

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350563

研究課題名(和文) スtent 摘出デバイスの開発と臨床応用

研究課題名(英文) Clinical Application of Improved Transluminal Retrieval of Vascular Stents: A Experimental Study

研究代表者

内山 勝晴 (Uchiyama, Katsuharu)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：10456428

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)：血管内治療におけるstentの使用は増加の一途であり、外科的治療と比較して入院期間の短縮など医療費軽減に寄与してきた。しかし、不適切に留置されたstentを放置することで、新たな合併症をきたす可能性が高い。今回、stent摘出デバイスを開発し、その実用性と安全性を大型動物モデルを用いた動物実験で検証した。

当初開発したデバイスは、標的stentまでの持込みが困難で、またstent把持力も弱かった。デバイスの改良と実験を繰返し、stent留置直後のstentの摘出に成功した。留置後時間が経過したstentの摘出については検討できていないが、本研究では留置直後のstentは安全に摘出できる事を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Vascular stents have become the most common procedure to gain the luminal area and to reduce the rate of restenosis in atherosclerotic arteries. However, in case of instant thrombosis and blood-flow restriction, resulting from inappropriately stent deployment or misplacement, these stents should be retrieved. Under these conditions, we have developed a novel device that could firmly grasp a stent for removal. Because the shaft of first prototype device was still 1.8 mm in diameter, the device could not be advanced into a small and tortuous artery. The aim of this study was to investigate the feasibility of this improved device with porcine coronary arteries. The forceps could catch and remove expanded stents in porcine coronary arteries without vessel damage confirmed by intravascular ultrasound. These results demonstrate that the present device can be feasible and safety for transluminal removal of foreign bodies even in small and tortuous coronary arteries in acute phase.

研究分野：循環器内科

キーワード：stent 摘出

### 1. 研究開始当初の背景

血管内治療におけるステントの使用は年々増加の一途であり、手術侵襲の軽減のみならず外科治療に比べた場合、入院期間の短縮など一件当たりの医療費軽減にも寄与してきた。しかし、ステントの不適切な留置や、再狭窄を生じたステントを放置すれば、将来的に新たな合併症を来す可能性が高い (Abe M, et al. Sirolimus-eluting stent versus balloon angioplasty for sirolimus-eluting stent restenosis: Insights from the j-Cypher Registry. *Circulation* 2010;122:42-51)。また近年、薬剤溶出性ステント留置後の長期間経過後に遅発性ステント内血栓症をきたし、一旦発症すると急性心筋梗塞などの致死性転帰をたどる症例が報告されるようになった。ステント自体に対する慢性炎症反応を介して、ステント留置後に徐々に冠動脈が陽性リモデリングを生じ、遠隔期になってステントと血管壁との不完全圧着が出現することが遅発性ステント血栓症の原因と想定されている。このような症例に対して、現段階での予防、治療手段はなく、病態の把握と制圧は大きな課題であった。

今回開発する経皮経管的血管内ステント摘出システムを用いることにより、不必要なステントを体内に残存させることがなくなり、より効率のよい血管内治療が推進可能と推察される。

### ステント回収装置の原型

発明者 山岸正和

特願 2004-259488(2004年10月20日出願済み)

発明の内容の概略: 動脈硬化性狭窄病変に対して用いられるステントは、通常冠動脈の場合、2.5mm から 4mm 径、頸動脈、末梢動脈の場合 7mm から 15mm である。今回はまず冠動脈狭窄に対する治療として、使用頻度が高くまた再狭窄の可能性も比較的高い 3mm 径ステントの摘出・除去を目指しデバイスを試作した。

本デバイスの原型は、ロケットピンを応用し先端部分の開放、閉鎖を行う構造であったが、先端構造に改良を加えてヒンジ構造とし、さらに把持力を増すよう配慮した。また、血管内への挿入を容易にするため、ガイドワイヤー (0.014-0.016 インチ) がデバイス中心を貫通して装着されるよう設計した。ガイドワイヤーは遠位端から操作する。

実際の血管内への挿入に当たっては、このガイドワイヤーに沿ってデバイスをステント直近まで進める。デバイス内を通過する極細径ワイヤーにより、手元操作で鉗子部分が開口する(図 2a)。この状態でワイヤーを緊張させると鉗子部分が閉鎖し、ステントを強力に把持する(図 2b)。臨床使用を意識してデバイス全長は 150cm とし、デバイス遠位端に操作レバーを配置した。この改良型デバイス

は、血管モデル模型およびブタ血管を用いて研究が行われた。そして血管内に留置したステントの摘出実験も実際にブタ腎動脈を用いて成功し、その成果は共同研究者により論文発表された (Tsuchida M et al. *J Interv Cardiol* 2010)。

### 2. 研究の目的

我が国における高齢化の進展に伴い、冠動脈・脳動脈をはじめとしてあらゆる臓器虚血の治療が重要視されるようになった。そして血管内ステント治療は、治療後の血管リコイルや急性冠閉塞を予防する手技として、その実施件数は増加している。しかしながら現在のところ、一旦留置したステントを非手術的に摘出・除去する手段は確立されていない。これは、摘出・除去に適したデバイスの開発が遅れていることに一因がある。本研究では、血管内治療デバイスとして益々需要が高まりつつある血管内ステントを、低侵襲かつ安全に除去、摘出するための新しいデバイスを開発・改良し、臨床応用をめざすものである。

### 3. 研究の方法

既に試作したステント摘出デバイスを用いて、ブタ冠動脈に実際に留置したステントの摘出実験を行い、デバイスの機能性、安全性を確認・検証した。特にステント摘出後の冠動脈は血管内超音波や血管造影検査にて肉眼的レベルでの血管損傷を確認するとともに、組織レベルでも評価を行った。その評価を踏まえた上で、必要に応じてデバイス本体の細径化、柔軟化も更に推し進めた。

ブタを用いた実証研究は金沢大学動物実験センターで行い、得られた実験結果に基づくデバイス改良はサンエー精工株式会社開発グループで行った。改良する血管内ステント摘出デバイスの構造上の主要機構である先端鉗子部分製作の分野においては、試作を担当するサンエー精工が金属精密切削加工の微細加工技術を核に、小径鉗子 (最小 0.08mm) 等の開発、加工実績があり、世界最高水準の技術を有する組織である。かかる実績に基づけば、実用可能なデバイスの試作から臨床応用までが効率よく推進しえるものと期待された。

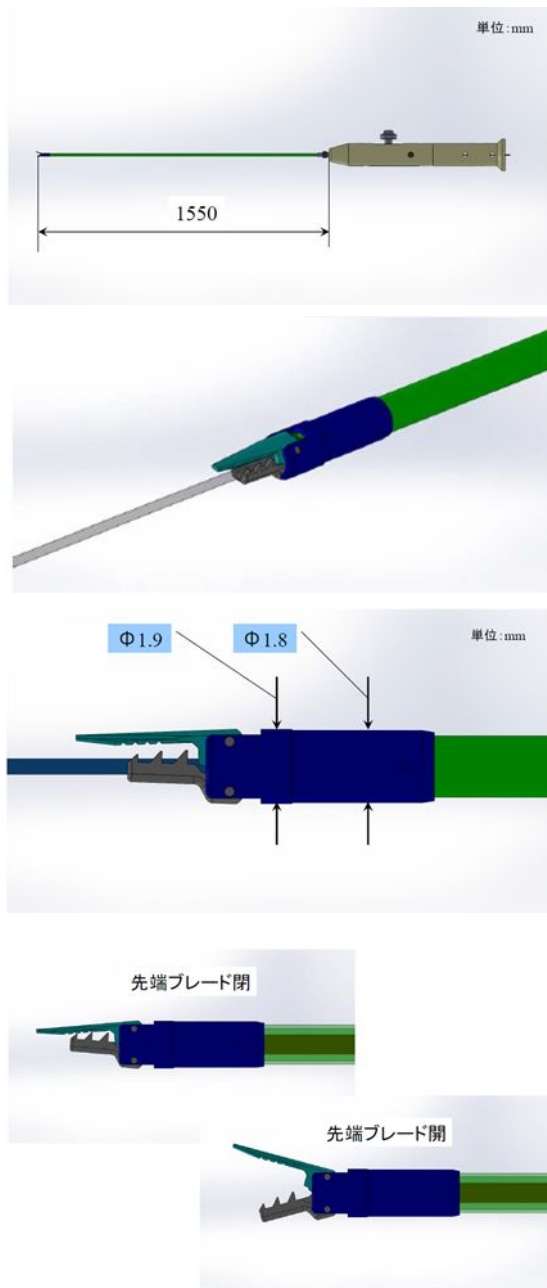
具体的には、放射線透視下にてカテーテルを使用し、ブタ冠動脈にステントを留置した。動脈シース、カテーテル、ガイドワイヤー等の物品は、金沢大学医学部附属病院循環器内科の臨床の場で使用されたカテーテルを洗浄・滅菌消毒したうえで再使用し、経費の削減を図った。ブタに不必要な苦痛を与えないよう、ステント留置およびステント摘出は麻酔下で行った。

### 4. 研究成果

平成 25 年度と 26 年度は主に、試作したステント摘出デバイスの改良と機能性の確認・検証を行った。前述したブタ腎動脈に留置したステントを摘出したデバイスで、ブタ冠動脈留置ステントの摘出を試みた。しかし、腎動脈と冠動脈ではサイズが異なるため、冠動

脈までデバイスをスムーズに誘導することができなかった。そこでまず、ステント摘出デバイスの細径化を行った。細径化したステント摘出デバイスで再度、ステント摘出実験を行った。ガイディングカテーテル内の誘導はスムーズになり、デバイスを冠動脈入口部まで容易に持ち込めた。次に留置ステントまで誘導(冠動脈内での操作)を試みたが、デバイスの柔軟性が欠いており、何とか誘導できたものの操作性に難点があった。また、デバイスの把持力が弱く、ステントを回収できなかった。デバイスの柔軟化を進め、またステントを確実に把持できる構造に設計を変更し、デバイスにさらに改良を加えた(図1)。

図1 改良型デバイスの設計図



平成 27 年度は、改良したデバイスで冠動脈留置ステントの摘出を試みた。ブタ冠動脈にステントを留置(血管にほぼ圧着)して、その直後にステント摘出デバイスでステントの摘出を行った。細径化によりガイドカテーテル内をデバイスが容易に誘導でき、柔軟化により冠動脈の屈曲部も大方問題なくデバイスが通過できた。把持部の形態変更でステントを掴むことに成功し、掴んだステントをガイドカテーテル内に収容する形で留置ステントの摘出に成功した(図2、3)。また、冠動脈造影や血管内超音波検査を行い、冠動脈解離などの合併症が起きていないことを確認した。

図2 ステント摘出過程

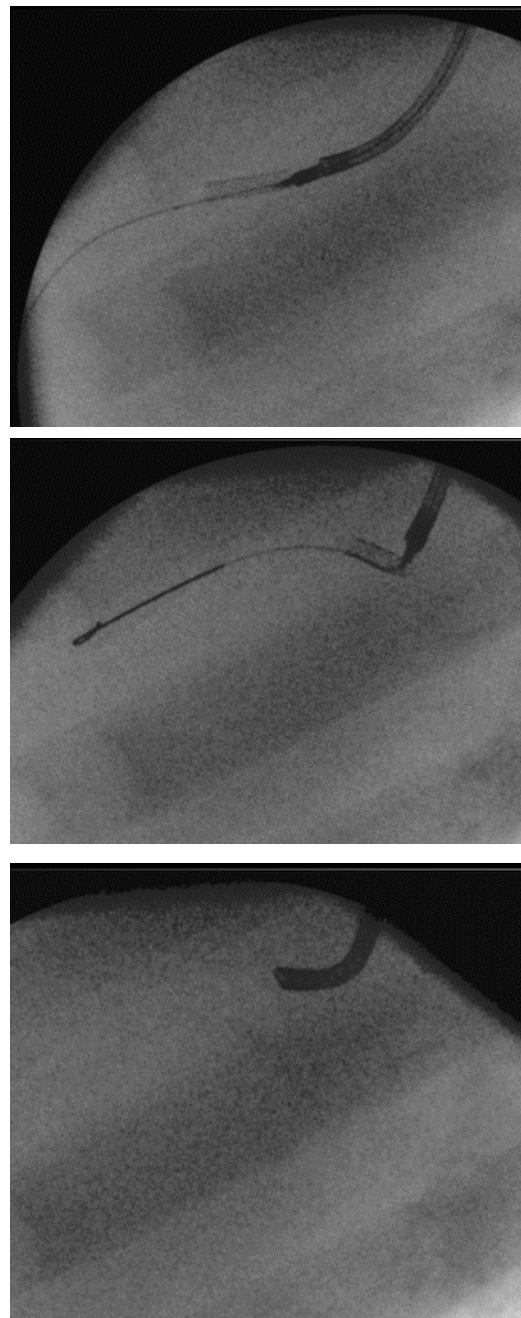
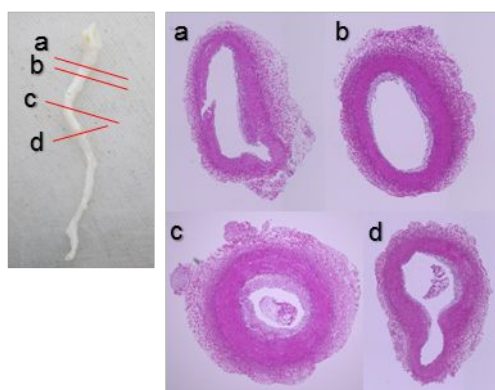


図3 摘出したステント



ステント摘出 14 日後に、検体を採取し病理標本を作製し組織レベルで血管損傷の評価を行った。HE 染色標本では、冠動脈解離を起こした所見や致命的な血管損傷は認めなかった(図 4 : a~d がステント移動部)。

図 4 病理標本(HE 染色)



また、摘出後 14 日間生存していることから、デバイスによるステント摘出が致命的な手技でないことが示唆された。3 頭のブタで検討を行ったが、同様な結果が得られた。

ステント留置数日後にステント摘出を予定したが、ステント摘出デバイスの修理で検証を行えなかった。もともと臨床応用に開発したデバイスであり、複数回使用できる耐久性がなかったためである(臨床ではデバイスの使用は 1 度であり、コスト削減のために必要以上の耐久性は持ち合わせていない設計となっている)。27 年度の研究では、留置直後のステントは安全に摘出できることを明らかにした。

当初開発したデバイスは、標的ステントまでの持込みが困難で、またステント把持力も弱かった。デバイスの改良と実験を繰返し、ステント留置直後のステントの摘出に成功した。留置後時間が経過したステントの摘出については検討できていないが、本研究では留置直後のステントは安全に摘出できる事を明らかにした。

<引用文献>

Abe M, et al. Sirolimus-eluting stent versus balloon angioplasty for sirolimus-eluting stent restenosis: Insights from the j-Cypher Registry. Circulation 2010;122:42-51

Tsuchida M et al. An enhanced device for transluminal retrieval of vascular stents without surgical procedures: experimental studies. J interv Cardiol 2010 ;23(3):264-70

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

内山 勝晴(Uchiyama katsuharu)  
金沢大学・医学系・協力研究員  
研究者番号：10456428

(2)研究分担者

山岸 正和(Yamagishi Masakazu)  
金沢大学・医学系・教授  
研究者番号：70393238

(3)連携研究者

( )

研究者番号：