

低侵襲性人工血管の開発 Developments of less-invasive artificial blood tubes

By

中澤嵩 (TAKASHI NAKAZAWA)*, 佐野吉彦 (YOSHIHIKO SANO)**,
百武徹 (TORU HYAKUTAKE)***, 田上大助 (DAISUKE TAGAMI)†,
片峯英次 (EIJI KATAMINE)‡, 畔上秀幸 (HIDEYUKI AZEGAMI)§,
柳瀬眞一郎 (SHINICHIRO YANASE)¶, 鵜川豊世武 (TOYOMU UGAWA)††

Abstract

In this article, we report on-going projects about developments of less-invasive artificial blood tubes (Graft) for Hemodialysis. Blood is flowing over 2m/s because of pressure gradient between artery and vein which are connected by the Graft. It causes a stenosis at the junction between the Graft and the vein, and finally the stenosis raises low efficiency of the Hemodialysis and more infection disease. For solving this problem, we develop the graft with a sudden contraction (FCG: Flow Control Graft), and some animal experiments provide enough evidence of effectiveness. Now, by operating shape optimization, more efficient and less invasive FCG is developed.

Received October 2, 2014. Accepted October 15, 2014.

2010 Mathematics Subject Classification(s):

Key Words: Shape optimization, Hydrodynamics stability, Navier-Stokes equation.

*Mathematical Institute, Graduate School of Science, Tohoku University, Miyagi 980-1222, Japan.
e-mail: nakazawa@math.tohoku.ac.jp

**Graduate School of Natural Sciences and Technology, Okayama University, Okayama, 700-8530, Japan.
e-mail: sanoy@okayama-u.ac.jp

***Faculty of Engineering, Yokohama National University, Yokohama 240-8501, Japan.
e-mail: hyaku@ynu.ac.jp

†Institute for Mathematics for Industry, Kyushu University, Fukuoka 819-0395, Japan.
e-mail: tagami@imi.kyushu-u.ac.jp

‡Department of Mechanical Engineering, Gifu National College of Technology, Gifu 501-0945, Japan.
e-mail: katamine@gifu-nct.ac.jp

§Graduate School of Information Science, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan.
e-mail: azegami@is.nagoya-u.ac.jp

¶Graduate School of Natural Sciences and Technology, Okayama University, Okayama, 700-8530, Japan.
e-mail: yanase@mech.okayama-u.ac.jp

††Department of Emergency Medicine, Graduate School of Medicine Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, 700-0914, Japan.
e-mail: ugawat@gmail.com

§ 1. 研究の背景

腎臓は、血液中の老廃物除去・電解質維持・水分量維持を行う機能を持つ。先天的・後天的に腎臓機能が低下した場合には、その患者に対して血液透析・腹膜透析・血液濾過等の人工的に腎臓機能を代替する医療行為を行う必要がある。そして、我が国では、全患者数の96%が血液透析を選択している。

この外来通院で血液透析を行うには、予め、腕の動脈と静脈との間に自己動静脈を吻合した動静脈 (arteriovenous shunt; AVF) もしくは動脈と静脈を人工血管 (Graft) でバイパスさせる (arteriovenous Graft; AVG), これらを総称してバスキュラーアクセス (Vascular Access; VA) という。そして、この VA から脱血した血液に対して限外濾過と溶質除去を行い、透析された血液を AVG では Graft を通じて返血する (Fig. 1)。AVG の Graft 内では、動脈と静脈との圧力差 (約 80mmHg) によって秒速約 1.5m の血流速度が発生し、術後数ヵ月後には、静脈と Graft との吻合部付近で血管壁の狭窄が発生する。Fig. 2 は、Graft による動脈- 静脈バイパス術の (A) 術後 1 ヶ月、(B) 術後 3 ヶ月の血管造影である。ここで、BR は上腕動脈 (Branchial Artery), RA は橈骨動脈 (Radial artery), UL は尺骨動脈 (Ulnar Artery) である。Fig. 2 の患者は、UL と尺側皮静脈 (Basilic Vein) とを Graft で接続しており、(B) 術後 3 ヶ月の Graft - 尺側皮静脈の吻合部静脈側に狭窄病変の発生が確認される。この狭窄部付近では、血流場の圧力損失が大きくなることで Graft 内を通過する血液量が低下し、結果的に Graft 内での再循環が増大して透析効率の悪化を助長し、Graft 内圧の上昇の結果、Graft 感染を引き起こす原因になると考えられている [1]。数値流体計算を行ったところ、この吻合部付近で渦が発生し、この渦内部の低い圧力が弾性体の血管壁を内側に引き込んでいると考えられた。そこで、Graft 内部を通過する血流速度を低下させることで、狭窄の発生を抑制することが可能であると考えられた [2]。

著者は開発者である岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の鶴川医師と共同で、血流速度の低下を目的とした、Fig. 3 のような人工血管内部に直径の小さい領域をもつ人工血管 (FCG: Flow Control Graft) の血流シミュレーションを研究した。開発者は、従来の Graft と FCG と比較するために、100 匹程度の犬で動物実験を行った。Fig. 4 の右図は従来の Graft を、左図は FCG をバイパスさせ、術後 1 カ月の血管造影映像である。右図では狭窄が発生していることに対して、左図は発生していない。また、FCG をバイパスさせた犬の静脈では流速・流量の低下が確認され FCG の有効性が実証されたが、直径の小さい領域付近で血液が固まる凝血が確認された。このような凝血は時間経過と共に拡大し、FCG を閉塞させる恐れがあるために、何らかの対策を講じる必要があった。

§ 2. Flow Control Graft の最適設計に向けて

動物実験では、FCG (Flow Control Graft) を用いることで、その有効性が確認されたが、凝血が発生するという問題が生じた。よって、今後は、透析効率を低下させない程度に、流量・流速の低下・狭窄の発生を抑制・凝血の発生を抑制を実現するように FCG を最適設計する必要があると考えられた。そこで、我々の研究グループでは、医者・工学

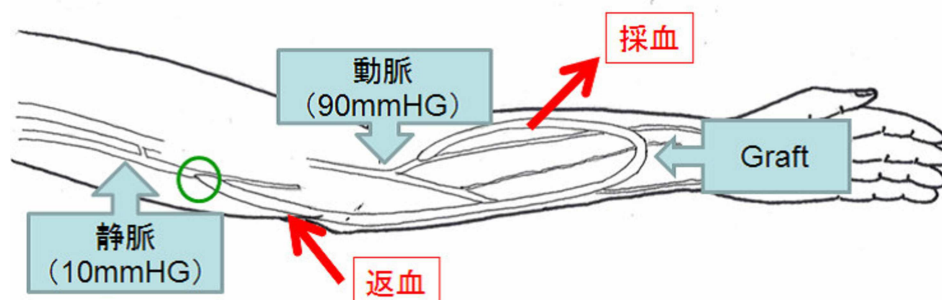


Figure 1. 血液透析 (Hemodialysis).

者・物理学者・数学者の議論を通じて、FCG の最適設計を行うために以下の研究集会をこれまで行ってきた。

1. 2013.10.31-11.2 : 東北大学 SMART 研究集会, 「Joint workshop on pure and applied mathematics」
2. 2014.2.10-14:九州大学 IMI 共同利用研究・平成 25 年度後期短期共同研究, 「低侵襲性人工血管の開発とそれに伴う数値解析手法の構築」
3. 2014.5.7-9:京都大学 RIMS 共同利用研究・平成 26 年度 RIMS 共同研究, 「トポロジー最適化とその現実問題への応用」
4. 2014.10.8-10.10:九州大学 IMI 共同利用研究・平成 26 年度短期共同研究, 「次世代人工透析手法の開発とそれに伴う数理モデルの構築」

FCG の最適設計手法として、境界移動型の連続体形状最適化手法 [5]-[7] を活用することを検討している。特に、Traction method[8]-[11] は数値的安定に形状更新を実現することから、有用な手段であると考えている。また、予備的な知見やデータとして、以下のような物理条件や制約条件を設定することが、医学・臨床工学の研究者から求められた。

§ 2.1. 流入・流出口の圧力

流入口（動脈と FCG との吻合部）と流出口（動脈と FCG との吻合部）における圧力の平均値は、それぞれ 90mmHg, 10mmHg とされている。しかし、動脈の血流は心臓の拍動の影響で時間周期的な変化をしている。そのため、動脈において時間変化する圧力データを取得する必要がある。また、静脈における血流場の時間変化は非常に小さいとして無視する。

§ 2.2. 設計対象領域が流入口付近

Graft 内部の圧力が高い場合、人工透析を終えた後に、針を刺した箇所の穴が塞がり難いことが臨床現場で知られている。このような状況が長期間続くと、Graft の耐久性を

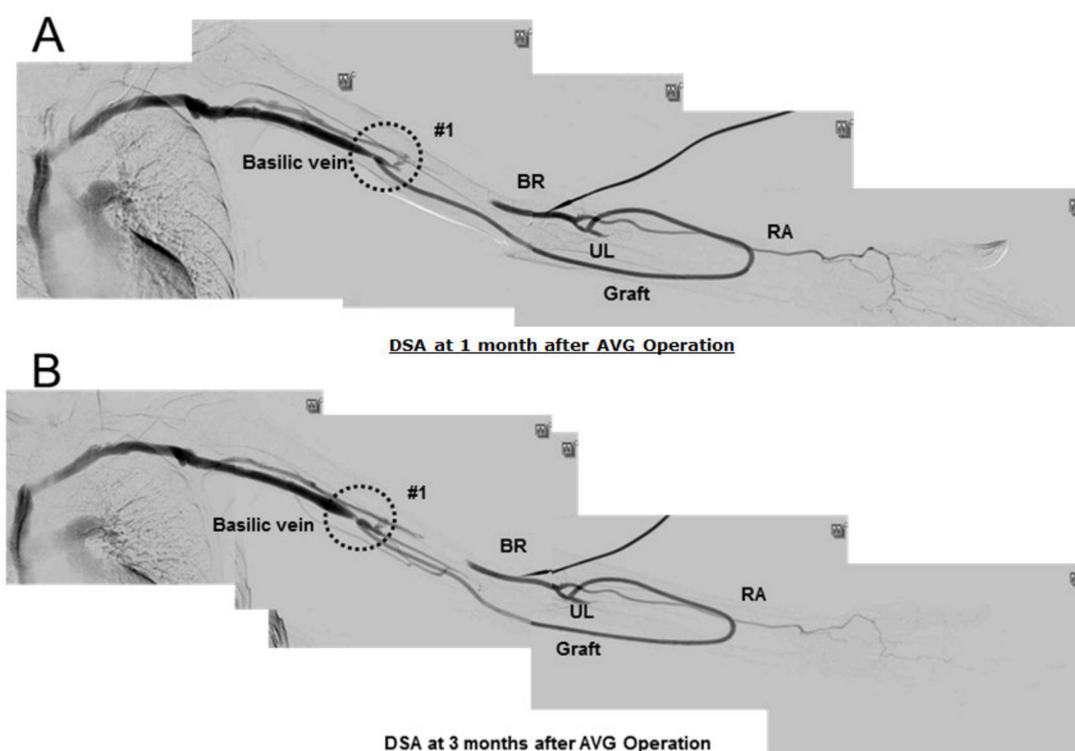


Figure 2. Graft バイパス手術, A. 1 か月後, B. 3 か月後のレントゲン写真.

著しく低下させことに繋がる．Graft の耐久性向上のためには，Graft 内圧力を低下させることが求められる．ところで，FCG の直径が小さい領域を境に，圧力が上流から下流に向かって大幅に減少する．そこで，FCG の設計対象領域を流入口付近とすることで，FCG 内部で圧力が小さい領域を広くすることが可能になる．

§ 2.3. 凝血の発生原因

FCG の直径が小さい領域で凝血が発生することが，臨床現場や犬を使った動物実験で知られている．これまで，臨床工学の研究者が人工心臓の開発を行う過程で，凝血が発生する物理状態が実験によって調べられている [12]．この結果から，凝血の発生を抑制するための制約条件を FCG の最適化の際に設定する．

§ 2.4. 最適設計を行う際の人体への影響が小さいと考えられる流量

人体への影響が小さく，毎分体外に出せる血液量 (QB) は患者の場合，体重と 3-4ml/min/kg との積とされている．例えば，体重が 50kg の人工透析患者から毎分 150ml-200ml の血液を透析の際に体外へ採取可能である．このことから，FCG を最適設計する際に，この QB を満足するような制約条件を設定する．

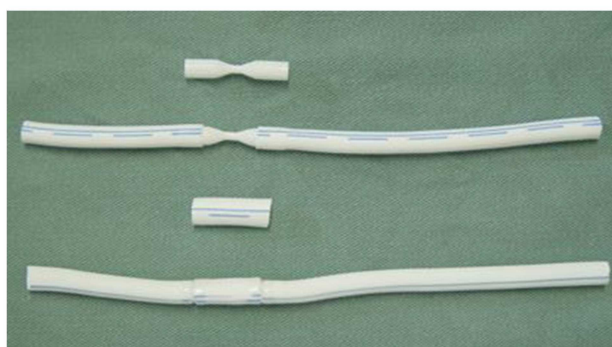


Figure 3. Flow Control Graft. 特許番号：血流制御グラフト 特開 2006-158626 鵜川豊世武

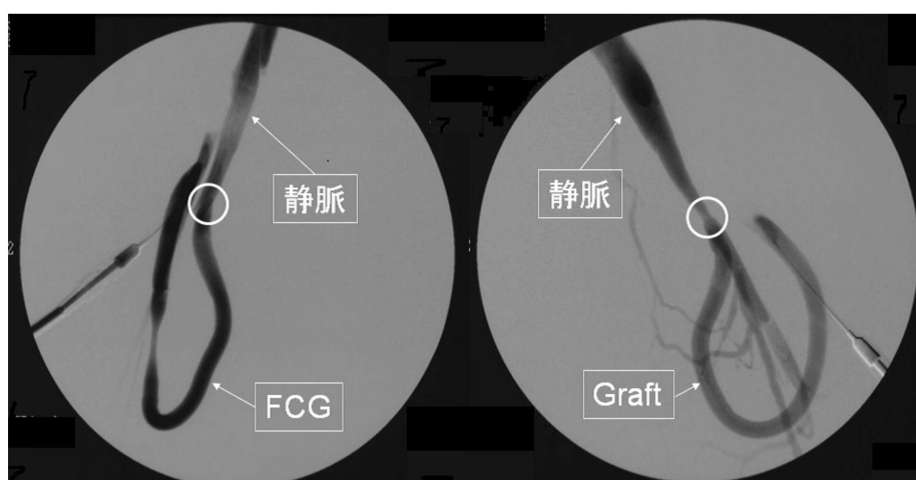


Figure 4. 犬のレントゲン写真.

§ 3. まとめと今後の課題

我々の研究グループは人工透析という医療行為を数学・物理・工学の問題に置き換えることで、従来とは全く異なった透析手法の構築を目指している。現在のところ、FCGの最適設計を、最適化理論、流体数値解析を柱に、臨床医学との連携によって、理論的・数値的に行っているが、実験解析もまた行う必要がある。また、人工透析機そのものの改良、FCGの耐久性の向上等もまた課題として残されているため、分野にとらわれず異分野協働を積極的推し進めすことで、これらの問題解決に取り組んでいく予定である。このことが、将来的に、透析患者の精神的・肉体的・経済的負担を軽減することにつながることを期待している。

References

- [1] Toyomu Ugawa, Kazufumi Sakurama, Takashi Yorifuji, et al, Evaluating the Need for and Effect of Percutaneous Transluminal Angioplasty on Arteriovenous Fistulas by Using Total Recirculation Rate per Dialysis Session ("Clearance Gap"), *Acta Med Okayama*, Vol. 66, No. 6: pp. 443-447, 2012.
- [2] 中澤嵩, 鷗川豊世武, 人工透析に用いられる効率的・低侵襲性な人工血管の開発に向けて, 2013年度応用数学合同研究集会報告集, (2013).
- [3] 中澤嵩, 平成 25 年度共同利用研究報告書, 九州大学 IMI 共同利用研究・平成 25 年度後期短期共同研究「低侵襲性人工血管の開発とそれに伴う数値解析手法の構築」, 九州大学, (2014).
- [4] 中澤嵩, 平成 26 年度共同利用研究報告書, 京都大学 RIMS 共同利用研究・平成 26 年度共同研究「トポロジー最適化とその現実問題への応用」, 京都大学, (2014).
- [5] E. Katamine and H. Azegami, Domain optimization analyses of flow fields, in *Computational Mechanics '95*, Vol. 1, S.N. Atluri, G. Yagawa, and T.A. Cruse, eds., Springer, New York, 1995, p. 229.
- [6] E. Katamine, H. Azegami, T. Tsubata, and S. Itoh, Solution to shape optimization problems of viscous flow fields, *International Journal Computation of Fluid Dynamics*. 19 (2005), p. 45.
- [7] E. Katamine, Y. Nagatomo, H. Azegami, Shape optimization of 3D viscous flow fields, *Inverse Problems in Science and Engineering*, 17(2009), pp. 105-114.
- [8] H. Azegami, M. Shimoda, E. Katamine, Z. C. Wu, A domain optimization technique for elliptic boundary value problems, in *Computer Aided Optimum Design of Structures IV*, S. Hernandez and C.A. Brebbia, eds., Computational Mechanics Publications, Southampton, (1995), p. 51.
- [9] H. Azegami, M. Shimoda, E. Katamine, Z. C. Wu, Irregularity of shape optimization problems and an improvement technique, in *Computer Aided Optimum Design of Structures V*, S. Hernandez and C.A. Brebbia, eds., Computational Mechanics Publications, Southampton, (1997), p. 309.
- [10] H. Azegami, Solution to boundary shape identification problems in elliptic boundary value problems using shape derivatives, in *Inverse Problems in Engineering Mechanics II*, M. Tanaka and G.S. Dulikravich, eds., Elsevier, Oxford, (2000), p. 277.
- [11] H. Azegami, K. TAKEUCHI, A Smoothing Method for Shape Optimization: Traction Method Using The Robin Condition, *International Journal of Computational Methods*, Vol. 3, (2006), p. 21-33.
- [12] 山根隆志, 補助心臓の研究から実用化, 神戸大学工学フォーラム 2012.