

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：82601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2021
課題番号：17K01444
研究課題名(和文)革新的脳血管治療デバイス：フローダイバーターの省資源非臨床評価システムの構築

研究課題名(英文)Development of efficient nonclinical evaluation system for innovative medical equipment flow diverter

研究代表者
岡本 吉弘 (OKAMOTO, YOSHIHIRO)

国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部・室長

研究者番号：40776027
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：フローダイバーター留置時形状について評価し、留置前後における血管形状の変化は僅かであることが判明した。留置後形状を予測することを目的としていたが、デバイスが入手困難なこともあり、目的を血管内デバイス使用時の血管への圧力負荷を評価することとした。バルーンカテーテルの拡張時におけるセミコンプライアントバルーンとコンプライアントバルーンの基本特性を評価し、今まで把握されていなかった、バルーン内圧と血管へかかる圧力の関係を測定する評価系を構築し、特性の違いを明らかにすることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内治療用のデバイスの血管内での留置、使用時における血管形状の変形および血管へかかる圧力負荷について評価を実施した。バルーンカテーテルから血管へかかる圧力負荷については、今までの研究では、血管へかかる圧力負荷を正確に評価されたものは少なく、バルーン内圧と血管への圧力を定量的に評価することに成功した。バルーン内圧と拡張血管径の関係からバルーンから血管へかかる圧力負荷を把握することが可能となり、今後、圧力負荷と血管損傷等の関係が明らかになれば、バルーンカテーテルの種類、サイズ選択等の適正選択に貢献し、臨床成績の向上に役立つはずである。

研究成果の概要(英文)：The shape of the flow diverters when implanted was evaluated, and it was found that the change in vessel shape before and after implantation was minimal. The objective was to predict post-implantation shape, but due to the difficulty of obtaining the device, the objective was changed to evaluating the pressure load on the vessel when the intravascular device is used.

The basic characteristics of semi-compliant and compliant balloons during balloon catheter dilation were evaluated.

We constructed an evaluation system to measure the relationship between the internal pressure of the balloon and the pressure applied to the blood vessel, and succeeded in clarifying the relationship between the internal pressure of the balloon and the pressure applied to the blood vessel, which had not been understood until now.

研究分野：医工学

キーワード：血管 スtent バルーンカテーテル 圧力

1. 研究開始当初の背景

フローダイバーターは革新的概念に基づく脳動脈瘤の新しい治療デバイスであり、金属線材を緻密格子状に編み込んだ管様構造となっている。これを母血管内に永久留置することで、動脈瘤のネックを覆いつつ動脈瘤内の血行動態を変化させて血栓化を惹起し、新生内膜による血管修復と再構築をもたらそうとする治療がなされる。数あるフローダイバーターの中で、Pipeline は 2015 年に本邦初のフローダイバーターとして承認された。脳動脈に対する革新的治療機器としてその効果が期待されたものの、国内臨床試験の 22 例中 16 例 (72.1%) において『機器の留置又は展開困難』による術中の不具合が報告されている。

フローダイバーターに代表される革新的な医療機器において、市販前に全てのリスクを排除することは難しい。革新的な医療機器は、承認段階にて特性や使用法に関する情報が不足しており、評価項目の設定が困難である。治験における症例数の少なさから様々な状況下でのデバイスの特性が十分に提供されないまま使用されており、初期成績が低い＝ラーニングカーブが大きいという問題がある。入手困難で症例数が限定的であるという現状を変えることは容易ではない。すなわち、この現状を受容した上で機器の性能や使用法を評価する系が必要である。もし、臨床現場より提起された機器の特性や手技に関する疑問に対して、機器の適応の範囲と限界を示すための非臨床的評価・検証系があれば、より有効かつ安全な医療を提供できる。

血管ステントの非臨床評価系としては、申請者の開発した硬さを模擬した頸動脈狭窄血管模型 (岡本吉弘他. 医工学治療. 2011;23:197) や分担研究者である太田らが開発した血管模型 (Chang-Ho Yu et al. Technology and Healthcare, 2015;23:301) 等がある。しかし、これらは血管単体としての模型である。脳組織中に埋没する脳血管などでは、留置後の FD 形状は血管のみならず周囲の脳組織との力学的相互作用下で決定される。また、留置対象となる血管に対し、適切なフローダイバーターのサイズを選択するための手法に関する研究 (Shapiro et al. Am J Neuroradiol. 2014;35:727) はあるが、直線的な血管模型を使用しており、硬さや不具合の生じやすい湾曲などは考慮されていない。

2. 研究の目的

(1) 血管内治療デバイスとしてフローダイバーターをターゲットとして、数少ない臨床症例データと入手困難な評価用デバイスという限られた臨床・工学的資源を最大限に効率利用することで、デバイスの特性や適応範囲を評価可能とする省資源非臨床評価システムを構築するため、フローダイバーターの留置時形状とフローダイバーター留置前後での血管形状の変化を評価する。

(2) フローダイバーター留置時に血管形状が直線化された場合の、脳動脈瘤内の血液の流れの変化を血流解析にて評価する。

(3) 脳血管および周囲組織の材料力学的特性を模擬した高分子材料製の生体外脳血管モデルを作製し、フローダイバーター等デバイスを実際に留置して、各デバイスの効果や性能を評価する。

(4) 血管内治療デバイスから生体組織への負荷圧力を評価するための評価系を構築し、デバイスから血管が受ける圧力を定量的に評価する。

3. 研究の方法

(1) フローダイバーターの留置後形状を透視画像より確認すると共に留置前後の血管形状変化を確認するために、留置前後のそれぞれの血管の 3 次元形状を再構築し、画像を重ねてその変形度合いを確認した。

(2) 模擬的な動脈瘤を含むモデル血管形状を構築し、血流解析により動脈瘤内の血流と血管形状変化の影響を検討した。

(3) 柔軟性を有する血管モデルを作製するため、PVA 材料を使用可能な 3 次元プリンターを開発しモデル血管の作製方法を検討した。

(4) 万能試験機に設置した上下分割された円筒管状の治具内でバルーンを段階的に拡張し、その際、バルーン内圧と、治具に加わった荷重をロードセルにより計測しバルーン接触部面積より血管への負荷を平均圧力として算出した。バルーン内圧は流体用圧力センサーを用いて計測した。

4. 研究成果

(1) フローダイバーター留置後のフローダイバーターの長さや血管内腔径を測定した結果、留

置後のフローダイバーターの長さは血管径(フローダイバーターの径)に依存することが確認された。フローダイバーター留置後の血管径の変化の予測が難しい症例においては、フローダイバーターの留置後の長さを予測することは難しいことが判明した。また、フローダイバーター留置前後の血管形状の変化を確認したところ、透視画像上の形状変化は乏しかった。図1に示す様に、留置前後の血管の3次元形状を再構築し、画像を重ねてその変形具合を確認したところ、留置部位における形状変化はほとんど無いことが判明した。フローダイバーターの適応部位である内頸動脈の錐体部から床上部は、周囲に骨が多く血管形状が変形し難い箇所であることが影響していると考えられた。

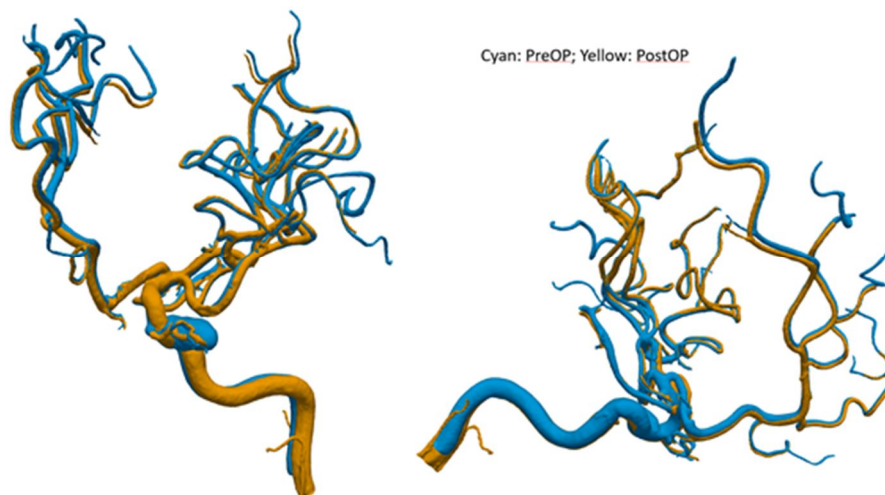


図1 フローダイバーター留置前後の血管形状の変化(留置前:青, 留置後:茶)
同一症例における違う角度からの画像

(2) 模擬的な動脈瘤を含む血管形状を構築し、血流解析により血管形状変化の影響を検討した。血管と動脈瘤の位置の関係、屈曲度合の違いについて評価し、血管と動脈瘤の接触面積が少ない場合は、血管が直線化した場合においても、瘤内の血流の変化が少なかった。反対に、血管全体が膨らみ紡錘状となる動脈瘤等、血管と動脈瘤の接触面積が大きい場合において、血管が直線化した際の動脈瘤内の血流変化が大きいことが示唆された(図2)。

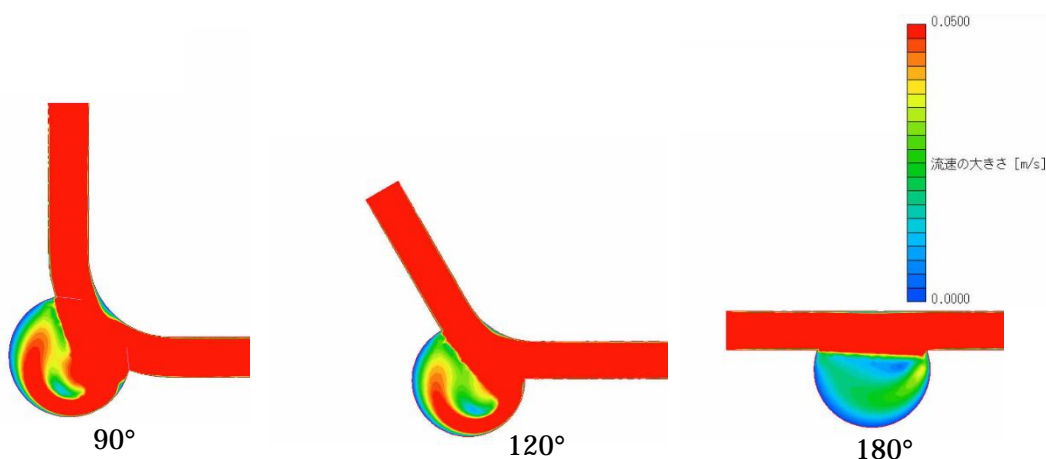


図2 血管形状が直線化された場合の瘤内の流速解析

(3) 血管モデルの血管壁厚みや屈曲角度について、作製対応可能な範囲を確認し、血管長100mm、内腔血管径5mm、血管壁厚2mm、屈曲角度が90°までは作製が可能であることを確認した。また、使用する樹脂の硬さ、積層厚み、スピード等の条件について検討し、屈曲角度や積層厚みの条件により、血管壁部に空隙ができない条件の最適化を実施した。

(4) バルーンカテーテルから血管にかかる圧力特性を定量的に評価が可能な評価系を構築した。バルーンカテーテルとして、特性の異なるセミコンプライアントバルーンとコンプライアントバルーンの2種類における、バルーンから血管にかかる圧力特性の評価を実施した。具体的には、血管径、バルーン内圧、バルーンから模擬血管にかかる圧力の関係性を評価した。コンプライ

アントバルーンの臨床使用時におけるバルーン内圧は、セミコンプライアントバルーンと比較すると小さく、使用領域の血管径における血管へかかる圧力は総じて小さい傾向を示した。どちらのバルーンにおいても、バルーン内圧に対して、無負荷で拡張させた場合の径（コンプライアンスチャートの径）と実際に拡張した径との差が大きいほど血管にかかる圧力は高くなることを明らかにし、その血管にかかる圧力の最大値はバルーン内圧と等しい圧力がかかることを確認した。また、小型フィルムセンサーを模擬血管モデルへ設置し、局所的な圧力の評価方法を検討した。セミコンプライアントバルーンの評価にて負荷する圧力範囲 0~20atm での測定が可能か確認し、全範囲を同じセンサーで測定することは、センサーの特性上難しいことが明らかになった。他にもセンサー全面を圧縮しない部分不可時の特性を確認し、どのような測定時にフィルムセンサーを有効に活用することができるか確認し、センサーの使用範囲として 0~5atm 程度で使用し、測定の前後で校正を実施することにより評価に活用することが可能となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Moriwaki Takeshi, Okamoto Yoshihiro, Yamaga Hiroo, Fujisaki Kazuhiro, Uematsu Miyuki, Sakoda Hideyuki, Haishima Yuji	4. 巻 16
2. 論文標題 In Vitro Measurement of Contact Pressure Applied to a Model Vessel Wall during Balloon Dilation by Using a Film-Type Sensor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 192 ~ 197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5797/jnet.oa.2021-0068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岡本吉弘，森脇健司，植松美幸，迫田秀行，配島由二
2. 発表標題 バルーンカテーテルから血管が受ける圧力に関する基礎的検討
3. 学会等名 第59回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi MORIWAKI, Yoshihiro OKAMOTO, Kazuhiro FUJISAKI, Hiroo YAMAGA
2. 発表標題 Quantitative Evaluation of Contact Pressure during Balloon Catheter Dilation by Using a Flexible Film Sensor
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本吉弘，森脇健司，山家弘雄，植松美幸，迫田秀行，配島由二
2. 発表標題 バルーンカテーテルから血管が受ける接触圧力に関する実験的検証
3. 学会等名 第36回日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森脇健司, 岡本吉弘, 藤崎和弘
2. 発表標題 バルーンカテーテル拡張時に血管モデル内壁に作用する接触圧力の計測：血管壁の弾性率の影響
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Simon Tupin, Shin-Ichiro Sugiyama, Kaihong Yu, Yasutomo Shimizu, Takanobu Yagi, Yoshihiro Okamoto, Yasushi Matsumoto, Makoto Ohta
2. 発表標題 Pre-operative FD deployment experiment using a PVA-H model
3. 学会等名 34th Annual Meeting of The Japanese Society for Neuroendovascular Therapy (JSNET)
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中村 匡徳 (NAKAMURA MASANORI) (20448046)	名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・教授 (13903)	
研究分担者	太田 信 (OHTA MAKOTO) (20400418)	東北大学・流体科学研究所・教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------