

201408015B

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

極細径光ファイバ圧力センサ

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 芳賀 洋一

平成27（2015）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
極細径光ファイバ圧力センサ	----- 1
芳賀 洋一	
II. 分担研究報告	
1. 動物実験による効果の確認および安全性評価	----- 7
松永 忠雄、 齋木 佳克	
2. 臨床評価へ向けた準備（プロトコル作成、倫理委員会の	----- 21
手続き）、臨床治験および PMDA への試験前相談	
齋木 佳克	
3. 既存医療機器メーカーへの作製業務移転	----- 25
松永 忠雄、 西谷内 啓介	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	----- 31

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
（総合）研究報告書

極細径光ファイバ圧力センサ

研究代表者 芳賀洋一 東北大学医工学研究科 教授

研究要旨

本研究の目的は体内狭所での圧力測定を可能にする外径 $125\mu\text{m}$ の極細径光ファイバ圧力センサを低侵襲医療ツールに組み込み、その安全性と効果の評価を行い、臨床で広く用いられるデバイスとして臨床応用と実用化を加速するものである。

具体的な低侵襲医療ツールとして病的な血管内狭窄前後で圧力変動（FFR 値：冠血流予備量比）を計測する被覆付圧力センサおよび、術中における重要臓器への体外循環装置を用いた灌流の際の過灌流、低灌流を防ぐための臓器灌流カテーテルへの圧センサ搭載を行い、動物実験による効果の確認および安全性評価を行った。

また臨床評価へ用いるデバイスの安定供給を確保する体制の準備を進めるために、光ファイバ圧力センサの製造を外部へ移転すること、およびそれぞれの低侵襲医療ツールへの実装を既存の医療機器メーカーへ必要な技術を移転することを行った。

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

齋木佳克・東北大学大学院医学系研究科・教授

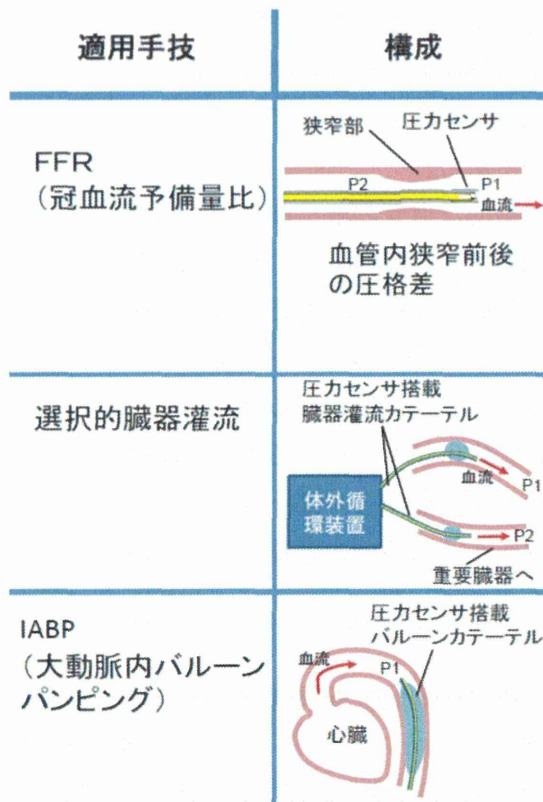
松永忠雄・東北大学マイクロシステム融合研究開発センター・助教

A. 研究目的

本研究の目的は体内狭所での圧力測定を可能にする外径 $125\mu\text{m}$ の極細径光ファイバ圧力センサを低侵襲医療ツールに組み込んだ、臨床で広く用いられるデバイスとして実用化することである。圧力センサは

MEMS(微小電気機械システム)技術により作製された 700nm 厚のシリコン酸化膜ダイヤフラム構造が直径 $125\mu\text{m}$ の光ファイバ端面に形成されており、圧力によるダイヤフラムのたわみを白色光の干渉スペクトルの変化で検出する。今までになく小さく高機能でありながら 1 回のプロセスで 1 枚のシリコンウェハから数十万個という膨大な数のダイヤフラム構造体を得ることができる。ガイドワイヤーや細径カテーテル壁内に実装することで従来の血圧センサでは挿入不可能な狭い空間に挿入できることから、動脈狭窄部の圧格差を用いて狭窄の評価を行うための被覆付きファイバ型センサ、

開胸および開腹手術の際に重要臓器へ適切な灌流量を提供するための圧センサ付き選択的臓器灌流カテーテル、大動脈内バルーンポンピング(IABP)の機能を損なわずに圧センサ機能を搭載すること、本来の操作性や機能を損なわずに圧センサを搭載したガイドワイヤーやカテーテルの実現が可能となる(下図参照)。



光ファイバ圧センサ応用手技と構成

B. 研究方法

光ファイバ圧センサについてセンサの製造工程を細分化し、それぞれの工程で外部委託できるようにプロセス条件を変更した。同時にセンサの製造業務の候補となる企業との移管に関する交渉を進めた。

センサの製造技術移転内容は、センサチップの設計論、センサチップと光ファイバとの接合ノウハウ、センサの評価技術、そし

て計測した光干渉波形から圧力として算出するためのアルゴリズムがあり、それぞれについて具体的な契約交渉を進めた。

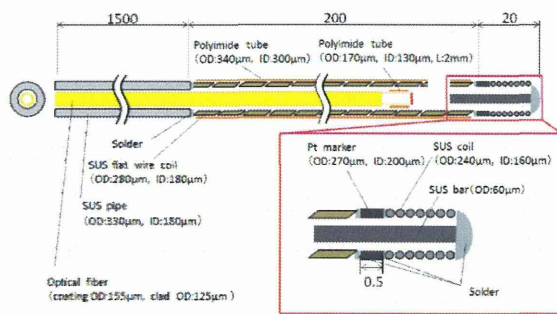
応用先と実装する医療機器について、動脈狭窄部の圧格差を用いて狭窄の評価を行うための被覆付きファイバ型センサ、開胸および開腹手術の際に重要臓器へ適切な灌流量を提供するための圧センサ付き選択的臓器灌流カテーテルについて設計試作と効果、安全性を中心とした評価を行った。

被覆付きセンサの挿入手技についてマイクロカテーテルを使った挿入方法を提案してきたが、治療を行う際にはガイドワイヤーの挿入を何度も繰り返す必要があり手技が煩雑になる。そこでモノレール型カテーテルを用いた挿入手技に変更し、動物実験で手技の実用性を確認した。導入用ガイドワイヤーを抜く工程がないため手技の簡便化が図れる。

被覆付きセンサについて当初の設計では先端端部に開口を持つ構造としたが、被覆付き圧センサ先端の血栓形成がみられ、原因として先端部付近で乱流や渦流が発生し血液が停滞しやすいためと考え改良試作と評価を繰り返し、最終的に側孔を経由した圧測定の実装構成とした。

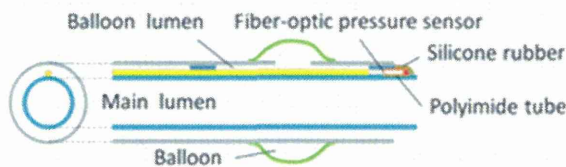
下図に被覆付圧力センサの最終的な構成を示す。設計が決定した後、体内で確実に目的部位まで到達し、また体内で安全に用いることができるか確認のため、先端柔軟性試験、引張強度試験、操作性評価、側孔を経由した圧計測機能評価を実施した。

また、下図の実装構成において圧計測の評価および手技時間を想定した時間内に、被覆付圧力センサへ血栓が生じないかを動物実験により確認した。

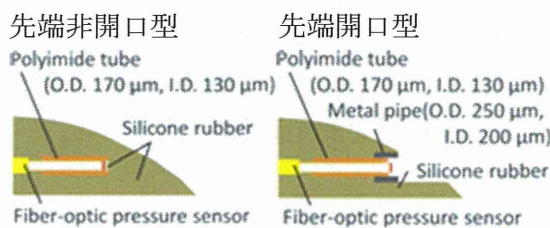


被覆付圧力センサ構造図

開胸および開腹手術の際に重要臓器へ適切な灌流量を提供するための圧センサ付き選択的臓器灌流カテーテルについても、断面におけるセンサの位置、センサ先端部の搭載位置とその周囲の形状について試作と評価を繰り返した。



臓器灌流カテーテルへの
センサ実装概略図



先端部設計について当初は先端がシリコーンゴムに覆われた構造と先端を開口しセンサが直接血液に触れる構造の2種類を設計試作し評価を行ったが、先端がシリコーンゴムに覆われた非開口型は、血管内壁にセンサ搭載部が接触、押し付けされた場合のセンサ出力への影響が生じ、血管内でカテーテルの固定を行うためバルーンを拡張

させた場合のセンサ出力への影響が生じた。一方で先端を開口することによりこれらの問題は起こらなかったため、先端開口型を最終形状とした。

更に、圧計測の測定範囲と分解能に関してモデルを用いた評価を行い、ブタを用いた動物実験により圧計測および血栓形成に関する評価実験を行った。

倫理面への配慮について、動物実験の際には動物実験計画書を東北大学動物実験専門委員会に提出し、審査を得た上で、学内規定、法令等を遵守して行った。

被覆付き圧力センサ、選択的臓器還流カテーテルの実装、それぞれについて個別の医療機器メーカーへ技術移転を進めた。詳細は秘密情報を含むため記載しない。

C. 研究結果

被覆付圧力センサ

先端柔軟性試験について、1.2gfと目標値1.0gfをやや上回った。引張強度試験について2.6Nと目標値2N以上となった。

操作性評価について、循環器内科の医師2名のどちらも、市販の製品と比較して遜色ないとの評価であった。

側孔を経由した圧計測機能評価について、被覆付圧力センサから得られた出力は基準圧力センサの出力値とよく一致しており、時間遅れも確認されなかった。

ブタの総頸動脈に60分留置を行い、圧計測に問題がないことを確認し、実験後に取り出した被覆付圧力センサを光学観察したが、血栓の付着はみられなかった。

圧センサ搭載臓器灌流カテーテル

血管内壁にセンサ搭載部が接触、押し付

けされた場合を想定した実験系においてセンサ出力への影響を確認したところ、荷重によらず圧力センサ出力がほぼ一定であり、1Nの外力を受けた際の外乱検知量は+2 mmHg 以内で実用上問題ない範囲であった。

バルーン拡張時の圧力センサ出力の変動を計測したところ、バルーン拡張前後の圧力センサの出力差は 1mmHg 以内であり実用上問題ない範囲であった。

圧計測の測定範囲と分解能に関してモデルを用いた評価を行い、ずれ量は±3mmHg 以内であり目標仕様範囲内であった。

動物実験においてバルーン拡張に伴う本デバイスの圧力出力変動は目標値の±5 mmHg 以内と比較して十分に少ないと考えられた。流量が上昇するにつれて圧力センサ出力値も上昇し、臓器灌流量をモニタリングする際の有用性を確認した。

血管内に留置した圧センサ搭載臓器灌流カテーテルを光学観察し、血栓が形成されていないことを確認した。

医療機器メーカーへの作製業務移転

センサの製造技術移転内容は、センサチップの設計論、センサチップと光ファイバとの接合ノウハウ、センサの評価技術、そして計測した光干渉波形から圧力として算出するためのアルゴリズムがあり、それぞれについて具体的な契約交渉を進めた。

被覆付光ファイバ圧力センサの実装と実装に伴う評価装置と評価方法について医療機器メーカーへ技術移転することを具体的に進めた。

圧センサ搭載臓器灌流カテーテルについて、当該カテーテルへの光ファイバ圧力センサ実装について医療機器メーカーに移転

を進めた。

D. 考察

被覆付圧力センサ、圧センサ搭載臓器灌流カテーテルいずれにおいても、実使用の際に懸念される事項について特に問題のないことが示された。先端柔軟性について目標値をやや上回ったものの、軽微な改良により達成のできる見通しを立てており、また、現状の挿入手技において大きな問題になることはないと考えられる。

臨床評価へ向けた準備として当該センサの用途ごとの仕様設定を進め、臨床評価へ向けた準備、およびPMDAへの試験前相談を行った。昨年度作成したプロトコルを2種類のデバイス用に変更・修正（プライマリーエンドポイントの再設定および臨床的な安全性評価法について）を行った。しかし、臨床研究において被覆付圧力センサおよび圧センサ搭載臓器灌流カテーテルいずれにおいても少なくとも10～20症例を想定し、その数倍の数の実装デバイスが求められると想定し、センサ作製の技術移転および医療機器メーカーへの実装の移転を優先して進めてきたが、結果として交渉と実務に時間を要し、臨床研究まで到達できなかった。

E. 結論

光ファイバ圧力センサの応用用途ごとの仕様設定を行い、それぞれの要求仕様を満足した。

臨床研究へ進むためには安全性と機能評価について確実にステップを踏んで進める必要があり、時間がかかったものの、臨床研究へ進む準備はほぼ整ったと言える。

本事業は今年度が最終年度となったが、東北大学において臨床研究のためのプロト

コル作成と倫理委員会申請準備は引き続き進めており、来年度中の臨床研究実施を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

橘侑子, 松永忠雄, 齋木佳克, 早津幸弘, 芳賀洋一, ”光ファイバ圧力センサを搭載した細径臓器灌流カテーテル”, 電気学会論文誌 E, Vol. 135, No. 8 (in press)

2. 学会発表

橘 侑子, 松永 忠雄, 早津 幸弘, 齋木 佳克, 芳賀 洋一, 飯沼 貴章, 添田 誠
光ファイバ圧力センサを搭載した細径臓器灌流カテーテル
電気学会 第 31 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム論文予稿集、2014 年 10 月 20 日～22 日（発表は 21 日）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

受賞:

電気学会 第 31 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム 奨励賞
橘 侑子, 松永 忠雄, 早津 幸弘, 齋木 佳克, 芳賀 洋一, 飯沼 貴章, 添田 誠・光ファイバ圧力センサを搭載した細径臓器灌流カテーテル・島根県松江市・2014 年 10 月 20 日～22 日（発表は 21 日）・電気学会 第 31 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
（分担）研究報告書

動物実験による効果の確認および安全性評価

研究分担者 松永忠雄 東北大学マイクロシステム融合研究開発センター 助教
研究分担者 齋木佳克 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

本分担研究では、被覆付圧力センサと圧センサ搭載臓器灌流カテーテルそれぞれについて、有効性と安全性を確認する。被覆付圧力センサの効果については、動物実験において狭窄前後で圧力変動（FFR 値：冠血流予備量比）を計測でき、効果を確認した。加えて動物実験において、操作性や血栓の有無（血栓無）などを確認し、体内でも安全に使用できるデータを取得できた。圧センサ搭載臓器灌流カテーテルについては、動物実験において灌流流量に相対してカテ先の圧変動を確認でき、効果が確認できた。また、操作性や血栓の有無などを評価（血栓無）し、安全性を確認した。

A. 研究目的

当該センサの応用用途ごとの仕様設定を進め、実現可能なマイクロデバイス・システムの開発を行う。さらに動物実験を行い、当該デバイスの臨床応用へ向けたデバイスの実装、特性評価、安全性評価などを行い、臨床試験への橋渡しをすることを目的とする。

B. 研究方法

当該事業において、①FFR 計測に使用するための被覆付細径光ファイバ圧力センサの開発、②光ファイバ圧力センサを搭載した臓器灌流カテーテルを開発した。

① 被覆付細径光ファイバ圧力センサの設

計と構造

光ファイバ圧力センサの細径性（直径125 μ m）を活かし、FFR 計測を可能とするデバイスの開発を目指す。FFR を評価するデバイスとして重要となるのはデバイスの太さである。測定するデバイスが太いほど狭窄をしていない部分でデバイスが占める面積が増加し、圧較差を過大評価する可能性がある。現在 FFR 測定に用いられているデバイスは 0.014 inch (360 μ m) という細さのものがある。

細さ以外に当該デバイスには、ワイヤーの硬さ（柔軟性）、プッシュビリティ、引張強度などがある。一般的なガイドワイヤーおよび FFR 測定デバイスの仕様を参考にし

て開発するデバイスの目標仕様を次のように設定した。

<FFR 計測用デバイスの目標仕様>

- ・最大外径 360 μm 以下
- ・長さ 1.7 m 以上
- ・柔軟部長さ 20 cm
- ・先端最大押し込み荷重 1 gf 以下
- ・引張強度 2 N 以上

測定対象は冠動脈であり、対象の血管内径は 3 mm 程度である。また測定する狭窄は狭窄率が 50~80 %程度の中程度狭窄を対象としており、PCI 治療が必要か否かを判断可能なデバイスの開発を目指す。

図 B①-1 に構造を示す。特徴としては 3 つ挙げられる。1 つ目は、柔軟部の被覆をポリイミドチューブで行うことでチューブ表面の凹凸が軽減され、カテーテル内での摺動性低下を防げると期待できる。ポリイミドの動摩擦係数は 0.34 であり、挿入時は水に濡らしてすべり性を高めて使用することや、体内で使用する医療機器においてもポリイミドは用いられているため、問題なく使用できると考えられる。もし問題であるようであれば表面に親水性コーティングを施すことですべり性を高める方法がある。

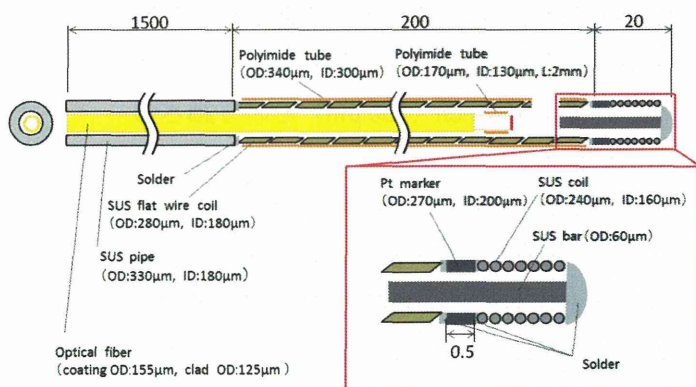


図 B①-1 被覆付圧力センサ構造図

2 つ目として最先端部に柔軟なコイルを配置した。本構造は市販されているガイドワイヤーにも用いられており、デバイス先端の硬さや鋭さが軽減され、血管を損傷する危険性が低くなると期待される。3 つ目として平線に側孔をあけて圧力を検知する構造にしたことが挙げられる。側孔検知型にすることで動圧は測定されなくなるが。動圧のレンジは測定する血圧と比較すると十分に小さく問題はないと考えられる。

②光ファイバ圧力センサを搭載した臓器灌流カテーテルの設計と構造

大動脈を一時的に遮断する胸腹部手術の際、各臓器が虚血することを予防するために 1 台の体外循環装置から複数の臓器灌流カテーテルを用いて主要な臓器へ血液を灌流することが行われる。このとき、血液流量が多い場合すなわち過灌流の場合は頭痛や痙攣、浮腫、壊死の危険性が高まる。

一方で、血液流量が少ない場合すなわち低灌流の場合は臓器や脊髄が虚血し術後の臓器の機能低下などといった合併症を起こす危険性が高まる。このため術中に適切な灌流状態にあるかを確認することが臓器保護の上で重要となるが、血液灌流は 1 台の体外循環装置から複数の臓器灌流カテーテルを介して幾つかの臓器に同時に行われるため臓器ごとの灌流状態を把握できない問題があった。

灌流状態を表す指標の一つである灌流圧を測定する手法として、従来は臓器灌流カテーテルに血液灌流用のルーメンとは別に圧測定用のルーメンを設け、ルーメン内を生理食塩水で満たすことでカテーテル先端の圧力を体外へと導き、体外にある圧力セ

ンサで圧力を測定する手法が一般的であった。実用化されている圧測定用ルーメン付き臓器灌流カテーテルとして外径 10 Fr (3.3 mm) のものがある。しかし、圧測定用のルーメンが小さいと圧力損失が大きくなり正確な圧力測定ができず、一方で、血液灌流用ルーメンを小さくすると十分な灌流流量を確保できなくなることから、これら両方のルーメンを設けたカテーテルの作製は外径 4.4 Fr (1.47 mm) の細径な臓器灌流カテーテルにおいては困難とされてきた。

本分担研究では、灌流カテ先端に光ファイバ圧力センサを搭載することで、外径 4.4 Fr (1.47 mm) の細径な臓器灌流カテーテルにおいても灌流量を確保しつつ圧測定機能を付加することを目指した。

光ファイバ圧力センサは図 B②-1 に示すように、先端にポリイミドチューブを被せて補強した後に臓器灌流カテーテルに実装されている。センサは血液灌流用のメインルーメンとバルーン拡張用のバルーンルーメンとの間に実装し、センサ先端部はカテーテルの先端付近でシリコン樹脂により固定されている。図 A②-2 に試作する 2 種類の「先端非開口型」(a) とセンサ先端が開口している「先端開口型」(b)をそれぞれ示す。

「先端非開口型」は、光ファイバ圧力センサはシリコン樹脂によってカテーテルに固定されているためセンサが脱離することはなく、血栓が付着することのない構造である。

「先端開口型」は、光ファイバ圧力センサ部と臓器灌流カテーテルが独立した構造となっており、センサ先端に外力により変形しにくい金属パイプを配置しているため

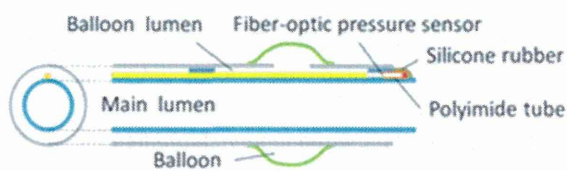
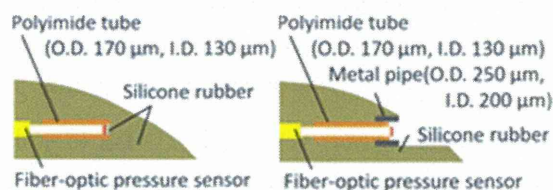


図 B②-1 光ファイバ圧力センサを搭載した臓器灌流カテーテル構造概略図



(a)先端非開口型 (b)先端開口型

図 B②-2 灌流カテーテル先端構造

カテーテルへの外力がセンサに伝わりにくい構造となっている。また、ポリイミドチューブはセンサ先端が金属パイプに接触しないための緩衝剤としての役割も持つことが特徴である。

図 B②-3 に試作した圧測定機能付き臓器灌流カテーテルの様子を示す。「先端非開口型」はセンサ全体がシリコン樹脂で覆われている。「先端開口型」はセンサの先端部にはシリコン樹脂がなく正面から観察するとセンサ先端の様子を確認することができる。

C. 研究結果

①被覆付細径光ファイバ圧力センサの実験結果

C①-1: 先端柔軟性実験

先端柔軟性とはワイヤー先端が屈曲するまでにかかる最大荷重を評価するものであり、最大荷重が大きいほどが血管を穿刺する危険性が高まる。図 C①-1-1 に先端柔軟性の試験方法を示す。ワイヤーの先端 10 mm が突出するようにして電子天秤に接触

させ、電子天秤に向かってワイヤーを固定しているステージを進め、ワイヤー先端を弾性変形域内で屈曲させた時の荷重を測定した。市販されているガイドワイヤーでは、0.014 inch (360 μm) 径のガイドワイヤーにおいては 1 gf 以下を合格基準として設けているものもあり、本研究でも 1 gf を目標値とした。先端部の素線形状をパラメータとして 3 種類を試作した。図 C①-1-2 に示すテーパー素線形状は、最も太い箇所で $\Phi 83 \mu\text{m}$ になっており、中間までは丸線のままテーパーをかけて $\Phi 58 \mu\text{m}$ まで細径化、そこから先は厚さ 40 μm までプレスした形状になっている。テーパー形状にすることによって剛性がなだらかになる効果が得られ、さらに先端をプレスして薄くすることで剛性が低下し、より低い荷重でワイヤー先端が屈曲することが期待される。どのワイヤーにおいても押し込み量が 0.5 mm を超えたあたりから荷重が一定値に落ち着く傾向がみられ、 $\Phi 60 \mu\text{m}$ 素線を用いた際は 2 gf、テーパー素線では 1.2 gf まで低下させることが可能であった。

C①-2 : 引張強度試験

ガイドワイヤーが満たすべき引張強度に関しては JIS (日本工業規格) T 3267 : 2013 に定められており、引張試験に用いる試料は、最終製品または適切な構成部品であってもよいとされている。当該試作デバイスの外径 0.014 inch (360 μm) のワイヤーにおいては、試験応力 2 N に耐えうることが求められている。図 C①-2-1 に試験方法を示す。両側の固定治具が同じ高さになるようステージを調整し、センサワイヤーに長軸方向以外の力が負荷されないようにして実

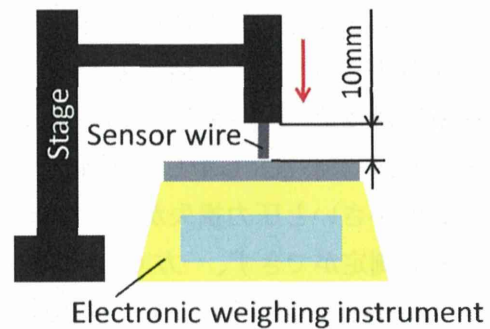


図 C①-1-1 先端柔軟性の評価系

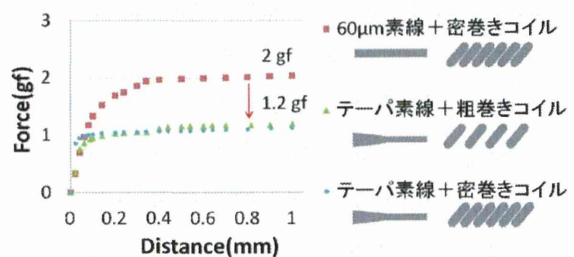


図 C①-1-2 先端柔軟性測定結果

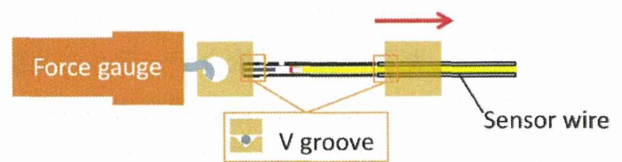


図 C①-2-1 引張試験実験系

験を行ったところ、2.6 N で破断した。目標仕様は 2 N 以上であり、目標は達成していた。

C①-3 : 操作性評価実験

被覆付き光ファイバ圧力センサを用いて FFR 計測を行う際は、モノレール型カテーテルとガイディングカテ、および被覆付圧センサを使用するため、モノレール型カテーテルとガイディングカテーテルとの摺動性が重要となる。摺動性の評価方法としては、FFR 計測を行ったことのある循環器内科の医者 2 名にタッチテストを依頼した。

図 C①-3-1 のように冠動脈挿入経路のモデルを 6 Fr のガイディングカテーテルで再現し、さらに内径 3 mm のシリコンチューブに長さ 8 mm の 50 %狭窄部位を再現した実験系を用いて実験した。

循環器内科の医師 2 名のどちらも、センサワイヤー、モノレール型カテーテル、ガイディングカテーテル同士の摺動性は市販の製品と比較して遜色ないと評価であった。

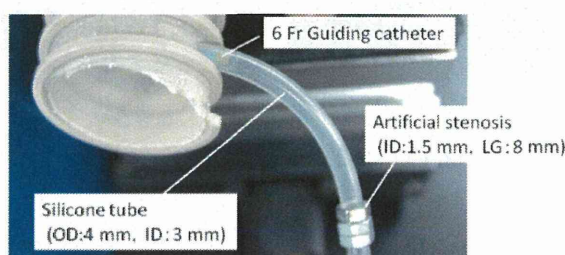


図 C①-3-1 タッチテスト評価試験系

C①-4：圧測定機能評価実験

側圧検知型にすることで懸念されるのは、液圧を測定する際に空気が側孔にトラップされて圧波形になまりが生じることや、トラップされた空気が血管内に流出してより細い血管で詰まって血流を阻害することである。そこで、作製した側圧検知型であるポリミドチューブ被覆付きの改良モデルのセンサワイヤーが空気をトラップせずに液圧測定が可能かどうかを評価する。実験系を図 C①-4-1 に示す。基準となるステンレスダイヤフラム式の市販の圧力センサ (E8AA, オムロン株式会社) と作製したセンサワイヤーとを同一経路につないでインフレーターによって液圧を印加する。センサワイヤーはゴムによる締め付け力によって封止する。センサワイヤーはカテーテルに挿入しそこに水を流す、いわゆるフラッシュと呼ばれる作業を 3 回ほど行った後に

実験系に挿入する。

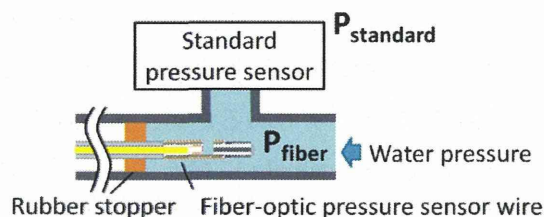
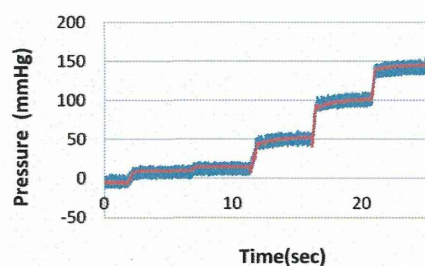


図 C①-4-1 圧測定機能評価実験の実験系

図 C①-4-2 に測定結果を示す。光ファイバ圧力センサは真空を基準とした絶対圧センサであるため、ゼロ点補正を行って大気圧を基準とした基準圧力センサの圧力値と同期させている。センサワイヤーから得られた出力は基準圧力センサの出力値とよく一致しており、時間遅れも確認されなかった。仮に側孔に空気がトラップされていた場合は時間応答性が低下すると考えられるが、その兆候が見受けられないことより、側圧検知型においても側孔の空気を除去し圧力測定を行うことが可能であるといえる。



— Standard pressure sensor — Fiber-optic pressure sensor

図 C①-4-2 圧測定機能計測結果

C①-5：動物実験

試作した被覆付光ファイバ圧力センサを用いてブタで動物実験を行う。評価項目を以下に示す。

- 動脈圧測定
- 長時間血管に留置後の血栓性の評価

1つ目は、試作した被覆付光ファイバ圧力センサをブタの総頸動脈に挿入した際の圧力出力値を測定する。光ファイバ圧力センサは絶対圧センサであるため、大気圧下で圧力出力値が 0 mmHg になるようにゼロ点補正を行い、また、サンプリング周波数は 200 Hz に設定して実験を行う。

2つ目は、作製した被覆付光ファイバ圧力センサを長時間血管内に留置し、留置前後の光学観察を行うことで血栓性について評価する。FFR 計測において圧力センサ付ガイドワイヤーの使用時間は数分程度である。よって血管内に留置する時間は、より厳しい条件を課すために 30 分間とした。実験中は適宜ヘパリンを注入し全身ヘパリン化を維持する。

図 C①-5-1 に総頸動脈に挿入した際のモニタ出力画面を示す。総頸動脈に挿入すると同時に圧力出力値が上昇し、拍動をとらえられているのが確認できた。

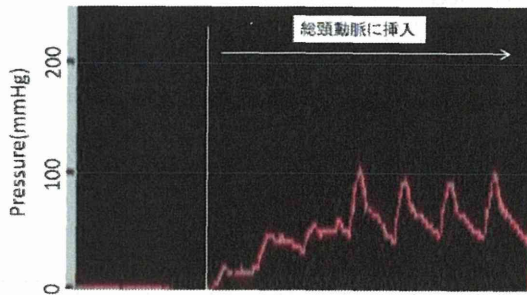


図 C①-5-1 ブタの総頸動脈挿入時の圧力測定結果 (モニタ出力画面)

次に血栓性についての実験結果を図 C①-5-2 に示す。実験中は適宜ヘパリンを注入し全身ヘパリン化を維持した。作製したセンサワイヤーをブタの総頸動脈に 60 分間留置した前後の光学観察結果である。60 分間留置して取り出した直後に光学観察しても、

特に血栓付着はなかった。

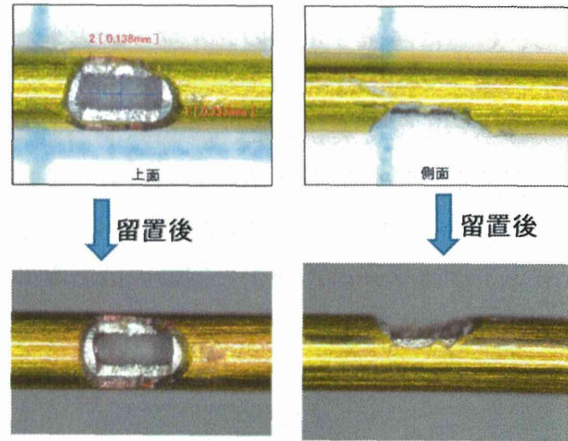


図 C①-5-2 血栓性の確認結果

②光ファイバ圧力センサを搭載した臓器灌流カテーテルの実験結果

C②-1: 荷重負荷実験

先端が血管壁に接触した際など、臓器灌流カテーテルは手術中に接触に伴って外力を受ける可能性が高いと考えられる。本カテーテルはこのような外力を受けた際でも安定して圧力を測定できることが求められる。そこで血管壁に接触した場合を想定し、本カテーテル先端に荷重を負荷した際に圧力センサが検知する外乱量を評価する実験をそれぞれ 1 回ずつ行った。カテーテルが血管を穿孔する荷重が 0.12 N であることより(11), 安全率を 10 程度設けて、カテーテル先端に負荷する荷重を 0 - 1 N の範囲とした。

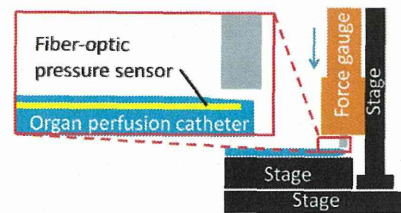


図 C②-1-1 先端柔軟性の評価系

図 C②-1-1 に示すように、ステージ上に光ファイバ圧力センサを上側にして臓器灌流カテーテルを固定し、カテーテル先端にフォースゲージを用いて垂直荷重を負荷した際の圧力センサの出力を測定した。測定結果を図 C②-1-2 に示す。負荷する垂直荷重は 0 - 1 N を範囲として 0.1 N ずつ増加していった。負荷した 0 - 1 N の垂直荷重はこの際の接触面積が 4.4 mm² であることより 0 - 51 kPa (0 - 380 mmHg) の圧力に相当する。

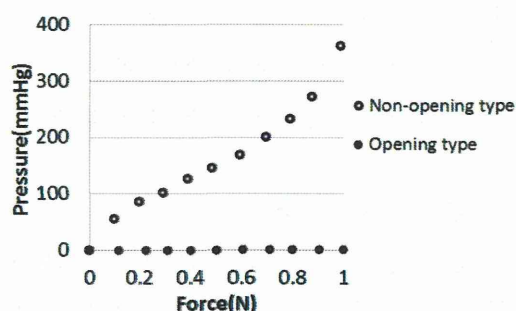


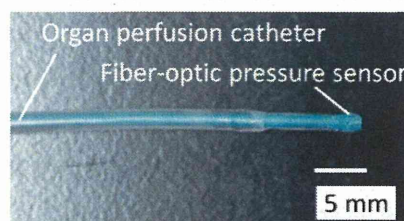
図 C②-1-2 荷重負荷試験結果

本実験は大気圧下で行っており、受ける外力によらず圧力センサ出力は大気圧値で一定となるのが理想である。しかし「先端非開口型」においては荷重増加に伴い圧力センサの出力が増加する傾向が見受けられ、1 N の外力を与えた際には +360 mmHg を外乱として検知する結果となった。一方で「先端開口型」は荷重によらず圧力センサ出力がほぼ一定であり、1 N の外力を受けた際の外乱検知量は +2 mmHg 以内であった。

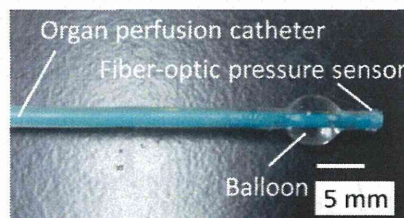
C②-2: バルーン拡張実験

臓器灌流カテーテルはカテーテル先端にあるバルーンを拡張させることで血管内での固定を行う。この際、バルーンの拡張前後で圧力センサ出力が大きく変動しないこと

が求められる。そこでバルーンの拡張が圧力センサ出力に外乱としてどの程度の影響を与えるのかを評価する実験を行った。使用した臓器灌流カテーテルの推奨バルーン拡張径が約 4 mm であることから、シリンジを用いてバルーンに水を注入し約 4 mm 拡張させた際の圧力センサ出力の変動をそれぞれ 1 回ずつ測定した(図 C②-2-1 参照)。



(a) バルーン拡張前



(b) バルーン拡張時

図 C②-2-1 バルーン拡張の様子

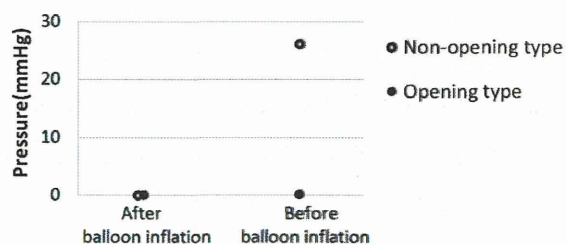


図 C②-2-2 バルーン拡張試験結果

図 C②-2-2 にバルーン拡張前後における圧力センサ出力の測定結果を示す。バルーン拡張の有無に関わらず圧力センサ出力が一定となるのが理想であるが、「先端非開口型」はバルーン拡張後に +26 mmHg を外乱として検知した。一方で「先端開口型」のバ

ルーン拡張前後の圧力センサの出力差は 1 mmHg 以内であった。

C②-3：静圧負荷実験

手術中の血液灌流圧は 60 mmHg 以上であることが望ましく、数 10 mmHg オーダーの低液圧を絶対値として測定できることが求められる。血液灌流圧が 60 mmHg 以上であることを確認できればよく、高い分解能は求められないことから目標誤差範囲を±5 mmHg 以内と設定した。そこで数 10 mmHg の静圧を負荷した際に圧力センサの出力の誤差範囲が目標仕様の±5 mmHg 以内となるかを検証する実験を行った。

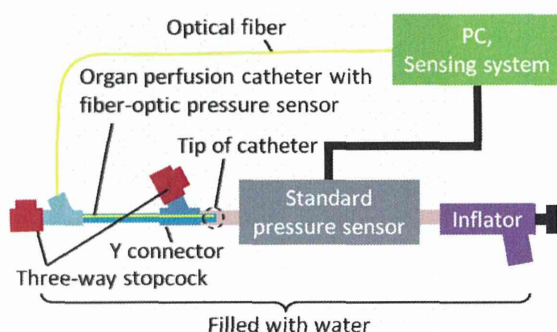


図 C②-3-1 静圧負荷実験系

図 C②-3-1 に実験系を示す。試作した圧測定機能付き臓器灌流カテーテルと基準となる圧力センサ (E8AA, オムロン株式会社) を同一経路につなぎ、インフレーターで水による静圧を負荷した。この際本カテーテルと水路は Y コネクタのゴムによる締め付けにより封止し、他の箇所は三方活栓により封止した。0 - 100 mmHg を圧力負荷範囲として光ファイバ圧力センサと基準圧力センサの出力値を比較する実験をそれぞれ 1 回ずつ行った。図 C②-3-2 に静圧を負荷した際の光ファイバ圧力センサ出力と基準圧力センサ出力とのずれ量を評価した結果を

示す。実験結果より「先端非開口型」の基準圧力センサに対するずれ量は±30 mmHg で目標仕様の±5 mmHg を大きく上回る結果となった。一方で「先端開口型」のずれ量は±3 mmHg 以内であり目標仕様範囲内であった。

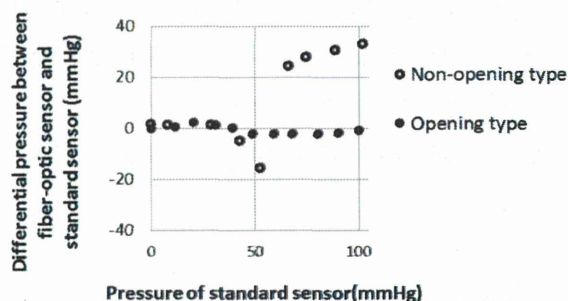


図 C②-3-2 静圧印加試験結果

C②-4：動物実験

試作した光ファイバ圧力センサ搭載臓器灌流カテーテルを用いてブタで動物実験を行う。評価項目は以下である。

- ・バルーンインフレーションに伴う圧変動の評価
- ・長時間計測中のドリフト量の評価
- ・流量を変化させた際の圧変動の評価
- ・長時間血管に留置後の血栓性の評価

1つ目は、バルーンインフレーションに伴う圧変動が目標仕様の±5 mmHg 以内であるかを検証するものである。2つ目は、臓器灌流カテーテルは長い場合で術中に2時間ほど用いられるため、長時間体内に留置した際にどの程度のドリフトが起こりうるのかを検証するものである。3つ目は光ファイバ圧力センサの圧測定機能を評価するものであり、流量変化に対して圧力出力値も変化するかどうかを確認するものである。4つ目はデバイスの安全性を評価するものであり、長

時間血管に留置した際に血栓が形成される可能性があるかを検証する。血栓形成は生体を守る必要不可欠な機能である一方で、血液と直接接触する医療機器においては障害になることから、血栓性を評価することが求められる。これは血栓が生じて血管内に流出すると、末梢の血管を詰まらせて血流障害を引き起こす可能性があるからである。そこで「先端開口型」における血栓性を評価するためにブタの血管内に1時間カテーテルを留置し、留置前後のカテーテルの先端を観察することで評価する。一般にカテーテル手技中に行われるのと同様に、実験中は抗凝固剤であるヘパリンを適宜注入し実験を行う。

ブタの大腿動脈に、試作した光ファイバ圧力センサ搭載臓器灌流カテーテルを挿入してバルーンを拡張させた際の圧変動を測定した。この際、光ファイバ圧力センサが絶対圧センサであるため、大気圧下で圧力出力値が0 mmHgになるようにゼロ点補正を行った。また、センサの温度依存性も考慮し、デバイスをブタに接触させてあたためた状態でゼロ点調整を行っている。大腿動脈に挿入した後、圧力が一定値に落ち着くのを確認してからバルーンを拡張させ、拡張前後の圧力センサ出力を測定した。図C②-4-1における赤線は、測定した血圧の平均値を示している。バルーン拡張後の測定値の平均値の変化は3 mmHgの上昇と少ない。さらにこの測定値の上昇には、バルーン拡張により血管も拡張されたことによる血圧上昇も含まれると考えられ、バルーン拡張に伴う本デバイスの圧力出力変動は目標値の±5 mmHg以内と比較して十分に少ないと考えられる。

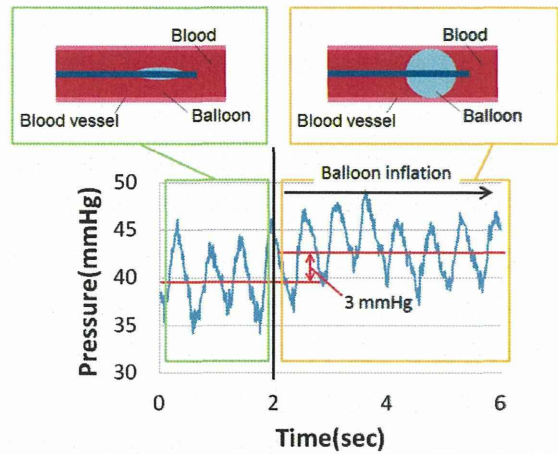


図 C②-4-1 バルーン拡張前後におけるブタの大腿動脈圧測定値の変動

次に長時間ブタの大腿動脈に留置した際のドリフト量を測定した実験について結果を示す。この実験では、大腿動脈に作製した光ファイバ圧力センサ搭載臓器灌流カテーテルを挿入し、同じ血管の血圧を測定できるように、市販の基準となるステンレスダイヤフラム式の圧力センサ (E8AA、オムロン株式会社) とをつなぎ、両者の圧力出力値を比較した。この際、臓器灌流カテーテルはバルーン拡張により血管に留置固定し、30°C に温めた生理食塩水を灌流し続けた。図C②-4-2 に実験の様子を示す。

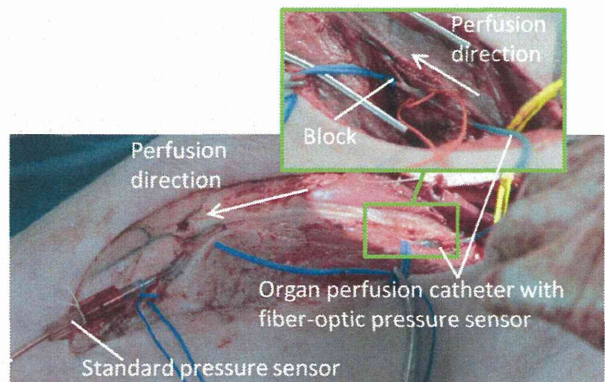


図 C②-4-2 ドリフト量評価の様子
本デバイスは術中に長くて2時間程度用

いられ、ドリフト量を確認するためには 2 時間以上血管内に留置し続けて測定するのが望ましいが、ブタの生存時間を考慮して計測時間は 30 分間とした。計測は 0 分後、15 分後、30 分後にそれぞれ行った。図 C②-4-3 において、縦軸は基準圧力センサに対する光ファイバ圧力センサの圧力出力値のずれを表しており、0 mmHg からプロット点が離れるほどずれ量が多いことを意味する。またプロット点は 1 秒間の両者のずれ量の平均値を表している。30 分間の計測においてドリフト量は 5 mmHg 以内を達成した。

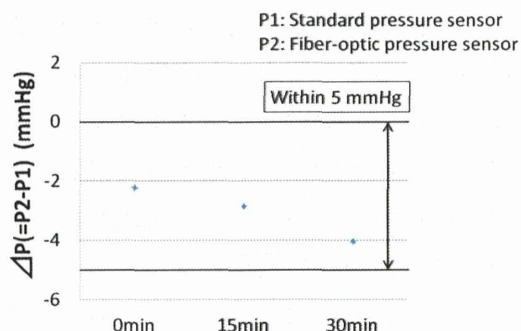


図 C②-4-3 経過時間毎の 1 秒間の血圧の平均値

次に、圧測定機能を検証するために流量を変化させた際の光ファイバ圧力センサ出力値を測定した。図 C②-4-4 のように直径が 1.5 mm 程度の足の動脈に作製した臓器灌流カテーテルをバルーン拡張によって血管に留置・固定した。30° C に温めた生理食塩水の灌流量を 30 ml/min から 60 ml/min に変化させた際の光ファイバ圧力センサの出力値を図 C②-4-5 に示す。プロット点は平均圧を示している。流量が上昇するにつれて圧力センサ出力値も 23 mmHg から 30 mmHg に上昇することを確認した。

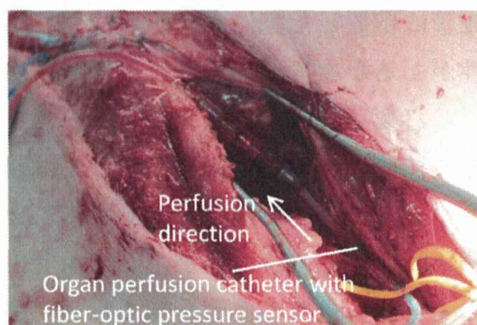


図 C②-4-4 流量変化に伴う圧力出力変化を評価する実験の様子

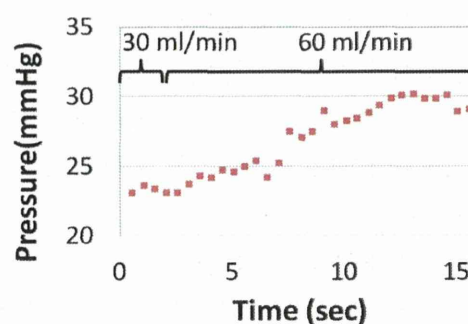
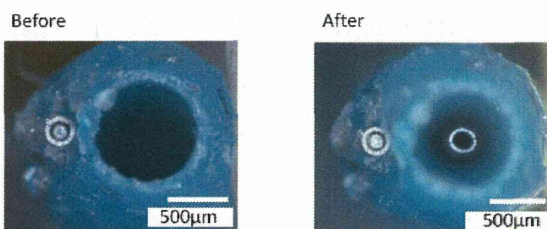


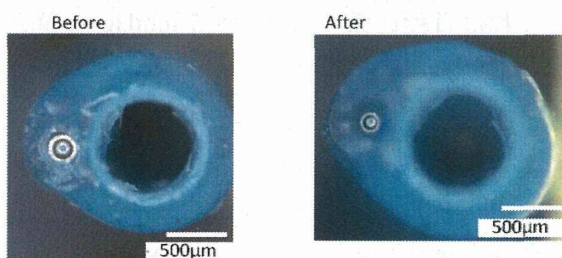
図 C②-4-5 流量変化に伴う圧力出力変化を評価結果

最後に血栓の評価結果について評価を行った。上記実験で用いたカテーテル1つと、血栓を評価するために血管に留置した2つのカテーテルの結果を条件と合わせて図 C②-4-6 に示す。なお、図中(a)および(b)の After の観察写真は血管から取り出した後に水に 1 時間ほどつけてから観察したものであり、(c)の After の観察写真は血管から取り出した後に水で軽くゆすいだ直後に観察したものである。これらの違いは動物実験施設での設備上の問題であり、水につけた時間の違いに意味があるわけではなく、どちらの場合においても塊状の血栓が形成されていれば観察した際に確認できるはずである。また、(a)は作製プロセスで金属棒を用いたものであり、(b)および(c)は作製プロ

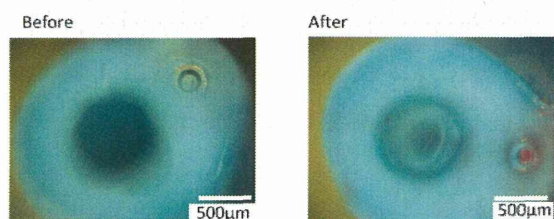
セスでテフロン製熱収縮チューブを用いたものである。いずれにおいても血管留置後に血栓の形成は認められなかった。特に血栓が形成される可能性の高い条件がそろっていたのは (c)の血流と逆向きにカテーテルを留置した場合であるが、血液の流入跡は確認されたが血栓は確認されなかった。



(a) プロキシマル方向（血流方向）、バルーン拡張なし、灌流なしで1時間留置



(b) プロキシマル方向（血流方向）、バルーン拡張あり、灌流ありで2時間留置



(c) ディスタル方向（逆流方向）、バルーン拡張あり、灌流なしで1時間留置

図 C②-4-6 血栓評価結果

D. 考察

①被覆付細径光ファイバ圧力センサの実験結果に対する考察

被覆付光ファイバ圧力センサの先端柔軟性試験では、図 C①-1-2 に示すどのワイヤーにおいても押し込み量が 0.5 mm を超え

たあたりから荷重が一定値に落ち着く傾向がみられた。これはワイヤーが直線状態から一度屈曲状態になると、ワイヤーが柔軟であるため押し込み量に応じて荷重が増すよりも、屈曲が進む（屈曲角が小さくなる）作用の方が大きかったためであると考えられる。最大荷重の数値を比較すると、Φ60 µm 素線を用いた際は 2 gf であったのに対してテーパー素線を用いることで 1.2 gf まで低下させることが可能であった。また、コイルのピッチ変更は最大荷重に影響をほとんど与えなかった。これはコイルよりもコア素線の剛性の方が大きく支配的であったためであると考えられる。目標値の 1 gf 以下は達成されなかったが、目標値に近い荷重まで最大荷重を軽減させることができた。本センサワイヤーは単独で血管内に挿入することはないため、ガイドワイヤーよりも最大荷重の上限が厳しくなく、最大荷重 1.2 gf でも十分に実使用の範囲内であると考え、先端に平線コイルを用いる構造にすることで柔軟性とプッシュビリティーの両方が確保された。

操作性評価実験においては、循環器内科の医師2名にタッチ評価頂き、モノレール型カテーテルの狭窄部通過性も市販の製品と遜色ないとの評価であった。本試験はドライラボ環境下で行っており、シリコーンチューブの摩擦は実際の血管壁の摩擦に比べて大きいことから、実環境ではよりよい操作性が得られると期待される。また、モノレール型カテーテルを併用する手技は、現在臨床応用されているプレッシャーワイヤーと比較すると手技の手数は変わらないが、狭窄長が長い場合や複数狭窄がある症例などプレッシャーワイヤーでは通過が困難な

狭窄において圧較差の測定可能になると期待される。また、狭窄率が低いものでは両者の手技時間に大きな差異はないであろうと考えられるが、プレッシャーワイヤーでは困難を要するであろう、長さや形状が複雑な模擬狭窄を用いて、両者の手技時間を比較し優位性が認められるかは検証価値があると考えられる。

②圧測定機能付き臓器灌流カテーテルの実験結果に対する考察

センサ先端に 0 - 1 N の荷重を負荷した荷重負荷実験、バルーン拡張前後の圧力センサの出力を評価するバルーン拡張実験、0 - 100 mmHg の静圧を負荷した静圧負荷実験のいずれにおいても「先端開口型」と比較し「先端非開口型」の方が外乱の影響を大きく受けた。この原因は臓器灌流カテーテルと光ファイバ圧力センサとが図 B②-2 (a) のようにシリコン樹脂を介してつながっていたため、カテーテルへの外力がシリコン樹脂伝いに圧力センサに伝わり圧力として検知されたためであると考えられる。本研究で用いた光ファイバ圧力センサのダイヤフラムの変動量は 1 mmHg あたり 0.2 nm と微小である。例えば、特に外乱の検知量が多かった図 C②-1-2 の荷重負荷実験結果においては最大で +360 mmHg を外乱として検知しているが、これをダイヤフラムの変動量で換算すると 72 nm となる。光ファイバ圧力センサは臓器灌流カテーテルの外周に近い部分で固定されており、カテーテル先端の荷重を負荷した部分には圧縮応力がかかるため、この圧縮応力がシリコン樹脂伝いに光ファイバ圧力センサにもかかりダイヤフラムを変動させたと考えられる。

る。

このように「先端非開口型」は臓器灌流カテーテルで求められる性能を得られなかったが、荷重負荷実験において負荷する荷重に対して圧力センサ出力が線形性を示したことや、その際に負荷した圧力 (380 mmHg) と測定された圧力 (360 mmHg) がほぼ一致していることから、力覚センサとして機能していたものと考えられる。

一方で「先端開口型」はカテーテルへの外力負荷やバルーン拡張等といった外乱が圧力センサ出力に与える影響が少なく、静圧を負荷する実験においては基準圧力センサと比較して誤差範囲 ± 3 mmHg を達成し、これは目標仕様であった ± 5 mmHg を満たしている。臓器灌流カテーテルと光ファイバ圧力センサとを独立させたことで外乱による影響が抑えられ圧力センサ本来の特性が得られたためであると考えられ、血液灌流時の灌流圧をモニタリングするデバイスとして有用性が高いと考えられる。「先端開口型」によりセンサが直接血液に触れる構造であるが、図 C②-4-6 の血栓性を評価する実験においても、ブタの血管に 1 時間留置後も血栓は確認されなかった。

E. 結論

該分担研究では、光ファイバ圧力センサの応用用途ごとの仕様設定を行い、それぞれの仕様を満足した。臨床試験を行うための評価結果はほぼそろったと考えられ、次年度以降には臨床試験を実施可能と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

橘侑子, 松永忠雄, 齋木佳克, 早津幸弘, 芳賀洋一, "光ファイバ圧力センサを搭載した

細径臓器灌流カテーテル”, 電気学会論文誌
E, Vol. 135, No. 8 (in press)

2. 学会発表

橘 侑子, 松永 忠雄, 早津 幸弘, 齋木 佳克,
芳賀 洋一, 飯沼 貴章, 添田 誠

光ファイバ圧力センサを搭載した細径臓器
灌流カテーテル

電気学会 第 31 回「センサ・マイクロマシン
と応用システム」シンポジウム論文予稿
集、2014 年 10 月 20 日～22 日（発表は 21
日）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

特願 2014-209357 センサ付きカテーテル
及びその製造方法

出願日：2014 年 10 月 10 日

発明者：芳賀洋一、松永忠雄、齋木佳克、
橘 侑子、添田 誠、深谷昌宏

出願人：国立大学法人東北大学、富士シス
テムズ株式会社

2. 特許取得

該当なし

3. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当無し