

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 19 日現在

機関番号：13903

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650256

研究課題名(和文)非侵襲的に得られる臨床データを用いた大動脈瘤の個別破裂リスク推定

研究課題名(英文)Rupture risk estimation of individual aortic aneurysms based on data collected in in vivo mechanical condition

研究代表者

杉田 修啓 (Sugita, Shukei)

名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20532104

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：血管壁の強さと関連する硬さ降伏パラメータについて、その関連メカニズムの解明、および生体内と類似環境における両者の関連性を調べた。その結果、硬さ降伏パラメータは、壁内コラーゲン線維の方向がほぼ一致した時の応力ことを示す結果が得られ、より低い応力でコラーゲン線維がまっすぐに伸びて力が負荷され始めれば破裂時応力(強さ)が小さくなるメカニズムが考えられた。またラットの大動脈瘤モデル群と正常群の内圧外径試験により、生理圧範囲でも血管壁の強さと硬さ降伏パラメータに関連が見られ、硬さから強さを予測できる可能性が高まった。

研究成果の概要(英文)：In previous studies, stiffness of aneurysms reached a plateau at a stress (called yielding parameter) and this stress correlated significantly with rupture stress of aneurysms. However, the pressure range and the mechanical condition in this result was different from them in vivo. In this study, pressure-diameter test to mimic the mechanical condition in vivo was performed to rat aortic aneurysms, and significant correlation was found between yielding parameter and rupture stress even in physiological pressure. Moreover, to elucidate the mechanism of its significant correlation, degree of collagen fiber alignment in the aorta was investigated. The result indicated that yielding parameter was the stress when all of collagen fibers become straight. This may indicate that most collagen fibers are stretched and loaded at smaller stress, resulting in a smaller rupture stress.

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：破裂予測 大動脈瘤

1. 研究開始当初の背景

大動脈瘤は、破裂時致死率が高い上、年々死者が増加している。現状では、瘤径が大きい程破裂しやすいとされている。これは瘤径が大きいほど血管壁に負荷される応力 (= 単位面積当たりの力) が大きくなるためである。しかし、実際には瘤径が小さくても破裂する場合も報告されている (Cambria RA et al, Am J Surg, 1995)。この場合、瘤径は大きくないために負荷応力が大きいとは言えず、血管壁自体が脆弱化している可能性が考えられる。従って、血管壁の強さを予測して負荷される応力との大小関係から破裂しやすい瘤を特定するような、より精度の高い予測方法が必要と考えられる。

これまでに我々は、独自に開発した圧力負荷破裂装置 (Ohashi, Sugita et al, JSME Int J Ser C, 2003) を用い、手術時に摘出された大動脈瘤試料の破裂試験を行ってきた (Sugita et al, Cardiovasc Eng Technol, 2011)。通常、血管壁は加圧による負荷増加に伴い徐々に硬くなることが知られており、我々の試験でも正常な胸大動脈や脆弱化していない大動脈瘤ではこの傾向が見られた。しかし、脆弱化した大動脈瘤試料では比較的低下で血管壁の硬さが増加しなくなり、一定値に達する結果が得られた。さらに、どれだけ早く硬さが一定に達するかを示す硬さ降伏パラメータは、壁の破断応力や生体内に換算した破裂圧力との相関係数が有意だった。つまり、加圧に伴って血管壁の硬さが早く一定値に達するほど、血管壁が弱いことになる。この硬さ降伏パラメータと破裂時力学特性値の有意な相関関係を利用すれば、瘤壁の硬さ情報から瘤壁の強さが予測できる可能性がある。

2. 研究の目的

前述したように、血管壁の硬さから強さが予測できる可能性があることが示された。しかし、なぜ硬さ降伏パラメータと破裂時力学特性に関連があるのか、そのメカニズムは不明である。また、これまでは圧力0から試料が破裂するまで加圧したデータから硬さ降伏パラメータを得ているが、臨床で硬さ降伏パラメータを得るためには、最低血圧から最高血圧までの圧力変動による血管壁の硬さ変化から硬さ降伏パラメータが求められる必要がある。さらに、これまでは血管壁の一部の板状試料に圧力を負荷していたが、これは生体内の力学負荷環境とは異なっている。そこで本研究では、血管壁の硬さ変化から強さを予測する方法を実現することを目指し、まず両者が関連するメカニズムを解明するものとした。また、通常の臨床で得られるような情報から硬さ降伏パラメータが求められ、破断時情報が予測可能かどうかを検討することとした。具体的には以下を目的とした。

- 硬さ降伏パラメータと破裂時力学特性に

関連がある理由を探る

- 生体内環境に近い力学負荷試験で硬さ降伏パラメータが求められ、その値が血管壁の強さと関連があるかを調べる。
- 破裂試験のような高負荷ではなく、1心拍中の血管壁の変形と血圧変化という生理範囲の情報から、硬さ降伏パラメータが得られるかを確認する。
- 生理範囲の情報から得られた硬さ降伏パラメータと血管壁の強度に有意な相関があり、破壊予測指標となりえるかを検討する。

3. 研究の方法

(1) 硬さ降伏パラメータと破裂時力学特性が関連した理由の解明

硬さ降伏パラメータが破裂時力学特性に関連した理由を解明するため、壁内応力が硬さ降伏パラメータに達した際の血管壁内コラーゲン線維の状態を調べることとした。ブタ胸大動脈の中膜を試料とし、観察光が試料を透過するように厚さ 50 μm 程度に薄切した。この試料の細胞核を染色して変形マーカーとし、本研究室で開発した顕微鏡下单軸引張試験装置にセットした。顕微鏡に備え付けた複屈折イメージングシステムで、試料のリターダンス像と変形マーカー像を撮影した (図1)。本試験では、リターダンスが血管壁内コラーゲン線維方向の一致度を示すものとして計測することとした。画像撮影後、試料に約 5% の引張ひずみを加えた。この撮影と引張のサイクルを試料が破断するまで繰り返した。

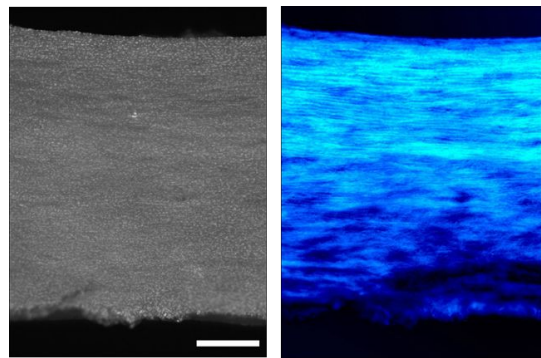


図1 ブタ胸大動脈の単軸引張試験における変形マーカー (細胞核) 像 (左) とリターダンス像 (右)。スケールバー = 0.5 mm。

(2) 生体内環境での硬さ降伏パラメータと破裂時力学特性の関係

生体内の力学環境に近い状態で血管壁の硬さを調べるためには、血管丸ごとの試料の内側に血圧を負荷する「内圧外径試験」が望ましいと考えられる。しかし、これまでに得

たヒトから摘出した大動脈瘤試料では、内圧外径試験に必要な管状・血管丸ごとの試料は得られていなかった。そこで、血管丸ごとの大動脈瘤試料を得るため、ラットの動脈瘤モデルを作製することとした。既報 (Bhamidipati et al, Surgery, 2012; Tanaka et al, J Vasc Surg, 2009) を参考にして大動脈瘤を形成させた。

形成させた大動脈瘤群および正常群ラットの動脈試料に対し内圧外径試験を行った。酸素加した Krebs-Henseleit 液中、かつ 37℃ で試験を実施した。準静的に加圧するものとし、この際の圧力と血管径を計測した。計測データのうち、80~120 mmHg の範囲での圧力と血管径から接線剛性係数 (硬さ) を求めた。得られた接線剛性係数 張力関係に、徐々に一定値に達する式をフィッティングした (図 2)。フィッティングは最小二乗法により決定し、これにより硬さ降伏パラメータ $\tau+A$ (図 2) を得た。

一方、試料破裂時の力学特性を求めるため、単軸引張試験により破断時の張力を計測した。試験は生理食塩水、室温で行った。

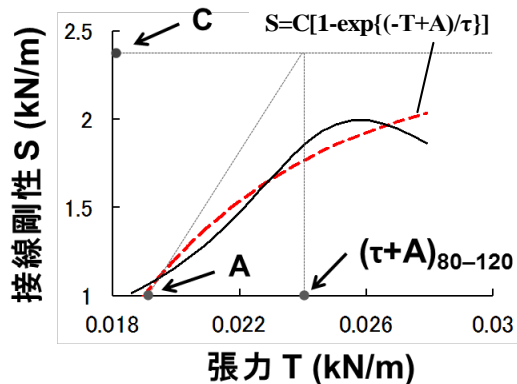


図 2 接線剛性係数 張力関係とフィッティングの例

4. 研究成果

(1) 硬さ降伏パラメータと破裂時力学特性が関連した理由の解明

応力増加に伴い試料の平均リターダンスは上昇し、ある一定値に達した。負荷が増加してもリターダンスが増加しないことから、この一定値に達した時の応力は、壁内コラーゲン線維の方向がほぼ揃った時であると考えられた。また、この時の応力は硬さ降伏パラメータと有意に相関し、また同程度の値であった。従って、硬さ降伏パラメータとは、血管壁内コラーゲン線維の方向がほぼ揃った時の応力と考えられた。コラーゲン線維の方向がほぼ揃うと、以降に壁に加わる力はこのコラーゲン線維が負担することになると考えられる。比較的低い応力で線維方向が揃うと低い応力からコラーゲン線維に力が負荷されることとなり、低い応力で破壊することが想像される。これが以前の報告 (Sugita et

al, Cardiovasc Eng Technol, 2011) において、硬さ降伏パラメータが小さい試料で破裂時応力が小さかった理由であることが推察された。

(2) 生体内環境での硬さ降伏パラメータと破裂時力学特性

形成した大動脈瘤モデルは正常な対照群に比べて引張試験による破断時の張力が小さい傾向にあった。また、組織染色を行い観察すると、実際のヒト大動脈瘤と同様に血管壁内のエラスチン成分が有意に減少しており、大動脈瘤のモデルとして妥当であると考えられた。

内圧外径試験から得られた硬さ降伏パラメータは、対照群より大動脈瘤モデル群で有意に低下した。また、最大張力と硬さ降伏パラメータをプロットすると、両者の間には有意な相関があった。

以上より、生体内の力学環境に近い状態でも、また生体内の血圧範囲で得られるデータからでも最大張力と硬さ降伏パラメータの間には有意な相関が得られることが分かった。従って、硬さ降伏パラメータの破裂予測指標としての可能性を高めることができたと考えられる。本研究により硬さ降伏パラメータが臨床からでも得られることが確認されれば、精緻な大動脈瘤の破裂予測指標として有用であると考えられる。

しかし、まだ試料数が少なくデータを積み重ねることが必要である。さらに、今回の例ではこれまでに見られていた、破裂時応力と硬さ降伏パラメータの有意な相関は得られなかった。これらの原因についても慎重に調べていく必要がある。さらに、実際の生体内環境との相違がまだ数点あることから、これらの影響も調べ、硬さ降伏パラメータが生体内環境でも得られ、実用化の道を検討することが必要であると考えられる。

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)

杉田修啓, 松本健郎, 大橋俊朗, 熊谷紀一郎, 秋元弘治, 田林暁一, 佐藤正明: 胸部大動脈瘤の拍動特性から破裂圧力が推定できるか?, 脈管学 52, 272-283, 2012

S. Sugita and T. Matsumoto: Yielding phenomena of aortic wall and intramural collagen fiber alignment: possible link to rupture mechanism of aortic aneurysms, Journal of Biomechanical Science and Engineering 8(2), 104-113, 2013

〔学会発表〕(計 3 件)

杉田修啓, 松本健郎: 引張負荷中の血管壁内コラーゲン線維の構造変化が壁の引張強さに与える影響, 日本機械学会第25回バイオエンジニアリング講演会, つくば, 2013.1.9-11. 第25回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 163-164 (1E11), 2013

S. Sugita, T. Matsumoto: Tensile strength of the aorta can be estimated from mechanical parameters which depends on degree of intramural collagen fiber alignment, ASME 2013 Summer Bioengineering Conference, Sunriver, Oregon, USA, 2013.6.26-29

松川 瞬, 杉田修啓, 長山和亮, 松本健郎: ラット腹部大動脈瘤モデルにおける力学特性と破裂特性の関係性 - 大動脈瘤破裂予測指標の探索 -, 第23回ライフサポート学会 フロンティア講演会, 東京, 2014.2.28-3.1

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉田 修啓 (SUGITA SHUKEI)
名古屋工業大学・若手研究イノベータ養成センター・助教
研究者番号: 20532104

(2) 研究分担者

松本 健郎 (MATSUMOTO TAKEO)
名古屋工業大学・おもひ領域・教授
研究者番号: 30209639

碓氷 章彦 (USUI AKIHIKO)
名古屋大学・大学院医学系研究科 心臓外科学・教授
研究者番号: 30283443

荒木 善盛 (ARAKI YOSHIMORI)
名古屋大学・医学部付属病院・病院助教
研究者番号: 70437010