

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08086

研究課題名(和文)末梢動脈瘤の塞栓効果を補強するコイル物理特性と生物学的機序の解明

研究課題名(英文)Elucidation of physical properties and biological mechanisms to enhance the embolic effect of coils in peripheral aneurysms

研究代表者

廣川 直樹(Hirokawa, Naoki)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30404718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：少数コイルでの内蔵動脈瘤塞栓が有効か、臨臨床的、物理的、生物学的に解析した研究。内臓動脈瘤31例での戦略的塞栓術では全例無再発で、コイル充填率(VER)は極めて低い11.1-16.7%だった。再発防止にVER以外の関与が示唆された。戦略的塞栓が戦略外より単位体積コイル経費が有意に低下し、とりわけ1cm³以上の動脈瘤で顕著だった。コイルの太い素線径、小さい一次径では瘤壁に均一に展開し反発力が高く安定性と形状保持に寄与した。生体反応が弱いコイル塞栓後早期において、ポリウレタン製形状記憶ポリマーが物理的、生物学的にコイル塞栓より有効だった。一方、瘤頸部フィブリン膜形成はコイル単独が最も強かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高いコイル充填率に着目されている塞栓法を、充填率だけに頼らないという新しい視点から、科学的根拠に基づいた内臓動脈瘤塞栓術の基準点の形成、将来的な医療コストの低減を目指すものである。低コイル充填率塞栓において、コイル特性、形状、強度の物理的特性を軸に、瘤内の早期生体反応が加味され血流遮断が起こるといって、今まで顧みられることがなかった視点で研究した。塞栓後急性期の血流に負けないコイル強度と形状、塞栓方法、コイルを補強する塞栓後早期生体反応のそれぞれ的一端が解明された。経費削減のみならず、塞栓エンドポイントの明確化、手技時間の短縮、被曝量の低減、塞栓後観察間隔の短縮が期待される。

研究成果の概要(英文)：This study analyzed the clinical, physical, and biological efficacy of embolization of visceral aneurysms with a small number of coils. Strategic embolization of 31 visceral aneurysms resulted in no recurrence, and the volume embolization ratio (VER) was very low (11.1-16.7%). Strategic embolization significantly reduced unit volume coil costs more than non-strategic embolization, especially for aneurysms larger than 1 cm³. Coils with larger strand diameters and smaller primary diameters were more uniformly deployed in the aneurysm wall and had higher repulsive force to the aneurysm wall contributing to stability and shape retention. Polyurethane shape memory polymer was physically and biologically more effective than coil embolization in the early phase after coil embolization, when biological response is weak. On the other hand, fibrin membrane formation at the neck of the aneurysm was strongest with the coil alone.

研究分野：Interventional Radiology

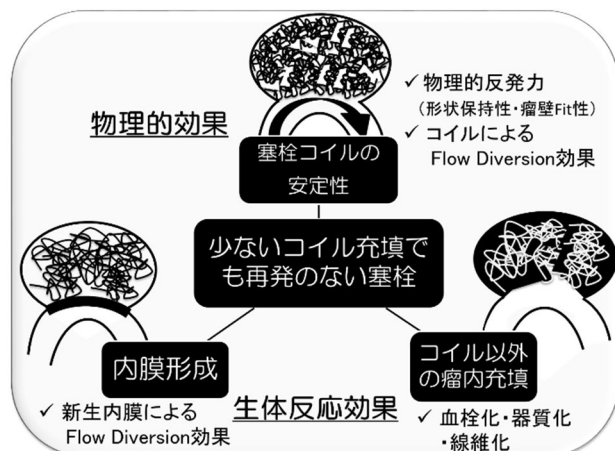
キーワード：内蔵動脈瘤 コイル塞栓 組織反応 コイル強度 動物実験 急性期

1. 研究開始当初の背景

末梢領域(内臓)動脈瘤においてはコイル塞栓術が広く適応されており、十分なコイル充填下での治療有効性は確立されている。しかし、広頸かつ大きく不定形で多発することが多く、治療適応・コイル選択・塞栓方法・治療効果・コスト・治療後観察において、理論づけされた根拠のある報告はない。このような背景において、末梢動脈瘤コイル塞栓術では、脳動脈瘤コイル塞栓術とは別の視点からの安全かつ確実で経済的な新しい発想の塞栓法の開発が望まれる。

動脈瘤コイル塞栓術において、高いコイル充填率(VER)が達成されない場合や、少ないコイル数による経済的塞栓が配慮される場合には、血流/血圧に負けないコイル自体の物理的強度や塞栓方法などの技術的側面のみならず、塞栓後の瘤頸部内膜形成や瘤内の組織学的生体反応がその役割を担う(図1)。機能温存・無再発・経済的塞栓の三者が並立する塞栓術の開発を目指したこれまでの我々の研究において、プラチナベア、Bioactive、Fibredの各種コイルそれぞれとBioactiveとFibredの併用による塞栓後の瘤内組織学的反応が解明された。また、瘤壁へのフィット性や瘤内形状保持性に関するコイルのラジアルフォースが、理論上で言われていた素線径と一次径が関与することを実証した。また、動物実験で塞栓63日後の慢性期組織学的反応が解明されたことにより、各種コイルによる生体反応の経時的変化の仮説が立てられた(図4)。ただし、塞栓後早期の急性期に再灌流をきたさないために何が必要かは未解明である。低いVERに基づく末梢動脈瘤コイル塞栓術の基準形成のためには、コイルの最適形状と強度を軸として、瘤内での早期の生体反応により血流が遮断されるという、今まで顧みられることがなかった視点に着目した。無再発かつコイル過多を防ぐ経済的塞栓法の開発のためには、塞栓後急性期の血流に負けないコイル強度・形状(物理的因子)、コイルを補強する生体反応(生物学的因子)、そして塞栓方法(技術的因子)の解明が期待される。

図1. 小さいコイル充填率でも再発させない動脈瘤塞栓の考え方



高いコイル充填率が達成されない場合や、少ないコイル数による経済的塞栓が配慮される場合には、血流や血圧に負けないコイル自体の物理的強度、塞栓後の瘤頸部内膜形成や瘤内の組織学的生体反応、塞栓機序に基づいた塞栓方法がその役割を担う。

2. 研究の目的

本研究の目的は、『末梢動脈瘤金属コイル塞栓の塞栓効果を強化・補強する機序の解明と塞栓法の開発』であり、われわれの今までの一貫した研究テーマである「無再発・機能温存・経済的塞栓の並立を目指す末梢動脈瘤塞栓術の開発」の研究過程で生じた問題点からの提起である。高いコイル充填率 VER に注目されている塞栓法を充填率だけに頼らないという新しい視点から、末梢動脈瘤塞栓術の基準点の形成と適応拡大、さらに将来的な医療コストの低減化を目指すものである。本研究では、今まで導かれた結果から研究を進め、少ないコイル数でも再発がない塞栓術の確実性を目指すために、コイル塞栓後早期に塞栓効果を補強する作用を、物理学的・生物学的・塞栓技術の3方面から検索する。具体的には、塞栓急性期に血圧/血流に耐え得る物理的に強い塞栓コイルの探求、コイルの物理学的強度を補強し得る急性期の瘤内生体反応、そして、上記を成し遂げる塞栓方法を、を解明する。実臨床における副次効果として、塞栓エンドポイントの明確化、手技時間の短縮と被曝量の低減、塞栓後の観察間隔の短縮を期待している。

3. 研究の方法

<物理実験>: 塞栓急性期に血圧/血流に耐え得る強い塞栓コイルの探求

フレームコイルとして適切な物理的特性を調べるために、径 20mm の動脈瘤モデル内で、3種の3Dベアコイル(GDC: stock wire diameter 0.004, primary diameter 0.015, ターゲットXL: 同0.003, 同0.014, ターゲットXXL: 同0.003, 同0.017)の配置を定性的に確認した。さらに、2方向(topとside view)でX線透視撮影されたコイルをImage Jソフトで、コイル外周内面積、

コイル外周円形度，瘤中心からコイル重心までの距離（中心重心距離）を定量的に評価した．中心重心距離のうち重力方向も検討に加えた．

次に，内臓動脈瘤に最適な 3D フレームコイルの特性を解明することを目的とし，血管モデルを用いて，上記 3 種の 3D ベアコイルの塞栓後コイル分布と反発力を比較した．さらに，コイル面積，真円度，重心位置を定量的に比較した．コイル反発力は，デジタルフォースゲージで塞栓後血管モデルを圧縮して測定した．

<動物実験>コイルの物理学的強度を補強し得る急性期の瘤内生体反応

各種塞栓物質による塞栓後早期の病理変化を解明する目的で，ブタの両総頸動脈に作製された 7 箇所動脈瘤に，各種塞栓物質（塞栓なし，ベアコイル単独，ベアコイル+GS: Gelatin sponge, コイルが除去された Impeed: ポリウレタン製形状記憶ポリマー，AVP: AMPLATZER Vascular Plug (AVP1)，ベアコイル+5%-EOL: Ethanolamine oleate with iopamidol，ベアコイル+エタノール）により塞栓し，7 日後に病理組織の検討をした．1 週間後に摘出された血管 7 箇所について外部委託により横断最大面の病理組織標本を作製した．病理組織学的観察（鏡検）: 双眼顕微鏡 BHS（オリンパス光学工業株）を用いて鏡検した．以下の 5 段階評価を基準とし，所見ごとに評価基準を設定した．

- : 著変なし， ± : 軽微， + : 軽度， ++ : 中等度， +++ : 高度

評価部位は動脈瘤と親動脈（頸動脈）とした．動脈瘤では①血管壁（周囲炎症，周囲肉芽組織・線維化，周囲出血，外膜下血腫，変性・壊死，破裂，炎症性細胞浸潤，線維化），内腔（血液褐色化，フィブリン析出，炎症性細胞浸潤，筋線維芽細胞増生），塞栓子（栓子；コイル，ポリマー又はプラグの有無，内腔閉鎖の程度，栓子へのフィブリン析出，栓子への炎症細胞浸潤，栓子への異物反応），頸部（血管壁の変性・壊死，血管壁の破裂，血管壁の炎症，血管壁の線維化，フィブリン膜形成，炎症性細胞浸潤，親動脈と動脈瘤の融合）を，親動脈では，①血管壁（周囲炎症，周囲肉芽組織・線維化，周囲出血，外膜下血腫，変性・壊死，破裂，炎症性細胞浸潤，線維化，中膜裂溝形成），内腔（フィブリン析出，炎症性細胞浸潤）について，それぞれ評価部位に占める割合を基準に，25%以下を軽微，25～50%を軽度，50～75%を中等度，75%以上を高度とした．評価基準は下記のように点数化し，各項目の合計点で比較した．

- : 著変なし（0 点），± : 軽微（0.5 点），+ : 軽度（1 点），++ : 中等度（2 点），+++ : 高度（3 点）

臨床成績 プラチナベア，Bioactive，Fibered の各種コイルによる戦略的塞栓の VER・臨床成績

31 例（脾動脈 21 瘤，腎動脈 10 瘤）において，バルーンによる neck plasty 下に，3 次元ベアコイルと 3 次元 PGLA コイルで framing し，fibered コイルもしくはベアコイルで Filling，最終的に線維化を惹起させる PGLA コイルとベアコイルで Finishing をする 3step 法で戦略的に塞栓された．3 次元ベアコイル単独塞栓術を戦略外として戦略的と戦略外の成績やコイルコストを比較した．

4．研究成果

<物理実験>

top view では，GDC，XL，XXL の外周面積，外周円形度は有意差はなかった．中心重心距離では，GDC と XL が有意に XXL よりも中心からの偏位が小さかった（ $P=0.003$ ， $P=0.013$ ）．side view では，外周面積は有意差がなかった．外周円形度は有意差はかろうじて認められないものの GDC がより円形に近かった（ $P=0.05$ ）．中心重心距離は，GDC が中心からの偏位が小さい傾向だったが有意差はなかった（ $P=0.10$ ）．一方，重力方向中心重視距離は，GDC が XL，XXL よりも有意に偏位が小さかった（ $P=0.000$ ， $P=0.003$ ）．

2 次径別に，重力方向中心重心距離を比較した．18mm では，GDC が有意に XL，XXL より重力方向への偏位は小さかった（ $P=0.031$ と $P=0.004$ ）．20mm コイルでは，GDC と XXL が有意に XL よりも偏位が小さかった（ $P=0.009$ ， $P=0.004$ ）．24mm コイルでは，GDC が有意に XXL よりも偏位が小さかった（ $P=0.013$ ）．

今回の物理実験結果から，材質，ピッチ，形状が同一な 3D ベアコイルの比較では，GDC コイルが瘤壁に沿って塞栓され，重力に負けずコイル形状が保持されることがわかった．既報告の反発力測定結果を踏まえると，素線径が大きく，1 次径が小さいコイルが，radial force，形状保持性，瘤壁に沿った塞栓性を担保するフレームコイルとして適当であることを証明した．

3 種類のコイルでは，コイル面積と真円度に有意差はなかった．GDC は Target と比較して，血管壁に沿って均一に展開し，重心の移動が少なく，塞栓密度は最も低かったが，コイル数にかかわらず反発力が大きかった．GDC コイルは，ストックワイヤー径が大きく，一次径が小さいほど，壁に沿って均一に展開し反発力が大きくなった．コイルの剛性はコイルの安定性と形状保持に寄与しており，コイルの剛性を重視したフレームコイルを選択することで再発を防止できる可能性が示唆された．

動物実験

表1のごとく、瘤頸部のフィブリン膜形成は、コイル単独(3点) > コイル+5%-EOI(2点) > 塞栓なし(1点) / コイル+エタノール(1点)だった。コイル+GS, Impeed, AVP は評価不能だった。

塞栓子部分の炎症は、Impeed(5点) > AVP(4点) > コイル単独(2.5点) > コイル+GS(2点), コイル+エタノール(2点) > コイル+5%-EOI(1.5点) > 塞栓なし(0.5点)だった。

瘤内腔の炎症惹起は、Impeed(4点) > コイル+GS(3点) > コイル単独(2.5点) > AVP(2点) / コイル+エタノール(2点) > コイル+5%-EOI(1.5点) > コントロール(0.5点)だった。さらに知見を深める必要はあるが、塞栓後早期の足場として Impeed が物理的のみならず生体反応として寄与する可能性が示唆されたと同時に、コイル単独が瘤頸部のフィブリン膜形成能(内膜形成)が高いことから、瘤頸部での意識的なコイル密度を高めることが重要と考えられた。

表1. 各種塞栓物質やその組み合わせによる塞栓後早期の病理変化

器官・組織	部位	所見	検体名	動脈瘤A	動脈瘤B	動脈瘤C	動脈瘤D	動脈瘤E	動脈瘤F	動脈瘤G
			処置	Coil+ I ² /I ³ -0.2 mL	Coil	塞栓なし (Control)	Coil+GS	※別々の製形状 記憶型I ² - Coil除去済み	AMPLATZER Vascular Plug (AVPI)塞栓	Coil+ 5%EI 0.2 mL
動脈瘤	血管壁	周囲炎症		+	±	+	+	++	+	±
		周囲肉芽組織・線維化		+	+	+	+++	±	-	+
		周囲出血		-	±	±	-	+	±	±
		外膜下血腫		-	-	-	-	+++	-	-
		変性・壊死		+	±	±	±	+++	++	+
		破裂		-	±	-	±	±	±	-
		炎症性細胞浸潤		-	±	+	±	+++	±	±
	線維化		-	-	-	+	-	-	-	
	内腔	血液褐色化		++	+	-	++	+++	++	±
		フィブリン析出		±	+	-	+	++	+	+
		炎症性細胞浸潤		+	+	-	+	++	+	±
		筋線維芽細胞増生		±	±	±	+	-	-	-
	塞栓	栓子(コイル・ポリマー・プラグ)の有無		有	有	無	有	有	有	有
		内腔閉鎖の程度		+++	++	N/A	+++	+	+	+++
		栓子へのフィブリン析出		+	±	N/A	+	++	++	+
		栓子への炎症細胞浸潤		+	-	N/A	+	+++	++	±
		栓子への異物反応		-	-	N/A	-	-	-	-
	頸部	血管壁の変性・壊死		+	+	±	N/A	N/A	N/A	+
		血管壁の破裂		±	+	±	N/A	N/A	N/A	±
		血管壁の炎症		±	++	+	N/A	N/A	N/A	+
		血管壁の線維化		+	-	+	N/A	N/A	N/A	-
内腔フィブリン膜形成			+	+++	+	N/A	N/A	N/A	++	
内腔炎症性細胞浸潤			-	-	+	N/A	N/A	N/A	+	
親動脈と動脈瘤の融合			-	-	-	-	-	+++	-	

N/A: 該当部位なし

病理組織学的所見の程度

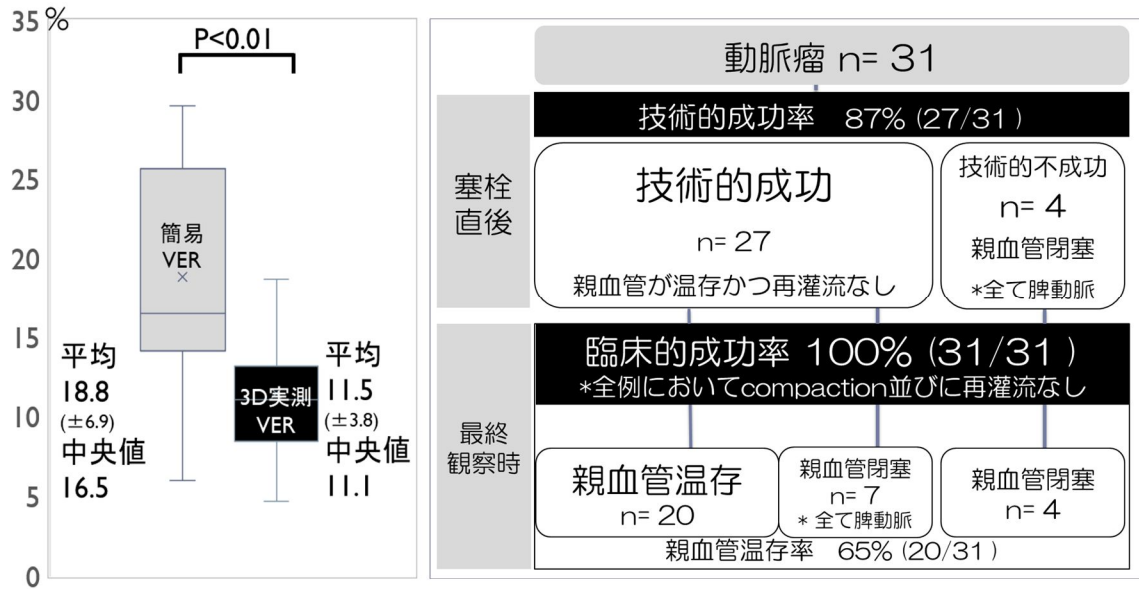
- : 著変なし, ±: 軽微(25%以下), +: 軽度(25~50%), ++: 中等度(50~75%), +++: 高度(75%以上)

内臓動脈瘤コイル塞栓治療成績

内臓動脈瘤の再発防止のためにはコイル塞栓率(VER) が24%以上必要との報告があるが¹⁾、図2のように、我々の31例の戦略的塞栓術では低VERでも再発が0例で、コイル充填率だけではない塞栓効果が臨床的に裏付けられた。コイル充填率が中央値16.5%、平均値18.8±6.9%(簡易体積測定法)、中央値11.1%、平均11.5±3.8%(3D-CT体積測定法)と24%よりも明らかに低値だったが、全例においてコイルコンパクションと再灌流は確認されず臨床的成功率100%(31/31)だった(観察期間内:中央値25.5か月、平均27±19か月)。以上の結果は、コイル充填率以外の要因が再灌流やコンパクションの防止に関与している可能性が示唆され、コイル充填率だけによらない塞栓機序が臨床的に裏付けられたと考えている。また、戦略的塞栓とペアコイル単独による塞栓のコイル費用の比較では、有意に戦略的塞栓でコイル費用が低下し、特に1cm³以上の瘤ではその傾向が見られた(図3)。このことは、2-3cm以上の動脈瘤径が適応となる内臓動脈瘤コイル塞栓において、我々の戦略的塞栓がコイル費用面で有益になることを示唆させる。

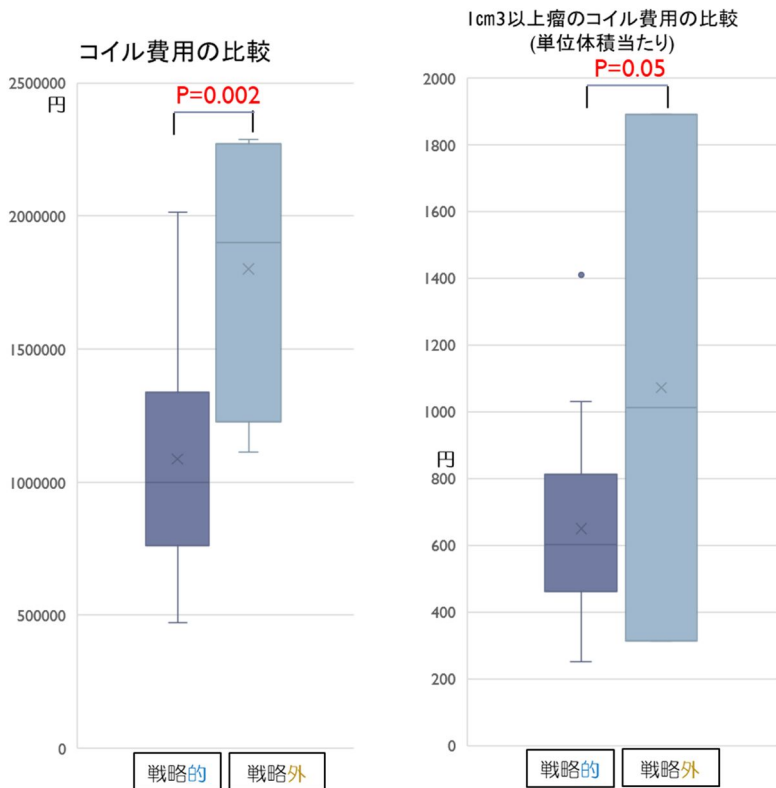
1) Yasumoto T et al. J Vasc Interv Radiol. 2013 Dec; 24(12): 1798-807.

図 2 . コイル充填率 (VER) と治療成績



ベアコイル(platinum のみのコイル), Bioactive コイル, Fibered コイルの併用による物理的効果・生体反応効果を加味した戦略的塞栓では, 簡易計算 VER, 3D 実測値 VER とともに 10% 台の低 VER でも全例で再発やコイル圧縮がなかった(既報では VER が 24% 未満だと再発が起こるとされている)。コイル充填率だけによらない塞栓効果がうかがえる。

図 3 . 戦略的塞栓と戦略外塞栓(ベアコイルのみ)のコイル費用の比較



(左) 当時の償還価格による戦略的と戦略外のコイル費用の比較(再塞栓のコイル費用含む) : ベアコイル(platinum のみのコイル), Bioactive コイル, Fibered コイルの併用による戦略的塞栓では, コイル経費が有意に抑えられる。

(右) 1 cm³ 以上の大きな動脈瘤ではその傾向が強い。瘤径 2-3cm が適応の内蔵動脈瘤においては戦略的塞栓がコイル費用面で有益な塞栓法になる可能性がある。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Okuda Hiroki, Hirokawa Naoki, Saitoh Masato, Otani Akemi, Someya Masanori, Usami Yoko, Sakata Koh-Ichi	4. 巻 31
2. 論文標題 Stiff coils enhance shape retention and pressure resistance in an aneurysm model even at low volume	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies	6. 最初と最後の頁 767-776
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/13645706.2021.1980051	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0件

〔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	奥田 洋輝 (Okuda Hiroki) (40753140)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	
研究分担者	斉藤 正人 (Saito Masato) (70551109)	札幌医科大学・医学部・講師 (20101)	
研究分担者	大谷 緋美 (Ohtani Akemi) (10808158)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	

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
---------	---------