

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：51101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10116

研究課題名(和文)先天性心疾患の出生前診断を革新する計算生体力学による胎児・新生児循環予測の新開拓

研究課題名(英文) Development of blood flow simulator of fetal-neonatal circulation for innovative antenatal diagnosis of congenital heart diseases by computational bio-mechanics

研究代表者

森 大祐 (MORI, Daisuke)

八戸工業高等専門学校・その他部局等・准教授

研究者番号：50451539

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、胎児心エコー検査による先天性心疾患の出生前診断の高精度化とその周産期医療への有効性向上のために、これまでに前例のない胎児・新生児の心大血管における血流をターゲットとしたコンピュータシミュレーションによる解析を展開した。正常ならびに各種心疾患を再現する計算モデルを構築し、極めてアプローチしにくい環境にある胎児循環、および、出生後にダイナミックに変化する新生児循環における血流動態の詳細な理解・予測を試みた。さらに、構築した計算モデル・シミュレーション技術を統合し臨床医療現場への将来応用を志向したシミュレータのプロトタイプを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は先天性心疾患の救命率向上や予後改善に貢献し、開発シミュレータは胎児心エコー検査の訓練システムとしての応用可能性もあり、スクリーニング実技向上の効果も見込まれる。また、先天性心疾患に対する薬効評価への応用も期待され、より質の高い周産期医療への貢献が期待される。画像診断技術の発展が血流動態の詳細観察を可能としたが、研究目的の検査は、胎児・母体の身体的・精神的負担の考慮から困難である。また、計算生体力学の対象は広範に及んでいるが、胎児・新生児循環に対しては未成熟である。本研究の成果は、これらの胎児・新生児医学および計算生体力学の両分野における課題を解決する期待がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, computational simulation was developed for cardiovascular blood flow in fetal-neonatal circulation to improve the precision of antenatal diagnosis for congenital heart diseases via fetal echocardiography and its efficacy for perinatal care. Computational models for normal and some cardiovascular diseases were constructed to understand detail hemodynamics in fetal circulation that is difficult to approach and neonatal circulation that dramatically changes after birth. Moreover, a prototype of simulator was built by integrating constructed computational models and simulation technique, which aims at future application to clinical environment.

研究分野：計算生体力学

キーワード：先天性心疾患 出生前診断 血行力学 計算生体力学 胎児循環予測 新生児循環予測

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患は先天性疾患の中で最も頻度が高く、乳児死亡の原因疾患の第1位である。近年、胎児心エコー検査による先天性心疾患の出生前診断が、重症先天性心疾患の救命率向上や予後改善を実現することが期待され、染色体検査や遺伝子検査と並ぶ診断方法の一つとして重要性が高まっている。国内では、2006年に関連学会により胎児心エコー検査ガイドラインが作成され、2010年には胎児心臓超音波検査が保険収載となるなど、胎児心エコー検査による出生前診断に対する期待は医療現場のみならず社会的にも高まっている。

その中で、診断の高精度化と有効性向上は将来の周産期医療の重要な課題である。先天性心疾患は頻度、緊急度、重症度が他の器官の先天異常に比べて高いにも関わらず、最も胎児診断が困難な先天異常とされる。また、疾患別の胎児診断率では、四腔断面(心臓の両心室・心房)の異常の診断率は比較的高いが、流出路(心臓の出口である肺動脈と大動脈)の異常の診断率は極めて低い傾向にあり、新たな診断手法の開発などによる診断の高精度化が強く望まれる。一方、出生前診断が有効であるのは、出生前に疾患とその状態を把握することにより、分娩直後からの治療を事前に計画・準備できるからであるが、より高信頼度で効果的な治療計画・技術・機器を開発することができれば将来の出生前診断の有効性向上につながる。

診断の高精度化と有効性向上の実現には、出生前の胎内という極めてアプローチしにくい環境にある胎児循環における血液流動現象のより詳細で定量的な流体力学的理解、ならびに、誕生を契機にダイナミックに変化する出生後の新生児循環における血液流動現象の予測が必須である。心疾患の存在が胎児の血流動態や胎児心エコー画像に及ぼす影響などが明らかになれば、新たな診断手法の開発につながり、診断されにくい傾向にある疾患の診断率向上に大きく貢献するに違いない。新生児循環における血液流動現象の事前予測が可能となれば、出生前診断の所見のみに基づいて経験的・対症療法的に行われてきた従来の治療計画・技術を再検討する機会を与え、出生後予測をも含めたより根拠に基づいた確証性のある革新的な治療手段の開発を促進し、診断の有効性が飛躍的に高まる期待がある。

2. 研究の目的

本研究では、胎児心エコー検査による先天性心疾患の出生前診断の高精度化とその周産期医療への有効性向上のために、これまでに前例のない胎児・新生児の心大血管における血流をターゲットとしたコンピュータシミュレーションによる解析を展開した。正常ならびに各種心疾患を再現する計算モデルを構築し、極めてアプローチしにくい環境にある胎児循環、および、出生後にダイナミックに変化する新生児循環における血流動態の詳細な理解・予測を試みた。これにより、心疾患の存在が血流動態や胎児心エコー検査画像に及ぼす影響を解明し、先天性心疾患の出生前診断の高精度化と有効性向上を実現する新たな診断手法・治療技術などの可能性を検討した。さらに、構築した計算モデル・シミュレーション技術を統合し臨床医療現場への将来応用を志向したシミュレータのプロトタイプを開発することを目的とした。

3. 研究の方法

まず、正常新生児、正常胎児、各種心疾患の順に段階的に心大血管モデルの構築と血流解析を進めた。次に、出生後の循環切替に伴う卵円孔・動脈管閉塞などによるダイナミックな新生児の血流動態変化を胎児モデルから予測する解析手法の確立を試みた。正常および疾患における生理学的・病態生理学的流動現象を把握・比較することによって、心疾患の存在が血流動態や胎児心エコー検査画像に及ぼす影響などを解明し、先天性心疾患の出生前診断の高精度化と有効性向上を実現する新たな診断手法・治療技術などの可能性を検討した。最終段階として、以上の成果を統合し臨床応用を志向した胎児・新生児循環シミュレータのプロトタイプを構築した。

4. 研究成果

(1) 正常新生児心大血管モデル構築・血流解析・生理学的流動現象の把握

正常新生児をターゲットとして卵円孔・動脈管閉塞後の心大血管モデルを構築した。これには、過去に構築済みの成人大動脈モデルを活用し、それを新生児の平均的寸法に修正し構築した。構築した新生児大血管モデルを用いて血流を解析し、出生後の生理学的流動現象を把握した。一例として、図1に構築モデルとそれを用いた血流解析によって得られた血流の様子と壁面せん断応力分布の可視化を示す。

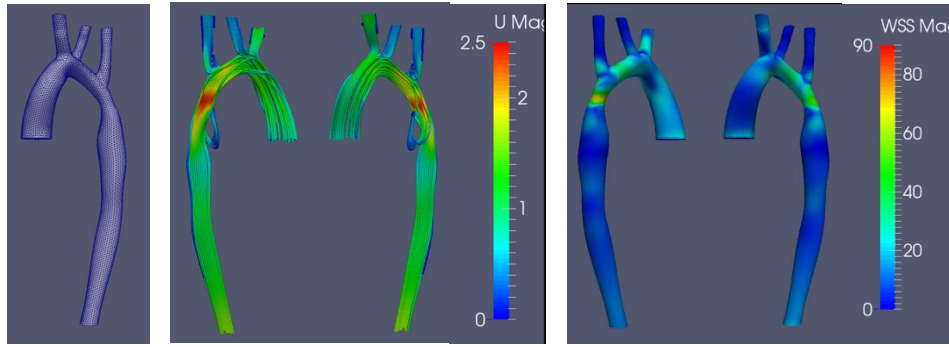


図1 正常新生児大血管モデルの一例
(左：計算モデル、中央：解析結果の流線表示、右：壁せん断応力分布)

(2) 各種心疾患モデル構築・血流解析・病態生理学的流動現象の把握

前述(1)の正常新生児モデルをベースとして、各種心疾患モデルを構築した。各種心疾患を解剖学的疾患と機能的疾患とに大別しモデル化に取り組んだ。解剖学的疾患に分類する疾患は、流出路奇形(大血管転位、大動脈狭窄、総動脈幹)で、それらの形状的特徴をモデル化した。機能的疾患に分類する疾患としては、期外収縮・頻脈・徐脈などの不整脈、および、三尖弁閉鎖・僧帽弁狭窄・大動脈弁狭窄などの弁部に由来する疾患を考え、前者は四腔の収縮・拡張周期などを変化させて再現し、後者は弁の開閉様式を工夫し、それらのモデル化を検討した。それぞれのモデルについて血流を解析し、前述(1)で把握した生理学的流動現象との比較から、各種疾患における病態生理学的流動現象の特異性と胎児心エコー検査画像に及ぼす影響を調査し出生前診断の精度向上について考察した。図2に大動脈縮窄症モデルとそれに対する解析条件の例を示す。図3にその解析結果として、その内部流れの様子と振動せん断指数(oscillatory shear index: OSI)の分布を示す。

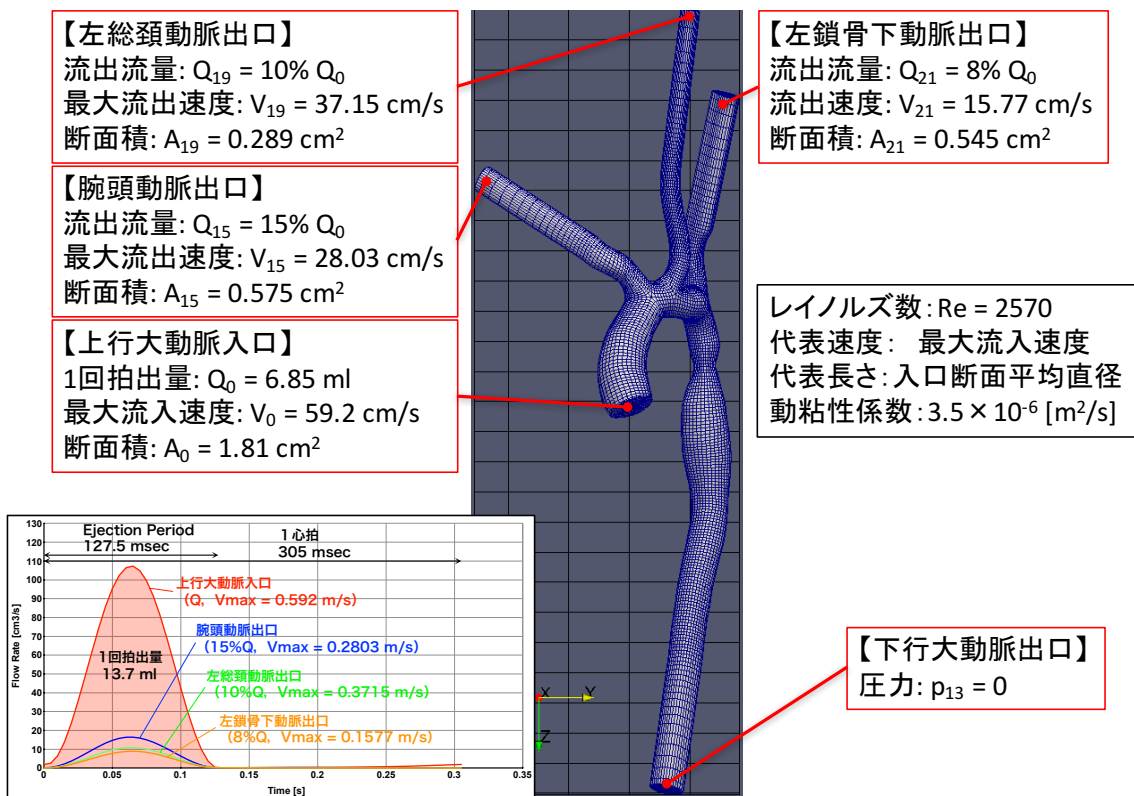
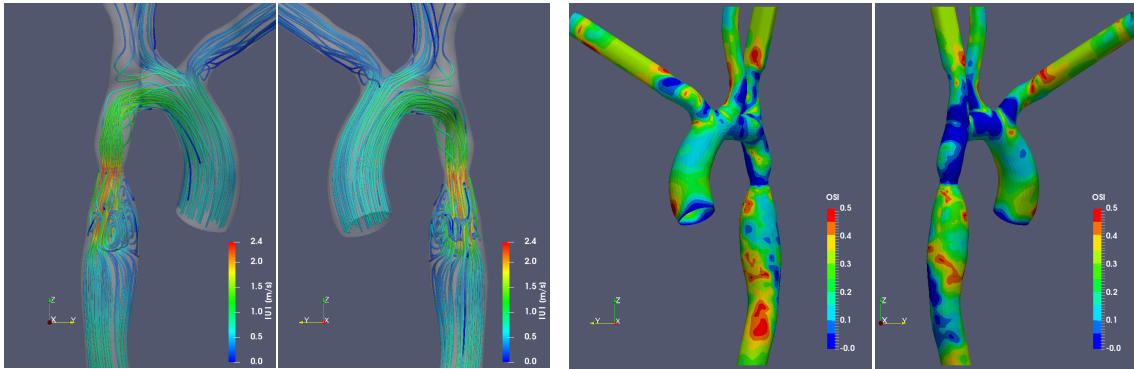


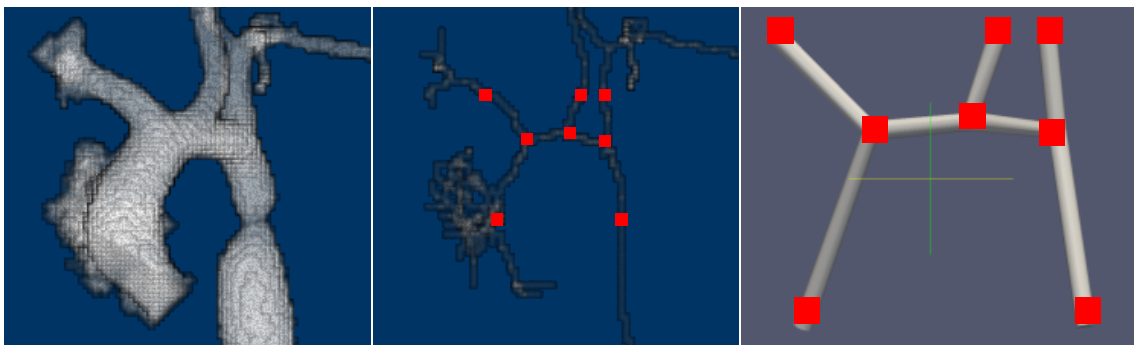
図2 大動脈縮窄症モデルと解析条件の例



(a) 流線分布 (b) OSI 分布
 図3 大動脈縮窄症モデルにおける解析結果の例

(3) 臨床応用を志向したシミュレータのプロトタイプ構築

項目(1)と(2)の成果を統合し将来的な臨床応用を志向したシミュレータのプロトタイプシステムを構築した。まず、本研究で構築した計算モデルを部位毎にテンプレート化して整理した。部位毎のテンプレート群からモデルを選択し、それらの組み合わせにより基本モデルを構築できるものとした。機能的疾患(不整脈や弁に由来する疾患)を境界条件として扱い設定可能なものとした。また、臨床医用画像の3次元ボリュームレンダリング機能を持たせ、ボリュームレンダリング像と基本モデルとを同時描出し、イメージベースト個別患者モデルを構築できるようにした(図4)。研究期間内に達成することができなかったが、解析結果の血流場の可視化のみならず、心エコー検査画像(カラードプラ、パルスドプラなど)を再現し可視化する機能も今後追加する。これらの機能を備えるシミュレータを完成し、将来的に継続して発展・応用でき、臨床現場に貢献できるシミュレータの基盤構築を目指す。



(a) 血流部の画素群データ (b) 血流部中心軸データ (c) トポロジーベーストモデル
 図4 イメージベーストモデルの構築

(4) 今後の展望

当初計画していたが達成できなかった項目として、「正常胎児心大血管モデル構築・血流解析・生理学的流動現象の把握」、「誕生に伴うダイナミックな循環切替による血流動態変化を予測する解析手法の確立」、「各種心疾患モデルにおける誕生による血流動態変化予測解析」が挙げられる。しかしながら、臨床応用を志向したシミュレータのプロトタイプ構築はある程度の完成を見たことから、これを応用しそれらの未達成部分について今後補完できると考える。

本研究の成果は先天性心疾患の救命率向上・予後改善に貢献することはもちろん、開発シミュレータは胎児心エコー検査の訓練システムとしても機能し、医療従事者のスクリーニング実技向上の効果も見込まれる。さらに、胎児不整脈治療などに用いられる薬剤の薬効評価への応用も期待される。これにより、より少ない医療費でより良いQOLを実現するより質の高い周産期医療への貢献が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 森 大祐, アロノヴィエズ ジェレミ, ヴェルブケン アヌ・ソフィ	4. 巻 52
2. 論文標題 血管三次元実形状モデル構築におけるトポロジーベーストモデルを介したイメージベーストモデリング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 八戸工業高等専門学校紀要	6. 最初と最後の頁 45-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24704/hnctech.52.0_45	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 菅原 智哉、森 大祐
2. 発表標題 新生児における大動脈縮窄症に対する手術適用指標の流体力学的評価について
3. 学会等名 計測自動制御学会東北支部 第316回研究集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村 佑, 森 大祐
2. 発表標題 川崎病によって幼児期に形成された冠動脈瘤残存が成人期の血行に及ぼす影響について
3. 学会等名 日本機械学会東北学生会第48回卒業研究発表講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳴海 慶一郎, 森 大祐
2. 発表標題 心形状の扁平率が冠状動脈分岐部の流れに及ぼす影響
3. 学会等名 岩手大学理工学部・八戸工業高等専門学校・一関工業高等専門学校及び弘前大学 理工学研究科による第5回4校学術交流会
4. 発表年 2016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
--	---------------------------	-----------------------	----