

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号： 14101
 研究種目： 基盤研究（C）
 研究期間： 2010 ～ 2012
 課題番号： 22591583
 研究課題名（和文） 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 experiment of electrically detachable intracranial stent

 研究代表者
 阪井田 博司（SAKAIDA HIROSHI）
 三重大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号： 40273362

研究成果の概要（和文）：

Close cell type の頭蓋内ステントを作成し、これを Poly-vinyl alcohol (PVA) を接続媒体としてデリバリーワイヤーに接着した試作品を製造した。接続方法は 3 種類を考案したが、製造工程を検討し、最も現実的と考えられたステントのストラットを収束して単純に PVA で接続する方法を選択した。接続強度は数回の挿入・回収に耐え得る強度を有していることが確認できた。しかし、PVA を膨潤し通电しても均一に PVA が熔解せず、ステントが完全拡張しない現象が一定の頻度で出現することが実験で判明し、接続方法の改良を検討中である。

研究成果の概要（英文）：

We manufactured trial closed cell type intracranial stents connected to delivery wires via Poly-vinyl alcohol (PVA). We planned three ways of connection structures, and selected the most simple and feasible design of one-piece PVA connection of all struts. Experiment showed enough connection strength of this simple structure for several times operation. Heterogeneous melting of PVA, however, was occasionally observed, which resulted in incomplete opening of stent. New connecting structure is now under consideration.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳血管内外科学

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初の時点で、欧米で臨床応用されていた頭蓋内ステントは、目的血管に誘導したマイクロカテーテル内を通して、押し出し式や機械式離脱型のステントを留置するも

のであった。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。研究開始当初の頭蓋内ステントの大きな問題点として、1)微調整を加えながら正確に留置する確実性が不十分である、2)ステントを一旦血管内に展開し、血管撮影で確認できない穿通動脈閉塞による神経症状の有無を確認してから離脱・留置する操作性に限界がある、3)頭蓋内ステントを留置してから動脈瘤内にマイクロカテーテルを誘導しコイルを挿入する際にステントが容易に動くため、逆の手順で正確にステントを留置した方が安全性が高い、等が挙げられた。一方、本邦でも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は、デリバリーワイヤーの先端にコイルが接着され、通電により溶接部が溶解して離脱する構造で、留置直前まで微調整が可能である。接着方法・物質は各種コイルにより異なるが、特に 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た。そのノウハウを生かせば、微調整が容易で信頼性の高い離脱性能を有した頭蓋内ステントを開発することは十分実現可能と考えられた。

2. 研究の目的

PVA を接続媒体とした電気式離脱型コイルの構造を応用した頭蓋内ステントの開発を目的とした。

3. 研究の方法

留置直前まで、誘導用マイクロカテーテルから挿入・回収を繰り返すことが可能なステントデザインは、所謂 Closed cell type のステントである。Open cell type のステントは密着性や蛇行血管への密着性の点で優れるが、一部だけでも開いてしまうと、構造上の理由でマイクロカテーテルへの再回収は不可能である。この観点から、電気式離脱方ステントの開発は Closed cell type のものが基本と考えた。コイルと異なり、細いワイヤーを編み込む形で作成されるステントのため、この複数本のワイヤーとデリバリーワイヤーを、PVA でいかに安定して接着できるかが開発における大きな課題であった。接着方法として、

a)全ての細いワイヤーを一塊にして PVA でデリバリーワイヤーに接続する方法

b)細い糸で後端部を収束させて PVA で接合する方法、

c)各ワイヤーを個別にデリバリーワイヤーに連続する方法、等を考案した。

試作したステントに対して、マイクロカテーテルからの挿入・回収に対する固定力、通電による均一で信頼性の高い離脱性能を検証し、製造工程なども勘案しながら動物実験を行う予定であった。

具体的には、

- 1) 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比較し、実際の臨床に最も適した接続方法を検討する。
- 2) 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。3 種類のステントで、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、などを比較する。
- 3) 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。また可能であれば、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 (血栓形成を含む) を記録する。

などの研究方法を予定した。

4. 研究成果

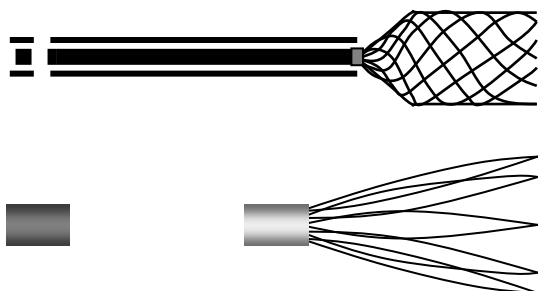
まず PVA による接続方法を検討した。

c)各ワイヤーを個別にデリバリーワイヤーに連続する方法は、製造工程が非常に複雑で、

各ワイヤー（ストラット）毎に PVA で接続する方法では、構造解析上、数回の挿入・回収操作に耐え得る接続強度を持たせられないことが判明した。

また b) 細い糸で後端部を収束させて PVA で接合する方法は、PVA が溶解しても糸がストラットに引っかかった状態で完全拡張しないなどの問題が発生する可能性が考えられた。

最終的に、a) 全ての細いワイヤーを一塊にして PVA でデリバリーワイヤーに接続する方法が、最も現実的かつ製造が容易と考えられ、この方法で試作を行った。



Nitinol（ニッケルチタン合金）製チューブのレーザーカッティング法による径 4mm の Closed cell type ステンツを作成し、近位側のワイヤー（ストラット）を収束して、これを PVA でデリバリーワイヤーに接続した。構造解析およびマイクロカテーテルを用いた挿入・回収実験で、実臨床と同様にヘパリン生食水で PVA を膨潤させた後でも、十分な接続強度を有していることが確認出来た。

しかし、通電によりデリバリーワイヤーから確実に離脱できたが、ステンツの近位端が完全拡張しない現象が、一定の頻度で出現した。原因は、ステンツとデリバリーワイヤー間の PVA が先に溶解して通電回路が断たれると、まだ溶解していないワイヤー（ストラット）間の PVA が接着したまま残るためであることが判明した。このため、デリバリーワイヤーとストラットの接続部分を、それぞれ独立した構造で PVA にて接着する方法などを検討する必要が考えられた。

この間に、本邦でも脳動脈瘤に対する血管内治療デバイスとして頭蓋内ステンツが正式に承認され、当科でも徐々に治療経験を蓄積し、学会等でその有用性と問題点について報告した。現在使用している頭蓋内ステンツは機械的に誘導・展開する構造で、マイクロカテーテルから留置する際に、容易に jump-up して予定部位を外れて展開することも稀に経験した。研究開始当時に予想していた以上

に、細く薄いストラットで構成された頭蓋内ステンツの透視下での視認性は不良で、繊細な頭蓋内血管に適切に誘導留置することの難しさを経験した。現状では、ステンツを留置してから特殊撮影を行い、適切に留置されたかを事後検証する方法しか無く、電気式離脱型ステンツの有用性、すなわち離脱前にほぼ完全拡張して適切な部位に留置できたかの確認作業が可能であるという利点が再認識された。

この間に、ストラットを 1 本に収束して電気式に離脱する頭蓋内ステンツが欧米で発売されたが、本邦には導入されておらず使用経験がないため詳細は不明ながら、離脱ポイントまでの距離が長く操作性に問題がある上、血管壁への密着不良が予想される。そのため、PVA による複数ストラットの接続構造で、かつ均一に PVA を溶解させて拡張不全がない新たな電気式離脱構造を検討中である。

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 7 件）

①梅田靖之、石田藤麿、三浦洋一、種村 浩、鈴木秀謙、阪井田博司、松島 聡、霜坂辰一、滝和郎：Computational Fluid Dynamics (CFD) 解析による頭蓋内ステンツ留置による脳動脈瘤への血行力的影響の評価、第 18 回日本血管内治療学会、東京、2012. 07. 20-21

②阪井田博司：脳動脈瘤・頸動脈狭窄症に対するステンツ治療の現状と問題点、基調講演、第 18 回日本血管内治療学会、東京、2012. 07. 20-21

③SANO takanori, ISHIDA Fujimaro, MIURA Yoich, UMEDA Yasuyuki, TANEMURA Hiroshi, SUZUKI Hidenori, SAKAIDA Hiroshi, MATSUSHIMA Satoshi, SIMOSAKA Shinichi, TAKI Waro : Impact of the strut positions for hemodynamic modifications in cerebral aneurysm - CFD study with virtual intra-cranial stenting models, The Meeting of Asian Australasian of Interventional and Therapeutic neuroradiology. Nagoya.2012.06.14-16

④三浦洋一、石田藤麿、梅田靖之、種村 浩、鈴木秀謙、阪井田博司、松島 聡、霜坂辰一、滝 和郎：頭蓋内ステンツ留置がもたらす脳

動脈瘤への血行力学的影響、Stroke2012、福岡、2012.04.26-28

⑤三浦洋一、石田藤麿、梅田靖之、種村 浩、鈴木秀謙、阪井田博司、松島 聡、霜坂辰一、滝 和郎：Computational Fluid Dynamics (CFD) 解析による頭蓋内ステント留置による脳動脈瘤への血行力学的影響の評価、シンポジウム、第35回日本脳神経CI学会、横浜、2012.03.02-03

⑥種村 浩、石田藤麿、梅田靖之、三浦洋一、深澤恵児、鈴木秀謙、阪井田博司、松島 聡、霜坂辰一、滝 和郎：CFD 解析を用いた頭蓋内ステント留置による脳動脈瘤血行力学的効果の予測、日本脳神経外科学会第70回学術集会、横浜、2011.10.12-14

⑦阪井田博司、川北文博、梅田靖之、毛利元信、畑崎聖二、当麻直樹、朝倉文夫、井上勝博、滝 和郎：3D イメージ：動脈瘤と頭蓋内ステント、第11回日本術中画像情報学会、名古屋、2011.06.18

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阪井田 博司 (SAKAIDA HIROSHI)
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号： 40273362