

細血管系への治療機器留置により生じる三次元ひずみ分布の 定量計測法の開発

研究代表者 坪子 侑佑
(理工学術院総合研究所 次席研究員 (研究院講師))

1. 研究課題

低侵襲であることから近年増加している、経カテーテル大動脈弁や冠動脈ステントといった血管内治療機器では、病変血管内における機器展開時の生体血管との力学的均衡が重要となるが、そのバランスが崩れれば周辺神経の障害や血管破裂をもたらす。

本研究では、流れの可視化に用いられる粒子画像流速計測法を応用して、微小蛍光粒子を添加した透明弾性血管モデルへの機器留置時のひずみ分布を高精度に定量化する手法を開発し、血管内治療機器におけるリスク分析や適正使用に資する情報の提供を目的としている。

本稿においては、細径弾性管を撮像対象とした計測系および解析手法の基礎方法論の構築について報告する。

2. 主な研究成果

2.1 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、ヒト病変血管モデルでの前段階として、冠動脈相当の直径となる直径 3 mm のシリコン製弾性円筒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 1100 kg/m^3 の蛍光粒子 (FLUOSTAR、EBM 社) を添加し、均一にトレーサ粒子が分布した透明弾性管モデルを開発した。

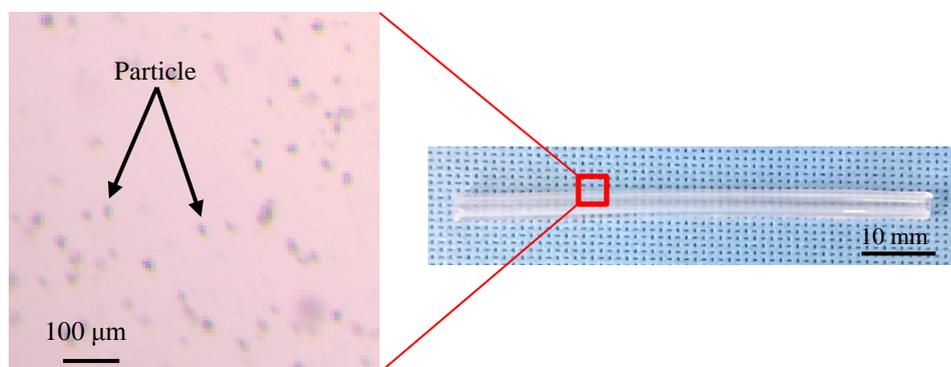


図 1 シリコン製弾性管モデル内に添加した蛍光粒子

次に、開発した弾性円筒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、2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弾性管モデルは接続されており、モデル内外を屈折率を合わせ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。モデルの内径 $\phi 3$ に対して大きい $\phi 4.2$ のコネクタに単純弾性管モデルを取り付け、グリセリン溶液でモデル内部を満たした後に両端を密閉した。片端にはシリンジポンプを接続して一定量のグリセリン水溶液を送ることでモデルの拡張を行える機構とした。

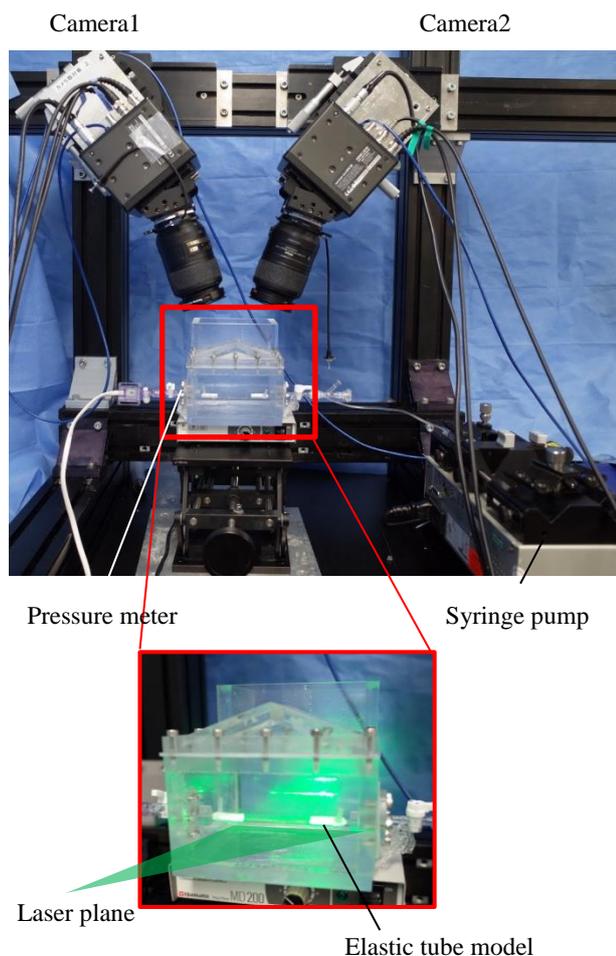


図2 構築した小径弾性管モデルにおけるひずみ計測系

2.2 弾性管モデルへの内圧負荷時のひずみ分布計測

上記 2.1 において構築した計測系を用いて、単純弾性管モデルの拡張試験を実施した。シリンジポンプの輸送スピードは 1.5 ml/min、目標輸液量は 500 μ l として、圧力トランスデューサーを用いて内圧が 20 mmHg から 500 mmHg 変化するときのひずみを算出することとした。流体解析ソフトウェア (DaVis 10.0、LaVision) 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ることとした。

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		

3. 共同研究者

岩崎 清隆 (創造理工学部 総合機械工学科 教授)

4. 研究業績

4.1 学術論文

1. Y.Tsuboko, Y.Shiraishi, A.Yamada, K.Iwasaki, M.Umezu, T.Yambe, Sophisticated Hydrodynamic Simulation of Pulmonary Circulation for the Preclinical Examination of Right Heart Circulatory Assist Device, IFMBE Proceedings, 2019; 68(3):717-720, DOI: 10.1007/978-981-10-9023-3_130

4.2 総説・著書

該当なし

4.3 招待講演

該当なし

4.4 受賞・表彰

1. 日本生体医工学会 Young Investigator's Award 優秀賞、中間菜月、服部薫、高田淳平、西村剛毅、森脇涼、川崎瑛太、長尾充展、後藤康裕、坪子侑佑、梅津光生、岩崎清隆、4D-MRI 環境下での上行大動脈の血行動態計測を実現する拍動循環シミュレータの開発、第 59 回日本生体医工学会大会、岡山、2020 年 5 月 26 日（受賞決定）
2. バリアフリースystem開発財団奨励賞、中村和磨、宿澤孝太、坪子侑佑、梅津光生、大木隆生、岩崎清隆、解離性大動脈瘤におけるステントグラフト留置前後の偽腔内流れの可視化、LIFE2019、東京、2019 年 9 月 13 日
3. 日本バイオロロジー学会奨励賞、坪子侑佑、藍龍之介、前原瑠海、許雪童、岩崎清隆、経カテーテル大動脈弁における弁葉周辺および冠動脈開口部流れの可視化のための拍動循環シミュレータ開発、第 42 回日本バイオロロジー学会年会、北九州、2019 年 6 月 2 日

4.5 学会および社会的活動

学会発表

1. 池原大烈、坪子侑佑、松原海斗、服部薫、新浪博士、岩崎清隆、左冠動脈前下行枝モデルを機械的に圧迫し心収縮に伴う冠微小循環変動を考慮した血流を創出する回路の開発、第 59 回日本生体医工学会大会、岡山、2020 年 5 月 26 日（採択済）
2. 中間菜月、服部薫、高田淳平、西村剛毅、森脇涼、川崎瑛太、長尾充展、後藤康裕、坪子侑佑、梅津光生、岩崎清隆、4D-MRI 環境下での上行大動脈の血行動態計測を実現する拍動循環シミュレータの開発、第 59 回日本生体医工学会大会、岡山、2020 年 5 月 26 日（採択済）
3. 池原大烈、坪子侑佑、松原海斗、服部薫、新浪博士、岩崎清隆、心収縮に伴う冠微小循環の変動を考慮した血流可視化のための左冠動脈前下行枝モデルの開発、第 48 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、札幌、2020 年 2 月 28 日
4. 前原瑠海、藍龍之介、坪子侑佑、梅津光生、岩崎清隆、石灰化付大動脈弁モデルを用いた経カテーテル大動脈弁の加速耐久試験装置の開発、日本機械学会第 32 回バイオエンジニアリング講演会、1E33、金沢、2019 年 12 月 20 日
5. 松原海斗、挽地裕、杉山航太、伊藤遼太、朱曉冬、坪子侑佑、松橋祐輝、梅津光生、岩崎清隆、左冠動脈主幹部分岐病変におけるステントのデザインとサイズが圧着性に及ぼす影響の実験的検討、日本機械学会第 32 回バイオエンジニアリング講演会、1E23、金沢、2019 年 12 月 20 日
6. Y. Tsuboko, R. Ai, R. Maebara, X. Xu, K. Iwasaki, Development of a Mechanical Simulator of the Systemic and Coronary Circulation for Hemodynamic Evaluation of Transcatheter Aortic Valve Replacement, ICBME2019, p.92 (ICBME1149), Singapore, 12 December, 2019
7. K. Nakamura, J. Kozaki, K. Shukuzawa, Y. Tsuboko, M. Umezu, K. Iwasaki,

Fabrication of Dissecting Aortic Aneurysm Model and Visualization of Flow in False Lumen Before and After Placing the Stent Graft, ICBME2019, Singapore, 12 December, 2019

8. K. Matsubara, Y. Hikichi, K. Sugiyama, R. Ito, X. Zhu, Y. Tsuboko, Y. Matsuhashi, M. Umezu, K. Iwasaki, Experimental Investigation of the Influence of Stent Design on Jailed Struts and Stent Malapposition Using a Left Main Coronary Artery Model, ICBME2019, Singapore, 11 December, 2019
9. M. Umezu, K. Iwasaki, Y. Matsuhashi, Y. Tsuboko, H. Kasanuki, Biomedical Engineering Education Program for Graduate Students at TWIns, Waseda University, ICBME2019, p.31 (ICBME1266), Singapore, 9 December, 2019
10. 前原瑠海、藍龍之介、坪子侑佑、梅津光生、岩崎清隆、弁葉に作用する荷重を計測可能なシステムを有する経カテーテル大動脈弁加速耐久試験装置の開発、日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2019、p.16、東京、2019年11月30日
11. 坪子侑佑、松橋祐輝、宿澤孝太、笠貫宏、岩崎清隆、腹部大動脈用ステントグラフトの不具合報告情報を用いたファンネルプロットによる可視化と詳細分析の試み、第57回日本人工臓器学会大会、S-221、大阪、2019年11月15日
12. 松橋祐輝、坪子侑佑、岩崎清隆、笠貫宏、生体吸収性スキャフォールドを対象とした日米間の不具合報告件数の比較分析、第57回日本人工臓器学会大会、S-203、大阪、2019年11月15日
13. 中村和磨、宿澤孝太、坪子侑佑、梅津光生、大木隆生、岩崎清隆、解離性大動脈瘤におけるステントグラフト留置後前後の偽腔内流れの可視化、LIFE2019 日本機会学会福祉工学シンポジウム、第35回ライフサポート学会大会、第19回日本生活支援工学会大会、東京、2019年9月13日
14. 松岡(Kearon)江美、長谷部光泉、坪子侑佑、岩崎清隆、膝窩動脈以下(Blow-the-knee: BTK)の閉塞性動脈硬化症に関する血管内治療デバイスの治療成績の評価、日本生体医工学会専門別研究会 第18回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会、p.6、埼玉、2019年8月25日
15. 藍龍之介、坪子侑佑、流石朗子、前原瑠海、松原海斗、中村和磨、梅津光生、岩崎清隆、経カテーテル大動脈弁留置後の弁の周方向相対角が異なる大動脈モデルにおけるバルサルバ洞内の血流、第58回日本生体医工学会大会、沖縄、2019年6月7日
16. 中村和磨、赤岡拓、宿澤孝太、坪子侑佑、松原海斗、藍龍之介、梅津光生、岩崎清隆、解離性大動脈瘤に対するステントグラフト留置前後の偽腔内流れの可視化、第58回日本生体医工学会大会、沖縄、2019年6月6日
17. 岩崎清隆、松橋祐輝、坪子侑佑、朱曉冬、高田淳平、笠貫宏、梅津光生、先進的医療機器の効率的開発を促進する患者を模した非臨床試験系の開発、第58回日本生体医工学会大会、沖縄、2019年6月6日
18. 梅津光生、岩崎清隆、松橋祐輝、坪子侑佑、笠貫宏、医療レギュラトリーサイエンス分野の専門人材の育成の現況、第58回日本生体医工学会大会、沖縄、2019年6月6日
19. 坪子侑佑、藍龍之介、前原瑠海、許雪童、岩崎清隆、経カテーテル大動脈弁における弁葉周辺および冠動脈開口部流れの可視化のための拍動循環シミュレータ開発、第42回日本

バイオレオロジー学会年会、p.22、福岡、2019年6月1日

20. Y. Tsuboko, Y. Matsuhashi, K. Shukuzawa, M. Umezu, K. Iwasaki, Study on an effective and efficient analysis method for adverse event reporting of medical devices, Waseda University-Macquarie University 2nd Biomedical Sciences and Technology Symposium, Sydney, May 2019
21. Y. Matsuhashi, Y. Tsuboko, K. Shukuzawa, M. Umezu, K. Iwasaki, Construction of a Framework of Benefit-Risk Assessment for Strengthening Safety Measures of Medical Devices, Waseda University-Macquarie University 2nd Biomedical Sciences and Technology Symposium, Sydney, May 2019
22. K. Matsubara, Y. Hikichi, K. Sugiyama, X. Zhu, Y. Tsuboko, Y. Matsuhashi, R. Ito, K. Iwasaki, Experimental investigation of local blood flow dynamics in the vicinity of jailed struts using a left main coronary bifurcation model, EuroPCR 2019, Paris, 3 May 2019

学会委員等および社会的活動

1. Local organizing committee, The 11th Asian Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, IFMBE Asian Pacific Working Group, 2020年5月
2. Program committee, The 11th Asian Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, IFMBE Asian Pacific Working Group, 2020年5月
3. Young Investigator's Award 選考委員、第59回日本生体医工学会大会、日本生体医工学会、2020年5月
4. プログラム委員、第29回ライフサポート学会フロンティア講演会、ライフサポート学会、2020年3月、野田
5. 国際委員会幹事、日本生体医工学会
6. 学会賞・阿部賞選奨委員会委員、日本生体医工学会
7. 評議員、日本人工臓器学会
8. Committee member, TC 150/SC 2/WG 1 (Cardiac valves), International Organization for Standardization, 2019年10月、Lund
9. Committee member, TC 150/SC 2/WG 3 (Vascular prostheses), International Organization for Standardization, 2019年10月、Lund
10. ISO/TC 150 国内委員会委員、日本医療機器テクノロジー協会 (MT Japan)
11. 協力研究員、国立医薬品食品衛生研究所
12. アドバイザー、一般財団法人高度技術社会推進協会 (TEPIA)

5. 研究活動の課題と展望

本稿では細径弾性管モデルにおいて内圧負荷時に生じる三次元ひずみ分布計測手法の検討と試験系の構築を行ってきたが、並行して石灰化等病変の物性を模擬した血管モデルの開発を進めている。計測系の精度向上を進め、患者の病変形態・力学物性を具備したヒト病変モデルにおいても三次元ひずみ分布計測を行って試験環境を確立することで、さまざまな血管内治療における治療効果ならびに起こりうるリスクを予測可能な定量評価系の構築を目指す。