

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19700390  
 研究課題名（和文） 大動脈弁の流体力学的・構造力学的機能の評価方法の開発とその応用  
 研究課題名（英文） Development of an evaluation methods for the fluid dynamic and the structural dynamic characteristics of human aortic valve and its practical applications  
 研究代表者  
 田地川 勉（TAJIKAWA TSUTOMU）  
 関西大学・システム理工学部・専任講師  
 研究者番号：80351500

## 研究成果の概要：

大動脈弁周辺が拡張する大動脈基部拡張症の治療法には、血管と弁を同時に置換する方法と、弁を温存し血管のみを置換する方法があるが、いずれも、置換された人工血管には健常者が有するバルサルバ洞は無い。本研究では、このことが術後の弁に与える影響に着目し、モデル実験と数値解析によって形態変化の影響を比較した。形態モデルは解剖学データを基にして作成し、CAM/CAE を活用し解析・作製した。その結果、弁や血管壁に作用する応力を定量的に評価することが可能となり、自家組織から構成される代替弁（バイオバルブ）等の人工弁の最適設計に応用することが可能となった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,600,000	0	2,600,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	210,000	3,510,000

## 研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学, 医用生体工学・生体材料学

キーワード：バイオメカニクス, 生体機能モデリング

## 1. 研究開始当初の背景

血管病変のひとつである動脈瘤や動脈解離は、様々な病因により血管強度が低下し、動脈瘤は血管が局部的に拡張した状態、解離は血管内膜と中膜が剥がれその間隙に血液が流れ込んだ状態である。特に心臓直後の大動脈の解離や瘤の破裂は死亡率が高く、非常に重篤な疾患である。

このような上行大動脈瘤、特に心臓と大動

脈の付け根である大動脈基部が拡大する大動脈弁輪拡張症ならびに、解離性大動脈瘤に血流が大動脈から左心室へ大きく逆流する大動脈弁閉鎖不全症を併発した症例では、その治療法として、コンポジットグラフトと呼ばれる人工血管と人工弁を使った様々な大動脈基部置換術が広く行われている。

一般的には、人工弁として機械弁が用いられるが、この場合、一種の障害物を流路内に

置く構造となり、流動抵抗が大きく弁開口面積が少なくなるため、弁上下流で高い圧力勾配が生じることが知られている。さらに血液中に人工物を曝すことになるため、その周囲に血栓が付着しやすくなることから、ワーファリン内服等による厳格な血液の抗凝固治療が必要となり、患者自身の QOL を大きく下げているのが現状である。一方、ウシ心臓の膜やブタの大動脈弁などの生体由来の人工弁（生体弁）は、ヒトの大動脈弁と同じ三葉弁構造であるため、生理的に近い中心流が得られ、その他の流体力学的性能も機械弁に比べて優れているが、感染に弱く、細菌が人工弁に集まり、弁葉の石灰化などによって弁葉自体が破損することもあり、また耐久性に問題があるため、長期の使用にはまだまだ問題点が多いのが現状である。

このため、近年再生医工学技術を用いた大動脈弁の作製・再生が積極的に行われており、例えばブタの大動脈弁を摘出し、脱細胞化処理を行ったものを細胞の足場（スキャフォールド）として利用する方法(2)等や作製したい弁形状に対応した鋳型を生体に埋め込み、生体の異物に対する防御作用を利用した生体内組織形成技術を用いた方法(3)など、様々な手法による弁の再生・作製が行われている。それにもかかわらず、3枚の弁葉を持つ大動脈弁の最適形状は分かっておらず、生体の形状を可能な限り模倣するだけであり、弁の幾何学的形状や寸法が、弁の耐久性や流体力学的機能に及ぼす影響を評価することはほとんどなく、またその結果が弁の設計に生かされることも無かった。

近年コンピュータの急速な発展によって、大規模な CFD 研究が可能となり、流体と固体（弾性体）の変形の相互作用を同時に解く連成解析が盛んであり、上記で述べた大動脈弁の変形と血流動態を練成して解析することも積極的に行われてきている(4)等が、あくまで血流動態に注目された研究であり、弁の変形によって弁内部に生じる応力や歪みの評価を行う段階までは到達しておらず、また弁の形状にまで言及した研究は皆無である。

そこで本研究では、再生医工学によって作製される大動脈弁だけでなく、従来から用いられているウシ心臓の膜でできた大動脈弁やポリウレタンなどの生体適合性高分子材料でできた大動脈弁など、幅広い種類の大動脈弁を設計・作製する際に、流体力学的・材料力学的特性にとって重要となる幾何学的形状を最適化する手法を開発し、それを実証することを目的とする。

研究代表者らは、これまでヒトの大動脈弁の形状を再現したシリコンゴム製の大動脈弁モデルを作製し、大動脈弁周辺の血管壁の幾何学的形状が血流や弁に働く流体力に及ぼす影響や、大動脈弁葉の狭窄によって生

じる弁の開口度の違いが血流に及ぼす影響などを、実験的に調べてきた(5)。その経験から、大動脈弁の機械的性能を決定すると考えられる項目を、以下の4点に絞った。

- (1) 逆止弁の役割を果たす3枚の弁葉は、大動脈の血流が止まり、左心室の圧力が低下する心拡張期に最も大きな力を受ける。この圧力で生じる歪みや応力によって、弁葉が破壊される可能性が高いと考えられることから、静水圧条件下での大動脈弁の構造解析が重要。
- (2) 大動脈で血液が流れるには、心筋の収縮によって左心室の圧力が上昇し、その高い圧力によって3枚の弁葉が押し広げられて、はじめて流れが生じることから、心臓が無駄な仕事をしないために、血流が弁を通過する時に生じる圧力損失が小さく、また弁周辺の血流動態として、湍みや流れの局在性がないことが望ましいことから、拍動流時の流体力学的性能の評価が重要。
- (3) 大動脈弁の主な仕事は、流れの逆流を防ぐ逆止弁の役割であるが、拍動血流中では弁が開放位から閉鎖位に移行するときに生じる動的な逆流量と、閉鎖時に(1)で述べたような静水圧によって生じる逆流（漏れ）量の双方を区別して評価することが重要。
- (4) 心臓は、1分間に約70回、1日に約10万回鼓動しており、それに伴って大動脈弁も開閉しており、繰り返しの応力が働くことによって、材料（弁葉）に疲労破壊が生じる可能性が高いことから、疲労試験を行うことが重要。

## 2. 研究の目的

上記の研究背景を基に、本研究では医学の治療・診断における evidence based medicine の考えを基に、新しい人工臓器を開発するのに当たって、問題点を絞り込み、効率的にまた短時間で開発・評価する手段と手法を提供することを目的とする。具体的には、人工大動脈弁を例にとり、上記4項目を全て同時に解くのではなく、それぞれの問題に対して最適と考えられる解析手法を適応し、個別に問題解決を行った結果を最終的に統合し、1つのシステム評価方法を開発することを目的とした。

## 3. 研究の方法

先述した、大動脈弁の機械的性能を決定すると考えられる4項目に対し、(1)については、弾性体の大変形を伴う構造解析を行うことで大動脈弁の最適形状を評価した。具体的には、有限要素法による非線形構造解析を行い、各形状パラメータに対して計算を行うことで、弁閉鎖時に応力集中などを起こしにくい

パラメータの傾向を探った。また、(2)、(3)については、(1)で得られた最適形状を基にして大動脈弁の実形状モデルを作製し、それを用い血流に関する生体外模擬実験を行うことで、流体力学的性能を評価した。これと同時に実際に作製したモデルに対して繰り返し荷重を与えることで、(4)に対応した疲労試験を行う。以上の実験および計算によって、大動脈弁システムとしての性能の評価を行った。

これら構造解析や流体力学的性能の評価結果を、実際の大動脈弁膜症の症例等と比較することで、弁膜疾患の発症メカニズムに関する考察を行った。

また、これらの評価手法および評価結果の両方を、申請者が研究協力している生体内組織形成技術 (In Body Tissue Architecture Technology) によって生体内で作製される心臓弁 (バイオバルブ) の開発に適応し、材料力学的・流体力学的性能を向上させることを目標とした。

#### 4. 研究成果

人工血管および人工弁への圧力の負荷に対する変位および内部応力の評価を実施した結果を図1に示す。人工血管への置換術を想定した直円管心臓弁モデルは、血管上の変位が周方向に不均一であり、弁葉の変位もバルサルバ洞付きのモデルと比べると大きくなっていた。このことから、Valsalva 洞の存在は、人工弁や人工血管の変位が生じる領域を小さくすることが可能であり、耐久性の向上に貢献することができると考えられる。

また、大動脈弁の弁膜形状に関する解析を行った結果の一例として、左心室方向の変位、相当応力、最大せん断応力、中間主応力分布を図2に示す。なお、変形の前後の様子を観察するために、無負荷状態の交連部の輪郭を

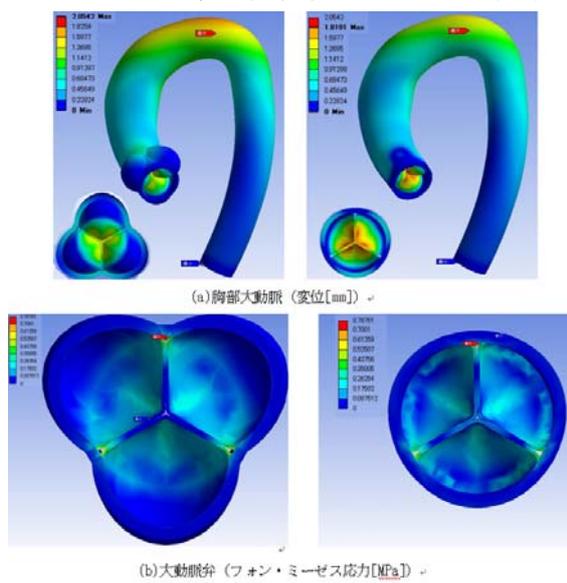


図1 人工血管モデルの解析結果

図中に示している。最大せん断応力の発生位置は、実験で経験した破損部の位置と合致しており、本解析法で破損部の同定がある程度可能と考えられる。また、稜線の形状の違いによる、応力値の変化の比較を行ったところ、図3のように最大せん断応力値が変化することが確認でき、三枚の弁葉が交わるエッジ部の曲率が破損に影響を与えることが示唆された。本解析は、弁閉鎖状態に作用する圧力の負荷のみを考慮した解析であるため、収縮期 (開放状態) の応力値を評価することができない。エッジ部の曲率を大きくすることによって、有効弁口面積が小さくなると仮定すると、閉鎖時から開放状態への遷移過程における流動抵抗は増すこともあり得ることから、エッジ部の曲率は耐久性のみならず弁の流体性能にも相関があると考えられる。また、耐久性と流動抵抗との間にはトレードオフ関係が成立することが考えられるため、今後、開放状態での解析も実施し、人工弁の弁葉エッジ部の最適な曲率を同定することが期待される。

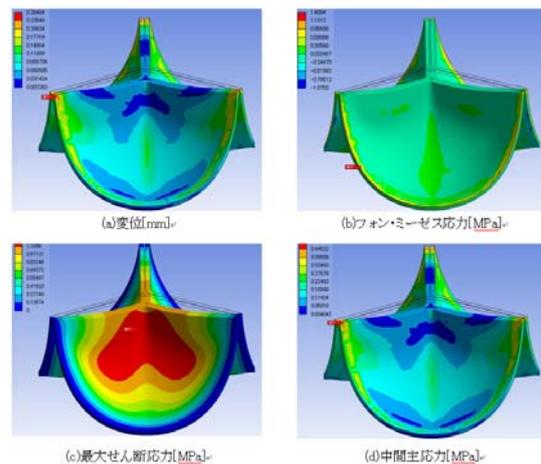


図2 弁葉モデルの解析結果の一例

次に、FEM 解析で用いた大動脈弁モデルから、CAM システムをもちい物理モデルを作製し、このモデルを用いて血流の模擬実験をおこなった。作製したヒト血流模擬循環回路と大動脈弁モデルを図4と図5に示す。

この循環回路は、リザーバタンク内の作動

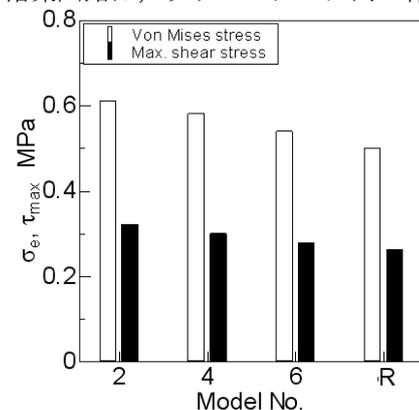


図3 弁葉の形状が内部応力に与える影響

流体を、遠心ポンプによりダイヤフラム式の拍動ポンプへと送液し、回路内の流れを拍動流にしており、回路内のコンプライアスタックは血管の弾性を、バルブ及びオーバーフロータンクは血管の抹消抵抗を模擬している。実験ではモデル内部の可視化を行うため、アクリル製の血管内腔モデルと同じ屈折率1.49である64%wtヨウ化ナトリウム水溶液(動粘度:  $1.84 \times 10^{-6} \text{m}^2/\text{sec}$ ) を作動流体に使用し、回路内の流れが実際のヒト血流と力学相似関係になるよう、ヒトの血流と同じレイノルズ数  $Re=1150$  およびウーマスリー数  $\alpha=16.6$  条件下(本回路内の流量 2.48L/min, 拍動数 31.0bpm) で実験を行った。

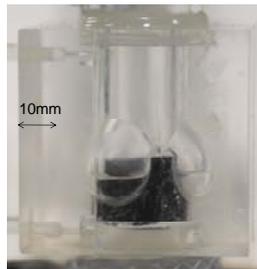


図4 大動脈弁モデル

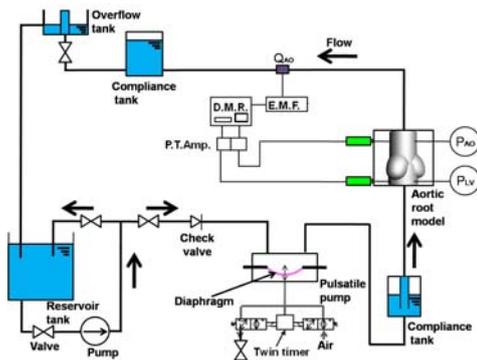


図5 ヒト血流模擬循環回路概略図

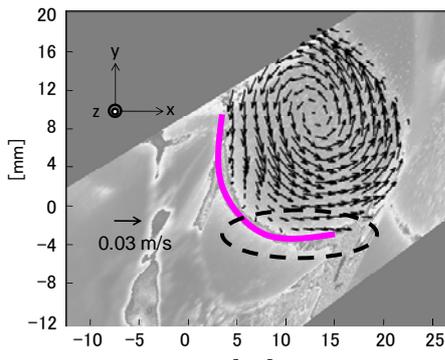


図6 弁膜まわりの流れ場の例

3次元PIVを用いモデル内部の流れ場をとらえた一例を図6に示す。

これらの結果より、モデル内の流れ場は心拡張期において、大動脈血流の主流方向をふくむ平面のバルサルバ洞内で渦流れを形成する傾向があることがわかった。また、弁膜

の中央部(図6中の黒色楕円内)付近では、大動脈血流方向を回転軸とする回転方向速度成分が他の位置の流速と比較して大きかった。このことから、心拡張期では弁膜表面に働くずり応力は弁膜中央部付近において他の部位と比較して大きいと考えられる。

これらの結果から、心臓弁膜症好発部位では、血流によって血管や弁膜表面の内皮細胞にはたらくずり応力が、他の場所に比べ高いだけでなく、血圧によって弁膜や血管内部にはたらく引張応力が高くなっていることが示唆され、これらの結果は心臓弁膜症発症メカニズムの解明に繋がると考えられる。

## 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1件)

① 上村匡敬, 田地川勉, 大場謙吉, 板東潔, 桜井篤: 人工弁置換時の最適な大動脈基部形状に関する構造解析-心拡張期に作用する圧力負荷のみを考慮した構造解析-, 生体医工学, 47(1), pp.36-41, 2009, 査読有。

[学会発表] (計3件)

① J. Hotchi, M. Hoshiga, T. Fujisaka, T. Yuki, Y. Takeda, E. Kohbayashi, T. Ishihara, T. Hanafusa, T. Tajikawa, K. Ohba: Area with High Strain is Susceptible to Lesion Formation in Aortic Valve, 第73回日本循環器学会総会・学術集会, 2009/3/21, 大阪国際会議場。

② 古本晴久, 田地川勉, 大場謙吉: 大動脈基部の血流動態と大動脈弁硬化症発症との関係(実形状モデルによる生体外模擬実験), 日本機械学会関西支部 第84期定時総会講演会, 2009/3/17, 近畿大学本部キャンパス。

③ 上村匡敬, 田地川勉, 大場謙吉, 板東潔, 桜井篤: 大動脈基部の幾何学的形状が弁葉の変形におよぼす影響, 日本機械学会 第21回バイオエンジニアリング講演会, 2009/1/24, 札幌コンベンションセンター。

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

田地川 勉 (TAJIKAWA TSUTOMU)

関西大学・システム理工学部・専任講師

研究者番号: 80351500