

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：84404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15451

研究課題名(和文) マクロからミクロまでを同一評価可能とする心室粘性測定法の開発

研究課題名(英文) Development of a new method to estimate the ventricular viscosity using an integrated macro-micro model

研究代表者

穴戸 稔聡 (SHISHIDO, Toshiaki)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長

研究者番号：60300977

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：心室局所に微小振動を加え、局所における運動方程式を解くことにより、解析的に心室粘性項を求める方法の開発を行った。局所心室粘性項は心室弾性項と同様に心周期とともに変化する時変であることがわかった。また、心筋虚血時には虚血直後から増加傾向が認められ、心室弾性項よりも鋭敏である事がわかった。次にこれらの結果をモデル化したコンピュータ・シミュレーションを用いて心室粘性項について検討を行った。粘性項の存在は有効循環血液量の増大をもたらすことがわかった。また、右室は左室よりも相対的に最大弾性率が小さいため、右室機能が正常な場合においても粘性項を無視することができない可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We developed a new method to estimate the regional ventricular viscosity using the minute vibration technique. We applied the small vibration to the ventricular surface and solved the equation of motion in the region to evaluate the viscosity. We found that the regional viscosity was time-varying within a cardiac cycle as well as the regional elastance. The regional viscosity was more sensitive to ischemia than the regional elastance. Because, the regional viscosity was increasing immediately following the induced ischemia when the regional elastance did not change. We also investigated how the viscosity affected the hemodynamics using the computer simulation which was modeled by these results. It turned out that the viscosity results in an increase in the effective stressed blood volume. It was suggested that the viscosity could not be ignore in the right ventricle (RV) even in the healthy state as the maximum elastance in the RV is relatively smaller than that in the left ventricle.

研究分野：心臓力学

キーワード：心機能 心筋粘弾性 収縮特性 拡張特性 循環動態

1. 研究開始当初の背景

循環器病領域では、近年「収縮期心不全」より「拡張期心不全いわゆる Heart Failure with preserved Ejection Fraction: HFpEF」に注目が集まっている。しかしながら、心収縮機能の指標としては心室エラストランス (Ees 等)があるが、これは心室弾性のみを評価する。拡張特性を評価するには、弾性で評価するところの収縮要素以外に、時間経過に大きな影響を与える粘性の要素を検討する必要があることは明らかであるが、心室粘性を直接測定する方法は存在しない。

研究代表者は、心室局所に微小振動を加えることにより、局所における運動方程式を解くことから、心室局所心筋エラストランス (弾性率) を測定する方法を開発した。測定原理としては、心室局所に微小な正弦波状の振動 (変位) を加えて、それにより生じた力を測定し、変位 - 力関係 (伝達関数) を求める。粘弾性体に圧縮を加えると、弾性により変位に比例した力を生じ、粘性により変位の速度に比例した力を生じ、圧縮された質量により変位の加速度に比例した力を生じる。これらの力の総和が発生張力となる。この総張力と変位との伝達関数 (周波数解析) から、相互を分離する。すなわち、正弦波状の加えた変位に対し弾性及び質量に関する力は同相であるが、粘性による力は位相が 90 度進んでいる。また、同相成分において、質量による力が振動周波数の 2 乗に比例するのに対し、弾性による力は一定である。これらのことから複数の周波数を有する振動を加え、その変位と力を測定することにより、心室局所心筋の粘弾性を計測することを可能としたものである。

HFpEF の背景因子とされている、拡張期左室弛緩障害 (relaxation) や左室硬度 (stiffness) の増加に注目した場合、これらに影響を与えているのは心室拡張特性、特に心室粘性であることが予測されるが、心室あるいは心筋粘性の測定方法は確立していないため、HFpEF 病態と粘性の関係に関する議論は進んでいない。また、レオロジー学的には、粘性は熱産生やエネルギー損失に関与しているところから、HFpEF の病態において粘性の悪化が心ポンプ機能に悪影響を与えている可能性もあり、心室粘性測定方法の確立は病態の詳細な解明に有用であると考えられる。さらには、心筋粘性が影響を与えていることが明らかになれば、サルコメア (actin, myosin, titin) の機能評価へと繋がり、新しい治療法へ展開する可能性をも秘めている。

2. 研究の目的

心室局所心筋を線形粘弾性でモデル化し、局所に微小振動を加え、その関心領域における運動方程式を解くことから、粘性要素の評価が可能であるか検討する。具体的には、関心領域における心室に加えられた変位とそ

の際に発生した張力の伝達関数を、一心周期にわたり解析的に計算し、in situ のまま一心周期内での粘性要素の時間変化を捉えようとするものである。その結果として、心室局所粘性はエラストランスと同様に時変であるのか、或いは時不変であるのか検討を行う。さらには、実験結果をモデル化し、コンピューター・シミュレーションを用いることで、心筋粘性項が心機能・血行動態に与える影響について検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 微小振動入力法による局所心筋粘弾性測定法の検討

心室局所 (粘弾性体) 物性を弾性 (e)、粘性 (r)、質量 (m) の 3 要素で定義すると、心室に微小振動 ($X=A \sin \omega t$) を加えた際に発生する力は運動方程式より、

$$F = m(d^2X/dt^2) + r(dx/dt) + eX$$

$$= -mA\omega^2 \sin \omega t + rA\omega \cos \omega t + eA \sin \omega t$$

と定義される。従って、力 - 変位関係は、

$$F/X = (e - m\omega^2) + r\omega j$$

となる (j は虚数単位)。そこで、複数の周波数の微小振動を心室局所に与え伝達関数を求め、その虚数成分の周波数応答を求めることで、心室粘性が計算できる。また、一心周期にわたりこの周波数応答を求めることで、粘性が「時変」であるか「時不変」であるかを評価することが可能となる。

実験は、イヌ摘出交叉血液灌流心による等容収縮心標本を用いた。左室自由壁に小型加振器により $\pm 0.2\text{mm}$ 以下の微小振動を加え、心室壁接触部に装着したフォースセンサーから得られた応力を測定し、関心領域内における変位 - 応力関係 (伝達関数: F/X) を求めた。入力する微小振動には 60-120Hz 間の複数の正弦波振動を用いた。

次に、左冠動脈前下行枝閉塞による虚血モデルを作成し、左心室内で収縮性の差が生じる状態を作り、その際に心室粘性項にはどのような変化が起きるかを検討した。

(2) コンピューター・シミュレーションを用いた心筋粘性が心機能・血行動態に与える影響の検討

動物実験の結果をもとに、コンピューター・シミュレーションモデルを作製し、心筋粘性が心機能・血行動態に及ぼす影響を検討した。

先に実施した動物実験の結果から、心筋粘性は、心筋弾性と同様に、収縮末期に最大となる「時変」であることが判明している。そこで心筋粘性を以下の式で表現した。

$$V_{(t)} = (V_{max} - V_{ed}) \cdot \eta_{(t)} + V_{ed}$$

$V_{(t)}$:	時変粘性
V_{max} :	最大粘性
V_{ed} :	拡張期粘性
$\eta_{(t)}$:	単位粘性

心筋弾性については、以前から報告されている時変弾性モデルを用いて表現した。

$$E(t) = E_{max} \cdot e(t)$$

$E(t)$: 時変弾性
 E_{max} : 最大弾性
 $e(t)$: 単位弾性

本シミュレーションでは、心筋弾性と心筋粘性を Voigt モデルにて結合した時変粘弾性モデル ($\sigma(t)$) を採用した。

$$\sigma(t) = E(t) + V(t)$$

血管系には 3 要素 Windkessel モデルに基いたモデルを採用し (図 1) 全身循環のシミュレータを作製した。

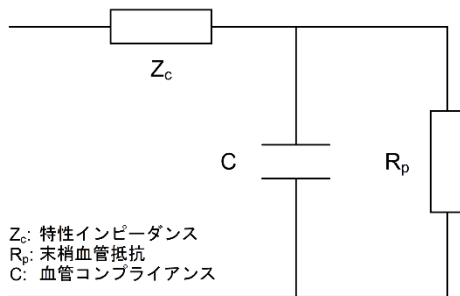


図 1 3要素Windkesselモデル

シミュレーションにおいては、動脈圧受容器反射の影響を無視するために、平均体血圧を一定に保つように有効循環血液量を調整した。

なお、シミュレーションは、数値演算ソフトウェア MATLAB/SIMULINK (The MathWorks, Inc., MA, USA) を用いて行った。

4. 研究成果

(1) 微小振動入力法による局所心筋粘弾性測定法の検討

伝達関数の実数部は角速度の二乗と比例関係に有り、それから求められる関心領域の質量は約 2g であり十分に狭い範囲での心室特性を求めているものと推測された。また、 e は左室圧容積関係から求められる左室時変エラスタンスと比例関係にあり拡張末期に最小、収縮末期に最大となる現象が観察された。次に粘性項を評価するため、伝達関数の虚数部と角速度の関係を求めたところ、両者の関係は正の線形関係にあり、その傾きは拡張末期で小さく、収縮末期に向かって経時的に増大する現象が観察された。すなわち心室粘性項も心周期に同期して増加する「時変」である事がわかった (図 2)。

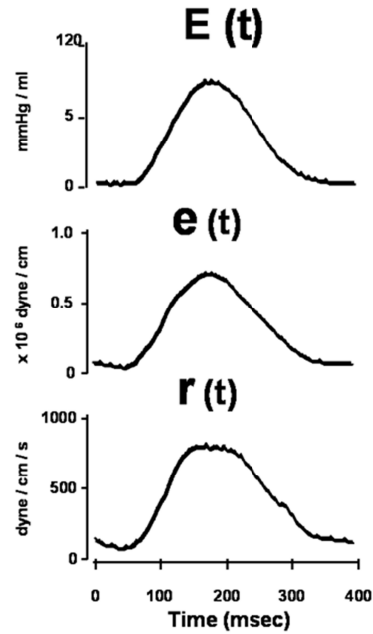


図 2 心室エラスタンス $E(t)$ と心室弾性項 $e(t)$ 及び心室粘性項 $r(t)$ の時間経過

次に左冠動脈前下行枝の冠動脈短時間閉塞により局所心筋に虚血を誘発したところ、虚血中、拡張末期弾性値の変化は大きなものでは無かったが、一方、拡張末期粘性値は虚血直後より増加し、再灌流後 15 分でも虚血前値に比べて増加しており、粘性値が虚血に鋭敏に反応することがわかった (図 3)。

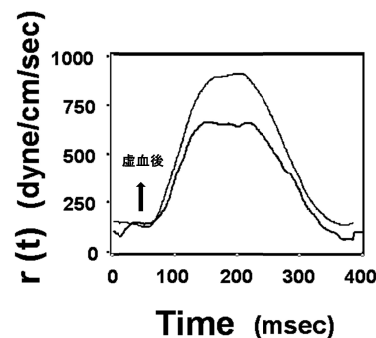


図 3 虚血による心室粘性項 $r(t)$ の変化

(2) コンピュータ・シミュレーションを用いた心筋粘性が心機能・血行動態に与える影響の検討

心房・心室に時変粘弾性モデルを採用した場合には、時変弾性モデルのみを用いた場合と比べ、心拍出量や左室駆出率は低下し、両心房圧は上昇することが判明した。また、同じ平均血圧を保つために必要な有効循環血

液量は増加することも分かった。これらは、心筋粘性を考慮することで、心房・心室の最大弾性 E_{max} が見掛け上、低下することに起因すると考えられる(図4)。

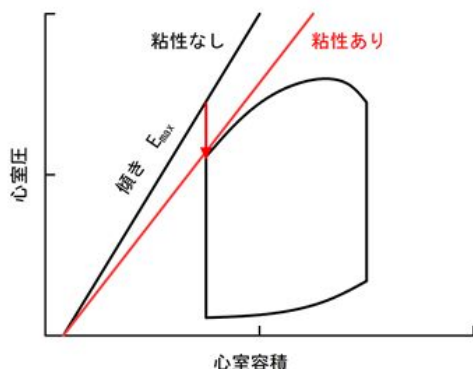


図4 心筋粘性が心筋弾性に及ぼす影響

心房・心室に同じ最大粘性 (V_{max}) を適応した場合には、心房 > 右心室 > 左心室の順で、粘性の影響が大きくなることが判明した。このことから、相対的に最大弾性 (E_{max}) が大きい左心室においては、左心機能が正常である場合 (E_{max} が保たれている場合) には、粘性の影響は比較的小さくなるものと考えられた。

一方で、心筋虚血などにより左心室の E_{max} が低下した状態においては、心機能への粘性の影響が相対的に大きくなることが本研究の結果から予測された。

また、動物実験の研究結果から、心筋虚血が心筋局所の粘性を増加させることが分かっており、虚血時の心機能への粘性の影響は、本シミュレーションで想定されるよりも大きくなることが推察された。

さらに、もともと E_{max} が左心室に比べて相対的に小さい右心室においては、右心機能が正常な場合においても、粘性の影響は無視できない可能性が示唆された。

今後は、心筋虚血などの病態における心筋粘性の変化をシミュレータに組み込むことにより、より詳細に心筋粘性が心機能・血行動態に及ぼす影響を検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

1. Shimizu S, Kawada T, Une D, Fukumitsu M, Turner MJ, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Partial cavopulmonary assist from the inferior vena cava to the pulmonary artery improves hemodynamics in failing Fontan circulation: a theoretical analysis. The journal of physiological sciences; 66:249-255,

2016.

2. Shimizu S, Kawada T, Une D, Shishido T, Kamiya A, Sano S, Sugimachi M. Hybrid stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome has no advantage on ventricular energetics: a theoretical analysis. Heart and Vessels; 31:105-113, 2016.
3. Shigemi K, Fuke S, Une D, Saku K, Shimizu S, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Physiological insights of recent clinical diagnostic and therapeutic technologies for cardiovascular diseases. The journal of physiological sciences; 67:655-672, 2017.
4. Shimizu S, Une D, Kawada T, Hayama Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Lumped parameter model for hemodynamic simulation of congenital heart diseases. The journal of physiological sciences; [Epub ahead of print] 2017.

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

特記事項なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

穴戸 稔聡 (SHISHIDO, Toshiaki)

国立循環器病研究センター・研究所・研究推進支援部・部長

研究者番号: 60300977

(2)研究分担者

清水 秀二 (SHIMIZU, Shuji)

国立循環器病研究センター・研究所・循環動態制御部・上級研究員

研究者番号: 80443498