

2008/400/A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究（医工連携研究推進基盤研究）事業

循環器系DRYラボセンターの創設と

ENGINEERING BASED MEDICINE (EBM) の推進

(H20-医工一般-001) に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 梅津 光生

平成21（2009）年 4月

目 次

- I. 総括研究報告
循環器系 DRY ラボセンターの創設と ENGINEERING BASED
MEDICINE (EBM) の推進1
梅津光生
- II. 分担研究報告
1. 技能研修室（僧帽弁シミュレータによる弁形成術評価法の検討）
.....2
梅津光生、加瀬川均、青見茂之
2. GLP 対応実験室（体内力学的環境に合致した加速試験によるステ
ントの耐久性評価）3
岩崎清隆、山崎健二
3. 医療情報解析室（血流解析による脳動脈瘤の破裂リスクの非臨床
評価）4
錢逸、八木高伸、村垣善浩
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表5

循環器系 DRY ラボセンターの創設と ENGINEERING BASED MEDICINE (EBM)の推進

研究代表者 梅津 光生 早稲田大学理工学術院 教授

要旨：大動物や死体を用いたシステム化された外科訓練センター、すなわちWETラボが米国を中心に多く存在するが、動物実験や臓器の使用がだんだん難しくなる中で我国においては、現在のWETラボ機能は十分とはいえない。そこに参加する以前に十分に訓練をして手技を磨き、その後に全国のWETラボを有効に利用するという位置づけが現実的かつ有効であると考え、ここではWETに対してDRYを提案し、循環器系シミュレータ技術を用いたDRYラボセンターを創設する。平成20年度には体験型実験環境の整備を行うとともに、人材育成プログラムの策定に向けたパイロットスタディを実施した。

(研究分担者)

岩崎清隆	早大高等研究所	准教授
銭逸	早大生命医療工学研究所	教授
八木高伸	早大理工学研究所	助手
加瀬川均	早大生命医療工学研究所	教授
山崎健二	東京女子医大	教授
青見茂之	東京女子医大	准教授
村垣善浩	東京女子医大	講師

A. 研究目的

1) 技能研修室、2) GLP 対応実験室、3) 医療情報解析室を用意し、体験型実験環境の整備を行った。また、実践的教育プログラムの策定にむけて若手臨床医と医療機器メーカーを主な対象として試験的教育を実施した。

B. 研究方法

整備した部屋で取り組んだ学術的課題に関しては分担研究報告書で詳述し、ここでは主に試験的教育の結果についてまとめる。

(1) 学術的課題

- (技能研修室) 僧帽弁形成術の定量評価法
- (GLP 対応実験室) ステンットの耐久性評価法
- (医療情報解析室) 脳動脈瘤の破裂リスク評価法

(2) 試験的教育

実地教育として吻合練習および教育セミナーとして各種の非臨床評価法を取り扱った (Table1)。対象として、吻合練習には若手臨床医、セミナーには医療機器メーカーの企業人および心臓、脳外科領域の臨床医とした。

C. 研究結果および考察

(1) 技能研修室

若手外科医が吻合の反復練習をする環境を整えた (Fig.1, 2左)。大学院生一人を配置し吻合評価を研究の一貫とし、毎週にわたり実施したところ通年でおよそ 50 回に及んだ (Table 1)。なかにはすでに個人で 100 回以上の練習を行った医師も現れている。

(2) GLP 対応実験室

医療機器の血行力学、血液適合性、耐久性に関する非臨床評価法の教育セミナーを年 4 回 (半期 2 回) で行い、医療機器メーカーを中心に 25 社およそ 70 名の参加を得た。特に、ステント耐久性試験装置 (Fig.2 中) には国内外のレギュラトリーサイエンスに係る研究者や医療機器審査関係者が数多く見学に来ている。

(3) 医療情報解析室

血流の数値解析技術に関する教育セミナーを医療機器メーカーおよび臨床医 (心臓、脳外科) を対象におこなった。定期的に参加した臨床医には実践的な指導も行い、なかには自らシミュレーションを行える能力をもつ外科医も現れてきている (Fig.2 右)。

D. 結論

技能研修室、GLP 対応実験室、医療情報解析室を体験型

Table 1 試験的教育の状況 (通年)

テーマ	対象	人数/回	回数	総数
1) 冠動脈バイパス術の吻合練習 (技能)	若手臨床医	1-5	50	100
2) 僧帽弁形成術の定量評価法 (技能)	医療機器メーカー、臨床医 (心臓、脳外科)	5-40	4	70 (25 社)
3) ステンット耐久性評価法 (GLP)				
4) 医用材料の抗血栓性評価法 (GLP)				
5) 医療機器の流体力学的性能評価法 (GLP)				
6) 循環器疾患の血圧評価法 (情報)				

(技能: 技能研修室, GLP: GLP 対応実験室, 情報: 医療情報解析室)
総数: のべ人数



Fig.1 若手臨床医を対象とした教育セミナー
(演者: 梅津光生、図中左、山崎健二、右、若手臨床医)



Fig.2 体験学習の環境整備の一例

(左: 吻合練習、中: ステンット耐久試験、右: 臨床医による血流解析)

実験環境として整備し、試験的教育を行うことで実践的教育プログラムの策定にむけた基礎固めを行った。次年度以降には段階的に育成数を増やしていく予定である。

E. 研究発表

- M Umezumi: Bioengineering Advances and Cutting-edge Technology, Proceedings of the IFMBE, The 13th ICBME, Dec., 2008.
- 梅津光生, 朴栄光: 僧帽弁シミュレーション実験と冠動脈吻合訓練, Circulation up-to-date, Vol.4 No.1 2009.

技能研修室（僧帽弁手術シミュレータによる弁形成術評価法の検討）

研究代表者 梅津 光生 早大理工学術院 教授
 研究分担者 加瀬川 均 早大生命医療研究所 教授
 青見 茂之 東京女子医大心臓血管外科 准教授

要旨：技能研修室では、血管吻合の反復練習から、複雑な術式および最先端の医療機器の操作法の習得にいたるまでを網羅した総合的な手術トレーニング環境の実現を目指している。具体的には、冠動脈バイパス術、僧帽弁形成術、血管ナビゲーション、ロボット手術が対象に含まれる。手術トレーニングにはその良否を定量化する評価法の確立が必須であるので、2008年度は環境整備のなかで手術シミュレータの洗練化と評価方法の検討を行った。本稿では、僧帽弁形成術を対象としてまとめることとする。

A. 研究目的

僧帽弁は、乳頭筋-腱索-弁葉-弁輪という各要素が複雑に絡み合った形態をもち、正常な弁機能を保つためにはそれぞれの運動が互いに干渉することなく調和的に運動することが不可欠である。このため僧帽弁形成術は難易度の高い術式であり、置換術に用いられる機械弁は弁の連続性そのものを断つといった欠点がある。そのなかで、新しい手術法として脱細胞心膜を用いたステントレス僧帽弁を開発している。ここでは、弁形成術の良否を定量化する評価技術の確立に向けて、1) プタ僧帽弁 (P 弁)、2) ステントレス僧帽弁 (S 弁)、3) 機械式僧帽弁 (M 弁) を用いて各々の血行力学的な性能および弁輪運動を評価する方法を検討した。

B. 研究方法

(1) 血行力学的評価

僧帽弁手術シミュレータ (Fig.1) を用いて、拍動数 70BPM、心収縮率 35%、平均大動脈圧 90mmHg の同条件でそれぞれの術式の流量特性を比較した。弁口径は 27mm で統一してある。評価の対象として、順流量、逆流量 (動的逆流量、静的漏れ量)、圧較差、有効弁口面積、超音波カラドップラー法による血流計測を含めている。

(2) 弁輪運動の三次元評価

デジタル超音波変位測定器を用いて弁輪運動の 3 次元評価を行った。P 弁と S 弁を対象とし、直径 2mm の探触子を弁輪周囲 6 点に配置し (前尖、後尖に 3 つずつ) その運動を定量比較した。計測精度は事前に比較検討しており、計測の不確かさは最大で 1mm 程度であることがわかっている。

C. 研究結果および考察

(1) 血行力学的評価

流量特性は 15 拍動周期の平均値として定量した。順流量は、P 弁、S 弁、M 弁で、それぞれ 4.5, 4.1, 3.9 L/min であり術式に応じて顕著な違いを確認した。特に、この違いは逆流量に強く影響をうけることが明らかとなった。P 弁、S 弁、M 弁の順に逆流量は、2.4, 4.4, 5.9 mL/beat、漏れは 0.4, 2.4, 4.3 mL/beat と術式に応じて劇的に変化する (Fig.2)。これにより、開発中のステントレス弁は、プタ僧帽弁には及ばずとも弁のもつ連続性を保持することが重要であることが分かった。

(2) 弁輪運動の三次元評価

弁輪運動の特性を Fig.3 にまとめる。弁輪運動は、一周の間で変動する探触子間の距離の最大値 (振幅) で評価した。値が大きいほど活発に運動していることを表す。結果より、まずプタ僧帽弁のなかでも運動は場所によって大きく異なり、前尖側に対し後尖側は運動が制限されている。また、P 弁と M 弁では計測の不確かさを考慮すると弁輪運動に有意差はなく、同等であると判断された。

D. 結論

手術の技能研修は外科医の匠を適切な評価パラメータ

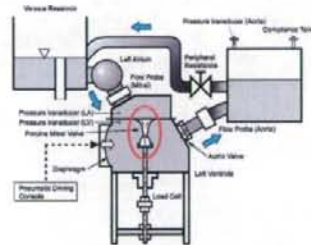


Fig.1 僧帽弁シミュレータ

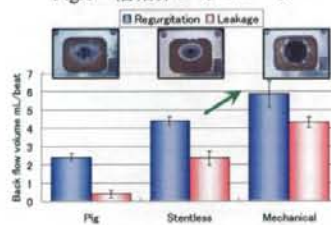


Fig.2 3種同サイズの弁の逆流量の比較

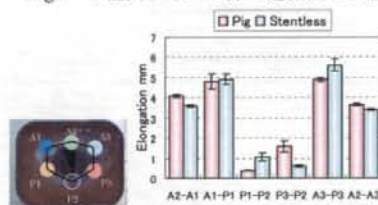


Fig.3 超音波変位計測による各点間の変位差の比較 (僧帽弁に超音波を送受信するクリスタルを対称に設置し (図左)、プタ僧帽弁と比較したグラフを示す (図右))

で数値化し、定量的に手技を評価できるか否かが鍵である。本研究では、僧帽弁手術シミュレータを用いて同一環境下で異なる手技を定量的に比較評価できることを示すことができ、熟練医が難易度の高い手術に対していくつか選択肢のある手技の効果を非臨床で定量的に調べる部屋として機能し始めた。

E. 研究発表

1. 岩崎清隆、梅津光生、加瀬川均ら、運動機能を支える再生促進型移植用組織 (心臓弁・靭帯・心膜) の開発研究、ASMeW International Symposium, 2008.

GLP 対応実験室（体内力学的環境に合致した加速試験によるステントの耐久性評価）

研究分担者 岩崎 清隆 早大高等研究所 准教授、山崎 健二 東京女子医大 心臓血管外科 教授

要旨：次々と新しい治療デバイスが登場してくる中で、それぞれの 1)流体力学的性能、2)耐久性能、3)血液適合性能を科学的かつ合理的に検証可能な非臨床性能評価システムの開発は極めて重要である。初年度は、GLP に準拠した医療機器の非臨床性能評価室を用意・整備し、特に冠動脈ステントや末梢ステントの耐久性をヒト体内と同等の力学的環境で短期間で検証する加速耐久試験装置を開発した。近年、ステントの破損事例の報告が増えてきており、その耐久性を科学的に比較評価できる本装置には国内外のレギュラトリーサイエンスに係る研究者、企業人、医療機器審査関係者などが見学に来ており、我が国初の体験型実験施設として整備することに注力した。

A. 研究目的

冠動脈ステントや浅大腿動脈に用いる末梢ステントの有用性は臨床で明らかになっており、その適応はより複雑な病変へと拡大している。一方で近年、ステントの体内での破損・断裂例が多数報告されており、その原因究明が求められている。米国 FDA では臨床に即した生理的環境下で 10 年分相当のデータを提出することが求められているが、各ステントメーカーは現実には拍動血圧環境のみの試験データで承認を得ている場合が多い。したがって、現状のステント耐久性評価試験では実臨床に対応しきれず、市販後に破損等が起こることが判明することを避けられない状況が生まれている。本研究では、ヒト冠動脈や浅大腿動脈の力学的変形を再現する加速耐久試験システムを開発し、臨床報告に合致する加速耐久試験法の確立を行った。

B. 研究方法

(1) 冠動脈ステントの加速耐久試験法の確立

冠動脈血管造影と CT 画像を駆使し、心臓の収縮・拡張にともなう冠動脈の屈曲変形を定量化した。まず、臨床でステント破損報告の多い右冠動脈 segment1 に注目し、75 人のデータの分析をもとに AHA/ACC 分類で TypeB に属する屈曲血管モデル（収縮期角度 105° 、拡張期角度 125° ）を開発した。また、毎分 1200 回の生体内に合致した屈曲変形を作用できる加速耐久試験装置を開発し、この屈曲血管モデルに実臨床で試用されているステントを入れて実験を行った(図 1)。

(2) 浅大腿動脈ステントの加速耐久試験法の確立

浅大腿動脈は、歩行にともないねじり・伸縮・屈曲・圧縮等の複合的負荷が作用する過酷な力学的環境にさらされている。本研究では、ヒトの足の屈伸にともなう血管の繰り返しねじり変形と血管長手方向への繰り返し伸縮変形を同時に作用可能な複合負荷加速耐久試験装置を開発した。また、体内では動脈は長手方向に本来伸びていることを勘案し、血管モデルを伸ばした状態でステントを留置することが耐久性に及ぼす影響を検証した。

C. 研究結果および考察

(1) 冠動脈ステントの加速耐久試験法の確立

実臨床で使用している 5 種類の冠動脈ステントについて耐久試験を行った。20 日間相当で完全断裂するもの、ストラットが 1 本または 2 本破断するマイナー破損、全く破損が起らないものもあり(図 2)。これらは臨床報告と合致していた。本実験を通じて、病変部位の力学的環境に合致した加速耐久試験の重要性が実証でき、ステントのデザイン・材質等に応じて耐久性を定量比較評価できる試験法が確立できた。

(2) 浅大腿動脈ステントの加速耐久試験法の確立

ねじり及び伸縮変形を複合的に作用させることが、浅大腿動脈に適用するステントの耐久性試験では必須であることが臨床データとの比較で明らかとなった。さらに、血管モデルを予め長手方向に伸張させた状態でステントを留置することがステントの耐久性に大きな影響を及ぼすことが明らかとなり、極めて重要な試験設定項目であるこ

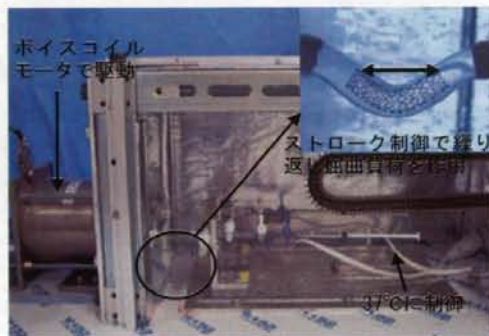


Fig.1 実臨床での屈曲変形を作用可能な加速耐久試験装置



(a) 臨床と同じステント (b) ストラット破損：臨床画像診断では検出不可

Fig.2 冠動脈ステントの加速耐久試験結果の一例

D. 結論

治療デバイスの性能を科学的・合理的に評価できる非臨床評価実験系の開発は、患者の安全を守るために極めて重要であり、また我が国の医療産業力を高める上でもデバイス開発と合わせて評価系の確立が重要である。本 GLP 対応実験室には冠動脈ステント及び末梢ステントの加速耐久試験装置をそれぞれ 6 台ずつ整備し、国内外のレギュラトリーサイエンスに係る研究者、企業人、医療機器審査関係者など多くの見学者があった。実際の装置を見ながら性能試験を行う際の重要な点を説明する我が国初の体験型実験施設として機能しはじめた。

E. 研究発表

- Iwasaki K, Tsubouchi S, Hama Y, Umezumi M: Successful reproduction on in-vivo fracture of an endovascular stent in superficial femoral artery utilizing a novel multi-loading durability test system, Proceedings of the 13th International Conference on Biomedical Engineering, p.1443-p.1446, Dec 2008, Singapore.
- 岩崎清隆, 人工臓器の非臨床性能評価法の開発, 人工臓器2008第24会教育セミナー, p.99-p.106, 2008.
- 岩崎清隆, 冠動脈ステントの品質・安全性について, 第6回医療機器フォーラム 医療機器審査をめぐる最近の動向, p.5-p.6, 2008.

医療情報解析室（血流解析による脳動脈瘤の破裂リスクの非臨床評価）

研究分担者 銭 逸 早大生命医療工学研究所 教授、八木 高伸 早大理工学研究所 助手、
村垣 善浩 東京女子医大脳神経外科・先端工学外科 講師

要旨：循環器疾患には血流が深く関与している場合が多く、血行動態の解析法を理解し、結果を適切に解釈できる人材を育成することが求められている。本年度、医療情報解析室では非臨床で血行動態を高度にシミュレーションできる体験型実験施設を準備した。ここでは、病変血管モデルの製作法や血行動態の再現方法、ならびにレーザーや高速度カメラを用いた血流の先端可視化技術や数値シミュレーションによる大規模血流解析法などを個々の疾患ごとに系統的に体験学習することができる。本報告書では脳動脈瘤の血流解析に関してまとめることとする。

A. 研究目的

脳動脈瘤は、破裂率こそ低いものの、無症候性の瘤をもつ患者の規模が多く、破裂すると重篤なクモ膜下出血を引き起こす。また、治療に伴う合併症の発生率も軽視できないといった理由から経過観察中に破裂リスクを定量的に予測評価することが重要である。血行動態は関連因子のひとつとされているが、瘤破裂との関連性は依然として不明確であり、診断の基準や治療法の選択までには反映しきれない。このような流れのなかで、血流を系統的に分類し、破裂リスクを指標化しデータベース化することが必要であり、本稿でその進捗をまとめることとする。

B. 研究方法

(1) 脳動脈瘤モデルの製作・評価

ラビッドプロトタイプング技術を駆使して、血管壁の硬さを自由にコントロールし、患者ごとに実寸法かつ弾性壁を有するシリコン製脳動脈瘤モデルの製作技術を確立した。

(2) レーザーを用いた血流の3次元可視化解析

前述の血管モデルを用いて患者ごとに瘤内の血行動態を再現し、レーザーと2台の高速度カメラを用いて血流を可視化する方法を開発した。これにより、CTやMRIといったイメージング技術同様に血流の3次元評価を定量的に行うことができる。

(3) 数値シミュレーションによる大規模症例解析

数値流体力学を用いてコンピュータ上で瘤内流れを再現し、大規模な症例解析を行う準備を行った。これにより、瘤内流れを網羅的に解析し、破裂に関与する危険因子を統計評価により明らかにできる。

C. 研究結果および考察

(1) 脳動脈瘤モデルの製作・評価

患者ごとに瘤モデルを製作し（Fig.1）、コイルやステント等の治療機器の血行力学的性能を比較評価でき、科学的根拠にもとづいた機器の開発および選択指針を提供できる基盤が整った。

(2) レーザーを用いた血流の3次元可視化解析

内頸動脈に発症したサイドウォール型脳動脈瘤の血流を詳細に検討したところ、破裂3例（平均サイズ：5.2mm）では後壁側に血流が衝突しジェット流となっているのに対し、未破裂7例（平均サイズ：10.1mm）では流れは衝突せず旋回流となっていることを明らかにした（Fig.2）。これにより、瘤の破裂リスクを予測評価するには、血流の分類がきわめて重要であることが分かった。

(3) 数値シミュレーションによる大規模解析

瘤内流れを大規模解析し危険因子を定量評価することを目的に、破裂4症例、未破裂16症例に対して数値シミュレーションを行い、評価パラメータを検討した。新たに考案した単位体積あたりのエネルギー損失という指標により統計評価したところ破裂群では約5倍の損失を示し、統計的有意差をえることができ、大規模解析の準備が整った（Fig.3）。



Fig.1 脳動脈瘤モデル



Fig.2 レーザーによる流れの3次元可視化（破裂例（図左）では後壁側（手前左）に流れが衝突しジェット流を形成するのに対し、未破裂例（図右）では流れの衝突はなく旋回流を形成する。色は流速を示し、赤は流速が高いことを示す。）

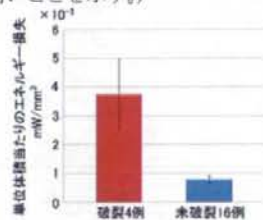


Fig.3 エネルギー損失による破裂リスクの統計解析（数値シミュレーション）

D. 結論

脳動脈瘤等の循環器疾患の診断・治療の高度化を行うには、血流解析のノウハウをもつ医療人の育成が急務である。医療情報解析室では、血流解析を体験学習し、得られる結果を適切に解釈できる人材を育成する環境を準備し、手術の必要性や緊急性を医師の経験に加えて科学的データに基づいて評価する指標の構築をおこなった。

E. 研究発表

1. Y. Qian, H. Takao, K. Fukui, M. Umezu, T. Ishibashi and Y. Murayama, Computational Risk Parameter Analysis and Geometric Estimation for Cerebral Aneurysm Growth and Rupture, STROKE conference 2008, Stroke: A Journal of the American Heart Association; 39:527-529, 2008.
2. A. Kamoda, T. Yagi, M. Umezu et al.: Biomedical engineering analysis of the rupture risk of cerebral aneurysms: flow comparison of three small pre-ruptured versus sig large unruptured cases, CD-ROM Proceedings of the IFMBE, The 13th ICBME, Dec., 2008.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M. Umezu	Bioengineering Advances and Cutting-edge Technology	Proceedings of the IFMBE			2008
梅津光生, 朴栄光	僧帽弁シミュレーション実験と冠動脈吻合訓練	Circulation up-to-date	Vol.4 No.1	pp15-21	2008
K. Iwasaki, M. Umezu et al.	Successful reproduction on in-vivo fracture of an endovascular stent in superficial femoral artery utilizing a novel multi-loading durability test system	Proceedings of the IFMBE			2008
岩崎清隆, 梅津光生, 加瀬川均ら	運動機能を支える再生促進型移植用組織 (心臓弁・靭帯・心膜) の開発研究	Proceedings of ASMEW International Symposium			2008
岩崎清隆	人工臓器の非臨床性能評価法の開発	人工臓器第 24 回教育セミナー		p.99-p.106	2008
岩崎清隆	冠動脈ステントの品質・安全性について	第 6 回医療機器フォーラム医療機器審査をめぐる最近の動向		p.5-p.6	2008
A. Kamoda, T. Yagi, M. Umezu et al.	Biomedical Engineering Analysis of the Rupture Risk of Cerebral Aneurysms: Flow Comparison of Three Small Pre-ruptured Versus	Proceedings of the IFMBE			2008
T. Yagi, K. Iwasaki, M. Umezu et al.	New challenge for studying flow-induced blood damage: macroscale modeling and microscale verification	Proceedings of the IFMBE			2008
S. Wakasa, T. Yagi, M. Umezu et al.	Microscale visualization of erythrocyte deformation by colliding with a rigid surface using a high-speed impinging jet	Proceedings of the IFMBE			2008
Y. Qian, M. Umezu et al.	Computational Risk Parameter Analysis and Geometric Estimation for Cerebral Aneurysm Growth and Rupture	A Journal of the American Heart Association;	39	527-529	2008
松川鉦大, 青見茂之, 村垣善浩, 梅津光生	胸部領域ナビゲーションにおける術中体位の変化を考慮した骨格変形補正法	日本コンピュータ外科学会誌	Vol.10 No.3	395-396	2008