

JNET 特集号

「我が国における Flow Diverter の幕開け」

1. Flow Diverter の基礎

1) 開発と原理

ロナルドレーガン UCLA メディカルセンター神経血管内治療部

立嶋智

stateshi@g.ucla.edu

和文要旨

Flow Diverter の導入により、動脈瘤の閉塞と同時に変性損傷した親動脈自体を再建する事が可能となった。Flow Diverter による治療機序は大きく二つに分ける事ができる。一つは血流阻害効果で瘤内血流を鬱滞させ 血栓化を惹起し、創傷治癒から瘢痕化へと導くこと。もう一つは緻密なブレード構造が新生内膜の骨組み となり、大きく欠損した親動脈壁が自己組織によって修復再生される事である。弛まない機材及び技術進歩の積み重ねにより Flow Diverter の治療成績は向上し、標準治療として広く受け入れられるに至った。包括的な動脈瘤治療を提供する上で、Flow Diverter に対して一定の知識を有する事は必須である。

英文要旨

The flow diverter enables complete reconstruction of the diseased segment of intracranial artery harboring a large aneurysm. The introduction of the flow diverters induced a major paradigm shift in the treatment of intracranial aneurysms. The two main mechanisms of action for the flow diverters include 1) disruption of the blood flow from the parent artery into the aneurysm which leads to thrombosis and scarring of the aneurysm, and 2) serving as a scaffold over which the native tissue such as neo-intima and endothelium can grow. Continuous improvements in flow diverter technology and indisputable clinical results have led to broader acceptance for the use of flow diverters. In-depth understanding on the concept of flow diverter treatment is imperative for those involved in the modern comprehensive management of intracranial aneurysms.

本文

Flow Diverter 治療原理

親動脈損傷が 円周方向の広範囲に及ぶ紡錘状動脈瘤や巨大動脈瘤に対し、瘤内塞栓を基軸とした治療戦略には限界がある。根治性を考慮した治療を行う場合、親動脈自体の補強に重きを置く Reconstructive Approach、動脈損傷が激しく親動脈閉塞を余儀なくされる Deconstructive Approach のいずれかを選択することになる。Flow Diverter は高次元の Reconstructive Approach を可能にする治療機器であり、動脈瘤の発生病態を考えると、もっとも理にかなった治療法と言える。

Flow Diverter がもたらす瘤内への血流阻害効果、所謂 Flow Diversion Effect の本質は 流体の圧力損失である¹⁾。しかし、Flow Diverter 留置により瘤内血流を鬱滞させ、血栓化を惹起する程度に瘤内血流を減速させるには、然程大きな圧力損失を要さない事が知られている¹⁾²⁾。”Flow Diversion”は

“Pressure Diversion”ではないという原則は、適切な Flow Diverter の使用に欠かせない知識である。Flow Diverter による動脈瘤治療機序には二つの柱がある。一つは血流阻害効果そのものであり (Flow Diversion)、もう一つは緻密なステントメッシュが新生内膜の骨組みとなり、欠損もしくは損傷した親動脈壁が補強修復される事である (Scaffolding)。前者のみが強調される傾向にあるが、血流阻害効果だけでは難治性動脈瘤を治癒に導く事はできない。

Scaffolding の重要性を明確に示す症例を経験したので簡単に紹介する (図 1-5)。40 年以上前の小児期に、右内頸動脈海綿静脈洞部巨大動脈瘤の外科治療を受けた 40 代女性である。当時受けた治療は、外頸動脈結紮とセルバーストーンクランプを用いた総頸動脈の人為的狭窄形成による血流阻害であった (図 1)。術後、動脈瘤は血栓化し、外眼筋麻痺の症状は改善した。しかし 40

年経って症状が再発、頭部 CT 及び血管撮影にて同部に血栓化動脈瘤が残存している事が確認された(図 2, 3)。直ちに Pipeline Flex Embolization Device の留置治療を行い、6 ヶ月後の頭血管撮影にて動脈瘤の完全閉塞を確認した(図 4)。同時に施行した頭部 CT では、血栓化動脈瘤は完全消失していた(図 5)。血流障害による瘤内血栓化だけでは 40 年以上に渡って治癒に至らなかった本動脈瘤が、Flow Diverter 留置後瞬く間に完全消失した機序の一つとして、Scaffolding が大きな役割を担っている事は明らかである。

Flow Diverter 開発の歴史

Flow Diverter の代名詞ともなった Pipeline Embolization Device(以下 Pipeline)の開発の始まりは 10 年以上前に遡る。北カリフォルニアに拠点を置くベンチャー企業、Chestnut Medical Technologies, Inc. のプロジェクトの一つとして、Aaron Berez、Quang Tran らが Pipeline の開発を始めた³⁾。屈曲した親動脈の再生を目的として開発された Pipeline はブレード(編み込み)構造を採用した。その結果、Pipeline の挙動は通常のスtentとは異なり、インプラントの開発と並行して、留置技術の確立や支援機材の開発が行われた。脳血管内治療医の Peter Nelson や Pedro Lylyk らが初期臨床症例において大きな役割を演じ、Pipeline 留置専用開発された Marksman 027 Mirocatheter などの支援機材を生んだ。治療困難動脈瘤症例に対する未承認デバイス的人道的使用に始まった Pipeline は、2006 年から 2007 年に行われた PITA (Pipeline for Intracranial Treatment of Aneurysms) Trial を経て欧州と南米において正規の医療機器として承認を受けるに至る⁴⁾。そして、2009 年には 大手企業 Covidien / ev3 Neurovascular が Chestnut Medical Technologies を買収し、PUFs (Pipeline Embolization Device for Uncoilable or Failed Aneurysms) Trial を経て 2011 年に米国の承認を取得、Pipeline の臨床症例が飛躍的に増加することにつながった⁵⁾。

第一世代の Pipeline では、穿通枝の開存率と動脈瘤の閉塞率を考慮し最大表面被覆率は 30%（最小間隙率 70%）であった。初期臨床症例、及び PITA Trial では主に第一世代が用いられた。その後、基礎実験や臨床経験を重ねていくうちに、第二世代の Pipeline2 では最大表面被覆率が 35%まで引き上げられた。PUFs Trial、そして米国承認後の臨床症例には全て Pipeline2 が使用されている。この第二世代までの Pipeline を” Pipeline Classic” と呼ぶ。その後、リシースを可能にすることで留置性が格段に向上した Pipeline Flex が開発され、2015 年に米国での使用が開始された。本邦で使用する Pipeline も最新世代の Pipeline Flex である。留置方法が多少異なる Pipeline2 と Pipeline Flex だが、ステント構造そのものは全く同一である。

柔軟なブレード構造を持つ Pipeline の留置方法は、通常のレーザーカットステントとは異なる。特に留置手技中のマイクロカテーテルの安定性確保が重要であり、様々なコアキシャルカテーテルが用いられてきた。2011 年の Pipeline 米国承認と時期を同じくして、南カリフォルニアのベンチャー企業 Reverse Medical Corporation が開発した ReFlex コアキシャルカテーテルが発売された⁶⁾。本来ステントリトリバーとの併用を考慮して開発された ReFlex であったが、Pipeline 留置に際して Marksman マイクロカテーテルを保持する目的で繁用されるようになり、2012 年初頭に Covidien / ev3 Neurovascular によって買収されることになった。その後、ReFlex から Navien へと名称を変更し、現在も Pipeline 留置支援カテーテルとして使用されている⁷⁾。

Flow Diverter という全く新しい治療法に対し、Covidien / ev3 Neurovascular 社以外の大手企業はリスクを冒すことを避け、市場の動向や科学的検証結果を見ながら参入時期を探ってきた。その中で、Ajay Wakhloo らが中心となって、彼らの基礎実験データを元に第二の Flow Diverter が開発された。Surpass Flow Diverter というデバイスで、ステントメッシュ孔の絶対的な径を小さくする事によって、例えば間隙率が同一であっても Flow Diverter の効果を高める工夫がなされた⁸⁾。2012 年末、大手企業 Stryker が Surpass を買収することになり、他の大手企業の参入を後押しすることになった。2016 年 1 月現在、

Microvention は自社開発した Flow Diverter FRED が米国治験の症例登録を終え、Codman も自社開発した Flow Diverter の米国治験 BRAVO Trial を行っている。脳血管内治療デバイスを製造販売する大手企業全てが Flow Diverter の市場に参入する事になった背景は、Flow Diverter 治療が臨床現場で広く受け入れられ、動脈瘤の標準治療となった事に他ならない。

おわりに

弛まない進歩の積み重ねにより、現在使用する Flow Diverter やその周辺機器が開発され、臨床現場へと導入されてきた開発の歴史を振り返った。今後も Flow Diverter の技術進歩が続いていく事は確実である。開頭術者、血管内術者の区別なく、動脈瘤患者に適切かつ包括的な治療を提供する上で、Flow Diverter に対して一定の知識を有する事が必須な時代になったと言える。

個人利益相反開示 2015-2016

コンサルタント : Medtronic/Covidien/ev3 Neurovascular, Stryker
Neurovascular, Blockade Medical, Penumbra Inc., Century Medical Inc.,
Reverse Medical/Medtronic, Lazarus Effect/Medtronic, Silkroad Medical

プロクター : Pipeline Flex/Pipeline2, Medtronic/Covidien/ev3
Neurovascular

アドバイザリーボード : PulsarVascular

研究機材支援 : Medtronic/Covidien/ev3 Neurovascular

施設利益相反開示 2015-2016

フェローシッププログラム支援 : Medtronic/Covidien/ev3 Neurovascular,
Codman, Microvention/Terumo

文献

1. Shobayashi Y, Tateshima S, Kakizaki R, et al. Intra-aneurysmal hemodynamic alterations by a self-expandable intracranial stent and flow diversion stent: high intra-aneurysmal pressure remains regardless of flow velocity reduction. *J Neurointerv Surg.* 2013;5 Suppl 3:38–42.
2. Tateshima S, Jones JG, Mayor Basto F, et al. Aneurysm pressure measurement before and after placement of a Pipeline stent: feasibility study using a 0.014 inch pressure wire for coronary intervention. *J Neurointerv Surg.* 2014 Epub ahead of print
3. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna HR, Berez AL, Tran Q, Nelson PK, Fiorella D. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery.* 2009; 64:632–423
4. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, et al. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32:34–40
5. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology.* 2013; 267:858–68
6. Tateshima S. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysm with multiple micro-systems: ReFlex catheter. *Endovascular Today* July 2011, 29–31.
7. Lin LM, Colby GP, Huang J, et al. Ultra-distal large-bore intracranial access using the hyperflexible Navien distal intracranial catheter for the treatment of cerebrovascular pathologies: a technical note. *J Neurointerv Surg.* 2014; 6:301–7

8. Sadasivan C, Cesar L, Seong J, et al. An original flow diversion device for the treatment of intracranial aneurysms: evaluation in the rabbit elastase-induced model. *Stroke*. 2009; 40:952-8.

図表の解説

図 1： 右総頸動脈撮影側面像。セルバーストーンクランプによる人為的狭窄を認める。外頸動脈からの側副血行路形成を防止する為、外頸動脈はその起始部で結紮されている。

図 2： 右海綿静脈洞部に血栓化巨大動脈瘤を認める。

図 3： 右総頸動脈撮影側面像。海綿静脈洞部に嚢状動脈瘤を認める。前床突起部の内頸動脈も紡錘状に拡張しており（矢印）、親動脈の変性が進展している事が示唆される。同則外頸動脈の結紮により、内頸動脈の小枝から上顎動脈が描出される。

図 4： Pipeline 治療から半年の血管撮影にて、動脈瘤の完全閉塞を確認した。

図 5： Pipeline 治療から半年の頭部 CT。血栓化動脈瘤は完全消失した。



図1： 右総頸動脈撮影側面像。セルバーストーンクランプによる人為的狭窄を認める。外頸動脈からの側副血行路形成を防止する為、外頸動脈はその起始部で結紮されている。



図2:右海綿静脈洞部に血栓化巨大動脈瘤を認める。

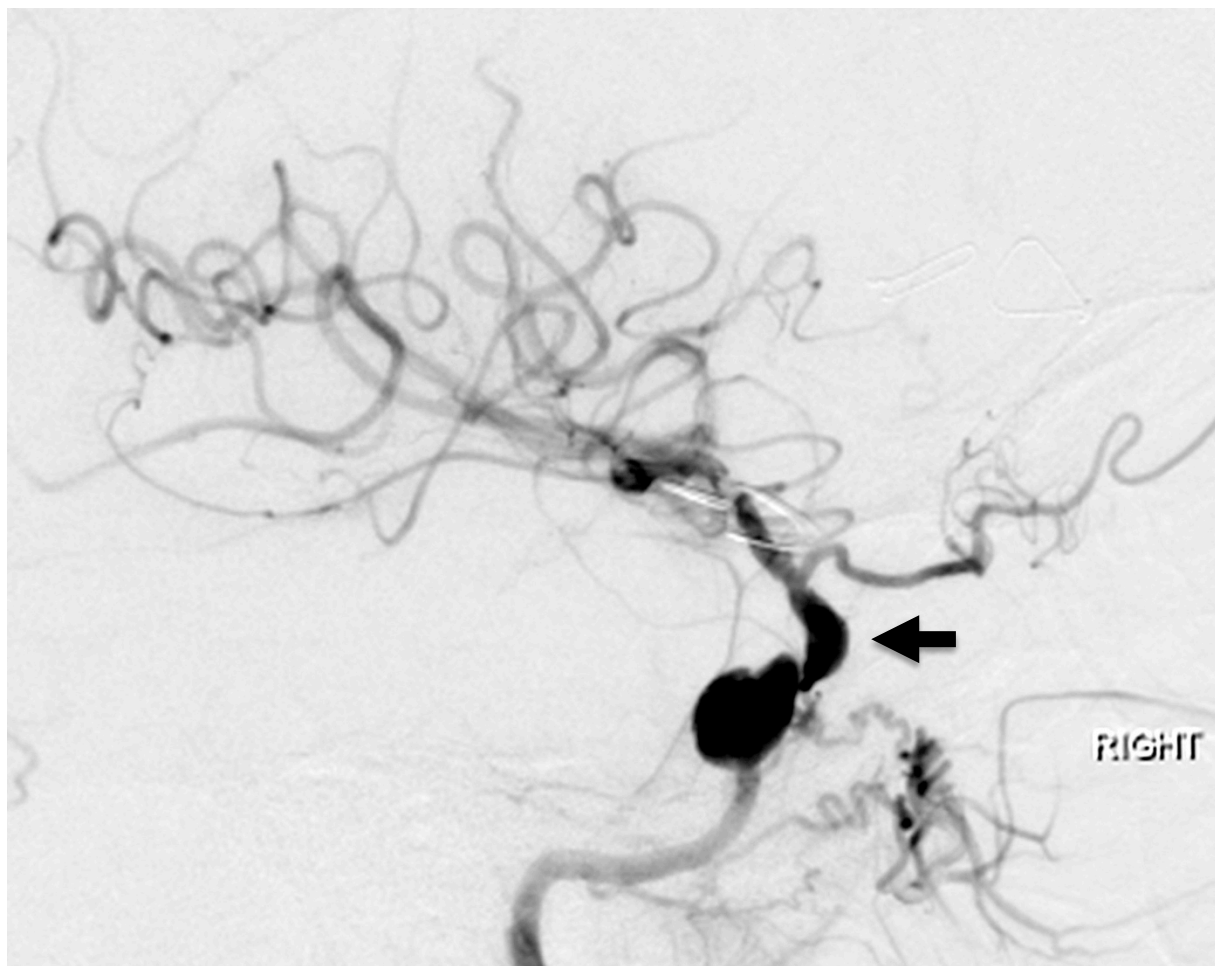


図3:右総頸動脈撮影側面像。海綿静脈洞部に嚢状動脈瘤を認める。前床突起部の内頸動脈も紡錘状に拡張しており(矢印)、親動脈の変性が進展している事が示唆される。同側外頸動脈の結紮により、内頸動脈の小枝から上顎動脈が描出される。

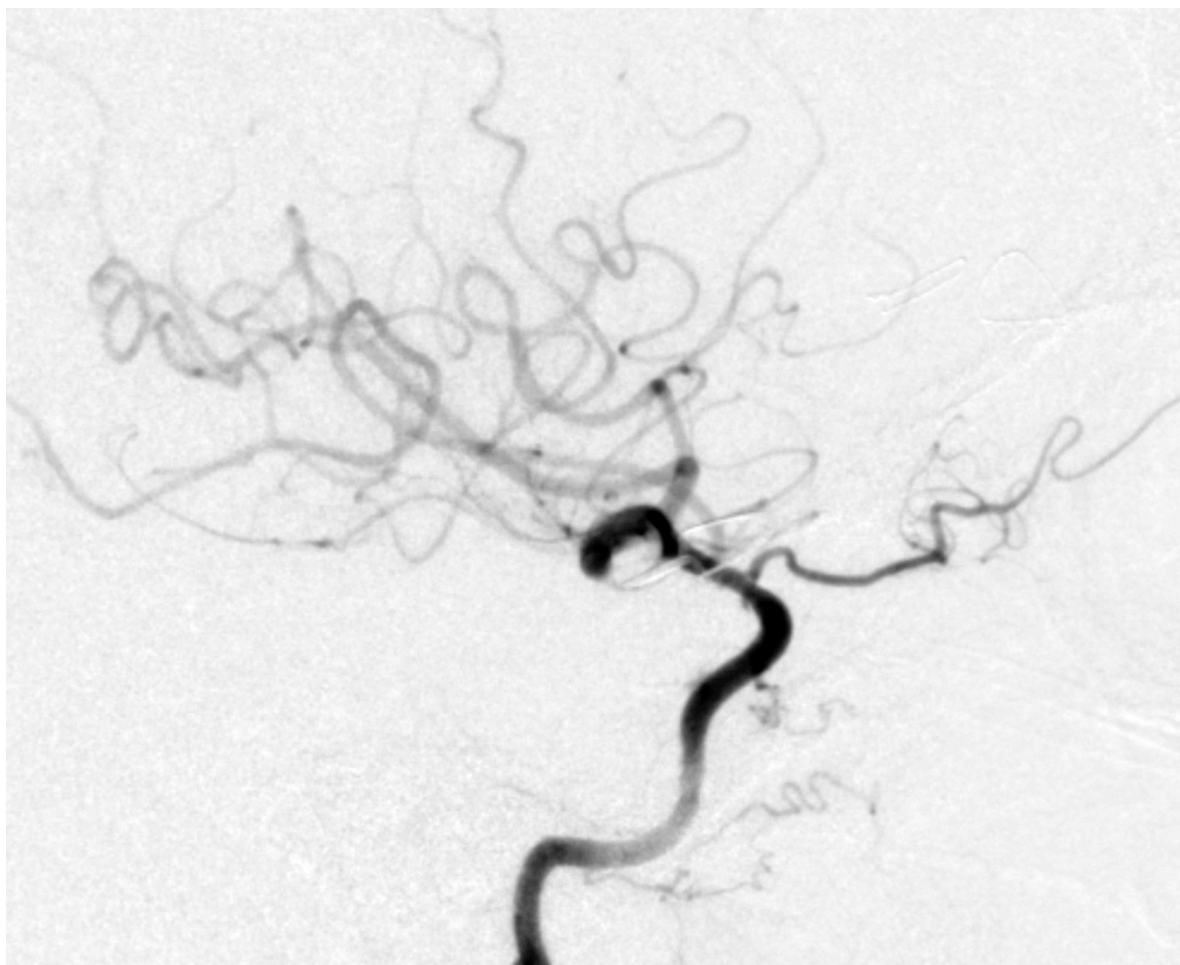


図4: Pipeline治療から半年の血管撮影にて、動脈瘤の完全閉塞を確認した。



図5: Pipeline治療から半年の頭部CT。血栓化動脈瘤は完全消失した。