

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 植込み型医療機器の最適な使用成績評価期間の設定方法に関する研究
(英語) Study on how to set an appropriate postmarketing surveillance period for evaluating use outcomes of implantable medical device

研究開発担当者 (日本語) 理工学術院先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻
教授 岩崎 清隆

所属 役職 氏名： (英語) Cooperative Major in Advanced Biomedical Sciences,
Faculty of Science and Engineering, Waseda University,
Professor, Kiyotaka IWASAKI

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 生体の病変のモデル化とデバイス・病変特性・手技が性能に及ぼす影響の
定量化

開発課題名： (英語) Lesion modeling. Evaluation of influences of devices, lesion,
and doctor's skill on the total performances

研究開発分担者 (日本語) 理工学術院先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻
教授 岩崎 清隆

所属 役職 氏名： (英語) Cooperative Major in Advanced Biomedical Sciences,
Faculty of Science and Engineering, Waseda University,
Professor, Kiyotaka IWASAKI

分担研究 (日本語) 拍動循環シミュレータの開発とリスク評価項目の選定

開発課題名： (英語) Development of pulsatile circulation simulator. Selection
of risk evaluation parameter.

研究開発分担者 (日本語) 理工学術院 総合機械工学科

教授 梅津 光生

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Modern Mechanical Engineering, Faculty of Science and Engineering, Waseda University
Professor, Mistuo UMEZU

分担研究 (日本語) 使用成績評価の適切な期間設定に関する研究

開発課題名： (英 語) Study on factors influencing on an appropriate postmarketing surveillance period for evaluating use outcomes

研究開発分担者 (日本語) 医療レギュラトリーサイエンス研究所
特命教授 笠貫 宏

所属 役職 氏名： (英 語) Institute for Medical Regulatory Science, Waseda University,
Professor, Hiroshi KASANUKI

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究では、経カテーテル大動脈弁、弓部大動脈用ステントグラフトの実臨床での安全性と有効性を評価、予測するための、ヒトの病変と循環を高度に模擬した生体代替拍動循環シミュレータを開発する。そして、得られるデータを用い、上記のような先進的医療機器の承認後の使用成績評価で考慮すべき点の抽出に寄与することを目的としている。平成 28 年度は、(1) 経カテーテル大動脈弁の非臨床試験法、(2) 弓部大動脈用ステントグラフトの非臨床試験法に関して、以下の成果が得られた。

(1) 経カテーテル大動脈弁の非臨床試験法

本年度は、径カテーテル大動脈弁による治療を受けた患者の大動脈弁の術前 CT データをもとに、病変の力学的特性を模した石灰化を有する大動脈弁モデルを製作する方法を開発した。石灰化部の弾性率は、文献値に合わせた。開発した大動脈弁モデルを用いることで、術前および経カテーテル弁留置後の弁輪面積を患者とモデルで合わせられる、これまでにない生体を模した大動脈弁モデルを開発できた。

6 症例の個々の患者の CT データをもとに、大動脈弁モデル、弓部大動脈モデル、大腿動脈モデルを作製し、拍動循環シミュレータに組み込んで径カテーテル大動脈弁の逆流流量を定量的に検証した。本拍動循環シミュレータを用い、臨床での術後 2 日後の流量、拍動数に合わせて、血圧は 80mmHg の条件で試験を行った。流量は電磁血流計を用いて測定した。その結果、実験で定量化した逆流流量の大きさと、臨床でエコーのデータにより Grade で評価した傾向は一致した。さらに、マイクロ CT を用いた解析により、経カテーテル大動脈弁とモデルの血管壁の間には、大動脈側から左心室側に連なって圧着しない非圧着流路が存在することを定量的に明らかにできた。この非圧着流路の最小断面積と弁周囲逆流流量には、強い相関があることを明らかにした。本研究から、臨床では、定量評価が困難な逆流流量を定量化でき、かつ、その要因をマイクロ CT を用いて分析する手法を開発できた。

(2) 弓部大動脈用ステントグラフトの非臨床試験法

患者の CT データをもとに、シリコン製の弓部大動脈瘤から腹部大動脈、腸骨大腿動脈モデルを作製した。ステントグラフトを大腿動脈から弓部大動脈瘤まで挿入していく際の操作性を臨床の状況に合わせるため、シリコンモデル内面の摩擦係数を生体と合わせる方法を開発した。これらの血管モデルを拍動循環シミュレータに組み込み、生理的拍動循環環境下でステントグラフトを展開して留置した。ステントグラフトを展開する際に、ステントグラフトが血管の半径方向に回転し、血流方向に押された。この回転量を定量評価する手法を構築して分析したところ、ステントグラフトは展開時に $80\pm 12^\circ$ ($n=6$) 回転することがわかった。拍動循環シミュレータを用いることで、臨床では予測困難なステントグラフトを展開する際の半径方向の回転量を定量化することができ、この回転量は、拍動数を上げて頻脈にすることで低減することを定量的に明らかにすることができた。

ステントグラフト展開時の回転量に影響を及ぼす因子は明確になっておらず、本研究により、これらを分析する方法を開発できた。

This study aims to develop a pulsatile circulation simulator which mimics patient's lesion characteristics and flow and pressure environments, to evaluate or predict safety and efficacy of transcatheter aortic valve and thoracic aortic stent-graft. Using data obtained from the patient-specific simulator, we seek to contribute to extraction of important factors to be considered in the assessment of post-marketing use outcomes of those advanced medical devices. In this year, the following outcomes were obtained.

(1) In vitro testing methodology for a transcatheter aortic valve

Based on pre-procedural CT data of patients, a method to manufacture anatomically-identical aortic valve models with mechanically-matched calcified lesions was developed. The maximum elastic modulus of the calcified lesions in models was adjusted to the referenced data. The pre-procedural areas of aortic valve annulus and transcatheter valve stent-frame after TAVR in the models could be adjusted to those in the patients. Based on CT data of six patients, anatomically-identical aortic valve models, thoracic aortic models, and iliofemoral artery models were duplicated and then incorporated into the pulsatile flow simulator. Then, paravalvular back flow was quantitatively examined. Forward flow and heart rate of each patient in two days after operation were duplicated, and mean aortic pressure was adjusted to 80 mmHg in the circulation. Flow was measured using an electromagnetic flow sensor.

The paravalvular leak volume in each six patient-specific model in the pulsatile flow test was consistent with each paravalvular leak grade by echocardiography in the patients. The micro-CT analysis revealed presence of 3D incompletely apposed tracts from aortic to left ventricle side. The minimal cross-sectional gap of the incompletely-apposed tracts had a positive correlation with the PVL volumes. We, for the first time, could quantify paravalvular leak using the patient-specific valve models and circulation simulator, and also could develop a method using the micro CT to investigate factors associated with paravalvular leak.

(2) In vitro testing methodology for a stent-graft

Using CT data of a patient before treatment with a stent-graft, the patient specific three-dimensional thoracic artery with aneurysm and abdominal and iliofemoral artery model were duplicated. We developed a method to adjust a friction coefficient of the luminal side of the artery models made of silicone. A stent-graft was deployed to cover the thoracic aneurysm under a physiological flow and pressure. During the deployment procedure, the stent-graft was circumferentially rotated and pushed downward by flow. Using the initial points of stent-graft deployment and post-procedural CT images, rotation angles were quantified. The results showed that the stent-graft circumferentially rotated $80\pm 12^\circ$ (n=6) during the deployment procedure. Using the pulsatile simulator, we could evaluate rotation angles of the stent-graft which values were not predictable in clinical practices. The rotation angles were decreased under a rapid pacing condition. Factors associated with the rotation of the stent-graft have not been well understood yet. The method developed here would be useful to investigate those factors.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
なし。

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Y.Tanaka, Y.Aoyama, K.Obama, S.Sasuga, A.Takahashi, M.Umezu, S.Saito, K.Iwasaki, Simulation of Transcatheter Aortic Valve Replacement and Assessment of Regurgitation in in-vitro Pulsatile Model With Patient-specific Anatomy, Scientific Sessions, New Orleans, 14 Nov. 2016, Poster
2. A.Takahashi, A.Takahashi, Y.Aoyama, M.Umezu, K.Iwaaki, A novel strain measurement method to evaluate the strain in the aortic vessel model, The 16th International Conference on Biomedical Engineering, Singapore, 10 Dec .2016, Poster
3. H.Ito, A.Takahashi, T.Azuma, Y.Yokoi, M.Uematsu, M.Umezu, K.Iwasaki, Investigation of factors influencing the rotation of fenestrated stent-graft in deployment process using a pulsatile circulatory simulator, The 16th International Conference on Biomedical Engineering , Singapore, 10 Dec.2016, Oral
4. T.Fujii, A Takahashi, T Azuma, Y Yokoi, M Uematsu, M Umezu, K.Iwasaki, Development of a quantification method of three-dimensional aortic arch shape with aneurysm for exploring factors inducing endoleak, The 16th International Conference on Biomedical Engineering , Singapore, 10 Dec. 2016, Poster
5. 岩崎清隆, 非臨床データの外挿による臨床評価, 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 専門コース第 188 回: 医療機器第 18 回, 医療機器承認評価とリスクマネジメント, 東京, 2016 年 4 月 19 日、招待講演
6. 青山祐介, 高橋東, 小浜和人, 鈴木砂良, 田中穰, 齋藤滋, 梅津光生, 岩崎清隆, 粒子イメー

ジ流速計測法を用いた経カテーテル大動脈弁の弁周囲逆流の可視化法の開発, LIFE2016 講演概要集, pp.472-473, 第 32 回ライフサポート学会大会 第 16 回日本生活支援工学会大会 日本機械学会 福祉工学シンポジウム 2016, 宮城, 2016 年 9 月 6 日、口頭、**日本機械学会若手優秀講演フェロー賞受賞**

7. 田中讓, 青山祐介, 小浜和人, 流石朗子, 高橋東, 梅津光生, 齋藤滋, 岩崎清隆, 患者の解剖学的特徴及び病変特性を具備した拍動循環シミュレータによるカテーテル大動脈弁性能評価, 第 6 回レギュラトリーサイエンス学会, 東京, 2016 年 9 月 9 日、ポスター
8. 高橋東, 青山祐介, 梅津光生, 岩崎清隆, 断層粒子画像速度測定法を用いた血管モデルに生じるひずみ分布の新規計測法に関する研究, 第 27 回バイオフィロンティア講演会論文集, pp.83-84, 第 27 回バイオフィロンティア講演会, 北海道, 2016 年 10 月 23 日、口頭
9. 藤井智也, 岩崎清隆, 高橋東, 東隆, 横井良彦, 伊藤大輝, 植松美幸, 梅津光生, エンドリークの要因解明に向けた瘤を有する弓部大動脈形状の定量化手法の構築, 第 27 回バイオフィロンティア講演会論文集, pp.87-88, 第 27 回バイオフィロンティア講演会, 北海道, 2016 年 10 月 23 日、口頭
10. 流石朗子, 高橋東, 小浜和人, 青山祐介, 田中讓, 齋藤滋, 梅津光生, 岩崎清隆, 経カテーテル大動脈弁の弁周囲逆流量評価のための留置前後の弁輪面積を模擬した大動脈弁モデルの開発, 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2016 抄録集, p.23, 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2016, 埼玉, 2016 年 11 月 19 日、口頭

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし。

(4) 特許出願
なし。