

#### 4) オープンフィールド試験

手術の2ヵ月後、Kobayashi et al. (2004)の方法を参考にオープンフィールド試験を行った。ラットは1 m四方の白色のボックス（深さ40cm）に置かれた。ラットを30分間動画で記録すると共に観察を行った。動画記録を専用の解析ソフト(Image Open Field 2.15r, 小原医科産業)で解析し、総行動距離を算出した。最初に3秒以上のグルーミングを行った時点までの時間も計算した。また探索行動としてのrearing（壁に向かって行った場合のwall rearing 中心に向かって独立して行った場合のcenter rearing）の回数、情動性の測定のface washing (FW)の回数、body washing (BW)の回数、排便数、排尿数(残した糞、尿で判断)を記録した。

#### 5) PPI test

オープンフィールド試験の翌朝、PPI test (Inada, et al., 2003, Kobayashi, et al., 2004)を行った。使用器械はSan Diego Instruments製の小動物驚愕反応測定装置、Startle Response System SR-LAB ABS systemであった。装置の驚愕反応チェンバーは、ラットホルダー底面にセンサーを装備し、床面から24cmに音響刺激を発生するスピーカーが付いている。ラットは円筒状のラットホルダーにセットされ、バックグラウンド音は白色騒音65dBと設定した。試験セッションに関しては最初に40msecの120dBの単独音響刺激を5回繰り返した後、ランダムに、40msecの120dBのみ (P alone)、prepulseとして20msecの70dBか75dBか80dBの刺激があった80msec後の40msecの120dB刺激(それぞれPP70&P, PP75&P, PP80&P)、聴覚刺激を加えない場合を組み合わせた。最終的にP alone の刺激の場合の動物が聴性驚愕反応を示した場合の測定値の平均値と、PP70&P, PP75&P, PP80&Pについて測定した測定値の平均値を算出し、以下の計算式により percent prepulse inhibition (%PPI)を計算した

$\%PPI \text{ at PP70} = (1 - PP70\&P/Palone) \times 100$ 、

$\%PPI \text{ at PP75} = (1 - PP75\&P/Palone) \times 100$ 、

$\%PPI \text{ at PP80} = (1 - PP80\&P/Palone) \times 100$ 。

#### 6) 試験後の脳の肉眼的観察、膜回収

PPI test後、ラットを断頭により安楽死させた後、脳を摘出した。その際、頭蓋骨の状況を観察し、膜の回収を行い、また脳表面を観察した。

#### 7) 統計解析

ラット体重に関して群毎の平均値を算出し、一元配置分散分析(ANOVA)で比較し、post hoc testにはStudent-Newman-Keuls法を用いた。動物処理時に膜を取り出し重量を測定し、吸収量を計算した。行動学試験の評価にあたっては脳表面の観察により、脳の損傷の度合いが強いものは除外した。指標の平均値を算出し、行動学試験の各指標の群間の平均値を同様にANOVA及びStudent-Newman-Keuls法で比較した。

### C. 研究結果

#### 1) 埋め込み手術後の体重変化及び実験終了後の脳の肉眼解剖所見、膜の吸収

曝露期間を通じて、ラットの体重について、群間で有意性はなかった。オープンフィールド試験時の各群の体重の平均値±標準誤差はcontrol群 517.9 ± 16.6 g、モデル品PLGC膜埋め込み群518.5 ± 9.4 g、高濃度OT含有膜埋め込み群 513.3 ± 11.0 g、高濃度DBT含有膜埋め込み群514.9 ± 11.6 gであった。

回収した膜から計算した膜の吸収重量の平均値±標準誤差は、モデル品PLGC膜 6.28 ± 0.56 mg、高濃度OT含有PLGC膜は 9.75 ± 0.86 mg、高濃度DBT含有PLGC膜は 5.94 ± 0.39mgであった。

行動学試験終了後の脳の肉眼解剖所見については、多くのラットで、大脳表面に骨の切り出しの円形に相当した痕が見いだされ、また、膜が脳表面に癒着したラットもあり、骨の切り出し（膜の形）に沿った脳皮質表面の痕が黄色様に変化し一部壊死している個体、大脳皮質の損傷が深く海馬に及んでいる個体もあった。壊死や損傷が海馬に及んでいるものを損傷が著しい個体と判断した。

脳表面の損傷が著しいcontrol群 1匹、モデル品PLGC膜埋め込み群 3匹、高濃度OT含有PLGC膜埋め込み群 3匹、高濃度

DBT含有PLGC膜埋め込み群2匹は行動学試験の解析から除いた。その結果、control 10匹、モデル品PLGC膜埋め込み群、高濃度OT含有PLGC膜埋め込み群、高濃度DBT含有PLGC膜埋め込み群8匹の解析となった。

## 2) オープンフィールド試験

図1にオープンフィールド試験の移動距離((A)時間区分別の移動距離、(B)観察期間全体の移動距離)の結果を示した。どの時間帯でも、総移動距離でも群間で有意性を示さなかった。

図2にオープンフィールド試験における群別の(A) wall rearing, center rearing, FW, BWの回数、脱糞数、排尿数、(B)グルーミングの開始までの時間の平均値を示した。全ての指標に関して群間で有意な差はなかった。

## 3) PPI test

図3にはPPI testの結果について示した。%PPI at P80についてのみANOVAで $P=0.059$ となったが群間で有意性を示すには至らなかった。

## D. 考察

吸収性人工硬膜は頭蓋内で吸収されることから、触媒として使用されるDBT、OTの脳への曝露を起こす。臨床適用の前段階の毒性学的評価については課題が残っていた。今回は、過去に確立した頭蓋骨くり抜き直径を8mmと確定した上で、手術後の観察期間を2ヵ月とし、また術後の消毒と抗生物質投与を行い、より実際の臨床適用に近い形とすることを目的とした。

手術に成功したラットの体重は順調に増加し、明らかな臨床的な所見は見られなかった。昨年の一ヶ月の観察による膜の吸収量の平均値は、モデル品PLGC膜3.5 mg、高濃度OT含有膜8.5 mg、高濃度DBT含有膜が4.1 mgであったのと比べ、今回の2ヵ月の吸収量はモデル品PLGC膜6.3 mg、高濃度OT含有PLGC膜は9.8 mg、高濃度DBT含有PLGC膜は5.9 mgとなり、一月の延長でより吸収は起こっていると判断できる。また、特に高濃度のOTを含む膜は頭蓋骨内埋め込み後、構造が弱く

なり崩れてしまうというのは昨年度研究と同様であった。

脳表面の観察から、昨年同様、全ての群に切り出し部分と一致した痕が見られ、一部には痕部の黄変、壊死変化が見られた。以上から手術の手技の問題は抗生物質の投与では解決できなかった。しかし、脳表面の損傷がひどい例の割合はcontrol群1/11、モデル品PLGC膜群3/11、高濃度OT含有PLGC膜群は3/11、高濃度DBT含有PLGC膜群で2/10であり、昨年と同じ切り出し直径で抗生物質投与を行わなかった場合のcontrol群0/10、モデル品PLGC膜群2/10、高濃度OT含有膜群3/10、高濃度DBT含有膜群4/10に比べて統計学的に有意とは言えないものの、やや改善とも言える結果であり抗生物質投与の効果はあると考える。以上から2ヵ月のモデル実験として、今回の研究モデルは、脳表面の損傷の改善がなお必要とされるものの価値があると考えられる。

オープンフィールド試験は、新規環境下での移所運動活性(探索行動)、情動性を評価する。オープンフィールド試験では群間で有意差がなかった。これは過去3年と同様の結果であり、各群のn数が10に達しない問題点はあるが、少なくともそれぞれの膜の毒性を示す結果ではなかった。

PPI testでは認知、学習機能の影響を測定するが、影響は見られなかった。

以上より、問題点は残されているが、現時点でこのプロトコールは、人工硬膜のリスクアセスメント手法として使用可能で、かつPLGC膜の安全性に対して今回の使用した膜については探索、情動、認知、学習機能に影響は大きくないことが示唆された。

今回の研究も問題点として3点挙げられる。ひとつは麻酔薬でネンプタールが製造中止で使用できなくなったため、手術の困難が増し、麻酔死が起りやすくなったことである。麻酔薬の選択は課題が残った。二つめは、2ヵ月観察期間をおいたことで、ラットの体重増が週令を重ねると共に顕著で、結果として、オー

ブンフィールド試験の移動距離や、探索行動、情動の指標となる行為の回数が大きく減じたことがある。6週令あたりで手術を実施することが必要なのかもしれない。三つめは、ここ3年は陽性の結果が出ていないので、高濃度DBTの陽性対照を目指した設定は不十分であるということである。今後DBT濃度の設定には陽性対照を設定するのであれば検討の余地がある。

過去の一連の研究において、in vivoのモデル実験が吸収性の人工硬膜について可能となった。今まで大きな毒性を示す結果は得られておらず、in vivoのこのモデル実験は、吸収性材料の評価によって重要なステップとなっている。本研究の手法をひとつのステップとして行い認可された人工硬膜は欧州での承認が2005年4月、販売が同10月、日本での承認が2007年10月、保険適用開始が2008年2月、販売が同4月となり、臨床適用が開始されている。

その他、今後、以前の実験で有意性が示されている脳部位別の神経伝達物質の変化についても検討をする必要はあろう。

#### 謝辞

手技にご指導頂いた大阪市立大学医学部、脇谷滋之先生、行動学試験をご指導頂いた北里大学医療衛生学部、佐治眞理先生の深謝申し上げます。

#### 参考文献

栗生修司、久保和彦、尾方里香、大村実、大嶋雄治、島崎洋平、堀哲郎 (2000) 有機スズ二世世代長期曝露の行動学的影響、Biomedical Research on Trace Elements, 11, 253-258.

高田孝二. 行動毒性試験の概要 一般行動観察による方法 脊椎動物. 柳田知治編、毒性試験講座8 薬物依存、行動毒性. 地人書館、東京、pp.198-212, 1990.

Inada, K., Ishigooka, J., Anzai, T., Suzuki, E., Miyaoka, H. and Saji, M. (2003) Antisense hippocampal knockdown of NMDA-NR1 by HVJ-liposome vector induces deficit of prepulse inhibition but not of spatial memory. Neuroscience Research, 473-481.

Kobayashi, R., Sekino, Y., Shirao, T., Tanaka, S., Ogura, T., Inada, K. and Saji, M. (2004) Antisense knockdown of drebrin A, a dendritic spine protein, causes stronger preference, impaired pre-pulse inhibition, and an increased sensitivity to psychostimulant. Neuroscience Research, 49, 205-217.

Tsunoda, M., Yamamoto, K., Ito, K., Inoue, Y., Miki, T., Kudo, Y., Satoh, T. and Aizawa, Y. (2006) Dibutyltin (DBT) dichloride inhibits cytokine productions in murine macrophage cell line, J 774.1. Biomedical Research on Trace Elements, 17, 417-422.

Tsunoda, M., Yoshida, T., Tsuji, M., Zhang, Y., Sugaya, Y., Inoue, Y., Miki, T., Satoh, T. and Aizawa, Y. (2008) The effects of dibutyltin (DBT) dichloride on the viability and the productions of tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-12 in murine macrophage cell line, J774.1. Biomedical Research on Trace Elements, 19, 67-71.

#### E. 結論

本年度研究では行動学試験では有意な変化が膜埋め込み群と対照群の間では見られず、過去の研究と合わせて考えると、この方法での評価では、人工硬膜の埋め込みに害があるとは言えない。モデル実験として8mmの切り出しサイズは適当と考える。

#### G. 研究発表：

##### 1. 論文発表

Tsunoda, M., Yoshida, T., Tsuji, M., Zhang, Y., Sugaya, Y., Inoue, Y., Miki, T., Satoh, T. and Aizawa, Y. (2008) The effects of dibutyltin (DBT) dichloride on the viability and the productions of tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-12 in murine macrophage cell line, J774.1. Biomedical Research on Trace Elements, 19, 67-71.

##### 2. 学会発表

角田正史、辻雅善、木村幸子、張瑩、菅谷ちえ美、井上葉子、工藤雄一朗、佐藤敏彦、片桐裕史、秋田久直、佐治眞理、土屋利江、相澤好治(2008)人工脳硬膜の安全性評価に関する研究(第2報):人工硬膜埋め込みラットの行動学試験を用いた神経毒性評価. 日本衛生学雑誌、63(2)、457.

井上 眞子、工藤 ひとし、佐藤 伸、片桐 史、秋田 久直、佐治 眞理、土屋 江、相澤 好治 (2008) 人工脳硬膜の安全性評価に関する研究: 乳酸ラチド膜埋め込みラットの神経伝達物質濃度の毒性評価. Biomedical Research on Trace Elements,

19(2), 195.

H. 知的財産権の出願・登録状況: 特になし。

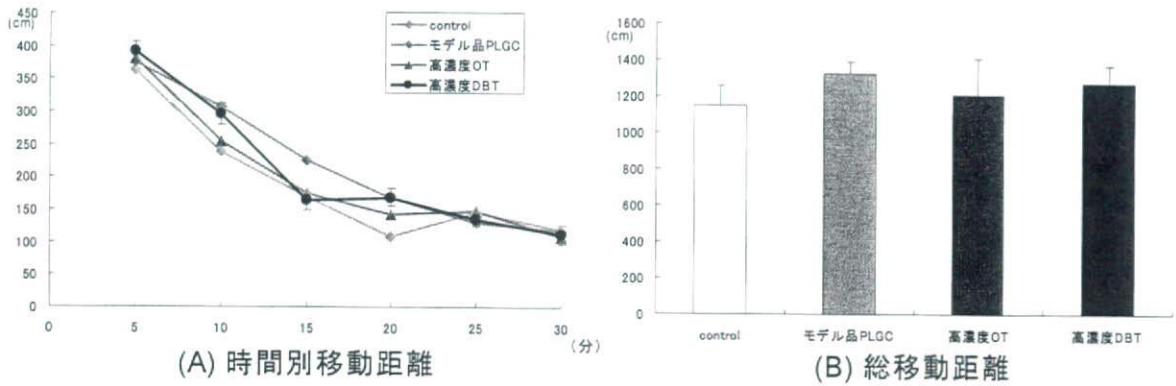


図1 吸収性PLGC膜埋め込みラットの2か月経過後のオープンフィールド試験における移動距離 (注) 平均値±標準誤差で示す。

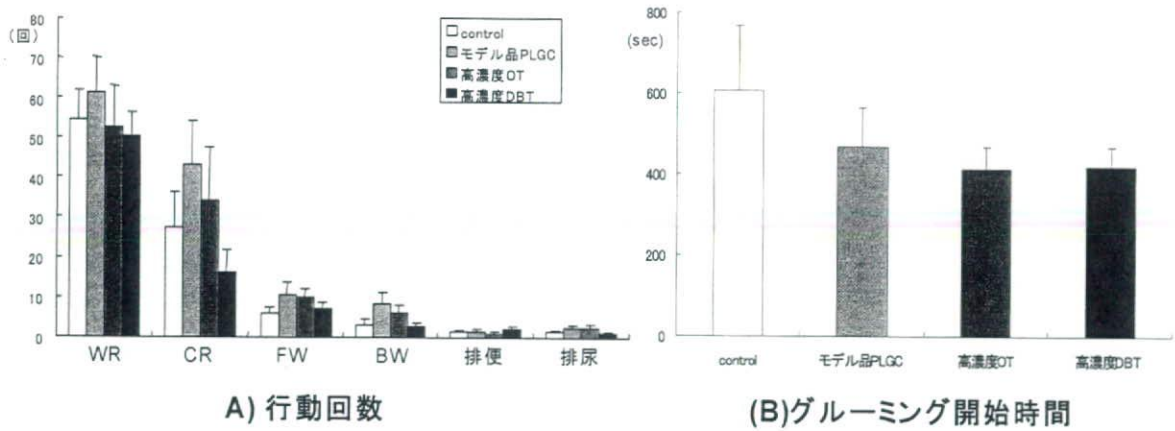


図2 モデル品PLGC膜、高濃度OT含有膜または高濃度DBT含有膜を頭蓋内に埋め込んだラットのオープンフィールド試験における各種行動の回数及びグルーミング開始時間

(注) n=10 (control)、n=8 (モデル品PLGC、高濃度OT、高濃度DBT)。平均値±標準誤差で示す。WR; wall rearing, CR; center rearing, FW; face washing, BW; body washing

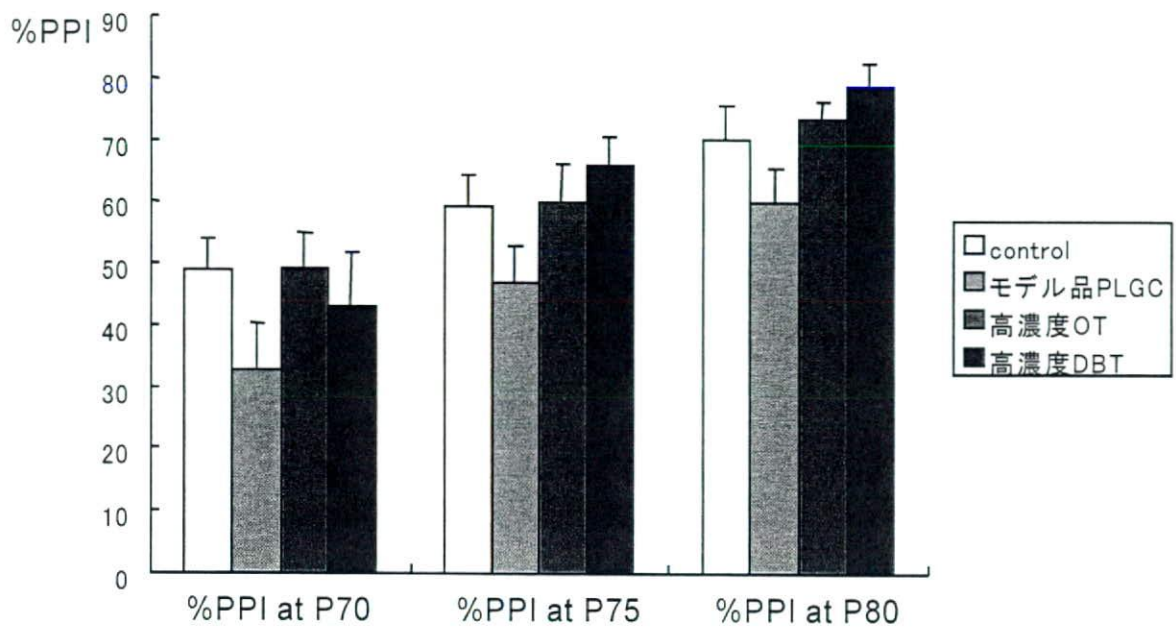


図3. 吸収性PLGC膜埋め込みラットの2カ月経過後のprepulse inhibition test

注) 平均値±標準誤差で示す。P=0.059 by ANOVA for %PPI at P80.

8. コンピュータシミュレーションによる  
人工膝関節のリスクアセスメント手法開発

東藤 貢

コンピュータシミュレーションによる人工膝関節のリスクアセスメント手法開発  
に関する研究

分担研究者 東藤 貢 九州大学応用力学研究所准教授

本年度の研究では、医療用画像データを基にした人体膝関節のシミュレーションモデルの構築方法を開発し、人工膝関節の脛骨インサートの応力解析への応用を検討した。このモデルを用いて、膝関節にとって力学的に最も厳しい動作状態のひとつであるしゃがみ込み等の深屈曲動作を再現し、現行機種のリスクアセスメントに応用した。その結果、動作過程での応力変動の可視化を通して、損傷や摩耗の原因となる応力集中箇所の特定、機種間の安全性の比較等を効果的に行えることが示された。

### A. 研究目的

現在、高齢化社会を向かえ変形性膝関節症の患者が増加している。この疾病が重度に進行した場合には、現在のところ人工膝関節置換術（total knee arthroplasty; TKA）が最も有効な治療法である。TKAを行うことで患者は痛みから解放され、QOLは格段に改善されるものの、その一方で、繰返し動作による超高分子量ポリエチレン製の脛骨インサートの摩耗や破損及び屈曲角度の制限が重要な問題となっている。この問題を解決するためには、TKA後の膝の動作状態における人工膝関節の力学状態を正確に把握することが重要である。

そこで本研究では、CT画像とMRI画像を基に詳細な3次元生体膝モデルを構築し、人工膝関節を置換したモデルへと発展させ、簡単な屈曲動作で応力解析を行い、モデルの動作状態を確認した。

### B. 研究方法

図1に示すモデル構築の手順に従い、成人男性の下肢のCT画像、MRI画像を用いて3次元生体膝モデルの構築を行った。まず、骨構造解析ソフトウェア Mechanical Finder を用いてCT画像のCT濃度値を基に生体骨（大腿骨、脛骨、膝蓋骨）の輪郭を抽出し、外形メッシュデータの生成を行った。次いで、リバースモデリングソフト Rapidform XOR2 を用いて外形メッシュデータの表面にサーフェスを作成することで、生体骨の3次元ソリッドモデルを作成した。また、MRI画像に関しても同様の作業を行うことで、軟組織（膝蓋腱、膝蓋靭帯、内側側副靭帯、外側側副靭帯）の3次元ソリッドモデルを作成した。次に、汎用有限要素法プリ・ポストプロセッサ FEMAP を使用して、生体骨と軟組織の3次元ソリッドモデルを組み合わせることで詳細な3次元生体膝モデルを構築した。一方で、現行のPS型人工膝関節のCADデータを基に、ステム部分を取り除き簡易化した人工膝関節の3次元モデルを作成した。最後に、生体膝モデルに人工膝関節のモデルを組み込むことで、TKA後の生体膝モデルへと発展させ、4節点4面体要素で構成される有限要素解析モデルを構築した。節点数は32743、要素数は147146

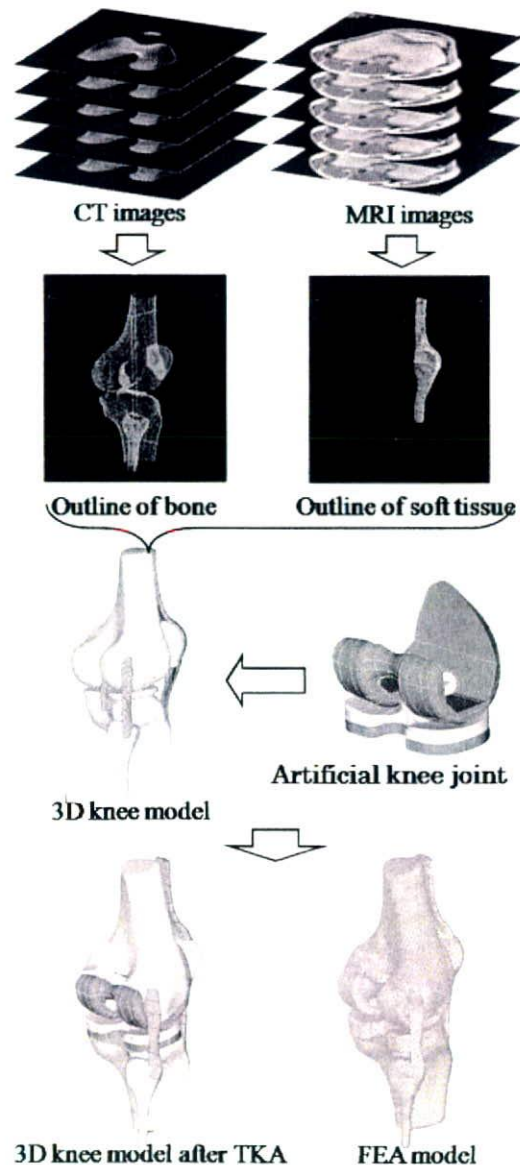


図1 人工膝関節解析モデル構築の工程

である。

本解析では、UHMWPE製の脛骨インサートを弾塑性体 ( $E=800\text{MPa}$ ,  $\sigma_y=16\text{MPa}$ ,  $\nu=0.4$ ) と仮定し、応力-ひずみ関係が3直線で近似されるモデ

ルを用いた。また、各軟組織は弾性体 ( $E=1\text{MPa}$ ,  $\nu=0.49$ ) とした。UHMWPE より遥かに剛性の高い生体骨と金属コンポーネントは剛体として取り扱った。大腿骨コンポーネント、脛骨インサート間の摩擦係数は 0.04 とした。境界条件として、大腿骨部分は鉛直方向以外の変位を拘束して鉛直方向から荷重  $F_N$  を加え、脛骨部分は水平方向以外の変位を拘束して水平方向から荷重  $F_T$  を加えた (図 2)。なお、屈曲と共に変化する荷重  $F_N$ ,  $F_T$  はスクワット運動に対応している文献を参考にした。これらの条件の下、生体膝の屈曲動作の再現を行った。解析には陽解法動的有限要素解析ソフト LS-DYNA を用いた。

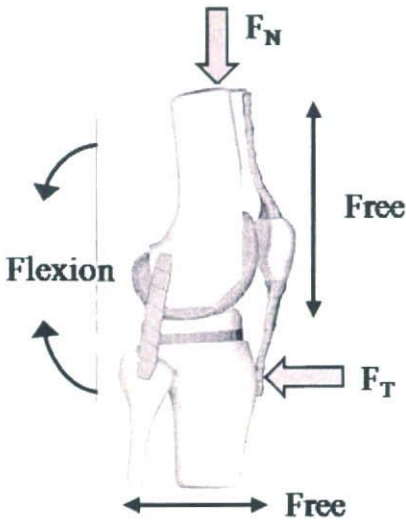


図 2 屈曲解析のための境界条件

C. 研究結果

図 3 に屈曲角度 35° 及び 80° における動作状態と脛骨インサートのミーゼス相当応力分布図を示す。動作状態より、屈曲ともなつて側副靭帯が大きく変形していることが確認できる。応力分布図をみると、35° では前方顆部関節面のみ若干の応力集中が生じていることが確認できる。一方、80° では、後方顆部関節面での応力集中に加えて、Post 表面にもより高い応力集中が生じている。

図 4 に顆部関節面と Post 表面の屈曲ともなう最大相当応力値の変動を示す。変動の推移をみると、顆部関節面では屈曲角度が大きくなるにつれて最大応力値も増加するが、50° 付近でピークを迎えた後は減少していく傾向にある。一方、Post 表面では Post と大腿骨コンポーネントの Cam が接触し始める 40° 付近から急激に増加し、80d° まで急激に増加し続けることが確認できる。これらの結果から、屈曲動作が繰り返されることで応力集中も繰り返し生じ、その結果、脛骨インサートの摩耗や Post 部分の破損を生じる危険性が高まることが示唆される。また、TKA 後に屈曲

角度が制限されることがあるが、このことは屈曲角度が増加するにつれて力学的抵抗が増大することと関係があると考えられる。

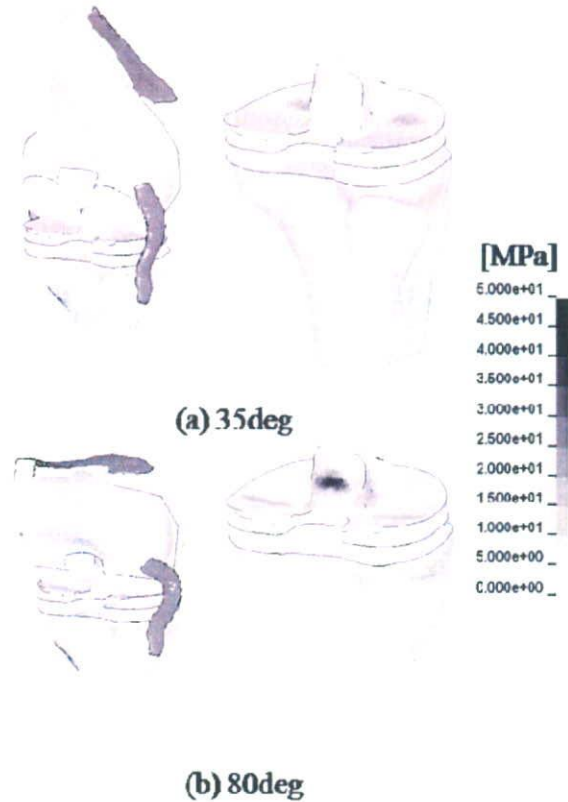


図 3 脛骨インサート表面での応力分布状態

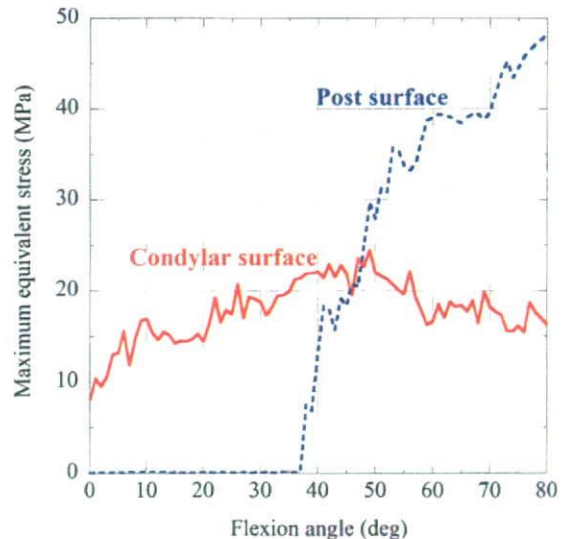


図 4 最大応力の屈曲角度依存性

D. 考察

今回の解析から得られた結果は、簡易モデルを持ちいて得られた応力分布状態と酷似しており、本解析モデルの妥当性を示す結果となった。しかし、本モデルにはハムストリング等の筋肉がなく、実際の膝関節を再現しているとは言えない。屈曲動作はハムストリングの能動的収縮により生じるものであり、



このような現象をシミュレーションモデルに導入するためには、Hillの筋肉モデル等の導入が必要不可欠である。Hillの筋肉モデルについては、現在、基本的動作等について検討中であり、筋肉モデルの導入が可能となれば、より現実的な膝関節モデルの構築が可能となる。

過去に開発した人工膝関節解析のための簡易モデルは、計算時間も比較的短く計算効率に優れるモデルであり、さらに、比較的簡単に様々な動作条件を考慮することが可能であるため、人工膝関節の基本的な動作確認とリスクアセスメントには大変有効である。しかし、骨と軟組織の力学的相互作用から成る膝関節の動きを正確に再現しているとは言い難く、そのためにはできる限り正確に膝関節構造を再現したモデルによる解析が必要である。簡易モデルと詳細な膝関節モデルを組み合わせることで、より高度なリスクアセスメント手法の開発が可能となるであろう。

#### E. 結論

CT画像及びMRI画像を基に詳細な3次元生体膝モデルを構築し、人工膝関節を組み込むことでTKA後の生体膝モデルへと発展させ、3次元有限要素解析モデルを構築した。構築した解析モデルを用いて簡単な屈曲動作を模擬した解析を行い、モデルの妥当性を検証した。その結果、このモデルを用いることで、生体内での人工膝関節の力学状態を明らかにし、脛骨インサートの摩耗や破損の原因を究明できる可能性があることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mitsugu Todo, Yuji Takahashi and Ryuji Nagamine, Stress analysis of artificial knee joints under flexion and rotation, *Tribology Online*, 3, 3, 2008, 211-215.
2. 東藤貢, 長嶺隆二, 高橋祐二, PS型人工膝関節における繰り返し屈曲動作ト脛骨インサートの塑性変形の関係について, *日本臨床バイオメカニクス学会誌*, 29, 2008, 381-387.

##### 2. 学会発表

1. 高橋祐二, 東藤貢, 長嶺隆二, 3次元膝モデルの構築と人工膝関節のFEM解析への応用, 第21回計算力学講演会, 2008, 616-617.
2. 東藤貢, 長嶺隆二, 高橋祐二, 医療用画像に基づく3次元膝関節モデルの構築と人工膝関節の応力解析への応用, 第35回日本臨床バイオメカニクス学会, 2008, 191.
3. 東藤貢, 高橋祐二, 北野温子, 超高分子量ポリエチレンの非線形変形挙動に関する基礎的研究, 第35回日本臨床バイオメカニクス学会, 2008, 143.
4. M.Todo, Y.Takahashi, R Nagamine, Computational Analysis of Stress Concentration and Wear for

- Tibial Insert of PS Type Knee Prosthesis under Deep Flexion Motion, The 13th International Conference on Biomedical Engineering, 2008,
5. M. Todo, T. Hotokebuchi, T. Ueo, Concept of binary bearing surface for knee prosthesis to improve flexional motion, The 21st Annual Congress of the International Society for Technology in Arthroplasty, 2008, 184.
6. Y. Takahashi, M. Todo, R. Nagamine, Plastic deformation analysis of UHMWPE tibial insert of PS type knee prostheses under repeated deep flexional motion, The 21st Annual Congress of the International Society for Technology in Arthroplasty, 2008, 261.
7. W. Chen, R. Nagamine, M. Todo, K. Kondo, T. Hara, Y. Sugioka, Round tibial post can reduce contact stress in the post-cam structure in the posterior, The 21st Annual Congress of the International Society for Technology in Arthroplasty, 2008, 264.
8. 東藤貢, コンピュータシミュレーションによる人工膝関節のリスクアセスメント手法開発, 医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究成果発表会, 2009, 11-13.

9. 流体力学による脳動脈瘤用ステントの  
リスクアセスメント手法開発

太田 信

## 流体力学による脳動脈瘤用ステントの リスクアセスメント手法開発

(医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究)

分担研究者 太田 信 東北大学流体科学研究所 准教授

**研究要旨：** 脳動脈瘤用ステントの血流阻害能力を、数値流体力学的に定量化し、リスクアセスメント手法として確立することに、現在世界的にも注目を浴びている。この阻害能力は、現在のステントの高機能化に伴うもので、近い将来、必須条件の一つになるとされており、我が国でも種々の要素技術を開発しておく必要がある。とくに本研究では、コンピュータを用いた数値流体解析によって行う手法の開発を行っている。特に本年度は、数値流体力学解析の定量化を、医療画像との整合性を行うこと、ステントストラットが流体に及ぼす影響についての検討を行った。

### A. 研究目的

脳卒中の主原因の1つである脳動脈瘤の破裂は、人々のそれまでの健康な暮らしを一変してしまう可能性があり、破裂前もしくは破裂直後の治療が大変重要である。血管内治療は、低侵襲で患者に対する負担も少ないことから、近年高く注目されている。この治療法に対する機械工学的な主な理論的見解は、デバイスによって脳動脈瘤内への血流を遮断もしくは減少

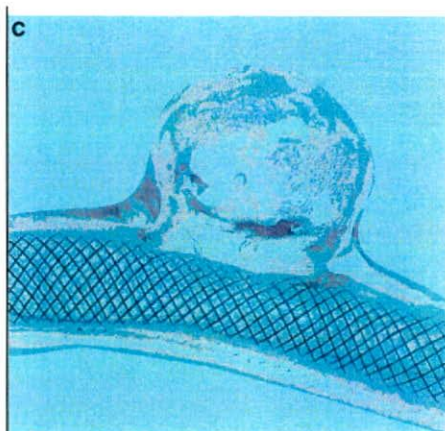


図 1 パイプラインステント (Stroke. 2007;38:2346-2352)

させることである。ステントは従来血管拡張を目的に留置をされてきたが、Aneis ら (J. Biomech. Eng., 1997) は、理想的な脳動脈瘤形状を用いた数値流体解析を行い、ステントのみによって脳動脈瘤内の血流の速さが低下する可能性があることを示唆した。

現在ステントは、ニューロフォームの第一世代をすぎ、シルクステントやパイプライン(図1)と言ったストラットの半径が小さなもの、つまり網目が細かいものが主流となってきている。これは血流を減少させるためとされているが、血栓形成や塞栓の可能性も高くなっている可能性があることも報告されており、製品としての安定性の確保(リスクアセスメント)は急務となっている。このような問題点は生物学的・生体学的流体力学的な視点からのリスクアセスメントとしての開発が必要である。

瘤内血流については、その後、Baráth ら (Neurol. Res., 2005) は、in-vitro の理想的動脈瘤モデルにステントを留置し循環装置につなぎ、ステントによる瘤内の血流速さの低下を測定した。これらの結果より、これまでコイルが不適用なワイドネックな脳動脈瘤に対して、ステントのみを留置することによって脳動脈瘤内の血流を低下させ治療に用いられる可能性が

表1 CT撮影時の設定係数

Rows x Columns	512 x 512
Pixel Spacing	0.116 [mm]
Slice Thickness	1.00 [mm]
No. Images	106
Direction	axial

示唆された。しかしながら、これまでの研究で行われてきた数値流体力学的な研究結果の整合性や、ストラットが流体に及ぼす影響についての検討はこれまでなされておらず、脳動脈瘤用ステントのリスクアセスメントの開発に欠かせない要素技術である。そこで、本研究では血流と数値流体解析の整合性およびストラットが流体に及ぼす影響についての検討を行った。

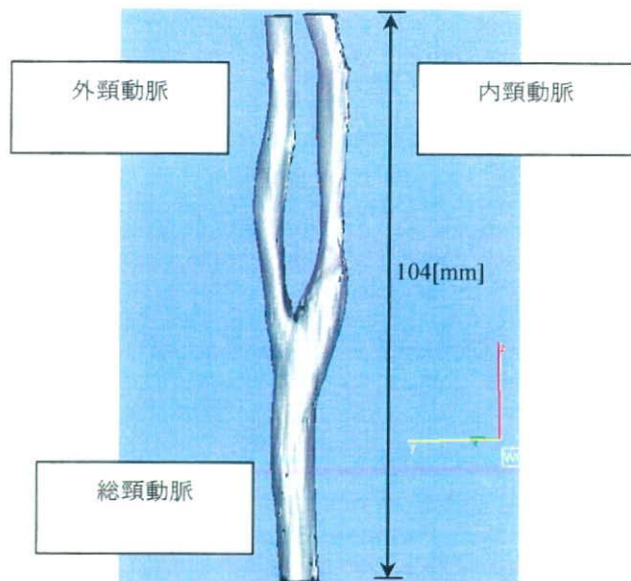


図1 3次元再構築した頸動脈

血流と数値流体解析の整合性は、特に分岐部での血流分配について調べた。これまでの研究では、分岐部の血流分配は、その血流が既知の場合流速をアウトレットに定義していたが、その整合性については考慮されたことはなかった。本研究ではアウトレット(出口)の条件定義法について検討を行う。

## B. 研究方法

### B-1 血流と数値流体解析の整合性

#### B-1-1 血流の流速測定

超音波画像診断装置によって、通常の医療現場で行われている手法で血流測定を行った。内頸動脈(ICA)は、分岐部から20cm下流側を測定部とした。外頸動脈の測定部位は、再構築した外頸動脈で断面面積が最小の部分とした。総頸動脈は分岐部より20cm上流部を測定部位とした。

#### B-1-2 3次元形状の再構築

対象を頸動脈分岐部(65歳、男性)に設定した。3次元の血管形状をCTより再構成した。CTにおける設定パラメータを表1に示す。

撮影画像はDICOMデータとして保存し、Mimics7.3(Materialise)およびMagics8.05(Materialise)を用いてSTLフォーマットに再構築を行った。再構築した形状を図1に示す。

再構築した形状を数値流体計算するため、東北大学流体科学研究所未来流体情報創造センター所有のスーパーコンピュータ(シリコングラフィックス, SGI)上に転送し、Gambit2.2.30(Fluent)にてメッシュを形成した。

#### B-1-3 数値流体計算

数値流体計算に用いた血流は、単純化のため等温・

表2 インレットおよびアウトレットにおける血流の条件設定

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Inlet (CCA)	velocity 0.677[m/s]	velocity 0.677[m/s]	pressure 0[Pa]	velocity 0.677[m/s]	velocity 0.677[m/s]
Outlet (ICA)	pressure 0[Pa]	pressure 178.01[Pa]	velocity 0.407[m/s]	pressure 0[Pa]	velocity 0.407[m/s]
Outlet (ECA)	pressure 0[Pa]	pressure 0[Pa]	velocity 0.607[m/s]	velocity 0.607[m/s]	pressure 0[Pa]

非圧縮・層流のニュートン流体と仮定した。密度は 1050 [kg/m<sup>3</sup>] , 粘性は 0.0035 [Pa s] と設定した。入口端, 出口端, 血管壁面, 瘤壁面, ステント壁面における境界条件は経時不変とした。

インレット(入口, CCA)およびアウトレット(ICA および ECA)の条件設定を表 2 のようにまとめた。数値解法には数値解析ソルバである Fluent6. 2 (フルーエント社)を使用した。

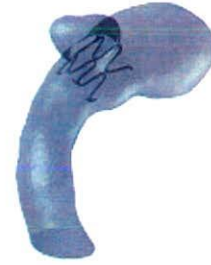


図 2 脳動脈瘤と留置後のステントの様子

## B-2 ステントストラットが血流に与える影響

### B-2-1 ステントストラットと脳動脈瘤の形状構築

ステントストラットが血流に与える影響を調べるために, まずステント形状と脳動脈瘤の形状の再構築を個々に行い, CAD 技術を用いてステント形状を脳動脈瘤形状に設置・マージした。

脳動脈瘤形状の再構築にあたって, まず Digital Subtraction Angiography (DSA) (3D-RA, BV 3000, Philips Medical Systems) により脳動脈瘤の撮影を行い, つぎに出力された医療用画像データを持ちて脳動脈瘤形状の再構築を行った。撮影は以下の手順により行った。DSA の C アームをサイドポジションにセット後, インジェクターによる血管造影剤の注入を行いつつ, C アームを 22.5[° /sec]で 180[° ]回転させた。その間 12.5[fps]で 8 秒間撮影し, 合計 100 枚の

回転血管画像を構成した。血管造影剤は Iopamiro 300 (Bracco)を用いて, 3ml/sec で注入した。回転血管画像取得後約 75 秒間で, 画像は PC ワークステーションに転送され血管の 3 次元再構築が行われた。

脳動脈瘤用のステントはバルーンシステムにより拡張されるステンレスステント (INX, Medtronic) を用いた。ステントは, 60 [kV], 40 [μA]でマイクロ CT (SMX-100, 島津製作所)により撮影を行った。Field of View (FOV)は 5.76×5.76×4.77 [mm]であった。

3D 形状の再構築および STL(stereolithography)フォーマットへの変換は, 汎用ソフトウェアである Mimics 7.0 (Materialise) および Magics 8.0 (Materialise)を用いた。

ステントは血管壁に沿って脳動脈瘤のネック付近

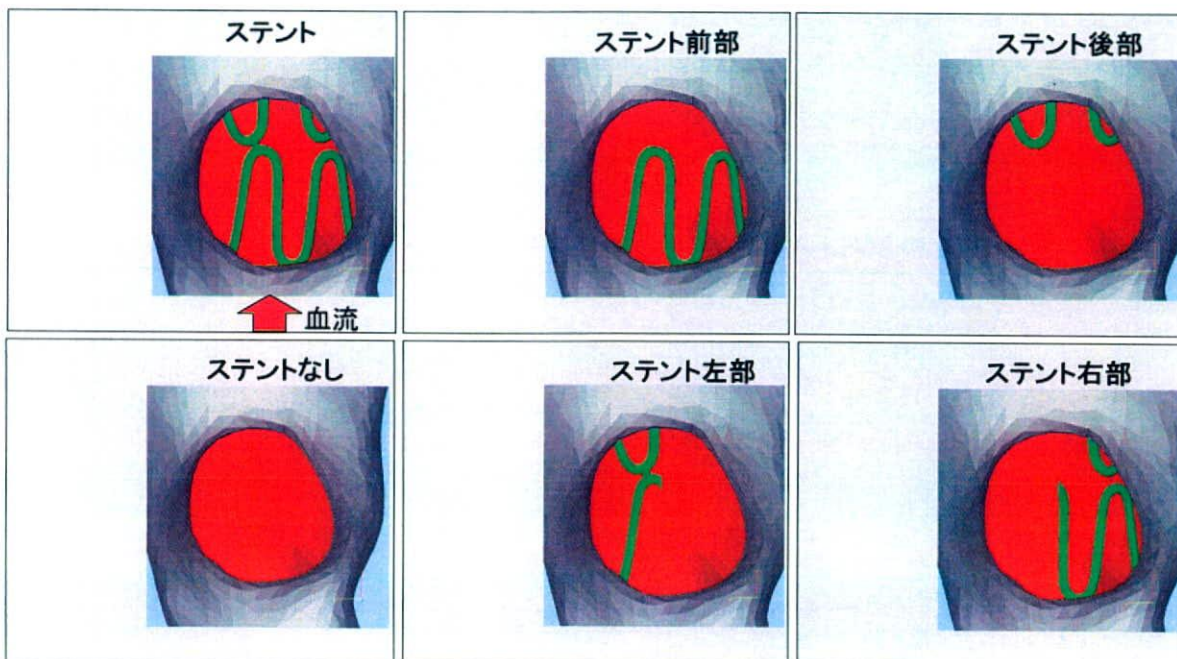


図 3 動脈瘤ネックにおけるステントの役割を調べるため, ネックに留置した場合を設定して, それぞれの血流解析を行った。

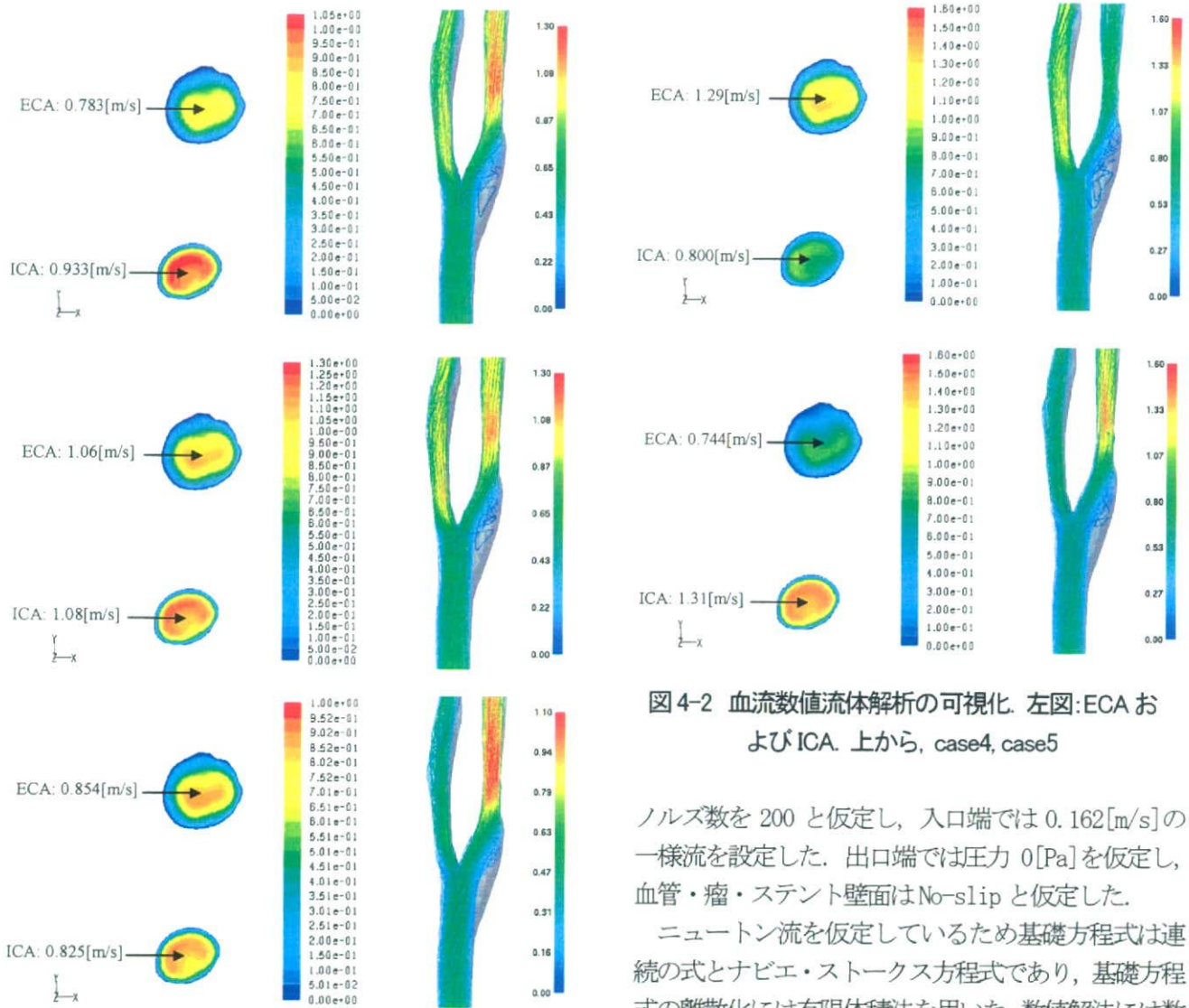


図 4-1 血流数値流体解析の可視化。左図:ECA および ICA。上から, case1, case2, case3

図 4-2 血流数値流体解析の可視化。左図:ECA および ICA。上から, case4, case5

にのみ設置した。図 2 は脳動脈瘤のネックの部分におけるステント設置位置ある。このようにステントを設置した脳動脈瘤形状に対して数値計算用のメッシュ生成を行った。さらに、ステントストラットが血流に与える影響を調べるため、ステントストラットを削除し、血流の状態を観察した。削除方法を図 3 に示す。

### B-2-3 数値流体解析

脳動脈瘤内の血流は、単純化のため等温・非圧縮・層流のニュートン流体と仮定した。密度は 1050 [kg/m<sup>3</sup>] , 粘性は 0.0035 [Pa s] と設定した。入口端, 出口端, 血管壁面, 瘤壁面, ステント壁面における境界条件は経時不変とした。また、脳動脈におけるレイ

ノルズ数を 200 と仮定し、入口端では 0.162 [m/s] の一様流を設定した。出口端では圧力 0 [Pa] を仮定し、血管・瘤・ステント壁面は No-slip と仮定した。

ニュートン流を仮定しているため基礎方程式は連続の式とナビエ・ストークス方程式であり、基礎方程式の離散化には有限体積法を用いた。数値解法には数値解析ソルバである Fluent6.2 (フルーエント社) を使用した。

## C. 研究結果

### C-1 血流と数値流体解析の整合性

血流の速さを超音波診断装置で測定した結果、CCA は 0.677m/s, ICA は 0.407m/s, ECA は 0.607m/s となった。

この結果を再現するには、Case2 のような圧力差を必要とした。結果比較のために、血流の可視化をおこなった。図 4 にその結果を示す。この結果より、血流分布は 3 つの case 間ではマクロ的には似ているものの、詳細に観察すると違っていることが分かった。特に case1 においては、ECA と ICA の血流分配(血管断面においての中央付近の速さ)は、超音波の結果とも case2, 3 とも異なっており、非常に頻繁に使用されている case1 のパラメータ設定は実際の血流分布

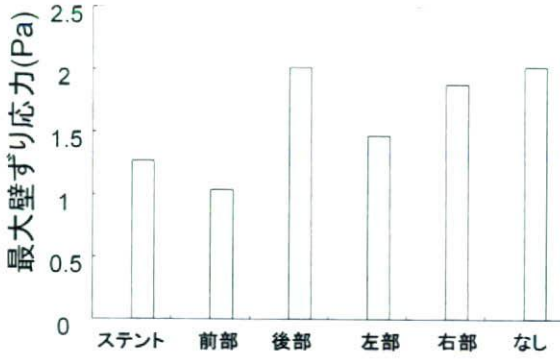


図5 最大壁ずり応力の比較

とは違うものを計算結果として示す可能性がある。

C-2 ステントストラットが血流に与える影響について

ステントが設置された形状において計算メッシュ数は約2,300,000要素に達した。

ステントストラットを動脈瘤ネックの上流部分にのみ留置した場合、動脈瘤ネック全面にステントストラット留置するより壁ずり応力(図5)および瘤内の血流速度の低下が見られ、最大壁ずり応力で約30%、最大流速で約20%の低下であった。動脈瘤ネックの下流端にステントストラットを留置した場合、ステントを留置しないケースより壁ずり応力の向上が見られ、最大壁ずり応力で約6%の向上であった。

最大壁ずり応力ではステントストラットの配置によって約5倍程度の相違が生じているが、最大流速では約2倍の相違となっている。動脈瘤内での血流パターンの相違に関しては、ステントを留置の有無に依らず動脈瘤内では大きな旋回流が発生し、定性的に大きな相違が見られなかった。

壁ずり応力と最大流速との比較をすると、ステン

トストラットの配置の違いによって、最大壁ずり応力では約5倍の差であるのに対し、最大流速では約2倍程度と差であった。このことは、壁ずり応力と血流速度の差が一致していないことを意味する。この原因として、ステントストラットの配置によって動脈瘤ネックにおける血流の向きが変えられたことが考えられる。Fig.6は動脈瘤ネック付近の血流を速度ベクトル図により可視化したものを示す。壁ずり応力が高い傾向を示したものでは血流速度が速いだけでなく、動脈瘤壁近くに流入する流れが形成され、その流速も他と比較しても高いことがわかる。

ステントストラットの配置が動脈瘤ネックでの血流の向きを変えたと考えられる。このネック付近での血流の向きが動脈瘤内の壁ずり応力値に影響を与えていると考えられる。

D. 考察

超音波による流速測定結果と数値流体解析結果について比較を行った。その結果、血流分配が血圧によって変化し、最も計測値に近いものは圧力を分配したものであった。

さらに、瘤内へ流入する血流は流入位置にステントストラットがあることによって妨げられ、動脈瘤ネック付近での血流速度に相違が生じることを見いだした。瘤内への流入する血流位置も、ステントストラットによって変えられていることが分かった。これはネック付近での血流の速度と向きの変化が動脈瘤内の壁ずり応力値に影響を与え、ステントストラットデザインによって動脈瘤内の血行動態に変化をおよぼしたと考えられる。

E. 結言

血流阻害能力の定量化をシミュレーションするこ

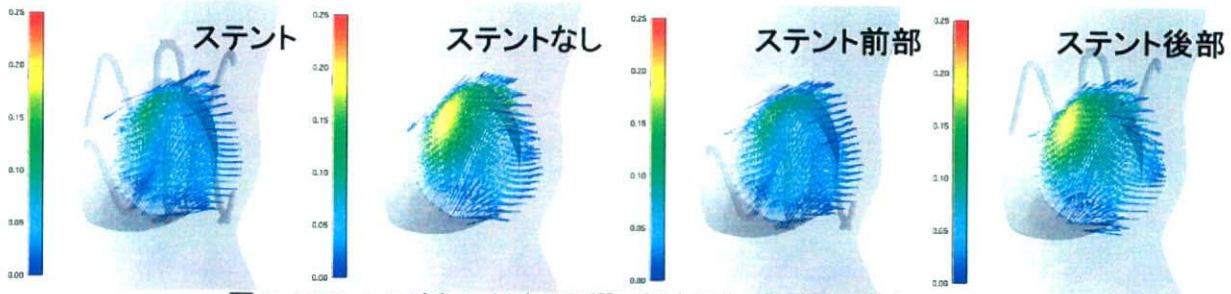


図6 ステントの流れに対する影響に関するネック付近の流れの可視化

とができ、リスクアセスメントに応用できる見通しが  
ついた。ステント無しでは分岐部の状態に考慮した血  
流分配が必要であり、さらに脳動脈瘤のネック部分に  
留置したステントストラットを消去することでステ  
ント形状を変え数値流体解析によって動脈瘤内の血  
流シミュレーションを行うことで、ステントの性能の  
論理性を高めることができた。脳動脈瘤ネックの各ス  
テントストラットによって、脳動脈瘤内における血流  
の流速および脳動脈瘤にかかる壁すり応力分布を示  
された。

今後海外とも連携を保ち、リスクアセスメントの確  
立を目指す。

## G. 研究発表

1. 論文発表
  1. Makoto Ohta, Chuan He, Toshio Nakayama, Akira Takahashi, Daniel A. Rüfenacht "Three-Dimensional Reconstruction of a Cerebral Stent using Micro-CT for Computational Simulation", Journal of Intelligent Material Systems and Structures 2008 19, pp. 313 -318
  2. Kazuto Takashima, Shinzo Ota, Makoto Ohta, Kiyoshi Yoshinaka, Toshiharu Mukai "Development of a catheter and guidewire simulator for interventional therapy" 日本バイオレオロジー学会誌(B&R) 第22巻 第1号 Feb. 2008 19, pp. 1-7
  3. K. Srinivas, T. Nakayama, M. Ohta, S. Obayashi, T. Yamaguchi "Studies on Design Optimization of Coronary Stents" Journal of Medical Devices, Volume 2, March 2008, pp. 011004(1-7)
  4. Lei Liu, Toshiyuki Hayase, Makoto Ohta, Kosuke Inoue "Experimental Validation of Color Doppler Velocity Measurement for Ultrasonic-Measurement- Integrated Simulation of Blood Flow" Journal of Biomechanical Science and Engineering, Volume 3, No. 2, 2008, pp. 161-175
  5. Toshio Nakayama, Hitoshi Hayase, Koji Tokunaga, Makoto Ohta, "Parameter Study of Hemodynamics Simulation at Internal Carotid Stenosis" Journal of Fluid Science and Technology, Volume 3, No. 4, Special Issue on Advanced Fluid Information, June 2008, pp. 544-552
6. 太田 信 "脳動脈瘤用ステントの血流減少効果を解析するために" 日本機械学会誌, Journal of the Japan Society of Mechanical Engineers, June 2008 Vol. 111, No. 1075, pp. 538
7. Takahashi Kandori, Toshiyuki Hayase, Kousuke Inoue, Kenishi Funamoto, Takanori Takeno, Makoto Ohta, Motoshiro Takeda, Atsushi Shirai "Frictional Characteristics of Erythrocytes on Coated Glass Plates Subject to Inclined Centrifugal Forces" Transactions of the ASME, Octo. 2008, Vol. 130, pp. 051007-1 - 8
2. 国際学会発表
  1. Futoshi Mori, Chuan He, Toshio Nakayama, Teruo Matsuzawa, Makoto Ohta "Three Dimensional Behavior of Balloon-Expandable Stent using Micro-CT" Proceedings of the 2nd International Symposium on Biomechanics, Healthcare and Information Science, The 4th B-J-K, Symposium on Biomechanics- pp. I-53 -I-54, March 2008
  2. Futoshi Mori, Chuan He, Toshio Nakayama, Teruo Matsuzawa, Makoto Ohta "Observation of Three- Dimensional Elastic Recoil of Balloon-Expandable Stent" The 5th International Intracranial Stent Symposium In Ankara, May 2008, Oral Presentation, pp. 6
  3. Kenji Okuno, Toshio Nakayama, Daniel A. Rüfenacht, Makoto Ohta "The Effect of Neck Shape of Aneurysm on Inflow Zone at the Neck Using Computational Fluid Simulation" The 5th International Intracranial Stent Symposium In Ankara, May 2008, Oral Presentation, pp. 25
  4. Toshio Nakayama, Makoto Ohta "Several Stent Struts Increase Blood Flow Speed in Cerebral



Aneurysm” The 5th International Intracranial Stent Symposium In Ankara, May 2008, Oral Presentation, pp.27

5. Keisuke Mamada, Hiroyuki Kosukegawa, Koji Yamaguchi, Naoto Oikawa, Yuji Katakura, Yukihiro Shibata, Kanju Kuroki, Makoto Ohta “Sensory Evaluation of Poly (Vinyl Alcohol) Gel for Surgical Operation of Soft Tissue” The 5th International Intracranial Stent Symposium In Ankara, May 2008, Poster Presentation, pp.26

6. Hiroyuki Kosukegawa, Keisuke Mamada, Lei Liu, Kanju Kuroki, Osamu Yamashita, Toshiyuki Hayase, Makoto Ohta “Observation of Motion of Blood Vessel Biomodeling Made of Poly (Vinyl Alcohol) Gel with Ultrasound” The 5th International Intracranial Stent Symposium In Ankara, May 2008, Poster Presentation, pp.33

7. 奥野健二郎、中山敏男、Daniel A. Rüfenacht、太田信 “The Effect of Neck Shape on Flow Pattern in Cerebral Aneurysm using Computational Fluid Simulation with Idealized Models” Fifth International Conference on Flow Dynamics, Global COE Program, 0S8-17 頁 2008 年 11 月

8. Chang-ho Yu, Hiroyuki Kosukegawa, Keisuke Mamada, Kanju Kuroki, Kazuto Takashima, Kiyosi Yoshinaka, Makoto Ohta “Development for Catheter Motion Tracking System Using Poly (vinyl alcohol) Hydro-gel Biomodel” Proceedings of The Eighth International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary Fluid Integration, 92-93 頁,

#### 国内学会

1. 中山敏男、太田信、Daniel A. Rüfenacht、高橋明 “脳動脈瘤ネックにおけるステントストラットパターンと瘤内の血行動態に関する研究” 第 20 回バイオエンジニアリング講演会 講演論文集, 33-34 頁, 2008 年 1 月

2. 太田 信 “脳動脈瘤用ステントによる血流制御と治療アセスメント” 第 33 回 CG・可視化研究会 (CAVE 研究会), 2008 年 8 月

3. 中山俊男、太田信、Daniel A. Rüfenacht、高橋明 “各ステントストラットが瘤内の血行動態へ及ぼす影響” Mechanical Engineering Congress, 2008 Japan 講演論文集, 17-18 頁, 日本機械学会 2008 年 8 月

4. 劉 磊、小助川博之、太田信、早瀬敏幸 “PVA ハイドロゲルとメッシュ材料を用いた異方性血管モデルの制作” 第 19 回バイオフィロンティア講演会 講演論文集, 日本機械学会, 2008 年 9 月, 145 頁

5. 高嶋一登、太田信、葭仲潔、向井利春、大田慎三 “脳血管内カテーテル・ガイドワイヤシュミレータ” 第 24 回日本脳神経血管内治療学会総会, Vol.2, no.4, 2008 年 11 月, 297 頁

6. 奥野健二郎、中山敏男、Daniel A. Rüfenacht、太田信 “ステントストラット配置が脳動脈瘤モデル内の流れに与える影響” 第 21 回バイオエンジニアリング講演会, No. 08-53, 講演論文集, 日本機械学会, 2009 年 1 月 61-62 頁

7. 中山敏男、鄭信圭、Srinivas Kakenahalli、Daniel A. Rüfenacht、高橋明、太田信 “脳動脈瘤内の血流減少における最適な箇所の探索” 第 21 回バイオエンジニアリング講演会, No. 08-53, 講演論文集 日本機械学会 2009 年 1 月 63-64 頁

10. コンピューターシミュレーションによる人工股関節のリスクアセスメント手法開発

ステントの力学適合性のコンピューターシミュレーション技術によるリスクアセスメント  
手法開発

石川 格

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究年度終了報告書

コンピューターシミュレーションによる人工股関節のリスクアセスメント手法開発  
ステントの力学適合性のコンピューターシミュレーション技術によるリスクアセスメント  
手法開発

分担研究者 石川 格 国立医薬品食品衛生研究所 療品部

研究要旨

人工関節や血管内ステントの力学的な設計に関して有限要素法による研究を行うために、製品の形状測定データから形状モデルの作成を行った。光学式三次元形状測定装置を使用して人工股関節および歯科用骨固定材を形状計測し、有限要素解析に使用可能な形状モデルを作成した。作成した歯科用骨固定材の形状モデルを用いて、手術に際して医師の手によって行われる変形操作を考慮した弾塑性解析を行い、単純曲げにおける相当塑性ひずみ分布と残留応力分布を得た。

A. 研究目的

人工関節や血管内ステントといった、生体内での力学的支持を目的とするインプラントは、機械的な設計が成績を左右する。人工関節においては、歩行の繰り返し荷重によって疲労破壊しないように、また生体力学的にルーシングやマイグレーションが生じにくくするために人工関節の形状が改良されてきている。また、血管内ステントでは、再狭窄率がステントデザインに依存することが報告されている。このような力学的支持を目的とするインプラントの設計評価を行う際、計算機シミュレーション、特に有限要素法が開発・研究において盛んに利用されている。これは、有限要素法が、実際の使用に近い形で力学状態を再現できる特徴を有しているためである。

有限要素法の解析モデルを作成するにあたっては、まず製品の形状データが必要であるが、その一方で、製品の設計図やCAD

データを企業から得ることは一般的に困難である。さらに、不具合によって抜去された人工関節の要因調査を行うような場合には、その人工関節が製造された時期からかなりの時間を経ていることが多く、そのモデルがすでに製造されていないケースもある。そのような場合、製品の設計図を得ることはさらに困難になる。

そこで本研究は、今年度、形状を三次元的に計測できる装置を使用して人工関節や血管内ステントの形状測定を行い、有限要素法に使用可能な形状データの作成を行うことを目的とした。

また、人工関節や血管内ステントに加えて、口腔外科で使用される歯科用骨固定材についても形状モデルの作成と有限要素解析を行うこととした。歯科用骨固定材は、顎骨の固定に使用されるチタン合金プレートである。今回有限要素解析の対象としたのは、特に癌などにより切除した下顎骨を

固定するために使用されるケースにおいて、人体内で破断する事故が生じているためである。これは、咀嚼によって繰り返し強い力が加わることによる疲労破壊が原因であると考えられる。歯科用骨固定材は、下顎骨の湾曲に形状を合わせるために、手術時に医師の手により強制的な塑性変形が加えられる。この塑性変形は骨固定材の強度を低下させ、骨固定材が疲労破壊するリスクを増大させる要因となっていることが予想される。そこで、本研究は、弾塑性有限要素解析によって、骨固定プレート変形時の塑性ひずみと残留応力について調べた。

## B. 研究方法

### 1. 人工股関節の形状モデル作成

光学式三次元形状測定装置 VIVID 9i (コニカミノルタセンシング株式会社) を使用して人工股関節大腿骨コンポーネントの形状測定を行った。今回測定対象としたのは 4-U 人工股関節 (ナカシマメディカル株式会社) である。測定原理上、VIVID 9i はサンプル表面で光が散乱する状態でなければ良好な測定精度が得られない。4-U 人工股関節の大腿骨コンポーネントは部分的に金属光沢面があり、そのままでは計測が困難であるため、微細なセラミック粒子をステム全体にスプレー塗布することで測定に適した表面状態にした。VIVID 9i と連動する回転テーブルを併用した自動測定や、手作業での反復測定を繰り返して測定対象各部の表面形状ポリゴンデータを得た。

得られた複数の表面形状ポリゴンデータをリバーシモデリングソフトウェア RapidForm XOR2 (INUS Technology, Inc.) (以下、RapidForm と略記) を使用してつなぎ合わせ、サンプル全体の表面形状ポリゴンデータを作成した。さらに、RapidForm の

機能を利用して、ポリゴン表面に自由曲面を生成し形状モデルを作成した。

### 2. 血管内ステントの形状モデル作成について

Cordis 社の CYPHER ステントを入手し、形状モデル作成を試みた。血管内ステントのストラット (梁) 断面幅は  $100\ \mu\text{m}$  ~  $200\ \mu\text{m}$  程度であるため、測定精度が  $50\ \mu\text{m}$  の VIVID 9i (TELE レンズ使用時) では血管内ステントの形状を精度良く測定することはできない。そこで、マイクロフォーカス X 線 CT TOSCANER-30000 (東芝 IT コントロールシステム株式会社) (分解能  $4\ \mu\text{m}$  以上) を使用して形状計測を行った。

### 3. 歯科用骨固定材の形状モデル作成および力学シミュレーション

#### 3.1. 形状モデル作成

測定対象としたのは、Stryker 社製の歯科用骨固定材 56-28087 である。人工股関節の形状測定と同様にして VIVID 9i による形状測定を行った。また、RapidForm XOR2 による形状データの連結と曲面生成も人工股関節と同様に行って骨固定材全体の形状モデルを作成した。

#### 3.2. 医師による塑性変形を想定した力学シミュレーション

医師が下顎骨の欠損を補うために骨固定材を使用する際、医師は患者の下顎骨の形状や状態に合わせて骨固定材を変形させて使用する。そのため、実際にどのような変形操作が行われるのかは各医師・各手術で異なる。そのため本研究では、変形操作例として、骨固定材の部分形状に段階的に様々な荷重をかけた境界条件を設定し、その際どのような塑性変形や残留応力が生じるかを調べることにした。使用した部分形状モデルと境界条件を図 5 に示す。境界条