

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10816

研究課題名（和文）動脈瘤壁の治癒と穿通枝温存を両立する紡錘状動脈瘤治療用ステントの開発

研究課題名（英文）Development of new stent for the treatment of intracranial fusiform aneurysms to cure the aneurysmal wall and preserve perforators

研究代表者

遠藤 英徳（Endo, Hidenori）

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40723458

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：紡錘状脳動脈瘤の臨床例に対して、流体力学解析を行い、動脈瘤の壁におけるストレスデータの標準化を行った。続いて、流体工学的に動脈瘤壁から出血を起こしにくい条件、しかも、動脈瘤から分岐する細血管の開存が維持される条件を算出し、ステントデザインを検討した。さらに、プロトタイプの手用ステントを用いて、ブタ紡錘状動脈瘤モデルに留置した場合に内部を流入する血流データをシミュレーションし、ステントデザイン適正性の検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

紡錘状動脈瘤が従来のステントで根治困難であったのは、動脈瘤に起始する細血管を温存しつつ動脈瘤壁を治癒に至らしめることが難しかったからである。今回の新規ステント開発研究では、紡錘状脳動脈瘤に対して「瘤壁治癒」と「分枝細温存」という、相反する事象を両立するステントの開発における問題点を明らかにしたことに学術的意義がある。また、このステント開発が進むことで、脳動脈瘤患者の予後改善に寄与する可能性があり、社会的意義を有すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Using the data obtained from the human cases, we performed computational fluid dynamics (CFD) analysis. We calculated wall shear stress, oscillating shear index, relative residence time of the aneurysm to standardize these parameters. Then, We calculated the appropriate condition to cure the pathology of the aneurysmal wall and to preserve the perforators based on the theory of fluid engineering. We developed the design of the stent which can meet above mentioned condition based on the CFD data. We tried to create prototype stent to deploy into the aneurysm animal model to validate the proper design of the stent.

研究分野：脳神経外科

キーワード：紡錘状動脈瘤 穿通枝 脳血管内治療 ステント CFD

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

紡錘状動脈瘤は動脈硬化や動脈解離を基盤として発生する特殊な動脈瘤である。脳動脈瘤に対する標準的治療である開頭クリッピングやコイル塞栓術で根治をえることができず、未だ治療手段の選択に難渋することが多い。紡錘状動脈瘤の破裂によるくも膜下出血は中年男性に多く、比較的アジアで発症率の高い疾患であり、死亡率は未だに30%と高い。開頭手術、血管内手術ともに動脈瘤を急性期に閉塞させることで再出血を予防する点では共通しており、従来は発症急性期に開頭根治手術が行われてきた(脳動脈瘤用のクリップを使用し、解離部分を遮断するトラッピング術)。しかし、近年では手技の低侵襲性とデバイスや技術の進歩に伴い脳血管内治療が選択される傾向にある。脳血管内治療では、脳動脈瘤塞栓用のプラチナコイルを使用し、病変部分に充填することで再出血を予防する。その一方で、血管撮影上、動脈瘤近傍から脳の重要な構造物を灌流する穿通枝が分岐している場合が少なくなく、脳血管内治療に伴う病変部の閉塞に伴い、治療後にそれらの重要な血管支配領域の脳梗塞をきたし、治療後の患者の生活の質が低下することが問題となっていた。課題解決のためには、ステントを使用して親動脈を温存する治療が考えられるが、現在わが国で使用できるステントは嚢状動脈瘤のコイル塞栓術に補助として使用する目的に限られている。欧米では嚢状動脈瘤の治療において、flow diversion(整流)効果を併せ持つ新世代ステントの臨床応用が始まっているが、紡錘状動脈瘤に対する有効性は確立されていない。また、穿通枝閉塞による虚血性合併症は回避できないといった問題点があった。そこで、紡錘状動脈瘤に対して瘤壁治療と穿通枝温存を両立する新規ステントを用いた治療方法を開発し、根治性と機能温存を両立するという発想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、紡錘状動脈瘤に対して瘤壁治療と穿通枝温存を両立する新規ステントを試作することである。新規ステントを用いることにより、根治性と機能温存を両立する新たな治療方法の開発へ繋げることを目指す。

3. 研究の方法

本研究は、紡錘状動脈瘤に適した新規ステントの試作と動物実験レベルでの概念実証を行う。

- (1) 臨床例において脳血管造影を含めた画像検査を行い、紡錘状動脈瘤部分の形態評価を行う。また、コンピュータを用いた computational fluid dynamics(CFD)解析と流体力学的に血流阻害効果の得られる条件、血流停止が生じない条件の検討を行う。
- (2) 金属材料的に生体適合性に優れ、前記条件を満たすことのできる可能なステントを試作する。
- (3) 紡錘状動脈瘤モデルをブタで作成する。
- (4) 試作したステントを人工血管およびブタ紡錘状動脈瘤モデルで試用し、1週間の生存実験により整流効果と細血管の開存に関する概念実証(proof of concept: POC)を確立する。

4. 研究成果

まず、過去に関連施設で治療を行った臨床症例の解析を行った(図1)。2010年～2017年までに脳血管内治療で従来の治療方法を施行した90例の解析を行った。全例が椎骨動脈の紡錘状動脈瘤を有し、破裂は74例、未破裂は16例であった。年齢は32歳～84歳(平均53歳)で53例が男性であった。治療後の延髄梗塞を26例、28.9%に認め、コイルによる閉塞長および、血管撮影上の穿通枝の閉塞が延髄梗塞の危険因子であった。転帰不良は26例(28.9%)で、多変量解析において、くも膜下出血の重症度に加えて、延髄梗塞合併が転帰不良の独立した危険因子であった。

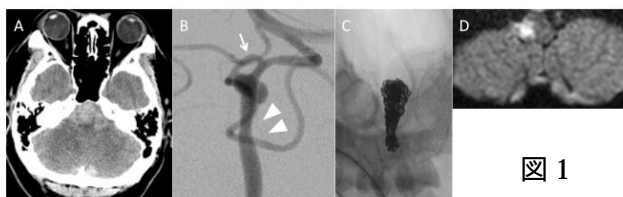
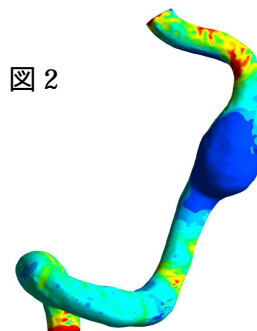


図 1

- A: 発症時 CT
B: 血管撮影(矢印は後下小脳動脈、矢頭が穿通枝)
C: コイル塞栓術後
D: 術後 MRI での延髄梗塞

また、血管撮影のデータを基に、computational fluid dynamicsの解析を行った(図2)。出血点と思われる紡錘状拡張部における wall shear stress(WSS)は正常部位と比較して低い傾向にあり、嚢状動脈瘤における破裂部位でWSSが低いという我々の過去の文献と一致する結果となった(文献1)。

図 2



続いて、流体力学的に血流阻害効果の得られる条件を検討

し、停滞する流れ環境下においても血流停止が生じず、分枝細血管の開存が維持される条件を検討した。シミュレーションを用いて新規ステントのデザイン作成を試みた。しかし、穿通枝(椎骨動脈から分岐する細血管)は血管撮影の高解像度をもってその詳細な CFD 解析データを算出することが困難であり、その血流を維持可能なステントデザインを算出することは現在の技術では困難であった。ま

た、ブタを用いた紡錘状動脈モデルの作成に難渋した。血管分岐部に好発する囊状動脈瘤とは異なり、血管そのものを紡錘状に拡張させることが必要であり、血管壁に障害を与える薬剤投与などを試みるも、一定した紡錘状動脈瘤作成には至らなかった。以上より、実際に臨床応用可能な新規ステントを開発するには至らなかった。

(文献)

1. Hassan T, Timofeev EV, Saito T, Shimizu H, Ezura M, Matsumoto Y, Takayama K, Tominaga T, Takahashi A. A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture. J Neurosurg 103 (4): 662-80, 2005

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hidenori Endo, Miki Fujimura, Hiroaki Shimizu, Teiji Tominaga
2. 発表標題 Efficacy of EC-IC bypass with trapping for blood blister-like aneurysms of the internal carotid artery
3. 学会等名 USZ Bypass2020-Anniversary Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤英徳 松本康史 佐藤健一 大沢伸一郎 藤村幹 新妻邦泰 富永悌二
2. 発表標題 三叉神経根近傍の脳幹脳動静脈奇形に対する塞栓術の治療成績
3. 学会等名 第35回日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤英徳 田上秀一 平松匡文 鶴田和太郎 佐藤允之 松丸裕司 松本康史 清末一路 富永悌二
2. 発表標題 椎骨動脈解離に対する血管内治療：internal trapping後の延髄梗塞のリスク因子に関する検討
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidenori Endo, Miki Fujimura, Hiroaki Shimizu, Takashi Inoue, Toshiki Endo, Kenichi Sato, Teiji Tominaga
2. 発表標題 Cerebral blood flow after bypass with parent artery occlusion for ruptured blister aneurysms of the internal carotid artery
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤英徳 藤村幹 遠藤俊樹 富永悌二
2. 発表標題 近位内頸動脈瘤に対する直達術の術式選択と治療成績
3. 学会等名 第28回脳神経外科手術と機器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤英徳 藤村幹 遠藤俊毅 富永悌二
2. 発表標題 Subtemporal approachによるSCA/PCAの血行再建術
3. 学会等名 第27回脳神経外科手術と機器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤英徳 藤村幹 清水宏明 遠藤俊毅 藤原悟 富永悌二
2. 発表標題 内頸動脈前壁チマメ状動脈瘤の病態と治療戦略
3. 学会等名 第20回臨床脳神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 遠藤英徳 赤松洋祐 藤村幹 松本康史 佐藤健一 遠藤俊毅 刈部博 林俊哲 君和田友美 清水宏明 富永悌二
2. 発表標題 小児脳動脈解離の臨床像と外科治療の役割
3. 学会等名 第36回The Mt. Fuji Workshop on CVD
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	太田 信 (Ohta Makoto) (20400418)	東北大学・流体科学研究所・教授 (11301)	
研究分担者	仲井 正昭 (Nakai Masaaki) (20431603)	近畿大学・理工学部・准教授 (34419)	
研究分担者	荒船 龍彦 (Arafune Tatsuhiko) (50376597)	東京電機大学・理工学部・准教授 (32657)	
研究分担者	安西 眸 (Anzai Hitomi) (50736981)	東北大学・流体科学研究所・助教 (11301)	
研究分担者	大谷 清伸 (Ohtani Kiyonobu) (80536748)	東北大学・流体科学研究所・特任准教授 (11301)	