

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 8 月 22 日現在

機関番号：21601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659569

研究課題名(和文) 血管内治療のための大血管内遊離血栓と粥腫を捕捉する方法の研究

研究課題名(英文) Development of capture device for prevention of thromboembolism from aorta

研究代表者

高瀬 信弥 (Takase, Shinya)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：30347223

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：血管内治療における遊離血栓を予防するための血管内捕捉方法を模索した。大血管内の血流は大量、高流速、乱流も起こりやすいため実際の大血管・血管に近いモデルの作成が不可欠である。モデルは名古屋大学ベンチャー企業に作成を依頼して、人CT3次元画像より、血管および瘤のモデルを作成した。作成まで長時間を要した。完成後拍動流ポンプを使用して血流を近似したが、モデル装置の不具合が生じ、液体漏れをコントロールできない状況になった。修理を依頼したが研究期間内での修復は困難であった。期間内の捕捉デバイスも作成できず研究予算100万円を残し、期間終了となった。今後このデバイスを作成して最終的な結果を出したい。

研究成果の概要(英文)：Preventive device against embolism of atherome and thrombus during endovascular intervention therapy was persuaded. Very important was to mimic aortic flow. In order to proceed this study, we made the aortic flow model to develop with a venture from Nagoya University and remodel from human 3D-CT. It took almost year to form it, but leakage of fluid from the model was happened and it was uncontrolled to the end of this study period. Eventually we had to finish this study without making the main preventive device and subsequently 1,000,000 yen in budget is remained. Now we struggle to repair it to evaluate the device.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：インターベンショナルラジオロジー(IVR) スtentグラフト

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化性疾患とくに大動脈瘤においては従来の手術治療に加えて、大血管ステントグラフト治療が、より安全な治療として広く応用されている。

大血管ステントグラフト治療は従来の人工血管置換術にとってかわる勢いで普及している。しかしながら、大血管内血栓や粥腫の存在は大血管内治療のみならず、すべてのカテーテル治療において本来の治療を困難としてしまう。その大きな理由は、血栓および粥腫の遊離塞栓に伴う虚血性臓器障害の危険性が極めて高いためである。われわれの経験でも、大動脈内血栓および粥腫が高度である症例では、術後塞栓によると考えられる合併症（腎梗塞、腸管虚血、下肢虚血）が6例中5例83%と高率に発生し、重篤な状態に陥った。また、大血管内血栓や粥腫が高度でない場合においても、画像診断において塞栓症の発生は認められた（腹部大動脈瘤治療60例中3例5%）。これらの症例に従来手術を行った場合はさらにその発生頻度は高度になると考えられ、リスクを承知していただいた上でステントグラフト治療を施行しているのが現状である。

従来ステントグラフト治療は低侵襲でなくてはならない。従来手術ではリスクが高くて施行できないような患者さんに、より安全にステントグラフト治療を提供するためには、この大血管内血栓および粥腫のコントロールが重要と考えた。コントロールする究極の方法は、血栓および粥腫を除去することである。しかし、除去中すべての血栓や粥腫を遊離させないことは不可能であるため、遊離を防止する補助デバイスがこれからの大血管内治療においてまずは不可欠と判断した。しかしながら、大血管内血栓や粥腫を伴う症例へのカテーテル治療は原則『禁忌』となっている。そうであっても疾患の性質上、動脈硬化はあらゆる部位に生じている。禁忌とされる状態においても治療が可能とする血栓塞栓物捕捉デバイスの開発が切望されている。また、急速に臨床応用が進んでいるカテーテル大動脈弁移植術では、動脈硬化をきたした大動脈弁は脆く、その操作自体が大動脈弁からの硬化物質を飛散させる確率が高く脳梗塞発生は開心術による従来手術での脳梗塞よりも高い。これらの大血管内治療においては高齢化を踏まえて動脈硬化が既に生じていることが前提であり、塞栓予防デバイスの開発、臨床応用は世界規模からいっても急務である。

2. 研究の目的

動脈硬化性疾患とくに大動脈瘤においては従来の手術治療に加えて、大血管ステントグラフト治療が、より安全な治療として広く応用されている。しかしながら、大血管内血栓や粥腫を伴う症例へのカテーテル治療は原則『禁忌』となっている。そうであっても疾

患の性質上、動脈硬化はあらゆる部位に生じているため、禁忌とされる状態においても治療が可能でなければならない。

大血管ステントグラフト治療は従来の人工血管置換術にとってかわる勢いで普及している。しかしながら、大血管内血栓や粥腫の存在は大血管内治療のみならず、すべてのカテーテル治療において本来の治療を困難としてしまう。その大きな理由は、血栓および粥腫の遊離塞栓に伴う虚血性臓器障害の危険性が極めて高いためである。われわれの経験でも、大動脈内血栓および粥腫が高度である症例では、術後塞栓によると考えられる合併症（腎梗塞、腸管虚血、下肢虚血）が6例中5例83%と高率に発生し、重篤な状態に陥った。また、大血管内血栓や粥腫が高度でない場合においても、画像診断において塞栓症の発生は認められた（腹部大動脈瘤治療60例中3例5%）。これらの症例に従来手術を行った場合はさらにその発生頻度は高度になると考えられ、リスクを承知していただいた上でステントグラフト治療を施行しているのが現状である。従来ステントグラフト治療は低侵襲でなくてはならない。従来手術ではリスクが高くて施行できないような患者さんに、より安全にステントグラフト治療を提供するためには、この大血管内血栓および粥腫のコントロールが重要と考えた。コントロールする究極の方法は、血栓および粥腫を除去することである。しかし、除去中すべての血栓や粥腫を遊離させないことは不可能であるため、遊離を防止する補助デバイスがこれからの大血管内治療においてまずは不可欠と判断した。

研究期間内には、大血管内遊離塞栓子を確実に捕捉するデバイスの作成を行う。塞栓子の捕捉方法には、頸動脈で既に使用されている捕捉デバイス（AngioguardXP や FilterWireEZ など）を参考に、その捕捉方法の問題点

1) デバイスを血栓や粥腫のある部分に展開する行為による塞栓子の遊離率

2) デザインされたフィルターの不完全な捕捉性能（公称では血管径により捕捉率が大きく変化する）

を明確にして、問題の改善を図り、大口径かつ高流量、高流速、および内腔不整に対応できるデバイスデザインを構築する。次に試作をおこない、上記製品との性能比較を行い、新しいデバイスの優位性を示したい。

このような、捕捉デバイスの性能比較の標準化された方法はない。従って、本研究は性能比較の標準化が明確になる利点がある。デバイスを改良ないしは新たに開発することで、塞栓率、合併症発生率は確実に低下すると予想され、大血管内治療のみならず、カテーテル治療すべての分野への応用が期待される。患者の安全の確保は患者の治療をうながし、さらには医療費の抑制にもつながる。さらには新しいデバイスの開発は、新たな技

術革新と雇用をうながし、国家経済の活性化にもつながる。

3. 研究の方法

人体に近い大血管から中血管までの循環モデルを作成する。これは実際の人体の3次元CT画像から作成してシリコンを主たる原材料とする血管弾性を近似した材料で血管弾性と類似したモデルとする。また、拍動流を与えて実際の血管の拡張収縮に対応したデバイスの挙動も検討する。

各種既存フィルターの性能評価をその血流動態モデルのなかでビーズを使用してin-vitro実験を行い、性能評価の基準とする。さらに、大血管用捕捉デバイスを作成(モデルは既に作成しているためこれを形状記憶合金で作成する予定)して前述のフィルターとの比較により性能を評価する。

また、in vivoでは大動脈粥腫モデルを使用して、実際の遊離塞栓が可能であるかどうかを血管内視鏡や超音波塞栓子検出装置にて評価する。

4. 研究成果

上記計画を策定して、人体大血管および中血管までの1:1循環モデルを作成した。実際は健常人の3次元CT画像からこのモデルを作成した。さらに大動脈瘤の形状モデルを遠位弓部、弓部下りの部位に接続可能なパーツとして作成した。この作成に1年以上の時間を費やした。しかし、このモデルの作成は今後大血管治療シミュレーションモデルとして開発に時間を要したが大血管のモデルがなかったこの分野での再現性の高い実験系として今後も使用頻度、使用価値の高いものとなった。尚このモデルは、3D画像があればいかなる血管も再現可能である。

また、このモデル作成は名古屋大学ベンチャー企業に依頼した。実際の駆動にあたり、血管屈曲部接合部からの液体漏れを生じた。漏れはシリコンなどで修理しようと試みたが、果たせず最終的にはこのベンチャー企業で修理が必要との判断となり、期限内でのフィルター評価および捕捉デバイスの作成まで至らず100万円程度の作成費用を残して実験を終了せざるを得ない状況になってしまった。

今後予算を獲得して実験を継続する予定である。

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 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

Shinya Takase

Challenging Thoracic Endovascular Aortic repair for Severely Atheromatous Aortic

Aneurysm

Association of American Thoracic Surgery

Aortic Symposium

2014年4月24日 New York

高瀬信弥

慢性解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療は有効か 長期経過観察からの検討

日本血管外科学会

2013年5月29日 大阪

瀬戸夕輝、高瀬信弥

弓部および遠位弓部大動脈瘤に対するDebranching TEVARの治療成績

日本血管外科学会

2013年5月29日

藤宮 剛、高瀬信弥

Shaggy aortaを伴う弓部大動脈瘤に対する企業性ステントグラフトを用いたオープンステント法

日本血管外科学会

2013年5月29日 大阪

五十嵐崇、高瀬信弥

非解離性胸部下行大動脈瘤破裂症例に対するTEVARの治療成績と問題点

日本血管外科学会

2013年5月29日 大阪

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 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 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

高瀬 信弥 (TAKASE, Shinya)

福島県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：30347223

(2)研究分担者

瀬戸 夕輝(SETO, Yuki)
福島県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：70448629

坪井 栄俊(TSUBOI, Eitoshi)
福島県立医科大学・医学部・助手
研究者番号：10528201

(3)連携研究者

()
研究者番号：