

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462157

研究課題名(和文) 単一アーム収束型の電気式離脱型頭蓋内ステントの開発研究

研究課題名(英文) Development research of a single arm electrical detachable intracranial stent

研究代表者

阪井田 博司 (SAKAIDA, HIROSHI)

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40273362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：接続部に向けストラットを一本に収束しPoly-vinyl alcohol (PVA)を接着媒体とした電気式離脱型ステントの開発実験を行った。PVA接続機構の作成と強度・安定性については概ね目標を達成でき、接続強度と離脱性能は極めて良好であった。しかし離脱後に収束したストラットを様々な血管走行に合わせて血管壁に良好に密着させることが難しく、血管内腔に離脱端が浮いてしまう現象を解決することが困難であった。先の実験で独立したストラットのPVA接続法では均一にストラットを離脱させることが難しく、今回の実験結果と合わせ、新たなステントデザインや接続方法を検討する必要があるとの結論に至った。

研究成果の概要(英文)：The connecting system using Poly-vinyl alcohol (PVA) showed good stability in a single arm electrical detachable stent. The conformability of proximal end of stent, however, was poor, especially in the curved vessel. The previous experiment demonstrated that separate connection of each strut by PVA was not suitable for uniform detachment of stent. New concept of connection method is essential to develop electrical detachable stent for cerebral aneurysm.

研究分野：血管内治療

キーワード：脳動脈瘤 頭蓋内ステント

### 1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤に対する血管内治療は急速に発展し、本邦でも2010年7月に脳動脈瘤治療用頭蓋内ステントが承認された。従来のコイル塞栓術では治療が困難な大型の広頸動脈瘤を適応とし、その治療件数は年々増加している。当科でも頭蓋内ステントを多くの症例に応用し、その有用性と問題点を経験している。症例数と外科的治療の必須性から脳動脈瘤治療を目的としたステント開発が進んでおり、脳動脈瘤に対する低侵襲かつ有効な血管内治療が展開されていく可能性が高く、社会的ニーズも加速的に拡大すると予想される。

### 2. 研究の目的

現在臨床応用されている殆どの頭蓋内ステントは、目的血管に誘導したマイクロカテーテル内を通して、押し出し式のステントを留置するものである。頭蓋内血管は複雑に走行している上、病変近傍から細く重要な分岐血管(穿通動脈など)が関係していることが多い。この重要な分岐血管を閉塞することなく、目的部位に適切にステントを留置することが、良好な治療結果に大きく影響する。そこで微調整が容易で信頼性の高い電気式離脱型ステントを開発し、適切な位置に留置して確実に安全に脳動脈瘤治療に応用できる電気式離脱型ステントの開発を目的とする。

### 3. 研究の方法

既に動脈瘤治療など多数の症例に使用されている電気式離脱型コイルの中で、Poly-vinyl alcohol (PVA)を接着媒体とした国産電気式離脱型コイルの短時間離脱性能と信頼性は高く評価されている。そのノウハ

ウを生かし、展開・回収が可能な Closed cell type のステントをデリバリーワイヤーに接続した電気式離脱型ステントの開発研究を2010年より行ってきた。複数のステントストラットをPVAで接続する方法は、通電時に均一に離脱できない問題を克服するために、ストラットを1本までに収束した単一アームを固定し、強度・離脱性能・完全拡張度などを新たに検証するモデルを作成し、最終的に動物実験で性能評価まで行う方法を計画した。

具体的には、

(1) 接続部に向けストラットを一本に収束し屈曲血管への Conformability に優れたデザインのステント作成：ニッケルチタン合金 (Nitinol) を素材とする自己拡張型 Closed-cell type で、径4~6mm・長さ20~40mm・接続部に向け10mm前後の長さでストラットを一本に収束し円滑に完全展開から回収が可能・透視下での視認性を確保するため遠位端および近位端にマーカー設置・ストラット厚は40~60 $\mu$ mで拡張力は0.010~0.011N/mm・0.020~0.025inchのマイクロカテーテルで誘導可能、などを目標としたレーザカット法によるステント作成を行う。

(2) ステント近位端とデリバリーワイヤー先端の接着方法：ストラットを一本に収束させたPVA接続部の太さ・距離・形状とPVA量などを検討し、特に回収時の牽引力に耐え得る接着性能と、通電による確実な溶解が可能な接着方法を開発する。

(3) マイクロカテーテルからのステント挿入・回収を繰り返す際の円滑性と固定力：作成したステント(ステント径・長・Radial

force など数種類を準備)を、実際の臨床と同様にヘパリン溶液で環流したマイクロカテーテル内に通し、誘導時の抵抗の有無を検証する。さらに挿入・回収を最低 10 回繰り返す。円滑性やステント脱落の有無などを観察し、実際の臨床に最も適した接続構造を検討する。

(4) 離脱ポイントの検出と通電による均一な離脱性能: 脳動脈瘤塞栓用コイルと同様に、離脱ポイントがマイクロカテーテル先端に到達した段階で、インピーダンス変化から確実に電気的に検出できるかを検証する。ステントをマイクロカテーテルから展開し、回路を接続して通電する。通電による離脱性能の確実性・離脱時間・離脱時のステントの挙動、などを検討する。

(1) ~ (4) の検討から、信頼性が高く操作性に優れ確実な離脱性能を有する電気式離脱型ステントを作成する。作成したステントを用い以下の豚実験を行う。

(5) 実験 3 日前より抗血小板薬 (Aspirin 100mg・Clopidogrel 75mg) を投与する。麻酔後に大腿動脈にシースイントロデューサーを留置後、ヘパリンを全身投与し ACT を 250 秒以上に延長させる。X 線透視下に、人の頭蓋内血管に相当する 2~4mm 径の血管にステントを留置すべく、5 ~7Fr.親カテーテルを近位側血管に誘導する。ヘパリン溶液で親カテーテルを環流し、その中にマイクロカテーテルを通して目的部位まで誘導する。マイクロカテーテル内部もヘパリン溶液で環流して血栓形成を防止ながら、作成した電気式離脱型ステントを誘導する。この誘導の

際に、カテーテル内でのステント・デリバリーワイヤー (ワイヤーには離脱ポイントを示すマーカーも設置予定) の視認性と操作性を確認する。初めの目的部位にステントを展開し、挿入・回収を 3 回以上繰り返す。続いて、実際の治療と同様に、マイクロカテーテルの移動による操作性の変化を検証するため、マイクロカテーテルを遠位側・近位側に移動し、それぞれの部位でステントの挿入・回収を 3 回以上繰り返す。直線的な血管・屈曲蛇行した血管・血管分岐部などで、同様に挿入・回収実験を繰り返す。上記挿入・回収が容易に行えることを実験した後、回路を接続して通電し離脱する。離脱の確実性・通電時間などを記録する。また挿入・回収・通電などの一連の操作中に発生した問題 (血栓形成・密着不良・ステント移動を含む) を記録する。

#### 4. 研究成果

研究方法に示した (2) ~ (4) の PVA 接続機構の作成と強度・安定性については概ね目標を達成でき、特に接続強度と離脱性能の安定性は極めて良好であった。しかし (1) 接続部に向けストラットを一本に収束し屈曲血管への Conformability に優れたデザインのステント作成を試みたが、離脱後に収束したストラットを様々な血管走行に合わせて血管壁に良好に密着させることが難しく、血管内腔に離脱端が浮いてしまう現象を解決することが困難であった。ステント留置後に血管壁との密着性が不良の場合、血栓形成による虚血性合併症の可能性が高くなる。また先に留置したステント内腔を通過してマイクロカテーテル等を誘導する操作に支障があるため、Trans-cell approach と呼ばれるコイ

ル塞栓術が困難となる。数種類の形状や湾曲のステントを試作したが、今回の実験期間中に実用できる密着性の優れたステントを作成することができなかった。基盤研究(C)(Research Project Number:22591583、2010年4月～2013年3月)では、独立してストラットをPVAで接続する構造では、均一に全てのストラットを離脱させることが難しく、今回の実験では離脱後の密着性の問題を克服することが困難であったため、新たなステントデザインや接続方法を検討する必要があるとの結論に至った。

#### 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)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔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:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者 阪井田 博司

( SAKAIDA, HIROSHI )

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 40273362

(2)研究分担者

( )

研究者番号:

(3)連携研究者

( )

研究者番号:

(4)研究協力者

( )