

19990770

---

平成11年度

厚生省厚生科学研究費補助金（医薬安全総合事業）による

# 研究報告集

---

Annual Report of the Research  
On  
Health Science Research  
1999

早稲田大学  
Waseda University

循環シミュレータを用いた医療用具の安全性・有効性評価の  
科学的方法論の確立に関する研究

主任研究者 梅津 光生 早稲田大学理工学部 教授

生体の血液循環と同等の形態と機能を有する血液循環シミュレータを開発し、それを駆使することで以下の医療用具に対する特性データの取得を行った。まず、ねじれ機能を有する人工左心室を用いて大動脈弁位の人工弁特性を取得した。また、人工冠動脈回路を作製し、そこで冠動脈ステントの力学的評価を行った。一方、心臓機能と人工血管特性の関係を求めた。さらにポリマー弁を用いて人工弁加速耐久試験法の確立も目指した。

分担研究者

松田武久 九州大学大学院医学系研究科 教授  
川副浩平 岩手医科大学第三外科 教授  
藤本哲男 早稲田大学理工学総合研究センター  
助教授  
(現、芝浦工業大学工学部教授)

A. 研究目的

本研究は高性能の血液循環シミュレータを開発し、それを駆使することで、諸種の医療用具の定量的・客観的特性データの取得を行う。

B. 研究方法

1) 医療用具の力学的評価

(1) 新しい左室モデルの製作

従来の砲弾型シリコン製左室モデルに螺旋状にシリコンチューブの接着を行うことで、生体様ねじり運動の実現を目指し製作した。

(2) 左室モデルの運動観察

製作した新しい左室モデルの動きの確認はハイスピードビデオカメラを用いて行い、従来の左室モデルとの動きを比較した。さらに、旋回を定量的に計測し、両モデルの比較検討を行った。

2) 医療用具の医用材料工学的評価

(1) 冠動脈模擬チューブの製作

In vitro 試験で冠動脈ステントの力学的特性を評価するため生体冠動脈と同等の弾性特性を有する内径3mmのシリコンチューブを製作した。製作したチューブの弾性特性の評価項目としては stiffness parameter を採用した。

(2) 冠動脈ステント静特性評価法の確立

製作した冠動脈模擬チューブを用いて、バルーン収縮直後のステント径変化率 (Recoil) および、チューブ外側の加圧に伴うステント径の変化率 (Radial strength) を microscope (キーエンス製、

VH-6300) により取得し、画像解析から計測した。

3) シミュレータと動物実験、臨床データとの整合性の検討に関する研究

(1) 動物実験

健常成犬 (16kg) に対して上行弓部大動脈から総腸骨動脈分枝部直上の腹部大動脈に ePTFE 製人工血管 (φ8) によりバイパスを作成し、大動脈血管内圧流速波形を取得した。同時に超音波心エコー装置 (Toshiba、SS-380A) により左室容積を算出し、基礎データの取得を行った。

(2) 血液循環シミュレータ

早大梅津研において開発された機械式血液循環シミュレータは生体心臓血管系において生体血管と同等の弾性特性を有するテーパ型シリコン管からなる下行大動脈モデル部を人工血管 (φ26) に置換し、一定の左室拍出条件下でポンプ仕事を算出した。

4) 人工弁の加速耐久試験のあり方の検討

(1) ISO5840 で推奨されている加速耐久試験方法で実験を行い、

(2) 有限要素法による応力解析を行い、加速耐久試験及び動物実験での弁破損位置と比較した。

(3) そこから得られる知見をもとに、「弁閉鎖時の衝撃力」及び「作動流体の温度」に着目してさらに実験を行った。

C. 研究結果

血液循環シミュレータを用いた医療用具の特性の科学的評価方法について、次の成果を得た。

1) 血液循環シミュレータの改良

世界初のねじれ機能を有する人工心室の開発に成功した。これは生体の左心室形状を模擬したシリコン製の砲弾型のサック外側に細いヒモを貼り付け、生体心臓の収縮期のねじれを機械的に再現したものである。この開発により、生体動脈系と同様の旋回流を得ることができ、シミュレータの精度向上が証明された。したがって、今後の新しい人工弁評価への

モデルの応用の可能性が示された。

## 2) 冠動脈ステントの力学的試験

生体冠動脈と同等の特性(ヤング率)を有するシリコン製冠動脈模擬チューブの開発を行い各種冠動脈ステントを同一条件下で性能評価を行う方式を検討した。その結果、Radial strength と Recoil という2つの評価項目がステント特性の比較を行う上で有効なパラメータであることが判明した。

## 3) 人工血管の力学的性能評価

血管外科の臨床においては、人工血管による置換手術が主である。これを心臓機能という観点から眺めながら人工血管特性を評価するという新手法の提案のための基礎実験を動物(犬)とシミュレータとで行った。

## 4) 人工弁の加速耐久試験のあり方の検討

動物で300日以上の使用実験のある高分子弁を用いて、複数種類の人工弁加速耐久試験装置自体の性能評価試験を行った。

## D. 考察

### 1) 血液循環シミュレータの改良

生体の左室壁は収縮期において心尖部は反時計周りにねじれるように運動し、また、左室長軸は心周期において平均で8.5deg変化するという生体情報を考慮すると、今回製作したモデルはねじり運動、長軸の角度変化に関しても生体の収縮形態を十分に模擬しているものと判断される。また、このねじり運動に起因する旋回流の発生についてもその傾向は観察され、この点を考慮しても従来のモデルと比較して生体に近いモデルであると考えられる。

### 2) 冠動脈ステントの力学的試験

本研究で取り上げた冠動脈ステントのRecoilおよびRadial strengthの結果は臨床報告と対応していることが確認された。また、同形状で、材質のみがタンタルおよびステンレスと異なるステントをとりあげ、その材料の引張試験を行なった結果、ステンレスの弾性率が高いことが判明した。この結果は、RecoilおよびRadial strengthのデータ上に明確な違いとしてみられ、各種冠動脈ステントの力学的特性の比較についても有効であるといえる。

### 3) 人工血管の力学的性能評価

動脈血管系負荷の定量化を行うため、血管内圧流速波形から入力インピーダンスを調べた。生体では、人工血管バイパス時には非バイパス時に比べて特性インピーダンスにおいて約3倍高値を示した。血液循環シミュレータにおいても特性インピーダンスは生体と同様に約3倍高値を示した。心臓機能による人工血管置換時の動脈血管系特性の評価方法を確立するために、さらに実験、検討を進める必要がある。

### 4) 人工弁の加速耐久試験のあり方の検討

ISOで推奨されている耐久試験方法では、高分子製弁の破損位置及び寿命のいずれも再現できないことがわかった。また、弁に作用する動的荷重を計測できるシステムを加速耐久試験装置に備えることは極めて重要であることが判明し、既存の販売されている人工弁加速耐久試験装置では、高分子製人工弁の耐久性予測に限界があることが示唆された。

## E. 結論

### 1) 血液循環シミュレータの改良

左室内流れの影響を大きく受けると類推される人工弁やその他の人工臓器の特性を把握するには、単にポンプとしての機能を有する左室モデルではなく、より高度な左室モデルが必要であるといえる。今回新たに製作した左室モデルは、動きや旋回流の発生という点で生体の収縮形態を十分模擬しているものと判断され、シミュレータの精度向上が証明された。

### 2) 冠動脈ステントの力学的試験

本研究において、独自に考案した冠動脈ステント静特性評価法はin vitroで冠動脈ステントを評価するのに妥当な手段であると考えられた。また、RecoilおよびRadial strengthが冠動脈ステントの特性評価における有効なパラメータであることが判明した。

### 3) 人工血管の力学的性能評価

心臓ポンプ機能の変化から見た人工血管特性に関する基礎検討を生体(犬)と血液循環シミュレータにおいて行った。人工血管置換による生体心臓機能に対する影響が定量的に示されたが、血液循環シミュレータにおいても、生体と同様な結果を得た。

### 4) 人工弁の加速耐久試験のあり方の検討

特に高分子製弁では、①弁閉鎖時の衝撃力を標準的な拍動数での実験で得られる値より小さくし、②水温を高温にして加速耐久試験を行うことが、弁破損位置という観点から考えると信頼性のあるデータを得るのに極めて重要であることが明らかになった。

## F. 研究発表

### 1. 学会発表

M.Umezu, Y.Horikiri, et al.:In vitro performance testing for coronary stents including pulsatile flow study, XXVI Congress of European Society for Artificial Organs, 1999 (他7編)

### F. 知的所有権の取得状況

発明の名称：生体左心室の収縮形態を模擬した左心室サック及びその製造方法

発明者：梅津光生

出願番号：特願平11-225744号

出願日：平成11年8月9日

出願人：早稲田大学

(他1件)

## シミュレータの開発と医療用具の力学的評価に関する研究

分担研究者 梅津 光生 早稲田大学理工学部 教授

世界初のねじれ機能を有する人工心室の開発に成功した。これは生体の左心室形状を模擬したシリコン製の砲弾型のサック外側に細いヒモを貼り付け、生体心臓の収縮期のねじれを機械的に再現したものである。この開発により、生体動脈系と同様の旋回流を得ることができ、シミュレータの精度向上が証明された。したがって、今後の新しい人工弁評価へのモデルの応用の可能性が示された。

### A. 研究目的

従来、人工弁やその他人工臓器の評価には単にポンプとしての機能のみを有するモデルが体循環模擬回路左室部として適用されてきた。しかし左室の内部流れ等に影響されることが予想される人工臓器の評価にはこのモデルは十分でなく、生体の収縮形態を模擬した左室モデルが適当であると考えた。生体左心室の収縮形態には心室壁のねじり運動が存在することが MRI 画像により確認されていることを考慮し、本研究では、この運動を実現するべく新たに左心室モデルを考案、製作することを試みた。

### B. 研究方法

#### (1) 新しい左室モデルの製作

従来の砲弾型シリコン製左室モデルに螺旋状にシリコンチューブの接着を行うことで、生体様ねじり運動の実現を目指し製作した。この際、従来の左室モデルと同様拡張末期容積は 150mL、一回拍出量は 70mL に設定した。

#### (2) 左室モデルの運動観察

製作した新しい左室モデルの動きの確認はハイスピードビデオカメラを用いて行い、従来の左室モデルとの動きを比較した。さらに、生体左室は収縮に伴い旋回流を発生させるという報告があることから、旋回の程度を定量的に計測し、両モデルの比較検討を行った。

なお、本テーマにおいては全て *in vitro* の実験に関するものであり、生体を使用することはないので倫理面への配慮には該当しない。

### C. 研究結果

#### (1) 左室壁運動

短軸、長軸短縮率は従来のモデルに比して高度に有意 ( $P < 0.001$ ) であり、ダイナミックな動きが実現された。また、長軸の角度変化も 9.4deg と従来のモデルの 3deg に比して顕著に増大し、心尖部が大動脈弁を向くことが確認された。

#### (2) 旋回流の発生

左室がねじりを伴って収縮することにより、生体と同様螺旋状の流れを発生させることが可能となった。

統計的には有意な差は認められなかったが ( $P=0.091$ )、旋回流の傾向は確認された。

### D. 考察

生体の左室壁は収縮期において心尖部は反時計周りにねじれるように運動し、また、左室長軸は心周期において平均で 8.5deg 変化するという生体情報を考慮すると、今回製作したモデルはねじり運動、長軸の角度変化に関しても生体の収縮形態を十分に模擬しているものと判断される。また、このねじり運動に起因する旋回流の発生についてもその傾向は観察され、この点を考慮しても従来のモデルと比較して生体に近いモデルであると考えられる。

### E. 結論

左室内流れの影響を大きく受けると類推される人工弁やその他の人工臓器の特性を把握するには、単にポンプとしての機能を有する左室モデルではなく、より高度な左室モデルが必要であるといえる。今回新たに製作した左室モデルは、動きや旋回流の発生という点で生体の収縮形態を十分模擬しているものと判断され、シミュレータの精度向上が証明された。

### F. 研究発表

#### (1) 学会発表

1. S.Tono, M.Arita, T.Fujimoto, M.Umezumi: Newly-developed artificial left ventricle model Waseda-Renji Hospital BME Symposium 1999
2. 東野純大, 有田誠, 藤本哲男, 梅津光生: 生体左心室のねじり収縮を模擬した左心室モデルの製作及び評価. 第 15 回ライフサポート学会, 1999

### G. 知的所有権の取得状況

発明の名称: 生体左心室の収縮形態を模擬した左心室サック及びその製造方法

発明者: 梅津光生

出願番号: 特願平 11-225744 号

出願日: 平成 11 年 8 月 9 日

出願人: 早稲田大学

シミュレータの開発と医療用具の医療材料工学的評価に関する研究

分担研究者 松田 武久 九州大学大学院医学系研究科教授

生体冠動脈と同等の特性を有するシリコン製冠動脈模擬チューブの開発を行ない、各種冠動脈ステントを同一条件下で性能評価を行なう方式を検討した。その結果、Recoil および Radial strength という2つの評価項目が冠動脈ステント特性の比較を行なううえで有効なパラメータであることが判明した。

A. 研究目的

冠動脈ステントは、動脈硬化等による冠動脈の狭窄および閉塞部をバルーンで拡張し、冠血流を確保するために用いられる金属製埋め込み型医療器具である。近年、約20種の冠動脈ステントが臨床使用されているが、同一条件下での *in vitro* 試験の報告は極めて少ない。そこで本研究では、*in vitro* における冠動脈ステント静特性評価法の確立を目的とした。

B. 研究方法

(1) 冠動脈模擬チューブの製作

*in vitro* 試験で冠動脈ステントの力学的特性を評価するためには、ステントを直接に接触する冠動脈の特性を模擬したチューブを製作する必要がある。そこで、生体冠動脈と同等の弾性特性を有する内径3mmのシリコンチューブを製作した。製作したチューブの弾性特性の評価項目としては *stiffness parameter* を採用した。

なお、本研究において用いた生体冠動脈は屠殺場において死亡したウシから採取したものであり、倫理規定に抵触するものではない。

(2) 冠動脈ステント静特性評価法の確立

製作した冠動脈模擬チューブを用いて、バルーン収縮直後のステント径変化率(Recoil)および、チューブ外側の加圧に伴うステント径の変化率(Radial strength)を microscope(キーエンス(株)、VH-6300)により取得し、画像解析から計測した。

C. 研究結果

(1) Recoil

Recoil は、バルーン収縮直後(10秒以内)に起こり、それ以降はほとんど変化せず、その幅は最大で10%程度の変化に留まることが明らかとなった。

(2) Radial strength

Radial strength は各種ステントに関し、0-200mmHgの範囲では直線的に減少するが、その傾きはそれぞれ異なることが判明した。

D. 考察

本研究で取り上げた冠動脈ステントの Recoil および Radial strength の結果は臨床報告と対応していることが確認された。また、同形状で、材質のみがタンタルおよび

ステンレスと異なるステントをとりあげ、その材料の引張試験を行なった結果、ステンレスの弾性率が高いことが判明した。この結果は、Recoil および Radial strength のデータ上に明確な違いとしてみられ、各種冠動脈ステントの力学的特性の比較についても有効であるといえる。

E. 結論

本研究において、独自に考案した冠動脈ステント静特性評価法は *in vitro* で冠動脈ステントを評価するのに妥当な手段であると考えられた。また、Recoil および Radial strength が冠動脈ステントの特性評価における有効なパラメータであることが判明した。

F. 研究発表

(1) 論文発表

M.Umezu, Y.Horikiri, et al.: *In vitro* performance testing for coronary stents including pulsatile flow study, XXVI Congress of European Society for Artificial Organs, 1999  
梅津光生、堀切芳一、藤本哲男: 冠動脈ステントの力学的挙動試験、人工臓器 29 巻 1 号 99-104、2000

(2) 学会発表

丹治一幸、梅津光生、藤本哲男、堀切芳一、岩崎清隆、曾我新吾: 拍動流下における Coronary Stent の力学的評価法の検討、第15回ライフサポート学会、1999

G. 知的所有権の取得状況

発明の名称: 人工冠動脈及び

冠動脈ステント性能評価シミュレータ

発明者: 梅津光生

出願番号: 特許平 11-158780 号

出願日: 平成 11 年 6 月 4 日

出願人: 早稲田大学

シミュレータと動物実験、臨床データとの整合性の検討に関する研究

分担研究者 川副 浩平 岩手医科大学第三外科

血管外科の臨床においては、人工血管による置換手術が主である。これを心臓機能という観点から眺めながら人工血管特性を評価するという新手法の提案のための基礎特性の取得を動物（犬）においてまず行った。また、その実験を血液循環シミュレータ上で再現して、両者のデータの比較、検討を行った。

**A. 研究目的**

大動脈狭窄や上行大動脈管拡大病変または胸腹部大動脈瘤疾患の患者の治療においては、人工血管を用いた置換、バイパス手術が行われる。しかしながら、人工血管は材料力学的特性が生体血管と異なる。そのため、人工血管によって血行路再建後には、心臓の後負荷の増大によって心臓ポンプ機能に影響を及ぼすことが考えられる。本研究の目的は、生体（犬）と血液循環シミュレータで基礎実験を行い、大動脈の血行再建による動脈系負荷の変動を、左室機能という視点から捉え、定量的解析をすることである。

**B. 研究方法**

(1) 動物実験

健康成犬（16kg）に対して上行弓部大動脈から総腸骨動脈分枝部直上の腹部大動脈にePTFE製人工血管（ $\phi 8$ ）によりバイパスを作成し、カテーテル先端型圧流速トランスデューサ（Millar, SVPC-664A）により交互に血流を切り替え大動脈血管内圧流速波形を取得した。同時に超音波心エコー装置（Toshiba, SS-380A）により得た左心室腔単軸像より左心室単軸径を計測し、回転楕円体近似により左室容積を算出し、基礎データの取得を行った。なお、本研究における成犬を用いた動物実験は当該研究施設における動物実験の倫理規定に則り行われた。

(2) 血液循環シミュレータ

早大梅津研において開発された機械式血液循環シミュレータは生体心臓血管系の形態、機能を高度に模擬した流体回路モデルで、実際に心臓代用弁、人工血管、補助人工心臓などの人工臓器を装着して、流体力学的特性の評価を行うことができる。生体血管と同等の弾性特性を有するテーパ型シリコン管からなる下行大動脈モデル部を人工血管（ $\phi 26$ ）に置換し、一定の左室拍出条件下でポンプ仕事を算出した。

**C. 研究結果**

(1) 動物実験：人工血管置換基礎データの取得

a. 血管静特性基礎データの取得

人工血管材料と生体血管との材料力学的特性データを取得するため、血管内圧-管路径または管路長関

係を計測した。内圧 100mmHg において人工血管の径方向伸展率は生体血管の約  $2/3$  であった。

b. 人工血管置換前後の心臓機能変化

大動脈人工血管バイパスにより、拡張期左室容積変化は約 30%減少し、左室最大内圧は 115mmHg から 150mmHg へと増大した。このときの左室血液拍出仕事の増大率は約 150%であった。

(2) 血液循環シミュレータ

a. 血管モデル静特性

流体管路モデル静特性データを調べ、内圧 100mmHg 近傍でシリコン弾性管モデルと生体血管（犬）のコンプライアンス特性はほぼ同等の値を示した。

b. 人工血管置換前後の心臓ポンプ機能変化

循環シミュレータ心臓モデル部の拍動を 4L/min、拍動数 72BPM 一定として、また末梢抵抗一定として、下行動脈血管モデル部のみ人工血管置換を行うと、左室最大内圧は 114mmHg から 165mmHg まで増大し、このときの心臓ポンプ仕事は 50%増加した。

**D. 考察**

動脈血管系負荷の定量化を行うため、血管内圧流速波形から入力インピーダンスを調べた。生体では、人工血管バイパス時には非バイパス時に比べて特性インピーダンスにおいて約 3 倍高値を示した。血液循環シミュレータにおいても特性インピーダンスは生体と同様に約 3 倍高値を示した。心臓機能による人工血管置換時の動脈血管系特性の評価方法を確立するために、さらに実験、検討を進める必要がある。

**E. 結論**

心臓ポンプ機能の変化から見た人工血管特性に関する基礎検討を生体（犬）と血液循環シミュレータにおいて行った。人工血管置換による生体心臓機能に対する影響が定量的に示されたが、血液循環シミュレータにおいても、生体と同様な結果を得た。

**F. 研究発表**

(1) 学会発表

Shiraishi Y, Umezu M, Kawazoe K, et al.: Effects of cardiac function on an arterial vascular graft implantation, XII ISAO and XXXVI ESAO, 1999.

## 人工弁の加速耐久試験のあり方の検討に関する研究

分担研究者 藤本 哲男 早稲田大学理工学総合研究センター 助教授  
(現、芝浦工業大学工学部教授)

動物実験で300日以上の使用実績のある高分子製弁を用いて、複数種類の人工弁加速耐久試験装置自体の性能評価試験を行った。その結果、現在販売されている人工弁加速耐久試験装置では動物実験で確認された弁破損位置を再現することができず、「弁に作用する動的荷重」と「作動流体の温度」を計測・設定可能な加速耐久試験装置が、特に高分子製人工弁の耐久性評価に有用であることが示唆された。

### A. 研究目的

人工臓器の耐久性を短期間で的確に予測できる試験方法を確立することは極めて重要であるが、世界的に全く確立されていない。そこで、動物で300日以上の使用実績のある高分子製弁を用い、3種類の人工弁加速耐久試験装置で動物実験と同じ弁破損位置を再現することを目指して実験を行うことで、人工弁の加速耐久試験のあり方を検討した。

### B. 研究方法

(1) ISO5840 で推奨されている加速耐久試験方法（弁閉鎖時の弁前後の圧較差を120mmHg、水温を37°C）で実験を行った。

(2) 有限要素法による応力解析を行い、加速耐久試験及び動物実験での弁破損位置と比較した。

(3) そこから得られる知見をもとに、「弁閉鎖時の衝撃力」及び「作動流体の温度」に着目してさらに実験を行った。

なお本研究は *in vitro* 実験であり、倫理面への配慮は全く不要である。

### C. 研究結果

#### (1) ISO 方法での加速耐久試験

3種類の加速耐久試験装置すべての実験で、弁葉はスポークのエッジ上で破損し、動物実験で確認された弁破損位置と一致しなかった。また、加速耐久試験（10Hz、20Hz）での破損に至るまでの弁の寿命は、動物実験（1.5Hz～2Hz）の約1/10となった。

#### (2) 有限要素法による応力解析

加速耐久試験と動物実験で弁破損位置が異なる原因を力学的に究明するために、閉鎖時の弁葉に生じる応力、ひずみ、たわみを解析した。その結果、加速耐久試験では、応力集中の起こるスポークのエッジ上で脆性破壊しているのに対して、動物実験では、スポークとスポークの間の最も変形してひずみ集中の起こる位置で延性破壊していることがわかり、両者の破損メカニズムは根本的に異なることがわかった。

た。

#### (3) 信頼性のある加速耐久試験方法の検討

弁破損位置を一致させることを目指し、加速環境下と動物実験のような標準的な拍動下で摩擦量と弁葉のヤング率を合わせることを考えた。具体的には、弁に作用する動的な荷重を計測できるシステムを組み込んだ試験装置を用い、弁閉鎖時の衝撃力を小さくし、水温を上げて実験を行った。その結果、弁閉鎖時の衝撃力を動物実験時の1/4(4N)、作動流体の温度を60°Cに設定することで初めて動物実験と同じ弁破損位置を再現することに成功した。

### D. 考察

ISO で推奨されている耐久試験方法では、高分子製弁の破損位置及び寿命のいずれも再現できなかったことがわかった。また、弁に作用する動的荷重を計測できるシステムを加速耐久試験装置に備えることは極めて重要であることが判明し、既存の販売されている人工弁加速耐久試験装置では、高分子製人工弁の耐久性予測に限界があることが示唆された。

### E. 結論

特に高分子製弁では、①弁閉鎖時の衝撃力を標準的な拍動数での実験で得られる値より小さくし、②水温を高温にして加速耐久試験を行うことが、弁破損位置という観点から考えると信頼性のあるデータを得るのに極めて重要であることが明らかになった。

### F. 研究発表

#### 1. 学会発表

(1) 岩崎清隆、梅津光生、井街宏、藤本哲男: 高分子製人工弁の加速耐久試験法確立に向けての力学的検討、人工臓器 Vol.28 No.4 S78,1999

(2) Iwasaki K, Umezu M, Imachi K, et al.: Extension of durability of Jellyfish valve for long-term use in artificial heart, The 7<sup>th</sup> International Symposium on Artificial heart & Assist Devices 26, 2000