

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461885

研究課題名(和文)大きく不定形な動脈瘤に対する機能温存塞栓術の開発

研究課題名(英文)Development of function-preserving embolization for large and amorphous peripheral aneurysm

研究代表者

廣川 直樹(Hirokawa, Naoki)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：30404718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々はコスト軽減かつ無再発のために、生体反応がある器質化コイルと毛付コイルの併用によるコイル塞栓術の妥当性を検討した。動物実験にて、生体反応のないコイルに比し生体反応のある器質化/毛付コイルの組み合わせでは有意に動脈瘤頸部の内膜形成が厚くなった。また、器質化促進性を表す多核巨細胞浸潤面積は、器質化/毛付の組み合わせで多く認められた。モデル広頸瘤のコイル塞栓試験では直後にコイルは瘤から逸脱し生体反応による土台補強の重要性が示された。臨床的に、形状保持性のあるコイルに器質化/毛付コイルを併用して塞栓術が13例に行われた。充填率は低値だったがすべてにコイル形状は安定し再発がなかった。

研究成果の概要(英文)：To reduce the number of coils and to avoid re-perfusion in coil embolization for aneurysm, we believe that preventing blood flow with membrane formation at the aneurysmal neck, keeping coil formation, and reinforcing coil scaffold with biological substance, are needed. For this purpose, we used both biological and fibered coils for peripheral aneurysms. Intimal formation at aneurysmal neck was thicker with both biological and fibered coils. The amount of fibrous organization was not different with various coils. However, the multinucleated giant cell formation was more in a combination of biological and fibered coils. In physical experiment, platinum 3D bare coils, which have no biological effect, became unstable immediately after coiling. Actually, the coil embolization was performed with a combination of biological, fibered, and 3D bare coils in 13 abdominal aneurysms. Coil formation remained stable and re-perfusion did not occur in all in spite of reducing coil occupation.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：IVR 塞栓術 コイル 動脈瘤 腹部 末梢

1. 研究開始当初の背景

近年、腹部などの末梢領域において、手技が確立されてきたこと、低侵襲性であることから、動脈瘤コイル塞栓術は多くの症例において適応されている。コイル充填が適切になされたと判断した場合には治療効果の有効性は確立されている。ただ、動脈瘤の形態により、動脈瘤の入口部(頸部)のコイル充填が不十分となり再発が起りうる場合や、関連側枝の塞栓が避けられずコイル塞栓が適応外となる場合も多くある。この場合には手術が選択されるか、もしくは末梢領域においてはやむを得ず分枝の塞栓となるのが現状である。そこで、上記2つの問題を解決し、従来コイル塞栓の適応とならなかった動脈瘤の適応を拡大し、安全かつ確実に治療するために、新しい発想の塞栓法を開発する必要があると考えている。

2. 研究の目的

動脈瘤から流出血管としての分枝があり、くびれの少ない広頸の大きな動脈瘤は概して不定形で大きな瘤であるが、このような瘤に対して、分枝末梢領域の梗塞を起こさず、さらには再発なくコイルによる塞栓治療するのは現状では困難である。それを3次元及びPGLAを用いたコイル塞栓術で可能にすることを目的とした研究である。

入口部の広い広頸瘤の場合には、コイルの長期的な形状保持性(安定性)や瘤内への長期的な灌流遮断が問題となる。この問題が解決できればコイル塞栓術の再発が減り、その適応が拡大すると考えられる。すなわち、治療した動脈瘤自体が生体反応により器質化しさらに瘤頸部に内皮が形成されることで確実な塞栓術となる可能性がある。しかし、実際にはこの分野で先進的である脳動脈瘤などの小さな瘤においても、瘤の器質化や瘤頸部の内皮形成性に関して動物実験での報告はあるが、学術的な検討はほとんどない。臨床試験として器質化促進効果があるPGLAコイルによる短期的な再発率の低下が言わ

れているが、他の確かな学術的な裏付けはない。腹部などの末梢領域において報告は皆無で、大きく不定形な瘤においてどのような組織学的変化が起きているかは不明であると同時に、長期的治療効果は実証されていない。本検討において、3次元及びPGLAコイルの長期的な形状保持性や瘤内への長期的な灌流遮断が実証されれば、すなわち、瘤内が器質化し瘤頸部に内皮が覆われることが確認できれば、有効な長期的治療成績につながり、手術や梗塞を避け得る機能温低侵襲性カテーテル治療の標準化が期待される。あわせて、使用コイル数の減少や低侵襲による在院日数の低下に結びつき医療コスト低減化に導くと考えている。

3. 研究の方法

大きく不定形な動脈瘤を模した血管モデルによるシミュレートと動物実験による有用性検討を行った。大きく不定形で分枝のある広頸の瘤において、血管造形モデルによる3次元コイルによる裏打ちのない部分での形状保持性能、ブタ動脈瘤におけるplatinaベアコイル単独(P群)、Bioactive PGLAコイル単独(B群)、PGLAコイルとFiberedコイル併用(F/B群)の各群間で瘤内線維化や器質化(多核巨細胞浸潤)の有無、差異を検討した。さらに、裏打ちのない広い動脈瘤頸部での内皮形成能の有無を検討した。臨床的には、動脈瘤塞栓率(VER)、内皮形成や再灌流の有無を血管造影により確認した。

4. 研究成果

【生物学的研究】4頭のブタ頸動脈に16個の動脈瘤を作成し、上記方法にあるように3群に分けてコイル塞栓したのちにブタを飼育した。3群で瘤のサイズと塞栓率に有意差はなく、飼育期間後の血管造影では16個全ての瘤が完全閉塞した。病理組織にてすべての瘤に内膜が形成された。F/B群ではP群に比較して有意に内膜が厚かった。(P=0.038)。

F/B 群ではB群に比して内膜が厚い傾向があったが、有意差はなかった。線維化はいずれの瘤においても線維化面積率に有意差はなかった。異物巨細胞を伴う炎症細胞浸潤面積率は F/B 群で P 群 (P=0.028)および B 群 (P=0.047)に比し 有意に多かった。63 日後の瘤の F/B 群で巨細胞の Fiber 貪食像が認められた。器質化面積率については 3 群に有意差はなかった。F/B 群では巨細胞浸潤が多かったため、Fibered コイルの塞栓効果は血栓形成促進と言われているが、今回の実験で少なくとも 35 日以降では Fibered コイルの塞栓効果は血栓ではなく異物巨細胞浸潤が主体である事が新たに分かった。慢性炎症は線維化を促進することが言われており、異物反応は炎症を遷延させるため瘤内の線維化を促進させる可能性がある。

【物理的研究】 血圧値 120 台/80 台で設定された循環モデルに造設された血管モデルに、大きさ 20 ミリで広頸の 2 個のモデル瘤 (瘤頸部での親血管角度が 120 度で頸部長 20 ミリが 1 個、120 度で 15 ミリが 1 個)を形成し、親血管を温存させペアコイル単独 (すべて Platinum ペアコイル GDC360° スタンダード 24 ミリ 2 個 22 ミリ 2 個 20 ミリ 2 個 18 ミリ 2 個 16 ミリ 2 個の計 10 個)で塞栓した。20 ミリ頸部長では直後に親血管内へのコイルループ逸脱があり親血管を完全閉塞させた。15 ミリ長では数時間後に数ミリのループ逸脱あるも親血管は温存され、1 週間の継続観察でも安定していた。

【臨床的介入】 2012 年 9 月から 2015 年 1 月まで、2 症例 13 個の腹部動脈瘤に対し、3D ペアコイル+PGLA コイル+Fibered コイルにて戦略的に塞栓された。平均 VER は 11.7% だった。観察期間中央値は 354 日。塞栓後の翌日、半年後、1 年後 (以降は 1 年ごとに 3 年まで) に再発の有無が確認された。技術的成功率は 76.9% (10/13)、臨床的成功率は 100% (13/13)、戦略的成功率 (臨床的 + 親動脈の開存) 90% (9/10) だった。全例で観察期間内にコイルコンパクションならびに再灌流

は認められなかった。

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)

[学会発表] (計 5 件)

Hiroki Okuda, Naoki Hirokawa, Yoko Usami, Masato Saito, Nana Natsume, Yuuki Fukushima, Toshio Gocho, Koichi Sakata. Starategic Embolization Combined with 3D, Bioactive, and Fibered Coils for Intra-Abdominal Aneurysms. 第 74 回日本医学放射線学会総会 2015 年 4 月 16 日 4 月 19 日パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜)

Yoko Usami, Naoki Hirokawa, Masato Saito, Hiroki Okuda, Koh-ichi Sakata, Tadashi Hasegawa. Histopathologic differences of experimental aneurysms treated with bare, fibered, and PGLA microcoils. 第 74 回日本医学放射線学会総会 2015 年 4 月 16 日 4 月 19 日パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜)

Hiroki Okuda, Naoki Hirokawa, Yoko Usami, Masato Saito, Nana Natsume, Yuuki Fukushima, Toshio Gocho, Koichi Sakata. Starategic Embolization Combined with 3D, Bioactive, and Fibered Coils for Intra-Abdominal Aneurysms. JSIR, ISIR & APCIO 2015, 2015 年 5 月 28 日 5 月 30 日シーガイアコンベンションセンター (宮城県・宮崎市)

Yoko Usami, Naoki Hirokawa, Masato Saito, Hiroki Okuda, Koh-ichi Sakata, Tadashi Hasegawa. Histopathologic differences of experimental aneurysms treated with bare, fibered, and PGLA microcoils. JSIR, ISIR & APCIO 2015, 2015 年 5 月 28 日 5 月 30 日シーガイアコンベンションセンター (宮城県・宮崎市)

奥田洋輝、廣川直樹、宇佐見陽子、齋藤正人、
夏目奈奈、福島悠希、後町俊夫、坂田耕一。
腹部動脈瘤に対するコイル塞栓術の成績-3
次元ならびにPGLAコイル、Fiberedコイルを
用いた塞栓- 第63回北海道血管造影
Interventional Radiology研究会 2015年2
月14日 北海道大学学術交流会館(北海道・
札幌市)

〔その他〕

ホームページ等 作成準備中

6. 研究組織

(1)研究代表者

廣川 直樹 (HIROKAWA Naoki)
札幌医科大学医学部・講師
研究者番号：30404718

(2)研究分担者

宇佐見陽子 (USAMI Yoko)
札幌医科大学医学部・研究員
研究者番号：20572530

齋藤正人 (SAITOH Masato)
札幌医科大学医学部・助教
研究者番号：70551109

奥田洋輝 (OKUDA Hiroki)
札幌医科大学医学部・研究員
研究者番号：40753140