

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19985

研究課題名(和文) 血管内治療デバイス留置における未破裂脳動脈瘤の塞栓指標の確立

研究課題名(英文) Establishment of embolic index for treatment of unruptured cerebral aneurysm by placement of endovascular device

研究代表者

森脇 健司 (Moriwaki, Takeshi)

弘前大学・理工学研究科・助教

研究者番号：50707213

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：近年、劇的に開発が進んでいるフローダイバーターなどのステント型動脈瘤塞栓デバイスの塞栓指標を得るため、動脈瘤モデルを有する生体外模擬循環回路を作製し瘤内流れの可視化計測を行った。その結果、瘤サイズが小さく、ネック幅が大きい動脈瘤や、弯曲血管の外弯側に生じた瘤は瘤塞栓に強い血流遮蔽能を有するデバイスが必要になることが明らかとなった。また、デバイスによる瘤内流れの違いも捉えることができ、本手法により、塞栓し易い/し難い瘤の判別やデバイス留置による塞栓可能性が流体力学的見地から定量評価可能と考える。

研究成果の概要(英文)：Intracranial aneurysm (IA) flow was visualized by using in vitro flow simulator and particle image velocimetry (PIV), to propose embolic index of IA treatment. In the result, it was considered that IA with smaller dome size and wider neck width aneurysms were more difficult to embolize by stent-shielding. It was considered that IA with sharp bend parent vessel was difficult to embolize. And, shielding performance of stent devices were compared. Shielding performance of our developed microporous covered stent was superior to bare stent and flow diverter. It is expected that this measurement method is useful to evaluate difficulty of aneurysm embolization and shielding performance of stent.

研究分野：医用計測工学

キーワード：脳動脈瘤 ステント PIV フローダイバーター 可視化計測

1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤は、破裂するとくも膜下出血を生じ患者の生命予後および機能予後に大きな影響をもたらす疾患であるため、破裂前に治療することが非常に重要である。未破裂脳動脈瘤の治療は、開頭し動脈瘤のネック部をクリップで留める外科的手法（クリッピング術）が主に行われてきたが、ここ 20 年ほどで、コイルとよばれる金属ワイヤで瘤内を詰める血管内治療（コイル塞栓術）が広く行われるようになってきた。また、近年では、フローダイバーターと呼ばれる網目が細かいステント型の動脈瘤塞栓治療用デバイスとして開発されている。我々の研究グループでも多孔薄膜カバードステントという動脈瘤塞栓デバイスを開発しており、ステント型の動脈瘤治療デバイスの開発は全世界で劇的に進んでいる状況にある。

ステント型の動脈瘤治療デバイスの瘤塞栓メカニズムを図 1 に示す。ステントは血流を遮蔽するためのフィルターの役割を持ち、①母血管から動脈瘤への血液流入を抑制、②瘤内血流が緩やかになることで血栓形成を促進、③瘤が完全に血栓化し瘤塞栓、というメカニズムによる治療を狙っている。つまり、瘤内血流がどの程度緩やかかということが、脳動脈瘤の塞栓治療の可否に密接に影響する。しかし、動脈瘤内の血流速度は母血管の血流速度のみならず、瘤自体の形状や母血管形状（湾曲度合いなど）、塞栓デバイスの血流遮蔽性能などが複雑に影響するため、使用する瘤塞栓デバイスが適切に動脈瘤を治療できるかを予測するのは現状では難しいと考える。

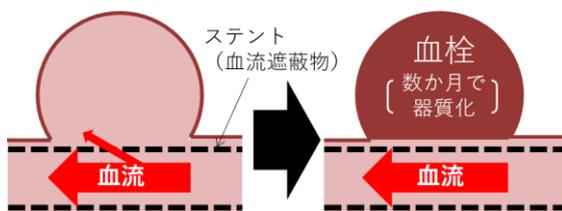


図 1 動脈瘤塞栓メカニズム

2. 研究の目的

本研究では、ステント留置による動脈瘤塞栓治療を対象に、その塞栓し易さの指標を得ることを目的として、動脈瘤形状や母血管形状、塞栓デバイス変更による動脈瘤内流れの変化を計測することとした。実際には、動脈瘤モデルを有する生体外模擬循環回路を作製し、粒子イメージ流速計測法（PIV）により瘤モデル内の流速分布を可視化計測し、血栓形成に密接に関係するといわれているせん断速度の値を算出した。

3. 研究の方法

図 2 に、使用した生体外模擬循環回路の概略を示す。リザーバータンクに貯蔵した 53 wt%グリセリン水溶液（密度：1130 kg/m³，動粘度：4.4 mm²/s）をマグネットポンプで圧送し、バルブとロータメータで流量調整後、動脈瘤 - 親血管モデルに流入し、タンクに戻す閉ループ循環回路を用いた。流量を調整することで Reynolds 数 (Re) は 170 - 970 に段階的に変化させた。

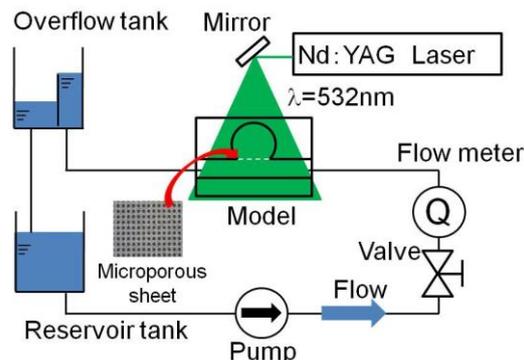
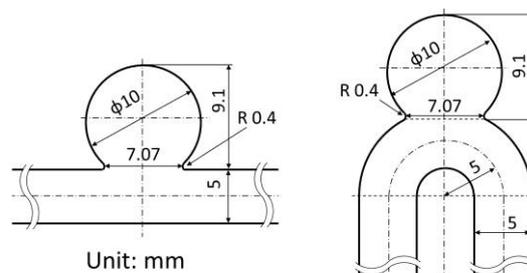


図 2 生体外模擬循環回路の概略

動脈瘤 - 親血管モデル（図 3）は、現象を単純化し再現性・信頼性の高いデータを得るために、血管や動脈瘤を側面から投影した 2 次元形状を模したモデルとしてアクリルを切削加工することで作製した。なお、親血管は直径 5 mm の血管と水力平均直径が一致するよう、1 辺 5 mm の正方断面とした。



(a) 直線血管 (b) 湾曲血管

図 3 動脈瘤 - 親血管モデル

本研究では、①動脈瘤形状、②母血管の湾曲度合い、③ステントモデル、以上の 3 つの違いによる動脈瘤内流れの変化を評価した。①、②の計測に関しては、学術的により一般的な結果を得るため、ステントモデルとして孔直径約 0.1 mm、開口率 30%程度多孔ステンレス板を動脈瘤モデルと母血管モデルの間に挟んだ。また、③に計測に関しては、実デバイスの寸法を参考にしたステントモデルをレーザ加工により作製した。作製したステントモデルを図 4 に示す。左から、血管支持用ステント、フローダイバーターステント、

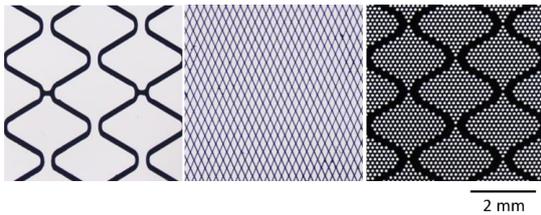


図4 ステントモデル孔パターン

我々が開発した多孔薄膜カバードステントを模擬している。

可視化計測を行うため、Na:YAG レーザを光源とする厚さ 1 mm のシート光を瘤モデルの中央断面に照射し、瘤内流れを側方に設置した CCD カメラ (PCO GmbH, Pixel fly QE-S Double shutter, 12 bit, 1392 × 1024 pixels) で撮影した。流れの可視化のために、トレーサ粒子として中空ガラス粒子 (密度: 1100 kg/m³, 平均粒径: 約 0.01 mm) を作動流体に混入した。得られた高輝度画像から相互相関法による PIV (Intelligent Laser Applications GmbH: VidPIV4.6) により 100 時刻平均の流速ベクトルとせん断速度分布を求めた。

4. 研究成果

(1) 動脈瘤形状変更による影響

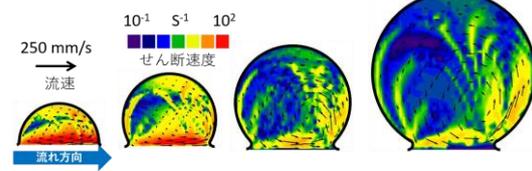
動脈瘤の主要パラメータとして、瘤の深さ・赤道面直径、ネック幅の3つに着目し動脈瘤モデルを作製した。

まず、動脈瘤投影形状を真円に保ち、ネック幅を固定し、瘤深さと赤道面直径を変更した瘤サイズ変更モデルについて説明する。可視化解析画像の一例として、母血管流れレイノルズ数が約 600 のときの瘤内の流速ベクトル・せん断速度分布を図5に示す。ステントモデルである多孔ステンレス板留置前は、サイズの小さい瘤で瘤内流速が高かった。また、血栓形成が促進されにくい高せん断速度領域もサイズが小さい瘤で認められた。瘤サイズが小さいと旋回させる瘤内溶液の体積が少なくなるので、その旋回流の流速が高くなったと考える。また、ステントモデル留置により、瘤内のせん断速度は激減したが、やはりサイズが小さい瘤ほど瘤内のせん断速度は高い傾向にあった。

上記実験と別に、動脈瘤投影形状を楕円にすることで、瘤深さのみ、また、赤道面直径のみを変更したモデルを作製した。それぞれ、瘤深さが深いほど、また、赤道面直径が大きいほど瘤内のせん断速度は小さかった。瘤容積と瘤内せん断速度が相関関係にある可能性が示唆され、小さな瘤ほど留置ステントにより高い血流遮蔽能が求められると考えられる。

次に、瘤深さと赤道面直径を固定し、ネック幅を変化させた動脈瘤モデルを作製した。計測結果は図6のとおりで、ネック幅の大きな瘤ほど瘤内のせん断速度は高かった。ステ

多孔薄板なし



多孔薄板あり

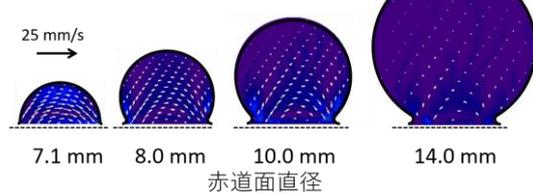
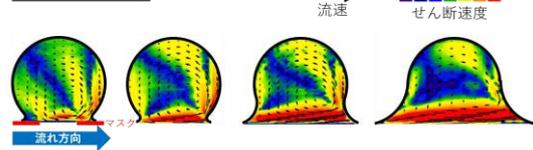


図5 瘤サイズ変更モデルでの瘤内流れ

多孔薄板なし



多孔薄板あり

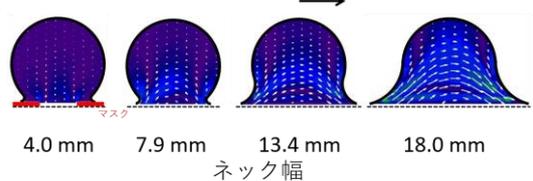


図6 ネック幅変更モデルでの瘤内流れ

ントモデル留置により、瘤内せん断速度は激減したが、ネック幅が大きな瘤ほど瘤内せん断速度が高いという傾向は変わらなかった。

(2) 母血管弯曲の影響

弯曲血管外弯に生じた動脈瘤を想定し、母血管半径と弯曲の曲率半径との比である曲率比を 0 - 2/3 間で段階的に変化させたモデルを作製した。代表的な弯曲血管のひとつで、動脈瘤好発部位でもある内頸動脈のサイフォン部の曲率比が 1/2 程度である。可視化計測画像の一例は、図7のとおりで、弯曲が強い血管ほど高せん断速度領域が広範囲で認められた。直線血管モデルに対して、動脈瘤に直接的に母血管の主流が入り込むために、瘤内の流速とせん断速度が増大したと考える。ステントモデルの留置により、瘤内せん断速度は減少したが、曲率比が大きな動脈瘤モデルでは瘤内のせん断速度が依然として高かった。弯曲の強い血管の外弯側にできた動脈瘤の塞栓治療には、血流遮蔽能の高いステントが求められると考える。

(3) ステントモデルによる影響

図8に各ステントモデル留置時の瘤内流れの一例を示す。ステントモデル留置前は、高せん断速度領域が瘤内全域で観察された。血管支持用ステントモデル留置により瘤内の

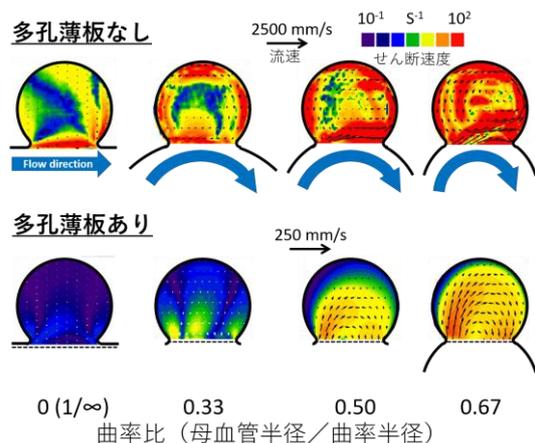


図7 母血管曲率比の影響

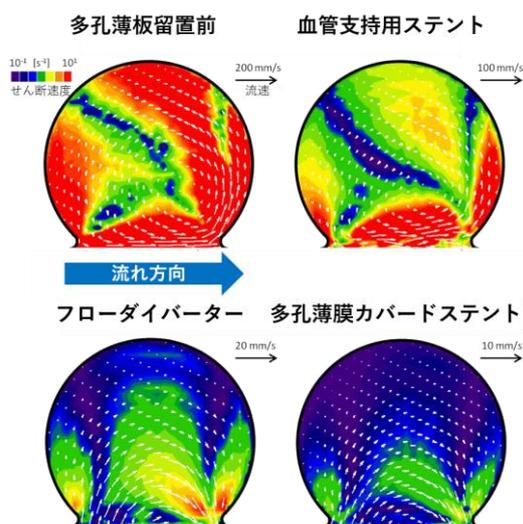


図8 ステントの瘤内流れへの影響

流速は低減し、瘤深部のせん断速度も低減したが瘤ネック部付近は高せん断速度領域が広がっていた。フローダイバーターモデル留置により、瘤内の旋回流の向きが反転し、流速とせん断速度は大幅に低減した。多孔薄膜カバードステントモデル留置により、瘤内の流速・せん断速度はフローダイバーターモデル留置時より低減しており、瘤内で血栓形成が促進される可能性はより高いと考える。

以上より、サイズが小さくネック幅が小さい動脈瘤や弯曲血管の外弯側に生じた動脈瘤は、瘤内流れが速くせん断速度も高くなるため、瘤塞栓治療にはより強い血流遮蔽能が求められる可能性が示唆された。また、留置ステントモデルによる瘤内流れの違いも確認でき、本手法によって、ステント留置による瘤塞栓の可能性が流体力学的に評価できると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

- ① 森脇健司、日高涼、田地川勉、中山泰秀、脳動脈瘤塞栓治療用多孔薄膜カバードス

テントの開発：ワイドネック動脈瘤における塞栓可能性の検討、人工臓器，査読無，Vol. 44, No. 1, 2015, p. 22

[学会発表] (計6件)

- ① Moriwaki T, Hidaka R, Tajikawa T, Nakayama Y, In vitro hemodynamical performance comparison in endovascular devices for treating intracranial aneurysms: our microporous covered stent vs flow diverter, XLIII Annual Congress of ESAO, 2016年9月16日, Warsaw (Poland)
- ② 森脇健司、中山泰秀、日高涼、田地川勉、脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発：フローダイバーターとの瘤内血流抑制能の生体外回路での比較、第39回バイオレオロジー学会年会、2016年6月18日、東海大学校友会館（東京・千代田区）
- ③ 森脇健司、中山泰秀、日高涼、田地川勉、開発中の多孔薄膜カバードステントとフローダイバーターの生体外模擬循環回路を用いた動脈瘤内血流抑制能の比較、日本機械学会第28回バイオエンジニアリング講演会、2016年1月10日、東京工業大学大岡山キャンパス（東京・目黒区）
- ④ 森脇健司、日高涼、田地川勉、中山泰秀、NCVC カバードステント対フローダイバーター：in vitroでの血流抑制能の比較、第53回日本人工臓器学会大会、2015年11月20日、東京ドームホテル（東京・文京区）
- ⑤ Moriwaki T, Hidaka R, Tajikawa T, Nakayama Y, In vitro Hemodynamical Evaluation of microporous covered stents for treatment intracranial aneurysms, XLII Annual ESAO Conference, 2015年9月4日, Leuven (Belgium)
- ⑥ 森脇健司、日高涼、田地川勉、中山泰秀、脳動脈瘤塞栓治療用多孔薄膜カバードステントの開発：外弯側動脈瘤の血流抑制能の評価、第38回日本バイオレオロジー学会年会、2015年6月7日、学術総合センター（東京・千代田区）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森脇 健司 (MORIWAKI Takeshi)
 弘前大学・理工学研究科・助教
 研究者番号：50707213