

図一3 解剖学的標準化と画像統計検定を利用する脳血流低下部位自動検出システム

正常データベースからのへだたり（標準偏差、Z 値）を計算・表示することにより、血流低下部位を検出するシステム。

表一1 機械学習 C4.5 を利用した脳血流画像診断結果

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
正常—痴呆	73.3 %	84.3 %	80.3 %
正常—うつ病	71.0 %	86.3 %	80.5 %
正常—パーキンソン病	68.3 %	72.5 %	70.7 %

D. 考察

正常脳血流データベースを構築して、これとの差の統計検定による診断システム、および機械学習による特徴抽出による、脳疾患の鑑別システムを開発した。従来、脳画像の自動診断システムは数多く報告されているが、今回開発したシステムの特徴は解剖学的標準化法を用いて、すべての脳を標準的な形態と座標系に変換したことである。この操作により、それぞれの脳の同じ座標部位は同じ解剖学的位置に対応することになり、画素ごとの平均値と標準偏差を求めることができる。これがすなわち正常画像データベースである。このデータベースをもとに、ある一例の脳画像の各画素の偏差値（正常データベース

の平均値からの隔たり）を計算し、これを画像表示することにより、血流の低下している部位を客観的に示すシステムを開発した。しかし、このシステムでは、血流低下部位を示すことはできても、その血流パターンがどの病気に相当するか答えることはできない。そこで、脳画像全体の特徴を抽出して、疾患名を診断するシステムの開発を次に目指した。画像の特徴を分類して判断するシステムとして決定木学習 C4.5 を採用した。情報を効率よく抽出するために、1) 解剖学的標準化を行うこと、2) 小脳カウントとの比の画像を作成することによる正規化を行ったこと、さらに3) 偏差値の画像を作成したこと、が本システムの特徴である。得られた診断精度

は痴呆、うつ病、パーキンソン病にたいしてそれぞれ 80.3 %、80.5 %、70.7 %であった。この数値は熟練した診断専門医に匹敵あるいはそれ以上の値である。特に、パーキンソン病では視覚的に特徴を抽出することが困難な例が多く、本システムによる正診率が 70.7 %であったことは極めて良い成績であると言える。

本システムの診断精度は正常群のデータ数と質に依存する。一般に脳血流は加齢とともに低下すると言われており、我々の正常データベースに含まれる年齢層の加齢変化について検討した。その結果、MRI で見られる萎縮部位とほぼ同じ部位の脳血流が加齢に伴って減少することが示された。また、使用する標識薬剤によっても加齢に伴う変化が異なること、男女の差もあること（データ未提示）から、正常データベースは疾患群の年齢と性を一致させたものである必要があることが示された。

今後の課題：以上、脳血流診断システムの開発・評価を行ったが、これを心筋血流自動診断システムに繋げるには、心筋局所部位に関する標準座標系を定義することが可能かどうかという問題を解決する必要がある。

謝辞：本研究の遂行にあたり、協力いただいた井上健太郎助手、木之村重男助手、後藤了以助手、佐藤和則技官、佐藤多智雄技官（東北大学加齢医学研究所）、高橋 信助教授、北村正晴教授（同大学工学研究科）、川島隆太教授（同大学未来科学技術共同研究センター）に感謝いたします。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato K, Taki Y, Fukuda H, Kawashima R : Neuroanatomical database of normal Japanese brains. Neural Networks 16:1301-1310, 2003
- 2) Inoue K, Nakagawa M, Goto R, Kinomura S, Sato T, Sato K, Fukuda H : Regional

differences between ^{99m}Tc-ECD and ^{99m}Tc-HMPAO SPET in perfusion changes with age and gender in healthy adults. Eur J of Nucl Med and Mol Imaging 30(11):1489-1497, 2003.

- 3) Taki Y, Goto R, Evans A, Zijdenbos A, Neelin P, Lerch J, Sato K, Ono S, Kinomura S, Nakagawa M, Sugiura M, Watanabe J, Kawashima R, Fukuda H: Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. Neurobiology of Ageing. 2004 (In press).

2. 学会発表

- 1) Takahashi M, Arakawa K, Kinomura S, Fukuda H, Kawashima R, Kitamura M. Development of diagnosis support system for functional brain images using machine learning methods. 8th International Symposium on Functional Mapping of the Human Brain, June, 2002, Sendai.
- 2) Goto R, Kinomura S, Sato K, Inoue K, Sato T, Kawashima R, Fukuda H. Normal aging in Brain SPECT with morphological modification. 9th International Symposium on Functional Mapping of the Human Brain, June, 2003, New York.
- 3) 松本怜他. SPECT 画像による痴呆症の診断システムの研究(1)機械学習による自動診断. 第37回日本エム・イー学会東北支部会, 2003年11月
- 4) 室岡澄子他. SPECT 画像による痴呆症の診断システムの研究(2)医師との診断戦略の比較. 第37回日本エム・イー学会東北支部会, 2003年11月

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置
心エコー法による不全心の心機能解析

分担研究者 西條 芳文（東北大学 加齢医学研究所 助教授）

研究要旨：

本プロジェクトでは、ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置の対象として、自然心臓の心拍出量調整能力が十分でない重篤な低心機能状態を想定している。したがって、心室補助装置の導入前後での、全体的な血行動態の把握のみならず、自然心自体の心機能解析は重要である。従来の補助人工心臓の制御は圧力と流量を主なパラメータにしていたが、臨床的には左室・右室のバランスや弁逆流の発生機序を考察する上で、心エコー法による心腔容積の情報が非常に重要視されている。

そこで本研究では、

- 1) 臨床における不全心の心機能の解析
- 2) 左室内血流の評価
- 3) 3次元超音波法による心形態の評価

を行った。

A.研究目的

本プロジェクトで開発するナノテク集積型埋め込み式心室補助装置は、不全心に対してその心機能を補助するために装着する装置である。したがって、元の不全心の状態の的確な評価および心室補助装置装着時の心機能の変化について正確に把握することが需要である。

従来、補助人工心臓の制御は主に心腔および大動脈、肺動脈、中心静脈内の圧力と、大動脈、肺動脈の血流をパラメータとして行われてきた。これら2つのパラメータのような1次元のパラメータは定量化・数値化が容易で、制御に対しては有用なパラメータであるが、臨床的には心不全患者の刻一刻と変化する心機能の評価には、心エコー

一所見とそこから推定される心機能の評価が重要視されている。また、心筋が菲薄化し、左心室が大きく拡張した状態では、大動脈圧には反映されない程度の左室容積のわずかな増大であっても、僧帽弁のTetheringにより僧帽弁逆流を増加させ、その血行動態や予後に大きな影響を与える。したがって、超音波画像を用いた心機能解析、特に各心室の容積に関する情報は、Natural heart および心室補助装置が装着された心臓の有用な情報となることが期待される。

本研究では、臨床的に左室補助人工心臓を装着した患者の心機能解析を経食道心エコーを用いて行い、その血行動態の解析や逆流の発生の有無を観察することをその研

究目的とする。

B. 研究方法

B-1. 臨床における心機能解析

B-1-1. 術中経食道心エコー

2004～2005年に東北大学病院にて施行された心臓手術のうち85例において全身麻酔導入直後に経食道超音波プローブを挿入し、心機能の評価を行った。評価項目は、Area-length法によるEF (Ejection Fraction、左室駆出分画)、僧帽弁・大動脈弁・三尖弁逆流の重症度評価、大動脈弁、僧帽弁の性状評価、大動脈弁輪径、Valsalva洞の径、ST Junctionの径、上行大動脈径である。また、疾患によって弓部大動脈、下行大動脈などの動脈硬化性変化の評価もあわせて行った。さらに、大動脈瘤では、大動脈瘤内部の血流解析も行った。

B-1-2. 左室補助人工心臓装着例の検討

東北大学病院にて左室補助人工心臓を装着した症例について、通常と同様の心機能評価に加えて、右室の壁運動解析および右室容積の経時的变化に着目して観察を行った。

B-1-3. 重症心不全時における心腔内の血流の検討

東北大学病院にて、冠動脈バイパス手術を行った症例のうち、手術開始直後に心室頻拍を呈した症例について、心室頻拍時および直流除細動により洞調律に復帰した直後の心臓を観察し、特に、左室内の血流に関して検討を行った。

B-2. 3次元超音波法による心機能解析

B-2-1. 僧帽弁の評価に対する3次元超音波法の応用

僧帽弁逸脱症例において、術前の僧帽弁の逸脱の範囲および程度を的確に評価するために、3次元超音波法を用いた検討を行った。

B-2-2. 大動脈瘤内の血流性状評価に対する3次元超音波法の応用

慢性解離性大動脈瘤症例において、解離のEntryの形態および血流を3次元超音波法により解析した。

C. 研究結果

C-1. 臨床における心機能解析

術中経食道心エコー施行例において、プローブ挿入困難や術中の出血などの合併症は皆無であった。EF低下症例や、心拍動下冠動脈バイパス時などの心機能評価に経食道心エコーは有用であった。また、各種カニューレの挿入や人工心肺中の逆行性の血流状態の把握にも有用であった。

また、僧帽弁形成術や大動脈弁温存手術などの際には、心機能モニタリング以外にも弁の形状や性状評価にも重要な役割を果たした。さらに、大動脈瘤内の血流を3次元で把握することが可能であった。

左室補助人工心臓装着例では、術前・術中・術後の左室・右室収縮性および容積変化を経時的に捉えることが出来た。麻酔状態の変化やそれに対する薬物投与、全身の血管抵抗の軽度上昇、さらに輸液などの影響は、大動脈圧には反映されない程度であっても、左室容積の拡大につながり、術前1度であった僧帽弁逆流(図1)が、一気に3度にまで増悪する現象(図2)が認められた。

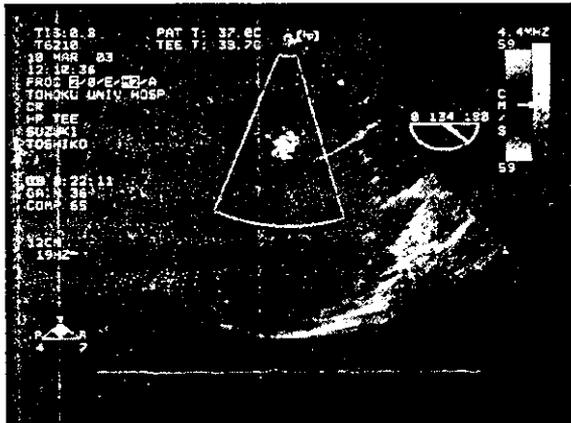


図1 経食道心エコーによる僧帽弁逆流（1度）の検出

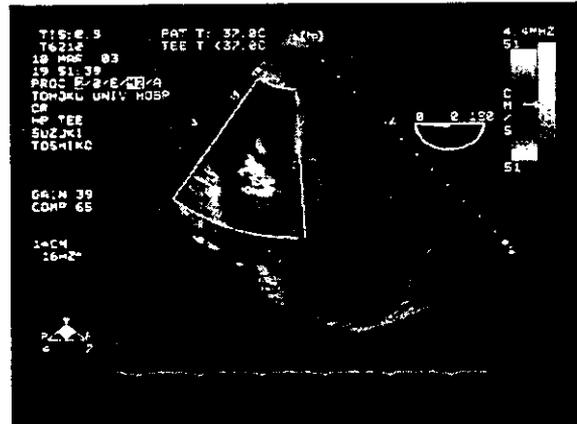


図4 右心室容積の縮小により通常の乱流のある三尖弁逆流に復帰

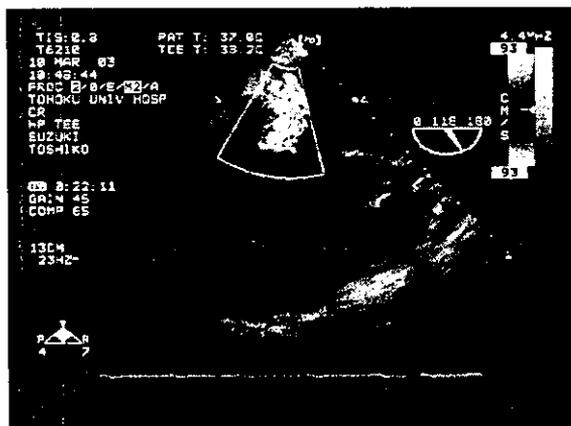


図2 水分負荷による僧帽弁逆流の増悪（3度）

また、左室補助人工心臓装着直後に、左室からの脱血が悪くなり、中心静脈より急速輸液を行ったところ、右心径および右室弁輪径が急激に拡大し、乱流のない三尖弁逆流がTo and fro状に認められた（図3、4）。

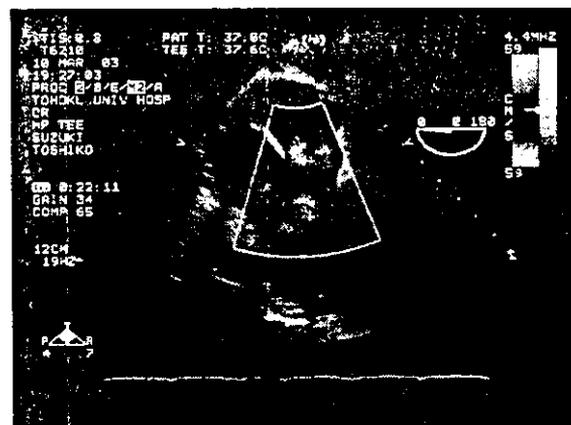


図3 右心室弁輪の拡張による乱流のない三尖弁逆流

冠動脈バイパス手術を行った低心機能症例では、手術開始直後に心室頻拍を呈した症例に直ちにPCPSによる呼吸循環補助を開始し、数値的には十分な循環補助が可能であった。しかし、図5に示されるように、左室および左房内にモヤモヤエコーが認められたために、心室頻拍に対して直流除細動を施行し、洞調律に復帰させた。図6に示されるように、除細動後には、モヤモヤエコーは消失した。

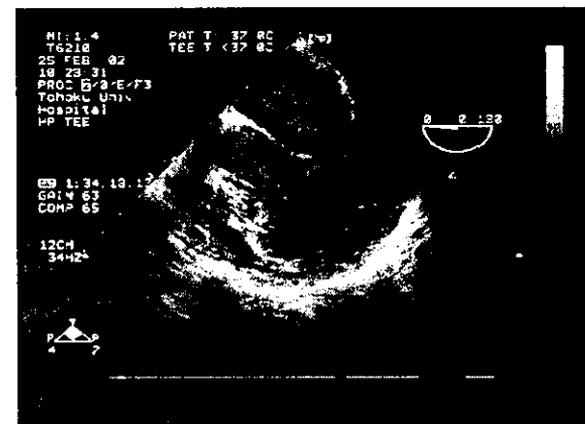


図5 除細動前の左室・左房内にモヤモヤエコーが認められる状態

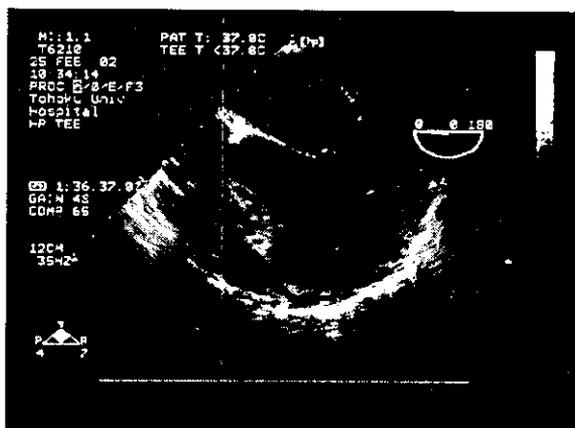


図6 除細動後、洞調律に復帰した状態

また、この症例では、術前に僧帽弁の Tetheringによる中等度の僧帽弁逆流が認められたために、僧帽弁輪縫縮術を施行した。このときの術前後の僧帽弁逆流を図7および図8に示す。

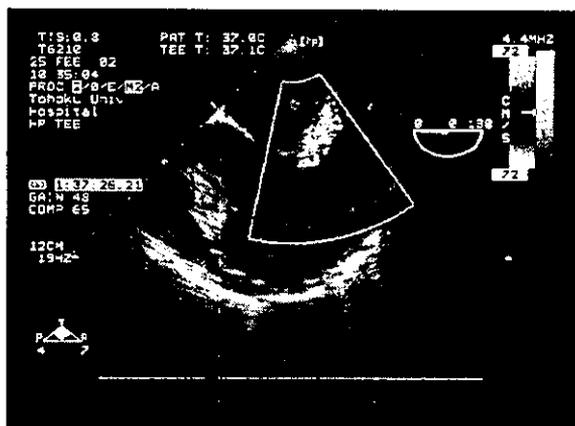


図7 術前、Tetheringによる中等度の僧帽弁逆流

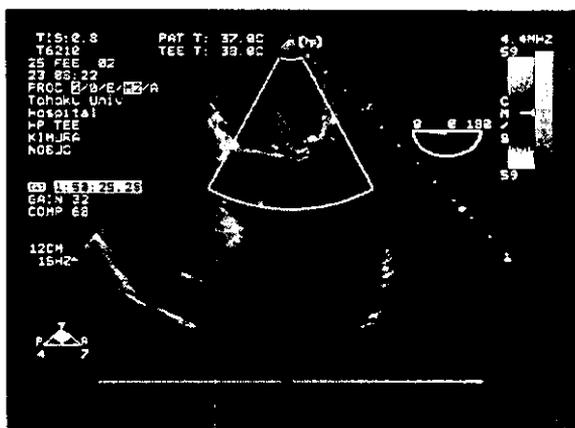


図8 術後のごく軽度の僧帽弁逆流

C-2. 3次元超音波法による心機能解析

感染性心内膜炎により、重症の僧帽弁逸脱および逆流が生じた例で、術前および弁置換後に3次元超音波法を施行し、僧帽弁の形態について立体的な評価を行った。



図9 僧帽弁前尖に大きな逸脱が認められる3次元超音波所見（左房からのView）



図10 生体弁に置換した後の僧帽弁の3次元超音波所見（左房からのView）

また、このほかに、慢性解離性大動脈瘤症例において、Entryの形状および血流を観察しえた。



図11 解離性大動脈瘤のEntryの形状（偽腔側からのView）



図14 解離性大動脈瘤の血流性状（偽腔側からのView）



図12 解離性大動脈瘤のEntryの形状（真腔側からのView）



図13 解離性大動脈瘤の血流

D. 考 察

臨床における経食道心エコー検査は、合併症もなく、また、スワンガンツカテーテルによる肺動脈圧や中心動脈圧、末梢の動脈圧などのパラメータと同時に考察することで、術中の心行動態の把握には不可欠な検査になったものと考えられた。また、動脈瘤内の血流など、3次元の血流データを、3次元CTの結果などの3次元の形態のデータと合わせて評価することは、将来的に補助心室補助装置を装着した際の心腔内の3次元血流状態の解析の基本データとして重要と考えられた。

補助人工心臓装着例では、軽度の水分付加により僧帽弁逆流が増加したが、これは、低心機能患者においては、血行動態が安定しているときの心エコー検査だけではなく、水分が負荷された状態においても心エコー検査を行い、人工心臓→心移植の段階以前に、必要があれば僧帽弁形成術などを施行すべきことを示唆する所見と考えられた。

また、左室補助人工心臓装着例で、乱流のない三尖弁逆流が生じたことは、慢性心不全患者においては、肺水腫の予防のために肺血管抵抗が潜在性に上昇しているため

に、右心系に水分を負荷しても、肺循環が回らないためと、右心室の収縮性が正常範囲に見えてもそれは右室容積が小さい状態でのことで、右室の収縮性は非常に低下していたために、右室から肺動脈へと拍出できなかつたためと考えられた。

左室補助までには至らないが、低心機能の冠動脈バイパス症例では、PCPSによるパルスのない補助では、左室および左房内のモヤモヤエコーが生じたために、補助量は十分と判断していたが、直流除細動により、心室頻拍を停止させた。これにより、心臓が洞調律に復帰したが、同時にうっ滞していた心腔内の血流も動き始め、うっ滞が解除された。この事実は、パルスのない左室補助人工心臓を装着する例のうち、心機能が急性期に非常に低下している症例においては、補助循環量が十分であっても、血栓形成のリスクが高いため、パルスのある補助循環を用いるべきであることを示唆している。

E. 結論

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置において、心機能評価のために、心エコー装置を使用し、血行動態の把握や、逆流の発生の検出などに非常に有用であることが実証された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1) Saijo Y, Miyakawa T, Sasaki H, Tanaka M, Nitta S. Acoustic properties of aortic aneurysm obtained with scanning acoustic microscopy. *Ultrasonics*, Vol. 42, No. 1-9,

695-698, 2004.

- 2) Saijo Y, Nitta S, Kobayashi K, Arai H, Nemoto Y. Development of an ultra-portable echo device connected to USB port. *Ultrasonics*, Vol. 42, No. 1-9, 699-703, 2004.
- 3) Hozumi N, Yamashita R, Lee CK, Nagao M, Kobayashi K, Saijo Y, Tanaka M, Tanaka N, Ohtsuki S. Time-frequency analysis for pulse driven ultrasonic microscopy for biological tissue characterization. *Ultrasonics*, Vol. 42, No. 1-9, 717-722, 2004.
- 4) Saijo Y, Tanaka A, Owada N, Akino Y, Nitta S. Tissue velocity imaging of coronary artery by rotating-type intravascular ultrasound. *Ultrasonics*, Vol. 42, No. 1-9, 753-757, 2004.
- 5) Sano H, Saijo Y, Kokubun S. Material properties of the supraspinatus tendon at its insertion - A measurement with the scanning acoustic microscopy. *J Musculoskeletal Res* Vol. 8, No. 1; 29-34, 2004.
- 6) Suzuki S, Hao B, Matsuda Y, Tabata T, Hoshikawa Y, Saijo Y, Kondo T. Paclitaxel prevents loss of pulmonary endothelial barrier integrity during cold preservation. *Transplantation* Vol. 78, No. 4; 524-529, 2004.
- 7) Saijo Y, Miyakawa T, Sasaki H, Tanaka M, Nitta S. Acoustic and mechanical properties of aortic aneurysms assessed by scanning acoustic microscopy. *Acoustical Imaging* Vol. 27; 479-783, 2004.
- 8) Hozumi N, Yamashita R, Lee C-K, Nagano M, Kobayashi K, Saijo Y, Tanaka M, Tanaka N, Ohtsuki S. Ultrasonic sound speed microscope for biological tissue characterization driven by nanosecond pulse. *Acoustical Imaging* Vol.27, 495-501, 2004.
- 9) Saijo Y, Tanaka A, Sasaki H, Iwamoto T, Santos Filho E, Yoshizawa M, Yambe T. Basic ultrasonic characteristics of

atherosclerosis measured by intravascular ultrasound and acoustic microscopy. *International Congress Series* 1274, 116-121, 2004.

- 10) 西條芳文、小林和人、佐々木英彦、福岡功史、穂積直裕、田中直彦. 超音波顕微鏡の医学的有用性. *超音波医学* Vol. 31; S121, 2004.
- 11) 西條芳文、田中明、岩本貴宏、サントス エスメラルド、吉澤誠. 血管内超音波法による冠動脈2次元組織速度表示方法の開発. *超音波医学* Vol. 31; S166, 2004.
- 12) 西條芳文. Expertise 不安定プラークの性状を識る *Intravascular tissue velocity imaging*. *Heart View* Vol. 8, No. 10; 80-83, 2004.

G-2.学会発表

G-2-1.国際会議

- 1) Saijo Y. Basic ultrasonic characteristics of atherosclerosis measured by intravascular ultrasound and acoustic microscopy. 7th Congress of the Asian Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. 2004年5月20日.
- 2) Iwamoto T, Saijo Y, Tanaka A, Santos Filho E, Yoshizawa M. Autoregressive model estimation for spectral analysis of radio-frequency signal of intravascular ultrasound. 7th Congress of the Asian Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. 2004年5月20日.
- 3) Santos Filho E, Yoshizawa M, Tanaka A, Saijo Y, Iwamoto T, Yambe T, Nitta S. Automatic definition of regions of interest in intravascular ultrasound images. 7th Congress of the Asian Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. 2004年5月20日.
- 4) Saijo Y, Kobayashi K, FUkuma K, Hozumi N, Tanaka N. Fast Fourier transform acoustic microscopy for medicine and biology. 7th Congress of the Asian

Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. 2004年5月20日.

G-2-2.口頭発表

- 1) 西條芳文、小林和人、佐々木英彦、福岡功史、穂積直裕、田中直彦. 超音波顕微鏡の医学的有用性. 日本超音波医学会第77回学術集会. 2004年5月19日.
- 2) 西條芳文、田中明、岩本貴宏、サントス エスメラルド、吉澤誠. 血管内超音波法による冠動脈2次元組織速度表示方法の開発. 日本超音波医学会第77回学術集会. 2004年5月19日.
- 3)

G-3.新聞報道

該当なし

H.知的所有権の取得状況

該当なし

計測融合シミュレーションによる心室補助装置の最適設計に関する研究

分担研究者 早瀬 敏幸（東北大学流体科学研究所・教授）

研究要旨

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置の開発にあたって、心室補助装置の最適動作条件を数値解析により明らかにするため、心室補助装置を付加した心臓血管系の集中定数モデルを構築し、コンピュータによるシミュレーションにより、補助装置の動作パラメータが循環系に与える影響について検討した。正常な心臓の状態の左心室に補助装置の動作を模擬するため補助装置による左心室体積変化を正弦関数として与えた結果、補助装置の動作の位相差が心臓内圧と拍出量に与える影響は実験データと定性的に一致した。また、心不全に心室補助装置を装着したシミュレーションにより、心室補助装置の有効性を示す結果が得られた。本シミュレーションモデルは、心室補助装置の最適設計に有効に用いることができる。

A. 研究目的

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置の開発にあたって、心室補助装置の最適設計のための数学モデルを確立することを目的とする。そのため、心室補助装置を付加した心臓血管系の集中定数モデルを構築し、コンピュータによる数値シミュレーションを行って、健常時と心不全の循環系の状態を再現すると共に、補助装置の動作パラメータが循環系に与える影響についてもシミュレーションを行って、実験結果と比較することにより、本数学モデルの妥当性を検証する。

B. 研究方法

補助装置の付加の影響は、血液循環全てに影響が生じる。そこで本研究では、右心房、右心室、肺動脈、肺静脈、左心房、左心室、大動脈、大静脈から成る循環系全体の数学モデルを構築する。モデルの構築にあたり、以下の仮定を設ける。

・右心房、右心室、肺動脈、肺静脈、左心房、左心室、大動脈、大静脈への各部位は弾性球殻としてモデル化する。

・各部位を通過する流量は双方の圧力差と一定の線形抵抗から定まる。

・三尖弁、肺動脈弁、僧房弁、大動脈弁を考慮し、圧力差の逆転の正負により、全開または全閉の2通りの状態をとる。

・右心室、左心室の無負荷容積変化を時間関数で与える。

以上の仮定により、対象とする系の集中定数モデルが得られる。

本数学モデルの特長は、右心室、左心室の無負荷容積変化を時間関数で与えることにある。以下に、左心室モデルについて説明する。左心室は内圧によって受動的に変形する部分と、心筋の作用によって能動的に変形する部分から成るものと考えられる。心室には僧房弁、大動脈弁があるが、最初に弁を含まない心室のみを取り出し、心室外の圧力を0に保つ。その場合の心室の容積変化を時間関数として与えている。本モデルでは、これを心筋の固有の特性に基づく時間関数として取り扱う。

次に弁が閉じた場合を考える。無負荷容積が減少する場合は、連続式により、左側の部分の容積が増し、内圧が上昇する。逆に無負荷容積が増加する場合は、弾性部分の容積は減少し、圧力が減少する。左心室の弾性については自然状態から膨張する場合のほうが剛性が高くなることを考慮し、ある一定の圧力を境にして剛性値を変化させている。

計算方法は一階線形常微分方程式の連立方程式に対して、4次のRunge-Kutta法を用いる。計算は収縮開始時刻を0 sとして、収縮期、等容性弛緩期、拡張期、等容性収縮期の順で計算され、無負荷の容積変化の時間関数を1周期0.8 sで与える。また各周期の最後の値を次の周期の初期値として連続して計算を行った。

C. 研究結果

本研究の最終目標は本数学モデルを用いて心室補助装置の最適条件を見出すことであるが、そのためには正常な心臓の状態を正確に再現することが必要不可欠である。そのため本モデルを用いて正常な心臓の動的挙動の再現を試みた。本モデルの数値計算により、各要素の圧力と流量の時間変化を求めた。結果は、定常振動状態が実現される30周期目の結果を用いた。正常な心臓の計算結果を文献の実験データと比較することにより、数学モデルの各パラメータの値を決定した。

次に、本モデルの有効性を検証するために、循環器系の病変に伴う状態量の変化を再現できるか否かを検討した。すなわち、大動脈硬化症、肺動脈硬化症、心不全の状態を模擬するシミュレーションを行い、各部位の血圧および血流量の変化を求めた。

最後に、正常な心臓に補助装置を付加した場合のシミュレーションを行って、実験データとの比較を行うと併に、心不全の状態に補助装置を付加した場合に、動作パラメータの変化が循環器系に与える影響を明らかにし、補助装置の準最適条件を求めた。

D. 考察

正常な心臓に対して求めた本モデルのパラメータは、生理学的に妥当な範囲にあり、また得られた状態量の変化も計測値と定性的に一致していることから、本モデルは循環器系の数学モデルとして妥当なものであると考えられる。

大動脈硬化症、肺動脈硬化症、心不全の状態を模擬するシミュレーションによる、各部位の血圧および血流量の変化は、各病変の特徴的な変化を定性的に再現し、本数学モデルにより、循環器病変のシミュレーションが可能であることが明らかとなった。

最後に、正常な心臓に補助装置を付加した場合のシミュレーションを行って、実験データとの比較を行った結果、補助装置の振幅および位相が心拍出量および血圧に与える影響をほぼ再現できることが明らかとなった。心不全の状態に補助装置を付加した場合のシミュレーションをある限定したパラメータの範囲で行った結果、考慮した範囲内で最適な動作条件を求めることができた。

E. 結論

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置の開発にあたって、心室補助装置の最適動作条件を数値解析により明らかにするため、心室補助装置を付加した心臓血管系の集中定数モデルを構築し、コンピュータによるシミュレーションにより、補助装置の動作パラメータが循環系に与える影響について検討した。正常な心臓の状態の左心室に補助装置の動作を模擬するため補助装置による左心室体積変化を正弦関数として与えた結果、補助装置の動作の位相差が心臓内圧と拍出量に与える影響は実験データと定性的に一致した。また、心不全に心室補助装置を装着したシミュレーションにより、心室補助装置の有効性を示す結果が得られた。本シミュレーションモデルは、心室補助装置の最適設計に有効に用いることができるものと期待される。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Atsushi Shirai, Yoshifumi Saijo, and Tomoyuki Yambe : Fundamental Study of Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Real Blood Flow in the Aorta, *Annals of Biomedical Engineering*, 33, 413-426, 2005.
2. Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Yoshifumi Saijo, and Tomoyuki Yambe : Detection and Correction of Aliasing in Ultrasonic Measurement of Blood Flows with Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation, *Technology and Health Care*, 2005, 掲載決定.

2. 学会発表

(国際会議)

1. Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Keisuke Nisugi, Atsushi Shirai, Tomoyuki Yambe, and

Yoshifumi Saijo : Numerical Realization of Flow by Integrating Computation and Measurement in Medical Applications, *Proceedings of Mini-Symposium on Advanced Fluid Information: Fusion of EFD and CFD*, 77-85, 2002.

2. Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Atsushi Shirai, Tomoyuki Yambe, and Yoshifumi Saijo : Evidence-based Simulation of Blood Flow with Feedback of Ultrasonic Measurement, *The 1st International Symposium on Future Medical Engineering based on Bio-nanotechnology*, , 40-42, 2003.
3. Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Atsushi Shirai, Tomoyuki Yambe, and Yoshifumi Saijo : Reproduction of Real Blood Flow in Aorta with Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation, *Third International Symposium on Advanced Fluid Information, AFI-2003*, , 39-40, 2003.
4. Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Atsushi Shirai, Yoshifumi Saijo and Tomoyuki Yambe : Application of Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation to Blood Flow, *Frontiers of Medical Informatics, The 4th International Symposium on Future Medical Engineering based on Bio-nanotechnology(21st Century COE Program)*, 78-79, 2004.
5. Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Yoshifumi Saijo and Tomoyuki Yambe : Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Blood Flow in the Aorta with an Aneurysm, *Proceedings of The Fourth International Symposium on Advanced Fluid Information and The First International Symposium on Transdisciplinary Fluid Intergration AFI/TFI2004*, 1, 16-21, 2004.
6. Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Yoshifumi Saijo, and Tomoyuki Yambe : Effect of Density of Monitoring Points for Feedback in Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Blood Flow in the Aorta with Aneurysm, *Proceedings of the Third IASTED International Conference on Biomedical Engineering (BioMED 2005)*, 118-123, 2005.

(国内会議)

7. 早瀬敏幸, 船本健一, 山家智之, 西條芳文 : 流れの数値解析を融合した超音波血流診断装置の開発, 第2回東北大学医工学シンポジウム, 2002.
8. 船本健一, 早瀬敏幸, 白井敦, 山家智之, 西條芳文 : 血流の超音波計測融合シミュレーションに関する研究 第1報: 上流速度境界条件に起因する誤差の改善, *日本機械学会第14回バイオフロンティア講演会講演論文集*, 1, 83-84, 2003.
9. 船本健一, 早瀬敏幸, 白井敦, 山家智之, 西條芳文 : 血流の超音波計測融合シミュレーションに関する研究 第2報: 大動脈瘤内の血

- 流の再現, 第16回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, 1, 165-166, 2004.
10. 船本健一, 早瀬敏幸, 白井敦, 西條芳文, 山家智之: 超音波計測融合血流シミュレーションのフィードバック則に関する検討, 日本流体力学会年会 2004 講演論文集, 538-539, 2004.
 11. 半澤徹, 早瀬敏幸: 心室補助装置の最新設計に関する基礎的研究, 日本機械学会 2004 年度年次大会講演論文集 Vol.5, 5, 55-56, 2004.
 12. 船本健一, 早瀬敏幸, 西條芳文, 山家智之: 超音波計測融合シミュレーションによる大動脈血流解析, 日本機械学会 2004 年度年次大会講演論文集 Vol.7, 7, 39-40, 2004.
 13. 船本健一, 早瀬敏幸, 西條芳文, 山家智之: 血流の超音波計測融合シミュレーションに関する研究(第3報: 3次元血流場の再現), 日本機械学会バイオエンジニアリング部門バイオフロンティア講演会講演論文集, 2004.
 14. 船本健一, 早瀬敏幸, 西條芳文, 山家智之: 血流の超音波計測融合シミュレーションにおけるエイリアシングの除去, 計測自動制御学会東北支部 40 周年記念講演会講演論文集, , 73-76, 2004.
 15. 船本健一, 早瀬敏幸, 西條芳文, 山家智之: 超音波計測融合シミュレーションの3次元フィードバック則に関する検討, 第17回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, 1, 151-152, 2005.

発明者 早瀬敏幸、船本健一、白井 敦、山家智之、西條芳文
 権利者 株式会社東北テクノアーチ
 内容 超音波計測融合シミュレーションによる血流可視化診断装置

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

3-1 出願中の特許

出願日 平成14年10月7日
 出願番号 特願2002-293631号
 発明の名称 血流可視化診断装置
 発明者 早瀬敏幸、船本健一、白井 敦、山家智之、西條芳文
 権利者 株式会社東北テクノアーチ
 内容 超音波計測融合シミュレーションによる血流可視化診断装置

出願日 平成15年10月2日
 国際出願番号 PCT/JP03/12689
 発明の名称 血流可視化診断装置

ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置
模擬循環回路を用いた力学的評価に基づく埋込型心室補助装置の開発

分担研究者 梅津 光生（早稲田大学大学院生命理工学専攻・教授）

研究要旨：

完全埋め込み方式小型心室補助装置は、東北大学加齢医学研究所において重篤な心不全の外科的治療を目的として開発された。システムは、心臓の外側から収縮期の短縮をサポートすることができる。その特長として、血液と人工物の直接接触に起因する血液凝固と溶血の問題が無いこと、そして完全埋め込み型システムであるため感染のリスクが少ないことが挙げられる。人工心筋補助装置は、補助を必要とする一方もしくは両心室に装着し、心室外部から流体作動圧により心室を直接に圧縮することで血液を駆出し心室を補助する装置であり、肺動脈圧もしくは大動脈圧に対して十分な体積変化（補助量）を外部から補助できる血行力学的性能が求められる。

本研究の目的は、完全埋め込み式心室補助装置用のエレクトロハイドロリック型アクチュエータを開発することである。本年度は、肋間腔に取り付けることのできるアクチュエータを設計、開発した。開発に当たっては、基礎的な力学性能を模擬循環系において調べ、動物実験系と対照しながら設計へフィードバックした。総合的評価は、慢性動物実験によって行い、十分な血行力学的補助効果を得ることができた。

A. 研究目的

人工心筋補助装置は、補助を必要とする一方もしくは両心室に装着し、心室外部から流体作動圧により心室を直接に圧縮することで血液を駆出し心室を補助する装置であり、肺動脈圧もしくは大動脈圧に抗し心臓一回拍出量に相当する体積変化を外部から心室内部に起こす能力が求められる。

そこで本研究では、人工心臓用アクチュエータに応用されているブラシレスモータとボールねじを用いた人工心筋補助装置用体内埋込み型アクチュエータの開発を行った。

B. 研究方法

B.1 埋込型人工心筋アクチュエータの開発

埋込型人工心筋補助アクチュエータの構成図をに示す。ブラシレスモータ（Inland, MBS-1308, USA）の内側にボールねじ（黒田精工, GZ0603EDS-ZANR-0035X0026-C5F（カスタム設計モデル）、日本）を組み込み、モータの正転・反転運動をボールねじのねじ軸の往復直線運動に変換し、作動流体で満たしたポンプ部を稼働し、心室に装着する心筋補助作動部を作動流体により稼働する。埋込型人工心筋アクチュエータは肋骨を切除し胸部皮下に埋め込むこ

とを前提にポンプストロークを 8mm とし、また高心拍数にも対応させるためボールねじリードを 6mm とし、モータ 1.3 回転の往復で一拍出行程を完了するよう設計した。人工心筋補助装置用アクチュエータのフレームは軽量化のためジュラルミンを用いて製作したが、回転軸類はチタンを用いて製作し耐久性の向上を図った。設計開発した人工心筋アクチュエータは、肋間に埋込可能なデザインとするため、プロトタイプ製作と動物実験からのフィードバックを繰り返した。構成および制御ブロック線図の概要を図 1 および 2 に示す。

B.2 模擬循環回路によるシステム性能評価

心室補助装置のような新規の医療機器の開発においては、動物実験によって評価を行うことが一般的である。しかし、動物実験は動物自体が高価であり、かつその飼育費や手術に伴う費用、さらに検査器具は使い捨てであることから非常に高コストである。また、倫理的問題からも近年動物実験に対する制約が増えつつあることも確かである。

そこで動物実験に代わって人工臓器の特性を定量的に評価することができる評価回路が必要になる。本装置のような生体を模擬した評価装置を用いると、動物実験では困難な再現性のある評価を行うことも可能になる。

本研究の目的は、心室補助装置と生体心臓の心室との力学的整合性を明らかにすることである。そこで、動物実験の代替システムとして、循環系をも模擬した水力学的回路を構築し、生体外において心室補助装置の評価を行い、得られた結果に基づいて動物実験におけるシステム駆動条件を決定

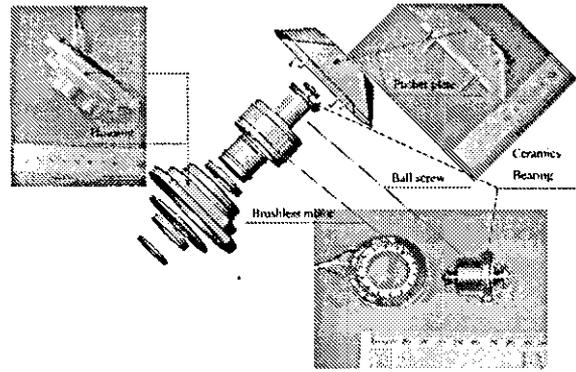


図 1 完全埋め込み型エレクトロハイドロリック式心室補助装置の構成概要

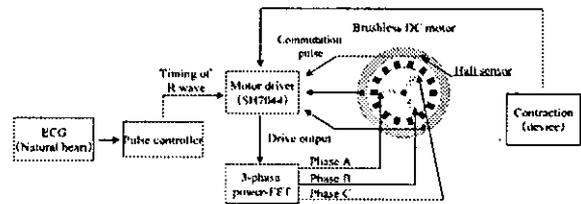


図 2 心室補助装置制御回路ブロック線図

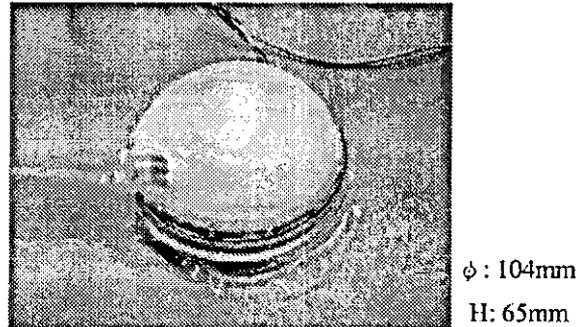


図 3 プロトタイプ I 型心室補助アクチュエータ

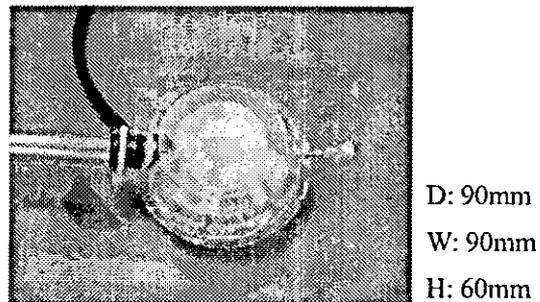


図 4 プロトタイプ II 型心室補助アクチュエータ

することとした。ここでは、図に示す 3 種類の心室補助装置について実験を行った。

C 研究結果および考察

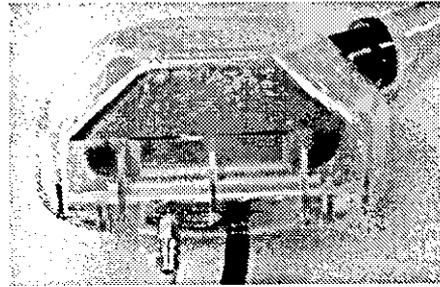
C.1 エレクトロハイドロリック型アクチュエータの基礎性能と模擬循環回路試験

(1) 設計評価

完全埋め込み型エレクトロハイドロリックアクチュエータを機械式アクチュエータとマイクロコンピュータ・ベースのコントローラによって構成した設計とし、開発した。機械の心筋補助は、加圧プレートに接続しているブラシレスの DC モータとボール・ネジで生成される上下運動を使用して達成することができた。

(2) 模擬循環回路 (図 6) によって流体力学的な性能の評価を行った結果、大動脈流量に対する効果は、心臓による血液全駆出量に対して約 10~30%の力学的補助が可能であることを示した。図 7 は、アクチュエータ駆動 (PWM 制御) エネルギー供給量に対する、心室面圧を調べたものであるが、PWM 値を調整することによって、基礎的な心室壁面への加圧力範囲をあらかじめ設定することが示された。

(3) 慢性実験においては、心臓収縮期において肺動脈圧および肺動脈流量はそれぞれ 41%、23%増大した。さらに、右室補助実験系においても、心臓へのシステム装着によって左室側の血行力学的データも上昇する結果も得られ、両心的補助が可能であることが示された。実験は 4 例が 4 ヶ月以上継続し、埋め込まれたシステム本体の不具合は実験後においてもとくに認められなかった。しかしながら、病理学検査の観点からは、実験後摘出した心臓には、心筋補助システムによる加圧の影響が組織損傷を引き起こしている可能性は示唆されており、



D: 110mm
W: 70mm
H: 60mm

図 5 プロトタイプⅢ型心室補助アクチュエータ

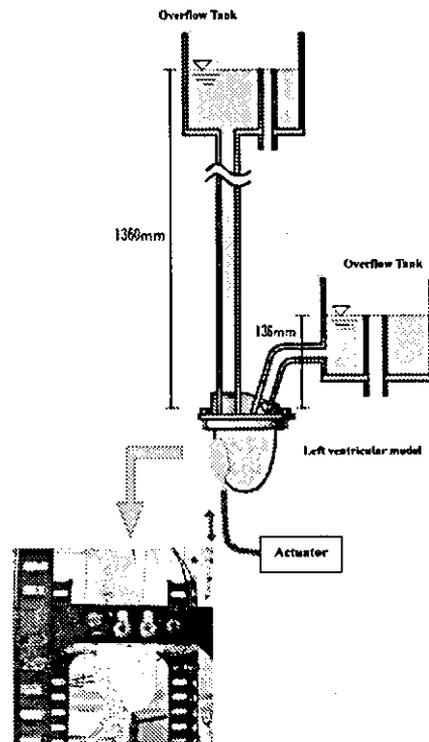


図 6 心室補助装置性能評価用循環模擬回路 (上下オーバーフロータンクによる左圧調整により、右心系・左心系の力学的負荷を構成可能となっている)。

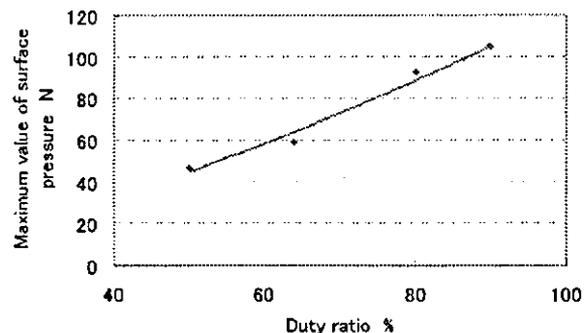


図 7 PWM の力率 (Duty 比) と心室壁面圧 (左室モデル壁面ロードセルによる計測)

今後、力覚フィードバックを用いた制御系による最適化もしくは臓器損傷を防ぐパッシブ制御機構を含めた装置改良が必要であることが示された。

D. 結語

エレクトロハイドロリック方式を用いて完全埋め込み型心室補助装置を開発した。慢性動物実験においても十分な血行力学的補助効果を得ることができ、本装置による急性心不全時の心臓収縮補助が有用であることを示した (図8~10)。

図11は、人工的に惹起させた心室細動時に心室補助装置のメカニズムによって補助を行ったときの血行動態変化を示したものである。直流除細動器によってある程度適正な心拍に戻りつつあっても、矢印に示すがごとく力学的補助を心臓駆動に同期して行った場合には、その回復過程が早められる効果があることを示しており、本システムのような人工心筋的補助装置の有用性は、本研究によって明らかとなった。

臨床的観点からは、本システムのような局所の心臓収縮補助が与える非生理学的な

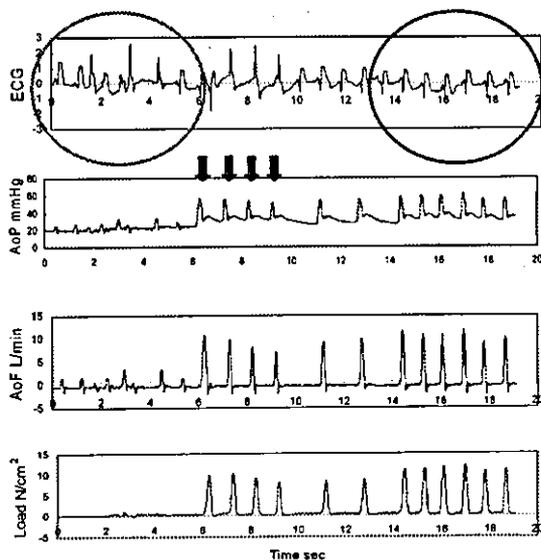


図11 除細動後の力学的補助効果 (ヤギ)

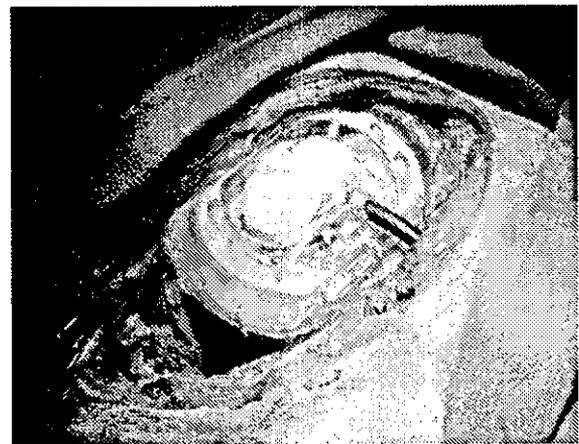
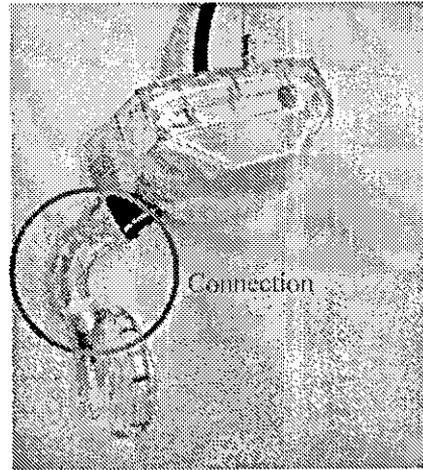


図8 埋込システム全体概要(写真上部のアクセサリは第4・5肋間に埋め込まれる)

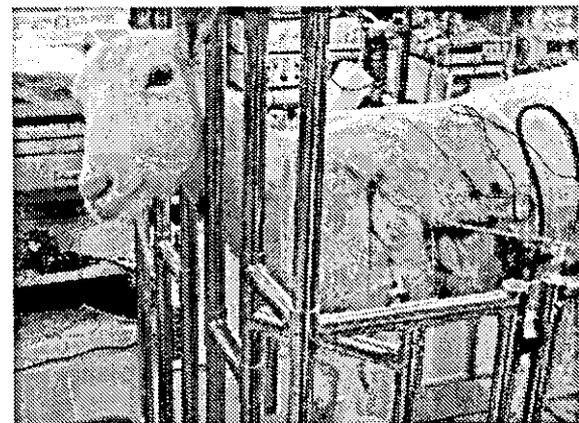


図9 慢性動物実験中の心室補助装置

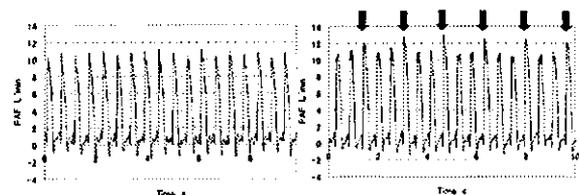


図10 肺動脈血流量波形における効果 (左: システム補助無し, 右矢印: システム補助)

収縮形態に対して、さらなる検討が必要であると考えられる。もちろん、収縮機能がまだ十分に維持されている心筋に対しても力学的作用を外部から加えることには、心筋自体への損傷を防ぐためには充分考慮した上で補助する必要がある。しかしながら、心臓全体に対する局所不全もしくは局所心筋壁の強力な力学的収縮作用の効果は、あらかじめ医工学的なモデルを用いて十分に検討を行わねばならないと考えられた。

(動物実験に関わる倫理委員会の承認)

本研究で行われた動物実験は、東北大学大学院医学系研究科および東北大学加齢医学研究所動物実験委員会の定める規定に則り、厳密な審査に基づいて行われたものである。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

F-1. 論文

(1) 白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 渡邊誠, 柴田宗一, 山口済, 王慶田, 段旭東, 劉紅箭, 仁田新一, 岡本英治, 吉澤誠, 田中明, 小川大祐, 佐藤文博, 松木英敏, 川野聡恭, 羅雲, 堀義生, 田林暁一, 高木敏行, 早瀬敏幸, 圓山重直, 佐々田比呂志, 梅津光生, 本間大: 新しい人工心筋システムの開発, 日本 AEM 学会誌, Vol. 12, No.2, 2004.

(2) Shiraishi Y, Yambe T, Wang QT, Duan X, Liu HJ, Shibata M, Yamaguchi T, Nanka S, Saijo Y, Nitta S, Tanaka A,

Ogawa D, Yoshizawa M, Okamoto E, Aoki H, Kawai J, Nagatoshi J, Suehiro J, Umezu M, Homma D, Tabayashi K: Development of a mechanical myocardial assist system for ventricular support, Int J Artif Organs (in press)

(3) 山家智之, 堀義生, 白石泰之, 井口篤志, 田林暁一, 仁田新一ほか: ナノテクノロジーを応用した人工臓器開発—ナノテク人工食道とナノテク人工心筋—, ナノ学会会報, 2 (2), 104-122, 2004

(4) 山家智之, 堀義生, 白石泰之, 仁田新一, 本間大ほか: ナノテクを応用した人工臓器開発の新しい地平, 未来材料, 4 (8), 30-37, 2004

(5) 植松美幸, 白石泰之, 関根一光, 山家智之, 西條芳文, 武藤俊介, 朴栄光, 安藤隼人, 松本徹, 武田朴, 岩崎清隆, 梅津光生, 内山明彦: 様々な負荷に対する心機能変化計測への試み, MBE-05-05, 2005 年 (in press)

F-2. 学会発表

F-2-1. 国際会議

(1) Y. Shiraishi, T. Yambe, K. Sekine, M. Watanabe, Y. Saijo, Y. Hori, T. Yamaguchi, S. Shibata, D. Ogawa, P. Olegario, M. Yoshizawa, Q. Wang, X. Duan, H. Liu, F. Sato, A. Tanaka, S. Nitta, S. Maruyama, T. Hayase, T. Matsuki, Y. Luo, T. Takagi, S. Kawano, K. Tabayashi, H. Sasada, A. Inoue: Development of an integrative artificial myocardial assist device using nano-devices: Preliminary study on the hemodynamic effects of mechanical ventricular assistance in goat, Tohoku Uni COE International Sympo, Sendai, Jul 2004.

(2) Shiraishi Y, Yambe T, Sekine K, Yamaguchi T, Shibata M, Saijo Y, Watanabe M, Nagatoshi J, Aoki H, Ito S, Umezu M, Tanaka S, Okamoto E,