センサ機能を有する血栓溶解用 マイクロ攪拌器の開発に関する基礎研究*

森田 実^{*1}, 江 鐘 偉^{*1}, 渡 辺 哲 陽^{*2}
鈴木 倫 保^{*3}, 加 藤 祥 一^{*3}

Study on Development About Micro-Stirrer for Cerebral Thrombus Dissolution Which Has Sensor Ability

Minoru MORITA^{*4}, Zhongwei JIANG, Tetsyou WATANABE,
Michiyasu SUZUKI and Shoichi KATO

^{*4}Department of Mechanical Engineering, Yamaguchi University,
2-16-1 Tokiwadai, Ube-shi, Yamaguchi, 755-8611 Japan

A cerebral thrombus or blood clot might cause cerebral stroke and even decease if the clot could not be dissolved within several hours after it was formed. This paper presents a fundamental study on the development of a new type of mechanical micro stirrer for assisting the dissolution of the thrombus with a few amount of thrombolytic agent. The micro stirrer is made of a slight beam embedded with a piezocell. To evaluate the dissolution state in vivo, the method using the piezo-stirrer as the probe to evaluate its solubility is proposed. An efficient excitation method for stirring up the thrombus to get a quick dissolution was investigated. The potential of the piezo-stirrer has been validated experimentally.

Key Words: Micro-Stirrer, Actuator, Sensor, Piezo-Element, Thrombus, Dissolution, Solubility Measurement

1. はじめに

人体の血管内で生じる病的血栓は脳梗塞の原因として重要である。これらは高齢化社会に伴い増加傾向にある病気の一つである。現在、アメリカ、日本を始め多くの先進国で死因の上位を占める重要な疾患となっている。さらに、現在増加傾向にある高血圧、高脂血症、高コレステロール症などの病気が血栓の形成を促すため、脳梗塞の患者数は今後更に拡大する恐れがあり、新しい治療法が求められている。

本研究は、血栓除去のための治療機器の開発に取り組む。現在、この血栓症の有効な治療法として、物理的な方法と薬品を用いた方法の二種類の治療法がある。物理的な方法としては、バルーンやステントといった血管を拡張する治療法⁽¹⁾や、ロータブレード、アテレクトミといった血栓を砕いたり、削ったりする治療法がある。薬品を用いた方法としては、血栓溶解剤(IPA)と

呼ばれる血液の凝血を抑制する薬を静脈注射するといった方法がある⁽²⁾。

しかし、これらの治療法にはいまだに多くの問題がある。物理的な方法に対しては、血管を破損する危険性や、機構の縮小化が難しいといった問題が挙げられる。また、薬品を用いた方法の場合には、多量の血栓溶解剤が必要であり、出血や副作用の危険性がある。また、脳梗塞治療の場合には、発症から3時間以上経過すると死亡率や後遺症が発生する確率が上がるため⁽³⁾⁽⁴⁾、血栓の溶解に時間が掛かる薬品を用いた治療は問題視されている。

これらの問題に対して、溶解剤による治療において、血栓溶解を促すための経頭蓋ドップラーの利用⁽⁵⁾や、超音波カテーテルによって溶解剤を患部まで直接運び血栓を刺激する⁽⁶⁾などの物理的な方法と薬品を使う方法を複合する試みがなされている。これらの治療法は少量の溶解剤で血栓を溶解することができる。しかし、超音波エネルギーを利用することで逸早い血栓溶解を得るためには、どのような方法でどのようなエネルギーを与えれば最も効果的であるかは分かっていない。

* 原稿受付 2007年9月6日、改定原稿受付日 2008年3月3日。

^{*1} 正員、山口大学大学院理工学研究科(〒755-8611 宇部市常盤台2-16-1)。

^{*2} 正員、金沢大学大学院自然科学研究科(〒902-1192 金沢市角間町)。

^{*3} 山口大学医学部(〒755-8505 宇部市南小串1-1-1)。

E-mail: mmorita@yamaguchi-u.ac.jp

一方、生体内での血栓の溶解変化の検出方法はいまだ未解決の問題である。現在の血栓治療においては、血栓の溶解状態を確認する際、一度治療を止めなければならない。この手法では治療に時間が掛かってしまい、迅速な血栓除去が行えない。そのため、血栓の治療状態を判断するための研究が行われ始めている⁷⁾。

以上を鑑み、本研究では、以下のような治療・診断システムについて提案する。患部付近までカテーテルの先端をもっていき、そこで少量の血栓溶解剤を放出する。この際、図1のようにカテーテル先端に取り付けた微小攪拌器で溶解剤を攪拌することで、逸早い血栓溶解を目指す。このシステムの特徴は以下の通りである。1) 副作用の危険性を減少するため、患部付近で薬を投与し少量の薬で高い治療効果を示す。2) アクチュエータとセンサの両方の機能を有する圧電素子を持つ。3) 治療と同時に可能な溶解量計測システムを持つ。4) 圧電素子と梁の工夫により効果の増幅が可能な構造を持つ。

本論文では、これらの特徴を持つ治療器の基礎研究として、攪拌器の性能評価法の提案をする。効果の比較は、インピーダンス計測法に基づく計測手法を開発することで行う。血液中で血栓が溶解すると攪拌器の機械的な運動は鈍くなっていく。これは、攪拌器の機械的インピーダンス変化につながる。Liang らの研究から、機械的インピーダンス変化は圧電素子の電気的インピーダンス変化として検知することができる⁸⁾。この原理を利用すれば血栓の溶解量を計測できることから、攪拌器の性能を評価できる。攪拌器の性能評価ができれば、血栓溶解のための効果的な加振方法について検討することが可能となる。

Fig. 1 Conceptual diagram of the proposed micro stirrer system, which is attached on the tip of catheter.

2. 攪拌器の基本構造と治療・診断システム

このマイクロ攪拌器に求められる仕様として以下の事柄が挙げられる。1) 攪拌器は血管内に挿入するため、小型である必要がある。2) 素早い治療が必要ゆえ、血栓溶解のために効果の高い攪拌をする必要がある。3) 素早い治療のためには治療の進行状況を知る必要があり、診断機能も必要である。

以上の点を鑑み、診断機能を有する攪拌器開発のために、図2の基礎的な攪拌器を製作し、実験を行う。攪拌器はアクチュエータとして圧電素子を使用し、圧電素子は入力信号や形状の工夫により容易に攪拌方法を変えることが可能である。また、センサ機能とアクチュエータ機能を単一の素子で得ることが可能である。さらに、図2のように攪拌器を圧電素子と梁の構造物とすることにより、圧電素子単体で振動を与えるよりも大きな変位を攪拌器に持たせることが可能となる。梁はアルミニウムでできており、図において、 t_a は圧電素子の厚さ、 t_b は梁の厚さを示す。実際に血管に挿入可能な小型攪拌器は製作も攪拌器の性能評価も難しい。そこで、本論文では、攪拌器の性能評価のため、実際よりも大きなサイズ(想定している物の5倍)の攪拌器を試作し、実験を行う。図3に提案する攪拌・計測システムの概略図を示す。

計測システムでは、攪拌器をインピーダンスアナライザ(Agilent 4294A)に接続し、攪拌器に貼り付けられた圧電素子の電気的インピーダンスを計測する。結果はデータ処理のためのPCに送る。一般的に、血栓が溶けていくにつれて、血液中の赤血球や血漿蛋白質の濃度が増えることから、その特性が変化する。攪拌する溶液の特性が変化すれば攪拌器の動作が変化し、攪拌器の機械的インピーダンスは変化する。Liang らは圧電素子を貼り付けた金属板の機械的インピーダンス変化から、圧電素子の電気的インピーダンス変化を計算できることを証明している⁸⁾。このことから、血栓の溶解変化の計測は攪拌器に貼り付けられている圧電素子の電気的インピーダンス変化を計測することで実現できる。攪拌システムでは攪拌器をファンクションジェネレータ(YOKOGAWA FG120)に接続し、圧電素子に任意の周期電圧を印加する事で攪拌器を振動させる。この周期電圧の周波数を攪拌器の共振周波数に設定することで、攪拌器を共振させ大きな振幅を導くことができる。また、入力信号や梁、圧電素子の形状を工夫することにより、様々な振動形状を発生させることができる。なお、印加電圧は高速電力増幅器(NF 4010)により増幅する。

Fig. 2 Configuration of stirrer

Fig. 3 Schematic of the stirring and measuring system

3. 計測実験と溶解変化測定法

溶解変化を判断するために、濃度の異なる複数の溶液に対して、インピーダンス計測を行う。それぞれの計測結果から、濃度とインピーダンスの関係を導くことで、診断システムによる濃度判別方法を確立する。実際に用いる時には、治療前と治療後の血液濃度の差から、溶解変化を算出する。ここで、実際の血液では、空气中で実験を行うと時間の経過と共にインピーダンスが大きく変化してしまう。そのため実験溶液には、血液と同様に濃度の増加に伴い粘度が上昇する性質を持つグリセリン水溶液 1.8ml を使用する。グリセリンは血液の 200 倍の粘性を持ち、30vol%～50vol%の水溶液にすることで、血液と同様の粘性となるため、人工心臓ポンプの模擬血液等に利用されている⁹⁾。再現性を高めるために、水溶液はピペット(Eppendorf 100-1000 μ l manual pipettor)を用いて正確に計測する。図 4 は実験装置を示す。容器は三次元マニピュレータ(NARISHIGE M-152)により位置制御し、攪拌器の挿入深さは水面から 5mm とする。

実験手順を以下に示す。0vol%から 60vol%まで 10vol%毎の濃度のグリセリン水溶液を作る。水溶液に攪拌器を挿入する。

Fig. 4 Photo of experimental setup.

攪拌器をインピーダンスアナライザ(HP 4294A)に接続する。各濃度のグリセリン水溶液に対して攪拌器を挿入した時の圧電素子の電氣的インピーダンスを計測する。再現性の評価のために、結果はそれぞれの濃度毎に 20 回行い平均した。

図 5 は 0～60vol%のグリセリン水溶液を試験溶液とした場合の周波数 2.5～2.6kHz におけるインピーダンス計測結果である。結果からグリセリンの濃度が高くなるに従って圧電インピーダンスと共振周波数が変化することが解る。特に共振周波数がグリセリンの濃度変化に対して線形に変化している。

そのため、グリセリン濃度 0vol%の共振周波数を基準として、各濃度の周波数シフト量 ΔF を定義し、溶解変化判断の基準とする。 ΔF と濃度の関係を図 6 に示す。図から共振周波数の変化は濃度の変化に比例していることが分かる。図 6 には 20 回の計測実験結果の分散をエラーバーで表している。図から、十分な再現性が得られることが分かる。この結果を回帰分析する。得られた回帰式を以下に示す。

$$x = \Delta F / 0.32 \quad (1)$$

回帰式の相関は $R^2 = 0.99$ である。結果よりこの式を用いれば共振周波数のシフト量より攪拌する溶液の濃度 x を推定できることが分かる。そこで、実際にこの式を用いて各濃度のグリセリン水溶液の濃度を計算し、期待値との誤差を計算する。表 1 に結果を示す。結果から誤差が小さく、精度良く濃度の計算が出来ていることが分かる。このことより、攪拌器に貼り付けられた圧電素子の電氣的インピーダンスを計測することで、攪拌する溶液の濃度を推定可能であることが分かる。同時に、本計測システムは有効であると判断できる。

Fig. 5 Impedance variation resulted from the change of glycerol concentration.

Fig. 6 Frequency shift plotted as a function of glycerol concentration. The error bars indicate the variance of the measured values.

Table.1 Concentration calculated by using piezo-impedance measurement.

Real concentration [vol%]	Results of calculation [vol%]	Error
10	7	0.3
20	20	0
30	30	0
40	37	0.075
50	49	0.02
60	63	0.05

4. 攪拌方法と攪拌性能

(a) Measuring position at stirrer.

(c) Second bending mode

(b) First bending mode

(d) Third bending mode

Fig. 7 Displacements of stirrer, which is measured at 0~15mm from stirrer top with the input voltage of 100V to the piezo-actuator.

攪拌方法の選択並びにその励起の方法について述べる。攪拌器はファンクションジェネレータ(YOKOGAWA FG120)により圧電素子に周期電圧を印加することで加振する。電圧の周期を攪拌器の共振周波数に設定することで、より大きな振幅を得ることができる。攪拌器の入力信号として一次から三次までの曲げモードに対応した0.55, 2.5, 6.7kHzの正弦波を用いる。入力電圧は高速電力増幅装置(NF 4010)により 50, 100, 150V に増幅する。

攪拌器に生じる振幅を確認するため、レーザー変位計(KEYENCE LC-2430)により、図 7(a)のように攪拌器先端から 15mm まで 1mm 毎に計測を行った。なお 15mm は、次に行う攪拌性能の比較実験で、攪拌器を溶液に挿入する深さに対応している。図 7 の(b) ~ (d) に入力信号が 100V の場合の振幅計測結果を示す。振動の節の位置に注目すると、各曲げモードが励起されていることが確認できる。

Table.2 Displacement of stirrer tip for different input voltage.

1 st mode (0.55 kHz)		2 nd mode (2.5 kHz)		3 rd mode (6.7 kHz)	
Input voltage [V]	Displacement [μ m]	Input voltage [V]	Displacement [μ m]	Input voltage [V]	Displacement [μ m]
50	181.16	50	27.22	50	9.7
100	436.38	100	53.16	100	16.44
150	626.82	150	68.58	150	21.92

表2は入力電圧が50, 100, 150Vの場合の攪拌器先端振幅を計測した結果である。低次の振動モードであるほど、また入力電圧が増加するほど、攪拌器の振幅が増加することが確認できる。一次モードは周波数が低く振幅が大きい、三次モードは周波数が高く振幅が小さい、二次モードはそれらの中間であることが分かる。

このように、圧電素子への入力信号を変化させることで、九種類の攪拌方法を表現することができる。そこで、前章で提案した計測システムを用いてこれらの攪拌方法の性能比較を行う。比較実験の方法を次に示す。

攪拌性能の比較は、攪拌前と攪拌後の濃度計測結果から、攪拌による濃度変化量を推定することにより行う。攪拌器で攪拌する溶液には、図8に示すような0.9mlの水の底に0.9mlのグリセリンを沈めた二層流体を使用する。これにより、粘性の高い液体を攪拌するために有効な振動について検討する。攪拌器の挿入深さは水面から15mmの位置とした。これは、挿入深さが浅すぎると攪拌のパワーにより容器から溶液が飛び出してしまうためである。また、計測時には攪拌器の挿入深さは5mmとする。これは、攪拌器がグリセリンに触れることで生じる計測誤差を無くす為である。

具体的な実験方法は以下に示すものである。

1. 溶液に攪拌器を5mm挿入し、インピーダンス計測を行い、溶液の初期状態における共振周波数を求める。
2. 溶液に攪拌器を15mm挿入し、各入力信号において30分間攪拌を行う。
3. 攪拌後、再び攪拌器の挿入深さを5mmに戻し、共振周波数を計測する。その後、式(1)を用いてグリセリン溶解変化を算出する。

ここで、実験の再現性を確認するため、攪拌器を駆動させずに溶液を放置した場合の計測実験を行った。放置する時間は、実験のセッティング時間やデータ記録時間等を考慮して60分間とした。図9にインピーダンス計測結果を示す。結果から、60分間放置しても、グリセリンが水に溶け出すことは無いことがわかる。以上より、計測された溶解変化の差をそのまま攪拌されたグリセリン量ととらえられることが分かる。このため、溶解変化の差はそのまま攪拌性能の差と判断できる。

攪拌性能の比較実験結果を図10に示す。攪拌した溶液が0.9mlの水と0.9mlのグリセリンの二層流体であるため、算出した溶解変化の最大値は50vol%である。

Fig. 8 Photograph of glycerol and water in initial condition.

Fig. 9 Repeatability of experiment. Liquid is not attacked by stirrer.

Fig. 10 Solubility change resulted from stirring by several methods. Input waveform is sinusoidal wave amplified to 50, 100 and 150V.

結果から、二次の曲げ振動モードを用いた場合、グリセリンの溶解変化が他のモードに比べて高くなることが分かる。また、入力電圧の増加に伴い攪拌性能が良くなる傾向が見られた。攪拌器の振幅が入力電圧の増加に伴い大きくなることは、表2の結果より確認できる。このことから、攪拌性能は攪拌器の振幅にも依存すると考えられる。

これらの結果から、攪拌器の性能は二次の曲げ振動モードを用いて、振幅を大きくすることで攪拌効果を高めることができることが確認できた。つまり、攪拌性能が攪拌器のモード、振幅の変化に大きく依存することを示している。

5. おわりに

本論文は、治療と診断が可能なマイクロ攪拌器の開発を目的とし、以下の事柄を行った。

1. センサとアクチュエータの両方の機能を持つ圧電素子を用い、血栓治療のための治療・診断システムの提案を行った。
2. グリセリン水溶液により製作された模擬血液の濃度計測実験結果をもとに、インピーダンス計測法に基づいて、攪拌した溶液の溶解変化を計測する手法を提案した。
3. 治療用攪拌器に九種類の攪拌方法を励起し、その攪拌効果を比較する実験を行った。これにより、提案した血栓溶解用攪拌器を用いた治療診断技術の可能性を示した。また、九種類の攪拌方法を比較し、攪拌効果に大きな違いが生じることを確認した。結果として、攪拌器は振動モードと振幅の変化によって大きく変化し、今回使用した攪拌器では曲げ二次モードで大きな効果を示すことが確認された。

これらの結果から、新しい攪拌器を試作し、その効果を確認するための実験手法を提案できた。この手法は攪拌器の機械的インピーダンスを読み取るものであ

ることから、血流、温度、血栓の硬度や形状などの物理的变化を読み取ることができ、in-vivo 計測への応用が期待できる。

文 献

- (1) Adel M. Malek, MD Phd. et al, Treatment of Posterior Circulation Ischemia With Extranial Percutaneous Balloon Angioplasty and Stent Placement, *Stroke*, 1999, pp. 2073-2085.
- (2) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE, *The New England J. of Med*, 333, 1995, pp. 1581-1587.
- (3) Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al, Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Treatment of Acute Stroke, *JAMA*, 283, 2000, pp. 1145-1150.
- (4) Katzan IL et al, Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience, *JAMA*, 283, 2000, pp. 1151-1158.
- (5) Andrei V. Alexandrov, MD, et al, High Rate of Complete Recanalization and Dramatic tPA Infusion When Continuously Monitored With 2-Mhz Transcranial Doppler Monitoring, *Stroke*, Vol.31, 2000, pp. 610-614.
- (6) Katsuro T, MD, Shunro T, MD, Prototype Therapeutic Ultrasound Emitting Catheter for Accelerating Thrombolysis, *J. of Ultrasound Med*, 16, 1997, pp. 529-535.
- (7) David Russell, MD and Rainer Brucher, Phd. Online Automatic Discrimination Between Solid and Gaseous Cerebral Microemboli With the First Multifrequency Transcranial Doppler, *Stroke*, 2002, pp. 1975-1980.
- (8) C.Liang, F.P.Sun and C.A.Rogers, "Couples Electro-Mechanical Analysis of Adaptive Material Systems Determination of the Actuator Power Consumption and System Energy Transfer", *Journal of Intelligent Material Systems and Structures*, 5, 1994, pp. 12-20
- (9) Takashi YAMANE, "Development of Artificial Heart", *Japan Society of Fluid Mechanics NAGARE (in Japanese)* Vol.20, 2001, pp.435-438.