

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09282

研究課題名（和文）複雑心奇形のベッドサイド血行動態シミュレータの開発

研究課題名（英文）Development of a bed-side hemodynamic simulator for complex congenital heart anomaly

研究代表者

清水 秀二（Shimizu, Shuji）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：80443498

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：複雑心奇形患者の術後管理において、コンピュータ上に患者個々人の血行動態を再現できれば、手術や薬物投与による血行動態の変化を予測し、医師の経験を補って患者に合わせた最適な治療を選択することが可能になる。そこで本研究では、患児個々人の血行動態をリアルタイムで再現できるベッドサイド・シミュレータを開発し、血行動態の変化を予測することで、最適な治療法を選択できるシステムを開発することを目的とし研究を進めた。本研究では、患児の年齢や体格に応じて個別パラメータを設定し、臨床で得られる血圧・中心静脈圧・動脈血酸素飽和度などから修正を加えるアルゴリズムを開発し、個別化シミュレーションを行う基盤を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性心疾患、特に複雑心奇形においては、患児個々人によって心臓の解剖から機能にいたるまで千差万別であり、専門医でも血行動態の変化を予測できず、手探りで治療を行なわねばならない場合も少なくない。本研究で開発されるシステムは、コンピュータ・シミュレーションの成果を臨床へと応用することで、患児個々人に合わせた最適な医療を提供するものであり、本研究の得られる成果は、先天性心疾患、特に複雑心奇形の血行動態管理において、臨床医の経験を補い、治療をサポートするのみならず、ひいては先天性心疾患児の生命予後や Quality of Life (QOL) を改善するものである。

研究成果の概要（英文）：In the postoperative management of patients with complex congenital heart anomalies, a computational hemodynamic simulation will be useful to predict hemodynamic changes after surgery and medical treatments and be helpful in selecting the patient's specific treatment. In this study, we develop a computational system which can predict hemodynamics of complex congenital heart anomalies at the bedside to realize personalized medicine. To perform patient's specific simulation, we developed an algorithm in which patient's initial parameters were set according to patient's age and physique and then these parameters were properly corrected using clinically obtained data, such as blood pressure, central venous pressure and arterial oxygen saturation.

研究分野：循環生理学

キーワード：先天性心疾患 シミュレーション 血行動態 ベッドサイド

1. 研究開始当初の背景

50万人以上と言われている先天性心疾患の患者さんの中には、成人後もなお心不全に苦しむ例も少なくない。そのため、疾患を十分に理解した上での治療法の選択が、生命予後を改善する上で不可欠である。しかしながら、先天性心疾患、特に複雑心奇形においては、患児個人によって心臓の解剖から機能にいたるまで千差万別であり、これらすべてを動物実験で再現することは不可能であり、そこから得られる知見には必ずと限界がある。近年、コンピュータの処理速度の向上により、先天性心疾患の血行動態を比較的簡単にシミュレーションすることが可能となり、様々な新しい知見が得られている。研究代表者らは、心臓血管外科医として複雑心奇形の術後管理を経験し、手探りで治療を行わなければならない場面に幾度となく遭遇してきた。そこで、コンピュータ上に患児個人々の血行動態を再現できれば、手術や薬物投与による血行動態の変化を予測し、医師の経験を補って患者に合わせた最適な治療を選択することが可能になるという本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、複雑心奇形患者個人々の血行動態を再現できるベッドサイド・シミュレータを開発し、血行動態の変化を予測することで、最適な治療法を選択できるシステムを開発することを目的とする。本研究は、コンピュータ・シミュレーションの成果を臨床へと応用することで、患児個人々に合せた最適な医療を提供するものである。

3. 研究の方法

研究代表者らは、左心低形成症候群に対する Norwood 変法 (RV-PA シャント) などの複雑心奇形手術の血行動態シミュレータや単心室に対する補助循環シミュレータをすでに開発しており (文献 1~3)、これらをさらに発展させるかたちで、ベッドサイド・シミュレータを開発する。

I. シミュレータの開発

①解剖学的構造の推定

先行研究では、心室・心房は時変弾性モデル、血管系は三要素 Windkessel モデルにより構成されている。そこで、左心房・左心室・右心房・右心室・体血管・肺血管の6つのパーツに分割し、疾患に合わせて配列していくことで、複雑心奇形の解剖学的構造を再現する。

②個別パラメタの推定

心筋収縮性や血管抵抗などの個別パラメタを、心臓カテーテル検査・心エコー検査などのデータから推定し、シミュレータに初期値として入力できるようにする。

③非線形要素の推定

狭窄や短絡 (シャント) における圧較差は、通常、ベルヌーイの定理などの流体力学法則に従い、非線形的なパラメタとしてシミュレーションの結果に大きな影響を与える。そこで、心エコーでの流速データや CT・MRI などからの3次元構造データをもとに、非線形方程式を導出し、シミュレータに組み込めるようにする。

II. オフライン解析によるシミュレータの改良

開発したベッドサイド・シミュレータでの解析結果を臨床データと照らし合わせることで、シミュレータの予測精度を検証する。シミュレータの個別パラメタを、血圧・心房圧などのデータから再推定するアルゴリズムを構築し、実際の血行動態を忠実に再現できるかをオフラインで検証する。

III. リアルタイム・シミュレータの構築

患児の血行動態の変化をオンラインで診断・予測できるリアルタイム・シミュレータを構築し、さらに薬剤投与や手術による血行動態の変化を予測できるように改良する。

4. 研究成果

I. シミュレータの開発

①解剖学的構造の推定

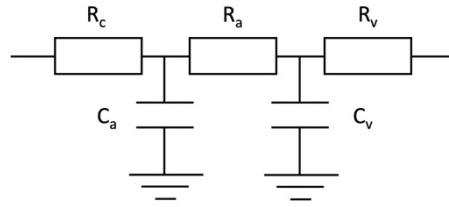
心房・心室については、先行研究と同様に以下の連立方程式からなる時変弾性モデルにて作成した。

$$\begin{aligned}P_{(t)} &= e_{(t)} \cdot P_{es(t)} + (1 - e_{(t)}) \cdot P_{ed(t)} \\P_{es(t)} &= E_{es}(V_{(t)} - V_0) \\P_{ed(t)} &= A\{\exp[B(V_{(t)} - V_0)] - 1\}\end{aligned}$$

$$e(t) = 0.5[1 - \cos(\pi t/T_{es})] \quad 0 \leq t < 2T_{es}$$

$$e(t) = 0 \quad 2T_{es} \leq t < T$$

体循環および肺循環の血管系は、特性インピーダンス(R_c)・動脈抵抗(R_a)・静脈環流抵抗(R_v)および動脈キャパシタンス(C_a)・静脈キャパシタンス(C_v)の5つを基本構成とした Windkessel モデルにてそれぞれ構築した。



心室・心房の時変弾性モデル(右室・左室・右房・左房の4つ)と血管系(体循環・肺循環の2つ)の Windkessel モデルを、解剖学的構造に合わせて直接もしくは、心臓弁を表す抵抗・ダイオードや非線形要素を介して接続することにより、患者個々人に合わせた血行動態シミュレータを構築した。

また、前述の5つの基本構成をもつ Windkessel モデルを複数個使用することにより、患児個々の血管構造に応じて、より複雑な血管系を再現できるようにした。

②個別パラメタの推定

心筋収縮性や血管抵抗などの個別パラメタは、まず患児の年齢や体格をもとに、成人のパラメタに補正を加えたものを仮の初期値とし、カテーテル検査等から得られる血行動態データから個々人に合わせてパラメタを修正するアルゴリズムを構築した。

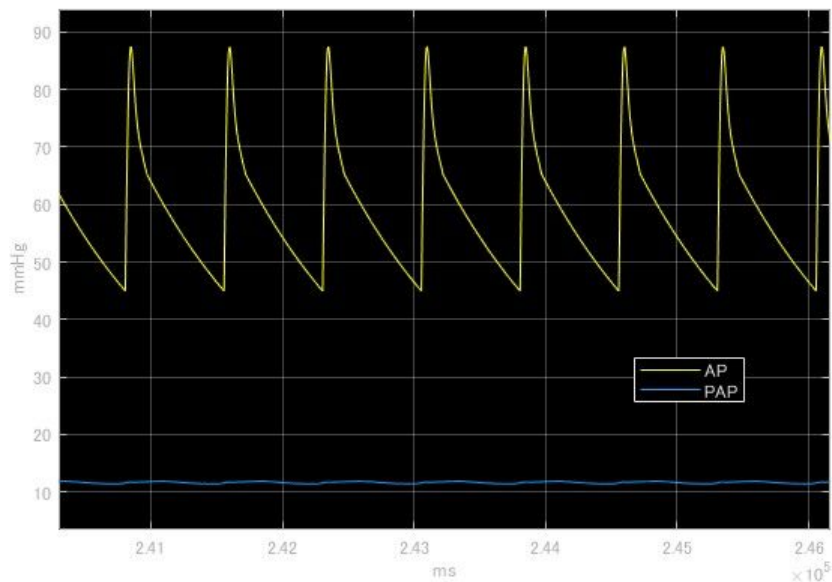
③非線形要素の推定

狭窄や短絡による圧較差(ΔP)は、以下に示す流量(Q)の2次関数で近似し、心エコー検査などから得られるデータをもとに係数(A, B, C)を決定した。

$$\Delta P = A Q^2 + B Q + C$$

II. オフライン解析によるシミュレータの改良

I. で開発したシミュレータの精度を、臨床のデータをもとに検証した。フェネストレーションを行ったフォンタン手術症例のデータをもとに、シミュレータを検証し、患児の血行動態を良好に再現できることを確認した。



	患児平均 (n=6)	シミュレーション結果
フェネストレーション径 (mm)	2.58	2.5
心拍数 (bpm)	84	80
収縮期血圧 (mmHg)	87.0	87.0
拡張期血圧 (mmHg)	44.8	45.0
中心静脈圧 (mmHg)	11.8	11.6
動脈血酸素飽和度 (%)	91.2	91.2

III. リアルタイム・シミュレータの構築

Windows ノート PC (CPU: Intel i9-12900H, Memory: 32GB DDR5, GPU: NVIDIA GeForce 3080Ti Laptop 16GB) 上でシミュレータを 1ms 単位で動作させ、実時間以内 (心拍数 60 bpm であれば、1 心拍 1 秒以内) にシミュレーションを実行できることを確認した。今後は、外部から実際の血圧などのデータを PC に入力しながら、実時間以内でシミュレーションを実行可能かについて検討する。

< 引用文献 >

1. Shimizu S, Une D, Shishido T, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Norwood procedure with non-valved right ventricle to pulmonary artery shunt improves ventricular energetics despite the presence of diastolic regurgitation: a theoretical analysis. *J Physiol Sci.* 2011 Nov;61(6):457-65. doi: 10.1007/s12576-011-0166-7. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21830144.
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 Vessels.* 2016 Jan;31(1):105-13. doi: 10.1007/s00380-014-0604-6. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25432766.
3. 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. *J Physiol Sci.* 2016 May;66(3):249-55. doi: 10.1007/s12576-015-0422-3. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26546008.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hayama Yohsuke, Shimizu Shuji, Kawada Toru, Negishi Jun, Sakaguchi Heima, Miyazaki Aya, Ohuchi Hideo, Yamada Osamu, Kurosaki Kenichi, Sugimachi Masaru	4. 巻 70
2. 論文標題 Impact of delayed ventricular wall area ratio on pathophysiology of mechanical dyssynchrony: implication from single-ventricle physiology and OD modeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12576-020-00765-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Shuji Shimizu, Yasuhiro Kotani, Toshiaki Shishido
2. 発表標題 Fenestration improves the hemodynamics in the failing Fontan patients under mechanical circulatory support
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水秀二、小谷恭弘、宍戸稔聡
2. 発表標題 左室心筋粘性の存在は不全心の左室心筋弾性を見かけ上、低下させる
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shimizu Shuji, Kotani Yasuhiro, Shishido Toshiaki
2. 発表標題 Effects of the left ventricular viscosity on a failed heart: An in-silico analysis
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	穴戸 稔聡 (Shishido Toshiaki) (60300977)	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 (84404)	
研究 分担者	小谷 恭弘 (Kotani Yasuhiro) (90534678)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------