

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591808

研究課題名(和文) 副腎静脈サンプリングにおける超選択的採血システムの開発

研究課題名(英文) Development of a new catheter for segmental adrenal venous sampling

研究代表者

清治 和将 (Seiji, Kazumasa)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：50400247

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：原発性アルドステロン症での選択的副腎静脈支脈サンプリングにおいて副腎静脈の各支脈からの採血を容易かつ可能にする最適なデバイス(マイクロカテーテル等)の開発を目的として研究を行った。人工血管モデルやワークステーションを用いたシミュレーション環境下で、マイクロカテーテルの先端形状の相違による吸引時の副腎静脈およびマイクロカテーテルの変形や血流の変化について解析を行った。これらの結果を基に、副腎静脈の各支脈からの採血を容易かつ可能にする最適なマイクロカテーテルの試作品を作成し、実験動物を用いてその性能評価を行った。

研究成果の概要(英文)：Segmental venous sampling is essential for diagnosis and localization of aldosterone producing adenomas. In segmental adrenal venous sampling (S-AVS), blood samples are obtained with microcatheters inserted into the target venous tributary. However, it sometimes happen that blood samples cannot be obtained through catheters. In such cases, it is assumed that suction pressure deforms venous wall, then catheter tip is considered to be occluded. To our knowledge, there has been no study concerning hemodynamics in venous catheter blood sampling. The purpose of this study is to simulate the blood flow in venous blood sampling using synthetic very small blood vessel or Computational Fluid Dynamics method and to search the catheter tip shape suitable for the procedure. The prototype of microcatheter whose tip was shaped suitable for S-AVS was created. And then, the performance of the microcatheter was evaluated in an animal study.

研究分野：インターベンショナルラジオロジー

キーワード：インターベンショナルラジオロジー 血管 放射線 副腎 副腎静脈サンプリング 原発性アルドステロン症 カテーテル

1. 研究開始当初の背景

(1) 原発性アルドステロン症

原発性アルドステロン症は2次性高血圧症のなかで最も頻度が高く、全高血圧症の10%程度(本邦で推定200-400万人)を占める。アルドステロンは血圧上昇作用に加え、臓器への直接障害作用も有するために、通常の高血圧症に比べ脳卒中、心筋梗塞、慢性腎不全、心房細動等の合併症発症率は2~4倍と高率である。

(2) アルドステロン過剰分泌側局在診断での

選択的副腎サンプリング(AVS)の必要性 Young Jr.らは、CTとAVSの結果を比較してCTでの原発性アルドステロン症の局在診断の正診率は52%に留まり、CTで片側副腎病変と診断された症例の37%はAVSにより両側過剰分泌が、12%はCTと反対側からの片側過剰分泌が証明されたと報告している。これは、CTで認識可能な大きさの非機能性腺腫に加えCT認識不可能な微小機能性腺腫の存在によるものである。したがって、過剰分泌側局在診断法としてCTでは限界があり、AVSのみが現時点で唯一の信頼できる診断法である。

(3) AVSの臨床実績

AVSは難度の高い手技であり従来の報告では成功率は70%程度である。我々はMDCTにおいて副腎静脈の解剖学的走行パターンと頻度について解析しており(AJR 2008;191:402-408)、AVS施行前に全例でMDCTを施行し副腎静脈の形状や周囲血管との位置関係を確認することで高い成功率(99%)を達成している。さらにマイクロカテーテルを使用した副腎静脈内分支(支脈)からの超選択的採血も開始しており、その技術的困難さやデバイスに要求される性能について経験的知識の蓄積がある。

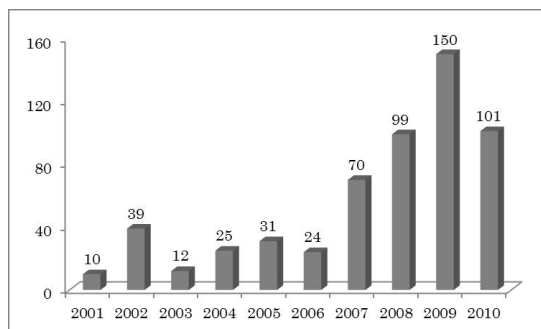


図1 選択的副腎静脈サンプリング実施件数(東北大学)

(4) 副腎静脈内分支(支脈)からの超選択的採血の特異性

副腎静脈内分支(支脈)(図2の小矢印)は直径が0.5-0.7mm程度で、通常のマイクロカテーテル(2Fr.-2.8Fr.)では挿入困難か、挿入できても楔入することになり採血困難であることが多い。マイクロカテーテル先端に細孔を形成することで超選択的採血に対

処しようとする試みもあるが、必ずしも採血に成功するとは限らない。支脈からの超選択的採血が困難であることの一因は、現在使用されているマイクロカテーテルがもともと動脈内で、薬剤または塞栓物質などを注入することを前提として開発されていることにあると考える。すなわち、注入することを主たる目的とした場合と、吸入することを主たる目的とした場合では、カテーテルに要求される特性が異なる可能性がある。例えば、外径が同じカテーテルでも壁を薄くし内腔を拡大させれば注入量は増加するが、壁が薄いと吸引圧により内腔が閉塞し必ずしも吸入量は増加しないことが予想される。したがって、超選択的採血を可能にするためには、血液吸引に最適なマイクロカテーテルを開発する必要がある。

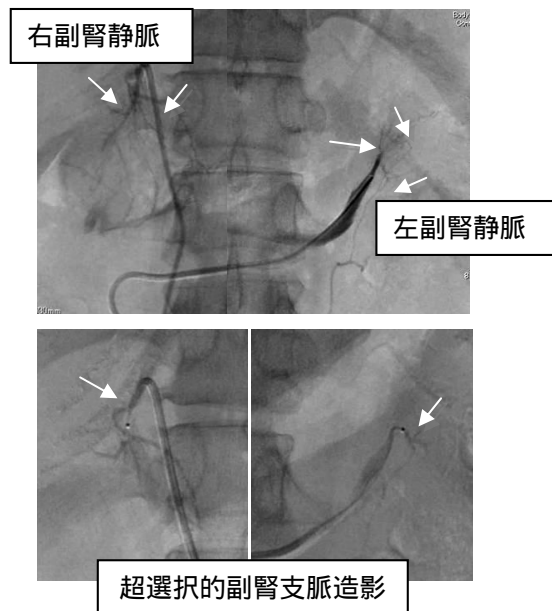


図2

2. 研究の目的

上述した背景やこれまでの研究成果、および臨床実績を基に、本研究では副腎静脈内分支(支脈)からの超選択的採血を容易かつ可能にする最適なデバイスの開発および手技の確立を目的としている。これにより、超選択的採血を含めた選択的副腎静脈サンプリング(AVS)がより広く普及することで原発性アルドステロン症の診断・治療の進歩に寄与するものと考えられる。

3. 研究の方法

(1) 副腎静脈内分支(支脈)からの超選択的採血に最適なデバイスデザインの作成

微細径静脈への挿入と血液吸引に適したマイクロカテーテルや、マイクロカテーテルを誘導する親カテーテルのデザインを、流体力学的解析や医工学的解析を踏まえたコンピュータシミュレーションを基に作成する。

(2) デバイスの試作とその性能評価・改良  
上記で得られたデザインを基にデバイスの

試作を行う。デバイスについて invitro (血管モデル等) および in vivo (動物実験) にて、操作性や耐久性、吸入性能等について従来のカテーテルとの比較も交え評価・検討を行い、必要に応じ改良を加える。

#### 4. 研究成果

##### (1) マイクロカテーテルの先端形状等による吸引性能の相違についての検討

マイクロカテーテルにて液体を一定の圧力で持続吸引するために、独自に吸引装置の開発し、また副腎静脈の代替として微細径(直径約 0.6 mm)の人工血管を作成した。

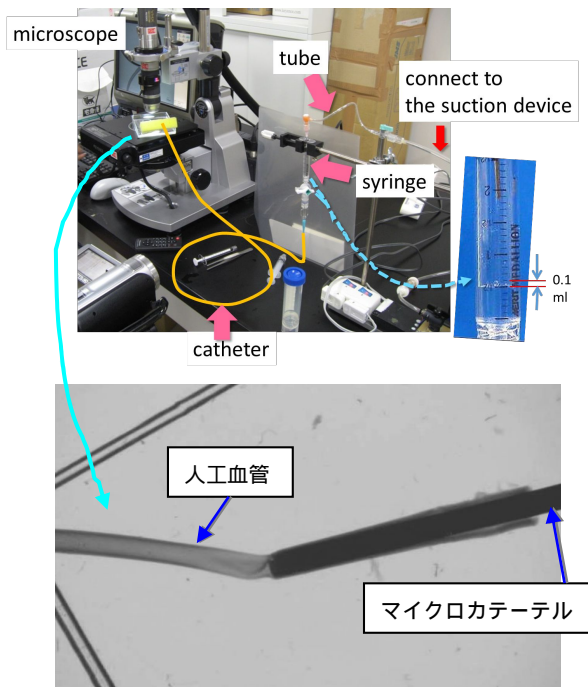


図3 人工血管・吸引装置を用いた吸引実験

それらを用いて先端形状(側孔の有無)や内径の異なるマイクロカテーテルについて吸引性能の相違を検討した。その結果、微細径の血管では低い吸引圧では内腔形状が変化するだけでなく、血管壁が振幅することが判明し、これはマイクロカテーテル先端の側孔の有無によらないことが確認できた。また、高い吸引圧では先端の側孔の有用性が示唆された。さらに、マイクロカテーテル先端の側孔のサイズ、側孔の個数による吸引性能の相違について検討を行った結果、側孔のサイズや個数(位置)によってはカテーテル先端の強度が低下し、側孔が無い場合よりも吸引性能が低下する場合があることが判明した。側孔のサイズや個数(作成位置)とカテーテル先端の強度との関連について、もっぱら注入することを目的とした動脈用カテーテルにおいては検討されておらず、今回の研究により得られた重要な知見である。

##### (2) コンピュータシミュレーションによる解析

ワークステーション上に副腎静脈のシミュレーション環境を構築した。

マイクロカテーテル先端の側孔の個数や側孔のサイズ、側孔の形状による血流の変化、血管壁およびカテーテルの変形について検討を行った。

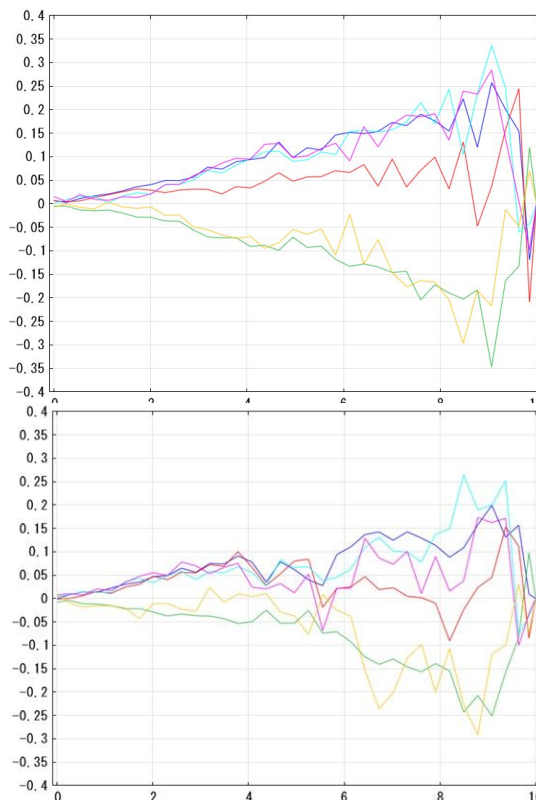


図4 血管壁の偏位(displacement)

たとえば、マイクロカテーテル吸引時の血管壁の偏位は、先端に側孔の無いマイクロカテーテルを使用した場合よりも、側孔の有るものを使用した場合の方が、小さいことが確認された。マイクロカテーテル先端の側孔の有用性はこれまでも予想されてはいたが、それを数値化し、確認したのは今回の研究が初めてである。

さらに、カテーテル先端にかかる剪断応力をシミュレーション環境にて計測したところ、血管やカテーテルの変形、吸引効率カテーテル先端にかかる剪断応力と密接に関わっていることが判明した。

すなわち剪断応力が小さいほど、血管やカテーテルの変形の程度は小さく、吸気移行率が高い結果となった。したがって、カテーテル先端にかかる剪断力応力が最も少なくなるように側孔の形状および個数を設定することにより、細径の静脈から吸引するのに適したマイクロカテーテルの作成が可能であると考えられた。

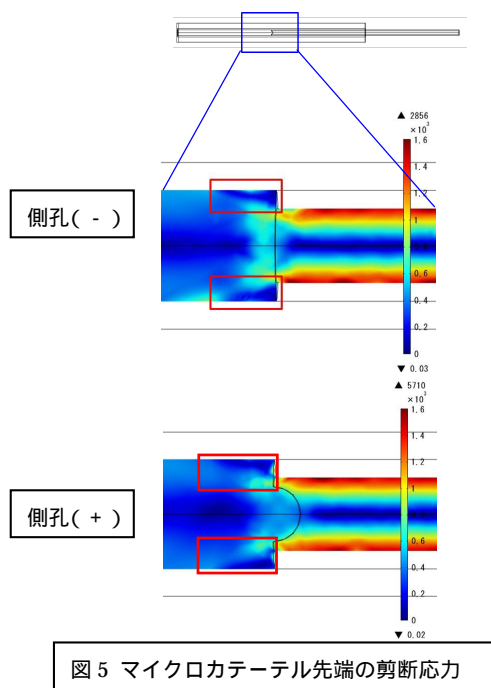


図5 マイクロカテーテル先端の剪断応力

なお、研究結果の(1)で示したような側孔の個数を増やすことによるマイクロカテーテル先端の強度低下については、このシミュレーション環境下での研究では検証することはできなかった。今回構築したシミュレーション環境では、血管・マイクロカテーテルともに、実臨床の環境に比して Young 率が非常に高い、いわゆる剛体として設定せざるを得なかったため、マイクロカテーテル先端強度の評価には適していないためである。したがって、先端強度についてはマイクロカテーテルを試作し、in vitro (人工血管モデル) や in vivo (実験動物) での検討が必要と考える。

(3) 静脈吸引に適したマイクロカテーテルの試作および性能評価・改良

上述した研究結果を基にして吸引に適すると思われるマイクロカテーテルの先端形状(側孔の個数、形状、位置)を有するマイクロカテーテルの試作と、in vitro (血管モデル等) および in vivo (動物実験) を用いてその操作性や耐久性、吸入性能等について従来のカテーテルとの比較も交えての評価・検討を行うことに関しては今後の継続課題とした。

#### <引用文献>

Surgery 2004 ;136: 1227-1235  
 Endocr J 2011;30;711-721  
 J Clin Endocrinol Metab  
 2003;88:3637-3644

#### 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)

[学会発表](計 5 件)

木下 知 (清治 和将)

Development of a new catheter for selective venous sampling; a new study with improved model.

ECR (European Congress of Radiology)

2016 2016/03/02-03/06 ウィーン (オーストリア)

木下 知 (清治 和将)

Development of a new catheter with innovative concept for selective venous sampling-preliminary CFD study.

12<sup>th</sup> ICFD 2015/10/27-10/29 国際センター(仙台)

木下 知 (清治 和将)

Development of a new catheter for selective venous sampling; a primary CFD study.

ECR (European Congress of Radiology)

2015 2015/03/04-03/08 ウィーン (オーストリア)

木下 知 (清治 和将)

Development of a new catheter for selective venous sampling.

COMSOL Conference Tokyo 2014

2014/12/05 秋葉原 UDX 南ウィング(東京)

木下 知 (清治 和将)

Development of a new catheter with innovative concept for selective venous sampling-preliminary study.

10<sup>th</sup> ICFD (International Conference of Flow Dynamics)

2013/11/25-11/26 国際センター(仙台)

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究代表者

清治 和将 (Seiji, Kazumasa)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：50400247

##### (2)研究分担者

高瀬 圭 (Takase, Kei)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60361094

森本 玲 (Morimoto, Rei)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：30547394

##### (3)連携研究者

太田 信 (Oota, Makoto)

東北大学・流体科学研究所・准教授

研究者番号：20400418

芳賀 洋一 (Haga, Yoichi)  
東北大学・医工学(系)研究科(研究院)・  
教授  
研究者番号 : 00282096

中村 保宏 (Nakamura, Yasuhiro)  
東北大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号 : 80396499