2C04

脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発 — 生体外模擬実験によるステント塞栓能の定量評価 —

Development of a micro-porous covered stent for cerebral aneurysm treatment
(Quantitative evaluation of stent embolization performance by in-vitro experiment)

学 〇紅林 芳嘉 (関大院) 正 田地川 勉 (関大工)
非 西 正吾 (札幌東徳洲会病院) 非 中山 泰秀 (国循研)
正 大場 謙吉 (関大先端機構)

Yoshihiro Kurebayashi, Graduate School of Science and Engineering, Kansai University, 3-3-35, Yamate-cho, Suita,
Tsutomu Tajikawa, Kansai University, Syogo Nishi, Sapporo Higashi-Tokushukai Hospital,
Yasuhide Nakayama, National Cerebral and Cardiovascular Center, Kenkichi Ohba, Kansai University

Key words : Microporous covered stent, In vitro experiment, Flow visualization

1. はじめに

脳動脈瘤の治療として、瘤の開口部をクリップで挟む外科的治療と、瘤内にコイルを詰めて塞栓させる血管内治療が行われている。しかし、いずれの方法においても大きな瘤や大開口を有する瘤の治療は一般的に困難である。そこで我々は、それらの動脈瘤でも低侵襲で簡便かつ確実に治療できるデバイスとして、図1に示す微細多孔薄膜カバードステントの開発を行っている。本カバードステントの構造的特徴として、ステント基材がカバー薄膜で覆われており、そのカバー薄膜は微細孔(直径100~300 μ m)で一様に多孔化されている。

過去に行った動物実験において、微細孔の開口率を12.6%から23.6%に増加させることで、動脈瘤を完全に塞栓しながらも、内膜肥厚を抑制できた。さらに多孔膜の開口を増やすことで早期の内皮化が期待できるが、瘤内の血流が増加することで瘤の塞栓が不完全となることが懸念される。そこで、本研究では微細孔の設計最適化を目的として、孔径と開口率が瘤内流れに及ぼす影響をPIVで定量評価した。

2. 脳動脈瘤モデル

図2に実験で用いた動脈瘤モデルを示す。親血管が直径5mmである嚢状動脈瘤を想定し、瘤直径は親血管直径の2倍の直径10mm、開口部直径を7.07mmとした。なお、実際の動脈瘤と親血管が3次元的な形状を有することで、瘤内流れが2次流れを伴う複雑な流れとなるため、流路奥行き幅を5mmとする2次元モデルに単純化した。

3. 多孔薄膜モデル

図3に実験で用いた多孔薄膜モデルを示す。本カバーステントを用いた治療では、微細孔直径に比べステントストラットの間隔が十分に広く、瘤内流れの抑制のほとんどがカバー薄膜によると考えられるため、実験モデルはステントストラットを無視し、多孔薄膜モデルのみを2次元動脈瘤モデルに設置することとした。また、多孔薄膜モデルは厚さ30 μ mのステンレス薄板をエッチングによって正方格子状に配置した円形微細孔で多孔化した。なお、孔面積と開口率の関係は式(1)のように表される。表1に実験で使用した薄膜モデルの諸数値を示す。

$$\tilde{A} \equiv \frac{A_p}{A} = \frac{\pi d^2}{4a^2} \quad (1)$$

4. 実験装置および方法

生体外模擬循環回路について説明する。作動流体として50wt%グリセリン水溶液(密度 $\rho=1090\text{kg/m}^3$, 動粘度 $\nu=4.4\text{mm}^2/\text{s}$)を用い、式(2)で定義した親血管流れのReynolds数をヒト脳動脈血流の範囲内である $Re=170\sim 950$ の定常流としてモデルに流した。流れの可視化のために、作動流体中に散乱粒子としてナイロンパウダー(密度 $\rho=1020\text{kg/m}^3$, 平均粒径 $d=4\mu\text{m}$)を混入し、Nd:YAGレーザー(Litron Lasers: Nano S 50-20PIV, 532nm PW, 50mJ)を光源とした厚さ1mmのレーザーシートを照射することで、動脈瘤モデル内流れを高輝度化し、側方に設置したCCDカメラ(Redlake: Megaplus ES 1.0, 1008 $\times$ 1018 pixels)で撮影した。

$$Re \equiv \frac{\bar{U}d}{\nu} = \frac{4Q}{\pi d\nu} \quad (2)$$

Fig. 1 Micro-porous covered stent.

Fig. 2 Dimension of an aneurysm model.

Fig. 3 Micro-porous film model.

5. 結果および考察

5-1. 瘤内速度ベクトル場の取得

撮影した粒子画像を基に、相互相関法による PIV (ILA GmbH: VidPIV 4.0) によって速度ベクトル場を求めた。解析条件は相関窓サイズ 16×16 pixel (50%オーバーラップ) とし、10 時刻のデータを平均化した。図 4 に結果の一例として、 $Re=800$ における多孔薄膜留置前と、微細孔径 $d=490\mu\text{m}$ 、開口率 $\tilde{A}=57.8\%$ の多孔薄膜モデルを留置した場合の瘤内速度ベクトル場を示す。留置前は親血管壁の粘性せん断応力の影響を受けて流動する回転流れであった。それに対し、薄膜の留置により粘性せん断応力を遮断した結果、瘤内は主流の摩擦圧力損失によってできた圧力差を駆動力とする流れとなり、平均流速は 1/5 以下に減少した。

5-2. 瘤塞栓能の定量評価

多孔薄膜の留置による瘤内流れの抑制効果を定量評価するため、式(3)で定義したずり速度の分布を求めた。さらに、得られたずり速度場から式(4)で定義した瘤内単位体積あたりのずり速度(瘤内平均ずり速度)を算出した。

$$\dot{\gamma} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y} \right) \quad (3)$$

$$\bar{\dot{\gamma}} = \frac{h \int_{A_{an}} |\dot{\gamma}| dA}{h \int_{A_{an}} dA} \quad (4)$$

図 5 にずり速度分布を、また図 6 に多孔薄膜モデルを留置した瘤内平均ずり速度と Reynolds 数の関係、および薄膜の留置前後での瘤内平均ずり速度の比を示す。

その結果、孔径や開口率に関わらず薄膜の留置によって瘤内平均ずり速度を 40%以下に抑制できた。特に、過去の動物実験で瘤閉塞が確認できた孔条件($d=100\mu\text{m}$, $\tilde{A}=23.6\%$)では 5%以下に抑制できていた。

ここで、貝原らによる静脈血栓発現機構に関する研究では、赤血球膜に存在するタンパク質である erythroelastase-IX によって酵素による凝固第 IX 因子の活性化がトリガーとなって起こる血液凝固反応の存在が明らかにされており、EE-IX による F-IX の活性化は、ずり速度 1s^{-1} 以下で起こることが明らかになっている⁽¹⁾ことから、その閾値を瘤塞栓の閾値とすると、想定した Re の範囲では孔径 $200\mu\text{m}$ 以下の微細孔であれば開口率 $\tilde{A}=60\%$ でも十分に瘤の塞栓が期待できることが示唆された。

6. まとめ

囊状動脈瘤の 2 次元モデルを用いた生体外模擬実験によって、カバードステントの多孔薄膜の瘤塞栓能の定量評価を行ったところ、薄膜留置によって瘤内流れを大幅に抑制できることが確認できた。また、従来の約 2.5 倍の開口率 60% の多孔薄膜であっても、孔径が $200\mu\text{m}$ 以下にすることで、瘤内平均ずり速度を 20%に抑制できることが確認できた。以上の結果から、親血管流れが $Re<700$ においては、動脈瘤の塞栓を期待できる孔直径は、開口率 60%の場合、 $200\mu\text{m}$ 以下であることが示唆された。

参考文献

(1) M. Kaibara, Jpn J Soc Biorheol, 18, pp.82-90, (2004).

Table 1 The dimension of micro-porous film model.

Plot	d [μm]	a [μm]	$\tilde{A}$ [%]
●	87	177	19.1
○	93	116	50.2
△	202	229	61.1
□	290	345	55.8
▽	391	459	56.9
×	490	571	57.8

Fig.4 Velocity vector within aneurysm.

Fig.5 Shear velocity within aneurysm.

(b) The comparison of before and after placement
Fig.6 The relationship between Re and $\bar{\dot{\gamma}}$.