

氏名(本籍)	あか がわ えい き 赤川英毅(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第3768号		
学位授与年月日	平成17年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	インターベンション治療器の形状が血管壁に及ぼす影響		
主査	筑波大学教授	医学博士	榊原 謙
副査	筑波大学助教授	医学博士	小島 寛
副査	筑波大学助教授	博士(医学)	渡辺 重行
副査	筑波大学助教授	医学博士	範 江 林

論文の内容の要旨

(目的)

血管の再狭窄は、虚血性の血管疾患へのインターベンション治療後に発症する最も重篤な合併症である。再狭窄の発生要因のひとつとして、病変血管を拡張するための治療に伴って血管内壁が傷害され、その後、内膜へ遊走した平滑筋細胞が過増殖して血管内膜が肥厚することが挙げられる。したがって内膜肥厚を防ぐためには、血管壁の傷害を最小にすることと、傷害した血管壁を迅速に再生する方法が考えられる。そこで本研究では、(1)血管壁における内皮細胞の損傷を抑制するために、血管壁内での応力が最小となる治療具の形状を求め、(2)ステントの形状によって血流動態を制御し、傷害された血管内膜の再内皮化を促すこと、の二つを主たる目的として、以下の検討を行った。

(対象と方法)

第1に、血管形成用バルーンの形状を検討した課題では、血管を薄膜とみなしたモデルを用いて、境界条件と体積条件の下で血管壁の平均張力を最小にする形状を求めた。オイラーの変分法とラグランジュの未定乗数法を用いた力学的解析によって、バルーンの最適形状を表す関数についての微分方程式を導き、その解を求めることで血管壁の張力を最小にするバルーンの形状を得た。

第2に、ステントの形状の血流動態に及ぼす作用を検討した課題では、シングルコイルステントが留置された血管内における血流動態をシミュレートするために、3種類のステント(ワイヤ径0.5mm, コイル外径4mm, コイルピッチ10mm, 5mmまたは2.5mm)を留置したガラス円管(内径4mm)を用いて、灌流実験を行った。回路内には、トレーサ粒子としてラットの赤血球を生理食塩水に懸濁したサスペンションを送液した。高速度ビデオ動作解析システムを用いてトレーサの流動を可視化し、円管内における流れの動態を詳細に解析した。また、ステントの形状による血管内皮細胞の機能への影響を検討するために、ステント(ワイヤ径0.3mm, コイル外径2.4mm, コイルピッチ6mmおよび3mm)を留置したガラス円管培養器(内径2.4mm)の内壁にブタ大動脈内皮細胞を培養して、約30時間灌流培養した。円管内の培養細胞を経時的に計数して、内皮細胞の増殖能を評価するとともに、蛍光標識したアセチル化LDLを用いて、内皮細胞のリポ蛋白の取り込み能について検討した。

(結果)

血管壁への力学的負荷を最小にするバルーン的最適形状は回転余弦形状であり、これは従来のバルーンの形状と比較して血管壁における平均張力を30%近く低減することが明らかになった。また、両端部を回転余弦形状とする円筒状のバルーンにおいても、従来の形状のものよりも平均張力を低減することが確かめられた。

一方、流れの可視化実験から、コイルステントを留置した円管内では、軸方向流れおよびステント付近の二次流れとの相互作用によって、スパイラル状の複雑な流れが存在することがわかった。特に送液量が多い場合(60および90mL/min)には、コイルピッチの減少に伴って内壁近傍での流速が低下することが明らかになった。また、同様のコイルステントを用いた灌流培養実験の結果、コイルピッチの増加に伴って培養内皮細胞の増殖能は上昇し、リポ蛋白の取り込みは低下することがわかった。壁すり応力の大きいステントワイヤの直下流では、壁すり応力の小さい直上流よりも高い増殖能を示すことが明らかになった。

(考察)

本研究で求めた回転余弦形状は、大動脈瘤の膨隆部の形状ともよく近似した。血管壁での張力を最小にする形状を検討したことによって、生体の適応現象をも表すことができた。更に、ステントの形状によって生じる二次流れがステントワイヤの近傍における内皮細胞の増殖能を制御できることを明らかにしたことによって、局所的な内皮化を効果的に促し得ることを示した。これらの結果は、血管形成用バルーンやステントの形状のみならず、現在多用される薬剤溶出ステントや放射線治療のためのデバイスの形状を更に改善することが可能であり、血管形成術の開発を支援する基礎的な資料となるものと思われる。

(結論)

血管壁への力学的負荷を考慮してインターベンション治療機器の形状を適切に設計することが、血管形成術に伴う血管壁の損傷を低減し、内皮化を促進させるための技術として効果的である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文の趣旨は日本バイオレオロジー学会雑誌ならびにBiorheologyに3編の論文として採用されており、すでに高い評価が得られたものである。内容としては、冠動脈血管形成術に使用するバルーンならびにステントの至適形状に関する研究がなされている。力学的負荷・血管形成術後の血管の内皮下の観点から詳細な検討がなされており、臨床的にも価値の高い研究と判断された。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。