

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15512

研究課題名（和文）大動脈ステントグラフトを用いた治療目標達成度を評価する拍動流シミュレータ開発

研究課題名（英文）Development of a pulsatile simulator for quantitatively assess procedural outcomes of stent grafts for thoracic artery aneurysm

研究代表者

岩崎 清隆（Iwasaki, Kiyotaka）

早稲田大学・理工学術院・教授（任期付）

研究者番号：20339691

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、弓部大動脈瘤に対するステントグラフトの挿入から留置を医師が臨床に即した拍動流存在下で実施できる新規循環システムを開発した。患者のCTデータを基に作製した弾性を有する3次元の大動脈瘤を有する胸部大動脈、腹部大動脈、大腿動脈モデルを作製し、拍動循環システムに接続した。開発した患者を高度に模した拍動循環システムは、手技に影響を及ぼす因子を定量的に評価するのに有用だった。開発した手法は、治療手技をより良くするのに有用であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed the novel pulsatile circulatory system where doctors could perform whole procedure of stent graft deployment for sealing thoracic aneurysm under a clinically-relevant pulsatile flow. The Elastic 3D thoracic artery with aneurysm, abdominal, femoral artery were replicated from CT data of patients and incorporated into pulsatile flow system. The patient-specific pulsatile flow system was effective to quantitatively assess factors influencing on the interventional procedure. The method developed here would be useful for improving interventional skill.

研究分野：循環器医工学

キーワード：生体のモデル化 実験シミュレーション 治療技術の高度化 生体代替評価システム 非臨床評価 大動脈瘤 ステントグラフト

1. 研究開始当初の背景

弓部大動脈瘤の治療は、外科的手術の担う部分も大きい、外科的手術が困難または外科的手術が耐えられない高齢患者に対し、脚の付け根の血管から径カテーテル的に低侵襲で治療を行うステントグラフトの使用割合が増加傾向にある。超高齢化が進む我が国において、この傾向はこれからも続くと考えられ、効果の高いステントグラフトの開発が望まれる一方、手技の難易度の高い挑戦的領域である。その理由は、心臓から拍動血流による負荷を受ける中で、金属ステントと合成繊維から成るステントグラフトをシースと呼ばれる管から出して展開し、ステントグラフトを曲がってねじれた血管壁に圧着させて瘤への血流を遮断しつつ、脳を還流する三分枝血管（腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈）への血流を阻害しないことが要求されるためである。

新規デバイスを患者に使う前に拍動流環境で操作性を体感でき、留置結果を定量評価できる環境があると、治療戦略の立案に役立ち、治療手技の向上にも貢献し得る。また、患者の大動脈の形態と拍動流という機能を模した循環シミュレータが開発できれば、新規ステントグラフトの開発や新しい治療法の開発を行う際のデータ取得に寄与が期待できる。

2. 研究の目的

本研究は、弓部大動脈瘤に対するステントグラフトの挿入から留置を生体外で拍動流存在下に体験でき、留置結果を定量評価できるシミュレータを開発することを目的とした。さらに、弓部大動脈瘤のステントグラフト治療結果に影響を及ぼす因子を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 患者 CT データを用いた実形状の弾性血管モデルの作製

研究分担者の山崎健二教授の東京女子医科大学でステントグラフトによる治療を受けた患者の CT (Computed Tomography: コンピュータ断層撮影法) データを用い、実形状の弾性血管モデルを作製する手法を構築した。具体的には、CT の DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine: 医療画像の規格) データから、医療用三次元ソフトウェア Mimics (Materialise 社) を用いて 3 次元構築し、STL (Standard Template Library) ファイルにし、3 次元光造形機 (Objet 社) を用いて大動脈瘤を有するモデル作製した (図 1)。作製したモデルの外型をシリコンで作製し、光造形法で作製した大動脈瘤モデルと同一形状のモデルをワックスを用いて作製した。そして、3 次元回転成形機を用いてワックスの外側にシリコンを塗布し、ワックスを熱で溶かして最終的にシリコン製の血管モデルを作製した。



図 1 患者の弓部大動脈瘤を有する血管の CT データを基に作製した 3 次元造形モデル

(2) 血管内面の摩擦を合わせた血管モデルの開発

循環シミュレータ内にステントグラフトを挿入して留置する予備実験を臨床医が行う中で、手に伝達される力が異なるということがわかった。この原因として、ステントグラフトを運ぶシースと血管モデル内面の摩擦が考えられた。シリコンは、一般的に摩擦係数が大きく、血管内面は摩擦係数が小さい。本研究では、傾斜角度を上昇させて滑り出す角度を計測して摩擦係数を算出する傾斜法を用い、シリコンの摩擦係数を測定した。また、摩擦係数を生体に合わせる表面改質法とコーティングを検討した。生体の血管内面の摩擦係数を計測するため、ブタ大動脈を使用した。

(3) 拍動循環環境で血管モデルの直径を臨床に即した状況に整合させる装置の構築

患者 CT データは大動脈の血圧が作用した状態での 3 次元形状であり、同形態をもとに作製した血管モデルに血圧を作用させると実際の患者の血管より大きく拡張するという課題が生じた。そこで、血管モデルの外側に圧力を作用させる実験装置を開発し、血圧作用下での患者の血管径に整合できるようにした。具体的には、大動脈血圧を 140/70mmHg (平均 105mmHg)、総拍出流量を 4.8L/min、下行大動脈流量を 3.5L/min、腕頭動脈流量を 0.72L/min、左総頸動脈流量を 0.36L/min、左鎖骨下動脈を 0.36L/min とし、循環シミュレータを駆動し、収縮期の大動脈瘤モデルの最大拡張径、拡張期の最小拡張径を計測した。計測部位は、大動脈瘤のネック部から血管中心線上に沿って上行側 40mm、および、下行側 20mm の部位とし、レーザとハイスピードカメラを用いて血管断面を計測した。これらの値を血圧が作用している中で計測される患者 CT データと比較し、血管モデルの拍動圧力による径およびその変化が臨床に即した状況になる外圧を検討した。

(4) 拍動循環シミュレータの開発

腸骨動脈、腹部大動脈、弓部大動脈瘤の血管モデルを組み込んだ、経カテーテル的に挿入して留置するステントグラフトの手技を臨床に即した環境で実施するこれまでにない拍動循環シミュレータを開発した。具体的には、左心室モデルを空気圧で駆動し、入口と出口には高分子製の弁を作製して使用した。下行大動脈、腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈の末梢側に抵抗を設置し、各部位の流量と圧力を調整できるシステムとした。流量は電磁血流計（日本光電社）、圧力は圧カトランスデューサ（Baxter社）で計測した。

(5) 弓部大動脈瘤のステントグラフト治療結果に影響を及ぼす因子の検討

臨床ではステントグラフトを展開して留置する際に末梢側にステントグラフトが押され、想定した留置位置とずれる場合が生じる。そこで、開発した拍動循環シミュレータ内でステントグラフトを展開して留置する際に、ステントグラフトが末梢側に押される距離を計測した。また、ステントグラフトを展開留置する際に心臓からの血流によってステントグラフトが血管の周方向に回転することが考えられ、この回転量を定量化する方法を構築した。具体的には、留置開始時、留置後におけるステントグラフト先端位置を血管モデル外壁にマーキングし、CT撮影したDICOMデータをもとに構築した3次元データからステントグラフトの回転量を算出した。

4. 研究成果

(1) 大動脈瘤を有する弾性血管モデルの作製

拍動流環境の下でステントグラフトの展開と血管壁への圧着を現実の環境で評価するためには、血管壁が弾性を有し、かつその弾性率も重要となる。本研究で、文献値のヒト大動脈血管の弾性率の範囲にシリコンの弾性率を合わせる配合条件、および作製条件を確立できた（図2）。また、腸骨動脈から腹部大動脈、弓部大動脈を同手法で作製し、ステントグラフトを血管に挿入して弓部まで血管内で運び留置する実臨床に即したこれまでにない循環シミュレータを構築する要素を開発できた。

(2) 血管内面の摩擦を合わせた血管モデルの開発

シリコンの摩擦係数は 0.48 ± 0.1 であったのに対し、ブタ大動脈の血管内面の摩擦係数は 0.19 ± 0.03 であることがわかり、大きな差があることを確認できた。シリコンの表面改質およびコーティングを検討した結果、最終的に表面の摩擦係数を 0.18 ± 0.02 にすることができ、生体と同程度の血管内面の摩擦係数を有する大動脈瘤モデルを開発することができた。開発した大動脈瘤モデルを用い



図2 患者実形状の大動脈瘤を有する弓部大動脈血管モデルの開発

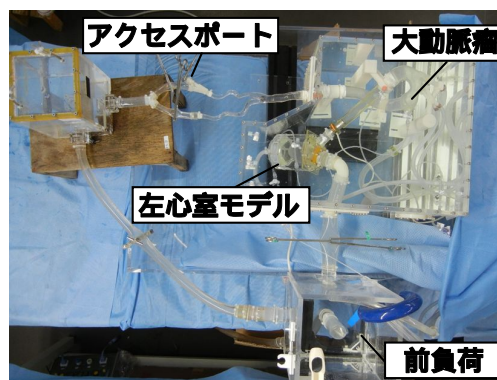


図3 患者実形状のステントグラフトのアクセス経路を有する拍動循環シミュレータの開発

てステントグラフトを挿入する実験を行ったところ、治療経験の豊富な臨床医から実臨床での体感に合致していると意見が得られ、摩擦係数の重要性を明らかにできた。

(3) 拍動循環環境で血管モデルの直径を臨床に即した状況に整合させる装置の構築

患者実形状の大動脈瘤血管モデルを用い、拍動循環環境の下で直径とその変化を臨床に即した状況に合わせることができ装置を開発することに成功した。本実験では、大動脈モデルに外側から 80mmHg の圧力を作用させことで実現できた。この拍動循環環境の下での大動脈の圧力と容積の特性から大動脈血管モデルの力学的特性の1つであるコンプライアンス値を計測し、文献値の生体の範囲内であることを確認できた。

(4) 拍動循環シミュレータの開発

開発した拍動循環シミュレータの外観を図3に示す。また、平均拍出流量を $5\text{L}/\text{min}$ 、平均大動脈圧を 100mmHg に合わせた際の流量波形、圧力波形を図4に示す。本拍動循環シミュレータにより、患者と同一

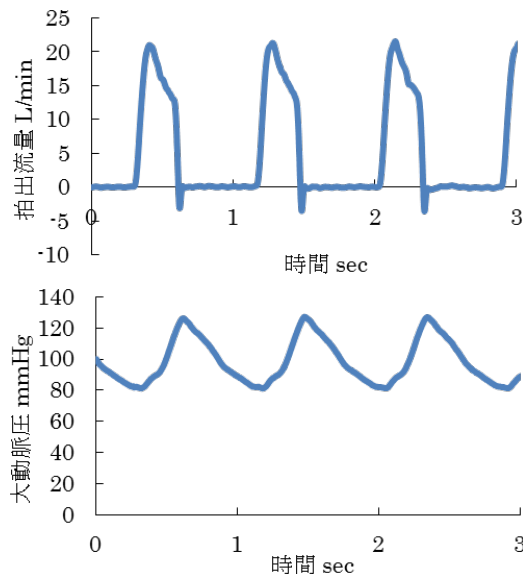


図 4 拍動循環シミュレータ内での拍出流量と大動脈圧：実臨床の拍動循環環境を創出

のステントグラフトのアクセス経路で、拍動流環境の下でステントグラフトを大動脈瘤の部位まで運び、ステントグラフトを展開して留置することができる、これまでにない臨床を高度に模した循環シミュレータを開発できた。

(5) 弓部大動脈瘤のステントグラフト治療結果に影響を及ぼす因子の検討

平均拍出流量が 5.0L/min、大動脈圧が 120/80mmHg (平均大動脈圧 100mmHg) の拍動循環環境の下でステントグラフトを展開して留置する際に、注意してステントグラフトが押されないように支えながら展開しても、末梢側へ $11.4 \pm 5.6\text{mm}$ 押されることが定量的にわかった。また、本研究で用いた大動脈形状では、ステントグラフトの展開開始から終了までに血管周方向に約 80° と顕著に回転することが定量的に判った。その回転方向は、心臓から大動脈にでる血流の旋回流方向となっていることが血流解析結果から明らかになった。

本研究で開発した患者の血管走行を再現した拍動循環シミュレータは、血管内のどこからステントグラフトを展開するとよいかといった手技の向上にするデータ取得に寄与し、治療効果を高め、また治療技術の改善点を迅速に明らかにする有用な評価法となると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 4 件)

(1) 宿澤孝太, 赤岡拓, 藤井智也, 伊藤大輝, 梅津先生, 大木隆生, 岩崎清隆, Chimney technique を用いた腹部ステントグラフト治療におけるステントグラフトシーリング長

とエンドリーク量との相関, 第 29 回日本機械学会バイオエンジニアリング講演会, 愛知, 2017 年 1 月 20 日

(2) H.Ito, A.Takahashi, T.Azuma, Y.Yokoi, M.Uematsu, M.Umezu, K.Iwasaki, Investigation of factors influencing the rotation of fenestrated stent-graft in deployment process using a pulsatile circulatory simulator, The 16th International Conference on Biomedical Engineering, Singapore, 10 Dec. 2016

(3) T.Fujii, A Takahashi, T Azuma, Y Yokoi, M Uematsu, M Umezu, K.Iwasaki, Development of a quantification method of three-dimensional aortic arch shape with aneurysm for exploring factors inducing endoleak, The 16th International Conference on Biomedical Engineering, Singapore, 10 Dec. 2016

(4) 藤井智也, 岩崎清隆, 高橋東, 東隆, 横井良彦, 伊藤大輝, 植松美幸, 梅津光生, エンドリークの要因解明に向けた瘤を有する弓部大動脈形状の定量化手法の構築, 第 27 回日本機械学会バイオフロンティア講演会論文集, pp.87-88, 北海道, 2016 年 10 月 23 日

〔その他〕

ホームページ

<http://www.umezu.mech.waseda.ac.jp/harp/ja>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩崎 清隆 (IWASAKI, Kiyotaka)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：20339691

(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：10424813

山崎 健二 (YAMAZAKI, Kenji)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：30241087