

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 3月31日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23650270

研究課題名（和文） ステンツ再狭窄形成のバイオメカニクス

研究課題名（英文） Biomechanics of restenosis formation with stent

研究代表者

谷下 一夫 (TANISHITA KAZUO)

慶應義塾大学・理工学部・名誉教授

研究者番号：10101776

研究成果の概要（和文）：

ステント再狭窄の原因は、ステントによる血管壁の障害および血管壁の壁面せん断応力による内膜新生が考えられる。これらの力学的因子が相互に関連する再狭窄形成のプロセスを明らかにした。臨床現場で使用されている冠状動脈と脳血管のステントを対象に、力学的解析を行った。その結果、再狭窄は、ステント拡張によってストラット付近での応力集中と低せん断応力領域形成と関連があることが見いだされた。臨床現場で使われる数値解析の手法として、ボクセル法に関しても検討を行った。

研究成果の概要（英文）：

The causes of restenosis may include the destruction of vessel wall by applying the excessive load and intimal thickening induced by shear stress of blood flow. This study focused on the mechanical analysis to reveal the role of mechanical factors causing the restenosis. As a result, we found out that the stress concentration and low wall shear stress appeared near the strut of stent, causing the advancement of restenosis. We also discussed the desirable numerical analysis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：バイオメカニクス

1. 研究開始当初の背景

近年、冠状動脈の狭窄部位にステントを留置して、動脈の開通性確保するという低侵襲な治療法である血管内治療が可能となり、患者に対する負担の劇的な軽減のため、広く行われるようになった。ところが、ステント留置後、半年以内に約30%の割合で再狭窄が生じる。再狭窄は、血管を構成する平滑筋細胞の増殖による内膜過生成が原因であると考えられ、細胞増殖を回避する薬剤をステントに塗布した薬剤溶出ステントでは、再狭窄率は8%にまで減少したが、ステントにおける血栓形成のため急激に血管が閉塞する事が問題になっており、再狭窄の抜本的な改善が求められている。そこで、本研究では、再狭窄の原因となる内膜過形成には、バイオメカニカルな要因が深く関わっている観点に注目し、再狭窄形成のバイオメカニカルなプロセスを明らかにすることにより、再狭窄形成を回避するステントの実現を目的とする。

2. 研究の目的

動脈硬化による冠状動脈の狭窄をステントにより拡大して、血流を改善する血管内治療が広く行われているが、半年以内に再狭窄が生じるので、再狭窄の回避が必須となっている。本研究では、再狭窄が内膜の過形成に原因があるので、再狭窄にはバイオメカニカルな要因が深く関わっていると考え、再狭窄のバイオメカニカルなプロセスを明らかにすることにより、再狭窄を回避するステントの実現を目指す。研究代表者のこれまでの研究では、血管壁面での血流によるせん断応力低下に加えて、血管壁内での応力集中が、再狭窄と深く関わる可能性が明らかになっており、ステントのストラットの突出による壁内の応力集中の回避も必須の要件である。そのようなバイオメカニカルな要因を考慮し

たステントデザイン及び留置方法の実現が目的である。

さらに力学解析の対象とするステントは、冠状動脈留置用に加えて、脳動脈留置のステントも含めた。脳動脈留置のステントは、血管損傷を回避するために、高柔軟性が要求され、今後ステント技術が広く血管内で適用されるためには、ステント機能を広く検討する必要があるためと考えた。

病変血管における血流解析を臨床現場で活用出来るようにするため、格子状のメッシュを対象とするボクセル法の適用の妥当性に関しても検討した。

3. 研究の方法

現在広く使用されている冠状動脈ステントが血管内にどのような力を与えて留置されるのかを *in vitro* リアリストイクモデルと計算機シミュレーションによって検証する。前者では、摘出された動物の冠状動脈を使用してステント拡張の実験を行い、血管壁の変形や歪みを測定し、計算機シミュレーションと連携して、応力集中と血管壁面での血流によるせん断応力分布を求め、再狭窄に関わるバイオメカニカルな要因を明らかにする。これらの知見を踏まえて、再狭窄を回避するステントデザインを検討して、血管壁面でのせん断応力低下と血管壁内の応力集中の回避を実現できるデザインパラメータを明らかにし、ステントの試作を行い、最終的には動物体内での *in vivo* 実験を行い、再狭窄回避を実現するステントデザインを提言する。

病変血管における血流解析を臨床現場で活用出来るようにするため、格子状のメッシュを対象とするボクセル法が適用可能と予想されるので、実際にボクセル法を適用して、

解析を行い、従来型である方法（例えば Fluent）との比較を行い、ボクセル法の妥当性に関しても検討した。

4. 研究成果

冠状動脈の狭窄をステントにより拡大して、血流を改善する血管内治療が広く行われているが、半年以内に再狭窄が生じるので、再狭窄の回避が必須となっている。本研究では、再狭窄のバイオメカニカルなプロセスを明らかにすることにより、再狭窄を回避するステントの実現を目指す。再狭窄の原因として、ステント拡張時にステントによる血管壁の応力負荷による血管壁の障害および血管壁の壁面せん断応力が誘発する内膜新生が考えられる。本研究では、これらの力学的因子が相互に関係して再狭窄が生じると考え、両者の影響を統合的に捉えて再狭窄の力学的な原因を明らかにすることが目的である。再狭窄との関連を効果的に調べるために、臨床現場で使用されて臨床成績が明らかになっているステントに着目して、それらの形状や材料の性質を考慮して、血管内の応力分布と血流によるせん断応力の分布を定量的に評価し、ステントデザインと再狭窄との関連について検討を行った。まず有限要素法を用いて、血管内のステントの拡張を解析し、ステント拡張時の血管壁の変形と応力分布を調べた。次に数値流体力学を用いて、有限要素法で調べた血管形状の流れを解析し、壁面せん断応力の分布を調べた。解析の対象としたステントは、臨床現場で使用されている4種類のステントモデルを採用した。その結果、ステント拡張によってストラット付近では、応力集中と低せん断応力領域が見いだされた。再狭窄はステントストラット付近において低せん断応力による内膜増殖と損傷部における血小板の付着によって再狭窄の初期

段階が生じ、数ヶ月して半径方向の応力による平滑筋細胞の増殖、収縮性リモデリングの影響によって後期の再狭窄が生じる可能性がある。これらの再狭窄と関連する因子はステントデザインによって大きく影響を受けることから、再狭窄を軽減するステントデザインが考えられる。

ボクセル法を適用して、血管内流れの数値計算を行った。従来信頼性が高いとされるフルーメント法との比較を行ったところ、血管壁の壁面せん断応力の算出に問題があることがわかった。リアリステイクな形状を格子状に切り込む事により、壁面形状を再現する精度が低下して、壁面せん断応力の算出に不確かさが生じる。リアリステイクな形状をボクセル法でどのように表現できるかが、今後の課題である。特に病変発生や成長は、壁面せん断応力が重要と考えられ、ボクセル法のさらなる検討が必要である。

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2件）

- (1) Y. Shobayashi, K. Tanishita, Load-dispersing Design with Twined-spring Geometry of a Distensible Intracranial Stent for Cerebral Sneurysms, Journal of Biorheology 査読有 vol. 26, 2013, pp29-37.
- (2) Y. Shobayashi, K. Tanishita, Intra Intra-aneurysmal hemodynamic alterations by a self-expandable intracranial stent and flow diversion Stent, J Neurointervent Surg, 査読有 vol. 0, 2012, pp1-5.

[学会発表] (計 6 件)

- ① 筒井ひろみ、谷下一夫、ボクセル法を用いた脳動脈瘤内血行動態解析の妥当性検証, 第25回バイオエンジニアリング講演会、2013年01月09日～2013年01月11日、筑波
- ② Tanishita, K., Effect of wall shear stress on the arterial wall structure and enzyme expression in the induced cerebral aneurysm with rabbits, IUTAM Symposium, 2012年06月05日～2012年06月10日 Russia, Izhevsk
- ③ 谷下一夫、マクロからミクロに至る血流バイオメカニクスの意義, 放射線医学総合研究所セミナー(招待講演)千葉、2012年4月16日
- ④ 竹中傑、谷下一夫、ステント留置による脳動脈瘤内の血液流速変化、第20回日本コンピュータ外科学会大会、横浜、2011年11月22日～24日
- ⑤ 正林康宏、谷下一夫、“高柔軟性脳血管ステントによる血管壁への応力負荷の軽減”, 第34回日本バイオレオロジー学会年会 大阪、2011年6月3日～4日
- ⑥ 奥田聡、正林康宏、立嶋智、谷下一夫、ステント留置による血管壁への応答と再狭窄のメカニズム、第34回日本バイオレオロジー学会年会、大阪、2011年6月3日～4日

[図書] (計 1 件)

谷下一夫、生物流体力学、朝倉書店、2012年

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷下一夫 (TANISHITA KAZUO)
慶應義塾大学・理工学部・名誉教授
研究者番号：10101776

(2) 研究分担者 なし
()

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし
()

研究者番号：