

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17968

研究課題名（和文）急性脳主幹動脈閉塞血管内再開通療法における術中評価法と最適な治療手技戦略の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of mechanical thrombectomy for acute cerebral large vessel occlusion and development of optimal therapeutic approach based on the intraprocedural angiographic findings

研究代表者

今堀 太一郎（Imahori, Taichiro）

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：30604277

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、急性脳主幹動脈閉塞に対する血管内再開通療法の血栓回収機構の解明と治療の再開通効果向上を目指し、閉塞部における血栓回収機器と血栓の相互関係について実験的研究を行った。ステント型血栓回収機器と疑似血栓を用いた実験モデルで検証し、ステント展開中の二次元血管撮影は実際のステント構造を正確に反映し、血栓回収機器と血栓の関係を評価できることが示された。さらに、本課題を元にした国際共同研究（国際共同研究強化A）でインビトロ脳血管モデルと新規デバイスを利用した実験研究を展開した。今後は、得られた知見を基に、さらなる血栓回収機構の解明と治療手技の開発に取り組む。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、急性脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収機構を解明し、術中の閉塞部評価法と閉塞部の性状に合わせた最適な治療手技戦略を確立することを目的とした。申請者のこれまでの研究成果に基づき、閉塞部性状と血栓回収機器による血栓把持の程度を日常臨床で簡便かつリアルタイムに評価可能な二次元的血管撮影所見で捉えることが可能であることを示した。このように、閉塞部の性状と回収機器の関係を様々な実験モデルで検証することは、血栓回収機構の解明にとって非常に重要であり、現時点で使用可能な治療機器による最適な治療手技戦略の開発だけでなく、今後の血管内再開通療法手技の研究に応用できるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted experimental research with the aim of elucidating the clot retrieval mechanisms and improving the reperfusion efficacy of endovascular therapy for acute cerebral artery occlusion. Through an experimental model utilizing stent retrievers and clot analogs, we validated the interplay between thrombectomy devices and clot at the occlusion site. The two-dimensional vascular imaging during stent deployment accurately reflected the actual stent structure and enabled the evaluation of the relationship between the thrombectomy device and the clot. Furthermore, we expanded our research through international collaborative studies, utilizing in vitro brain vascular models and novel devices. We will endeavor to develop further insights from the acquired knowledge and focus on the elucidation of clot retrieval mechanisms and the advancement of treatment techniques.

研究分野：脳神経外科

キーワード：血栓回収 急性主幹動脈閉塞 脳梗塞 脳血管内治療 ステント 血栓 血管内治療 血栓溶解

### 1. 研究開始当初の背景

わが国の死因や介護要因に大きな割合を占める社会的意義の極めて大きな疾患である脳卒中のうち、急性脳主幹動脈閉塞は多くが重症脳梗塞で発症し一般的に予後不良である。急性脳主幹動脈閉塞に対する最も効果的な治療は早期の再開通であり、最も影響の強い予後因子の一つである。再開通療法として、まず遺伝子組換え組織プラスミノゲン活性化因子であるアルテプラゼの静注血栓溶解療法が標準的治療となったが、短い時間的制限と低い再開通率が問題であった。近年、急性脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収機器を用いた血管内再開通療法の有効性が大規模ランダム化比較試験で証明され、わが国でも2014年にステント型血栓回収機器が認可されて標準的治療となっている。しかし、初回手技での再開通率は約半数程度であり、さらに複数回の手技を追加しても最終的に8割程度の再開通率であることが血管内再開通療法手技における重要な課題である。

血管内再開通療法での主な治療機器であるステント型血栓回収機器は、動脈閉塞部に展開された後に様々な程度でステント構造が血栓に貫入することで相互関係を形成し、血栓を把持する。さらにこの相互関係を持続しながら動脈近位へ移動し、親力カテーテル内から体外に血栓を取り出すことで再開通を得る。このステント型血栓回収機器と血栓の相互関係は再開通の大きな因子であるが、回収機器の構造、閉塞部の機序、硬さや量などを含む血栓の性状など、多くの因子に影響を受ける。しかし、この相互関係を手技中に把握する簡便な方法は確立しておらず、初回手技で回収困難な場合は再開通するまで盲目的に同様の手技を繰り返すことが多いのが現状である。もう一つのタイプの血栓回収機器である吸引型機器を追加することによる血栓回収効果向上も報告されてきているが、ステント型と吸引型の複合手技を行うことは治療手技の複雑化やコスト増加などの問題がある。さらにわが国を含めたアジア人に多いとされる動脈硬化性狭窄を基盤とした閉塞に対しては、血栓回収を目的としたステント型および吸引型機器は有効ではなく、バルーンカテーテルによる経皮的血管形成が必要となることが多いが、この病態を容易に鑑別できる方法は確立していない。

### 2. 研究の目的

申請者は、これまでのステント型血栓回収機器を用いた臨床研究から、閉塞部でのステント展開時の二次元的血管撮影所見が再開通と関連し、その所見が血栓性状と血栓把持の程度、閉塞機序を示す可能性を報告し、その所見からより適した治療手技への変更戦略を提唱した (Figure)。

そこで申請者は、急性脳主幹動脈閉塞例の予後改善に貢献することを目的に、「実際は三次元的で多くの因子が影響する血栓回収機構をステント型血栓回収機器展開時の二次元的血管撮影所見がどの程度反映しているのか、また二次元的血管撮影所見の評価からより適した治療手技戦略を選択することで血管内再開通療法の再開通率が向上するのか」を明らかにすることを本研究での目的とした。

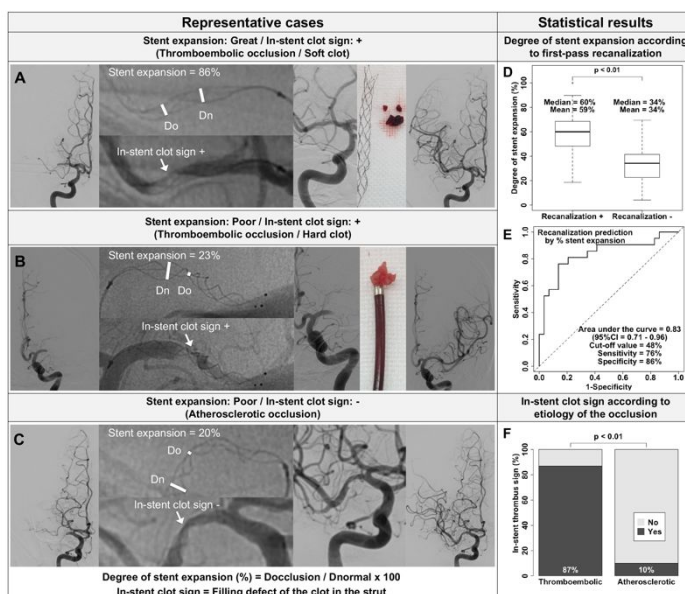
### 3. 研究の方法

#### (1) 実験的検証

疑似血栓と血栓性閉塞血管モデルの作成：最もヒト血栓に類似して血栓研究に適している市販ヒツジ血より赤血球成分を抽出し、赤血球成分を各段階に調整して凝固剤を加えて各種の硬度および量を持つ疑似血栓を作成し、アクリル製で内部が視認可能な人工血管に充填して血栓性閉塞血管モデルとした。まず臨床で最も頻度が高く、直線的であるため評価が容易である中大脳動脈水平部に類似した人工血管で実験を行った。その後、各種のサイズおよび屈曲血管を追加し、臨床的に遭遇しやすい閉塞部位での実験的検証を追加した。

動脈硬化性閉塞血管モデルの作成：上記と同じ人工血管を加工して各段階の内腔狭窄を作成し、動脈硬化性狭窄による閉塞血管モデルとした。さらに、少量の疑似血栓を狭窄部に充填することで狭窄部位に血栓形成をきたした動脈硬化性閉塞血管モデルとした。

血管撮影装置を用いた評価：閉塞血管モデルに、全長にわたって透視性を持つステント型血栓回収機器を展開し、人工血管内に希釈造影剤を満たして実際の血管内再開通療法中の血管撮





影と同様の環境を作成した。評価は、外部からの写真撮影（視認）と血管撮影装置で行う。血管撮影装置では二次元撮影（一般的な血管長軸の前後方向を含める二次元データ評価）に加えて、三次元撮影（立体的なCT画像である cone-beam CTでの三次元データ評価）を行った。

血管撮影装置を用いた評価のデータ解析：得られたデータから画像解析ソフトを用いて、等間隔に測定した断面像から、ステントおよび血栓に関する径、面積、体積を計算した。閉塞部でのステント拡張率およびステント内血栓像について、視認および二次元的測定と、より実際を表すと考えられる三次元的測定の相関を検討した。これらの検討から、臨床で施行可能なステント展開時の二次元的血管撮影所見と、ステントと血栓の相互関係、および血栓または狭窄部の性状予測を、実験モデルにおいて統計学的に実証した。

血栓回収効果の評価：閉塞血管モデルにおいてステント型血栓回収機器を回収する手技を行い、血栓の把持の程度および再開通の有無を検討する。さらに、吸引型血栓回収機器を追加併用することの効果も検討する。これらの検討から、ステント展開時の二次元的血管撮影所見による閉塞部性状把握から最も適した治療手技を解析し、血管撮影所見に基づく最適な治療手技戦略を開発する。

## (2) 臨床的検証

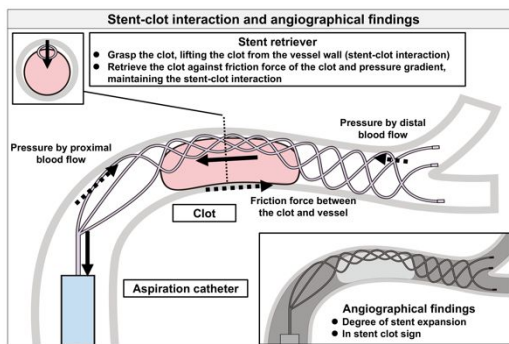
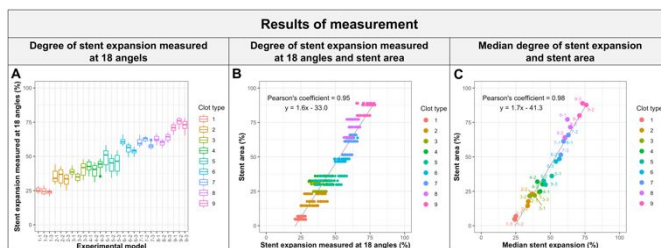
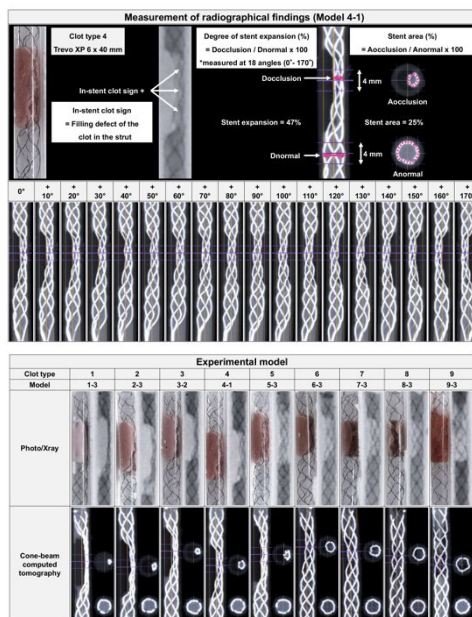
実臨床でのステント展開時の二次元的血管撮影所見の評価：実験的検証で得られた結果から確立したステント展開時の二次元的血管撮影所見を、実際の臨床症例で同様の血管撮影所見と治療結果を前向きに評価し、同評価法の有効性を検討した。

実臨床での二次元的血管撮影所見評価からの治療手技戦略の評価：同様に、実験的検証で得られた結果から確立した二次元的血管撮影所見評価からの治療手技戦略について、前向きに評価し、同治療戦略の有効性を検討した。

## 4. 研究成果

まず、二次元血管撮影が、術中評価法として使用可能かどうかを検討した。二次元血管撮影と病変部のステントの三次元構造との関連の検討から、二次元血管撮影が実際の病変部のステントをどの程度正確に反映しているかを、ステント型血栓回収機器と疑似血栓による実験モデルを用いて調べた。硬度を調節した疑似血栓を、人工血管内に充填し、ステント型血栓回収機器を展開し、血管撮影装置で三次元撮影データを得た。二次元画像の計測指標として、ステント拡張率を用い、実際の閉塞部での三次元構造の計測指標としては、ステントの断面積を用いた。ステント拡張率の透視角度による変動は小さく、一方向からの評価である二次元撮影での拡張率は、三次元である実際の拡張率の概算値として評価可能であった。また、二次元撮影でのステント拡張率は、ステント断面積と強い相関を認めた。この実験的検証から、ステント拡張率についての二次元的評価は、実際の三次元構造と強い相関を認め、つまり、デバイス血栓相互関係を反映することが示唆された (Figure)。臨床的検証については、現在も症例を蓄積中である。今後、データ解析を行い、結果を発表する予定である。

これらの知見は血栓回収機構の解明に寄与するものと考えられる。また、同時にこれまでの臨床データの検討も行き、回収機構や手技向上についての知見を国際誌に論文発表した。さらに、血栓回収療法に対する実験的研究を進展させるために、本課題を元に国際共同研究強化 A の交付を受け、カリフォルニア大学ロサンゼルス校と共同研究を行い、インビトロ脳血管モデルや新規デバイスを用いた実験研究を展開した。



## 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 11件）

1. 著者名 Imahori Taichiro, Yamamoto Yusuke, Miura Shinichi, Higashino Masashi, Sugihara Masahiro, Mizobe Takashi, Aihara Hideo, Hosoda Kohkichi, Tanaka Kazuhiro, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 23
2. 論文標題 Ruptured vertebral artery dissecting aneurysms involving a dominant posterior inferior cerebellar artery origin: A preferred indication for bypass surgery in clinical practice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Interdisciplinary Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 100999 ~ 100999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.inat.2020.100999	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 Nakahara Masahiro, Imahori Taichiro, Tanaka Kazuhiro, Okamura Yusuke, Arai Atsushi, Yamashita Shunsuke, Iwahashi Hirofumi, Mori Tatsuya, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 16
2. 論文標題 Iatrogenic intracranial vessel dissection during mechanical thrombectomy rescued by emergent stenting: 2 case reports	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 835 ~ 842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2021.01.040	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 Matsuo Kazuya, Hosoda Kohkichi, Tanaka Jun, Yamamoto Yusuke, Imahori Taichiro, Nakai Tomoaki, Irino Yasuhiro, Shinohara Masakazu, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 22
2. 論文標題 Geranylgeranylacetone attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through the augmentation of HSP 27 phosphorylation: a preliminary study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12868-021-00614-7	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 Matsuo Kazuya, Fujita Atsushi, Hosoda Kohkichi, Tanaka Jun, Imahori Taichiro, Ishii Taiji, Kohta Masaaki, Tanaka Kazuhiro, Uozumi Yoichi, Kimura Hidehito, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 45
2. 論文標題 Potential of machine learning to predict early ischemic events after carotid endarterectomy or stenting: a comparison with surgeon predictions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosurgical Review	6. 最初と最後の頁 607 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10143-021-01573-7	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 Miura Shinichi, Imahori Taichiro, Sugihara Masahiro, Mizobe Takashi, Aihara Hideo, Fukase Keigo, Matsumori Masamichi, Murakami Hirohisa, Hosoda Kohkichi, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 25
2. 論文標題 Subarachnoid hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome after simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting procedures: A case report and review of the literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Interdisciplinary Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 101144 ~ 101144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.inat.2021.101144	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 Hosoda Kohkichi, Imahori Taichiro, Tanaka Kazuhiro, Uno Takiko, Nakai Tomoaki, Kohta Masaaki, Fujita Atsushi, Sasayama Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Contribution of Endoplasmic Reticulum Stress to the Clinical Instability of Carotid Plaques in Human Carotid Stenosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Stroke Research	6. 最初と最後の頁 420 ~ 431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12975-021-00968-4	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 Sasaki Isao, Imahori Taichiro, Yano Tatsuya, Gomi Masanori, Kuroda Junko, Kobayashi Norikata, Sato Kimitoshi, Niwa Yoji, IwasaKi Koichi, Hasegawa Hiroshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Crossing double stent retriever technique for refractory terminal internal carotid artery occlusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 1848 ~ 1852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2022.03.023	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 Imahori Taichiro, Koyama Junji, Tanaka Kazuhiro, Okamura Yusuke, Arai Atsushi, Iwahashi Hirofumi, Mori Tatsuya, Yokote Akiyoshi, Matsushima Kazushi, Matsui Daisaku, Kobayashi Makoto, Hosoda Kohkichi, Kohmura Eiji	4. 巻 6
2. 論文標題 Impact of introducing endovascular treatment on acute ischemic stroke outcomes: A shift from an era of medical management to thrombectomy in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e03945 ~ e03945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e03945	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 Imahori Taichiro, Tanaka Kazuhiro, Arai Atsushi, Kohmura Eiji	4. 巻 68
2. 論文標題 Surgical Thromboendarterectomy for Free-Floating Thrombus Associated with Cervical Carotid Artery Dissection: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Surgery	6. 最初と最後の頁 572.e9 ~ 572.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.avsg.2020.04.076	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 Imahori Taichiro, Miura Shinichi, Sugihara Masahiro, Mizobe Takashi, Aihara Hideo, Kohmura Eiji	4. 巻 141
2. 論文標題 Double Stent Retriever (SR) Technique: A Novel Mechanical Thrombectomy Technique to Facilitate the Device-Clot Interaction for Refractory Acute Cerebral Large Vessel Occlusions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 175 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.05.268	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 Imahori Taichiro, Mizobe Takashi, Fujinaka Toshiyuki, Miura Shinichi, Sugihara Masahiro, Aihara Hideo, Kohmura Eiji	4. 巻 143
2. 論文標題 An Aneurysm at the Origin of a Duplicated Middle Cerebral Artery Treated by Stent-Assisted Coiling Using the "Wrapped-Candy" Low-Profile Visualized Intraluminal Support (LVIS) Technique: A Technical Case Report and Review of the Literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 353 ~ 359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.08.046	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 Nakahara Masahiro, Imahori Taichiro, Tanaka Kazuhiro, Okamura Yusuke, Arai Atsushi, Yamashita Shunsuke, Iwahashi Hirofumi, Mori Tatsuya, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 16
2. 論文標題 Iatrogenic intracranial vessel dissection during mechanical thrombectomy rescued by emergent stenting: 2 case reports	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 835 ~ 842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2021.01.040	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 Imahori Taichiro, Yamamoto Yusuke, Miura Shinichi, Higashino Masashi, Sugihara Masahiro, Mizobe Takashi, Aihara Hideo, Hosoda Kohkichi, Tanaka Kazuhiro, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 23
2. 論文標題 Ruptured vertebral artery dissecting aneurysms involving a dominant posterior inferior cerebellar artery origin: A preferred indication for bypass surgery in clinical practice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Interdisciplinary Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 100999 ~ 100999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.inat.2020.100999	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 Miura Shinichi, Imahori Taichiro, Sugihara Masahiro, Mizobe Takashi, Aihara Hideo, Fukase Keigo, Matsumori Masamichi, Murakami Hirohisa, Hosoda Kohkichi, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 25
2. 論文標題 Subarachnoid hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome after simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting procedures: A case report and review of the literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Interdisciplinary Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 101144 ~ 101144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.inat.2021.101144	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 -

[学会発表] 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 今堀太郎、三浦伸一、杉原正浩、溝部敬、相原英夫、細田弘吉
2. 発表標題 ステント型血栓回収機器を用いた血栓回収術におけるステント展開時血管撮影所見とデバイス血栓相互関係についての実験的検証
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今堀太郎、溝部敬、東野真志、三浦伸一、杉原正浩、相原英夫、鶴山淳、細田弘吉、甲村英二
2. 発表標題 ステント型血栓回収機器を用いた血栓回収術におけるステント展開時血管撮影所見とデバイス血栓相互関係についての実験的検証
3. 学会等名 第36回脳神経血管内治療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今堀太郎、溝部敬、東野真志、三浦伸一、杉原正浩、相原英夫、甲村英二
2. 発表標題 再開通困難な急性脳主幹動脈閉塞に対するdouble stent retriever (SR) technique
3. 学会等名 第36回脳神経血管内治療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦伸一、今堀太郎、溝部敬、藤中俊之、東野真志、杉原正浩、相原英夫、甲村英二
2. 発表標題 “Wrapped candy” LVISテクニックを用いてステント併用コイル塞栓を行った重複中大脳動脈分岐部瘤の1例
3. 学会等名 第36回脳神経血管内治療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今堀太郎、溝部敬、東野真志、三浦伸一、杉原正浩、相原英夫、鶴山淳、細田弘吉、篠山隆司、甲村英二
2. 発表標題 ステント型血栓回収機器を用いた血栓回収術でのステント展開時血管撮影とデバイス血栓相互関係の実験的検証
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今堀太郎、山本祐輔、東野真志、三浦伸一、杉原正浩、溝部敬、相原英夫、細田弘吉、田中一寛、篠山隆司、甲村英二
2. 発表標題 発達した後小脳動脈を含む破裂椎骨動脈解離性動脈瘤へのバイパス併用直達手術
3. 学会等名 第50回日本脳卒中の外科学会学術集会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
米国	カリフォルニア大学			