

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K20228

研究課題名（和文）動脈硬化に対する安全なバルーン血管拡張術のための血管壁繊維破断モニタリング

研究課題名（英文）Monitoring of vessel wall fiber rupture for safe balloon dilation for atherosclerosis

研究代表者

小川 恵美悠（Ogawa, Emiyu）

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号：50775020

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：動脈硬化症による狭窄血管に対するバルーン血管形成術における不十分或いは過度な拡張による術後再狭窄を解決するために、バルーン拡張中の繊維破断をモニタリングすることを目指した。拡張に伴う後方散乱光強度経時計測、バルーン表面での拡張術中の血管インピーダンス経時計測、拡張術中の血管中膜外側での音波経時計測を行った。バルーン拡張40 sの間に、十分な拡張の条件では繊維破断によると思われる音波波形変化が平均3回確認された。拡張術中に音波を経時計測することで、繊維破断状況をモニタリングすることができる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化症による狭窄血管に対する治療として、バルーン血管形成術が普及している。血管を拡張し保持するためには、バルーン拡張による血管中膜の繊維破断を伴う塑性変形が必要である。不十分な拡張では血管壁の弾性力による再狭窄が生じ、過拡張では創傷治癒反応による再狭窄が生じる可能性がある。現在、バルーン拡張の程度に関する指標が存在せず、不十分或いは過度な拡張による術後再狭窄が課題である。本研究において拡張術中に音波を経時計測することで、繊維破断状況をモニタリングすることができる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：To resolve postoperative restenosis due to insufficient or excessive dilation during balloon angioplasty for stenotic vessels due to atherosclerosis, we aimed to monitor fiber breakage during balloon dilation. We measured the backscattered light intensity over time during dilation, the vascular impedance over time during dilation at the balloon surface, and the acoustic wave over time outside the tunica media during dilation. During 40 s of balloon dilation, an average of three sonic waveform changes were observed that could be due to fiber breakage under conditions of adequate dilation. The results suggest that it may be possible to monitor fiber rupture by measuring sound waves over time during the dilation procedure.

研究分野：医用工学

キーワード：動脈硬化 血管形成術 術中モニター インピーダンス 音波 後方散乱光

### 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化は高血圧や糖尿病などが刺激になり内皮細胞が傷つけられることで、血管壁中に脂肪物質がたまって厚くなり、血管内腔が狭窄する。血管狭窄が生じると末梢側へ流れる血液量が不足するため、十分な血流量を確保するための治療法としてバルーン血管拡張術が普及している。バルーン血管拡張術は、動脈硬化狭窄血管内部にバルーンを挿入し、バルーンを拡張して血管を押し広げ血流を再建する治療であり、約50年前から行われている動脈硬化に対する一般的な治療法である。しかしこのバルーン拡張術では治療制御が困難であることが課題である。拡張効果を得るために血管壁にある程度の損傷を与えて塑性変形を得る必要がある。一方で行き過ぎた破断では血管乖離などの副作用が生じてしまうことが課題であり、そのため有効な治療域が取りにくく、血管壁繊維破断の度合により治療効果が大きくばらつくことが問題である。

これまでの血管形成術では、X線透視下にて血管内径を観察しながらバルーン印加圧と拡張時間のみで拡張の調節を行ってきた。しかしバルーン印加圧は血管壁の硬さやバルーンの特性によっても様々であり、実際に血管壁にかかる圧力とは必ずしも一致しない。そのため正確には血管壁の拡張を予測できるものではない。また、血管壁内径の観察のみでは、血管壁の一部に大きな損傷が生じているかどうかを判断することは困難である。

図1に示すように血管形成術による治療効果は、弾性変形範囲内では治療が不十分で再収縮のリスクがあり、血管繊維の破断による塑性変形が必要であるものの、行き過ぎた塑性変形は副作用を引き起こす。血管壁の繊維破断を治療中に計測することができれば、適切な塑性変形範囲で治療を完了し、副作用のリスクを抑えることが可能になると考えられる。

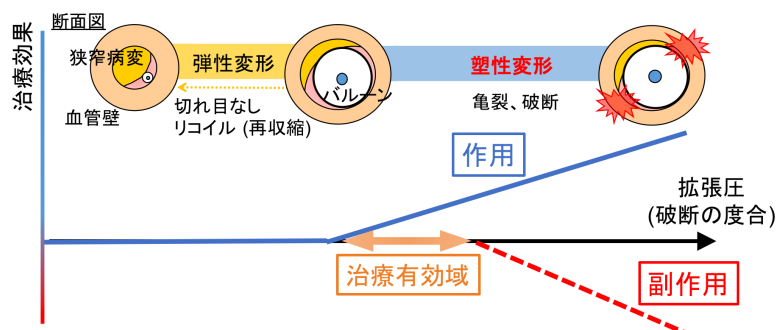


図1 バルーン血管拡張術における治療有効域

### 2. 研究の目的

本研究では拡張に伴う血管壁繊維破断のメカニズムを *ex vivo* で明らかにすることで、治療中の繊維破断モニタリングによる、副作用を抑えた安全なバルーン血管拡張術を実現することを目的とする。これまで血管内径およびバルーン印加圧のみで血管拡張メカニズムに直接起因する情報がなく、定性的な治療条件判断がされてきたが、提案手法によって定量的に血管拡張効果の情報を得ることができ、これまで困難であった過拡張による副作用リスクの低減が期待できることが本研究の学術的な特色である。カテーテル内にプローブを設置することで、血管壁塑性変形による機械的な信号を計測し、治療のモニタリングに用いるという独創性を有する。本研究によって副作用リスクを招く過拡張状態およびその前後で生じる機械的信号を明らかにし、拡張状態に関する情報を与えるモニタリングシステムを実現する。

### 3. 研究の方法

バルーン拡張術中に後方散乱光強度を経時計測し、また拡張後の血管壁の染色標本作成により繊維破断状況を観察して両者の対応関係を検討した。図2に使用した実験系を示す。波長633 nmのHe-Neレーザを石英バンドルファイバのうち一本のファイバに集光し、光拡散部をバルーンに挿入した拡散光ファイバに接続、血管全周に光照射した。血管壁の後方散乱光をバンドルファイバのうちもう一本のファイバで受光し、シリコンフォトダイオードで検出し、スコープレコーダに表示した。バルーン拡張は最高圧力0.8 MPa、拡張保持60 sとした。HE染色標本作製し、拡張後の血管壁断面における隙間面積率を算出した。

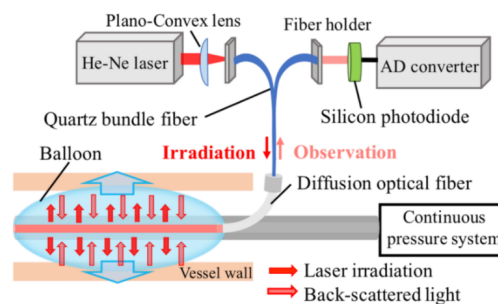


図2 血管壁後方散乱光強度変化計測実験系

生体内を模擬した溶液内でバルーン拡張を行い、経時的なインピーダンス変化の計測をおこなった。図 3 に実験系の概要を示す。恒温槽 (SN-M40S、株式会社日伸理化、東京) により 37°C に保った生理食塩水内でブタ頸動脈をバルーンにより拡張した。バルーン表面に電極 (銅製、電極中心間距離: 2 cm、面積: 25 mm<sup>2</sup>) を留置し拡張に伴う血管壁抵抗経時変化を定電流 (0.5 mA、1、10kHz) により計測、インピーダンスアナライザで記録した。バルーンは直径 6 mm、長さ 4 cm を使用し、バルーン内圧力は最高 8 atm、加圧時間は 60 s とした。加圧系は前述の通りである。

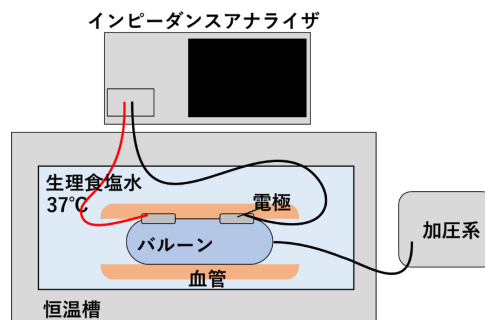


図 3 血管壁抵抗変化経時計測使用実験系

図 4 に示すようにバルーンを挿入した血管の中膜外側表面に圧力トランスデューサを設置し、拡張に伴う経時的な音波計測を行った。トランスデューサと血管はフィブリン接着剤を用いて密着させた。音波により捉えた振動をアンプにより増幅させ (gain: 30 dB)、デジタルペンレコーダにより波形を出力した。バルーン拡張気圧 10 atm、拡張保持 40 s とした。

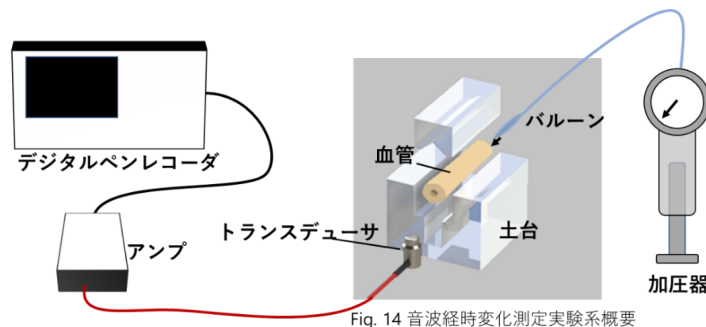


Fig. 14 音波経時変化測定実験系概要

図 4 音波経時計測使用実験系

#### 4. 研究成果

図 5 にバルーン拡張に伴う血管壁後方散乱光強度の経時計測結果を示す。最大圧力 0.8 MPa の例では、血管壁の後方散乱光強度はバルーン圧力が最大値に達した後に 1.37 倍に増加した。この現象は、バルーン圧力の増加に伴って血管壁の繊維が伸展し、バルーン圧力が最大値に達した後に繊維破断が生じたことで起きたのではないかと推測される。一方、最大圧力 0.2 MPa の例では、バルーン圧力が増加しても血管壁の後方散乱光強度は増加せず、圧力印加開始時を下回る区間もあり、最大で 0.88 倍に減少した。これは、圧力印加開始時にバルーン表面と血管壁の間にある空気層が、バルーン拡張に伴って薄くなることで起きたのではないかと推測される。バルーン拡張前後の内径拡張率は、最大圧力 0.8 MPa で 126%、最大圧力 0.2 MPa で 111% となった。

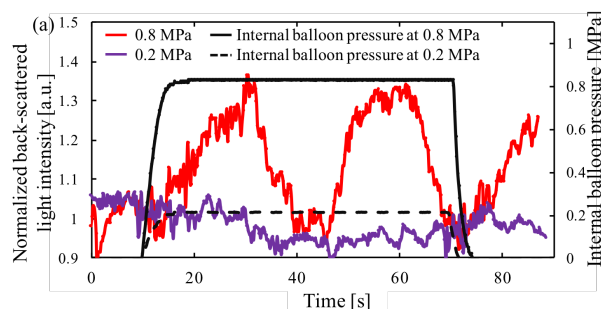


図 5 血管壁後方散乱光強度変化経時計測結果

図 6 にバルーン拡張後の血管壁断面の HE 染色画像を示す。最大圧力到達時間 5 s でのバルーン拡張における繊維破断に伴って生じた隙間面積率は、最大圧力 0.8 MPa で  $4.20 \pm 0.79\%$ 、最大圧力 0.2 MPa で  $1.97 \pm 0.32\%$  となった (N=5)。各バルーン圧力印加条件において血管壁繊維破断の程度に差が生じたことで、後方散乱光強度に違いがみられたと考えられる。

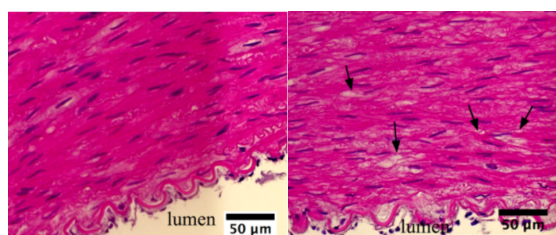


図 6 拡張前後の血管壁 HE 染色

(左) 拡張前 (右) 拡張後

各バルーン圧力印加条件における後方散乱光強度の時間平均は、最大圧力 0.2 MPa の例では 1 を下回るのに対し、最大圧力 0.8 MPa の例では 1 を上回った。バルーン圧力が大きく、血管壁繊維破断の程度が大きい例ほど、後方散乱光強度の値も高くなることが示唆された。バルーン拡張中の後方散乱光強度波形の平均変化率は、血管壁繊維破断の発生速度を反映していると考えられる。平均変化率の最大値はバルーン最大圧力 0.8 MPa の例で大きくなった。また、最大圧力 0.2 MPa では最大圧力到達時間によって平均変化率の最大値に有意差はなかったが、最大圧力 0.8 MPa では最大圧力到達時間が長いほど平均変化率の最大値も大きくなった。バルーン最大圧力が大きく最大圧力到達時間が長いほど、急激に繊維破断が発生することが示唆された。

バルーン拡張に伴うインピーダンス変化は、拡張開始のタイミングで抵抗に変化が生じ、

バルーン加圧中は増加し続けた。インピーダンス変化データの微分波形は拡張の際に立ち上がり、その後緩やかに下降した。このことから、拡張に伴う血管壁繊維破断は拡張後 10 s 程度までで急激に生じると考えられる。拡張前後のインピーダンスの比較では、使用した血管全てで拡張後に抵抗が増加し、変化率の平均は 1 kHz で 6.1 %、10 kHz で 9.7 %であった(図 7)。

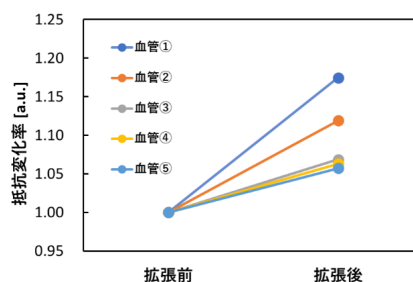


図 7 血管拡張前後の抵抗変化率 (10 kHz)

図 8 にバルーン拡張術中の音波経時計測結果の一例を示す。(a) は 4 mm バルーンを使用した結果である。バルーン拡張中、(a) ではベースラインから動く波形は観察されなかったが、(b) では図中に赤矢印で示したようにベースラインから外れる波形が観察された。この波形は血管壁繊維破断によるものと考えられる。実施した計 5 回の計測どの血管においても拡張後 30 s 以降については破断によると思われる波形は確認されなかった。臨床においてバルーン拡張術は最大 60 s で行われているが、本実験の結果から繊維破断が生

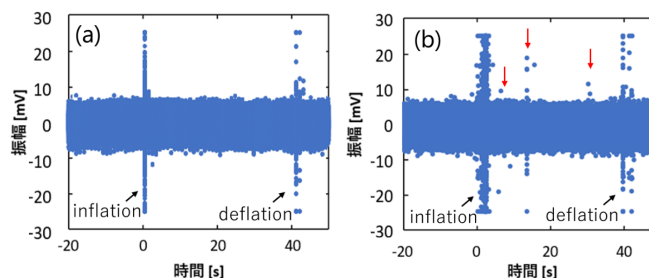


図 8 バルーン拡張術中の音波経時計測の一例  
(a) : 4 mm バルーン (b) 6 mm : バルーン

以上のように、本研究では動脈硬化における血管形成術中の拡張に伴う血管壁繊維破断のメカニズムを *ex vivo* で明らかにすることで、治療中の繊維破断モニタリングによる、副作用を抑えた安全なバルーン血管拡張術を実現することを目的とし、光・電気・音波計測による原理検討をおこなった。副作用リスクを招く過拡張状態およびその前後で生じる機械的信号を明らかにし、拡張状態に関する情報を与えるモニタリングシステムを実現のために、繊維判断が生じるタイミングが拡張開始から 30 s 程度であること、また音波計測により経時的に計測可能であること、その周波数帯域が 1 kHz 以上にある可能性を提示した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 0件）

1. 著者名 Emiyu Ogawa, Eitaro Aiyoshi, Tsunenori Arai	4. 巻 59
2. 論文標題 A three-compartment non-linear model of myocardial cell conduction block during photosensitization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical & Biological Engineering & Computing	6. 最初と最後の頁 703-710
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11517-021-02329-7	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 Shinjiro Fukami, Jiro Akimoto, Kenta Nagai, Megumi Ichikawa, Emiyu Ogawa, Tsunenori Arai, Michihiro Kohno	4. 巻 31
2. 論文標題 Clinical application of the mirror irradiation technique in photodynamic therapy for malignant glioma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Photodiagnosis and photodynamic therapy	6. 最初と最後の頁 101956
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pdpdt.2020.101956	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 Nao Kaminota, Emiyu Ogawa, Hiroshi Kumagai, Kosuke Tsukada, Tsunenori Arai	4. 巻 11
2. 論文標題 Respiration and Heat Shock Protein After Short-Term Heating/Stretch-Fixing on Smooth Muscle Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Engineering and Technology	6. 最初と最後の頁 308-315
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13239-020-00458-y	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 Yamaguchi Tomiharu, Ogawa Emiyu, Ueno Akinori	4. 巻 21
2. 論文標題 Short-Time Impedance Spectroscopy Using a Mode-Switching Nonsinusoidal Oscillator: Applicability to Biological Tissues and Continuous Measurement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 6951 ~ 6951
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/s21216951	査読の有無 無
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 Matsuura Gen, Fukaya Hidehira, Ogawa Emiyu, Kawakami Sota, Mori Hitoshi, Saito Daiki, Sato Tetsuro, Nakamura Hironori, Ishizue Naruya, Oikawa Jun, Kishihara Jun, Niwano Shinichi, Ako Junya	4. 巻 33
2. 論文標題 Catheter contact angle influences local impedance drop during radiofrequency catheter ablation: Insight from a porcine experimental study with 2 different LI sensing catheters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 380 ~ 388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.15356	査読の有無 無
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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 小川恵美悠、相吉英太郎、荒井恒憲、熊谷寛
2. 発表標題 光線力学療法における皮膚光線過敏症リスクの定量評価のための蛍光計測および薬物動態モデルの構築
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Emiyu Ogawa, Jiro Akimoto, Shinjiro Fukami, Tsunenori Arai, Hiroshi Kumagai
2. 発表標題 Light attenuation measurement in salted cadaver brain for brain tumor PDT
3. 学会等名 42nd Annual International Conferences of the IEEE (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川恵美悠、荒井恒憲、熊谷寛
2. 発表標題 後方散乱光計測による動脈硬化血管形成術中モニターの開発
3. 学会等名 Laser Week in Kochi
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川上聡太、小川恵美悠、熊谷寛
2. 発表標題 近赤外パルスレーザーを用いた低侵襲レーザーしわ治療の開発：コラーゲン選択的加温による繊維芽細胞への影響
3. 学会等名 Laser Week in Kochi
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 E. Ogawa, T. Arai, H. Kumagai
2. 発表標題 Intra-operative vascular monitoring during balloon angioplasty by vascular wall backscattering light measurement
3. 学会等名 SPIE Photonics WEST (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Kawakami, E. Ogawa, H. Kumagai
2. 発表標題 Collagen synthesis and HSP47 expression in fibroblasts by 1480 nm laser irradiation in vitro
3. 学会等名 SPIE Photonics WEST (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------