

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592045

研究課題名(和文)超音波小型硬さセンサを用いた心筋虚血モニタリングシステムの開発

研究課題名(英文)Development of the stiffness sensor using ultrasonic pulse-echo for myocardial protection during cardiac surgery

研究代表者

渋谷 拓見 (SHIBUYA, TAKUMI)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：10526453

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：重症化する心臓血管手術に対応すべく、心停止中の心筋障害の程度を継続的にモニタリングするセンサおよびシステムの開発を行った。先行研究にて心筋障害と心筋の硬さの相関関係を証明し、本システムの原理に応用した。心停止中の心筋に小型の円筒状プローブを固定し、陰圧を印加、心筋の変位量を超音波素子にて測定する構造とした。センサの機能を工学的に評価し改良を行った。今後、動物実験モデルにて評価し、さらに改良することで、臨床に応用することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Ischemic myocardial contracture (stone heart) occurs, if myocardial protection is not appropriate during cardioplegic arrest. For quantitatively monitoring a condition of myocardial protection, we have developed the stiffness sensor. To measure myocardial stiffness, negative pressure is applied to the myocardium through the probe and displacement of myocardial surface is quantified using ultrasonic pulse-echo.

In the future, we would evaluate this sensor in animal experimental models, and provide the cardiac surgery for clinical applications.

研究分野：胸部外科

キーワード：心筋硬さセンサ MEMS 心臓外科 心筋保護法

1. 研究開始当初の背景

心臓・大血管手術は、年々増加しており、適応となる症例の重症化・高齢化が進んでいる。特に、近年では高齢者の大動脈弁狭窄症が増加しており、多くは著明な心筋肥大を伴っている。このような症例では、術中の心筋保護は極めて重要である。

心筋細胞の静止膜電位は細胞内外 K^+ の濃度差により $-80 \sim -90mV$ に維持されており、その活動電位の発生・維持や再分極に Na^+K^+ ポンプや Na^+Ca^{2+} 交換輸送系などが関わっている。心筋保護液投与下では、 $[K^+]_o$ の急上昇によりナトリウムチャンネルが不活化され、さらに Na^+Ca^{2+} 交換機構や電位依存性 Ca^{2+} チャンネル自体の不活化も生じ、 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は起こらず心筋は弛緩した状態で維持される。しかし、心筋保護が不十分であると、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇から Ca^{2+} induced Ca^{2+} release が生じ、心筋細胞が収縮することで心筋組織は硬くなる。さらに心筋細胞内の ATP が消費され、ミトコンドリアの膨化や破壊が進み、最終的には心筋線維の **disarrangement** に至る。このような不完全な心筋保護下におかれた心筋組織の障害は不可逆的なものであり、その予防が必須であるが、通常的心筋障害マーカー (CPK, CK-MB, Troponin-T) や心室中隔温の測定では、心筋障害を鋭敏に捉え、心停止中の心筋保護効果をモニタリングすることは不可能である。

2. 研究の目的

術中の心筋保護が不十分な症例では、心停止下でも心筋組織の硬さは変化して (硬くなって) おり、さらにそのような症例では、術後の LV Max dp/dt は術前のレベルには復帰せず心機能の回復は得られなかったことを報告してきた。虚血による心筋の変化を正確に把握する小型の多点同時計測可能な、術中の心筋の硬さをリアルタイムでモニタリングする、センサおよびシステムの開発を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 超音波を利用した硬さ小型センサの設計・試作

圧電振動素子の設計、および MEMS プロセスを用いた圧電材料の微細加工技術開発、硬さセンサ試作を行う。センサ小型化のための重要な要素は、シリコンと圧電材料を安定かつ十分な強度で接合するための技術を構築することである。具体的な接合層として、フッ素系のポリマーを用いた接合、および Au を接合層に用いた熱圧着による接合を行い、試作を進める。加えて接合時 (加熱+荷重印加) に超音波振動を接合面に印加することで、安定した接合特性が得られるため、超音波接合も検討する。試作した小型硬さセンサを臨床応用するためのハウジングは、MEMS プロセスにより Si、およびガラスから成る構造とし、小型でも複雑な形状を可能にする。ハウジングに埋め込まれたデバイスの心筋外膜への設置は、真空吸着により行うことで心筋膜面への無侵襲な固定が実現できる。

(2) 動物実験による心筋硬さ多点同時モニタリングシステムの試作・評価

冠動脈結紮群 (S 群) と冠動脈非結紮群 (C 群) における結紮部より末梢の心筋硬さの比較を行う。体重約 40Kg のブタを用い、全身麻酔下に胸骨正中切開から開心する。全身へパリン化 (0.15ml/kg 静脈注射) 後、硬さセンサを両群同じ位置に装着し、S 群では左前下行枝の末梢 1/3 の部位に、ターニケットを通しておく。上行大動脈を遮断後、C 群では基部より心停止液 (GIK ベースの高カリウム液 20mEq/L) を 10ml/kg 注入し、S 群では心停止液注入前にターニケットを締め、心停止液を 10ml/kg 注入する。機械的・電気的心停止が得られていることを確認し、多点同時に連続的かつリアルタイムで硬さを計測する。①結紮の有無 (=心筋保護の可否)、②温度差 (=心筋代謝の大小)、③虚血時間の長短でどのような硬さ変化の違いがあるかを比較検討する。

具体的には、遮断時間の長さによる心筋の病理学的変化の検討（心筋線維の浮腫、ミトコンドリアの変性、心筋線維の disarrangement など）と、硬さ変化の推移が相関するかどうか電顕所見も含め考察する。さらに、デバイスの侵襲性を評価するために、モニタリングデバイスを装着した部位の心筋損傷の病理学評価も併せて行う。

4. 研究成果

(1) 超音波を利用した硬さ小型センサの設計・試作

① 硬さ計測の原理

本研究で開発を目指す計測システムにおいては、円筒状のプローブを冠動脈が支配する3つの領域に1つずつ、計3つ配置することを想定している。これらは1回の手術を通して一箇所に固定され続け、各々が心筋上の一点における硬さの経時変化を測定する。プローブを心筋に直接押し当て、プローブ内部を陰圧にすると心筋は変位を生じる。心筋が徐々に硬くなって行く場合、ある一定の陰圧に対する心筋の変位は心筋の硬化に従い小さくなる。本研究においては陰圧をかける前の心筋の位置を基準とし、陰圧を印加した際の心筋の前壁の変位を捉えることで、心筋の硬さを計測する方法を採る。

この際、変位計測のためのセンサとしてはデバイスの小型化や生体に対して非侵襲的という点で有利に働くと考えられる超音波トランスデューサを用いる。超音波トランスデューサをプローブ内の中心位置に設置し、心筋に向け超音波を送信し、その反射波を捉えることで心筋の変位を求める。

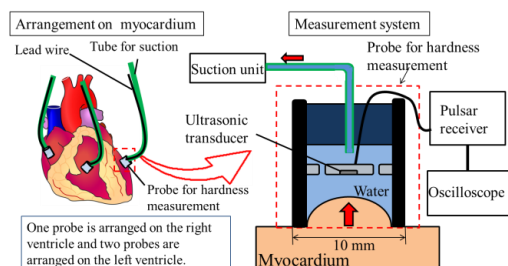


Fig. 1 装置概要

② システムとデバイスの構造

本研究では計測用のプローブと吸引の素

テムを組み合わせることで心筋の硬さの計測を行う。プローブは内径 10 mm、外径 14 mm のセラミック製の土台に超音波トランスデューサと逆止弁、吸引用チューブを取り付けたものとなっている。また、微小な吸引を行うために吸引装置としてシリンジポンプを用いている。システムとデバイスの構造を Fig. 2. に示す。

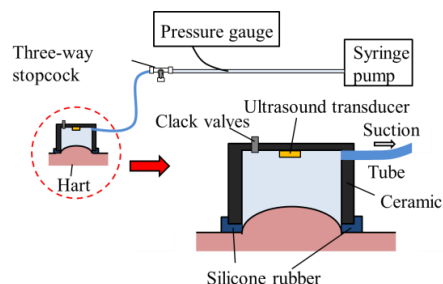


Fig. 2 システムとデバイスの構造

計測の際、超音波を伝搬させるためにプローブ内部を水で満たす必要がある。プローブ内に水を流入させるためにプローブに逆止弁を設け、プローブ内の空気および水をプローブの外側に排出できる仕組みになっている。また、プローブが心筋へ直接的に接触することによる心筋へのダメージを減らす目的で、心筋と接するプローブ下端にはシリコーンゴムを付加している。

③ 吸引による変位測定の実験

・実験の目的

プローブの形状や超音波トランスデューサの性能を決定するために、ブタの摘出心筋を吸引した際の変位を光学的な観察から測定した。この際、光学観察を可能とするために使用するプローブには透明なアクリル製のものを (Fig.3) を作製し、用いた。

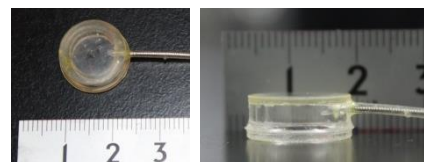


Fig. 3 作製したプローブモデル

・実験の方法

5 mm×5 mm に切り出したブタの摘出心筋上にアクリル製のプローブモデルを留置し、チューブを介して吸引を行った。その時の変位

を、実体顕微鏡を用いて観察・測定した。実験系を Fig. 4. に示す。

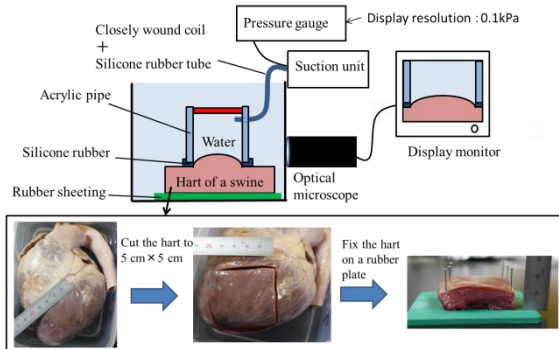


Fig. 4 実験系

・実験結果

実験により得られた変位と吸引圧のグラフを Fig. 5. に示す。

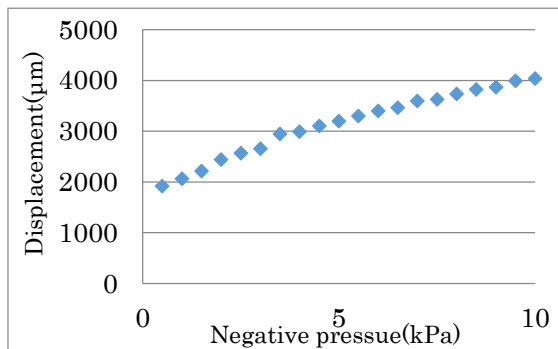


Fig. 5 変位-陰圧曲線

心筋に印加する陰圧を 1 kPa から 10 kPa まで変化させた場合、心筋の変位は 1919 μm から 4038 μm まで変化することが分かった。この変位を測定するため、プローブと心筋との距離は 5 mm 以下で、この範囲の変位を測定できる超音波トランスデューサであればよいと考えられる。

また、心筋に印加する陰圧が大きい場合には心筋が塑性変形してしまい元の形状に戻らないことが確認されたため、出来るだけ小さな陰圧で吸引を行うことが必要であることが考えられ、1 kPa 以下の陰圧で吸引することとした。

④ 繰り返し陰圧を印加した際の心筋の変位の測定実験

・実験の目的

心筋の硬さを測定する際には心筋の同一箇所を繰り返し吸引する必要があるため、繰り返し吸引による心筋への影響を調べる必要がある。本実験ではブタの摘出心筋に対し同じ大きさの陰圧を繰り返し印加した際の心筋の変位の変化を測定することで、実際の生体内

での心筋の硬さ測定を行う際のプレコンデショニングの必要性を検討する。

・実験の方法

実験 3 で用いたプローブ、および実験系を用い、ブタの摘出心筋上にプローブを設置し、同じ陰圧の大きさを繰り返し吸引を行い、その際の試行回数と変位の関係を調べた。この時に用いた陰圧の大きさは 4.3 節の結果より実際の測定の際に用いることを想定している 1 kPa とその値よりも大きな 2 kPa である。

・実験結果

実験により得られたグラフを Fig. 6 に示す。1 kPa の陰圧を印加した際は 1 回目に陰圧を印加した際の変位が最大となり 4 回目の陰圧印加後から変位の差が 30 μm 程度となり安定した。

2 kPa の陰圧を印加した際は 6 回目の陰圧印加後から変位の差が 50 μm 程度となり安定した。

硬さが一定のサンプルに対し繰り返し陰圧を印加した場合、弾性体の性質より変位が徐々に大きくなり次第に一定の値に落ち着くことを予想したが、1 kPa の陰圧を印加した場合には 1 回目に陰圧を印加した時の変位が最大となってしまった。この原因として、1 kPa の陰圧を 1 回目に印加する際に 1 kPa よりも大きな陰圧を一度印加した可能性が考えられる。

この結果より、心筋の硬さを測定する際にはプレコンデショニングが必要であると考えられた。

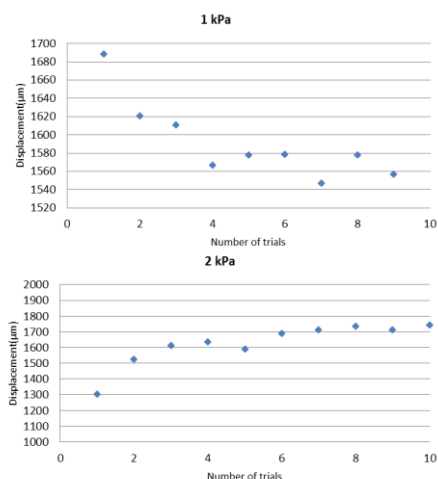


Fig. 6 繰り返し陰圧を印加した際の変位

(2) 動物実験による心筋硬さ多点同時モニタリングシステムの試作・評価

約 40 kg のブタを用い、全身麻酔下に正中切開下を行い、一定時間冠動脈(左前下行枝)を遮断して虚血状態を作る (Fig. 7)。その後、遮断を解除し、虚血領域に再び血流を流し、その後 4 時間目まで血行動態を中心とした各種パラメータを記録、また血液サンプルを採取する。4 時間後に犠牲死させ、組織を採取し、標本作成および組織検査を行う。

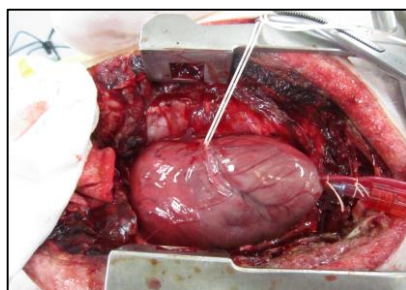


Fig. 7 前下行枝の遮断

「心機能評価法は、血圧・脈拍数の他、スワン・ガンツカテーテルを介した肺動脈圧・中心静脈圧・肺動脈楔入圧・心拍出量の評価を行い、また、心エコーによる EF の評価・心内カテーテルによる左室拡張末期圧、採血サンプルから CK-MB やトロポニン の値を測定した。EF および dP/dT の低下を認め、虚血モデルを作成できた。(Fig. 8)

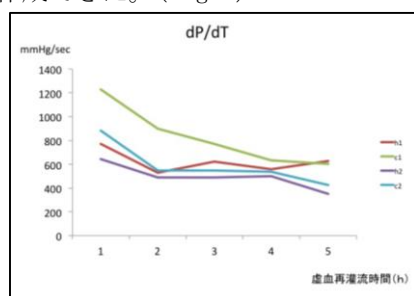


Fig. 8 虚血後の dP/dT の時間変化

今後、動物実験を行いデバイスの評価後に、臨床応用が可能であることが示唆された。

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 0 件)

〔学会発表〕 (計 1 件)

松本 翼、松永 忠雄、片平 晋太郎、齋木 佳克、芳賀 洋一

術中における心筋硬さ計測センサの開発
第 53 回日本生体医工学会大会予稿集、仙台国際センター (宮城県仙台市)、2014 年 6 月 24 日～26 日

The 53rd Annual Conference of Japanese Society for Medical Biological Engineering

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

1) 研究代表者

渋谷 拓見 (SHIBUYA TAKUMI)

東北大学・大学院医学系研究科・

非常勤講師

研究者番号: 10526453

(2) 研究分担者

芳賀 洋一 (HAGA YOICHI)

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号: 00282096

松永 忠雄 (MATUNAGA TADAO)

東北大学・マイクロシステム融合研究開発センター・助教

研究者番号: 00396540

齋木 佳克 (SAIKI YOSHIKATSU)

東北大学・大学院医学系研究科・

教授

研究者番号: 50372298