

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 9 月 9 日現在

機関番号：82601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03849

研究課題名（和文）石灰化病変拡張時に冠動脈血管に生じる三次元ひずみ分布の実験的計測法開発の試み

研究課題名（英文）Development of an experimental method for measuring three-dimensional strain distribution in calcified coronary artery model during balloon expansion

研究代表者

坪子 侑佑（Tsuboko, Yusuke）

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：40809399

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：血管内治療における治療機器と病変血管との力学的相互作用の可視化を目的として、ひずみ計測用透明病変モデル開発技術、断層粒子画像流速計測（Tomographic-PIV）撮影技術を統合した評価技術系を構築し、冠動脈石灰化病変拡張用バルーンをはじめとした、各種血管内治療機器への応用の検討を行った。冠動脈用バルーンでの病変モデルの拡張実験を試行し、石灰化病変モデルに生じた三次元ひずみ分布を描画することができた。局所的な応力集中が予想された石灰化狭窄部に最大ひずみが生じ、狭窄部周辺の血管モデル内膜側により大きなひずみが分布するという結果が得られ、血管内治療デバイスの設計と使用に資する知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有限要素解析等の従来法において、物性や分布の不均一な複合材料の破壊を伴う大変形を高精度に解析することは困難であった。本研究では、断層粒子画像流速計測法を用いた新規ひずみ分布計測手法と、内部に粒子を添加した石灰化部を備えた透明細径血管モデルを作製し、カッティングバルーン等拡張時のモデルひずみ分布を粒子追跡により高精度に計測する実験系を構築できた。

今後、冠動脈を想定した数mm径の血管に起こる微小変形からひずみを可視化する実験手法の開発を進め、提案手法の展開により石灰化破壊の治療効果や、血管損傷のリスクを詳細に分析し、適正な治療選択や手技のための定量的説明を臨床現場に提供することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In order to visualize the mechanical interaction between the treatment device and the diseased vessel in endovascular treatment, we developed an evaluation system that integrates a transparent lesion model for strain measurement and tomographic-PIV imaging technology and examined its application to various endovascular treatment devices, including a balloon device for expanding a calcified coronary artery lesion. Our experimental expansion of a lesion model using a coronary balloon has not only allowed us to draw a three-dimensional strain distribution in a coronary calcified lesion model but also provided practical insights. We observed that the maximum strain occurred at the calcified stenosis, where a local stress concentration was expected, and a larger strain was distributed on the intimal side of the vessel model around the stenosis. These findings have direct implications for the design and use of endovascular treatment devices.

研究分野：医療技術評価学

キーワード：断層粒子画像流速計測法 ひずみ分布計測 血管内治療 冠動脈石灰化病変 生体組織モデリング 医療機器

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血中カルシウムが血管内に沈着する石灰化等に起因する冠動脈疾患においては、年間約 27 万名もの患者が治療適応となる。これら冠動脈疾患に対する代表的治療法はバルーンによる血管形成術や冠動脈ステントの留置があげられ本邦においても広く行われている。上記の心筋梗塞のような虚血性心疾患治療において、高度石灰化を伴う病変においては、ステント留置の前段階としてバルーン等での石灰化の破壊が行われる。

臨床での石灰化病変破壊可否の閾値は中央値 450 μm 程度とされており[1]、血管内腔における石灰化の厚みおよび周方向の分布形態によって破壊の難易度が大きく変わる。よって、治療に使用するデバイスの選択が重要になるが、その判断基準は明確になっておらず、現状臨床においては、医師の経験にのみ基づき治療選択が決定されており、適切な治療法決定における定量的指標が存在しないことが課題であった。

また、近年では、石灰化に亀裂を生じさせ破壊してステントによる病変拡張をしやすくする、バルーン周囲に数枚のブレードを備えたカッピングバルーン等の開発が進められているが、ヒトの石灰化の分布や厚みは一樣ではなく、市販前の有効性・安全性評価における臨床評価が困難な現状にあった。

2. 研究の目的

上記課題の解決のため、本研究では、臨床において治療に難渋する石灰化の分布・物性を高度に模擬する新たな石灰化モデルを開発し、これまで申請者らが開発してきたモデル血管に生じる三次元ひずみ分布計測系を発展させることで、冠動脈ステントやカッピングバルーン等の細径治療機器評価に適応可能な新たな拡張性能試験法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

3.1. 蛍光粒子を添加した弾性管モデルでの三次元ひずみ分布の計測系構築

本研究で開発しようとする三次元ひずみ計測技術においては、断層粒子画像計測法 (Tomographic-PIV) を用いるため、計測対象にはトレーサ粒子を添加し、Nd-YAG レーザ照射下においてその粒子変形量を計測する。ひずみ分布計測の基礎方法論構築における適切な計測条件を検討するため、冠動脈相当の直径となる直径 3 mm のシリコン製弾性血管モデルを作製した。生体大動脈の最大弾性率を模擬するようシリコン剤の主剤と硬化剤の配合比を設定し、シリコンの調製時に粒径 13 μm 、比重 1,100 kg/m^3 の蛍光粒子 (Fluostar、EBM 社) を添加し、真空攪拌後に回転成型することで、均一にトレーサ粒子が分布した透明弾性血管モデルを開発した。

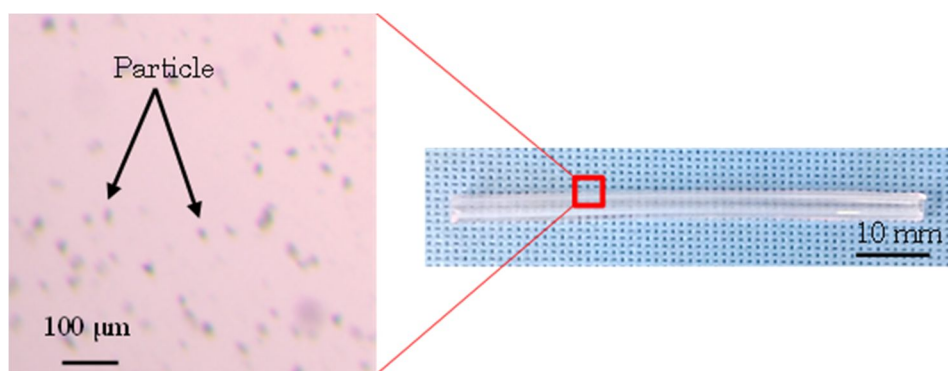


図1 蛍光粒子を添加したシリコン製血管モデル

3.2. 蛍光粒子を添加した弾性血管モデルへの内圧負荷時のひずみ分布計測

次に、開発した粒子添加血管モデルを内部に組み込み屈折率調節のため内部をグリセリン水溶液で満たすことが可能なアクリルチャンバを作製し、複数台のカメラでモデルを挟み込み撮像可能な計測系を構築した (図 2)。チャンバを貫通するように粒子添加血管モデルは接続されており、モデル内外を屈折率を調整したグリセリン水溶液で満たすことにより、カメラのレンズからレーザが照射される撮像断面までの光路長が一定となるよう設定した。

構築した計測系を用いて、弾性血管モデルの拡張試験を実施した。内圧負荷にはシリンジポンプを用いることとして、送液速度は 1.5 ml/min 、目標輸液量は 500 μl に設定し、圧力トランスデューサを用いて内圧が 20 mmHg から増加する際のひずみを算出した。流体解析ソフトウェア (DaVis 10.0、LaVision GmbH) を用いてレーザ照射および 2 台のカメラの撮像タイミングを同期制御し、モデル内部の粒子移動動画像を取得し、粒子の移動速度分布に基づき Mises 相当ひずみを算出した。速度分布算出の評価方法としては画像相関値を用いた。

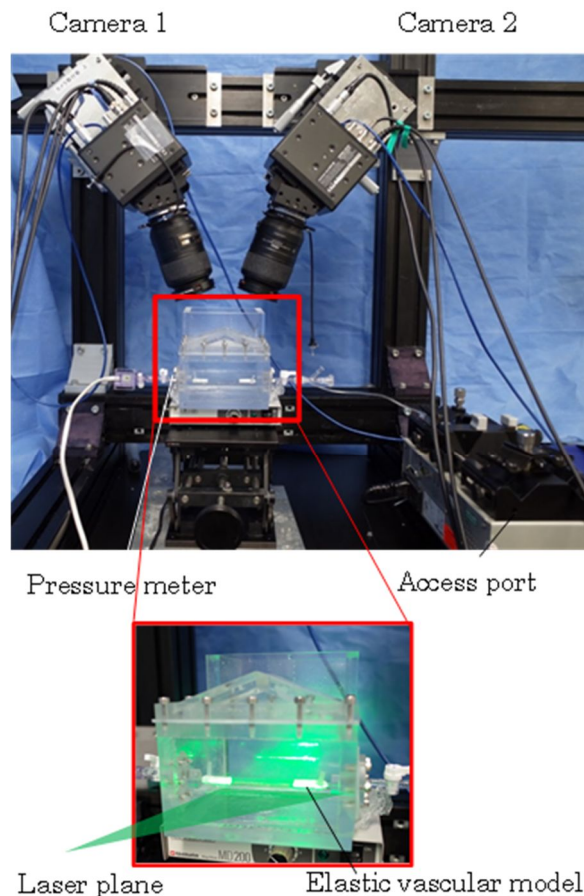


図2 構築したひずみ計測系

3.3. Tomographic-PIV 計測が可能な冠動脈石灰化モデルの開発

Tomographic-PIV 実施時にレーザが透過できる透明性を有し、ヒト病変の力学特性を模擬する石灰化モデルの作製方法について検討した。ヒト石灰化病変のモデル化に際して、要求仕様を、(1) PIV 実施においてレーザが透過できる透明性を有し、蛍光粒子を添加できること、(2) 石灰化病変と同様に脆性破壊特性を有すること、(3) 圧縮強度がヒト石灰化の文献値と同等であることとし、これらを満たす材料として常温で液体の透明ポリウレタン原料 (SG-7101、sid) を採用した。使用したポリウレタンは通常 70°C で 15 分加熱したのち室温 24 時間で安定させるが、この方法で作製したポリウレタンは熱硬化反応が進行しており、圧縮試験において脆性破壊特性を示さず、ヒト石灰化の文献値 (62 ± 27 MPa) と比較して圧縮強度が高値をとることが予備試験において判明した。ポリウレタンは熱硬化材料であり不可逆的に反応が進行する。よって、熱硬化反応の抑制・中断を目的として、加熱処理の低温化および時間短縮、そしてポリウレタンのガラス転移温度 T_g : -20°C に対して十分に低温である液化窒素での冷却処理工程の追加を検討した。加熱・冷却条件の検討から、加熱後に 20°C インキュベータ内で 10 分静置したのち液化窒素に浸して急速冷却し、その後 -20°C の冷凍庫内に 24 時間静置、最後に常温で 24 時間静置することで、均質な複数の試験片を再現性よく作製可能となった。

3.3. 蛍光粒子添加石灰化モデルの圧縮試験

硬化に成功した石灰化モデルの力学特性取得のため、圧縮試験を行った。石灰化試験片は JIS A 1108 に基づき直径と長さを 1:2 とし、成型した石灰化試験片を旋盤で端面加工して直径 2.4 mm、長さ 4.8 mm の円柱形状とした (図 3)。精密万能試験機 (AGX-V、島津製作所) の初期荷重は 0.1 N とし、圧縮速度 1 mm/min、最大圧縮変位 4 mm とした。図 4 のごとく、直径 10 mm の圧盤の中心部に試験片を設置して計 6 試験片に対して試験を実施し、圧縮の様子をマイクロスコープ (VHX-900, Keyence) で解像度 1600×1080 pixel、15 fps で撮影した。

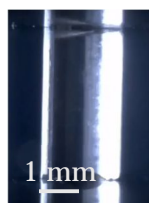


図3 作製した透明石灰化モデル試験片

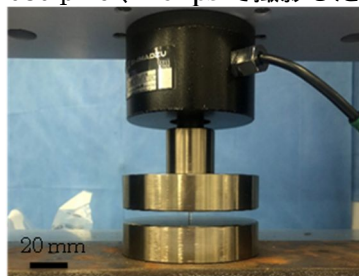


図4 透明石灰化モデル試験片の圧縮試験系外観

4. 研究成果

4.1. 弾性血管モデルへの内圧負荷時のひずみ分布

単純弾性管への内圧負荷により生じるひずみ分布を計測するため、断層粒子画像流速計測法を用いた手法で粒子移動量分布を取得し、ひずみ分布として算出した。Mises 相当ひずみおよび、各成分のひずみに関して断層粒子画像速度測定法を用いた三次元ひずみ分布計測手法で求めたひずみを表 1 (左) に、また、本研究で開発したひずみ計測手法の妥当性確認のため、弾性管と同等の物性値、内圧負荷条件で有限要素解析を行った結果を表 1 (右) に示す。

Mises 相当ひずみに関しては有限要素解析で求めた結果と同等の結果が得られていることが確認された。一方 y 軸方向のひずみに関しては、有限要素解析結果と異なる分布が確認された。特にチューブの内側部分には断層粒子画像速度測定法を用いた三次元ひずみ分布計測手法で求めたひずみのみに引張方向のひずみ(正のひずみ)が存在していることが判明した。原因として、モデル弾性管の変形に伴ってレーザ面外部に存在した粒子が映り込んでしまったことが考えられるが、今後、カメラの被写界深度設定を含む光学系の改善により解決し、十分な精度を有するひずみ分布計測系の構築が可能であると考えられる。

表 1 構築した試験系において得られたひずみ分布と有限要素解析結果の比較

	Strain distribution in the circular tube model obtained by experiment	Strain distribution in the circular tube model derived from finite element analysis
Equivalent strain		
Nominal strain ϵ_y		

4.2. 蛍光粒子を添加した透明石灰化モデルの圧縮試験結果

次に、新たに開発した蛍光粒子を添加した透明ポリウレタン製石灰化モデルの圧縮試験の結果を以下にまとめる。図 5 に示す圧縮試験時の連続画像から、試験片が圧縮に対して塑性変形をほぼ伴わずに破壊する様子が得られた。また、取得した応力・ひずみ線図(図 4)から、6 試験片のうち 4 試験片において脆性破壊特性を示した。試験片の圧縮強度は 65.1 ± 8.2 MPa であり、ヒト石灰化の圧縮強度を模擬し、脆性破壊特性を有する石灰化モデルが開発できた。

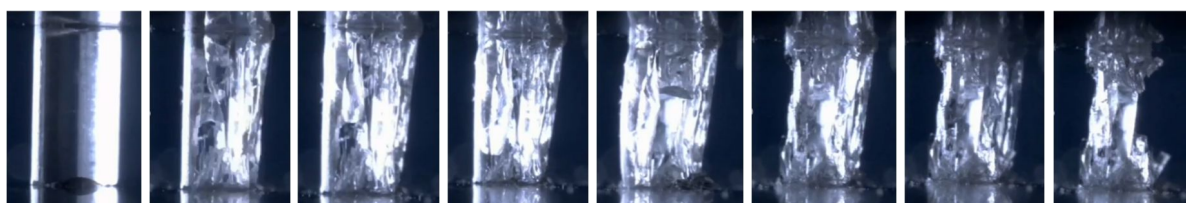


図 5 圧縮試験より取得した 1 秒ごとの透明石灰化モデル試験片の破壊の様子

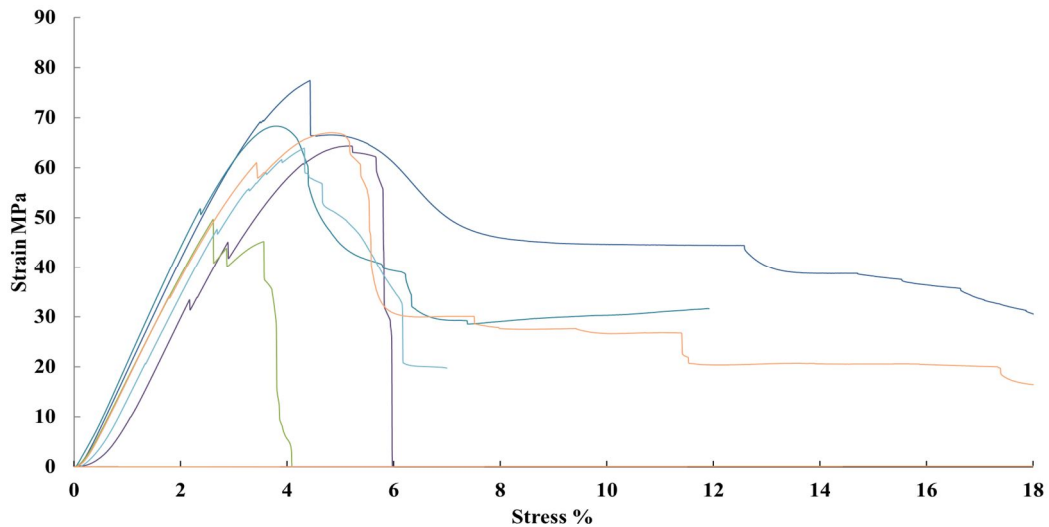


図6 6試験片の圧縮試験より得られた応力-ひずみ線図

4.3. まとめ

血管内治療における治療機器と病変血管との力学的相互作用の可視化を目的として、ひずみ計測用透明病変モデル開発技術、断層粒子画像流速計測 (Tomographic-PIV) 撮影技術を統合した評価技術系を構築し、冠動脈石灰化病変拡張用バルーンをはじめとした、各種血管内治療機器への応用の検討を行った。

材料に可視レーザを透過させ、材料内部に添加した蛍光トレーサ粒子の挙動を捉えるという本技術でのひずみ計測の特徴から、対象材料はトレーサの添加が可能かつ光透過を有する必要がある。この条件を達成する材料として、血管モデルを透明シリコンゴム、石灰化病変モデルとして熱硬化性ポリウレタン樹脂を採用したことで病変の拡張・破壊特性を模擬し、内部のひずみ分布を断層計測することに成功した。目的とする病変や生体組織の模擬に応じた弾性特性や変形、あるいは破壊特性に応じた材料選択が可能となるよう、材料の検討を今後も行っていく。

また、解析アルゴリズムの改良や、設計の異なる病変モデルや機器の組み合わせでの治療効果の可視化を継続して行い、バルーン、ステント、ステントグラフト、経カテーテル大動脈弁等の血管内治療機器への技術展開も検討しつつ、高精度に変形特性やひずみ分布を取得できる生体外評価技術としての確立を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 坪子侑佑
2. 発表標題 流れの可視化技術による血管内治療機器の非臨床試験法開発
3. 学会等名 脳神経血管内治療に関する医工学連携研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 矢作和之、坪子侑佑、岩崎清隆
2. 発表標題 非臨床実験モデルを用いた補助循環治療の検討と臨床への応用
3. 学会等名 第50回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坪子侑佑、岩崎清隆
2. 発表標題 非臨床評価技術による人工心臓の開発促進
3. 学会等名 第50回人工心臓と補助循環懇話会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 許雪童、坪子侑佑、伊佐地康佑、倉本慧、岩崎清隆
2. 発表標題 血管内補助循環デバイスの治療効果を可視化する粒子画像流速計測評価系の開発
3. 学会等名 第50回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田淳平、矢作和之、坪子侑佑、岩崎清隆
2. 発表標題 拍動循環シミュレータを用いたカテーテル軸流ポンプIMPELLA による心機能補助性能評価に関する研究
3. 学会等名 第50回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坪子侑佑
2. 発表標題 大動脈解離モデルにおける偽腔内の血流と血管壁への負荷
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢作和之、坪子侑佑、岩崎清隆
2. 発表標題 ImpellaとVA-ECMO併用時の血行動態
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坪子侑佑、伊佐地康佑、許雪童、四方田直輝、岩崎清隆
2. 発表標題 断層粒子画像流速計測法を用いた大動脈解離モデルにおける解離進展の力学的機序解明に関する基礎検討
3. 学会等名 第59回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池原大烈、坪子侑佑、新浪博士、岩崎清隆
2. 発表標題 冠動脈バイパス術におけるグラフト吻合部と狭窄部の位置関係の粒子画像流速計測法による血行力学的解析
3. 学会等名 第59回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Tsuboko, Yoshihiro Okamoto, Makoto Ohta
2. 発表標題 Development of a Novel Arterial Lesion Vessel Model for Pulsatile Cerebrovascular Circulatory Simulation
3. 学会等名 18th International Conference on Flow Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊佐地康佑、坪子侑佑、四方田直輝、岩崎清隆
2. 発表標題 拍動循環下でフラップが可動する新たな大動脈解離モデルの開発および偽腔内血流との関係の検討
3. 学会等名 LIFE 2020-2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坪子侑佑、許雪童、伊佐地康佑、岩崎清隆
2. 発表標題 断層粒子画像流速計測法による冠動脈血管モデルの三次元ひずみ定量計測法の開発
3. 学会等名 日本機械学会2021年度年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池原大烈、坪子侑佑、新浪博士、岩崎清隆
2. 発表標題 粒子画像流速計測法による冠動脈バイパス術後の左冠動脈前下行枝内流れの評価可能な実験系の構築
3. 学会等名 第26回日本Advanced Heart & Vascular Surgery/OPCAB研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 許雪童、藍龍之介、前原瑠海、坪子侑佑、岩崎清隆
2. 発表標題 拍動循環装置を用いた経カテーテル弁の弁葉とステントフレーム間の流れの可視化
3. 学会等名 日本機械学会 第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap https://researchmap.jp/y_tsuboko
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩崎 清隆 (Iwasaki Kiyotaka) (20339691)	早稲田大学・理工学術院・教授 (32689)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	八木 高伸 (Yagi Takanobu) (00468852)	早稲田大学・理工学術院・主任研究員（研究院准教授） (32689)	
研究分担者	挽地 裕 (Hikichi Yutaka) (90380774)	地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館（総合臨床研究所）・総合臨床研究所・医師・医療系職員 (87207)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関