

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462130

研究課題名(和文) レーザードップラによる三次元的流体解析を用いた右室流出路再建の評価

研究課題名(英文) Impact of sinus Valsalva formation in valved conduits on prosthetic valve function placed in low pressure circulatory system; an ex-vivo comparative study

研究代表者

崔 禎浩 (SAI, Sadahiro)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：60312576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では右室流出路再建において右室流出路のバルサルバ洞形態がもたらす影響について人工弁を用いて評価することが目的である。ダクロン素材からなるストレートとバルサルバグラフトを使用し、2種類の機械弁と2種類の生体弁で検討した。まず、右房、右室、肺動脈弁、ならびに肺血管抵抗を作るユニットを取り付けた右心系循環を再現した模擬回路を作製した。弁閉鎖時にバルサルバ洞内で弁周囲に渦流形成がエコーダイナモグラフィにより確認された。バルサルバ洞形態により1種類の生体弁でエネルギー損失を軽減させたが、逆に全ての弁で逆流量が増大していた。現在、これらのメカニズムについて弁葉の挙動を含めた評価を行っている。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to elucidate a role of sinus Valsalva in a low pressure circulatory system by comparing hemodynamic performance of tested prosthetic valves in a composite graft with or without sinus formation. Composite grafts consisted of Dacron grafts with or without sinus formation incorporated with commercially available prosthetic valves (one type of mechanical valves and 2 bioprosthetic valves) were prepared. Mock circulation was constructed so as to replicate the low pressure circulatory system.

Vortex flow was observed by an overhang part corresponding to a Valsalva sinus by echodynamography in all valves. When the sinus was present, decreased energy loss was obtained and the opening performance of valve was improved in one of the bioprosthetic valves. However regurgitant flow was increased by the presence of the sinus in all valves. It is further necessary to evaluate the movement of leaflet in order to investigate these phenomena.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：右室流出路再建 バルサルバ洞 先天性心疾患

1. 研究開始当初の背景

形態的異常が多岐にわたる先天性心疾患のなかでも、右室流出路の異常を伴う先天性心疾患は多い。右心室は左心室と異なり心室壁が薄く、一回の心拍動での仕事量は左室壁に比べて少ない。そのため、右心系はわずかな後負荷増加や前負荷の変動により、循環動態が大きく変化しやすい特徴がある。つまり、流出路異常や弁の機能不全が生じると血流力学的にもエネルギー損失の影響が大きい。それゆえ、右心系の破綻は重大な病態であり、不完全な右室流出路再建は長期成績を左右しかねない。現在、右室流出路異常に伴う血行動態を改善させるために、人工血管を用いて心外導管を作成し、右室から肺動脈へと縫合を行い、機能的な根治術を行う手法も取られている。

(1) 右室流出路再建の現状

右室流出路再建において血流の逆流を防止するためには、心外導管内に弁が必要となるが、人工血管内に肺動脈弁の代替となる弁として ePTFE 弁を用いる場合がある。また、正常の肺動脈基部にはバルサルバ洞と言われる膨らみがあり、これにより弁の開閉がスムーズに行われている。本邦の先進的施設では乳幼児期に人工血管にも Bulging sinus を人工的に作製し、右室流出路の有効な血流を確保する工夫が一部の施設で行われている。その医学的裏付けとして本学の鈴木ら¹⁾により、Bulging sinus を用いると有効弁口面積の拡大、良好な弁開放の応答性による損失エネルギーの低下、逆流量の減少が得られることが模擬循環回路を用いたモデルで示されている。

近年は乳幼児期に右室流出路再建を行ったが、上記の理由で数年から数十年経ったのちに弁機能不全から心不全となり、再手術となる症例や成人期に右室流出路障害から右室流出路再建を施行しなければならないケースもある。これらの症例に対して市販されている生体弁を再建した右室流出路に再度装着する手術が行われているが、右室流出路の再建方法に関しては長期的な弁機能維持の観点から議論の余地がある。

(2) Bulging sinus の検討

Bulging sinus の意義は左心系に関しては流体力学的に数多く研究がされていて Bulging sinus を有することで、バルサルバ洞内に渦流が形成され、弁の開閉がスムーズになり、弁が人工血管に接触しないなどの利点から、弁機能維持の観点から有意性が報告されている。しかしながら、右心系に関しては流体力学的な研究は鈴木らにより模擬回路を用いて ePTFE 弁の研究がされているものの、生体弁や機械弁における Bulging sinus の効果は検討されていない。

(3) Bulging Sinus による流体力学的効果

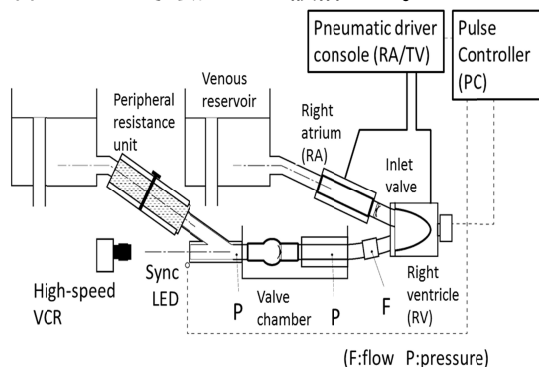
右心系つまり低圧系での Bulging sinus による流体力学的な観点からの有効性は各種弁においてこれまで示されていないのが現状である。しかしながら、Bulging sinus を有することで、弁の開閉が Bulging sinus がない回路に比べ、弁口面積の拡大による後負荷軽減、弁への負荷軽減などの効果がわかっている。さらに右室流出路は straight な経路ではなく、やや湾曲した経路となっている。これは大弯側と小弯側では血流速度が異なり、3 弁それぞれでの開閉時間、開閉速度の変化をもたらすことが考えられる。3 弁の配置により弁の開閉時間や速度が変化することで、弁口面積や弁への負荷が変化し、また、血栓の易形成性をもたらすと予想される。そうした観点から Bulging sinus がどのような効果をもたらすかは未知数である。

2. 研究の目的

上記背景より、我々は右室流出路における Bulging sinus の意義を流体力学的にアプローチする。市販の人工血管と人工弁を用いた右室流出路再建における、バルサルバ洞がもたらす弁葉の挙動や流体の動態について、低圧系模擬循環回路を用いて検討し、右室や人工弁にストレスの少ない最適な右室流出路の形態や弁の種類選択の一助とすることを目的とした。

3. 研究の方法

右心系循環動態を模擬した低圧系模擬拍動流循環回路を用いて評価した。この循環回路は空気圧式補助人工心臓駆動装置による右心ポンプ駆動として設計した。

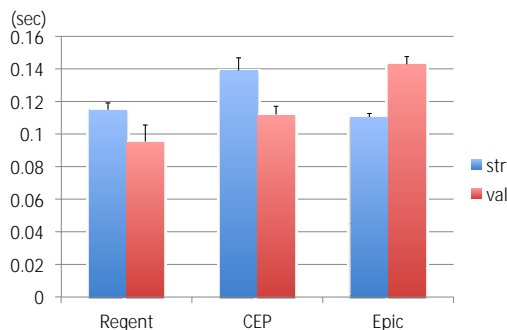


順にリザーバータンク、右房、右室、肺動脈弁、ならびに肺血管抵抗を作るユニットを取り付け、中に生理食塩水を流す回路とした。右房右室は空気圧式駆動で条件設定は成人の安静時心拍数である rate60 として、右房収縮期比は 15%、右室収縮期比 40%、右房圧 5mmHg、右室圧 25 mmHg と成人の収縮期比率および上大静脈圧、右室圧を再現した設定とした。弁の挙動、つまり弁の開放、閉鎖の応答性についてはハイ

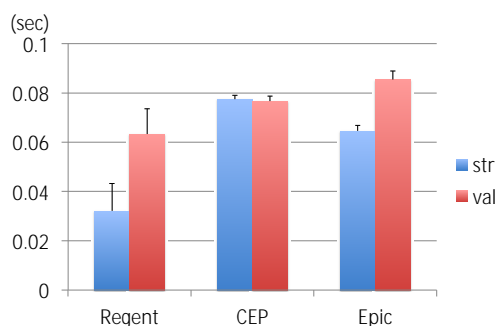
スピードカメラを用いて撮影し弁の開放時間、閉鎖時間の計測を行った。また、エコーダイナモグラフィにて水流を評価した。グラフトはバルサルバグラフト (val)、ストレートグラフト (str) とともに 24mm の市販の Woven Dacron を使用した。人工弁は 21mm の機械弁 (SJM Regent)、生体弁 (CEP Magna Ease、Epic) を用いた。弁の開閉時間、弁開口面積、一回拍出量、逆流量、エネルギー損失量について各種弁ごとに V グラフトと S グラフト各々で 5 回計測し評価した。また人工弁周囲の血流動態をエコーダイナモグラフィにて評価した。

4. 研究成果

(1) 弁開放開始から弁完全開放までの時間下のグラフの様に、バルサルバ洞形態により SJM Regent 弁で早期に全開放した。生体弁では CEP Magna Ease 弁と Epic 弁で異なる結果で、弁葉の性状で異なる挙動を示した。



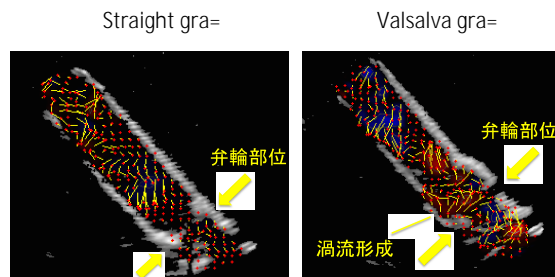
(2) 弁閉鎖開始から完全閉鎖までの時間 CEP Magna Ease 弁を除いてはバルサルバグラフトで延長している結果であった。完全閉鎖までの時間が短いということは弁にはストレスがかかり、弁を損傷する可能性が考えられるが、Epic 弁ではバルサルバ洞があることで、そういったストレスがかからない可能性が示唆された。



(3) エコーダイナモグラフィによる流体の可視化

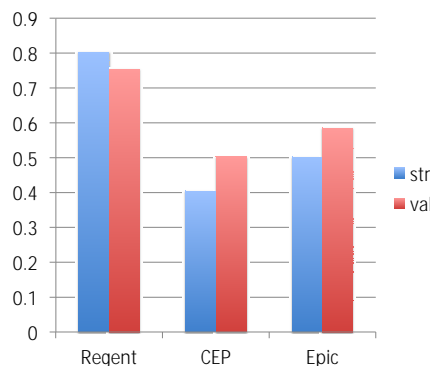
下記図は CEP Magna Ease 弁のストレートグラフトとバルサルバグラフトでのエコーダ

イナモグラフィによる流体可視化を図示したもので、弁の閉鎖時を撮影したものである。バルサルバグラフトにおいて、バルサルバ洞内に渦流が形成されているのが確認できる。一方、ストレートグラフトではさらに下流で渦流の形成を認めた。

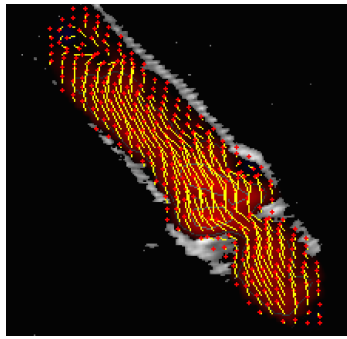


SJM Regent 弁と Epic 弁においても同様の結果が得られた。以上より、いずれの弁においてもバルサルバ洞があることにより弁閉鎖時に弁葉周囲を中心とした渦流の形成が確認された。

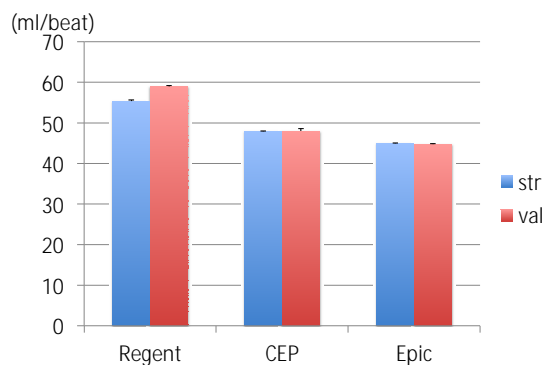
(4) 弁開放時の最大開口面積 各種弁におけるグラフト野種類別での弁葉開口面積/弁口面積を下記のグラフで示す。



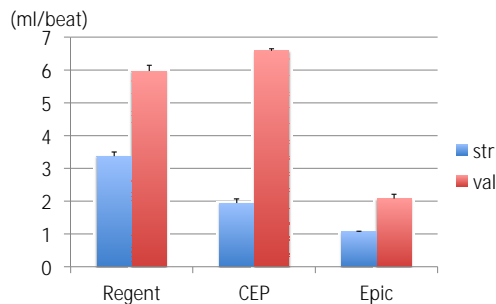
生体弁ではバルサルバ洞があることで、開口部面積を増加させ、弁前後での圧較差を減少させる可能性が示唆された。また、CEP Magna Ease 弁では弁の閉鎖所要時間がストレートグラフトとバルサルバグラフト間でほぼ同時間であった (1) 参照) ことから、バルサルバ形態による弁閉鎖時の渦流形成がよりスムーズな弁閉鎖をもたらし、弁へのストレスを軽減させると考えられた。一方、SJM Regent 弁ではバルサルバ洞での外側への流れが生じ (下記図参照)、ストレートグラフトに比べ、バルサルバグラフトでは弁葉が十分に開かなかったと考えられた。



(5) 1回拍出量および逆流量
一回拍出量を下図に示す。バルサルバ洞があることにより、SJM Regent 弁で一回拍出量が増大した。一方、生体弁である CEP Magna Ease 弁や Epic 弁ではバルサルバ洞に伴う影響は認めなかった。



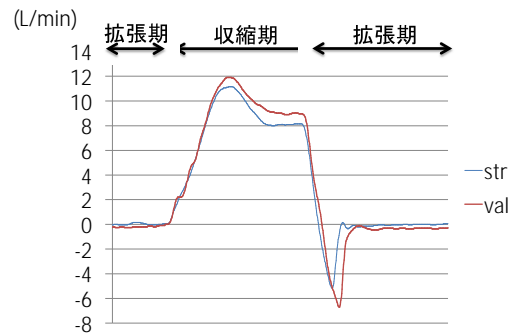
逆流量を下記に示す。バルサルバ洞があることにより、全ての弁で逆流量が増大していた。



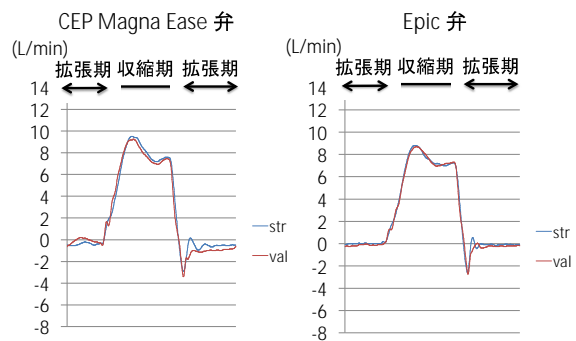
(6) 流量波形

逆流量の増大について、さらに一回拍出あたりの流量波形について評価をした。

まず機械弁である SJM Regent 弁の流量波形を下記に示す。拡張早期に逆流量が多い結果であった。これは(2)の弁閉鎖開始から完全閉鎖までにバルサルバ洞があることで長い時間を要することから、弁の閉鎖までの時間に比例して、逆流量が増大したと考えられた。

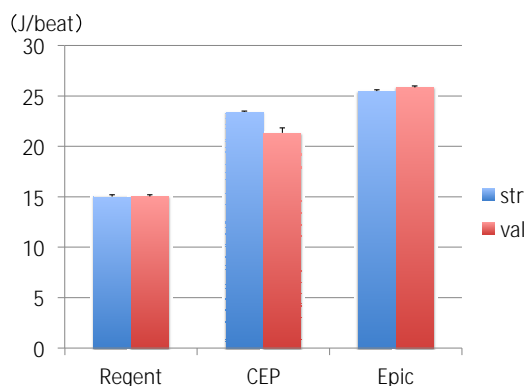


一方、生体弁の流量波形を下記に示す。CEP Magna Ease 弁では拡張早期に最大逆流が生じているが、バルサルバ洞があることで多くなっていた。これは閉鎖挙動の遅延が原因の一つと考えられる。また、それ以降の拡張期においても、バルサルバグラフトでは逆流量が多い結果であった。これは拡張期に弁がわずかに開口している事が原因で、拡張期の弁葉開口面積/弁口面積がストレートグラフト、バルサルバグラフトそれぞれで平均 0.001、0.003 とバルサルバ洞があることで開口面積が多くなっている事が原因と考えられる。一方、Epic 弁ではバルサルバグラフトとストレートグラフト間で流量波形に大きな差は認めなかった。CEP Magna Ease 弁で拡張期逆流が増大した理由としては、低圧系循環において弁尖の厚みがあることで、弁が完全閉鎖しない可能性があることと、弁尖同士の接合面積が CEP Magna Ease 弁で十分でないことが示唆されるため、弁葉の挙動を含めた評価が今後必要であり、その考察に対する検討は現在研究を進行中である。



(7) エネルギー損失量

収縮期におけるエネルギー損失量を下記に示す。バルサルバ洞があることで3弁の中で唯一 CEP Magna Ease 弁でエネルギー損失を低く抑える結果であり、CEP Magna Ease 弁で開放特性がよくなることが示唆された。



(8)今後の研究課題

渦流形成以外にも弁葉の挙動が弁の開放閉鎖やエネルギー損失に影響を及ぼしており、本研究での模擬回路では観察できない側面から見た弁葉の挙動を計測できる新たな模擬回路の製作、実験が低圧系でのバルサルバ洞が人工弁に与える影響について流体力学的な観点からの解明に必要と考える。現在、これらに関しては研究中である。また、今後の臨床応用という観点からは遠隔期における右室流出路圧較差や右心機能は個々に応じてさまざまであるため、心収縮力低下や右室流出路圧格差が増大しているケースでの評価も必要であると考え。そこで、模擬循環回路で得られたエネルギー損失低減の実質的効果について動物実験にて肺高血圧モデルや心収縮力低下モデルを作製し弁の挙動やエネルギー損失などを評価することで、デバイス作製の一助とし今後の臨床に応用したい。

(参考文献)

1) Engineering analysis of the effects of bulging sinuses in a newly designed pediatric pulmonary heart valve on hemodynamic function. Suzuki et al. J Artif Organs. 2012 Mar;15(1):49-56.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔学会発表〕(計 2件)

右室流出路再建におけるバルサルバ洞の意義-ex-vivo 研究-

松尾諭志、坪子侑佑、白石泰之、長岡亮、早津弘幸、河津聡、齊藤武志、安達理、秋山正年、熊谷紀一郎、本吉直孝、川本俊輔、西條芳文、山家智之、齋木佳克

第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会 (2014 年 10 月 2 日)福岡国際会議場・福岡市

低圧系循環での人工弁に対するバルサルバ形状がもたらす意義-ex-vivo 研究-

松尾諭志、坪子侑佑、白石泰之、高原真吾、坂爪公、松村宣寿、細山勝寛、正木直樹、神田桂輔、片平晋太郎、鈴木智之、伊藤校輝、早津幸弘、河津聡、安達理、秋山正年、熊谷紀一郎、川本俊輔、山家智之、齋木佳克

第 52 回日本人工臓器学会大会 (2014 年 10 月 18 日)京王プラザホテル札幌・札幌市〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

崔 禎浩 (SAI, Sadahiro)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：60312576

(2) 研究分担者

齋木 佳克 (SAIKI, Yoshikatsu)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50372298

本吉 直孝 (MOTOYOSHI, Naotaka)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40375093

秋山 正年 (AKIYAMA, Masatoshi)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：80526450

山家 智之 (YAMBE, Tomoyuki)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：70241578

白石 泰之 (SHIRAIISHI, Yasuyuki)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号：00329137