

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15838

研究課題名（和文）透析シャント狭窄低減のための血流要因解析

研究課題名（英文）Analytical study on blood flow factors for reduction of vascular stenosis of AV fistula of hemodialysis patients

研究代表者

木下 知 (Kinoshita, Tomo)

東北大学・大学病院・特任助手

研究者番号：00836538

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では患者のシャント血管データを用いて流体シミュレーションによりシャント狭窄要因であるWSS値の算出を行うことでWSS値を低減可能な吻合角度の範囲の特定を行い、その中でも実際に生体で実現可能なシャント形状（吻合角度）及びその手技フローの提案を行った。また、提案するシャント形状は自然に維持することは不可能なため、本研究開発代表者らが発案したシャントカバーデバイスを生体内に装着し、想定シャント形状を維持可能であり、流体シミュレーションによりその形状は従来よりもWSSを低減できていることも分かった。これにより、シャント形状の改善及び形状維持機能を持つデバイスの基礎的有効性を示したと言える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本製品の学術的意義及び社会的意義は、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。また、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）に発生している狭窄リスク管理・治療対応などの業務負担を軽減可能となる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we identified the range of anastomotic angles on AV fistula that can reduce the WSS value by calculating the WSS value, which is a factor in AV fistula stenosis, using fluid simulation with patient data, and proposed an ideal AV fistula shape (anastomotic angle) that can actually be realized in vivo and its procedural flow. Since the proposed AV fistula shape cannot be maintained spontaneously, the cover device proposed by us was applied in vivo, and it was found that the assumed ideal shape could be maintained, and fluid simulation showed that the shape reduced WSS more than before. This demonstrates the fundamental efficacy of our device in improving AV fistula shape and maintaining the shape.

研究分野：放射線診断

キーワード：透析シャント 狭窄 wall shear stress

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(血管が狭くなる病気)をできる限り低減させることである。狭窄により腎代替機能を失ってしまうため早急な手術が必要となり、現状ではその手術を年間約18万回も実施しているためである。また、この手術は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、シャント静脈の内膜肥厚によるものであり、その内膜肥厚が発生する主要因は、次の2項目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膨張

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)

①に関してはメカニズムが解明されつつあり、ある一定の膨張抑制を行うことで狭窄を低減可能とされる。②に関しては近年、鈍角吻合した新しいシャント形状によってWSSを低減可能との流体シミュレーション結果が複数存在する(本研究代表者はその形状を維持するデバイスの特許を保有)が、実際にそれを生体内で実現し、シャントの wall shear stress 及び狭窄の低減を示すことが現在の課題である。

2. 研究の目的

本研究では、実臨床においてWSS低減可能なシャント形状の特定を行うことで、本研究終了後直ちに、代表者が発案した「動静脈シャントリモデリングデバイス」の仕様設計・開発を開始することが目的である。具体的には、患者のシャント血管データを用いて流体シミュレーションによりWSS値算出を行うことで狭窄を低減させるためのWSS値低減可能な吻合角度の特定を行い、その中でも実際に生体で実現可能なシャント形状(吻合角度)及びその手技フローの提案を行う。また、提案する鈍角吻合シャント形状は自然に維持することは不可能なため、本研究開発代表者らが発案したシャント形状維持可能なカバーデバイスを生体内に装着する。

3. 研究の方法

(1) 流体シミュレーションによる適合シャント吻合角度の抽出

鈍角吻合したシャントは、鋭角吻合である従来のシャントよりもWSSが低減できることがわかっている。本研究では、吻合角度の変化によるWSS分布への影響を確認し、WSSを低減可能な吻合角度の範囲を抽出する。臨床における一般的なシャントデータを用い、シャント形状及び血流をモデリングし、シミュレーションソフトCOMSOLにてWSS算出を行うことで、シャント内のWSS分布を算出する。従来のシャント形状(吻合角度)におけるWSS分布と比較し、WSSが低減可能な鈍角角度の範囲を特定する。

(2) 生体を用いた有効性確認

鈍角吻合したシャントの形状を生体内で自然に維持することは不可能であるため、本研究開発代表者らは、鈍角吻合形状を生体内にて維持するカバーデバイスを発案した。そこで、本研究においては、以下の①②の検証を生体実験にて行うこととする。

①現実的に可能な鈍角吻合シャント形状の提案

(1)において抽出した「WSSを低減可能な吻合角度」はあくまで理論的な形状であり、実際は限られた静脈長さ、手技範囲にてその形状を成形する必要がある。したがって、生体にて鈍角吻合形状のシャントを作成することで、現実的に可能な吻合角度及びそのシャント形状・シャント作成手術フローを提案する。

②WSS低減可能なシャント形状を維持するデバイスの基礎的な性能評価

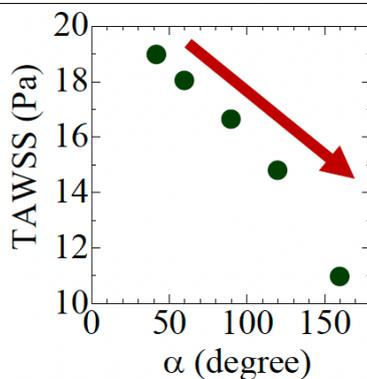
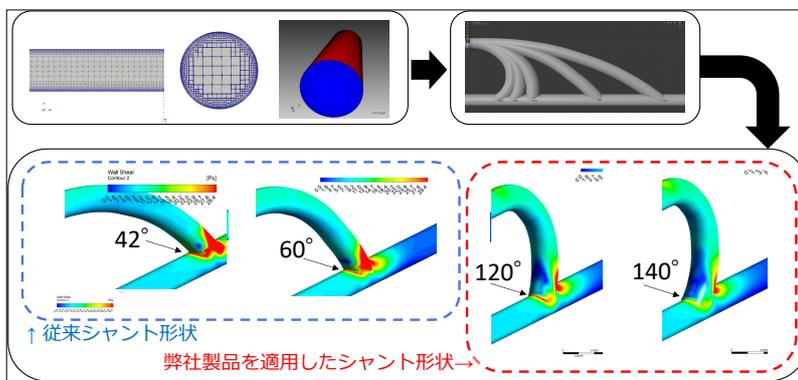
先述の通り、鈍角吻合形状を生体内で自然に維持することは不可能であるため、その形状を維持するカバーデバイスを留置することで、鈍角吻合シャントの有効性を評価することとする。カバーデバイスは生体適合材料により製作し、実験動物はビーグル犬(メス)を用いて東北大学病院心臓血管外科とともに実施する。ビーグル犬の左右大腿動静脈にそれぞれ従来シャント(鋭角吻合)とデバイス装着シャント(鈍角吻合)を作製し、留置することで想定シャント形状を維持可能か確認する。また、直後に造影CT撮像を行い、左右両シャントの3次元データを取得し、COMSOLを用いてシャント吻合部におけるWSS値の算出を行い、従来形状シャントに対しデバイス装着の鈍角形状シャントのWSS値が低減可能かを確認する。

4. 研究成果

(1) 流体シミュレーションによる適合シャント吻合角度の抽出

透析患者情報より狭窄及びその要因であるWSSに影響する血管形状因子を抽出し、それぞれがどのようにWSS及びTAWSS(時間平均WSS)の変化をもたらすかを調査した。なお、WSS値は血管造影データより血管半径と流速を抽出し、円管内層流におけるWSS計算式($\tau = 4\mu u/r$ 、 τ :WSS、 μ :粘度、 u :平均血流速、 r :血管断面半径)に代入して算出しシミュレーションソフトはCOMSOL

を用いて行った(東北大学流体科学研究所協力)、患者情報に関しては、むつ総合病院泌尿器科百田匡毅医師の協力のもと扱った。その結果、吻合角度 $\alpha = 100^\circ$ 、 120° 、 140° いずれにおいても従来のシャント形状よりも吻合部において WSS が低減可能なことがわかり、シャント吻合角度 α を大きくするほどシャント内の TAWSS(時間平均 WSS)も低減することがわかった。また従来のシャント形状($\alpha < 90^\circ$)においては吻合部付近で WSS 異常値がみられ、シャント狭窄頻発領域と一致することも判明した。



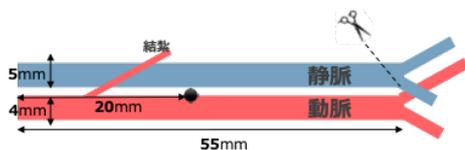
(2) 生体を用いた有効性確認

① 現実的に可能な鈍角吻合シャント形状の提案

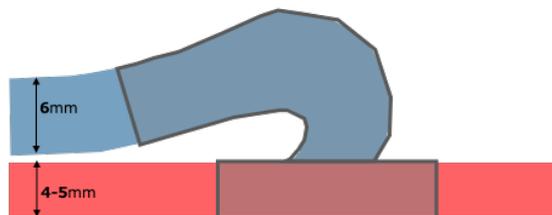
(1)の結果をもとに、ビーグル犬大腿動静脈にて、現実的に可能な鈍角吻合シャント作製の検討を行った。その結果、下図のような手技方法で鈍角吻合シャントの作製が可能であり、その際の吻合角度は 120° であった。従来のような鋭角吻合に対して、鈍角吻合シャント形状を作製するには、静脈を少々長めに剥離し、カットバックする際の向きを逆にして動脈と吻合することで、想定形状が成形された。また開発デバイスによりその形状を維持可能なことも分かった。

① AV剥離、静脈カットバック

(●: 吻合位置としてマーキング。剥離長さの1/3-1/2の長さの位置。)



③ AV吻合、デバイス装着(動脈側にも通す)



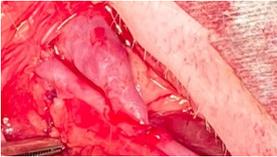
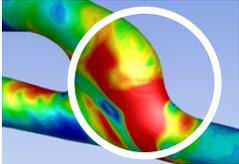
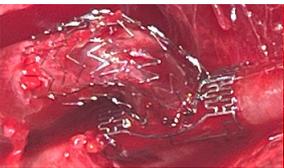
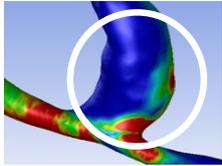
② 静脈にデバイスを通す

※剥離後の外径より少し大きめのデバイス内径を選択



②WSS 低減可能なシャント形状を維持するデバイスの基礎的な性能評価

(1)のシャント作製・デバイス留置手技終了後に、東北大学医学部保健学科にて造影 CT 撮像を行った。その際に得られた従来シャント及びデバイス装着シャントの各 3 次元データ、また手術の際にエコー計測によって取得したシャント流量・血管径をもとに、各シャントの WSS 分布算出を行った。その結果、生体内においても (1) で実施したシミュレーション同様の wall shear stress 分布が見られ、従来のシャント形状では吻合部付近で異常な wall shear stress が発生し、デバイスを装着したシャントではそれが低減できていることが確認できた。これにより我々は、シャント形状の改善及び形状維持機能を持つデバイスの基礎的な有効性を示したと言える。

	生体に作製したシャント形状	その時の WSS 分布
従来シャント (鋭角吻合)		
デバイス装着シャント (鈍角吻合)		

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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