

機関番号：84404

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20560253

研究課題名 (和文) 次世代型心循環機能シミュレータの開発

研究課題名 (英文) Development of the next-generation simulation system for cardiovascular circulatory function

研究代表者

赤川 英毅 (AKAGAWA Eiki)

独立行政法人国立循環器病研究センター・知的資産部・室長

研究者番号：40416219

研究成果の概要 (和文)：本研究課題では、血流量波形、血圧波形なども生体に準じて再現可能な心循環機能シミュレータの開発を実施した。このシミュレータの回路は、閉鎖型チャンバを用いて左心室を模した拍動ポンプ、大動脈コンプライアンスを模した閉鎖型チャンバ、抹消抵抗を模した制御弁、左心房を模したリザーバをフェルール継手によって接続した管路によって構築された。これを用いることによって比較的生体に類似した圧力波形が得られることが認められたため、健全心あるいは不全心といった循環状態を小児から成人まで幅広く再現できる可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)： In this study, the newly circulation simulator which reproduce blood flow and blood pressure wave forms was developed. This circulation simulator was composed of the pulsatile pump using closed chamber which mimics the left ventricle, the closed chamber which mimics compliance of aorta, the control valve which mimics resistance of peripheral, and the pipeline connected by fitting ferrule reservoir which mimics left atrium. It was suggested that a wide range of circulatory states such as failure and healthy heart may be reproduced under conditions of children and adults, because blood flow wave form can be obtained by using this simulator.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：分科 機械工学

細目 知能機械学・機械システム

キーワード：シミュレータ, 流体力学, 循環器

1. 研究開始当初の背景

心循環系の治療機器の開発や治療手法の確立には、工学的手法を用いた機能性・耐久性などの性能評価や、動物を用いた抗血栓性・安全性などの生体評価などが必要不可欠とされている。後者においては、生体の諸現象を定量化したうえで評価することが望ましいが、個体差の影響をできる限り排除するためには数多くの実験例を要する。しかしながら、近年は動物愛護の観点から実験の症例数を少しでも削減しようという考えが支配的であり、かつこれらの実験の遂行には施設や動物の維持・管理などにも多大な経費を必要とする現実がある。これらの諸問題を勘案した方法を循環器系の治療機器において樹立するためには、心臓からの拍出状態を模した循環シミュレータの開発が極めて有用だと考えられる。小児から成人までの幅広い年齢層にも対応でき、かつ健常心や不全心などの心機能状態における血流動態を再現できるシミュレータが開発できれば、治療機器・方法の飛躍的な改善が期待できる。

例えば、拡張型心筋症などの循環器系の治療機器としては、補助人工心臓 (VAD: ventricular assist device) が効果的である。しかしながら、この VAD の使用における合併症として、血液ポンプ内に形成された血栓が脳などの主要な臓器へ運ばれて動脈を塞いでしまう血栓塞栓症がある。血栓形成には血液ポンプ内における血流動態が深く関わる事が知られており、特に VAD の開発においては、粒子画像流速計測法である PIV (particle image velocimetry) による流れの可視化解析によって血液ポンプの流路形状が検討されてきた。ただし、これまでの多くの PIV 手法を用いた解析では、評価の対象となる血液ポンプの前負荷に生体の拍動流を模したものはほとんど無く、定常流とするのが一般的であった。この循環シミュレータが生体の拍動を模倣できれば、このような解析に用いることによって、より生体に近い条件を血液ポンプの設計に反映させることができる。また、心臓移植においては、圧倒的なドナー数の不足により VAD 装着患者の移植待機期間は欧米に比べて極めて長い。Destination therapy の観点からは VAD の長期使用も考慮された設計がなければならず、循環シミュレータにも長期の評価が可能な特性が求められる。

一方で、このような循環シミュレータの拍出動態に関しては、一般的には定常的な拍動によるものが考えられる。しかしながら、生体の拍動は実際には不規則であり、将来的にはこのような非定常な拍出にも対応できる機能が搭載されることが望ましい。心機能と

心拍変動との関連性については、既に心電位を時系列解析する方法や周波数解析する手法などがあるが、新たに確率微分方程式を利用して解析する方法が見出されつつある。このような新しい解析方法のシミュレータへの応用の可能性を検討することも意義深いと考えられる。

2. 研究の目的

血流量波形、血圧波形、血管系のコンプライアンスなども病態に応じて再現可能な循環シミュレータが開発できれば、多様な病態・病変を想定した治療方法や、手技による病態の変化を予測した最適な治療指針を得るためのシステム開発へとつながる可能性がある。さらには、心機能と心拍変動との関連性を探索することは、循環シミュレータの可用性の向上につながる。

そこで本研究課題では、小児から成人までの幅広い心臓の大きさに対応可能であり、かつ正常心・不全心などの心機能状態における血流動態を再現できるシミュレータを開発することを目的とした。

3. 研究の方法

循環シミュレータの製作にあたっては、代替心臓としての収縮性、拍動数、拍出流量などを任意に設定できるように考慮して、生体の心臓の拍出機能を模した。これらの機能を再現するために、三相インダクションモーターが駆動させる油圧ダイアフラムポンプを模擬心臓部とし、金属製のパイプなどを模擬血管部とする循環回路を構築した。油圧ダイアフラムポンプにはコンプライアンス機能を有する閉鎖型の LV チャンバ (left ventricular chamber) を設けて生体の左心室を模擬し、下流には大動脈弁に相当する流出弁を、上流には僧帽弁に相当する流入弁を模擬した一方向弁を備えた。これらの流出弁と流入弁は透明アクリル樹脂のケース内に設置され、外部からも動作が視認できる。この流出弁の下流に大型の閉鎖型チャンバを連結させ、大動脈のコンプライアンスを模擬した。拍出流量は大型の閉鎖型チャンバの下流に取り付けられた電磁流量計によって計測し、さらに下流に取り付けられた電動制御抵抗によって生体の抹消抵抗を模擬した。この電動制御抵抗の下流には右心系に相当する金属製パイプが連結されており、左心房を模した開放型のリザーバタンクへと排水される機構とした。このリザーバタンクからは流入弁を介して油圧ダイアフラムポンプへと流

路がつながっており、一巡閉鎖回路が構築できた。なお、油圧ダイアフラムポンプ、チャンバなどは工業用部品を使用し、また配管は高剛性のステンレス配管を使用したフェルール継手を用いたことで、長期使用にも耐えられるものとなった。

この循環回路は拍動数 10-120 bpm, ポンプストローク 0-100% の範囲で制御可能であり、電磁流量計と圧電トランスデューサによって、流量、模擬左室圧、模擬大動脈圧をモニタリングできるように計測系を具備した。計測・制御装置は、電子制御によって拍動ポンプの拍動数とストローク、制御弁の開度を液晶コントローラによって容易に設定できる構成とし、駆動条件は予めスケジューリング可能で流体の温度調節機構も備えた。模擬血液として水を用いた計測では、流量は拍動数に対して線形に変化し、10 bpm にて 1 L/min、120 bpm にて 10 L/min 得られることが確かめられた。さらに、弁置換術として臨床でも使用されているメドトロニックホール弁 (Medtronic)、一般的な工業用の逆止弁としても使用されているアンブレラ弁、形状が僧帽弁に似ているダックビル弁を用いて、流入弁・流出弁の形状が圧波形に及ぼす影響についても確かめた。

一方で、心拍変動については、確立微分方程式を利用した新しい解析方法として、ランジュバン方程式の可能性を検討した。これまでも、この方程式を用いて健常者の心拍変動を解析した興味深い報告があるが、まだ明らかにされていないことが多く、VAD を装着することの影響についてはほとんど解析されていない。そこで、VAD を装着する直前と装着後とのヤギの心拍変動を数理工学的手法によって解析し、その特性を経時的に検討した。成ヤギ ($n=3$) を対象として、拍動式補助人工心臓システム (Toyobo LVAS) を装着する前後で、心拍変動の指標となる RR 間隔 (RRI: R-R interval) を経時的に計測・記録した。記録した RRI (10000 data) が解となるランジュバン方程式を用いた数理工学的手法によって、RRI の経時的な変動特性と分布特性を解析した。

4. 研究成果

本研究課題の遂行によって、循環回路、計測・制御装置によって構成され、心臓の収縮性・拍動数など心機能の状態を再現可能であり、高い耐久性能を有する装置を開発することができた。循環回路は、拍動ポンプのコンプライアンスを LV チャンバの空気量を調節することによって、生体での心臓の収縮性や拍出性能を定量的に再現することが可能となった。例えば、この LV チャンバの空気

量を 250 cc とした条件では、成人の健常心を模した心拍数 70 bpm, 平均 (大動脈) 圧 100 mmHg, 総流量 4.4 L/min の流量特性を再現できた。一方で、この LV チャンバの空気量を 750 cc とした条件では、成人の不全心を模した心拍数 70 bpm, 平均 (大動脈) 圧 60 mmHg, 総流量 3.1 L/min の流量特性を再現できた。LV チャンバの空気量を変化させることによって、健常心の循環動態も拍出量の低下した不全心の循環動態を良好に模擬することができた。また、これらは運動したときの循環動態を想定した高拍動数・高流量の条件でも、また同様に小児の循環動態を想定した高拍動数・低流量の条件でも生成可能であった。さらに、流入弁・流出弁の形状が圧波形に及ぼす影響については、メドトロニックホール弁では弁の開閉時に、アンブレラ弁では弁の閉鎖時に著しいスパイク波形とノイズ波形が認められた。改良したダックビル弁では、このようなスパイクやノイズが低減されており、比較的なめらかな波形であった。この心循環機能シミュレータによって、比較的生体に類似した圧力波形が得られることが認められ、健常心あるいは不全心といった循環状態を小児から成人まで幅広く再現できることが確かめられた。このような技術は将来的には VAD 以外にも他の外科的手技の向上にも活用できるとため、手術用シミュレータとしても汎用性が望めるであろう。例えば、米国の MGH (Massachusetts General Hospital) においては循環シミュレータとしては primitive なものが用いられているが、小児循環器の医師を対象としたトレーニングが実施されている。近年は国内でも臨床医療現場での若手医師の手技の向上は課題であり、このような循環シミュレータとしての新しい市場の開拓へも波及効果として期待できる。

一方で、RRI の経時的な変動特性に関しては、RRI が増大した条件下では RRI の変動量は負に増加し、RRI が縮減した条件下では変動量は正に増加した。また、時間経過とともに収束する RRI には、VAD の装着の有無に関わらず、安定点が二つあるものと一つのものとの二種類が認められた。RRI の経時的な分布特性に関しては、装着後 1 週間では装着前よりも変動量のばらつきが大きかったが (装着 1 週間後 S.D. < 400 ms, 装着前 S.D. < 200 ms), 2 週間から 4 週間後には装着前と同程度のばらつきになった。以上より、VAD の装着によって RRI の変動量は不安定になるものの経時的に安定化する傾向が示唆された。このことは、心機能状態の推測にも有用性が考えられ、次世代のシミュレータへの新たな付加価値の向上への可能性が示された。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 6 件)

- 1) 第 39 回人工心臓と補助循環懇話会(2011, 2, 18-19, 米子) 補助循環装置用耐久試験装置の開発と特性評価, 大沼健太郎, 住倉博仁, 本間章彦, 妙中義之, 向林宏, 片野一夫, 巽英介.
- 2) E. Akagawa, Y. Takewa, H. Sumikura, K. Ohnuma, Y. Kakuta, A. Homma, S. Hanada, Y. Zhou, T. Mizuno, T. Tsukiya and E. Tatsumi., Heart rate variability in ventricular assist device animals in view of the mathematical models, 56th Annual Conference American Society for Artificial Internal Organs (2010, 5, 27-29, Baltimore).
- 3) 第 47 回日本人工臓器学会大会 (2009, 11, 12- 11,14, 新潟), 数理工学的解析による補助人工心臓装着下での心拍変動. 赤川英毅, 武輪能明, 住倉博仁, 角田幸秀, 本間章彦, 大沼健太郎, 花田繁, 周粵閔, 水野敏秀, 巽英介.
- 4) 第 48 回日本生体医工学学会 (2009, 4, 23 -25, 東京), 数理的に解析した補助人工心臓装着患者の心拍変動, 赤川英毅, 市川肇, 大沼健太郎, 松宮護郎, 本間章彦, 巽英介, 妙中義之, 澤芳樹.
- 5) 第 37 回人工心臓と補助循環懇話会(2009, 2, 27-28, 越後湯沢) 数理的手法を用いた補助人工心臓装着患者の心拍変動解析, 赤川英毅, 市川肇, 大沼健太郎, 松宮護郎, 本間章彦, 巽英介, 妙中義之, 澤芳樹.
- 6) 第 46 回日本人工臓器学会大会 (2008, 11, 27- 11,29, 東京) 数理的解析からみた補助人工心臓装着患者の心拍変動. 赤川英毅, 市川肇, 大沼健太郎, 松宮護郎, 本間章彦, 巽英介, 妙中義之, 澤芳樹.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

本研究課題に関連した特許の出願があるが、企業との共同出願であり、まだ公開されていないため記載せず。

6. 研究組織

(1)研究代表者

赤川 英毅 (AKAGAWA Eiki)

独立行政法人国立循環器病研究センター・知的資産部・室長

研究者番号 : 40416219

(2008-2010)

(2)研究分担者

李 桓成 (LEE Hwangsung)

国立循環器病センター・人工臓器部・特任研究員

研究者番号 : 10463275

(2008-2009)

(3)連携研究者

本間 章彦 (HOMMA Akihiko)

東京電機大学・理工学部・准教授

研究者番号 : 20287428

(2009-2010)

大沼 健太郎 (OHNUMA Kentarou)

独立行政法人国立循環器病研究センター・人工臓器部・流動研究員

研究者番号 : 50527992

(2009-2010)

住倉 博仁 (SUMIKURA Hirohito)

独立行政法人国立循環器病研究センター・人工臓器部・流動研究員

研究者番号 : 20433998

(2009-2010)

藤井 豊 (FUJII Yutaka)

独立行政法人国立循環器病研究センター・心臓機能生理部・流動研究員

研究者番号 : 20589303

(2010)