

201434020A

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

「低侵襲大動脈瘤存在診断装置の開発」

平成26年委託業務成果報告書

業務主任者 齋木 佳克

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（医療機器開発推進研究事業）による委託業務として、国立大学法人東北大学が実施した平成26年度「低侵襲大動脈瘤存在診断装置の開発」の成果を取りまとめたものです。

## 委託業務成果報告書目次

### I. 委託業務成果報告（総括）

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| 「低侵襲大動脈瘤存在診断装置の開発」に関する研究 | -----1 |
| 齋木佳克                     |        |

### II. 委託業務成果報告（業務項目）

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| 1. プロジェクトの総合推進-----2            | -----2 |
| 川本俊輔                            |        |
| 2. 大動物を用いた非臨床研究-----2           | -----2 |
| 早津幸弘                            |        |
| 3. デバイスとソフトウェアの改良に関わる技術開発-----5 | -----5 |
| 横堀壽光                            |        |
| 4. 非臨床研究から得られたデータの評価・解析-----6   | -----6 |
| 早津幸弘                            |        |

### III. 学会等発表実績

本報告書作成時までに行われた学会発表はない。

### IV 研究成果の刊行物・別刷

本報告書作成時までには作成された研究成果刊行部はない。

低侵襲大動脈瘤存在診断装置の開発に関する研究

業務主任者又は担当責任者 齋木佳克 東北大学大学院医学系研究科教授

研究要旨：超音波ドップラー法の応用による血管壁粘弾性測定に、血管壁不安定挙動解析技術を応用することで、大動脈瘤の早期高精度診断を可能とする医療機器の開発を行った。大動脈瘤モデルを用いた非臨床試験を行い、その結果を踏まえて解析装置のソフトウェア改良を行うことができた。実際の大動脈瘤患者と非大動脈瘤患者を対象とした臨床試験への準備が整った。

A. 研究目的

本研究では、超音波ドップラー法の応用による血管壁粘弾性測定に、血管壁不安定挙動解析技術を応用することで、胸部大動脈瘤の早期高精度診断を可能とする医療機器の創出を目指している。本年度の目的は、現在開発過程にある当該機器を用いて非臨床試験を実施し、実際の臨床に即した胸部大動脈瘤の検出特性を、生理的条件を変動させた環境下で明らかにし、解析システムへの改良に向けてフィードバックを図ることにある。

B. 研究方法

1) 大動物（ブタ）を用いた大動脈瘤モデルを確立し、生理的条件（血圧）を変動させた環境下で大動脈瘤の形態別、また、測定部位別に検出結果を解析し、検出パラメーターの定義別に診断の感度と特異度を算出する。

2) 上記の解析結果を基に、解析装置のソフトウェアの改良を行う。

（倫理面への配慮）動物実験委員会にて審議がなされ実験遂行の承認を得ている（受付番号2013医動-633）

C. 研究結果

1) スパズム（血管攣縮）を起こしにくい大動脈（弓部～下行～腹部大動脈）に直接プローブを当てて測定した際、トラジェクトリー（軌道）解析におけるloop波形を認めた。末梢血管での測定ではスパズムの影響で血管壁不安定挙動の検出力（感度と特異度）が低下した。血圧変動の影響はなかった。

2) 上記実験結果を受けて、アトラクター解析マップ（時間差、 $\Delta t$ を有する2つの速度の2次元表示）において、血管壁運動の不規則性をより鮮明に表示するために、 $\Delta t$ の設定が可変となるように解析ソフトを改良し得た。デジタルフィルターによる安定した波形の取得で、格段にコンパクトな装置に改良する技術開発を行い、今までと同等の性能が出せることも確認した。

D. 考察

本装置を用いることで胸腔内に存在する大動脈瘤の存在診断が可能となる。しかし、その前提条件として、測定部位となる末梢血管にスパズムが生じた状態では測定が困難になる。露出されていないヒトの末梢血管ではそのような事態は想定しづらいものの、極めて高度な動脈硬化症の存在や血管径が狭小化した病態下では、二相性波形や軌道解析におけるloop波形の出現に影響を与える可能性が示唆された。

E. 結論

本装置を用いた血管壁不安定挙動解析技術の改良により、大動脈瘤存在診断の精度が向上する具体的技術改良が可能となった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 横堀 壽光 第41回日本臨床バイオメカニクス学会

“Stream Function 誘起拡散理論に基づくコラーゲンのミネラルゼーション”

H. 知的財産権の出願・登録状況出願番号

1. 特許取得：1) 特許番号：第4122108号 2) PCT/JP2011/54451

2. 実用新案登録

3. その他

## Ⅱ 委託業務成果報告（業務項目）

### 1. プロジェクトの総合推進

医学科における非臨床研究の中で、当該年度は大動物を用いた実験を行い、臨床での使用における診断精度向上のための条件出しを行い、デバイスとソフトウェアの改良に関わる技術開発へのフィードバックを行うことを、本プロジェクトの総合推進項目とした。

### 2. 大動物を用いた非臨床研究

「低侵襲大動脈瘤存在診断装置（以下、本装置）の開発」に関する研究において、大動物を用いた非臨床研究を行った。本研究の目的は、本装置の臨床応用に際して、不安定挙動(Dc値)、血管壁粘弾性(I\*)、血管壁運動における二相性波形の有無および軌道解析における局所ループの出現など、本装置における大動脈瘤の存在を示唆する所見を、血圧、脈拍、測定部位など様々な要素別に条件出しを行い測定することで、よりの確かな診断に結びつけるデータを収集することを目的とする。実験に用いる動物は、より人間の条件に近い大動物（40kgの雌ブタ）を用いて、実験を行った。

## 《実験手順》

### ① 前処置

全投薬としてメドミジン0.05mg/kg+ミダゾラム0.2mg/kgを筋注し鎮静を図った後、後耳介静脈に静脈路を確保し、プロポフォールを2.0mg/kg静注した。

### ② 挿管・実験準備

十分な鎮静を確認した後、挿管し人工呼吸器にて呼吸管理を行った。呼吸回数は12回、一回換気量は10ml/kgとした。また、本装置の測定部位として、両側頸動脈、両側大腿動脈の4ヶ所とした。ブタの頸動脈は体表から触れることは不可能であるため、約5cmの切開を置き、露出し直接測定することとした（写真1）。また、両大腿動脈は体表から脈を触れることが可能であるため、事前に測定部位をマーキングした。術中のモニタリングとして、左頸動脈の分枝に観血的動脈圧ラインを留置し、さらに尾に酸素飽和度モニターを固定し、持続モニタリングとした。また、術中麻酔はセボフルレン0.5-3%吸入麻酔、およびケタラール15mg/kg/hと塩酸フェンタニル5 $\mu$ g/kg/hの持続静注にて鎮静・鎮痛状態を維持した。

### ③ 正常状態での測定

仰臥位の状態で、血圧を80mmHg、120mmHg、160mmHgに変化させ、各部位での測定を行う。血圧コントロールにはノルアドレナリン1mg+生理食塩水49mlの組成のものを2mlずつ静注し、目的とする血圧に達した時点で測定を開始する。測定は直接または経皮的に血管に当該開発装置のプローブを当て、各々15秒単位で測定を行い記録する。正確な測定ができなかった場合は、再度測定を行う。

### ④ 下行大動脈の露出および大動脈瘤モデルの吻合

体位を右側臥位とし、第5肋間開胸にて胸腔内に到達し、下行大動脈を露出した（写真2）。Th4レベルおよびTh9レベルをtapingした後、ヘパリンを4ml静注し全身ヘパリン化を行った。肋間動脈からの逆流を予防するために、肋間動脈を可及的にclippingし吻合中の出血を予防した。大動脈遮断中の下半身虚血により、大動脈遮断解除後の頻脈、血圧低下、腹部臓器虚血によるアシドーシスの進行などが懸念されたため、temporary bypass（FEM II®: Edwards Life Science）を置いたのち（写真3）、大動脈を遮断した。

大動脈遮断後、Th5-6レベルで下行大動脈に約5cmの縦切開を加え、そこへ人工血管を用いて事前に作成しておいた擬似大動脈瘤（5cm×20cm）を5-0 proleneの連続吻合で縫着した（写真4）。遮断を解除し、temporary bypassを抜去した後、十分に止血を確認し体位を再度仰臥位へ戻した。

⑤ 大動脈瘤モデル存在下での測定

③と同様の条件で、大動脈瘤モデル存在下での測定を行った。

《実験結果》

各条件下での測定結果を以下の表に示す。各血圧において、測定時の脈拍は100±10bpm内にコントロールされている。また、当該装置を用いた大動脈瘤存在診断の感度・特異度の算出には、 $Dc > 0.3$  かつ  $I^* > 0.2$  という cutoff line を採用した。これは、大動脈瘤存在診断に関して、当該装置を用いた数少ない臨床での先行研究の中で、 $Dc > 0.3$  かつ  $I^* > 0.2$  という cutoff line が大動脈瘤の存在を示唆する一つの指標となりえる可能性が示されているためである。そのため、本研究においてもまず始めに  $Dc > 0.3$  かつ  $I^* > 0.2$  という値を適用することとした。

測定時血圧 80mmHg

動脈瘤 (-)

|          | 右頸動脈  | 左頸動脈  | 右大腿動脈  | 左大腿動脈  |
|----------|-------|-------|--------|--------|
| I*       | 0.038 | 0.075 | -0.182 | -0.091 |
| Dc値      | 0.329 | 0.319 | 0.269  | 0.252  |
| 二相性波形の出現 | —     | —     | —      | —      |
| 軌道解析ループ  | —     | —     | —      | —      |

動脈瘤 (+)

|          | 右頸動脈  | 左頸動脈  | 右大腿動脈 | 左大腿動脈 |
|----------|-------|-------|-------|-------|
| I*       | 0     | 0.075 | 0.35  | 0.075 |
| Dc値      | 0.330 | 0.357 | 0.325 | 0.251 |
| 二相性波形の出現 | —     | —     | —     | —     |
| 軌道解析ループ  | —     | —     | —     | —     |

測定時血圧 120mmHg

動脈瘤 (-)

|          | 右頸動脈  | 左頸動脈  | 右大腿動脈 | 左大腿動脈 |
|----------|-------|-------|-------|-------|
| I*       | 0     | 0.038 | 0.113 | 0     |
| Dc値      | 0.383 | 0.354 | 0.277 | 0.257 |
| 二相性波形の出現 | —     | —     | —     | —     |
| 軌道解析ループ  | —     | —     | —     | —     |

動脈瘤 (+)

|          | 右頸動脈  | 左頸動脈  | 右大腿動脈 | 左大腿動脈 |
|----------|-------|-------|-------|-------|
| I*       | 0.151 | 0.25  | 0.038 | 0.038 |
| Dc値      | 0.369 | 0.334 | 0.261 | 0.266 |
| 二相性波形の出現 | —     | —     | —     | —     |
| 軌道解析ループ  | —     | —     | —     | —     |

測定時血圧 160mmHg

動脈瘤 (-)

|          | 右頸動脈  | 左頸動脈  | 右大腿動脈 | 左大腿動脈 |
|----------|-------|-------|-------|-------|
| I*       | 0.075 | 0.151 | 0.151 | 0.077 |
| Dc値      | 0.364 | 0.345 | 0.307 | 0.300 |
| 二相性波形の出現 | —     | —     | —     | —     |
| 軌道解析ループ  | —     | —     | —     | —     |

動脈瘤 (+)

|          | 右頸動脈  | 左頸動脈  | 右大腿動脈 | 左大腿動脈 |
|----------|-------|-------|-------|-------|
| I*       | 0.113 | 0.038 | 0.075 | 0.038 |
| Dc値      | 0.373 | 0.343 | 0.324 | 0.355 |
| 二相性波形の出現 | —     | —     | —     | —     |
| 軌道解析ループ  | —     | —     | —     | —     |

上記の全データより、 $Dc > 0.3$ かつ $I^* > 0.2$ で検討した場合、大動脈瘤存在診断に関する感度・特異度は、感度0.17、特異度1.0であった（下表）。

|                             | 動脈瘤 (+) | 動脈瘤 (-) |    |
|-----------------------------|---------|---------|----|
| $Dc > 0.3, I^* > 0.2$       | 2       | 0       | 2  |
| $Dc \leq 0.3, I^* \leq 0.2$ | 10      | 12      | 22 |
|                             | 12      | 12      |    |

また、 $Dc > 0.3$ かつ $I^* > 0.2$ で検討した場合の測定部位別の感度・特異度は、下の表の通りであった。

|     | 右頸動脈 | 左頸動脈 | 右大腿動脈 | 左大腿動脈 |
|-----|------|------|-------|-------|
| 感度  | 0    | 0.33 | 0.33  | 0     |
| 特異度 | 1.0  | 1.0  | 1.0   | 1.0   |

さらに、 $Dc > 0.3, I^* > 0.2$ で検討した場合、測定時血圧別に見た感度・特異度は、下の表の通りであった。

|     | 80mmHg | 120mmHg | 160mmHg |
|-----|--------|---------|---------|
| 感度  | 0.25   | 0.25    | 0       |
| 特異度 | 1.0    | 1.0     | 1.0     |

### 3. デバイスとソフトウェアの改良に関わる技術開発

#### 1) デバイスの改良に関わる技術開発

①拍動下での血管壁運動軌跡（トラジェクトリー）を表すアトラクター解析マップ（時間差、 $\Delta t$ を有する2つの速度の2次元表示）において、血管壁運動の不規則性をより鮮明に表示するために、 $\Delta t$ の設定が可変となるように解析ソフトを改良した。）

②測定時に現れる、血管壁速度時系列特性が、波形解析後に出力される波形と同スケールとなるようにプログラムを修正した。（測定時に、正常に測定できていることがより簡便に確認できるため。）

③デジタルフィルターによる安定した波形の取得とUSBメモリを用いる方式で、パーソナルコンピュータから独立させ、かつ格段にコンパクトな装置に改良する技術開発を行い、今までと同等の性能が出せることも確認した。

#### 2) ソフトウェアの改良に関わる技術開発

①動脈瘤が存在する時に発現する2相性波形が、数値流体解析により、同じく発現することが確認された。このことは、2相性波形の存在とそれに対応するアトラクタマップを動脈瘤の存在の有無の診断に用いることの合理性を示すものである。

②また、この2相性波形は、動脈瘤の上流側に顕著に発現し、下流側でも小規模であるが発現することも明らかにした。これは、臨床における、診断測定部位の選択に有用な知見である。

③さらに、動脈瘤の血管壁の剛性が低下すると（強度低下）血管壁の粘弾性度を表す $I^*$ 値の増加と

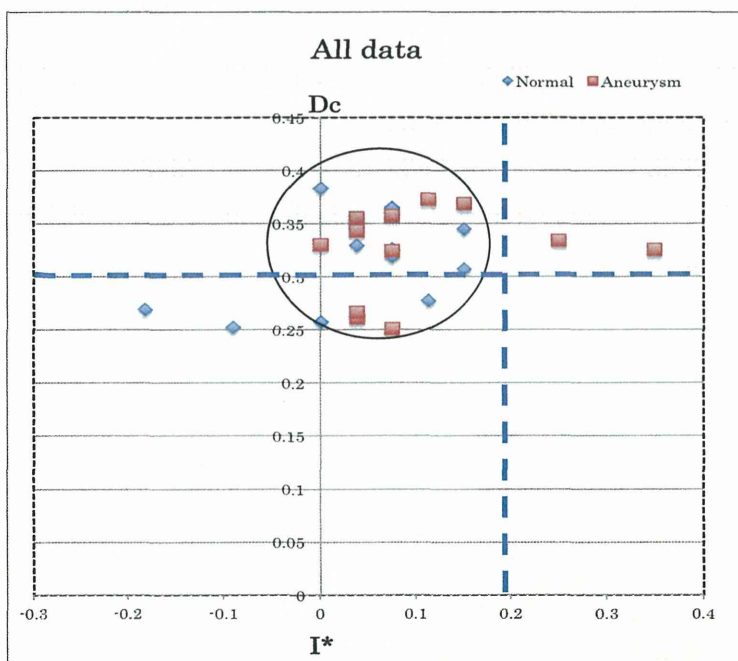
2相性波形の消失を生じることが示された。これは、血管壁の血流を支持・跳ね返す強度が低下するため、動脈瘤壁強度のターミナルポイント特定に役立つ知見である。

#### 4. 非臨床研究から得られたデータの評価・解析

今回行った当該開発装置を用いた非臨床研究の目的は、よりの確な診断に結びつけるデータを収集することが目的である。

##### ① $D_c > 0.3$ かつ $I^* > 0.2$ を用いた cutoff value の妥当性

この条件下での感度・特異度は、それぞれ 0.17、1.0 という結果であった。下に、今回の計測における全データの散布図を示すが、動脈瘤なし (Normal) と動脈瘤あり (Aneurysm) のデータの大半が重なっていることがわかる。そのため、事前に感度・特異度を算出する条件として設定した  $D_c > 0.3$  かつ  $I^* > 0.2$  という条件では、ブタ大動脈瘤モデルに対する本装置を用いた存在診断の特異度は非常に高いが、感度が低いという条件であることがわかった。仮に、条件設定を  $D_c > 0.3$  かつ  $I^* > 0$  という条件設定のもとで感度・特異度を再度算出すると、感度 0.75、特異度 0.58 という結果になった。このようなデータ分布の特性上、cutoff line によっては感度もしくは特異度の一方のみが非常に高く出てしまうため、 $D_c$  値や  $I^*$  値のみを用いた cutoff line の設定は、当該装置を用いた大動脈瘤存在診断の精度改善には限界があると思われる。



##### ②測定部位における測定感度・特異度の違い

$D_c > 0.3$  かつ  $I^* > 0.2$  という条件のもとで算出した感度・特異度において、左頸動脈・右大腿動脈の感度が他の2カ所と比較しわずかに良いが、データのサンプルサイズが少ないため、さらなるデータの集積を行い検討する必要があると思われる。当該装置を用いた臨床データの解析では、左頸動脈での測定において他の部位よりも感度が良いという結果であった。この要因として大動脈瘤の位置 (胸部) と測定部位との距離が関わっている可能性が示唆される。今回の左右頸動脈の測定においても、感度は左頸動脈の方がやや優れていたが、やはりこれもサンプルサイズの問題があり、さらなる検討を要する。また、ブタの解剖学的特徴として腕頭動脈から左右の頸動脈が起始するため、人間とは異なり動脈瘤から測定部位までの距離はほぼ等しいと考えられる。さらにデータを集積し、左右頸動脈で測定した値に有意差がないということを言えれば、当該装置を用いた大動脈存在診断において、動脈瘤からの距離も診断精度に関わる重要な factor の一つということが言える可能性がある。



### ③測定時血圧による診断精度への影響

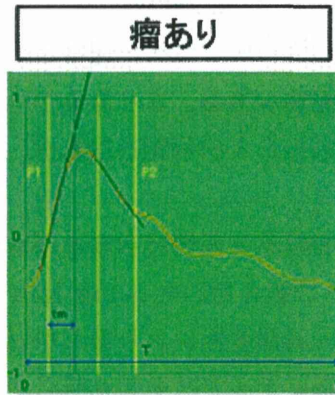
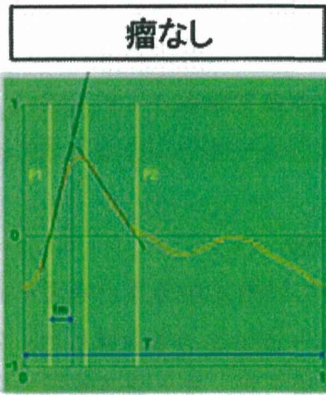
今回の研究では、血圧を 80mmHg、120mmHg、160mmHg の 3 段階に変化させ、測定を行った。やはり、これらの結果もサンプルサイズの問題はあるものの、大きな違いは認めなかった。160mmHg の条件下で測定を行った場合の感度が悪いが、これはノルアドレナリンを使用し末梢血管を収縮させることで血圧を上昇させているため、測定部位の血管性状が通常と異なっている可能性があり、後述するスパズムと近似した状況を作り出している可能性がある。さらなるデータの集積により、末梢血管収縮とそれに伴う Dc 値、I\*値の変化を十分に捉えられることが可能となれば、診断精度の向上に繋がる可能性があると思われる。

### ④大動脈瘤存在診断における二相性波形および軌道解析ループの有用性

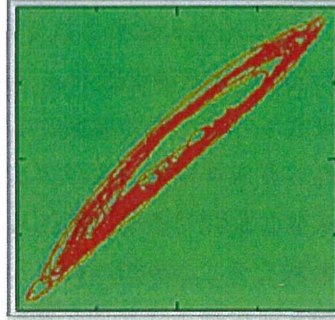
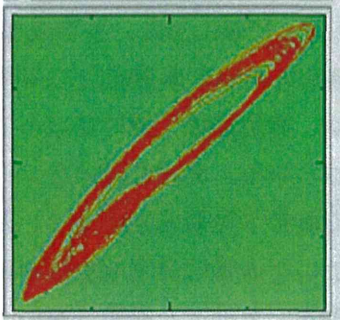
上記①より、Dc 値や I\*値を用いた cutoff line では診断精度の改善には限界があると考えられたため、測定部位における動脈壁の周期変化により得られる軌跡を診断基準に組み込むことを考慮した。主に非臨床の基礎的実験から、動脈瘤モデルでは平均波形において二相性変化が認められ、また軌道解析においては特徴的な loop 波形を認めるという結果が報告されている。そのため、Dc 値・I\*値に加え、平均波形や loop 波形も解析に加えたが、残念ながら両側頸動脈および両側大腿動脈の全測定において典型的な二相性波形や loop 波形を認めることは出来なかった。この原因として考えられることは、測定部位、特にプローブと頸動脈が直接接することにより生じる血管攣縮（スパズム）による影響が挙げられる。実験に用いたブタには動脈硬化がなく、基本的には正常な血管である。また人間の血管と比較して血管平滑筋成分が多く、外的刺激などにより容易にスパズムを起こすことが知られている。スパズムを起こした血管は血管収縮に伴い硬化し、心周期に伴う動脈壁運動は正常状態とは大きく異なっている可能性がある。スパズム解除目的に血管拡張作用を有する塩酸パパペリンの散布などを試みるも、大きな性状の変化は得られず、十分にスパズムを解除できていない可能性があった。そのため、比較的スパズムを起こしにくい大動脈（弓部～下行～腹部大動脈）に直接プローブを当て測定を行った。その結果、大動脈瘤モデル周囲での測定で、軌道解析における loop 波形を認めた。以上より、当該装置の測定において、測定部位における動脈硬化度や血管径が、二相性波形や軌道解析にける loop 波形の出現に大きく寄与している可能性が示唆された。特に、動脈瘤を有する症例は全身の血管にも同様の動脈硬化が及んでいることが予想され、測定部位での動脈硬化度というものが、大動脈瘤存在診断の精度に大きく関与している可能性もある。

条件:BP=120mmHg  
測定部位:左首

平均波形

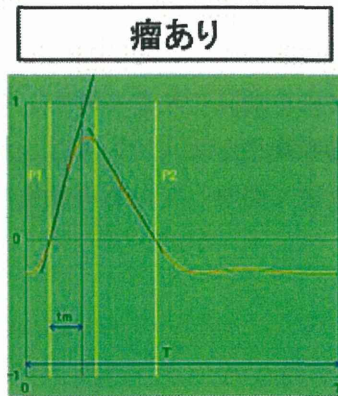
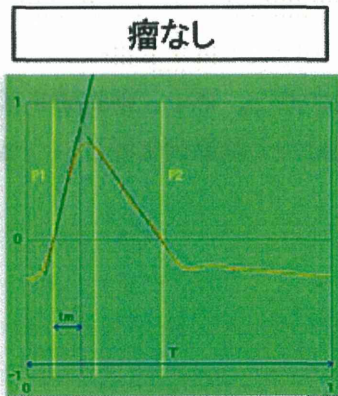


ループ図

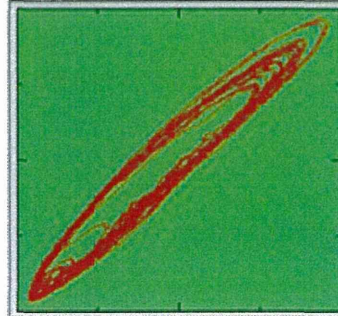
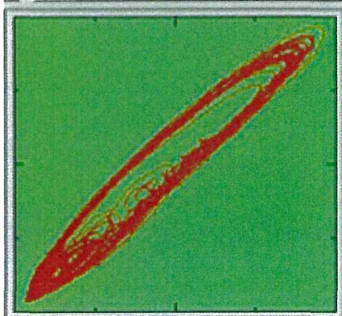


条件:BP=120mmHg  
測定部位:右大腿

平均波形



ループ図



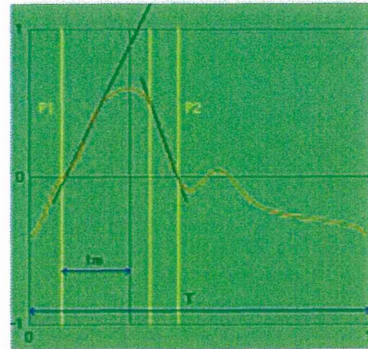
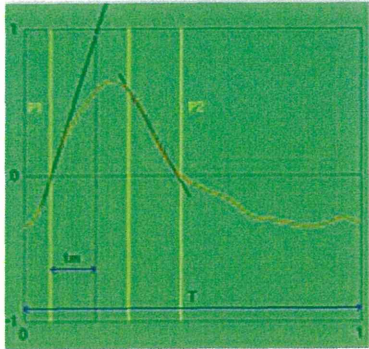
条件: BP=80mmHg  
測定部位: 大動脈弓部

条件: BP=80mmHg  
測定部位: 大動脈中樞

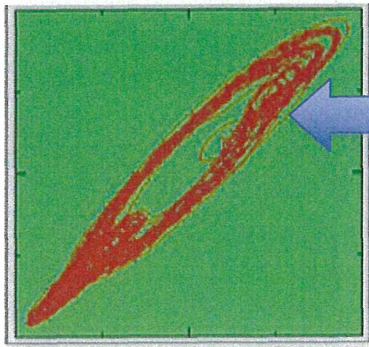
瘤あり

瘤あり

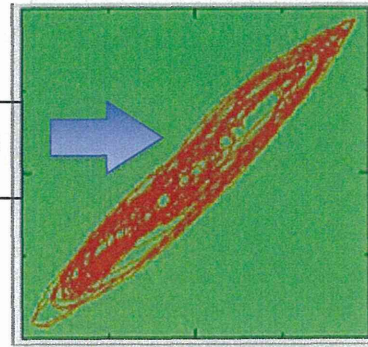
平均波形



ループ図



Loop 波形



様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「低侵襲大動脈瘤存在診断装置の開発」

機関名 国立大学法人東北大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）              | 発表者氏名 | 発表した場所（学会等名）       | 発表した時期     | 国内・外の別 |
|---------------------------------------|-------|--------------------|------------|--------|
| Stream Function 誘起拡散理論に基づくコラーゲンのミネラル化 | 横堀 壽光 | 第41回日本臨床バイオメカニクス学会 | 2014/11/21 | 国内     |
|                                       |       |                    |            |        |
|                                       |       |                    |            |        |
|                                       |       |                    |            |        |
|                                       |       |                    |            |        |

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

| 掲載した論文（発表題目） | 発表者氏名 | 発表した場所（学会誌・雑誌等名） | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|--------------|-------|------------------|--------|--------|
|              |       |                  |        |        |
|              |       |                  |        |        |
|              |       |                  |        |        |
|              |       |                  |        |        |
|              |       |                  |        |        |

（注1）発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

（注2）本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

