

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
島野 裕史	主査 教授 黒 岩 敏 彦 副査 教授 富 士 原 彰 副査 教授 南 敏 明 副査 教授 木 下 光 雄 副査 教授 田 窪 孝 行
主論文題名 Model analysis of coil embolization of cerebral aneurysms: prediction of thrombus formation in aneurysms based on the coil embolization rate (脳動脈瘤コイル塞栓術のモデル解析:コイル充填率による動脈瘤血栓化の予測)	
学位論文内容の要旨	
<p>(緒言)</p> <p>1991年 Guglielmi detachable coil (以下 GDC) が脳動脈瘤に対する血管内治療に初めて用いられて以来、GDC を用いた血管内治療はクリッピング術に代わる有効な治療法の一つとして、全身状態不良例や高齢者、解剖学的に直達困難な部位の動脈瘤などを対象に施行されてきた。その後、血管内治療は著しい発展をみ、最近では短期間の治療成績においてはクリッピング術を上回る臨床試験結果も報告されている。</p> <p>GDC を用いた動脈瘤内塞栓術は瘤内の血流停滞や血栓化を起こすことによって効果が発現するものと考えられる。しかし、血栓化には動脈瘤の形状、内壁の性状、血液凝固系の賦活や血流の停滞・乱流といった血行動態など多くの要素が複雑に関与しているため、塞栓術の結果を事前に予測するのは非常に困難である。従って現時点では、動脈瘤内腔に対するコイルの充填率を指標として可及的に高い充填率を心がけるのが一般的となっている。</p> <p>しかしながら、高い充填率を得ることが困難な形状の動脈瘤も多く、また充填率を過度に増加させれば合併症も発生し易くなる。このような理由により塞栓術を何処まで遂行するかの指標は乏しく、術中血管撮影上の2次元的な充填率、動脈瘤内腔の造影の程度、親血管へのコイルの逸脱など術者の経験的要素に委ねられているのが現状である。</p> <p>脳動脈瘤モデルと瘤内クリアランス測定装置を組み合わせた血行力学的研究より、巨大脳動脈瘤に対する親血管塞栓術の効果や傍前床突起部動脈瘤における瘤内血行動態などを検討してきた報告はある。これらの結果に基づき動脈瘤内の血行動態を表す一つの指標である瘤内クリアランスを用いて、動脈瘤コイル塞栓術におけるコイル充填率(volume embolization rate; 以下 VER)とクリアランスとの関係を検討した。</p> <p>(材料と方法)</p> <p>1. 材料</p> <p>内頸動脈に発生した側壁型の動脈瘤を想定し、親血管には内腔の直径が 3mm のガラス管を用い、頸部径 6mm で直径 19 mm のガラス製の球体を動脈瘤の体部とし、体部の先端に色素注入用の細管を設置した。本実験では現在臨床治療で使用されている GDC の代わりに直径 0.33 mm の透明ナイロン糸を</p>	

使用した。透明ナイロン糸を動脈瘤モデル内にほぼ均等になるように充填し、VER を透明ナイロン糸の総体積と動脈瘤内腔の体積との比から算出した。

2. 灌流条件

ヒト 37℃ の血液に類似した比重 1.104、粘度 4.194cp の 25℃ 40%グリセリンを灌流液として用いた。親血管の灌流量は、ヒト一側内頸動脈の血流量に相当する 180ml/min を採用した。

3. 瘤内色素半減期の測定

波長 $\lambda = 425\text{--}524\text{ nm}$ の安定した光源(高出力青色 LSD (NSPB500))から動脈瘤を模擬したガラス球に光を照射し、透過光を可視光関知光電管 IC を用いて電圧変化に変換した。灌流実験に先立って濃度既知の色素溶液を作成し、各濃度の色素溶液を動脈瘤内に満たし光を照射した場合の濃度 - 電圧関係を求めた。モデル灌流中に動脈瘤モデル先端より濃度 10 mg/ml の色素溶液 2.5 ml を注入し、濃度の経時変化を色素クリアランスカーブとして記録し、その色素濃度の半減期を瘤内血液停滞の指標とした。それぞれの充填率で半減期を求め、これを 5 回繰り返して、その平均を求めた。

(結果)

1. 動脈瘤モデル内に可能な限りナイロン糸を充填した際の VER は平均 41.7% (37.1%–46.2%)であった。
2. 灌流量 180 ml/min の条件下におけるそれぞれの VER における半減期は、VER=0%では 1.46 ± 0.12 (mean \pm SD) 秒、5%では 1.49 ± 0.36 秒、10%では 7.99 ± 1.66 秒、15%では 11.50 ± 3.06 秒、20%では 11.90 ± 1.76 秒、25%では 14.48 ± 2.10 秒と VER の増加に伴い延長した。また VER=30%では 26.72 ± 2.43 秒、35%では 61.32 ± 2.26 秒と半減期は著明に延長し、40%では長時間にわたって濃度は低下しなかった。
3. 各 VER の半減期に関して、VER=5%–10%間、25%–30%間、および 30%–35%間で統計学的に有意に延長しており ($p < 0.05$)、変曲点は 25%–30%間にあった。

(考察)

近年、血管内治療の発達により直達手術困難な動脈瘤に対して、コイルを用いた瘤内塞栓術が施行され、その適応は拡大しつつある。しかし塞栓術の長期結果に関する報告は未だ少ないのが現状である。今回、コイル塞栓術に伴う瘤内血行動態の変化に着目し、擬似モデルを用いて瘤内の色素クリアランス及びその半減期を測定することによりコイル塞栓術時の至適 VER に関し検討した。

瘤内色素半減期は瘤内血流の停滞を反映し、半減期の延長は血栓化を促進すると考えられるが、生体内において動脈瘤の血栓化が促進される半減期値は種々の要素が関与し不明である。血管撮影上の充填率は術中の肉眼的概算で客観的数値とは言い難く、今日普及しつつあるコイル塞栓術の安全性や有効性を向上させるためには客観的指標が必要である。本研究は動脈瘤を模擬したガラス球にナイロン糸を充填した模擬実験であり、形態・血行動態・血液レオロジーなど変化に富む個々の症例を正確に反映するには限界があるものの、本実験結果からは、VER10%以下は臨床的に不十分であり、VER30%という値はコイル塞栓術時の客観的指標になる可能性がある。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	島野 裕史
論文審査担当者		主 査 教授 黒 岩 敏 彦 副 査 教授 富 士 原 彰 副 査 教授 南 敏 明 副 査 教授 木 下 光 雄 副 査 教授 田 窪 孝 行	
主論文題名 Model analysis of coil embolization of cerebral aneurysms: prediction of thrombus formation in aneurysms based on the coil embolization rate (脳動脈瘤コイル塞栓術のモデル解析:コイル充填率による動脈瘤血栓化の予測)			
論文審査結果の要旨			
<p>脳動脈瘤に対する血管内治療としてコイルを用いた瘤内塞栓術は一般的な治療法として確立しているが、その長期結果に関する報告は未だ少ない。塞栓術を何処まで遂行するかは血管撮影上の充填率 volume embolization ratio (VER)や親血管へのコイルの逸脱などを目安とした術者の経験に委ねられ、客観的な指標に乏しいのが現状である。申請者らは、コイル塞栓術をモデル化して瘤内血行動態の変化を検討している。ガラス製の脳動脈瘤モデルを作製し、塞栓術用の一般的なコイルの径に類似した直径 0.33mm のナイロン糸を充填し、ヒト血液に類似させたグリセリン溶液をモデル内に灌流させている。その脳動脈瘤モデル内に注入した色素の半減期を光学的方法で測定し、動脈瘤内のナイロン糸の VER との関連について検討しているが、半減期は VER の増加とともに延長し、VER=30%あたりを変曲点として著明に延長している。瘤内色素半減期の延長は瘤内血流の停滞を反映し、半減期の延長は血栓化を促進すると考えられるため、今回の結果より得られた VER30%という値はコイル塞栓術時の客観的指標となる可能性を示唆している。本研究は動脈瘤を模擬したガラス球にナイロン糸を充填した模擬実験であり、形態・血行動態・血液レオロジーなど変化に富む個々の症例を正確に反映するには限界があるものの、その結果は臨床的にも極めて重要な意味を有するものである。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Neurological Research 28: 172-176, 2006</p>			