

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861138

研究課題名(和文) 根治性と機能温存を両立する新規脳動脈解離治療用ステントの開発

研究課題名(英文) Development of stent to treat vertebral artery dissection: achievement of curability and functional preservation

研究代表者

遠藤 英徳 (ENDO, Hidenori)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40723458

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間中に出血性椎骨動脈解離は計15例来院した。全例に脳血管撮影を行い、解離部の解剖学的特徴を検討し、解離周囲からの穿通枝の起始を確認した。血管撮影のデータを基に、computational fluid dynamicsの解析を行い、流体工学的に血流阻害効果の得られる条件を検討し、停滞する流れ環境下においても血流停止が生じず、分枝細血管の開存が維持される条件を検討した。シミュレーションでは新規ステントデザインを作成可能であったが、患者毎の解離部の形状バリエーションが多いこと、穿通枝を血管撮影で視認不可能な場合も多いこと、などから実際に臨床応用可能な新規ステントを開発するには至らなかった。

研究成果の概要(英文)：Fifteen cases with ruptured vertebral artery dissection admitted to our institution between 2014 and 2016. All the cases were examined by cerebral angiography, and the anatomical morphological features of the dissected segment were analyzed. Furthermore, computational fluid dynamics (CFD) of the dissected segment was assessed, based on the data obtained from cerebral angiography. We studied the appropriate condition to preserve the perforators arising from the dissected segment using the CFD technique. We created the new design of stent in the computer simulation, however, these stents did not apply to the real clinical situation, because there were too many morphological and anatomical variations of the dissected segment.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳動脈解離 穿通枝 脳血管内治療 ステント 流体力学

1. 研究開始当初の背景

出血性脳動脈解離によるくも膜下出血は中年男性に多く、本邦で発症率の高い疾患である。治療方法として、開頭手術と脳血管内治療があるが、死亡率は未だに30%と高い。開頭手術、血管内手術ともに解離をきたした脳血管を急性期に閉塞させることで再出血を予防する点では共通しており、従来は発症急性期に開頭根治手術が行われてきた(脳動脈瘤用のクリップを使用し、解離部分を遮断するトラッピング術)。しかし、近年では手技の低侵襲性とデバイスや技術の進歩に伴い脳血管内治療が選択される傾向にある。脳血管内治療では、脳動脈瘤塞栓用のプラチナコイルを使用し、病変部分に充填することで再出血を予防する。その一方で、血管撮影上、解離部から脳の重要な構造物を灌流する穿通枝が分岐している場合が少なくなく、脳血管内治療に伴う病変部の閉塞に伴い、治療後にそれらの重要な血管支配領域の脳梗塞をきたし、治療後の患者の生活の質が低下することが問題となっていた。課題解決のためには、ステントを使用し、親動脈を温存する治療が考えられるが、現在わが国で使用できるステントは嚢状動脈瘤のコイル塞栓術に補助として使用する目的に限られている。欧米では、嚢状動脈瘤の治療において、flow diversion(整流)効果を併せ持つ新世代ステントの臨床応用が始まっており、脳動脈解離の使用経験に関する症例報告が散見されるものの、有効性は確立されていなかった。また、穿通枝閉塞による虚血性合併症は回避できないといった問題点があった。そこで、脳動脈解離に対して再出血予防と穿通枝温存を両立する新規ステントを用いた治療方法を開発し、根治性と機能温存を両立するという発想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脳動脈解離に対して再出血予防と穿通枝温存を両立する新規ステントを開発することである。新規ステントを用いることにより、根治性と機能温存を両立する治療を開発する。

3. 研究の方法

本研究は、脳動脈解離に適した新規ステントの試作と非臨床レベルで(動物実験)による概念実証を行う。

- (1) 臨床例において脳血管造影を含めた画像検査を行い、解離部の形態評価を行う。また、コンピュータを用いたCFD解析と流体力学的に血流阻害効果の得られる条件、血流停止が生じない条件の検討を行う。
- (2) 金属材料的に生体適合性に優れ、前記条件を満たすことの可能なステントを試作し、動脈解離モデルをブタで作成する。
- (3) 試作したステントを、ブタ動脈解離モデルで試用し、1週間の生存実験により整流効果と細血管の開存に関する概念実証(proof of concept: POC)を確立する。

4. 研究成果

平成26年～28年までに出血性椎骨動脈解離は計15例来院した。新規来院患者に脳血管撮影を行い、解離部の解剖学的特徴を検討し、解離周囲からの穿通枝の起始を確認した(図1)。全身麻酔下にて大腿動脈経路で椎骨動脈撮影を行うことで、motion artifactの少ない画像で評価可能であった。Medial medullary arteryやlateral medullary arteryなどの穿通枝を全例において確認することができた(図1の黄色矢印)。解離部分は狭窄と拡張を示す、pearl and string signを呈し、拡張部分(pearl部分)が出血源であると考えられた。

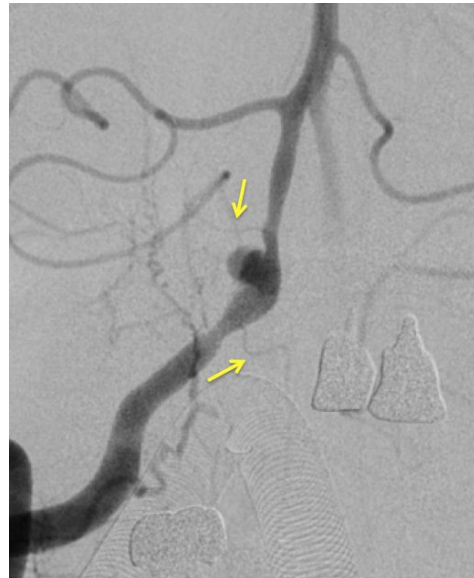


図1: 脳血管撮影で解離部近傍に起始する穿通枝を描出。Medial medullary arteryやlateral medullary arteryなどの穿通枝が認められた。

血管撮影のデータを基に、computational fluid dynamicsの解析を行った(図2)。解離部(出血点と思われる紡錘状拡張部)におけるwall shear stress(WSS)は正常部位と比較して低い傾向にあり、嚢状動脈瘤における破裂部位でWSSが低いという過去の文献と一致する結果となった(文献1)。

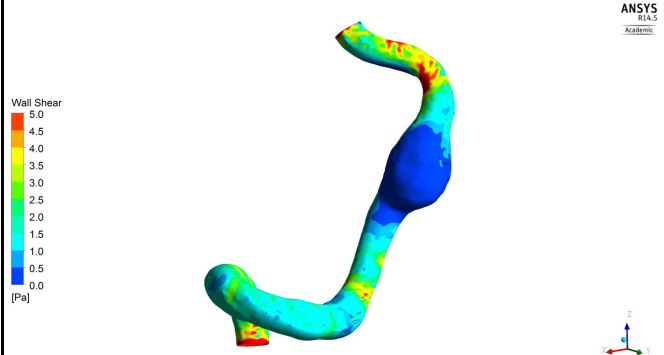


図2: 解離部(紡錘状拡張部)において、WSSは低下している。

流体力学的に血流阻害効果の得られる条件を検討し(図3), 停滞する流れ環境下においても血流停止が生じず, 分枝細血管の開存が維持される条件を検討した. シミュレーションでは新規ステントデザインを作成可能であった. 問題点として, 動物における脳動脈解離モデルの作成が困難であったことが挙げられる. ヒトの血管径に近いブタで動脈解離モデルの作成を試みたが, pearl and string sign を有するモデルを作成することで出来なかった. また, 脳動脈解離は症例毎の解離部の形状バリエーションが多く, 穿通枝起始部の位置バリエーションも多彩であり, 画一的なデザインを有するステントでは対応が困難であった. 従って, 実際に臨床応用可能な新規ステントを開発するには至らなかった.

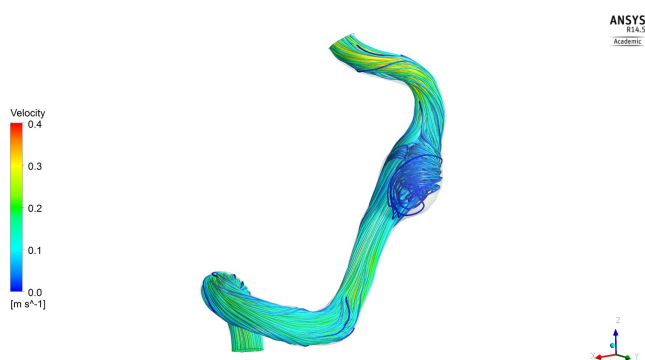


図3: 流体力学的な条件検索

(文献)

1. Hassan T, Timofeev EV, Saito T, Shimizu H, Ezura M, Matsumoto Y, Takayama K, Tominaga T, Takahashi A. A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture. J Neurosurg 103 (4): 662-80, 2005

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8件)

遠藤英徳, 藤村幹, 清水宏明, 遠藤俊毅, 井上敬, 藤原悟, 富永悌二. 内頸動脈前壁チマメ状動脈瘤に対する血行再建術の

治療成績. 第39回 東北脳血管障害研究会. 2016年12月3日 江陽グランドホテル(宮城県・仙台市)

遠藤英徳, 藤村幹, 清水宏明, 遠藤俊毅, 井上敬, 藤原悟, 富永悌二. 内頸動脈前壁チマメ状動脈瘤に対する血行再建術の治療成績. 第75回 日本脳神経外科学会. 2016年9月29日~10月1日 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

Hidenori Endo, Miki Fujimura, Hiroaki Shimizu, Kenichi Sato, Takashi Inoue, Teiji Tominaga. Cerebral blood flow after acute bypass with parent artery occlusion in patients with unclippable ruptured internal carotid artery aneurysms. The 7th international Mt. Bandai symposium for Neuroscience. 2016年4月7-10日 Phnom Penh Hotel (Cambodia, プノンペン)

Endo H, Matsumoto Y, Fujimura M, Tominaga T. Surgical and endovascular treatment for vertebral artery dissection. The 4th X-pert Neurovascular Symposium in KNUH. 2014年11月15日 Kyungpook national university(KORIA, Daegu)

遠藤英徳, 藤村幹, 清水宏明, 佐藤健一, 松本康史, 大沢伸一郎, 藤原悟, 富永悌二. PICA involved type の出血性椎骨動脈解離に対する外科治療. 第73回日本脳神経外科学会学術総会(シンポジウム): 2014年10月9日 グランドプリンスホテル新高輪(東京都・港区)

Endo H, Matsumoto Y, Sato K, Fujimura M, Shimizu H, Fujiwara S, Tominaga T. Preservation of the perforators in the internal trapping of a ruptured vertebral artery dissection. The 12th Korean and Japanese Friendship Conference on Surgery for Cerebral

Stroke. 2014年9月26日 大阪梅田スカイビル(大阪府・大阪市)

〔図書〕(計1件)

遠藤英徳, 富永悌二. メディカ出版, 前交通動脈瘤・椎骨動脈瘤のすべて: 椎骨動脈系解離に対する外科手術戦略. 2016年, 229-233

〔産業財産権〕

なし

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
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

遠藤 英徳 (ENDO, Hidenori)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 40723458

(2) 研究協力者

なし ()
研究者番号:

(3) 連携研究者

なし ()
研究者番号:

(4) 研究協力者

杉山 慎一郎 (SUGIYAMA, Shinichiro)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 30623152

新妻 邦泰 (NIIZUMA, Kuniyasu)
東北大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 10643330

仲井 正昭 (NAKAI, Masaaki)
近畿大学・理工学部・准教授
研究者番号: 20431603

中川 敦寛 (NAKAGAWA, Atsuhiko)
東北大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 10447162