

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 7日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591842

研究課題名（和文） 微細振動子のガイドワイヤー化の開発及び、血管内血栓破砕と再開通療法的确立

研究課題名（英文） Design on Guide Wire Type Stirrer for Thrombus Dissolution, and Establish Intravascular Clot Crushing Method and Recanalization Treatment Method

研究代表者

森田 実 (MORITA MINORU)

山口大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：80510685

研究成果の概要（和文）：血管内で形成された病的血栓の除去には省スペースで高効率の攪拌器の設計が重要である。本課題はサイズの制約がない生体外などに大型のアクチュエータを設置し、カテーテルに縦弾性波を伝播し先端で曲げ振動に変換する新しいデバイスを提案する物である。攪拌器は数値シミュレーションにより設計アルゴリズムを提案し、実験により当初の期待以上の動作が確認された。

研究成果の概要（英文）：The therapeutic instrument to achieve the maximum effect in the tight space is necessary to dissolve the clot made in the intravascular effectively. This research proposed the new stirrer which transmits the longitudinal elastic wave through the catheter and converts to a bending motion at the tip stirrer is designed in order to get high performance of thrombus dissolution. It was confirmed that the stirrer had a big effect that the clot was able to be dissolved from the experiment.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：医療・福祉，マイクロマシン，微小共振器，設計工学，流体力学

1. 研究開始当初の背景

血栓症の死亡率や後遺症発生率は血管を再疎通させる迄の時間によって左右され、素早い血栓の治療が求められている。本課題は、代表研究者らが提案する血栓溶解用のマイクロ攪拌処理装置の実用化に向けて、小型化に高出力を求める相反の問題の克服と、更なる高効率化に取り組むものである。

2. 研究の目的

日本においては血管内に形成される血栓などに対する治療は侵襲の強い方法が一般的である。微細な振動子を付けたガイドワイヤーが開発されれば、血管内から低侵襲に治療を行う事が可能となり、脳血管（脳梗塞）、冠動脈疾患（心筋梗塞）等全身の血管に応用できる医学的治療法を確立する事ができる。本課題は、代表研究者らが提案する血栓溶解

用のマイクロ攪拌処理装置の実用化に向けて、小型化に高出力を求める相反の問題の克服に取り組むものである。アクチュエータの小型化による出力の減少から、攪拌器に必要な動作をさせるのは難しい。そこで本研究は高出力のアクチュエータを、小型化の必要の無い生体外などに設置し、発生させた弾性波エネルギーをカテーテル経由で先端に伝搬する方法、並びに、振動方向変換方法を確立する。具体的には、まず数値シミュレーションによりワイヤ型攪拌器のモデルを設計し、伝搬効率が高く安定して動作が得られる振動モードを選定する。また、その振動モードを効率よく発生させるための攪拌器の設計条件について検討し、設計アルゴリズムを構築する。さらに、実際に攪拌器を制作し、実機を用いた実験を行うことにより、アルゴリズムの妥当性を検証すると共に、その基本性能について検討する。また、本デバイスは血管内での使用を目的としているため、治療の診断技術も必須となる。そのため、攪拌器のアクチュエータである圧電素子を用いた、血栓溶解量の計測・診断技術の検討も同時に行うことで、血栓を攪拌中に溶解度を計測する in-vivo センシング技術の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) 試験項目 1. ワイヤ型攪拌器の設計手法確立

内容： 本研究ではカテーテル先端に大きな出力を出せるため、高出力のアクチュエータをカテーテルの先端から離れた場所に設置し、発生させた弾性波エネルギーをカテーテル経由で先端に伝搬する方法、並びに、弾性波エネルギー(縦波)を機械振動(曲げ方向)へ変換するエンドエフェクタの構造を提案し、その動作を検証すると共に最適な設計アルゴリズムの開発を行う事を目指している。

目標： 直径 2 mm 以下、先端の攪拌器部分長さ 20 mm 以下で、先端とワイヤ部の曲げ方向変位の振幅差が 10 倍以上ある攪拌器を設計・試作する。

実施内容： 有限要素法による攪拌器の設計と実際に直径 2 mm の攪拌器を設計し、解析と実験により性能評価を行った。始めにアクチュエータサイズの制約を無くすために、アクチュエータを体外などのサイズ制限の少ない場所に設置した図 1 のようなモデルを有限要素法により設計した。設計法については雑誌論文 3 にて紹介している。

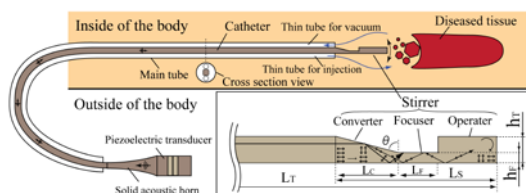


図 1. コンセプトの概略図

図 1 のモデルの狙いは以下のものである。

- ・大型のアクチュエータを使用できる
- ・先端のみ曲げ振動を発生させることで、大きな振幅を発生されると共に、血栓を削ることができる

(2) 試験項目 2. カテーテル対応型の微細振動装置を用いた血栓溶解度計測法の検討

内容： 血栓が溶解されたかどうかを確認する場合、現在 CT を用いることが一般的である。その場合、一度治療を止めて造影剤を投与する必要があるうえ X 線被曝の危険性もある。本試験研究では、攪拌器で血栓を溶解しながら血栓の溶解度を高精度に計測する技術を開発する。その際に代表申請者らが長年培ってきた圧電インピーダンス計測技術を活用する。

目標： 項目 1 で開発したマイクロ攪拌器に付加する事のできる in-vivo 溶解度計測システムの確立

実施内容： 生体外に設置されたアクチュエータである PZT の電気的インピーダンスを計測することで、血液の濃度変化を推定するシステム及び濃度変化が起こった部位を特定するシステムの数値シミュレーションによる検討

4. 研究成果

試験項目 1. ワイヤ型攪拌器の設計手法の確立で得られた成果

(1) 設計コンセプト

本攪拌器はカテーテル部を伝播した縦波を先端で曲げ振動に変換する構造である。このデバイスは先端に効果的にエネルギーを伝える為に、振動は曲げ振動よりも減衰係数の小さい縦波を使用する。そして、先行研究により曲げ振動を用いた攪拌効果を確認できていることから、治療部では曲げ振動を励起することが可能な構造を提案している。デバイスは大きく 2 つの部分で構成されており、1 つはアクチュエータからの縦振動を攪拌部に伝搬するパーツであるカテーテル部 (Catheter)。もう 1 つは縦波をせん断波に変換し血栓に曲げ振動を与える攪拌部 (Stirrer) である。本研究で期待する振動モードは、縦振動を用いて先端まで弾性波エネルギーを伝搬し、先端で曲げ振動を発生させることである。しかし、単に縦波を横波に変換するだけでは先端だけ曲げ振動をするような希望のモード形状が実現できない。

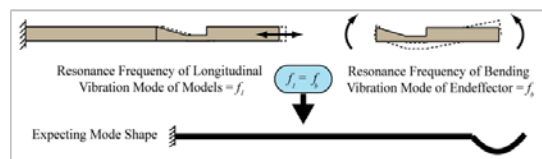


図 2. 期待するモード形状の生成原理

そこで縦波を先端でのみ曲げ振動に変換するための攪拌器の設計指針を見つける必要があった。次に概要を説明する。図2に期待する振動モードの生成原理を示す。縦振動を伝搬し先端のみ曲げ振動を発生させる為には、デバイス全体の縦振動モード共振周波数と、エンドエフェクタの曲げモード共振周波数を一致させる必要があった。簡単のためモデルを断面一定の単純梁と仮定すると L_T は梁の全長、 E はヤング率、 ρ は密度、 A は断面積、 I は断面2次モーメントである。一端固定他端自由の縦振動共振周波数は下式(1)、曲げ振動共振周波数は下式(2)で計算できる。

$$f_l = \frac{\gamma_l}{4\pi L_T} \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (1)$$

$$f_b = \frac{\gamma_b^2 h}{4\sqrt{3}\pi L_T^2} \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (2)$$

ここで、 γ_l と γ_b は境界条件と振動モードにより決まる固有の定数であり、 γ_b は両端自由(Free-Free)の曲げ1次モードの4.73、 γ_l はモードの次数 n により $(2n-1)\pi$ として計算した。各式より希望の振動モードを発生させるには以下の式を満たせば良い事が分かる。

$$\frac{L_E^2}{L_T h} = \frac{\gamma_b^2}{\gamma_l \sqrt{3}} \quad (3)$$

エンドエフェクタの変換部によって縦波を変換した際のデバイス全体の振動形状やエンドエフェクタ先端の変位について検証するために、有限要素法解析を行なった。解析は有限要素法解析ソフト(ANSYS)を用いた。解析条件として、アクチュエータの左端を固定し、他の境界は自由とした。カテーテル部とエンドエフェクタ部の寸法は、全長は119.5mm、作用部の長さは7.5mm、PZTは5mm、変換部の角度は 80° に設定した。モード解析により得られたカテーテル振動モード形状を図3に示す。図3の結果は、デバイスの共振周波数が10, 30, 50[kHz]付近であることを示している。

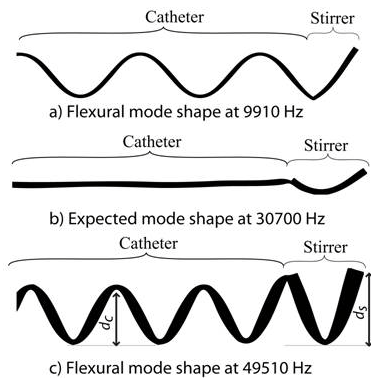


図3. モード解析で得られたカテーテルの振動モード形状
周波数 30[kHz]のモード形状とは対照的に、

周波数 10[kHz], 50[kHz]においては、カテーテルの曲げ振動モードを励起していることがわかる。詳しい設計方法は雑誌論文3で紹介している。

試験項目 2. カテーテル対応型の微細振動装置を用いた血栓溶解度計測法の検討で得られた成果

(2). 血栓溶解度計測法の検討

センサとして使用することで、血栓の溶解度を計測可能なPZTを生体外に設けることで、アクチュエータの大型化に対応できる代わりに、診断機能に工夫が必要となる。インピーダンス計測法はワイヤ全体の機械的な振動の変化を感度良く計測可能であるが、ワイヤのどの部分でその変化が起こっているのかを判断することができない。ここでは、血栓溶解などによるワイヤのデバイスの振動の変化とその変化の起こる位置の同定方法について検討することで、血栓溶解度計測法の可能性を検討する。図4は時間周波数分析法 Frequency Slice Wavelet Transfer (FSWT) の概略図である。まず信号はフーリエ解析(FT)により周波数領域へと変換される。その後、設計した周波数分割関数を用いたフーリエ逆変換(IFT)により、異なる中心周波数とバンド幅を持つ時系列を得ることで、時間領域を有する周波数解析結果を得ることができる。溶解度計測法の検討は、血栓溶解やワイヤと血管の接触を模擬してワイヤへ0~6[mg]の質量を様々な場所に付加し有限要素法による数値シミュレーションによって行った。質量を変化させた結果では、0.1[mg]の変化からPZTの電気インピーダンスに変化が表れ、3[mg]以上の質量変化であれば容易に診断可能であることが推察された。

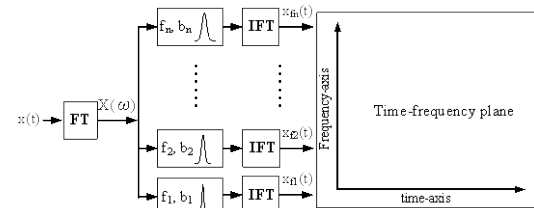


図4. FSWTの概略図

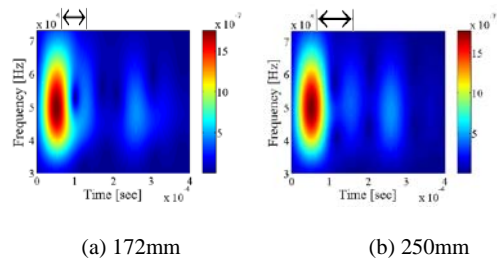


図5. ワイヤ先端から172, 250mmに付加質量6mgを付けた時のFSWT解析結果

図5は付加質量の位置を変化させた場合の反

射波の検知時間を解析した結果である。図から、質量の付加により PZT の電気インピーダンスが変化した場合に、その付加位置を推定できることが示された。

(3). 実験検証

図 6, 7 は実験の装置の概略図及びワイヤとアクチュエータの接続部の写真である。本節では、アクチュエータからワイヤの先端部分まで伝搬された縦振動を先端部の加工を行なうことにより曲げ振動への変換を目的に、エンドエフェクタ部の加工を行ない、ワイヤの Y 方向変位について検証を行なう。前章でも述べたが、本実験においてはエンドエフェクタ部の長さのみ考慮した加工を行なう。変換部の深さや角度、変換部と集光部と作用部の長さ比などは波の変換率に影響するが、ハンドメイドでは加工が難しいため、今回は考慮していない。全長とエンドエフェクタ部の長さは、全体が一端固定他端自由の縦振動 2 次モード、エンドエフェクタ部は両端自由の曲げ振動 1 次モードとすると、 $LT=129.76[\text{mm}]$ 、 $LE=18.86[\text{mm}]$ となる。

変換部の加工を行なったワイヤをホーン先端に取り付け、ワイヤの先端から 1.0[mm] 間隔で Y 方向変位を測定していく。実験条件は、入力電圧 70[V]、正弦波、レーザ変位計の測定レンジは 1.0[$\mu\text{m}/\text{V}$]と、100[nm/V]をワイヤの変位によって使い分けた。まずコレットチャックの締め付けトルクの変更によるワイヤの Y 方向変位の変化を計測していく。ワイヤ先端の変位とカテーテル部の両方を比較したかったため、カテーテル部の変位が比較的大きく計測できる周波数 32.6[kHz]において実験を行なった。チャックの締め付けトルクを 0.5[N \cdot m]、1.5[N \cdot m]、2.5[N \cdot m]と変更したときの先端部分の変位を図 8 に、カテーテル部の波長と最大変位を表 1 に示す。

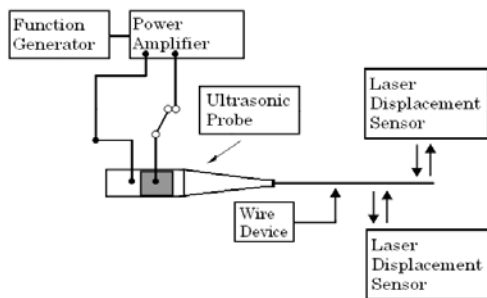


図 6. 実験概略図



図 7. ワイヤとアクチュエータの接続

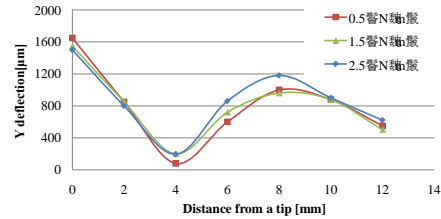


図 8. 締め付けトルクの違いによるエンドエフェクタ部の振幅比較

表 1. 締め付けトルクの違いによるカテーテル部の比較

締め付けトルク [N \cdot m]	0.5	1.5	2.5
カテーテル部の波長 [mm]	16	16	16
カテーテル部の最大変位 [nm]	400	380	420

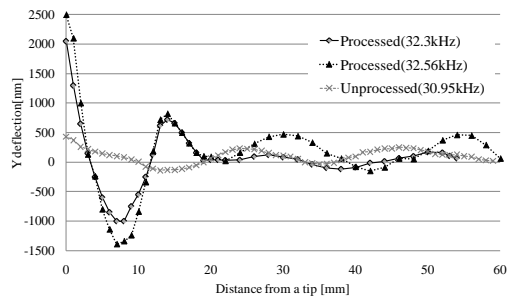


図 9. ワイヤの Y 方向変位測定結果

図 8, 表 1 の結果から、コレットチャックによる接続方法において締め付けトルクの変化によるエンドエフェクタ部の振動モードやカテーテル部の波長に変化は見られなかった。この結果から、発生する振動モードは締め付けトルクを変化したときに変化することはないと考えられる。また、エンドエフェクタ部の Y 方向変位やカテーテル部の最大変位の変化も十分に小さいと言える。したがって、これからの計測実験はすべて締め付けトルク 0.5[N \cdot m]に設定している。

次に、ワイヤの先端から 1.0[mm] 間隔で Y 方向変位を測定していき、ワイヤの振動形状を検証していく。エンドエフェクタ部先端において Y 方向変位が大きい周波数付近において、ワイヤの Y 方向変位を測定した。32.3kHz、32.6kHz についての測定結果と加工前の測定結果を合わせて図 9 に示す。

図 9 の加工前と加工後の比較から、変換部の加工を行なうことにより、ワイヤ先端の Y 方向変位が約 5 倍大きくなっていることがわかる。そして、周波数 32.3[kHz]におけるカテーテル部の最大 Y 方向変位はワイヤ先端 Y 方向変位の約 10%となっていることがわかる。また、周波数 32.6[kHz]におけるワイヤ先端

Y 方向変位は、変換部の加工を行なうことにより、約 5.8 倍大きくなっていることがわかる。そして、周波数 32.6[kHz]におけるカテーテル部の最大 Y 方向変位は、ワイヤ先端 Y 方向変位の約 20%となっていることがわかる。

これらの結果の比較から、周波数 32.6[kHz]に比べ、周波数 32.3[kHz]のワイヤ先端変位は少し小さいが、カテーテル部の最大 Y 方向変位が 10%であることから、周波数 32.3[kHz]の振動モードの方が希望のモードに近いと考えられる。そして、周波数 32.6[kHz]のカテーテル部の振動は、曲げ振動モードによる励起である可能性が考えられる。また、カテーテル部の Y 方向振動の波長が違ってくる。そして、0.3kHz の周波数の違いによりカテーテル部の最大 Y 方向変位が大きく変化していることから、周波数の小さなずれによってカテーテル部の Y 方向の変位が大きく変わることが確認でき、期待したモードが得られる周波数は非常に狭い範囲であることが分かる。

本研究で提案している攪拌器を実際に使用することを考えた際、生体内の状況は動的に変化するため、生体内の状況の変化により期待した振動モードが発生しなくなる可能性が考えられる。また、親カテーテルを血管内に挿入し、親カテーテルの中に攪拌器のカテーテル部を挿入するという手法を想定しているため、攪拌器のカテーテル部には親カテーテルとの接触による負荷がかかることが予想される。これにより、振動減衰の変化や、期待した振動モードが発生する周波数が変化する可能性が考えられる。ここでは、カテーテル部への負荷による変位や周波数、振動モードの変化を、負荷を与えていない状態と比較し、上記に示した問題点について検証していく。今回、カテーテル部の 2 点に、自作した図 10 の装置を用いて外力を負荷した。外力負荷を与える 2 点の距離は、カテーテル部の Y 方向（曲げ方向）振動の波長の長さに合わせて作成した。親カテーテルからの外力が見積もれないので、今回は締め付けトルク 0.05[N・m]で統一し外力負荷を設定している。負荷を与えた点は、負荷なしのときカテーテル部の腹になる部分(Antinode)、節になる部分(Node)、腹と節の間(Center)の 3 通りの負荷する点を選択しエンドエフェクタ部とカテーテル部の変位と振動形状を計測した。

結果から、カテーテル部に外力負荷を与えることより、最も期待した振動モードに近い振動形状が確認される周波数は少しシフトするが、アクチュエータの共振周波数の範囲に収まり、振幅には大きな変化を及ぼさないことがわかった。そして、負荷をどの部分に与えた場合においても、エンドエフェクタ部の振動形状は変化しないことが確認された。

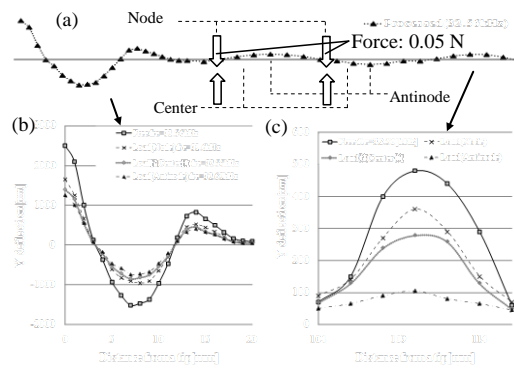


図 10 境界条件によるモード形状の変化

表 2. 境界条件による振幅の変化

	Free	Antinodes	Node	Center
Max Deflection D_s (Stirrer Tip)	2250[nm]	1250[nm]	1650[nm]	1400[nm]
Max Deflection D_c (Catheter)	480[nm]	105[nm]	360[nm]	280[nm]
Resonant Frequency	32.56[kHz]	32.62[kHz]	32.6[kHz]	32.55[kHz]
IEM Ratio (D_s/D_c)	4.69	11.90	4.58	5.00

エンドエフェクタ部先端の変位に対するカテーテル部の最大変位の割合を示す IEM 比は先行研究において 10 以上であれば期待した振動モードであると判断しているが、表 2 から、カテーテル部の腹に負荷を与えた場合、判断値である 10 よりも高い 11.90 となっている。これらの結果から、ワイヤに負荷を与えると、エンドエフェクタ部の変位は小さくなってしまいが、Antinode 部に負荷を加えると IEM 比が増加する事から、入力変位を調節することにより、大きな先端変位を有する期待した振動モードを発生させることが可能である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

① A Mohammad, Z Jiang, M Morita, Design of a Novel Type Micro-Stirrer Excited by Longitudinal Elastic Wave for Thrombus Dissolution, J. Biomech. Sci. and Eng., Vol.6 No.4, pp262-269, No.11-0280, Sept. 7, 2011 (査読有り)

② M Ajoudanian, Z Jiang, M Morita, Study on a new type micro-stirrer excited by longitudinal elastic wave for thrombus dissolution, IJAEM, 37 (2011) 67-77, DOI 10.3233/JAE-2011-1396 IOS Press, 2011 (査読有り)

③ Z Jiang, G Chen, T Kawazu, M Morita, Release Control of Drug-encapsulated Liposomes by Piezoelectric Ultrasonic

Probe , IJAEM, ISO Press, Volume 34, Number 1-2 / 2010 pp87-98, 2010 (査読有り)

〔学会発表〕(計9件)

① K Shibasaki, M Morita, Z Jiang, Development of Micro Cantilever Device for Dissolving Blood Clot ~Experimental Validation of Wire Type Stirrer~, Proc. of the 3rd ISDM2011, pp347-351, Nov. 29 - Dec. 2 2011, RIHGA Royal Hotel Kokura, Kitakyushu

②森田実, 鈴木倫保, 江鐘偉, 血栓溶解用マイクロ攪拌器の動作解析と制御に関する研究, 日本機械学会 2011 年度年次大会 DVD-ROM 論文集 2011.9.11-14, 東京工業大学, 東京

③ M Morita, S Utsumi, Z Jiang, Development of Micro-Stirrer System for Thrombus Dissolution ~Motion Analysis and Control~, Proc. of ICMIT 2011, pp44, No.090, 2011 Aug. 16-19, Shenyang, China

④M Morita, M Ajoudanian, M Suzuki and Z Jiang, Study on Measuring Method of Thrombolyses for Wire Type Stirrer, WOSSPA 2011, MAY 09-11, 2011, Tipaza, Algeria

⑤森田実, 江鐘偉, モハマド アジュダニアン, 鈴木倫保, 白尾敏之, 岡史朗, 血栓溶解用振動カテーテルの先端構造設計及び解析, 日本機械学会 第23回バイオエンジニアリング講演会, No.10-74, p15-16, 2011 January 8-9, 熊本大学, 熊本

⑥M Ajoudanian, Z Jiang, M Morita, Study on micro piezoelectric actuator by using longitudinal wave energy for catheter application, ASME international mechanical engineering congress & exposition, 2010, November 12 -18, Vancouver, Canada

⑦M Ajoudanian, Z Jiang, M Morita, Analysis and modeling of vibratable end-effector of catheter for thrombus dissolution, ASME conference on smart materials, adaptive structures and intelligent systems, SMASIS2010-3712, 2010, Sept. 28-Oct. 1, Philadelphia, USA

⑧森田実, モハマド アジュダニアン, 江鐘偉, 血栓溶解用曲げ振動カテーテルのエンドエフェクタ設計及び解析, 日本機械学会 2010 年度年次大会講演論文集, No. 6, p131-132, 2010, September 5-8, 名古屋工業大学, 名古屋市

⑨ M Morita, Z Jiang, S Kato, M Suzuki, Structure Design of Micro-Stirrer for Thrombus Dissolution, ICMIT2009, P329-330, 2009, December 3-5, Gwangju, Korea

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称: 長尺部材の横振動生成方法及び振動部を備えるマイクロデバイス

発明者: 江鐘偉, 森田実, モハマド アジュダニアン

権利者: 国立大学法人山口大学

種類: 特許権

番号: 特願 2010-150714

出願年月日: 平成 22 年 7 月 1 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森田 実 (MORITA MINORU)

山口大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号: 80510685

(2) 研究分担者

江 鐘偉 (JIANG ZHONGWEI)

山口大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号: 60225357

鈴木倫保 (SUZUKI MICHIIYASU)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 80196873

(3) 連携研究者

白尾敏之 (SHIRAO SATOSHI)

山口大学・医学部付属病院・医員

研究者番号: 70448281

(4) 研究協力者

Mohammad Ajoudanian

山口大学・大学院理工学研究科・学生

柴崎健太 (SHIBASAKI KENTA)

山口大学・大学院理工学研究科・学生

山本一範 (KAZUNORI YAMAMOTO)

山口大学・大学院理工学研究科・学生

伸田裕紀 (YUKI NOBUTA)

山口大学・工学部機械工学科・学生