

常温大気圧プラズマによる 血管吻合部異常肉芽肥厚抑制法開発

学術研究院医療開発領域 新医療研究開発センター 藤井 泰宏 (yasuhiro-f@okayama-u.ac.jp)

研究開発要旨

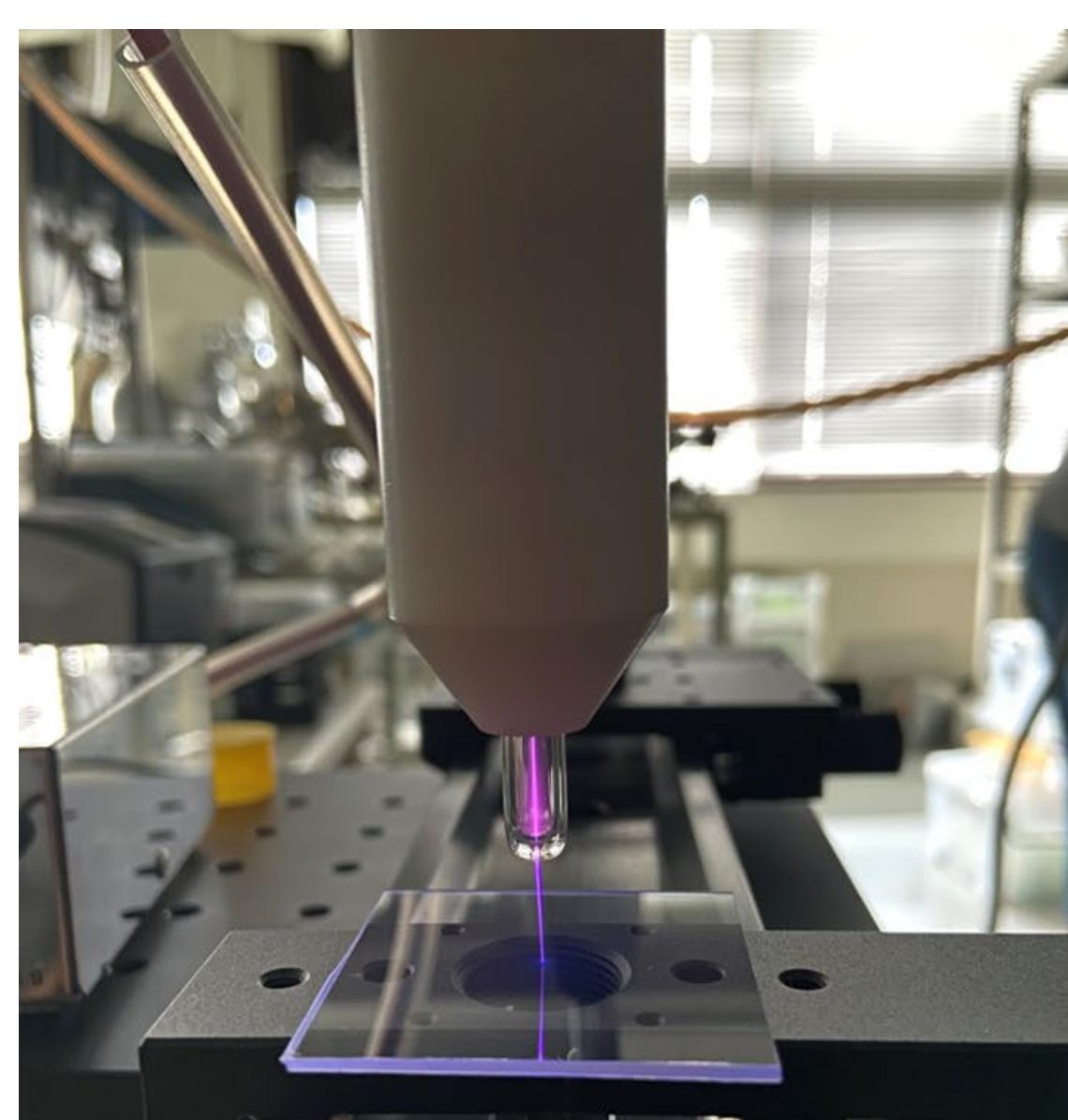
- 低温大気圧プラズマには正常な組織修復を促す効果がある
- 血管吻合部狭窄は血管外科手術の大きな問題である。特に小口径の人工血管を使用する手術や、透析ないシャント手術では頻繁に問題となり、血管の閉塞を引き起こす。これは人工血管の血液適合性を向上しても改善しない事から、吻合部の肉芽形成抑制による、血管吻合部狭窄予防法の確率が重要な課題である。
- 低温大気圧プラズマを用いて、血管吻合部狭窄予防方法を確立する
- Preliminary Dataでは非常に良好な結果である

人工血管吻合部狭窄の問題

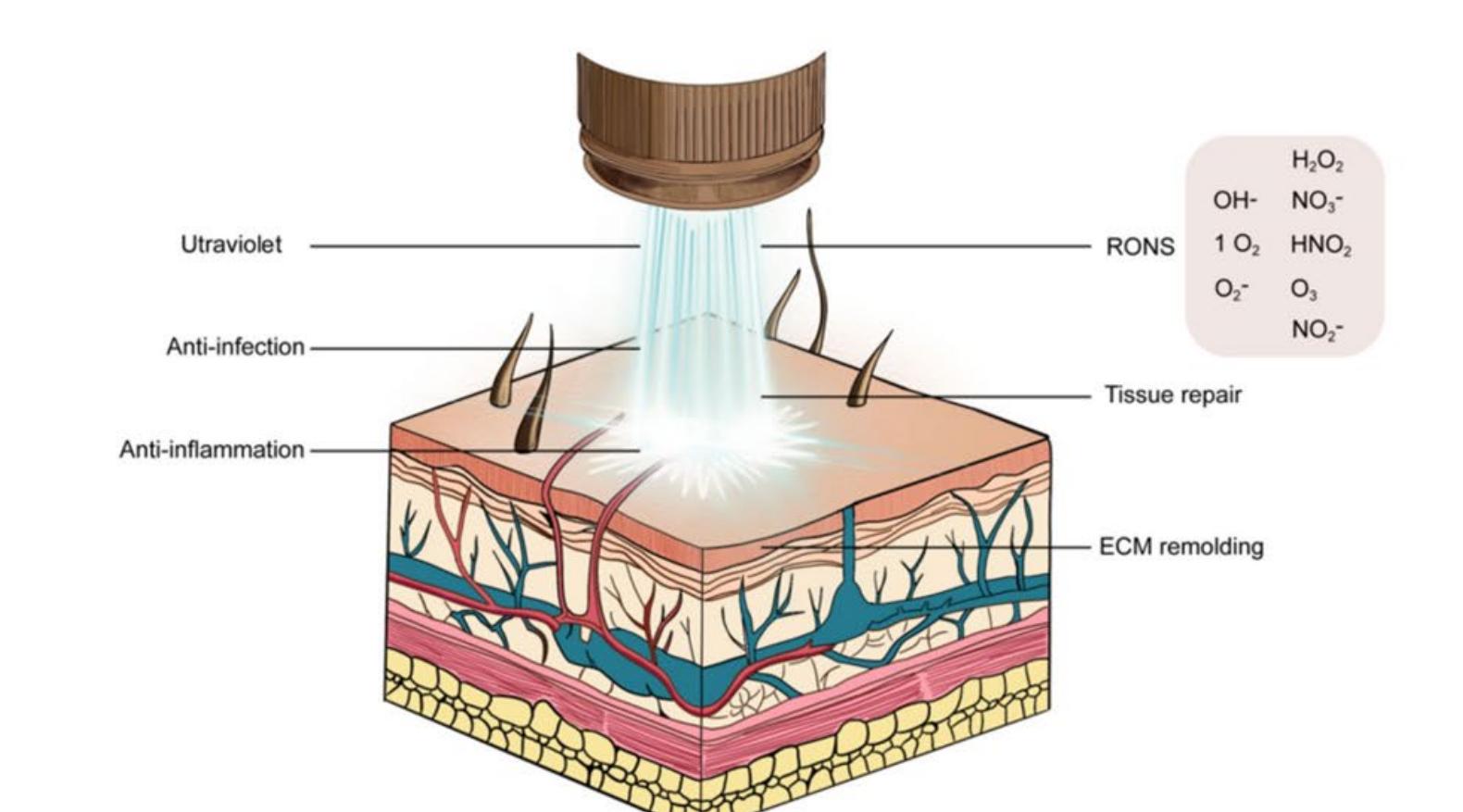
- 血管外科領域では、動脈血流の再建が手術の多くを占める。自己血管や人工血管を用いて動脈バイパス手術や、動脈置換術を行う。血管吻合には必ず縫合糸の接触、人工血管の接触、縫合糸刺入と締め付けによる組織障害があり、それらに伴う炎症反応と線維性内膜肥厚（肉芽形成）の結果、吻合部狭窄が発生する。
- 内径6mm以上の動脈については90%を超える5年人工血管開存率を期待して良く、吻合部狭窄はほとんど問題にならない。しかし、口径が6mm以下の動脈手術においては、5年開存率が20~30%と激減する。
- 人工血管を使用する動静脈シャント手術においては高頻度に、人工血管-静脈吻合部に狭窄が発生する。
- これらの吻合部狭窄が問題となる病態では、血液適合性の問題を完全に解決しても、吻合部肉芽発育の問題を解決しなければ、人工血管開存率の向上につながらないと思われる。人工血管吻合部狭窄の詳細な機序解明と予防法開発が望まれる。

低温大気圧プラズマ

- 低温（室温）かつ大気圧下で、安定したプラズマ
- 活性種による作用
- 正常細胞を生かしたまま癌細胞を殺すことも可能
- 組織の正常治癒を促すため、ケロイド治療で欧州で薬事承認あり



常温大気圧プラズマ発生装置とその作用機序



常温大気圧プラズマは皮膚など組織に照射が可能である。プラズマは処理対象と複雑に相互作用し、大気ガスや水蒸気から活性酸素種（ROS）および活性窒素種（RNS）を生成し、照射された組織に作用を発揮する。皮膚ではケロイドの治療や、皮膚がんの治療に用いられる。

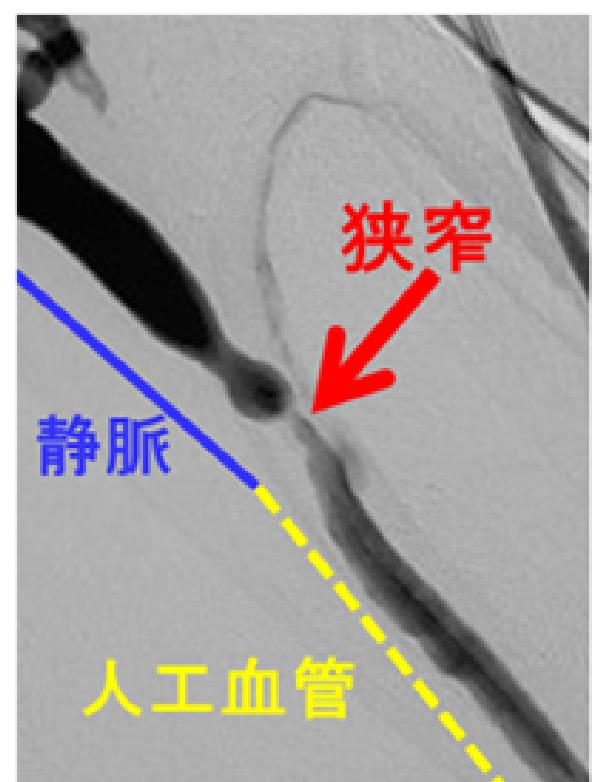
Eur J Med Res. 2024 Oct 5;29(1):487. doi: 10.1186/s40001-024-02088-9.



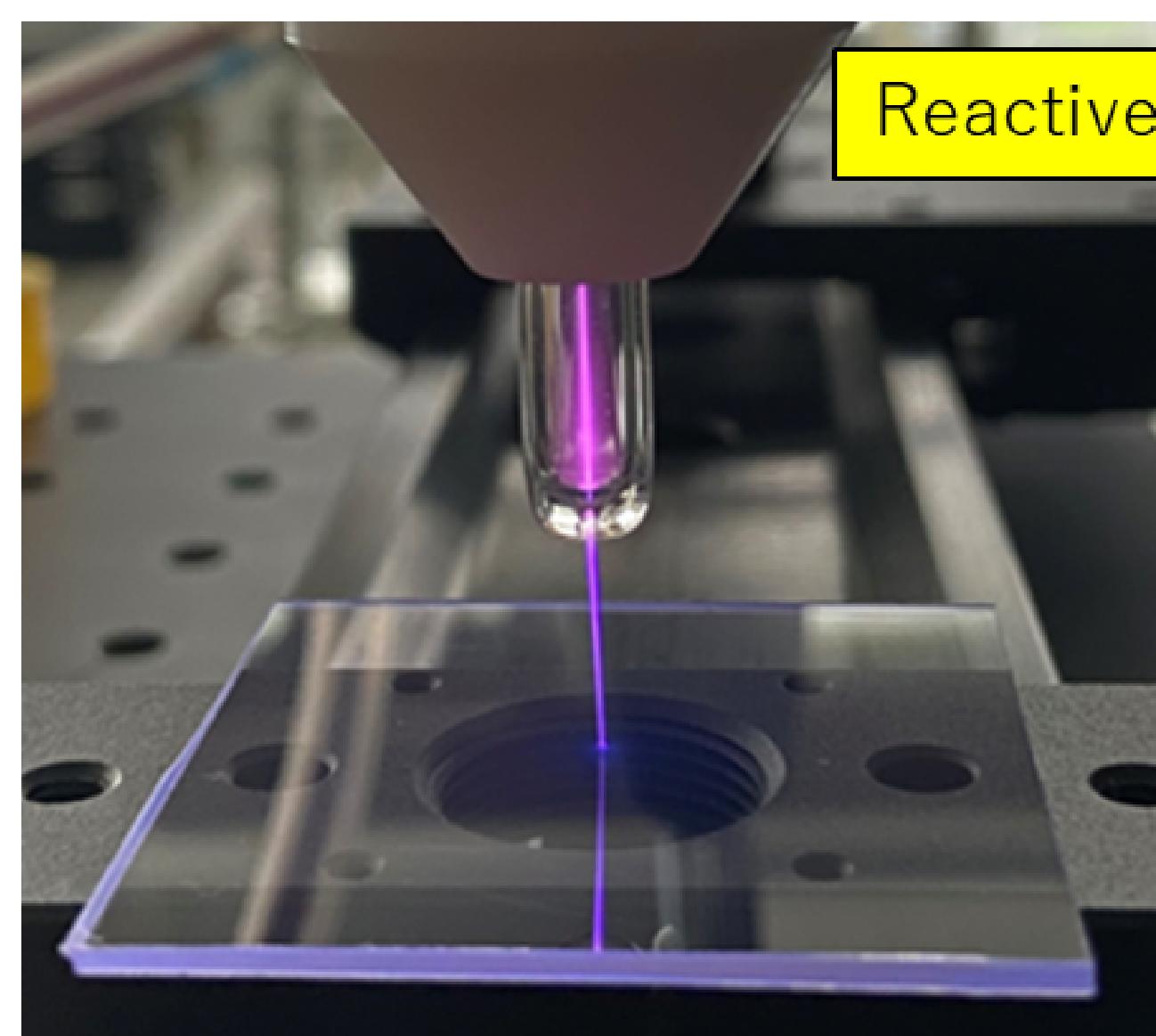
OKAYAMA UNIVERSITY

提案テーマ名：ヘリウム低温大気圧プラズマによる血管吻合部狭窄予防法開発

解決したい問題点：縫合糸などへの異物に対する炎症反応により血管狭窄が生じる



使用部位	人工血管内径	開存率	使用的現状
大動脈	12mm 以上	5年でほぼ100%	人工血管が第一選択
大動脈第一分枝以下の中動脈	6~10 mm	5年で75~90%	人工血管が第一選択
末梢の動脈	6mm 未満	5年で20~30%	自己静脈で再建(開存率5年で40~50%) 原則人工血管は使用しない
透析用内シャント	5~6mm	1年で40%~54% 2年で18%~30%	自己の動脈静脈での作成が第一選択。それでも開存率1年80%
冠動脈(心臓の動脈)	2~4mm	使用できない	使用できない
静脈	≥6mm	約50%(2年)	やむなく人工血管使用 癌のケース:自己静脈

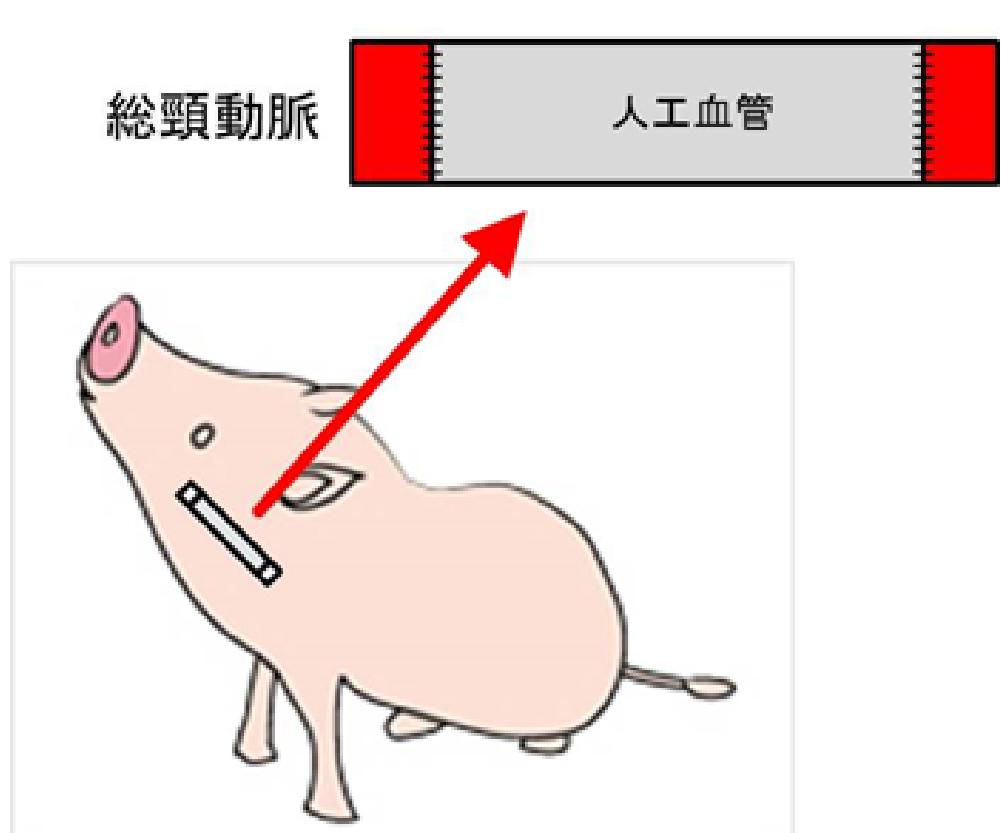


大気圧プラズマで活性種 (NO , NO_2 , NO_3 , HNO_3 , N_2O_5 , H_2O_2 , HO_2 等が発生する) を発生させ、それによって様々な生体反応を得られる

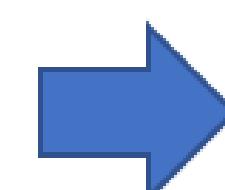
提案する解決策：

プラズマ医療（直接照射、プラズマ活性水）：
ケロイド治療、創傷治癒で効果が報告
→ 血管吻合部狭窄予防に使えないか？

人工血管置換術



実験動物モデル：
作成率ほぼ100%の人工血管
吻合部高度狭窄ブタモデル



低温大気圧プラズマの血管吻合部狭窄予防効果実証し、
臨床応用へ！

医工連携

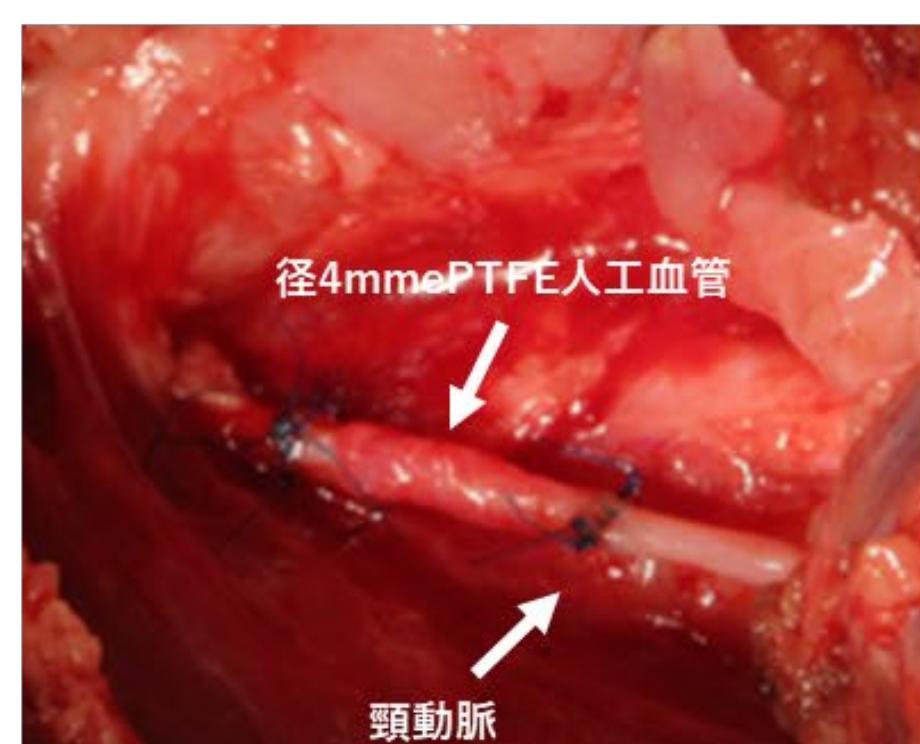
岡山大：動物実験
産総研：プラズマ照射器作成
プラズマ活性水調整

岡山大学病院新医療研究開発センター・藤井泰宏

結果



- 全身麻酔下
- 両側頸動脈を人工血管置換
- 片側人工血管吻合部に低温大気圧プラズマ照射
- 1か月生存
- 肉芽の形成を観察



上段：両側人工血管吻合部に常温大気圧プラズマを照射したCase



下段：両側人工血管吻合部に常温大気圧プラズマを照射しないCase

ブタは本手術で1か月で狭窄発生、2か月で大部分は閉塞するというが、通常の所見です。2か月以上で開存を得られたという研究は極めて稀です。肉芽肥厚が一切ないというのは、1例でも驚きの結果です。

2例の手術を施行。1例は感染で評価不能で、1例は感染が起きず、評価可能であった。低温大気圧プラズマの照射側の人工血管-頸動脈吻合部は肉芽の形成がほとんど観察されなかった。これまでの経験上、ブタ動脈は人工血管吻合後の肉芽の形成がほぼ100%の確立で生じ、術後1~2か月に高度な狭窄が生じている（2か月で多くは閉塞する）。ほとんど肉芽形成すらない本結果は実に驚くべき結果であり、症例数を増やして効果の再現性確認を行う予定である。



OKAYAMA UNIVERSITY