

# 磁気共鳴画像法 (MRI) における金属アーチファクト (偽像) の生じない生体組織と同じ体積磁化率を示す脳動脈瘤治療塞栓コイルの開発

JSTイノベーションプラザ京都における育成研究 平成20年度採択課題

低侵襲脳血管内治療用デバイスの研究開発

代表研究者 京都大学 再生医科学研究所 組織修復材料学 教授

## 岩田 博夫



脳動脈瘤の治療として白金-タングステン合金製コイル (Pt-Wコイル) による塞栓術が普及しているが、MRIを撮像する際に金属アーチファクトのために、正常な親血管 (脳動脈瘤が発生している正常血管) が一部描出されなかったり、逆にコイルが入りきっていない残存動脈瘤があたかも塞栓されて血流がないかのように描出される事が問題となっている。これを解決するために我々は反磁性金属との合金 (Au-Ptコイル) を開発した。

### ■ 研究内容, 研究成果

金属アーチファクトの原因としては、①金属と周囲の生体組織とで磁化率が異なるため、患部近傍の磁場が乱れることで生じる磁化率アーチファクト、②微量の常磁性物質の混入、③金属中に生じた誘導電流が局所的な磁場を形成することで誘起されるアーチファクトがある。現在用いられている金属製デバイスにおいては、①の磁化率アーチファクトが遥かに強く、金属アーチファクトの低減には、磁化率アーチファクトの低減が必須である。

磁化率アーチファクトの低減あるいは解消には、デバイスに用いている金属と周囲の生体組織の体積磁化率 (以下、単に磁化率と記述する) を近似させるか、さらに望ましくは同一にすればよい。生体組織の磁化率は組織の種類により若干変動するが、 $-11 \sim -7 \times 10^{-6}$  (SI単位系、以下、ppmで表示する) 程度とされている。この値は水の磁化率、 $-9.05$  ppmを中心として、組織の含水率の違いなどで変動しているものであり、アーチファクトフリー金属の磁化率としては $-9$  ppmを目標にすることが妥当であると考えられるしかし、単独金属で $-9$  ppmに近い磁化率を示すものは少なく、加えて医療用デバイス用材料としての所要性質である無毒性、高耐食性、高機械的特性を兼ね備えたものは存在しない。よって、合金で

これら条件を満たす材料を作製する必要であると考え、反磁性金属の中から高生体親和性、高機械的特性が期待できる金属として金 (Au) を選び出し、最終的にAu-Pt合金を作製した。各種混合比のAu-Pt二元合金のインゴットを作製し、それに対して米国FDAのアーチファクト評価 (F2119-01) において要求されている2種類のMRイメージング法であるSpin Echo法およびGradient Echo法を用いて評価を行った。混合比を変えながら測定を行うと28%白金72%金の合金においてアーチファクトが最も抑えられる事を確認出来た。

次に我々は、この合金を実際に脳動脈瘤塞栓術に使用するためにコイル状に加工した。従来のPt-Wコイルとは異なる物性からコイル加工は難渋したが、最終的にはコイル作製条件を工夫する事により従来品と遜色ないコイルを作製する事が出来た。Au-Pt合金をコイルに加工した後、これを実際の脳動脈瘤に模したシリコン製動脈瘤に埋め込み*in vitro*でのアーチファクト低減効果の最終確認とした。引き続き*in vivo*でのアーチファクト低減効果を確認すべく、ウサギ血管を用いた実験を行った。我々は磁化率アーチファクトを評価するために最適な動物実験モデルを確立するとともに、*in vivo*でも著明なアーチファクト低減効果を確認する事が出来た。

### ■ 今後の展開, 将来の展望

近年、様々な放射線透視下でのendovascular surgeryが盛んである。しかし、放射線を使うために患者の被曝は避けられない事実であり、今後はMRI下でのendovascular surgeryへ向かっていくものと思われる。今回我々は、Au-Pt合金から塞栓コイルを作製することで、現有製品よりもアーチファクトの発生を顕著に抑制できることを見出した。この開発品は今後進むであろうMRI下でのendovascular surgeryにおいて、非常に有用な医療機器になるとと思われる。

今後は脳動脈瘤塞栓術を確実に施行する上で必須となる各

種仕様 (フレーミング、フィリング、フィニッシングのそれぞれに対応可能なラインアップ) の確立、デリバリーシステムを含む全体構造の最適化等の技術課題の解決を図る。また、MRIの高磁場化によりアーチファクトのさらなる低減が求められる場合には、合金組成の微調整を実施する予定である。

2013年度にはシステム全体の仕様を決定の上、前臨床データ (各種性能、安全性、安定性等) の取得を開始する。2015年度には治験を開始し、2018年度中の製造承認申請並びに2020年度の上市を目指す。

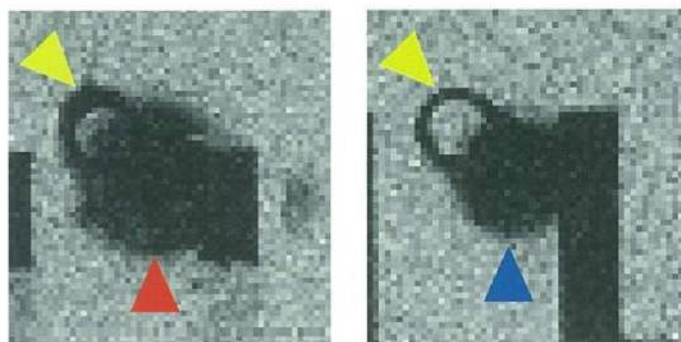


図1 *In vitro*実験：Pt-Wコイル、Au-Ptコイルで塞栓した動脈瘤モデルに充填してMRI (Gradient Echo) 評価  
動脈瘤モデルのアーチファクトは、Pt-Wコイル(▲)よりもAu-Ptコイル(▲)の方が小さく、シリコンチューブ(▲)の内腔への浸蝕の程度も低減されている。

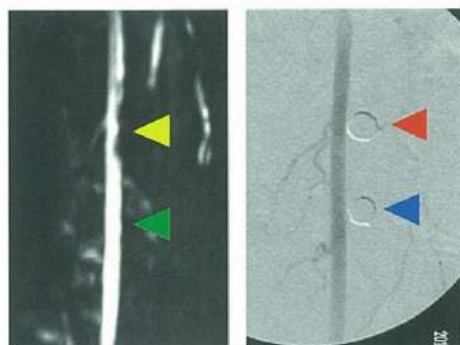


図2 *In vivo*実験：Pt-Wコイル、Au-Ptコイルで塞栓した動脈瘤モデルをウサギの腹部大動脈に縫合し、TOF-MRAにて評価  
血管撮影(右)では、Pt-Wコイル(▲)、Au-Ptコイル(▲)が腹部大動脈に接して留置されていることが確認できる。  
一方、MRA(左)では、Pt-Wコイルに隣接する部分にのみアーチファクトによる血管信号の欠落を認め(▲)、Au-Ptコイルが隣接する部分(▲)にはアーチファクトの影響を認めない。

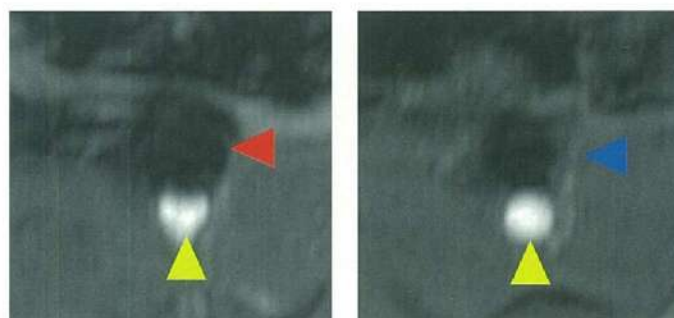


図3 *In vivo*実験：Pt-Wコイル、Au-Ptコイルで塞栓した動脈瘤モデルをウサギの腹部大動脈に縫合し、MRI (TOF) にて評価  
腹部大動脈の断面(▲)と、動脈瘤モデルの断面(▲：Pt-Wコイル、▲：Au-Ptコイル)。動脈瘤モデルの発生するアーチファクトは、Pt-WコイルよりもAu-Ptコイルで小さく、Au-Ptコイルでは血管信号への影響を認めない。

## 研究体制

代表研究者 京都大学 再生医科学研究所 組織修復材料学 教授 岩田 博夫

研究者 滝 和朗 (三重大)、種村 浩 (三重大)、浜田 賢一 (徳島大)、東 高志 (京大再生研)、中井 隆介 (京大再生研)、  
児玉 智信 (京大再生研)、吉松 宣明 (マルホ発條)、西出 拓司 (カネカ)

共同研究機関 京都大学再生医科学研究所、三重大学、徳島大学、(株)マルホ発條工業、(株)カネカ

## 研究期間

平成21年4月～平成24年3月