

Title	Expandable metallic stentの動脈壁に対する影響に関する電子顕微鏡的研究
Author(s)	進藤, 啓; 伊藤, 浩行; 吉岡, 寛康 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(3), p. 351-357
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/18098">https://hdl.handle.net/11094/18098</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## Expandable metallic stent の動脈壁に対する 影響に関する電子顕微鏡的研究

近畿大学医学部放射線医学教室，同 第一病理学教室\*

進藤 啓 伊藤 浩行\* 吉岡 寛康 大草 昭彦  
岡藤 龍正 小野 幸彦 石田 修

（平成3年10月29日受付特別掲載）

（平成4年1月6日最終原稿受付）

### Electron-Microscopic Study on the Effect of Expandable Metallic Stent Placement in Aortic Wall

Hiroshi Shindo, Hiroyuki Ito\*, Hiroyasu Yoshioka, Akihiko Ookusa, Tatsumasa Okafuji,  
Yukihiko Ono and Osamu Ishida

Department of Radiology and Pathology\*, Kinki University School of Medicine

---

Research Code No. : 508.9

---

Key Words : Expandable metallic stent, Dog aorta,  
Electron microscopy

---

As part of a series of basic experiments on using metallic stents for treatment of vascular stenosis, a chronological examination of changes in dog aorta following implantation of a self-expandable metallic stent was conducting using transmission and scanning electron microscopy. The Giantruco stent was placed in the abdominal aorta via the right carotid artery.

One week after insertion, the aortic intima was depressed and degenerative changes observed in both endothelial and medial smooth muscle cells. After 2 weeks, except for the bend portion, the stent was covered with neointima. The neointimal surface was covered by premature endothelial cells with abundant microvilli and prominent nuclear protrusions. Under the endothelial cells, immature mesenchymal cells, such as fibroblast, were scattered throughout the edematous intercellular space. At 4 weeks, the stent was completely covered by neointima and the endothelial cells had flattened and few microvilli were in evidence. In this thickened intima, premature smooth muscle cells with myofilaments and basement membranes were observed but, around them, few collagen fibers and only occasional elastic fibers were found. At 6 weeks, the intimal surfaces were flat and smooth with a slight intimal elevation over the stent. No thrombus was observed throughout the period of the experiment.

The above results indicate that dilation using metallic stents may be a useful method for treatment of vascular stenosis.

#### はじめに

1985年にWrightら<sup>1)</sup>が、ジグザグタイプのself-expandable metallic stentを犬の動静脈に

実験的に挿入し、その後閉塞血管の治療に応用したことから、今日まで各種の管腔臓器の狭窄に対してexpandable metallic stentの応用が試みら

れている<sup>2)~6)</sup>。

ステントの種類も様々な形態が考案され、現在では、balloon-expandable metallic stentも使用が試みられている<sup>7)~9)</sup>。またいずれのタイプにも、屈曲部にも使用可能なflexible typeが登場し、すでに臨床応用が行なわれている<sup>10)~14)</sup>。

しかし近年、物理的な持続的拡張による組織の障害や再狭窄などの問題を含め、ステントの有効性が再検討されている<sup>15)</sup>。

そこで今回我々は、ステントによる血管壁の反応を細胞レベルで検討するために成犬の大動脈にGianturco stentを挿入し、そのさいの動脈壁の変化を経時的に観察した。

#### 材料および方法

0.016インチのステンレススチールワイヤーを使用して6 Bends, 1.5cm 径, 1.5cm 長のoriginal Gianturco typeのステントを作製した。

雑種成犬(体重15~20kg)9頭を用い、ネブタール(25mg/kg)麻酔下に、頸動脈より8F ロングシースを腹部大動脈に挿入した。

動脈造影を行い動脈内腔に変化の無いことを確認した後、プッシャーを用い、ステントを留置した。

1, 2, 4, 6, 8週にて1~2頭に再度動脈

造影を行い、生理食塩液で動脈を還流した後、脱血して屠殺し、ステント留置部の大動脈を摘出した。

組織を肉眼的に観察した後、3.5%グルタルアルデヒド(Na-Cacodylate buffer)で90分固定し、その後1% OsO<sub>4</sub>で60分後固定を行い、留置部の動脈壁の変化を走査型電子顕微鏡(scanning electron microscopy, SEM), 透過型電子顕微鏡(transmission electron microscopy, TEM)で観察した。

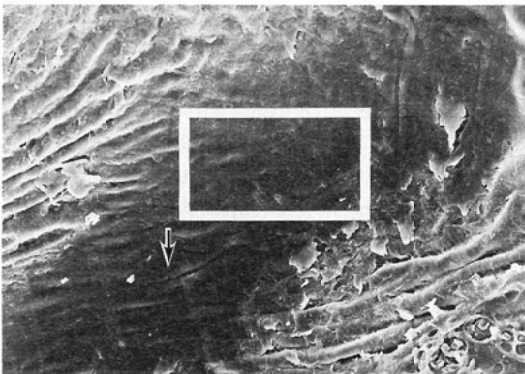
#### 結 果

##### 1. 造影所見

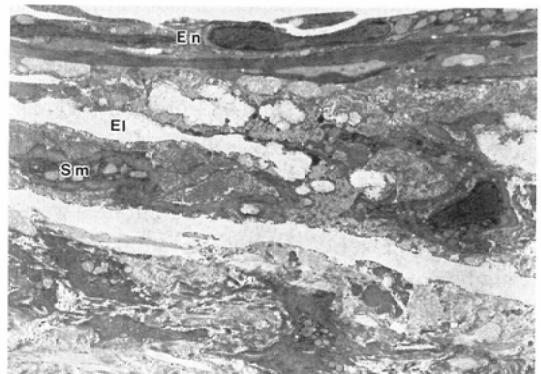
動脈造影上は1~8週のいずれの場合にも血管内腔の狭小化や過度の拡張などの変化は認められず、またステントの血管外への逸脱も認められなかった。

##### 2. 電子顕微鏡所見

1週後ではまだステントは内膜によって被覆されておらず、動脈壁に軽度埋没した状態であった。SEMによる観察では、ステントにより圧排された動脈内膜は陥凹しており、ステントの両側には軽度に内膜の隆起が認められた。ステントにより圧排された部分の内皮細胞は扁平化しており、個々の内皮細胞の境界が不明瞭となっていた



a



b

Fig. 1 Aortic wall one week after implanting stent.

a: SEM photo. Intima is depressed (↓) by stent and endothelial cell margins are not clear (×500). b: TEM photo of boxed portion of above SEM photo. Endothelial cells (En) are depressed and flattened. Marked degeneration of smooth muscle cells (Sm) and elastic fibers (EI) are recognizable in the media (×7,500).

(Fig. 1a).

TEM による観察では、ステントにより圧排された内皮細胞は著しく扁平化しており、細胞内小器官が不明瞭で高度の変性が認められた。その下層の中膜では弾性線維の断裂や平滑筋細胞の変性が認められた (Fig. 1b)。

しかし 2 週後では、ステントの直線部はほぼ肥厚した内膜により被覆されており、その表面を SEM で観察すると、核の部分が盛り上がり多数の microvilli を有する不整形の内皮細胞が認められた (Fig. 2a)。Bend 部では、内膜による被覆は認められずフィブリン様物質におおわれており、ステントは血管内腔にまだ露出した状態であった。

2 週後の TEM による観察では、ステント直線部を被覆した新生内膜の表面には多数の microvilli を有し、細胞内小器官が良く発達している幼若な形態を示す一層の内皮細胞が認められた。また、その内皮細胞の下方には極めて浮腫状に肥厚した内膜が存在し (Fig. 2b)、その中に核小体が明瞭で、小胞体の良く発達した紡錘形の平滑筋細胞様の幼若な細胞が散在性に認められた。この細胞には基底膜も筋原線維も認められず、この時点では平滑筋細胞とは断定できなかった。また浮腫状

の間質には collagen や elastin の新生は認められず、ステント周囲では一部に赤血球や macrophage の集簇が認められた。

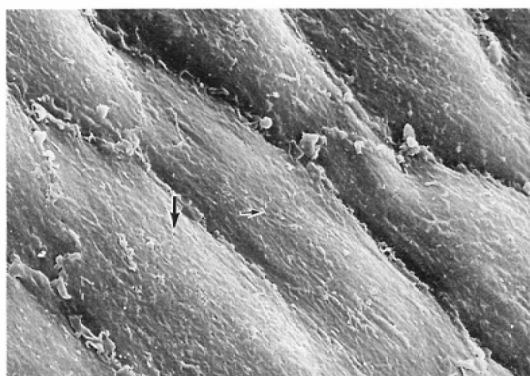
ステント直下の中膜浅層では、1 週後と同様に平滑筋細胞の著明な変性と弾性線維の著しい断裂が認められ、中膜の構築は崩壊していた。

4 週後の SEM 所見では、Bend 部にも内膜による被覆がみられ、ステントは完全に血管内に埋没した状態であった。表面の内皮細胞は直線部では核の部分が盛り上がりも軽減し microvilli も減少しており、周辺の内皮細胞に近い形態を示した (Fig. 3a)。

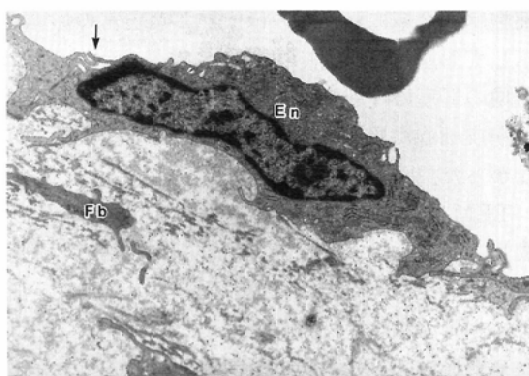
TEM による観察でも、ステント直線部の内皮細胞は成熟した形態となり、表面の microvilli も減少していた。増殖した内膜の表層近くの細胞も比較的成熟した形となり、基底膜や筋原線維が認められるようになり、平滑筋細胞としての形態を示すものが多数認められた (Fig. 3b)。

内膜の深層ではほぼ成熟した平滑筋細胞が認められ、それらの平滑筋細胞はほぼ平行に配列しており中膜に似た形態を取っていた。間質には collagen や elastin が認められた (Fig. 3c)。

中膜では変性した平滑筋細胞は減少し、断裂した弾性線維も修復過程にあるのが観察できた。



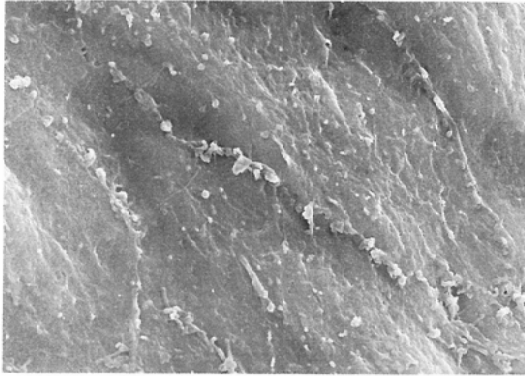
a



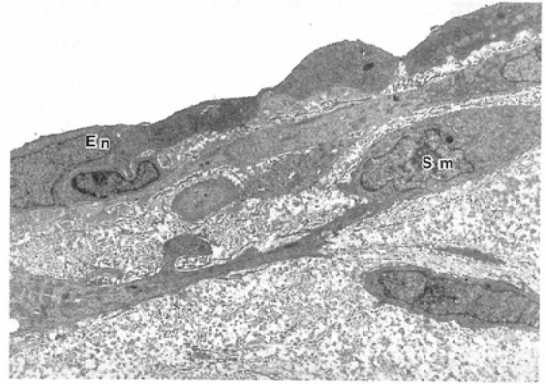
b

Fig. 2 Aortic wall at 2 weeks.

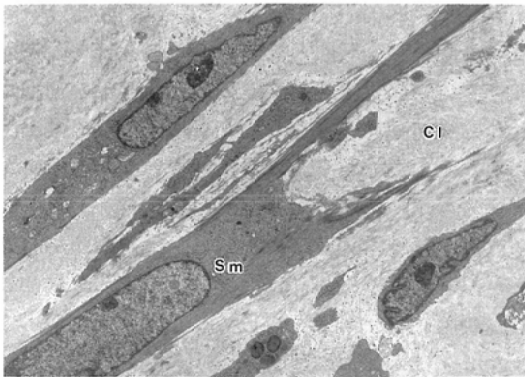
a: SEM photo. Stent is covered by neointima. Prominent nuclear protrusions (↓) and microvilli (→) are seen on the endothelial cell surfaces (×6,250). b: TEM photo. Premature endothelial cell (En) with microvilli (↓) covers the surface of the neointima. Neointimal intercellular space is edematous and a few fibroblast-like cells (Fb) are found (×14,000).



a



b



c

Fig. 3 Aortic wall at 4 weeks.

a: SEM photo. Nuclear protrusions and microvilli are less prominent and the endothelial cell surfaces are flat and smooth ( $\times 6,250$ ). b: TEM photo. The neointimal surface is covered with mature endothelial cells (En) and premature smooth muscle cells (Sm) are scattered through the edematous intima ( $\times 7,500$ ). c: TEM photo of deep layer of neointima. Mature smooth muscle cells (Sm) with basement membranes and myofilaments are found and collagen fibers (Cl) recognized between the cells ( $\times 6,000$ ).

6週後のSEM所見では、ステントを覆う内皮細胞は、全域にわたりほぼ成熟した正常の形態を示しており(Fig. 4a), 8週後には、ステント部は内膜の軽度の隆起として観察されるのみで、表面の内皮細胞は周辺の正常部とほとんど区別がつかなかった。

TEMによる観察でも4週後の変化がさらに完成し、間質は緻密になり平滑筋細胞に沿って弾性線維の形成がみられた(Fig. 4b), またステント直下の中膜の構造もほぼ修復していた(Fig. 4c)。

8週後のTEM所見は6週後とほとんど変化を認めなかった。

またすべての時期で動脈内腔には血栓付着や過剰な内膜の増殖等の変化は認められなかった。

#### 考案

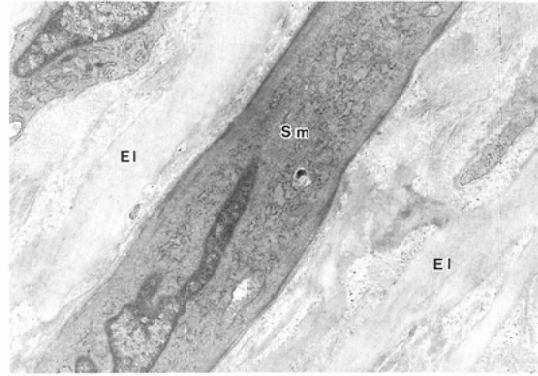
ステントは前述したように、それ自体に拡張力

を持つ self-expandable type と、拡張保持力を持つ balloon-expandable type に大別される。いずれのステントも物理的に狭窄部を拡張するためのもので、組織に対して何らかの影響を与えることには変わりはない。

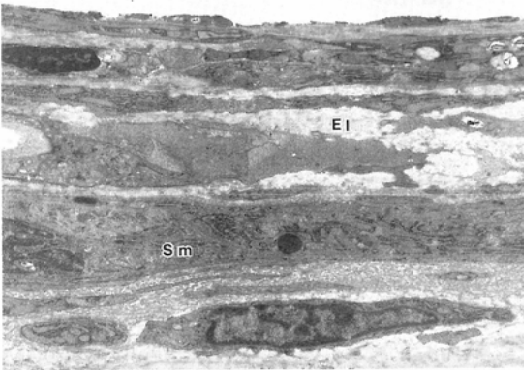
Zig-Zag pattern のステントを最初に考案した Wright らは、挿入後の Vena cava, Aorta の変化を光顕的に検索し、いずれにおいても12週以内に完全に内膜内に取り込まれ、erosion や clot formation は認められないことを報告している<sup>1)2)</sup>。また Rouseau<sup>1)6)</sup>は、ヒツジや犬の動脈に mesh type のステントを挿入した際の変化を経時的に観察し、3週間目にステントは少数の macrophage を含む内膜中で、内弾性板に沿って存在し foreign body reaction は認められないことを報告している。



a



b



c

Fig. 4 Aortic wall at 6 weeks.

a : SEM photo. Stent (↓) is completely covered by neointima ( $\times 125$ ). b : TEM photo of neointima. Elastic fibers (EI) are arranged parallel to mature smooth muscle cells (Sm) ( $\times 12,500$ ). c : TEM photo of media. Smooth muscle cells (Sm) have regenerated and new synthesized elastin (EI) around the cells are recognized ( $\times 12,500$ ).

我々の場合でも、およそ2週でステントの直線部は内膜に覆われ、4週ではステント全体が内膜に被覆されており、血栓の形成は認められなかった。肥厚した内膜では、初期には小胞体の良く発達した synthetic type の平滑筋細胞が多数認められたが、やがて深層より表層にかけて次第に中膜の平滑筋細胞に近い形態を示す contractile type の平滑筋細胞の割合が増し、中膜に近い構造が認められるようになった。このような平滑筋細胞の phenotype の変換は、動脈硬化症における初期病変と良く似ており、ステント留置による内膜の肥厚は中膜平滑筋細胞の侵入増殖によるものと考えられる。ただし、動脈硬化症とは異なり、肥厚した内膜に foam cell の形成は認められなかった。したがってステント留置による物理的な因子による動脈壁の障害は、内皮細胞および平滑筋細胞の

再生、増殖により、ほぼ完全な形で修復されると考えられる。

一方、我々の実験をも含めて、すべての実験的研究において認められているように、ステント挿入による内膜の肥厚と、それによる内腔の狭窄は、特に小動脈において重要な合併症と考えられる<sup>15)</sup>。筋型の小動脈では、大動脈のように弾性線維による barrier system が良く発達していないため、中膜の障害もより大きく、また内膜の反応も大動脈とは異なることが考えられる。Sigwart ら<sup>17)</sup>は犬の動脈に mesh stent を挿入した場合、neointimal layer が $450\mu\text{m}$  になることを、また Barth ら<sup>18)</sup>は、新生内膜の高さは8週で最大になると報告している。今回の実験では2~4週でかなり著しい内膜の肥厚がみられたが、6~8週ではやや平坦となり、ステント部がわずかに丘状の

隆起として認められた。内弾性板は内方へ弯曲しており、明らかな管腔の狭窄は認められなかった。しかし、小動脈や特に病的な狭窄動脈の場合には、内膜肥厚による狭窄の増強を十分に考慮する必要がある<sup>8)15)19)20)</sup>。このような組織障害に影響を及ぼす因子としてステントの材質やサイズあるいは拡張力などが考えられる。

ステントは、これまで狭窄した管腔臓器に対して行われてきたバルーンカテーテルによる拡張術に加えて行われる治療法として非常に有用であり、今後ますます発展し臨床応用も拡大すると考えられる。今回のわれわれの検討およびこれまでの基礎的な研究報告から、正常組織に与える影響は比較的軽度でかつ修復可能な変化であることが証明された。しかし、狭窄モデルを用いた基礎的研究の報告はごくわずかで<sup>8)19)20)</sup>、実際の臨床応用が先行しているのが現状である。

今後ステントの種類、サイズの検討および狭窄モデルに対するステントの影響の検討が必要と考えられる。

### 結 語

1) 9頭の雑種成犬の腹部大動脈に Gianturco stent を留置し、1, 2, 4, 6, 8週後の動脈壁の変化を電子顕微鏡を用いて観察した。

2) ステントは、2週でその直線部が、4週で Bend 部を含めて全体が完全に内膜により被覆されていた。

3) 再生した内膜の表層には一層の内皮細胞が、またステント周辺の肥厚した内膜には平滑筋細胞が認められた。

4) すべての時期で動脈内腔に血栓付着や過剰な内膜の増殖等の変化は認められなかった。

5) 正常動脈に与える Gianturco stent の影響は、比較的軽度でかつ修復可能な変化であることが組織学的に証明された。

### 文 献

- 1) Wright KC, Wallace S, Charnsangavej C, et al: Percutaneous endovascular stents; an experimental evaluation. *Radiology* 156: 69-72, 1985
- 2) Charnsangavej C, Carrasco CH, Wallace S, et al: Stenosis of the Vena Cava; preliminary assessment of treatment with expandable metallic stents. *Radiology* 161: 295-298, 1986
- 3) Carrasco CH, Wallace S, Charnsangavej C, et al: Expandable biliary endoprosthesis; an experimental study. *AJR* 145: 1279-1281, 1985
- 4) Wallace MJ, Charnsangavej C, Ogawa K, et al: Tracheobronchial tree; expandable metallic stents used in experimental and clinical applications. *Radiology* 158: 309-312, 1986
- 5) 藤原義夫, 澤田 敏, 田辺芳雄, 他: Metallic stent の気管, 尿道への応用; 動物実験を中心として, 臨床放射線, 35: 557-562, 1990
- 6) 吉岡哲也, 玉田俊明, 吉村 均, 他: Metallic stent の胆道系への応用; Expandable metallic biliary endoprosthesis (EMBE), 臨床放射線, 35: 563-569, 1990
- 7) Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, et al: Expandable intraluminal graft; a preliminary study. *Radiology* 156: 73-77, 1985
- 8) Palmaz JC, Windeler SA, Garcia F, et al: Atherosclerotic rabbit aortas; expandable intraluminal grafting. *Radiology* 160: 723-726, 1986
- 9) Bonn J, Gardiner GA, Shapiro MJ, et al: Palmaz vascular stent; initial clinical experience. *Radiology* 174: 741-745, 1990
- 10) Raillat C, Rousseau H, Joffre F, et al: Treatment of iliac artery stenosis with the wallstent endoprosthesis. *AJR* 154: 613-616, 1990
- 11) Gillams A, Dick R, Dooley JS, et al: Self-expandable stainless steel braided endoprosthesis for biliary strictures. *Radiology* 174: 137-140, 1990
- 12) Lammer J, Klein GE, Kleinert R, et al: Obstructive jaundice; use of expandable metal endoprosthesis for biliary drainage. *Radiology* 177: 789-792, 1990
- 13) Strecker EP, Liermann D, Barth KH, et al: Expandable tubular stents for treatment of arterial occlusive diseases; experimental and clinical results. *Radiology* 175: 97-102, 1990
- 14) LaBerge J, Doherty M, Gordon RL, et al: Hilar malignancy; treatment with an experimental metallic transhepatic biliary stent. *Radiology* 177: 793-797, 1990
- 15) Duprat G, Wright KC, Charnsangavej C, et al: Self-expanding metallic stents for small vessels; an experimental evaluation. *Radiology* 162: 469-472, 1987
- 16) Rousseau H, Puel J, Joffre F, et al: Self-expandable endovascular prosthesis; an exper-



- imental study. *Radiology* 164 : 709—714, 1987
- 17) Sigwart U, Reul J, Mirkovitch V, et al : Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316 : 701—706, 1987
- 18) Barth KH, Virmani R, Strecker EP, et al : Flexible tantalium stents implanted in aortas and iliac arteries; effect in normal canines. *Radiology* 175 : 91—96, 1990
- 19) Rollins N, Wright KC, Charnsangavej C, et al : Self-expanding metallic stents; preliminary evaluation in an atherosclerotic model. *Radiology* 163 : 739—742, 1987
- 20) Rousseau H, Joffre F, Raillat C, et al : Self-expanding endovascular stent in experimental atherosclerosis. *Radiology* 170 : 773—778, 1989
-