

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：53701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K04181

研究課題名(和文) 動脈管開大による血流リバランスと血栓成長の予測に関する研究

研究課題名(英文) A Study on Blood Flow Rebalancing and Thrombosis Formation Caused by Patent Ductus Arteriosus

研究代表者

山本 高久 (Yamamoto, Takahisa)

岐阜工業高等専門学校・その他部局等・准教授

研究者番号：10345960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：動脈管ステント内挿術は、左心低形成症候群の患児に対し、低侵襲で行える姑息術として注目を集めている。肺動脈と大動脈を繋ぐ管である動脈管(PDA)にステントを挿入、開大させることで、肺動脈の過大血流を大動脈に迂回(血流リバランス)させる。患児への負担が従来に比べて小さい一方、ステント挿入による血栓リスクを生じるとの報告がある。そこで本研究では動脈管開大時の肺動脈流、大動脈流との相互干渉を数値流体力学解析/流体構造連成解析により明らかにした。その結果、肺動脈流は収縮期 拡張期において大動脈側へと移行することが確認された。また、動脈管形状が動脈管内の止水領域形成に大きく関与していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特徴は、臨床的にしか検討されてこなかった大動脈-動脈管-肺動脈系の血行動態および血流リバランスを、工学的アプローチ(数値流体力学(CFD)解析、実症例のCTデータからの大動脈-動脈管-肺動脈系の生体模型の製作、PIV計測)により明らかにする点にある。これら工学的アプローチにより、動脈管開大による血流のリバランスメカニズム、動脈管径(PDAステントによる開大度合いに相当)、拍動パラメータが動脈管まわりの血行動態に及ぼす影響を明らかにした。これら研究成果により、症例特有の血流リバランスを評価、予測することが可能となる。

研究成果の概要(英文)：Hypoplastic left heart patients have significant blood flow unbalance in the cardiovascular system; excess blood flows from the right ventricles to the lung. Patent Ductus Arteriosus (PDA) stenting prevents excess blood flow and shunts the blood flow to the aorta through PDA. This study elucidated the hemodynamics of the aorta-pulmonary artery system experimentally and numerically. This study carried out Particle Image Velocimetry measurement and Computational Fluid Dynamics analysis for three patient-specific models. The analysis clarified transient hemodynamics in the aorta-pulmonary artery system; pulmonary blood flow was shunt to the aorta at the peak systole and diastole. Q-criterion, which indicates the second-order invariant of turbulence flow, was generated in the PDA at the same period. This study found the influence of PDA morphology on transient hemodynamics. These flow characteristics are essential factors in thrombus formation in PDA.

研究分野：熱流体力学

キーワード：数値流体力学解析 血行動態 流体構造連成解析 動脈管

## 1. 研究開始当初の背景

動脈管(Ductus Arteriosus)とは、直径数ミリ程度の大動脈と肺動脈とを繋ぐ細管である(図1参照)。胎児は肺機能が不要なため、心臓右室から吐出される血液の大半は肺に向かうことなく、肺動脈、同管を経て下行大動脈、ひいては全身へと流れている。動脈管はこのような肺を迂回して血液を流すために在り、生後48時間以内に縮み、血液を流さなくなる。生後数週間で完全閉塞する。左心低形成症候群は、先天性心疾患の一つであり、左心室および上行大動脈等の左心系の発達が不十分な疾患である。左心低形成症候群の胎児では、唯一の機能的な心室である右室から駆出された血液が、肺動脈→動脈管を介して下行大動脈へと供給されることにより、かろうじて心臓-肺-全身への血流バランスが取られている。しかし、出生後、動脈管が閉鎖し始めると全身と冠動脈への血流が途絶え、肺への血流量が増大する。これにより肺でうっ血を生じ、多呼吸、乏尿、ショックなどの症状を呈することになる。

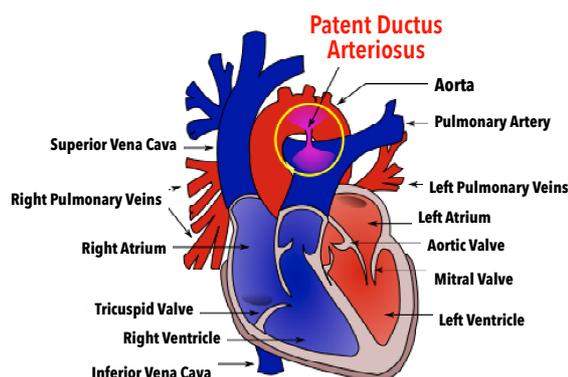


Fig.1: 大動脈-動脈管-肺動脈系の概略図(原図はWikipedia/enより)

通常の先天性心疾患の治療では、投薬により動脈管の閉塞を抑制するとともに、Norwood手術(症状の緩和を目的とした姑息術、生後数日以内に実施)などの外科手術を順次実施する。しかしこれらの手術はいずれも6時間以上を要する大掛かりな外科手術となり、生後まもない患児への負担は極めて大きい。このような背景から近年、Norwood手術の代替として、PDAステントグラフト内挿術が注目を集めている[1]。カテーテルにより閉塞前の動脈管にステントを挿入、開大し、肺への血流を大動脈へと迂回させることにより、大動脈-動脈管-肺動脈系における血流のリバランスを行うものである。低侵襲であり、手術時間も1~2時間程度と患児への負担は大幅に軽減できる。しかしその一方で、ステント挿入により血栓が形成され、ステントの置換を要する症例報告もなされている[2]。PDAステント挿入により、大動脈と肺動脈の拍動流が干渉し、同領域の血行動態が変化・止水領域の形成等が血栓生成に至るものと考えられているが、そのメカニズムは未だ明らかにされていない。PDAステントグラフト内挿術の術後コントロールの改善、PDAステントグラフト用の血栓抑制ステントの開発を進める上で、動脈管開大による大動脈-肺動脈間の血流のリバランスメカニズムならびに動脈管まわりの血行動態を詳細に明らかにすることは必要不可欠と考えられる。

## 2. 研究の目的

PDAステント内挿により、大動脈と肺動脈の拍動流が干渉し、血行動態の変化・止水領域の形成が血栓生成に至るものと考えられるが、そのメカニズムは明らかにされていない。そこで本研究では大動脈-動脈管-肺動脈系の血流リバランスと血栓成長の予測手法の確立を目的とし、

- 細管(動脈管)を介した2つの拍動流(大動脈と肺動脈)の相互作用の解明
- 動脈管開大による血流のリバランスメカニズムの解明
- 動脈管における血栓成長メカニズムの解明と血栓成長の予測手法の確立

に取り組むこととした。

### 3. 研究の方法

以下に主要研究課題を列記する。

#### (1)大動脈-動脈管-肺動脈系の血行動態の解明

大動脈-動脈管-肺動脈系は、細管(動脈管)を介して2つの拍動流(大動脈流と肺動脈流)が相互干渉する流れ場である。そもそも心周期は心収縮期、拡張中期、拡張末期に大別でき、各々のフェーズで流れ場は大きく異なる。PDAステントグラフトでは動脈管開大によりこのような非定常性が強い流れ場を接続する。本研究では大動脈流と肺動脈流との位相差、動脈管開大度合い(動脈管の直径)などの患児固有のパラメーターが動脈管周りの流動場に及ぼす影響を3D PIV計測ならびに数値流体力学解析/流体構造連成解析により明らかにした。実症例のCT, MRIデータは研究提携先であるIJN-UTM Cardiovascular Engineering Centreより提供を受けた。

#### (2)動脈管開大による血流のリバランスメカニズムの解明

動脈管を開大した際にどの程度の血液が肺動脈から大動脈に移行するかは、大動脈-動脈管-肺動脈系だけで決定されるわけではなく、大動脈→全身、肺動脈→肺の血管網の圧力損失に依存する。本研究ではOlufsenらによる血管網のインピーダンスモデル[3]を適用し、数値解析により肺動脈→大動脈への血流の移行量の推定を行う。大動脈-動脈管-肺動脈系は乱流数値流体力学解析モデルであるLESモデルを用い非定常の血行動態を詳細に解析した。肺や全身の血管網はツリー構造を仮定してインピーダンスを求め、その結果をLES解析の境界条件として与える手法を採用した。その上で、動脈管の形状や開大の度合いによる動脈管内流れの変化を明らかにした。

#### (3)動脈管における血栓成長メカニズムの解明と血栓成長の予測方法の確立

最終的に動脈管ステントグラフトで問題になるのが、前述の通り、血栓成長である。本研究では血栓成長に関する実験データ[4]ならびにIJN-UTMの臨床データを元に、フィブリノーゲン濃度分布を用いた血栓の予測手法を考案し、大動脈-動脈管-肺動脈系におけるリスク領域を特定した。

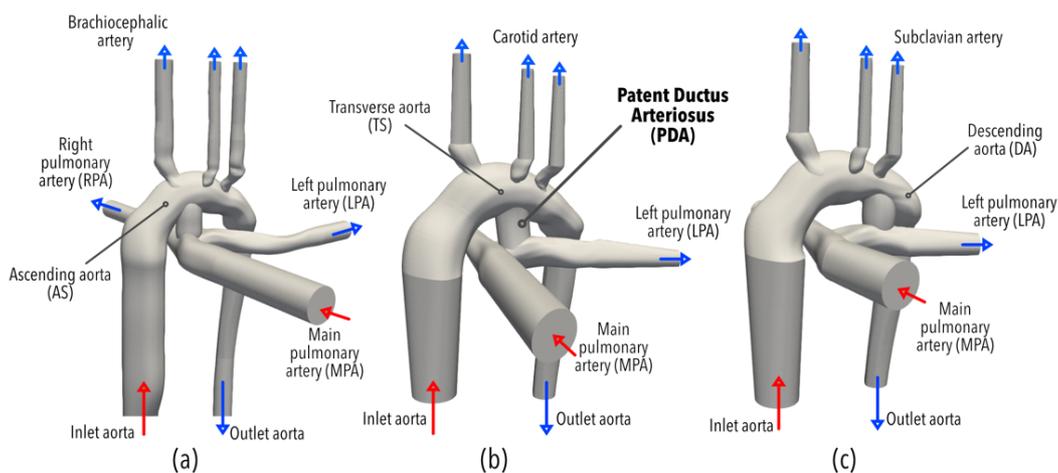


Fig.2: Schematic drawing of the aorta-pulmonary artery models; (a) ASMPA: the PDA origin is at the ascending aorta (AS) and the insertion at the main pulmonary artery (MPA), (b) TRLPA: the PDA origin is at the transverse aorta (TR) and the insertion at the left pulmonary artery (LPA), and (c) DSLPA: the PDA origin is at the descending aorta (DS) and the insertion at the left

pulmonary artery (LPA).

#### 4. 研究成果

紙面の制約から本報告では数値流体力学解析結果（血行動態を表す血流速度の速度コンターならびに渦の生成消滅を示す Q 値コンター）について言及する。

本研究では実症例データを元に動脈管の形状が異なる 3 つの肺動脈-動脈管-大動脈モデルを作成した。図 2(a), (b), (c) はそれぞれ動脈管が上行(ASMPA), 弓部(TRLPA), 下行大動脈(DSLPA)に接続しているモデルとなっている。解析に際しては局所レイノルズ数を鑑み、LES 乱流モデルを使用した。また、拍動流データは IJN-UTM Cardiovascular Centre より提供されたデータを使用した(図 3 上のグラフ)。解析結果より、いずれのモデルにおいても拡張期に動脈管内に止水領域が形成されていることを明らかにした。また、収縮期においても動脈管内に止水領域が形成されていること、その領域は図 2(c)のモデルでより顕著に現れることを明らかにした。

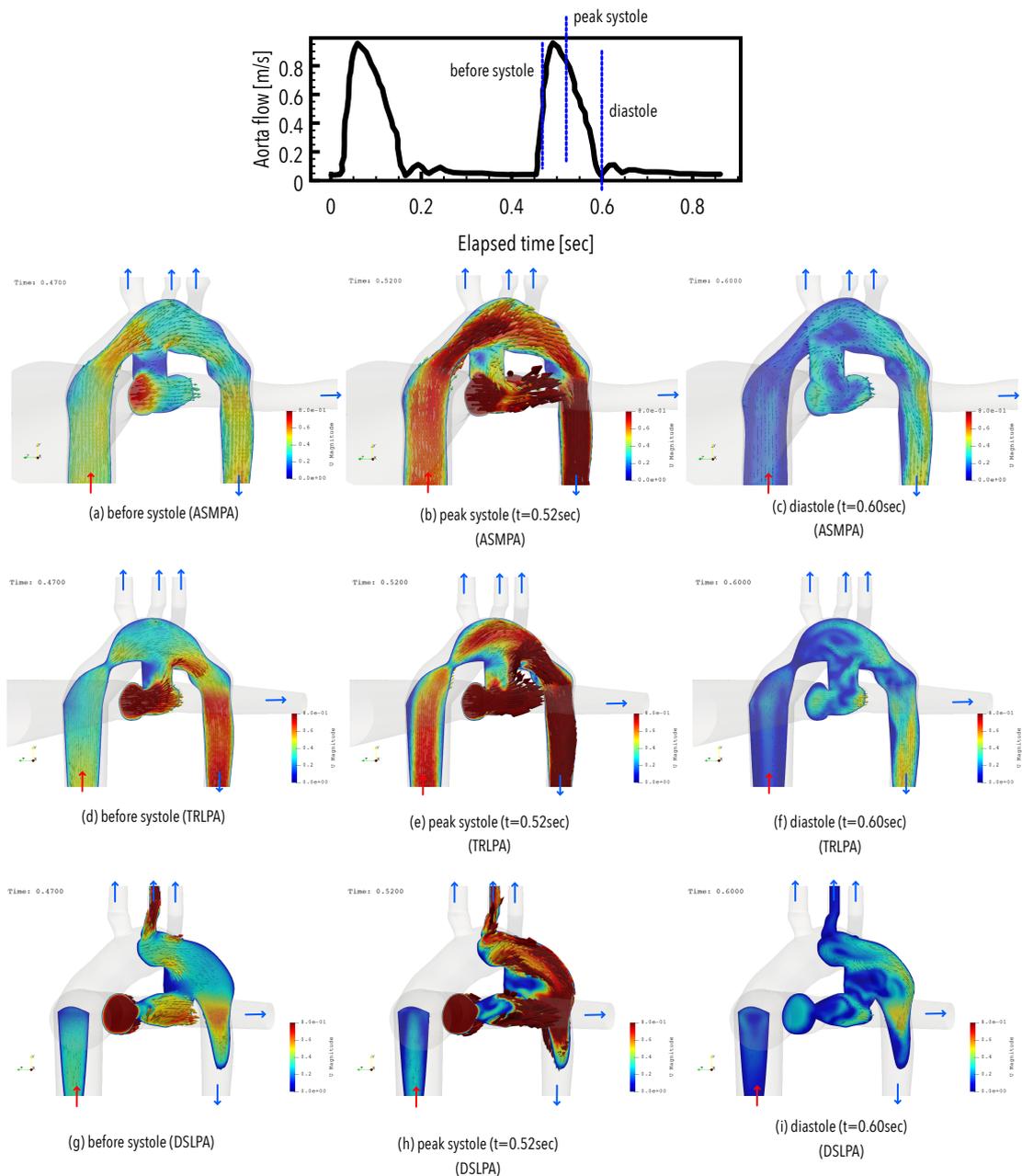


Fig.3: Velocity contours on the coronal plane of the PDA before systole, at peak systole, and at diastole

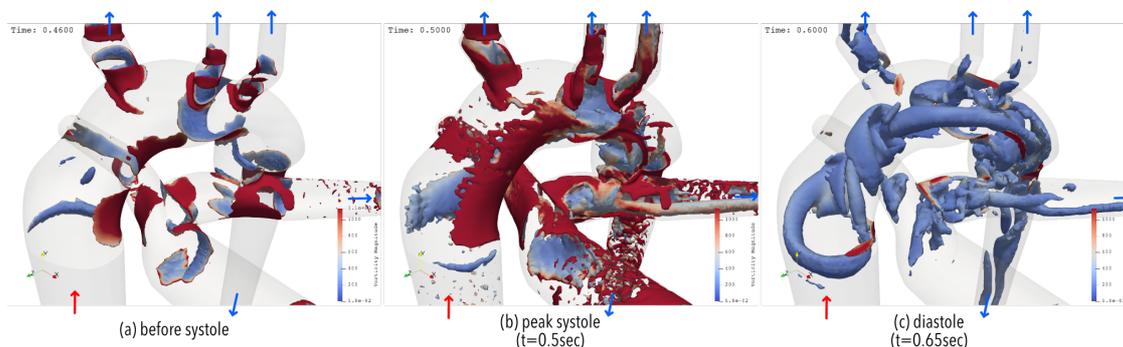


Fig.4: Visualization of generation and dissipation of vortices; contour surface of the Q-criterion before, at peak systole, and diastole. (case DSLPA)

図 4 は領域内の渦構造を可視化した結果(Q 値の等値面)を示す。大動脈の血流は上行大動脈内で旋回流が形成され、それが下行大動脈、動脈管との接続部に到達していることが明らかになった。また、肺動脈で形成された渦構造も旋回を示しつつ動脈管を経て大動脈側へと移行していることが明らかになった。本解析とは別に行ったフィブリンノーゲン（血栓成長の因子として考えられている）の輸送・拡散特性の数値解析結果と併せることにより、動脈管と弓部大動脈との接続部にて血栓成長のリスクが高い領域が存在していることが確認された。

以上の結果は動脈管形状が肺動脈-動脈管-大動脈系の血行動態に及ぼす影響を初めて定量的に捉えたものである。今後の動脈管ステントの開発、実際の治療方針の策定など、IJN-UTM Cardiovascular Eng. Centre を始めとした臨床現場とのさらなる協働を進めていく予定である。

#### 引用文献

- [1] Sivakumar K, PDA stenting in duct-dependent pulmonary circulation, Cardiac Catheterization for congenital heart disease. 2014;1(1):375-399.
- [2] Pereira AG, Teixeira A, Martins FM, Spontaneous thrombosis of the ductus arteriosus, Rev Port Cardiol. 2011;30(5):537-40.
- [3] Olufsen MS, Peskin CS, Numerical Simulation and Experimental Validation of Blood Flow in Arteries with Structured-Tree Outflow Conditions, Biomedical Eng. 2000;28:1281-1299.
- [4] 橋本成広, 血栓の成長および赤血球の破壊に対する血流の速度勾配の影響, 人工臓器. 1986;16(4):1641-1646.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Takahisa Yamamoto, Takumi Ichihashi, Shu Ishida, Etsuji Nomura, Mohamad Ikhwan Kori, Kahar Osman	4. 巻 18
2. 論文標題 Pulsatile Flow Interaction between Aorta and Pulmonary Artery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine and Health Sciences	6. 最初と最後の頁 12-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 市橋匠、山本高久、Kahar Osman
2. 発表標題 左心低形成が大動脈-動脈管-肺動脈の血行動態に及ぼす影響
3. 学会等名 日本機械学会東海支部第52回卒業研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahisa Yamamoto, Masaya Iinuma, Mohamad Ikhuwan, Kahar Bin Osman
2. 発表標題 Blood Flow Interaction in Aorta-Pulmonary Artery System
3. 学会等名 International Conference on Biomedical Engineering 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Ichihashi, Shuu Ishida, Takahisa Yamamoto, Kahar Osman
2. 発表標題 Study of thrombus formation in patients with hypoplastic left heart using fibrinogen transportation
3. 学会等名 3rd International Biofluid Symposium 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Ichihashi, Shuu Ishida, Takahisa Yamamoto, Kahar Osman
2. 発表標題 Influence of Hypoplastics in Aorta - Patent Ductus Arteriosus - Pulmonary Artery System
3. 学会等名 Joint International Medical Devices and Technology Conference (iMEDiTEC) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本高久, 市橋匠, Mohamad Ikhwan Kori, Kahar Osman
2. 発表標題 大動脈-肺動脈系における血行動態に関する研究：動脈管を介した血流量バランスの影響
3. 学会等名 日本機械学会第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本高久, 高木清多, 秋吉宏哉, 山本剛, Kahar Osman
2. 発表標題 動脈管開大による肺動脈-大動脈の血行動態の変化
3. 学会等名 日本機械学会第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahisa Yamamoto, Mohamad Ikhwan Kori, Kahar Osman
2. 発表標題 A Study on Hemodynamics Changes Caused by Patent Ductus Arteriosus
3. 学会等名 Environmental Sustainability, Disaster Prevention and Reduction, and Engineering Education (ESDPR&EE) (国際学会)
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
マレーシア	IJN-UTM Cardiovascular Eng. Centre	Universiti Teknologi Malaysia	Universiti Tun Hussein Onn Malaysia