

機関番号：21401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700540

研究課題名(和文)熱流体解析による補助循環システムの血液適合性評価法の提案

研究課題名(英文)A method for assessing the blood compatibility of ventricular assist systems using computational thermal fluid dynamics analysis

研究代表者

矢野 哲也 (Yano, Tetsuya)

秋田県立大学・システム科学技術学部・助教

研究者番号：70404853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：血液ポンプの血液適合性は血流に依存することから、ポンプ内血流に注目したポンプ設計がなされているが、ここでは、より実使用条件に近い計算および実験流体力学解析に基づく血液適合性評価方法について検討した。心室内の血流に注目し、特定の脱血管開口部形状、挿入深度および角度の組み合わせにより、心室内腔面の洗い出し効果が向上することを示した。また、部分補助下の血流解析を行い、心駆出率、ポンプ接続方式およびポンプ特性による心室内血流の変化を明らかにした。さらに、溶血試験の結果を左右する、使用血液の品質を検査する方法として、血球脆弱性を簡便に評価する方法について検討し、その妥当性を確認した。

研究成果の概要(英文)：Blood compatibility of a ventricular assist device (VAD) depends on the dynamics of blood flow. The focus in most previous studies was on blood flow in the VAD. However, the VAD inflow can influence the dynamics of blood flow and thus thrombus formation in the ventricle. In order to clarify the blood flow in the left ventricle (LV) supported with a continuous flow type VAD (CFVAD), the flow was analyzed by means of numerical and experimental fluid dynamics. Assessment based on average wall shear stress on the LV wall indicated that some of the combinations of the catheter tip shape and insertion depth improved the washout effect. The blood flow in the LV partially supported with a CFVAD was calculated. The change of flow pattern due to the LV ejection fraction, type of VAD and pump performance was confirmed. In addition, a simple method to assess the fragility of blood cells was proposed. The method is valuable to inspect the quality of the blood cells used for hemolysis tests.

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：人工心臓 血液ポンプ 血流 溶血 血栓 数値流体解析

## 1. 研究開始当初の背景

血液ポンプの設計においては、血液循環を維持するための流量と揚程を発生するポンプ特性を得ながら、作動流体である血液中に存在する血液細胞の損傷を最小化するように設計する必要があり、ポンプ効率と機械本体の損傷低減を重視する工業用ポンプの設計と大きく異なる。連続流血液ポンプは、高速で回転するインペラ(羽根車)により血液を駆出するものであり、小型化が容易なことから、体内埋込み型長期循環補助用として臨床応用が進められている。このタイプのポンプでは、インペラ外縁とポンプハウジングの間にせん断速度の特に高い領域が形成され、その領域を通過する赤血球には過大なせん断応力が印加されるため、その程度や印加時間によっては、赤血球膜が破断し、内部ヘモグロビンの流出(溶血)が生じる。また、一定回転速度でポンプを駆動したときには、ポンプ内部の血流速度分布の空間的、時間的な変化が僅かなため、血流が停滞する領域が生じやすく、その領域において血栓形成が進行する。ポンプ内での溶血発生及び血栓形成はいずれも血流が主たる原因であり、血球損傷や血栓形成の程度を予測するためには、ポンプ内の血流を詳細に解析する必要がある。これまでポンプの設計において殆ど考慮の外に置かれていた、カニューレ周辺を含む心室内での血栓形成抑制についても十分考慮した設計を行う必要があると考えた。

赤血球膜の損傷に伴う内部ヘモグロビンの流出は、せん断応力印加による赤血球の変形、膜のひずみが直接の原因となる。血液ポンプ内部のような複雑な流れの中を通過する赤血球には時变的に多軸応力が作用する。このような環境における赤血球膜の局所のひずみを計測するのは困難であり、コンピュータシミュレーションが有効である。このシミュレーションの確度を向上させるためには、赤血球の力学的特性を反映した正確な計算モデルの構築が必要である。本研究では、定常及び非定常せん断流中の赤血球の流動及び変形挙動を高速顕微鏡観察システムを用いて明らかにし、赤血球力学モデル及び損傷モデルの構築のために必要なデータを取得する。

## 2. 研究の目的

## (1) 心室内血流解析

①連続流型補助人工心臓血液ポンプと心室を統合したモデルを計算機上に構築し、その内部血流を、実際の補助循環の環境に則した条件の下で数値解析する手法を確立する。

②循環試験装置を設計製作し、補助人工心臓血液ポンプによる心室内流速分布を粒子画像流速法で計測し、数値解析結果の妥当性評価を行う。

③心拍動に伴う血液ポンプ内の血流の変化、及び血液ポンプが心室内血流に与える影響を明らかにする。

④血液ポンプ設置方式(心尖部脱血式、大動脈弁位置設置式、カニューレ先端型等)の違いが心室内流れに与える影響を明らかにする。

⑤心室モデル及び解析手法を確立し、特性の異なるポンプについて心室内血流の比較評価を可能とする。

## (2) 赤血球変形解析

①定常及び非定常せん断流中の赤血球を顕微鏡高速観察し、その流動、変形挙動を明らかにし、赤血球力学モデル、損傷モデルの構築及び検証に必要なデータを得る。

②せん断流中の赤血球変形の高速度観察から得られたデータから得られた赤血球の力学特性をもとに、数値流体解析によるポンプ内流れ場の解析結果と合わせて、ポンプ内での血球変形を調べる。

## 3. 研究の方法

## (1) 心室内血流解析

## ①数値流体解析(CFD)

## ・心室内腔モデル

計算機上に左心室内腔モデルを構築した(図1)。心室内腔形状を、断面楕円の長径、短径が連続的に変化する曲がり管としてモデリングした。心室モデルの入口面(僧帽弁面)および出口面(大動脈弁面)は直径23mmの円形とし、両弁面のなす角は $140^\circ$ とした。表面積は $1.19 \times 10^4 \text{ mm}^2$ 、容積 $1.02 \times 10^5 \text{ mm}^3$ である。

## ・脱血管モデル

先端形状の異なる3種類カテーテルモデル(Model A,B,C)を用意した(図2)。内径、外径は全モデル共通でそれぞれ5mm,7mmとした。Model Aは直管形状、Model Bは $45^\circ$ カットした先端形状とし、Model Cには矩形の側面孔を4つ設けた。さらに、各カテーテルモデルについて、挿入深度 $L$ の異なるモデルを用意した( $L=1.0D, 1.5D, 2.0D$ ;  $D$ :僧帽弁面・大動脈弁面直径23mm)。モデルの出口は、大動脈弁面の下流100mmの位置に配置した。

計算格子を生成し、連続流血液ポンプによる拍出補助を想定した境界条件の下、レイノルズ平均ナビエ・ストークス方程式を解き、心室内流れを解析した。ここでは、血液を非圧縮性ニュートン流体とし、密度 $1,060 \text{ kg/m}^3$ 、粘度 $3.6 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ とした。また、乱流モデルにはSSTモデルを用いた。入口境界面には圧力 $0 \text{ Pa}$ 一定とし、出口面に速度プロファイルを定義し、残りの壁面はすべりなしとした。

## ②実験流体解析(EFD)

透明シリコン製の左室内腔モデルを作製した。左室内腔部分を固体としてモデリングした計算機モデルをもとに熱溶解積層法の3次元プリンタで作製した雄型をアクリル容器に配置し、液体透明シリコン(KE-1606, 信越シリコン)を流し込み硬化させ、流れの可視化用の左室内腔流路モデルを作製した。この流路モデルを、遠心ポンプを含む循

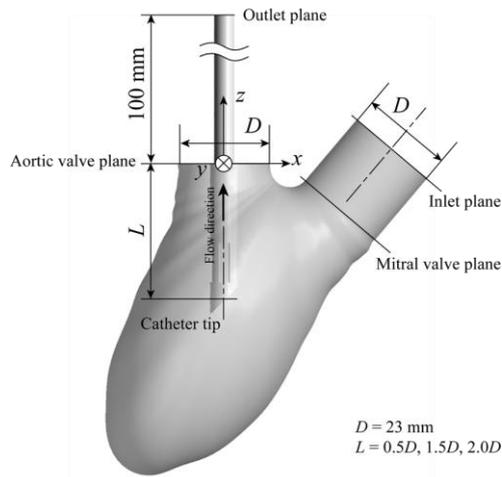


図1 左心室モデル

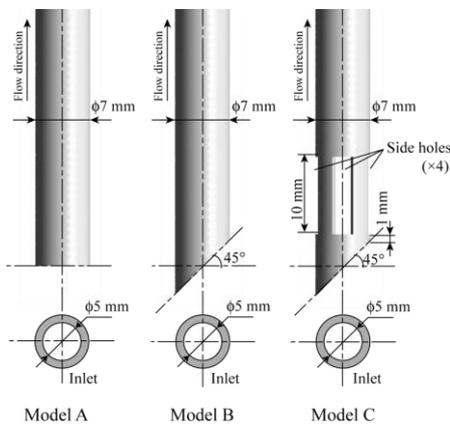


図2 カテーテルモデルの先端形状

環回路に接続した(図3). 作動流体に, 38wt%のヨウ化ナトリウム水溶液を用いることにより, シリコンの屈折率と一致させた. 作動流体に直径  $50 \mu\text{m}$  のガラスビーズを混入し, これを左室流路モデルに照射したレーザーシート(CWS532-200M, 日本カノマックス)により照明し, その動きを高速度カメラ(Fastcam-SA5, フォトロン)によりフレームレート  $1,000 \text{ fps}$  で撮影し, 粒子画像流速法(PIV法)により流速分布を解析した.

### ③部分補助下の心室内血流解析

拍動中の心室壁の運動を考慮し, 連続流血液ポンプによる部分補助下の心室内血流解析を行った. 心室モデルを作成し(図4a), モデル底面を周期的に移動させた(図4b). 2種類の駆出率条件( $EF = 30\%, 15\%$ ), 3種類のポンプ接続方式(左室・大動脈バイパス方式, カテーテル方式, 大動脈弁位置設置方式), 2種類のポンプ特性(最大流量  $Q_{pmax} = 10 \text{ L/min}, 20 \text{ L/min}$ )を想定し, 各条件について3周期分の解析を行った. 境界条件として, 心室モデルの脱血管接続部, 大動脈弁面には次の体積流量  $Q_{out}, Q_{AoV}$  を適用した.

$$Q_{out} = Q_{pump} + Q_{LV} \quad (2)$$

$$Q_{AoV} = Q_{out} - Q_{pmax} \quad (Q_{out} > Q_{pmax}) \quad (3)$$

$$Q_{AoV} = 0 \quad (Q_{out} < Q_{pmax}) \quad (4)$$

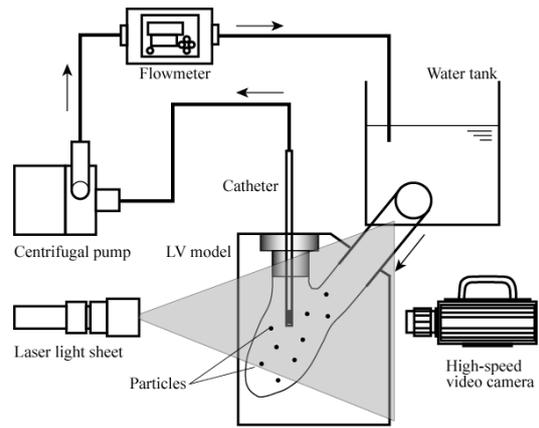


図3 心室モデル内の流れの可視化実験装置の概略図

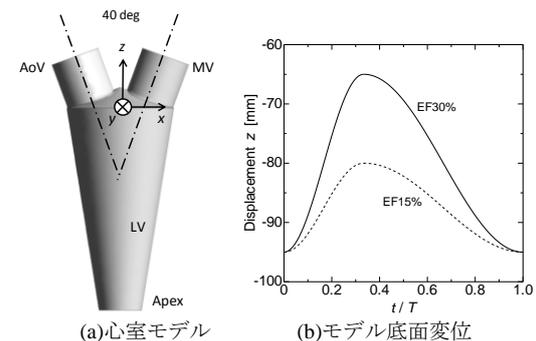


図4 心室モデルおよび拍動中の底面変位

ここで,  $Q_{LV}$  は心室モデルの容積変化による流量を表す.

## (2) 赤血球変形解析

### ①せん断流中の赤血球変形過程の観察

デキストラン(分子量  $60,000-90,000$ )をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に溶かした高粘度溶液に赤血球を添加し, これを供試液体とし, 図5に示すような円錐平板型のせん断負荷装置を用いて内部の赤血球にせん断応力を負荷した. 本実験では, 円錐面と平板のなす角  $\theta$  が  $3^\circ$  となる円錐を使用した. 供試液体を円錐平板間に挟み込み, 円錐を回転させることにより溶液内部にせん断流れを生成した. 円錐の回転速度を角速度  $\omega$  一定にしたときに赤血球に負荷されるせん断応力  $\tau$  は

$$\tau = \mu\gamma \approx \mu\omega / \sin \theta \quad (1)$$

と表される. ここで  $\gamma$  はせん断速度である. また,  $\mu$  は流体の粘度であり, 実験に使用した  $23.1 \text{ wt}\%$  濃度のデキストラン PBS 溶液の粘度は  $25^\circ\text{C}$  において  $32.3 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  であった. 円錐回転速度を変化させることにより, 非定常せん断流れを生成し, その中に存在する赤血球に非定常なせん断応力を負荷した. ここでは, 平板を透明なガラス板としガラス板底部から顕微鏡の対物レンズを通して, 赤血球を高速度ビデオカメラ(Fastcam Ultima-SE and SA5, フォトロン)で撮影し, 記録した動画像をパーソナルコンピュータ上で解析し, 変形過程を調べた. 実験は周囲温度  $25^\circ\text{C}$  の環境で行った.

### ②軸流型血液ポンプ通過時の赤血球変形

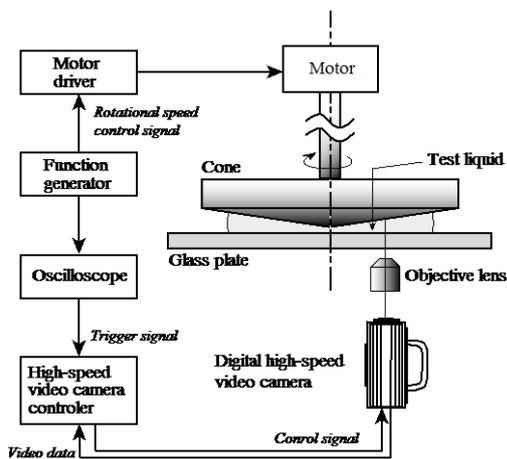


図5 せん断流中の赤血球変形挙動の高速度観察装置系

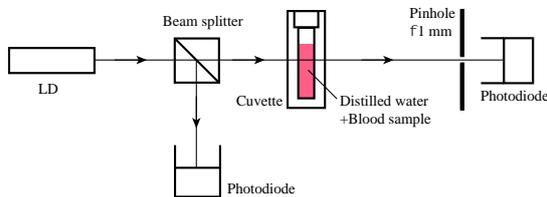


図6 血球損傷度評価用の光学系

軸流型血液ポンプ内部の流体領域を3次元CADソフトウェア(Pro/ENGINEER WF3.0, PTC)を用いてモデリングした後、入口から出口までを3つの領域(流入部, インペラ部, 流出部)に分割し、それぞれに計算格子を生成した。入口面中心に原点を置き、出口方向に $z$ 軸を取った。流入部および流出部を静止領域、インペラ領域を $z$ 軸まわりに $942.5 \text{ rad/s}$ ( $=9,000 \text{ rpm}$ )の回転領域として定義し、入口境界に体積流量 $Q = 8.33 \times 10^{-5} \text{ m}^3/\text{s}$ ( $=5 \text{ L/min}$ )に相当する一様流速、出口境界に圧力 $0 \text{ Pa}$ 一定、壁面をすべりなしとして定常解析を行った。解析には、汎用流体解析コード(ANSYS CFX, ANSYS, Inc.)を使用した。流体は血液を想定し、非圧縮性ニュートン流体と仮定して密度 $1,060 \text{ kg/m}^3$ 、粘度 $3.6 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ とし、乱流モデルには $k-\omega \text{ SST}$ モデルを使用した。解析結果をもとに、ポンプ入口面上の点を起点とする流線を計算した。また、その流線上のせん断応力 $\tau_w$ を計算した。

### (3) 赤血球損傷度評価

実験に用いた光学系を図6に示す。血液 $1 \mu\text{L}$ を添加した生理食塩水 $0.5 \text{ mL}$ を試料溶液とし、これを蒸留水 $0.5 \text{ mL}$ を入れたキュベットに注入することにより、血球を低張環境にさらした。キュベットに入射した光を、出射面から $150 \text{ mm}$ 離れた位置に配置した直径 $1 \text{ mm}$ のピンホールを通してフォトダイオードで受光し、受光パワーをサンプリングレート $1 \text{ kHz}$ で記録した。また、CCDによる散乱パターン撮影を行った。試料血液には、PBS

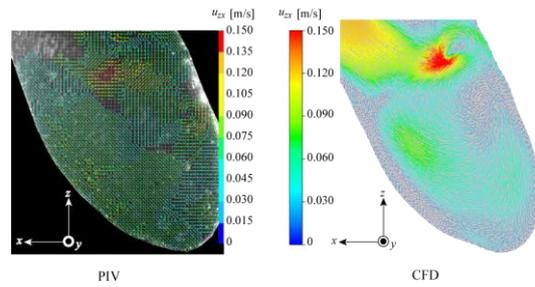


図7 心室モデル内の流速分布：実験(PIV)と数値解析(CFD)との比較

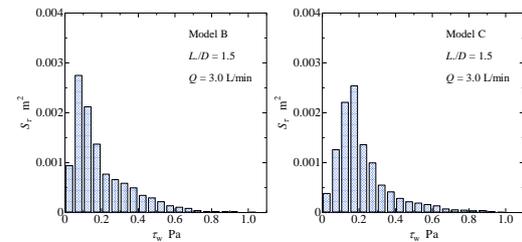


図8 心室モデル内腔面の壁せん断応力分布のヒストグラム

中で時間 $t_{\text{exp}}$ だけ鉛直加振した血液( $t_{\text{exp}} = 1 \text{ min}, 5 \text{ min}, 10 \text{ min}$ )と、PBS中で $10 \text{ min}$ 保存した血液(コントロール)をそれぞれ遠心分離して用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 心室内血流解析

#### ① 数値流体解析結果の妥当性の確認

数値流体解析および実験流体解析(流れの可視化)による左室モデル内の流速分布を比較した(図7)。カテーテル先端付近で心室上下を二分する、大きな対向する渦、中隔付近に小さな渦の生成が可視化され、同様の流れがCFD解析結果でも予測された。両者の比較からCFD解析結果の妥当性が示された。

#### ② 完全補助下の心室内血流解析

左心室内モデル内の流れは、脱血管の先端開口部形状および挿入深度により大きく変化することが確認された。また、脱血管先端に設けた複数の側面孔により(Model C)、 $0.5 \text{ Pa}$ 以下の低壁せん断応力領域が減少し(図8)、壁面の洗い流し効果が期待されることがわかった。さらに、脱血管先端を心室前壁に平行に配置した場合に、壁せん断応力が有意に減少し、壁面洗い流し効果が向上することが確認された。

#### ③ 部分補助下の心室内血流解析

心室へのポンプ接続方式により、心周期中の左室内血流が大きく異なることが確認された。左室・大動脈バイパス方式の場合、僧帽弁から心尖へ向かう流れが心周期中維持された。カテーテル方式の場合、心室上下を二分するように形成された渦が、配置を維持したまま上下に周期的に移動する流れが確認された。また、大動脈弁位置設置方式の場合には、拡張初期に心尖付近形成された渦が拡張末期に消失することが示された。

心室駆出率が低い場合(EF=15%)、大動脈弁付近に流れが停滞する領域が形成される

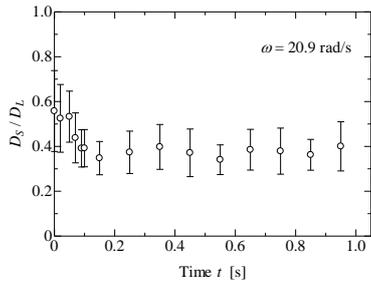


図9 せん断負荷による赤血球変形過程

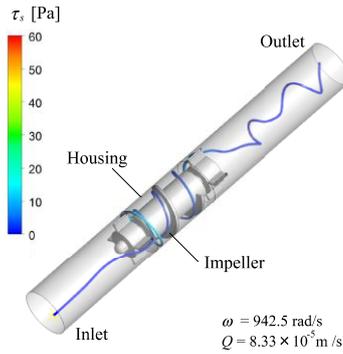


図10 軸流型血液ポンプ内の流れ

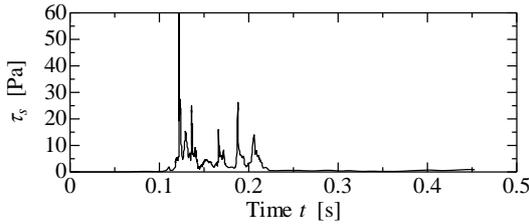


図11 流線上のせん断応力分布

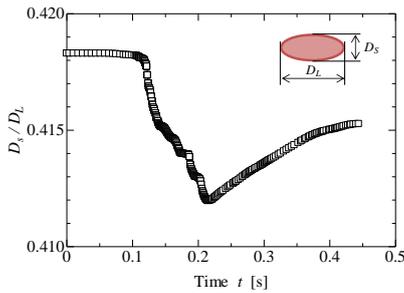


図12 赤血球短径長径比の時間変化

ことが、シミュレーションにより示された。また、より大きな最大流量の特性を有するポンプを使用した場合 ( $Q_{pmax} = 20 \text{ L/min}$ )、心周期全体にわたって大動脈弁付近に低速領域が形成され続けることになる。

## (2) 赤血球変形解析

非定常せん断応力を負荷した赤血球の変形過程の一例を図9に示す。縦軸は赤血球の短径  $D_s$  と長径  $D_L$  との比  $D_s/D_L$  を表す。円錐の回転開始により、せん断応力が印加されはじめると、赤血球は急速に伸長していき、そ

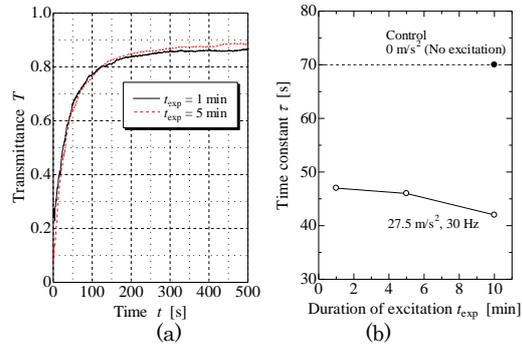


図13 血液試料の透過率の時間変化および加振負荷による時定数の変化

の後定常状態に至るまでに0.2 sほど要した。

軸流ポンプ内部の血流を解析した結果から計算された流線を図10に示す。ポンプ動作点は流量  $8.33 \times 10^{-5} \text{ m}^3/\text{s}$  ( $=5 \text{ L/min}$ )、差圧  $1.35 \times 10^4 \text{ Pa}$  ( $=101 \text{ mmHg}$ ) である。この流線上を赤血球が通過すると仮定したときのせん断履歴を図11に示す。これらのグラフから時刻  $t = 0.12 \text{ s}$  あたりの50 Paを超える高いせん断応力は、インペラ前縁付近の翼端とハウジングの隙間を通過する際に負荷されていることがわかる。

実験結果から、せん断負荷後直ちに  $D_s/D_L = 0.4$  まで減少し、その後、時定数0.2 s程度で漸減していること、せん断応力  $\tau$  に対する  $D_s/D_L$  変化率がほぼ一定であることがわかっており、これらに基づき、赤血球の変形をVoigtモデルで近似した  $D_s/D_L$  の時間変化を計算した結果を図12に示す。流入管内で  $D_s/D_L = 0.42$  ほどに伸長した状態からインペラ部に流入した後の赤血球に負荷されるせん断応力は極短時間であるため、 $D_s/D_L$  の変化はわずかに1.5%程度であった。

## (3) 赤血球損傷度評価

試料に入射した光は溶液内部の血球によって多重散乱され、血球の運動により散乱パターンが時間的に揺らぐことが観察された。受光パワーは試料溶液の注入直後に低下し、その後、急増期を経て漸増していく傾向が確認された(図13a)。血球の体積増加に伴う前方散乱の割合の増加と、血球崩壊に伴う散乱体の減少によるものと考えられる。受光パワーの時間変化を1次遅れ関数で近似して時定数を算出し、各試料について比較すると、鉛直加振した試料の時定数はコントロールのそれより短くなる傾向が確認された(図13b)。短時間の加振負荷が血球膜に与えた極わずかな損傷を透過光の時間変化から検出できることが示された。以上の結果から、血液ポンプの血液適合性試験として行われる溶血試験に使用する血液に含まれる血球性状の簡便かつ短時間の評価の可能が示された。使用する血液による試験結果のばらつきを抑制し、よりコントロールされた条件の下で溶血試験を実施することが可能になると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

- ① Y. Mitamura, T. Yano, T. W. Nakamura, E. Okamoto, A magnetic fluid seal for rotary blood pumps: Behaviors of magnetic fluids in a magnetic fluid seal, Biomed Mater Eng, 査読有, Vol. 23(1-2), 2013, pp. 63-74. doi: 10.3233/BME-120733.
- ② T. Yano, M. Funayama, S. Sudo, Y. Mitamura, Analysis of flow within a left ventricle model fully assisted with continuous flow through the aortic valve, Artif Organs, 査読有, Vol. 36(8), 2012, pp. 714-723. doi: 10.1111/j.1525-1594.2012.01513.x.

[学会発表] (計13件)

- ① 矢野哲也, 須藤誠一, 三田村好矩, 連続流型補助人工心臓による部分補助下における左室内血流動態の数値流体解析, 第26回代用臓器・再生医学研究会, 2014年3月1日, 北海道大学医学部
- ② 矢野哲也, 須藤誠一, 光学的手法による血球損傷の簡易評価, 第47回日本生体医工学会東北支部大会, 2013年11月2日, 山形大学医学部
- ③ T. Yano, D. Sakota, S. Sudo and Y. Mitamura, Assessment of Sublethal Red Blood Cell Damage by an Optical Method, 21st ISRBP2013, 2013年9月27-29日, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan
- ④ 矢野哲也, 連続流血液ポンプの血液適合性評価に関する研究, 第8回機能性流体に関する公開研究会, 2013年9月2日, 秋田県立大学本荘キャンパス
- ⑤ T. Yano, D. Sakota, S. Sudo and Y. Mitamura, A Simple Optical Method for Assessing RBC Damage, 2013 IEEE EMBC, 2013年7月3-7日, Osaka International Convention Center, Osaka, Japan
- ⑥ 矢野哲也, 須藤誠一, 三田村好矩, 連続流ポンプによる拍出補助中の左室内血流に脱血管配置が与える影響, 第25回代用臓器研究会, 2013年2月23日, 札幌北楡病院
- ⑦ 矢野哲也, 須藤誠一, 三田村好矩, 連続流血液ポンプ内部を想定した非定常せん断流中での赤血球変形の解析, 第25回バイオエンジニアリング講演会, 2013年1月9-11日, 産業技術総合研究所つくばセンター
- ⑧ 矢野哲也, 須藤誠一, 三田村好矩, 連続流ポンプによる循環補助下の心室内血流解析手法, 第50回日本人工臓器学会大会, 2012年11月22-24日, アクロス福岡

- ⑨ T. Yano, S. Sudo, and Y. Mitamura, A study on a numerical method for assessing blood flow in the left ventricle supported with a continuous flow pump, 20th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps, 2012年9月20-22日, Grand Cevahir Hotel Convention Center, Istanbul, Turkey
- ⑩ 矢野哲也, 舟山昌徳, 須藤誠一, 三田村好矩, カテーテル型循環補助デバイスによる拍出補助下の左室内血流, 第24回代用臓器・再生医学研究会, 2012年1月28日, 北海道大学学術交流会館
- ⑪ T. Yano, M. Funayama and S. Sudo, Numerical and Experimental Assessment of the Flow in the Ventricle Model under Mechanical Support, International Conference on Advanced Technology in Experimental Mechanics, 2011年9月19-21日, Kobe International Conference Center, Kobe, Japan
- ⑫ T. Yano, M. Funayama, S. Sudo and Y. Mitamura, Analysis of Intraventricular Blood Flow under the Support of a Catheter-type Rotary Pump by using Computational and Experimental Fluid Dynamics Analyses, 19th Congress of the ISRBP, 2011年9月8-10日, Louisville Marriott Downtown, Louisville, USA
- ⑬ T. Yano, M. Funayama, S. Sudo, Y. Mitamura, Numerical and Experimental Analyses of Blood Flow within Left Ventricle Supported by Catheter-type Ventricular Assist Device, 50th Annual Conference of JSMBE, 2011年4月29日-5月1日, 東京電機大学

[その他]

- (1) アウトリーチ活動  
「光学的手法による血球損傷度の簡易評価」, 2013年度秋田県立大学本荘キャンパス・オープンキャンパス, 2013年7月14日
- (2) ホームページ等  
秋田県立大学生命流体システム工学研究室  
<http://www.akita-pu.ac.jp/system/mise/fluid/>

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
矢野 哲也 (YANO, Tetsuya)  
秋田県立大学・システム科学技術学部・助教  
研究者番号: 70404853