

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592041

研究課題名(和文) 生理学的な血流シミュレーションシステムに基づく小児複雑心奇形手術の術式最適化計画

研究課題名(英文) Preoperative simulation of pediatric cardiac surgery analyzed by computational fluid dynamic study

研究代表者

鹿田 文昭(Shikata, Fumiaki)

愛媛大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90457359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円、(間接経費) 750,000円

研究成果の概要(和文)：先天性心疾患の中でフォンタン手術を最終目標とする疾患の短期手術成績は向上したが、長期的合併症である人工血管内の血栓形成、肝硬変が発症すると生活の質の低下に繋がるため長期成績は良好であるとはいえない。工業領域で用いられている流体シミュレーションを用いて、最善な術式设计を可能とすべく研究を行なった。この方法を他の術式の検討に用いて、患者の良好な遠隔期成績につながるよう研究を今後発展させていく予定である。

研究成果の概要(英文)：Early survival after Fontan procedure has improved dramatically for the development of perioperative surgical treatment and strategy based on each surgeon's experience and scientific data. Despite of these improvement, there are still concerns about long-term complications, i.e. pulmonary arteriovenous malformation and thrombus formation in the conduit, which can less the quality of life after surgery. We simulated the optimal design of procedures with computational fluid dynamics to gain the better quality of survival and the optimal anastomosis was developed both in Fontan and Glenn procedure. This technique could be applied to designing of the different type of pediatric cardiac surgery, which is expected to lead the better quality of life after surgery.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 胸部外科学

キーワード：流体シミュレーション 先天性心疾患 フォンタン手術 グレン手術 小児心臓手術

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患の中で単心室は、フォンタン手術(下大静脈 肺動脈吻合術)を最終目標の手術として行ない、その術後短期成績は改善された。一方、遠隔期での日常生活の質は良好であると言えず、これを改善することが今日の小児心臓手術の目標の一つである。単心室は、個々の症例により合併心臓・血管奇形にバリエーションがあり、新生児期からの綿密な手術計画、段階的手術(グレン手術(上大静脈 肺動脈吻合) 成長後にフォンタン手術を施行)による治療が行われるが、現在治療方針の決定は外科医の臨床経験や学会・論文による解析結果に基づき行われている。

本疾患の遠隔期合併症として肺動静脈瘻、肝硬変、血栓症などがあり、合併症を予防することで術後長期の生活の質の向上を期待できるが、その合併症の要因の一つとして血流の不均衡、よどみなどが考えられ、これにより血栓やフォンタン循環の悪化に繋がると考えられる。本術式は解剖学的に複雑なため、人工血管の長さ、吻合角度、上大静脈との血流衝突など様々な要因がダイナミックに血行動態に左右し、デザインの決定を術前に綿密にすることで予後改善に繋がることが期待できる。近年、循環器領域で心エコーによる血流の可視化など、工業上に用いられる流体シミュレーション(CFD: computational fluid dynamics)技術の応用が医学領域に発展してきており、本研究もこの技術を応用し、先天性心疾患の外科的治療の成績向上に役立てられると考え、実施した。

2. 研究の目的

先天性心疾患の中でフォンタン手術の適応となる患者の CT, MRI 等の画像データ、心臓超音波検査や心臓カテーテル検査等の生理的パラメーターを CFD モデルに組み込み、術前に血行動態が有利な手術デザインを計算できるようにすること。

3. 研究の方法

フォンタン手術を施行した個々の症例データから患者ごとのモデルを作成し、また症例データの平均値から基礎モデルを作成し、各々 CFD で解析を行う。仮想モデルの作成は Autodesk 社の AUTOCAD を用いてパイプモデルを作成し、臨床データから得られた心拍出量、肺血管抵抗値等の数値を Ansys 社の CFD ソフト Ansys に代入する。これらの実験結果から血管径、血管吻合部位、角度など最適な術式を検討する。また動物を用いた手術モデルを作成し画像を得たのち CFD の計算条件、整合性を評価する。

4. 研究成果

血行動態が、生理的・流体力学的に理想的なフォンタン手術を検討するため、肺動脈に対する人工血管の至的角のシミュレーションを、パイプモデルを作成し CFD ソフトで計算を行った。肺動脈に対してより前方から人工血管を吻合した方がよどみが少なく、血栓の形成予防に有利であることを仮想モデルで示した。また、この術式を行うと、energy loss, shear stress も臨床的に問題とならない低値であることが分かった。次に、臨床データとの整合性を観察するため、この術式を施行したフォンタン手術の心臓 CT から得られた画像を用いてシミュレーションを行い、血流のよどみ、shear stress, energy loss ともに、仮想モデルの結果と同様に、有利であることを解析した。

次に、フォンタン手術の前段階の手術であるグレン手術(上大静脈 肺動脈吻合)の検討、とくに複雑な血流であることが予測される両側上大静脈を有する症例に対するグレン手術のシミュレーションを行うこととした。左右の上大静脈を肺動脈吻合近位で、肺動脈への流入部を一つの導管のようにまとめて肺動脈に吻合する術式の方が、血栓形成の原因となるよどみが少なく、流体力学的に有利な条件であることを、仮想モデルを用いることにより明らかになった。(図1)

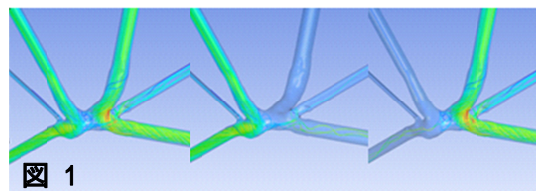


図 1

図 1
両方向性 Glenn 手術における左右上大静脈の流体シミュレーション

左：左右上大静脈からの流体モデル
中央：右上大静脈のみの流体モデル
右：左上大静脈のみの流体モデル

さらに、この術式を行えばその手術後の段階的手術であるフォンタン手術を施行後も、血行動態が理想的になるかを明らかにするため実験を行った。この検討結果により、このグレン術式後の場合でも、前方より肺動脈に人工血管を吻合する術式が流体力学的に理想的な血流を得られることが明らかとなった。よって両側上大静脈を有する症例では、左右の上大静脈を静脈の長さが許容する限り一つの血管として肺動脈と吻合した方が、血流のよどみが少なく、血栓形成の可能性が少ないことがシミュレーション上で明らかとなった。次に、愛媛大学医学部附属病院で同術式を施行した患者の術前後の心臓 CT の画像を用いて、パイプモデルの結果と同様の結果が得られるかを検討した。左右上大静脈

の距離を近接に吻合すれば血流が攪拌されやすいことを確認した。(図2)症例毎に血流分布が異なる所見を認めたが、肺動脈分枝や肺動脈径による解剖学的な影響が考えられた。さらに、この上大静脈吻合方法を施行した症例でフォンタン手術を施行した場合、われわれの解析成果でもある人工血管を肺動脈前方より吻合する方法が有効であることがフォンタン術後の解析により分かった。

この結果により、術前CTで左右肺動脈の形状、分枝のパターンを考慮し術前に吻合方法を検討することで、より理想的な血流を得られることが可能となり症例の予後改善に役立つことが考えられた。

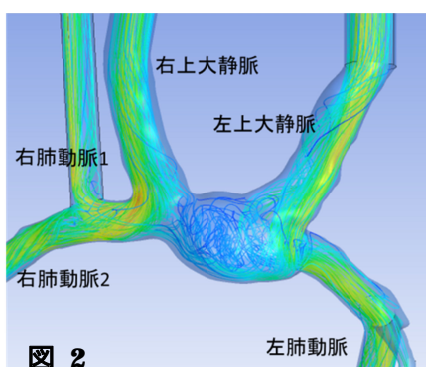


図 2

図 2
両側上大静脈の症例に対し、左右肺動脈を可能な限り近方に吻合した症例のCFD解析結果。

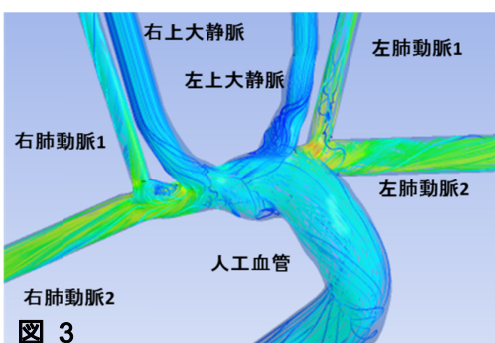


図 3

図 3
図 2 の症例に対し、フォンタン手術時に人工血管を肺動脈に対し前方より吻合した症例のCFD解析結果。

次に上大静脈吻合の角度や血流分布の変化が、遠隔期の肺動静脈瘻の形成に関与するという結果の validation study として動物モデルを作成し、Micro CT で肺動脈 - 上大静脈の形状モデルを作成し検討することを計画した。動物モデルはマウスを用い、マイクロ手術用の顕微鏡下で左上大静脈吻合 - 肺動脈吻合を行った。手術手技的に困難で再現性の低さが予測されるため、ほかの動物モデルにより肺動静脈瘻を形成し検討する方針に実験計画を変更した。ラットで総胆管結紮

により肺動静脈瘻が形成されることは多数の英語論文で報告されているが、マウスモデルの実験報告は論文が一遍あるのみであった。我々は、ノックアウトマウスによる科学的アプローチが可能となるようマウスモデルで総胆管結紮を行い、検討を行った。結果は、ラットの実験結果と比較し著明な肺動静脈瘻の形成の所見は認められなかったが、炎症による血管新生を顕著に認めた。よってほかの大動物などの実験モデルを作成し検討する必要があることが考えられた。

今後は、他の先天性心疾患の術式をCFDによりシミュレーションし、理想的な手術を症例毎に術前に精密にデザインが可能となるように研究を継続する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

1. Shikata F, Sakaue T, Nakashiro K, Okazaki M, Kurata M, Okamura T, Okura M, Ryugo M, Nakamura Y, Yasugi T, Higashiyama S, Izutani H. Pathophysiology of lung injury induced by common bile duct ligation in mice. PLoS ONE 2014 (9) e94550 (査読有り)

〔学会発表〕(計4件)

1. Shikata F, Sakaue T, Nakashiro K, Okazaki M, Kurata M, Okamura T, Okura M, Ryugo M, Nakamura Y, Yasugi T, Higashiyama S, Izutani H. Lung injury induced by common bile duct ligation in mice. The 18th International Vascular Biology Meeting. 2014.4.14-17 Kyoto

2. 大倉正寛 岡村達 鹿田文昭 泉谷裕則 板谷慶一 宮地鑑 宮崎翔平 梅津光生 両側上大静脈例での心外導管型 Fontan 手術における血流シミュレーションを用いた下大静脈血流分配の検討 第33回 日本小児循環動態研究会学術集会 2013.10.26-27 愛知県女性総合センターウィルあいち：名古屋

3. Nagashima M, Shikata F, Okamura T, Itatani K, Miyakoshi T, Liu J, Yi Q, Umezumi M, Miyaji K. Influence of anastomosis angle between the graft and the pulmonary artery on the flow dynamics in the total cavopulmonary connection. The Society of Thoracic Surgeon 48th Annual Meeting. 2012.1.28-2.1 米国フロリダ

4. Shikata F, Nagashima M, Itatani K, Okamura T, Higaki T, Kurata A, Mochizuki T, Yamamoto E, Ohta M, Takata H, Chisaka T, Qian Y, Umezumi M.

A computational fluid dynamic study of extracardiac total cavopulmonary connection using imaging data acquired by multi-detector computed tomography. 6th Annual Scientific Meeting of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. 2011.7.14-16 米国コロラド

〔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

鹿田 文昭 (Shikata, Fumiaki)

愛媛大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 90457359

(2) 研究分担者

長嶋 光樹 (Nagashima, Mitsugi)

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 90256610

岡村 達 (Okamura, Toru)

愛媛大学・医学部附属病院・講師(病院
教員)

研究者番号: 20277198

檜垣 高史 (Higaki, Takashi)

愛媛大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号: 60253308

大倉 正寛 (Okura, Masahiro)

愛媛大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 10408601

(3) 連携研究者

梅津 光生 (Umedu, Mitsuo)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号: 90132927