

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12748

研究課題名(和文) 高速度低レイノルズ数弁葉挙動解析に基づく小児用肺動脈弁設計最適化

研究課題名(英文) Design analysis for paediatric pulmonary heart valve in low Reynolds number hemodynamics with high speed imaging

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)：小児の重症心不全治療に対しては、現在のところ心臓移植のほかに長期循環補助を実現する代替手段はない。本研究では、新しいBulging sinus付ePTFE製肺動脈弁の安全性有効性評価を、国際連携による非臨床試験によって行った。研究実績として、ePTFE製弁の実時間高速度応答解析を高度に肺循環を模擬した血液循環シミュレーターを新たに開発し、高速度撮影と医用物理学による流体 弁葉応答解析により臨床データのエンティティ解析用プラットフォームを構築した。右心系血液循環を模擬した拍動流試験を実時間で行い、約1ミリ秒時間分解能と約0.1mmの立体空間分解能をもつ高精度可視化システムを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児の重症心不全治療に対しては、現在のところ心臓移植のほかに長期循環補助を実現する代替手段はない。先天性心疾患治療に対応する右心系血液循環シミュレータの評価試験系と新たな弁葉応答リアルタイム動解析システムによるePTFE弁葉形状と流入時の低レイノルズ数域における定量応答を、弁葉挙動拍動試験装置と高速度水中digital image correlation (DIC)法による弁葉曲面解析を実施することを目的として研究を行った。本法の医工学-医用物理学解析による小児用心臓弁の最適化は、臨床使用10年を経て明らかとなった長期成績の臨床知見からの喫緊の解決すべきものとして国際的臨床ニーズに応える。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the right ventricular circulatory system for the novel diagnostic analysis simulator with expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) trileaflet pulmonary heart valves by using a high-speed dynamic analysis with digital image correlation (DIC). The pulmonary ePTFE heart valve leaflet dynamic behaviour was affected by low Reynolds number fluid characteristics. The results showed the maximum 3D reconstruction error to be around 0.06 mm. In the steady flow test, the evaluation of opening angles under the different flow rate conditions was achieved. In the pulsatile flow test, each leaflet's opening and closing behaviours were successfully reconstructed simultaneously at the high-frequency recording rate of 960fps. Therefore, the system developed in this study confirms the design evaluation method of an ePTFE valved conduit behaviour with leaflet structures interacting with local fluid dynamics in the vicinity of valves.

研究分野：応用生体学

キーワード：循環器病学 先天性心疾患 心臓代用弁 血行動態シミュレーション 安全性評価

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患治療に対応する右心系血液循環シミュレータの評価試験系と新たな弁葉応答リアルタイム動解析システムによる ePTFE 弁葉形状と流入時の低レイノルズ数域における定量応答を、弁葉挙動拍動試験装置と高速度水中 digital image correlation (DIC)法による弁葉曲面解析を実施することを目的として研究を行った。本法の医工学 - 医用物理学解析による小児用心臓弁の最適化は、臨床使用 10 年を経て明らかとなった長期成績の臨床知見からの喫緊の解決すべきものとして国際臨床ニーズに応えるものである。小児の重症心不全治療に対しては、現在のところ心臓移植のほかに長期循環補助を実現する代替手段はない。本研究では、基盤研究(B)および国際共同研究加速基金により創生された小児先天性心疾患治療プラットフォームの展開として新しい Bulging sinus 付 ePTFE 製肺動脈弁の国際標準の安全性有効性評価を、国際連携による平成 28 年竣工の東北大学加齢医学研究所非臨床試験推進センター機能の非臨床試験によって行った。

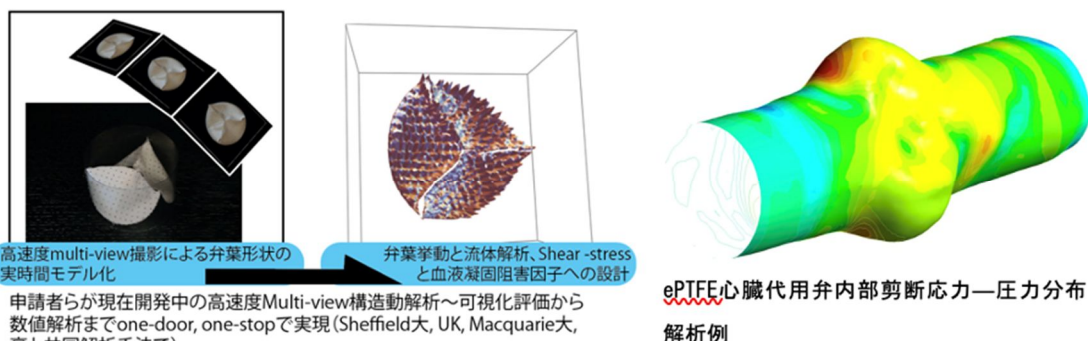
2. 研究の目的

小児の重症心不全治療に対しては、現在のところ心臓移植のほかに長期循環補助を実現する代替手段はない。本研究では、基盤研究(B)および国際共同研究加速基金により創生された小児先天性心疾患治療プラットフォームの展開としてナノテク形状記憶合金線維を応用した小児の重症心不全治療にも適用できる超小型の埋込型人工心筋システムと新しい Bulging sinus 付 ePTFE 製肺動脈弁の国際標準の安全性有効性評価を、平成 28 年竣工の東北大学加齢医学研究所非臨床試験推進センター機能の非臨床試験によって行う。この評価においては、現在申請者らが開発中の実時間時空間解析による流体材料生体安全性の評価試験手法を駆使し、One-door、one-stop で臨床試験までのプロセスを一貫して実施する方法論を確立する。

3. 研究の方法

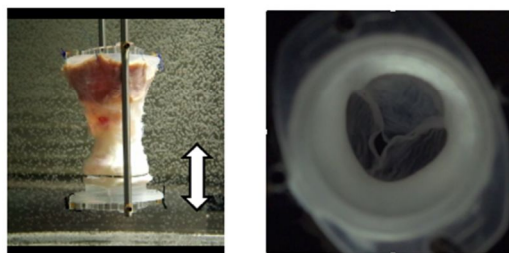
(研究方法)

①実機シミュレーションモデルにおける高速度Multi-viewデータ実時間3D挙動解析



②摘出試料（動物）の実機シミュレーション

(右図：弁葉開閉に伴う弁葉負荷特性と弁葉変形・弁閉鎖挙動の構造—負荷計測例)



③非臨床動物試験

(平成28年度竣工非臨床試験推進センターでFontanデバイスおよび心臓代用弁の急性・慢性安全性評価試験)

4. 研究成果

(1)はじめに

Expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) 弁付き導管は、右室流出路 (RVOT) 再建のゴールドスタンダードの1つで、0.1mm厚の ePTFE 膜からなる扇形の3枚のリーフレットが縫合され、6~24mmのバルブ付きコンジットを設計し、臨床応用されている。本邦では先天性心不全患者に対して広く使用され、その優れた長期成績が報告されている。コンジット内には解剖学的に同一の bulging sinus が形成されているため、弁尖近傍の渦により弁尖の運動が安定化されるとされる。

導管移植後の心不全による死亡率は低く、遠隔期の予後もよいことが示されている (15 年時

点で 86%以上)が、長期使用された導管の中には、長期間の使用により多量の硬化した生成物を含み、そのため弁葉部に弁運動を損なう材料特性変化を伴う可能性も示唆されている。

そこで局所的な血流速度分布に関連した弁膜の構造変形に対する長期的な周期的ストレスが、材料の微細構造の変性と関連していると仮定した。本研究では、血流計測と同期したマルチ高速度カメラによる 3 次元形状の再構築により、弁膜の動きを調べることを目的とした。Bulging sinus のある導管では、局所的な流量分布から変化する弁膜構造の変化に着目した評価を行っている。本研究では、小児肺循環シミュレーションシステムにおいて、高速度カメラ画像とマルチデジタル画像相関を用いた新しい 3 次元弁膜再構成システムを開発した。そして、bulging sinus 構造に伴う弁葉の形状変化動態を *in vitro* で比較検討した。

(2)材料と方法

A. デジタル画像相関校正のための扇形 (fan-shaped) 弁葉の作成

測定に先立ち、0.1mm 厚の材料から 0.04mm 厚のシートを作る真空熱成形によって伸展した ePTFE シートにスペckルパターンを転写した。Speckle Generator を用いて擬似ランダムスペckルパターンを導入した。その後、扇形のリーフレットを切り出し、CV-8 縫合糸によってバルブシートに縫合した。

モデル評価においては、各弁付導管モデルはシミュレーター回路内に接続した。弁葉の挙動は Fig. 1 に示すように、ワイドコンバージョンレンズアダプターを装着した 3 セットの水中カメラにより記録した。

B. 肺循環系

Fig. 3 に示すように、弁挙動解析プラットフォームとしての肺循環系システムを開発した。開発したシステムは、コンプライアンスを持つバルブ付きチャンバー、カメラを設置するための水を満たしたビューチャンバー、右心室 (RV) チャンバー、後負荷および前負荷としてのオーバーフロータンクで構成されている。肺コンプライアンス室の流出側チューブには流路抵抗ユニットが接続されている。RV チャンバーには、ステッピングリニアアクチュエーターを用いた独自開発の拍動アクチュエーターを接続し、ストローク量とポンプレートを制御した。

C. 定常流テストにおけるカメラ画像のキャリブレーションとリーフレットの再構築

画像解析に先立ち、システム内のマルチカメラビューにおける座標の較正を行うため、四面体ピラミッド型のキャリブレータを作成した。3 台のカメラは、水槽内の距離と仰角を調整するためのスライダーを備えたアライメントテーブル上に設置され、屈折率の差を解消するために使用された。3 台のカメラは Wifi で無線同期され、水中アンテナは水槽内の Wifi 通信を拡大するために取り付けられました。3 台のカメラのペアは、Mathematica (Wolfram Research Inc., IL, USA) で画像の角度前処理を行った後、Matlab (2019a, MathWorks, MA, USA) で MultiDIC toolbox を用いて処理し、個別に校正した。作動流体には室温水道水を用いた。また、較正された空間分布に基づく DIC 解析により、3 次元構造点群を算出した。

カメラへのリモートアクセスにより、960fps の高速連続画像を記録した。その後、弁膜の構造再構成を行い、水を張った可視化室で静的検証として固定開度での検証を行った。

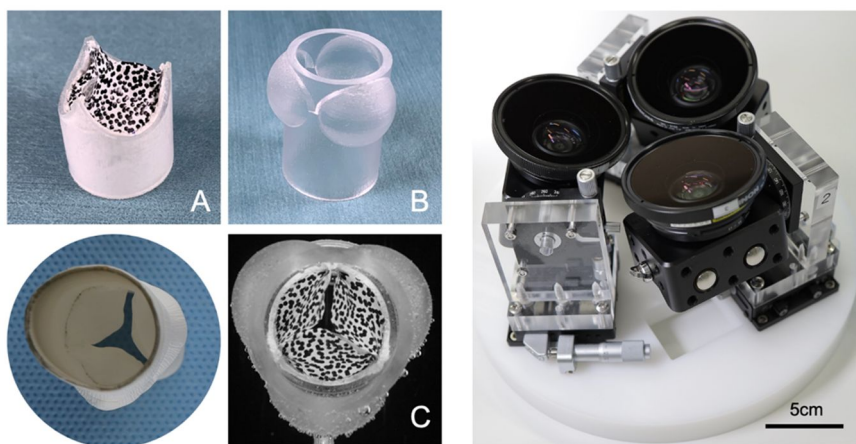


Fig.1. 左：ハードシェル形状の弁座に縫合接続した弁葉モデル (A) と、臨床用弁付導管 (円内図示) のデザインを再現した bulging sinus 付導管 (B)。弁座 (A) を導管に挿入し (B)、次に bulging sinus を有する弁付導管を構成する (C)。右：本研究で開発した連続画像記録用高速度解析システムの撮像装置部分；3 台のカメラの各組から 2 枚ずつ弁葉画像で 1 シーケンスのペアを取得する。撮像部分は、水で満たされた可視化チャンバーに設置し、画像は Wifi 通信によりモニターされ、同期することで記録される。

D. 拍動流テスト

弁葉通過流量と圧力波形を PowerLab データ収集システムで測定、記録した。心拍数 100bpm で

小児の肺循環を再現するため、心拍出量は 16.7mL とした。平均肺動脈圧は、拍動アクチュエーター(パルスデュプリケーター)での収縮時間比 35%の条件下で、試験中 12mmHg に維持された。パルスデュプリケーターの変位は、マイクロ秒のパルス周期でステップングアクチュエーターを用いたオープンループシーケンスで制御した。

(4)結果

A. 3次元座標校正と弁葉画像解析

新たに開発したピラミッド型キャリブレータを用いた再構成の最大誤差は約 0.06mm と算出された。

B.2 種類の導管形状におけるリーフレットの動きの比較

Fig. 4 は、bulging sinus とストレート形状導管において、弁の動的閉鎖時の拍動下での弁葉の変化の一例を示したものである。各弁葉の閉鎖時に再構成された弁葉形状の変化を比較した。RV モデル収縮開始からの各タイミングを bulging sinus とストレート形状導管の弁で比較した。Bulging sinus の弁閉塞完了までの時間は 316 ミリ秒であったのに対し、ストレート形状モデルでは 322 ミリ秒であった。

(5)考察

三尖弁付きコンジットの同時記録は、3台の高速カメラの各組から 2枚の弁尖画像を関心領域として 1シーケンスで使用することにより 3次元曲面を形成した。3台のカメラシステムは、視野を狭めるのに有効であり、膨らんだ洞のような複雑な構造を持つ狭い管路内に焦点を合わせるのに効果的であった。

図 9 に示すように、バルジングサイナスの構造は、リーフレットの動的な閉鎖を促進させる。したがって、本研究で開発した可視化システムは、デジタル相関法を用いた 3次元再構成による小児肺動脈心臓弁の設計評価に有用である。

臨床応用では、導管が弾性のある ePTFE 材料で作られているため、流速分布が硬質プラスチック材料を用いた本研究の結果と異なる可能性がある。3次元再構築は弁膜の形状を解析するのに実用的であるが、小型導管内ではマルチカメラによる可視化に限界があるため、弁尖や縫合線のエッジは適用できない。

今後、各弁膜のひずみ場を計算し、より長期的な臨床応用に向けた耐久性に関連する代替パラメータを検討する予定である。

(6)結論

弁付導管の ePTFE 弁葉の 3次元再構成のために、新しい高速度カメラデジタル相関システムによるプラットフォーム(ハードウェア、ソフトウェアによるシミュレーション)を構築した。システムには複数の高速度撮影画像で同時に 3弁葉の全体像を再構築し、弁葉の局所形態変化を定量解析し得た。小児の自然循環を模擬した肺循環系シミュレーションにおいて、圧力波形、流量波形、弁葉の開閉挙動を弁近傍の流体挙動変化に基づく動態変化と併せて得るシステムとなった。また、2種類の導管形状を評価し、拍動流下における弁葉近傍の圧力および流量分布を高速流体構造解析により長期耐久性を検討しうる。本研究で開発したシステムでは、弁近傍の局所的な流体力学と相互作用するリーフレット構造を持つ ePTFE 弁付き導管の挙動を設計評価する方法を確立しうる。

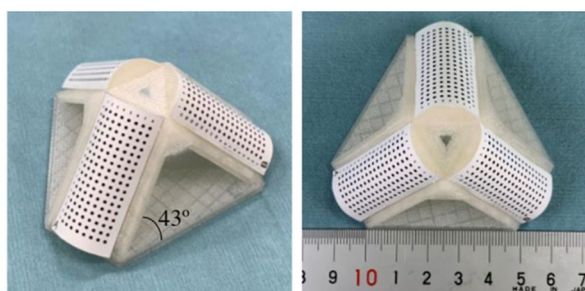


Fig.2. 本研究で設計した高速マルチカメラシステムの座標校正用四面体ピラミッド型キャリブレーター(校正器)(等角イメージ(左)、上面イメージ(右))。

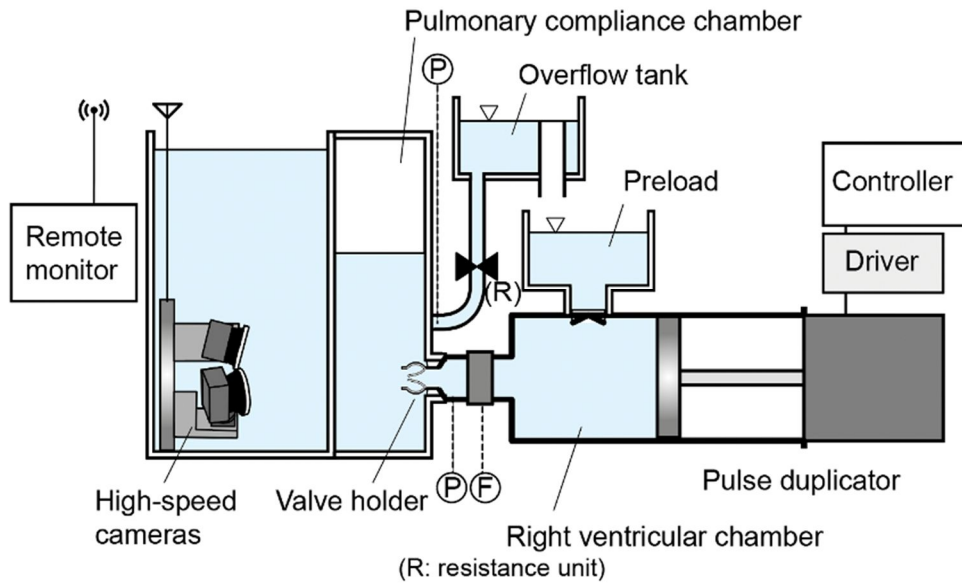


Fig.3. 高速度カメラによる弁葉挙動を評価するためのプラットフォームハードウェア；小児肺循環シミュレーション用機械循環系の概要。

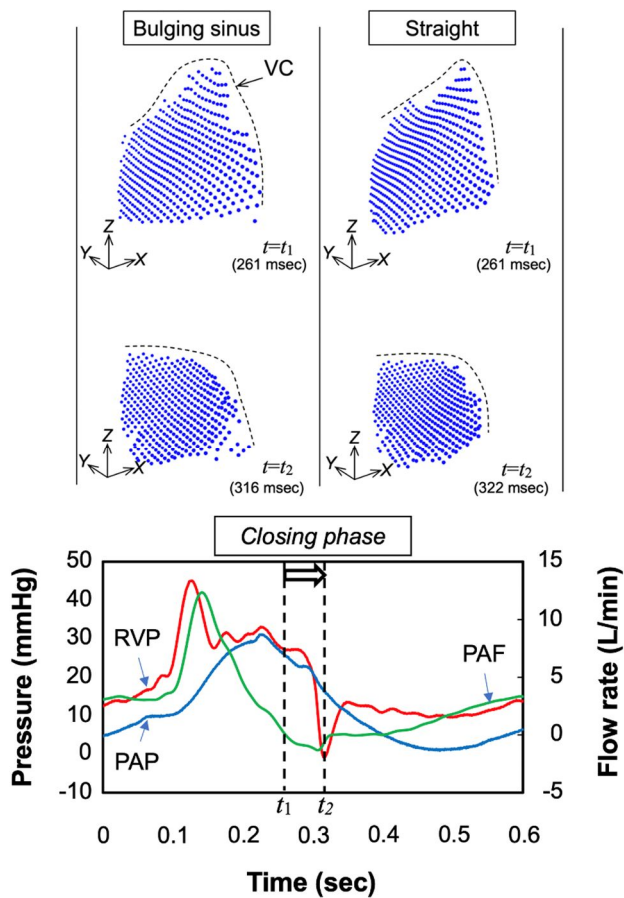


Fig.4. 収縮末期から弁閉鎖期における流量ゼロ (t_1) とピーク負圧 (t_2) すなわち RV 収縮開始からのタイミングで得られた高速度弁葉開閉挙動画像 (上) の比較の一例。RVP は右室圧、PAP は肺動脈圧、PAF は肺動脈流量を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shiraishi Y, Yambe T, Narracott AJ, Yamada A, Morita R, Qian Y, Hanzawa K	4. 巻 2020
2. 論文標題 Modeling Approach for An Aortic Dissection with Endovascular Stenting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.	6. 最初と最後の頁 5008-5011
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/EMBC44109.2020.9176423	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Yambe T, Shiraishi Y, Inoue Y, Yamada A	4. 巻 2020
2. 論文標題 Diagnosis System for Swallowing and Peristalsis Function for Artificial Tongue and Esophagus Development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.	6. 最初と最後の頁 5128-5131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/EMBC44109.2020.9176039	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Yambe T, Yoshizawa M, Shiraishi Y, Inoue Y, Yamada A	4. 巻 2020
2. 論文標題 Evaluation of the Pulse wave in the face for the patients with rotary blood pump (RP) in the Outpatient clinic	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.	6. 最初と最後の頁 5097-6100
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/EMBC44109.2020.9175425	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Okamoto E, Yano T, Inoue Y, Shiraishi Y, Yambe T, Mitamura Y.	4. 巻 44(10)
2. 論文標題 In vitro performance of trans-valve left ventricular assist device installed at aortic valve position	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Artif Organs.	6. 最初と最後の頁 1067-1072
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aor.13687	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Fukaya A, Shiraishi Y, Inoue Y, Yamada A, Sahara G, Kudo T, Aizawa Y, Yambe T	4. 巻 24(1)
2. 論文標題 Development and accuracy evaluation of a degree of occlusion visualization system for roller pumps used in cardiopulmonary bypass	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Artif Organs	6. 最初と最後の頁 27-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-020-01211-x	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Shiraishi Y, Iwamoto N, Narracott AJ, Yambe T, Yamagishi M	4. 巻 2019
2. 論文標題 3D ePTFE Heart Valve Leaflet Deformation Analysis Using Multi High-Speed Camera Digital Image Correlation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 3次元画像コンファレンス2019講演論文集	6. 最初と最後の頁 P-12
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okamoto Eiji, Yano Tetsuya, Inoue Yusuke, Shiraishi Yasuyuki, Yambe Tomoyuki, Mitamura Yoshinori	4. 巻 43
2. 論文標題 Development of rear impeller axial flow blood pump for realization of axial flow blood pump installed at aortic valve position	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 828 ~ 833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13476	査読の有無 有
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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 白石 泰之, 永野 友香, 岩元 直樹, Andrew Narracott, 山田 昭博, 山岸 正明, 山家 智之
2. 発表標題 高速度3次元弁挙動解析によるePTFE弁変形に伴う弁葉内心力の基礎検討
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白石 泰之, 中地 真太郎, 舘崎 祐馬, 早川 正樹, 萱島 道徳, 山田 昭博, 井上 雄介, 堀内 久徳, 松本 雅則, 山家 智之
2. 発表標題 往復動微量流体負荷剪断装置を用いたvon Willebrand因子損傷の実験的評価
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東田 隆治, 中山 泰秀, 白石 泰之, 井上 雄介, 山田 昭博, 山家 智之, 岩井 良輔
2. 発表標題 生体内組織形成術による小口径人工血管の開発とその先
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩元直樹、白石泰之、山田 昭博、井上 雄介、舘崎 祐馬、盛田 良介、橋本 真登香、Ibadurrahman Ahmad Faiz, Narracott Andrew, Fenner John, 山岸 正明, 山家 智之
2. 発表標題 マルチカメラシステムによる高分子製心臓代用弁可視化の再現精度
3. 学会等名 第57回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平木 倫, 田中 明, 吉澤 誠, 白石 泰之, 山家 智之
2. 発表標題 補助人工心臓装着時循環系の主要な循環パラメータの逐次同定と大動弁開閉動作の推定補助人工心臓装着時循環系の主要な循環パラメータの逐次同定と大動弁開閉動作の推定
3. 学会等名 第57回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiraishi Y, Narracott A, Iwamoto N, Qian Y, Ibraburaahman AF, Uematzu M, Yameb T, Yamagishi M
2. 発表標題 Dynamics of a pulmonary ePTFE valve by using a multi-camera high-speed 3D reconstruction system
3. 学会等名 The 8th Meeting of the International Federation of Artificial Organs (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiraishi Y, Hayakawa M, Kayashima M, Inoue Y, Yamada A, Yambe T, Horiuchi H, Matsumoto M
2. 発表標題 Examination of VWF degradation in a monkey model with a centrifugal blood pump
3. 学会等名 The 8th Meeting of the International Federation of Artificial Organs (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoue Y, Toshiro A, Kawase Y, Isoyama T, Saito I, Ono T, Hara S, Yurimoto T, Ishii K, Shiraishi Y, Yamada A, Yambe T, Abe Y
2. 発表標題 Optimum sterilization methods of biocompatible hybrid material for implantable devices
3. 学会等名 The 8th Meeting of the International Federation of Artificial Organs (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hamada F, Kyohei F, Feng Z, Kosawada T, Sato D, Nakamura T, Shiraishi Y, Umezu M
2. 発表標題 Investigation on the cardiomyocyte subtypes derived from human iPS cells on ventricular ECM hydrogels
3. 学会等名 The 8th Meeting of the International Federation of Artificial Organs (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学加齢医学研究所
www.idac.tohoku.ac.jp
東北大学大学院医工学研究科
www.bme.tohoku.ac.jp
東北大学加齢医学研究所 心臓病電子医学・非臨床試験推進分野
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
tops.idac.tohoku.ac.jp
東北大学加齢医学研究所
www.idac.tohoku.ac.jp
東北大学加齢医学研究所心臓病電子医学
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
tops.idac.tohoku.ac.jp

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
研究 分 担 者	山岸 正明 (Yamagishi Masaaki) (40182422)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	

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			
オーストラリア	Macquarie University			
英国	University of Sheffield			