

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10897

研究課題名(和文) 磁気共鳴画像支援により受動的誘導可能な機材開発の基礎的研究

研究課題名(英文) Basic research on the development of magnetic resonance imaging guided passive catheterization

研究代表者

藤田 敦史 (Fujita, Atsushi)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60379360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：放射線被曝のない低侵襲治療を実現するために、磁気共鳴画像による誘導によりカテーテルを病変部位に到達させるための基礎的研究を行った。磁気共鳴画像によりマイクロコイルを装着した特殊カテーテルをX線透視を使用せずに目的血管に誘導するための至適撮像条件を調整し、コイルの熱発生に関する検討を行い、血管ファントムによる誘導実験を行った。我々の研究により、血管内治療に使用するカテーテルをリアルタイムに可視化追跡でき、カテーテルによる病変治療を安全に行うことが出来る可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の研究により血管内治療を行うには不可避であった被曝を減らすことが出来る可能性を示すことができ、今後の低侵襲治療の広がりにも貢献できる可能性を示した。これまで大血管に限ってなされて来た研究分野をより細かい血管である中枢神経系の治療にまで広げたという意義は大きい。また、磁気共鳴画像による高速撮影の研究開発は、血管内治療時におけるX線透視画像の代用となるだけでなく、通常の診断撮影においても検査時間の短縮という点で医療に貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：In order to realize the minimally invasive neurointervention without radiation exposure, we conducted a basic study of a passive catheterization by magnetic resonance imaging (MRI). We studied optimal imaging protocols of MRI for visualized and guide a special catheter equipped with a microcoil at tip to the target blood vessel without using fluoroscopy and evaluated the heat generation of the coil. The heat generation of the catheter could be minimized by using the gradient echo sequence with acceptable contrast-noise ratio. Our study showed that specially designed catheters could be visualized and tracked in real time and treatment with catheters could be safely performed.

研究分野：脳神経外科

キーワード：磁気共鳴画像 低侵襲治療 カテーテル治療

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医療に対する患者側からの低侵襲治療の要望が大きくなってきている現代の医療情勢において「切らずに治す」カテーテルによる経皮的血管内治療外科に対する期待は大きくなりつつある。この一見すると「理想の」治療であるかに見える血管内外科であるが、観血的手術との根本的な違いは血管内にカテーテル等の治療器具を体外からの遠隔操作で誘導するためには、X線透視画像が必須となることである。よって低侵襲治療という利点が強調される一方で、患者及び医療従事者への医療被曝の増加という矛盾も生じている。

このような状況下では、「無被曝環境下」での血管内外科は「真の」低侵襲治療となりうる可能性があり、実現の可能性が模索されてきた。本邦の磁気共鳴装置 (Magnetic resonance imaging; MRI) の導入台数は対人口比では世界で類を見ない高い普及率を誇っており、MRIによる治療器具誘導を用いた無被曝環境下での血管外科が実現すれば X線被曝を減らすことの出来る理想の方法として期待されるのは当然である。

MRI 検査は時間が掛かると思われてきたが、最近のハード面の進歩により高い傾斜磁場を掛けることが可能になったグラジエントエコー法に代表される高速撮影技術は X線透視画像に匹敵するリアルタイムに近い撮影を行うことが可能となってきた。現在では汎用臨床機器でも、4-10 フレーム/秒という透視撮影に匹敵する連続撮影が可能となり、MRI 誘導下の血管外科が現実味を帯びてきた。グラジエントエコー法を用いた撮影方法はリアルタイム撮影が要求される針生検等での研究蓄積により、fully refocused steady-state free precession (SSFP) という T2 値に依存した間欠的透視撮影が有用で、特に針生検に用いられる道具と同じような比較的太いカテーテル (3mm 前後) は間欠的に可視化することが可能となりつつある。海外の報告では、豚を用いた動物実験による大血管へのステント誘導 (Wacker FK et al. Acad Radiol 12:1085-1088) や、豚の ASD モデルに対する心房内カテーテル誘導 (Schalla SS et al. Circulation 108:1865-1870) 等の報告があるが、対象としている血管は全て中、大動脈であり、使用するカテーテル等の機材も 6-7Fr (2-2.34mm) の太さの報告のみであり、いまだ臨床応用には至っていない。

中枢神経系を栄養する血管は最も心臓側の太い総頸動脈でも 10mm 程度であり、頭蓋内内頸動脈は 5mm 未満であるため、中枢神経系を対象とした血管内治療外科では使用する機材もこれに伴って細径となる。MRI 透視画像での対象血管の血管描出の困難性及びカテーテルガイドワイヤー等の機材の描出の難しさから、現在まで実験結果を含めての報告は皆無である。このような状況下において、MRI 誘導下での細血管をも対象とした血管内治療外科の実現を目指して、脳血管に使用し得る細径のデバイスを開発し、X線透視に匹敵するリアルタイム MRI 透視画像の確立が最も先行すべき課題であるとの認識のもとで、我々は脳血管の治療に使用可能な細径カテーテル等のデバイスを放射線透視と同等な描出力まで高める研究を行ってきた (基盤研究 C 平成 24-27 年: 被曝のない血管内治療外科の確立に関する研究)。しかし、体幹、四肢と異なり、非常に細径である脳血管に用いる機材の特性からその描出能力にも限界があることも同時に示した。既存のカテーテルを描出するという先行研究を基礎として、カテーテル先端に装着されたマイクロコイルが発生する磁場を利用してカテーテルを受動的に誘導することができることが可能であると予測された。この特性が MRI 支援血管内外科の実現に役立つと考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

広く普及している MRI を用いてカテーテルや治療機材を病変部まで誘導することが可能となれば、放射線被曝が皆無となる環境下での治療が可能となり、理想の低侵襲治療が可能となる。近年の目覚ましい MRI 性能の向上により、非常に短い時間で撮像可能なシーケンスが出現していることから、我々は脳血管の治療に使用する細径カテーテル等のデバイスを放射線透視と同等な描出力まで高める研究を行ってきた (基盤研究 C 平成 24-27 年: 被曝のない血管内治療外科の確立に関する研究)。本研究では、MRI の特性である磁場を利用して受動的に治療機材を誘導することを目的として、カテーテル誘導装置の開発を行い、臨床応用の可能性を探究することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究で開発するカテーテルは、先端に装着するマイクロコイルに微弱電流を流すことで、MRI の磁場を利用して、カテーテル先端を受動的に変形、誘導することを目的とした。このようなカテーテルは既存の製品が存在しないため、本研究の初年度をその開発期間に当てた。臨床で通常用いられる先端部 2.3 フレンチ (Fr) のマイクロカテーテルを使用し、このカテーテルの先端に微細な (0.0015 インチ前後) の微細な銅線を密に巻くことでマイクロコイルを形成した。マイクロコイルの巻数に関しては、複数のマイクロカテーテルを用意することで 30-50 ターンのいくつかのカテーテルを作成した。マイクロコイルからの誘導線は理想的にはカテーテル壁に埋没させることが理想的であるが、今回の研究では技術的に難しい事も考慮して誘導線はカテーテル内腔を通して、マイクロカテーテル手元部まで延長して使用した。カテーテル内腔に通すことが可能な絶縁した 0.005 インチの二本の銅線を先端からマイクロカテーテル手元部まで接続し、手元部の誘導線をパワーボックスに接続して 10mA から 700mA 程度までの電流を流すことで磁場を発生させた。この状態では、通常ガイドワイヤーを挿入するマイクロカテーテル内腔が絶縁された銅線で塞がれ、血管内治療で用いられるマイクロガイドワイヤーの挿入が不可能と

なる。しかしながら、本研究はMRIの磁場を用いてカテーテルを受動的に誘導することを目標としており、カテーテルを誘導するという意味ではこれまでのマイクロガイドワイヤーの役割も担うことが予測された。初年度には開発したカテーテルの誘導性の検討に先行して視認性に関する検討を追加した。先行研究で導入した拍動血管モデルファントム(持続灌流型)を用い、1.5TMRI装置を用いてマイクロカテーテル描出能の検討を行った。本研究に使用するファントムは灌流液を用いて流血中のカテーテル描出を疑似モデル化することが可能であり、先行研究で使用した生理食塩水灌流を用いてSNR(信号雑音比)、CNR(造影雑音比)を算出し、カテーテル描出に最適な電流の検討を行った。追尾に用いるリアルタイム撮影は、先行研究で開発してきたfully refocused steady-state free precession (SSFP)撮影を用いた。次年度はマイクロコイル装着マイクロカテーテルの受動的誘導に際する熱発生への検討を計画した。本研究で使用するカテーテルは、先端に装着したマイクロコイルに微細電流を流すことで磁場を発生し、受動的にマイクロカテーテルを誘導するコンセプトであるが、臨床応用の際には先端コイルに発生する熱が血管壁に与える影響を考慮する必要があり、前年度に検討した画像の視認性からの至適電流を流す際のコイル先端部の温度を様々な環境下で測定した。電流が流れる時間による検討に加えて、マイクロカテーテル内や、その手元に留置するガイディングカテーテルから流す灌流液(体温同等の37度、脳低温療法を想定した32度、積極的冷却を想定した25度の灌流液)の熱発生との関連について検討した。最終年度の計画では、開発したマイクロカテーテルを臨床に即した血管ファントム(頸動脈分岐部ファントム)を使用して受動的誘導で目的部位まで到達させることを目標とした実験を行うこととする。総頸動脈から誘導したカテーテルを頸動脈分岐部まで(ステップ1)、分岐部での血管選択(ステップ2)、内頸動脈に誘導(ステップ3)するシミュレーションを行った。

4. 研究成果

平成29年度：本研究で受動的誘導に用いるカテーテルの開発を行った。既存のマイクロカテーテルの先端に装着したマイクロコイルに微弱電流を流すことで、磁場内でカテーテル先端を受動的に変形、誘導することを目的とした。通常の臨床で用いられる先端部2.3フレンチ(Fr)のマイクロカテーテル先端に微細な銅線を密に巻くことでマイクロコイルを形成した。マイクロコイルは30、40、50ターンの複数を作成し、視認性、誘導に関する検討を行った。コイルからの絶縁誘導線は計画ではカテーテル内腔を通す予定であったが、カテーテル内腔(0.56mm)に複数のリード線を通すことが技術的に難しく、カテーテル外を併走して手元部まで誘導することでパワーボックスに接続する誘導線とした。マイクロコイルには10mAから700mA程度までの電流を流すことで磁場を発生させ、マイクロコイルの巻数、電流の変化によるカテーテル先端部に関しての画像のゆがみを含めた描出能を、カテーテル先端部から1cm、5cmの部分でSNR(信号雑音比)、CNR(造影雑音比)を算出した。マイクロコイルのターン数では、30-50の間ではターン数に合わせてSNRが改善されるが、電流は300mAを境にノイズが増えることを示した。追尾に用いるリアルタイム撮影での視認性に関する検討も行った。先行研究で開発してきたfully refocused steady-state free precession (SSFP)撮影はコイルのターン数、電流の増加に伴い明らかにSNR、CNRの低下が認められたことから、撮像条件の改善が必要であると考えられた。平成30年度：本研究では将来的な臨床応用にスムーズに移行できることを考え、通常の臨床で用いられる先端部2.3フレンチ(Fr)のマイクロカテーテル先端に微細な銅線を密に巻く試作カテーテルを用いてきたが、これまで用いてきたSSFP撮影でのMRIガイドでの誘導を行っていくと、コイルのターン数、電流の増加に伴い明らかにSNR、CNRの低下が認められたためにカテーテルの改良も必要であると考えた。コイルからの絶縁誘導線は技術的問題からカテーテル外を併走して手元部まで誘導することでパワーボックスに接続する誘導線としたが、より内腔の広いノンブレード4Frカテーテル(内腔1.02mm)に2本のリードを通したカテーテルを作成して検証した。このカテーテルを用いてマイクロコイルを30から50ターンの異なるタイプを作成し、10-700mAの電流を流すことで磁場を発生させた。撮影はこれまで同様、拍動血管モデルファントム(持続1%ガドリニウム溶液灌流型)を使用し、マイクロコイルの巻数、電流を変化させてカテーテル先端部に関して画像のゆがみを含めた描出能、カテーテル先端部から1cm、5cmの部分でSNR(信号雑音比)、CNR(造影雑音比)を算出した。前年度に使用したカテーテル外にリードが露出した状態のカテーテルと比較して、2本のリードをカテーテル内腔に通したほうが全ての部分で有意差を持ってSNR、CNRの改善が得られる事を示した(表1)。

測定部位	SNR	CNR
2.3Fr		
先端	23.4	20.5
1cm	22.5	19.6
5cm	19.5	20.5
4Fr		
先端	34.5	38.6
1cm	33.5	40.5
5cm	32.1	39.5

平成31年度：前年度に作成した4Frカテーテルを用いてファントム内でカテーテル先端部、先端から10cm、手元部の温度変化を測定し、それが生体に与える影響を検討した。コントロールとして、同サイズのノンブレードカテーテルを用い、体温に近い37度、低温療法時に使用する

る 32 度の灌流液，冷却効果が不十分な場合は 25 度の灌流液での温度変化を計測した．これらの実験結果から，体温と同等の条件では，先端部の温度上昇は最大 2.34 であることが示された（表 2）．

表 2 sGRE，SSFP，TSE による温度上昇

撮影方法	コイルカテーテル			ノンブレードカテーテル		
	sGRE	SSFP	TSE	sGRE	SSFP	TSE
カテーテル先端	0.19	2.34	2.86	0.18	0.21	0.15
カテーテル先端から 10cm	0.12	2.01	1.65	0.12	0.17	0.13
手元部	0.13	0.25	0.26	0.15	0.2	0.15

32 度の灌流液では十分な冷却効果が得られなかったが，25 度の灌流液では最大 0.9 まで温度上昇が抑えられることが示された．時間経過ではおおよそ 3 分以内に最高温度に達し，以後はプラトーに達していた（図 1）．臨床ではこの温度上昇が組織に与える影響を考える必要があるため，今後は in vivo での組織に与える影響を検討することも考えていく．検討していく中で，これまで使用していた fully refocused steady-state free precession (SSFP) 撮影は温度上昇があることが示されたため，同時に 2D-spoiled gradient echo (sGRE) の検討（表 3）も行った．

表 3 spoiled gradient echo (sGRE)

撮影条件	Real-time 2D spoiled GRE
TR/TE	5.7 ms-6ms/3.0ms-3.3ms
FOV	250mm-300mm
Flip angle	12°
Parallel imaging factor/Reference lines	2/32
Temporal resolution	390ms-400ms
Slice thickness	10mm
Matrix size	128x128
Voxel size	1.95-2.34mm x 1.95-2.34mm

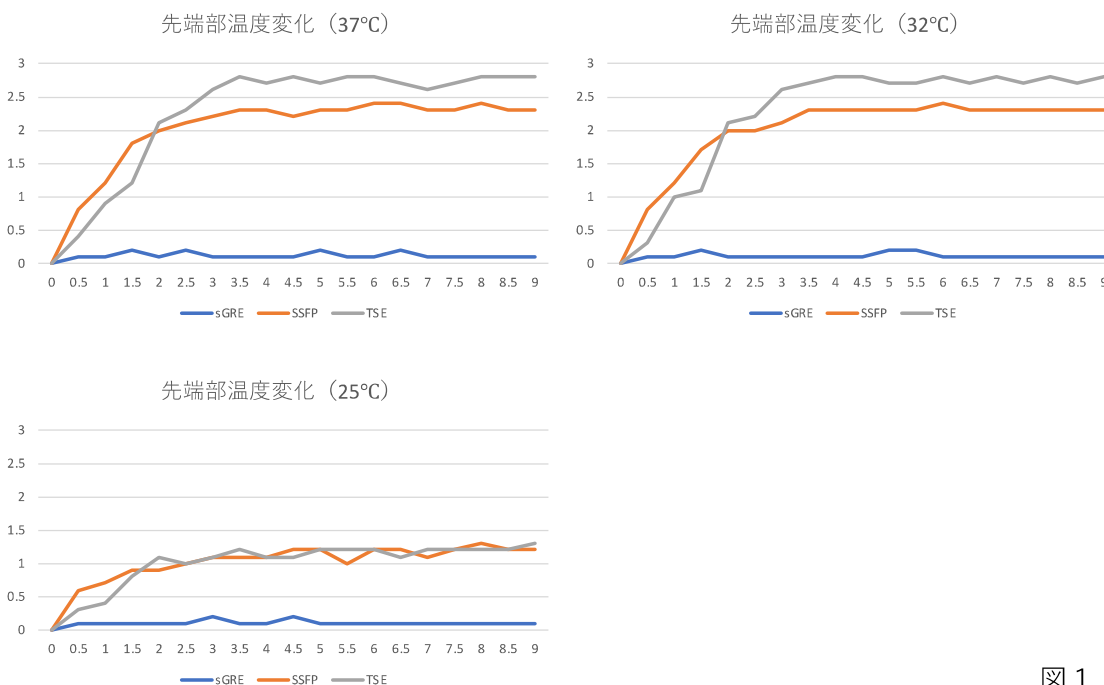


図 1

この撮像方法ではカテーテル先端部での温度上昇が 0.19 に抑えられることが示され，低温の灌流液の使用が不要になる可能性も示された．この新しい撮像方法での視認性に関する検討も追加したが，コントラストの指標となる CNR はこれまでの SSFP 撮影と比較して低下することはなかった．また，手技の際に妨げとなる signal void に関しても，sGRE 撮影で増大することはなかったが，2cm 前後の void が生じることは今後検討すべき課題であると考えられた．

頸動脈ファントムによる受動的カテーテル誘導の検討では，総頸動脈から誘導したカテーテルを頸動脈分岐部まで（ステップ 1），分岐部での血管選択（ステップ 2），内頸動脈に誘導（ステップ 3）するシミュレーションを行った（表 4）．3 つのステップにおける手技時間，CNR，signal void

を検討した．learning curve が生じる段階までは到達していないが，手技の時間の再現性に乏しく，安定した手技であるとは評価出来なかった．誘導時の視認性に関しては，これまでの SSFP 撮影においても，良好な CNR が得られていることが示された．新しく導入した sGRE 撮影でも手

技の時間に関しては同様の傾向が示された。視認性に関しては SSFP と比較して有為差のある違いとはならなかった。これらの2つの撮影は誘導時にはともに有用であり、違いは認められないことを示した。

表4 誘導に際しての手技時間, CNR, Signal void

手技時間 (SSFP)	1-2 段階	2-3 段階	3-4 段階	CNR	Signal void 最大径(mm)
1 回目	5:30	4:15	3:15	38.9	18
2 回目	4:30	4:30	4:50	75.6	15
3 回目	10:35	5:30	3:15	35.6	17
4 回目	5:15	4:50	3:15	40.5	17
5 回目	4:30	3:30	3:15	39.0	18
手技時間 (sGRE)	1-2 段階	2-3 段階	3-4 段階	CNR	Signal void 最大径(mm)
1 回目	4:30	3:15	3:00	42.4	12
2 回目	5:30	4:15	4:45	39.9	16
3 回目	8:15	5:30	3:20	43.8	15
4 回目	5:30	4:30	3:45	49.6	19
5 回目	6:00	3:00	3:30	38.5	18

しかし、カテーテル誘導時に生じる熱発生に関しては、sGRE が優れていることが示され、今後の研究では sGRE による誘導を検討する必要がある。また、in vivo においてカテーテルと接する血管内膜の熱による組織学的変化の検討も必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujita Atsushi, Kohta Masaaki, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of transvenous embolization via superior ophthalmic vein on reducing the total number of coils used for patients with cavernous sinus dural arteriovenous fistula	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosurgical Review	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10143-019-01227-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Jun, Hosoda Kohkichi, Matsuo Kazuya, Kyotani Katsusuke, Takemoto Youta, Yamamoto Yusuke, Fujita Atsushi, Kohta Masaaki, Kimura Hidehito, Sasayama Takashi, Kohmura Eiji	4. 巻 130
2. 論文標題 Pencil Beam Presaturation Magnetic Resonance Imaging Helps to Identify Patients at Risk for Intolerance to Temporary Internal Carotid Artery Occlusion During Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e899 ~ e907
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.wneu.2019.07.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kohta Masaaki, Fujita Atsushi, Yamashita Shunsuke, Imanishi Takamitsu, Kohmura Eiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Ultrasonographically-guided stent placement at the vertebral artery origin without contrast medium: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Ultrasound	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcu.22839	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----