

平成 31 年 4 月 17 日現在

機関番号：37128

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01429

研究課題名(和文)人工心肺における連続血液粘度モニタリングシステム：推定アルゴリズム提案と臨床応用

研究課題名(英文)Continuous blood viscosity monitoring system for cardiopulmonary bypass and its clinical application

研究代表者

岡原 重幸 (OKAHARA, Shigeyuki)

純真学園大学・医療工学科・准教授

研究者番号：50771185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：人工心肺中の血液粘度は、温度、ヘマトクリットレベル、血液pHなどの非生理的な変化、不十分な抗凝固、機械的なストレスなどによって影響されることは知られている。しかしながら、これまで、簡易的で、非接触で連続的に血液粘度を測定する技術は存在せず、臨床では血液粘度が人工心肺に及ぼす影響は調べられていない。本研究では、まず、人工肺の圧流量特性をモデル化して、血液粘度の影響を定量化した。そして、人工肺の圧力流量特性に着目して、血液粘度モニタリングシステムを開発した。臨床において人工心肺中の血液粘度の連続モニタリングを実施し、従来の粘度計と比較して、強い相関と優れた正確性を実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工心肺中の血液粘度は、温度、ヘマトクリットなどの非生理的な制御、不十分な抗凝固、機械的なストレスなどによって変化して、術後の心血管・脳血管合併症などに影響する可能性がある。しかし、これまで連続的に血液粘度を測定する技術が無かったため、血液粘度が人工心肺に及ぼす影響は調べられていない。本研究では、人工肺の圧力流量特性を利用した連続血液粘度モニタリングシステムを開発し、臨床症例に応用し、従来の粘度計と比較して、良好な正確性を実証した。今後、これに関連する研究が進み、心臓手術患者の合併症の最小化などに寄与できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：During cardiopulmonary bypass (CPB), blood viscosity conspicuously increases and decreases due to changes in hematocrit and blood temperature. Nevertheless, blood viscosity is typically not evaluated, because there is no technology that can provide simple, continuous, noncontact monitoring. First, we modeled the pressure-flow characteristics of an oxygenator in this study, and we quantified the influence of viscosity on oxygenator function. Second, we focused on pressure flow characteristics of an oxygenator and developed the continuous blood viscosity monitoring system. Last, we applied this system to clinical CPB cases and demonstrated that the estimated viscosity correlated with measured viscosity using the torsional oscillation viscometer with good accuracy.

研究分野：生体医工学

キーワード：人工心肺 血液粘度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦では、年間約 5 万例の人工心肺を使用した心臓手術が行われている。心臓手術の間、心肺機能は人工心肺によって支配され、脱血された血液は血液ポンプによってガス交換のための人工肺を経て全身に灌流される。人工心肺の間、患者は酸素需給バランス維持の目的で、急激な血液の希釈と濃縮によるヘマトクリットの変化と 10 から 40 の範囲で血液温度の変化を経験する。そして機械的ストレス環境への曝露によって赤血球は変形能と凝集の影響を受ける [kameneva et al, 1999]。ヘマトクリットレベル、温度そして赤血球の変形能と凝集は、血液粘度を決定する因子なので [Shiga et al, 1990]、人工心肺のような非生理的環境は血液粘度に著しい影響を与えている。過剰な血液粘度は脳組織など微小循環での血流を止めてしまう [Wood JH et al, 1985] など、深刻な合併症の要因であるにもかかわらず、連続的、非接触的に血液粘度をモニタリングできる技術がないので、人工心肺と血液粘度の関連は評価できず不明のままである。このような背景の中、人工心肺を受ける患者に向けられた血液粘度の研究は神経合併症を最少化するために、人工心肺中の血液粘度モニタリングの重要性が提言されている [Holsworth et al, 2012]。

これまで人工心肺中の連続粘度モニタリング方法として、内部灌流型人工肺の線形性の圧流量特性を利用したシステムが提案されている [Tsuji et al, 1984]。このデバイスの流路は規則的で血液は層流で灌流するのでポアズイユの式が適用可能である。しかしながら、現在の血液流路は規則的でない外部灌流型であるし、血液濃縮器の圧力測定は一般的にされないなどの問題があった。申請者は先行研究で、世界で初めて外部灌流型人工肺の圧流量特性をモデル化して、人工肺内での粘度の影響を定量化した [Okahara et al, 2014]。このモデルは非線形であり、従来研究の線形モデルとは全く異なる。これによって、外部灌流型人工肺であっても、人工肺と流体の種類に依存したパラメータを決定することで、粘度を圧流量情報から推定させることが可能であることを発見したので、本提案法を着想した

2. 研究の目的

本研究では、人工心肺を受ける患者の合併症の最少化を目的として、人工心肺中に必ず測定される人工肺の圧と流量を利用した非接触かつ連続的に血液粘度をモニタリングするシステムを提案する。本研究の実現によって、人工心肺中の血液粘度の影響についての研究が発展するとともに、人工肺の状態監視が普及することで、心臓手術の安全性が大きく向上する可能性がある。またこの技術は、人工透析、肺補助などその他の体外循環にも応用可能であり、体外循環治療を必要とする患者に大きく寄与できるため、その意義は非常に大きい。

3. 研究の方法

(1) 人工肺の圧流量特性モデルに基づく新しい粘度推定法の提案と in vitro 実験での実証

我々は先行研究で、膜型人工肺を灌流している、ある作動流体の圧-流量特性から得られた情報から、人工肺圧勾配 (P) は、血液粘度 (η_e) と血液流量 (Q) について、圧勾配特性近似式 (Eq.1) でモデル化した。Eq. 1 は、圧-流量特性に基づいて Q と P に近似する。

$$\Delta P = (C_r \eta_e + C_f) Q^{C_b \exp(C_a \eta_e)} \quad (\text{Eq.1})$$

予め導出された各抵抗パラメータを持って、 P 、 Q の各値が測定できれば、未知数は η_e のみとなる。本研究では、推定粘度 (η_e) を算出するために、Eq.2 に示す $f(\eta_e)$ を 0 とする解を Newton-Raphson 法を用いて導出した。

$$f(\eta_e) = \Delta P - (C_r \eta_e + C_f) Q^{C_b \exp(C_a \eta_e)} \quad (\text{Eq.2})$$

提案法の実証のために、in vitro 実験では、三つのヘマトクリットレベル(21.8%、31.0%、39.8%)のウシ血サンプルを人工肺に灌流して、温度を変化させた時(27~37℃)の、流量(Q)が 2L/min と 4L/min での人工肺圧勾配 (P) と血液粘度 (η_e) が実測された。得られた P と Q を Eq.2 に代入し推定粘度 (η_e) を算出し、従来の粘度計で実測された血液粘度 (η_e) と比較した。

(2) 連続血液粘度モニタリングシステムの開発と臨床への適用

本研究で提案した人工肺の圧流量特性モデルに基づく新しい粘度推定法から連続血液粘度モニタリングシステムを開発した(図1)。このシステムは、信号計測部、血液粘度推定部、表示部の3つのパートより構成した。血液粘度推定部では、臨床応用を考慮し、連続的に信頼性の高い推定値の算出できるように試みた。これまでは、1 サンプルの計測データだけを用いて血液粘度 (η_e) を推定していたが、計測データに混入する突発的なノイズの影響が強くなってしまふ。そこで、時間方向における血液粘性の変化は小さいと仮定し、過去 N サンプルのデータを用いて、次式(Eq.3)の評価関数を最小にする η_e を Levenberg-Marquardt 法により求め、ノイズ影響の低減を行う。

$$J(\eta_e(\tau)) = \sum_{i=0}^N \{ \Delta P(\tau - i) - (C_r \eta_e(\tau) + C_f) Q(\tau - i) C_b \exp(C_a \eta_e(\tau)) \}^2 \quad (\text{Eq. 3})$$

ここで、 $(-i)$ は現在のサンプリング間隔で測定される、人工肺圧勾配または血液流量である。このアルゴリズムに基づいて開発された血液粘度モニタリングシステムを臨床症例に適用し、モニタされた (η_e) と、従来の粘度計で実測された血液粘度 (η) と比較した。さらに、口バストネスの改善のため提案アルゴリズムの精度を評価した。

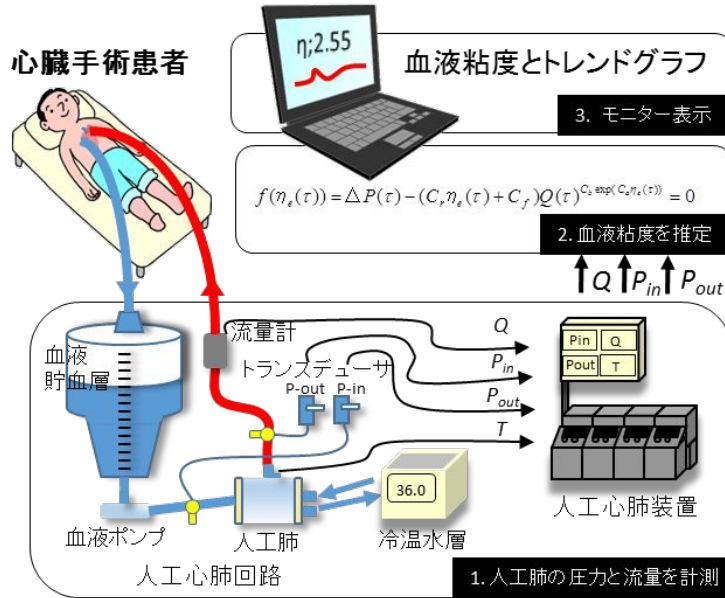


図1 連続血液粘度モニタリングシステムの概要

4. 研究成果

(1) 人工肺の圧流量特性モデルに基づく新しい粘度推定法の提案と in vitro 実験での実証
ウシ血を使用した in vitro 実験において、新しい粘度推定法によって算出された推定粘度 (η_e) と従来の粘度計で実測された血液粘度 (η) の比較を図2に示す。二つの方法の間には、強い相関 $(R^2=0.987, p<0.001)$ を見つけた。また、方法間の系統誤差と互換性のため使用された Bland-Altman 解析では、誤差平均 $-0.0263\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、標準偏差 $0.71\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、95%一致限界 $-0.114\text{mPa}\cdot\text{s}$ から $0.166\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、パーセント誤差5%であった。この結果によって、人工肺圧勾配 (ΔP) と血液流量 (Q) のみを入力値とする連続的で非接触性の粘度推定法の可能性を示した。

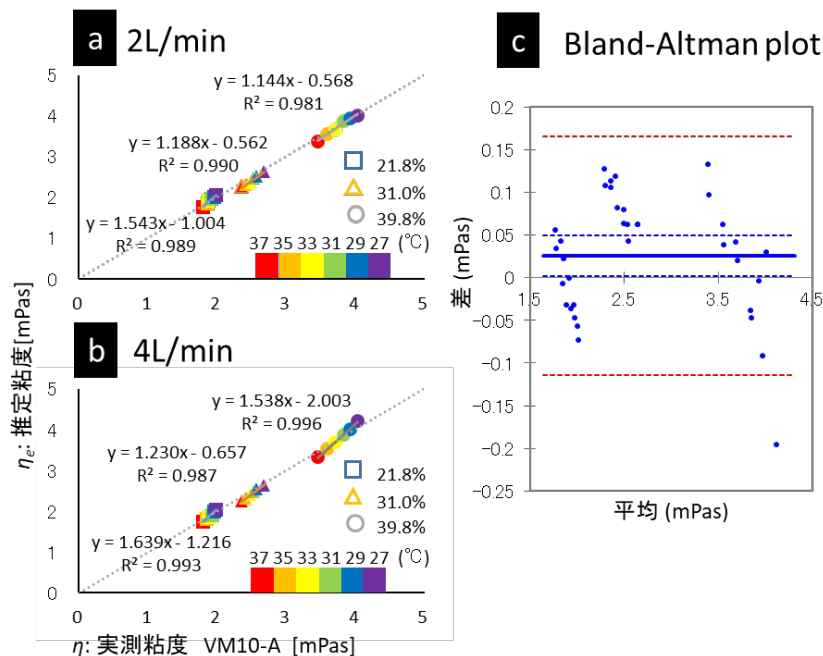


図2 2つの異なる流量(2L/min, 4L/min)での η_e と η の相関と線形回帰分析(a, b), 2つの方法を比較したBland-Altman解析(c)

(2) 連続血液粘度モニタリングシステムの開発と臨床への適用

連続血液粘度モニタリングシステムを開発し、臨床症例で従来の粘度計との相関性、精度と互換性を実証した。臨床症例において、血液粘度モニタリングシステムによってモニタされた推定粘度 (η_e) と従来の粘度計で実測された血液粘度 (η) の比較を図3に示す。二つの方法の間には、強い相関 ($R^2=0.96$ $p<0.001$) を見つけた。また、方法間の系統誤差と互換性のため使用された Bland-Altman 解析では、誤差平均 $-0.02\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、標準偏差 $0.03\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、95%一致限界 $-0.06\text{mPa}\cdot\text{s}$ から $0.07\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、パーセント誤差 3.4%であった。さらに本研究の臨床データを通して、 η_e のリアルタイム推定のロバストネス改善のための評価において、最適なウィンドウ幅 ($N=8$) を見つけた。ここで得られた人工心肺中の連続血液粘度データは世界初である。これらの結果は、このシステムを使用した人工心肺での、血液粘度データの蓄積と分析のさらなる調査を正当化する。

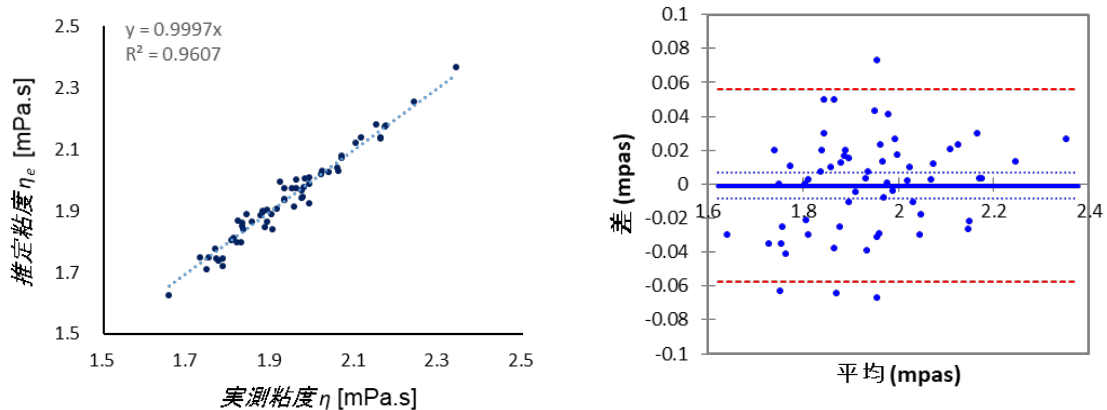


図3 システムから得られた推定粘度と粘度計で実測された粘度の線形回帰分析(左), 2つの方法を比較したBland-Altman解析(右)

<引用文献>

Kameneva, M. V, ÜNdar, A, Antaki, J. F, Decrease in red blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass, ASAIO J, 45(4), 307-310, 1999.

Shiga, T, Maeda, N, Kon, K, Erythrocyte rheology, Crit Rev Oncol Hematol, 10(1), 9-48, 1990.

Wood, J. H, Hemorheology of the cerebral circulation in stroke, Stroke, 16(5), 765-772, 1985.

Holsworth, R. E., Jr, Shecterle, L. M, St Cyr, J. A, Sloop, G. D, Importance of monitoring blood viscosity during cardiopulmonary bypass, Perfusion, 28(1), 91-92, 2013.

辻 隆之, 鹿島 良和, 宗岡 克樹, ポリプロピレン・ホローファイバ人工肺を用いた血液細管粘度連続計測法の開発, 医用器材研究所報告, 18巻, 67-74, 1984.

Okahara S, Tsuji T, Ninomiya S, Miyamoto S, Takahashi H, Soh Z, Sueda T, Hydrodynamic characteristics of a membrane oxygenator: modeling of pressure-flow characteristics and their influence on apparent viscosity, Perfusion, 30(6), 478-483, 2015.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

Okahara S, Soh Z, Miyamoto S, Takahashi H, Takahashi S, Sueda T, Tsuji T, Continuous Blood Viscosity Monitoring System for Cardiopulmonary Bypass Applications. IEEE transactions on bio-medical engineering, 査読有, 64(7), 1503-1512, 2017.

Okahara S, Soh Z, Miyamoto S, Takahashi H, Itoh H, Takahashi S, Sueda T, Tsuji T, A Novel Blood Viscosity Estimation Method Based on Pressure-Flow Characteristics of an Oxygenator During Cardiopulmonary Bypass. Artificial organs, 査読有, 41(3), 262-266, 2017.

[学会発表](計2件)

Okahara S, Miyamoto S, Soh Z, Tsuji T, Detection of Echinocyte during Perfusion with Oxygenator Based on Continuous Blood Viscosity Monitoring. Proceedings of 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Honolulu, HI, USA, July 17th-21th, 2018.

Okahara S, Zu Soh, Takahashi S, Sueda T, Tsuji T, Blood viscosity monitoring during cardiopulmonary bypass based on pressure-flow characteristics of a Newtonian fluid. Proceedings of 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Orlando, FL, USA, August 16th-20th, 2016.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：辻 敏夫

ローマ字氏名：TSUJI, Toshio

所属研究機関名：広島大学

部局名：工学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁): 90179995

(2)研究分担者

研究分担者氏名：曾 智

ローマ字氏名：SOH, Zu

所属研究機関名：広島大学

部局名：工学研究科

職名：助教

研究者番号(8桁): 80724351

(3)研究分担者

研究分担者氏名：末田 泰二郎

ローマ字氏名：SUEDA, Taijiro

所属研究機関名：広島大学

部局名：医歯薬保健学研究科(医)

職名：教授

研究者番号(8桁): 10162835

(4)研究分担者

研究分担者氏名：伊藤 英史

ローマ字氏名：ITOH, Hideshi

所属研究機関名：純真学園大学

部局名：医療工学科

職名：教授

研究者番号(8桁): 50711462

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。