

令和元年5月21日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10355

研究課題名(和文)大きく不定形な末梢領域動脈瘤に対する機能温存と無再発をめざす経済的塞栓術の開発

研究課題名(英文) Development of economical embolization aiming at functional preservation and no reperfusion for large and irregular-shaped peripheral aneurysms

研究代表者

廣川 直樹 (Hirokawa, Naoki)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30404718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は末梢動脈瘤に対する経済的で再発しないコイル塞栓術を開発した。末梢動脈瘤は大きく不定形が多い。動脈瘤は一般的にコイル塞栓術で治療されるが、根治的には多数のコイルが必要で医療財政を逼迫する。本研究では、少ないコイル数でも機能温存と再発防止を目的とした経済的コイル塞栓術の開発を目指して、各種コイルの生物学的効果、物理的強度、実際の臨床成績について検討した。無再発を導きうるコイルの種類と強度が生物学的および物理的に導かれ、30動脈瘤が実際に少数の当該コイルで塞栓された。0.5から3年の追跡期間で再発はなかった。本研究は末梢動脈瘤に対するコイル塞栓術の基本的概念を変えるかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

通常、コイル塞栓では再発を防ぐために多くコイルが使用される。また、コイル選択、塞栓方法、塞栓率は術者ごとに異なり、科学的根拠のあるものではない。本研究において、初めて生物学的、物理学的、臨床的に証明された新しい末梢動脈瘤コイル塞栓法が開発され、塞栓方法の基準点が形成された。

本研究で開発された「無再発・機能温存・経済的塞栓の並立を目指す末梢動脈瘤塞栓法」では、適応拡大や医療コストの低減化が見込める。さらに、手技のエンドポイントの明確化、手技時間の短縮化から被曝量を減少させ得る。また、再発回避の可能性が高まることから、治療後の観察間隔を短縮させ得る。

研究成果の概要(英文)： In this study, an economical and non-recurrent coil embolization for peripheral aneurysms was developed.

Peripheral aneurysms are often large and irregularly shaped. These are generally treated with coil embolization, however, many coils are required for preventing recurrence, and therefore, strained medical finance. In this study, for developing economical coil embolization aiming at functional preservation and recurrence prevention even with a small number of coils, we examined the biological effects, physical coil strength, and actual clinical results of various coils. The type and strength of the coil that could lead to relapse-free were biologically and physically derived, and 30 aneurysms were actually embolized with a small number of such coils. As a result, there was no recurrence in the 0.5 to 3 year follow-up period.

This study might change the basic concept of coil embolization for peripheral aneurysms.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：コイル塞栓 低塞栓率 生物学的効果 物理学的効果 臨床成績 経済的 無再発 機能温存

様式 C - 19 , F - 19 - 1 , Z - 19 , CK - 19 (共通)

1 . 研究開始当初の背景

腹部などの末梢領域動脈瘤において、低侵襲な Interventional Radiology (IVR) による手技が確立されたことから、コイル塞栓術が近年広く適応され、十分なコイル充填下での治療有効性は確立されている。しかし、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な場合やコイル圧縮が起こった場合に再発が起こる危険性や、関連側枝の塞栓回避困難による目的外梗塞が避けられず、やむなく目的外塞栓とするかコイル塞栓が適応外となり手術が選択される現状がある。さらに、末梢領域動脈瘤は不定形で大きいことが多くコイル塞栓の技術的煩雑さやコイル数過多による過剰経費の問題がある。また、多様な性質のコイルが多種存在し動脈瘤塞栓に最適なコイルがいまだ不明であり、末梢領域動脈瘤の標準的な塞栓方法がなく各人に治療方法が一任されている現状もある。そこで、上記5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末梢領域動脈瘤の適応を拡大し、安全かつ確実、経済的に治療するために、新しい発想の塞栓法を開発し標準化する必要性がある。

2 . 研究の目的

術者ごとに千差万別な末梢動脈瘤コイル塞栓方法を見直し、科学的根拠があり効果的かつ経済的で、末梢動脈瘤塞栓術の基準となるコイル塞栓法を開発する目的がある。すなわち、広頸で大きく不定形な末梢領域動脈瘤に対して、1. 母血管を温存することで目的外塞栓による臓器機能不全や、再発時や遠位動脈瘤の塞栓アプローチ制限を起こさず、2. コイル塞栓数が少なくても再発がない低コストのコイル塞栓術の開発を目指す研究である。このため、3 次元ベアコイル、PGLA コイルに Fibered コイルを併用した塞栓(戦略的塞栓)において、Fibered コイル併用の相加/相乗的な塞栓効果を、生物学的、物理学的、さらには臨床成績から解明することを目指す研究である。

3 . 研究の方法

【物理実験】Frame コイルの形状保持力を示す一つの指標として、コイルによる瘤壁へ向かう外向きの力がある(Radial Force: 以下 RF)。今回我々は、血管モデル(円柱・動脈瘤)に、コイルの材質、ピッチ、形状が同一であるが、素線径と1次径は異なる3種の3次元 bare coil, GDC coil(素線径:0.004inch, 1次径:0.015inch), TARGET XXL coil(同:0.003inch, 同:0.017inch), TARGET_XL(同:0.003inch, 同:0.014inch)をそれぞれ塞栓し(表1, 表2)、それぞれのRFを比較した。血管モデルでは、コイル塞栓後にデジタルフォースゲージを用いて壁に対する力学的負荷を段階的に測定し、コイルの種類別に比較した。血管径5mmの円柱状血管モデルでは、2次径が16mmのGDC, XXL, XLを、それぞれ塞栓長を一定にして塞栓し、0.1mm間隔の圧縮で反発力を比較した。また、flamingを想定した動脈瘤モデル(2cm径, 2cm頸長)では、同じ大きさで同じ本数のGDC, XXLの種類をそれぞれコイルングし、0.5mm間隔で圧縮し反発力を比較した。

【生物実験】platinum, fibered, bioactivecoilによる塞栓瘤の病理組織学的差異を検討した。全身麻酔下でブタ3頭合計12個の人工瘤を両側頸動脈に作成し、P群 platinum(n=2), B群 bioactive(n=2), FP群 fibered + platinum(n=4), FB群 fibered + bioactive(n=4)に振り分けてcoil塞栓を行った。63日後に血管造影を施行し、瘤組織をブロックで摘出。瘤中央部の断面でプレパラートを作成し、HE染色で病理組織学的評価を行った。血管造影所見として、塞栓率(%), 塞栓効果(Raymond scale: 完全塞栓, 頸部残存, 瘤内残存), 母血管への逸脱coilループ数を判定し、何れの群でも差異はなかった。組織学的には、内膜厚, 瘤内の線維化, 肉芽組織, 異物巨細胞浸潤, ほか特記初見を面積率で測定し、4群(P, B, FP, FB)で比較した。

【臨床的アプローチ】実際にヒト腹部動脈瘤に3Dベアコイル, PGLAコイル, Fiberedコイルの3種で塞栓率を低めて戦略的塞栓を行った。内皮形成の確認と瘤内灌流遮断が長期的に継続しているかを血管造影により半年後, 1年後, 2年後, 3年後に確認した。

4 . 研究成果

H29年度の物理実験において、血管モデルで均一塞栓が担保された場合には、計算上で言われてきたRFは素線径が太く1次系が細いほど強いことが実証された(図1)。動脈瘤モデルでも1, 2, 3, 4本の塞栓では低圧縮(瘤辺縁の反発力)では同様の結果を示した一方で、高圧縮率(瘤辺縁よりも中の反発力)ではXXLがGDCより強くなる逆転現象が起こり、素線径, 1次径とRFの関係に矛盾が生じ、動脈瘤モデルではGDCは外向きに、XXLでは内向きに塞栓され、コイルの剛性別で瘤内塞栓に異なる方向性があることが示唆された。(H29年度)

さらなる実証のため、H30年度にXLでの検討を加えた。均一塞栓が担保された血管モデルでの低圧縮(血管辺縁の反発力)では、XLの反発力は素線径が同様であるXXLと同等の0付近である一方で、素線径がより太いGDCは2つより高値を示した(図2)。これは、XL, XXLともに内向きに塞栓されることが示唆されると同時に、RFとして強く影響するのは、1次径より素線径であることが判明した。高圧縮(血管の中部分での反発力)ではXLはXXLより常に高反発だった。これは素線径が同じ場合に1次径が細い方が中心部分での反発力が高いことを示した。また、血管モデルでは高圧縮でもXXLではGDCを逆転することはなかったが、XLはある圧縮強度においてGDCより上回り逆転した。中心部分の反発力は太い素線径(GDC:0.004inch, XL:0.003inch)の要素よりも細い1次径(GDC:0.015inch, XL:0.014inch)の影響が大きくなることが示唆された。

図3にあるように、動脈瘤モデル(使用コイルは表2)でも塞栓不均一性を排除する目的で、H29年度よりも多くのGDCとXXLの各5,6,7本の塞栓においては、低圧縮(瘤辺縁の反発力)では常にGDCの方がXXLより強く、圧縮度を高めても(瘤中心部方向)反発力の逆転現象は起きずに、常にGDCがXXLを上回った。前年度(H29年度)の4本までの検討では、逆転現象が起きたことと合わせると、動脈瘤モデルにおいても、血管モデル同様に塞栓均一性が担保された場合には、素線径が太く1次径が小さいコイルのRFが強いことが判明した(図1)。4本までの塞栓では、コイル塞栓数が少ないほど圧縮度が低い方向でXXLがGDCを上回る逆転現象が起きた。すなわち、GDCのような外向きのコイルでもコイル数が少ない場合には、RFは力が分散され弱くなるため、RF担保のためには外向きコイル数を多くすることが重要であることが判明した。6,7本の塞栓において体積補正をしない場合には、コイルが長いXXLが体積を稼ぐが、低圧縮ではGDCが強く、高圧縮でもGDCとほぼ同じ反発力で逆転することはなかった。つまり、辺縁部も中心部も反発力としてもGDCがXXLより上回った。(H30年度)

表1. 血管モデルにおけるコイルの種類とスペック

コイルの種類	コイル長 (cm)	コイル素線径 (inch)	コイル1次径 (inch)	コイル2次径 (mm)
GDC18 360	40	0.004	0.015	16
Target XL 360	50	0.003	0.014	16
Target XXL 360	50	0.003	0.017	16

図1. ラジアルフォース(瘤壁への外向きの力)にかかわるコイルの特性

コイルの一次径と素線径が異なるが、材質・形状・コイルピッチが同様の2種類の3次元コイルの比較では、素線径が太く一次径の小さなコイルが外向きの力が強いことが実証された(コイル長を加味した体積補正済み)。

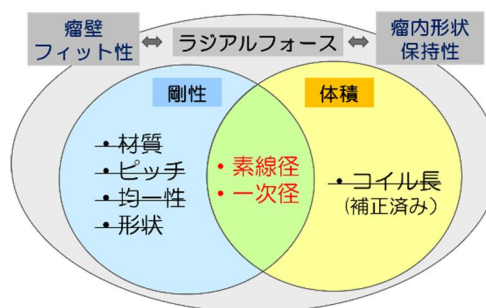


図2. 母血管モデルにおける各種コイルとRadial Forceの関係

・低圧縮(血管辺縁の反発力)では、素線径が同様のXL, XXLの反発力は0付近である一方で、素線径がより太いGDCはXL, XXLより高値を示した。これは、XL, XXLともに内向きに塞栓されることを示唆すると同時に、RFとして強く影響するのは、1次径より素線径であることが判明した。
 ・高圧縮(血管の中部分での反発力)ではXLはXXLより常に高反発だった。これは素線径が同じ場合に1次径が細かい方が中心部分での反発力が高いことを示す。

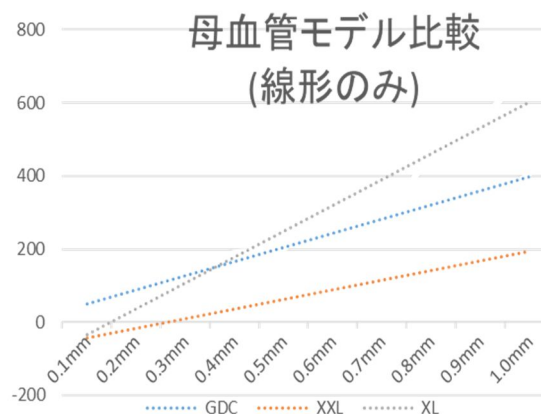
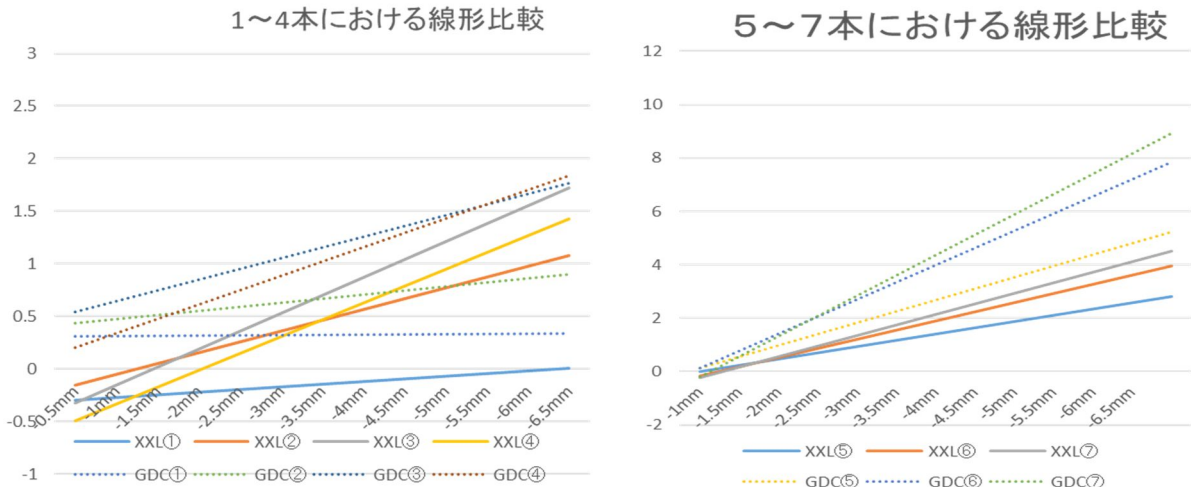


表2. 動脈瘤モデルにおける使用コイル:

塞栓は24mmから開始し、同径もしくは段階的に2mmずつ2次径を下げた塞栓

使用コイル	2次径	長さ	VER	体積 (m3)	使用コイル	2次径	長さ	VER	体積 (m3)
GDC18 360	24	40	1.1	45.58	Target XXL	24	50	1.73	73.18
GDC18 360	24	40	1.1	45.58	Target XXL	24	50	1.73	73.18
GDC18 360	22	40	1.1	45.58	Target XXL	22	50	1.73	73.18
GDC18 360	22	40	1.1	45.58	Target XXL	22	50	1.73	73.18
GDC18 360	20	33	0.9	37.7	Target XXL	20	50	1.73	73.18
GDC18 360	20	33	0.9	37.7	Target XXL	20	50	1.73	73.18
GDC18 360	18	40	1.1	45.58	Target XXL	18	50	1.73	73.18

図3. 動脈瘤モデルにおける GDC, XXL コイル種別の塞栓数と Radial Force の関係



4本までの塞栓では、コイル塞栓数が少ないほど圧縮度が低い方向で XXL が GDC を上回る逆転現象が起きた。すなわち、GDC のような外向きのコイルでも、塞栓数が少ない場合には、RF は分散され弱くなることを示す。RF 担保のためには、GDC などの外向きのコイルの場合でも、塞栓数を多くする必要がある。

5, 6, 7本の塞栓においては、低圧縮(瘤辺縁の反発力)では常に GDC の方が XXL より強く、圧縮度を高めても(瘤中心部方向)反発力の逆転現象は起きずに、常に GDC が XXL を上回った。血管モデル同様に、塞栓が均一な場合には、素線径が太く1次径が小さいコイルの RF が強いことが判明した。

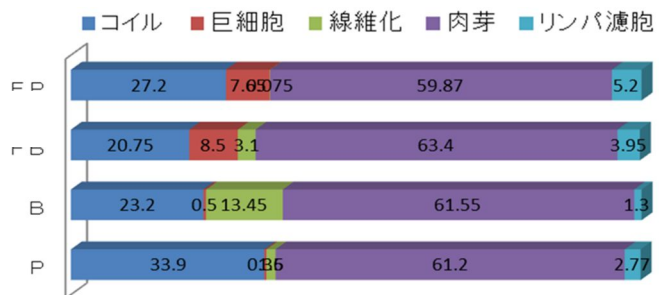
以上の結果から、Frame コイルとして、素線径が太く1次径が細いコイル(外向きコイル)が適している。外向きコイルの RF 担保には複数本コイルが必要である。素線径が細く1次径が大きくなると内向きの塞栓となる(内向きコイル)。内向きコイルの中心部の反発力は太い素線径よりも細い1次径に規定される。内向きコイルでの RF 担保のためには、塞栓率を高めることが必要である。複数本外向きコイルと高塞栓率内向きコイルでは高圧縮でも反発力に変わりはない。(H29, 30年度)

実臨床において、高いコイル塞栓率を目指すために、塞栓方向として外向きではなく、内向きのコイルが多用されている。塞栓の最初から最後まで内向き方向のコイルで塞栓することは、本研究結果の物理学的観点から疑問視されるべきである。内向き方向の塞栓コイルはその名の通り、Filling 用として外向き用コイルのバックアップ的役割として捉え直す必要がある。内向き方向のコイルで RF を高めるためには、塞栓率を高めること(均一性を担保すること)が唯一の方法である以上、医療経済上の不利益となろう。

【生物実験】血管造影所見として、塞栓率(%)、塞栓効果には何れの群でも差異はなかった。組織学的には、内膜厚、瘤内の線維化、肉芽組織、異物巨細胞浸潤、非器質化血栓を面積率で測定し、4群(P, B, FP, FB)で比較した。各群の病理組織学的組成: 内膜厚は4群に差なし、bioactive 混合群で線維化が有意に多い、fibered 混合群で有意に巨細胞が多い、platinum 群でコイル成分が多い、何れも非器質化血栓は認められなかった(図4)。各種 coil の意義として、bioactive coil は創傷治癒促進させ、Fibered coil は異物肉芽腫となり瘤内で土台として物理学的強度を上げる可能性が示唆された。以上より、platinum, fibered, bioactive の各種 coil による塞栓瘤に病理組織学的差異が判明し、bioactive coil の線維化、fibered coil の異物反応など、瘤内病理組織像を認識する事が瘤の治癒過程や塞栓効果の理解を助け coil 選択の一助となる可能性を言い得た。

図4. 各群の組織病理学的組成

Bioactive コイルは線維化をより惹起させ、Fibered コイルは早い炎症フェーズである異物反応を促進し、コイル以外の占拠物として一役を担っている



P: Platinum coil (Bare coil), B: Bioactive coil, F: Fibered coil, FP: Fibered + Platinum, FB: Fibered + Bioactive

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Usami Y, Hirokawa N, Saitoh M, Okuda H, Someya M, Hasegawa T, Takakuwa Y, Sakata K. Histopathological differences of experimental aneurysms treated with bare platinum, fibered, and bioactive coils. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2018 Aug 16:1-6.

〔学会発表〕(計 4 件)

Okuda H, Hirokawa N, et al. Investigation of radial force by 3D bare coil in blood vessel model. JSIR & ISIR 2018. May 31- June 2, 2018. Grand Nikko Tokyo Daiba.

宇佐見 陽子、廣川 直樹、齊藤 正人、奥田 洋輝、大谷 緋美、坂田 耕一、長谷川 匡. ベアコイル, Fibered コイル, PGLA コイルを用いた塞栓瘤における病理組織学的差異. 第 69 回 北海道血管造影 Interventional Radiology 研究会. 2018 年

廣川 直樹. 腹部コイル塞栓術における塞栓効果とコストの両立を目指す 新たなエンドポイントの追求 (招待講演) 第 46 回 IVR 学会総会. 2017 年 5 月 18 日-5 月 20 日, 岡山コンベンションセンター(岡山県・岡山市)

奥田 洋輝、廣川 直樹、宇佐見 陽子、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 46 回 IVR 学会総会. 2017 年 5 月 18 日-5 月 20 日, 岡山コンベンションセンター(岡山県・岡山市)

〔図書〕(計 0 件)

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 作成準備中

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：宇佐見 陽子

ローマ字氏名：USAMI YOUKO

所属研究機関名：札幌医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 20572530

研究分担者氏名：奥田 洋輝

ローマ字氏名：OKUDA HIROKI

所属研究機関名：札幌医科大学

部局名：医学部

職名：研究員

研究者番号(8桁): 40753140

研究分担者氏名：齊藤 正人

ローマ字氏名：SAITOH MASATO

所属研究機関名：札幌医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 70551109

研究分担者氏名：小塚 陽介

ローマ字氏名：KODUKA YOHSUKE

所属研究機関名：札幌医科大学

部局名：医学部

職名：研究員

研究者番号(8桁): 50808160

研究分担者氏名：大谷 緋美

ローマ字氏名：OHTANI AKEMI

所属研究機関名：札幌医科大学

部局名：医学部

職名：研究員

研究者番号(8桁): 10808158

(2)研究協力者

研究協力者氏名：野口 朋紀

ローマ字氏名：NOGUCHI TOMOKI

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。