

FilterWire EZ™ 楕円形血管モデルにおける 捕捉性能と径変化への追従性に関する検討

早稲田大学 理工学術院総合機械工学科
先端生命医科学センター (TWIns)

梅津 光生 先生

1. 目的

Fig.1に示すBoston Scientific社製のFilterWire EZ™ (以下、FWEZ) に対して、血流量と血圧を生体内に模擬したin vitro環境下の流体力学実験系において粒子径や粒子量を変化させた人工debrisを回路内に注入し、臨床使用時を想定してFWEZのdebris捕捉性能を明確化することを目的とする。

当実験は以前KaKuShiN Vol.1で行ったFWEZ捕捉実験の続編として行ったもので、特に今回はヒト血管断面が真円ではなく楕円である可能性を考慮し、楕円チューブにおけるFWEZを臨床で使用の際の注意点を提唱することも本レポートの目的とする。

2. 拍動循環シミュレータを用いた実験

2.1 拍動シミュレータ回路

本実験で使用した拍動シミュレータ回路をFig.2に、ヒト内頸動脈とシミュレータの流量及び圧力波形をFig.3に示す。拍動回路はヒト内頸動脈における流量及び圧力波形を模擬するため、流量は平均330mL/min、最大530mL/minに設定し、圧力は120/80mmHgになるように調整した。

2.2 使用する楕円チューブサイズ

本試験で使用するチューブは楕円形状であり、長軸aと短軸bの4種類の組み合わせを以下に示す。

- ① a=4mm, b=3mm ③ a=5mm, b=4mm
- ② a=5mm, b=3mm ④ a=6mm, b=4mm

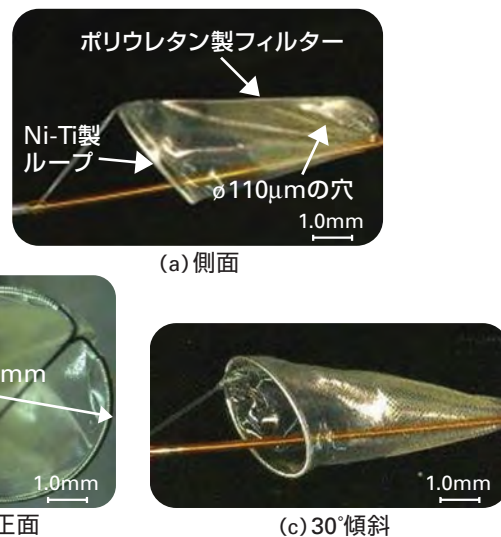


Fig.1: FilterWire EZ™



Movie1: 人工心臓の拍動の状況

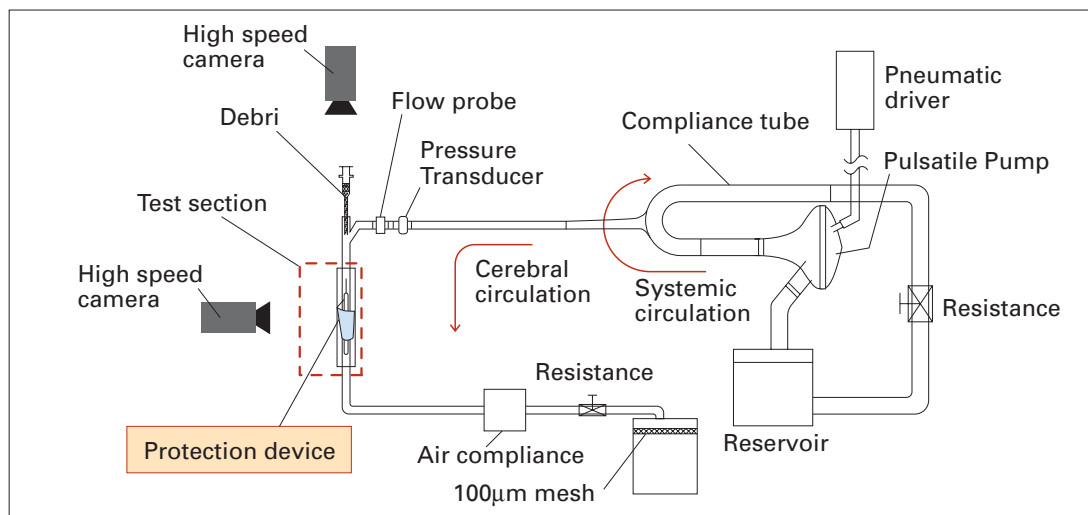


Fig.2: 頸動脈循環系の模式図

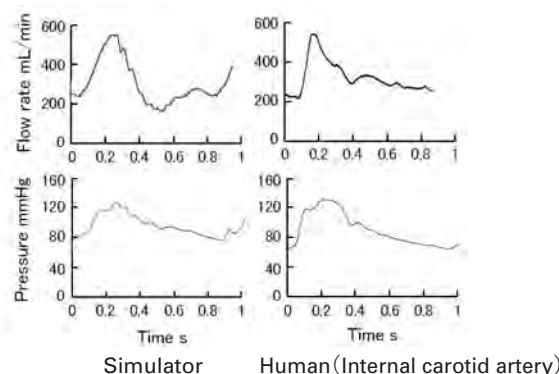


Fig.3: シミュレータとヒト頸動脈の圧力・流量波形

2.3 Debris性状

ステントを留置した際にdebrisが脳へ飛散し塞栓することは以前から多くの研究機関で報告されている。しかし、文献調査からdebrisの形状はTable1に示すよう、大きさ・量、共に様々な報告がある。^{1)~6)}

Fig.4にdebrisの大きさと個数の関係を示す。³⁾ またdebrisを形成する要因であるプラークの性質も石灰化のように硬いものから、脂質や繊維成分を含み柔らかいものまで多様な種類が存在する。そのため、debrisの大きさ、量、種類の変化によりプロテクションデバイスの捕捉性能がどのように変化するかを検討することが重要であり、以下に示すようなプロセスで人工debrisの種類・量・径を決定した。

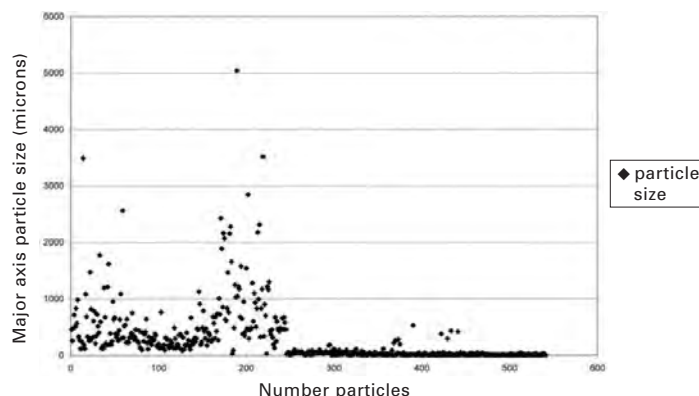


Fig.4: 粒子数と粒子サイズの分布

(i) Debris種類

実験で用いる人工debrisの種類はFig.5に示すように球状ではなく、様々な形をしており、比重は1.05~1.07であるポリビニルアルコール（以下PVA）粒子である。PVAは親水性があり水を含み膨潤する。なおPVAは目視を容易にするためにローダミンにおいて染色したものを使用する。

(ii) Debris量

文献によりプロテクションデバイスに回収されるdebris量は平均6.02(±0.10)mgであることや⁷⁾、他の研究機関では5mgや10mgで実験が行われている。^{7)~11)} そこで本レポートでは人工debris量は5mg、及び10mgを用いる。

(iii) Debris径

プロテクションデバイスに回収されるdebris径は文献より平均289.1±512μmと報告されている。¹⁾ そこで、debris径の変化の違いによる捕捉率を検討するために、PVA粒子径が200~300μm、400~500μm、700~800μmになるようにメッシュを用いて分類し実験を行った。ただし、PVAは水を含むと膨潤するため、粒子径を決める際は水を含んだ径を基準に実験を行う。また実験に使用する際も十分に膨潤させたものを使用した。

以上の検証からdebris量を5mgと10mgとし、粒子径はSmall(200~300μm)、Middle(400~500μm)、Large(700~800μm)を用いて実験に使用する。

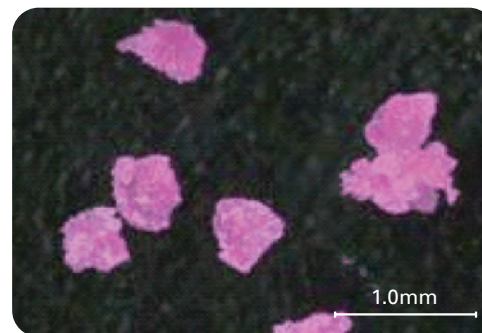


Fig.5: ポリビニルアルコール

Table1: Debrisサイズの文献調査

最小μm	最大μm	平均μm	文献
1.08	5043.5	290	A. Annalisa, et al, Cerebral Protection During Carotid Artery Stenting Collection and Histopathologic Analysis of Embolized Debris. Stroke (33), 456-461, 2002
56	2652	250	M. Henry, M. Amor, et al: Carotid Stenting With Cerebral Protection: First Clinical Experience Using the PercuSurge GuardWire System, Journal of Endovascular Surgery: Vol.6, No.4, pp. 321-331
31	1430	285	S. Macdonald, G. Venables, et al: Safety and efficacy of the MedNova NeuroShield filter, Journal of Vascular Surgery, Vol. 35, Issue 5, pp. 966-972, 2002
3.5	5262	203	P. Whitlow, P. Lylyk, et al: Carotid Artery Stenting Protected With an Emboli Containment System, Stroke (33), pp,1308-1314, 2002

2.4 実験方法

以下に詳しい試験手順を示す。

- (i) 拍動シミュレータの流量、及び圧力波形をニードルバルブ及びコンプライアスタンクの空気の量を調整してFig.3のように設定する。
- (ii) フィルターをテストセクションに留置する。
- (iii) 各分量に分けられた粒子をシリンジで吸い取り、注入部に挿入する。
- (iv) 粒子を回路内に徐々に押し出す。
- (v) 流量出口において100 μ mのメッシュの入った網を置き発見される粒子を取得する。
- (vi) レトリバルシースをフィルターに近づけシース内に収納し、引き上げる。

その際にも流量出口において100 μ mのメッシュの入った網を置き、発見される粒子を取得する。

- (vii) フィルターでキャッチした粒子を取得する。

PVAは親水性があり実験後はゲル状の塊になるため、個数をカウントすることが困難である。そこで、それぞれ取得した粒子を移し替え、100 $^{\circ}$ Cのオープンの中で30分乾燥後、0.1mg単位で計測可能な電子天秤で測定を行う。

以上、(i)～(vii)を、各チューブサイズ、各debris粒子径、及び各debris量についてN=3で行う。ただし今回使用するシリコーンチューブはヒト頸動脈にコンプライアンス値に調節して使用する。なお粒子は、①FWEZ内にキャッチできていた粒子②FWEZ留置状態に回路出口に流れた粒子③FWEZをシースに収納する際に出口に流れた粒子の3種類に分けた。

ただし本実験は実臨床に近い状況下を再現すべく全て37 $^{\circ}$ C下で行い、作動流体は生理食塩水とした。

3. Debris捕捉実験結果

Table2にFilterWire EZ™のDebris捕捉実験結果を示す。

Table2に示した①～③は

- ①FWEZ内にキャッチできていた粒子
- ②FWEZ留置状態に回路出口に流れた粒子
- ③FWEZをレトリバルシースに収納する際に出口に流れた粒子を示している。また各チューブサイズ、debris量の違いにおける捕捉率をFig.6にまとめる。

Table2: Debris捕捉実験結果

(i) 粒子サイズ200-300 μ m

Tube size	①		②		③		Capture rate %
	Debris mg	S.D.	Debris mg	S.D.	Debris mg	S.D.	
a=4mm	4.6	0.5	0	0	0	0	100
b=3mm	9.6	1.3	0	0	0.3	0.5	97
a=5mm	4.8	1.4	0	0	0	0	100
b=3mm	10.1	0.5	0	0	0	0	100
a=5mm	5.2	1.0	0	0	0	0	100
b=4mm	10.1	0.9	0	0	0	0	100
a=6mm	4.9	0.4	0	0	0	0	100
b=4mm	9.8	0.7	0	0	0	0	100

(ii) 粒子サイズ400-500 μ m

Tube size	①		②		③		Capture rate %
	Debris mg	S.D.	Debris mg	S.D.	Debris mg	S.D.	
a=4mm	4.6	0.5	0	0	0	0	100
b=3mm	8.1	1.6	0	0	0	0	100
a=5mm	4.7	0.8	0	0	0	0	100
b=3mm	10.4	0.6	0	0	0	0	100
a=5mm	5.3	0.5	0	0	0	0	100
b=4mm	8.9	0.2	0	0	0	0	100
a=6mm	4.9	0.4	0	0	0	0	100
b=4mm	12.5	3.7	0	0	0	0	100

(iii) 粒子サイズ700-800 μ m

Tube size	①		②		③		Capture rate %
	Debris mg	S.D.	Debris mg	S.D.	Debris mg	S.D.	
a=4mm	5.0	0.6	0	0	0	0	100
b=3mm	9.2	1.4	0	0	0	0	100
a=5mm	4.7	1.1	0	0	0	0	100
b=3mm	10.6	1.2	0	0	0	0	100
a=5mm	5.1	0.5	0	0	0	0	100
b=4mm	10.5	0.5	0	0	0	0	100
a=6mm	5.0	0.6	0	0	0	0	100
b=4mm	9.2	1.4	0	0	0	0	100

4. 考察

4.1 チューブサイズと捕捉率の関係

Fig.6よりdebris量が5mgの場合にはdebrisサイズやチューブサイズに限らず、FWEZの捕捉率は100%であった。

一方でdebris量が10mgでは、debrisサイズがSmallのときのみ最小楕円チューブ(a=4mm、b=3mm)において97%であった。これはKaKuShin Vol.1での報告より、3mmの真円チューブの捕捉率81%に比べて大変高い捕捉率である。また本試験ではFWEZ留置状態では、回路出口に流れた粒子は計測されなかった。

このように留置状態で高い捕捉率を得た理由としては、Fig.7に示すように留置したチューブが楕円形状でもFWEZのループが楕円チューブ管壁に密着しているためであると考えられる。

4.2 流量比較

楕円チューブにおいてdebrisを捕捉した際の流量変化率を把握するために、FWEZ留置後及びdebris捕捉後の平均流量変化を測定した。

Fig.8にFWEZ留置前後の流量を示す。本試験はFWEZ留置前流量を330mL/minに調節しており、もっとも誤差の大きかった最小楕円チューブ(a=4mm、b=3mm)において330±4mL/min (N=15)であった。これから最大誤差は1.2%以内であり、本試験におけるシミュレータの留置前流量を正確に確保していると言える。

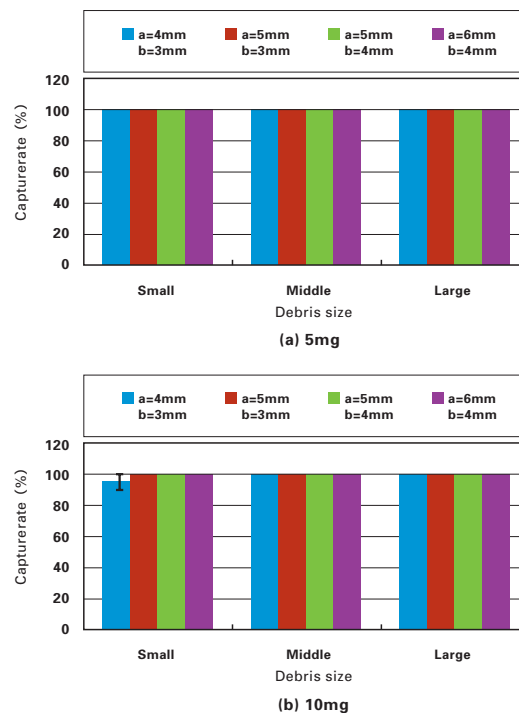


Fig.6: Debris径の違いによる捕捉率の比較

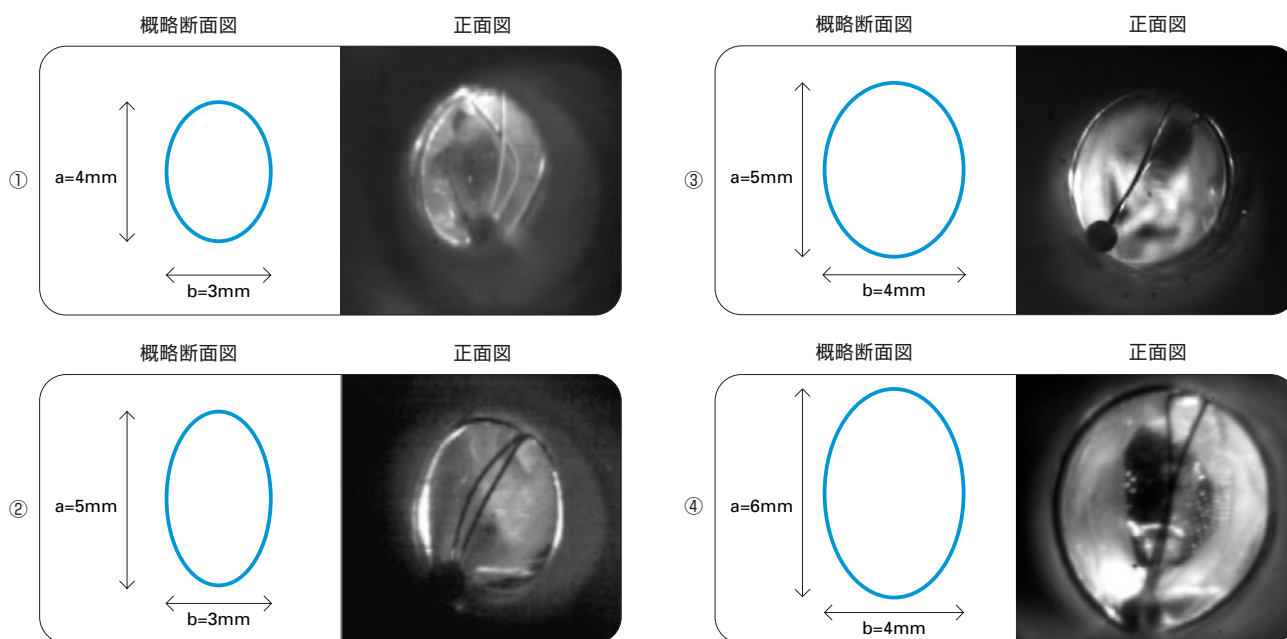


Fig.7: 楕円チューブに密着するFWEZの正面図

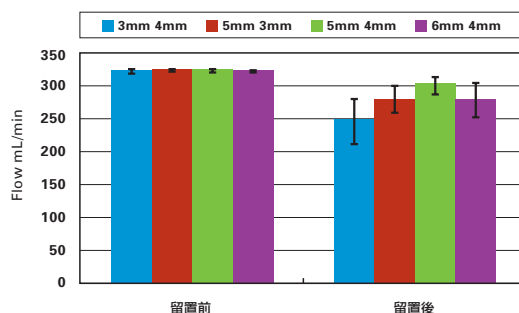


Fig.8: FWEZ留置前後の流量

Fig.9に各チューブサイズにおけるdebris注入後の流量変化率を示した。

なお、流量変化率はFWEZ留置前の流量330mL/minを基準とした。これから、粒子量が多いほど、FWEZに収容されるdebris体積が増加し、フィルム全体にdebrisが詰まるため流量低下したことが判明した。また、最小楕円チューブ (a=4mm、b=3mm) においては、debrisサイズ・量に関係なく流量が50%以下となった。このような流量が低くなりうる場合には臨床において注意が必要であると考えられる。

4.3 計測機器の限界

実は計測上はいくつかの粒子が飛散する状況が見えたが、PVA粒子は電子天秤により測定して、電子天秤の精度が0.1mgであるために、0.1mg以下の誤差は考慮できていない。そのため結果として100%と表示されるところも生じる。

5. 結語

FilterWire EZ™のdebris捕捉性能を評価するために、in-vitro環境下において拍動回路を用いた動的実験を行った。その結果以下の結論が得られた。

- ① Debris捕捉実験よりdebrisの種類、量、径に関係なく捕捉率が97%以上と非常に高い回収能力を示した。
 - ② 最小楕円チューブ (a=4mm、b=3mm) においては、debrisサイズ・量に関係なくdebris捕捉後の流量が50%以下となった。
- 以上の結果より、留置するチューブが楕円であることでdebrisの捕捉性能が非常に低下する可能性は低いと示唆された。また臨床においては血管の楕円性を考慮して、長軸及び短軸の長さを計測したうえで留置位置を決定することが望ましいと考えられる。

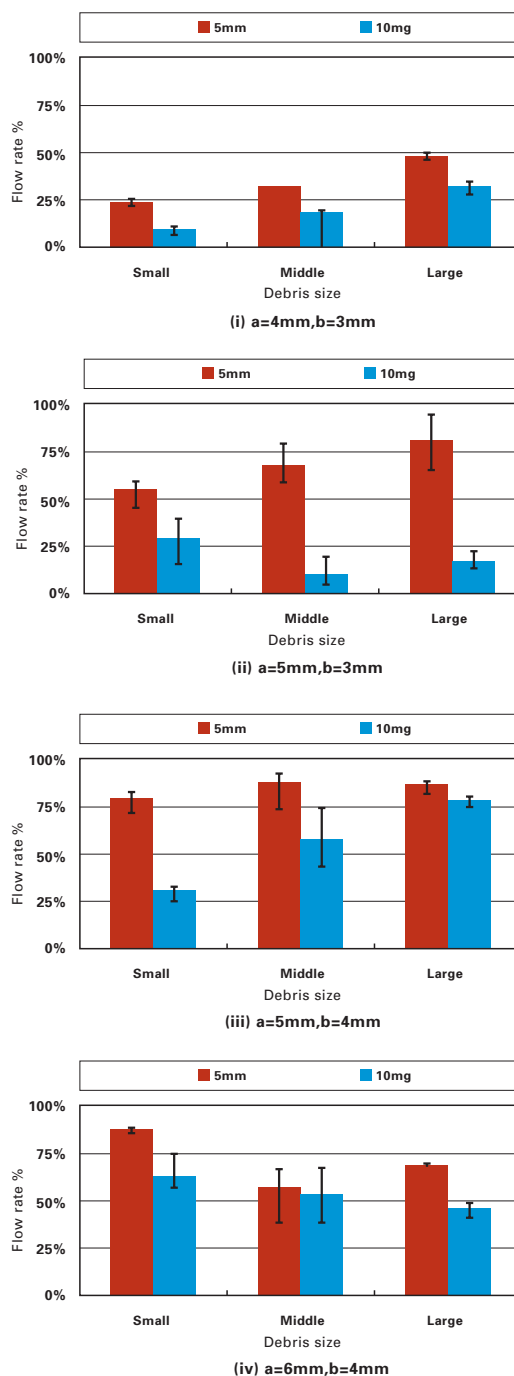


Fig.9: Debris量の違いによる流量変化の比較

6. 今後の展望

6.1 術中径変化に対する実験

2010年10月までに真円と楕円のヒト血管を模擬したシリコン製人工チューブを用いてFWEZの人工debris捕捉性能実験を行った。これによりリングと血管壁との間の隙間が生じることに加え、フィルターの容量限界を超えるdebrisの捕捉により回収時に人工debrisがFWEZを通過する要因であることが示唆された。

一方で臨床においては前拡張やステント留置により内頸動脈流量の増加が想定され、これにより血管径の急激な変化がもたせられる。そのため、FWEZが隙間を生じずに血管壁に追従するのかが大きな課題となる。

(i) 実験目的

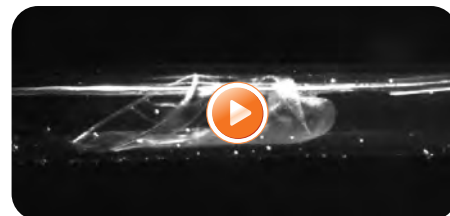
パイロット試験的に血管径の急激な径変化に対するFWEZのリングの血管壁への追従性の可視化を目的とする。

(ii) 実験方法

第2.1項の拍動シミュレータ回路を用いる。ただし、使用する人工チューブはシリコン製で柔軟性に富み、静止時に内径φ4mmとした。これを回路に組みFWEZを留置する。そして回路内の拍動流を流入させることで、平均流量を0mL/minから330mL/min、圧力を0mmHgから100mmHgにする。これによって径変化をした際のFWEZの管壁の密着性をハイスピードカメラにて撮影した。

(iii) 実験結果

急激なチューブ径の変化に対し、FWEZのリングが追従している様子を確認した。これはリングが形状記憶合金Ni-Ti製であり、設定温度37℃における形状までリングが拡張可能であるためだと考えられる。またリングが拡張してチューブ壁面に追従する際に、画像上において微小な隙間が生じるが、径変化が止まったときには隙間がないことを確認した。



Movie2: 術中径変化に対するFWEZの追従

*4mmのチューブにFWEZを留置し手前側から圧を掛けて5.2mm径まで拡大
*1.25倍速にて再生

6.2 屈曲部留置によるdebris捕捉性能

本レポートの実験は直線部におけるdebris捕捉実験である。そこで、今後は実患者モデルや屈曲モデルを使用し屈曲部にデバイス留置した際のdebris捕捉性能を把握することが重要である。これにより、より臨床に近い実験系が模擬可能である。

参考文献

- 1) A. Annalisa, et al: Cerebral Protection During Carotid Artery Stenting Collection and Histopathologic Analysis of Embolized Debris. *Strok* (33), 456-461, 2002
- 2) M. Henry, M. Amor, et al: Carotid Stenting With Cerebral Protection: First Clinical Experience Using the PercuSurge GuardWire System, *Journal of Endovascular Surgery: Vol.6, No.4*, pp. 321-331
- 3) S. Macdonald, G. Venables, et al: Safety and efficacy of the MedNova NeuroShield filter, *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 35, Issue 5, pp. 966-972, 2002
- 4) P. Whitlow, P. Lylyk, et al: Carotid Artery Stenting Protected With an Emboli Containment System, *Stroke* (33), pp.1308-1314, 2002
- 5) T. Ohki, G. Roubin, et al: Efficacy of a filter device in the prevention of embolic events during carotid angioplasty and stenting: An ex vivo analysis, *Journal of Vascular Surgery*, Vol.30, Issue 6, pp.1034-1044
- 6) 滝和郎, 中原一郎: 頸動脈ステント留置術~Carotid Artery Stenting (CAS)のすべて~, pp:162, 2008
- 7) M. Stefan, T. Jahnke, et al: In Vitro Comparison of Four Cerebral Protection Filters for Preventing Human Plaque Embolization During Carotid Interventions, *Journal of endovascular therapy*, Vol. 9, Issue 6, pp.793, 2002
- 8) G. Siewiorek, M. Wholey, et al: In Vitro Performance Assessment of Distal Protection Devices for Carotid Artery Stenting, Effect of Physiological Anatomy on Vascular Resistance, *Journal of endovascular therapy*, Vol.14, Issue 5, pp.712-724, 2007
- 9) E. Finol, G. Siewiorek, et al: Wall Apposition Assessment and Performance Comparison of Distal Protection Filters International, *Journal of Endovascular Therapy*, Vol. 15, Issue 2, pp. 177-185, 2008
- 10) B. Order, C. Glass, et al: Comparison of 4 Cerebral Protection Filters for Carotid Angioplasty, An In Vitro Experiment Focusing on Carotid Anatomy, *Journal of endovascular therapy*. Vol.11, Issue 2, pp. 211-218, 2004
- 11) B. Reimers, N. Corvaja, et al: Cerebral Protection With Filter Devices During Carotid Artery Stenting, *Circulation*, vol.104, pp.12-15, 2001

KaKuShiNウェブサイトのご案内 www.bostonscientific.jp/kakushin

販売名:フィルターワイヤーEZ
医療機器承認番号:22200BZX00139000

**Boston
Scientific**

Delivering what's next.™

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
本社 東京都新宿区西新宿1-14-11 日廣ビル
www.bostonscientific.jp

1012-82501-W / PSST20101201-0634

製品の詳細に関しては添付文書等でご確認いただくか、弊社営業担当へご確認ください。
© 2010 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.
FilterWire EZ™はBoston Scientific Corporationのトレードマークです。