

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K12535

研究課題名(和文) 光硬化法を用いた革新的な血管内液体塞栓術の研究開発

研究課題名(英文) Development of innovative intravascular liquid embolization using light curing method

研究代表者

大石 正道(Oishi, Masamichi)

東京大学・生産技術研究所・技術専門職員

研究者番号：70396901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、動脈瘤内部に塞栓物質を充填させて瘤の破裂を防ぐ、「塞栓術」と呼ばれる血管内治療法において、従来の金属コイルに代わる液体の光硬化樹脂を用いた「光塞栓術」の開発を試みた。安全かつ効率的な塞栓のための必要条件として、カテーテルから注入した塞栓材の引き戻しや、血流による塞栓材の下流への流出防止などの流体力学的検討と、塞栓材の光硬化を制御するための光学的、光化学的設計を行った。今後は、様々な瘤のサイズや形状に対応できる汎用性の獲得と、画像診断装置を用いた実際の手術における造影環境下での実現を目指す。

研究成果の概要(英文)：In this study, in the intravascular treatment method called "embolization" which fills an embolic material inside of the aneurysm to prevent rupture, we tried to develop "light curing embolization" using light-curing liquid resin instead of conventional metal coil. As a necessary condition for the safe and efficient embolization, hydrodynamic investigations such as pulling back the embolus material injected from the catheter and preventing outflow of the embolus material to the downstream due to blood flow, and the optical and photochemical design which control light curing of the embolic material were conducted. To realize this method, we aim to achieve versatility that can apply to various sizes and shapes of aneurysm and conduct the experiment under the imaging environment in actual surgery using image diagnostic equipment.

研究分野：工学

キーワード：動脈瘤 塞栓術 光硬化樹脂 血管内治療

1. 研究開始当初の背景

脳血管の分岐部や屈曲部に多く発生するこぶ状の血管変形である脳動脈瘤は、破裂するとくも膜下出血を引き起こし、高い確率で死に至る非常に危険な血管病変である。破裂を未然に防ぐ手術法としては、開頭して瘤の入口にクリップをかけるクリッピングの他に、開頭せずにカテーテルを用いて瘤内に塞栓物質を詰め込んで瘤内への血流を遮断する血管内治療（塞栓術）があり、近年では侵襲性が低く、患者への負担が少ない後者の優位性が示されている（Molyneux et al., Lancet, 2002）。

塞栓術における塞栓物質としては、カテーテルの先端から細い金属コイルを押し出して瘤内に充填し、血流を停滞させることで血栓化を促して塞栓を行う「コイル塞栓術」の他に、血液と反応して硬化する液体を注入する「化学的液体塞栓術」がある。コイル塞栓は化学的安定性や瘤以外への誤挿入が起こりづらいといった安全性の高さが利点であるが、白金コイルを用いることによる治療費の高騰や、細いコイルで塞栓に十分な体積を充填するために治療時間が長くなってしまいう傾向がある。一方、化学的液体塞栓は、塞栓物質をカテーテルから注入した直後から硬化が始まるため、複雑な瘤内および瘤周囲の流動によって意図していない箇所や下流を塞栓してしまう恐れや、カテーテル先端に塞栓物質が固着して引き抜きが困難になるケースが高確率（それぞれ約1割）で発生しており（Onyx® Instructions for use, 2003）その危険性と取り扱いの難しさから国内では未だ認可されていない。

これらの背景から、申請者は光で硬化する液体樹脂を用い、瘤内の必要な箇所のみへの充填を確認した後に硬化させることのできる「光硬化塞栓術」を着想した。（図1）

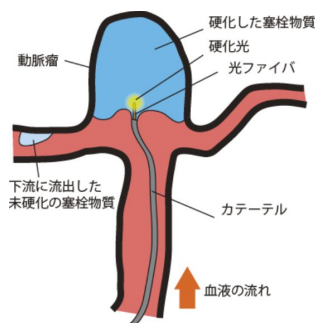


図1 光硬化塞栓術のイメージ

2. 研究の目的

本研究は、動脈瘤内部に塞栓物質を充填させて瘤の破裂を防ぐ、「塞栓術」と呼ばれる血管内治療法に対し、塞栓材料として新たに液体の光硬化樹脂を用い、血管内で光を照射して硬化させる「光塞栓術」の開発を目的としている。本手法は、従来の化学的液体塞栓では不可能であった、硬化のタイミングと硬化物の大きさを制御可能とする技術で、手術

失敗のリスクを低減させることができる。また、白金コイル法と比べても手術時間の短縮を図れるだけでなく、安価な塞栓物質を用いることで患者の身体的・経済的負担を軽減できると考える。

3. 研究の方法

本手法の重要な構成要素は、光硬化液体塞栓物質、注入装置と技術（カテーテルおよびポンプ）、硬化光のハンドリング、の3点である。これらを術中の順序に従って、要求される機能を満たすことができるように検討していく。具体的な検討事項は以下である。

(1) 塞栓物質の選定

塞栓物質はベースとなる基材と、光開始剤や造影剤などの機能を付加する添加物を調合して開発し、その機能性やハンドリング性を評価する。特に粘度や比重は注入時の流動挙動や注入箇所における滞留性能に大きな影響を及ぼすため、調整の幅が大きいことが望ましい。また、硬化後のカテーテルからのスムーズな離脱性能や、材質の長期安定性なども求められる。

(2) 塞栓物質の注入および流動制御

カテーテル先端から瘤内に液状塞栓物質を注入する際、手元での液の押し引きが正確に制御できる必要がある。特に、出し過ぎた塞栓物質を“戻せる”機能は必須である。

注入の後は、瘤内の血流の影響を受けて拡散したり、下流に流出したりする不具合が予想される。申請者の過去の研究から、瘤内の流れは瘤自体の形状だけでなく、その上・下流の血管形状にも大きく依存することが分かっている。さらに、実際の症例は千差万別であることから、オーダーメイド治療の必要性は高く、流動シミュレーションは必須であると考えられる。具体的には、塞栓物質の瘤内部での滞留時間を長くし、過剰な拡散を防ぐためのパラメータスタディを試みる。

(3) 硬化光のハンドリング技術

操作性や、挿入時の安全性を考慮するとカテーテルの本数は極力少なくするべきであり、また、塞栓物質の注入と露光を別のカテーテルとすると、2本の相対位置が固定されず、照射（硬化）位置のコントロールが難しくなると考えられる。よって、1本のカテーテルに注入と露光の機能集約を試みる。

硬化させる光の時間的・空間的な照射制御は、光ファイバからの拡がり角、液中への光の伝播、硬化に必要な光パワー分布の調査とコントロールが必要であり、光学シミュレーションも併用して設計する。

(4) 通し実験

上記3点を術中の順序どおりに通しで実験を行うことにより、相反する要求に対して最適な材質や条件を検討する。

実験の順序は、塞栓材の注入、塞栓材の瘤内滞留、塞栓材硬化・カテーテル離脱、事後評価、である。

4. 研究成果

(1) 塞栓物質の選定

ベースとなる基剤として、キトサンゲルと樹脂系を数種類検討した。光硬化性能を付与する重合開始剤は、光源のレーザ光の波長帯に感度の高いものを用い、毒性を考慮して瘤サイズを硬化するのに必要最小限の濃度を調査した。基剤の物性として重要な点は、水性か油性かであり、の瘤内の滞留性を考慮して実験した結果、水性はやはり血中への拡散が問題となり、油性のものが望ましいという結論となった。ただし、油性の場合は長期間に渡り血中で拡散しないと様々不具合を起こす懸念があるため、生分解性を付与すべきと考える。

(2) 塞栓物質の注入および流動制御

の注入においては、瘤の最大体積を約1ccとし、これを10分で満たす注入速度を基準として、人力で押し引きできる流動抵抗の範囲に納めるために、塞栓物質の粘度とカテーテル内径の組み合わせを検討した。塞栓物質の粘度が高いほど、瘤内の滞留性能が高くなるが、流動抵抗が増え、圧力がダンプしたり、引き戻しが困難になる。一方、カテーテル内径は太いほど塞栓物質のハンドリング性能が上がるが、挿入できる部位が限定されるなど、それぞれ相反する事項があるため、条件を網羅した表を作成し、選定の基準を明確化した。

の瘤内における滞留性については、未硬化塞栓材がカテーテル先端に保持されるよう働く界面張力 F と、カテーテル先端からの離脱を促進するように働く外力を定量的に見積もり、塞栓材を保持できる条件を検討した。その結果を図2に示す。

未硬化塞栓材の液滴径が大きくなると、カテーテルからの離脱に寄与する浮力 F_B 、抗力 F_D 、揚力 F_L が増大する。これらの合力 (Net Force) が F 以上となるときは離脱してしまうと考えられることから、塞栓材の比重を血液と同じにして浮力をゼロとし、周囲流動を弱めることで抗力、揚力を減らすことが必要であることが示された。このことは、模型実験においても確認されており、注入時に瘤内の流速を弱めるためにコイルやバルーンなどのデバイスを併用する必要性が示された。

また、将来的なオーダーメイド治療へ向け、粒子法を用いた塞栓材の流動シミュレーションをスタートさせている。粒子法は液滴形成などのトポロジー変化を再現することに長けており、現時点ではカテーテルから吐出した後の界面形状を比較できる結果が得られている。

(3) 硬化光のハンドリング技術

UVレーザ光を光ファイバに導入し、光ファイバを分岐コネクタ経由でカテーテルに同軸で通した。その際の出口出力と、照射時間に対する硬化物サイズの変化を表1に示す。ファイバコア径が太いほど、大きな硬化物を短時間で生成できるが、ファイバの柔軟性が損なわれたり、硬化した塞栓材のファイバ先端への固着が強固になってしまうなどの弊害を生じてしまうため、レーザ光の高効率なファイバ導入や間接的な照明方法の検討などが必要と考えられる。

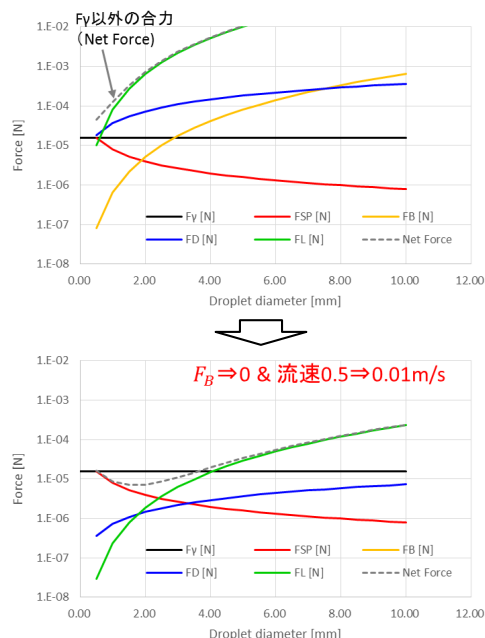


図2 未硬化塞栓材にかかる力の見積

表1 UV照射条件と硬化物サイズ

ファイバコア径 [um]	出口出力 [mW]	照射時間 [sec]	硬化物サイズ 長さ×直径 [mm]
125	0.7	15	7.7x4
125	0.7	60	7.7x7.5
125	0.7	300	8.2x10
230	1.6	15	7.9x6.8
230	1.6	60	8x8
630	18	15	12x10以上
630	18	60	15x10以上

(4) 通し実験

脳血管と瘤を模したアクリルモデルを拍動ポンプにつなぎ、血流と同等の流量変動を与えた状況下で一通りの塞栓手順を確認した。流路は特に、バルーンを併用した実験を行う際には、バルーンによってせき止められた流れが迂回できるように、バイパス流路を設けて実際の脳血管網を模擬させている。

コイルやバルーンとの併用により、瘤内に塞栓材を保持することに成功し、また、UV光の照明方法を工夫することにより、カテーテルと硬化物の固着を回避できることが示された。カテーテル離脱後に循環流の速度を上昇させても、硬化物により瘤内が安定して塞

栓されていることも確認した。具体的な手法および工夫については、特許申請を視野に入れているため、画像も含め現時点では記載できない。

今後は、より実際の生体環境に近い条件下での塞栓を目指す。特に留意する点は、柔軟な血管壁を持つモデルへの塞栓および安全なカテーテル離脱、血液を模した不透明流体中での光硬化、また、手術中の造影可視化環境を念頭に置いての不具合の洗い出しなどを行い、実用に足る技術として確立を目指す。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計1件)

Masaharu Kobayashi, Atsushi Harada, Hao Zhang, Shigeki Yamada, Masamichi Oishi, Marie Oshima, Development of an Integrated 1D-0D Simulation System for Patient-Specific Cerebral Circulation, Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium 2015, Gold Coast, Australia, (2015.11.13-14).

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.oshimalab.iis.u-tokyo.ac.jp/japanese/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

大石 正道 (OISHI, Masamichi)

東京大学・生産技術研究所・技術専門職員
研究者番号: 70396901

(2)研究分担者

早川 基治 (HAYAKAWA, Motoharu)

藤田保健衛生大学・医学部・准教授
研究者番号: 40319257

(3)連携研究者

大島 まり (OSHIMA, Marie)

東京大学・大学院情報学環・教授
研究者番号: 40242127

(4)研究協力者

なし