

京都大学	博士 (医学)	氏名	佐々木 夏一
論文題目	Bioresorbable poly (L-lactic acid) flow diverter versus cobalt-chromium flow diverter: in vitro and in vivo analysis (生体吸収性ポリ-L-乳酸(PLLA)製フローダイバーターと コバルトクロム製フローダイバーターの比較 : in vitro 及び in vivo 評価)		
(論文内容の要旨) <p>【背景】 Flow Diverter (FD) ステントは、脳動脈瘤の治療に用いられる血管内治療用デバイスである。2010年代から使用され、高い有効性と安全性が既に示されている。30 μm 程度の極細金属ワイヤーで密に紡織された被覆率の高いステントであり、母血管に留置するだけで動脈瘤内に血流変化をもたらし、瘤内血栓化、そしてステント壁に沿った新生内膜形成により強固な動脈瘤閉塞をもたらす。一方、金属製の永久インプラントであるため、抗血小板剤の適正内服期間を逸脱すると、脳卒中のリスクがある。またFD留置後は、被覆された分枝血管や動脈瘤内へはカテーテルが挿入出来ないため、分枝血管上の新規病変や動脈瘤再発時に治療方法が大きく制約されてしまう。これらの課題は、動脈瘤治療後の一定期間でFDが生体吸収される素材であれば、解決する可能性がある。以前、生体吸収性のポリ-L-乳酸(PLLA)製FDの初期プロトタイプを用いた先行研究で、生体吸収性FDの実用可能性が示されたが、有効性や留置後の生体反応について既存の金属製FDと比較された研究はない。</p> <p>【目的】 金属製FDと同等の仕様を有する生体吸収性PLLA製FDの有効性、生体反応、有害事象について金属製FDと比較検討し、臨床応用への実現性を検討する。</p> <p>【対象・方法】 上市されている金属製FDと同等の構造仕様を実現した新たなPLLA製FD(PLLA-FD)を開発し、市販のコバルトクロム製FDを再現したFD(CoCr-FD)と比較検討した。In vitro試験で、両FDの機械的性能を評価し、PLLA-FDは分解過程も評価した。エラストマーゼ動脈瘤モデルウサギを用いたin vivo試験では、動脈瘤部位と腹部大動脈にFDを移植した(PLLA-FD群:n=21, CoCr-FD群:n=15)。3, 6, 12ヵ月後に両群の動脈瘤閉塞率、分枝血管開存率、FDの血管壁への密着率、FD内血栓形成を血管造影検査および光干渉断層法で評価した(PLLA-FD群:n=7, CoCr-FD群:n=5, 各期)。留置後の生体反応として新生内膜の構造や炎症反応を病理組織学的に評価した。</p> <p>【結果】 FD構造は、各平均値(PLLA-FD vs CoCr-FD)で、ストラット径:41.7 μm vs 30 μm、有孔率:60% vs 68%、孔密度:20/mm^2 vs 21/mm^2であった。PLLA-FDの分解試験では1.5年時点で29%の重量平均分子量となっており依然構造維持されていたが、加速分解試験で7%まで分子量が減少すると構造の崩壊が起きた。全期間の動脈瘤頸部残存または完全閉塞の割合は両群間に有意差は認めなかったが(57% (PLLA-FD) vs 47% (CoCr-FD)、p=0.74)、完全閉塞率はPLLA-FDが有意に高かった(48% (PLLA-FD) vs 13% (CoCr-FD)、p=0.039)。期間毎の閉塞率は両群で有意差を認めなかった。FDの血管壁への密着率(PLLA-FD vs CoCr-FD)は、中央値100%(四分位範囲、83.7-100%) vs 100%(同、79.7-100%)と同等であった。両群ともFDによる分枝閉塞やFD内血栓形成の症例は認めなかった。新生内膜厚平均値はPLLA-FDが3, 6ヵ月時点では有意に厚かったが、経時的にその値は減少し、12ヵ月時点では有意差は認めなかった(66 μm (PLA-FD) vs 59 μm (CoCr-FD)、p=0.0973)。一方、全期間を通してPLLA-FDは炎症細胞(CD68陽性細胞)が有意に多く認められたが、ストラット周囲に局限したものであった。またPLLA-FDの新生内膜の構造はCoCr-FDと比べ、平滑筋細胞(α SMA陽性細胞)および弾性線維の</p>			

組成割合が有意に低く、膠原線維の割合が高かった。

【結論】 PLLA-FDの有効性は、CoCr-FDと同等であった。動物実験ではCoCr-FDと比較して、PLLA-FDは異なる生体反応や経過を示すものの、臨床的に問題となりうる形態学的・病理組織学的差異を示さなかった。生体吸収性FDは金属製FDの課題を克服する新たな治療機器となる可能性がある。

(論文審査の結果の要旨)

ポリ-L-乳酸(PLLA)製フローダイバーター(FD)は、開発中の生体吸収性脳動脈瘤治療用デバイスである。有効性や生体反応について金属製FDとの比較を行った。エラストマーゼ動脈瘤モデルウサギにPLLA-FDと金属製FD(CoCr-FD)をそれぞれ留置した2群の比較を行った。本研究内では、PLLA-FDはCoCr-FDと同等の構造的・物理学的性能を有し、血管壁への密着も同等に実現されていたが、動脈瘤の完全閉塞率はPLLA-FDで有意に高かった。FD留置後の新生内膜はCoCr-FDと比べPLLA-FDは初期に有意に厚かったものの、経時的にその差は減少し、12ヶ月時点で有意差は認めなかった。炎症細胞の発現は新生内膜厚の経過と異なり、観察全期間でPLLA-FDで有意に高かったものの、ストラット周辺に局限していた。新生内膜の構成成分はPLLA-FDは細胞外基質としてエラスチンよりコラーゲン優位であり、CoCr-FDは逆の傾向が示された。今回の研究から、PLLA製FDは十分な動脈瘤治療効果を示し、金属製FDと異なる生体反応や経過を示すものの、臨床問題となり得る差異は認めないことがわかった。以上の研究は、PLLA製FDの有用性の確立と未知であった金属製FDとの生体反応の差異の解明に貢献し、新規の生体吸収性FDの開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和5年8月31日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降