

Title	経皮的血管内人工血管による大動脈解離治療の実験的検討
Author(s)	橋本, 政幸; 澤田, 敏; 森岡, 伸夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(14), p. 939-945
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20364
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

経皮的血管内人工血管による大動脈解離治療の実験的検討

橋本 政幸¹⁾ 澤田 敏¹⁾ 森岡 伸夫¹⁾ 小谷 和彦¹⁾
岩宮 孝司¹⁾ 仙田 哲朗¹⁾ 谷川 昇¹⁾ 小林 正美¹⁾
奥田 良和¹⁾ 太田 吉雄¹⁾ 野一色泰晴²⁾

1) 鳥取大学医学部放射線医学教室

2) 横浜市立大学医学部第一外科学教室

Percutaneous Placement of Intraluminal Stent- Graft for Aortic Dissection : Experimental Study

Masayuki Hashimoto¹⁾, Satoshi Sawada¹⁾, Nobuo Morioka¹⁾, Kazuhiko Kotani¹⁾, Takashi Iwamiya¹⁾, Tetsuro Senda¹⁾, Noboru Tanigawa¹⁾, Masami Kobayashi¹⁾, Yoshikazu Okuda¹⁾, Yoshio Ohta¹⁾ and Yasuharu Noishiki²⁾

Highly porous fabric vascular grafts fabricated of ultra-fine polyester fibers (UFPF-graft ; porosity, 7,000 ml, 9,000 ml, 11,000 ml at 120 mmHg) were attached between two Gianturco stents connected with two stainless steel struts. UFPF-grafts with two Gianturco stents were placed into the aortas of six adult mongrel dogs without firm contact with the luminal surface. From two days to four months after placement, all the UFPF-grafts were completely sealed with fresh thrombus or neointima. Within two months, complete endothelialization was observed on both surfaces of the neointima. In three dogs, aortic dissections were created experimentally. Then an UFPF-graft (porosity, 9,000 ml) with two Gianturco stents was placed at the site of entry of the dissection, followed by additional Gianturco stents to expand the UFPF-graft. X-ray angiography showed that the entries were closed immediately after placement, and false lumens disappeared within one hour after placement. These results indicated that the method has the possibility of treating aortic dissection with complete sealing of the fabric by the neointima.

Research Code No. : 507

Key words : Intraluminal graft, Aortic dissection, Gianturco stent, Ultrafine polyester fiber

Received Jun. 15, 1994 ; revision accepted Sep. 21, 1994

1) Department of Radiology, Tottori University Hospital

2) First Department of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine

はじめに

急性期のDeBakey¹⁾III型大動脈解離の治療はWheat²⁾の提唱した降圧療法とentryの閉鎖³⁾が原則であり、経カテーテル的に人工血管を大動脈内に挿入してentryを閉鎖することができれば、手術を行わないで大動脈解離をcontrolすることが可能であると考えられる。ところが血管外科で大動脈に使用される人工血管は人工血管編目間隙からの漏血を防ぐためにPorosity^{*}の低い人工布を使用せざるを得ず、たとえいかなるstentを支持体として用いたとしても人工血管自体のvolumeのため、経カテーテル的に大動脈内に挿入することは困難である。そこで著者らは人工血管のvolumeを減らす方法の一つとして、高いPorosityの人工血管を使用することを考案した。これは、大動脈解離のようにtrue lumenとfalse lumenの圧格差がほとんど存在しない³⁾疾患では、既存の人工血管より高いPorosityの人工血管でentryを閉鎖できる可能性があると考えたこと、そして、人工血管の器質化を促進し、仮性内膜の変性、石灰化を防止するにはPorosityが高い方が有利であるというWesolovski⁴⁾の報告にもとづいている。しかし、人工血管のPorosityがあまりに高くなると、血液が人工血管の編目間隙を通してfalse lumenに流れ込んでしまい、entryを閉鎖できないと考えられるため、実際のどの程度のPorosityが血管内人工血管として適当であるかを検討する必要があると考えられた。

今回著者らは、予備実験としてPorosity 7,000mlから11,000mlの人工血管を、6頭の雑種成犬の大動脈内に留置し、大動脈解離のentryを閉鎖することを想定して、人工血管の内外面にかかる圧格差の少ない条件下で人工血管の編目間隙が塞がれるかどうかを検討した。そして、この予備実験の結果をふまえて、実験的に大動脈解離を作成した3頭の雑種成犬の大動脈内にPorosity 9,000mlの血管内人工血管を経カテーテル的に留置し実際にentryが閉鎖されるかどうかを検討した。

*Porosity : 人工血管面に120mmHgの水圧をかけたとき、人工血管の編目間隙から1cm²当たり毎分何mlの水が漏れるかで人工血管の編目の粗さを評価する単位。

予備実験

1. 目的

Porosity 7,000mlから11,000mlのポリエステル人工血管を、人工血管内外面にかかる圧格差のない状態で雑種成犬の大動脈内に留置し、血栓および仮性内膜による人工血管編目間隙の閉鎖状況を観察する。

2. 材料および方法

人工血管は単糸0.07 denierのポリエステル極細繊維⁵⁾(ultrafine polyester fiber; 東レ)を用いて口径0.8~0.9cm(平均0.833cm)、長さ3~4cm(平均3.33cm)の円筒型に編まれたものを使用した(以下UFPPF-graft)。人工血管はPorosity 7,000ml, 9,000ml, 11,000 mlの3種類を、それぞれ2本ずつ計6本を用いた。

各人工血管の両端には、0.0126 inch stainless steel wireで作成した6 bends, 15mm径, 15mm長のGianturco stent⁶⁾(以下G-stent)を縫いつけた。そして2本のstainless steel wire(0.012 inch)で両端のG-stentを連結した(Fig.1)。

G-stentを縫いつけたUFPPF-graftは、Porosity 11,000mlと9,000mlでは7Fシース、Porosity 7,000mlでは8Frシースを用いて経皮的に6頭の雑種成犬(体重7~9.5kg)の大動脈に挿入し、両端のstentでUFPPF-graftを血管内に固定した。留置されたUFPPF-graftは両端のG-stentのbend部、計12カ所のみで血管壁に固定され、多くの部分は血管内で吹き流し状となる(Fig.2)。このように人工血管面に圧格差のない条件下で留置されたUFPPF-graftの編目間隙の閉鎖状況を、2日から4カ月の後、肉眼的および光顕的に観察した(Table.1)。

3. 結果

a. 肉眼的観察

留置期間2日の2例(Porosity : 9,000ml, 11,000ml)のgraft面は血栓により完全に被覆されていた(Fig.3)。留置期間35日(Porosity : 11,000ml)のgraft面はまだら状に赤色のfibrinを混ざる白色半透明な仮性内膜により被覆されていた。留置期間63日, 119日, 126日(それぞれPorosity : 7,000, 7,000,

9,000ml)のgraft面は白色半透明な仮性内膜により完全に覆われており、いずれのPorosityにおいてもgraftの編目間隙は完全に閉鎖されていた(Fig.4)。

b. 光顕的観察

留置2日後のUFPPF-graft (Porosity : 9,000ml, 11,000ml)にはわずかに血球成分を混じたfibrinがポリエステル単繊維間およびgraftの編目間隙に多く形成されていた。留置35日後のUFPPF-graft (Porosity : 11,000ml)ではポリエステル繊維に付着したfibrin層内に、多数のfibroblastや血管内毛細血管の浸入が観察され、留置63日後のUFPPF-graft (Porosity : 7,000ml)ではポリエステル単繊維間にわずかなfibrinが残存するものの、器質化はほぼ完了していた。留置119日(Porosity : 7,000ml)および126日後(Porosity : 9,000ml)ではUFPPF-graftの内面および外面は血管内皮細胞により完全に覆われ、器質化は完了していた。(Fig.5)。

実験的大動脈解離に対する血管内人工血管の留置

1. 目的

Porosity 9,000mlのUFPPF-graftによる実験的大動脈解離のentry閉鎖の可能性を検討する。

2. 材料および方法

a. 実験的大動脈解離の作成

3頭の雑種成犬(体重8~10kg, 下行大動脈径11mm~10mm, 平均10.16mm)は全身麻酔下に左開胸し、5~7対の肋間動脈を結紮切離した後、胸部下行大動脈を遊離した。遊離した大動脈の中樞および末梢端をクランプして血流を遮断した後、パンチャーを用いて大動脈壁に直径4.5~7mm(平均5.0mm)の穴を2つ(entryとre-entry)開けた。そして、これらの穴を覆うように、あらかじめエポキシ処理しヘパリン化した犬の心膜⁷⁾を大動脈外膜に縫い付け(Fig.6)、本来の大動脈壁外に瘤を作成した(Fig.7)。なお、術中抗凝固系薬剤は投与しなかった。

b. 人工血管留置および観察

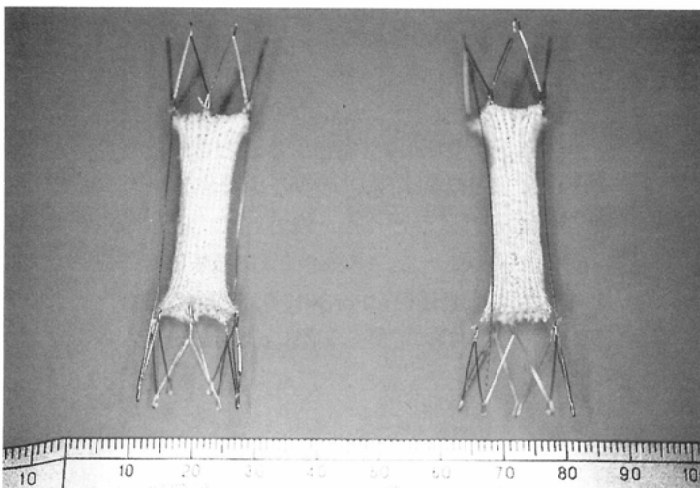


Fig.1 Highly porous UFPPF-graft is attached between two Gianturco stents connected with two stainless steel struts.

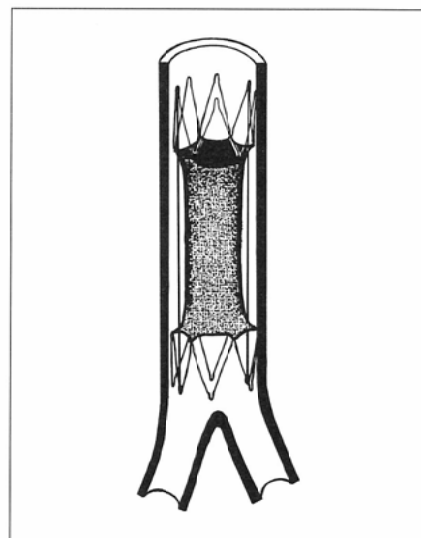


Fig.2 Using two Gianturco stents, UFPPF-graft is placed into the canine aorta without firm contact with the aortic wall. In this condition, blood flow inside and outside of the UFPPF-graft, so the blood pressure on the both surface of the fabric is almost the same.

Table 1 Summary of preliminary experiments

dog	Porosity of UFPF-graft (ml/min at 120mmHg H ₂ O)	Follow up (days)
1	11,000	2
2	11,000	35
3	9,000	2
4	9,000	126
5	7,000	63
6	7,000	119

大動脈解離を作成した3頭の雑種成犬の大動脈内に、右大腿動脈より挿入した8Frシーブを用いてPorosity 9,000mlのUFPF-graft(口径11mm)を留置した。UFPF-graftの留置部位は3頭のうち2頭でentryのみ、そして1頭はentryとre-entryの両者を塞ぐ位置とした。UFPF-graftは、先の予備実験と同様に両端のG-stentにより動脈内に固定した後、UFPF-graftを内側から拡張し大動脈内壁に密着させるため、2~3連結したG-stent(以下additional G-stent)を追加留置した。

各実験犬につき、UFPF-graftおよびadditional G-stent留置前後、1時間後、および2時間後の4回大動脈造影を施行した。また留置2時間後、雑種成犬にヘパリン5,000単位を静注した後脱血し、entry、false lumenおよびUFPF-graftの編目間隙の血栓化の状態を肉眼的に観察した。

3. 結果

a. 血管造影所見

UFPF-graftおよびadditional G-stent留置前の大動脈造影では、実験犬3例ともentry、false lumen、re-entryが明瞭に観察された。

UFPF-graftをentry部に留置した2例のうち1例では留置直後よりentryは閉鎖され、false lumenも消失した(Fig.8)。そして、留置1時間、2時間後もentry、false lumenは造影されなかったが、re-entryはいずれの時点の血管造影にても確認された。残る1例では留置直後よりentryは閉鎖されたものの、false lumenはre-entryからの造影剤の流入を認めた。1時間後にはfalse lumenも消失したが、re-entryは2時間後まで閉鎖されなかった(Fig.9)。

UFPF-graftをentry部からre-entry部にかけて留置した1例ではentry、re-entryおよびfalse lumenは留置直後より消失し、1時間後、2時間後もtrue lumenのみ描出されていた(Fig.10)。

b. 剖検所見

摘出したUFPF-graftの編目間隙は3例とも血栓で目詰ま

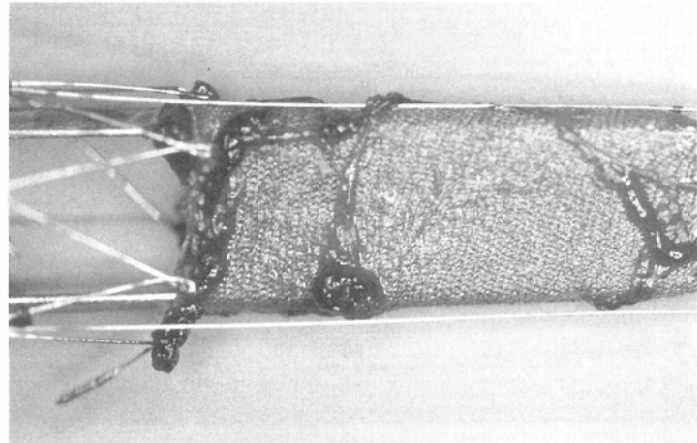


Fig.3 Macroscopical observation shows that the UFPF-graft(Porosity ; 11,000 ml)explanted at 2 days is completely sealed with fresh thrombus.

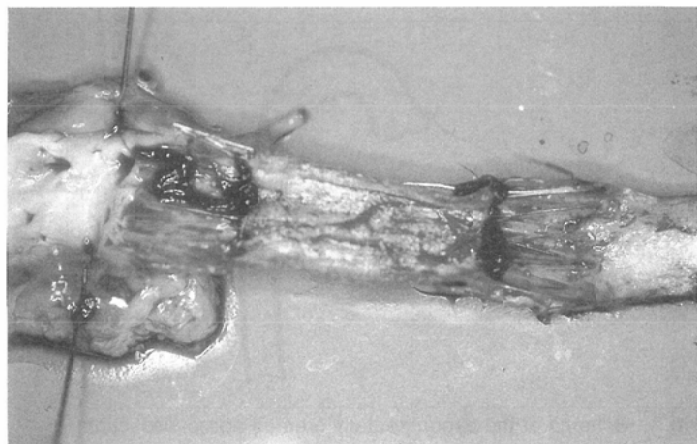


Fig.4 Macroscopical observation shows that the fabric(Porosity ; 7,000 ml)explanted at 63 days is completely sealed with neointima.

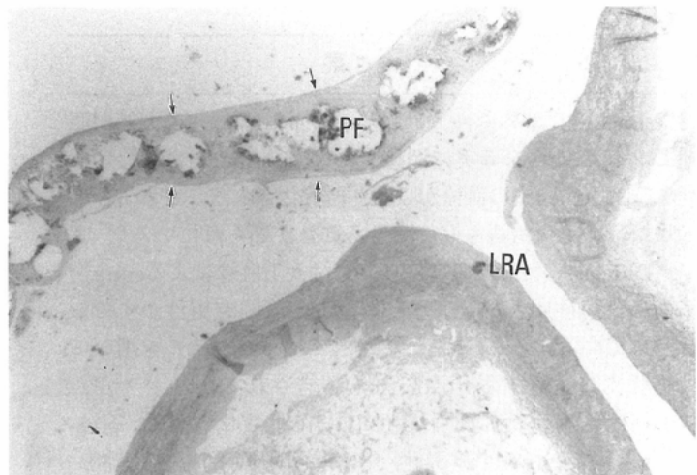


Fig.5 Microscopical observation shows that the fabric(Porosity ; 9,000 ml)explanted at 119 days is completely sealed with neointima, and complete endothelialization(←)is observed on the both surfaces of the neointima.(H-E stain, original magnification X4)(LRA : left renal artery, PF : ultrafine polyester fibers)

りし、完全にentryを塞いでいた。UFPF-graftでentryとre-entryの両者を塞いだ1例ではfalse lumenは完全に血栓化されていたが(Fig.11)、entryのみ閉鎖した2例ではre-entryは開閉しre-entry付近のfalse lumen内には、ほとんど血栓形成

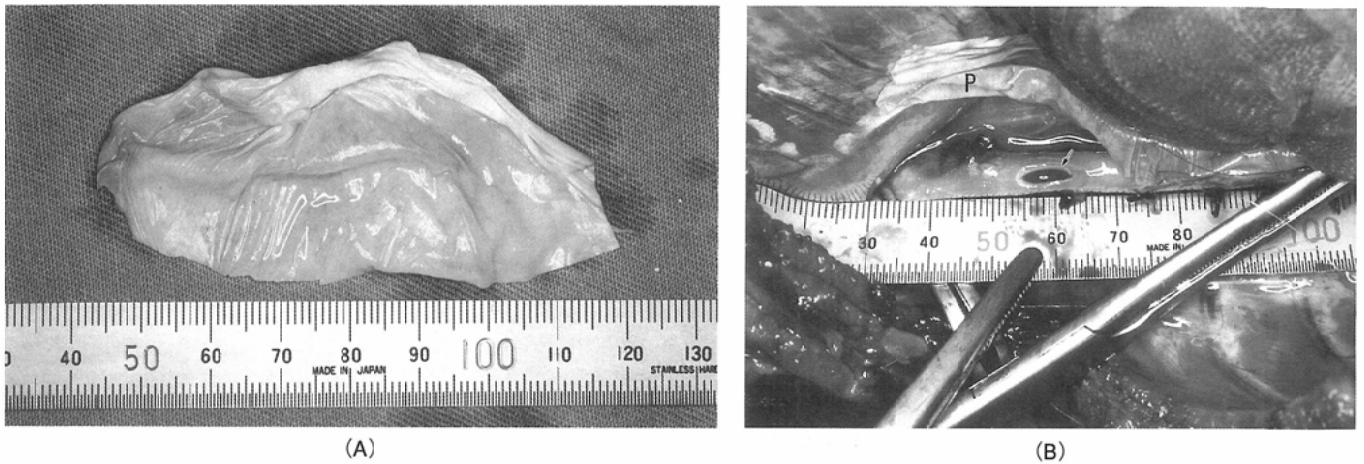


Fig.6 Cross-linked with polyepoxy compound and heparinized canine pericardium (A). Two holes are punched out on the canine thoracic aorta, and the heparinized pericardium (P) is sewed up on the adventitia covering the two holes (←) (B).

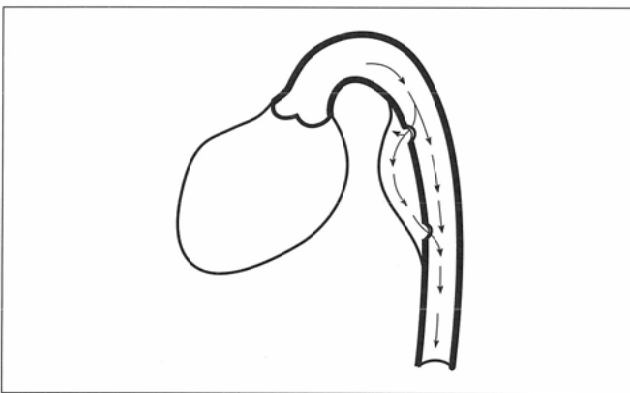


Fig.7 Schema of the experimentally created aortic dissection

を認めなかった (Fig.12).

考 察

DeBakey III 型の急性大動脈解離の手術はentryの閉鎖が原則であり、entryを確実に閉鎖すればfalse lumenは血栓閉鎖されfalse lumen内の血栓が吸収、器質化されることにより大動脈解離の完全治癒も期待できることが知られている³⁾。実際、Dureau⁸⁾、Albaza⁹⁾らのリング付人工血管によるentry閉鎖術は、急性期大動脈解離に対する臨床的有用性がすでに示されている^{10), 11)}。また、実験的にはカテーテルを用いて大動脈内に留置するprosthesisも報告されている¹²⁾⁻¹⁹⁾が、entry閉鎖の確実性、長期留置における器質化の問題、prosthesis自体の劣化や生体毒性、さらには留置手技の確実性、簡便性など多くの問題を残している。

今回著者らが行った実験的解離に対する血管内人工血管留置の実験ではPorosity 9,000mlのUFPF-graftをG-stentを利用して血管内に留置することにより、解離腔開存型の急性大動脈解離のentryを速やかに閉鎖できる可能性が示唆された。これは急性大動脈解離のtrue lumenとfalse lumenの間には圧格差が存在しない³⁾ため、Porosity 9,000mlという高い有孔性の人工血管でもtrue lumenからfalse lumenに流入する血流を遮断できたものと考えられる。また、entryが閉鎖さ

れた後もtrue lumenとfalse lumenには圧格差は生じない³⁾ため、予備実験の結果もふまえて、人工血管線維に付着した血栓は押し流されることなく線維芽細胞などの細胞浸潤を受け仮性内膜が形成される²⁰⁾と考えられ、Porosity 9,000mlのUFPF-graftの血管内留置はリング付人工血管によるentry閉鎖術と同等の効果を期待できる。つまり急性大動脈解離のentryを血管内で閉鎖するのであれば、通常血管外科で大動脈に使用されるPorosity 30~300ml以下という編目の詰まった人工血管を使用する必要はないと考えられる。

一方、慢性期大動脈解離のfalse lumenでは解離面に抗血栓性の高い血管内皮細胞が増殖しており、entryの閉鎖だけではfalse lumenの完全な血栓化が生じにくいいため、根治のためにはentryの閉鎖に加えてfalse lumen, re-entryの閉鎖が必要とされる²¹⁾。今回著者らの作成した実験的大動脈解離は、解離面がヘパリンにより抗血栓化されていたため、慢性期の大動脈解離の場合と同様にentryを閉鎖しただけではfalse lumenは完全に血栓化しなかったものと考えられるが、UFPF-graftでentryとre-entryの両者を塞いだ1例ではfalse lumenの完全な血栓化が観察された。今回作成した実験的解離と実際の慢性期解離とを全く同等と考えることはできないため、このことが直ちに慢性期解離に対する血管内人工血管の有用性を示したことはないが、外科的にfalse lumenとre-entry両者の処置を行うことは必ずしも容易ではないため、主要大動脈分枝の状態によっては、慢性期解離に対する血管内人工血管の適応は今後検討の価値があると考えられる。

今回著者らが使用したポリエステル極細線維は従来の人工血管に使用されているポリエステル繊維と比べて単位体積当たりの表面積が大きいいため、血管内でより多くの血球成分を捕獲する^{5), 22)}。これは編目の粗い人工血管において、血栓による編目間隙の閉鎖に有利に作用するのみならず、すでに報告されているように、繊維と細胞との高い親和性のため留置後の器質化治癒反応にも有利に作用する²³⁾。さらに、Wesolowskiは人工血管の器質化を促進し、仮性内膜の変性、石灰化を防止するにはPorosity 5,000~10,000ml

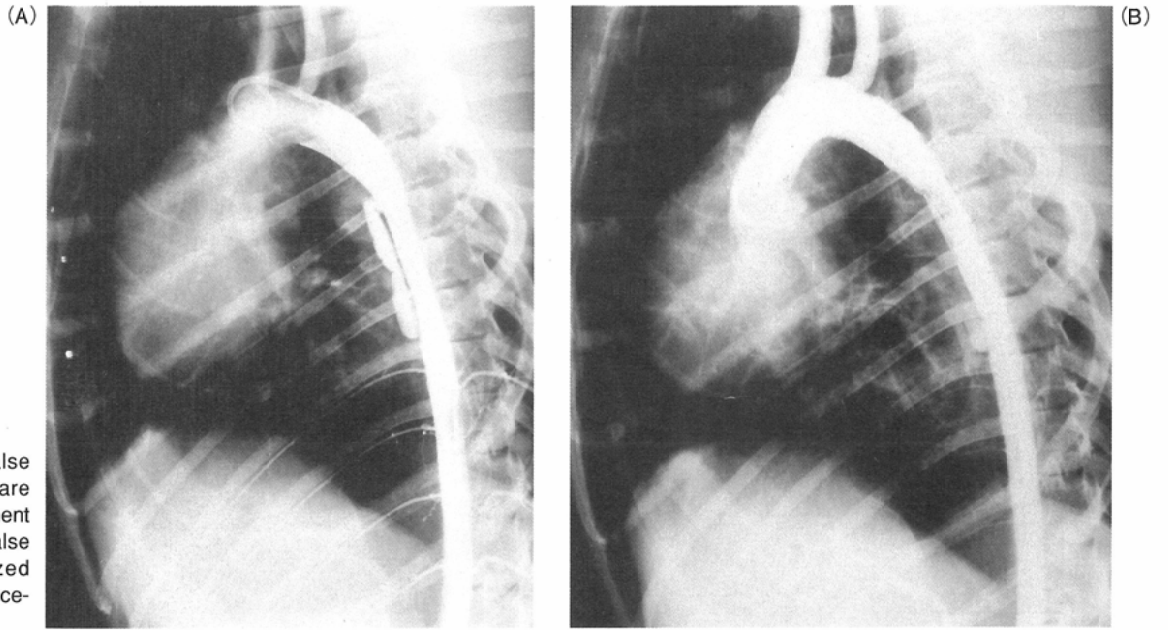


Fig.8 The entry, the false lumen and the re-entry are noticed before the placement (A). The entry and the false lumen are not visualized immediately after the placement (B).

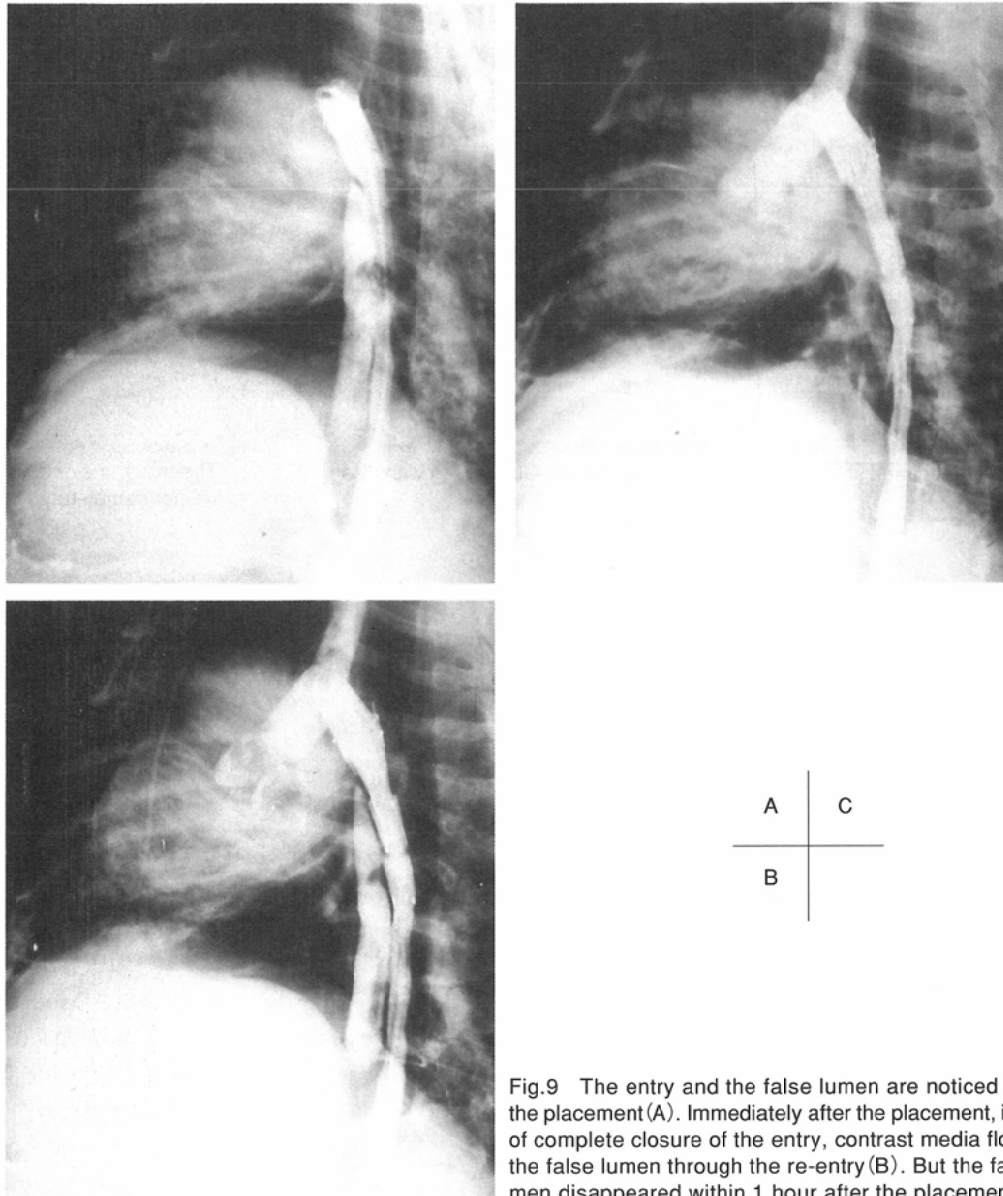
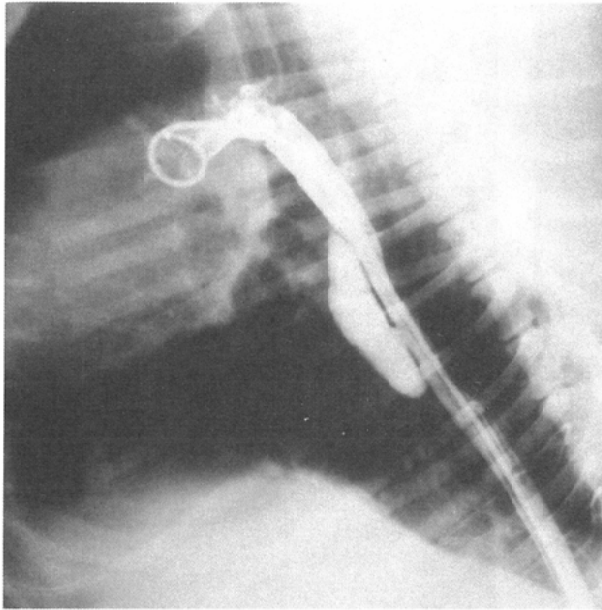
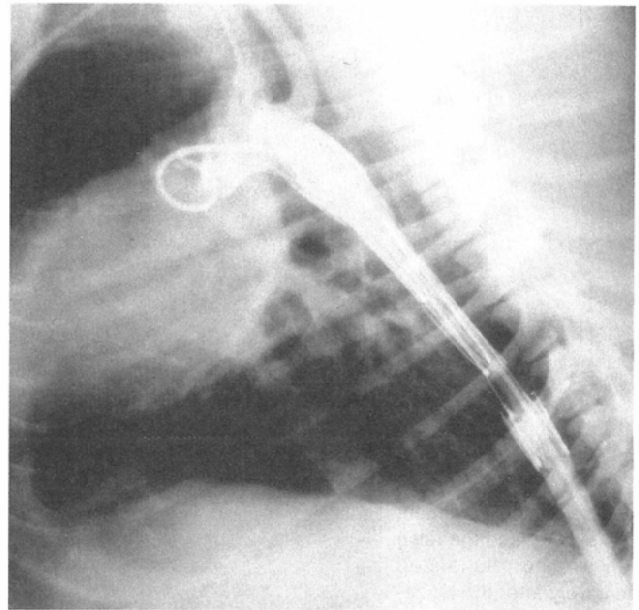


Fig.9 The entry and the false lumen are noticed before the placement (A). Immediately after the placement, in spite of complete closure of the entry, contrast media flow into the false lumen through the re-entry (B). But the false lumen disappeared within 1 hour after the placement (C).



(A)



(B)

Fig.10 The entry, the re-entry, the false lumen are visualized before the placement (A), but they are not visualized immediately after the placement (B).



Fig.11 The specimen shows complete occlusion of the false lumen with fresh thrombus.



Fig.12 The entry is closed by the UFPF-graft. But the false lumens are not completely filled with thrombus.

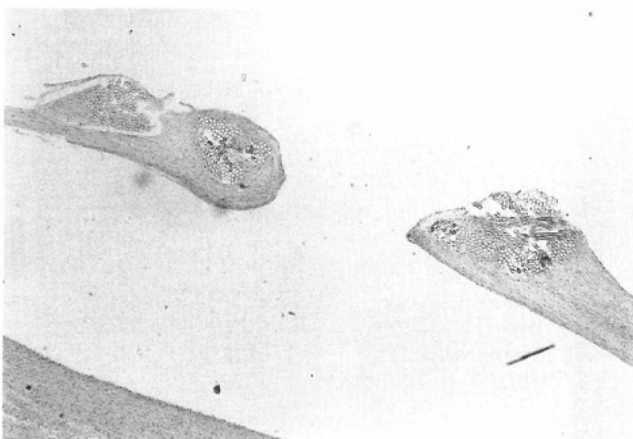


Fig.13 Microscopical observation of the polyester mesh graft with a pore size of 1.3 mm shows that almost all surface of the mesh graft is sealed with neointima. But some pores are remained on the mesh at 7 months after the placement. (H-E stain, original magnification 10X)

という高い有孔性が必要である⁴⁾と報告していることを考慮すれば、今回著者らが使用したPorosityの高いUFPF-graftは血管内人工血管の素材として極めて優れていると考えられる。このような器質化治療の問題に加えて、ポリエステル繊維自体の持つ生体内での耐久性においては加藤ら²⁴⁾が考案した多孔性ポリウレタン膜を使用したIA graftより優れているものと考えられる。

今回行った予備実験では最も編目の粗い11,000mlのUFPF-graftも、編目間隙が完全に閉鎖されたため、さらに編目の粗い人工血管で大動脈解離のentryが閉鎖できる可能性が考えられる。しかし、著者らが行った動物実験²⁵⁾によれば、Porosity 11,000mlよりさらに編目の粗い編目幅1.3mmの平織りポリエステル人工血管(単糸0.2 denier)は留置7ヵ月後、人工血管の線維間隙が数カ所で開存しており(Fig.13)、使用したポリエステル繊維の太さが異なるため単純には比較できないものの、確実に大動脈解離のentryを閉鎖するには目安として1.3mmより編目間隙の細かい人工血管を使用する

必要があると考えられる。

今回著者らはすでに動脈系にも臨床応用されているG-stent²⁶⁾を用いて人工血管を大動脈内に留置する方法をとった。そして、より細いintroducerを用いて人工血管を留置する一つのtrialとして、additional G-stentを後で追加することによりcovered stentを血管内で構築する方法を考案した。実際この方法では8Frシースを用いて口径約1cmの人工血管を容易に血管内に留置することができた。しかし、G-stentを含めたステンレス骨格の構造上、大動脈の強い屈曲部や上行大動脈への留置には適しておらず、さらには必ずしも平滑でない大動脈内腔への人工血管の接地性(人工血管と大動脈内壁とのすきまを通る血流の遮断)の問題など、UFPF-

graftの留置方法に関しては今後検討を要すると考えられた。

結 語

Porosityの高いUFPF-graftの血管内留置によるDeBakey III型急性期大動脈解離の治療の可能性が示唆された。

謝辞

稿を終えるに当たり、鳥取県動物臨床医学研究所の山根義久先生(現：東京農工大)、東レ(株)繊維研究所の渡辺幸二氏、三好敏之氏には多大なご助言、ご援助をいただきました。この場を借りて深謝いたします。

文 献

- 1) DeBakey ME, Henly WS, Cooley DA, et al : Surgical treatment of dissecting aneurysm of the aorta ; Analysis of seventy-two cases. *Circulation* 24 : 290-303, 1961
- 2) Wheat MW Jr : Treatment of dissecting aneurysms of the aorta ; Current status. *Prog Cardiovasc Dis* 16: 87-101, 1973
- 3) 橋本正人, 合田俊宏, 田辺達三, 他 : 解離性大動脈瘤の治療に関する実験的研究. *臨床胸部外科* 1 : 260-266, 1981
- 4) Wesolowski SA : Evaluation of tissue and prosthetic vascular grafts. *Spring Field* 111, 1962, Charles C Thoms Publisher
- 5) 野一色泰晴, 山根義久, 森 有一 : 超極細繊維製人工血管の特徴. *人工臓器* 15 : 331-334, 1986
- 6) Wright KC, Wallace S, Charnsangavej C, et al : Percutaneous endovascular stents ; An experimental evaluation. *Radiology* 156 : 69-72, 1985
- 7) 野一色泰晴, 宮田暉夫, 古瀬正康, 他 : 柔軟性をもつ抗癒着性人工心膜. *人工臓器* 17 : 578-581, 1988
- 8) Dureau G, Villard J, George M, et al : New surgical technique for the operative management of acute dissections of the ascending aorta ; Report of two cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76 : 385-389, 1978
- 9) Albaza SG, Ghosh SC, Grana VP : Use of a ringed intraluminal graft in the surgical treatment of dissecting aneurysms of the thoracic aorta ; A new technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76 : 390-396, 1978
- 10) 小出司郎策, 金淵一雄, 有泉憲史, 他 : 急性大動脈解離に対する緊急リング・グラフト手術の成績と問題点. *人工臓器* 20 : 555-559, 1991
- 11) 安達秀雄, 尾本良三, 横手裕二, 他 : 急性大動脈解離に対するリング付き人工血管使用の利点と問題点. *人工臓器* 21 : 249-253, 1992
- 12) Charnsangavej C, Wallace S, Wright KC, et al : Endovascular stent for use in aortic dissection ; An in vitro experiment. *Radiology* 157 : 323-324, 1985
- 13) Balko A, Piasecki GJ, Shah DM, et al : Transfemoral placement of intraluminal polyurethane prosthesis for abdominal aortic aneurysm. *J Surgical Research* 40 : 305-309, 1986
- 14) 松本博志, 高山鉄郎, 井手博文, 他 : Angioplasty用表面コーティングvascular stentの開発 ; 特に解離腔閉鎖用stent. *人工臓器* 17 : 631-634, 1988
- 15) Yoshioka T, Wright KC, Wallace S, et al : Self-expanding endovascular graft ; An experimental study in dog. *AJR* 151: 673-676, 1988
- 16) Mirich D, Wright KC, Wallace S, et al : Percutaneously placed endovascular grafts for aortic aneurysms ; Feasibility study. *Radiology* 170 : 1033-1037, 1989
- 17) Trent MS, Parsonnet V, Shoenfeld R, et al : A balloon-expandable intravascular stent for obliterating experimental aortic dissection. *J Vasclar Surgery* 11 : 707-717, 1990
- 18) 吉田秀明, 西部俊哉, 郷 一知, 他 : 挿入型人工血管を用いた経カテーテルの胸部大動脈部分置換法の実験的検討. *人工臓器* 20 : 560-565, 1991
- 19) Zollikofer CL, Antonucci F, Stuckmann G, et al : Historical overview on the development and characteristics of stents and future outlooks. *Cardiovasc Intervent Radiol* 15 : 272-278, 1992
- 20) 野一色泰晴 : 人工血管の病態生理. *医学のあゆみ* 134 : 682-686, 1985
- 21) 田辺達三, 橋本正人, 川上敏晃, 他 : 解離性大動脈瘤の外科治療, とくに各種手術術式の比較検討と新術式Ivalon Sponge Occlusion法の開発. *胸部外科* 36 : 169-176, 1983
- 22) 神田圭一, 丹生智史, 佐藤伸一, 他 : 超極細ポリエステル繊維製Toray GraftのPorosity特性. *人工臓器* 21 : 281-284, 1992
- 23) 森 有一, 菊池良和, 渡辺幸二, 他 : 超極細繊維製人工血管の治療過程. *人工臓器* 16 : 1488-1491, 1987
- 24) 加藤雅明, 高野弘志, 今川 弘, 他 : Stanford B型解離に対する経血管的エントリー閉鎖術 ; その実験的検討. *人工臓器* 22 : 516-521, 1993
- 25) 橋本政幸, 澤田 敏, 太田吉雄, 他 : 経皮的血管内人工血管留置の基礎検討. *日本医会誌* 52 : 136, 1992
- 26) 澤田 敏, 藤原義夫, 小山 司, 他 : 動脈系に対するexpandable metallic stentの応用. *日本医会誌* 51 : 9-18, 1991