

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：82601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560247

研究課題名(和文)新規医療機器の評価型シミュレーション導入による開発から審査への突破戦略

研究課題名(英文) Study on how to apply a simulation technique to evaluate a development of new medical devices and a possibility of their market approval

研究代表者

中岡 竜介 (Nakaoka, Ryusuke)

国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部・室長

研究者番号：20291114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：開窓型ステントグラフトは弓部三分枝血管の血流を温存したまま人工血管を大動脈内へ展開し、留置し大動脈瘤の破裂を防止する血管内治療用の医療機器である。留置熟練医は、拍動循環環境および弓部大動脈の解剖学的形状を考慮しグラフト展開時の血管内回転量を予測し留置を行っている。現状では、医師は100症例以上の臨床を経験し手技を体得しており、本デバイス対象の性能評価及び訓練装置の研究は行われていない。そこで本研究では、本デバイスの性能評価及び治療手技の留置訓練が可能な拍動循環シミュレータの開発及びグラフト展開時における血管内回転量の評価を行い、グラフトの特徴を明らかにすることを目的とした。

研究成果の概要(英文)：A stent graft is a medical device for an endovascular treatment to prevent rupture of the aortic aneurysm. A fenestration type of the graft is utilized for preserving blood flow of arch and trifurcation vessels with the aneurysm. Medical doctors could predict the angle of graft rotation within an aorta under the pulsatile situation based on over 100 cases of clinical experience. Therefore, they know how to deploy a stent graft appropriately. However, it is difficult to feed others good tips on the stent graft deployment. The purpose of this study is to provide evidences with a mock system to promote awareness in clinical practice. We have developed a test method under pulsatile situation for evaluating aortic stent grafts.

研究分野：レギュラトリーサイエンス

キーワード：非臨床評価 新医療機器 大動脈瘤 ステントグラフト 拍動循環シミュレータ

1. 研究開始当初の背景

レギュラトリーサイエンスという概念は全世界にあるにせよ、内容は必ずしも共通するものではない。日本と同様、承認審査が行われる米国などには近い考え方があるとはいえ、国のあり方が異なる以上、同一に考えることはできない。本研究では、諸外国のシステムを単に導入した改良でなく、日本特有の強みを活かしたレギュラトリーサイエンスのあり方を提案したいと考えた。

日本においては、長らく米国ですでに安全性も有効性も評価され、使用法も確立された機器が患者のもとに届くという流れが主流であった。これは、導入までに時間はかかるが、安全性を第一に考える傾向のある日本では、患者にも企業にも都合のいい方法であったかもしれない。今後、日本発の新医療機器の早期上市を考える上では安全性も考慮しながら生体へ応用し、有効性を評価することが求められる。そこで、本研究によって、科学者としてなし得る手段とその適用可能な範囲を検討することを目指した。

医療機器の安全性や有効性評価は機器の特性や患者の状態、医師のスキルなどによって異なる。安全かつ迅速に新規でバイスを患者のもとへ届けるためには、開発から薬事承認、そして医師への適切な使用法の提示と普及を見据えたプラットフォームを作ることが重要である。近年開発が盛んなステントグラフトを例として臨床試験における患者の症例数を減らすための非臨床試験が構築できるかというところに主眼をおいた研究を試みた。

弓部大動脈瘤を対象とする開窓型ステントグラフトが開発され、2012年12月に国内で薬事承認が得られた。開窓型ステントグラフトは弓部三分枝血管の血流を温存したまま人工血管を大動脈内へ展開、留置し、大動脈瘤の破裂を防ぐ血管内治療用の医療機器である。熟練医は、拍動循環環境および弓部大動脈の解剖学的形状を考慮しグラフト展開時の血管内回転量を予測し留置を行っている。

外科医は100症例以上の臨床を経験し手技を体得するのが一般的であり、多くの場合、新規デバイスの安全性や有効性を評価する上でいかに適切に留置できるか評価可能な装置があるわけではない。そこで、本研究ではこのステントグラフトを対象にデバイスを生体外で評価するシミュレータの開発と、どのような項目が評価可能となるか検討を始めることにした。

2. 研究の目的

大動脈ステントグラフトを対象とした生体外で病態モデルを再現するシミュレータの構築例を示す。病態のパターン調査に基づくファントム作製、患者の状態・ステントグラフトの形状や特性のパターン化と開窓部位一致の関連性の計測による定量化、瘤が存

在する状態での拍動流再現などに取り組み、新評価法の実現可能性を探る。特に、拍動流存在下でのグラフト展開時における血管内回転量の評価を行い、グラフトの特徴を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

3.1 大動脈瘤モデル

1) 大動脈瘤モデルの要求仕様

モデルの要求仕様は次の通りである。

- (a) 形状を模擬できる
- (b) 弾性体である
- (c) 透明性がある
- (d) 生体と同等の剛性を有する

以上からシリコンを材料として選定した。

2) 大動脈瘤モデルの作製

作製の流れは次の通りである。

- (a) 光造形モデルの製作
- (b) シリコンモールドの製作
- (c) ワックスモデルの製作
- (d) ワックスモデル表面のコーティング
- (e) シリコンモデルの製作

瘤を有する大動脈瘤の画像から STL 光造形モデル(図1)を作製し、その型をオスモデルとするシリコンモールドを作製する。モールドにワックスを流し込み、ワックスモデルとする(図2)。ワックスモデルに表面コーティングを施し、シリコンを塗布してモデルを作製する(図3)。

3.2 静置下でのシース走行形状の計測

1) 概要

開窓型ステントグラフトの開窓を分枝血管に一致させるには、シースを適切な位置に配置することが求められる。このシースの配置位置については、血管軸方向と血管周方向の2つについて考えられる。血管軸方向については、臨床時の C-arm CT の二次元透視画像で分枝血管との一致を確認可能であり、手

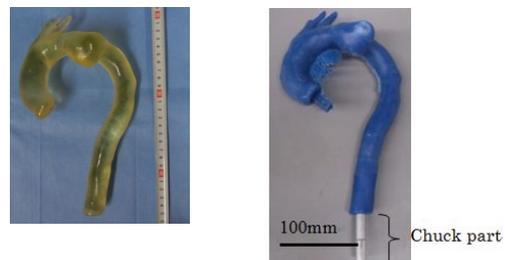


図1 光造形モデル 図2 ワックスモデル



図3 シリコンモデル

元の前後方向すなわち血管軸方向にシースをどれだけ挿入するかにより調整可能である。一方、血管周方向については、大動脈が立体的にねじれているため、C-arm CTの二次元画像では、血管周方向の一致の把握及び確認は困難と予測される。そこで、シースの先端位置を1点に定めた時のシース走行について検討した。

2) 実験

血管形状に対するシース形状を示すため、MDCTによる血管形状計測とシース走行形状を行った上で、磁気式位置計測装置(AURORA, Northern Digital Inc.)によってシース形状を計測した。さらに、シース形状の計測回数を増やすことで、シース位置のばらつきを調べた。手順は次の通りである。

(a) 目標点の設置とセンサ取り付け

ファントム外壁にシース先端の目標点を設置した。また、シース先端目標点およびシース内部に磁気式位置計測器のセンサを取り付けた。シース内部には、先端から30 mm間隔で計4つ取り付けた。図4にセンサの取り付け位置を示す。

(b) CT撮影およびシース走行形状の計測

シースを先端目標点に合わせてファントム内に挿入し、シースを挿入したファントム(図5)をMDCTで撮影した。CT撮影後、MDCT撮影時のシース走行形状を磁気式位置計測器により計測した。このときのシース走行形状を基準とした。

(c) シース走行形状の計測

被験者3名(非医師)について、目視で確認しながらシースを先端目標点に合わせてファントムに挿入し、挿入が完了した状態でのシース走行形状を磁気式位置計測器により計測した。試行回数は各6回の計18回とした。

3.3 拍動循環存在下でのシースデリバリーとグラフトの展開

1) 概要

血管内治療においては、拍動流の影響を無視することはできない。特に拍動循環存在下でのグラフト展開の様子は患者を対象にしても明確に把握することは難しいため、シミュレータにより、展開中の様子を再現する意義は高い。

開発した拍動循環シミュレータを図6に示す。空気圧駆動装置(VCT-50, NIPRO)を駆動源として用い、人工左室の駆動条件、拍動数及び収縮期比率の設定、オーバーフロータンクによる左心房圧の前負荷5 mmHgの設定、弓部三分枝及び腹部大動脈に取り付けた抵抗の設定により、拍動流、拍動圧の模擬が可能とした。また、腹部大動脈モデルの右大腿動脈部には漏れ防止弁付のシース挿入口を接続しシースの挿入及び拍動流下で大動脈瘤モデル内でのグラフトの展開、留置が可能となっている。

臨床に近い環境でステントグラフトを留置するために、解剖学的特徴に基づいた弓部大動脈瘤モデルの弓部大動脈の曲率及び形状を維持することが重要である。そこで、解剖学的な拘束条件を1.大動脈弁、2.大動脈管策、3.横隔膜脚後部として設定した。

2) 実験

文献値より各血管の目標平均流量を上行大動脈5.0 L/min, 下行大動脈3.5 L/min, 腕頭動脈0.76 L/min, 左総頸動脈0.37 L/min, 左鎖骨下動脈0.37 L/min, 大動脈圧を実際の全身麻酔管理下の数値80 mmHgに調整し、拍動数70 bpm, 収縮期比率35%, 作動流体を0.9%生理食塩水とした拍動流環境下でグラフト展開を行った。

拍動流下での展開開始時、展開終了時のグラフト先端位置をマーキングし、血管モデルのMDCT撮影を行った。MDCTの撮像データを基に3次元画像構築ソフトで血管モデルの3Dモデルを構築しグラフト回転量の算出を行った。具体的には、血管中心と展開開始点及び血管中心と展開終了点のなすベクトルのなす角度を血管内回転量とした。

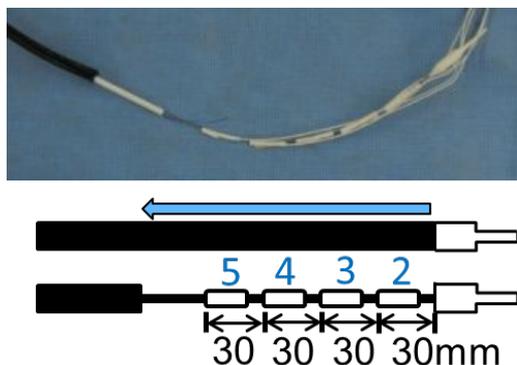


図4 シース上のセンサ配置

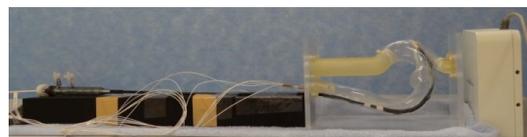


図5 シース形状の計測

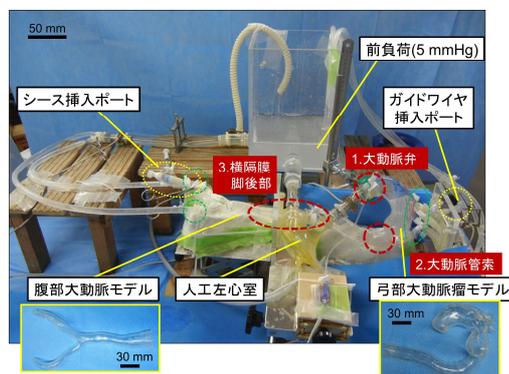


図6 拍動循環シミュレータ
(ステントグラフト挿入術用)

4. 研究成果

4.1 大動脈瘤モデル

モデルはシリコンとオイルの重量比を変えて作製し、引張試験によって弾性を、コンプライアンス試験、ステイフネス試験により剛性を調べることで、最終的な重量比を決定した。また、壁厚については磁気式厚さ計を使用し、プローブ先端とターゲット間の距離を計測した。このとき文献値を参考に値の幅の妥当性を示した。これらの試験からモデル作製におけるパラメータの制御ができたことを確認した。

4.2 静置下でのシース走行形状の計測

図7にCT画像から構築した三次元モデル上にシース走行形状をプロットした結果を示す。重畳表示の結果、シース走行形状は操作者によって大きく異なった結果はなく、すべて大弯側に沿った形状になった。

図8にシース先端からの距離に応じたばらつきの結果を示す。横軸はシース先端からセンサまでの距離であり、縦軸は試行全18回のセンサの位置の平均位置と各試行でのセンサ位置との距離である。シース先端から30mmとなるところ(1つめのセンサ位置)は、分枝血管にかかる部位、60mmとなるところ(2つめのセンサ位置)は、瘤がかかる部位である。

図9にシース先端から分枝血管までの距離である60mmまでの範囲のセンサについて、シース先端からの距離に応じたばらつきを血管周方向の角度で示した。血管軸の血流方向に対して右回りを正方向としたときに、シース先端から30mmのセンサは $+15.3^\circ$ から -12.6° のばらつき、シース先端から60mmのセンサは、 $+18.8^\circ$ から -17.3° のばらつきとなった。

これらの結果から先端位置を一定に維持したときにシースの走行形状は大弯側に沿った形状となることがわかった。シースの血管周方向のばらつきをみていくと、シースの先端から分枝血管までの距離に応じて、開窓の適切なサイズ決定のための指標として用いることも可能であると考えられる。しかしながら、拍動循環存在下でのグラフトの回転量も影響することが予想されるため、次の実験を行った。

4.3 拍動循環存在下でのシースデリバリーとグラフトの展開

図10に、血管モデルの解剖学的な拘束あり、拘束なし時におけるグラフト回転量を比較した結果を示す。この拘束位置は3.3に示した1.大動脈弁、2.大動脈管策、3.横隔膜脚後部である。グラフト回転量は、血管モデル拘束あり時 $15.4 \pm 3.1^\circ$ となり、拘束なし時の $38.7 \pm 13.8^\circ$ と比較し、有意に小さくなる結果となった。この要因として、図11に示すように、拘束あり、拘束なし時における弓部大動脈瘤モデルの小湾側の曲率半径

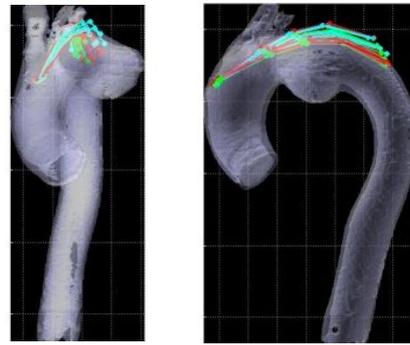


図7 シース走行形状の三次元モデルへの重畳表示

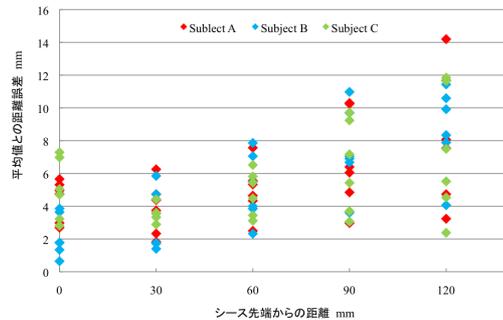


図8 シース先端からの距離に応じたシース位置のばらつき

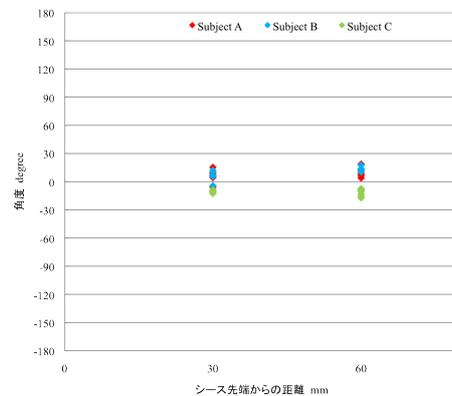


図9 シース先端からの距離に対する血管軸まわりの角度のばらつき

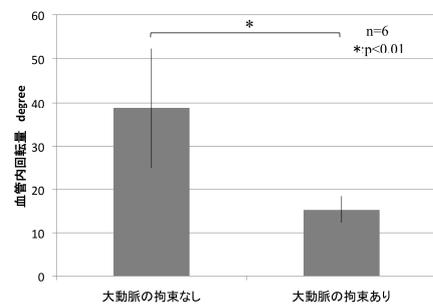


図10 血管モデル内でのグラフト回転量

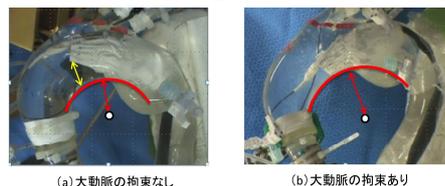


図11 大動脈の拘束状態

の違い(拘束あり時 33.8 mm, 拘束なし時 27.0 mm)によるグラフト展開挙動の違いが考えられた。具体的には、拘束あり時にグラフト展開したときは、拍動流に押されて生じた回転を手元で押し返すことで、グラフト回転量を抑制することが可能であった。一方で、拘束なし時に展開したときは、拍動流に押された瞬間にステントグラフトの骨格形状と小湾側の曲率半径が異なることから展開時の血管内で引っかかりが生じ、拍動流に押された分の回転を抑制することができずグラフト回転量が大きくなったことが考えられた。

以上のように、今回の大動脈瘤を有する弾性モデルを用いた拍動循環シミュレータによって、生体内では見ることができない血管内のグラフト回転の様子を示すことができた。この際、ステントグラフトの挿入、留置過程を示す上で次の条件(a)大動脈の形態的な条件(シリコーンによる生体に近いモデル作製)、(b)大動脈の解剖学的な拘束状態を考慮した血管モデルの作製と配置、(c)拍動流存在下での手技、を考慮した上で、進めることが重要であった。

臨床では開窓型ステントグラフトの留置を行う際、弓部大動脈形状及び拍動流にグラフトが押されることを考慮し、弓部三分枝の目標位置よりも中枢側へオフセットをとることで、展開開始位置を決定している。しかし、これは医師の経験を基に行われている治療手技であるため、弓部大動脈の解剖学的特徴である弓部領域のねじれ、血管内径の異なる血管モデル間での目標点からのオフセット距離の決定及び展開開始点の実験的検討が行われることによって、科学的な根拠にもとづいた設計につながるものと考えられる。

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 5 件)

1. 中岡竜介: ISO/TC 150/SC 7 の現状と課題, セラミックス, vol.48, pp.819-823, 2013
2. Nakaoka R., Hirano Y., Mooney DJ., Tsuchiya T., Matsuoka A.: Study on the potential of RGD- and PHSRN-modified alginates as artificial extracellular matrices for engineering bone, J. Artif. Organs, vol.16, pp.284-293, 2013
3. Muragaki Y., Uematsu M., Iseki H., Umezumi M.: Analysis of Benefit-risk Balance in Decision-making of the Food and Drug Administration for Pre-market Approval of Therapeutic Medical Devices, Advanced Biomedical Engineering, vol.2, pp.101-106, 2013
4. Kato T., Umezumi M., Iwasaki K., Kasamuki H., Takahashi Y.: Preliminary study on the

development of a system dynamics model: the case of EVAHEART, J. Artif. Organs, vol.16, pp.242-247, 2013

5. Konoura C., Yagi T., Nakamura M., Iwasaki K., Qian Y., Okuda S., Yoshitake A., Shimizu H., Yozu T., Umezumi M.: Numerical analysis of blood flow distribution in 4- and 3-branch vascular grafts, J. Artif. Organs, vol.16, pp.157-163, 2013

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Nakaoka R.: Activities of standardization for tissue-engineered medical products in International Organization for Standardization (ISO), TERMIS-AP 2013 Annual Conference, Oct. 23-26 2013, Wuzhen, China
2. 中岡竜介, 比留間瞳, 配島由二, 新見伸吾: SAM を利用したベタイン構造模倣表面調整とその構造に関する研究, 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会, 2013 年 11 月 25 日-26 日, 東京
3. 中岡竜介: 再生医療分野における国際標準化の現状とその展望について, 第 13 回日本再生医療学会総会, 2014 年 3 月 4 日-6 日, 京都
4. 安里権也, 岩崎清隆, 高橋泰浩, 植松美幸, 中岡竜介, 新見伸吾, 梅津光生: 分枝付ヒト弓部大動脈瘤モデルにおける開窓型ステントグラフトの 3 次元留置過程の計測, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会, 2014 年 1 月 11 日-12 日, 仙台
5. 高橋泰浩, 岩崎清隆, 安里権也, 植松美幸, 中岡竜介, 新見伸吾, 梅津光生: 弾性を有するヒト弓部大動脈瘤モデルを用いた胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿術におけるデリバリーシースの走行形状の検討, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会, 2014 年 1 月 11 日-12 日, 仙台
6. Uematsu M., Asato K., Ichihashi T., Umezumi M., Nakaoka R., Matsuoka A., Aomi S., Iimura H., Suzuki T., Muragaki Y., Iseki H.: A Surgical Navigation System for Aortic Vascular Surgery: A Practical Approach, IEEE EMBC 2013, July 3-7 2013, Osaka, Japan
7. 中岡竜介, 新見伸吾: ベタイン構造模倣表面上におけるタンパク質吸着挙動の検討, 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会, 2014 年 11 月 17 日-18 日, 東京
8. 植松美幸, 高橋泰浩, 梅津光生, 中岡竜介, 新見伸吾, 青見茂之, 飯村浩, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋, 岩崎清隆: ユーザビリティを考慮した大血管ナビゲーションの設計開発, 第 22 回日本コンピュータ外科学会大会, 2014 年 11 月 8 日-9 日, 大阪
9. 高橋泰浩, 植松美幸, 青見茂之, 飯村浩, 中岡竜介, 新見伸吾, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋, 梅津光生, 岩崎清隆: 人工血管を用いた大動脈瘤治療のためのナビゲーション

ョンシステムのユーザビリティ向上，第
27 回バイオエンジニアリング講演会，
2015 年 1 月 9 日-10 日，新潟

10. 安里権也，植松美幸，田中良典，高橋泰浩，
東隆，山崎健二，中岡竜介，新見伸吾，梅
津光生，岩崎清隆：開窓型ステントグラフ
トの留置術評価のための拍動循環シミュ
レータの開発，第 27 回バイオエンジニア
リング講演会，2015 年 1 月 9 日-10 日，新
潟

〔図書〕(計 3 件)

1. 中岡竜介：医療用ポリマーの生体適合性評
価：体内埋め込み医療材料の開発とその理
想的な性能・デザインの要件，(株)技術
情報協会，5 ページ，2013
2. 中岡竜介：「生体適合性制御と要求特性掌
握から実践する高分子バイオマテリアル
の設計・開発戦略」医療用高分子材料の不
具合事例と開発における留意点について，
サイエンス&テクノロジー株式会社，10
ページ，2014
3. 中岡竜介：「進化するバイオベースマテリ
アル」生体吸収性材料を用いた医療機器の
安全性評価：薬事承認審査時における留意
点：シーエムシー出版，9 ページ，2015

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

中岡竜介 (NAKAOKA RYUSUKE)

国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部・埋
植医療機器評価室長

研究者番号：20291114

(2)研究分担者

植松美幸 (UEMATSU MIYUKI)

国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部・主
任研究官

研究者番号：10434813

梅津光生 (UMEZU MITSUO)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：90132927