

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K12136

研究課題名(和文) 経カテーテル大動脈弁留置時の血管周囲三次元ひずみ分布計測法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a three-dimensional strain measurement method for the quantitative evaluation of transcatheter aortic valve deployment

研究代表者

坪子 侑佑 (Tsuboko, Yusuke)

早稲田大学・理工学術院・次席研究員(研究院講師)

研究者番号：40809399

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：治療機器留置に対する周辺血管の力学応答を高空間・時間分解能で定量計測できる実験的手法の確立を目的として、断層画像粒子流速計測法を応用した経カテーテル大動脈弁留置時のモデル血管の三次元ひずみ分布計測法を開発した。微小蛍光粒子を添加した、患者病変形状および動脈血管と石灰化の弾性率を模擬する透明シリコン製血管モデルの作製法を確立し、弁留置時弁輪破裂発症例の狭窄大動脈弁モデルに対して、モデル内粒子移動量から血管モデルに生じるひずみ分布を算出した結果、臨床の弁輪破裂位置は本実験でのひずみ集中箇所と一致することが判明した。研究展開により病変形態や留置手技による有害事象発生リスク予測の実現が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により開発したひずみ分布計測技術の展開によって、経カテーテル大動脈弁のみならず、血管内治療に用いられるさまざまな医療機器の有効性・安全性を生体外で定量的に示し得る非臨床性能評価系として活用できる。さらに、市販後の血管内治療機器において発生した機器の不具合や患者有害事象を要因分析し、臨床現場における適正使用法の提案や新規治療機器の開発促進につながり得る定量データの提供が期待される点で社会的に極めて意義深い。また、動的に変形する弾性体内部のひずみ計測として新たな計測手法の提案にもつながり得るものであり、医工学的にも意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：To establish an experimental method to quantitatively measure the mechanical response of vessels to endovascular device deployment with a high spatial and temporal resolution, we developed a technique to measure three-dimensional strain distribution in a model vessel during transcatheter aortic valve implantation by applying tomographic particle velocimetry. We fabricated a transparent silicone vessel model with fluorescent particles to simulate the lesion shape and the elastic moduli of the artery and calcification. Then, using the lesion model that simulated an annular rupture case during clinical transcatheter valve implantation, the strain distribution in the vascular model was calculated from the particle movement in the model during valve implantation. The strain distribution in the experimental results showed a maximum value near the calcification protruding into the lumen of the vessel, which was consistent with the position where the annular rupture occurred in clinical cases.

研究分野：医療技術評価学

キーワード：三次元ひずみ分布計測 断層粒子画像流速計測法 非臨床評価 経カテーテル大動脈弁留置術 血管損傷

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

経カテーテル大動脈弁植込み術は、外科的治療が困難な重症大動脈弁狭窄症例に対する低侵襲治療として広く適用されている。主に大腿動脈アプローチで、カテーテルに収納されたステント生体弁をバルーン拡張して不全大動脈弁内に留置する手技だが、特有な合併症として弁輪部損傷・破裂や伝導障害がある。自己拡張型デバイス導入により弁輪部破裂は低減した一方、持続的拡張力による大動脈弁直下の左脚枝圧迫が原因となり永続的ペースメーカー留置を要する伝導障害が増加している。弁周囲組織にかかる応力の解析には、X線CTでのひずみ計測や有限要素法による数値計算が試みられてきたが、時間・空間分解能や実現象とのバリデーションといった課題がある。経カテーテル大動脈弁拡張時のリスク分析とその解決策の明確化が臨床現場で望まれており、そのためには機器留置に対する周辺血管の力学的応答を高空間・時間分解能で定量計測が可能な方法論の構築が必要である。

2. 研究の目的

上記課題の解決のため、断層画像粒子流速計測法(トモグラフィック PIV)を応用することで、臨床での弁輪部破裂や刺激伝導系圧迫のリスク評価に資する、経カテーテル大動脈弁留置によるモデル血管の三次元ひずみ分布測定法を構築し、検証した。

3. 研究の方法

(1) 単純弾性血管モデルでの三次元ひずみ計測系構築

まず、

- トレーサ粒子添加弾性直管モデル作製
- 光学計測系構築(レーザ、カメラ調整)
- モデルへの内圧付加時 PIV 計測・解析

によって、トモグラフィック PIV による弾性モデル変形時の内部粒子移動量計測とひずみ分布算出の基礎解析方法論を決定した。

(2) トモグラフィック PIV 計測可能かつ病変形状・力学特性を模擬した大動脈モデルの開発次に、

- 伝導障害発生/非発生患者データ選定・取得
- 患者CT三次元形状構築、モールド製作
- 粒子添加シリコン流し込み成形

を行い、臨床で弁留置後に弁輪部破裂あるいは伝導障害が発生した症例について、トレーサ粒子添加によりトモグラフィック PIV 計測可能かつ病変の形状と力学特性を模擬できる、新たな患者実形状シリコン製大動脈モデルを作製した。

(3) 患者実形状大動脈モデルへの経カテーテル大動脈弁留置時の三次元ひずみ分布計測

上記(1)-(2)を統合し、

- トモグラフィック PIV ひずみ分布計測系の構築

患者実形状病変モデル内への弁留置による弁周囲組織ひずみ分布の定量評価を実施した。

4. 研究成果

(1) 弾性直管血管モデルを対象とした三次元ひずみ計測系の構築

大動脈への適応を想定した内径 25 mm、外形 29 mm でトレーサ粒子を添加したシリコン製単純直管モデルを作製した。作製したモデルにシート厚 4 mm となるよう YAG レーザーを照射した状態で、シリジポンプを用いてモデル内へ経時的に容量負荷した際の径方向の変形を 2 台の高速度カメラで撮影した。モデル壁内部トレーサ粒子移動量計測とひずみ分布を算出するため、撮影における適切なモデル内トレーサ粒子濃度や作製時の攪拌条件、光学条件を検討し、図 1 に示すような大動脈基部を想定したトモグラフィック PIV システムの構築と、三次元ひずみ分布計測の基礎解析方法論を決定することができた。

(2) トモグラフィック PIV 計測可能かつ病変形状・力学特性を模擬した大動脈モデルの開発

(1)での単純円管モデルでの粒子画像計測において決定した蛍光粒子添加濃度およびシリコンの攪拌条件に基づいて患者実形状病変大動脈モデルの作製法を確立した。まず、患者CTデータから大動脈基部形態および石灰化分布を取得した。次に、文献値より決定した大動脈および石灰化の弾性率をそれぞれ達成するよう配合比を調整して蛍光粒子を添加した透明シリコンを段階的に流し込めるモールドを開発し、図 2 に示すようなトモグラフィック PIV での粒子移動計測が可能かつ病変部形態および物性を模擬した大動脈基部モデルの作製法が確立できた。

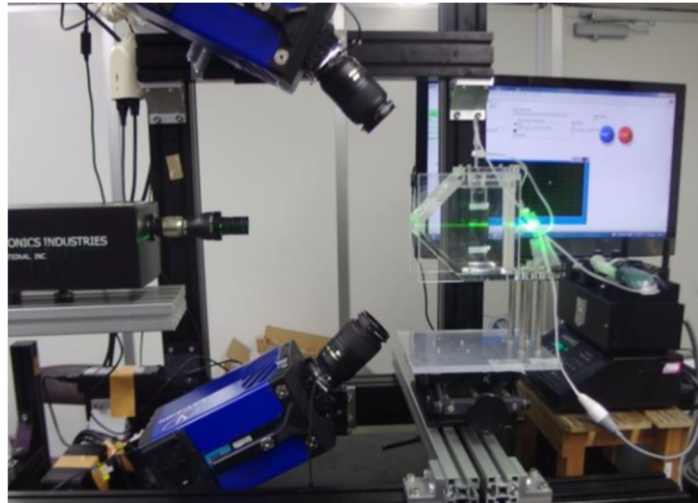


図1 本研究で構築した2台の高速度カメラでレーザー照射部のモデル血管内蛍光粒子の移動量追跡からひずみ分布を算出可能な実験系

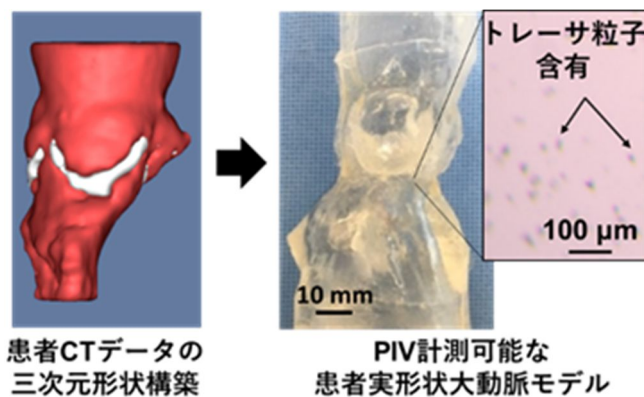


図2 石灰化病変部を有する微小蛍光粒子を内包した患者実形状透明大動脈モデル

(3) 患者実形状大動脈モデルへの経カテーテル大動脈弁留置時の三次元ひずみ分布計測
 (1)、(2)までの成果を統合し、ヒト病変の形態と力学特性を模擬した石灰化狭窄大動脈モデルへの経カテーテル大動脈弁留置時のひずみ分布計測試験を行った。

まず、臨床で経カテーテル大動脈弁留置後に弁輪部破裂をきたした症例のCTデータより大動脈弁基部の三次元形態を取得した。その後、3Dプリンタでモールドを作製し、正常部と石灰化部とでオイルとの配合比を変更させたシリコンを流し込むことで血管形態と病変の力学特性を模擬した。また、その際、蛍光粒子をそれぞれ添加することで粒子画像流速計測を可能とした。

次に、作製した透明狭窄大動脈モデルを三次元ひずみ計測系に組み込み、バルーン拡張型カテーテル弁を臨床での規定圧力で留置した。その際、レーザー照射下に2台の高速度カメラでモデル血管壁内粒子移動を撮像し、三次元画像相関法にて粒子移動を流速分布として取得したのちひずみ分布として算出した。その結果、血管内腔に突き出る石灰化部近傍に局所的に大きなMises相当ひずみが生じ、この位置は臨床例において弁輪部破裂した箇所と一致した。また、同一モデルに対して、バルーンの拡張圧を規定より低く設定する低充満留置法での弁留置を施行しひずみ分布を算出したところ、拡張圧の低減に伴い石灰化部近傍の相当ひずみが減少し、弁輪部破裂リスクを低減させうることが示唆された。

上記成果より、本研究において経カテーテル大動脈弁留置時における病変血管の力学的応答を実験的に定量化する非臨床評価系が構築できた。構築した計測手法は光学系の調整によって経カテーテル大動脈弁以外にも適用可能であり、今後、さまざまな血管内治療機器の治療効果予測や有効性・安全性評価、市販後不具合の原因究明に資する計測評価技術としての展開を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 T. Takano, M. Iwai-Takano, Y. Tsuboko, Y. Yasuyuki, T. Yambe, T. Igarashi, H. Yokoyama	4. 巻 11
2. 論文標題 Reflected wave intensity increases based on aortic diameter after endovascular aortic therapy in a goat model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-80920-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 坪子侑佑、藍龍之介、前原瑠海、許雪童、岩崎清隆	4. 巻 33(2)
2. 論文標題 経カテーテル大動脈弁における弁葉周辺および冠動脈開口部流れの可視化のための拍動循環シミュレータ開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本バイオレオロジー学会誌	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Tsuboko, Y. Shiraishi, A. Yamada, K. Iwasaki, M. Umezu, T. Yambe	4. 巻 68(3)
2. 論文標題 Sophisticated Hydrodynamic Simulation of Pulmonary Circulation for the Preclinical Examination of Right Heart Circulatory Assist Device	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IFMBE Proceedings	6. 最初と最後の頁 717-720
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-981-10-9023-3_130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計34件（うち招待講演 2件／うち国際学会 9件）

1. 発表者名 坪子侑佑、西村剛毅、矢作和之、岩崎清隆
2. 発表標題 IMPELLA による心負荷軽減の実験的評価のための拍動循環シミュレータの開発
3. 学会等名 第49回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高野智弘、高野真澄、坪子侑佑、白石泰之、山家智之、横山斉
2. 発表標題 ステントグラフト治療後の反射波増加は大動脈径に依存する ヤギ実験モデルにおけるwave intensityの評価
3. 学会等名 第61回日本脈管学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坪子侑佑、岩崎清隆
2. 発表標題 カテーテルデバイス開発促進のための非臨床研究
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池原大烈、坪子侑佑、新浪博、岩崎清隆
2. 発表標題 粒子画像流速計測法による弾性左冠動脈前下行枝モデルの血行力学的解析
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池原大烈、坪子侑佑、松原海斗、服部薫、新浪博士、岩崎清隆
2. 発表標題 左冠動脈前下行枝における心収縮に伴う冠微小循環変動を考慮した模擬循環回路の開発
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中間菜月、服部薫、高田淳平、西村剛毅、森脇涼、川崎瑛太、長尾充展、後藤康裕、坪子侑佑、岩崎清隆
2. 発表標題 4D-MRI環境下での上行大動脈の血行動態計測を実現する拍動循環シミュレータの開発
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Tsuboko, R. Ai, R. Maebara, X. Xu, K. Iwasaki
2. 発表標題 Development of a Mechanical Simulator of the Systemic and Coronary Circulation for Hemodynamic Evaluation of Transcatheter Aortic Valve Replacement
3. 学会等名 17th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Nakamura, J. Kozaki, K. Shukuzawa, Y. Tsuboko, M. Umezu, K. Iwasaki
2. 発表標題 Fabrication of Dissecting Aortic Aneurysm Model and Visualization of Flow in False Lumen Before and After Placing the Stent Graft
3. 学会等名 17th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Matsubara, Y. Hikichi, K. Sugiyama, R. Ito, X. Zhu, Y. Tsuboko, Y. Matsuhashi, M. Umezu, K. Iwasaki
2. 発表標題 Experimental Investigation of the Influence of Stent Design on Jailed Struts and Stent Malapposition Using a Left Main Coronary Artery Model
3. 学会等名 17th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Umezu, K. Iwasaki, Y. Matsubishi, Y. Tsuboko, H. Kasanuki
2. 発表標題 Biomedical Engineering Education Program for Graduate Students at TWIns, Waseda University
3. 学会等名 17th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Tsuboko, Y. Matsubishi, K. Shukuzawa, M. Umezu, K. Iwasaki
2. 発表標題 Study on an effective and efficient analysis method for adverse event reporting of medical devices
3. 学会等名 Waseda University-Macquarie University 2nd Biomedical Sciences and Technology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Matsubara, Y. Hikichi, K. Sugiyama, X. Zhu, Y. Tsuboko, Y. Matsubishi, R. Ito, K. Iwasaki
2. 発表標題 Experimental investigation of local blood flow dynamics in the vicinity of jailed struts using a left main coronary bifurcation model
3. 学会等名 Congress of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EuroPCR) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池原大烈、坪子侑佑、松原海斗、服部薫、新浪博士、岩崎清隆
2. 発表標題 心収縮に伴う冠微小循環の変動を考慮した血流可視化のための左冠動脈前下行枝モデルの開発
3. 学会等名 第48回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前原瑠海、藍龍之介、坪子侑佑、梅津光生、岩崎清隆
2. 発表標題 石灰化付大動脈弁モデルを用いた経カテーテル大動脈弁の加速耐久試験装置の開発
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松原海斗、挽地裕、杉山航太、伊藤遼太、朱曉冬、坪子侑佑、松橋祐輝、梅津光生、岩崎清隆
2. 発表標題 左冠動脈主幹部分岐病変におけるステントのデザインとサイズが圧着性に及ぼす影響の実験的検討
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原瑠海、藍龍之介、坪子侑佑、梅津光生、岩崎清隆
2. 発表標題 弁葉に作用する荷重を計測可能なシステムを有する経カテーテル大動脈弁加速耐久試験装置の開発
3. 学会等名 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪子侑佑、松橋祐輝、宿澤孝太、笠貫宏、岩崎清隆
2. 発表標題 腹部大動脈用ステントグラフトの不具合報告情報を用いたファンネルプロットによる可視化と詳細分析の試み
3. 学会等名 第57回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松橋祐輝、坪子侑佑、岩崎清隆
2. 発表標題 生体吸収性スキャフォールドを対象とした日米間の不具合報告件数の比較分析
3. 学会等名 第57回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Iwasaki, R. Maebara, S. Sasuga, R. Ai, Y. Tsuboko, Y. Tanaka, M. Yamawaki, M. Umezu
2. 発表標題 Patient-data based experimental simulator for Developing and investigating effective use of transcatheter aortic valve
3. 学会等名 The 8th Meeting of the International Federation for Artificial Organs (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村和磨、宿澤孝太、坪子侑佑、梅津光生、大木隆生、岩崎清隆
2. 発表標題 解離性大動脈瘤におけるステントグラフト留置後前後の偽腔内流れの可視化
3. 学会等名 LIFE2019 日本機会学会福祉工学シンポジウム、第35回ライフサポート学会大会、第19回日本生活支援工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藍龍之介、坪子侑佑、流石朗子、前原瑠海、松原海斗、中村和磨、梅津光生、岩崎清隆
2. 発表標題 経カテーテル大動脈弁留置後の弁の周方向相対角が異なる大動脈モデルにおけるバルサルバ洞内の血流
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村和磨、赤岡拓、宿澤孝太、坪子侑佑、松原海斗、藍龍之介、梅津光生、岩崎清隆
2. 発表標題 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト留置前後の偽腔内流れの可視化
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅津光生、岩崎清隆、松橋祐輝、坪子侑佑、笠貫宏
2. 発表標題 医療レギュラトリーサイエンス分野の専門人材の育成の現況、第58回日本生体医工学会大会
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎清隆、松橋祐輝、坪子侑佑、朱暁冬、高田淳平、笠貫宏、梅津光生
2. 発表標題 先進的医療機器の効率的開発を促進する患者を模した非臨床試験系の開発
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪子侑佑、宿澤孝太、松橋祐輝、笠貫宏、梅津光生、岩崎清隆
2. 発表標題 腹部大動脈用ステントグラフトの不具合方法の可視化と詳細分析の試み
3. 学会等名 日本生体医工学会専門別研究会第17回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪子侑佑, 松橋祐輝, 宿澤孝太, 笠貫宏, 岩崎清隆, 梅津光生
2. 発表標題 医療機器の不具合情報の解析
3. 学会等名 第8回未来大学メディカルICT研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宿澤孝太, 松橋祐輝, 坪子侑佑, 青木郁香, 飯嶋一雄, 笠貫宏, 梅津光生, 岩崎清隆
2. 発表標題 不具合報告情報の活用に向けた大動脈用ステントグラフトに関する不具合報告記載内容と公開情報の分析
3. 学会等名 第8回レギュラトリーサイエンス学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松橋祐輝, 宿澤孝太, 坪子侑佑, 青木郁香, 飯嶋一雄, 挽地裕, 笠貫宏, 梅津光生, 岩崎清隆
2. 発表標題 不具合報告情報の活用に向けた生体吸収性冠動脈スキャフォールドに関する日米の不具合報告内容の分析
3. 学会等名 第8回レギュラトリーサイエンス学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎清隆, 松橋祐輝, 坪子侑佑, 朱曉冬, 笠貫宏, 梅津光生
2. 発表標題 先進的非臨床試験法開発と国際標準化、グローバル展開
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅津光生, 岩崎清隆, 伊関洋, 松橋祐輝, 坪子侑佑, 笠貫宏
2. 発表標題 医療レギュラトリーサイエンス分野の博士人材育成の難しさ
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅津光生, 岩崎清隆, 松橋祐輝, 坪子侑佑, 村垣善浩, 伊関洋, 笠貫宏
2. 発表標題 早稲田医療レギュラトリーサイエンス研究所の創設
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Tsuboko, Y. Shiraishi, A. Yamada, K. Iwasaki, M. Umezu, T. Yambe
2. 発表標題 Pre-Clinical Testing Platform for the Functional Evaluation of Right Heart Circulatory Assist Device
3. 学会等名 IFMBE 2018 Asia Pacific Young Researcher Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Tsuboko, Y. Shiraishi, A. Yamada, K. Iwasaki, M. Umezu, T. Yambe
2. 発表標題 Sophisticated Hydrodynamic Simulation of Pulmonary Circulation for the Preclinical Examination of Right Heart Circulatory Assist Device
3. 学会等名 IFMBE World Congress 2018 on Medical Physics and Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪子侑佑, 藍龍之介, 流石朗子, 前原瑠海, 梅津光生, 岩崎清隆
2. 発表標題 経カテール大動脈弁の弁葉周辺流れ計測のための冠血流を考慮した拍動循環シミュレータの開発
3. 学会等名 第56回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩崎 清隆 (Iwasaki Kiyotaka) (20339691)	早稲田大学・理工学術院・教授 (32689)	
研究分担者	松橋 祐輝 (Matsuhashi Yuki) (50754777)	早稲田大学・理工学術院・その他(招聘研究員) (32689)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------