

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：32692

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659271

研究課題名(和文)人工血管評価のための血流シミュレーションソフトウェアの評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a simulation method to evaluate a software of blood flow distribution in artificial grafts

研究代表者

木浦 千夏子 (KONOURA, Chikako)

東京工科大学・医療保健学部・助教

研究者番号：00583907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：弓部大動脈置換術のコンピュータシミュレーション(Computation Fluid Dynamics, CFD)により、医療レギュラトリーサイエンスの観点から、今まで存在しなかった人工血管の評価基準を提案する。生体の胸部大動脈の血流配分を知るために、健常人および大動脈瘤患者の血流をPC-MRIにより計測し、血流配分を求めた。胸部大動脈のMRI画像から生体血管モデルを作成し、また、人工血管置換後の血管形状を単純化した基礎モデルを作成した。これらのモデルを使ってPC-MRIに合致するCFD解析条件を検討し、血流配分解析手法を確立した。基礎モデルにおける計算の限界を確認した。

研究成果の概要(英文)：We propose novel evaluation criteria for assessing aortic revascularization surgery from the standpoint of regulatory science using computational fluid dynamics (CFD). In order to know the blood flow distribution in the body, we measured blood flow in the aortic arch of healthy individuals and aortic aneurysm patients by phase-contrast magnetic resonance imaging (PC-MRI). We created human blood vessel models from the MRI images of the aortic arch, and simplified branch models that represent the vessel geometry after revascularization. We used the models to examine the CFD boundary conditions corresponding to PC MRI images and established a method to analyze blood flow distribution. We also examined the computational limitations of our simplified models.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：医療レギュラトリーサイエンス

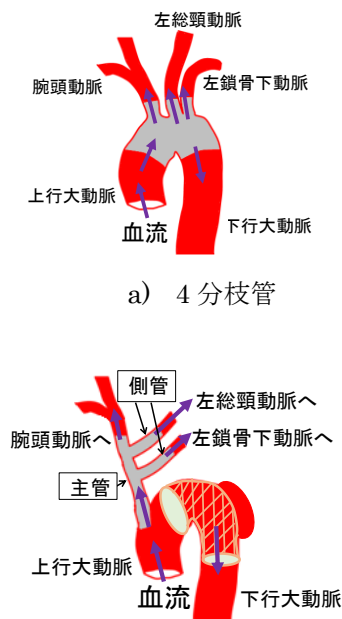
1. 研究開始当初の背景

通常、大動脈の修復に4分枝人工血管(図1.a)が使用されるが、2010年に3分枝人工血管(図1.b)が承認され、3分枝管を使用する術式が多く取られるようになってきている。4分枝管を使用する場合は、術中に大動脈に鉗子をかけるが、その際に大動脈内の石灰化している組織が脳に飛び脳梗塞を発症させる危険性がある。3分枝管を使用すると、大動脈に鉗子を掛ける必要がなく、また手術時間が短く済むなどの理由から、3分枝管を使用する症例が増えている。ただし、4分枝管は生体と同じ血管形状であるので(図2.a)、移植後の血流についてあまり着目されていなかったが、3分枝管を移植すると生体とは異なる血管形状となるため(図2.b)、各分枝に必要な血流が届いているのかと、臨床医が不安を感じている。

人工血管の評価項目は、臨床試験では、出血、血栓症、人工血管の感染、動脈瘤および仮性動脈瘤の発生率などが行われ、非臨床試験では、耐久性や生体適合性などの試験が行われている。分枝をもつ人工血管の場合、各分枝にどの程度の血流が配分されるかについて評価されていない。人工血管移植後の血管形状が移植前と変わるような場合は、特に、血流配分が術前に分かっていたら、医師および患者はより安心して手術に臨むことができる。



a) 4分枝管 b) 3分枝管
図1. 大動脈修復用人工血管



a) 4分枝管
b) 3分枝管

図2. 人工血管移植後の大動脈形状と血流

2. 研究の目的

分枝をもつ人工血管の場合、各分枝に流れる血流量が適量であるかを術前に評価できれば、人工血管生体移植後の血管形状が移植前の血管形状と異なることになっても、安心して治療を行うことができる。ところが、分枝をもつ人工血管において、各分枝への血流配分に対する評価方法が確立していない。そこで、本研究では、胸部大動脈の修復に使用する人工血管を用いて、術前に血流配分を評価する解析手法を開発し、臨床に直接貢献できる大動脈修復用グラフトについての評価法の血流シミュレーションシステム(Computational Fluid Dynamics; CFD)を構築し、医療レギュラトリーサイエンスの観点から評価基準を提案する。

3. 研究の方法

(1) PC-MRIによる血流配分

健常人および大動脈瘤患者の胸部大動脈の血流配分をPC-MRIにて測定した。血流計測部位は、上行大動脈、下行大動脈、腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈の5断面とした。MRIから得た強度画像データをMatlab上に取り込み目的の血管を抽出し、エッジ・フィルタをとおして血管壁を決定し、二値化し、血管を抽出した。そして、各時相での血流を求め積算し、1心拍分の血流量とした。1心拍分の血流量は最小二乗法により平均値を採用し、血流配分を算出した。

(2) モデル

健常人3例と大動脈瘤患者3例のMRI画像から3次元のCFD血流配分解析用のモデル(生体モデル)を構築した。MRI画像から生体モデルを作る際、上行大動脈から下行大動脈は半円弧状に切り出した。腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈の長さは40mm程度とした(図3.a)。

生体の血管形状は個体差があるため、人工血管移植後の血管形状を単純なモデルに置き換えた。人工血管は、弓部大動脈置換術に使用する4分枝管(図1.a)と、胸部大動脈ステントグラフトに使用する3分枝管(図1.b)を移植後の血管形状を想定した。人工血管は直管でのみ構成されているので、人工血管移植後の血管形状は、すべて直管で構成した(図3.b, c)。血管径は市販の人工血管のサイズとした。大動脈径24mmとし、大動脈弓部円弧径は80mmとした。弓部3分枝の長さは、生体モデルと同様の40mmとした。4分枝管では、腕頭動脈10mm、左総頸動脈および左鎖骨下動脈8mmとした。3分枝管では、主管12mm、側管8mmとした。

なお、モデルの入口および出口は、流れを安定化するために、入口は径の20倍、出口は径の40倍程度延長した。

延長部のメッシュ間隔は等比級数的に大きくした(公比1.15)。血管内のメッシュはプリズム・テトラメッシュで作成し、境界層

を保証するために血管壁の近くは5層の格子層を配置した。モデルのメッシュ数は90万以上だった。

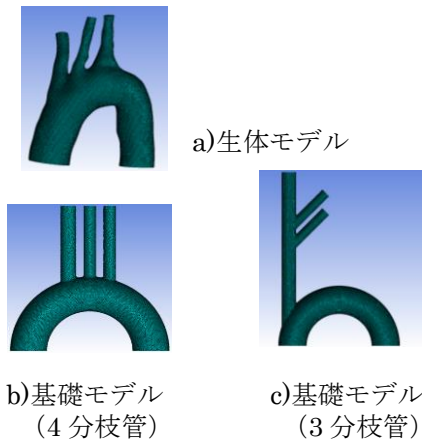


図 3. 血流配分解析モデル

(3) 解析条件

入口境界条件は、成人の一般的な心拍出量である 5.0 L/min とした。

出口境界条件は、すべての出口圧を同じ値に設定して解析を行うと PC-MRI から得た血流配分と一致しないので、弓部 3 分枝（腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈）側出口圧を 0 mmHg（固定）とし、下行大動脈側出口圧を変更して血流配分を求めた。そして、PC-MRI の下行大動脈の血流配分と一致したときの下行大動脈出口圧（圧差）を出口境界条件と決定した。

血液の密度は 1060 kg/m³、粘性率 0.004 Pas とし、剛体として定常層流解析を行った。

(4) 4 分枝管と 3 分枝管の比較

4 分枝管にて出口境界条件を決定し、それと同じ条件を 3 分枝管に設定して血流配分を求め、4 分枝管と 3 分枝管の血流配分を比較した。

(5) 基礎モデルの計算限界

CFD には計算の限界がある。そこで、基礎モデル（4 分枝管）による計算の限界を確認した。

心拍出量の変化による血流配分の影響、出口圧差（出口境界条件）の設定不良による影響モデル作成時の切断長のずれによる影響を調べた。

4. 研究成果

(1) PC-MRI による血流配分

PC-MRI による下行大動脈の血流配分は、健常人 70%~77%、大動脈瘤患者 67%~72% であった。健常人と大動脈瘤患者を比較すると、大動脈瘤患者のほうが下行大動脈の血流配分が少ない傾向が見られた。Welch t 検定を行ったところ、p=0.01 であった。

健常人の下行大動脈の血流配分が 66%程度との報告があるため、データ数を増やし検討する必要がある。また、血流配分はヒトによって異なるだけでなく、日内変動がある。生体の状態によって血流配分は変動するため、さらに個体による変動幅も調査する必要がある。

表 1. PC-MRI による血流配分

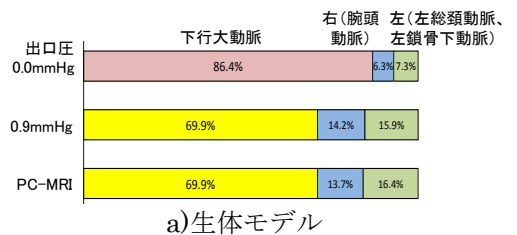
被験者	下行大動脈 (%)	右 (腕頭動脈) (%)	左 (左総頸動脈、左鎖骨下動脈) (%)
健常人 1	69.9	13.7	16.2
健常人 2	76.8	10.8	12.3
健常人 3	76.9	11.7	11.3
大動脈瘤患者 1	72.2	14.5	13.3
大動脈瘤患者 2	67.2	17.5	15.3
大動脈瘤患者 3	69.9	14.3	15.8

(2) 境界条件

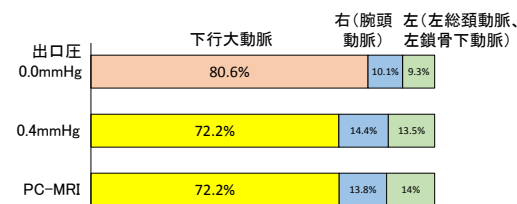
健常人 1 での下行大動脈の血流配分は、出口圧差を 0mmHg としたときでは 86.4% だったが、出口圧差を 0.9mmHg とすると 69.9% となり、PC-MRI の下行大動脈の血流配分に一致した（図 4.a）大動脈瘤患者 1 での下行大動脈の血流配分は、出口圧差を 0.0mmHg としたときでは 78.1% だったが、出口圧差を 0.2mmHg とすると 67.3% となり、PC-MRI の下行大動脈の血流配分に一致した。

基礎モデルでは、出口圧差を 0mmHg とした場合の下行大動脈の血流配分は 80.6% だった。下行大動脈側出口圧差を 0.4mmHg と設定すると PC-MRI の下行大動脈の血流配分と一致した（図 4.b）。

下行大動脈側の出口圧と弓部 3 分枝側出口圧の圧差は、健常人では 0.4~0.9mmHg、大動脈瘤患者では 0.2~0.3mmHg の変動幅があった。出口圧差の値の妥当性は、今後、症例数を増やし確認する。



a) 生体モデル



b) 基礎モデル

図 4 出口境界条件（出口圧差）の設定と血流配分

(3) モデル

生体の大動脈弓部は、上行大動脈から弓部大動脈に向かうところでねじれ、さらに弓部大動脈から下行大動脈に向かうところでねじれている(図5)。このねじれが血流配分に影響することが想定されたが、単純な直管のみで作成した基礎モデルで血流配分が計算できることが確認できた。

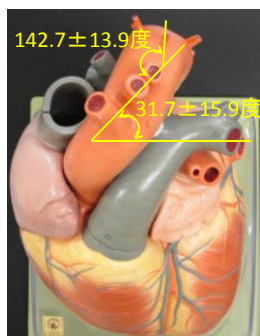


図 5. 大動脈のねじれ

(4) 4分枝管と3分枝管の血流配分の比較

下行大動脈の血流配分を比較すると、3分枝管のほうが4分枝管よりも3%程度少なくなったが、下行大動脈の変動幅内(表1)に収まった。下行大動脈の血流配分の観点からは、4分枝管と3分枝管の血流配分は同等と考えられた。

4分枝管の血流配分は、右(腕頭動脈)14.4%、左(左総頸動脈、左鎖骨下動脈)13.5%で左右差は見られなかった。3分枝管の血流配分は、右(腕頭動脈)20.2%、左(左総頸動脈、左鎖骨下動脈)10.8%で左右差が見られた。ウイリス動脈輪は主幹動脈が閉塞したときには側副血行路の血液供給源となり、血流は左右へと流れる可能性がある。今後この左右比が生体に与える影響について検討する。

なお、CFDにより、4分枝管と3分枝管の血流配分の違いがあることが確認できた。

(5) 基礎モデルの計算の限界

心拍出量を変化させて血流配分の変動を確認した。低心拍出量として入口境界条件を3.0 L/minに、高心拍出量として入口境界条件を10.0 L/minに設定して血流配分を求めた。低心拍出量ときは、表1の下行大動脈の血流配分の最低値を0.5%程度下回った。高心拍出量は、変動幅内に収まった。入口境界条件が3.0~10.0 L/minであれば、血流配分を求めることができる。

出口の延長を1層(160mm)伸ばし、血流配分を求めたところ、下行大動脈の血流配分が0.8%低下した。そこで、1層伸ばす前の状態と同じ血流配分になる出口圧差を求め検討したところ、出口圧差0.1mmHgの変化により下行大動脈の血流配分が2%程度変動することが確認できた。

モデル作成は手作業で行う。各血管の不要なところを切断するときには一定のルールを

決めて切断面を決めるが、多少のずれが生じることがある。そこで、このずれがどの程度血流配分に影響するのかが確認した。下行大動脈の長さおよび左総頸動脈の長さをそれぞれ5mm延長したモデルを作成し、血流配分を求めたところ、下行大動脈の血流配分は変動せず、影響が生じないことが確認できた。

なお、生体モデルは基礎モデルのようなストレート管ではなく曲がっているため、今後、生体モデルにおける血管長の影響について検討する。

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 Chikako Konoura, Takanobu Yagi, Masanori Nakamura, Kiyotaka Iwasaki, Yi Qian, Shigeo Okuda, Akihiro Yoshitake, Hideyuki Shimizu, Ryohei Yozu, Mitsuo Umezu: Numerical analysis of blood flow distribution in 4- and 3-branch vascular grafts, Journal of Artificial Organs, 査読有, 16(2), 2013, pp.157-163

[学会発表](計 8 件)

- ① 木浦千夏子、八木高伸、中村匡徳、岩崎清隆、銭逸、奥田茂男、吉武明弘、志水秀行、四津良平、梅津光生、3分枝人工血管の非臨床試験における血流配分評価法の検討、第51回日本人工臓器学会、2013年9月27日、横浜
- ② Chikako Konoura, Takanobu Yagi, Masanori Nakamura, Kiyotaka Iwasaki, Yi Qian, Shigeo Okuda, Akihiro Yoshitake, Hideyuki Shimizu, Ryouhei Yozu, Mitsuo Umezu: Study on Performance of the New 3-Branch Vascular Graft by Computational Fluid Dynamics- Comparison with the Conventional 4-Branch Arch Graft-, International Conference on Simulation Technology, 2013.9.13, Tokyo
- ③ 木浦千夏子、八木高伸、中村匡徳、岩崎清隆、銭逸、奥田茂男、笠貫宏、梅津光生: Computational Fluid Dynamics (CFD)による分岐付人工血管における血流配分解析の有用性、第5回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会、2013年3月2日、東京
- ④ 木浦千夏子、八木高伸、中村匡徳、岩崎

清隆、銭逸、奥田茂男、梅津光生：大動脈の血流配分を再現する数値流体計算の出口境界条件の検討、第21回日本コンピュータ外科学会大会、2012年11月2日～4日、徳島

- ⑤ 木浦千夏子、八木高伸、中村匡徳、岩崎清隆、銭逸、奥田茂男、梅津光生：人工血管血流配分性能評価にむけての大動脈血流解析手法の検討ーモデル形状の検討ー、日本生体医工学会 第4回RS(医療機器に関するレギュラトリーサイエンス)研究会、2012年9月29日、東京
- ⑥ 木浦千夏子：医療機器(人工血管)薬事審査における流体シミュレーションの有効性(第二報)、日本生体医工学会 第3回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会 シンポジジスト シンポジウムタイトル「私とRS」、2012年3月10日、東京
- ⑦ 木浦千夏子 銭逸 岩崎清隆 梅津光生：Debranch手術に用いる3分枝人工血管の血流配分の検討、第49回日本人工臓器学会、2011年11月26日、東京
- ⑧ 木浦千夏子：医療機器(人工血管)薬事審査における流体シミュレーションの有効性(第一報)、日本生体医工学会 第2回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会 シンポジジスト シンポジウムタイトル「私とRS」、2011年11月19日、東京

6. 研究組織

(1)研究代表者

木浦 千夏子 (KONOURA, Chikako)
東京工科大学・医療保健学部・助教
研究者番号：00583907

(2)研究分担者

梅津 光生 (UMEZU, Mitsuo)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号：90132927

銭 逸 (Yi, Qian)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号：80389147

井上 信幸 (INOUE, Nobuyuki)
北里大学・医学部・助教
研究者番号：90365122

入澤 友輔 (IRISAWA, Yusuke)
北里大学・医学部・助教
研究者番号：00525537