

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18591592  
 研究課題名（和文） 血管内微細振動子による血栓の破碎と低侵襲回収療法の開発  
 研究課題名（英文） Development of micro-stirrer for the dissolution of the thrombus and safe aspiration method of the thrombus

研究代表者  
 加藤 祥一（KATO SHOICHI）  
 山口大学・医学部附属病院・講師  
 研究者番号：00204470

研究成果の概要： 血栓を破碎する為にPZTを梁として用いた微細な振動子を開発し、電圧を印加し振動を発生させる事により攪拌能力を検討した。振動子の形をビーム型にすることにより、より強い振動を得ることができた。血栓破碎効果は攪拌、及びt-PAの投与下で増強し、回収能力はカテーテルによる吸引後の残存血栓量で確認した。吸引圧による血管の損傷は少ないことが分かり、微細振動子を用いた血栓破碎吸引は低侵襲な回収療法であると考えられた。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,500,000	0	1,500,000
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	510,000	3,710,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：振動子、攪拌、血栓、破碎、吸引

## 1. 研究開始当初の背景

生体の血管内では、動脈硬化等の異常により、血液凝固の為に血栓が形成され血管が閉塞する。病的血栓は脳梗塞等の脳卒中や心筋梗塞等の生命を脅かす疾患である。血栓が形成されると血管内腔が閉塞し組織の虚血状態が生じ、永続的な後遺機能障害を起こしてしまう。血栓溶解剤や脳血管内治療が行われているが、非常に早期に血栓を閉塞した血管内から除去することができれば、虚血時間を短縮し、生命の救助と機能障害を軽減させることが可能であり、このような新たな治療方法の開発が必要とされている。

## 2. 研究の目的

血管内にできた血栓による血管閉塞をできるだけ早く再開通させることが重要である。この為に振動発生装置と振動子を作成し、直接血栓に振動を与えられる様な攪拌装置を作成し、また血栓溶解剤との併用により早期の血栓破碎方法の開発と、血栓の回収の為に血栓溶解剤とカテーテルからの回収実験を行い、脳血管内治療に応用できる治療法を開発することが目的である。

## 3. 研究の方法

医学部と工学部での共同研究とし、工学部を中心として血栓破碎のための微細振動子の製作、振動機能の性能を調べ、医学部を中心に振動、血栓溶解剤を用いた血栓の破碎回収能力について調べ共同研究を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 攪拌装置の制作と攪拌効果計測法、攪拌効果比較

###### ①攪拌器の構造と攪拌計測システム

本研究は逸早い血栓治療を目的として血管内に挿入するカテーテルの先端に取り付け可能なマイクロ攪拌器の開発を目的とする。Fig. 1 のように攪拌器を圧電素子が貼り付けられた梁とすることにより、圧電素子単体で振動を与えるよりも大きな変位を攪拌器に持たせることが可能となる。梁はアルミニウムで出来ており、図において  $t_a$  は圧電素子の厚さ、 $t_s$  は梁の厚さである。

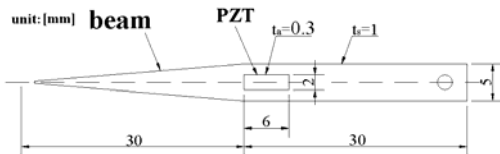


Fig. 1 攪拌器の略図

攪拌器は導電性ペーストと接着剤を混ぜ、PZT（ジルコン酸鉛とチタン酸鉛の固溶体）をアルミ梁に貼り付けているもので、そのPZTに周期電圧を印加することにより攪拌器を振動させる構造となっている。また、PZTに印加する周期電圧の振幅や周波数を変えることにより、攪拌器の駆動形態を変化させることができる。

###### ②攪拌計測システム

Fig. 2 は攪拌・計測システムの概略図でFig. 3 は実験装置の写真である。攪拌器のアクチュエータとして用いられる圧電素子は単一の素子でセンサ機能とアクチュエータ機能を同時に持つことができ、接続する機器を切り替えるだけで、攪拌と計測を行うことができる。

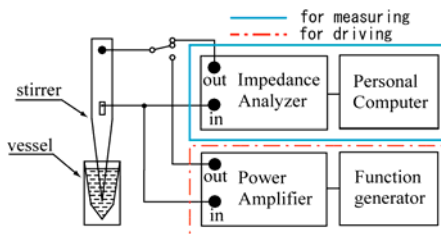


Fig. 2 攪拌・計測システムの概略図

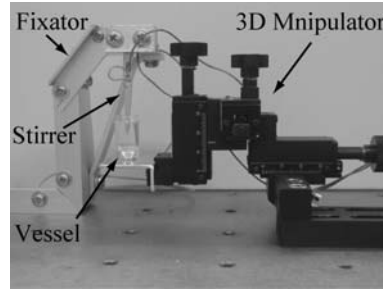


Fig. 3 実験装置の写真

攪拌器はファンクションジェネレータ（YOKOGAWA FG120）により圧電素子に周期電圧を印加することで加振する。電圧の周期を攪拌器の共振周波数に設定することで、より大きな振幅を得ることができる。攪拌器の入力信号として一次から三次までの曲げモードに対応した0.55, 2.5, 6.7kHzの正弦波を用いる。入力電圧は高速電力増幅装置（NF 4010）により50, 100, 150Vに増幅する。

###### ③攪拌器の性能評価

攪拌性能の比較は、攪拌前と攪拌後の濃度計測結果から、攪拌による濃度変化量を推定することにより行う。攪拌器で攪拌対象にはFig. 4に示すような0.9mlの水の底に0.9mlのグリセリンを沈めた二層流体を使用する。



Fig. 4 攪拌対象の初期状態での写真

攪拌性能をグリセリンの溶解度で測定し比較実験結果をFig. 5に示す

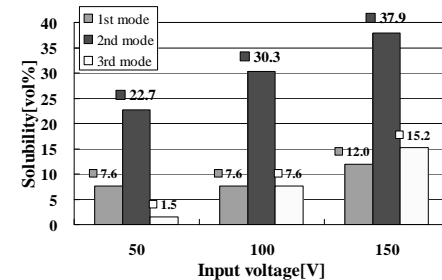


Fig. 5 攪拌方法による濃度変化計測結果

攪拌器の性能は二次の曲げ振動モードを用いて、振幅を大きくすることで攪拌効果を高めることができることが確認できた。

(2) FSI 解析による攪拌器の動作解析  
有限要素法解析ソフト ANSYS の FSI 解析 (Fluid-Solid Interaction Analysis) を用い

て流体中の攪拌器の動作を解析し解析調整を行った。調整は入力電圧を変えて、攪拌器の振幅の実測値と解析値を近づけることとする。測定点はFig. 6に示すように攪拌器先端から17~19mmを測定点とした。

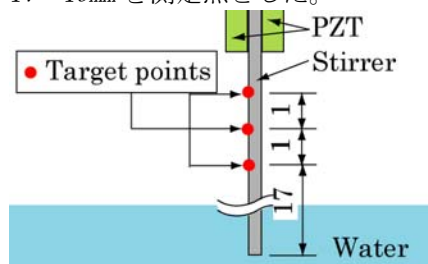


Fig. 6 解析パラメータ調整のための測定点

Fig. 7 と Fig. 8 に補正後の共振周波数と振幅の結果を示す。

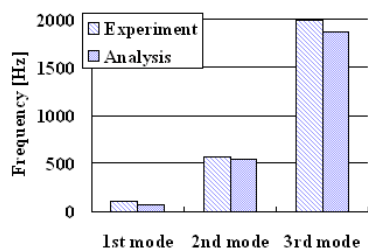


Fig. 7 測定点までの曲げ一次から三次モードの共振周波数結果

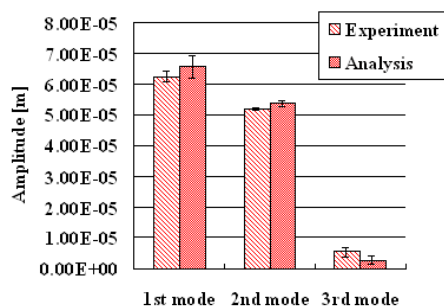


Fig8 測定点までの曲げ一次から三次モードの振幅結果

解析モデルは共振周波数も振幅も実験結果の値と良好な一致が見られ、解析の調整ができていると考えられた。

### (3) 効果的な攪拌器の設計

アクチュエータの長さ方向の変位を拡大し、省電力で大きなエネルギーを出力するために、ヒンジ機構を用いることとする。ヒンジにPZTを挟み込むことにより、PZTの長さ方向の振動を攪拌器の曲げ振動に変えることで、発生力の大きなPZTの特性を生かしたものであると考える(Fig. 9)。

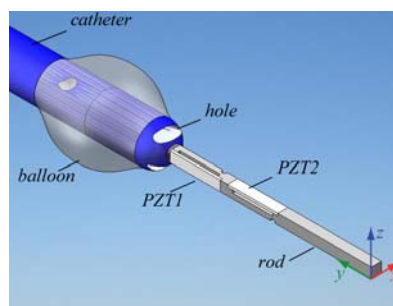


Fig. 9 複雑な軌道を描かせる為の攪拌器モデル

ヒンジ型攪拌器を制作し攪拌効果を確認する実験を行った。作成した攪拌器と攪拌中の写真をFig. 10に示す。

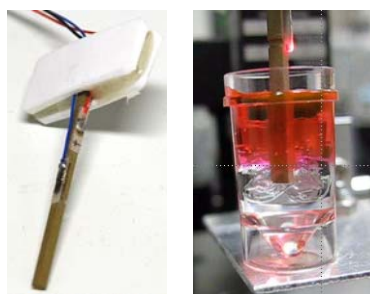


Fig. 10 ヒンジ型攪拌器写真 (左) 攪拌中の写真 (右)

梁型が曲げ二次モード(482Hz)、ヒンジ型が曲げ一次モード(402Hz)とした。攪拌効果確認実験を行い、結果をFig. 11に示す。ヒンジ型攪拌器の高い攪拌効果が確認できた。

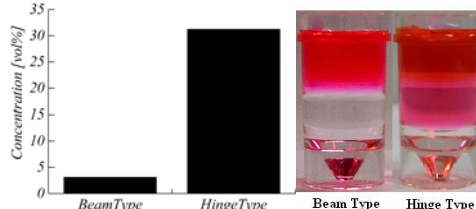


Fig. 11 30分攪拌後の濃度変化計算結果 (左) と攪拌対象の写真 (右)

### (4) マイクロカテーテルによる粒子の吸引効果

通常マイクロカテーテルは造影剤を注入して血管撮影を行う為に使用されるが、今回吸引効果を調べた。点滴用のチューブ内にポリビニルアルコール ポリマー 粒子を留置した。粒子の直径は250μから500μとし、生理食塩水を加えた。マイクロカテーテル(内腔0.021インチ)を挿入し、マイクロカテーテルから吸引量を0.5ml及び1.0mlとし、吸引できた粒子数をカウントした(Fig. 12)。

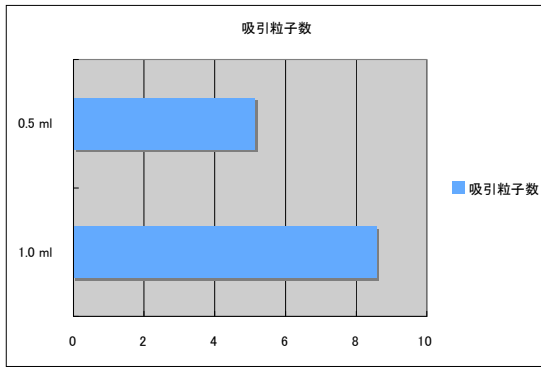


Fig. 12 吸引できた粒子数

0.5ml の吸引では粒子数は平均 5.5 個であり、1.0ml の吸引では平均 8.6 個であった。マイクロカテーテルで吸引量を多くすれば、250 から 500  $\mu$  の粒子は吸引できることが確認でき、血栓を破碎するには約 500  $\mu$  以下に破碎できれば、臨床で使用されているマイクロカテーテルで血管内から吸引可能なことが確認できた。

#### (5) 血栓破碎に対する攪拌と血栓溶解剤の効果

血栓を溶解するには現在血栓溶解剤が使用される。血栓溶解剤として組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA: tissue plasminogen activator) がある。本研究では組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) を用いて検討を行った。実験を行うために血栓を作成し、それを機械的刺激と、血栓溶解剤を用いて血栓を溶解することを調べた。臨床での治療に際しては破碎した血栓を回収する必要がある。このため破碎、溶解した血栓をマイクロカテーテルを用いて吸引し、残存する血栓量を測定することとした。血栓の作成は正常人の血液を採取し、採取した血液 0.5ml を注射器に採取し、3 時間室温で留置して血栓を作成した。使用した血栓溶解剤はアルテプラゼ 600 万国単位を 10ml 注射用溶液で溶解しよく混和して使用した。血栓の溶解は容器に作成した血栓 0.5ml を入れ、t-PA 無し群では生理食塩水を 1.0ml 注ぎ、t-PA 有り群では t-PA 溶解液を 1.0ml 注いだ (Fig. 13)。吸引効果は血栓を破碎溶解後に吸引装置でマイクロカテーテルを介して破碎溶解した溶液を吸引し残存血栓の質量を測定した (Fig. 14)。



Fig. 13 溶解前 (左)、溶解後 (右)

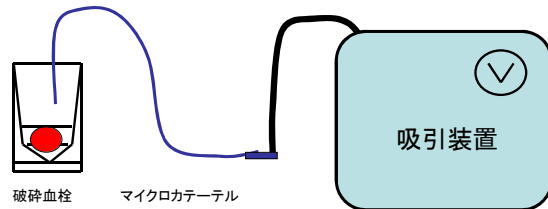


Fig. 14 マイクロカテーテルを用いた血栓吸引方法

#### ① 血栓溶解剤の効果

血栓溶解剤 (t-PA) 有無の違いは、t-PA 無し群では生理食塩水を 1.0ml 加え 1 時間放置し、t-PA 有り群では t-PA 溶液を 1.0ml 加え 1 時間放置した。その後吸引装置を用いて溶解液を吸引し残存血栓量の重量を測定した (Fig. 15)。

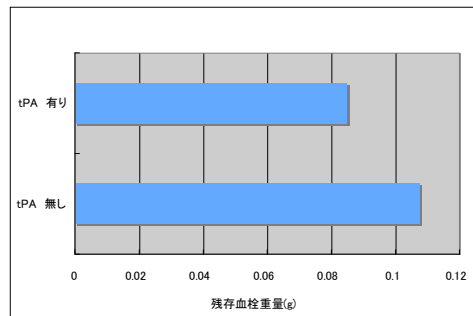


Fig. 15 t-PA の有無による残存血栓重量

t-PA 無しでは残存血栓重量は 0.108g で t-PA 有では 0.085g と、t-PA 有り群で溶解効果が強かった。

#### ② 機械的攪拌刺激の破碎効果

血栓と生理食塩水および t-PA 溶液それぞれ 1.0ml 加えた溶液を 1 時間放置した後、機械的攪拌刺激として 0.035 インチのガイドワイヤを用いて攪拌した。攪拌回数は、それぞれ 50 回、500 回とした。攪拌の後にマイクロカテーテル (内腔 0.029 インチ) を吸引装置に接続し吸引圧は -70kPa で吸引し、残存した血栓の重量を測定した (Fig. 16)。

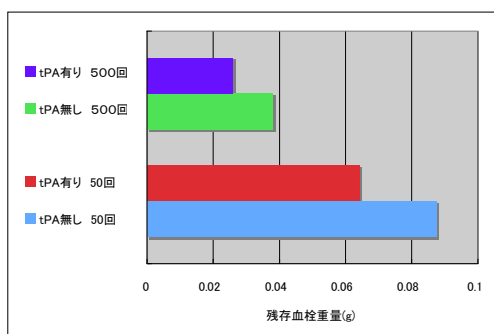


Fig. 16 残存血栓の重量

50回の攪拌ではt-PA無しでは0.0874g、t-PA有りでは0.0641gの血栓量であった。500回の攪拌ではt-PA無しでは0.038g、t-PA有りでは0.026gの血栓量であった。この事から攪拌回数が多い方が、またt-PA溶液を加えた場合に相乗効果が高いため残存血栓量が少なく、これは破碎された血栓が吸引されたことと考えられた。

#### (6) 吸引に伴う血管壁の損傷の検討

SD(Sprange - Dawley)系ラットをハロセンを用いて全身麻酔とした。鼠径部から大腿動脈を剥離し露出した。大腿動脈内に中枢側に向かってカテーテル挿入し固定した。大腿動脈の中枢側を結紮し、カテーテルに陰圧をかけることで吸引の際の陰圧に伴う血管壁の損傷の有無を検討した。チューブを吸引装置に接続した。吸引圧は-20kPaで5分間、及び-80kPaで30分間の吸引とし、軽度の陰圧と高度の陰圧を加えた。その後大腿動脈を摘出し、組織学的変化を観察した。組織はヘマトキシリン・エオジン(HE)染色とエラスチカ・ファン・ギーソン(EVG)染色を行い、内皮の損傷、弾性板の損傷の有無を検討した(Fig. 17, 18)。

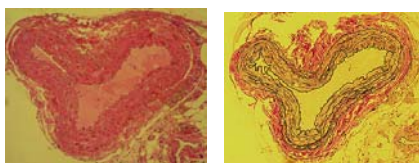


Fig. 17 -20kPaで5分間、HE染色(左) EVG染色(右)

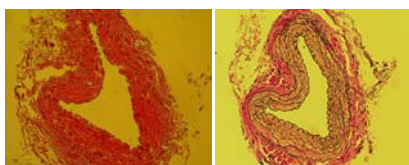


Fig. 18 -80kPaで30分間、HE染色(左) EVG染色(右)

いずれの陰圧による吸引でも、内膜や弾性板

の損傷は認められず、これらの圧での陰圧は血管壁の損傷は少ないと考えられた。

#### 結語

血栓溶解用のマイクロ攪拌器を作成し、攪拌器の攪拌効果方法を確立し、有限要素法解析による簡単な効果の比較方法を確立することで効果の高い攪拌器の設計をすることができた。血栓による血管閉塞に際しては、臨床的に使用されている血栓溶解剤に加えて攪拌機能を追加すればより早期の血栓溶解、破碎することが判明し新たな治療法の可能性が示された。

謝辞 本研究は山口大学医学部と工学部共同で行った。江 鐘偉先生、渡辺哲陽先生、森田 実先生、千々松直紀先生、陳 国明先生、松井健介先生を中心として微細攪拌器の作成、駆動実験を行い、私と鈴木倫保先生、白尾敏之先生を中心とし血栓溶解、破碎実験、組織学的実験を行いながら医工連携で研究が行えました。科学研究費補助金をいただいたおかげで遂行できましたことを明記し、この研究にご援助、ご助言いただきました関係の方々に深謝いたします。

#### 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8件)

① Minoru Morita, Zhongwei Jiang, Naoki Chijimatsu, Design and analysis of micro-stirrer for thrombus dissolution, MICMIT 2007 Proceedings of SPIE, Vol. 6794 Part1, 67943I, 1-6, 2008, 有

② 森田 実、江 鐘偉、渡辺哲陽、加藤祥一、鈴木倫保、センサ機能を有する血栓溶解用マイクロ攪拌器の開発に関する基礎研究、日本機械学会論文集(C編)、74巻、1798-1803, 2008, 有

③ 森田 実、江 鐘偉、千々松直紀、松井優介、加藤祥一、鈴木倫保、血栓溶解用マイクロ攪拌カテーテルの設計に関する基礎研究、日本機械学会 2008 年度年次大会講演論文集、5巻、75-76, 2008, 有

④ Minoru Morita, Zhongwei Jiang, Naoki Chijimatsu, Design and analysis of micro-stirrer for thrombus dissolution, The 2007 International Conference on Mechatronics and Information Technologys, 2A2-E2, 74, 2007, 有

⑤ Hisaharu Goto, Hirosuke Fujisawa, Fumiaki Oka, Sadahiro Nomura, Koji Kajiwara, Shoichi Kato, Masami Fujii, Tsuyoshi Maekawa, Michiyasu Suzuki, Neurotoxic effect of exogenous recombinant tissue-type plasminogen activator on the normal brain, Journal of Neurotrauma, 24, 745-752, 2007, 有

⑥ Zhongwei Jiang, Minoru Morita, Tetsuyou Watanabe, Shoichi Kato, Michiyasu Suzuki, Study on in-vivo measurement of solubility for cerebral thrombus dissolution, International Journal of Applied Electromagnetics and Mechatronics, Vol.24, 225-234. 2006, 有

⑦ Minoru Morita, Zhongwei Jiang, Tetsuyou Watanabe, Naoki Chijimatsu, Gang Lei, Study on Micro-stirrer for thrombus dissolution, ASME/JSME Joint Conference on Micromechanics for Information and Precision Equipment, S22-01, 2006, 有

⑧ 森田 実、江 鐘偉、渡辺哲陽、千々松直紀、圧電アクチュエーターを用いた血栓溶解用マイクロ攪拌カテーテルの設計、日本機械学会 2006 年度年次大会講演論文集、6 巻、p159-160, 2006, 有

[学会発表] (計 4 件)

① 森田 実、江 鐘偉、千々松直紀、松井優介、加藤祥一、鈴木倫保、血栓溶解用マイクロ攪拌カテーテルの設計に関する基礎研究、日本機械学会 2008 年度年次大会、横浜、2008. 8. 3-7

② 加藤祥一、rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法実施講習会、脳梗塞 rt-PA 適正使用講習会、山口、2008. 7. 5

③ 加藤祥一、脳血管内治療、第 3 回脳、心、腎関連研究会、山口、2007. 12. 5

④ 加藤祥一、知っておきたい脳卒中の予防と治療、平成 18 年度山口大学医学部公開講座、山口、2006. 10. 23

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：攪拌処理装置及びカテーテル  
発明者：江 鐘偉、鈴木倫保、加藤祥一、  
渡辺哲陽、森田 実  
権利者：国立大学法人山口大学  
種類：特許

番号：WO 2006/101170

取得年月日：2006 年 9 月 28 日

国内外の別：国外

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 祥一 (KATO SHOICHI)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00204470

(2) 研究分担者

鈴木 倫保 (SUZUKI MICHIASU)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80196873

江 鐘偉 (JIANG ZHONGWEI)

山口大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：60225357

渡辺哲陽 (WATANABE TETSUYOU)

山口大学・大学院理工学研究科・助手

研究者番号：80363125

平成 18 年度研究分担者

(3) 連携研究者

無し

(4) 研究協力者

森田 実 (MORITA MINORU)

山口大学・大学院理工学研究科・学生  
平成 18 年度から平成 19 年度

森田 実 (MORITA MINORU)

山口大学・大学院理工学研究科・助教  
平成 20 年度

研究者番号：80510685

千々松 直紀 (CHIJIMATSU NAOKI)

山口大学・大学院理工学研究科・学生  
平成 18 年度

陳 国明 (CHIN KOKUMEI)

山口大学・大学院理工学研究科・学生  
平成 19 年度

白尾 敏之 (SHIRAO SATOSHI)

山口大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号：70448281

平成 20 年度

松井 健介 (MATSUI KENSUKE)

山口大学・大学院理工学研究科・学生  
平成 20 年度