

大動脈縮窄症に対するバルーン拡張術後の血管修復機構

ー通常バルーン、RFバルーン、ステントの比較ー

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：井埜利博

共同研究：大久保又一、西本 啓、秋元かつみ、高橋
健、稀代雅彦、藪田敬次郎

要旨：雑種成犬22頭(体重3.6~8.0kg,平均6.1±1.0kg)を用いて大動脈縮窄症を作成し、1ヵ月後に通常バルーンを用いた拡張術(BA)、Radiofrequency thermal (RF) balloon拡張術およびステント移植を行い、その後慢性的に組織変化を観察した。内膜の増殖の定量的計測ではRFバルーン>>通常バルーン>ステントであった。その組織学的機序は障害された内弾性板の下部中膜より平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖であり、バルーンによる内皮細胞障害は13日までにはほぼ修復され、30日までは細胞内器官の豊富な合成型平滑筋細胞が出現していた。血管壁の反応性では、ステントがより再狭窄の点で適当であると言える。

見出し語：大動脈縮窄、バルーン拡張術、Radiofrequency thermal balloon, 再狭窄、内膜増殖、血管修復

<研究目的>

大動脈縮窄症におけるバルーン拡張術(BA)後の組織学的血管修復機構についてはいまだ十分に解明されていない。今回、radiofrequency thermal (RF) balloonおよびステントが通常のバルーンより血管壁の障害が軽かつ内膜増殖が軽度であるとの仮説のもとに実験的に作製した大動脈縮窄症に対して前3者を用いてBAを施行、その後の血管壁の反応性について組織学的に比較検討した。

<対象、方法>

対象は雑種成犬22頭(体重3.6~8.0kg,平均6.1±1.0kg)、全例腎動脈末梢で外科的に狭窄を作製。約1ヶ月後にRFバルーン(6頭)、ステント(6)および通常バルーン(6)を用いて拡張術を行った。対照犬4頭、2頭は外科手術のみ施行、2頭は正常大動脈に対してBAのみ施行。RFバルーンはinternova社製で、狭窄前後径の1.2~1.5倍径のバルーンを用い、

70~80度に設定。ステントはPalmaz ステント5mmを用いた。

組織学的検討は拡張術後2、7、13、30、90および150日に施行。顕微鏡にて新生内膜の増殖度、また内皮細胞、平滑筋細胞を観察、更に増殖因子の出現度を免疫染色し観察した。また内膜、中膜の断裂度および内皮の増殖度はそれぞれinjury index(障害された内弾性板長/全内弾性板長)、proliferation index(新生内膜面積/全中膜面積)、restenosis index(新生内膜面積/全血管断面積)を計測、3群で比較した。

<結果>

それぞれのinterventionで表1の様に狭窄径は有意に拡張できた(表1)。内膜増殖の主たる病理学的機序は内弾性板の断裂部位からの平滑筋細胞および線維芽細胞の遊走、増殖であり、新生した内皮下にはPDGFやTGF-βなどの増殖因子が発現していた(図1)。内膜増殖の定量的計測では増殖度はRFバ

所属：順天堂大学小児科,住所：113文京区本郷2-1-1
TEL：03-3813-3111, FAX：03-5800-0216

ルーン、通常バルーンがステントより高度であった(図2)。RFバルーンでは内皮細胞および内皮下の平滑筋細胞の壊死が見られた。内皮細胞は3者とも拡張術後7、13日までに正常化し、平滑筋細胞は13、30日頃には合成型の発現が認められた。

<考察>

大動脈縮窄症に対するBA後再狭窄は大きな問題である¹⁻¹¹。特に新生児、乳児早期ではその頻度は50~60%にも及ぶ。従ってこの時期でのBAは姑息的治療法である。再狭窄の機序については従来より動脈管組織の収縮によるrecoil、過度の内膜増殖が考えられているが証明されていない。本実験系では動脈管組織は関与しないモデルであり、nativeの大動脈縮窄よりむしろ動脈管組織の関与が少ない術後や年長児の大動脈縮窄のモデルとして捉えることができる。その場合には本実験で示された様に過剰な新生内膜の増殖が再狭窄の主因であると思われる。従って血管壁の反応性を考慮するとRFバルーンや通常バルーンよりステントの方がよいと言える¹²⁻¹⁷。臨床的な諸問題が解決できれば本症もステントの導入が望ましい^{18,19}。また通常バルーンを用いた拡張術では異常な内膜増殖を促す増殖因子を抑制できる薬物療法の併用が期待される。

<文献>

1. Rao PS, Galal O, Smith PA, Wilson AD: Five- to Nine-year follow-up results of balloon angioplasty of native aortic coarctation in infants and children. *JACC* 1996;27:462-470
2. Rao PS, Wilson AD, Chopra PS: Immediate and follow-up results of balloon angioplasty of postoperative recoarctation in infants and children. *Am Heart J* 1990;120:1315-1320
- 2 Fawzy ME, Dunn B, Galal O, Wilson N, Shaikh A, Sriram R, Duran CMG: Balloon coarctation angioplasty in adolescents and adults: Early and intermediate results. *Am Heart J* 1992;124:167-171
2. Shaddy RE, Boucek MM, Sturtevant LE, Ruttenberg HD, Jaffe RB, Tani LY, Judd VE, Veasy LG, McGough EC, Orsmond GS: Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta. *Circulation* 1993;87:793-799
5. Mendelsohn AM, Lloyd TR, Crowley DC, Sandhu SK, Kocis KC, Beekman RH: Late follow-up of balloon angioplasty in children with a native coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 1994;74:696-700
5. Redington AN, Booth P, Shore DF, Rigby M: Primary balloon dilatation of coarctation of the aorta in neonates. *Br Heart J* 1990;64:277-281
5. Johnson MC, Canter CE, Strauss AW, Spray TL: Repair of coarctation of the aorta in infancy: Comparison of surgical and balloon angioplasty. *Am Heart J* 1993;125:464-468
8. Huggon IC, Qureshi SA, Baker E, Tynan M: Effect of introducing balloon dilation of native aortic coarctation on overall outcome in infants and children. *Am J Cardiol* 1994;73:799-807
9. Flecher SE, Nihill MR, Grifka RG, O'lauglin MP, Mullins CE: Balloon angioplasty of native coarctation of the aorta: Midterm follow-up and prognostic factors. *JACC* 1995;25:730-734
10. Tynan M, Finley JP, Fontes V, Hess J, Kan J: Balloon angioplasty for the treatment of native coarctation: Results of valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol* 1990;65:790-792
11. Hellenbrand WE, Allen HD, Golinko RJ, Haglar DJ, Lutin W, Kan J: Balloon angioplasty for aortic recoarctation: Results of valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol* 1990;65:793-797
12. Abrams SE, Walsh KP, Diamond MJ, Clarkson MJ, Sibbons P. Radiofrequency thermal angioplasty

maintains arterial duct patency. An experimental study. *Circulation* 1994;90:442-446

13. Lee BI, Becker GJ, Waller BF, Barry KJ, Connolly RJ, Kaplan J, Shapiro AR, Nardella PC. Thermal compression and molding of atherosclerotic vascular tissue with use of radiofrequency energy: Implication for radiofrequency balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1167-1175

14. Ino T, Ohkubo M, Akimoto K, Nishimoto K, Yabuta K, Kawasaki S, Watanabe M, Hosoda Y : Experimental studies on the implantation of intravascular stents in puppies - potential use for aortic coarctation and pulmonary arterial stenosis. *Cardiol Young* 1994;4:366-72

15. Humphrey WR, Simmons CA, Toombs CF, Shebuski RJ : Induction of neointimal hyperplasia by coronary angioplasty balloon overinflation : Comparison of feeder pigs to Yucatan minipigs. *Am Heart J* 1994;127:20-31

16. Bonan R, Paiement P, Scortichini D, Cloutier MJ, Leung TK : Coronary restenosis : Evaluation of a restenosis injury index in a swine model. *Am Heart J* 1993;126:1334-1340

17. Ino T, Ohkubo M, Akimoto K, Nishimoto K, Yabuta K, Kawasaki S, Watanabe M, Hosoda Y : Angiographic assessment of stretch-recoil-gain relation after balloon coarctation angioplasty and relation to late restenosis. *Jpn Cir J* 1996;60:102-107

18. Suarez de Lezo J, Pan M, Romeo M, Medina A, Segura J, Pavlovic D, Martinez TA, Tejero I, Perez Navero J, Torres F, Lafuente M, Hernandez E, Melian F, Concha M: Balloon-expandable stent repair of severe coarctation of the aorta. *Am Heart J* 1995;129:1002-1008

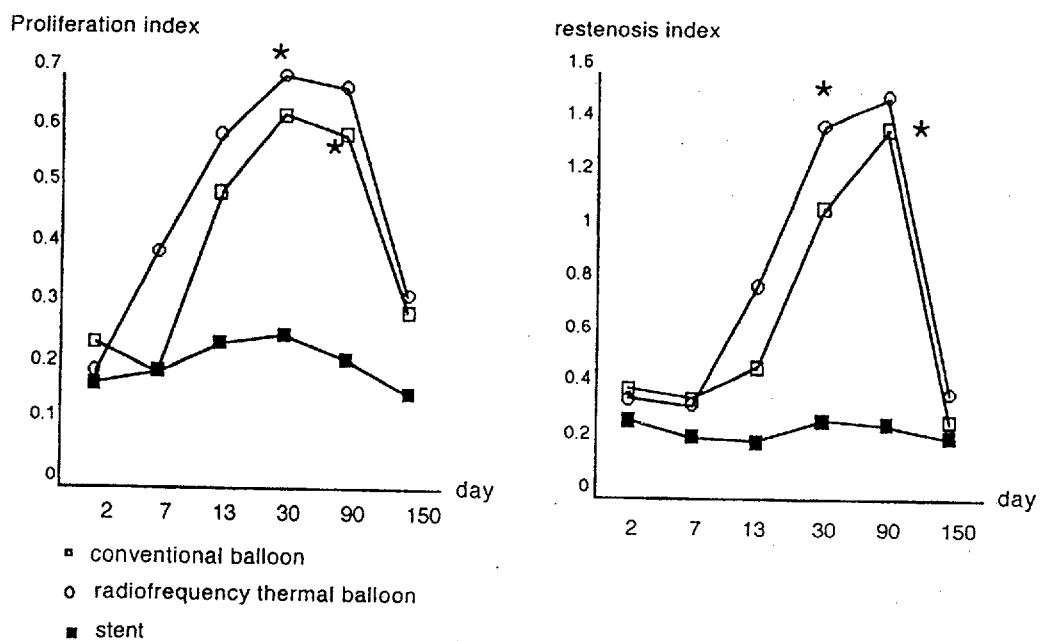
19. Morrow WR, Smith VC, Ehler WJ, VanDellen AF, Mullins CE : Balloon angioplasty with stent

implantation in experimental coarctation of the aorta. *Circulation* 1994;89:2677-2683

表1、3種のintervention前後での血管径の比較

		proximal aorta	coarctation diameter	distal aorta	balloon diameter(mm)
conventional balloon (n=6)	before	4.8±0.6	2.6±0.4	4.7±0.6	7.5±3.2 [‡]
	after	4.9±0.6	4.4±0.5*	4.8±0.6	
radiofrequency thermal balloon (n=6)	before	5.0±0.8	3.3±0.7	4.4±1.2	4.4±2.5 [‡]
	after	5.1±0.8	4.3±0.7*	4.5±1.2	
stent (n=6)	before	4.7±0.4	2.8±0.3	4.2±0.8	5.0
	after	4.8±0.5	4.6±0.4*	4.3±0.9	
	before	4.9±0.6	2.9±0.6	4.4±0.7	
	after	4.9±0.6	4.4±0.5**	4.6±0.9	

図2、proliferation index, restenosis indexの比較



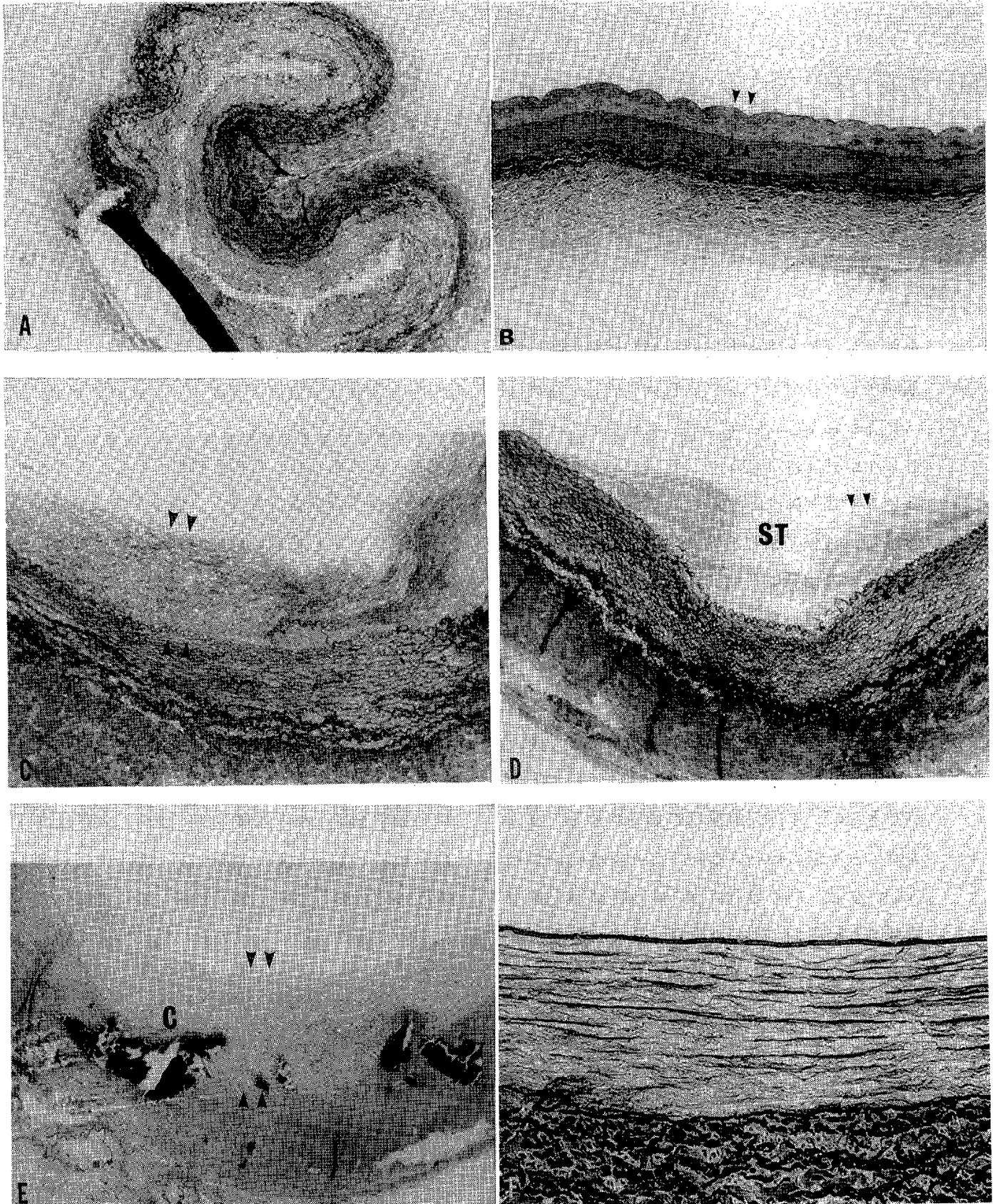
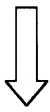
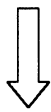


図1、A,Bはコントロール犬、Aは外科的縮窄作成後14日目、Bは外科的手術なしでBAのみ施行。Aでは全く新生内膜は認めない。Bでは新生内膜は軽度（小矢印）。C,EはBA後30日目の新生内膜（小矢印）。RFおよび通常BAでの新生内膜増殖はステントより強度である。RFバルーンでのBAでは内皮細胞、平滑筋細胞の核は消失している。動脈壁の石灰化(C)も観察された。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨:雑種成大 22 頭(体重 3.6-8.0kg, 平均 6.1 ± 1.0 kg)を用いて大動脈縮窄症を作成し、1 ヶ月後に通常バルーンを用いた拡張術(BA)、Radiofrequency thermal (RF) balloon 拡張術およびステント移植を行い、その後慢性的に組織変化を観察した。内膜の増殖の定量的計測では RF バルーン>>通常バルーン>ステントであった。その組織学的機序は障害された内弾性板の下部中膜より平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖であり、バルーンによる内皮細胞障害は 13 日までにはほぼ修復され、30 日までは細胞内器官の豊富な合成型平滑筋細胞が出現していた。血管壁の反応性では、ステントがより再狭窄の点で適当であると言える。