「様式３－A」

課題番号　51

病態生理バイオメカニズムに基づく Fontan 循環シミュレータの開発

［1］組織

代表者：山田　昭博
（公立小松大学保健医療学部）
対応者：山家　智之
（東北大学加齢医学研究所）
白石　泰之
（東北大学加齢医学研究所）
分担者：
井上　雄介（旭川医科大学）

研究費：物件費１３万円

［2］研究経過

近年の単心室症に対する機能的根治術であるフォンタン手術（右心バイパス術）後の患児においても、その術後 20 年生存率は 90％を超えると言われており、これらの症例に対しても生涯にわたり十分な医療を提供する必要がある。フォンタン循環では、機能的右心室が存在しないため、潜在的な右心不全状態にあり、肺血管抵抗の上昇から容易に右心不全を発症し、肝硬変や蛋白漏出性胃腸症などの合併症を引き起こす。心不全を発症したフォンタン手術後患児に対しては、内科的治療では限界があることから、心移植を視野に入れた治療が必要になってくる。一方で、わが国での心移植ドナー数は非常に限られており、先天性心疾患による心不全例に対して心移植を行った症例は非常に少ないのが現状である。つまり、フォンタン循環への補助循環の装着は、移植へのブリッジという役割だけでなく、移植を前提としない最終治療としての役割を持つが、その治療ストラテジーは十分明らかではない。

我々の研究グループでは、超微細人工筋肉技術を応用した超小型小児用循環補助システムの開発を進め、直径 100μm の形状記憶合金アクチュエータの応用により、小児にも適応しうる超小型、超軽量、超高寿命を実現している。人工筋肉の収縮弛緩により、生体心臓に近似した挙動の拍動運動を実現可能である。しかしながら、先天性心疾患の特殊な循環動態に最適な駆動条件はいまだ完全には明らかとなっていない。本研究では、フォンタン循環補助時の血行動態解明と有効なフォンタン循環補助のための条件探索のために、Fontan 循環モデルシミュレータを新たに開発し、先天性心疾患の特殊な循環動態を解明する。さらに本研究で具現化したモデルを応用し、これまで未解明であったフォンタン循環への機械的循環補助による血行動態・生体組織への影響を明らかとすることを目指す。

我々は、心室・心房は時変弾性モデルで、血管系は 3 要素ウィンドケッセルモデルで構築しており、このモデルを基としてより精度良くフォンタン循環補助の血行動態を評価できる流体解析モデルを探索する。流体解析では、フォンタン循環に対し２種の補助循環デバイス（拍動ポンプ／定常流ポンプ）を、①左心補助、②TCPC バイパス部での血流補助（右心補助）の２条件に分けて、流体力学的特性と血管・肺組織に与える影響について検討する。加齢研の非臨床試験研究技術の支援を得て、フォンタン循環の TCPC 吻合部の解剖学的血管形状モデルを組み込んだ、水力学的フォンタン循環モデル循環試験シミュレータを構築する。さらに加齢研心臓病電子医学分野の有する Fontan 循環動物実験モデルで得られる血行動態データを水力学シミュレータモデルにフィードバックする。これにより、複雑な肺循環を定量的に再現可能な、モデル循環試験装置を具現化できる。本モデル循環試験装置に、人工心臓ポンプを左心脱血―大動脈送血の体循環補助と、TCPC 吻合部に接続した肺循環補助の２形態において、ポンプ特性の違いによって生じる血行動態変化を詳細に検討する。特に肺末梢血管モデル部での微小な形状変化、圧力損失、インピーダンス変化等の情報を解析し、フォンタン循環補助が肺血管に与える影響を流体力学的に解明することを目的として研究を行った。

本年度の共同研究に関する活動状況の概要として、研究方法の打ち合わせ及び実験結果報告のメールベースでの随時連絡とともに、加齢研の研究者や研究分担者らと複数回の Web 会議を実施し、研究進捗と方針に関する打ち合わせを行った。また山田、井上らは、加齢医学研究所に訪問し、モデル循環装置を用いた基礎実験および実験動物モデルの見学を行った。

［3］成果

（3－1）研究成果

本年度は、フォンタン循環補助のための血行動態再現のため、小児先天性心疾患治療後の特殊な血行動態であるフォンタン循環の基本構造のモデル化を行った。フォンタン循環のTCPC吻合部を解剖学的血管形状を基に、3Dプリンタで製作し、上下大静脈と左右肺動脈の吻合部の3次元形状の樹脂モデル化を行った。さらに、基礎的なフォンタン循環を水力学的に模擬するため、上下静脈と左右肺動脈の弾性を模擬した4つのコンプライアンスタンクを備えるフォンタン循環の模擬循環回路を構築した（図1）。また、心臓の拍動を模擬するために、空気駆動型拍動ポンプを用いた構成とした。本システムにより、流量2.0～2.3L/min、大動脈圧100mmHgで、フォンタン循環吻合部において、15～30mmHg となる循環動態を再現した流体条件を設定することができた。今後は、肺循環系に呼吸性変動を組み込むことで、より生体に近い血行動態を再現したシステムとして構築することを目指し開発を進めていく予定である。また本研究に関連する実験結果に関して、関係学会等にて報告した。

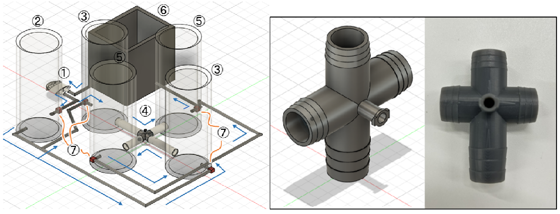

図1　開発中のフォンタン循環模擬循環回路と吻合部モデル　①拍動ポンプ　②大動脈コンプライアンスタンク　③全身コンプライアンスタンク　④ Fontan connection model　⑤肺コンプライアンスタンク　⑥単一心房　⑦各抵抗を表すバルブ

（3－2）波及効果と発展性など

小児先天性心疾患治療後の特殊な血行動態であるフォンタン循環を補助するため、定常流型補助人工心臓を用いた研究がおこなわれている（Swartz, J Card Surg. 2017など）。しかしながら、フォンタン循環維持のためには、肺循環が重要なファクターであり、人工心臓による右心循環補助では、圧力負荷により肺組織への損傷が懸念される。本研究でフォンタン循環の血行動態を再現できるシミュレータの具現化により血行動態モデル解析技術が確立すれば、肺循環への過剰な圧負荷のない循環補助条件を解明でき、フォンタン循環補助の治療ストラテジーの新たな指針となりうる。さらに我々が開発を進めている拍動型補助デバイスでは、圧力上昇を伴わず、肺血流に拍動性を付与することが可能な構造であり、小児肺循環の拍動補助が肺血管床の発達に寄与することもできる可能性を有している。

本研究の成果を基に、更なる成果が得られれば科研費 基盤研究A/Bなどの他、AMEDなどの大型研究予算への応募なども視野に研究を計画する予定である。

［4］成果資料

1. Terumi Yurimoto, Fumiko Seki, Akihiro Yamada, Junnosuke Okajima, Tomoyuki Yambe, Yoshiaki Takewa, Michiko Kamioka, Takashi Inoue, Yusuke Inoue, Erika Sasaki, Development of a noninvasive olfactory stimulation fMRI system in marmosets, Scientific Reports 14, 17830 (2024).pp1-12 DOI: 10.1038/s41598-024-68508-2
2. Inoue Y., Sato Y., Terazawa T., Yamada A., Takewa Y., Development of an Aggressive Therapy to Administer Drugs Directly into the Trachea to Improve Survival and Achieve Early Weaning of Patients on ECMO, 49th ESAO-IFAO Congress: August 29–September 1, 2023-Bergamo, Italy, The International Journal of Artificial Organs Volume 46, Issue 7, : 43, 2023 https://doi.org/10.1177/03913988231184027
3. Yusuke Inoue, Akihiro Yamada, Terumi Yurimoto, Fumiko Seki, Yoshiaki Takewa, Junnosuke Okajima, Advection-diffusion solution of the internal MRI environment for analysis of brain function with olfactory stimulation, Twenty-first International Conference on Flow Dynamics 2024, Sendai, Miyagi, Japan