

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26560199

研究課題名(和文) 補助循環時の予後予測のための血流モデリングによる臓器循環応答の徹底解明

研究課題名(英文) Modelling of peripheral perfusion during mechanical circulatory system support

研究代表者

白石 泰之 (Shiraishi, Yasuyuki)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号：00329137

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：2010年の国産補助人工心臓の販売承認以降、重症心不全患者の在宅治療症例は増加を続けている。一方、これらの患者予後は、人工内臓の耐久性だけでなく腎不全を始め末梢臓器への影響にも依っている。これら長期の補助循環治療における末梢循環応答評価を遠隔地から、また患者自身でも取得可能な非接触非侵襲で実現することを目標とし、補助循環下で動画像計測データを用いた非接触非侵襲の主要臓器(皮膚、肝臓、肺、腎)の末梢血流評価を試みた。

研究成果の概要(英文)：There is an increasing number of domiciliary treatment cases of patients with severe heart failure. However, it is anticipated that the deterioration of peripheral organs might be caused by the long-term rotary blood pump support. We focused on the development of a new diagnostic method for the evaluation of peripheral perfusion using a simple non-invasive imaging. By the method designed, the colour level of intensity showed blood flow perfusion which could be validated in goats' experiments with the laser Doppler flow velocimetry. Secondly, we examined the effect of mechanical circulatory assistance ratio on peripheral perfusion by the changes in revolution numbers during the left ventricular support using a centrifugal blood pump that was connected from the apex to the descending aorta. As a result, it was indicated the system designed in the study could be useful for the evaluation of peripheral circulatory condition during mechanical circulatory support.

研究分野：応用生体力学、人工臓器学

キーワード：人工臓器学 末梢循環 モデリング 循環シミュレータ

1. 研究開始当初の背景

2010年の国産補助人工心臓の販売承認以降、重症心不全患者の在宅治療症例は増加を続けている。一方、これらの患者予後は、人工内臓の耐久性だけでなく腎不全を始め末梢臓器への影響にも依っている。長期にわたる人工的循環動態では非生理学的な血液駆出に対するパッシブかつアクティブな受け手としての血管系および末梢臓器の血流血圧応答の受容性に依存することが明らかになりつつある。就労就学復帰が可能となった重症心不全患者の補助人工心臓による補助循環の期間は Destination therapy にも相当する長期にわたり、循環補助システムのモニタおよびハードウェア管理だけでなく、継続した臓器機能の評価が在宅治療後も治療として行われる。

これら長期の補助循環治療における末梢循環応答評価を遠隔地から、また患者自身でも取得可能な非接触非侵襲で実現することを目指し、現在有する補助循環時の血流血圧応答解析による自律神経機能評価と血液循環シミュレーション基盤技術を融合させて末梢循環のモデリング評価システム開発を着想した。

2. 研究の目的

本研究では、補助循環時の末梢循環パラメータを非侵襲非接触で計測解析し、あわせて末梢循環シミュレータを用いて臨床生理学的知見を再現するシステム開発を行い、長期予後を左右する末梢循環機能の評価の医工学的徹底解明に挑戦する。動物実験による各種人工内臓開発技術評価と自律神経系応答の基盤技術を応用し、非侵襲非接触での末梢臓器血流応答から循環パラメータを算出し、臨床現場での経験に基づく治療戦略予測に対して科学的根拠を提示するシステムとして実用化段階のデータを整えるところまで目標に置く。本研究課題では、非侵襲画像計測による末梢循環応答の定量評価システムと、同システムを発展応用した埋め込み型末梢循環モニタリングデバイスの開発を進め、さらに、末梢循環を時変可変弾性・可変粘性モデルからなる数理モデルパラメータとの相関による抽出血脈流データの新しいシステムパラメータ指標の提示評価指標の確立を試みた。

3. 研究の方法

〔非侵襲計測による補助循環時血流補助効果の定量計測システム構築〕

成山羊動物実験において遠心型補助人工心臓の血流補助パラメータをPID制御および駆出流路再設計により可変とし、同パラメータ入力に対する各種臓器(腎・肝・肺・皮膚)の血流応答計測を非侵襲・非接触で行った。

これらの臓器血流応答は、従来の接触型センサを用いた末梢循環評価手法と対応させて検証した。

a) 光源色による末梢循環(腎組織血流)の変化

デジタルハイスピードビデオカメラを用いて、健常成山羊の腎臓表面を非侵襲で観察計測し、デジタルレコーダによる組織血流計および電磁血流計計測による腎動脈血流との比較検証を行った(Fig.1)。光源には白色および緑色LEDを用い、480fpsの動画解析にはRGB分解を各フレームごとROIについて算出し時系列で成分輝度の抽出値を求めた。なお、アドレナリン作動性遮断薬(インデラル)を用い薬物負荷を行い末梢血管抵抗を変化させた状態で持続的にモニタリング比較を行った。



Fig.1 An example of goats' kidney surface image recordings with a high speed VCR

b) 心筋虚血部位の表面画像算出

健常成犬の右室心筋表面に98%濃度のエタノール注を行い、虚血領域を作成し、虚血領域作成前後での表面画像解析を実施し(Fig.2)、虚血領域データの画素成分輝度の抽出値を求めた。



Fig.2 A canine ischemic heart model for the investigation of regions by the non-invasive image analysis by an injection of 98w% ethanol at the basal portion of the right ventricular free wall(top), and its ischemic lesion with the ROI selected (bottom)

c) 脈動性指標の周波数解析

得られた画像データの画素輝度時刻歴変化値を調べるため、レーザードップラー型組織血流計と本研究手法による画素値データの周波数解析を行った。レーザードップラー型組織血流計は開腹健常成山羊の左腎表面に装着し、同期画像データを高速カメラで同時記録し周波数解析による波形脈動成分を比較した。

〔末梢組織画像による数理モデル解析〕

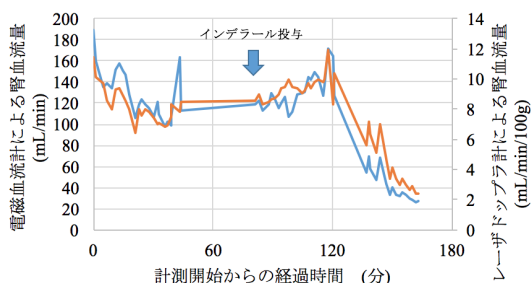
得られた画像解析データから、同時計測された血压波形との末梢循環応答のモデル化を試み、一次線形の動脈血压-末梢循環血流振幅応答モデルの構築と解析方法を考案し、逆解析による遠心型補助人工心臓による末梢循環パラメータ指標の定量評価を検討した。

4. 研究成果

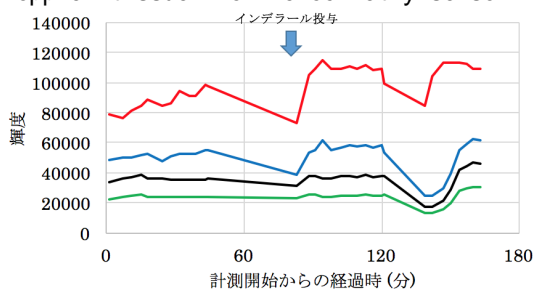
〔非侵襲計測による補助循環時の末梢血流計測〕

a) 薬物負荷時の非接触撮像データ・非透過光による末梢血流波形解析

Fig. 3 は非接触血流解析データと直接計測（電磁血流計およびレーザードップラー型



(i) Changes in flow data during the administration of vasodilator (Inderal) obtained by two different types of conventional flow sensors; an electromagnetic flow meter and a laser Doppler tissue flow velocimetry sensor.



(ii) Changes in colour level intensity of RGB values calculated at the same intervals of the administration

Fig.3 Comparison of flow data obtained by the conventional flow sensors and the sequential level variations calculated from the high speed images.

組織血流計) の中枢側および末梢側の血流変化を同時記録から解析比較したものである。結果として、高速画像解析において、非透過光を用いた場合、ヘモグロビンの吸光特性によって画像データに含まれる RGB 分解値は、領域血流を評価しうることが示された。

b) 虚血部位の画像同定

Fig.2 に示した虚血領域と正常心筋組織表面画像 ROI を比較すると、Fig.4 に示すごとく虚血心筋組織の脈動流が低減することが示唆され、組織血流量との相関が得られることが示唆された。

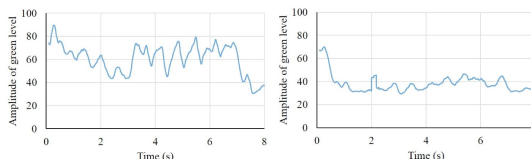


Fig.4 Comparison of the separated RGB values calculated sequential high speed images; left, normal region as a control; right, ischemic lesion modified by a direct injection of ethanol

c) 既存血流計との脈動性指標周波数成分比較

遠心型補助人工心臓 (Evaheart、Sunmedical Research Co. Ltd) による左心-大動脈バイパスを作成し、回転数を変化させて心補助率を変えた条件で、腎血流および腎臓表面の撮像画像データからの末梢血流評価データを比較し、脈動成分振幅を比較した (Fig.5)。大動脈内の血脈波の振幅変動は、人工心臓の回転数増加による心補助率の増大によって減少するが、組織血流計振幅比変動 (横軸) に対する非接触画像解析データ値 (縦軸) は高い相関を示し、臓器末梢の循環において脈動振幅の評価を行うために非接触画像解析が有用であることが示唆された。

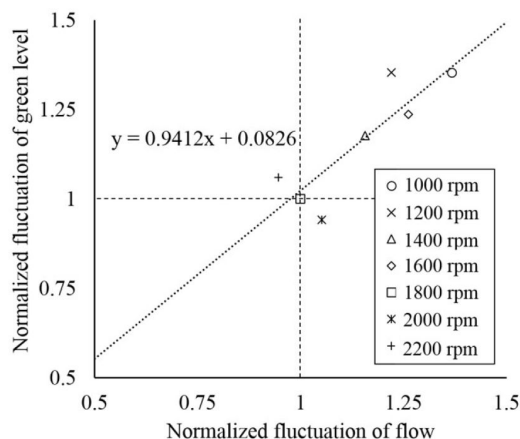


Fig. 5 Relationships between the amplitude obtained from the conventional laser Doppler flow velocimetry values and those calculated by the green level intensity of high speed sequential images.

これらのデータに関して周波数解析を行い、心拍変動成分に対応した振幅変動であることから、非接触画像解析データについても末梢臓器循環の血流応答を定量的に示しうる方法であることが示唆された(Fig. 6)。

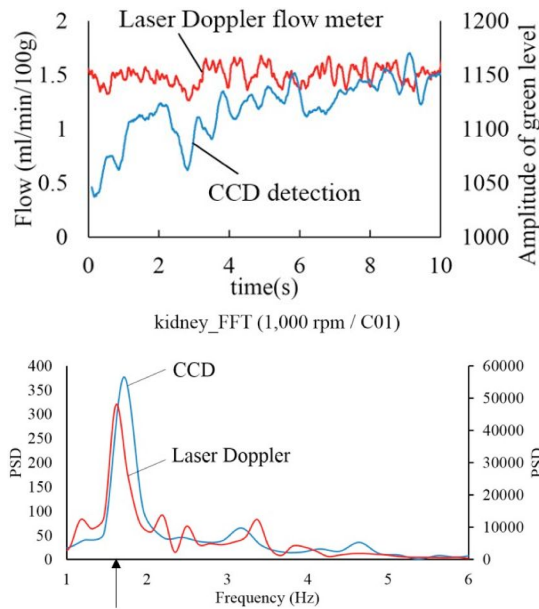


Fig. 6 Comparison of waveforms obtained by the laser Doppler flow meter and the sequential high speed images (top) and these power spectrum densities (bottom); The arrow indicated at the bottom figure shows the heart rate monitored by the electrocardiogram, and each peak calculated from the two types of waveforms indicate similar peak frequencies.

〔末梢組織画像による数理モデル解析〕

得られた連続高速撮像データから算出し腎表面末梢循環脈動データと下行大動脈圧の振動モデルを数理的に表現するため、Fig.7 に示す線型モデルを仮定し、入出力関係をそれぞれ圧-脈動としてパラメータを逆解析して算出した。

遠心型補助人工心臓は、麻酔開胸下で左室心尖部脱血-下行大動脈送血とし、モーター回転数を変化させて心補助率が異なる条件下でのモデルパラメータの応答を比較した。さらに、補助人工心臓駆出カニューラの一部をパーシャルクランプにより狭窄させて人工心臓ポンプ部位の血流損失を増加させ、左心補助バイパスを経由させた血流の脈動成分を減少させた条件下でのモデルパラメータ変化も併せて観察した。

Fig. 8 は、パラメータ計算値の結果をまとめたものであるが、回転数の増大に伴う抵抗値変化(数理モデルにおける弾性抵抗値)が示され、補助循環流量の増大分による末梢脈動性の低下に関する変動成分として評価しうることを示唆された。さらに、ポンプ流出特性をカニューラ抵抗の増大によって変化させた場合には、左室から駆出された血圧が

人工心臓内部での流体損失により影響を受け、回転数の増大に伴って脈動成分値の顕著な低下としてパラメータ値変化となることが示唆された。以上の検討結果から、さらなる対象領域(ROI)の最適化は今後の課題として残されるものの、大動脈圧を反映する脈波データを用いることで、臓器末梢の血行動態をモデル化しうるパラメータ指標として高速撮像データ解析が有効であることが示唆された。

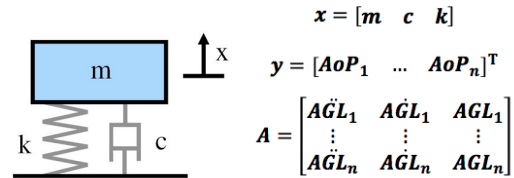


Fig. 7 Simplified numerical model for the quantitative examination of peripheral hemodynamic response during the mechanical left ventricular assistance based on the inverse modelling using the colour intensity levels as flow dynamic parameter and aortic pressure waveforms.

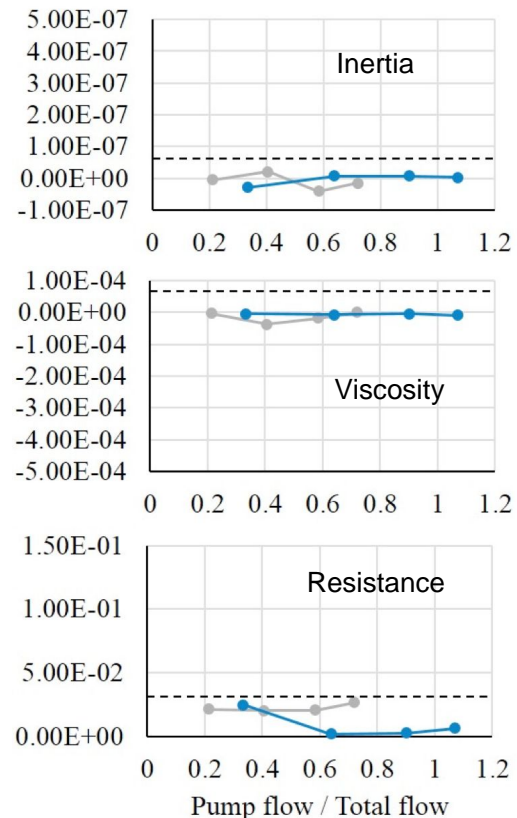


Fig. 8 Changes in parameters of 'm', 'c', 'k', values from top inversely calculated from the pressure and the colour levels. The strong coloured plots indicated the increased energy consumption in the artificial heart, and these values showed decreased levels against the increase of revolution number of the pump.

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)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

(1) Yamada A, Shiraishi Y, Miura H, Hashem HM, Tsuboko Y, Yamagishi M, Yambe T. Development of a thermodynamic control system for the Fontan circulation pulsation device using shape memory alloy fibers. J Artif Organs. 2015 Sep;18(3):199-205. doi: 10.1007/s10047-015-0827-z. Epub 2015 Apr 18. 査読有

(2) Tsuboko Y, Shiraishi Y, Yamada A, Yambe T, Matsuo S, Saiki Y, Yamagishi M. Effect of Valsalva in the pulmonary prosthetic conduit valve on hemodynamic function in a mock circulatory system. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2015 Aug;2015:278-81. doi: 10.1109/EMBC.2015.7318354. 査読有

(3)Shiraishi Y, Sasaki K, Kitano T, Watanabe S, Inoue Y, Tsuboko Y, Yamada A, Miura H, Tanaka A, Katahira S, Saiki Y, Homma D, Yambe T. Mechanical circulatory assistance and a non invasive perfusion measurement. Biomedical Science and Technology 2015, 2015:3-5. 査読無

(4) Hirohashi Y, Tanaka A, Yoshizawa M, Sugita N, Abe M, Kato T, Shiraishi Y, Miura H, Yambe T. Sensorless cardiac phase detection for synchronized control of ventricular assist devices using nonlinear kernel regression model. J Artif Organs. 2016 Jan 13. [Epub ahead of print] 査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

(1)Shiraishi Y, Sano K, Watanabe S, Yambe T. Noninvasive peripheral perfusion validation method for assisted circulation with rotary blood pumps. XLII Congress of the European Society for Artificial Organs, 2015年9月4日, Leuven (ベルギー)

(2)Shiraishi Y, Yambe T. Contraction support for the right ventricle by a shape memory alloy fibered artificial myocardium. 10th Asian Control Conference (invited)., 2015年6月1日, Stella resort (マレーシア)

(3)Shiraishi Y, Sasaki K, Yambe T, Saiki Y. Embedding quality into interaction between animal and mechanical evaluation. ICS2015 (invited), 2015年11月14日, Goldcoast(オーストラリア)

(4)渡辺祥太、白石泰之、三浦英和、井上雄介、山田昭博、坪子侑佑、平恭紀、山家智之. CCD を用いた埋め込み型小型肺循環血流観察デバイス開発のための基礎検討. 2015年11

月20日、第53回日本人工臓器学会大会、東京ドームシティ(東京)

(5)Shiraishi Y, Yambe T, Inoue Y, Sasaki K, Miura H, Tanaka A, Yoshizawa M, Katahira S, Akiyama M, Saiki Y. Non invasive evaluation of the renal blood flow during left ventricular assistance. IUPESM-World Congress. 2015年6月9日, Toronto(カナダ)

(6)白石泰之、佐野恭介、北野智哉、三浦英和、佐々木一益、山家智之. 高速動画解析による補助循環時の末梢循環モデル化の試み;血液密度モデルを用いた基礎検討. 第54回日本生体医工学会大会、2015年5月9日、名古屋国際会議場(名古屋)

〔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〕

ホームページ等

(東北大学・加齢医学研究所・心臓病電子医学分野・非臨床試験推進分野)

<http://mec1.idac.tohoku.ac.jp/>

(東北大学・加齢医学研究所・非臨床試験推進センター)

<http://tops.idac.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

白石 泰之 (SHIRAISHI, YASUYUKI)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号: 00329137

(2)研究分担者

三浦 英和 (MIURA, HIDEKAZU)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号: 50451894

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

(3)連携研究者

佐々木 一益 (SASAKI, KAZUMASU)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号: 80738948

秋山 正年 (AKIYAMA, MASATOSHI)

東北大学・心臓血管外科・講師

研究者番号: 80526450

齋木 佳克 (SAIKI, YOSHIKATSU)

東北大学・心臓血管外科・教授

研究者番号: 50372298