

平成30年6月27日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03041

研究課題名(和文) 新規治療機器を実臨床に導入時に有効な循環シミュレータの開発

研究課題名(英文) Development of mock circulation systems for the evaluation of innovative medical devices

研究代表者

梅津 光生(UMEZU, Mitsuo)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：90132927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、研究代表者が有する体循環シミュレータ(流体循環モデル)の技術を活かし、生体という“不確定要素のかたまり”を相手に、国産人工弁、経皮的動脈弁、生体吸収性ステントの3種類の新規治療機器(うち2種は国産)による医療行為が臨床現場で効果的に発揮できるような“循環シミュレータ”の評価装置の開発を行うことを目的とする。
本研究の成果は、リアルワールドでは分析困難な事象についての解決策立案の一助となり、より安全な機器の選択や使用方法の提案、革新的な医療機器の開発・改良と共に安心安全な医療の提供に貢献する。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to develop mock circulation systems for the evaluation of innovative medical devices, which are artificial heart valve, transcatheter aortic valve, and bioresorbable vascular scaffold.
The results of this study will contribute to estimate factors of adverse events and support the planning solutions for the events that are difficult to analyze in the real world.

研究分野：医用機械工学

キーワード：医用機械工学 レギュラトリーサイエンス 循環シミュレータ 国産人工弁 経皮的動脈弁 生体吸収性ステント

1. 研究開始当初の背景

本研究では、次世代の新規治療機器 3 種類を研究対象として選定する。その治療機器の現状を以下に概説し、何故、本研究を行うことが今必要なのかを説明する。

A) 国産人工弁 (ステントレス僧帽弁：NORMO 弁)

術中に僧帽弁疾患の患者の心嚢膜から弁葉を切り出し、それを人工弁輪に縫合して NORMO 弁を製作するという独創的アプローチを、本研究協力者である榊原記念病院の加瀬川均医師と早大梅津研との間で 10 年にわたって確立してきた。2012 年、本弁の多施設臨床研究のための臨床世話会が組織され、適切な症例選定の検討や Wet Lab の開催を行ってきた。そして榊原記念病院を中心に 10 例の臨床を開始し、すべての症例で期待以上の成果を収めている。これを内外に普及させるためには年 1~2 回のブタ心臓を用いた Wet Lab では限界がある。まず国内での普及に主眼を置き、製作した弁の品質保証や植込み手技の巧みさを定量評価できるシミュレータの開発が必須である。

B) 経皮的動脈弁

経皮的動脈弁は現在、海外のグローバル企業の製品 2 種類が日本でも昨年より使われ始めた。しかし、カテーテルを動脈弁部まで運び、そこでステントを拡張させてしかも弁の機能を維持させる、という極めて経験を必要とする手技が要求される。今まで海外では 2 種類合計で 10 万例の臨床例があるが、日本人という小口径、しかも重症例が多い中で 3 種類のサイズの弁の中からどれかを選び、しかも適正位置に留置するには勘やセンスが必要というコメントが多数寄せられている。その問題解決に向けて従来の経験を生かした動脈部シミュレータ開発への期待は極めて大きい。

C) 生体吸収性ステント

我国で年間 32 万本使用されている冠動脈ステント治療に生体吸収性ステントが新たに参入しようとしている。金属製冠動脈ステントに対しては厚労省の革新型医療機器の製品実用化促進事業において、耐久性ガイドライン策定作業がほぼ完了したが、材料や構造が大きく異なる生体吸収性ステントは対象外とした。そこで、本研究でこれを取り扱う。国内はテルモ、海外はボストンなどから性能評価の打診がきており、国内の複数の病院での臨床実施施設と連携して本研究を進める準備が整った。

2. 研究の目的

本研究では、研究代表者が有する体循環シミュレータ(流体循環モデル)の技術を活かし、生体という“不確定要素のかたまり”を相手に、3 種類の新規治療機器(うち 2 種は国産)

による医療行為が臨床現場で効果的に発揮できるような“循環シミュレータ”の評価装置の開発を行うことを目的とする。

下記に 3 種類の医療機器の目的を示す。

A) 国産人工弁(ステントレス僧帽弁：NORMO 弁)の植込手術・評価用シミュレータの開発

NORMO 弁の性能評価に使用してきたシミュレータの臨床面からの改良を進める。又それと並行して構造解析などから耐久性予測も行い、弁の性能を向上させる。3 年後の最終年には NORMO 弁の性能や植込手術、術後管理リスクの評価ができる拍動型シミュレータを作り上げる。

B) ステント付経皮的動脈の適正留置用シミュレータの開発

Valsalva を含む解剖学的にも力学的にも高精度のヒトの弾性動脈モデルを作り、現在、我国で臨床が開始された新型弁の適切な留置位置決めが可能となる手法を確立する。そして 3 年後の最終年には、カルシウム沈着、小口径といったサイズ選択と高リスクに対応できるシミュレータを作り上げる。

C) 生体吸収性ステントの性能評価用シミュレータの開発

狭窄病変や分岐モデルをまず高精度に製作する技術を確立し、そこでの最適ステント拡張・挿入方法を検討する。3 年後の最終年には、繰り返し屈曲部の適正に留置する手法を動的に評価できるシミュレーションの開発を行う。

3. 研究の方法

A) 国産人工弁(ステントレス僧帽弁：NORMO 弁)の植込手術・評価用シミュレータの開発

これまで、NORMO 弁の性能評価にはシミュレータを利用してきた。しかし、現行のシミュレータでは左室をアクリルボックスで製作しており、心臓壁の動きは再現されていなかった。また、実際の僧帽弁は乳頭筋と連続しており、左室の動きに連動しているが、現シミュレータではその機能までは付加されていない。

そこで本研究では、解剖学的・病理学的により詳細なデータが取得可能な評価用シミュレータの開発を最終目的とし、下記の 2 点を達成することを目標とし、NORMO 弁の性能を正確に評価できる装置性能の向上と左室形状と乳頭筋との連続性を保持する構造の再現のため、ドライラボの開催時に第一線の多数の心臓外科医の協

力を得て、現状のシミュレータの課題点の抽出と研究協力者が在籍する榊原記念病院の協力のもと、患者左室形状 CT データを取得し、患者病態モデルの解剖学的、組織学的分析を実施する。そして、その結果を基に弾性

材料であるシリコンで精度の向上した左室モデルを製作し、改良モデルに対して多施設臨床研究の世話人会の複数の心臓外科医に NORMO 弁植込手術を実施し、改良の妥当性の確認を行う。

B) スtent付経皮的大動脈の適正留置用シミュレータの開発

大動脈部位の解剖学的・病理学的(石灰化部位)にも患者に近づけた循環シミュレータを開発することを最終目的とし、経皮的大動脈弁の適正なサイズ、留置部位が十分に検討できることを目標として、研究協力者の所属する湘南鎌倉病院協力のもと、患者 CT 撮像データより、バルサルバ洞周辺の形状と石灰化部位及び量の計測を行う。計測結果から部位別石灰化データを元に石灰化シリコンモデルの製作を試みる。そして、経皮的大動脈弁の挿入試験を行い、どの程度近いかを臨床医の視点から確認する。

C) 生体吸収性stentの性能評価用シミュレータの開発

生体吸収性stentの吸収・分解特性を In-vitro で再現し、破断耐久性試験法を提案することを目的とし、まずは、本研究室が有するstentの耐久性試験を応用し、生体吸収性stent耐久性試験を実施する。そのうえで、実験により得られたデータを数値構造解析に反映させ、時系列を考慮した破断予測指標を提案し、現場での適切な使用方法に活用する。

4. 研究成果

A) 国産人工弁(stentレス僧帽弁：NORMO 弁)の植込み手術・評価用シミュレータの開発

ドライラボの開催時に第一線の多数の心臓外科医の協力を得て、現状のシミュレータの課題点の抽出を実施した。さらに、研究協力者が在籍する榊原記念病院の協力のもと、患者左室形状 CT データを取得し、患者病態モデルの解剖学的、組織学的分析を実施した。その結果、患者 CT データより患者の解剖学的な特徴を取得した。この分析結果を基に、僧帽弁の弁輪運動、および、弁輪と乳頭筋の相対的位置関係を模擬可能な左心室モデルを製作し拍動循環シミュレータを用いて生体弁との水力学的特性比較評価試験により Normo 弁性能を検討した。その結果、Normo 弁は生体弁と比較して、僧帽弁平均流量は同等、Forward flow と Regurgitation が有意に大きいこと、僧帽弁平均圧較差が有意に減少することを明らかにした。

B) 経皮的大動脈弁の適正な径選択と留置部位検討用シミュレータの開発

患者 40 症例の CT データから、三次元構

築ソフト Mimics を用いて三次元モデルを構築し、大動脈弁の弁輪部近傍の石灰化を 9 種類の部位に分類して定量化を行った。石灰化の量と臨床での逆流量の関係が特徴的な症例を選択し、石灰化の硬度が A56 と A24 に変化させた弁尖付き大動脈弁モデルの 3 種をシリコンで製作し、拍動循環回路を用いて、大動脈弁流量を測定した。その結果、臨床で逆流量の多かった患者モデルは弁輪部上下 2 mm に石灰化が多いことが判明した。さらに、弁尖付きモデルは、弁尖無しモデルと比べ静的逆流量が約 18 %減少し、弁周囲逆流の評価には弁尖付き大動脈弁モデルが必須であることが示唆された。さらに、患者の CT データを用いて患者の治療前後の弁輪面積と弁留置前後の弁輪面積が合致する術前の実形状石灰化付大動脈弁モデルを 6 症例製作し、拍動循環シミュレータに組込んで、流量波形から弁周囲逆流量を取得した。この逆流量は臨床におけるエコーを用いた測定結果と合致した。マイクロ CT による解析から、弁とモデル血管壁の間に大動脈側から左心室側まで連続して圧着していない非圧着逆流路が存在し、この流路の最小断面積と弁周囲逆流量が強い相関を持つことを明らかにした。さらに、非圧着逆流路近傍の石灰化が流路形成因子ひいては逆流因子であることが示唆された。

C) 生体吸収性stentの性能評価用シミュレータの開発

冠動脈の流量・圧力環境を創出可能な回路の開発を行った。その結果、ローラポンプを用い、ヘッド形状を新たに設計し、冠動脈の特徴的なダブルピークの形状を有する、平均 60 mL/min の流量波形、120/80(100) mmHg の圧力波形を創出する回路を開発した。また、ヤング率が異なる 3 種類のシリコン製弾性血管モデルを製作し、生体吸収性スキャフォールドが留置される治療適用範囲内の狭窄率を有する狭窄病変部を模擬した狭窄血管モデルを作製した。さらに、AHA/ACC 狭窄病変分類の中で、最も多くstent治療が行われている血管を想定した屈曲角度 125 deg、内径 3 mm のシリコン製屈曲血管モデルを製作した。この血管モデルをローラポンプを駆動源とし、繰返し屈曲負荷に合わせて冠循環環境を創出可能な循環シミュレータに組み込み、ポリ乳酸性の生体吸収性スキャフォールドに対する屈曲変形の角度変化量が破断リスクに及ぼす影響を検討した。角度変化量は 125 deg を基準角度とし、105~125deg (20), 115~125deg (10), 120~125deg (5) の 3 条件で実施した。その結果、生体吸収性スキャフォールドの破断耐久限度は 5 ~ 10 の間に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2件)

Y. Tanaka, S. Saito, S. Sasuga, A. Takahashi, Y. Aoyama, K. Obama, M. Umezu, K. Iwasaki*, Quantitative assessment of paravalvular leakage after transcatheter aortic valve replacement using a patient-specific pulsatile flow model. Int J Cardiol 258, 313-320, 2018(査読付)
M. Yamawaki, K. Iwasaki, M. Araki, T. Ito, Y. Ito, N. Tada, K. Takagi, F. Yamanaka, Y. Watanabe, M. Yamamoto, S. Shirai, K. Hayashida, A proctoring system to manage the learning curve associated with the introduction of transcatheter aortic valve implantation in Japan, Heart and Vessel, doi: 10.1007/s00380-017-1098-9, 2017(査読付)

〔学会発表〕(計7件)

S. Sasuga, Y. Tanaka, K. Obama, A. Takahashi, Y. Aoyama, U. Mitsuo, S. Saito, K. Iwasaki, Influence of calcification shape around aortic valve annulus on paravalvular leak after TAVI: investigation using patient specific pulsatile circulation model, EURO PCR 2017 The World-Leading Course in Interventional Cardiovascular Medicine, May 2017 (e-poster, Paris)
Sasuga, Y. Tanaka, A. Takahashi, K. Obama, Y. Aoyama, U. Mitsuo, S. Saito, K. Iwasaki, Quantification of Incompletely-apposed Gap after Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Patient-specific Models for Understanding the Mechanism of Paravalvular Leak, Journal of the American college of cardiology, Vol. 69-16-S88, 22nd Cardiovascular summit TCTAP2017, Seoul, April 2017
水谷泰之, 和泉恒平, 高橋啓明, 松原海斗, 杉山航太, 朱暁冬, 梅津光生, 岩崎清隆, 生体吸収性スキャフォールドの経時的拡張保持特性と分解特性に関する研究, 第30回バイオエンジニアリング講演会, p.348, 京都, 2017年12月
(2) 水谷泰之, 和泉恒平, 高橋啓明, 松原海斗, 杉山航太, 朱暁冬, 梅津光生, 岩崎清隆, 生体吸収性スキャフォールドの経時的拡張保持特性と分解特性に関する研究, 第30回バイオエンジニアリング講演会, p.348, 京都, 2017年12

月

流石朗子, 高橋東, 小浜和人, 青山祐介, 田中穰, 齋藤滋, 梅津光生, 岩崎清隆, 経カテーテル大動脈弁の弁周囲逆流流量評価のための留置前後の弁輪面積を模擬した大動脈弁モデルの開発, 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2016抄録集, p.23, 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2016, 埼玉, 2016年11月
高田淳平, 朱暁冬, 臼井一晃, 加瀬川均, 岩崎清隆, 梅津光生, 有限要素法を用いた前後乳頭筋間距離がNormo弁の応力分布に与える影響の評価, 非線形解析フォーラム 2016, ニュートンワークス株式会社主催, 東京・品川, 2016年11月
岩崎清隆, 加瀬川均, 臼井一晃, 高田淳平, 朱暁冬, 梅津光生, ヒト左心室モデルを有する拍動循環シミュレータを用いた Normo 弁の拍動動態に関する研究, 第5回ステントレス僧帽弁臨床研究会学術集会プログラム, p.9, 第5回ステントレス僧帽弁臨床研究会学術集会, 東京, 2016年9月

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 冠動脈流模擬装置及び冠動脈流模擬方法, 並びにこれらに用いるローラーポンプ
発明者: 岩崎清隆, 高橋啓明
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特許願 2016-25373
出願年: 平成 28 年
国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅津 光生 (UMEZU, Mitsuo)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号: 90132927

(2)研究分担者

岩崎 清隆 (IWASAKI, Kiyotaka)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号：20339691

伊関 洋 (ISEKI, Hiroshi)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号：90119892

八木 高伸 (YAGI, Takanobu)
早稲田大学・理工学術院・客員准教授
研究者番号：00468852

松橋 祐輝 (MATSUHASHI, Yuki)
早稲田大学・理工学術院・助教
研究者番号：50754777