

論文種別：原著

論文タイトル：Onyxを用いた arteriovenous malformation 塞栓術のシミュレーションモデル

著者名：綾部 風雅^{1,2)} 壽美田 一貴¹⁾ 藤井 照子¹⁾ 藤田 恭平^{1,3)}
三木 一徳¹⁾ 相澤 有輝^{1,2)} 唐鎌 淳²⁾ 前原 健寿²⁾ 根本 繁¹⁾

所属施設・部署： 1)東京医科歯科大学 血管内治療科

2)東京医科歯科大学 脳神経機能外科

3)東京医科歯科大学 脳神経病態学分野(脳神経内科)

連絡著者：壽美田 一貴 東京医科歯科大学 血管内治療科

住所：東京都文京区湯島1丁目5-45

電話：03-5803-4088

Email: sumita.nsrq@tmd.ac.jp

キーワード： Arteriovenous malformation, ONYX, simulation model

宣言

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

原著

論文タイトル: Onyx を用いた arteriovenous malformation 塞栓術のシミュレーションモデル

和文要旨

目的: 脳動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)に対する血管内治療において、Onyx により有効な塞栓が可能となったが、実際の注入では高度な技術と経験を要する。本研究の目的は、この技術的問題点を解決する一助となるシミュレーションモデルを作成することである。

モデル紹介: 実際の症例を参考に、3D プリンターで AVM の ABS 樹脂モデルを作成した。その後シリコンを塗布し、ABS 樹脂を溶出することにより中空モデルを作成し、これを人体血管モデルにつなげた。血管造影では high flow の動静脈短絡を、Onyx の注入では plug and push テクニックを再現でき、実際の症例に類似したモデルとなっていることが確認できた。

結語: カテーテル操作、Onyx の注入など、AVM に対するシミュレーションとして活用できる可能性がある。

緒言

脳動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)に対する血管内治療の目的は、摘出術を行う際の出血量を軽減させることによる手術難易度の低減である。その他にも、根治的塞栓や intranidal aneurysm の塞栓などの姑息的塞栓、定位放射線治療前に Nidus のサイズを減少することなどがある。2008 年に本邦においても析出型の

非接着性液状塞栓物質である Onyx が薬事承認され、それまで使用されていたシアノアクリレート系接着剤である n-butyl cyanoacrylate (NBCA) などと上手く使い分けることにより有効な塞栓が可能となった。NBCA に関しては注入速度や逆流を判断してカテーテルを抜去するタイミングなど一瞬の判断が求められ、高度な技術を要する。リピオドールと混ぜることによる濃度を調整して使用するが、適切な濃度を判断するにも経験を要する。また、Onyx に関しては、NBCA と比べて、plug & push 法を用いた持続注入による塞栓術ができるため、ある程度の時間をかけて判断することは可能だが、挙動が予測困難な場合も多く、カテーテルの trapping にも注意を要する。カテーテルの trapping が起こると抜去時の血管損傷や出血リスクが上昇するため、AVM の治療においては、その手技の難しさが問題となっている。

ARUBA¹ が発表されて以降、AVM 治療の適応が見直されているが、今後の治療成績向上のためには、安全かつ効果的な術前塞栓術が必須であり、そのための技術の向上が重要である。これまでの先行研究において、AVM の nidus モデルとして、塞栓物質の生体反応を確認するなどの理由で、豚の carotid rete mirabile を使用したモデルなどが報告されている²。しかし、通常の診療を行う施設において、豚を使用した実験、術前シミュレーションを行うことは非常に困難であり、若手術者の教育も容易ではない。本研究の目的は、Onyx の注入を行える AVM の中空モデルを人工的に作成することにより、動物の使用に対する倫理的問題などを解決し、若手術者の技術面での教育に役立つシミュレーションモデルを開発することである。

モデル紹介

AVM 3D モデルの作成

実際の AVM の患者の脳血管撮影画像を、3D/4D 可視化&解析ソフト Avizo (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) を用いてモデル化した。実際の症例の 3D 画像では、近接する血管が塊となり、同一の血管として認識されるため、このモデルを参考にして、新たに流入動脈、流出静脈、nidus を 3D ワークステーション 123Design(Autodesk Inc., CA, USA)で再現し、類似する血管走行となるような簡易 AVM モデルを作成した (Fig.1A and B)。3D ワークステーション上で作成する Nidus は、血管径を 1mm から 3mm の間で作成し、血管の曲率をそれぞれ変化させた。本研究で作成したモデルについては、2 本の流入動脈 (Fig.1A arrows) と 1 本の流出静脈 (Fig.1A arrowhead) を設けた。流入動脈と流出静脈は Nidus 本体より血管径を大きくし、nidus 内の flow が速くなるように作成した。様々な形態のループを組み合わせて、実際の症例の nidus の形状に近いものを作成した。また後の操作で、印刷した nidus にシリコンを塗布して中腔モデルにするために、印刷した nidus を溶かし切るための一時的な排出口を設けた。(Fig.1A and B arrow)

3D プリンター-ABS 樹脂モデル、シリコン AVM モデルの作成

3D ワークステーション上で作成した AVM モデルを、3D プリンター-Mojo (Stratasys, MN, US) を用いて印刷した (Fig.1C)。この 3D プリンターでは、実際の血管部分は ABS 樹脂で、その台座となるサポート材はアルカリ溶液で溶解する SR30(Stratasys, MN, US)にて印刷される。これにより、印刷物をアルカリ水溶液に 24 時間程浸すことで、目的の血

管モデルのみを取り出すことができた(Fig.1D)。印刷した AVM モデルの流入動脈、流出動脈、排出口にシリコンチューブを取り付け、型取り用の透明シリコン (ZOKEI-MURA Inc., Kyoto, Japan) を AVM モデルに 3 回から必要に応じて 6 回程度塗布と乾燥を繰り返した(Fig.1E)。シリコン塗布後、有機溶剤である e ソルブ 21 (KANEKO CHEMICAL Co.,LTD., Saitama, Japan) に浸すことで、シリコンは溶かさずに中の ABS 樹脂のみを溶出することができた。この有機溶剤に 24 時間以上浸したのち、慎重に取り出し、最後にシリコン AVM モデル内に残った細かい ABS 樹脂を水洗することにより中腔のモデルを作成した(Fig.1F)。

人体血管類似の拍動流モデル

人体血管類似の拍動流モデルを作成した。鼠蹊部から大動脈弓までは、それぞれをシリコンチューブで接続した自作のシリコン製血管モデルを使用した。総頸動脈以遠は上記シリコンモデルと同様の作成方法で総頸動脈、内頸動脈を作成した。これらはすべてシリコンチューブで接続できるように径を合わせ、上行大動脈から水を還流できるように作成した。還流装置はチューブポンプ WP1000-P6.4M2-W6-CP(WELCO, Tokyo, Japan)を使用して、拍動流としてモデル内に水を連続して還流することができるようにした。この循環ポンプは、定格電圧:DC24V、ポンプのローラー数:2 個、150rpm、ポンプ内のチューブの内径:6.4mm、流量 450ml/min、流速 0.23m/s と設定した。作成したシリコン AVM モデルを、上記の人体血管類似の拍動流モデルにつなぎシミュレーションを行った。完成した AVM には 2 本の流入動脈が存在し、中大脳動脈にそれらを接続した (Fig.1G and H)。また、流出静脈につないだチューブは閉鎖

回路とはせず、低い位置に設置した排水用のトレイに流すことにより、静水圧が下がり Nidus 後の抵抗が少なくなるようにして、実際の AVM に類似するよう flow を速くする工夫を行った。X 線透視下に鼠径部位からガイディングカテーテルを内頸動脈まで進め撮影を行なった (Fig.2A)。

Onyx の注入

拍動流モデルとシリコン AVM モデルを接続しシミュレーションを行ったところ、シリコン AVM モデル内に造影剤は流入し、遅延することなく流入動脈 (Fig.2A arrow) から Nidus を経由して流出静脈 (Fig.2A arrowhead) へ流出された。Road map 下においてマイクロカテーテル Marathon (Medtronic plc, Dublin, Ireland) を流入動脈の 1 つに進めた。Marathon の先端が nidus の近位に到達したところで Onyx18 (Medtronic plc, Dublin, Ireland) の注入を開始した。Marathon から Onyx 18 をゆっくり注入すると、少し nidus に入ったところで、逆流が見られたため、約 30 秒間注入を停止し (Fig.2B arrow)、再度注入を行うといったように plug and push テクニックを行なった。Plug and push テクニックを行うことにより、遠位への Onyx18 の注入が止まり、別の血管に進むなど、実際の症例に類似した Onyx18 の挙動が見られた (Fig.2C and D)。カテーテルの先端部分に逆流が起こらないように注意しながら nidus 内に Onyx18 を注入した。nidus の半分程度が塞栓された状況で、カテーテルを抜去した。Onyx18 の逆流はほとんど見られず、抜去時の抵抗もほとんどなかった。その後ガイディングカテーテルから撮影すると、もう一方の流入動脈 (Fig.2E arrow) から流出静脈に造影剤が流れたため、新たな Marathon をもう一方の流入動脈に挿入し

撮影角度を変更して塞栓術を行った。1本目の血管と同様に plug and push テクニックで、始めに plug を形成し、onyx18 を Nidus 内へと注入したところ、nidus 内の微細な血管を通ったのち、流出静脈まで Onyx18 が到達したため、その時点で注入を終了した(Fig.2F)。

X線透視下で、AVM モデルを確認すると、流入動脈から nidus 内の微細な血管を介して流出静脈に Onyx18 が到達していることが確認できた(Fig.3A arrows:流入動脈, arrowhead:流出静脈)。シミュレーション中および終了時は、注入を pause している間に肉眼で Onyx 塞栓の状況を確認することができた (Fig.3B) シミュレーション終了後、AVM モデルを取り出し、Onyx が nidus 内全域に充填されていることが確認された (Fig.3C)。

考察

これまで、AVM に対する Onyx を用いたトレーニングには豚や羊の血管を用いた動物モデルが用いられてきた。lower mammals に特有な carotid rete mirabile を nidus にみたくて、内頸動脈と内頸静脈を人為的に吻合することで AVM の疑似モデルとした報告が多い^{2, 3, 4}。本邦の Onyx を用いた塞栓術の実施医資格取得条件として、Onyx の注入実習が含まれているが、このシミュレーションモデルにも豚を使用した動物モデルが用いられている。しかしこれらの動物モデルは、作製や管理が難しく、費用の側面からも量産には不向きであり、経済的で量産が可能な新しい代替モデルの開発が期待される。このような動物モデルの使用に関しては、動物の尊い犠牲を通じて、生命現象の理解や手術手技の発展のために計り知れない貢献があると考えられるが、本邦の環境省が告示

する実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準においても、できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること、できる限り利用に供される動物の数を少なくすること等が記載されている。実験動物の削減のためにも、手術手技を学ぶために代替できる方法の開発は非常に重要である。

近年、脳動脈瘤のトレーニングにおいては、シリコンを用いた脳動脈瘤中腔モデルの作成法と有用性の報告が散見されるようになった⁵。患者の脳血管撮影の DICOM データを 3D プリンターと ABS 樹脂を用いて 3D モデルに出力し、シリコンを塗布し、シリコンが乾いた後に ABS 樹脂を溶解させ、中腔モデルを完成させるという手法である。我々もこれらの手法を元に AVM トレーニングモデルの開発に取り組んだ。3D プリンター自体の設備費用は生じるが、1 モデル約 500 円程度と比較的安価に作成でき、作成過程においても、乾燥などの時間を含めると約 3 日間は必要であるが、実際のそれぞれの作業工程は 1 時間程度と短い。しかし、AVM でこの中腔モデルを作成するには以下の問題点が生じた。実際の nidus には非常に微細な血管が多数存在する。本モデルの作成にあたって、術前に施行した 3D rotational angiography から得られる DICOM data を使用して流入血管、流出血管、および nidus を再現しようとしたが、3D/4D 可視化&解析ソフトを使用して変換した computer-aided design(CAD) データでは、近接した血管が一つの塊として認識され微細な血管構築の再現は困難であった。特に nidus の中心部分は撮像すると、血管の走行が複雑であり CAD データとして分離した血管の集合体として再現することができなかった。処理の閾値を上げることで、塊を 1 本 1 本の血管として捉えようと試みたが、閾値を上げると微細な血管の一

部が消失するなど非常に困難であった。そこで我々は CAD ソフトを用いて、血管撮影画像を参考に 3D プリントが可能な擬似的な nidus を設計した。さらに別の問題点として、本 AVM モデルはシリコンを塗布した後に、内部の ABS 樹脂を溶かすことにより中空モデルとなるが、有機溶剤に長時間浸しても、細い部分の ABS 樹脂を溶かし、流し出すことは困難であった。そこで CAD ソフトで Nidus を設計する際に、樹脂の排出口を、樹脂が溶解しにくい部位に数箇所組み込みこむ工夫を行なった。この排出口の設計により、樹脂を完全に溶解させることが可能となった。このように完全な症例データからの再現は困難であり、本研究で作成したモデルは、症例データを参考にした擬似モデルとなった。しかし、実際に onyx を注入したときの挙動は、plug and push テクニックなどの実臨床で重要なテクニックを十分に再現しており、若手術者を中心にこのモデルでのトレーニングを行うことは可能であると考えられる。現在 3D プリンターによるモデル形成の技術は製造工業分野などを中心に最も発達している分野のひとつで、その造形精度の発展は μm 単位の精度に及んでいる。このような工業技術の進歩により、本 AVM モデルもさらに微細なモデルを構築できる可能性がある。今後は、実際の臨床で病理学的に比較検討されている数十 μm から数 μm 単位の血管まで再構築できる可能性があると考え⁶、いずれは実際の患者の nidus をより忠実に再現したモデルの作成が期待される。

動物モデル以外に、これまでにチューブもしくはシリンジとビーズを利用した in vitro AVM model^{7 8} や、蜂巢状の立体構造を取るシリコン製の in vitro AVM model⁹ などによる研究が報告されている。しかし、これらの in vitro AVM model の多くは、実際の患者の不規則な形状とは

異なり、onyx 注入時の plug and push テクニックなども十分に再現できていない。これらのモデルと比較した本モデルの利点としては、上記に記載した通りさらなる開発の余地はあるものの、不規則な nidus 内の血管を再現できており、plug and push テクニックや onyx の逆流などを経験できることが挙げられる。

一方、本研究の limitation として、患者ほどの微細な血管の再現にはいたっていないこと以外に、1つの型の AVM モデルの検討にとどまっていることが挙げられる。今後複数の型の AVM をモデルでの比較、塞栓後のモデル内の塞栓率や注入量の比較などより詳細な評価を行うことによりさらに有用なシミュレーションモデルの開発に発展できると考える。

結語

本研究では、従来の動物モデルと比べて、比較的安価かつ簡便な方法で、AVM 中腔モデルを作成することができた。またこのモデルを用いて実際に Onyx を注入し、plug and push テクニックにおける Onyx の挙動を in vitro で再現をすることができた。本モデルは、動物を使用することなく、AVM のシミュレーションモデルとして若手術者のトレーニングに使用できると思われる。

利益相反開示

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

文献

1. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):614-621.
2. Haussen DC, Ashour R, Johnson JN, et al. Direct continuous measurement of draining vein pressure during Onyx embolization in a swine arteriovenous malformation model. *J Neurointerv Surg*. 2015;7(1):62-66.
3. Lv MM, Fan XD, Su LX. Is a swine model of arteriovenous malformation suitable for human extracranial arteriovenous malformation? A preliminary study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(5):1364-1370.
4. Qian Z, Climent S, Maynar M, et al. A simplified arteriovenous malformation model in sheep: feasibility study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(5):765-770.
5. Mashiko T, Otani K, Kawano R, et al. Development of three-dimensional hollow elastic model for cerebral aneurysm clipping simulation enabling rapid and low cost prototyping. *World Neurosurg*. 2015;83(3):351-361.
6. Kocer N, Hanimoglu H, Batur S, et al. Preliminary experience with precipitating hydrophobic injectable liquid in brain arteriovenous malformations. *Diagn Interv Radiol*. 2016;22(2):184-189.

7. Inagawa S, Isoda H, Kougo H, et al. In-Vitro Simulation of NBCA Embolization for Arteriovenous Malformation. *Interv Neuroradiol.* 2003;9(4):351-358.
8. Ishikawa M, Horikawa M, Yamagami T, et al. Embolization of Arteriovenous Malformations: Effect of Flow Control and Composition of n-Butyl-2 Cyanoacrylate and Iodized Oil Mixtures with and without Ethanol in an in Vitro Model. *Radiology.* 2016;279(3):910-916.
9. Vollherbst DF, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Jul;38(7):1377-1382. Liquid Embolic Agents for Endovascular Embolization: Evaluation of an Established (Onyx) and a Novel (PHIL) Embolic Agent in an In Vitro AVM Model.
- Kerber CW, Hecht ST, Knox K. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Aug;18(7):1229-32. Arteriovenous malformation model for training and research.

図表の説明

Figure 1

(A) Nidus model created by computer-aided design (CAD). Arrows show feeders and arrowhead shows drainer.

(B) Two drains (arrows) attached to the nidus model because of dissolution of ABS resin.

(C) 3D printer models of nidus made from ABS resin with the supporting material.

- (D) 3D printer model after dissolving the supporting material.
- (E) The process of applying the 3D printer model of ABS resin with silicone and drying was repeated 3 times. Arrows show drains for dissolution of ABS resin.
- (F) Silicone model of nidus after dissolving ABS resin.
- (G and H) Silicone model of nidus was connected to our simulation model for endovascular surgeons, which was produced at our institute.

Figure 2

- (A) Radiograph before embolization of nidus model. Arrow shows one of the feeders and arrowhead shows drainer.
- (B) Injection of Onyx from Marathon. Plug was made at the tip of the catheter (arrow).
- (C) Onyx filled in the nidus model using Plug and push method.
- (D) After pausing the injection of Onyx, Onyx filled in another vessel of nidus model.
- (E) Radiograph injected from another feeder (arrow).
- (F) Injection of Onyx from another feeder. The remain of nidus was occluded and Onyx reached the drainer.

Figure 3

- (A) Radiograph after embolization of nidus model using Onyx. Arrows show two different feeders, and arrowhead shows the drainer.
- (B) Visually checking the status of nidus while pausing Onyx injection.

(C) Silicon model of nidus after the final injection of Onyx.

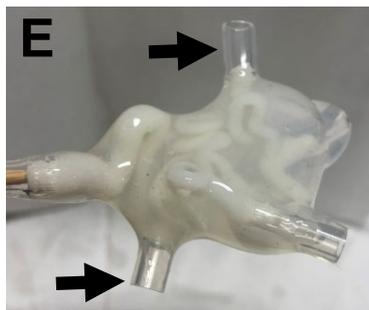
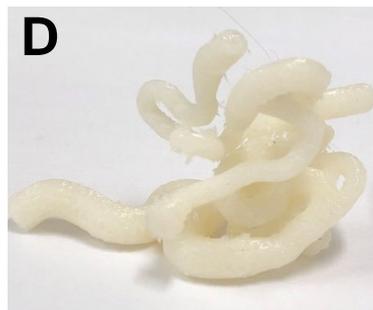
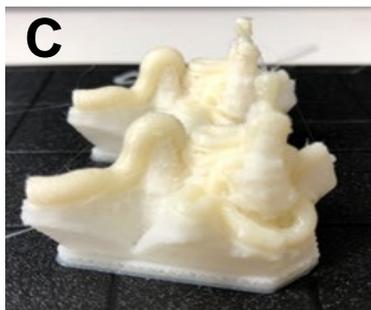
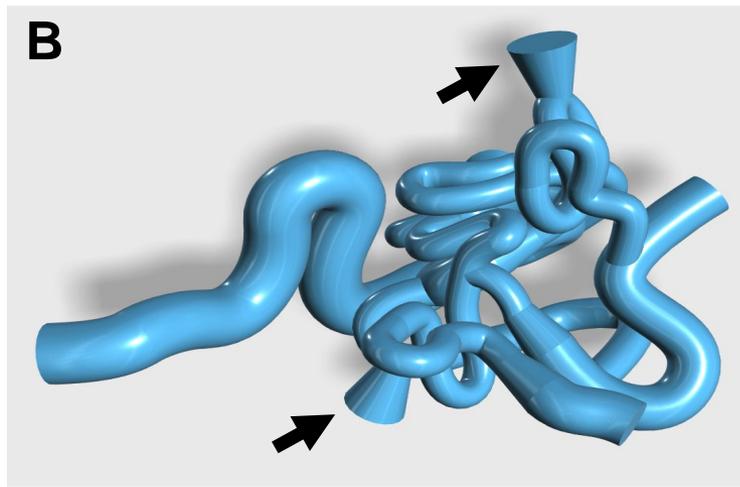
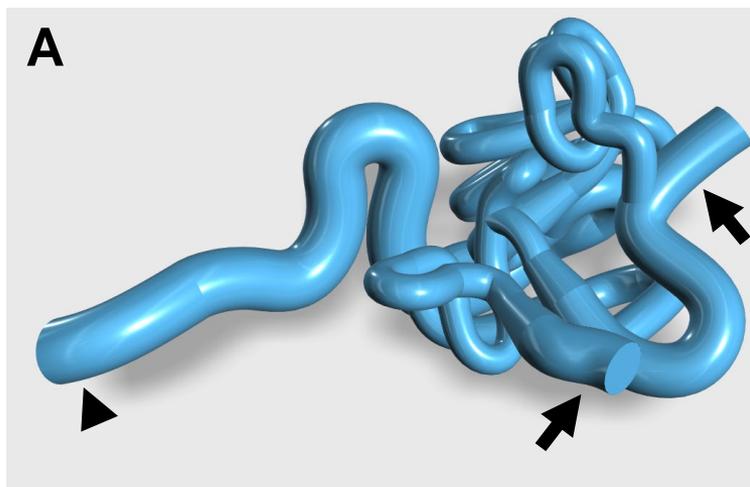


Fig.1

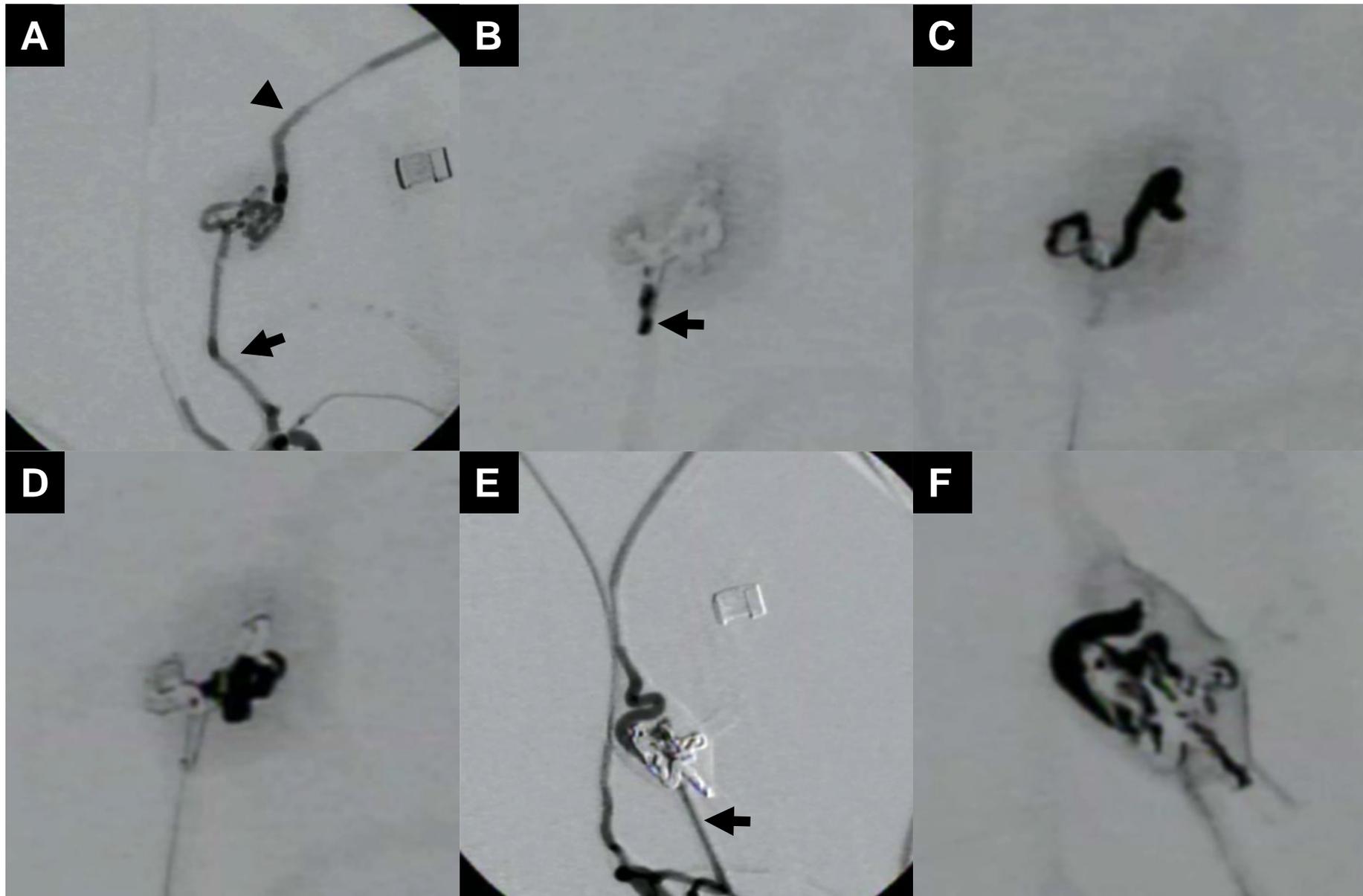


Fig.2

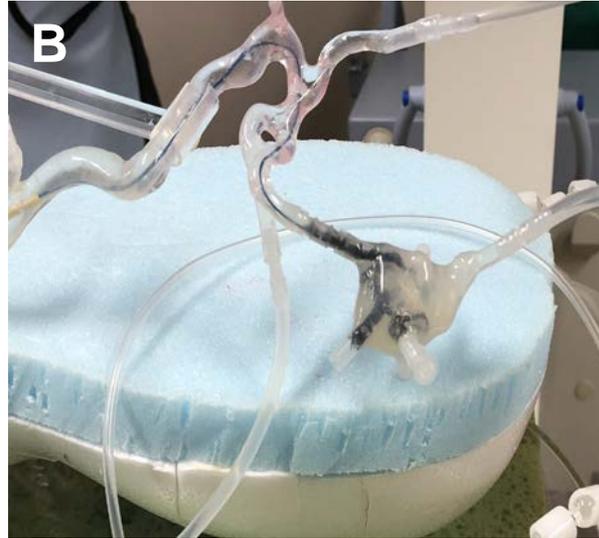


Fig.3