

20111026A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

(医療機器開発 (ナノテクノロジー等) 総合推進研究事業)

循環器系DRYラボセンターを駆使した

治療リスクの低減システム構築と人材育成

(H23-医療機器一般-006) に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 梅津 光生

平成24(2012)年 5月

目 次

I. 総括研究報告書

循環器系DRYラボセンターを駆使した治療リスクの低減システム構築と人材育成 梅津光生	1
--	---

II. 分担研究報告

1. 手術訓練による技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立

冠動脈バイパス術トレーニングにおける血管吻合の即時評価技術の確立 朴栄光, 八木高伸, 高西淳夫, 加瀬川均, 村垣善浩	2
---	---

2. 治療機器の実臨床に即した非臨床評価による適正使用法の確立

補助人工心臓装着患者の管理基準の確保に向けた循環シミュレータの確立 岩崎清隆, 坂口勝久, 山崎健二, 笠貫宏	3
--	---

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	4
---------------------	---

循環器系DRYラボセンターを駆使した治療リスクの

低減システム構築と人材育成

研究代表者 梅津 光生 早稲田大学理工学術院 教授

要旨：生体という“不確定要素の塊り”を相手に医療行為を行う場合、研修医が日常的な臨床現場を予め体験できるような訓練装置を使用したのちに、臨床現場で仕事をすることや、高度先進医療機器を臨床に導入する際に、その機械を使いこなすための訓練プログラムを受けておくことなどは、臨床現場のリスク低減に大いに貢献する手段となる。我々は今まで、“医工連携研究推進基盤研究事業”において Another EBM, すなわち Engineering Based Medicine を提唱し、それを実現できる医工学的実験環境をDRYラボセンターとして女子医大・早大連携施設（TWIns：ツイズ）において実現することができた。特に、我々の開発してきた冠動脈吻合訓練装置は内外の類似の商品と異なり、出来栄えを工学的に数値で評価を行うことに重点が置かれている。したがって、自分の腕前が訓練によってどのように向上し、世界一の外科医とどのくらい隔たりがあるかなど、外科医自身が定量的に把握できる。本研究では、訓練プログラム機能の充実を図る。特に、次々と開催される冠動脈関連の研究会でハンズオンセミナーという形で導入がなされる機会が増加し、年間のセミナー受講者が増加している。母体数の多いなかでの迅速評価法の確立が急務であり、この取組を大学発ベンチャーおよび国内外の学会と連携することで教育・訓練のグローバルスタンダードの構築ができると確信している。一方、実臨床に即した実験環境の充実により医療機器、医療行為の有効性・安全性に関し生物統計を補完する形で、科学的根拠を実験・解析的に提案してゆくことができる。生物体の使用を前提とする試験に対して、実臨床の病変、部位、使用法に即した工学ベースの非臨床試験により科学的根拠を担保することで生物統計に置き換わる新コンセプトを提案する。これは、臨床医学に基づく実験環境を医工学的にシミュレータ上で再現し、新規医療デバイスの臨床導入の際の効果と限界、あるいは、既承認品の適応外使用に対するリスクとベネフィットのバランスの明確化などに力を発揮することになる。そして、この環境作りは、我が国の医療産業の発展に大いに寄与すると確信している。

（研究分担者）

岩崎清隆	早大理工学術院	准教授
八木高伸	早大理工学術院	講師
坂口勝久	早大理工学術院	講師
朴栄光	早大理工学術院	助手
高西淳夫	早大理工学術院	教授
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
村垣善浩	東京女子医大	教授
笠貫宏	早大理工学術院	教授

常化に向けた実績を構築した。学会活動としては、日本冠動脈外科学会、日本冠疾患学会等と連動して普及に努めている。年間の参加者は80名程度であり、所属機関は50以上に達した。米国テキサスメディカルセンターThe Methodist Hospital との連携も開始されグローバル化の準備を進めている。

■非臨床評価による治療機器の適正使用法の確立

補助人工心臓装着患者の管理基準の確保に向けた心臓循環シミュレータの確立を重点課題とした。人工心臓の性能評価を目的とした開放型シミュレータを改良し、人工心臓使用時の体循環の血行動態の変化を模擬できるシステムへと洗練化させた。これにより、重症心不全状態および補助人工心臓装着時の循環動態をシミュレータの構成要素を変更することなく一貫して再現できる。これにより、時々刻々変化する患者の血行動態を再現し、それぞれの時点で最も血行動態が全体として良好と思われるポンプの適正駆動回転数の決定を行った。これにより、患者の状態を常に最適に維持することができている。今後はこの経験を更に生かして薬剤の種類と投入に関して最適な人工心臓駆動時の全身の血行動態を最適化できると考えている。

A. 研究目的

東京女子医大・早稲田大学連携施設（TWIns：ツイズ）の循環器系DRYラボセンターにおいて、Another EBM, すなわちEngineering Based Medicineを駆使して1)手術訓練による技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立、および、2)実臨床に即した非臨床評価による治療機器の適正使用法の確立、を目的とする。

B. 研究方法

前記題目1,2に関してそれぞれ複数のプロジェクトを進行させている。当該年度の重点課題を本年度の主な成果として報告する。

C. 結果・考察

■技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立

手術訓練の普及に伴い母体数の多い中で血管吻合を迅速評価する方法論を構築することを重点課題とした。ここでは、縫合血管の内腔形状をマイクロCTで構築し、数値流体解析(CFD)による評価法を検討した。結果、エネルギー損失により吻合の良否を判別できることが示された。今後は、評価に要する時間を定量し、現場ニーズに合致した評価法・環境を構築していく。一方、早稲田大学心臓外科塾と称するOPCABトレーニングプログラムを試行した。2011年9月から2か月間に渡り、一般公募で集った8名の若手医師に対して週1回2時間(1回5吻合)を実施した。当会は、OPCAB研究会の承認を得て、インストラクターの派遣を受けて行った。トレーニングカリキュラムの恒

D. 結論

医療技術の開発や承認審査には、有効性・安全性の評価手法の確立が重要である。本研究課題は医療機器そのものを対象とするのではなく、医療行為の安全性を高め、我が国の医療の質を高めることに貢献するものである。循環器領域を対象を絞り、各々の課題の本質を見極めながら現場ニーズに合致した形でソリューションを提供していく。当該年度には、吻合手技の即時評価技術の確立および人工心臓装着患者の血行動態を体外で再現する心臓循環シミュレータの開発を行い、それぞれの目的を十二分に達成した。

E. 発表

梅津光生, 人工臓器開発技術とレギュラトリーサイエンス, 先端医療への「モノづくり技術」のコントリビューション, 31-41, 2012

手術訓練による技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立 冠動脈バイパス術トレーニングにおける血管吻合の即時評価技術の確立

研究分担者 朴栄光（早稲田大学）、八木高伸（早稲田大学）、
高西淳夫（早稲田大学）、加瀬川均（早稲田大学）、村垣善浩（東京女子医科大学）

A. 研究目的

トレーニングの普及とともに母体数の多いなかで吻合を即時評価する技術の確立する必要がある。ここでは、吻合血管の内腔形状をマイクロCTにより構築し、更に、構築した形状をベースに数値流体力学（CFD）を駆使するという評価法の妥当性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

冠動脈のLITA-LAD吻合を訓練対象として、CABG執刀経験5例以下の若手医師に対して、週1回5吻合のペースで32ヶ月400吻合の訓練を実施した。使用した血管モデル（内径2.0mm、壁厚0.5mm）は、弾性率（ $0.12 \pm 0.03\text{MPa}$ ）、および、縫合糸による引裂き強度（0.30N）であった。ブタLADの弾性率は0.15MPa、引裂き強度は0.36N程度であり、生体の物性を忠実に再現している。訓練初期に得た狭窄モデル、後期に得た非狭窄モデルを選定し、パイロットスタディーを実施した。まず、図1に示したように、吻合モデルに対してマイクロCTを用いて内腔形状を3次元的に測定し形状モデルを構築した。計測時間を5分以内と定めることで空間分解能を60 μm とした。その後、得られた3次元内腔形状を用いてCFDを実施した。両者の境界条件を同一にし、拍動流を与えることで解析を行った。血流の解析結果を指標化することに関しては、吻合部エネルギー損失に着目した。これは、複雑な形状を有する吻合形態を集中定数的に取扱うことで評価の効率化を図ったものである。

C. 結果・考察

図2に吻合形態の違いによる流れの様子を示す。流線は流れの向きを示し、色は流速を表す（赤：高流速、青：低流速）。狭窄モデルにおいては、吻合内部に至るまで流速の増加を観察し、吻合直後にも流れの剥離を認めた。一方、非狭窄モデルでは、吻合部に十分な流路断面積があることから、局所的流速の増加を認めず、安定的な流れを示している。吻合断面積は狭窄モデルにおいて 2.60mm^2 、非狭窄モデルでは 10.28mm^2 と大きく異なっていた。CFD解析の結果、吻合部エネルギー損失値は狭窄モデルにおいて0.189mW、非狭窄モデルでは0.039mWと約4倍の差異を確認した。狭窄部においては、吻合直後の流れの剥離、狭窄部における局所的流速の増加がエネルギー損失の増大であることが明らかになった。一方で、当該手法による評価にはおおよそ3-6時間程度の時間を要した。今後は作業効率を短縮することを検討課題に加えていく予定である。

D. 結語

400個の実際に吻合されたモデルを詳細に分析し、外科医の技量の定量的な取り扱いが可能出ることが判明した。すなわち、マイクロCTとCFDを用いることで算出される吻合部エネルギー損失により血管吻合の良否を定量的に判別することができることが示された。評価に要する時間の短縮およびトレーニングカリキュラムへの実装が次年度以降の課題である。

E. 発表

1. OPCABコンテスト, 第16回日本冠動脈外科学会
2. OPCABコンテスト, 第25回日本冠疾患学会
3. Beating Heart Training Demonstration, Re-evolution Summit, The Methodist Hospital DeBakey Heart and Vascular Center, TX, USA
4. 「OPCABの遠隔成績を向上させる医工学的武器とは」日本医工学治療学会第28回学術大会, 3月



図1 マイクロCTによる血管吻合の3次元内腔計測（左：卓上マイクロCT, 右：縫合された血管モデル）

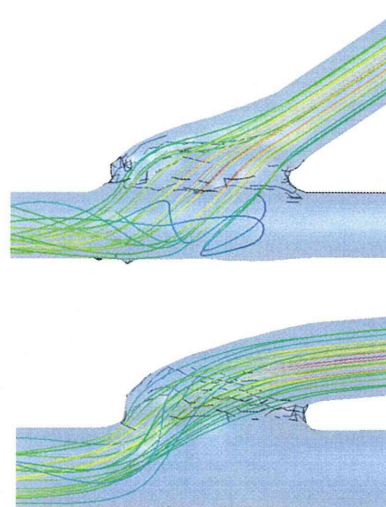


図2 冠動脈モデル吻合部のCFD解析結果（左：狭窄モデル, 右：非狭窄モデル）

治療機器の実臨床に即した非臨床評価による適正使用法の確立 補助人工心臓装着患者の管理基準の確保に向けた循環シミュレータの確立

研究分担者 岩崎清隆（早稲田大学）、坂口勝久（早稲田大学）
山崎健二（東京女子医科大学）、笠貫宏（早稲田大学）

A. 研究目的

人工心臓装着患者の体循環の血行動態を再現できる心臓循環シミュレータを開発する。これにより、患者個々に対して今の治療が適切かどうかを、医師の経験に加えて、シミュレータというツールを駆使することでより安全、効果的な臨床管理を目指す。

B. 研究方法

これまでの心臓循環シミュレータは開放型ウインドケッセル式を採用することで圧力・流量の個々のパラメータを独立に制御できることを基本とした。一方、圧力・流量の独立制御を可能としたことから、体循環スケールでの圧力・流量の連動を再現することは困難であった。術後管理を検討するうえで、正常および病態下での左房圧を忠実に再現し、循環補助による圧力変化の影響を再現できることが求められる。そこで新たに回路全体に開放箇所を持たない完全閉鎖型の回路とし、肺血管抵抗を考慮したシステムを構築した。補助人工心臓はEVAHEART（サンメディカル研究所）を対象とした。血行動態は、健康人（Control）、拡張型心筋症（DCM）、EVAHEART装着状態（DCM+EVA）の再現を試みた。Controlの血行動態は日本循環器学会による成人の正常値、DCMおよびDCM+EVAの血行動態は東京女子医科大学病院でEVAHEARTを装着された8患者の計測値とした。

C. 結果・考察

改良シミュレータにより Control, DCM, DCM+EVA における体循環の圧力・流量の連動を再現できることが分かった。シミュレータ内の左心室モデルの駆動力を低下させることで心不全状態を模擬した。生体内で起こる血圧低下由来の代償作用である末梢血管抵抗上昇及び循環血液量増加に関しては、抵抗要素の制御と作動流体の全体積を増加させることで DCM の血行動態を再現できることがわかった。DCM の血行動態から DCM+EVA の血行動態に移る際には、シミュレータの設定条件を変更せず、EVAHEART を固定の回転数で駆動させるのみで DCM+EVA の血行動態の再現が可能であった（図1）。臨床で流量増加を得たい場合、強心剤による心筋収縮力の増加、または、降圧剤により末梢血管抵抗の減少が考えられる。改良シミュレータはこの薬剤効果に関して患者状態と合致する傾向を確認した（図2）。それにより、ポンプ流量を増加させるためには、心筋収縮力を増加さ

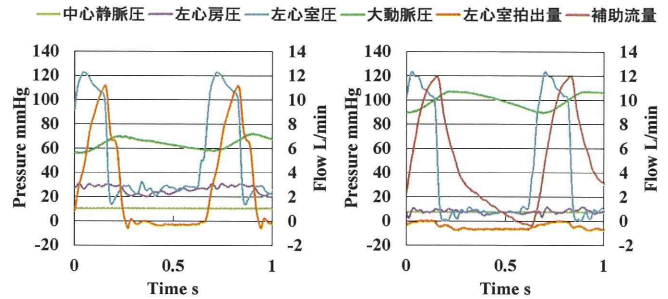


図1 DCM（左）と DCM+EVA（右）の血行動

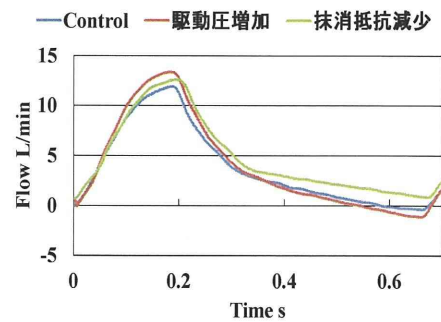


図2 人工心臓装着患者の薬剤管理に関する検討。図中では、DCM+EVA を適用状態の基準とし、薬剤によりもたらされる収縮力と末梢血管抵抗の変化がポンプ流量に与える影響を調査した。

せるより、末梢血管抵抗を低下させることが心臓負荷を考慮しても最適な流量の増加方法であることがわかった。

D. 結語

体循環の圧力・流量の連動を考慮でき、心不全状態から人工心臓適用状態への血行動態シフトを再現できる心臓循環シミュレータを考案した。人工心臓適用患者の血行動態を薬剤管理するうえでも循環シミュレータが有効であることが示唆された。

E. 発表

五十嵐利博, ムンソジョン, 岡田昂大, 土居徹哉, 安田大樹, 立田良太, 八木高伸, 岩崎清隆, 山崎健二, 梅津光生: 補助人工心臓駆動下の血行動態を再現するシミュレータの作製, 第40回人工心臓と補助循環懇話会プログラム・抄録集, pp71, 第40回人工心臓と補助循環懇話会, 2012.

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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
八木高伸, 高橋彩来, 戸部泰貴, 岩崎清隆, 梅津光生, 高尾洋之, 村山雄一	脳動脈瘤内の流れの遷移性に関して: 計測・計算の比較によるモデリング留意点	第34回日本バイオレオロジー学会年会プログラム・抄録集		pp47	2011
T. Yagi, M. Shinke, S. Takahashi, Y. Tobe, M. Umezumi, H. Takao, Y. Murayama	Experimental insight into spatial and temporal dynamics of wall shear rate using elastic replicas of human cerebral aneurysms with fluorescent stereo PIV	The 11 th Asian Symposium on Visualization (ASV 11) Program and Abstracts		pp98	2011
K Sakaguchi, Y Tanaka, S Horagichi, H Sekine	Engineered vascularized cardiac tissue in a bioreactor	Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society Asia-Pacific Chapter Meeting		pp68	2011
K Iwasaki, A Tonegawa, T Miyagawa, H Tomioka, M Naga, T Fujimoto, S Ozaki, M Umezumi	A novel in-vitro immune-response screening system: Assessment of human blood response to decellularized, freeze-dried, and sterilized xenogeneic tissues	Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society Asia-Pacific Chapter Meeting		pp45	2011
M. Umezumi, K. Iwasaki, T. Yamamoto	Development of in vitro accelerated fatigue tester for coronary stent with a function of cyclic bending	The international journal of artificial organs	vol. 34, no. 8	pp635	2011
岩崎清隆, 八木高伸, 朴栄光, 梅津光生	医工学癒合で先進医療へ挑戦する	Neurologia medico-chirurgica	Vol. 51	Pp304	2011
坂口勝久, 田中裕也, 洞口重, 清水達也, 岩崎清隆, 大和雅之, 梅津光生, 岡野光夫	微笑流路付きコラーゲン培養における血管網導入三次元心筋組織の構築	第33回日本バイオマテリアル学会大会予稿集		pp187	2011

立田良太, 田中隆, 楠瀬俊祐, 安田大樹, 土居徹哉, 岡田昂大, 五十嵐利博, 伊藤一彦, 岩崎清隆, 梅津光生	人工心臓の臨床使用時における交換及び長期使用時の安全性に関する工学的検討	第24回バイオエンジニアリング講演会講演論文集			2012
野口裕介, 岩崎清隆, 犬飼孟, 岸上翔, 新井淳, 山本匡, 挽地裕, 梅津光生	冠動脈ステント屈曲加速耐久試験の信頼性に関する検討	第24回バイオエンジニアリング講演会講演論文集			2012
洞口重人, 清水達也, 坂口勝久, 中山悠衣, 岩崎清隆, 大和雅之, 岡野光夫, 梅津光生	血管網付ヒト三次元組織の構築に向けた新規培養装置の創出	第24回バイオエンジニアリング講演会講演論文集			2012
岸上翔, 岩崎清隆, 野口裕介, 犬飼孟, 新井淳, 山本匡, 挽地裕, 梅津光生	右冠動脈屈曲モデルを用いた加速耐久試験装置による新生内膜がSUS316L製ステントの破損耐久性におよぼす影響の検討	第24回バイオエンジニアリング講演会講演論文集			2012
安田大樹, 劉金龍, 立田良太, 土居徹哉, 岡田昂大, 板谷慶一, 錢逸, 梅津光生	先天性心疾患の外科的治療に関するシミュレーションと実験との比較	第24回バイオエンジニアリング講演会講演論文集			2012
関裕子, 八木高伸, 木田大輔, 岩本理沙, 梅津光生	個々の赤血球の細胞内ヘモグロビン総量を画像計測する方法に関する基礎検討	第24回バイオエンジニアリング講演会講演論文集			2012
宮崎翔平, 板谷慶一, 劉金龍, 錢逸, 宮地鑑, 横田元, 梅津光生	小児大動脈血流シミュレーションにおける末梢反射応答を加味した出口境界条件の検討	第24回バイオエンジニアリング講演会講演論文集			2012
高橋彩来, 八木高伸, 戸部泰貴, 岩淵裕貴, 山梨桃子, 岩崎清隆, 梅津光生, 村山雄一, 高尾洋之	EFDとCFDの比較による脳動脈瘤内の血流の衝突ダイナミクスに関する研究	第24回バイオエンジニアリング講演会講演論文集			2012
戸部泰貴, 八木高伸, 高橋彩来, 岩淵裕貴, 山梨桃子, 岩崎清隆, 梅津光生, 林祥史, 岡田義文, 菅原道仁, 北原茂実	ヒト脳動脈瘤の外壁性状及び衝突流れの相関による組織菲薄化に関する検討	第24回バイオエンジニアリング講演会講演論文集			2012
山家弘雄, 岡本吉弘, 犬飼孟, 岩崎清隆, 梅津光生, 三木潤一郎, 仲寛, 寺田友昭	実験的デバイス特性評価より導く、安全性向上のためのCAS適応およびデバイス選択	Journal of Neuroendovascular Therapy	vol. 5 no. 4	pp180	2011

JL LIU, K ITATANI, R SHIURBA, T MIYAKISHI, Y QIAN, A MURAKAMI, K MIYAJI, M UMEZU	Image-based computational hemodynamics of distal aortic arch re-coarctation following the norwood procedure	4 th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI) Conference Program	pp322-328	2011
梅津光生, 岩崎清隆, 八木高伸, 朴栄光	先進臨床医療に貢献する医工連携	日経BPムック早稲田産学連携レビュー2011	pp30-32	2011

