

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591579

研究課題名（和文） ポリカーボネートポリウレタンを用いた脳動脈瘤塞栓物質の開発

研究課題名（英文） Development of embolic material made from polyurethane for the treatment of cerebral aneurysms.

研究代表者

吉野 義一（YOSHINO YOSHIKAZU）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：70323681

研究成果の概要（和文）：

ポリカーボネートポリウレタンの多孔構造の発砲密度を調整し、マイクロカテーテル(内腔約1mm)に挿入できるよう加工した。これを糸状に加工し、中心部に芯となるナイロン糸を入れることによって挿入や引き戻しといった既存のメタリックコイルと同様な操作が可能になった。実臨床の脳血管内手術のテクニックに近い条件で使用できるようになった。また本材料に金属マーカーを付し、X線透視下の視認性を向上させた。動物実験では動脈瘤入口部(ネック部)の表面に良好な血管内膜の被覆を認めた。また本素材の多孔構造内に新生結合組織が増生し、動脈瘤治癒に際する生体反応に本材料が良好に適合性すると示唆された。一方で本材料はX線透過性が高いため瘤内での充填度の判定が困難であった。また臨床への応用には更なるデバイスの発展改良が必要なことが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

We coordinated the foaming density of the pore structure of polyurethane to enable to insert them into the microcatheter. We also customized this in filamentous form and put the nylon thread in the center of the foam as a core wire. These modifications were enabled us to manipulate them in the microcatheter, such as insertion and attraction, and these capabilities are inherent in standard metallic coils that have been used clinically. Furthermore, we attached some small metal markers to this material and improved its visibility under X-ray fluoroscope. In the animal experiment, there was a good neointimal covering in the surface of the aneurysm inlet (neck). In histopathological examination, fibrous tissue growth into its pore structure was obvious, and it was suggested that this material adapted well to vital reaction in aneurysmal healing in vivo. On the other hand, since this material has high radiolucency, the evaluation of the packing density in the aneurysm sac could not be accurate. For the introduction of this material to the clinical neuro-interventional field, the further improvement of the delivery system was necessary.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯学

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：脳血管内科学

1. 研究開始当初の背景

近年、脳動脈瘤塞栓術の進歩はめざましい。現在臨床で広く使用されている塞栓物質はプラチナ製のマイクロコイルだが、**compaction** など治療後の動脈瘤の再開通や再出血が問題となっている。脳動脈瘤治療の効果と安全性を上げるべく、これまで様々な塞栓物質が開発されてきた。一方で大型の動脈瘤や、ネック部の広い動脈瘤では、既存の塞栓物質では瘤内部の血栓化が弱く、治癒に至る組織反応が十分に起こらないため、治癒が困難で、既存の塞栓物質の限界が明らかとなってきている。塞栓効果の高い塞栓物質の開発に期待が寄せられている。

2. 研究の目的

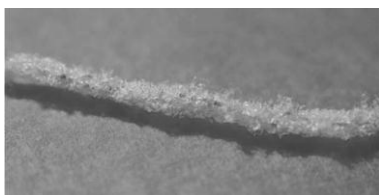
本研究の目的は、現在の医学、医療材料では治療が困難な大型の脳動脈瘤に対して、有効な治療法につながる、新たな概念に基づいた脳動脈瘤の塞栓物質を開発し、血管内手術による脳動脈瘤治療の効果と安全性を高めることである。

3. 研究の方法

脳動脈瘤の塞栓物質として将来臨床使用に発展させるべく、ポリカーボネートポリウレタンをマイクロカテーテルに対応したシステムに作成した。次に動脈瘤動物実験モデルを用いて、この塞栓物質の組織反応性や、治癒機転の誘導能、その生物学的機序を病理学的に解析した。

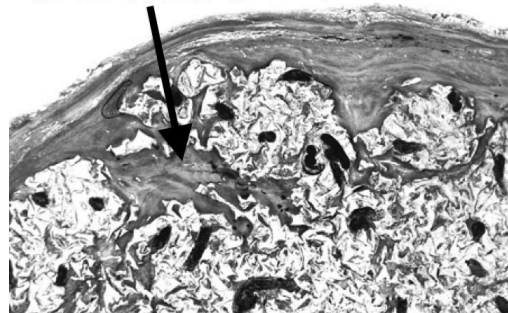
4. 研究成果

本研究により、多孔構造の発砲密度を調整したポリカーボネートポリウレタンを用い、3 フレンチカテーテル(内腔約 1mm)に挿入できるように加工することが可能となった。またこれを糸状に加工し、中心部に芯となるナイロン糸を入れることによってカテーテル内での操作性を改善させ、挿入と引き戻しといった既存のメタリックコイルと同様の操作ができるようになった。これにより実臨床の脳血管内手術で用いるテクニックに近い条件で使用することが可能になっている。(下図)



またポリカーボネートポリウレタンは放射線透過性が高く、X線装置では視認が不可能であった。この問題を解決するべくポリカーボネートポリウレタンに5mm間隔で金属マーカーを入れた。これによりX線透視下での視認性が向上し、瘤内への挿入や、カテーテルへの牽引回収などの操作をX線透視下で確認できるようになった。動物実験では、動脈瘤塞栓後の短期観察実験に於いて、動脈瘤入口部(ネック部)の表面に良好な新生内膜の被覆が観察された。また3ヶ月以上の中期及び長期観察実験では、ポリカーボネートポリウレタンの多孔性構造に、反応性の線維性の新生結合組織が入り込んで増生していた。これは既存のメタリックコイルによる生体反応とは大きく異なった特徴的なものであり、本材料は動脈瘤の治癒に際して、瘤内で効果的な生体反応を生じうる素材であることが示唆された。(下図)

ポリカーボネートポリウレタンの発泡性の構造の間隙に線維性組織が増生している。



他方で、この素材はX線透過性が高いため、瘤内への充填度の判定が困難で、臨床への応用には更なるデバイスの改良が必要であった。また瘤内への安定した挿入や留置を行うには、現在のデリバリーシステムは微細な操作が行えないために十分でなく、これを飛躍的に発展させる必要があることが明らかとなった。

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7件)

1. Clinical characteristics and surgical outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and acute subdural hematoma undergoing decompressive craniectomy. Otani N,

Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Yoshino Y, Yatsushige H, Miyawaki H, Sumiyoshi K, Sugawara T, Chikashi A, Takeuchi S, Suzuki G. *World Neurosurg*. 2011 Jan;75(1):73-7. 10.1016/j.wneu.2010.10.021 [doi] (査読あり)

2. Hemorrhagic encephalitis associated with Epstein-Barr virus infection. Takeuchi S, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Otani N, Yoshino Y, Yatsushige H, Sugawara T. *J Clin Neurosci*. 2010 Jan;17(1):153-4. 10.1016/j.jocn.2009.03.043 [doi] (査読有り)

3. Prognosis for severe traumatic brain injury patients treated with bilateral decompressive craniectomy. Yatsushige H, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Otani N, Yoshino Y, Sumiyoshi K, Sugawara T, Miyawaki H, Aoyagi C, Takeuchi S, Suzuki G. *Acta Neurochir Suppl.* (査読なし) 2010;106:265-70. 10.1007/s00701-002-0948-z [doi]

4. Surgical outcome following a decompressive craniectomy for acute epidural hematoma patients presenting with associated massive brain swelling. Otani N, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Yoshino Y, Yatsushige H, Miyawaki H, Sumiyoshi K, Sugawara T, Chikashi A, Takeuchi S, Suzuki G. *Acta Neurochir Suppl.* 2010;106:261-4. 10.1007/978-3-211-98811-4_49 [doi] (査読なし)

5. Significance of monitoring the initial intracranial pressure on hematoma irrigation with trephination therapy for acute subdural hematomas in critical conditions. Otani N, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Yoshino Y, Yatsushige H, Miyawaki H, Sumiyoshi K, Sugawara T, Chikashi A, Takeuchi S, Suzuki G. *Acta Neurochir Suppl.* 2010;106:257-60. 10.1007/978-3-211-98811-4_48 [doi] (査読なし)

6. Progressive subdural hematomas after epidural blood patch for spontaneous intracranial hypotension. Takeuchi S, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Otani N, Yoshino Y, Yatsushige H, Sugawara T. *J Anesth*. 2010 Apr;24(2):315-6. Epub 2010 Feb 2. JST.JSTAGE/nmc/44.326 [pii] (査読あり)

7. Middle cerebral artery occlusion resulting from hypereosinophilic syndrome. Takeuchi S, Takasato Y, Masaoka H,

Hayakawa T, Otani N, Yoshino Y, Yatsushige H, Sugawara T. *J Clin Neurosci*. 2010 Mar;17(3):377-8. Epub 2010 Jan 13 10.1016/j.jocn.2009.05.033 [doi] (査読有り)

[学会発表] (計 19 件)

1. 吉野義一, 根本 繁, 東森俊樹, 三木一徳, 井上雅人, 青柳 傑, 大野喜久郎, 岸本誠司, 角田篤信, 喜多村健 : 若年性鼻咽頭血管線維腫の塞栓術 第 20 回 Intravascular Neurosurgery Winter Seminar 2012 年 3 月 1 日 赤倉観光ホテル

2. 吉野義一, 成相 直, 東森俊樹, 三木一徳, 井上雅人, 有村公一, 青柳 傑, 前原健寿, 田中洋次, 稲次基希, 上田泰弘, 原祥子, 根本 繁 もやもや病患者における 3D 回転 DSA 統合画像の有用性 第 37 回日本脳卒中学会総会 2012 年 4 月 28 日 (福岡)

3. 吉野義一, 東森俊樹, 三木一徳, 有村公一, 井上雅人, 根本繁. 内科治療抵抗性の頸部内頸動脈解離に対する頸動脈ステント留置術. 二症例の報告 第 11 回日本頸部脳血管治療学会 2012 年 6 月 1 日 (名古屋)

4. 吉野義一, 成相 直, 東森俊樹, 三木一徳, 井上雅人, 有村公一, 青柳 傑, 前原健寿, 田中洋次, 稲次基希, 上田泰弘, 原祥子, 根本 繁 : もやもや病患者における 3D 回転 DSA 統合画像の臨床応用 日本脳神経外科学会 第 71 回学術総会 2012 年 10 月 19 日 (大阪)

5. 吉野義一 根本 繁 東森俊樹 三木一徳 井上雅人 青柳 傑 大野喜久郎 岸本誠司 角田篤信 喜多村健 若年性鼻咽頭血管線維腫に対する塞栓術 第 28 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2012 年 11 月 15 日 (仙台)

6. 吉野義一, 成相 直, 東森俊樹, 三木一徳, 井上雅人, 有村公一, 青柳 傑, 前原健寿, 田中洋次, 稲次基希, 上田泰弘, 原祥子, 根本 繁. もやもや病患者における 3D 回転 DSA 統合画像の有用性. 第 28 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2012 年 11 月 16 日 (仙台)

7. 吉野義一 根本 繁 東森俊樹 三木一徳 井上雅人 青柳 傑 大野喜久郎 岸本誠司 角田篤信 喜多村健 若年性鼻咽頭血管線維腫に対する内視鏡を用いた直接穿刺塞栓術 第 19 回日本神経内視鏡学会 2012 年 11 月 2 日 (東京)

8. Yoshikazu Yoshino, Shigeru Nemoto, Toshiki Tomori, Kazunori Miki, Masato Inoue: Endovascular stent therapy for symptomatic spontaneous cervical carotid artery dissection: a report of two cases. The 10th meeting of Asian Austrarrian Federation of Endovascular and Therapeutic Neuroradiology. June 16, 2012,

Nagoya

9. 吉野義一、根本 繁、三木一徳：治療に難渋した高齢者重症破裂 large 内頸動脈瘤の一例 第 19 回 Intravascular Neurosurgery Winter Seminar 2011 年 2 月 11 日 赤倉観光ホテル

10. 吉野義一 根本 繁 三木一徳：血管内治療科の紹介 新御茶ノ水セミナー 2011 年 5 月 28 日 東京医科歯科大学

11. 吉野義一、根本 繁、三木一徳、前原 健寿、小幡佳輝、神田 仁、大野 喜久郎：エンタープライズ VRD が有用であった適応外の二症例 第 8 回脳神経血管内治療学会関東地方会 2011 年 6 月 4 日 日本赤十字本社ビル

12. 吉野義一、根本 繁、三木一徳、前原 健寿、小幡佳輝、神田 仁、大野 喜久郎：エンタープライズ VRD を用いて治療した脳動脈瘤三症例の報告 第 36 回 日本脳卒中学会総会 2011 年 7 月 30 日 国立京都国際会館

13. 吉野義一、根本 繁、三木一徳、前原健寿、成相直、青柳 傑、大野喜久郎：エンタープライズ VRD を用いた脳動脈瘤の治療 第 70 回日本脳神経外科学会 2011 年 10 月 13 日 (木) 横浜

14. 吉野義一、根本 繁、三木一徳、稲次基希、菅原貴志、河野能久、大野喜久郎：治療困難な脳動脈瘤に対するエンタープライズ VRD を用いた血管内手術。第 27 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2011 年 11 月 25 日 (幕張)

15. 吉野義一、根本 繁、三木一徳、岸野充浩、岸本誠司、青柳 傑、大野喜久郎、角田篤信、喜多村健：頭頸部腫瘍に対する血管内治療の役割。第 27 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2011 年 11 月 25 日 (幕張)

16. Nemoto S, Namba K, Yoshino Y, Shojima M: Endovascular revascularization of chronic near or complete occlusion of the internal carotid artery. (Oral) The 11th congress of WFITN (国際脳神経血管内治療学会) 2011 年 11 月 9 日 (水) Cape Town, South Africa

17. 吉野 義一、青柳 傑、成相 直、前原 健寿、田中 洋次、住吉 京子、河野 能久、武川 麻紀、小幡 佳輝、佐々木 正史、大野 喜久郎：出血発症椎骨動脈解離性動脈瘤の臨床的特徴。第 69 回日本脳神経外科学会学術総会 2010 年 10 月 29 日 (福岡)

18. 吉野 義一、青柳 傑、成相 直、前原健寿、田中洋次、住吉京子、河野能久、武川麻紀、小幡佳輝、佐々木正史、大野喜久郎、根本 繁：出血発症椎骨動脈解離性動脈瘤の臨床的特徴。第 26 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2010 年 11 月 19 日 (小倉)

19. 吉野義一、根本繁：進行性脳梗塞で発症した脳底動脈高度狭窄症の 1 例。第 5 回 Tokyo Neuro-Intervention Conference 2010 年 12 月 3 日 (東京)

〔図書〕(計 1 件)

吉野義一、根本 繁、株式会社マツキャンヘルスケアワールドワイドジャパン、血管内手術の長期成績、Current Insights in Neurological Science, Vol.19-20, 6-7, 2013

〔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

吉野 義一 (YOSHINO YOSHIKAZU)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・講師
研究者番号：70323681

(2) 研究分担者

成相 直 (NARIAI TADASHI)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・講師
研究者番号：00228290
青柳 傑 (AOYAGI MASARU)
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授
研究者番号：40134704
河野 能久 (KAWANO YOSHIHISA)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助
教 (H22, H23)
研究者番号：90516296