

[研究助成 (B)]

流体力学・機械学習を応用した PICU での血行動態不安定化予測と 突然の心停止の予防

Prediction of hemodynamic instability and prevention of sudden cardiac arrest
in the PICU using computational fluid dynamics and machine learning

2221902



研究代表者
(助成金受領者)

千葉大学 大学院工学研究院

特任教授

杉 本 晃 一

共同研究者

千葉大学 大学院工学研究院

教 授

劉 浩

[研究の目的]

集中治療室 (ICU) での心臓手術術後血行動態の管理は、医師の経験と勘に頼ることが多く、トライ & エラーで最適解を見つけることも少なくない。ICU での心肺停止、それに続く心臓マッサージによる救命処置後の小児患者の救命率は 40-60% 程度で、14-22% の患者で脳神経に障害が起こる。この望まれない心肺停止が起こるのをいかに防ぎ、心臓手術を終えた患者の救命率を上げることが長年の課題であった。そのためには、随時変化する循環動態の悪化を的確に捉え、理論的にその原因を探り、適切な解 (治療法) を提供できるような血行動態悪化予測システムを開発する必要がある。これが我々研究グループの最終的目的である。

この最終目的達成のために以下のような研究手法で課題を克服することを考えた。具体的には、① 臨床現場 (ICU) で、心臓手術後の血行動態に関するデータを収集する。② 個々の患者の経時的に変化する血行動態を、0-1 次元マルチスケール血行動態力学モデルを用いて、再現する。あらゆる計測値や動脈圧波形を近似化することで、標準モデルから患者個別モデルに変化させ、患者個別血行動態力学モデルを作成する。③ 作成された、患者個別血行動態力学モデルを構成する血行動態パラメーターを解析することで、ある時点で起こっている患者の

血行動態の原因を予測する。

先天性心疾患は、2 心房 2 心室に代表される正常な心臓・血管解剖だけでなく、心室がひとつしか存在しない単心室症など複雑な心奇形が存在する。単心室症は少なくとも 3 回の手術が必要になるが、最終段階の手術をフォンタン手術と呼ぶ。フォンタン手術術後のフォンタン循環は、遠隔期に心房細動などの不整脈や側副血行路の増大による心負荷やチアノーゼ (動脈酸素飽和度が低下し皮膚色が紫色になる病態) を来しやすくなる。側副血行路によるフォンタン循環への影響はこれまであまり解析されておらず、フォンタン循環を再現した 0-1 次元モデルを用いることにより、側副血行路をもつフォンタン循環がどのような血行動態の変化をきたすかを解析する。

また、患者個別モデルの応用性を探る研究のひとつとして、心不全を有する患者への大動脈弁狭窄症の影響を、患者個別 0-1 次元血行動態力学モデルを用いて解析する。

集中治療室で常時表示される動脈圧波形の形状・特徴を自動で認識し、1 心拍毎に数値で表現する自動動脈圧波形記録システムを開発した。また、機械学習を用いることで、動脈圧波形から乳酸値 (血行動態の安定性/不安定性) を予測するモデルをすでに開発、論文化した。さらに、血行動態悪化の原因を求める手段として、流体力学を応用し独自開発した患者個別循環モ

デルを採り入れる。

今回の研究期間で、上記の問題解決のために、我々は複数の課題に取り組んだ。①患者の血行動態は、特に脳循環は呼吸の影響を受ける。深呼吸による胸腔内圧の陰圧の影響を患者個別血行動態力学モデルで再現し、臨床現場で収集した実測値を比較する（課題1）②単心室症の最終段階であるフォンタン手術を受けたフォンタン循環に起こる合併症（側副血行路）の影響を調べる（課題2）。③集中治療室で収集した患者データ、特に連続的に記録された橈骨動脈圧を患者個別血行動態力学モデルで応用して、小児心臓手術後の血行動態の時間経過による変化を再現し、血行動態パラメータの予測を行う（課題3）④患者個別血行動態力学モデルの応用として、高齢者が多く罹患する大動脈弁狭窄症の心機能や血行動態に対する影響を、心不全患者の個別血行動態モデルで解析する（課題4）。

[研究の内容, 成果]

課題1：人間の心血管系における血行動態に対する呼吸変動の影響：0-1次元・マルチスケールモデル

人間の呼吸系（RS）と心血管系（CVS）との中の血行動態相互作用を探るため、本研究では呼吸変動（RF）を考慮したCVSの血行動態を予測するための統合計算モデルを開発した（図1）。胸腔内圧（ITP）の調整サブモジュールを開発し、乳児、青年、成人の個体に特化したCVSの0-1Dマルチスケール血行動態モデルに組み込んだ。このモデルは、臨床データと比較して、RFによる圧力変動を考慮した血圧波形の合理的な推定が可能かを検証した。

結果（課題1）

深呼吸により陰圧のITPが上大静脈および下大静脈の血流量を増加させること、深呼吸は青年期において静脈還流を改善するが、乳児にはほとんど影響を与えないことが示された。ま

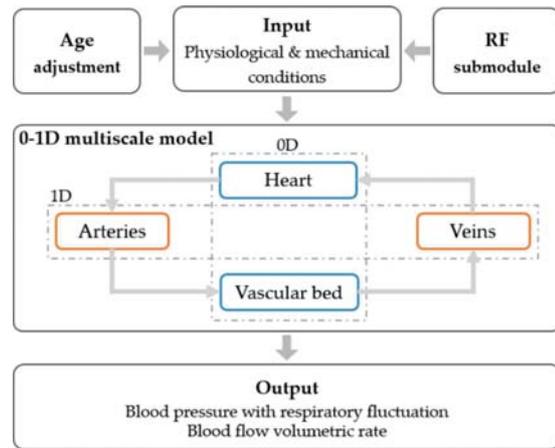


図1 RFを考慮した0-1Dマルチスケール血行動態モデリングのフローチャート

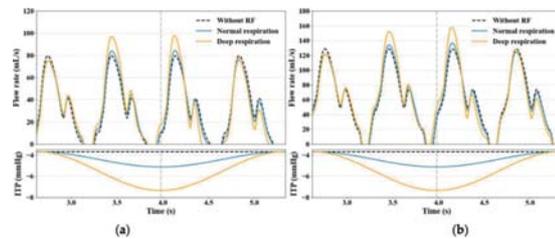
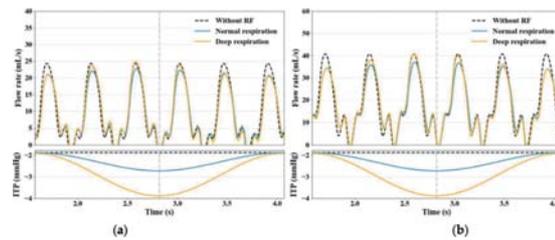


図2 正常および深呼吸モードでのRF（-）の青年の上大静脈（SVC）(a)と下大静脈（IVC）(b)における血流量と胸腔内圧（ITP）



（正常呼吸モード、深呼吸モード、およびRF効果なし）

図3 乳児におけるSVC (a)とIVC (b)の血流量と胸腔内圧（ITP）

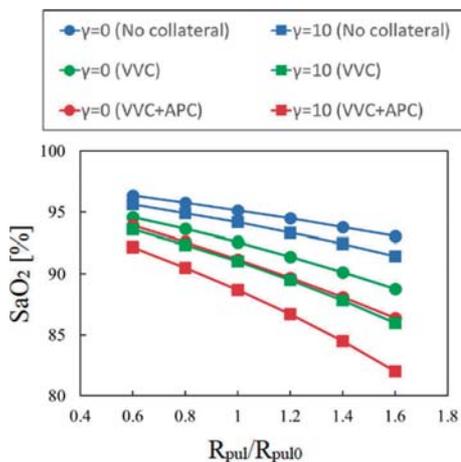
た、ICU管理下でのITPの著しい減少が、個体の年齢に関係なく大静脈の血流量を過度に増加させることが分かった。これが血行動態の不安定性を引き起こし、心不全のリスクを高める可能性があることも明らかになった。今回の結果は、RF効果を組み込んだ現在の0-1DマルチスケールCVSモデルが、心肺相互作用に関連する生理的・病理的メカニズムとその臨床応用を探るため、有用かつ効果的なツールとなる可能性を示した（学会発表1, 論文4）。

課題 2：側副血行路を伴うフォンタン循環における酸素飽和度の予測：全身循環系血行力学モデルを用いた予測モデル

先天性心疾患の一つである単心室症の患者は機能的姑息手術として最終的にフォンタン手術が施術される。フォンタン手術施行時、患者の肺の状態に応じて、体静脈圧（中心静脈圧 CVP）が上昇しないようにするために開窓術（フェネストレーション）を作成することもあるが、これによりチアノーゼが生じるなどのマイナス作用がある。また、手術から数十年が経過すると、さまざまな合併症が発生し、血行動態が悪化することがある。側副血管も遠隔期フォンタン循環の問題点の1つである。側副血行路により、心臓の容量負荷が増加し、酸素飽和度が低下する可能性がある。本研究では、側副血行路を伴うフォンタン循環のチアノーゼレベルを予測することができる計算モデルを開発した。

結果（課題 2）

カテコラミン (γ) の投与量と肺血管抵抗 (R_{pul}) を変化させ、側副血行路の有無で比較した。図 4 に示すように、側副血行路を伴うフォンタン循環では、特に APC と高い肺血管抵抗の存在下で、 SaO_2 が低下することが示された。また、カテコラミンの投与量が増加するにつれて、全身の酸素飽和度も低下した。全体



(SaO_2 ：動脈酸素飽和度, R_{pul}/R_{pul0} ：相対肺血管抵抗)

図 4 側副血行路の有無による動脈酸素飽和度の影響

的に、側副血行路の存在は心臓の容量負荷とチアノーゼレベルを増加させ、重篤な血行動態の不安定さをもたらすことが分かった（学会発表 3, 4）。

課題 3：乳幼児先天性心疾患患者個別 CFD モデルによる心臓手術後血行動態評価パラメータの解析

ICU では橈骨動脈の動脈圧が血行動態のモニタリングとして用いられているが、乳幼児を含む臨床的に汎用される有用な生体情報を患者個別心臓血管系力学モデルに応用した前例はない。本研究では、乳幼児に対応した 0-1 次元マルチスケール血行力学モデルを作成するとともに臨床データにより連続的に変化する臨床データを再現できるモデルの妥当性を確認した。先行研究において、乳酸値は血行動態の安定性と深く関連することが示唆されている。VSD, ASD, AVSD の修復術後患者の個別の血行動態を経時的に再現できる患者個別循環流体力学モデルの構築、そこで変化するパラメータと術後時間、乳酸値との関連を調べることを目的とした。

患者個別循環流体力学モデルを作製した。まず、相関係数ベースの感度分析を行い、どのパラメータが血行動態の決定に大きく関与するのか調べ、患者個別モデル作成に用いるパラメータを選定した（図 5）。次に ASD, VSD, AVSD の修復術後の計 10 名の患者の実際の橈骨動脈圧波形とモデル出力の圧波形を比較しながらパラメータを変更することで圧波形の再現を行い、

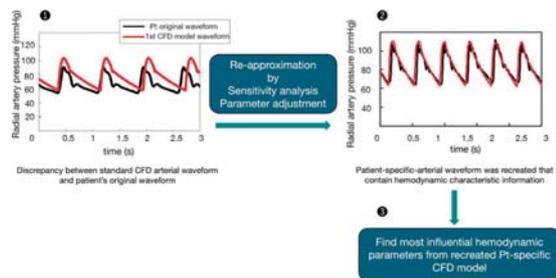


図 5 橈骨動脈圧波形の再現による血行動態パラメータ予測

術後経過時間と ICU で計測された乳酸値と合わせて解析した。

結果 (課題 3)

再現した波形は平均血圧, 最大血圧, 最小血圧に対して高い一致率となった。患者個別循環流体力学モデルを構成する主要パラメータのうち, 全身末梢血管抵抗は術後時間経過で減少し, 動脈コンプライアンスは上昇することが分かった。また末梢血管抵抗と乳酸値は正の相関 ($R=0.230$) を, 動脈コンプライアンスと乳酸値は負の相関 ($R=-0.315$) を示した (図 6)。

本研究により, 心血管系パラメータは手術後の時間経過と乳酸値に関連があること, これらを患者個別循環流体力学モデルにより解析, 予測できることが示唆された (学会発表 5, 7)。

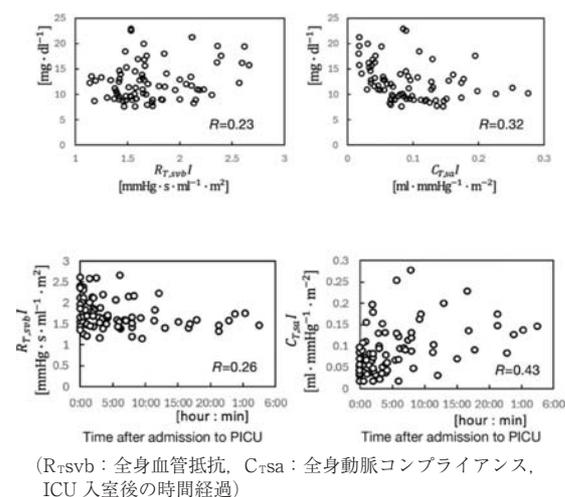


図 6 血行動態パラメーターの相関性

課題 4: 患者個別血行動態力学モデルを用いた心不全患者に大動脈弁狭窄症を合併した場合の血行動態・心機能の予測

大動脈弁狭窄症では, 心不全や狭心症症状を引き起こす可能性がある。本研究では心不全 (収縮不全・拡張不全) を有する患者について患者個別モデルを作成し, 大動脈弁狭窄の条件を与えた場合の血行動態・心機能を予測した。詳細な患者特性 (体格・心機能) を与えることにより, 標準心臓血管系 0-1 次元マルチスケールモデルから患者個別血行動態力学モデルを再

現した。心不全を有する患者の心機能を象限図で表現した。狭窄率 α によって大動脈弁のベルヌーイ抵抗, 慣性抵抗を変化させることで大動脈弁狭窄を再現し, 各心不全モデルに大動脈弁狭窄の条件を与えた。

結果 (課題 4)

パラメータの更新により心不全を有する患者個別血行動態力学モデルを再現できた。心不全を有する患者個別血行動態力学モデルに大動脈弁狭窄の条件を与えることで, さらに心不全循環指数が悪化した。大動脈弁狭窄により, 左心室内圧が上昇し, 左心室心筋への負荷が増大し, エネルギー効率が減少することが明らかになった (図 7, 8, 9)。

心不全を有する患者個別血行動態力学モデルを再現し, 大動脈弁狭窄の条件を与えることで, 左心室が心拍出を行うエネルギー効率がさらに低下するなど, 血行動態の予測が可能であった (学会発表 6)。

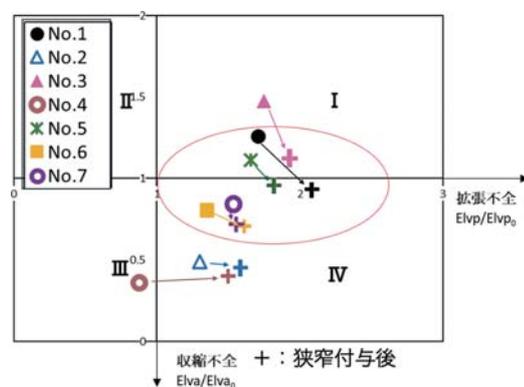
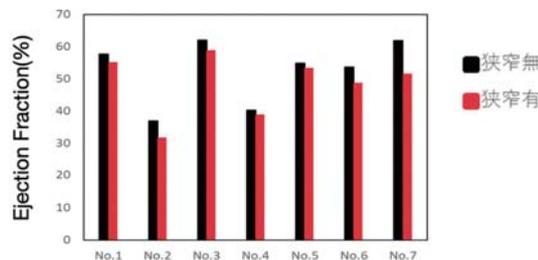
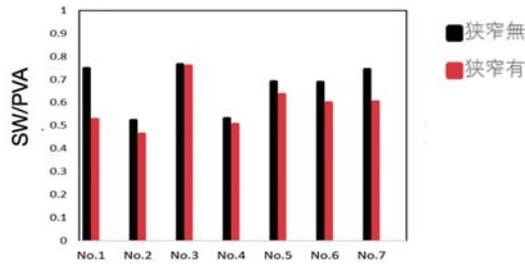


図 7 左心室機能 (収縮能・拡張能の象限図)



Pt.	1	2	3	4	5	6	7	mean ± SE
stenosis-	57.6	36.8	62.0	40.1	54.7	53.6	61.8	52.4±3.5
stenosis+	55.0	31.6	58.7	38.8	53.3	48.6	51.5	48.2±3.4
reduction rate(%)	4.4	14.2	5.2	3.3	2.6	9.2	16.8	8.0±2.0

図 8 EF (左心室収縮率) の大動脈弁狭窄による変化



Pt.	1	2	3	4	5	6	7	mean ± SE
stenosis-	0.7	0.5	0.8	0.5	0.7	0.7	0.7	0.7±0.04
stenosis+	0.5	0.5	0.8	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6±0.03
reduction rate(%)	29.8	11.2	0.8	4.5	8.0	12.9	19.1	12.3±3.43

図9 SW/PVA (左心室仕事率) の大動脈弁狭窄による変化

[成果の発表, 論文など]

学会発表

1. R. Li, K. Sughimoto, H. Liu. SIMULATION ON RESPIRATORY FLUCTUATION OF BLOOD PRESSURE WAVEFORM BASED ON HEMODYNAMIC MODELING AND MACHINE LEARNING. 7th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (CMBE 2017). 27-29 June 2022, Italy.
2. 平木悠翔, 杉本晃一, 劉浩. 臨床データを用いた乳幼児のマルチスケールモデルの開発. 第33回バイオフロンティア講演会, 神戸大学. 2022年12月17-18日)
3. 三木亨, 杉本晃一, 劉浩. 側副血行路を含むフォンタン循環の血中酸素飽和度予測. 日本機械学会第35回バイオエンジニアリング講演会. 2023. 6. 3-4, 仙台
4. Toru Miki, Koichi Sughimoto, Hao Liu. PREDICTION OF BLOOD OXYGEN SATURATION IN FONTAN CIRCULATION WITH COLLATERAL VESSELS. 6th Japan-Switzerland Workshop on Biomechanics. 2023年8月29日~9月1日
5. 幸田大樹, 杉本晃一, 三木亨, 前田憲秀, 劉浩. 乳幼児先天性心疾患患者個別CFDモデルによる心臓手術後血行動態評価パラメータの解析. 日本機械学会第36回バイオエンジニアリング講演会. 2024. 5. 11-12. 名古屋.

6. 前田憲秀, 杉本晃一, 幸田大樹, 三木亨, 劉浩. 患者個別血行動態力学モデルを用いた心不全患者に大動脈弁狭窄症を合併した場合の血行動態・心機能の予測. 日本機械学会第36回バイオエンジニアリング講演会. 2024. 5. 11-12. 名古屋.
7. Koichi Sughimoto, Toru Miki, Ruichen Li, Takashi Fujiwara, and Hao Liu. Impact of collateral vessels on Fontan circulation by using 0-1 dimensional Fontan circulation model considering concepts of oxygen supply and consumption. European Society of Cardiology Congress 2023. August 25-28, 2023
8. Koichi Sughimoto, Daiki Koda, Norihide Maeda, Toru Miki, Takashi Fujiwara, and Hao Liu. Deciphering Postoperative Hemodynamics in Pediatric Intensive Care: Insights from Patient-Specific Computational Fluid Dynamics Models for Congenital Heart Disease. European Society of Congress 2024. August 30 - September 02, 2024.

論文

1. Sughimoto K, Pidborochynski T, Buchholz H, Freed DH, Al-Aklabi M, Jonker D, Anand V, Holinski P, Conway J. Paracorporeal Support in Pediatric Patients: The Role of the Patient-Device Interaction. Ann Thorac Surg. 2022 Oct; 114 (4): 1442-1451.
2. Sughimoto K, Levman J, Baig F, Berger D, Oshima Y, Kurosawa H, Aoki K, Seino Y, Ueda T, Liu H, Miyaji K. Machine learning predicts blood lactate levels in children after cardiac surgery in paediatric ICU. Cardiol Young. 2023 Mar; 33(3): 388-395.
3. Sughimoto K, Ueda T, Fujiwara T, Kabasawa M, Liu H. Impact of Atrial Fibrillation on Fontan Circulation: Fontan Computational Model. Ann Thorac Surg. 2022 Oct; 114(4): 1460-1467.
4. Li R, Sughimoto K, Zhang X, Wang S, Liu H. Impacts of respiratory fluctuations on cerebral circulation: a machine-learning-integrated 0-1D multiscale hemodynamic model. Physiol Meas. 2023 Apr 3; 44(3).