

令和元年6月5日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10621

研究課題名(和文)肺体血流連続測定装置の開発

研究課題名(英文) Development of a novel quantitative blood flow sensor for single ventricle disease newborns

研究代表者

崔 禎浩 (Sai, Sadahiro)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：60312576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年病態理解及び技術の向上にも関わらず、両心室を使用できない複雑心奇形に対する姑息術である肺体血流短絡術後の合併症・致死率は低くない。本研究ではその原因となる肺体血流比の不均衡を可視化することを目的に超小型の埋込型血流測定装置を開発することを目標とした。当初はポリフッ化ビニリデンフッ素樹脂を用いたセンサの作製を目指したが、工学的シミュレーションにより十分な信号を得るためには高電圧が必要ことが判明し、断念せざるを得なかった。続いて非鉛製のセラミック製のセンサを用い2mm角の超小型センサを作製した。人工血管での測定は叶わなかったが、シリコン製樹脂を用いた工学的血流回路での流量測定に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では第一に生体適合性のある、圧電効果を持つ素材としてのポリフッ化ビニリデンフッ素樹脂(PVDF)の作製を試みた。PVDFは外科手術における縫合糸にも使用されており、生体内への埋込材料としては理想的と思われたが、PVDFを用いたセンサの小型化が予想よりも困難であることが判明した。通常のセラミック製センサには鉛が含有されており、生体内留置には問題があるため、本研究では非鉛セラミックを用いた超小型センサに挑戦した。本助成期間ではシリコン製人工模擬回路流量の測定可能な2×2mm大の超小型センサの作製に成功した。本センサを使用し、今後生体留置可能な超小型血流測定装置作製を実現が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Despite the recent improvement in the understanding of pathophysiology and the management of the perioperative neonate, the morbidity and mortality rate is not optimal. The aim of this research was to develop a novel, implantable small sensor to quantify the blood flow both in pulmonary and systemic circulation after Blalock-Taussig shunt operation to improve the perioperative management. Initially, we aimed to explore the way to use polyvinylidene fluoride (PVDF) as a sensor; however, the computer simulation revealed that to obtain enough signal from a small piece of PVDF the huge voltage, which is too danger to yield in the body, would be needed. Therefore, the non-lead ceramics was used to develop a sensor, and we successfully manufactured a 2mm x 2mm size sensor. With those sensors, the flow velocity in a mock circulation made of silicon was capable of being measured by reasonable voltage.

研究分野：心臓血管外科学分野

キーワード：超小型血流測定器 体内留置 非鉛セラミック

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の診断・治療技術の向上により単心室疾患修復の成績は劇的に改善しているが、未だに難しい管理を要するのが、新生児期に行われることの多い Stage1 である。左心低形成症候群に代表される単心室疾患の体肺動脈短絡術後は最も死亡率が高く 5-10%と報告されている。その死亡原因は肺体動脈血流比 (Qp/Qs) の破綻による循環不全であることが多い。Qp/Qs はシャントサイズ、シャント吻合位置、吻合角度および酸素分圧、二酸化炭素分圧など多数の因子により体血管抵抗、肺血管抵抗が変動し時々刻々と変化する。この変化が体血流過多の状態になれば低酸素血症からショック状態へ進展する可能性があり、また肺血流過多の状態になれば体循環を維持できずショック状態へ進展する。現在肺体動脈血流比の管理は、血圧・脈拍数・中心静脈圧・血液ガス分析・臨床所見のごく限られた情報からの臨床医の分析力と経験に基づいて行われているのが実情である。

これまで肺体動脈短絡術後の血流制御に関する試みは模擬循環および動物実験ではいくつか報告があり、その際に使用する肺血流測定装置も存在する。しかしそれらを臨床応用するには測定装置・センサプローベのサイズの問題、必要がなくなった際の回収の問題があり、未だ報告はない。

2. 研究の目的

今回新生児術後に体内留置し直接かつ連続的に肺・体血流量をそれぞれ測定できる新規の小型センサの技術要素開発を計画した。そのセンサを手術時に対象部位に直接貼付することでその血流を連続的に測定し、血流量及びその比を数値として可視化することにより、その変化を鋭敏にかつ連続的にとらえることが可能となる。それを周術期循環管理の客観的判断材料とし、死亡率及び合併症率の低減に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

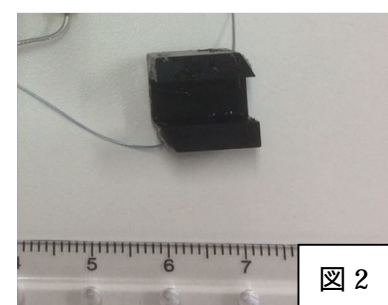
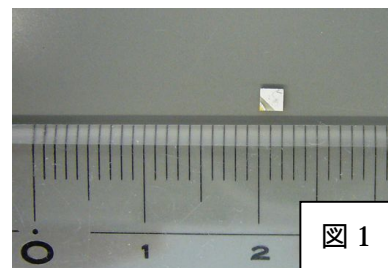
当該研究は医工学研究分野と連携し以下の 4 段階で進めることを計画していた。

- (1) PVDF 製センサ・光ファイバーセンサの作製
- (2) 模擬循環での測定
- (3) プタを使用した通常の循環における測定評価
- (4) プタを使用した肺体動脈短絡モデルでの測定評価

4. 研究の成果

(1) センサの作製

当初の計画通りポリフッ化ビニリデン (PVDF) 製のトランスデューサを作製するため、PVDF で直径 2mm のトランスデューサを作製した場合のシミュレーションを行ったところ、多重積層構造でないと十分な信号が発生できないことが分かった。また、十分な S/N を確保するためには 1000V 程度の高電圧をかける必要があり、体内で発生させる電圧としては過剰であると考えられた。シミュレーションの結果をうけ、PVDF で今回の目的に合致する、小型血流センサを作製するのは技術的に困難と考えた。代替素材としてセラミックが考えられた。しかし従来広く使用されている PZT は鉛含有セラミックであり、体内留置を



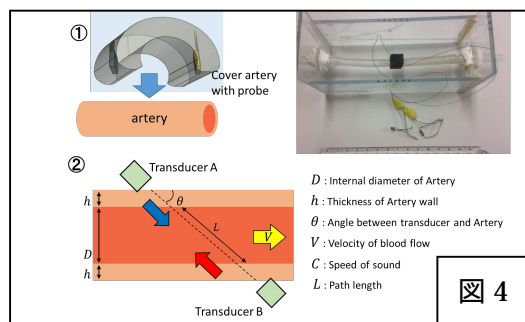
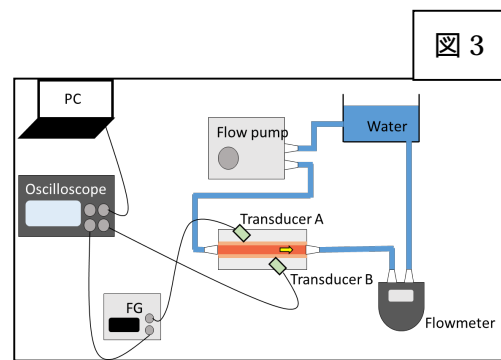
行う素材としては好ましくないと考えた。そこで協力企業である本多電子が作製した非鉛セラミックを使用してのトランスデューサの作製を検討した。この非鉛セラミックで得られる音圧はPZTと遜色なく、小型化が可能であると考えたため、非鉛セラミックでのprototypeの作製を開始した。当初径2mmの丸形のトランスデューサを作製したが、対象血管に接着する面を完全に平面化させるために電極を対側に設置する工夫を行ったところ、電極付着強度が足りず構造として困難であることが判明した。そこで2×2mmの角型のトランスデューサを設計し、金を使用してのはんだ付けを行うことで強度を確保した。トランスデューサを支える治具に関しては、ノリル樹脂で作製し一对のトランスデューサを完全に対向させた位置で固定することにした。(図1,2)

最終的に埋込及び回収を可能にするため、シリコンおよびニチノール製の形状記憶合金でセンサを支持できるかの検討も行った。ニチノールでの骨格及びセンサへの導線を内包したシリコン製カバーの設計を東北大学大学院工学研究科機械システムデザイン工学分野の協力を得て行ったが、高度な作製技術を要する形状となり、専門企業へのコンサルトを行い、センサの形状が確定した後に具体的な作製案を作成し、3Dプリンターでの作製を検討することとなった。

(2) 工学的模擬循環回路による検証

このprototypeを用いて、シリコン樹脂で作製した模擬回路での測定実験を行った。(図3,4) トランスデューサに電圧をかけ、もう一方のトランスデューサで信号を受信させ、デジタルオシロスコープで表示させたところ良好な信号の受信が可能であった。シリコンチューブで作製した模擬回路内の水を定常流で循環させ、信号測定を試みたところ、良好な信号が得られ、 t および流速をMatLabで計算させることが可能であった(図5,6)。模擬回路内の流速計との誤差は10%程度であり、許容範囲内と思われた。これにより信号の送受信が体内留置を想定した許容範囲内で、十分なS/N比をもって行われ

れば、測定が可能であることが確認された。続いて人工血管内の流速を同センサにて測定を試みた。予想に反し、信号が微弱で流速の測定ができなかった。原因として人工血管の壁内にある微小な空気等による拡散が考えられたため、人工血管内にエコーゼリーを充填させたり、長時間水に浸したりすることでporosity内の空気の除去を試みたが、受信信号の強度に改善が得られず、人工血管自体での超音波信号の減衰が予備実験の結果から得られた想定より強いことが考えられた。この克服のためには発信信号自体の強度を強めることが考えられたが、2mm角大の小型センサを作製したため、実験機材の最大出力を超過することが問題となった。また、体内留置を想定しているため、高い電圧は現実的ではなく、再考を要した。



この課題に対する今後の計画としては、測定対象を大きい血管に絞り、センサを大型化(6-10mm)をすることにより受信信号強度の改善を図ること、人工血管ではなく生体の血管を利用し工学的模擬血流回路

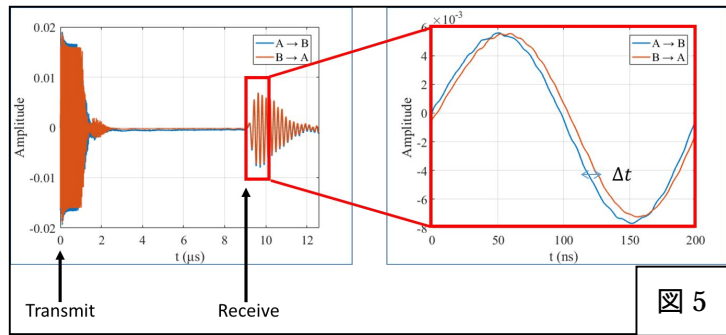


図 5

にて流量測定を試みる事が検討された。

(3,4) プタを使用した通常の循環における測定評価及び
 プタを使用した肺体動脈短絡モデルでの測定評価

当初の計画では動物の血管組織を使用した測定実験を考慮していたが、生体血管に十分適する構造がまだ構想段階であったため本研究期間に施行することは見合わさざるを得なかった。

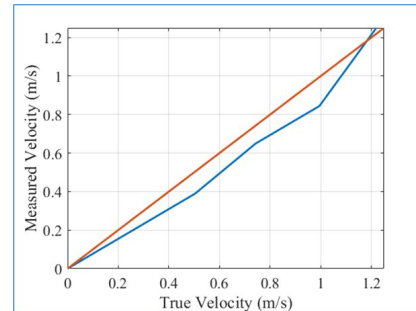


図 6

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)

〔産業財産権〕
 出願状況(計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年：
 国内外の別：

取得状況(計 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)研究分担者

研究分担者氏名：齋木 佳克

ローマ字氏名：SAIKI, Yoshikatsu

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：50372298

研究分担者氏名：川本 俊輔

ローマ字氏名：KAWAMOTO, Shunsuke

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学系研究科

職名：非常勤講師

研究者番号（8桁）：20400244

研究分担者氏名：安達 理

ローマ字氏名：ADACHI, Osamu

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学系研究科

職名：非常勤講師

研究者番号（8桁）：30375092

研究分担者氏名：西條 芳文

ローマ字氏名：SAIJO, Yoshifumi

所属研究機関名：東北大学

部局名：医工学研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：00292277

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。