

平成22年 6月23日現在

研究種目：若手研究(スタートアップ)

研究期間：2008～2009

課題番号：20800035

研究課題名(和文) 脳血栓溶解用マイクロ攪拌器の開発

研究課題名(英文) Development of Micro-Stirrer for Cerebral Thrombus Dissolution.

研究代表者

森田 実 (MORITA MINORU)

山口大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：80510685

研究成果の概要(和文)：血管内で形成された病的血栓を効果的に溶解するためには、血管内という限られた範囲内において最大の効果を得る必要がある。本課題は有限要素法を用いて設計した新しい攪拌器の提案とその効果を実験的に評価する方法の提案を行うものである。実験より、攪拌器は当初の期待以上の動作が得られ、その攪拌効果を定量的に評価できる事を確認した。

研究成果の概要(英文)：The therapeutic instrument to achieve the maximum effect in the tight space is necessary to dissolve the clot made in the intravascular effectively. This research proposed the new stirrer designed by finite element method and the experimental method to confirm the effect of the stir. It was confirmed that the stirrer had a big effect that the clot was able to be dissolved from the experiment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,330,000	399,000	1,729,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,530,000	759,000	3,289,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：医療・福祉，マイクロマシン，微小共振器，設計工学，流体力学

1. 研究開始当初の背景

血栓症の死亡率や後遺症発生率は血管を再疎通させる迄の時間によって左右され、素早い血栓の治療が求められている。本課題は、代表研究者らが提案する血栓溶解用のマイクロ攪拌処理装置の実用化に向けて、小型化に高出力を求める相反の問題の克服と、更なる高効率化に取り組むものである。

2. 研究の目的

本課題は血栓部に微量の溶解剤を注入しながら効果的に血栓を攪拌し溶解するための血管内使用可能なマイクロ攪拌器の開発を目指している。具体的には、まず数値シミュレーションにより高効率のマイクロ攪拌器を設計しその動作解析を行う。得られた結果に基づき、マイクロ攪拌器を試作し、性能評価実験を行う。実験結果と数値シミュレーション結果から、高性能のマイクロアクチュエータ、血栓を攪拌しながらその溶解度を計

測する in vivo センシング技術, さらにマイクロアクチュエータの発生変位を増幅させる変位拡大機構を開発するための設計指針を基盤技術として確立することを目指す。

3. 研究の方法

試験項目 1. 小型で高出力の血栓溶解用のマイクロ攪拌器の設計と試作

内容: 血管内に使用可能な血栓溶解用のマイクロ攪拌器を開発する。その際, 小型で高出力のアクチュエータが決め手となる。本研究では圧電材料を使用することで小型化を実現できる。また血栓粘性を打ち勝つために高い出力を低い電圧で発生させるには, 圧電材料を積層構造にする手法を利用する。さらに大きな発生変位を, 攪拌機構に変位拡大機能を導入することで実現させる。

目標: 直径が 3mm 以下, 10 ボルトで 100 μm 以上の攪拌振幅が得られるマイクロ攪拌器を設計・試作する。

実施内容: 有限要素法による攪拌器の設計と実際に直径 3mm の攪拌器を設計し, 解析と実験により性能の評価を行った。

これまでの研究では, 攪拌器として下のような梁と PZT の単純構造を用い, センサ機能を有する攪拌機について基礎研究を行ってきた。しかし, 梁型の攪拌機では大きな振幅を得ることが出来ず, 十分な攪拌性能が得られたとは言えない。

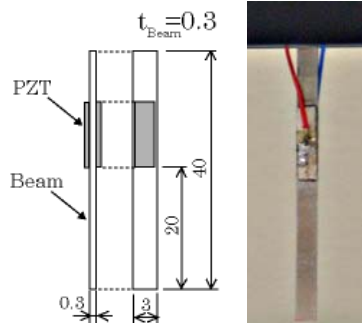


図 1 梁型攪拌器概念図 (左) と写真 (右)

そこで, 有限要素法解析を用いて, 攪拌器の振幅増幅率の解析を行うことで攪拌器の設計を行い, 下のようなモデルを設計した。設計法については雑誌論文③にて紹介している。

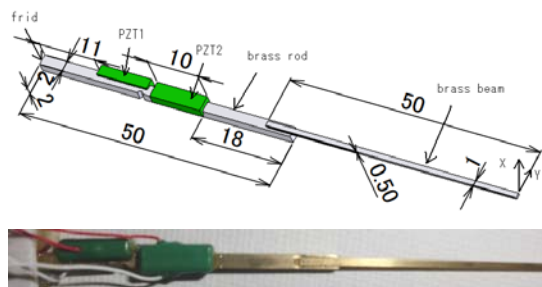


図 2 設計した攪拌器

図のモデルの狙いは以下のものである。

- 梁型に比べて大きな変位が得られる
- 積層 PZT を使用できる
- 先端に振動を集中することができる

試験項目 2. In-vivo 血栓溶解度計測技術の開発

内容: 血栓が溶解されたかどうかを確認する場合, 現在 CT を用いることが一般的である。その場合, 一旦攪拌器を血管から取り外さなければならない。本試験研究では, 攪拌器で血栓を溶解しながら血栓の溶解を高精度に計測する技術を開発する。その際に代表申請者らが長年培ってきた圧電インピーダンス計測技術を活用することにより, このような技術を実現できる見通しを持っている。

目標: 項目 1 で開発するマイクロ攪拌器に付加することのできる in-vivo 溶解度計測システムを確立する。

実施内容: 攪拌器にアクチュエータとして搭載した PZT の電気的インピーダンスを計測することで血液の濃度変化を推定するシステムの確立

研究の基礎段階では, 血液の粘性に合わせたグリセリン水溶液の溶解を評価することで精度の推定を行い, 山口大学医学部の協力の元ラットのフィブリン血栓を用いた攪拌計測システムについて検討を行った。

4. 研究成果

試験項目 1. 小型で高出力の血栓溶解用のマイクロ攪拌器の設計と試作で得られた成果

(1) 攪拌器の動作解析

有限要素法による増幅率の試作した攪拌器の写真を図 2 に示す。攪拌器のアクチュエータには積層 PZT (NEC TOKIN AE0203D08F) を用いた。PZT に振幅 10V, 周波数 0~5kHz の正弦波交流電圧を加えた時の, レーザー変位計 (KYENCE LC2400) を用いた攪拌器の先端振幅測定結果を下図に示す。

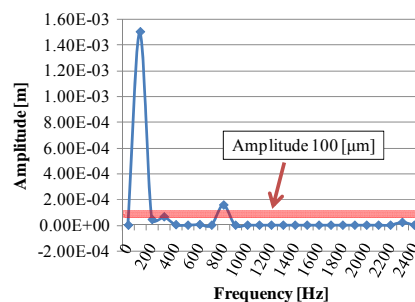


図 3 周波数による最大振幅変化

結果から、当初の目的である、直径が3mm以下、10ボルトで100 μ m以上の攪拌振幅が得られるマイクロ攪拌器を設計・試作することができたといえる。また、下の写真は入力信号をアンプで増幅しPZTに50Vの正弦波交流電圧を加えた時の振動の写真である。

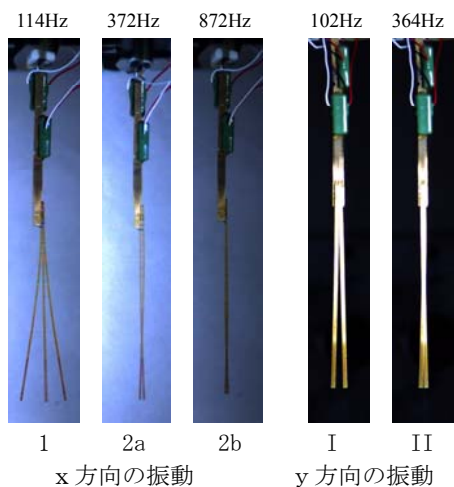


図4 各モードの共振周波数及び振動形状

それぞれのモードにおける振幅を表1に示す。表の1, I, II次モードは、レーザー変位系(KEYENCE LK-G30)の最大振幅測定範囲が ± 5 [mm]であり、はりの幅が細い部分では、はりを動かしたときレーザーが範囲外に出てしまうので測定することができなかった。そのため、それらの振幅は高速度カメラの画像から定規を用いて測定したおおよその値である。

表1 各モードの共振周波数及び振幅

	1	2a	2b	I	II
周波数 [Hz]	114	372	872	102	364
振幅 [mm]	約6	0.504	0.215	約1.3	約0.225

これらの結果から、課題であった振幅増幅率の増大が実現でき、攪拌器の小型化に向けて一歩前進できたと考えている。

また、本攪拌装置は、互いに隣接する面に圧電素子が配置してあり、この2つの圧電素子に加える電圧信号の違いにより、複数の振動モードを複合する事で、攪拌装置先端を二次元平面内で複雑に動かすことが可能である。そこで、実際に両方の圧電素子に入力電圧50[V]を印加し軌道の観察を行った。図5に実験装置の概略図を示す。観察方法として、高速度カメラを用い攪拌器の先端部を下のほうから撮影して、その動きを1/6000秒間隔で撮影し、その動きを調べた。

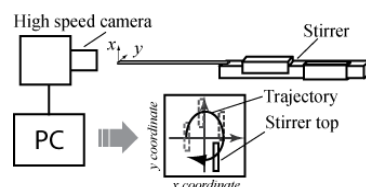


図5 軌道の観察方法

図6は各モードの組み合わせにおける攪拌器の軌道を平面上にプロットした結果である。

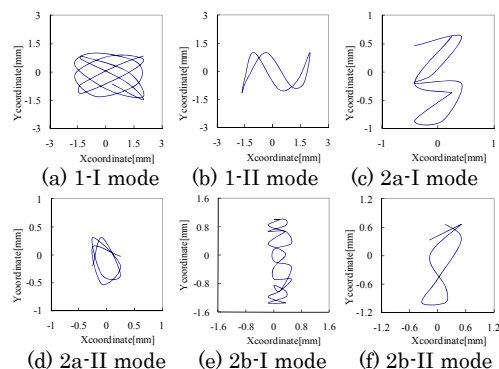


図6 各モードの軌道計測結果

1-Iモードの軌跡では、図6aのように楕円→円→楕円のような動きを繰り返している様子が観測された。アクチュエータ1つのとこと比べると可動範囲が大きく、攪拌効果の増大が予想される。1-IIモードの軌跡では、図6bのような波が見られ、その位相がずれていく軌道が得られた。2a-Iモードは図6cのように縦軸に沿った波が見られ、その位相がずれていく軌道が得られた。2a-IIモードは三角形のような軌道が徐々に楕円に変形しながら、反時計回りに少しずつずれていく軌道が得られた。2b-Iモードは図6eのように縦軸に沿った波が4周期ほど現れ位相がずれていく軌道が得られた。2b-IIモードは8の字を描くような軌跡が得られた。

試験項目2. In-vivo 血栓溶解度計測技術の開発で得られた成果

(2) 攪拌計測システム

図7は攪拌計測システムの概略図である。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、攪拌と計測を行う事ができる。

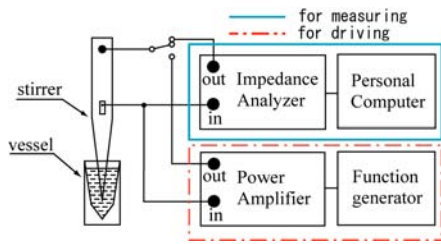


図 7 攪拌-計測システムの概略図

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を推定する事により行う。攪拌器で攪拌する攪拌対象には図 8 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。攪拌中の挙動が確認し易いように、水は食紅で色付けされている。



図 8 攪拌対象の初期状態での写真

図 9 はグリセリン水溶液の粘度と全血のヘマトクリット毎の粘度のグラフである。グラフから分かるように、グリセリン水溶液は全血の粘性を表現する事ができる。攪拌により上層のグリセリン濃度が上がり、その粘度の変化を圧電素子の電気インピーダンスから定量的に評価することができる。

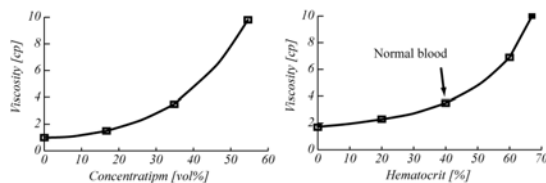


図 9 グリセリン水溶液の濃度と粘度の関係 (左) と全血のヘマトクリット値に対する粘度の関係 (右)

図 10 は 0~60[vol%]のグリセリン水溶液に攪拌器先端 10mm を浸けた時の、圧電素子の電気インピーダンス計測結果である。

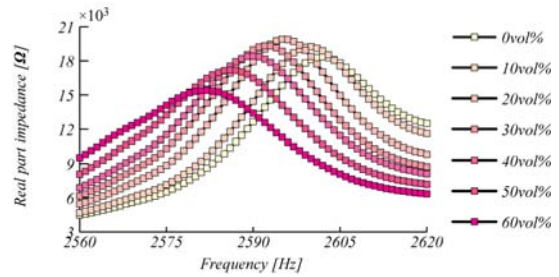


図 10 インピーダンス計測結果

結果から、グリセリン水溶液の濃度の上昇に伴い、インピーダンスのピーク周波数が左にシフトしている事が分かる。これは、グリセリンの粘度が上がることで、攪拌器への流体の付加質量が増加し、構造の見かけ上の質量が増加する事で攪拌器の共振周波数が下がる為だと考えられる。図 11 は周波数シフト量とグリセリン水溶液の濃度の関係であり、計測回数 20 回の平均と分散をプロットした結果である。結果から、グリセリン水溶液の粘性を攪拌器の共振周波数シフトから定量的に評価できる事が確認された。

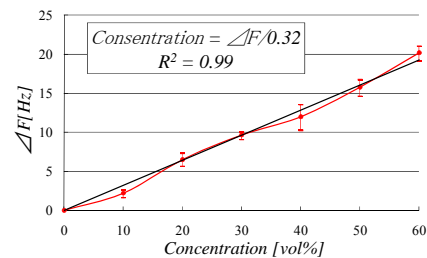


図 11 周波数シフト量とグリセリン濃度の関係

(3) 攪拌性能評価実験

攪拌中のグリセリン溶解度を計測し、攪拌性能を比較実験した結果を図 12 に、攪拌前後の攪拌対象の写真を図 13 に、攪拌対象の攪拌中の写真を図 14 に示す。

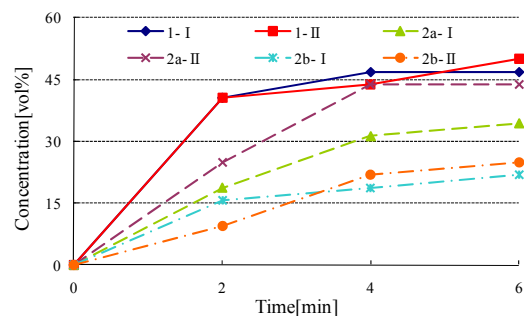


図 12 攪拌中の濃度の時間変化



図 13 攪拌前後の攪拌対象の写真

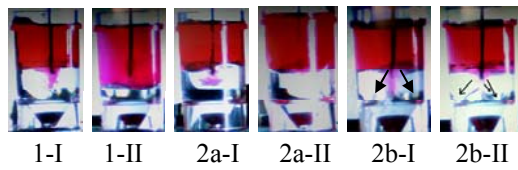


図 14 各モードで攪拌中の写真

攪拌器の性能は1-Iモード, 1-IIモード, 2a-IIモードが最も高く, 次いで2a-Iモード, 2b-II, 2b-Iモードの順に性能が低下して行く. さらに1-I, 1-IIモードに関しては, 攪拌開始2分で限界近くまで溶けているため, 他のモードより効果的である事が確認できた.

最後に実際の血栓を用いた攪拌実験を行った. 攪拌対象は図 15 に示すように内径4mmのプラスチックチューブにラットのフィブリン血栓を用いる. ここで, 今回用いるフィブリン血栓は表面が溶けやすく, 濃度が安定しないため濃度計測出来ない. そのため, 今回は高速度カメラを用いて攪拌中の血栓の様子を確認した.

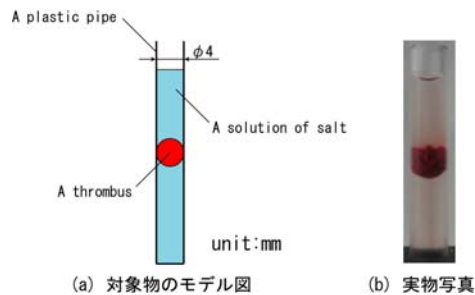


図 15 血栓を用いた攪拌対象

攪拌は図 16 の形状の攪拌器を用いて行った. 攪拌器の性能は表 1 の1,2a,2bの性能とほぼ同じである. ここでは1と2bのモードでの攪拌効果に違いが見られたので報告する.

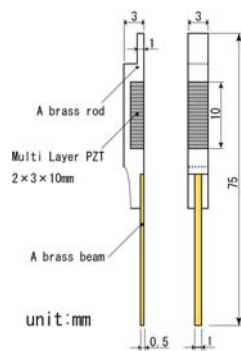


図 16 血栓の攪拌に用いた攪拌器

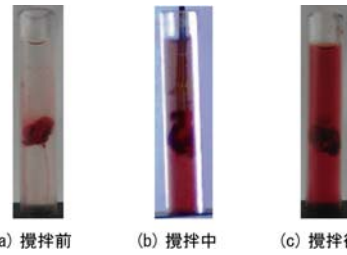


図 17 攪拌前後の攪拌対象の写真(1モード)

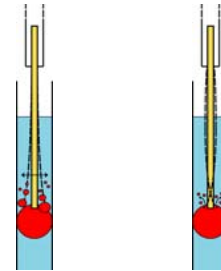


図 18 攪拌中の様子のイメージ図

図 17, 図 18 に攪拌中の写真のイメージ図を示す. 1モードでは, 大きな振幅により血栓を崩し, 崩れた血栓をさらに細かく崩していく様子が観測された. 2bモードでは, 血栓を掘り出すように細かく崩していく様子が観測された. 両者を比較すると振幅の大きい1モードの方が勢い良く血栓を崩す様子が確認でき, 大きな攪拌効果が期待できる. そのため, 血栓の溶解に振幅の大きさが重要である事が確認できた.

今後は実用化に向けて, 有限要素法解析と実験を交互に評価し検討することで, 血栓溶解用攪拌器に有効な振動かどうか判断や, 更なる高精度化を目指した再設計に役立てていく予定である.

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6件)

- ① Zhongwei Jiang, Guoming Chen, Takaaki Kawazu and Minoru Morita, Release Control of Drug-encapsulated Liposomes by Piezoelectric Ultrasonic Probe, International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics, Accepted, 2010,有
- ② Minoru Morita, Zhongwei Jiang, Shoichi KATO, Michiyasu SUZUKI, Structure Design of Micro-Stirrer for Thrombus Dissolution, 2009 International Conference on Mechatronics and Information Technology (ICMIT2009), P329-330, 2009,有

- ③ Zhongwei Jiang, Minoru Morita, Design and Development of Micro Stirrer Used with Catheter for Dissolution Cerebral Thrombus, Proceedings of the 2nd International Symposium on Digital Manufacturing(ISDM2009), P22-26, 2009,有
- ④ Zhongwei Jiang, CHEN Guo-ming, Takaaki Kawazu, Minoru Morita, Release Control of Drug-encapsulated Liposomes, ICROS-SICE International Joint Conference 2009, P514-518, 2009,有
- ⑤ 森田 実, 江 鐘偉, 渡辺哲陽, 鈴木倫保, 加藤祥一, センサ機能を有する血栓溶解用マイクロ攪拌器に関する基礎研究, 日本機械学会論文集(C編), 74巻, 743号, p1798-1803, 2008,有
- ⑥ 森田 実, 血栓溶解用攪拌器開発に関する基礎研究, ライフサポート学会, Vol.20, No.2, p83, 2008,有
[学会発表] (計9件)
- ① 松井優介, 森田実, 江鐘偉, 血栓溶解のためのマイクロ攪拌器の開発とその攪拌効果の実験検証, 日本機械学会中国四国支部第48期総会・講演会講演論文集, No.105-1, p293-294, 2010,有, 3月6日広島工業大学
- ② 太田達也, 河津孝昭, 森田実, 吉本誠, 江鐘偉, 超音波プローブを用いた外部刺激によるリポソームの変化に関する研究, 日本機械学会中国四国学生会第40回学生員卒業研究発表講演会講演前刷集, Vol.40, p236, 2010,有, 3月5日広島工業大学
- ③ 山本一範, 森田実, 江鐘偉, 血栓溶解用マイクロカンチレバーの解析, 日本機械学会中国四国学生会第40回学生員卒業研究発表講演会講演前刷集, Vol.40, p185, 2010,有, 3月5日広島工業大学
- ④ 柴崎健太, 森田実, 江鐘偉, 超音波プローブ特性解析と血栓溶解への影響, 日本機械学会中国四国学生会第40回学生員卒業研究発表講演会講演前刷集, Vol.40, p130, 2010,有, 3月5日広島工業大学
- ⑤ 森田 実, 江 鐘偉, 血栓溶解用攪拌カテーテルの設計に関する研究, 日本機械学会 2009年度年次大会講演論文集, Vol.7, p291-292, 2009,有, 9月13~16日岩手大学
- ⑥ 内海 聡, 森田 実, Mohammad Ajoodanian, 江 鐘偉, 血栓溶解用マイクロ攪拌器の振動解析に関する研究, 日

本機械学会中国四国学生会第39回学生員卒業研究発表講演会講演前刷集, Vol.39, p141, 2009,有, 3月5日山口大学

- ⑦ 河津孝昭, 吉田 誠, 吉本 誠, 森田 実, 江 鐘偉, 電子顕微鏡を用いた外部刺激によるリポソームの変化に関する考察, 日本機械学会中国四国学生会第39回学生員卒業研究発表講演会講演前刷集, Vol.39, p138, 2009,有, 3月5日山口大学
- ⑧ 森田 実, 江 鐘偉, 松井優介, 加藤祥一, 鈴木倫保, 血栓溶解用攪拌器開発に関する基礎研究, 第6回生活支援工学系学会連合大会講演予稿集, Vol.6, p121, 2008,有, 9月17~19日山口大学
- ⑨ 森田 実, 江 鐘偉, 千々松直記, 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, Vol.5, p75-76, 2008,有, 8月3~7日横浜国立大学

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○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

・森田 実 (MORITA MINORU)
山口大学大学院・理工学研究科・助教
研究者番号: 80510685

(2) 研究分担者

無し

(3) 連携研究者

無し

(4) 研究協力者

・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

・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

・加藤祥一 (KATO SHOICHI)
山口大学・医学部付属病院・講師
研究者番号: 00204470

・白尾敏之 (SHIRAO SATOSHI)
山口大学・医学部付属病院・医員
研究者番号: 70448281

・陳 国明 (CHIN GUO-MING)
山口大学大学院・理工学研究科・学生

・松井優介 (MATSUI YUSUKE)
山口大学大学院・理工学研究科・学生

・内海 聡 (UTSUMI SATOSHI)
山口大学大学院・理工学研究科・学生