

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12660

研究課題名（和文）血液透析シャント狭窄を防ぐ埋込型デバイスの研究開発

研究課題名（英文）Development of the implant for the reduction of vascular stenosis of AV fistula of hemodialysis patients

研究代表者

梶山 愛 (Kajiyama, Ai)

東北大学・医工学研究科・技術補佐員

研究者番号：00872540

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：シャント狭窄を低減するという新たな治療法確立を目指し、「シャント狭窄要因を低減し狭窄発症を抑制する」といったコンセプトの埋込デバイスを開発した。従来はデバイス製作のしやすさという点で樹脂（生体適合性ポリウレタン）を用いていたが、装着血管を圧迫してしまい有効性に悪影響が出ることが判明したため、血管を圧迫せず、これまでのコンセプト及び要求事項を叶えるよう金属（Ni-Ti、生体適合性）を用いてデバイスの再設計を行い、基礎的な安全性・有効性検証を行った。その結果、血管等の損傷や炎症を発生させることなく、デバイスにより狭窄要因である wall shear stress を低減可能であることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本製品の意義は以下の3つである。これまでなかった「根本的な狭窄の抑制」を実現し、AV シャント患者の狭窄の発症および狭窄治療を最大46%低減することである。また、患者は狭窄が減るだけでなく、従来の狭窄治療（バルーンカテーテルによる血管拡張）による再狭窄リスクも低減可能である。従ってAV シャントを有する血液透析患者のQOL向上が期待される。

狭窄の発症を最大46%低減することで、狭窄治療費を年間207億円削減可能。透析管理を行う医療従事者（透析専門医、透析を実施する看護師および臨床工学技士、狭窄治療を実施する放射線診断医）に発生している業務負担（狭窄リスク管理・治療対応）を軽減可能。

研究成果の概要（英文）：Aiming to establish a new treatment method to reduce AV fistula stenosis, we developed an implantable device based on the concept of “reducing the factors that cause AV fistula stenosis and preventing the developing of stenosis. The device was previously made of resin (biocompatible polyurethane) for its ease of fabrication, but it was found that this material compressed the blood vessels to which it was attached, adversely affecting its efficacy. We redesigned the device using a metal (Ni-Ti, biocompatible) to fulfill the previous concept and requirements without compressing blood vessels, and conducted basic safety and efficacy verification. As a result, it was found that our device can reduce wall shear stress, which is a cause of stenosis, without causing damage to blood vessels or inflammation.

研究分野：血液透析

キーワード：血液透析 シャント 狭窄

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

32万人もの患者を抱える血液透析現場の最重要課題は、動静脈シャントの狭窄である。狭窄では透析に使う血管「シャント」の内腔が狭くなり透析ができなくなることで、腎臓の代替機能を喪失してしまうため、早急な手術が必要となるが、現状ではその手術は年間約18万回も実施されているためである。また、この手術は患者さんに非常に強い痛みを伴う上に再発率が極めて高く、手術により450億円もの医療費及び医療従事者の労務負担も発生しているため、早期解決が求められる。

動静脈シャント狭窄の主要因は、シャント静脈内の内膜肥厚によるものであり、内膜肥厚の発生主要因は、次の①②とされる。

①静脈壁(内膜)にかかる動脈圧と拍動圧による内径の増大

②シャント形状(動静脈を鋭角吻合)に由来する異常な Wall Shear Stress(以下、WSS)

そのため、本研究代表者はデバイスにかかる特許を取得した上で、上記①②を改善し、根本的に狭窄を低減する埋込デバイスを発案し、プロトタイプを作成した。本開発デバイスは、「血管の外側にカバーリングすることで、狭窄要因を低減可能なシャント形状を成形し、狭窄を低減する」というコンセプトである。「狭窄の発症を抑制する」医療機器はこれまでになく、また血管の外側から覆うという使用形態も新しいため、今後はその性能を評価するプロトコルを新たに策定した上で、製品評価を行い、開発を進める必要がある。

2. 研究の目的

研究代表者等による過去の実験により、本開発デバイスが生体内に装着することが可能と実証したが、今後の開発においては、薬機法に準拠した上で医療機器としての安全性・有効性を評価する必要がある。

本研究においては、これまで開発してきた本製品について、より要求事項を満たした製品を設計し、基礎的な安全性・有効性評価試験を実施することで、コンセプト検証を行い、許認可用試験の土台を作ることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究代表者は今までの研究において、本開発デバイスが実際に生体内に装着可能なことを動物実験によって実証した。そのため、まず慢性期動物実験(雌ビーグル犬2匹)を以下の①～④の手順で進め、デバイスの基礎的な(i)安全性検証及び(ii)有効性検証を行うことで、コンセプト検証を実施する。

①デバイス製作：現状のデバイスをもとにして透析専門医(弘前大学病院泌尿器科、自治医科大学腎臓センター内科)の協力を得ながら、装着時ユーザビリティを考慮した仕様の検討を行い、再設計する。材料は従来同様、熱硬化性ポリウレタンエラストマーを使用し、製造先は従来同様に(株)KobeWaposを予定している。

②手術：東北大学医学部付属動物実験施設にて、ビーグル犬の左大腿動静脈には従来の鋭角吻合形状シャントを、右大腿動静脈にはデバイスを装着した鈍角吻合形状シャントを作製する。

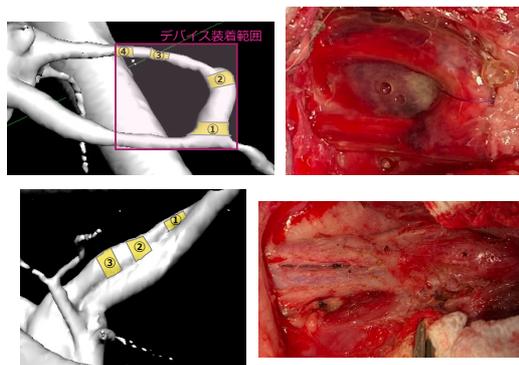
③造影CT撮像によるWSS算出：シャント作製後、左右シャント部分の造影CT撮像(東北大学保健学科所有)を行うことで、シャントの3次元データを取得し、流体シミュレーションソフトAnsysを用いてシャント吻合部におけるWSS値を算出する。

④シャント組織の最終観察：左右大腿動静脈で作成した各シャントの目視確認及び病理学的評価を行う。

(i)安全性検証

本開発製品の適用時及び留置時に医療機器として安全性が保たれているか、基礎的な検証を行う。本開発製品において最も重要な要求事項は以下の通りである。

評価項目	評価方法
デバイス装着・留置時に血管を故意に変形させないか	・装着時に目視確認 ・造影CT撮像画像より形状・血管断面確認
デバイス装着・留置時に血管や周囲組織を破損させないか	・装着時および観察期間終了後の処置手技時に目視確認 ・エコー操作時に血管断面確認
装着・留置によりデバイスが破損しないか	・装着時および観察期間終了後の処置手技時に目視確認
デバイス留置により炎症等を起こさないか	・観察期間終了後の処置手技時に目視確認

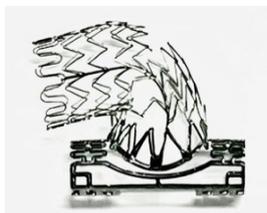


また、両シャントにおいて血管の複数断面において H E 染色・E M 染色した病理標本を作製し、各断面において血管内腔および内膜/中膜肥厚の観察を行った。従来の鋭角吻合シャント(左大腿)については、過去文献同様に狭窄が見られた。一方で、デバイスを装着した鈍角吻合シャント(右大腿)については、デバイス装着部分において内膜・中膜肥厚が見られた。

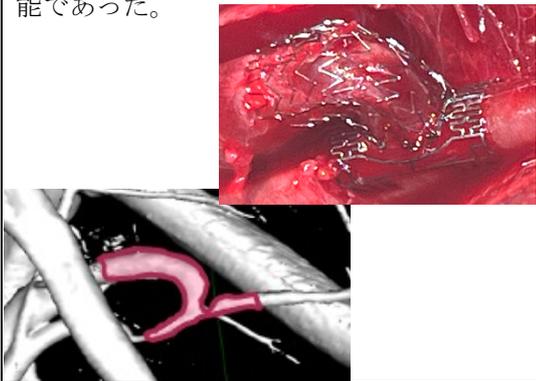
病理画像について、従来形状である鋭角吻合シャント(左大腿動静脈)においては、吻合部に近い領域から、領域①、領域②、領域③と区切り血管断面の染色標本を作製した。狭窄の主要因とされる **wall shear stress** が最も強い吻合部、即ち領域①において最も狭窄面積が大きく、領域②～領域③と吻合部から離れるにつれて狭窄は少しずつ減少していた。この結果は、従来の形状のシャントでは既存論文や研究代表者らによる流体シミュレーション(シャント内 **wall shear stress** 分布)が示すように **wall shear stress** が発生しており、それが狭窄を誘発していたと考えられる。一方、我々の提案するデバイス付きの新しいシャント形状である鈍角吻合シャント(右大腿動静脈)においても、吻合部に近い領域から、領域①、領域②、領域③、領域④と区切り上記同様染色標本を作製した。デバイスを装着した領域①～④において狭窄(内膜・中膜肥厚)がみられた。原因としては、デバイスを装着することによって必要以上にシャント血管を圧迫してしまったことが挙げられる。血管狭窄(肥厚)の要因として、血管内側に向けた必要以上の圧迫(本実験では、10mm に膨張したシャント静脈をデバイス装着により 6mm 径に成形した)や、血管を全面的にカバーしたことによる外部栄養の遮断が挙げられているため、今回の狭窄を誘発したと考えられる。

デバイス材料・硬度に関する考察を行う。本実験結果より、実際に装着した硬度 90 度のデバイスは、我々が想定する鈍角シャント形状を成形できると考えられる。しかしながら、シャント血管および周囲領域を樹脂デバイスが全面的に覆い、更に血管を必要以上に圧迫したことにより狭窄を誘発してしまったため、デバイス設計(デザイン)の見直しが必要となる。具体的には、本実験と同様のシャント形状成形能力を維持しつつ、「血管を圧迫しすぎない(=実験時の血管径に合わせてデバイス内径も追従膨張できる)」「外部栄養を遮断しない(=血管を全面的に覆わない)」を同時に達成する必要があると分かった。従って、デバイス材料として樹脂は金型加工による製作で設計に対し柔軟に対応が可能ではあるが、上記の必要条件を叶えるのは困難だと判断した(開発デバイスサイズと必要な厚みを持って血管に追従するほど柔軟性を持たせた加工は難しい。外部栄養を遮断しない構造は格子穴を作るなど可能ではあった。)。これらの結果について検討を行う。

上記結果、考察により、デバイスの改良品の製作を行った上で、デバイスの基礎的検証を行った。改良デバイスについては、従来制作のデバイス同様のシャント形状成形能力を維持しつつ、「血管を圧迫しすぎない(=実験時の血管径に合わせてデバイス内径も追従膨張できる)」「外部栄養を遮断しない(=血管を全面的に覆わない)」を同時に達成する必要がある。そのような要件を満たすデバイス材料を決定し、改めて設計デザインを行った。従って、本実験ではデバイス材料を樹脂から金属に変更し、要求事項に対し柔軟に対応できるようにした。具体的には、材料として Ni-Ti を用いてメッシュ状のカバーデザインにすることで、血管サイズや膨張収縮に追従しつつも想定シャント形状を成形し、同時に外部栄養を遮断することなく留置が可能となった。また、材料を樹脂から金属に変更したことでデバイスのデザインが大幅に変わり、シャントへの装着法を変更する必要があったため、食用ブタの血管を用いて事前に装着試験を行うことで装着機構のデザインの変更・検討を行った上で、上記同様ビーグル犬(メス)にて慢性期動物実験を実施し、上記「3.研究の方法」にても示した評価方法にて安全性・有効性の基礎的検証を行った。その結果を以下に示す。



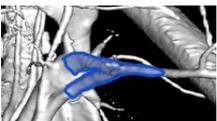
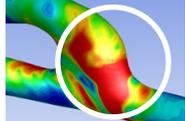
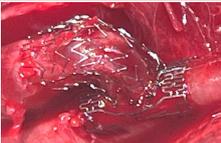
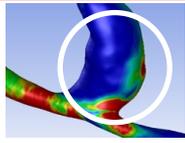
①安全性検証

評価項目	評価方法	評価結果
デバイス装着・留置時に血管を故意に変形させないか	<ul style="list-style-type: none"> ・装着時に目視確認 ・造影 CT 撮像画像より形状・血管断面確認 	<p>写真の通り、デバイスによりシャント血管を故意に変形させることなく装着・留置可能であった。</p> 
デバイス装着・留置時に血管や周囲組織を破損させないか	<ul style="list-style-type: none"> ・装着時および観察期間終了後の処置手技時に目視確認 ・エコー操作時に血管断面確認 	<p>デバイスによりいずれの観察時においても、血管や周囲組織(筋肉、周辺血管)を破損することはなかった。</p>
装着・留置によりデバイスが破損しないか	<ul style="list-style-type: none"> ・装着時および観察期間終了後の処置手技時に目視確認 	<p>観察期間中において、装着及び留置によりデバイス自体が破損することはなかった。</p>
デバイス留置により炎症等を起こさないか	<ul style="list-style-type: none"> ・観察期間終了後の処置手技時に目視確認 	<p>デバイス留置により炎症等含め有害な生体反応は発生しなかった。</p>

②有効性検証

評価項目	評価方法	評価結果
従来(鋭角吻合シャント)よりも狭窄要因①静脈の膨張を低減可能か	<ul style="list-style-type: none"> ・装着時および観察期間終了後の処置手技時に血管径計測(定規にて外径計測またはエコーにて内径計測) ・造影 CT 撮像画像より血管径計測 	<p>元の静脈の外径は 5mm であり、シャントとして動脈と吻合した際には静脈外径は 6mm に膨張したため、内径 5mm のデバイスにより元の血管外径となるよう装着・形状成形を行なった。これは装着後の留置時も維持が可能であった。</p>
従来(鋭角吻合シャント)よりも狭窄要因② wall shear stress を低減可能か	<ul style="list-style-type: none"> ・造影 CT 撮像画像およびエコー計測データ(流量・血管径)により流体シミュレーションを実施し、wall shear stress 値を算出し比較 	<p>本実験で作成したシャントの造影 CT 撮像を行い、シャントの 3D データを取得した。またエコー計測により取得した流量、血管径のデータとともに流体シミュレーションを行い、wall shear stress 分布を算出した。その結果、従来シャントよりもデバイスを装着したシャントの方が wall shear stress を低減可能と分かった。(下記分布図)</p>



<p>従来の AVシャント</p>			
<p>本製品適用 AVシャント</p>			

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 H. Anzai, K. Takeda, A. Kajiyama, M. Ohta
2. 発表標題 INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF VASCULAR ACCESS SHAPE ON HEMODYNAMIC PARAMETERS
3. 学会等名 The 13th Pacific Symposium on Flow Visualization and Image Processing (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 血管矯正器具および吻合部の支持方法	発明者 梶山愛、木下知、辻本悠郁子、吉田慎哉、その他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/027623	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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	木下 知 (Kinoshita Tomo) (00836538)	東北大学・大学病院・特任助手 (11301)	
研究分担者	鈴木 智之 (Suzuki Tomoyuki) (10837157)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	太田 信 (Ohta Makoto) (20400418)	東北大学・流体科学研究所・教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	安西 眸 (Anzai Hitomi) (50736981)	東北大学・流体科学研究所・助教 (11301)	
研究分担者	片平 晋太郎 (Katahira Shintaro) (80870138)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	

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