

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08964

研究課題名(和文)多孔質足場とフローダイバーターによる動脈瘤の血栓化および開口部新生内膜の誘導実験

研究課題名(英文) Experiment using cellulose porous beads and flow diverter to induce thrombosis of aneurysms and neointima of aneurysm orifice

研究代表者

内山 尚之(Uchiyama, Naoyuki)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：80293364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、動脈瘤内に多孔質足場(セルロースポーラスビーズ, cellulose porous bead: CPB)を留置して母血管にフローダイバーターをおいたとき、瘤内の血栓化が促進されるか、また新生内膜が誘導されるかを明らかにすることである。我々は、ウサギを用いた脳動脈瘤モデルの作成に着手したが、対象となる血管が非常に細く、また、血管攣縮をおこしやすく、現段階でモデル作成が完成していない。本研究の前段階で行った、ラット頸動脈の簡易的動脈瘤モデル内にCPBを留置した実験では、動脈開口部での新生内膜形成が確認されている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭蓋内巨大脳動脈瘤に対して、フローダイバーターによる治療が可能となった。海綿静脈洞内の大型・巨大瘤に対しては極めて有用な治療手段であるが、硬膜内瘤に対しては、血栓化への誘導が不完全な症例も存在する。その場合、瘤内にプラチナ製コイルをおくことによって血栓化を促すが、コイルを留置するとmass effectが軽減しないという問題がある。フローダイバーター留置による動脈瘤血栓化誘導は有用な治療手段であるが、さらに動脈瘤によるmass effectを可能な限り早く軽減することも臨床現場では重要な課題である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to clarify whether thrombosis in the aneurysm is promoted and whether neointima is induced after placing a porous scaffold (cellulose porous bead: CPB) in aneurysm model of rabbits. We have started to create an aneurysm model using rabbits, but the model has not been completed at this stage because the target blood vessels are very fine and vasospasm is likely to occur. In the previous stage of this study, CPB was placed in a simple aneurysm model of the rat carotid artery, and neointimal formation at the arterial opening was confirmed.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳動脈瘤 血栓化 フローダイバーター cellulose porous bead

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

頭蓋内巨大脳動脈瘤に対して、フローダイバーターによる治療が可能となった。海綿静脈洞内の大型・巨大瘤に対しては極めて有用な治療手段であるが、硬膜内瘤に対しては、血栓化への誘導が不完全な症例も存在する。その場合、瘤内にプラチナ製コイルをおくことによって血栓化を促すが、コイルを留置すると mass effect が軽減しないという問題がある。フローダイバーター留置による動脈瘤血栓化誘導は有用な治療手段であるが、さらに動脈瘤による mass effect を可能な限り早く軽減することも臨床現場では重要な課題である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、フローダイバーター単独では治療困難な動脈瘤を対象として、動脈瘤内にプラチナ製コイルではなく、多孔質足場(セルロースポーラスビーズ, cellulose porous bead: CPB)を留置し、さらに母血管にフローダイバーターをおいた場合、瘤内の血栓化およびフローダイバーター内に新生内膜がいかに関与されるかを、瘤内部の組織学的検討から解析することである。

### 3. 研究の方法

本研究では、フローダイバーター単独では血栓化が誘導されにくいとされる curved aneurysm model をウサギ<sup>®</sup> で作成することを計画した。作成された動脈瘤内に、CPB を留置する。CPB は小孔を多数有する物質で細胞培養の基質として使用され、細胞の遊走、生着に有利な環境を構築する。CPB 留置 3 か月後に、コントロール群 1 匹、CPB1 つ群、CPB2 つ群をそれぞれ 2 匹、血管撮影後に安楽死させ、母血管および瘤を摘出する。CPB 留置 1 年後に同様の血管撮影および組織摘出を行う。

#### 観察点

- ・血管撮影：動脈瘤が血管撮影上、完全に消失しているか。
- ・外観：動脈瘤の外形サイズの測定 1 年の経過で瘤は縮小しているか。
- ・内部（組織学的検索）

瘤内の血栓化状態。血栓の器質化が得られているか。

開口部フローダイバーター上の膜構造の形成状態。HE 染色, Elastic van Gieson 染色で膜構造の形態学的特徴を観察し、さらに血管内皮細胞をみるために Factor VIII を、血管平滑筋細胞をみるために SMA による免疫染色を行う。

#### 4. 研究成果

ニュージーランドホワイトラビットを使用し、ケタミンによる全身麻酔下に頸部血管を露出し、curved aneurysm の作成を試みた。研究代表者は、これまでにビーグル犬およびラットを使用して、動脈瘤を作成した経験がある。しかしウサギの場合、対象となる頸部血管が直径約 2mm と細く、また非常に攣縮をきたしやすい。また、作成した動脈瘤内に容易に血栓が生じてしまい、瘤作成が非常に困難であり、研究期間において安定した動脈瘤モデルの確立には至らず、動脈瘤内部への CPB 留置もできていない。本年度で研究は終了するが、今後本課題を再開する場合には、実験時の麻酔管理および術後の血栓予防処置、また手術手技の問題点を整理し、改善する必要がある。本研究の前段階として行った実験では、ラットの動脈瘤モデルに CPB を留置し、動脈瘤開口部に新たな血管壁が誘導され、瘤内への血流が完全に阻止されることを確認している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uno T, Misaki K, Nambu I, Yoshikawa A, Kamide T, Uchiyama N, Nakada M.	4. 巻 63
2. 論文標題 Prediction of internal carotid artery aneurysm recurrence by pressure difference at the coil mass surface.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 593-602
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00234-020-02553-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Demura M, Oishi M, Uchiyama N, Mohri M, Miyashita K, Nakada M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Limb-shaking syndrome derived from the contralateral hemisphere following unilateral revascularisation for moyamoya disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surg Neurol Int.	6. 最初と最後の頁 579
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.25259/SNI_937_2021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kamide T, Misaki K, Uno T, Yoshikawa A, Uchiyama N, Nakada M.	4. 巻 12
2. 論文標題 xtracranial- intracranial high-flow bypass as a rescue therapy for incomplete cerebral aneurysm occlusion after flow diversion: A case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surg Neurol Int.	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.25259/SNI_836_2020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hasegawa Takayuki, Uchiyama Naoyuki, Sano Hiroki, Kawahara Yosuke, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Intra-aneurysmal embolization of cellulose porous beads to regenerate vessel wall: an experimental study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1169 ~ 1175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00234-020-02440-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uno Takehiro, Misaki Kouichi, Nambu Iku, Yoshikawa Akifumi, Kamide Tomoya, Uchiyama Naoyuki, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 63
2. 論文標題 Prediction of internal carotid artery aneurysm recurrence by pressure difference at the coil mass surface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 593 ~ 602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-020-02553-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Misaki Kouichi, Uno Takehiro, Nambu Iku, Kimura Ryouken, Yoshikawa Akifumi, Kamide Tomoya, Hayashi Yasuhiko, Uchiyama Naoyuki, Iino Kenji, Takemura Hirofumi, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 412
2. 論文標題 Asymptomatic carotid intraplaque hemorrhage is associated with a high risk of cerebral infarction and death after cardiovascular surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116801 ~ 116801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116801	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakahara Mitsutaka, Misaki Kouichi, Tsutsui Taishi, Nakajima Riho, Yoshikawa Akifumi, Miyashita Katsuyoshi, Uchiyama Naoyuki, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 135
2. 論文標題 Effect of Unilateral Carotid Artery Stenting on Cognitive Function in Patients with Severe Bilateral Stenosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 188 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.12.068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nambu Kosuke, Misaki Kouichi, Yoshikawa Akifumi, Kamide Tomoya, Nambu Iku, Sasagawa Yasuo, Uchiyama Naoyuki, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 140
2. 論文標題 Cavernous Sinus Dural Arteriovenous Fistula with an Enhanced Lesion in the Brainstem Mimicking a Malignant Tumor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 13 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.04.165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Misaki K, Uno T, Nambu I, Kimura R, Yoshikawa A, Kamide T, Hayashi Y, Uchiyama N, Iino K, Takemura H, Nakada M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Asymptomatic carotid intraplaque hemorrhage is associated with a high risk of cerebral infarction and death after cardiovascular surgery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116801.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakahara M, Misaki K, Tsutsui T, Nakajima R, Yoshikawa A, Miyashita K, Uchiyama N, Nakada M.	4. 巻 135
2. 論文標題 Effect of Unilateral Carotid Artery Stenting on Cognitive Function in Patients with Severe Bilateral Stenosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 188-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.12.068.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Futami K, Uno T, Misaki K, Tamai S, Nambu I, Uchiyama N, Nakada M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Identification of Vortex Cores in Cerebral Aneurysms on 4D Flow MRI.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AJNR Am J Neuroradiol.	6. 最初と最後の頁 2111-2116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A6322.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nambu I, Misaki K, Uchiyama N, Mohri M, Suzuki T, Takao H, Murayama Y, Futami K, Kawamura T, Inoguchi Y, Matsuzawa T, Nakada M.	4. 巻 84
2. 論文標題 High Pressure in Virtual Postcoiling Model is a Predictor of Internal Carotid Artery Aneurysm Recurrence After Coiling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosurgery.	6. 最初と最後の頁 607-615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/neuros/nyy073.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aida Y, Misaki K, Kamide T, Mohri M, Uchiyama N, Nakada M	4. 巻 111
2. 論文標題 Physical Risk Factors of Hemorrhagic Complications Associated with Angio-Seal Closure Device Use in Neurointerventional Procedures.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e850-e855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.12.179.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Misaki K, Uchiyama N, Inaki A, Kinuya S, Nambu I, Kamide T, Mohri M, Hayashi Y, Nakada M.	4. 巻 45
2. 論文標題 Objective evaluation of cerebrovascular reactivity for acetazolamide predicts cerebral hyperperfusion after carotid artery stenting: Comparison with region of interest methods.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neuroradiol	6. 最初と最後の頁 362-367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurad.2018.02.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 内山尚之, 見崎孝一, 吉川陽文, 南部 育, 渡邊卓也, 藤沢弘範, 南出尚人, 廣田雄一, 光田幸彦, 福島大輔, 早瀬秀男, 中田光俊
2. 発表標題 地方都市での血栓除去治療施行可能病院グループの現状と課題 (シンポジウム)
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 内山尚之, 見崎孝一, 吉川陽文, 南部 育, 渡邊卓也, 藤沢弘範, 南出尚人, 廣田雄一, 光田幸彦, 福島大輔, 早瀬秀男, 中田光俊
2. 発表標題 地方都市における機械的血栓除去治療の現状 - 血栓除去治療施行可能病院グループは機能するか? - (シンポジウム)
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内山尚之, 毛利正直, 見崎孝一, 南出尚人, 廣田雄一, 吉田優也, 渡邊卓也, 藤沢弘範, 浜田秀剛, 得田和彦, 光田幸彦, 岡田由恵, 中田光俊
2. 発表標題 急性期再開通治療施行患者の長期予後についての検討
3. 学会等名 第48回日本脳卒中の外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内山尚之, 一ノ瀬惇也, 南部 育, 吉川陽文, 見崎孝一, 中田光俊
2. 発表標題 傍前床突起内頸動脈瘤に対するコイル併用フローダイパーター留置後の視障害及び瘤状態変化
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 内山尚之, 毛利正直, 見崎孝一, 中田光俊
2. 発表標題 脳表静脈への逆流を伴ったdural AVFのシャント血流出パターンと脳循環動態および神経症状との関係
3. 学会等名 第47回日本脳卒中の外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内山尚之, 見崎孝一, 毛利正直, 南部 育, 廣田雄一, 中田光俊
2. 発表標題 頭蓋頸椎移行部AVFの1手術例
3. 学会等名 第49回日本脳神経血管内治療学会中部地方会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 内山尚之, 毛利正直, 見崎孝一, 宮下勝吉, 筒井泰史, 中田光俊
2. 発表標題 未破裂近位大型内頸動脈瘤の治療成績
3. 学会等名 第77回脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内山尚之, 毛利正直, 見崎孝一, 南出尚人, 廣田雄一, 吉田優也, 渡邊卓也, 藤沢弘範, 浜田秀剛, 得田和彦, 光田幸彦, 岡田由恵, 中田光俊
2. 発表標題 移動型血栓除去チームによる急性期再開通治療の問題点と長期予後についての検討
3. 学会等名 第34回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2018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	見崎 孝一  (Misaki Kouichi)  (20507082)	金沢大学・附属病院・講師    (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------