

## 非臨床評価の確立による先進医療実現の加速化に関する医工学的研究

研究代表者 梅津 光生  
(理工学術院・総合機械工学科・教授)

### 1. 研究課題

国は新成長戦略の柱の一つとして「ライフイノベーションによる健康大国戦略」を掲げ、医療イノベーションを促進し、医療・介護・健康関連サービスの需要に見合った産業育成と雇用の創出を目指している。このような社会背景の中で、我々は医療機器の開発を促進するため医工学融合実験に基づく医療効果の定量化に関する研究を推進している。2008年に創設した早稲田大学・東京女子医科大学連携研究施設(TWIns)において、従来の動物や臓器、組織を用いたWETラボに対して、非臨床・動物実験代替システムをコンセプトとし血行力学、生体適合性、耐久性シミュレーション装置とその解析機器が並ぶDRYラボを構築してきた。医学領域で用いられてきた医療効果の評価手法である生物統計をベースとしたEvidenced Based Medicine(EBM)に対して、我々のアプローチをEngineering Based Medicine(Another EBM)と称して社会への普及に努めている。

モデリング・シミュレーションを駆使した医療への挑戦は、医学部のない早稲田大学において、社会のニーズに合致した早稲田らしいアプローチと言える。本研究では、医療機器・医療行為の非臨床評価技術を確立することを目指しており、当該年度には、1)ステントレス僧帽弁(NORMO弁)の構造力学解析手法の確立、2)冠動脈モデルの理想吻合形態の提案に向けた血管内腔形状のモデリングによる検討、を目的とした。

### 2. 主な研究成果

#### 2.1 ステントレス僧帽弁(NORMO弁)の構造力学解析手法の確立

我国の僧帽弁手術は半数が人工弁置換、残りは外科的トリミングによる弁形成術である。僧帽弁置換術においては、人工弁置換による左心室機能の低下、弁輪サイズの制限や長期間の抗凝固療法といった課題が残されている。このような状況を改善するために加瀬川均医師(榊原記念病院)と共に考案したのがヒト僧帽弁構造と類似した構造を有するステントレス僧帽弁(NORMO弁)である。ステントレス僧帽弁は弁尖がステントに拘束されることなく、弁膜・乳頭筋の連続性が保持されるという世界に類を見ない独創的な人工弁である。この弁は榊原記念病院と京都府立医大の心臓血管外科において、合計8例の患者への手術を施行している。いずれの症例でも逆流は劇的に減少し、弁前後の圧較差は低く維持され、現在まで良好な経過で推移している。一方で、心臓内科医によるエコー検査によれば術直後と比較すると狭窄気味であると指摘された症例もあり、手術場での手造りのため、品質にばらつきがあることが考えられる。このばらつきの要因としては、(A) NORMO弁のデザインまたはマテリアルに由来するもの、(B) 心機能のリモデリングに由来するもの、(C) 外

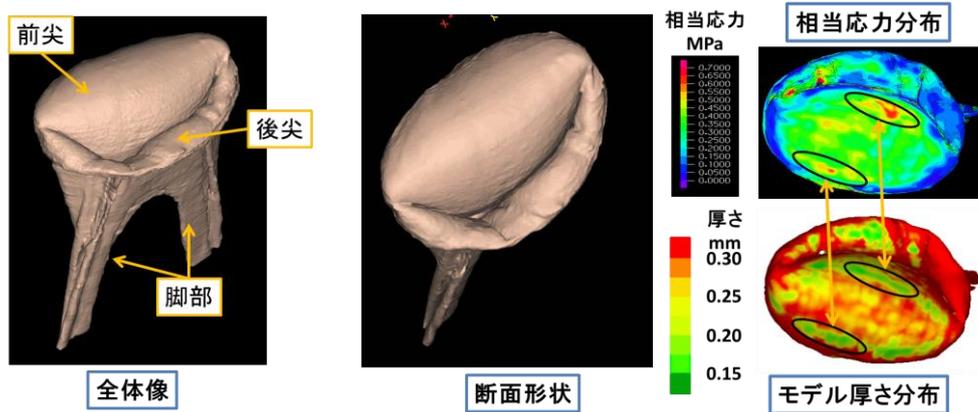


図 1 有限要素法を用いた自己心膜製ステントレス僧帽弁の応力解析(左：弁閉鎖時の実形状と厚み分布を考慮したステントレス僧帽弁の3次元モデル，右：有限要素法により解析した弁閉鎖時の応力分布と弁葉厚さの関係)，弁葉部，膜厚の薄い部分に応力が集中していることを確認。

科手技に由来するも、の3点が考えられる。本研究では(A) マテリアル由来に注目し生体材料の構造力学解析手法の確立に取り組んだ。具体的には、弁の実形状と厚みを考慮したモデルを構築し、有限要素法による応力分布の解析を行った。ウシ心膜製の NORMO 弁を空気圧にて閉鎖することにより、NORMO 弁閉鎖時のひずみ解析モデルを取得した。形状はマイクロ CT にて3次的に計測し、得られたデータを基に3次元立体構築ソフト Mimics を用いて構築した(図1(左))。モデルの前尖と後尖は分離してあり、臨床の弁に近い構造とした。実形状かつ厚み分布を考慮したモデルによる応力解析の結果(図1(右))より応力集中箇所では膜厚が0.2mm 前後まで減少し、また、膜厚の急激な変化が見られた。このことから実形状と厚みを考慮した解析手法の検討が重要であることが明らかとなった。以上の結果から、ステントレス僧帽弁の臨床応用を通じて明らかとなった課題に対する医工学評価・予測技術の体系化に向けた基礎が構築できた。

## 2.2 冠動脈モデルの理想吻合形態の提案に向けた血管内腔形状のモデリングによる検討

我々が独自に開発してきた冠動脈吻合手技訓練シミュレータを駆使して、形態学的、流体学的観点から心臓外科医への訓練の効果を定量的に検証してきた。従来、冠動脈バイパス手術における良好な血行動態の確保に向けた理想吻合形態は、心臓外科医の間では吻合部先端を膨張させる「猫の手」「コブラヘッド」の形態が良いとされている。しかし、これらの吻合形態が血行動態に与える影響を定量的に説明することは行われてこなかった。そこで本研究では、冠動脈モデルの血管内腔形状に着目し、良好な血行動態が得られる工学的な理想吻合形態を明らかにすることを目的とした。手技によって形状に差が生じる吻合部断面積、吻合部の膨らみに着目し、吻合部断面積の長軸、膨らみの開始点をパラメータとするモデリングを行った。その後、血流解析を行うことで、血行動態を吻合部前後のエネルギー損失により評価した。その結果、長軸が6mm、膨らみの開始点が吻合部後端のモデルにおいてエネルギー損失が最小値99 $\mu$ Wを示した(図2(右))。これを基準としてパラメータの変化による損失の増大の主要因を考察した。長軸4mmでは、吻合部先端から末梢において渦の発生によりエネルギー損失が19%増大し、また、長軸8mmでは、吻合部中心から先端においてせん断応力が28%増大した。また、膨らみの開始点が吻合部先端では、吻合部先端から末梢において流速変化が28%増大したことにより損失が9%増大したのに対し、膨らみの開始点がグラフト後方では、吻合部後端から中心においてせん断応力が8%増大したことにより損失が

16%増大した。従って、この工学的な理想吻合形態は、吻合部先端を膨張させる臨床的な理想吻合形態とは多少異なるため、血栓形成による内腔形状の変化など経時的な要素を加えることがモデリングを行う際に重要であることが明らかとなった。

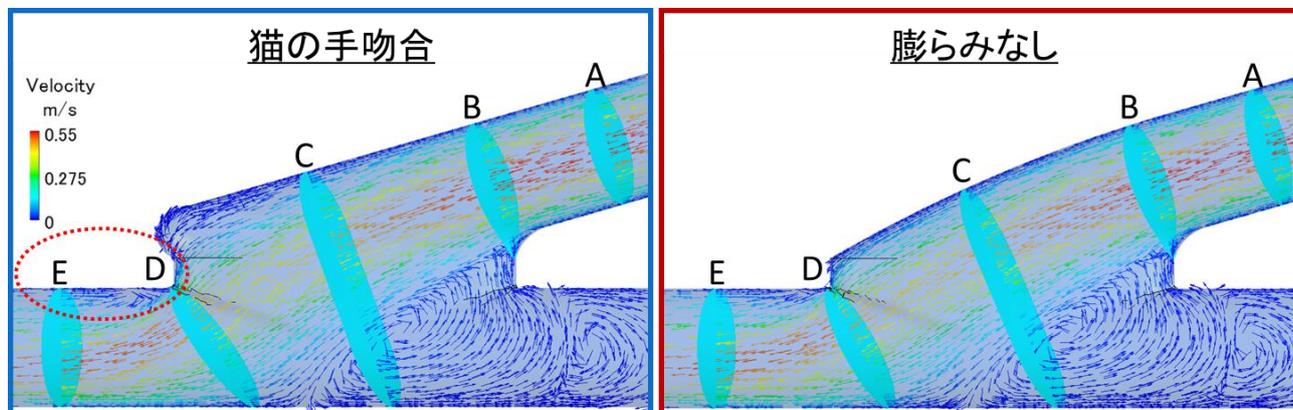


図 2 猫の手吻合におけるエネルギー損失増大要因を数値流体解析により比較評価(左：猫の手吻合モデル，右：吻合部に膨らみ形状を持たないモデル).膨らみを持たないモデルと比較して猫の手吻合モデルでは E-D 領域で 16%程度エネルギー損失の増大を確認。

### 3. 共同研究者

岩崎清隆(理工学術院・教授)  
 坂口勝久(理工研・講師)  
 銭逸(理工研・客員研究教授)  
 村山雄一(慈恵医大・教授)  
 高西淳夫(理工学術院・教授)  
 馮忠剛 (理工研・客員教授)  
 加瀬川均(総研・客員教授)  
 小坂真一(理工研・客員教授)

八木高伸(理工研・客員准教授)  
 朴栄光(理工研・講師)  
 藤本哲男(理工研・教授)  
 宗田孝之(理工学術院・教授)  
 大和雅之(東京女子医大・教授)  
 白石泰之(東北大学・准教授)  
 本村禎(理工研・招聘研究員)

### 4. 研究業績

#### 4.1 学術論文

- (論文)F.Aoki, K.Iwasaki, M.Umezu, H.Kasanuki, Awareness of Electromagnetic Interference in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices: An Analysis of Hospital Explanations and Other Factors. Regulatory Science of Medical Products(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス), 4(2), in press, 2014 (査読付)
- (論文)M Echigo, H Kasanuki, K Iwasaki, M Umezu, Application of the International Medical Alarm Standard in Clinical Practice.Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス), 45(3), in press, 2014 (査読付)

(論文)山本匡, 岩崎清隆, 新井淳, 北原茂美, 梅津光生, 冠動脈ステントの3回拡張法と臨床実践での評価, 生体医工学, in press, 2014 (査読付)

(論文)C.Konoura, T.Yagi, M.Nakamura, K.Iwasaki, Y.Qian, S.Okuda, A.Yoshitake, H.Shimizu, R.Yozu, M.Umezu, Numerical analysis of blood flow distribution in 4-and 3-branch vascular grafts, Journal of Artificial Organs, 16(2), pp.157-163, 2013 (査読有)

(論文)伊藤一彦, 五十嵐利博, 藤本哲男, 立田良太, 土居徹哉, 岡本吉弘, 田中隆, 錢逸, 岩崎清隆, Robert Shiurba, 梅津光生: ニプロ製国産型臨床用補助人工心臓ポンプのダイアフラム挙動の数値解析 第2報: 臨床におけるポンプ駆動条件の工学的検証, 医工学治療, 25(2), pp.85-91, 2013年9月

#### 4.2 総説・著書

(著書)T.Fujimoto, H.Iwamura, Y.Shiraishi, T.Yambe, K.Iwasaki, M.Umezu, A proposal for redesigning aortofemoral prosthetic Y graft for treating abdominal aortic aneurysms, Aortic Aneurysm recent advances, pp.195-211, 2013

(著書)梅津光生, 人工心臓の開発とリスクマネージメント, 医工学を知る, 株式会社アドスリー, pp.82-89, 2013年

(著書)岩崎清隆, 理工学の立場からの医工学人材育成, 医工学を知る, 株式会社アドスリー pp.30-35, 2013年

#### 4.3 招待講演

(招待講演)岩崎清隆, Dynamic Conformability and Fracture Resistance of Current SFA Stents, テルモ第54回日本脈管学会総会, 東京, 2013年10月10日

(招待講演)K.Iwasaki, Systematic surveillance of stent failure-insight from Japan, EuroPCR, Paris, 21st, May 2013

#### 4.4 受賞・表彰

(受賞)K.Iwasaki, S.Kishigami, J.Arai, T.Ohba, T.Yamamoto, Y.Hikichi, M.Umezu, Flexibility and Stent Fracture Potentials Against Cyclically Bending Coronary Artery Motion: Comparison Between 2-Link and 3-Link DESs, Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Asia Pacific, April 2013, **Best Abstract Award**

#### 4.5 特許

(特許) 岩崎清隆, 梅津光生, 保存処理時の生体組織の保持方法及び保持具、並びに保存処理された生体組織, 特許第5424147号, 2013年12月6日

(特許) 岩崎清隆, 梅津光生, 医療機器の耐久試験装置及び耐久試験方法, 米国特許第849108号, 2013年10月29日

(特許) 梅津光生, 加瀬川均, ステントレス人工僧帽弁及び人工弁葉, 特願2008-239230, 米国特許番号第8603162号, 2013年1月10日

#### 4.6 学会および社会的活動

日本・国際臓器学会会員, 日本機械学会学会会員

日本生体医工学会代議員, ライフサポート学会理事

文科省: 科研費審査委員

NEDO: 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発評価委員

厚労省:早期探索型試験整備事業プログラムオフィサーなど

## 5. 研究活動の課題と展望

理工研の産学連携研究基盤と連動して、厚生労働科学研究費(医療機器開発推進研究事業(H23-H25))のもとに循環器系DRYラボセンターを駆使した治療リスクの低減システム構築と人材育成を行ってきた。より具体的には、A)手術訓練による技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立、B)治療機器の実臨床に即した非臨床評価による適正使用法の確立、の二軸で研究を展開している。