

人工血管：小口径カバードステントの進歩

大阪大学大学院医学系研究科低侵襲循環器医療学講座

島村 和男

Kazuo SHIMAMURA



1. はじめに

本シリーズ「人工臓器 — 最近の進歩：人工血管」では、毎号この分野の大家である諸先生方の素晴らしい総説が掲載されている。人工血管の代表である大動脈置換用の人工血管から末梢血管用の小口径グラフト、さらに血管内治療用の大動脈ステントグラフトの開発の歴史から現状製品の概要が網羅されており、これらの再整理を行う必然性は乏しいと思われる。また、tissue engineered vascular graft (TEVG) についても、各概念がコンパクトかつ充実した内容で報告されており、これらの既報を参照いただくことで、現状においても十二分に知識の整理が可能となっている。

そこで本稿では、改めてこれらを包括的に論じることが回避し、これまで取り上げられる機会が比較的少なかった小口径カバードステントに焦点を合わせることにした。これは、近年の小口径カバードステントの高性能化及び普及に伴い、心臓血管治療学の変容を実感することが少なからずあるからである。まず、腸骨動脈・大腿動脈領域の末梢血管病変の治療体系が大きく変容しており、浅大腿動脈においては、外科的バイパス術 (surgical bypass) と同等の治療効果をもたらす血管内バイパス術 (endoluminal bypass) という概念が既に受け入れられている¹⁾。また、外傷性／医原性血管損傷や仮性動脈瘤に対する治療では、これらの小口径カバードステントを用いた血管内修復術が救命に欠かせない治療手段になっており、良好な成績が報告されている²⁾。さらには小口径カバードステントのバックアップがあることで、医原性血管損傷リスクを内包する侵襲的治

療 (経カテーテル的大動脈弁置換術など) の適応拡大にも貢献していることは明らかである。加えて、近年では大動脈疾患に対する経カテーテル的大動脈ステントグラフト内挿術の解剖学的適応拡大が図られているが、そこには頸部や腹部の分枝血管へ使用できる小口径カバードステントの進歩が大きく寄与している^{3),4)}。このように多彩な疾患治療に不可欠となっているカバードステントの開発過程、本邦及び世界の承認状況、デバイスの構造及び臨床成績を本稿では概観したい。

2. 小口径カバードステントの開発経緯と求められる性能

狭窄病変に対する血管内治療においては、bare metal stents (BMS) や drug eluting stents (DES) の開発・進歩により再狭窄率の劇的な減少など臨床成績の向上が得られてきたが、一方で、これらのデバイスでは解決できない合併症として、血管損傷・穿孔・破裂や遊離塞栓子による塞栓、さらにはステント内狭窄などが残っていた。このため、これらの合併症を克服しうる次世代のデバイスとして、ステントフレームに薄い皮膜を被覆したカバードステントの開発が行われてきた。カバードステントは、血管内壁を皮膜で被覆することにより破裂や血管損傷による出血を抑制でき、またプラークや血栓などの遊離塞栓子を皮膜にて血管内腔から隔離することで末梢塞栓を予防することが可能となる。さらに、BMSやDESにて問題となるステントフレームの隙間からの内膜増殖も、皮膜にて物理的に押さえ込むことが可能となると期待されている。

しかしながら、カバードステントの開発には高性能ステントフレームに加えて高性能皮膜の開発、さらに両者の一体化技術を要するため、高いハードルが存在する。臨床仕様に耐えうるために要求される条件として、① deliverability

■ 著者連絡先

大阪大学大学院医学系研究科低侵襲循環器医療学講座

(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)

E-mail. shimamura@surg1.med.osaka-u.ac.jp

を損なわない小さいプロファイル, ②deliver時の障害とならない, かつ留置後に血管のコンプライアンスを損なわない柔軟性, ③内腔を保持するのに十分な拡張性及び強度, ④低圧での拡張性(高圧拡張では血管損傷や内膜損傷のリスクが上昇), ⑤破断耐性, ⑥血液漏出を防ぐのに十分な低ポロシティ, ⑦十分なX線透視による視認性, ⑧MRI対応性, ⑨血液親和性(炎症を惹起しない), ⑩各種薬剤付与の基盤となりうる素材が挙げられ⁵⁾, これらを満たすデバイスの開発が進められてきた。

現在臨床使用されているデバイスに用いられているステント素材としては, 316 L stainless steelがバルーン拡張型デバイスには最も広く使用されており, さらにコバルトクロムは高い拡張保持性や柔軟性を有することから一部のデバイスで使用されている。一方で, 自己拡張型デバイスではニッケルチタニウム (NitinolTM) が全てのデバイスにて使用されている。皮膜素材としては, ePTFE (expanded polytetrafluoroethylene) が全てのデバイスにて使用されている。

3. 本邦での承認状況

現在, 本邦で血管内に使用しうる小口径カバードステントとして薬事承認されているデバイスは3種類あり, 承認順からグラフトマスター (アボットメディカルジャパン合同会社), ゴア[®]バイアバーン[®] (VIABAHN) ステントグラフト (日本ゴア社), ゴア[®]バイアバーン[®]VBXバルーン拡張型ステントグラフト (日本ゴア社) となっている。グラフトマスターはpercutaneous coronary intervention (PCI) 用バルーン拡張型ステントとして2003年に薬事承認されたバルーン拡張型デバイスであるが, 冠動脈もしくは伏在静脈グラフトの穿孔による出血に対する緊急処置に限定された適応となっていることから, 日常診療での使用頻度は極めて限定されているのが現状である。一方, 自己拡張型ステントであるVIABAHNは2016年に薬事承認されたが, 適応として血管損傷, 浅大腿動脈の症候性末梢動脈疾患が取得されており, さらに2020年には透析用人工血管内シャント吻合部狭窄に対する適応を取得している。また, バルーン拡張型ステントであるVIABAHN VBXは2018年に承認され, 腸骨動脈の症候性末梢動脈疾患の適応を得ている。これら2種のVIABAHNはサイズラインアップが広く, また適応疾患も多いことから広く日常診療で使用され, 現在は本邦にて年間10,000本以上が使用されている。このような状況から, 本稿ではVIABAHNを現在の小口径カバードステントのベースとして解説し, これまでの進歩及び今後の展開を論じたい。

4. VIABAHN及びVIABAHN VBXの構造及び特徴

自己拡張型カバードステントとして唯一本邦で承認されているVIABAHNであるが, 初期型は1996年に末梢血管用ステントグラフトとしてCEマークを認証取得し, HEMOBAHNという名称で臨床導入された。その後, 2002年にはVIABAHNの名称で米国に導入され, 以後はグローバルにGORE[®] VIABAHN[®] Endoprosthesis with Heparin Bioactive Surfaceの名称で統一されている。

初代デバイス (V1モデル) から2回の仕様変更を経てV3モデルになった後, 本製品の最大の特徴であるヘパリン使用型へと改良され, 現行モデル (V3H) になっている。現行モデル (図1, 日本ゴア社提供) では, 100 μ mのultra-thin wall ePTFEグラフトとNitinol製ステントフレームが組み合わされて作成されている。ステントフレームは1本のワイヤーを曲げて作成した連続する波状リング構造となっており, かつ隣接するリングの波状がお互いに入り込むように配置されていることから, 高度の拡張保持力と柔軟性を両立させることが可能となっている。さらに, グラフトとステントフレームの両者を接着せず, 高耐久性接着フィルムにて一体化させることで, ステントフレームのもつ柔軟性を損なうことなくカバードステントとして組み上げている。また, ステントフレームはePTFEグラフトの外側に配置されることで血管内腔には金属面が露出しない構造になっており, 血栓症発生リスクを回避するよう配慮されている。さらに, グラフト内腔にはヘパリン分子が独自のエンドポイント共有結合技術Carmeda[®] BioActive Surface (CBAS) により固定されており, このヘパリン活性は動物実験により12週まで有意に低下することなく持続することが確認されていることから⁶⁾, 開存性のさらなる向上に寄与することが期待されている。

一方, VIABAHN VBX (GORE[®] VIABAHN[®] VBX Balloon Expandable Endoprosthesis) は, 自己拡張型と同一となるVIABAHNという名称を冠しているものの, バルーン拡張型デバイスとして新たに開発された異なるコンセプトのデバイスとなっており, 2017年にCE, Food and Drug Administration (FDA) 及び本邦にてほぼ同時期に承認を獲得した。自己拡張型デバイスとは異なり, ステント金属はステンレススチールを用いており, 約5 mmの長さを有するリング構造ステントが独立してePTFEグラフトを介して接続されている (図2a, 日本ゴア社提供)。これにより, 長軸方向には金属接続がない唯一のステントデバイスとして特徴付けられている構造となっている。また, リング配置 (peak-to-valley構造) により高度な柔軟性が保たれ, かつ

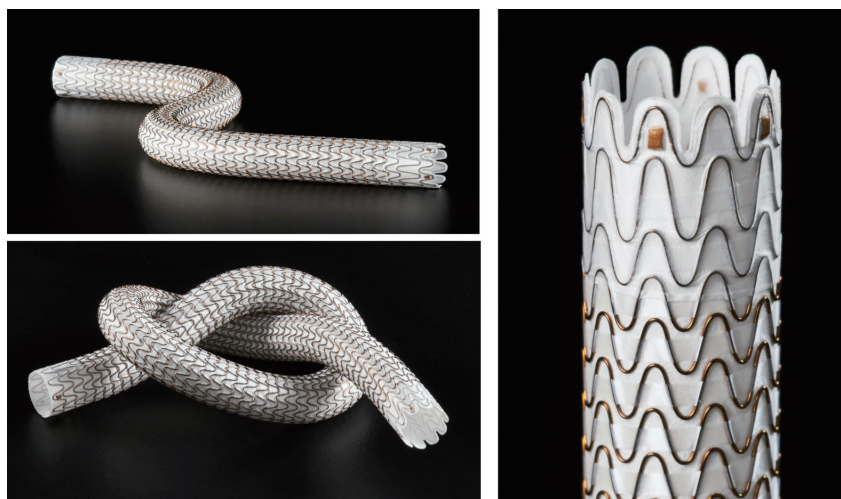


図1 自己拡張型カバードステント〔ゴア バイアバーン (VIABAHN) ステントグラフト〕

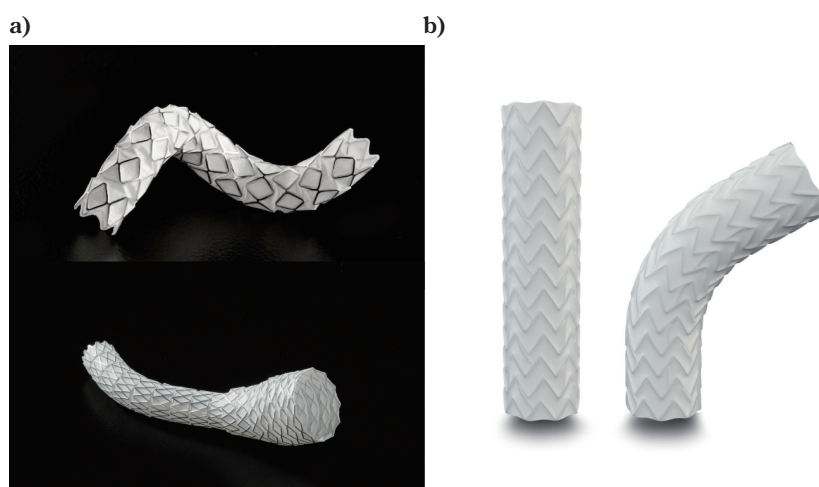


図2 バルーン拡張型カバードステント

radial forceを欠くグラフト単独部分を最小化するデザインとなっている。さらにVIABAHN VBXの最大の特徴は過拡張により口径を大きくすることが可能となっている点であり、これによりデーパー形状の作製やkissingステントでのD-shapeを作製することが可能となっている。

5. 世界における小口径カバードステントの展開

本邦においては前記のVIABAHNのみが承認されているが、これは現在ヘパリンボンディングを有する唯一のデバイスであり、米国・欧州のいずれにおいても最も評価され汎用されているデバイスである。ただし、世界では複数の他社デバイスが販売されており、それぞれVIABAHNとは異なる特徴を有している。自己拡張型デバイスとしては、Bard社が開発・販売しているFLAIR® Endovascular Stent

Graft, Fluency™ Plus Endovascular Stent Graft, Covera® Vascular Covered Stentが、いずれも米国では透析シャント狭窄に対する適応を取得している。これらは異なるNitinol製ステントフレームとePTFEグラフトを組み合わせた構造となっており、特徴としてはステントグラフトの一端が広がるフレアー構造を有するデバイスがラインアップされている点である。これにより、AVシャント流出路の口径差によりいっそうフィットし、乱流形成を防ぐことで内膜の過形成を抑制し、再狭窄を予防することが期待されている。

バルーン拡張型デバイスでは、Getinge社のAdvanta V12 Balloon expandable covered stentが2003年にCEマークの認証承認を得ているが、以降10年以上にわたりCEマークの認証承認された唯一のバルーン拡張型デバイスとなった

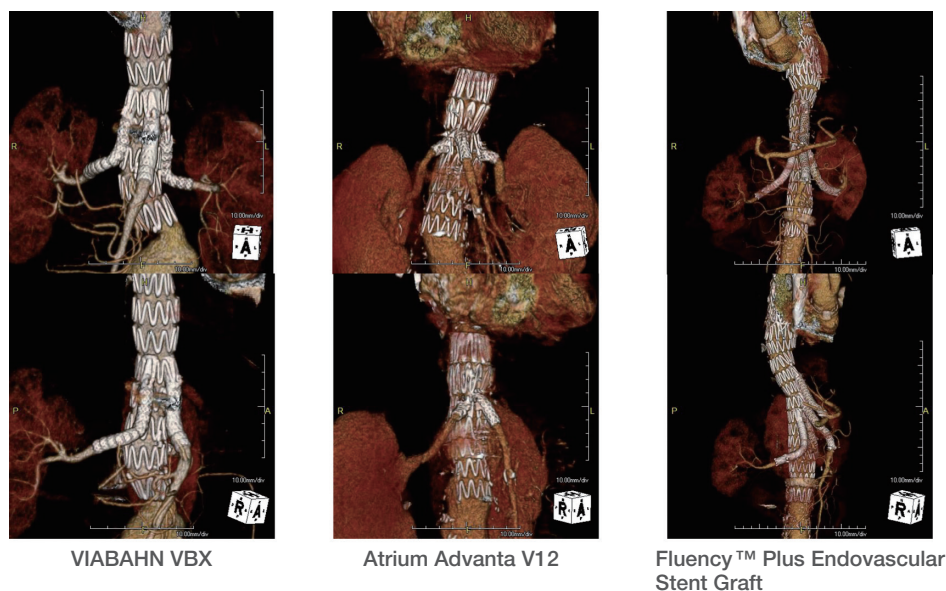


図3 胸腹部大動脈瘤に対する分枝型／開窓型ステントグラフト治療

ため、多数の臨床実績が報告されている。Advanta V12はステンレススチールフレームに独自の特許技術を用いてePTFEを一体化させたデザインとなっており、ステンレスフレームはePTFEグラフトの中に埋没され、内側・外側ともに露出しない構造になっている(図2b, Getinge社提供)。ステンレススチールフレームの屈曲追従性は低いものの、過拡張が可能であることからテーパー形状を作製でき、またプロファイルが小さく保たれているのが特徴である。その後、Bard社のLIFESTREAM® Balloon Expandable Vascular Covered Stentが2014年にCE、2017年にFDAより末梢血管に対する適応を認証取得しているが、同デバイスはステンレススチールのフレームをePTFE膜2枚で内外から挟み込む構造を有し、Advantaに比較し屈曲対応性が向上している。さらに、欧州では2017年にBentley社のBeGraftが末梢血管用に承認されたが、現在承認されているバルーン拡張型デバイスとしては唯一コバルトクロムステントを用いており、ステントを二重構造にすることで高い屈曲追従性を保ちつつ、バルーン拡張型ステントの弱点とされる変形抵抗性を強化した構造を有している。

6. 臨床成績

カバードステントにて最多の臨床報告を有し、かつ長期成績が報告されているデバイスはAdvanta V12である。Advanta V12とBMSを用いた腸骨領域のrandomized controlled trial (RCT)として、2006～2008年にCovered vs Balloon Expandable Stent Trial (COBEST)が行われ、血管内治療の予後が不良であることが知られているTASC C/D

病変に対しての治療成績(18ヶ月)において、Advanta V12は再狭窄回避率及び治療領域の再治療回避率がBMSより有意に良好であることが示された⁷⁾。さらに、2016年にはCOBESTの5年成績が報告され、Advanta V12は18, 24, 48, 60ヶ月においてBMSより良好な開存率を示し(Advanta V12: 95.1%, 82.1%, 79.9%, 74.7%, BMS: 73.9%, 70.9%, 63.0%, 62.5%), TASC C/D病変においては生存率についても有意に良好であったことを示している⁸⁾。

また、VIABAHNにおいても、ヘパリンボンディングがなされる以前のモデルを用いて浅大腿領域での外科バイパスとの比較を行ったRCTが2004～2005年に行われ、48ヶ月時点で一次、二次開存は外科バイパスと同等であったことが示されている⁹⁾。さらに、ヘパリンボンディングが付加されたモデルでは、BMSとのRCT (VIASTAR trial)¹⁰⁾及び外科バイパスとのRCT (Super B trial)¹¹⁾が行われ、前者ではVIABAHNがBMSより有意に良好な12ヵ月開存率(70.9% vs. 55.1%)を示し、後者では外科バイパスと同等の開存率が示されたことから、intraluminal bypassとの概念が提唱されることとなった。またVBXでは前向き試験にて、腸骨動脈領域において9ヵ月、3年開存率がそれぞれ98.6%, 98.1%と良好な成績が報告されている¹¹⁾。

現在、CE、FDA及び本邦における適応承認は得られていないものの、胸部大動脈瘤及び胸腹部大動脈瘤のステントグラフト治療において、これら小口径デバイスは腹部分枝血管及び頸部分枝血管の血流温存グラフトとして頻用されている。図3は、当院で施行した胸腹部大動脈瘤に対する

分枝型／開窓型ステントグラフト治療において、それぞれ VIABAHN VBX, Atrium Advanta V12, Fluency™ Plus Endovascular Stent Graftを腹部分枝血管再建に使用した術後CT画像を示している。近年では胸腹部大動脈瘤治療において、これら小口径カバードステントを腹部分枝再建に使用した中期遠隔期成績も報告されており、その一次開存率は90%/4年¹²⁾、91～95%/5年¹³⁾となっている。

7. 最後に

小口径カバードステントの開発が進み、改良を経て高性能化したことから、人工血管による外科バイパスに代わる endoluminal bypass という概念すら確立されるようになった。また、適応承認には至っていないものの、大動脈瘤の血管内治療においては不可欠なデバイスとなっている。さらなる小口径血管への対応、抗感染性など、課題は残存するものの、これらデバイスの進化によって多くの心血管疾患の治療体系が変容しており、今後一層の発展が期待される領域であると考えられる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Reijnen MMPJ, van Walraven LA, Fritschy WM, et al: 1-Year Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Heparin-Bonded Endoluminal to Femoropopliteal Bypass. *JACC Cardiovasc Interv* **10**: 2320-31, 2017
- 2) Venturini M, Marra P, Colombo M, et al: Endovascular Repair of 40 Visceral Artery Aneurysms and Pseudoaneurysms with the Viabahn Stent-Graft: Technical Aspects, Clinical Outcome and Mid-Term Patency. *Cardiovasc Intervent Radiol* **41**: 385-97, 2018
- 3) Donas KP, Lee JT, Lachat M, et al: Collected world experience about the performance of the snorkel/chimney endovascular technique in the treatment of complex aortic pathologies: the PERICLES registry. *Ann Surg* **262**: 546-53, 2015
- 4) Oderich GS, Ribeiro M, Reis de Souza L, et al: Endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysms using fenestrated and branched endografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* **153**: S32-S41, 2017
- 5) Farhatnia Y, Tan A, Motiwala A, et al: Evolution of covered stents in the contemporary era: clinical application, materials and manufacturing strategies using nanotechnology. *Biotechnol Adv* **31**: 524-42, 2013
- 6) Begovac PC, Thomson RC, Fisher JL, et al: Improvements in GORE-TEX vascular graft performance by Carmeda BioActive surface heparin immobilization. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **25**: 432-7, 2003
- 7) Mwipatayi BP, Thomas S, Wong J, et al; Covered Versus Balloon Expandable Stent Trial (COBEST) Co-investigators: A comparison of covered vs bare expandable stents for the treatment of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* **54**: 1561-70, 2011
- 8) Mwipatayi BP, Sharma S, Daneshmand A, et al; COBEST co-investigators: Durability of the balloon-expandable covered versus bare-metal stents in the Covered versus Balloon Expandable Stent Trial (COBEST) for the treatment of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* **64**: 83-94, 2016
- 9) McQuade K, Gable D, Pearl G, et al: Four-year randomized prospective comparison of percutaneous ePTFE/nitinol self-expanding stent graft versus prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* **52**: 584-90, 2010
- 10) Lammer J, Zeller T, Hasegger KA, et al: Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: the randomized VIASTAR trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease). *J Am Coll Cardiol* **62**: 1320-7, 2013
- 11) Panneton JM, Bismuth J, Gray BH, et al: Three-Year Follow-up of Patients With Iliac Occlusive Disease Treated With the Viabahn Balloon- Expandable Endoprosthesis. *J Endovasc Ther*: 1526602820920569, 2020
- 12) Youssef M, Deglise S, Szopinski P, et al: A Multicenter Experience With a New Fenestrated-Branched Device for Endovascular Repair of Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. *J Endovasc Ther* **25**: 209-19, 2018
- 13) Eagleton MJ, Follansbee M, Wolski K, et al: Fenestrated and branched endovascular aneurysm repair outcomes for type II and III thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* **63**: 930-42, 2016