

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25861232

研究課題名(和文) 遠隔期心機能予後を向上させる心臓血管手術を行うための、血流解析システムの構築

研究課題名(英文) Development of Hemodynamic Analysis System for Improvement of Long-term Prognosis of Cardiac Function in Cardiovascular Surgery

研究代表者

板谷 慶一 (Itatani, Keiichi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：70458777

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：血流解析の手法を確立し、臨床への応用を考えて多施設共同研究を行い、研究会「血流会」を立ち上げ、産学連携のためにベンチャー企業 Cardio Flow Design を立ち上げ、英文での教科書 *Advances in Hemodynamics Research* を執筆した。

解析手法としては超音波VFM, 4D flow MRI, 血流解析シミュレーションの三つがあげられる。各々十分な検証実験を経て、方法論を数本にわたって論文化した。臨床的な実用性の検証のために冠動脈疾患、大動脈疾患、心筋疾患、虚血性心疾患、先天性心疾患、成人先天性心疾患での実用例をまとめ報告した。

研究成果の概要(英文)：I have developed several blood flow imaging modalities. My inventions during the research period are echocardiography VFM (vector flow mapping), 4D flow MRI, and computational fluid dynamics (CFD) modeling. Echocardiography VFM was at first, commercialized by Hitachi, and later I have developed in-house code for Vender free software. 4D flow MRI is based on the phase contrast MRI, and I have invented contrast-medium free, wall tracking 4D flow MRI post-processing software and founded a venture company called Cardio Flow Design Inc. CFD flow simulation is based on the computer calculation of fluid dynamics equation, and its applications to the cardiovascular system is technically difficult in the definition of the boundary condition. I have invented physiological flow realizing CFD analysis system and currently it became commercially available system as a contract analysis service.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：血流解析

1. 研究開始当初の背景

開始当初、コンピュータでの流体シミュレーション CFD を用いて先天性心疾患手術の研究を行っていた。当時血流のエネルギー損失を議論していたが、CFD モデルでのエネルギー損失はあくまで計算上の物であり実測ではないことが議論された。このため実測で計測するためにエネルギー損失の計算方法を工夫し、粘性散逸で損失を計算する式を考案、さらにその計算式を適用するために心臓 MRI、心臓超音波での血流可視化の研究を行っており、超音波血流可視化ソフトウェアとして VFM (vector flow mapping) を発明した。

医工連携研究として血流可視化技術を精度検証しながら洗練させていくことを目指しながら、臨床研究者を集めその臨床的な出口を見つけ出すことが要求されていた。また新たなツールを普及させる目的で産学連携へのニーズが高まっていた時期であった。

2. 研究の目的

目的としては血流解析に関する新たな手法を開発し、その精度検証を行い、臨床的な有用性を確立することにあった。産学連携、医工連携を通じて学際的な研究として高め、心臓手術の遠隔予後向上を目指した。

3. 研究の方法

方法としては超音波 VFM, 4D flow MRI, 血流解析シミュレーションの3つの手法についての技術的検証および臨床的有用性の検討がなされた。

超音波 VFM はソフトウェアと in vitro での実験的な検証がなされ、optical stereo-PIV との比較がなされた。精度検証後は VFM で計測された血流エネルギー損失の正常値を求め、国際共同研究を通じて健常者での左室心内血流とエネルギー損失の基準値づくりを行った。また小児例でも基準値を作成した。その臨床的な有用性を示すために、心臓弁膜症手術前評価、心臓弁膜症での術式の違いによる心負荷の差異の検証、心筋症による治療の最適化などが検証された。

4D flow MRI は撮影シーケンスおよび解析方法の確立が必要とされた。非造影拍動追跡型の 4D flow MRI のソフトウェアを完成させるため 3D cine phase contrast と multi-slice SSFP を重ね合わせ、DICOM を並べ替え重ね合わせるソフトウェアを構築した。慢性大動脈解離や拡張型心筋症での有用性を検証した。血流解析シミュレーションでは境界条件問題を医工連携研究によりいかなる循環系にも適用できるよう、循環生理学と数値流体力学との coupling を検討した。大動脈疾患、冠動脈疾患、先天性心疾患、肺動脈疾患の各領域において境界条件の validation および臨床的な評価を行った。

4. 研究成果

超音波 VFM に関しては十分な精度 validation ののちに臨床例での検証が行われた。小児から高齢者に至るまで健常例での心内渦流とエネルギー損失の正常値がわかった。心臓弁膜症では前負荷、後負荷の負荷がすべて一元的にエネルギー損失の数値として表現され、学会発表ののちに英文論文となった。また心臓弁膜症での術式の違いは心内血流のパターンの違いを生むことが示され数本にわかって論文化された。心筋症では収縮期に渦流が残存し、エネルギー損失を生むが適切な治療によってエネルギー損失が軽減することが示され、英文論文になった。小児例ではファロー四徴症術後の肺動脈弁でのエネルギー損失が狭窄後拡張で増大することがわかり英文論文となった。

4D flow MRI ではソフトウェアが完成されベンチャー企業 Cardio Flow Design 社が設立された。数値実験との validation は英文論文となった。心筋症での渦流のパターンが心不全治療によって異なることが示されエネルギー損失の差異がとらえられ英文論文となった。また心臓弁膜症治療でのエネルギー損失と血流の差異が3次的に検証された。これは右心系評価を必要とする成人期先天性心疾患の患者で有効な手法であることが示され、second opinion として成人先天性心疾患の患者を数例受け入れ、検証を行った。

CFD 解析では境界条件がすべての循環系に対して systematic に定めることができるようになり、特許を提出した。また validation 実験は数本にわたって英文論文となった。これは受託解析サービスとして Cardio Flow Design 社と NEC solution innovator 社が事業化した。大動脈疾患では shear stress 関連指標の異常が大動脈解離を予測しうることを発表し、英文論文となった。また手術中の送血パターンの違いも動脈硬化での脳塞栓のリスクの差異を生むことを検証し英文論文となった。先天性心疾患では肺動脈の再建が shear stress の違いが遠隔期の再狭窄のリスクを予測することを示し英文論文となった。冠動脈疾患に関してバイパス手術例を用いて術中計測との比較を行い validation を行うとともに flow competition の予測を行った。また仮想手術シミュレーションは十分なエビデンスのない成人先天性心疾患で力を発揮することが示され、数例の患者の紹介をもとに検証作業を行った。

これらの研究内容をまとめた教科書 Advances in Hemodynamics Research を Nova Science Publisher の要請を受け執筆した。また国内で学際的な研究の萌芽を育成するべく研究会「血流会」を創設した。

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 63 件)

1. Akiyama K, Maeda S, Matsuyama T, Kainuma A, Ishii M, Naito Y, Kinoshita M, Hamaoka S, Kato H, Nakajima Y, Nakamura N, Itatani K, Sawa T. Vector flow mapping analysis of left ventricular energetic performance in healthy adult volunteers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):21 査読有
2. 福田延昭 板谷慶一 木村公一 海老原文 根岸一明 宇野漢成 宮地鑑 倉林正彦 竹中克 駆出率の低下した左室において駆出気における渦の持続時間は延長する: vector flow mapping による解析 *Jpn J Med Ultrasonics* 2016;43:291-301 査読有
3. Matsui K, Takahashi K, Tanaka N, Kobayashi M, Yamada M, Kishiro M, Itatani K, Miyaji K, Shimizu T. Relationship between left ventricular deformation and early diastolic intraventricular pressure difference during rest and exercise. *Juntendo Med J* 2016;62:26 査読有
4. Akiyama K, Itatani K, Kinoshita M, Shimizu M, Hamaoka S, Kato H, Naito Y, Nakajima Y, Numata S, Mizobe T, Yaku H, Sawa T. Mitral valve replacement impairs left ventricular blood flow *J Am Coll Cardiol* 2016;67(13):1701 査読有
5. Kitagawa A, Itatani K, Takanashi M, Honda T, Kimura S, Miyaji K, Ishii M. Four-dimensional magnetic resonance imaging (4D-MRI) flow energy loss: new insight into Fontan circulation in adult patients *J Am Coll Cardiol* 2016;67(13):934 2016 査読有
6. Akiyama K, Itatani K, Naito Y, Kinoshita M, Shimizu M, Hamaoka S, Yasumoto H, Kato H, Nakajima Y, Numata S, Yaku H, Sawa T. Vector flow mapping and impaired left ventricular flow by Alfieri stitch. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016 doi: 10.1053 査読有
7. Nabeta T, Kakizaki R, Itatani K, Ako J. Four-Dimensional Blood Flow Analysis in Patients with Dilated Cardiomyopathy: A Cardiac Magnetic Resonance Flow Study *Journal of Cardiac Failure, J Cardiac Fail* 2016; 22(9): S177 査読有
8. Honda T, Itatani K, Takanashi M, Kitagawa A, Ando H, Kimura S, Nakahata Y, Oka N, Miyaji K, Ishii M. Contributions of Respiration and Heartbeat to the Pulmonary Blood Flow in the Fontan Circulation. *Ann Thorac Surg* 2016;102(5):1596-1606 査読有
9. Yamazaki S, Doi K, Numata S, Itatani K, Kawajiri H, Morimoto K, Manabe K, Ikemoto K, Yaku H. Ventricular volume and myocardial viability, evaluated using cardiac magnetic resonance imaging, affect long-term results after surgical ventricular reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(4):704-712 査読有
10. Goto S, Nakamura M, Itatani K, Miyazaki S, Oka N, Honda T, Kitamura T, Horai T, Ishii M, Miyaji K. Synchronization of the Flow and Pressure Waves Obtained With Non-Simultaneous Multipoint Measurements. *Int Heart J* 2016;57(4):449-55 査読有
11. Kakizaki R, Nabeta T, Ishii S, Koitabashi T, Itatani K, Inomata T, Ako J. Cardiac resynchronization therapy reduces left ventricular energy loss. *Int J Cardiol* 2016;221:546-8. 査読有
12. Numata S, Itatani K, Yamazaki S, Doi K, Kanda K, Yaku H. Blood flow analysis of arch using computational fluid dynamics. *Euro J Cardiothorac Surg* 2016;49(6):1578-85 査読有
13. Oka N, Inoue T, Shibata M, Yoshii T, Nakamura Y, Araki H, Matsunaga Y, Tamura T, Itatani K, Horai T, Kitamura T, Torii S, Miyaji K. Norwood procedure performed on a patient with trisomy 13. *Int Heart J* 2016;57(1):121-2. 査読有
14. Shiota J, Ohura N, Higashikawa S, Yamato T, Kasahara H, Itatani K, Tagawa H. Presepsin as a predictor of critical colonization in CLI hemodialysis patients. *Wound Repair Regen* 2016;24(1):121-2 査読有
15. Koyama S, Kitamura T, Itatani K, Yamamoto T, Miyazaki S, Oka N, Nakashima K, Horai T, Ono M, Miyaji K. Impact of top end anastomosis design on patency and flow stability in coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels* 2016;31(5):643-8 査読有
16. Shibata M, Itatani K, Oka N, Yoshii T, Nakamura Y, Kitamura T, Horai T, Miyaji K. Optimal Graft Size of Modified Blalock-Taussig Shunt for Biventricular Circulation in Neonates and Small Infants. *Int Heart J* 2015;56(5):533-6. 査読有
17. Stugaard M, Koriyama H, Katsuki K, Masuda K, Asanuma T, Takeda Y, Sakata Y, Itatani K, Nakatani S. Energy loss in the left ventricle obtained by vector flow mapping as a new quantitative measure of severity of aortic regurgitation: a combined experimental and clinical study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(7):723-30 査読有
18. Kitamura T, Torii S, Oka N, Horai T, Itatani K, Yoshii T, Nakamura Y, Shibata M, Tamura T, Araki H, Matsunaga Y, Sato H, Miyaji K. Impact of the entry site on late outcome in acute Stanford type B aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48(5):655-61 査読有
19. Hayashi T, Itatani K, Inuzuka R, Shimizu N, Shindo T, Hirata Y, Miyaji K. Dissipative energy loss within the left ventricle detected

- by vector flow mapping in children: Normal values and effects of age and heart rate. *J Cardio*. 2015;66(5):403-10. 査読有
20. Kitamura T, Torii S, Oka N, Horai T, Itatani K, Yoshii T, Nakamura Y, Shibata M, Tamura T, Araki H, Matsunaga Y, Miyaji K. Seventeen-month-long paracorporeal biventricular mechanical support as a bridge to transplantation for severe dilated cardiomyopathy. *J Artif Organs* 2015;18(1):92-4. 査読有
 21. Nabeta T, Itatani K, Miyaji K, Ako J. Vortex flow energy loss reflects therapeutic effect in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;36(11):637. 査読有
 22. Oka N, Miyaji K, Kitamura T, Itatani K, Yoshii T, Inoue N, Fukunishi T, Shibata K, Torii S. Increased systemic cardiac output improves arterial oxygen saturation in bidirectional cavopulmonary shunt. *Heart Vessels* 2015;30(1):56-60. 査読有
 23. Irisawa Y, Itatani K, Kitamura T, Hanayama N, Oka N, Tomoyasu T, Inoue N, Hayashi H, Inoue T, Miyaji K. Aortic Regurgitation due to fibrous strand rupture in the fenestrated left coronary cusp of the tricuspid aortic valve. *Int Heart J* 2014;55(6):550-1. 査読有
 24. Fukuda N, Itatani K, Kimura K, Ebihara A, Negishi K, Uno K, Miyaji K, Kurabayashi M, Takenaka K. An inefficient vortex remains during the ejection period in the left ventricle with a low ejection fraction –a study by vector flow mapping- *J Med Ultrasonic* 2014;41(3):301-10 査読有
 25. Nakashima K, Itatani K, Oka N, Kitamura T, Horai T, Hari Y, Miyaji K. Pulmonary annulus growth after the modified Blalock-Taussig shunt in tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 2014;98(3):934-40 査読有
 26. Irisawa Y, Kitamura T, Itatani K, Inoue T, Hayashi H, Sakaki K, Shibata M, Tomoyasu T, Oka N, Hanayama N, Torii S, Miyaji K. Outcomes of the Surgical Treatment of Infectious Endocarditis in a Single Institute for 13-years. *Kyobu Geka*. 2014;67(5):367-70. 査読有
 27. Koyama S, Itatani K, Yamamoto T, Miyazaki S, Kitamura T, Taketani T, Ono M, Miyaji K. Optimal bypass graft design for left anterior descending and diagonal territory in multivessel coronary disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19(3):406-13 査読有
 28. Oka N, Yoshii T, Shibata M, Hayashi H, Kitamura T, Horai T, Itatani K, Miyaji K. A case of thrombosis of intra-atrial extracardiac conduit and left pulmonary artery due to infective endocarditis after modified Fontan operation. *Int Heart J* 2014;55(4):377-8. 査読有
 29. Irisawa Y, Kitamura T, Taketani T, Hanayama N, Oka N, Tomoyasu T, Itatani K, Shibata M, Hayashi H, Inoue T, Miyaji K. Aortic arch rerouting and OPCAB in a patient with situs inversus totalis. *Int Heart J* 2014;55(3):278-9. 査読有
 30. Keiichi Itatani When the Blood Flow Becomes Bright. Intra-ventricular Flow Patterns: From Normality to Pathology. *Eur Heart J* 2014;35(12):747-52 査読有
 31. Kohira S, Oka N, Inoue N, Itatani K, Kitamura T, Horai T, Oshima H, Tojo K, Yoshitake S, Miyaji K. Effect of additional preoperative administration of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat on perioperative inflammatory response after pediatric heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2014;38(12):1018-23 査読有
 32. Nakashima K, Oka N, Hayashi H, Shibata M, Kitamura T, Itatani K, Miyaji K. A case report of persistent fifth aortic arch presenting with severe left ventricular dysfunction. *Int Heart J* 2014;55(1):87-8. 査読有
 33. Kitamura T, Torii S, Oka N, Horai T, Nakashima K, Itatani K, Koyama S, Hari Y, Araki H, Miyaji K. Key success factors for thoracic endovascular aortic repair for non-acute stanford type B aortic dissection *Eur J Cardio Thorac Surg* 2014;46(3):432-7 査読有
 34. Honda T, Itatani K, Miyaji K, Ishii M. Assessment of the vortex flow in the post-stenotic dilatation above the pulmonary valve stenosis in an infant using echocardiography vector flow mapping. *Eur Heart J* 2014;35(5):306 査読有
 35. Inoue T, Kitamura T, Torii S, Hanayama N, Oka N, Itatani K, Tomoyasu T, Irisawa Y, Shibata M, Hayashi H, Ono M, Miyaji K. Five-week use of a monopivot centrifugal blood pump as a right ventricular assist device in severe dilated cardiomyopathy. *J Artif Organs* 2014;17(1):87-8 査読有
 36. Honda T, Itatani K, Takanashi M, Mineo E, Kitagawa A, Ando H, Kimura S, Nakahata Y, Oka N, Miyaji K, Ishii M. Quantitative evaluation of hemodynamics in the Fontan circulation: A cross-sectional study measuring energy loss in vivo. *Pediatr Cardiol* 2014;35(2):361-7 査読有
 37. Kohira S, Oka N, Inoue N, Itatani K, Hanayama N, Kitamura T, Fujii M, Takeda A, Oshima H, Tojo K, Yoshitake S, Miyaji K. Effect of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat on perioperative inflammatory response after pediatric heart surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective

- randomized study. Artif Organs 2013;37(12):1027-33. 査読有
38. Inoue N, Oka N, Kitamura T, Shibata K, Itatani K, Tomoyasu T, Miyaji K. Neutrophil elastase inhibitor sivelestat attenuates perioperative inflammatory response in pediatric heart surgery with cardiopulmonary bypass. Int Heart J 2013;54(3):149-53. 査読有
39. Tomoyasu T, Oka N, Miyamoto T, Kitamura T, Itatani K, Inoue N, Ishii M, Miyaji K. Surgical strategy for severe aortic hypoplasia and aortic stenosis with ventricular septal defect and normal left ventricle. Pediatr Cardiol 2013;34(5):1107-11 査読有
40. Kumano S, Itatani K, Shiota J, Gojo S, Izumi N, Kasahara H, Homma Y, Tagawa H. Strategies for the creation and maintenance of reconstructed arteriovenous fistulas using the forearm basilic vein. Ther Apher Dial 2013;17(5):504-9 査読有
41. Koyama S, Itatani K, Kyo S, Aoyama R, Tubokou Y, Fujimoto H, Harada K.: Aortic valve replacement and concomitant coronary artery bypass grafting in a patient with infective endocarditis and anomalous origin of the right coronary artery from the opposite sinus of valsalva Ann Thorac Cardiovasc Surg 2013;19(5):386-9 査読有
42. Itatani K, Okada T, Uejima T, Tanaka T, Ono M, Miyaji K, Takenaka K. Intraventricular flow velocity vector visualization based on the continuity equation and measurements of vorticity and wall shear stress. Jpn J Appl Phys 2013;52:07HF16 査読有
43. 板谷慶一【心臓画像診断の最前線】心エコー図とCT/MRI 非侵襲的心臓画像診断による血流解析の最前線 映像情報 Medical 2016;48(6):1346-54 査読無
44. 宮崎翔平 板谷慶一 宮地鑑 心エコー図で血流を診る：Vector Flow Mapping のメカニズム 循環器内科 2015;77(3):192-9 査読無
45. 柿崎良太 本田崇 宮崎翔平 板谷慶一 右心機能を考えるうえで知っておくべき基本とは? 特集 右心機能の重要性を考える Heart View 2015;19(3):36-43 査読無
46. 秋山 浩一, 板谷 慶一【研修医の素朴な疑問に答えます 生理メカニズム】献血しても血圧が下がらないわけ. LiSA 2014;21(10):968-970. 査読無
47. 板谷慶一 過流評価は何を見せてくれるのか 心不全診療における心エコーの役割 未来への提言 心エコー 2014;15(10):990-999. 査読無
48. 小山紗千 板谷慶一 グラフトデザインと冠動脈 呼吸と循環 2014;(62)1040-7 査読無
49. 岡田孝 板谷慶一 宮地鑑 血流の速度ベ

- クトル表示 Vector Flow Mapping (VFM) US Today 2014 テクニカルインフォメーション INNERVISION 2014;29(3):70 査読無
50. 板谷慶一 宮崎翔平 小山紗千 中島光貴 宝来哲也 岡徳彦 北村律 本田崇 鍋田健 佐藤孝典 石井正浩 阿古潤也 宮地鑑 血流可視化技術が切り開く循環器画像診断の新たな領域：心臓超音波 VFM (Vector Flow Mapping) の現状と展望 Medix 2014(60):17-21 査読無
51. 宮崎翔平, 板谷慶一, 宮地鑑 【技術講座：血流を診る】コンピューターシミュレーション 検査と技術 2014;42(2):108-14 査読無
52. 宮崎翔平, 板谷慶一, 宮地鑑 【技術講座：血流を診る】MRI 血流解析方法の基本 検査と技術 2013;41:1218-23 査読無
53. 板谷慶一, 宮地鑑 【技術講座：血流を診る】超音波 VFM (Vector Flow Mapping) 検査と技術 2013;41:1126-32 査読無
54. Itatani K, Miyaji K, Miyazaki S, Honda T, Oka N, Kitamura T, Torii S, Ishii M, Umezumi M. Mechanisms of the single ventricular physiology. Proceedings of IEEE EMBC 2013 査読無
- その他 in press 9 本 掲載確定

〔学会発表〕(計 100 件以上)

〔図書〕(計 1 件)

Keiichi Itatani (Sole Editor)
Advances in Hemodynamics Research
Nova Science Publisher 総頁数 302 頁
2015 年

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：血流解析システム、解析依頼受付システムシステム、血流解析方法及びプログラム
発明者：板谷慶一 山本匡 中嶋進 西野輝泰 古澤豊樹 宮崎翔平 後藤真治 松井周一
権利者：NEC solution innovator, Cardio Flow Design Inc.
種類：特許
番号：
出願年月日：2016 年 10 月頃
国内外の別：国内

○取得状況(計 4 件)

名称：超音波診断装置
発明者：板谷慶一 宮路鑑 西山知秀 坂下肇 関佳徳
権利者：日立アロカメディカル
種類：特許
番号：2016-010425

取得年月日：2016年1月21日
国内外の別： 国外

名称：超音波診断装置
発明者：板谷慶一 宮路鑑 西山知秀 坂下
肇 関佳徳
権利者：日立アロカメディカル
種類：特許
番号：2015-208522
取得年月日：2015年11月24日
国内外の別： 国外

名称：超音波診断装置
発明者：板谷慶一 宮路鑑 西山知秀 坂下
肇 関佳徳
権利者：日立アロカメディカル
種類：特許
番号：2015-188736
取得年月日：2015年11月2日
国内外の別： 国外

名称：磁気共鳴イメージング装置、画像処理
装置、画像診断装置、画像解析装置、画像作
成方法およびプログラム
発明者：板谷慶一 宮路鑑 西山知秀 坂下
肇 関佳徳
権利者：日立メディコ
種類：特許
番号：2014/185521
取得年月日：2017年2月23日
国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等
研究会血流会 <http://ketsuryukai.com/>
Cardio Flow Design <http://cfid.life/>

6. 研究組織

(1)研究代表者
板谷 慶一 (Keiichi Itatani)
京都府立医科大学・医学研究科・講師
研究者番号：70458777