

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	島崎 夏美
主 論 文 題 目： レーザーを熱源とする短時間加熱型血管形成術の拡張機構に関する研究				
(内容の要旨)				
<p>下肢動脈に動脈硬化が生じると末梢下肢組織への血流量が不足し、間欠性跛行や重症下肢虚血に代表される下肢末梢動脈疾患が引き起こされる。下肢末梢動脈疾患の患者数は米国でおよそ 800 万人、日本でおよそ 108 万人であり、65 歳以上の 10-20%が罹患している。現在、動脈硬化治療法として経皮的インターベンション治療が広く普及している。しかし、浅大腿動脈より末梢側の下肢動脈領域においてはバルーン拡張術、ステント留置術ともに治療成績が悪く、確立されていない。本研究では、レーザーを熱源とする短時間加熱型血管形成術デバイスである Photo-thermo dynamic balloon (以下、PTDB と呼ぶ) を用いた治療法に注目した。この方法は、バルーン拡張中に血管壁を短時間 (<25 s) 加熱することで、主に二つの効果を得ることを意図している。第一に、血管壁中膜に存在するコラーゲン繊維を軟化熱変性させ、急性期の血管拡張効果を得る。第二に、血管中膜の平滑筋細胞を熱により適度に壊死させ、慢性期再狭窄の原因である平滑筋細胞過増殖を抑制する。PTDB は、バルーン温度と加熱時間を独立に設定可能な初めてのデバイスである。また、バルーン表面の温度分布は 5 °C 以下と小さく、均一加熱を実現している。このようなデバイスの性能によって、PTDB 拡張では他の加熱型血管形成術で実現されなかった血管壁温度履歴の調節が可能であり、血管壁構成要素に与える熱作用の程度を変化させることができる。しかし、加熱条件と治療効果の関係、およびその原理は検討されておらず、PTDB 拡張術の最適加熱条件は明らかになっていない。本論文の目的は、PTDB の加熱拡張が血管壁組織に与える影響を工学的見地より検討し、その熱作用と治療効果の関係を明らかにすることにある。</p> <p>第 1 章では、動脈硬化とその治療法である経皮的インターベンション治療に関して述べた。第 2 章では、生体組織の熱作用と熱的治療法への応用を述べ、さらに本研究で用いた反応速度論解析の理論をこの章にまとめた。第 3 章では、加熱型血管形成術のデバイス、治療原理を総括し、この治療法の利点と欠点を示した。第 4 章では、PTDB を用いた短時間加熱型の血管拡張術を提案した。デバイスの性能、治療効果を述べ、これまでに行われた基礎実験の結果を総括した。第 5 章では、PTDB 拡張による血管拡張効果の原理を検討することを目的とし、<i>ex vivo</i> で PTDB 拡張実験を行った結果を示した。第 6 章では、PTDB 拡張中に生じる熱作用であるコラーゲン繊維の熱変性、および平滑筋細胞壊死の程度を推定するための計算モデルを検討した。第 7 章では、PTDB 拡張後急性期における血管拡張効果および副作用を検討するため、健常なブタ腸骨動脈、浅大腿動脈、冠状動脈に対して <i>in vivo</i> で PTDB 拡張実験を行った結果を述べた。第 8 章では、PTDB 拡張効果の慢性期における持続性を検討するため、および、血管加熱が慢性期の血管組織性状に与える影響を検討するために、健常なブタ腸骨動脈に対して <i>in vivo</i> PTDB 拡張実験を行った。第 9 章は結論であり、本研究で得られた結果に関して総括し、さらに、治療応用への展望を述べた。</p> <p>本研究では、PTDB 拡張による血管拡張治療法の機構を工学的見地より明らかにし、さらに、反応速度論的解析を用いて PTDB 拡張中の血管組織の熱作用を定量的に推定する方法を確立した。</p>				

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School Fundamental Science and Technology	Student Identification Number	SURNAME, First name SHIMAZAKI, Natsumi
<p>Title</p> <p style="text-align: center;">Artery dilatation mechanism in laser-mediated thermal angioplasty with short heating duration</p>		
<p>Abstract</p> <p>Peripheral artery disease (PAD) affects over 1 million Japanese and 8 million Americans. PAD is mainly caused by atherosclerotic stenosis in femoral artery segment. Interventional treatment such as balloon angioplasty and stent implantation has been widely applied to the femoral artery stenosis to produce re-vascularization. One major limitation of the balloon angioplasty in the femoral artery segments is the high restenosis rate because of acute elastic recoil and chronic neointimal hyperplasia. According to the several clinical trials, it appears that stent implantation could not improve the restenosis rate of the balloon angioplasty in the femoral artery segments. Stent fracture was one of the serious problems, which occurs in about 30% of patients who are treated by the stent implantation. The beneficial interventional device to obtain sufficient artery lumen dilatation and to suppress the chronic restenosis has not been developed.</p> <p>The laser-mediated "short-duration heating angioplasty" device has been proposed, that the author's group named photo-thermo dynamic balloon (PTDB). The short-duration heating (the maximum balloon temperature; 65-85 °C, heating duration; < 25 s) was attained by the combination of efficient laser-driven heat generation and continuous fluid irrigation in the balloon. The proposed performances of the PTDB angioplasty are as follows; (1) to obtain sufficient artery lumen dilatation by thermal softening of artery wall collagen fiber, and (2) to reduce the number of smooth muscle cells that are main contributor to the chronic neointimal hyperplasia. The heating parameters, i.e. balloon temperature and heating duration, are controllable in the PTDB angioplasty. The optimum heating condition for the PTDB angioplasty to attain the sufficient artery dilatation without any side effects has not been determined. The thermal response of the artery tissue under super-physiological temperature and its contribution to the therapeutic effects has not been well investigated. The purpose of this study is to reveal the basic mechanism of the PTDB angioplasty by <i>ex vivo</i> and <i>in vivo</i> study.</p> <p>In chapter 1, atherosclerosis, ischemia diseases, and the development history of the interventional treatment for the artery stenosis are presented as an introduction. In chapter 2, thermal response of the biological tissue and its application for the thermal therapy are presented. Chemical equilibrium theory and rate process theory are introduced as the theoretical models to estimate the thermal injury of the biological tissue and cells. In chapter 3, the therapeutic performances of the thermal angioplasty are summarized based on the literatures. The advantages and problems of the thermal angioplasty are presented. In chapter 4, the PTDB angioplasty is proposed as the new thermal angioplasty methodology. The design of the device and therapeutic performances are summarized based on the previous study. In chapter 5, the <i>ex vivo</i> experiments to obtain a basic understanding of the PTDB dilatation mechanism are conducted. The artery dilatation mechanism by the PTDB dilatation is investigated based on artery histological observation and thermo-mechanical analysis. In chapter 6, the calculation models to estimate the collagen denaturation rate and smooth muscle cell lethality during the heating are studied. The Lumry-Eyring model to estimate temperature- and time-dependent thermal denaturation fractures of arterial collagen fiber during heating is employed. The calculation model for smooth muscle cell lethality against heating is studied based on Arrhenius equation, with the <i>in vitro</i> cell heating study. In chapter 7, the acute artery dilatation characteristics and side-effects following the PTDB dilatation as well as the acute artery histology are investigated in <i>in vivo</i> porcine artery model. In chapter 8, the author studied how balloon temperatures affect chronic artery patency as well as chronic artery histology following the PTDB dilatation with a porcine iliac artery model <i>in vivo</i>. In chapter 9, the summary and conclusion of this study is described. The clinical efficacy of the PTDB angioplasty is predicted based on in <i>ex vivo</i> and <i>in vivo</i> fundamental study.</p>		