

機関番号：14101

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

研究成果の概要（和文）：

機械的脳塞栓・血栓除去用機材の使用の際に、母血管の血流をコントロールすることができるバルーン付きガイディングカテーテルを開発した。また、脳血管内治療用器具の device test をより高精度で行え、脳血管内治療のトレーニングにも使用できる任意形状のシリコン血管モデルを市販品の 10 分の 1 の価格で作成することに成功した。今後は、患者データを用いた脳血管モデルを作成し、事前に治療シミュレーションを行うことで、より安全で効果的な治療の支援機材へ発展させる。

研究成果の概要（英文）：

We developed a new balloon guiding catheter which could control blood flow in a parent artery during mechanical thrombectomy. And we succeeded to make a new silicon vessel model for severe device test and training of neuro interventional therapy. Its cost is only 10% of existing model. In the next stage, we can utilize the new real silicon vascular model based on patient's data, for treatment simulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：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、シリコン血管モデル、バルーンガイディングカテーテル、血栓、塞栓、デバイス、ロストワックス法

## 1. 研究開始当初の背景

急性期脳卒中（心原性脳塞栓症やアテローム血栓性症）においては、従来は血圧維持（あるいは意図的昇圧）、脳循環圧維持の為に血漿量増加、血液粘度低減などによる保存的治

療法を行いつつ、心原性脳塞栓症の場合は、その原因となる不整脈治療と心内血栓予防のための抗凝固薬投与、アテローム血栓症に対しては、局所での血小板凝集による凝固活性を抑えるための抗血小板薬投与しかない

中で、フリーラジカスカルベンジャーを用いた急性期脳梗塞治療が行われるようになった。しかしながら、脳血管の閉塞による脳虚血と言う根本的事象に対する決定的な治療法が無く、周囲虚血巣（ペナンプラ）の救済を目的としたものであった。近年になってようやく、薬剤による血栓溶解・再開通療法が行われるようになった。最初は蛇毒に由来するストレプトキナーゼの投与が試みられたり、その後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多く、しかも再開通率はさほど上昇せず、予後調査からも、ストレプトキナーゼやウロキナーゼの全身投与方法の有効性が、なかなか示されなかった。薬理作用として、ウロキナーゼよりも局所での線溶力が強く、選択的に血栓のフィブリンにおいて特異的に作用し、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（遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン活性化因子）が開発され、諸外国におけるトライアルでその有用性が徐々に示され、米国の FDA 認可を受けて本邦でも、脳卒中急性期 rt-PA 静脈投与療法が認可されて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 等の薬物の全身投与ではなく、マイクロカテーテルを頭蓋内閉塞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 の全身あるいは局所投与でも無効、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、脳血管内治療の技術を応用してマイクロカテーテルとガイドワイヤー、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るようになり、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の脳塞栓・血栓回収用機材が開発・発売され、臨床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、やや細径のマイクロカテーテルを用いて使用できる柔軟かつ単純な構造で、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 年間、ジュネーブ大学神経放射線科（Danie Ruefenacht 教授研究室）において in vitro test を行い、その in vitro test での結果を踏まえて操作法を確定させ、ベル

ン大学神経放射線科（Gerhard Schroth 教授研究室）、ドレスデン大学神経放射線科（Rüdiger von Kummer 教授研究室）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。しかしながら、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。

## 2. 研究の目的

テルモ社が提案し、マルホ発條工業株式会社が試作した脳血栓・塞栓回収機材の、欧州での臨床試験の際に問題として浮かび上がった点を、血管モデルで再現することにより、機材自体の改良を重ね、より安全で効果的に作用する機材への発展を促す。また、それら試作モデルや新たな脳血管内治療機材の device test を、動物実験やヒトでの臨床試験前に、より安全性かつ効率的に行うことができる血管モデルを開発するとともに、それら脳血栓・塞栓回収機材をより有効に活用できるサポート機材、バックアップ機材の開発を目指す。

既に欧州での in vitro test より、母血管の血流をコントロールし、血栓・塞栓を補足しやすくし、回収途中で散逸させることが無いようにバルーン付きガイディングカテーテルの開発が必要であること、脳血栓・塞栓回収機材をスムーズに頭蓋内閉塞血管まで挿入し、容易に操作でき、しかも繊細な黄色人種の脳血管に損傷を与えないマイクロカテーテルの開発が必要であること、そして、欧州での in vitro test に用いていた Polyvinyl alcohol hydrogel vascular model (PVA model) での実験では、ヒトの脳血管の特性を完全には再現できないことが分かっているため、それら機材の開発・改良を同時に進める。

## 3. 研究の方法

実際の脳血管撮影検査や脳血管内治療の経験から、ヒトの脳血管形状の各種を高融点ワックス（歯科用ワックス）で作成し、それを核にウレタンフォームで鋳型を作成する。そのウレタンフォームを用いて、低融点ワックス（歯科用ワックス）で血管モデルを作成した後、そのモデルをアクリルフレーム内に固定し、液体の Polyvinyl alcohol hydrogel を流し、それが固まった後に全体を湯浴し、ロストワックス法にてワックスを流し出し、Polyvinyl alcohol hydrogel vascular model (PVA model) とする。それを、数個～十数

個を作成する。それをアクリル製フレームボックスに収め、シリコンあるいはタイゴンチューブを接続して開放式循環回路を作成する。循環回路の途中には、現有の拍動ポンプを装着し、ヒトの頭蓋内内頸動脈・椎骨動脈の血流（拍動回数、流量、圧など）を再現する。擬似塞栓・血栓としては、缶詰のフルーツ（ライチなど）や自作のゼリー、種々の硬度や大きさの物を用いる。target vessel に擬似塞栓・血栓を留置し、まずは現行モデルである Brain Clot Retrieving System(マイクロカテーテルである Progreat 2.4F と clot retrieving wire である Roadsaver とで構成)を用いて、target vessel に到達し、塞栓・血栓を補足して除去する工程での、各段階での wire とマイクロカテーテル、マイクロカテーテルとガイディングカテーテルの摩擦抵抗や、バルーン付きガイディングカテーテルで母血管の血流をコントロールした場合での低高値を測定する。

PVA model と擬似塞栓・血栓の性状と大きさなどの組み合わせを変え、clot retrieving wire である Roadsaver の先端部塞栓・血栓補足部の形状やデザインの試案をもとに、現行モデルより塞栓・血栓の補足率が高い組み合わせを決定し、計測された摩擦抵抗値を参考に、clot retrieving wire 各部のコーティングと硬さの組み合わせを変えて、手技にかかる時間を計測する。それらのうち、有用であると考えられる試作品を、複数の術者で手技を行い、最良と考えられるモデルを確定する。それらを、欧州で引き続き行われる多施設共同トライアルに投入する。そして、その多施設共同トライアルでのデータを解析し、さらに現行モデルの改良、試作モデル作成を行う。

既に本研究代表者のジュネーブ大学での研究により、現行モデルの塞栓・血栓補足部の side loop の展開力が弱いこと、その大きさ自体も、遠位部細径血管（約 2 mm）と近位部大径血管部（約 5 mm）の両方で適切に作動するものではないことが分かっており、シャフトが通常のマイクロガイドワイヤーより硬いため、一般的な脳血管内治療用マイクロカテーテルでは柔軟すぎて屈曲部での通過性が悪く、専用のマイクロカテーテルの開発が必要であることが指摘されている。そして、非常に柔らかく脆い塞栓・血栓に用いた場合、機械的塞栓・血栓除去において問題となっている fragmentation による遠位塞栓を生じる可能性がある。また、把持した血栓・塞栓を回収する際に、母血管の血流や側副血行路の血流により、血栓・塞栓を取りこぼすだけではなく、新たに違う血管系を閉塞させてしまう危険性があることが分かっている。その為、より安全に塞栓・血栓を補足し、除去するためには、脳血流をコントロールしながら手技を行う必要性があり、それを可能と

する補助システムを備えた専用ガイディングカテーテル（血行遮断用のバルーン付きや確実な塞栓・血栓回収のためのブレードシステムなど）が必要で、既存機材の応用や新たな機材の開発も行う。

また、Polyvinyl alcohol hydrogel vascular model (PVA model) は完全にはヒトの脳血管の特性を表現出来ないことが分かっているため、新たな血管モデルを開発する必要があり、これまで用いてきたロストワックス法を応用し、比較的入手が簡単で、安価である工業用シリコン、手芸用シリコンなどでのシリコンモデルを作成し、PVA model との特性比較を行う。

現在、脳および循環器系のヒト型血管モデルは、シリコン製のものが市販されているが、それらは高額であり、しかも、定型モデル以外は特別注文となることから、さらに高額となってしまう。また、各種脳血管疾患に対する脳血管内治療のトレーニングあるいは治療シミュレーションに用いることで、消耗・破損することも多く、維持費用もかなり後月となってしまう。よって、より安価で独自に製作しやすいシリコンモデルの開発を行う。

#### 4. 研究成果

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、東海メディカルプロダクツ株式会社テクノクラートと共同開発し、奔放において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。なお、そのガイディングカテーテルの基本性能の高さ、バルーンの作動の確実性と安定性などから、本品は機械的脳塞栓・血栓除去の際だけではなく、頸動脈ステント留置術の際の遠位塞栓予防、母血管閉塞治療の際の遠位塞栓予防にも使用競れており、近々、海外販売も始まる予定となった。

しかし、テルモ社が機械的脳塞栓・血栓除去用機材の開発を断念したことから、本研究代表者は、バルーン付きガイディングカテーテル開発のノウハウを生かし、脳血管内治療用機材の試験・使用トレーニングに用いることができる安価な血管モデルを開発することを新たな目標とした。

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での任意形状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、従来に市販モデル（一式 350 万円前後）の 10 分の 1 の価格（30 数万円）で作成することに成功した。これは、透明シリコンによ

る血管モデルであり、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用いずとも手技を行えるため、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近い感覚が得られる。よって、若い医師の脳血管撮影検査手技、脳血管内治療手技など、言葉では伝えることが出来ない、経験に基づいた手技のトレーニングに有用と考えられる。また、実際の脳血管内治療においても、各症例の治療は毎回、経験と知識に基づいた試行錯誤を多種多様な機材を用いながら行うわけだが、実際の患者データに基づいた3Dプリンタを用いてのモデルを作成し、実治療のシミュレーション・トレーニング用に発展させることにより、より安全で効果的、経済的な治療法を症例ごとに確定させることが出来るため有用と考えられる。

よって、本研究が終了し、本研究代表者は次の研究で、3Dプリンタを導入した実血管モデルでの治療前シミュレーター・トレーニングの重要性について検討するとともに、引き続き、新たな脳血管内治療用具の開発を進める。

#### 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)

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)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 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

##### (2) 研究分担者

当麻 直樹 (Naoki Toma)

三重大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 80362341

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: