

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K12691

研究課題名（和文）連続血液粘度測定法に基づく人工心肺中のマイクロバブル発生予測のモデル化と臨床応用

研究課題名（英文）Modeling and Clinical Application of Microbubble Generation Prediction in the Cardiopulmonary Bypass Based on Continuous Blood Viscosity Measurement Method

研究代表者

宮本 聡史（Miyamoto, Satoshi）

広島大学・病院診療支援部・部門長

研究者番号：00835366

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）：人工心肺を使用した手術における合併症の一つとして、脳神経障害がありマイクロバブルが要因として報告されている。人工心肺中のマイクロバブル発生の要因はいくつか報告されている。報告されている要因からマイクロバブル発生の推定モデルを構築し臨床で評価を行なった。臨床30症例で評価したところ、実測値と推定モデルによって求められた値は高い相関を認め臨床への応用が可能で、人工心肺を使用した脳合併症の軽減に寄与できると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、人工心肺を使用した手術において使用材料に起因したマイクロバブルの発生について報告されている。発生したマイクロバブルを除泡するためにいくつかフィルターが備えられているが全てを除去することはできない。発生するマイクロバブルをなるべく0に近い状態で人工心肺を管理することができればマイクロバブルに起因した脳合併症の発症を防ぐことができる。これまでは、発生したマイクロバブルを除去する方法に着目された研究や報告が多かった。本研究は、人工心肺システムの作動条件によって、推定モデルからマイクロバブルの発生を最少にする条件をフィードバックすることも可能で新たなモニタリングシステムと期待される。

研究成果の概要（英文）：One of the complications in surgeries using cardiopulmonary bypass is reported to be neurocognitive dysfunction, with microbubbles being cited as a contributing factor. Several factors contributing to microbubble generation in the cardiopulmonary bypass system have been reported. A predictive model for microbubble generation was constructed based on these reported factors and evaluated clinically. Evaluation in 30 clinical cases showed a high correlation between the measured values and those estimated by the model, indicating its potential clinical applicability and contribution to reducing neurologic complications associated with cardiopulmonary bypass usage.

研究分野：医療工学

キーワード：マイクロバブル 人工心肺 ニューラルネットワーク 推定モデル

1. 研究開始当初の背景

心臓手術を受ける患者の術後脳神経合併症の回避を目的として、人工心肺中のマイクロバブル(MB)モニタリングの必要性が提言されている。現在、人工心肺に使用されるバブルセンサは、一定サイズの気泡が通過した時にアラームを発報することで大きなトラブルを回避する安全装置であるが、通過したMBを測定するため、アラームを発報したときにはMBはずでに患者の体内へ送られている可能性があり、MBの送出を回避することは原理的に難しい。

術後の脳認知機能障害の発症は、どの程度のマイクロバブル(MB)が送出されたかに関連があり、現在のセンサの精度では検出できない。人工心肺中のMB送出量を減少させる方法として、リザーバや人工肺の種類を変更することで減少させることができると報告されている。報告によると、リザーバから流出したMBを人工肺で捕捉し患者に送出する量を減少させることはできるが、すべてを捕捉することはできない(Groom RC et al., 2009)。また、リザーバから送出する量を減少させるものではない。他の報告では、人工心肺中に人工肺入口と出口でMBを実験的に計測すると、やはり人工肺出口からMBが送出されているため、このことを認識して人工心肺を管理する必要があると報告している。

そこで本研究では、MBの発生や送出のメカニズムに着目し、送出量を事前に予測することによりMBの発生/送出を未然に防ぐ新たなMBモニタリング法を提案する。このことから、リザーバからの送出量が減少できれば、人工肺出口からの送出も減少させ術後の脳神経認知障害の発症を低下させることが可能となると考えられる。しかしながらこれまでの研究は、送られたMBの除去などに焦点が当てられた報告が多く、送出させない方法やモニタリングについてはあまり検討されてこなかった。本研究によって、新たな管理方法としてMBモニタリングが提唱でき、心臓手術患者に対する脳神経合併症や術後認知障害発症の最小化に大きく寄与できると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、人工心肺による手術を受ける患者の合併症を最小化するため、人工心肺中のMB発生要因に着目してMB発生予測モデルを提案し臨床応用に繋げていくことである。人工心肺中に静脈リザーバから送出されるMB量を各要因の特性にもとづいてモデル化することは世界初の試みである。さまざまな要因によってMBが送出されていることは数多く報告されているが、単独の評価やデバイスの種類によって送出されたMBの除去能についての検討にとどまっており、各条件の組み合わせによる送出量予測の検討はされておらず、人工心肺中のMB送出量のモデルはこれまでに報告されていない。MB送出量が増加する要因は個々に報告されてきた。その一つとして、心臓手術中の心内の操作が行われる際、手術操作を妨げないために術野へ出血した血液を回収する必要がある。また、回収する血液が十分でない場合、循環血液量が減少するため手術中、絶えず血液を吸引する必要がある。そのため、吸引ポンプは血液だけでなく同時に空気も一緒に吸引し、静脈リザーバへ送ることになる。静脈リザーバ内に送られた血液と空気はフィルタを介して貯血される。その時フィルタによって除泡されるが、すべては消失せず〔Bird JC et al., 2010〕、MBとして血液とともに送出される。現在、人工心肺に設置されている気泡検出器は、一定サイズの気泡が通過した時にアラームを鳴らすもので、大きなトラブルを回避するための安全装置である。また、人工心肺の構成材料として、血液を貯めるリザーバ、血液を酸素化する人工肺がある。それらに内蔵されているフィルタは40 μ 、32 μ の細孔でこれ以下のMBは通過し患者に送られる〔Qui F et al., 2010〕。そのため、現在のシステムでは、人工心肺を用いた心臓手術を受ける患者は、潜在的に術後脳神経障害やそれに伴う認知症発症の危険にさらされている。人工心肺中のMBモニタリングの重要性が提言され〔Groom RC et al., 2009〕、これまでの研究で吸引流量〔Rubens FD et al., 2007〕やリザーバレベル〔Rodriguez RA et al., 2006〕、血液粘性〔Chung HR et al., 1981〕、送血流量〔Souders JE et al., 1999〕がMB送出に関連していることが分かっているが、すべての要因を考慮したMB送出モデルについては検討がなされていない。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、人工心肺中の要因からMB送出のモデル化を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、MB送出量推定法の提案と連続MB送出モニタリングシステムの開発および評価を目指し、(1)人工心肺中の各MB発生要因から送出モデルを構築、(2)構築したモデルの要因分析、(3)MB送出モデルの臨床への応用という3つのステップに分けて研究を実施した。

(1)人工心肺中の各マイクロバブル発生要因からMB送出モデルを構築する

MBの発生やリザーバから送出されるMBの要因として、吸引ポンプ流量、リザーバレベル、血

液粘度, 送血流量に着目し, 各条件の組み合わせで送出 MB の特性を求めモデル化を行う。実験は牛血で行い, 各要因の相関を調査し, MB を目的変数, 説明変数を吸引ポンプ流量, リザーバレベル, 血液粘度, 送血流量として, ニューラルネットで一般関係式: $MB = a + bX$ を導く。X は以下の双数曲線の関係一般式で定義する。

(2) (1) で構築したモデルに使用したマイクロバブル発生因子の一つである血液粘性を決定する要因として血液温度と Hct 値, 血球形態がある中で血液温度の変化で血液粘性を調節しモデルを構築したため, Hct 値で血液粘性を調整した場合にマイクロバブル発生に影響するが調査した。方法は, 牛血を使用して血液粘性をそれぞれの要因で再測定を行なった。

(3) 提案マイクロバブル送出モデルを臨床症例に適用した。この方法を 5 例の臨床症例に適用して, CPB 中の静脈リザーバーから送出されるマイクロバブルを手術経過中の実測値と推定モデルから算出した推定値で調査分析した。牛血から導出したパラメータから算出される推定値と実測値との間の相関係数を分析した。人工心肺中に静脈リザーバーへ薬剤の投与と輸液投与をおこなったタイミングの後, 実測マイクロバブルが増加した。そのため, 推定モデルには人工心肺の作動条件からマイクロバブル送出数を時系列に算出するため手技による増加を表現することはできないので, 症例数をさらに増やして 30 例症例に適用し手技による増加部分を除いたマイクロバブル数の実測値と推定値を再分析することとした。

4. 研究成果

はじめに, マイクロバブル発生に関連する各パラメータを変更してマイクロバブル送出数の関係性をモデル化しパラメータを導出した。牛血液を用いて, 人工心肺システムの各作動条件による実験をおこなった。マイクロバブルとその他因子は相関を認めたが, 特別強い相関の因子はなかった。(図 1) マイクロバブルの送出には各因子が複雑に関係しているためニューラルネットにて関係式(式 1, 2)を導出した。

$$y_i = b_i^{(1)} + w_{i,SFR}SFR + w_{i,VRL}VRL + w_{i,V}V + w_{i,Q}Q, \quad \text{式.1}$$

$$MB = b^{(2)} + \sum_i^{H=3} w_i^{(2)} \tanh(y_i). \quad \text{式.2}$$

導出したモデルの精度を検証したところ実測値と推定値の相関は $R^2 = 0.9328$ と高い相関を認めた(図 2)。

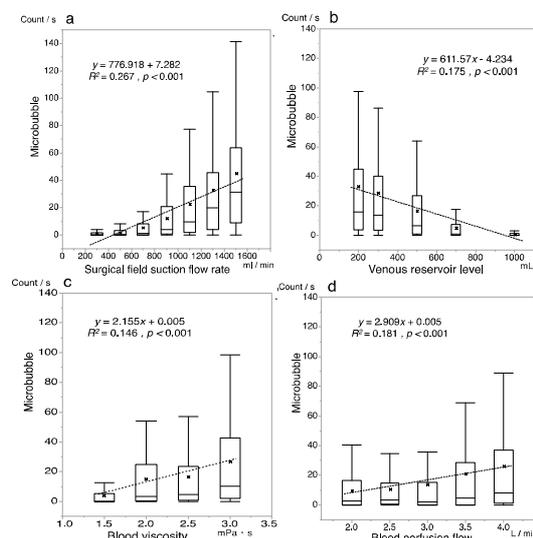


図1 各因子とマイクロバブル数の相関

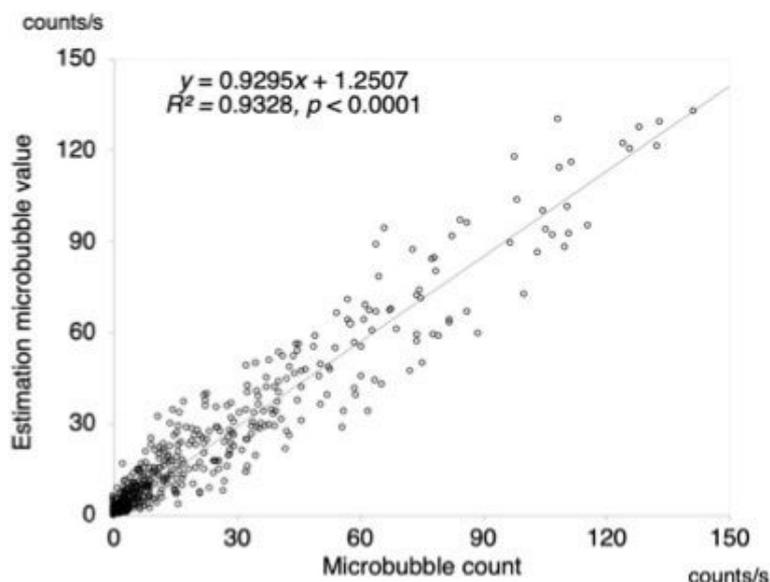


図2 提案モデルの推定精度

次にこれまでに提案したモデルを詳細に検討したところ, マイクロバブル送出に関連する因子で 3 番目の血液粘性は, 心臓手術を模擬した実験で行ったため血液温度を低下させることで検証した。しかし, 血液粘性を決定する因子には, 血液温度以外に Hct 値, 血球形態がある。血球形態は困難であるが, Hct 値は調節可能であるため同じ血液粘性で決定する因子が異なる場合マ

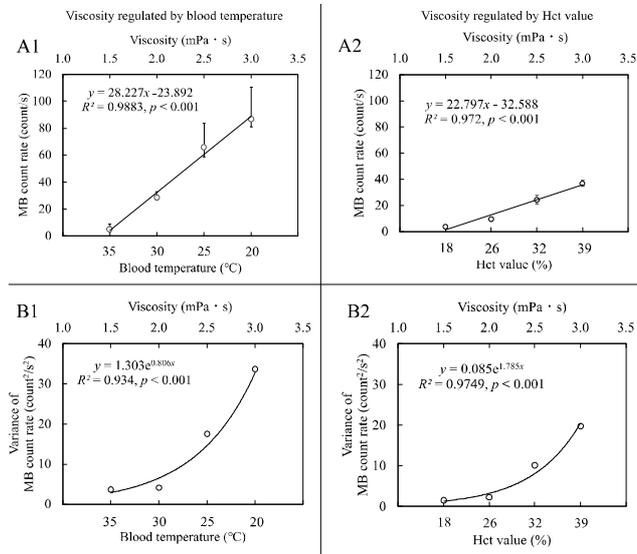


図3 MBカウント率の平均と分散と血液温度およびHct値との関係。

マイクロバブルの送数が変化するか調査した。実験は、Hct 値の変化で血液粘性を 1.5-3.0mPas に調節し血液温度で同じ血液粘性の時のマイクロバブル数を測定した。1.5mPas では、有意差を認めなかったが、2.0,2.5,3.0mPas の条件で血液温度に比べてマイクロバブル送出数が有意 ($p < 0.001$) に減少した (図3)。

新たに5つの因子でモデル (式.3-1,2,3) を提案し、モデルの評価を行なった。

$$MB = w_{3,0} + \sum_{h=1}^H w_{3,h} x_h \quad \text{式.3-1}$$

$$x_h = \tanh \left(w_{2,0} + \sum_i^N w_{2,h,i} x_i \right) \quad \text{式.3-2}$$

$$x_i = \tanh(w_{1,0} + w_{1,i,SFR} SFR + w_{i,VRL} VRL + w_{i,Q} Q + w_{i,Hct} Hct + w_{i,Temp} Temp) \quad \text{式.3-3}$$

5 因子のモデルは 4 因子で構築したモデルに比べさらに精度が高い結果であった (図4)

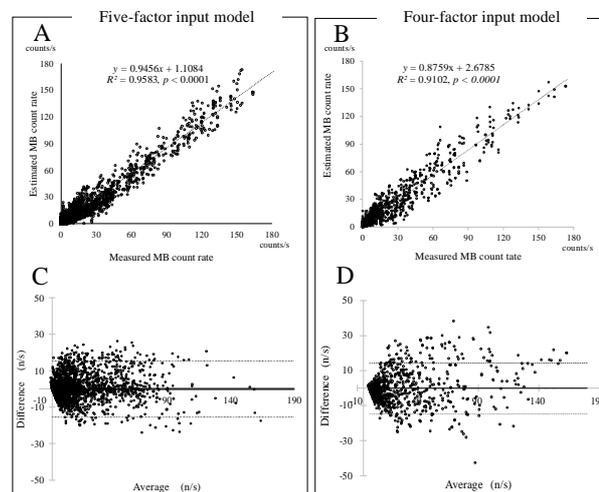


図4 MBカウント率の推定精度

最後に、提案マイクロバブル送出モデルを 30 臨床症例に適用した。人工心肺中に静脈リザーバーへ薬剤の投与と輸液投与をおこなったタイミングの後、実測マイクロバブルが増加した。推定モデルには人工心肺の作動条件からマイクロバブル送出数を時系列に算出するため手技による増加を表現することはできない。そのため、手技による増加部分を除いたマイクロバブル数の実測値と推定値をプロットすると、決定係数 $R^2 = 0.8324$ ($p < 0.001$) と高い相関を認めた (図 5)。また、対応する Bland-Altman 解析プロットは、平均 bias 0.013、標準偏差 2.78、と ($R^2 = 0.2749$, $p < 0.05$)、系統的な誤差はないことが示された。

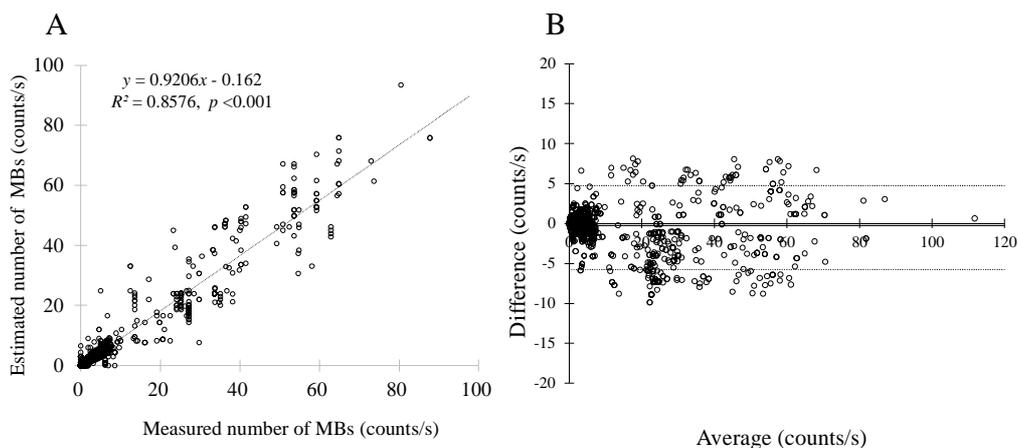


図 5 提案モデルの予測精度。手術時間中の推定 MB 数と測定 MB 数の散布図と Bland-Altman 分析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 Miyamoto Satoshi, Soh Zu, Okahara Shigeyuki, Furui Akira, Takasaki Taiichi, Katayama Keijiro, Takahashi Shinya, Tsuji Toshio | 4. 巻 08 September |
| 2. 論文標題 Neural Network-based Estimation of Microbubbles Generated in Cardiopulmonary Bypass Circuit: A Clinical Application Study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc | 6. 最初と最後の頁 617-620 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/EMBC48229.2022.9871662 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1. 著者名 Miyamoto Satoshi, Soh Zu, Okahara Shigeyuki, Furui Akira, Takasaki Taiichi, Katayama Keijiro, Takahashi Shinya, Tsuji Toshio | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Neural network-based modeling of the number of microbubbles generated with four circulation factors in cardiopulmonary bypass | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 549 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-80810-3 | 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 - |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 Miyamoto Satoshi, Soh Zu, Okahara Shigeyuki, Furui Akira, Takasaki Taiichi, Katayama Keijiro, Takahashi Shinya, Tsuji Toshio | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 The Number of Microbubbles Generated During Cardiopulmonary Bypass Can Be Estimated Using Machine Learning From Suction Flow Rate, Venous Reservoir Level, Perfusion Flow Rate, Hematocrit Level, and Blood Temperature | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology | 6. 最初と最後の頁 66 ~ 74 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/OJEMB.2024.3350922 | 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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Satoshi Miyamoto |
| 2. 発表標題 Neural Network-based Estimation of Microbubbles Generated in Cardiopulmonary Bypass Circuit: A Clinical Application Study |
| 3. 学会等名 EMBC2022（国際学会） |
| 4. 発表年 2022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 | 古居 彬 (Furui Akira) (30868237) | 広島大学・先進理工系科学研究科(工)・助教 (15401) | |
| 研究分担者 | 岡原 重幸 (Okahara Shigeyuki) (50771185) | 純真学園大学・医療工学科・教授 (37128) | |
| 研究分担者 | 高橋 信也 (Takahashi Shinya) (70423382) | 広島大学・医系科学研究科(医)・教授 (15401) | |
| 研究分担者 | 辻 敏夫 (Tsuji Toshio) (90179995) | 広島大学・先進理工系科学研究科(工)・教授 (15401) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|