

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：84404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670628

研究課題名(和文) 側枝血管の確実な血流維持を可能とする脳動脈治療用カバースtent開発における孔設計

研究課題名(英文) Pore design for the microporous covered stents to maintain blood flow in branching arteries after stenting

研究代表者

中山 泰秀 (Nakayama, Yasuhide)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：50250262

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ワイドネック巨大動脈瘤の治療は非常に困難である。バルーン拡張型stentをディップコートすることでポリウレタン薄膜を形成させ、拡張時にハニカム孔となるようにレーザー加工することでカバースtentを作製した。巨大ワイドネックの外弯側動脈瘤イヌモデルにおいて、ほぼ全ての動脈瘤はstent留置によって直後に塞栓効果が得られ、開口部は内皮細胞を含む内膜で完全に覆われた。また、分枝血管ウサギモデルにおいて、stentを二重に留置しても分枝血管の血流はほとんど変化なかった。孔のデザインによって優れた動脈瘤の塞栓性と分枝血管の開存性が両立することを本研究で確かめることができた。

研究成果の概要(英文)：The treatment of large wide-necked cerebral aneurysms is extremely difficult. The covered stents were prepared using balloon-expandable stents by dip-coating to completely cover their struts with polyurethane film and microprocessing to form the honeycomb pattern after expansion. In an the large, wide-necked, outer-sidewall aneurysm canine model, almost all parts of the aneurysms had embolized immediately after stenting, and histological examination at 2 months revealed neointimal formation with complete endothelialization at all stented segments and entirely organized aneurysms. In a perforating artery rabbit model, the lumbar arteries remained patent, with minimal change in the vascular flow pattern, even after placement of a second, overlapping stent. Excellent embolization performance of the designed microporous covered stents without disturbing branching flow was confirmed at the aneurysms in this pilot examination.

研究分野：医療機器工学

キーワード：stent 脳動脈瘤 血管内治療

1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤血管内治療の現状

脳動脈コイルを用いた頭蓋内動脈瘤の血管内治療の発達により、臨床上すばらしい治療成績が得られている。しかし、完全に塞栓させるためには1個数十万円ものコイルを数十個必要とする場合もあり、経済的に莫大な負担となる。また、コイルを用いた治療は、巨大あるいは開口部の広い動脈瘤の治療には本質的に適用が困難である。一方、パイプラインやシルクステントといった血流を親血管から遮るフローダイバーターデバイスが欧米において新たな治療の可能性が見出されている。我々が開発中のカバーステントと同様の作業原理で1個のデバイスで動脈瘤の開口部にフタをすることにより安全で経済的な治療が可能である。しかし、金属の内腔面の長期露出による血栓形成によって末梢塞栓や閉塞の危険性が指摘され、長期経過を注視する必要がある。

本邦発、世界初の脳動脈瘤治療用カバーステントの開発

低侵襲で確実に、しかも安価に、巨大脳動脈瘤まで容易に閉塞治療できる治療器具として微細多孔化カバーステントを提案している。1)マイクロレベルの孔をレーザー加工によって略一的に加工した 2)僅か 20 $\mu$ m 厚のポリウレタンカバー薄膜が、ステントストラットをサンドイッチ状に内包させることで 3)金属部の露出は全くない。カバー膜がスキャホールドとして有効機能するため血管内に 4)留置後早期に内膜皮膜される。過去には膜表面への抗血液凝固処理を検討したが、動物実験によって一切必要ないことも明らかにした。研究成果は Nurosurgery 誌を含む 10 数報の論文が掲載され、国際 IVR 学会で受賞、全国紙で紹介されるなど高い評価を得た。基本設計に関しては既に特許取得済である(特許番号 4325259、4395553)。本邦発、世界初の脳動脈瘤治療用デバイスとして実用化の要望は非常に強い。

2. 研究の目的

幅広い脳動脈瘤の治療を対象にできるため、口径 3~5mm までのバルーン拡張型をめざしている。孔径 50 $\mu$ m~300 $\mu$ m を有する多孔化薄膜を動脈瘤の開口部に留置することで、孔径に依存せず瘤内の流れエネルギーを 1/10 以下に大幅に減少でき、ほぼ直後に血栓閉塞できることを明らかにし、動物実験で実証した。

本研究は、側枝血管径より小さな孔径でも側枝血管の開存が可能との予想外に得られた新知見を元に、カバーステントにおける要素基盤となる孔設計の最終決定化に取り組む。側枝までを考慮したデバイスの安全設計は他に類を見ず、設計概念、新規性を含めてまさしく萌芽研究に相応しいと考える。

具体的には、1)拍動流回路を用いた可視化

実験によって、カバーフィルムに作製する孔の大きさ、形、面積の最適化を行う。2)カバーステントを試作し、頭蓋内で誘導できる柔軟性や拡張性など物性、操作性を EVE 回路などで評価する。3)兎の鎖骨下動脈に実験的動脈瘤を作製し、また、4)犬の頸部血管の形成によって頭蓋内模擬血管を作製し、経皮的なステント留置によって塞栓効果を調べる。

3. 研究の方法

イヌ動脈瘤モデルの作製

イヌ右側外頸静脈を採取し、それを部分的に切開した左右の総頸動脈壁に袋状に縫合することで実験的動脈瘤を作製した。さらに、脳血管形状を模した屈曲形状のアクリル製ケースを動脈瘤部位にはめ込み、動脈瘤モデルを作製した。動脈瘤サイズは、ネック径 4mm 以上、ドーム径 7mm 以上、又はドーム/ネック比が 2 未満であることを血管造影にて確認した。

カバーステントの留置

動脈瘤モデル作製 1 ヶ月以降に本品を血管内から瘤頸部に誘導し、バルーン拡張によって本カバーステントを留置した。

血管造影による母血管開存性

本カバーステント留置前後に血管造影検査を行い、ステントの末梢側と中枢側(断端からそれぞれ 5-10 mm)の 2 ヶ所について血管径を測定し、母血管の開存性を多段階で評価した。

動脈瘤モデル内の母血管開存スコア

母血管開存の程度	スコア
完全閉塞	1
母血管開存率 < 25%	2
25% < 母血管開存率 < 75%	3
75% < 母血管開存率	4

血管造影による動脈瘤内の血流抑制

本カバーステント留置操作において、目的部位に本品を留置した後の動脈瘤内の血流抑制を血管造影にて確認した。動脈瘤の面積は、留置前後の動脈瘤部の血管造影像を印刷し、動脈瘤の造影部を切り抜き、重量測定によって算出した。

動脈瘤モデル内の血流抑制スコア

母血管開存の程度	スコア
抑制なし	1
75% < 造影面積 < 95%	2
25% < 造影面積 < 75%	3
25% < 造影面積	4

ウサギの腹部大動脈への単一留置試験

大腿動脈よりシースを挿入し、本品を腰動脈として左右に分枝を出している腹部大動脈(留置部位)まで誘導し、本品の推奨拡張圧(4~6atm)までデリバリーバルーンカテ

ーテルを加圧して留置した。留置期間は1年間とした。

#### ウサギの腹部大動脈への重複留置試験

大腿動脈よりシースを挿入し、本品を腰動脈として左右に分枝を出している腹部大動脈(留置部位)まで誘導し、本品の推奨拡張圧(4~6atm)までデリバリーバルーンカテーテルを加圧して留置した。一つ目の本品の留置後、二つ目の本品を一つ目のステントと重なるように留置部位まで誘導し、推奨拡張圧(4~6atm)まで加圧して留置した。留置期間は1年間とした。

#### 4. 研究成果

本本品の留置前後及び1ヵ月後、3ヵ月後で母血管の血管径に変化はなく、全てにおいて母血管開存のスコアは4となり、開存性に問題はないと判断された。また、本品留置手技による血管障害性も認められなかった。

#### 血管造影による動脈瘤内の血流抑制

本カバードステントの留置前後及び1ヵ月後、3ヵ月後で全てにおいて動脈瘤内の血流の抑制が認められた。本品留置直後に造影された動脈瘤の面積は、1例で62%であったが、それ以外は50%以下であり、血流抑制スコアの平均値は3.17であった。直後での血流抑制効果は大きいと判断された。

また、本品留置の1ヵ月後の造影では、動脈瘤内の血流のほぼ完全な抑制が認められた。1例で21%(直後32%)の瘤が血管造影上で認められたが、それ以外は完全に動脈瘤の消失(0%)を認めた。血流抑制スコアの平均値は4.00であった。

3ヵ月後の造影においても、1例で15%の瘤の残存が血管造影上認められたが、それ以外は完全に動脈瘤の消失を維持した(平均2.5%)。血流抑制スコアの平均値は1ヵ月と同様に4.00であった。

本カバードステントの動脈瘤への留置によって、1ヵ月後にはほぼ全てで血栓形成され、3ヵ月後も維持されたことより動脈瘤再発の危険性は低いと考えられる。

#### 剖検

3ヵ月後の血管造影終了後に安楽死させて剖検を行った。全ての動脈瘤モデル内に生理食塩水を中枢側から注入すると、末梢側からの流れ出しが認められたことより、血管の開存を確認した。肉眼的観察によって炎症、破裂、感染は認められなかった。

#### ウサギの腹部大動脈への単一留置試験

左右に腰動脈の分枝血管が存在する腹部大動脈に本品を留置し、直後に血管造影検査にて開存性を確認した。腰動脈については左右別々に評価した。評価は、1)閉塞、2)留置前に比べて明らかに細い、3)留置前に比べてやや細い、4)留置前とほぼ同等、5)

留置前と変化なし、の5段階のスコアとした。

本品を留置した全例において腹部大動脈の血流変化は認められなかった(スコア平均;5)。また、腰動脈においても同様に全例で血流は確保されていたが、1例のみ、若干の血流の減少を認めた(スコア平均;4.86)。

以上より、本品の留置直後では母血管及び分枝血管の開存性には大きな影響はないと判断した。

留置1年後の血管造影を実施し、本品を留置した全例において腹部大動脈の血流変化は認められなかった。また、腰動脈においても同様に全例で血流は留置前と変化は全く認められなかった。以上より、本品の留置直後では母血管及び分枝血管の開存性には大きな影響はないと判断した。

血管造影後に安楽死させて剖検を実施した。全例肉眼的観察によって炎症、血管破裂、感染、カバードステント内腔面の血栓は認めず、腰動脈分枝部の開存を認めた。

#### ウサギの腹部大動脈への重複留置試験

単一留置試験と同様に腹部大動脈に本品を重複留置し、留置直後に血管造影検査にて腹部大動脈及び腰動脈の開存性を確認した。評価については単一留置試験と同様に5段階のスコアを用いた。

重複留置によってすべてにおいて腹部大動脈(スコア平均;5)および腰動脈(スコア平均;5)の血流変化は認められなかった。

以上より、本品の重複留置直後では母血管および分枝血管の開存性には大きな影響はないと判断した。

留置1年後に血管造影を実施し、全例において腹部大動脈(スコア平均;5)および腰動脈(スコア平均;5)の血流変化は認められなかった。よって、本品の留置において母血管および分枝血管の開存性には長期間に渡って影響はないと判断した。

その後安楽死させて剖検を行った。全例、肉眼的観察によって炎症、血管破裂、感染、カバードステント内腔面の血栓は認めず、腰動脈分枝部の開存を認めた。

#### 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3件)

- 1) 田地川 勉、中川雄太、紅林芳嘉、西 正吾、中山泰秀、脳動脈瘤治療用多孔化カバードステントの開発：薄膜留置による瘤塞栓性能の評価と微細孔形状の最適化  
日本機会学会論文集B編  
2013,79:992-1004. 査読有
- 2) Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Yoshida M, Yonetani H, Treatment of

rabbit carotid aneurysms by hybrid stents (microporous thin polyurethane-covered stents): Preparation of side-branches. J Biomat App 2014,28:1097-1104. 査読有 doi: 10.1177/0885328213498293.

- 3) Nishi S, Nakayama Y, Ichibashi-Ueda H, Yoshida M, Occlusion of canine aneurysms using microporous self-expanding stent grafts: Long-term follow-up. Clinical Neurology Neurosurgery 2014,122:34-41. 査読有 doi: 10.1016/j.clineuro.2014.04.013.

〔学会発表〕(計8件)

- 1) Nakayama Y, Satow T, Hamano E, Mizuno T, Funayama M, Iihara K, In vivo performance of microporous covered stents for treating cerebral aneurysms. European Society for Artificial Organs Conference 2013. 2013年9月11日～2013年9月14日、イギリス、グラスゴー
- 2) 中山泰秀、佐藤 徹、濱野栄佳、船山麻理菜、水野壮司、川尻英長、森脇健司、杉浦寿史、飯原弘二、脳動脈瘤治療用カバードステントの開発：動物実験モデルの作製  
日本人工臓器学会、2013年9月23日～2013年9月29日、パシフィコ横浜
- 3) 森脇健司、紅林芳嘉、花城卓也、田地川 勉、中山泰秀、脳動脈瘤治療用多孔化薄膜カバードステントの開発：瘤の幾何学的形状が瘤塞栓性能に及ぼす影響  
日本機会学会第26回バイオエンジニアリング講演会、2014年1月11日～2014年1月12日、仙台
- 4) 中山泰秀、佐藤 徹、濱野栄佳、船山麻理菜、林 正孝、石井大造、水野壮司、川尻英長、森脇健司、田中孝晴、杉浦寿史、内膜再生を促進する脳動脈瘤塞栓治療用カバードステントの開発：非臨床動物実験系の基準化  
第13回日本再生医療学会、2014年3月4日～2014年3月6日、京都国際会館
- 5) 日高 涼、森脇健司、田地川 勉、山本恭史、坂東 潔、中山泰秀、脳動脈瘤治療用カバードステントの開発：親血管の弯曲が瘤塞栓性能に及ぼす影響  
日本機会学会関西支部、2014年3月17日～2014年3月17日、大阪

- 6) Nakayama Y, Satow T, Hamano E, Mizuno T, Funayama M, Ishi D, Hayasgu M, Moriwaki T, Kawajiri H, Successful one-device-treatment of intracranial giant and/or wide neck aneurysms. 3 Essential in vivo experimental designs for pre-clinical evaluation. International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery, 2014年4月24日～2014年4月27日、France, Nice.
- 7) Satow T, Nakayama Y, Hamano E, Mizuno T, Funayama M, Ishii D, Hayashi M, Moriwaki T, Kawajiro H, Nishi S, Establishment of experimental animal models suitable for feasibility testing in the development of covered stent for intracranial aneurysms. ASNR 52nd Annual Meeting & The Foundation of the ASNR Symposium 2014, 2014年5月17日～2014年5月22日、Canada, Monreal.
- 8) Nakayama Y, Satow T, Hamano E, Funayama M, Mizuno T, Kawajiri H, Ishii D, Hayashi M, Tajikawa T, Successful preclinical study of microporous covered stents for intracranial aneurysms. American Heart Association Scientific Session 2014, 2014年11月16日～2014年11月18日、USA, Chicago.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 泰秀 (NAKAYAMA YASUhide)  
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長  
研究者番号：50250262

(2) 研究分担者

中山 敦好 (NAKAYAMA ATSUYOSHI)  
独立行政法人産業技術総合研究所・研究員  
研究者番号：10357676