

201011017B

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業

国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステム
の開発に関する研究

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 下川 宏明

平成23 (2011) 年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムの開発に関する研究	---- 1
下川 宏明	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 9
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 11

国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムの開発に
関する研究

研究代表者 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

研究要旨

心臓病は我が国の死因の中で第2位を占める。また突然死の原因として心臓性急死が9割を占めるとされ、その中でも頻脈性不整脈は虚血性心疾患とともに主要な死因の一つである。この頻脈性不整脈の治療法として急速に拡大し主流となりつつあるのが、心腔内に留置したカテーテル先端から不整脈の原因と考えられる部位に対して電流を流し、原因となる心筋組織を焼灼する高周波カテーテルアブレーションである。現在ほぼあらゆる頻脈性不整脈に応用されるようになってきている。しかし、高周波カテーテルアブレーションには原理的に不可避な2つの大きな問題点がある。1つは深達度に限界があり心筋深層（心外膜側）起源の不整脈が治療できない点、もう1つは心内膜側への通電に伴う血栓塞栓症である。これらの問題点を克服するためには、任意の部位にのみ治療効果を及ぼしうるアブレーションシステムの開発が必要である。我々は、結石破砕に臨床応用されている衝撃波に注目をした。衝撃波は、任意の部位に任意の強度の衝撃を与えることができ、これがアブレーションカテーテルシステムに応用できれば、焦点深度を変えることにより、あらゆる深度の起源の不整脈を治療することが可能となる。さらに、現行の高周波アブレーションと異なり、心内膜側表面ではなく、内部心筋への作用のため従来の方法の主要な合併症である血栓塞栓症を大幅に減らすことが期待される。本研究では、こうした着想に基づき、全く新しい概念による頻脈性不整脈に対する世界初の衝撃波アブレーションの開発を目指している。

我々は、低出力体外衝撃波を慢性心筋虚血に対する血管新生に応用する研究を既に行っており、循環器領域における衝撃波の臨床応用のパイオニアである。本研究では、これまで蓄積された基礎的・臨床的経験を生かし、先端から衝撃波を発生させるアブレーション用カテーテルの開発を目指す。加えて、共同研究者である東北大学流体科学研究所は衝撃波発生・制御に関する研究において世界的にも最先端の技術を要し、既に衝撃波発生機構の小型化に成功している。今後は、これを組み込むカテーテルの開発が進めば、臨床応用の可能性は非常に高いと考えている。

本研究で開発を目指す不整脈治療用の国産の衝撃波アブレーションシステムは、高周波アブレーション治療が無効な患者の治療に有用なだけでなく、現行の高周波アブレーションシステムそのものにとって代わる可能性がある。日本を含む全世界で高周波アブレーションが普及している現状を考えると、その医学的・経済的波及効果は極めて大きいと考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

安田 聡・東北大学大学院医学系研究科・准教授

伊藤 健太・東北大学大学院医学系研究科・准教授

福田 浩二・東北大学大学院医学系研究科・講師

若山 裕司・東北大学大学院医学系研究科・助教

広瀬 尚徳・東北大学大学院医学系研究科・助教

山口 展寛・東北大学大学院医学系研究科・医員

近藤 正輝・東北大学大学院医学系研究科・大学院

高山 和喜・東北大学流体科学研究所・客員教授

山本 裕朗・東北大学流体科学研究所・リサーチレジデント

A. 研究目的

現代社会問題となっている突然死・急死の原因として心臓性急死が9割を占めると考えられ、その中でも頻脈性不整脈は虚血性心疾患とともに主要な死因の一つである。頻脈性不整脈の治療は従来の薬物療法に加え、非薬物療法として原因となる心筋組織を焼灼する高周波カテーテルアブレーションによる根治術の開発が進んできた。一方、高周波カテーテルアブレーションには原理的に不可避な2つの大きな問題点がある。1つは心筋深層（心外膜側）起源の不整脈が治療できない点、もう1つは心内膜側への通電に伴う血栓・塞栓症である（図1）。これらの問題点を克服するためには、任意の部位にのみ治療効果を及ぼしうるアブレーションシステムの開発が必要である。

本研究で開発を目指す衝撃波アブレーションシステムは、現行の高周波カテーテル治療では難治性とされる心外膜側に起源を

持つ頻脈性不整脈（主に心室頻拍）の根治に大きな期待がかかる（図2）。心臓性突然死の重要な原因の一つと考えられる器質的心疾患（拡張型心筋症・心筋梗塞後など）を有する心室性頻拍は、心外膜側に不整脈起源を持つことが多いとされている。これらの心室頻拍コントロール目的の抗不整脈薬療法は、その陰性変力作用により、逆に患者の予後を悪化させる可能性もある。本治療システムにて薬物を使用せず頻脈性不整脈のコントロールが可能となれば、不整脈治療に革新的な進歩をもたらすことが期待される。また、現行のカテーテル治療の合併症である血栓塞栓症を減少させ、より安全性が高い治療であることが確認できれば、更に薬物療法からカテーテル治療へ移行する症例が増え、市場が拡大するとともに国民生活の向上に大きく貢献することが期待される。

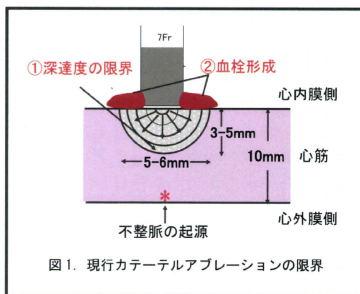


図1. 現行カテーテルアブレーションの限界

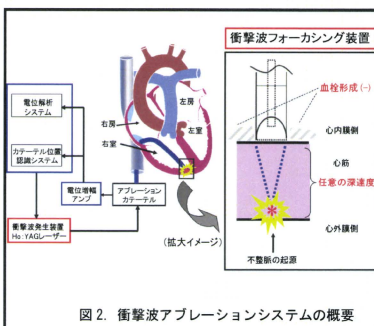
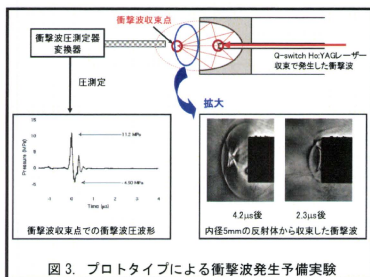


図2. 衝撃波アブレーションシステムの概要

B. 研究方法

(1) 衝撃波アブレーションシステムの工学的基礎研究開発

- 1) カテーテル先端から発生する衝撃波の発生と収束する距離に関する研究 (図3)
現行の高周波アブレーションシステムの深達度は心内膜側から 5mm の深さである。我々はより深層の 5-10mm の部位への、衝撃波の発生と収束を目標とする。



- 2) 心筋細胞損傷に最適な圧力波形の研究
我々は現段階で衝撃波フォーカシング装置の小型化に成功しており、今後治療応用可能な衝撃波の強度を追求する。
- 3) 先端部の機能性と熱設計研究
衝撃波焦点距離を可変化する装置の開発に加え、衝撃波発生時の熱発生の組織への影響を検討する。
- 4) 小動物実験での確認研究
大型動物の *in vivo* 実験の前に、小動物における衝撃波の深層への影響を確認する。

(2) 衝撃波アブレーションシステムの実用化研究開発

- 1) カテーテル先端の衝撃波発生機構細径化
カテーテル先端の先端部を半切り回転楕円体にし、YAG レーザから発生した衝撃波を高率よく、目標の焦点に収束させるための機構を開発する。
- 2) カテーテル曲げ機構の開発
カテーテル先端を心腔内で任意の場所に設置するための曲げ機構を開発する。開発されたフォーカシング装置を持つ衝撃波

カテーテル装置の操作性を高めるため、衝撃波発生機構の細径化に取り組む。またカテーテルに個体内での位置決め機構の開発・診断機能の併設を試みる。

- 3) 電位診断機能・位置検出機構の併設
現行の高周波カテーテルアブレーションシステムは、すでに不整脈起源を電位的に同定している。またその任意の場所を 3 次元マップに描出し、治療用カテーテルをその部位に誘導することが可能となっている。今回我々は、先端部へ心筋興奮の電位を検出する電位診断機構の開発、発生した衝撃波が確実に不整脈起源に到達可能とするために、衝撃波が目標部へ垂直に向かうように、先端部の心筋表面に対して垂直に接していることを確認する位置確認機構を開発する。

(3) 衝撃波アブレーションの臨床的基礎研究

- 1) 先進医工学研究による心筋細胞損傷実験の評価
工学的基礎研究における心筋細胞損傷実験に関して組織学的手法を用い、衝撃波の深達度・損傷の程度を評価する。
- 2) 工業的に設計されたカテーテルの操作性・位置決め技術の臨床的検証
カテーテルの操作性の検証・電位・抵抗によるカテーテルの位置決め装置を検証する。
- 3) 実用カテーテルの組織標本における衝撃波の強度・深達度の検証
ラット組織標本を用い、可視下にカテーテルを組織に密着させた状態で衝撃波を発生し、その組織標本から衝撃波の強度・深達度を検証する。
- 4) 実用カテーテルの大型標本(ブタ)における機能性・効果の検証
透視下でのカテーテルの操作性の確認を行う。また組織との密着性・カテーテル先端の方向性を電位・抵抗を確認し、位置決め装置の有効性を評価する。衝撃波を発生し、その組織標本より深達度・強度を確認する。

(倫理面への配慮)

動物実験では、動物愛護に十分配慮し、東北大学動物実験審査委員会の審査を受けて行う。

C. 研究結果

(1) 衝撃波発生法の最適化と収束法研究について

1) 光ファイバ末端形状の最適化

公知技術による方法では一回から数回のレーザー照射で光ファイバが損傷してしまい、発生する衝撃波の強さが激減する。本研究では水中でのレーザー光の集光効率と光ファイバ端面の耐久性を高めることを目的とし、従来とは異なる光ファイバ末端の形状と加工法を考案した。

図4に示すように、一定のレーザー出力下でファイバ末端の耐久性を比較した。

その結果従来の非球面形状から先端部を切り落とした台形型に変更したところ、ファイバ先端部の寿命が5秒から300秒にまで向上した。

光ファイバは直径0.6 mmの脱OH基処理をした石英製である。光ファイバのレーザー射出端の形状は光線追跡法により、レーザー光がファイバ先端の水中に収束するように設計されている。すなわちレーザー射出端の側面はレーザー光の反射を考慮して湾曲し、先端は直径0.3 mmの平坦な構造をとる。面仕上げ精度は鏡面仕上げにし、表面の微細な亀裂や凹凸を無くした(図5)。

2) 収束衝撃波の発生法の最適化

本技術によりQスイッチHo:YAGレーザーを利用した衝撃波アブレーションシステムの衝撃波発生源である光ファイバ末端が改良された結果、光ファイバの損傷を伴わずに、強度の安定した水中衝撃波を数百回発生させることが可能になった。この方式により発生させた水中衝撃波は短径4 mmの半切楕円体形状の反射鏡を用いて反射収束させることで、半径0.5 mmの局所領域に30 MPaから60 MPaの

衝撃波を数百回照射が可能なることを実験的に確認した(図5)。

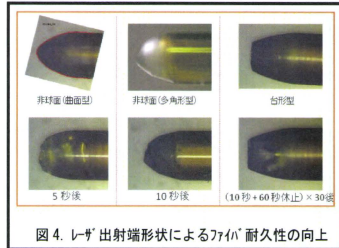


図4. レザ 射出端形状によるファイバ 耐久性の向上

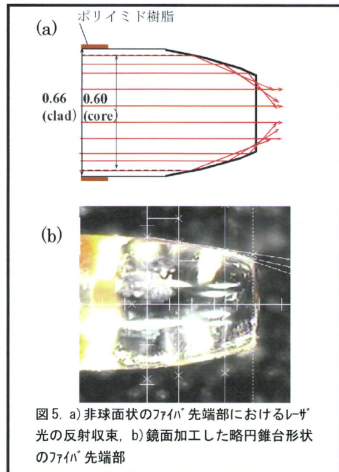


図5. a) 非球面形状のファイバ 先端部におけるレザ 光の反射収束. b) 鏡面加工した略円錐台形状のファイバ 先端部

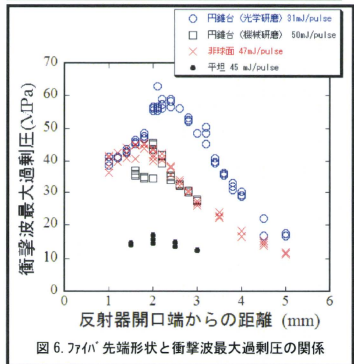


図6. ファイバ 先端形状と衝撃波最大過剰圧の関係

(2) アブレーションシステム実用化研究

- 1) カテテル基本構造設計完了
 - ・カテテルチューブの設計の終了。
 - ・反射器の設計・加工：カテテル組み込み可能な外形4.0 mmの反射器の作成(図7)。
 - ・反射器を被う遮蔽膜の加工：厚さ0.1 mmの遮蔽膜の作成(図8)。



図7. 外径4.0mmの反射器外観(左)とその内部表面(右)



図8. シリコゴム製遮蔽膜

2) 曲げ機構の開発

手元操作で曲げ角度10度を確保し、in vivo実験での応用を可能とした(図9)。

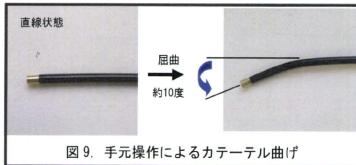


図9. 手元操作によるカテテル曲げ

3) 大型動物実験用カテテルの製作

- ・初期基礎試験モデルとして14Fサイズ(内径4.2 mm)が使用可能なサイズの外径4 mm衝撃波発生器を製作し、小動物およびブタ試験用カテテルの試作を完了した。
- ・大型動物実験用カテテルの性能評価を実施した(図10)。

(3) 臨床的基礎研究開発

1) 筋肉組織損傷の閾値評価

衝撃波アブレーションシステムからの衝撃波最大過剰圧30 MPa、焦点距離0 mmではラット大腿筋、心筋の表面上の損傷は認められなかったが(図11)、衝撃波最大過剰圧50 MPaで改良したところ(衝撃波の焦点距離2.0 mm)、衝撃波照射後の表面は明かな損傷を認めなかったが、組織標本では、焦点距離1-2 mm付近に組織損傷を認めた(出血)(図12)。

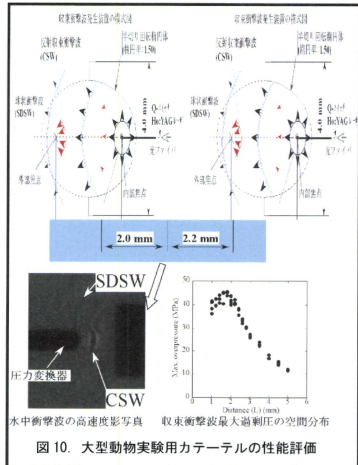


図10. 大型動物実験用カテテルの性能評価

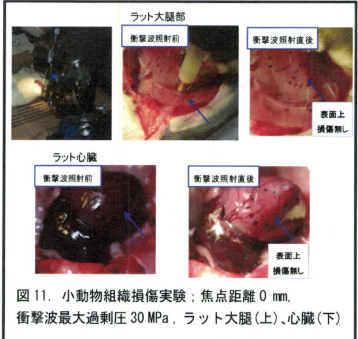


図11. 小動物組織損傷実験；焦点距離0 mm、衝撃波最大過剰圧30 MPa、ラット大腿(上)、心臓(下)

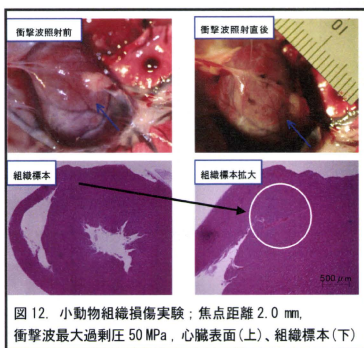


図 12. 小動物組織損傷実験；焦点距離 2.0 mm, 衝撃波最大過剰圧 50 MPa, 心臓表面(上)、組織標本(下)

2) ブタ心筋損傷実験

開心術後の左心室外膜に動物実験用カテーテルの先端を密着させ、衝撃波を照射した。図 13 に示すように、照射箇所の高さ 1.0 mm 前後で、出血箇所が認められた。この時の衝撃波最大過剰圧は 35 MPa から 45 MPa であった。

3) 房室ブロック作成

心腔内からの照射を行い、十分な心筋損傷を与えるか、電気生理学的な損傷を与え、頻脈性不整脈を治療するかを検討した。電気生理学的な損傷を確認するための初段階として、房室結節に対して衝撃波を照射し、房室ブロックを作成するかを検討した。図 14 に示すように、外径 4 mm のカテーテルを頸静脈経由で右心房内に導入した。図 15 に示すように、通常の電極カテーテルを右心房に挿入して、His 束電位(房室結節)の確認後、図 16 に示すように、房室結節に対して衝撃波を放射し接合部調律の出現を確認した。この時の衝撃波最大過剰圧は 35 MPa であった。

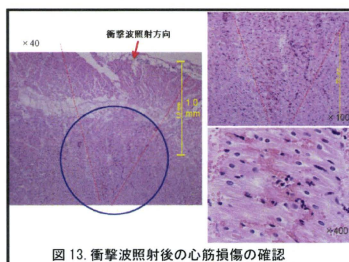


図 13. 衝撃波照射後の心筋損傷の確認

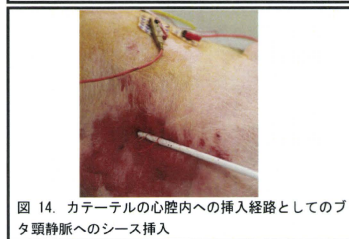


図 14. カテーテルの心腔内への挿入経路としてのブタ頭静脈へのシース挿入

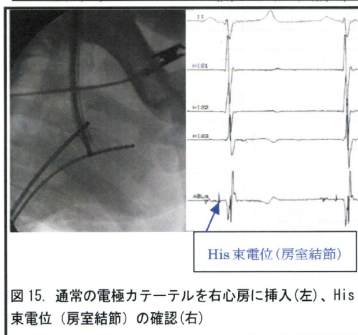


図 15. 通常の電極カテーテルを右心房に挿入(左)、His 束電位(房室結節)の確認(右)

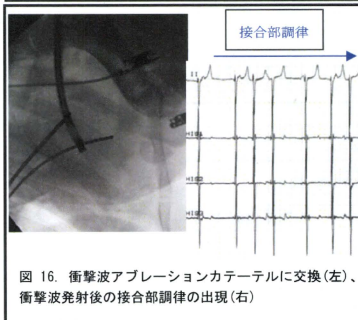


図 16. 衝撃波アブレーションカテーテルに交換(左)、衝撃波放射後の接合部調律の出現(右)

D. 考察

光ファイバの先端形状の光学設計と研磨法を吟味し、レーザー射出端の損傷を制御すると共に、エネルギー収束効率を高めた。

カテーテルに組み込み可能な短径 4 mm の半切槽円体形状の反射体を製作し、衝撃波収束効率を実験的に確認した。

豚心筋およびラット臓器に過剰圧 25 MPa から 60 MPa を負荷し、軟組織肺、肝臓、脳について、肉眼で出血等の損傷を確認した。一方、大腿部と心臓の筋肉組織には、過剰圧が 25 から 35 MPa の場合には目視観察の限りでは、変化が認められなかったが、内部組織に出血が認められた。

動物実験用のカテーテル先端から発生する衝撃波は、先端から 2 mm 離れた局所領域に収束した。このときの最大過剰圧は水中計測で 30 MPa から 60 MPa であった。したがって、これまでのラット心筋に対する損傷実験から、十分な衝撃波が発生していると考えられる。

心筋組織内では衝撃波は反射回折を繰り返し、水中における場合よりも伝播に伴う減衰が著しいと考えられるが、出血箇所が収束衝撃波の焦点前方の伝播経路に沿って集中するなど、良好な収束を示している。しかし、焦点背後の箇所には出血箇所が認められないことから、衝撃波は急速に減衰して、焦点背後の部位には損傷に十分な衝撃波が到達していないものと考えられる。

ブタの生体実験において、完全房室ブロックを作成することはできなかったが、房室結節は心壁内の、収束衝撃波の焦点距離 2 mm より深い部位にあると考えられ、完全な損傷に十分な衝撃波を作用できなかったと考えられる。上述の結果を踏まえて、今後、より長焦点の衝撃波照射装置を作成する必要がある。

E. 結論

平成 20 年度から 22 年度まで医工連携基礎研究を行い、以下の研究成果を得た。

- (1) 心筋近傍で操作可能な衝撃波発生用レ

ザ光源は、Qsw Ho:YAG レザが最適であった。

- (2) Qsw Ho:YAG レザ光の伝送には無水石英製光ファイバが使用可能であった。
- (3) 光ファイバの光放出先端形状は光収束設計に基づく鈎鐘型形状が最適であった。
- (4) 外径 4 mm の超小型衝撃波発生装置と反射器を製作、焦点位置での衝撃波圧 35 MPa を観測した。
- (5) (4) の装置を用いて、小動物（マウス）の筋肉へ衝撃波を照射した結果、細胞損傷（出血）を惹起できたことから、本システムの衝撃波は筋肉細胞を壊死させる閾値以上であることを確認した。
- (6) (4) の装置を心臓カテーテル先端に組み込みブタ心臓に衝撃波を照射した結果、心筋の刺激伝導系の損傷に成功したことから、本システム衝撃波は心筋細胞壊死の閾値以上であることを確認した。

以上のように不整脈治療用衝撃波アプリケーションは、任意の点に衝撃波を収束させることが可能であり、あらゆる深度の起源をもつ不整脈に対して有効な治療法となりうる。今後、現在までの成果を元に in vivo 実験を進め、臨床応用につなげていく。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(国内発表)

- ① 大谷 清伸、山本 裕朗、高山 和喜、下川 宏明：小型回転槽円体を用いた微小爆薬水中衝撃波収束現象、平成 22 年度衝撃波シンポジウム講演論文集、255-256 (2011)
- ② H. Yamamoto, K. Takayama, M. Kondo, K. Fukuda, H. Shimokawa : Underwater

Micro-shock Focusing by Small Reflector and Body Tissue Damage, Seventh International Conference on Flow Dynamics, Sendai, Japan, 334-335 (2010)

- ③ 山本裕朗、高山和喜、近藤正輝、福田浩二、下川宏明：水中衝撃波フォーカシングと生体損傷に関する研究：QスイッチHo:YAG レーザーを利用した衝撃波アブレーションカテーテルの開発、平成21年度衝撃波シンポジウム講演論文集、387-390 (2010)
- ④ 山本裕朗、高山和喜、下川宏明、QスイッチHo:YAG レーザーによる水中衝撃波の発生と小型回転楕円体を用いた衝撃波収束法、高速度イメージングとフォトニクスに関する総合シンポジウム2009講演論文集、156-157 (2009)
- ⑤ 山本 裕朗、大谷 清伸、下川 宏明、高山 和喜、各種液体の状態方程式の計測、平成20年度衝撃波シンポジウム講演論文集、405-408 (2009)

(海外発表)

- ① H. Yamamoto, K. Takayama, M. Kondo, K. Fukuda, H. Shimokawa :Experimental study of shock focusing by small reflector and body tissue damage for medical application, 19th International Shock Interaction Symposium (ISIS 19) Moscow, Russia (2010)
- ② K. Takayama, K. Ohtani: Shock wave focusing in air and water, 14th Chinese National Symposium on Shock Waves, (2010)
- ③ K. Ohtani, H. Yamamoto, K. Takayama, T. Ogawa, H. Shimokawa: Underwater Shock Wave Focusing Phenomena Induced by Micro Explosion, ISWI Conference 2010 The Shock and High Strain Rate Properties of Matter, Cavendish Laboratory, University of Cambridge, United Kingdom, 87-88 (2010)

- ④ H. Yamamoto, K. Takayama, H. Shimokawa, T. Hashimoto: An experimental study on focusing of underwater micro shock waves induced by Q-switched Ho:YAG laser, 27th International Symposium on Shock Waves (2009)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特許名：衝撃波アブレーションシステム、
発明者：下川 宏明、 高山 和喜、
嶋 實

出願人：(株)ハイレックスコーポレーション、
出願日：平成19年 9月
6日「登録済」、出願番号：特願20
07-2231214

2. 特許出願中

特許名：光ファイバーおよびそれを用いた水中衝撃波発生装置、
発明者：下川 宏明、 高山 和喜、
山本 裕朗
出願人：国立大学法人東北大学

研究成果の刊行に関する一覧表

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
大谷 清伸 山本 裕朗 高山 和喜 下川 宏明	小型回転楕円体を用いた微小爆薬水中衝撃波収束現象	平成22年度 衝撃波シンポジウム講演論文集		P. 255-256	2011年
山本裕朗 高山和喜 近藤正輝 福田浩二 下川宏明	Underwater Micro-shock Focusing by Small Reflector and Body Tissue Damage	Seventh International Conference on Flow Dynamics		P. 334-335	2010年
大谷清伸 山本裕朗 高山和喜 小川俊宏 下川宏明	Underwater Shock Wave Focusing Phenomena Induced by Micro Explosion	ISWI Conference 2010 The Shock and High Strain Rate Properties of Matter		P. 87-88	2010年
山本裕朗 高山和喜 近藤正輝 福田浩二 下川宏明	Experimental study of shock focusing by small reflector and body tissue damage for medical application	19th International Shock Interaction Symposium		CD-ROM	2010年
山本裕朗 高山和喜 近藤正輝 福田浩二 下川宏明	水中衝撃波フォーカシングと生体損傷に関する研究:QスイッチHo:YAGレーザーを利用した衝撃波アプリケーションカテーテルの開発	平成21年度 衝撃波シンポジウム講演論文集		P.387-390	2010年
山本裕朗 高山和喜 下川宏明 橋本時忠	An experimental study on focusing of underwater micro shock waves induced by Q-switched Ho:YAG laser	27th International Symposium on Shock Waves		CD-ROM	2009年

<p>山本裕朗 大谷清伸 下川宏明 高山和喜</p>	<p>各種液体の状態方程式の計測</p>	<p>平成20年度 衝撃波シン ポジウム講 演論文集</p>		<p>P.405-408</p>	<p>2009年</p>
<p>山本裕朗 高山和喜 下川宏明</p>	<p>QスイッチHo:YAGレーザーによる水中衝撃波の発生と小型回転槽円体を用いた衝撃波取束法</p>	<p>高速度イメージングとフォトニクスに関する総合シンポジウム2009講演論文集</p>		<p>P.156-157</p>	<p>2009年</p>

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

小型回転楕円体を用いた微小爆薬起爆水中衝撃波収束現象

○大谷清伸、山本裕朗（東北大流体力学/医療機器センター）、
高山和喜（東北大流体力学）、下川宏明（東北大医学研究科）

Micro explosive induced underwater shock wave focusing phenomena using a small-truncated ellipsoidal reflector

Kiyonobu OHTANI^{1,2}, Hiroaki YAMAMOTO^{1,2}, Kazuyoshi TAKAYAMA¹ and Hiroaki SHIMOKAWA³

¹Institute of Fluid Science, Tohoku University, 2-1-1, Katahira, Aoba, Sendai, Miyagi 980-8577, JAPAN

²Japan Association for the Advancement of Medical Equipment, 3-42-6, Hongo, Bunkyo, Tokyo, 113-0033, JAPAN

³Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1, Seiryu, Aoba, Miyagi 980-8574, Japan

Abstract

This paper reports the experimental and numerical results of underwater shock wave focusing induced by micro explosion. The process of micro explosive induced underwater shock wave focusing from the truncated ellipsoidal cavity (major radius 2.55 mm and minor radius of 1.80 mm) was visualized by shadowgraph method and recorded by the high speed camera. The pressure histories of underwater shock wave focusing were measured with the Fiber Optics Pressure Hydrophone at the focal point outside of the cavity. Experimental results were compared with results of the ANSYS®AUTODYN® numerical simulation result.

Key Words : Underwater Shock Wave, Micro explosive, Shock Wave Focusing, AUTODYN

1. はじめに

回転楕円体リフレクタによる水中衝撃波収束現象は、主に体外衝撃波結石破砕術(ESWL)に関する衝撃波の医療応用として、これまで多くの実験的、数値解析的研究が行われてきている⁽¹⁾⁽²⁾。

最近では、頰脈性不整脈治療用の Q スイッチ Ho:YAG レーザ誘起衝撃波を小型の回転楕円体リフレクタで収束して治療を行う衝撃波アブレーションシステム開発の研究が行われている⁽³⁾。

本研究では、微小爆薬起爆による水中衝撃波を外径 4mm の小型回転楕円体リフレクタ内焦点で発生させ、壁面で反射、収束する過程を、影写真法で光学可視化し、高速度カメラで撮影した。そして、衝撃波収束点での圧力変動を行った。また、衝撃解析ソフトウェア ANSYS®AUTODYN®を用いて回転楕円体リフレクタによる水中衝撃波収束挙動の数値模擬を行い、実験結果との比較を行った。

2. 実験方法および実験方法

図 1 に小型回転楕円体リフレクタによる微小爆薬起爆水中衝撃波収束の実験装置の概略図を示す。両側に可視化用のアクリル窓のついたステンレス製水槽 (200mm×200mm×200mm) 内を精製水で満たし、小型回転楕円体リフレクタ (真鍮製、外径 4mm、長径 2.55mm、短径 1.80mm、短長径比 1.414) を設置した。衝撃波発生には、アジ化銀ペレット (AgN₃、 $\rho=3.8\text{g/cm}^3$ 、昭和金属 (株)) 10mg を細粒化し電子マイクロ天秤 (Sartorius Supermicro, model S4, Sartorius AG、最小計量値 0.1 μg) で計量したものを使用した。光ファイバ (GC.200/250、フジクラ (株)、コア径 0.2mm) 先端に接着した状態で回転楕円体リフレクタ内の焦点に設置、光ファイバを介しパルス Nd:YAG レーザ光 (OPTRON Technology、13mJ/pulse、7ns duration) を照射、起爆して水中衝撃波を発生させた。微小爆薬起爆水中衝撃波の小型回転楕円体による収束現象を、フラッシュランプを光源とした影写真法で可視化し、高速度カメラ (IMACON 200、DRS

Technologies, Inc.、解像度 1360pixel×1024pixel) で記録した。また、ファイバ圧力計 (FOPH2000、RP Acoustics 社、受圧面直径 0.1mm、立ち上がり時間 3ns) を用いて、回転楕円体リフレクタ外側の焦点における衝撃波収束による圧力変動を測定した。

3. 数値解析法

本研究では、小型回転楕円体による衝撃波収束現象を、衝撃解析ソフトウェア ANSYS®AUTODYN®を用いて数値解析を行った。解析モデルは、Euler ソルバーを適応した解析領域 2.4mm×7.8mm の 2 次元軸対称体系とした。回転楕円体リフレクタ壁面は剛体壁として、AUTODYN のポリゴン機能によって作成した。領域全体をメッシュ幅 0.01mm/cell で大気圧 (101.3kPa) の水で満たし解析を行った。

水の状態方程式は、Mie-Grüneisen 型線形 Shock Hugoniot 状態方程式を適応し、スポール強度を -3MPa とした。微小爆薬に対しては、アジ化銀(AgN₃)の JWL 状態方程式を適応した。微小爆薬、アジ化銀の質量は実験と同じ 28.1 μg として解析を行った。

4. 実験、数値模擬結果および考察

図 2 に小型回転楕円体リフレクタによる微小爆薬起爆水中衝撃波収束挙動の高速度連続写真を示す。微小爆薬起爆後 1 μs から 250ns 間隔の水中衝撃波が収束す

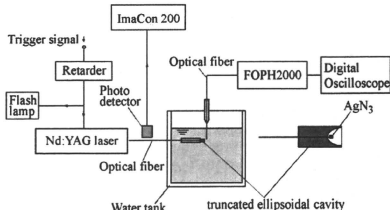


Fig.1 Schematic diagram of experimental setup for micro explosive induced underwater shock wave focusing.

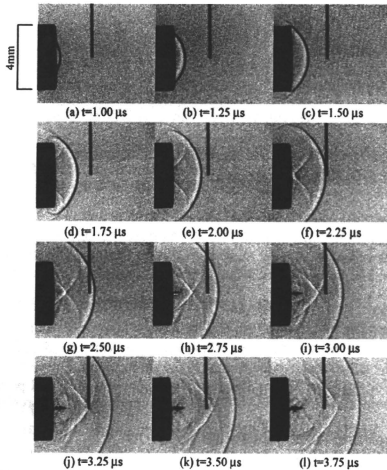


Fig.2 Sequential shadowgraph images of underwater shock wave focusing by a micro explosion. (AgN_3 28.1 μg , Interframe time 250ns, exposure time 20ns)

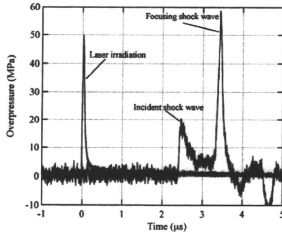


Fig.3 Pressure histories of underwater shock wave focusing.

る様子を示している。アジ化銀の質量は 28.1 μg である。図 2(a)よりレーザー起爆によって発生した水中衝撃波の一部が回転槽円体リフレクタの外まで伝播している。その後リフレクタの縁で回折し膨脹波を発生し、外側から中央付近に膨脹波が収束していく。また、回転槽円体リフレクタ壁面で反射した衝撃波が収束しながら回転槽円体リフレクタ外の焦点に伝播していく。収束衝撃波の背後にはリフレクタの縁から発生した膨脹波による負圧領域が追従して、中心部分には気泡が発生している。

図 3 に図 2 の連続写真にある回転槽円体リフレクタ外の焦点におけるファイバ圧力計による衝撃波収束圧力変動の時間履歴を示す。図中には微小爆薬の起爆に用いたレーザー発光信号も記した。

図より、微小爆薬起爆後、約 2.5 μs で直接伝播してきた衝撃波が圧力計に到達し急峻な圧力上昇が測定される。この時の最大圧力は約 20.0MPa である。その後、約 3.4 μs で収束衝撃波が到達し更に高い圧力上昇が測定される。この時の最大圧力は約 58.6MPa であった。その後収束衝撃波背後の負圧領域が到達し急激に圧力が

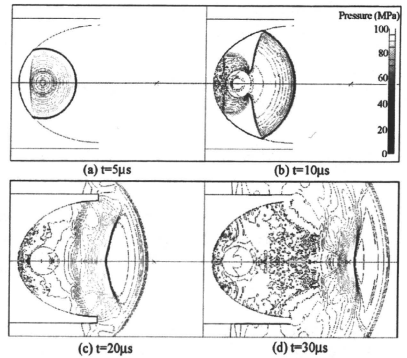


Fig. 4 Numerical result of the pressure distribution of underwater shock wave focusing.

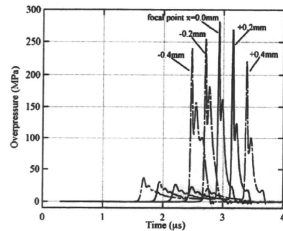


Fig.5 Numerical result of pressure histories of underwater shock wave focusing at the near focal point.

負圧まで減少している。

図 4 に回転槽円体リフレクタによるアジ化銀起爆水中衝撃波収束現象の数値模擬結果、圧力分布の時間変化を示す。図より回転槽円体リフレクタ内で発生した衝撃波がリフレクタ壁面で反射、収束していくのがわかる。

図 5 に回転槽円体外の焦点付近における圧力の時間履歴を示す。収束衝撃波圧力ピークは焦点で最大となっている。実験結果と比較すると直接伝播した衝撃波による最大圧力は比較的一致しているが、収束衝撃波の最大圧力は数値模擬結果の方が高く一致していない。

5. まとめ

本研究では、小型回転槽円体リフレクタによる微小爆薬起爆による水中衝撃波収束現象を光学可視化し、高速度撮影を行った。また、衝撃解析ソフトウェア ANSYS®AOUTODYN®を用いて数値模擬を行い、実験値との比較を行った。

- 参考文献：(1) M. Delius, "Medical applications and bioeffects of extracorporeal shock waves" Shock Waves, 4, 55-72 (1994).
 (2) K. Takayama, T. Saito, "Shock wave/geophysical and medical applications" Annu. Rev. Fluid Mech., 36, 347-379(2004).
 (3) 山本ら、水中衝撃波フォーカシングと生体損傷に関する研究：Q スイッチ Ho:YAG レーザを用いた衝撃波アブレーションカテーテルの開発、平成 21 年度衝撃波シンポジウム, 387-390 (2010).

Underwater Micro-shock Focusing by Small Reflector and Body Tissue Damage

H. Yamamoto¹⁾, K. Takayama²⁾, M. Kondo³⁾, K. Fukuda³⁾, H. Shimokawa³⁾

1) Japan Association for the Advancement of Medical Equipment, Tokyo, Japan

2) Institute of Fluid Sciences, Tohoku Univ., Sendai, Japan

3) Department of Cardiovascular Medicine Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

E-mail of corresponding author: yamamoto@rainbow.ifs.tohoku.ac.jp

ABSTRACT

Paper reports the recent result of tissue damage tests by focusing underwater micro-shock waves on animal tissues. Shock waves were focused by irradiations of Q-switched Ho : YAG laser beams at a focal point of a 4 mm exit diameter of a truncated ellipsoidal cavity of major to minor radii ratio of 1.50 so as to create high pressures at another focal point outside the cavity. Resulting focused shock waves were applied to animal tissue tests and we found that it successfully damaged soft tissues revealing the potential for its extension to arrhythmia treatment.

1. Introduction

Radio-frequency catheter ablation (RFCA) has revolutionized treatment for the irregular heartbeat. But, there are two problems. The first problem is the limitation of range of activity. Because the joule heat generated by radiofrequency current attenuates inversely with the fourth root of distance, treatment is restricted in relatively shallow part from surface of cardiac muscle. The second one is side-effect by heating like the formation of blood clot.

On the other hand, for a medical application of shock waves, Extracorporeal Shock Wave Lithotripter (ESWL) has been established [1]. It was demonstrated that the underwater shock focusing is one of most efficient method to obtain a controlled high pressure in a small region [2]. In this study, underwater spherical shock focusing was obtained in a truncated ellipsoidal shaped cavity by the Q-switch Ho:YAG laser beam (Figure 1).

2. Method

Underwater shock wave was generated by a Q-switched Ho:YAG laser (Sparkling Photon Inc.) with from 35 to 52 mJ/Pulse energy measured at the tip of 0.6 mm diameter glass optical fiber, pulse width of 70 ns, and wavelength of 2.1 μm . The advantages of using Ho:YAG laser are 1) The laser beam can be transmitted through the optical fiber, 2) Optical absorption efficiency by water molecule is high enough to generated micro plasma induced spherical underwater shock wave [3]. The tip of optical fiber was set at the primary focus of truncated ellipsoidal cavity using precisely locating device. Laser beam irradiated, producing the micro shock waves at the primary focus, the reflected shock waves were focused at the secondary focus.

Shaping optical fiber's edge surface into an aspheric lens or circular truncated cone contour, we achieved more effectively laser energy focusing and produced stronger underwater shock waves than with flat end shape one.

Figure 1 shows a schematic diagram of the experimental set up for pressure measurement. The test section is composed of a stainless steel chamber (100mm in the inside diameter, 100mm in depth) and an

acryl window (140mm \times 140mm \times 25mm). The small reflector and pressure transducer were positioned by a x-y-z adjustment. PVDF needle hydrophone with 0.5 mm sensitive diameter and 35 ns rise time (Dr. Müller Instruments Inc.) was used for pressure measurements. The signals are stored in a digital transient memory (TDS3014B, Tektronix Inc.). The sampling rate was 100MHz.

Shadowgraph technique was used for visualization of shock wave motion. The image of phenomenon in the test section was taken with the high-speed camera (Imacon 200, DRS Inc.). The inter-frame spacing, exposure time, and image resolution were 300 ns, 50ns, 1360 \times 1024 pixel, respectively.

Several Male Sprague-Dawley rats were anesthetized, and on one's back. Shock wave exposure was performed by opening the abdomen. Figure 4 shows the schematic diagram of the animal experiment. The inside of reflector was filled with the degassed distilled water, and it was sealed up with a covering silicone rubber film. A clearance between the device and the rat organs was wet with a physiology solution of salt, and made to stick. Laser irradiation energy, frequency, and duration time were 52 mJ/Pulse, 3Hz, and 10 sec, respectively. At least two-dozen shock waves exposure were delivered in the vertical direction to the rat's organs surface.

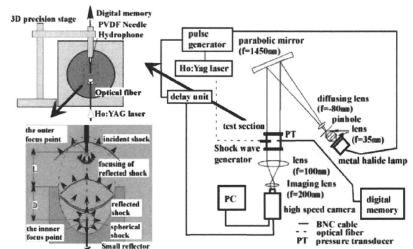


Fig. 1 Experimental set-up.

3. Results and Discussion

Figure 2 shows sequential propagation of the underwater shock waves from the device. Initially direct shock wave from the tip of optical fiber passed through, after 0.78 μs , reflected at the wall of reflector and focused shock wave arrived.

Pressure histories along major axis of the ellipsoidal reflector were measured. Figure 3 shows pressure waves at 2.0 mm from reflector. The overpressures of reflected shock wave were amplified 35-fold at the focus point.

Figure 4 shows the maximum overpressures of reflected shock waves along major axes of the ellipsoidal reflector.

All the above investigations were aimed at the shock wave ablation and explanation of the mechanism of such ablation.

After shock wave exposure, shock-wave-induced tissue damage were clearly visible as hemorrhage at the surface of lung, brain and liver, while in case of heart muscle no apparent changes were observable. In order to investigate inside tissue damage, histological specimens were examined. Figure 5 shows representative histological specimens of rat's lung and heart. In rat's lung, a trail of focusing shock wave was left as hematoma. In contrast, hematoma dotted the unbruised cell at focus area in rat's heart.

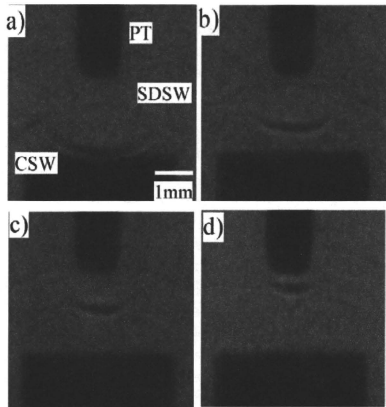


Fig. 2 Time-resolved high-speed shadowgraph of shock focusing, after laser irradiation: (a) 2.70 μs ; (b) 3.05 μs ; (c) 3.40 μs ; (d) 3.75 μs . SDSW, spherical diverging shock wave; CSW, converging shock wave; PT, pressure transducer.

4. Concluding remarks

Spherical underwater shock waves were generated by a Q-switched Ho:YAG laser irradiation and successively focused on specified minute area.

The overpressures of focused shock waves were larger than the rupture strength of rat's organs including heart muscle.

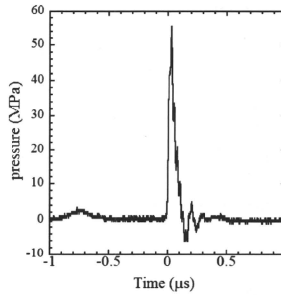


Fig. 3 Pressure waves at the focus spot.

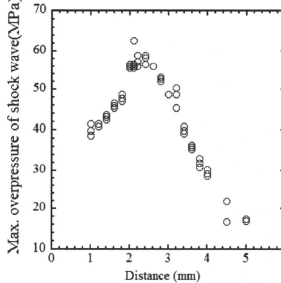


Fig. 4 Max. overpressure along major axes of the ellipsoidal reflector.

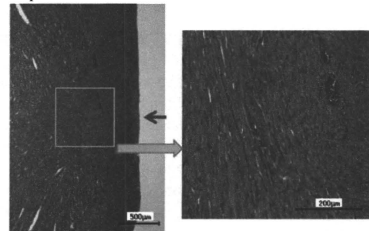


Fig. 5 Histological specimens of rat's heart after the irradiation of converging shock wave of 25-35MPa overpressure.

References

- [1] Non-invasive Disintegration of Human Calculi by Underwater Shock Wave Focusing. K. Takayama, Transactions of the Japan Society of Mechanical Engineers, Vol.90, No.822, pp. 571-576
- [2] Focusing of Underwater Shock Waves and the Mechanism of High Pressure Generation. K. Takayama, T. Obara, K. Saito and N. Kameshima, Transactions of the Japan Society of Mechanical Engineers. B Vol.56, No.526, pp. 1579-1582
- [3] Hosseini SHR et al., Study of micro-underwater shock waves induced by Q-switched Ho:YAG laser focusing. Proceedings, meeting of Japan Society of Fluid Mechanics 2002, 444-445

Underwater Shock Wave Focusing Phenomena Induced by Micro Explosion

Kiyonobu OHTANI^{*1,2}, Hiroaki YAMAMOTO^{1,2}, Kazuyoshi TAKAYAMA¹,
Toshihiro OGAWA¹ and Hiroaki SHIMOKAWA³

1. Shock Wave Interdisciplinary Application Division, Institute of Fluid Science, Tohoku University, 2-1-1, Katahira, Aoba, Sendai, Miyagi, 980-8577, Japan
 2. Japan Association for the Advancement of Medical Equipment, 3-42-6, Hongo, Bunkyo, Tokyo, 113-0033, Japan
 3. Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1, Seiry, Aoba, Miyagi 980-8574, Japan
- * Corresponding author: ohtani.k@mac.com

This paper reports the experimental and numerical results of underwater shock wave focusing induced by micro explosion. The process of underwater shock wave focusing from the ellipsoidal cavity for the stone fragmentation in medicine is well known as extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL)^{[1]-[4]}. Hosseini et al.^[1] investigated experimentally micro-explosive underwater shock wave focusing phenomena using by the small size truncated ellipsoidal cavity (a major radius of 10 mm, a minor radius of 14.1 mm). The peak pressure at focal point was observed about 39 MPa when an about 18 mg silver azide was detonated. The relationship between the weight of micro-explosive and the peak pressure at the focal point was derived. Takayama^[2] investigated experimentally and numerically the underwater shock wave focusing phenomena from a large confined ellipsoidal cavity. The peak pressure at the focal point was observed over 800 MPa when a 10 mg silver azide and a 100 mg PETN were detonated.

In this study, the experiments of underwater shock wave focusing using a small-truncated ellipsoidal cavity and a large confined ellipsoidal cavity were performed. The process of underwater shock wave focusing from the truncated ellipsoidal cavity was observed by shadowgraph method and recorded the high-speed camera. The pressure profiles of the underwater shock wave focusing at the focal point were measured by a Fiber Optics Pressure Hydrophone (FOPH2000). The experimental results were compared with AUTODYN numerical simulation results.

Time resolved shadowgraph of a silver azide explosion induced underwater shock wave focusing from a small-truncated ellipsoidal cavity is shown in Fig. 1. The small-truncated ellipsoidal cavity made of brass had a major radius of 2.55 mm and a minor radius of 1.80 mm. Underwater shock wave was generated by detonating a several ten micro-gram silver azide pellet at the focal point inside the cavity. The silver azide (AgN_3 , Showa Kinzoku Co., Ltd., 99.9 % purely, density of 3.8 g/cm^3) was measured by electronic ultramicro balance (Sartorius Supermicro, model S4, Sartorius AG, Gottingen, Deutschland, readability of 0.1 μg). The silver azide pellet was glued at the tip of a 0.2 mm core diameter quartz optical fiber (GC. 200/250, Fujikura Ltd.) and placed the focal point inside the cavity. A Q-switched Nd: YAG laser beam of 7 ns pulse duration from another tip of guided through this optical fiber then ignites the micro explosive. We observed the process a shock wave focusing to the second focal point outside the cavity and high pressure formation by shadowgraph method and recorded by using a high-speed camera (Imacon 200, DRS Technologies, Inc., spatial resolution of 1360×1024 pixel per frame, interframe time of 5 ns to 1 ms, exposure time of 5 ns to 2 ms). The observation was performed at the interframe time of 250 ns and the exposure time of 20 ns. The silver azide pellet was about 31.4 μg in weight.

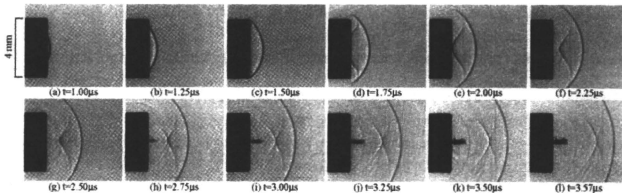


Fig. 1. Sequential shadowgraph photographs of underwater shock wave focusing induced by micro explosion AgN_3 of 31.4 mg. (interframe 250 ns, exposure time 20 ns)

The spherical underwater shock wave was generated at the focal point inside the cavity. One part of the direct shock wave propagates to the cavity exit and then attenuates (in Fig. 1 (a), (b)), but another part is reflected from the concave cavity surface. The reflected shock wave was appeared at 1.5 ms in Fig. 1 (c). When the expansion waves originate from the exit edge, and interacted at the center area each other side, then the line shaped cavitation bubbles are generated behind the reflected shock wave. The reflected shock wave was focusing at the second focal point outside the cavity, and generated high pressure at 1.75 - 2.75 ms in Fig. 1 (d)-(h).

In this study, the numerical simulation of the underwater shock wave focusing was performed with a multiple solver hydrocode ANSYS AUTODYN (ANSYS, Inc.). Figure 2 shows numerical results of underwater shock wave focusing from a confined ellipsoidal cavity. A confined ellipsoidal cavity had a major radius of 350 mm and a minor radius of 250 mm^[4]. Underwater shock wave was generated by a 10 mg silver azide pellet and a 100 mg PETN pellet (Penthrite, Chugoku Kayaku Co., Ltd., 99.9 % purely, 1.65 g/cm³).

The computational region is axial direction 710 mm and radial direction of 255 mm, which converts the numerical grids 1420 cells in width and 510 cells in radial direction. The boundary condition of ellipsoidal cavity wall was rigid condition. For water, Mie-Gruneisen shock Hugoniot equation of state, and for AgN₃ and PETN, JWL (Jones-Wilkins-Lee) equation of state were applied. Underwater shock wave was focusing and high pressure was generated at the second focal point in Fig. 2. The peak pressure at the focal area was observed over 100 MPa at about 450 ms.

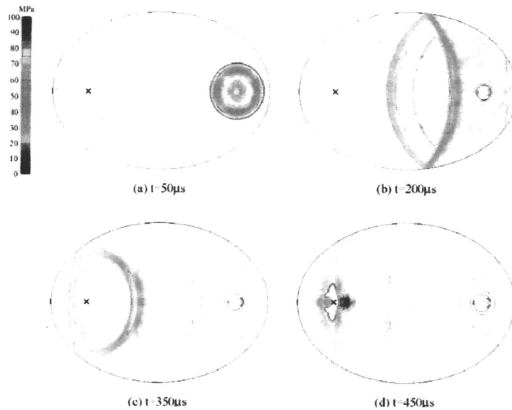


Fig. 2 Pressure distributions of underwater shock wave focusing from a confined ellipsoidal cavity.

References

1. M. Delius, "Medical applications and bioeffects of extracorporeal shock waves" *Shock Waves*, **4**, 55-72 (1994)
2. K. Takayama, T. Saito, "Shock wave/geophysical and medical applications" *Annu. Rev. Fluid Mech.*, **36**, 347-379 (2004)
3. S.H.R. Hosseini, Y. Kohno, K. Takayama, "Micro-explosives induced underwater shock waves for medical applications" *Sci. Tech. Energetic Materials*, **66**(6), 411-415 (2005)
4. K. Takayama, "High pressure generation by shock wave focusing in a confined ellipsoidal cavity" *International Workshop on Shock Wave Focusing, Sendai, Japan*, 217-226 (1989)

EXPERIMENTAL STUDY OF SHOCK FOCUSING BY SMALL REFLECTOR AND BODY TISSUE DAMAGE FOR MEDICAL APPLICATION

H. Yamamoto^{†1}, K. Takayama[‡], M. KONDO*, K. FUKUDA* and H. SHIMOKAWA*

[†] *Japan Association for the Advancement of Medical Equipment, 3-4-2-6 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033 JAPAN*

[‡] *Institute of Fluid Sciences, Tohoku University, 2-1-1 Katahira, Aoba-ku, Sendai, 980-8577 JAPAN*

* *Department of Cardiovascular Medicine Tohoku University Hospital Graduate School of Medicine: 2-1, Seiryomachi, Aoba-ku, SENDAI, 980-8575 Japan*

Abstract: Paper reports the recent result of tissue damage tests by focusing underwater micro-shock waves on animal tissues. Shock waves were focused by irradiations of Q-switched Ho : YAG laser beams at a focal point of a 4 mm exit diameter of a truncated ellipsoidal cavity of major to minor radii ratio of 1.50 so as to create high pressures at another focal point outside the cavity. A piezoelectric needle probe was used for pressure measurements. Shaping optical fiber's edge surface into a hyperboloidal or circular truncated cone contour, we achieved more effectively laser energy focusing and produced stronger underwater shock waves than with flat end shape one. Resulting focused shock waves were applied to animal tissue tests and we found that it successfully damaged soft tissues revealing the potential for its extension to arrhythmia treatment.

Key words: shock focusing, tissue damage, medical application.

INTRODUCTION

As the worldwide demand for arrhythmia treatment increases, development of new treatment technique with fewer side-effect is important. In particular, RFCA (radio-frequency catheter ablation) radio-frequency ablation revolutionized treatment for the

¹Corresponding author: yamamoto@rainbow.ifs.tohoku.ac.jp