確認された場合は研究を一時中断し、基礎実験に立ち返り、問題点の抽出および修正を試みる。最終的にシステムを完成させることを目標とする。

#### 4. 研究成果

高度な粥状硬化を伴う大動脈疾患症例に対して安全かつ効果的な手術戦略を構築することを大目的とする。目的を達成するための方策は、一つはステントグラフトを代表とする血管内治療の導入であり、他方は術中塞栓症を回避するための戦略である。ステントグラフト内挿術および留置デバイスが保険認可されている状況下でデバイス自体の工夫を行うことは困難であり、後者の術中塞栓症回避のための有効な手段を模索してきた。当初は大動脈内フィルターデバイスを考案・作成し積極的に導入して研究を進めていたが、本研究を開始するまでにプロトタイプのフィルターデバイスを導入し複数の症例の治療を行った結果を検討した。その結果、デバイス導入自体により粥腫の飛散を招き

脊髄梗塞に伴う対麻痺を生じた症例を経験したこと、あるいはデバイスが胸部大動脈以遠にはある程度の有効性を有することが確認されたが大動脈弓部分枝に対する保護が不十分であり、広範な脳動脈塞栓症を併発した症例を経験した。これらの重篤な合併症に対してはフィルターデバイス単独では安全性を担保できないとの結論に至り、さらに積極的な術中塞栓症回避の手法を導入する必要性に迫られた。特に脳動脈系に対する致命的な塞栓症を回避する目的に、脳分離循環を導入することによる脳保護を主体に手術戦略を構築することに方針転換してきた。脳以外の末梢塞栓症に対しては、術中に腹部臓器動脈や下肢動脈を一時遮断することで塞栓症を回避することが経験的にわかってきた。脳分離循環に関しては症例を重ねつつ、その有効性と最適な方法を検討してきた。循環回路として PCPS 回路を用いて頸部分枝等に術中送血することで塞栓症の回避および脳循環の維持が可能であることがわかった。すなわち、頸動脈や鎖骨下動脈バイパスに対してステントグラフト内挿術中に右房脱血を行いフィルターおよび酸素化を施し遠心ポンプによりバイパスに送血する手法である。これらの手法を複数の症例に導入した結果、高度な粥状硬化症例であるにもかかわらず、症候性の脳梗塞や対麻痺を回避することが可能であった。手術侵襲は高くなるが、致命的な合併症回避に貢献可能と考えられた。唯一の問題点として、本手法では完全な脳分離には至っておらず、腕頭動脈から右鎖骨下動脈および右椎骨動脈の順行生血流は回路経由では送血できず、この領域への塞栓症併発を予防することが困難な状況である。これらの問題点に対しては、上行弓部置換術およびエレファントトランクを併用したオープン・ステントグラフト内挿術を導入することにより高度な末梢塞栓症の合併率が軽減し、侵襲度は高いものの安全性な手術手段が確立できるものと結論づけた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

・ Ozaki K, Sanada J, Ohtake H, Watanabe G, Matsui O: Successful thoracic endovascular aortic repair of an aortoesophageal fistula, *Vascular* 21(2):97-101, 2013, 査読有

・ 上田秀保, 大竹裕志, 西田佑児, 村杉桂子, 眞田順一郎, 渡邊剛: 慢性B型大動脈解離を合併した弓部大動脈瘤に対するハイ

ブリッド治療の1例, 日本血管外科学会雑誌  
21(7):769-772, 2012, 査読有

〔学会発表〕(計15件)

・ 眞田順一郎: 特別講演「ステントグラフト症例 基礎知識」種々の病態に対するTEVARの応用, 2014.12.2, 日本ストライカー(株)金沢フィールドサポートセンター(石川)

・ 眞田順一郎: ランチョンセミナー「ステントグラフト」GORE® EXCLUDER®によるEVAR: レッグの特徴を生かした応用, 第43回日本IVR学会総会, 2014.6.6, ホテル日航奈良(奈良)

・ 眞田順一郎: 教育講演11「IVR 動脈瘤の血管ステント留置術と塞栓術1」胸部大動脈瘤, 第73回日本医学放射線学会総会, 2014.4.11, パシフィコ横浜(神奈川)

・ Sanada J: Progression of inflammatory reaction and re-growth of the descending thoracic aortic aneurysm after TEVAR, 2013.10.27-11.1, Endovascular Aortic Global Leader eXchange Program (EAGLE program) (ミラノ, イタリア)

・ 眞田順一郎, 南哲弥, 戸島史仁, 米田憲秀, 吉田耕太郎, 池野宏, 折戸信暁, 遠山純, 四日章, 蒲田敏文, 大竹裕志, 木内竜太, 新谷佳子, 渡邊剛, chimney法併用TEVARの経験, 第8回北陸IVR研究会, 2013.9.7, ホテル金沢(石川)

・ 眞田順一郎, 南哲弥, 井上大, 戸島史仁, 米田憲秀, 吉田耕太郎, 池野宏, 折戸信暁, 遠山純, 蒲田敏文, 大竹裕志, 渡邊剛, EVAR後のネック拡大症例の検討, 第35回日本IVR学会中部地方会, 2013.6.29, 金沢大学医学類(石川)

・ 眞田順一郎: 特別講演「大動脈ステントグラフト治療の現況」, 第12回クロスモダリティカンファレンス, 2013.6.8, エーザイ(株)金沢コミュニケーションオフィス(石川)

・ 眞田順一郎: シンポジウム「ステントグラフトの遠隔成績」企業製ステントグラフトを用いたEVARの遠隔成績, 第42回日本IVR学会総会, 2013.5.16-18, 軽井沢プリンスホテル(長野)

・ 眞田順一郎: セミナー「ハイドロゲルコイル「AZUR」による末梢血管塞栓治療」血流改変等, 第42回日本IVR学会総会, 2013.5.16-18, 軽井沢プリンスホテル(長野)

・ 眞田順一郎, 南哲弥, 扇尚弘, 永井圭一, 井上大, 吉田耕太郎, 折戸信暁, 松井謙, 松原崇, 蒲田敏文, 松井修, 木内竜太, 大竹裕志, 有症状炎症性腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術, 第42回日本IVR学会総会, 2013.5.16-18, 軽井沢プリンスホテル(長野)

・ 眞田順一郎: 特別講演「大動脈ステントグラフト治療 -金沢大学の近況-」, 第1回奈良県画像診断IVR研究会, 2013.3.8, 檀原ロイヤルホテル(奈良)

・ 眞田順一郎: 特別講演「大動脈ステントグラフト治療の現況」, 第6回呉西地区撮影技術勉強会, 2013.3.6, 市立砺波総合病院(富山)

・ 永井圭一, 眞田順一郎, 中村功一, 井上大, 折戸信暁, 松井謙, 蒲田敏文, 松井修, 木内竜太, 新谷佳子, 大竹裕志, 第34回日本IVR学会中部地方会, 2013.2.2, 藤田保健衛生大学生涯教育研修センター(愛知)

・ 永井圭一, 吉田耕太郎, 井上大, 扇尚弘, 南哲弥, 小林聡, 川島博子, 眞田順一郎, 蒲田敏文, 松井修, 固有肝動脈瘤に対しステントグラフト留置を行った一例, 第33回日本IVR学会中部地方会, 2012.6.30, 岐阜薬科大学(岐阜)

・ 南哲弥, 永井圭一, 扇尚弘, 井上大, 香田渉, 眞田順一郎, 大竹裕志, 渡邊剛, 蒲田敏文, 松井修, EVAR前後での終末大動脈径の経時的変化について-終末大動脈の細径症例における検討-, 第33回日本IVR学会

中部地方会，2012.6.30，岐阜薬科大学（岐阜）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

眞田 順一郎 (JUNICHIRO SANADA)

金沢大学・附属病院・准教授

研究者番号：10313652