

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19591672

研究課題名（和文）機械的脳塞栓・血栓除去用機材の開発と手技の確定に関する研究

研究課題名（英文）Development of a new device for mechanical cerebral thrombectomy and confirmation of its procedure.

研究代表者

朝倉 文夫（Fumio Asakura）

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90322362

研究代表者の専門分野：脳神経外科、脳神経血管内治療

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：血管内治療、血管モデル、バルーンガイディングカテーテル、血栓、塞栓、デバイス

1. 研究計画の概要

急性期脳卒中（心原性脳塞栓症やアテローム血栓性症）において、薬剤による血栓溶解療法が近年行われるようになり、当初はウロキナーゼの全身投与が行われていた。しかし、その合併症として頭蓋内出血などの出血性合併症が重要視され、しかも再開通率はさほど上昇せず、予後調査からも有効性がなかなか示されなかった。ウロキナーゼよりも局所での線溶力が強く全身投与での合併症発生率が低くなる可能性のある rt-PA が開発され、本邦においても米国の FDA 認可を受けて、脳卒中急性期 rt-PA 静脈投与療法が行われるようになった。しかしながら、依然として合併症である頭蓋内出血は劇的には減少せず、また、再開通率・予後改善率も期待されたほどではなかった。

欧米諸外国においては、rt-PA の全身投与ではなく、マイクロカテーテルを頭蓋内血管へ挿入しての局所投与が試みられるようになり、rt-PA の局所投与でも無効例あるいは rt-PA 療法の適応外（血栓溶解剤使用禁忌）例に対しては、バルーンカテーテルでの血栓破砕による再開通が試みられたり、異物除去器具での血栓除去による再開通が試みられるようになった。そして、少しずつではあるが成果が報じられるようになり、諸外国では既に専用機材が使用されるようになった。

しかし、まだまだ成績は十分ではなく、特に欧米諸外国での調査においては、出血性合併症が少ないとされる白人が対象であることが多い。そこで人種差を考慮して日本人脳血管からの塞栓・血栓除去の為には、柔軟でシンプル、細径の扱いやすい機材が必要である。日本の企業であるテルモ社が、脳血管か

らの塞栓・血栓除去を目的とした柔軟で細径の機材を開発し、本研究代表者は過去2年に渡ってジュネーブ大学神経放射線科において *in vitro test* を行い、ベルン大学神経放射線科、ドレスデン大学神経放射線科と共同で血管モデルを使用しての *in vitro training* およびブタでの *animal training* を行い、その結果を基に欧州でのヒトを対象とした臨床安全性試験が始まったが、しかし、実際の臨床応用により、いくつかの問題点が浮かび上がり、専用機材そのものならびにそれを支援する脳血管内治療用カテーテル類の新たな開発が必要となったため、テルモ社は専用機材の開発を中断した。当初、本研究代表者はテルモ社との機材開発を継続していく予定であったが、テルモ社の開発中断・試作機材提供が無くなったため、以後は今後本邦に随時導入される血栓除去器具や脳動脈瘤塞栓用頭蓋内ステント、脳動脈狭窄治療用ステント等の新規機材の性能を評価し、手技トレーニングを行う為の、実際の患者血管撮影データを基にした安価な脳血管モデルを開発した。

2. 研究の進捗状況

本研究代表者がジュネーブ大学での研究結果を基に、機械的脳塞栓・血栓除去を行う際には手技中の母血管の血流コントロールが重要であることがわかり、そのためのバルーン付きガイディングカテーテルが必要となった。そこで、東海メディカルプロダクツ社の協力を得て、頭頸部・脳血管内治療用のバルーン付きガイディングカテーテルを開発し、市販することに成功した。

そのバルーン付きガイディングカテーテル

を開発するには市販されている大動脈～頸部動脈・頭蓋内動脈の血管モデルを使用した。それらは一式で300万円を超える価格であり、任意の形状の血管モデルを特注して使用するとするとさらに多額の費用が必要となった。

また、本研究代表者がジュネーブ大学であるいは国内の実験において作成し、使用してきた Polyvinyl alcohol hydrogel vascular model (PVA model) は、作成に時間がかかる上、しかも劣化が早い。そのため、モデル作成に多くの費用を必要とした。そこで、新たに、歯科治療用ワックスを用いたロストワックス法でのシリコンモデルを作成し、工業既製品の塩化ビニル系チューブと接続することにより、安価で長期使用に耐えるモデルを開発した。(制作費用は合計で市販モデルの約1/10である)

3. 現在までの達成度

自己点検評価による達成度区分<③やや遅れている>

機械的脳塞栓・血栓除去の際に用いる母血管の血流コントロール機能をもったバルーン付きガイディングカテーテルを開発し、市販されるようになった。これは、機械的脳塞栓・血栓除去以外に、既に頸動脈ステント留置術の際の遠位塞栓予防や、母血管閉塞術の際の遠位塞栓予防、血管の一時血流遮断試験に用いられている。

また、今後本邦に随時導入される血栓除去器具や脳動脈瘤塞栓用頭蓋内ステント、脳動脈狭窄治療用ステント等の新規機材の性能を評価し、手技トレーニングを行う為の、実際の患者血管撮影データを基にした安価な脳血管モデルとして、アクリルフレーム内に既存の塩化ビニル系チューブと歯科治療用ワックスを用いたロストワックス法にて作成するシリコン血管モデルの接続による拍動流脳血管モデルを開発した。これは、肉眼的に内部を観察することが出来るため、レントゲン透視装置を必要としないため、放射線管理区域以外での実験・トレーニングに制限が無いものであり、ビデオカメラを通して液晶モニターで観察しながら手技を行うことが出来るため、より、実際の脳血管内治療手技に感覚が得られる。

しかしながら、本邦に導入される予定の血栓除去器具、脳動脈瘤塞栓用頭蓋内ステント、脳動脈狭窄治療用ステントの導入予定時期が遅れており、テルモ社が機材開発を中止したため、それらの性能評価および臨床使用前の手技トレーニングの予定は不確定となってしまったが、導入され次第、それらを in vitro test を行う。(本年度中に2種類の機材が使用可能となり、その in vitro test を行う予定である。)

4. 今後の研究の推進方策

ワックスを成型する際に実際の患者データを基にし、より実際に即した形状の脳血管モデルを作成したが、拍動流下での機材挿入においては、まだまだ実際のヒトでの感覚に差がある。これはモデルの材質とその表面処理に起因する摩擦抵抗の違い、あるいは血管壁の弾性の違いによるものである。表面処理や流す流体への添加剤の各種組み合わせを試して、より最適なモデルへと改良を重ねていくことにより、より実質的な脳血管モデルを構築し、各種機材の in vitro test を行う予定である。

また、今後、脳血管内治療医を目指すあるいは経験の浅い脳血管内治療医のトレーニングに使用する。

5. 代表的な研究成果

(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)

① “Optimo” Flow control用バルーンガイディングの臨床使用経験」朝倉文夫1)、当麻直樹1)、阪井田博司2)、松島 聡1)、滝 和郎1)

1) 三重大学大学院医学系研究科 神経感覚講座 脳神経外科学

2) 三重大学大学院医学系研究科 神経感覚講座 先進的脳血管内治療学
第9回近畿脳神経血管内治療学会 (2008年9月5日(金)-6日(土)、神戸)