

修士論文

弁膜症疾患における左室心機能の
シミュレーション解析



平成 18 年度

三重大学大学院 工学研究科 博士前期課程

機械工学専攻

生体システム工学研究室

柳澤 一之

目次

1. 緒言	1
2. 心臓の構造・機能および力学特性	3
2. 1 心臓の位置および形態	3
2. 2 心筋線維の構造と力学的特性	4
2. 3 心筋線維の配向	5
2. 4 電気刺激伝達系	5
2. 5 血液循環器系	6
2. 6 左心室の挙動	6
2. 6. 1 等容収縮期	7
2. 6. 2 駆出期	7
2. 6. 3 等容弛緩期	7
2. 6. 4 拡張期	7
2. 7 心内圧-容積関係	7
2. 8 心疾患の臨床的知見	8
2. 8. 1 心不全および心不全をきたす主要な疾患	8
3. 数理モデル	19
3. 1 心筋線維の力学的モデル	19
3. 1. 1 張力の定式化	19
3. 1. 2 標準活性化応力への換算	20
3. 2 心筋線維の配向構造	21
3. 3 電気刺激伝達系モデル	22
3. 4 血液循環器系モデル	23
3. 5 血液拍出量の算出方法	24
3. 6 心内圧の算出方法	25
3. 6. 1 等容収縮期	25
3. 5. 2 駆出期	25
3. 5. 3 等容弛緩期	25

3. 5. 4 拡張期	26
3. 6 三次元有限要素モデル	26
3. 6. 1 要素の選定	26
3. 6. 2 発生張力の組み込み	26
4. 数値シミュレーション	35
4. 1 左心室初期形状データの作成方法	35
4. 1. 1 MRI 装置による撮像	35
4. 1. 2 実形状データの抽出	36
4. 1. 3 回転楕円体への近似	36
4. 1. 4 座標変換による補正	37
4. 2 要素分割と各種パラメータ	38
4. 2. 1 要素分割と境界条件	38
4. 2. 2 心筋線維の物性値と血液循環器系パラメータ	38
5. 5 心周期にわたる健常心の解析結果および考察	43
5. 1 解析結果	43
5. 1. 1 心内圧－容積関係	43
5. 1. 2 ひずみ解析	43
5. 1. 3 ひずみの空間分布	43
5. 1. 4 応力解析	44
5. 1. 5 応力の空間分布	44
5. 2 解析結果の検証	44
6. 弁膜症の解析および考察	54
6. 1 弁膜症とは	54
6. 1. 1 僧坊弁狭窄症	54
6. 1. 2 僧帽弁閉鎖不全症	54
6. 1. 3 大動脈弁狭窄症	55
6. 1. 4 大動脈弁閉鎖不全症	55
6. 2 弁膜症のモデル化	55
6. 2. 1 僧坊弁狭窄症のモデル化	55
6. 2. 2 僧帽弁閉鎖不全症のモデル化	55

6. 2. 3	大動脈弁狭窄症のモデル化	56
6. 2. 4	大動脈弁閉鎖不全症のモデル化	56
6. 3	弁膜症モデルの解析	56
6. 3. 1	僧帽弁狭窄症モデルの解析結果	56
6. 3. 2	僧帽弁閉鎖不全症モデルの解析結果	56
6. 3. 3	大動脈弁狭窄症モデルの解析結果	57
6. 3. 4	大動脈弁閉鎖不全症モデルの解析結果	58
6. 4	心拍数の上昇を想定した僧帽弁狭窄症の解析	58
6. 4. 1	解析方法	58
6. 4. 2	解析結果	59
7.	総括	70
8. 1	シミュレーション結果	70
8. 2	結言	71
	参考文献	72
	謝辞	73

1. 緒言

世界保健機関（World Health Organization；WHO）が 2005 年に発表した加盟 192 カ国の健康指標の資料によると、我が国の平均寿命は 81.9 年で世界最長である。さらに、我が国における保健医療システムも、世界最高水準である。このように、我が国の国民の健康水準は、生活水準の向上、医療技術の進歩、公衆衛生などの社会保障の充実が大きく寄与し、非常に高いレベルに達している。このような保健医療対策が高い成果をあげる我が国においても、現在、年間の死亡者数は約 100 万人にのぼる。そして、その死因の約 16%を占めているのが心不全である⁽¹⁾。

心臓とは、生命を維持し続けるために、心身の様々な条件に対応して全身に血液を循環させるポンプ機構を有する重要な臓器である。そのポンプ機能を果たす原動力は心筋という筋線維の収縮で、これにより心臓は収縮し、多量の血液が送り出される。さらに、心臓内には4つの部屋（右心房、右心室、左心房、左心室）があり、各部屋の出入り口には血液が一方方向にのみ流れるように4つの弁（三尖弁、肺動脈弁、僧帽弁、大動脈弁）がある。この4つの弁の働きにより、血液は一方方向に流れ、心臓は効率よく全身に血液を送り続けることが出来る。心不全とは、心臓がこのような本来の機能を十分に果たせなくなる病態であり、この心不全を引き起こす代表的な心疾患として、弁膜症があげられる。

弁膜症とは、心臓の弁、特に左心室に関連のある弁に何らかの障害が発生し、狭窄または閉鎖不全が起こることで心臓に負担がかかる疾患である。治療方法は、人工弁置換術や自己弁温存手術があるが、無症状でも心機能の低下傾向が認められれば、早期に手術を要する。そのため、弁機能の変化が心機能に与える影響を明らかにできれば、手術を要するかの判断の一助になると考えられる。しかし、心機能と弁機能の関係を、実際の心臓を用いた実験的な研究で求めることは困難である。そこで、コンピュータを使用した数値シミュレーション技法による研究が非常に有効であると考えられる。さらに、心臓の機能は、心筋壁を構成している心筋線維が収縮することにより得られることから、心臓は力学的支配が非常に大きい器官といえる。したがって、数値シミュレーション技法を用いて心筋の収縮運動を力学的観点から解析することは、心機能の解明をする上で、非常に有効だと考えられる。

そこで、我が研究室ではこれまでに心臓左心室の定量的機能評価を目的としたシミュレーションシステムを構築してきた⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾。このシミュレーションシステムは、三次元有限要素法を用いている。三次元有限要素法とは、要素により解析領域を分割するため、複雑な境界条件からなる領域にも、容易に適用できるという利点があることから、現在もっとも汎用性を持った数値解析法であり、構造解析に適している方法である。そして、その具体的なシステムの構成は、心臓左心室の形状モデル、心筋の力学モデル、心筋線維の配向モ

デル，電気刺激伝達モデル，そしてそれを取り巻く血液循環器モデルの 5 つのモデルから構成されている．このシミュレーションシステムは心臓左心室の収縮運動という複雑な生体现象を簡単なモデルを用いて表現されているにも関わらず，非常に信頼度の高いシミュレーションが可能である．これまでに，このシミュレーションシステムを用いて，様々な心臓左心室を想定した収縮期における解析が行われてきた⁽⁵⁾．

このような背景から，本研究では，このシミュレーションシステムを用いて弁膜症を発症した心臓左心室をモデル化し，力学的観点から弁機能の変化が心機能に与える影響を解明することを目的とした．なお，今回対象とした弁膜症は，左心室に関係のある僧坊弁および大動脈弁にそれぞれ狭窄および閉鎖不全が発症した 4 つの場合とした．

2. 心臓の構造・機能および力学特性

本研究の対象となる心臓は、心筋線維の配向や電気刺激伝達経路、そしてそれを取り巻く血液循環器系などが複雑に相互作用しあって一つのシステムを形成し機能している。そのため、それぞれの因子を数理モデルとしてシミュレーションシステムに取り込む際には、心臓およびそれを取り巻く血液循環器系の構造や機能について十分な認識を得る必要がある。そこで本章では、まず、心臓およびそれを取り巻く血液循環器系の一般的に知られている構造および機能について説明する。次に、これまでに明らかにされている心疾患の臨床的知見について概説する。

2.1 心臓の位置および形態⁽⁶⁾

ヒトの心臓は、胸腔内で左右の肺にはさまれて、胸骨と肋軟骨の後ろ側に斜めに位置している。全体の 2/3 は正中線の左にかたより、下側は横隔膜の中心部に接している。重量は成人男性で約 280g、女性では約 230g であり、その大きさはその人の握り拳程度の大きさである。心臓は私達が生まれてから死に至るまで収縮と弛緩を繰り返し、全身に血液を送り続ける生命の維持には不可欠な臓器である。また、心臓自体の複雑な構造と、その周囲を取り巻く血液循環器系の相互作用によって一つのシステムとして機能している。心臓が正常な拍動を続けるためには、心臓を構成している筋肉、血管、弁膜の三つの器官と、心筋が収縮と弛緩を繰り返すための信号を発信し、伝達させる役割を持つ刺激伝導系が正しく機能する必要がある。

心臓の全体図を Fig.2.1 に示す。心臓は左心房 (Left atrium)、右心房 (Right atrium)、左心室 (Left ventricle)、右心室 (Right ventricle) の 4 つの部屋から構成されており、心房は心房中隔、心室は心室中隔によって左心系と右心系に分かれている。心房は心室へ送る血液を一時的に溜めて、心房収縮により心室へ血液流入を助ける役割を担っている。心室は全身や肺へ血液を循環させる役割を持っているため、心房に比べて心筋が厚く、特に左心室は全身に血液を循環させる機能を有しているため右心室に比べてさらに厚い筋肉を持つ。また、心房と心室の間には血液の逆流を防ぐための弁があり、左心系の弁を僧帽弁 (Mitral valve)、右心系の弁を三尖弁 (Tricuspid valve) と呼ぶ。これらの弁は乳頭筋 (Papillary muscle) により動作している。また、大動脈と左心室流出腔の間には大動脈弁があり、肺動脈と右心室流出腔の間には肺動脈弁があり、これらの弁により血液が逆流するのを防いでいる。

心臓から送られた血液は、体循環 (大循環系) と肺循環 (小循環系) とに分かれ体内を循環しており、末梢血管 (毛細血管) でのガス、老廃物、栄養物の交換や肺での酸素と二酸化炭素の交換などが行われる。また、心臓への血液供給は冠動脈 (Coronary artery) によって行なわれており、心筋への酸素や栄養を供給している。

心臓全体には心筋とよばれる心臓特有の線維質が分布しており、この心筋線維が複雑な網目状に重なり合って心臓壁を構成している。これらの線維は心房と心室の境界である基底部から、心室の先端にある心尖部に向かってらせん状に走っている。

2.2 心筋線維の構造と力学的特性

上で述べたように、心臓は血液を全身に循環させるポンプの役割を果たしている。ポンプの役割を果たす原動力は心臓を構成する心筋の収縮である。心筋は、身体の他の部位についている骨格筋と比較すると、構造と力学特性に異なる部分がある。そこでこの節では、心筋の構造と力学特性について説明する⁽⁷⁾。

骨格筋では、筋線維が端から端まで平行であるのに対して、心筋では Fig.2.2(a) に示すように心筋線維 (Myocardial fiber) が網目状に枝分かれした構造を持ち、比較的小さい (長さ $100[\mu\text{m}]$, 直径 $[20\mu\text{m}]$) 心筋細胞の集合により成り立っている。各心筋細胞は介在板 (Intercalated disc) によって結合されており、そのために強い収縮に耐えることができる構造となっている。心筋細胞の中心には核があり、心筋細胞にエネルギーを供給し続けるためのミトコンドリアがフィラメント (筋原線維) (Fig.2.2(b)) に沿って存在しており、その量は骨格筋の場合に比べてはるかに多い。筋原線維はさらにサルコメア (Fig.2.2(c)) と呼ばれる筋線維分節に分割され、筋肉の収縮はサルコメアを単位に行われる。サルコメアはアクチンとミオシンの二つの蛋白フィラメントが重なり合うことによって形成されており、重なっている部分は暗く、そうでない部分は明るく見える。ミオシンの長さは約 $1.5[\mu\text{m}]$ で、アクチンのそれは約 $1.0[\mu\text{m}]$ である。サルコメアの両端には Z 線と呼ばれる濃い線があり、中心部には太いミオシンフィラメントがあり、A 帯と呼ばれる。この部分はミオシンとアクチンが重なっているため暗く見える。Z 線と A 帯の間には I 帯と呼ばれる明るい領域がある。また、サルコメアが十分に長い時ミオシンとアクチンの重なる長さが短くなり、A 帯の中央部に H 帯と呼ばれる明るい領域が生じる。この領域には A 帯中のミオシンフィラメントのみが存在する。

心筋の収縮様式にはいくつかの仮説が存在しているが、ここでは最も広く受け入れられている「滑りークロスブリッジ説」⁽⁸⁾ に基づいて心筋収縮の力学特性について述べる。「滑りークロスブリッジ説」とは、A 帯が筋肉の長さによって変化しないことから、サルコメアの収縮は電気刺激によって細胞が活性化された場合、両フィラメント間に相互作用が生じ、アクチンフィラメントがミオシンフィラメント間に滑り込むことによって生じるという説である。

次に心筋の力学特性について述べる。心筋の力学特性を Fig.2.3 に示す。

心筋細胞に電気刺激が加わると、両フィラメント間に滑りが生じて心筋は収縮し、それに伴って心筋線維に張力が生じる。この張力は発生張力 (Active force) と呼ばれる。発生張力の特性については、従来からの筋肉に関する研究によって次のようなことがわかっている。Fig.2.3(a) のように心筋を両端固定し、電気刺激を与えると、心筋は収縮せずに発生張力だけを生じる。⁰ この時、心筋に生じる張力は、ある時点で最大となりそれ以降は弛緩していく。これは等尺性収縮と呼ばれている。また、Fig.2.3(b) に示すように、ある長さまで心筋を伸ばし、その状態で両端を固定して電気刺激を与えるという作業を、初期心筋長を変えて繰り返すと、サルコメア長さー最大発生張力関係が得られる。これは、両フィラメントの最初の重なり具合によって発生張力の大きさが変化するためであるとされている。また、心筋が収縮していない時に心筋に負荷をかけて十分にゆっくり伸ばしていった場合、心筋に生じる張力と伸ばした長さとの関係は、Fig.2.3(b) の破線で

示すような非線形的な関係がある。この張力は (Passive force) と呼ばれており、心筋の弾性的特性に依存している。静止張力は、骨格筋の場合は筋の長さの作動範囲では無視できるほど小さいが、心筋においては無視できない大きさになる。心臓の拍動においては、このような心筋の持つ性質が複雑にからみあっている。

2.3 心筋線維の配向

心筋線維の配向については古くから研究⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾されてきたため、心筋線維の配向分布をおおよそ知ることができる。Fig.2.4 に左心室の赤道面近傍での心筋線維の配向を示す。心筋線維は、左心室と左心房の境界付近である基底部から左心室の先端にある心尖部に向かって螺旋状に配向している。しかし、その方向は心臓壁のどの部分でも同じというわけではなく、内壁での線維は時計方向にらせんを描きながら基底部から心尖部に向かって配向しており、その勾配も大きい。内壁から中壁に向かっては、その勾配が減少してゆく。中壁から外壁に達すると再び勾配は大きくなるが、内壁とは逆の反時計方向に螺旋を描きながら心尖部に向かっている。つまり心臓壁における心筋線維は多層構造を形成しており、それぞれ各層で異なった方向に連続的に変化しており配向分布は心臓の部位によって不均一な分布となっている。特に左心室、右心室の内壁表面にある肉柱や、心尖部付近の心筋線維の配向はかなり不連続に分布している。

このような配向分布で心臓壁を形成していることは、心臓の変形挙動や心臓壁内の応力分布などに大きな影響を与えていると予想される。Mall (1911)⁽¹¹⁾はこのような心筋線維の配向が心臓壁の駆出時にねじれを生み出すであろうと提唱した。実際、現在の MRI (磁気共鳴映像法) などの医療診断画像装置の発達によって、そのようなねじれ現象を確認することができる。

2.4 電気刺激伝達系

心臓の収縮は、心筋が電気刺激を受けることにより生じる。この電気刺激を伝達する役目を果たするのが電気刺激伝達系である。これらは神経組織ではなく、特殊な心筋組織でできており、自発的、周期的に興奮し細胞膜内外の電位差を変える。この発生した電位差は活動電位 (インパルス) とよばれ次々と伝達され、心筋を収縮させる。

Fig.2.5 に心臓の電気刺激伝達経路を示す。心臓の電気刺激伝達系は右心房と上大静脈の合わせ目にある洞結節 (Nodus sinuatrialis) から始まる。洞結節は特殊筋線維の集合体であり、交感神経、副交感神経の働きかけにより心臓の鼓動のリズムを決定し「心臓のペースメーカー」とよばれている。洞結節から発生した刺激は、心房の壁を収縮させながら伝わり、一旦右心房の下面にある房室結節 (Nodus atrioventricularis) に集まる。また、心房と心室との間には結合組織の膜が存在するため、直接の刺激伝達は行われず、刺激はその膜を貫通しているヒス束 (His's bundle) と呼ばれる特殊筋線維の束によって心室に伝えられる。洞結節から発せられた電気刺激の速度は、心房を伝達するときには秒速 100cm 程度であるが、ヒス束を通して心房から心室へ伝わるときには極端に落ちて、秒速 1 cm 程度になってしまう。この伝達速度の差によって、心房が収縮し終わ

って心室が収縮し始めるまでに 0.1 秒程度の時間差が生じる。これにより、心室に十分な量の血液を流入させることができる。ヒス束を通った電気刺激はその後、右脚と左脚に分かれて心室中隔下部に伝達される。心尖部に達した電気刺激は心室内面を走るプルキンエ線維を通して秒速数 100cm の速さで心筋壁全体に広がり、その後、心筋線維に沿って心内壁から心外壁に向かってゆっくりと伝わって行く。

2.5 血液循環器系

血液循環器系は、全身の器官や組織で酸素消費された血液を肺まで運搬して再び酸素供給を受けるための肺循環系と、肺で酸素供給された新鮮な血液を全身へ送る役割を担う体循環系の二つの循環器系からなっている。

Fig.2.6 に血液循環器系の模式図を示す。

体内を循環した血液は上大静脈、下大静脈から右心房に流入する。右心房の収縮によって右心房圧が右心室圧よりも高くなると三尖弁が開いて、血液は右心房から右心室へ流入する。そして右心室の収縮によって右心室圧が肺動脈圧よりも高くなると肺動脈弁が開いて肺動脈に血液が流出し、左右の肺に送られ、ここで肺毛細管を流れる間にガス交換を受けて再び酸素を含んだ血液になり、肺静脈を経て左心房に流入する。このような右心系を中心とした血液循環経路を肺循環と呼ぶ。

肺循環と同様に、左心房に流入した血液が左心房の収縮によって僧帽弁を通して左心室に流入する。そして左心室の収縮によって血液は大動脈弁、大動脈を通して全身に送られる。血液は体内の各器官、臓器の末梢血管でのガス、老廃物、栄養物の交換を行った後、大静脈を通して右心房に流入する。このような左心系を中心とした血液循環経路を体循環系と呼ぶ。また、心筋に血液を供給するために冠動脈があり、大動脈の根元のバルサルバ洞という膨らんだ部分から始まっており、すぐに右冠動脈と左冠動脈に分かれて心臓の表面を取り囲んでいる。左冠動脈はさらに左前下行枝と左回旋枝の 2 つの主要冠動脈に分かれている。主要冠動脈からは小さな動脈がたくさん枝分かれしており、心筋の隅々まで血液を送り届けている。主要冠動脈はそれぞれ心筋のどの部分に血液を供給するかが大体決まっており、右冠動脈は心筋の下壁、左前下行枝は前壁、左回旋枝は側壁に血液を供給している。そのため心筋梗塞などが起きて冠動脈が詰まった場合、その冠動脈が血液を供給していた領域の心筋に血液が供給されなくなり、心筋壊死を起こしてしまう。Fig2.7 に冠動脈の全体図を示す。

2.6 左心室の挙動

心室が血液を駆出、充満し再び同じ状態に戻るまでを一心周期といい成人の場合およそ 0.8 秒程度である。ここでは、一心周期における左心系の挙動について述べるが、右心系の挙動も左心系と同様である。

一心周期を大きく分類してみると、収縮期（等容収縮期、駆出期）と拡張期（等容弛緩期、拡張期）に分けられる。

張期) から構成されている。

また、一心周期を通しての大動脈圧 (Aortic pressure), 左心房圧 (Left arterial pressure), 左心室圧 (Left ventricular pressure), 左心室容積 (Left ventricular volume) の時間変化を Fig.2.8 に示す。

2.6.1 等容収縮期 Fig.2.9 (1)

左心室が電気刺激を受けて収縮を開始すると、左心室圧が上昇し左心室圧が左心房圧を越えたところで僧帽弁が閉鎖する。その後、心室容積はほぼ一定に保たれたままで左心室圧が大動脈圧を越えて大動脈弁が開放するまで上昇を続ける。僧帽弁の閉鎖から大動脈弁の開放までを等容収縮期と呼ぶ。

2.6.2 駆出期 Fig.2.9 (2)

左心室圧が大動脈圧を越えて大動脈弁が開放されると血液が大動脈へと流出する。この流出は収縮初期においては急速に流出し、収縮末期では緩慢になる。その後、左心室圧が大動脈圧以下になると大動脈弁が閉鎖し血液の駆出が終わる。大動脈弁の開放から閉鎖までを駆出期と呼ぶ。

2.6.3 等容弛緩期 Fig.2.9 (3)

僧帽弁と大動脈弁が共に閉じた状態で左心室は弛緩しはじめ、容積がほぼ一定の状態を保ちながら左心室圧が左心房圧以下まで低下していく。この期間を等容弛緩期と呼ぶ。

2.6.4 拡張期 Fig.2.9 (4)

左心室圧が左心房圧以下まで低下すると僧帽弁が開放されて血液は左心房から左心室へと流入する。この流入は初期では急速に血液が流入し (急速充満期), 末期において血液はほとんど流入せずほぼ一定になる (緩徐流入期)。その後電気刺激を受けて左心房の収縮が起こり、僧帽弁が閉鎖するまで血液の流入が続く。この期間を拡張期と呼ぶ。

2.7 心内圧-容積関係

一心周期中の心内圧と心室容積の変化を同時に計測し、縦軸に心内圧、横軸に心室容積をとったグラフを作成すると、Fig.2.9 に示すような反時計周りの閉ループを描く。この閉ループで囲まれている領域の面積は心臓の外的仕事を表しており、図中 SV で示す心室容積変化の幅は一心拍で拍出する血液量である。この心内圧-心室容積関係は、一心周期中の心室挙動をよく反映しており、左心室の機能評価を行なう上で極めて重要な情報となるものである。

2.8 心疾患の臨床的知見⁽¹²⁻¹⁶⁾

2.8.1 心不全および心不全をきたす主要な疾患

循環器系の生理学的目的は、全身組織に対しその需要に応じて、必要にして十分な血液量を保障することにある。心不全とは、心臓のポンプ機能の低下により、生体の需要に応じるだけの心拍出量を維持し得ない状態と定義することができる。すなわち、すべての心疾患の最終段階を意味する病態であり、すべての器質的、機能的な心疾患および心臓に対し負荷となる病態生理を持つ疾患は心不全の基礎疾患になり得る。以下に、心不全の原因となり得る疾患の主要なものについて概説する。

(1) 虚血性心疾患

生体組織のエネルギー需要は、心臓のポンプ作用により拍出された血液の循環によって維持されている。当然、心臓自身も冠循環器系を介して血液の循環を受ける。この冠循環が障害されると、心筋の正常な代謝が行われなくなり、ついには心臓の機能が損なわれることになる。冠血流の減少あるいは不足などの障害によって起こる心疾患を虚血性心疾患と総称する。この疾患の主要なものには、狭心症と心筋梗塞がある。冠血流不足の状態が一定時間以内に回復すると、一時的に機能低下した心筋は壊死に陥ることなく、元の状態に戻る。このような一過性の心筋虚血で、前胸部に痛みを感じるものを疾患名として狭心症と呼ぶ。

(2) 心筋疾患

心筋細胞の肥大、変性、変性物質沈着、心筋間質線維化などを基礎病変として一定の臨床像を呈するものを心筋疾患と総称する。心筋疾患の中で、これら心筋病変をきたす原因の明らかなものを特定心筋疾患、原因または関連の明らかなでないものを心筋症と呼ぶ。心筋症は、異常な心肥大による心室充満不全を基礎病変とする肥大型心筋症と、心筋収縮不全による心拡大を主徴とする拡張型心筋症に大別される。

(4) 不整脈

不整脈とは、字義どおりには脈拍が不整になることである。しかし、広義には、調律、伝導の異常がこの名のもとに総括される。不整脈は、刺激の生成の異常と伝導の異常、あるいは頻脈型不整脈と徐脈型不整脈に大別される。心拍数の増加または減少は、一心周期に占める拡張期の割合を変化させる。心拍数の増加とともに、一心周期に占める拡張期時間の割合は減少し、心室は急速充満期のみとなる。すなわち著明な頻脈では、心室充満の減少により必要な一回拍出量が維持できなくなり、分時拍出量が減少する。また、著明な徐脈では、一回拍出量増加に限界があることから、分時拍出量の低下をきたし、その持続は心拡大をきたす。

(5) 高血圧症

高血圧症とは、血圧が単に正常範囲を超えて高いだけではなく、それが持続して、経過とともに

に高血圧性血管病変を惹起する症候群と定義される。高血圧症は、その原因が明らかな二次性高血圧症と、高血圧発症の基礎疾患が不明の本態性高血圧に大別される。高血圧症は成人の約 10% を占めると推定され、本態性高血圧症は高血圧症全体の 80~90% を占めているとされる。高血圧により左室の駆出抵抗が大きくなると、心筋は肥大を形成して心収縮力を増強させ、心機能を正常に保持するように代謝する。すなわち、心肥大の形成は負荷に対する心筋の適応現象であり、この高血圧により心筋肥大をきたす疾患を高血圧性肥大心と呼ぶ。しかし、過剰な負荷が持続して加わると、しだいに心筋の収縮力が低下して心機能を維持することができず、心不全が発症する。

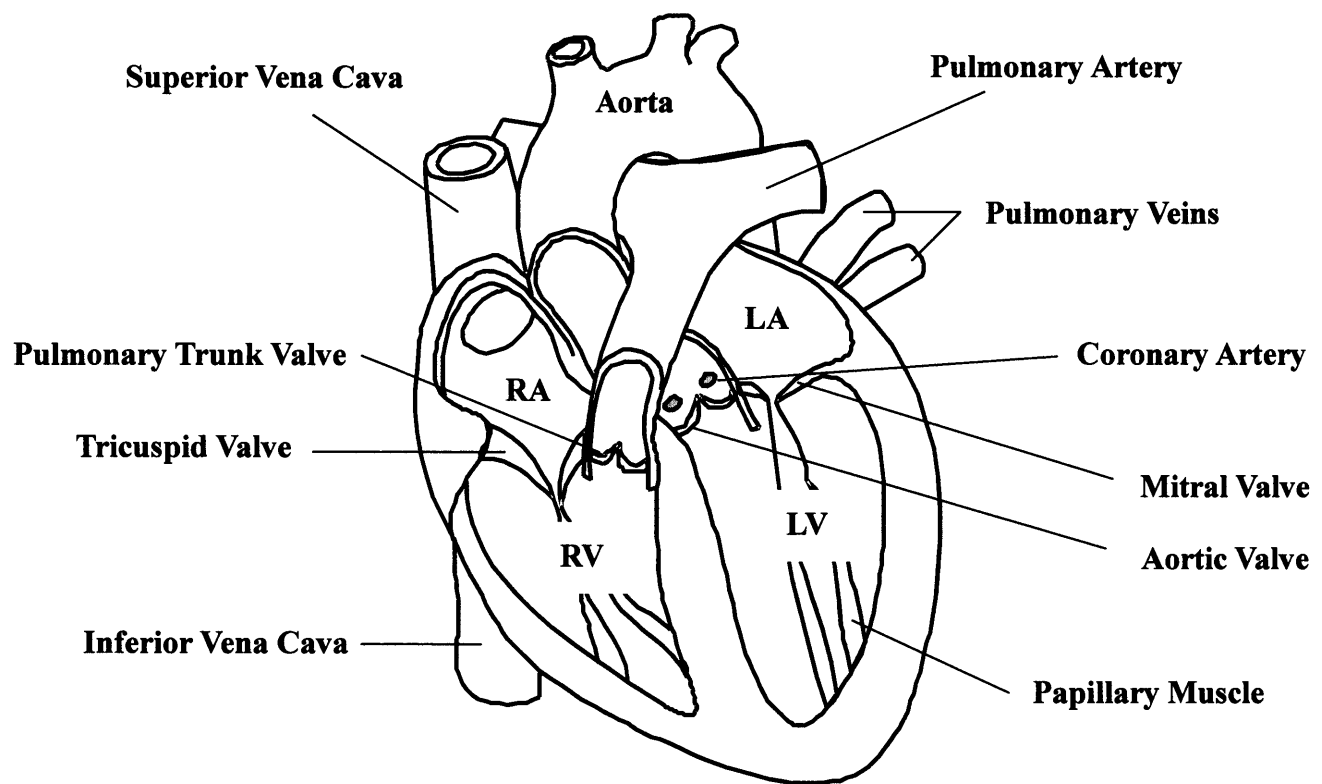


Fig.2.1 心臓の構造

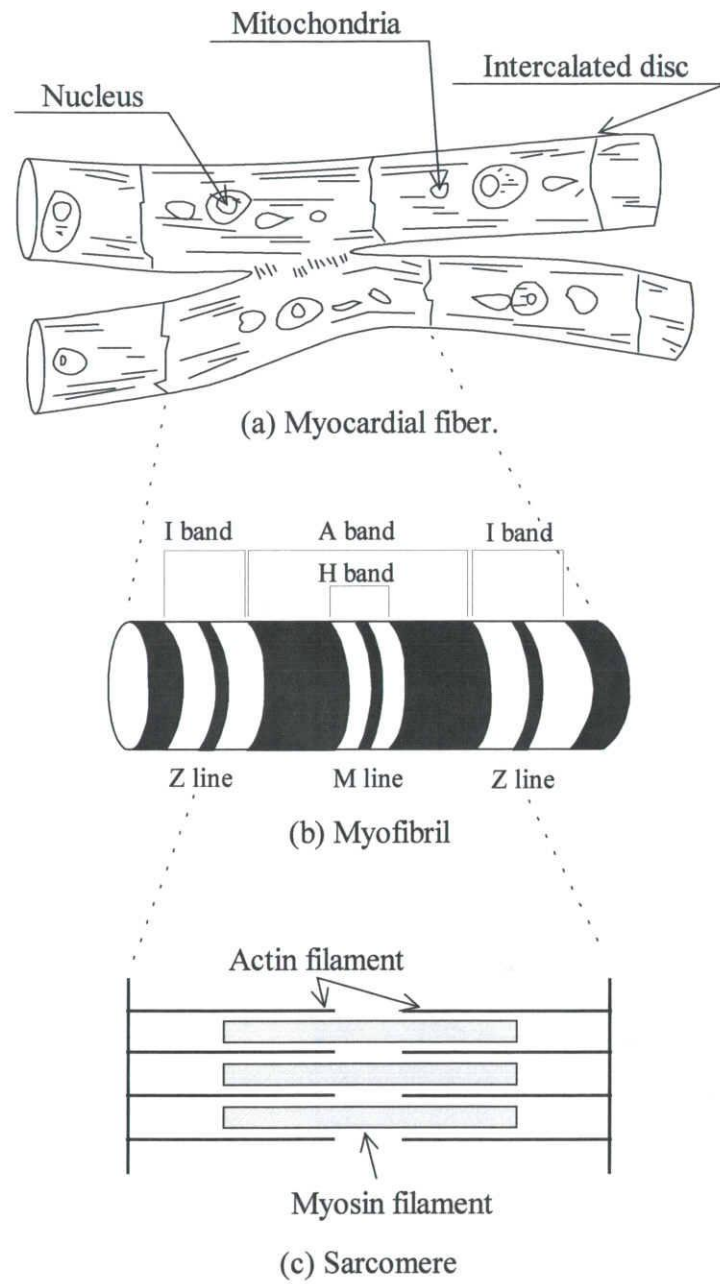


Fig.2.2 心筋線維の構造

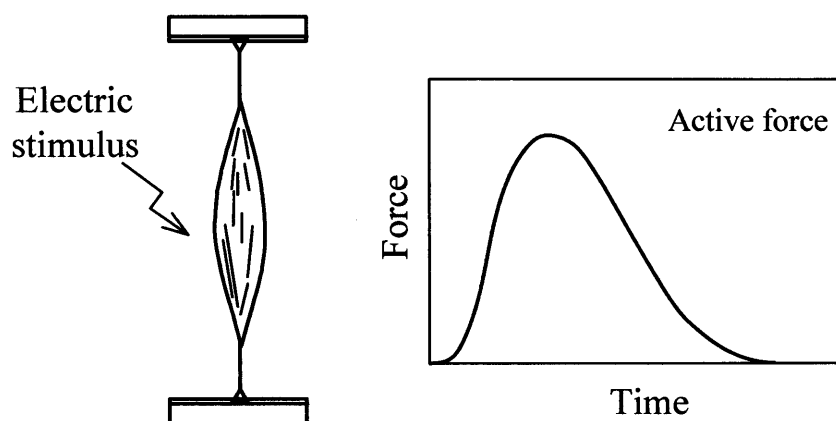


Fig.2.3(a) 発生張力－時間関係

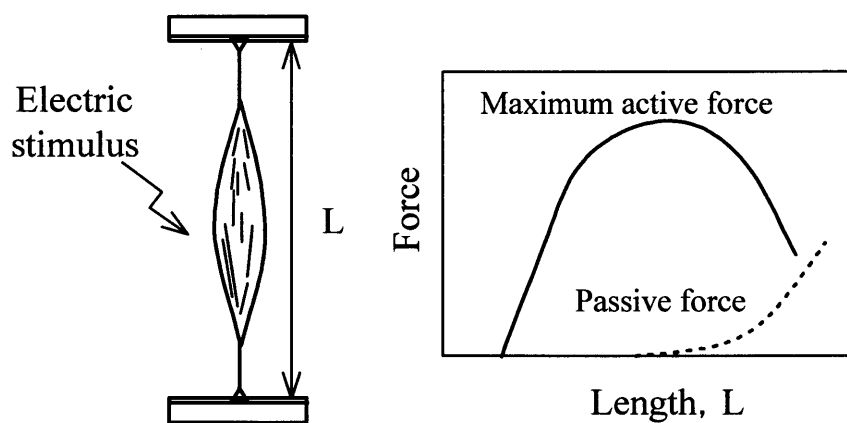


Fig.2.3(b) 静止張力－長さ関係

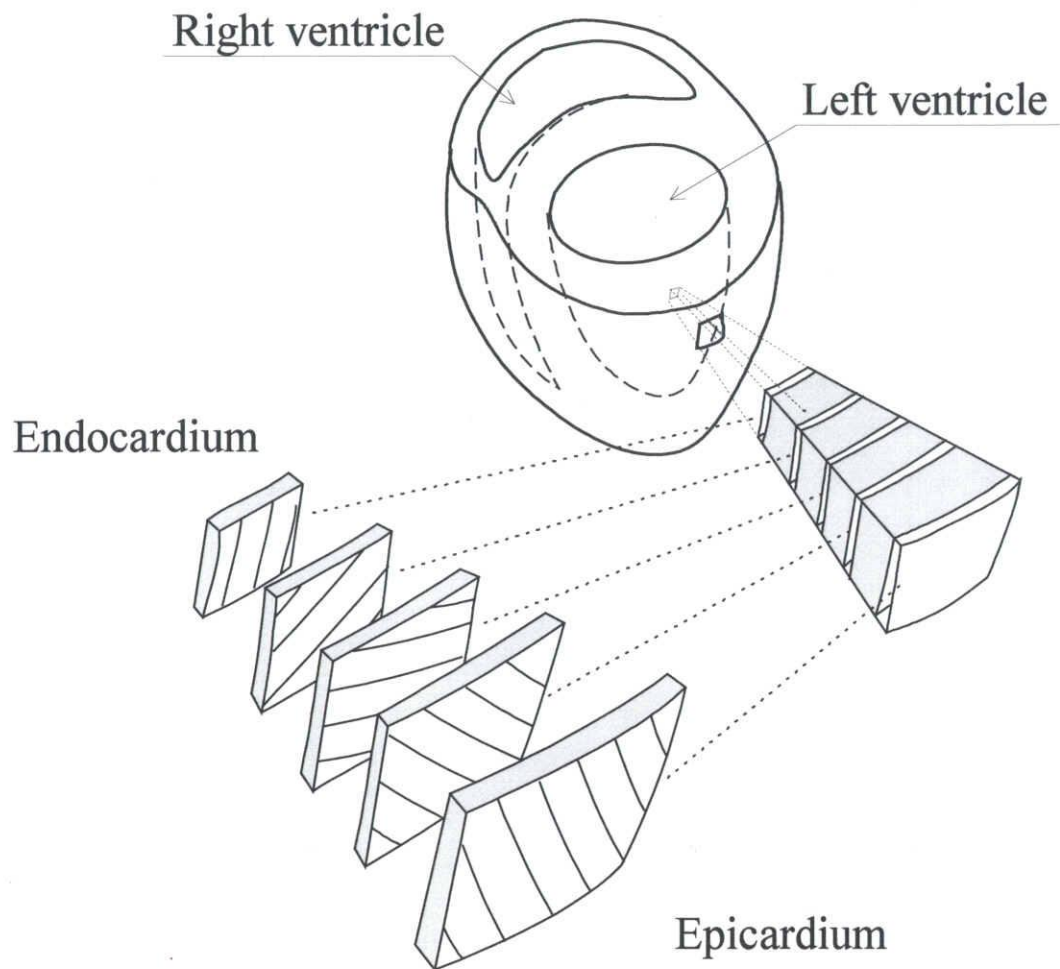


Fig.2.4 左心室，赤道面近傍における心筋線維の配向

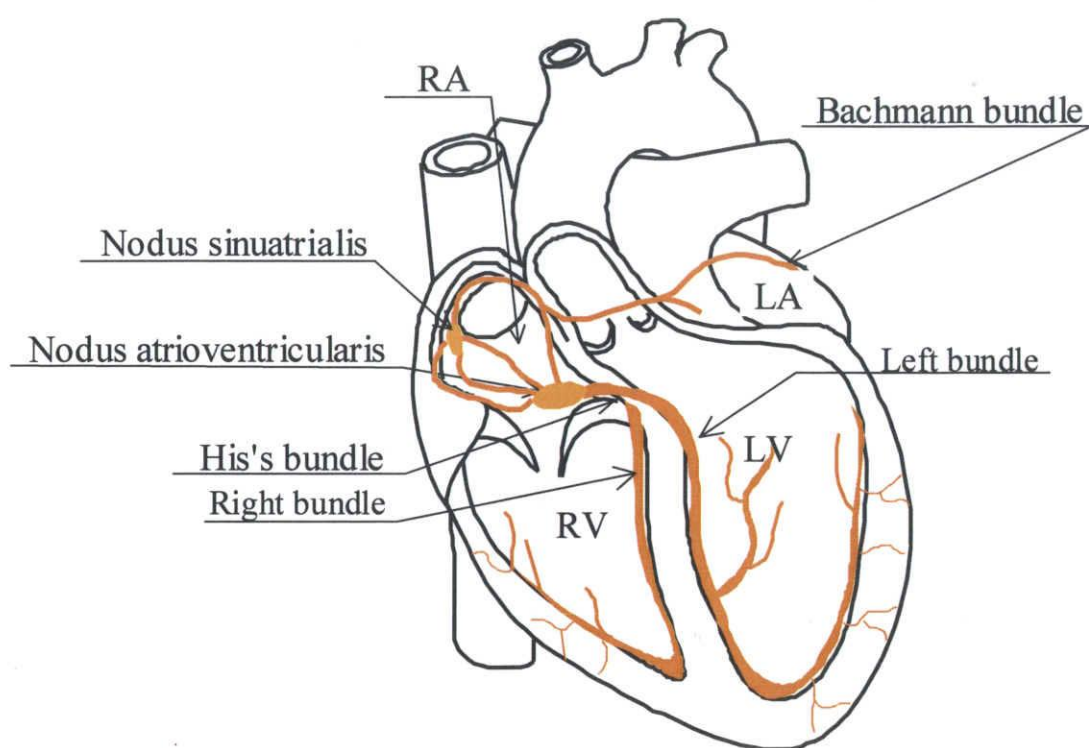


Fig.2.5 心臓の電気刺激伝達経路

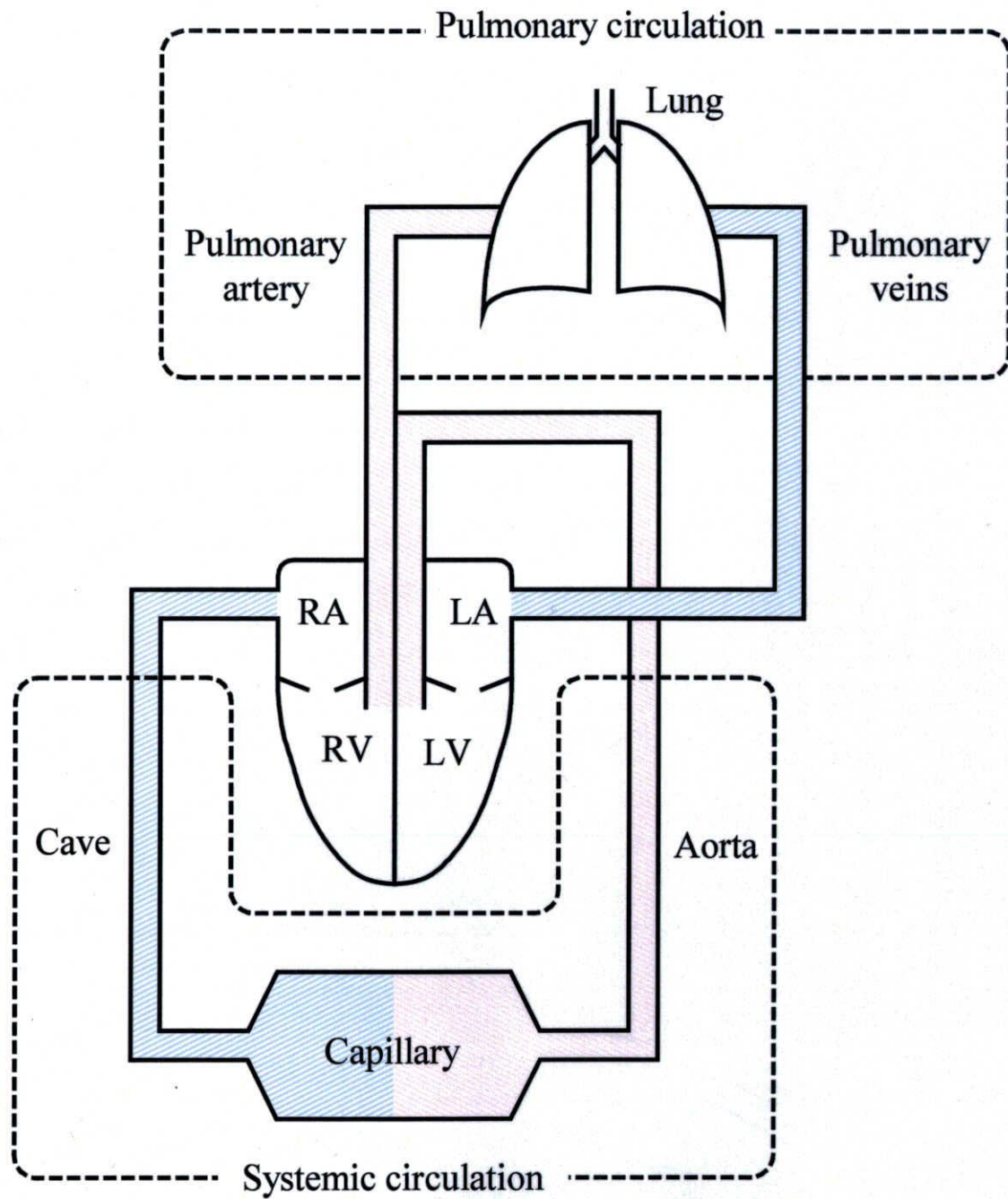
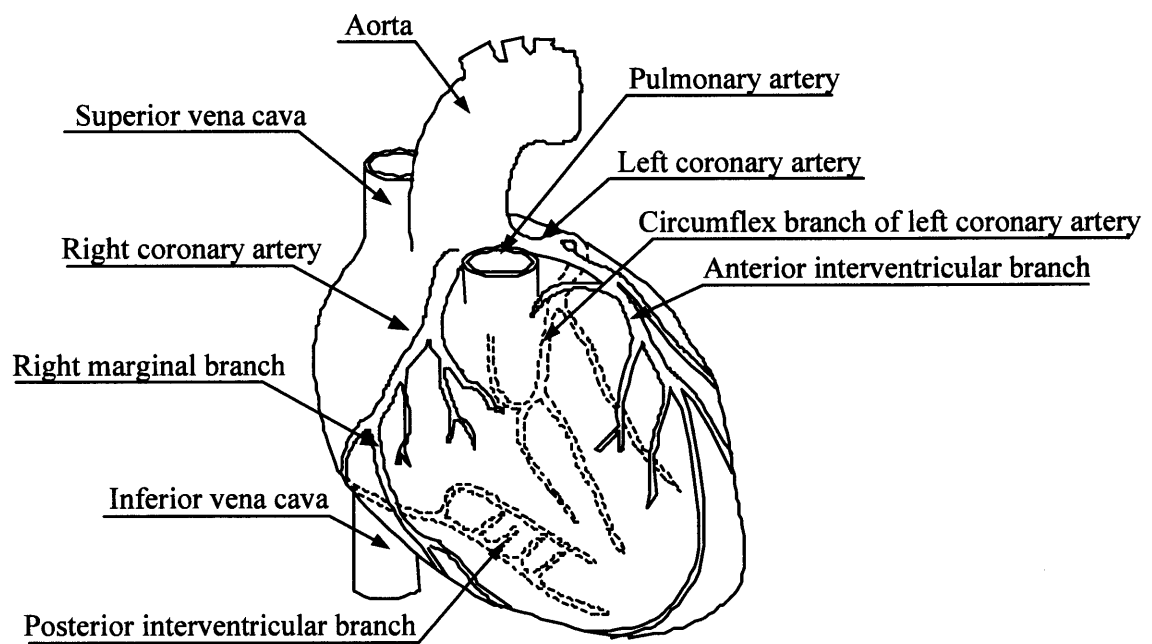


Fig.2.6 血液循環器系の模式図



Coronary arteries

Fig.2.7 冠動脈の全体図

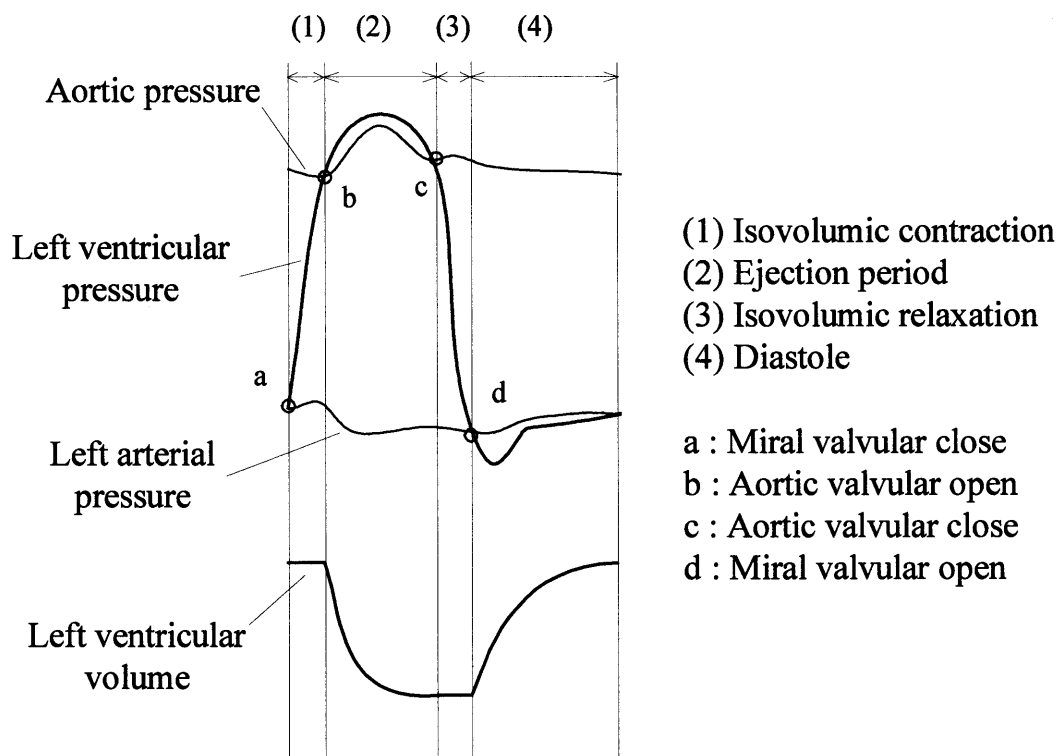
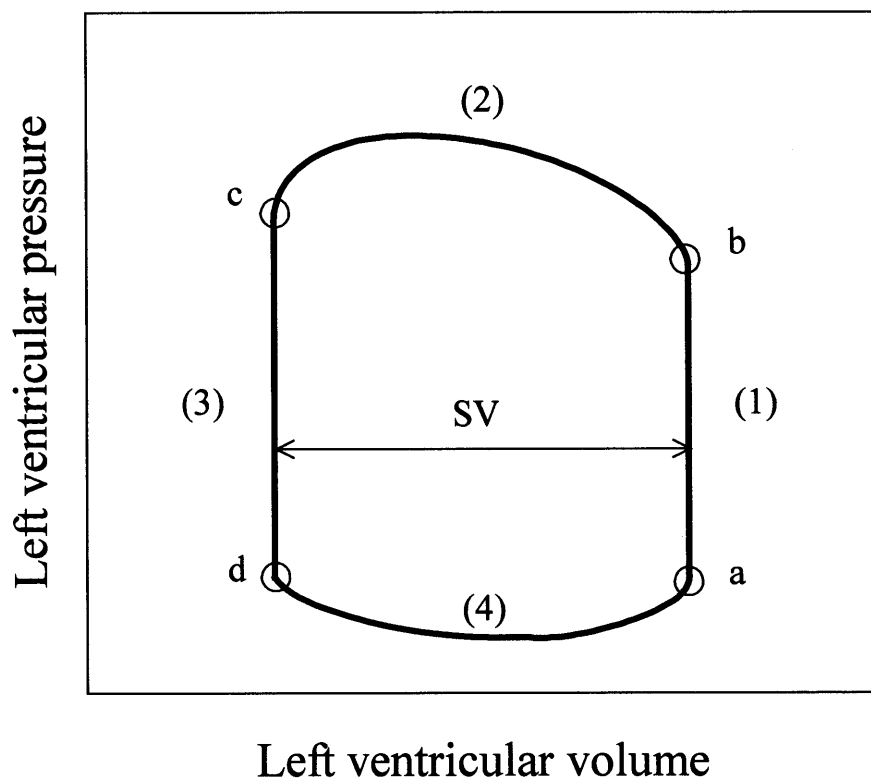


Fig.2.8 一心周期における各時間変化



(1) : Isovolumic contraction

(2) : Ejection period

(3) : Isovolumic relaxation

(4) : Diastole

a : Mitral valvular close

b : Aortic valvular open

c : Aortic valvular close

d : Mitral valvular open

SV: Stroke volume

Fig.2.9 心内圧－容積関係

3. 心臓の数理モデル

本研究で使用しているシミュレーションシステムで解析を行なうためには、心筋の力学的特性、心筋線維の配向構造、電気刺激伝達系、血液循環器系などを数理モデル化しなければならない。そこで本章では上記の各因子についてのモデル化について述べる。

3.1 心筋線維の力学的モデル

心筋に生じる張力は発生張力と呼ばれる電気刺激を受けることによって自ら収縮する能動的な張力と、静止張力と呼ばれる外力によって生じる受動的な張力から構成されている。前述のように心筋の場合には静止張力を無視できないため、心筋の力学的モデルには並列弾性要素を取り入れる必要がある。そこで、本研究では最も簡単な心筋モデルとして Fig.3.1(a)のような収縮要素と並列弾性要素とを組み合わせた並列 2 要素モデルを取り扱うことにした。この他に、筋肉の力学的モデルとしては、直列弾性要素と収縮要素とを組み合わせた二要素モデルや二要素モデルに並列要素を取り入れた Maxwell の三要素モデル、そのほかに Voigt の三要素モデルなどが知られている。以下に静止張力および発生張力の定式化および実際の計算における発生張力の取り扱いについて述べる。

3.1.1 張力の定式化

これまでのシステムでは、心筋の発生張力を sin 関数でモデル化していた。しかし、本来は Fig.3.1(a)に示すように、心筋の発生張力は電気刺激を受けると時間とともに増加してゆき、ピークを経て徐々に減少していく。⁰そこで、本研究では、発生張力に関しては Fig.3.1(c)に示すような関数で近似し、次式のように決定した。

$$\begin{aligned}\sigma_a &= -\frac{2\sigma_{\max}}{T_1^3 T_0^3} t^3 + \frac{3\sigma_{\max}}{T_1^2 T_0^2} t^2 & (0 < t \leq T_1 T_0) \\ \sigma_a &= \frac{a}{6} \{2t^3 - 3(1+T_1)T_0 t^2 + 6T_1 T_0^2 t\} + b & (T_1 T_0 < t \leq T_0) \\ \text{ここで、} a &= \frac{6\sigma_{\max}}{T_0^3(-T_1^3 + 3T_1^2 - 3T_1 + 1)}, \quad b = \frac{aT_0^3}{6}(1-3T_1)\end{aligned} \quad (3.1)$$

ここで σ_{\max} は最大発生張力、 T_0 は心筋の活性化時間、 t は電気刺激が到達してからの時間、 T_1 は発生張力がピークに達する時間である。 σ_{\max} に関しては、心筋が電気刺激を受ける時のサルコメア長によって変化することを考慮しなければならない。そこでこのサルコメア長- σ_{\max} 関数は Fig.3.1(d)に示すような一次関数で近似したものをを用いた。

$$\sigma_{\max} = \begin{cases} 0 & (L < 1.65, L > 2.95) \\ \frac{L-1.65}{0.55} \sigma_0 & (1.65 < L < 2.20) \\ \sigma_0 & (2.20 < L < 2.40) \\ \frac{2.40-L}{0.55} \sigma_0 + \sigma_0 & (2.40 < L < 2.95) \end{cases} \quad (3.2)$$

ここで、 σ_0 は心筋が発生することのできる最大発生張力、 L はサルコメア長さで単位は $[\mu\text{m}]$ である。

静止張力については、サルコメアの伸び比に依存し、静止張力-ひずみ関係は指数関数的になることが一般的に知られている。しかし、静止張力が急激に増加するのはサルコメアのひずみが約50～80%以上となった場合であり、実際に収縮を行なう範囲ではほぼ線形とみなすことができるため、本研究では簡単化のために線形として扱った。

さらに、複数心周期の計算をする際には、成人男性の1心拍を0.8[sec]と仮定し、Fig.3.1(e)のように、0.8[sec]毎に張力を発生させた。

3.1.2 標準活性化応力への換算

心筋は一般の工業用の無機材料とは異なっており、ミオシンとアクチンと呼ばれる蛋白質繊維の組み合わせによって構成されている。一般の工業用材料は引っ張り、圧縮によって生じる力は材料の断面積に比例することが知られているが、心筋では心筋線維を基本単位としているので、心筋の断面積よりもむしろその心筋を構成する心筋線維の本数に比例している。実際に心臓左心室では、電気刺激により心筋線維が収縮すると、その断面積は増加し応力は減少する。つまり、心筋線維の本数は変化しないので、それに生じる発生張力は収縮前と変わらない。そこで、このような応力に関する指標として以下に示す標準活性化応力を定義する必要がある。収縮前の心筋線維の断面積を A_0 、収縮後の心筋線維の断面積を A 、心筋線維に生じる発生張力を F_a とすると、次のような式が成立する。

$$F_a = \bar{\sigma}_a A = \sigma_a A_0 \quad (3.3)$$

ここで、 $\bar{\sigma}_a$ は標準活性化応力であり、 σ_a は公称活性化応力である。一方、心筋線維が非圧縮体であると仮定すると、その体積 V は常に一定である。そこで、心筋線維の収縮前の長さを l_0 、収縮後の長さを l とすると次式が成立する。

$$V = A_0 l_0 = A l \quad (3.4)$$

式(3.3), (3.4)を用いることにより, 標準活性化応力 $\bar{\sigma}_a$ は以下のように表すことができる.

$$\bar{\sigma}_a = \sigma_a \frac{A_0}{A} = \sigma_a \frac{l}{l_0} \quad (3.5)$$

以後, 本研究では心筋線維に発生する張力は, 上式によって換算した標準活性化応力として扱う.

3.2 心筋線維の配向構造

心筋線維の配向角度は心筋壁に対して一様に分布しておらず, 内壁から外壁にかけて連続的に変化している. この心筋線維の配向を有限要素モデルで取り扱えるように以下の操作を行なった. 今回左心室の形状を構成する要素は心臓壁の厚さ方向を 3 層に分割したものをを用いた.

この計算では, ガウス積分法を用いて 4 点積分を行なうので, 各ガウス点に働く標準活性化応力 $\{\bar{\sigma}_a\}$ の方向を適切に定めることによって, 心筋線維の配向構造を取り込むことができる. まず, Fig.3.2(a)のような各有限要素での局所座標系 ξ, η, ζ における基準有限要素 a-h について考える. ここで, 心筋線維の方向 e と基準有限要素の局所座標系の各 x, y, z 軸との方向余弦を l_e, m_e, n_e とすると, これらの関係は

	ξ	η	ζ
e	l_e	m_e	n_e

となる. なお, ヒトの心臓左心室での配向分布は, Fig.3.2(b)のように分布していることがわかっている⁽¹⁰⁾. よって, ここでは Fig.3.2(c)のように, 要素内での心筋線維の傾きを内壁で $\alpha_{max}=70^\circ$, 外壁で $\alpha_{min}=-80^\circ$ とした. また, 局所座標系の各 ξ, η, ζ 軸と全体座標系の各 X, Y, Z 軸との方向余弦の関係は

	ξ	η	ζ
X	l_X	m_X	n_X
Y	l_Y	m_Y	n_Y
Z	l_Z	m_Z	n_Z

となる. これらの関係に基づいて局所座標系の基準要素 a-h から全体座標系 A-H に座標変換を行なえば, 全体座標系での心筋線維の配向が与えられ, これより発生張力の方向を求めることができる.

3.3 電気刺激伝達系モデル

Fig.3.3(a)に電気刺激伝達系モデルの概略図を示す. 前述のように電気刺激は心室全体を一度に刺激するわけではないため, 心筋壁の部分によって収縮の開始に時間差が生じる. この収縮に時間差を生み出す刺激伝達系を考慮することが, 左心室の変形挙動を解析する上では必要である. そこで, この電気刺激に関しては, プルキンエ線維を伝達して内壁を速度 V_ϕ で高速に伝達していく刺激と, 心筋線維を伝達して内壁から外壁へと速度 V_r で低速に伝達していく刺激の二つに分けてモデル化を行なった. 前者に対しては, 刺激の開始点を心尖部として, そこを中心にして内壁を沿って子午線方向に刺激が伝わっていくものとした. 後者に対しては, 簡単化のため心筋繊維の配向を考慮せず, 内壁から外壁へ向かう壁厚方向に刺激が伝わっていくものとした.

以上のことから, 心尖部から内壁に沿った子午線方向の距離 d_ϕ と, その内壁から壁厚方向への距離 d_r だけ離れた所に位置する心筋線維の発生張力は, 次式で表すことができる.

$$\sigma_a = \sigma_{\max} \sin \frac{\pi(t - \tau_\phi - \tau_r)}{T_0} \quad (3.6)$$

ここで, τ_ϕ , τ_r はそれぞれ子午線方向および壁厚方向への電気刺激の伝達が遅れた時間であり, それぞれ

$$\tau_\phi = \frac{d_\phi}{v_\phi} \quad (3.7)$$

$$\tau_r = \frac{d_r}{v_r} \quad (3.8)$$

と表すことができる. ここで v_ϕ , v_r はそれぞれ子午線方向および壁厚方向への刺激伝達速度である. また, 発生張力が負の値を取らないようにするために, 以下の条件式を与えた.

$$\sigma_a = 0 \quad \begin{cases} t - \tau_\phi - \tau_r < 0 \\ t - \tau_\phi - \tau_r > T_0 \end{cases} \quad (3.9)$$

3.4 血液循環器系モデル

左心室はそれを取り巻いている血液循環器系と密接に影響をおよぼし合って活動しているため、左心室の機能評価を行なうためには血液循環器系に関する数理モデルを考慮する必要がある。以下に血液循環器系モデルについて述べる。

左心室に加わる負荷には、前負荷と後負荷の二種類がある。前負荷とは、左心室が左心房からの血液の流入によって、ある容積になるまで拡張する時に受ける負荷のことであり、左心房の容量や肺静脈系平均圧等を含む左心室の入り口側における血管系の働きなどによって変化する。後負荷とは、左心室が大動脈に血液を送り出す際に大動脈系の圧力から抵抗を受ける際に生じる負荷であり、大動脈の弾性的特性や末梢血管抵抗値などによって変化する。ここでは簡単化のために、血液循環器系モデルは血管自体に生じる抵抗および血管の弾性的特性であるコンプライアンスを集中定数化した等価電気回路モデルとした。

この血液循環器系モデルの回路図を Fig.3.4 に示す。この図において記号 LV で示されている左心室を中心として左側半分が前負荷を与える循環器系モデルで、右側半分が後負荷を与える循環器系モデルである。血管系の弾性的特性がコンデンサーに、血管抵抗や弁抵抗が抵抗に、平均圧力が電圧に、血液流量が電流に対応している。以下にこのモデルの方程式を示す。

まず、前負荷については Fig.3.4 の血液循環器系モデルにおいて次式のような回路方程式が成立する。

$$Q_1(t) = \frac{P_v - P_{v1}(t)}{R_{v1}} \quad (3.10)$$

$$Q_2(t) = \frac{P_{v1} - P_h}{R_{v2}} \quad (3.11)$$

$$\frac{dP_{v1}}{dt} = \frac{Q_1(t) - Q_2(t)}{C_v} \quad (3.12)$$

ここで弁の作用を考慮に入れ、血液の逆流がないものと仮定すると次の条件が成立する。

$$Q_2(t) = 0 \quad (P_h(t) \geq P_{v1}(t) \text{ の場合}) \quad (3.13)$$

また、後負荷系に関しても、同様に次のような回路方程式が成立する。

$$Q_4(t) = \frac{P_{a1}(t) - P_a}{R_{a2}} \quad (3.14)$$

$$Q_3(t) = \frac{P_h - P_{a1}}{R_{a1}} \quad (3.15)$$

$$\frac{dP_{a1}}{dt} = \frac{Q_3(t) - Q_4(t)}{C_a} \quad (3.16)$$

ここでも前負荷と同様に弁の作用を考慮に入れ、血液の逆流がないものと仮定すると次の条件が成立する。

$$Q_3(t) = 0 \quad (P_h(t) \leq P_{a1}(t) \text{ の場合}) \quad (3.17)$$

上式で求められる Q_2 , Q_3 はそれぞれ、左心室への血液流入量および左心室からの血液拍出量であり、左心室容積の変化率に相当している。時間 t における左心室容積を $V(t)$ とすると、前負荷系は

$$V(t + dt) = V(t) + Q_2(t)dt \quad (3.18)$$

となり、後負荷系は

$$V(t + dt) = V(t) - Q_3(t)dt \quad (3.19)$$

となる。

3.5 血液拍出量の算出方法

心機能を解析する上で、血液拍出量の算出は必要不可欠である。そこで、本システムにおける血液拍出量の算出方法を説明する。

上述したように、 Q_3 は左心室から流出する血液拍出量に相当する。そこで、 Q_3 を積分し、1 心周期の血液拍出量を算出する。

$$\text{Output_of_blood} = \sum_{t=1}^T Q_3(t)dt \quad (3.20)$$

3.6 心内圧の算出方法

心内圧は血液循環器系から受ける負荷だけでなく、心臓の収縮状態からも影響を受けるため血液循環器系モデルだけで心内圧を算出することはできない。そこで、左心室の収縮力と心内圧とがある時刻での左心室容積において釣り合いが保たれることに着目して、次に示すようなアルゴリズムを用いて心内圧を算出した。

心内圧の計算アルゴリズムを Fig.3.5 に示す。左心室の有限要素モデルに関しては、心室壁を等方弾性体と仮定していることから、重ねあわせの原理が成立するものとして考える。したがって、左心室の変形は心筋自体の発生張力 $d\sigma_a$ によって生じるものと、心内圧 dP_h によって生じるものとに分けることができる。そこでまず、心内圧一定の状態で発生張力を作用させた後、心内圧を作用させて左心室を変化させることにした。以下に心内圧の算出法について、等容収縮期、駆出期、等容弛緩期、拡張期の四つの心時相に分けて述べる。

3.5.1 等容収縮期 $[P_h(t) \leq P_{al}(t) \text{ かつ } P_h(t) \geq P_{vl}(t)]$

条件式(3.13), (3.17)より, $Q_2(t)=0$, $Q_3(t)=0$ となる。この場合, 左心室の容積変化はなく $V(t+dt)=V(t)$ である。式(3.10), (3.14)から $Q_1(t), Q_4(t)$ が算出され, 式(3.12), (3.16)から dP_{vl}/dt , dP_{al}/dt が求められる。ここで現在の時間における発生張力の増加分 $d\sigma$ を作用させる。そのため, 左心室は変形し容積が変化する。その後, 心室容積が $V(t+dt)$ になるように左心室内壁に内圧の増加分 dP_h を作用させる。この dP_h が収束すれば, 時間ステップを増加させ次式により次の時間 $t=t+dt$ における $P_{vl}(t+dt)$, $P_{al}(t+dt)$, $P_h(t+dt)$ が求められる。

$$P_{vl}(t+dt) = P_{vl}(t) + \frac{dP_{vl}}{dt} dt \quad (3.20)$$

$$P_{al}(t+dt) = P_{al}(t) + \frac{dP_{al}}{dt} dt \quad (3.21)$$

$$P_h(t+dt) = P_h(t) + dP_h \quad (3.22)$$

3.5.2 駆出期 $[P_h(t) \geq P_{al}(t) \text{ かつ } P_h(t) \geq P_{vl}(t)]$

条件式(3.13)より $Q_2(t)=0$ となり, 式(3.15)より $Q_3(t)$ が求められる。したがって, 容積 $V(t+dt)$ は一定ではなく式(3.19)に $Q_3(t)$ を代入することによって求められる。他の計算は等容収縮期の場合と同様である。

3.5.3 等容弛緩期 $[P_h(t) \geq P_{vl}(t) \text{ かつ } P_h(t) \leq P_{al}(t)]$

条件式(3.13), (3.17)より $Q_2(t)=0$, $Q_3(t)=0$ となり, 計算は等容収縮期と同様である。

3.5.4 拡張期 [$P_h(t) \leq P_{vl}(t)$ かつ $P_h(t) \leq P_{al}(t)$]

条件式(3.17)より $Q_3(t)=0$ となり, 式(3.11)より $Q_2(t)$ を求めることができる. $Q_2(t)$ を式(3.18)に代入することにより $V(t+dt)$ を求める.

3.7 三次元有限要素モデル

心臓の機能評価への有限要素解析には次のような有用性が考えられる.

- (1) 心臓のような複雑な形状を取り扱うことができる.
- (2) 心臓の壁運動を局所的に解析をすることができる.
- (3) 変形状態と心内圧-容積関係の両面から, 実験結果との比較や検討を行なうことができる.
- (4) 実際には計測困難な状態を逆問題的に算出し推定することができる.

上述の有用性を満足するために, 心臓左心室の構造や力学特性に適した三次元有限要素モデルを考える必要がある. 以下に有限要素モデルに対する発生張力の組み込みと心筋線維の三次元的な配向構造の取り扱いについて述べる.

3.6.1 要素の選定

有限要素法は連続体力学における問題を数値的に解析する上で, 連続体の自由度, 特性を損なわないように近似する方法である. 有限要素法を用いてある種の解析を行なうとき, 採用した要素によって計算時間や計算精度が左右されるため, 要素の選択は極めて重要である. そこで本研究では, 有限要素に左心室の変形挙動解析に適当と思われるラグランジュ要素(不完全2次要素, 6面体, 20節点)を用い, Fig.3.6にそれを示す. 図(a)は全体座標系における実要素であり, (b)は局所座標系における基準要素である.

3.6.2 発生張力の組み込み

心筋を弾性体と仮定すると, 発生張力により心筋に生じる応力 $\{\sigma\}$ とひずみ $\{\varepsilon\}$ の関係は次のようになる.

$$\{\sigma\} = [D]\{\varepsilon\} + \{\bar{\sigma}_a\} \quad (3.23)$$

ここで, $[D]$ は材料定数を含んだ弾性マトリックス, $\{\bar{\sigma}_a\}$ は標準活性化応力である.

有限要素法では, 要素に作用する力は全て素な要素で構成している節点に作用する力(等価節点力)に置き換えて扱う. また, 要素内の内部応力や物体力を節点力と静的に等価な関係にする必要がある. そこで本研究では, 仮想仕事の原理を用いて任意の仮想節点力を与えて応力などによる内部仕事と外部仕事とを同等にした. この仮想仕事の原理から以下の

式が成立する.

$$\begin{aligned}\{F\}^e &= \int [B]^T [D] [B] d(vol) \{d\}^e \\ &+ \int [B]^T \{\bar{\sigma}_a\} d(vol) - \int [N]^T \{p\} d(area)\end{aligned}\quad (3.24)$$

ここで, $\{F\}^e$ は要素 e に関する等価節点力であり, $\{d\}^e$ は要素 e に関する節点変位, $[B]$ はひずみ-変位マトリックス, $[N]$ は形状関数, $\{p\}$ は要素 e に作用する分布荷重である.

以上の関係式より要素剛性マトリックスは

$$[K]^e = \int [B]^T [D] [B] d(vol) \quad (3.25)$$

となり, 分布荷重と等価な節点は

$$\{F\}_p^e = - \int [N]^T \{p\} d(area) \quad (3.26)$$

となる. 同様に, 標準活性化応力と等価な節点力は

$$\{F\}_{\bar{\sigma}_a}^e = \int [B]^T \{\bar{\sigma}_a\} d(vol) \quad (3.27)$$

となる.

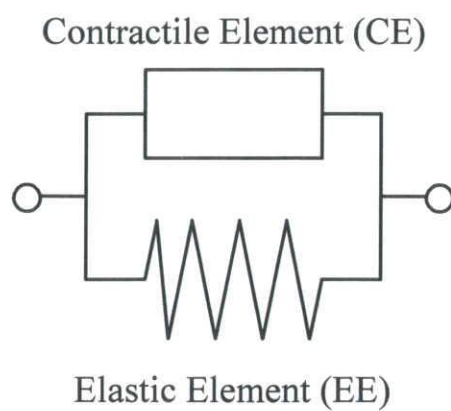


Fig.3.1(a) 並列二要素モデル

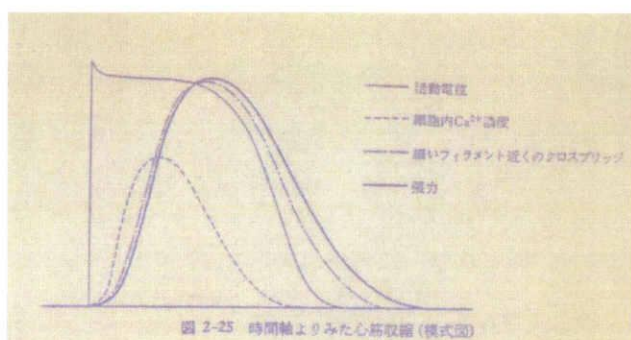


Fig.3.1(b) 時間軸よりみた心筋収縮

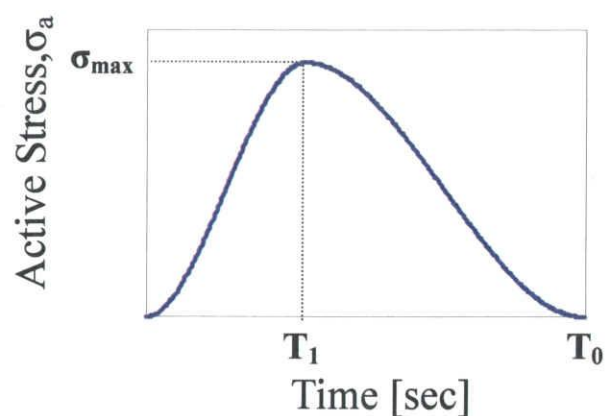


Fig.3.1(c) 発生張力-時間関数

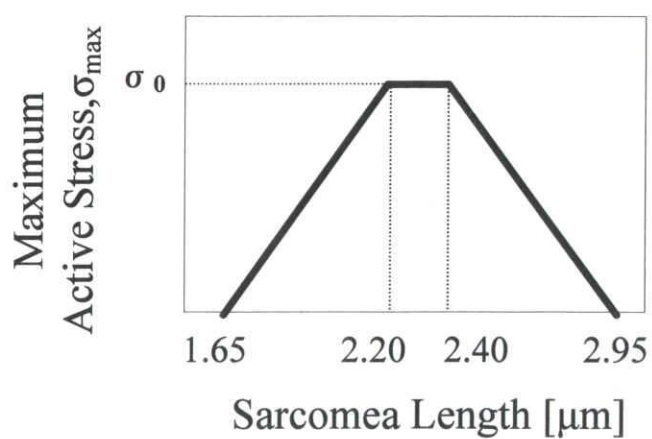


Fig.3.1(d) σ_{\max} -サルコメア長関数

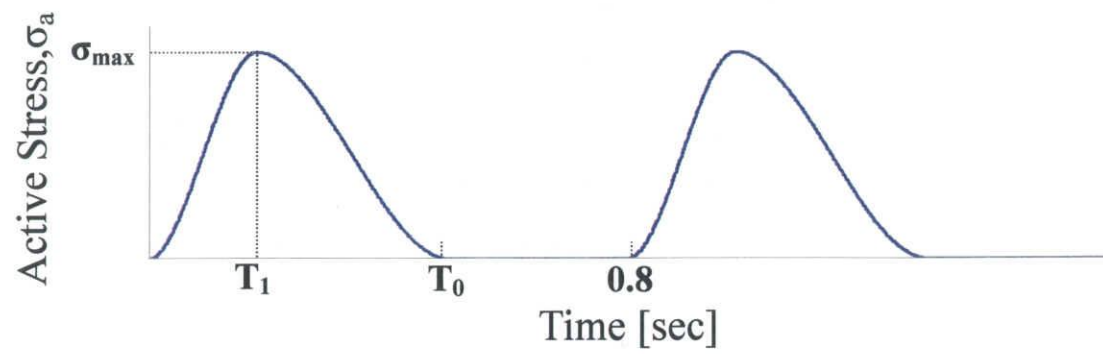


Fig.3.1(e) 複数心周期を仮定した発生張力 - 時間関数

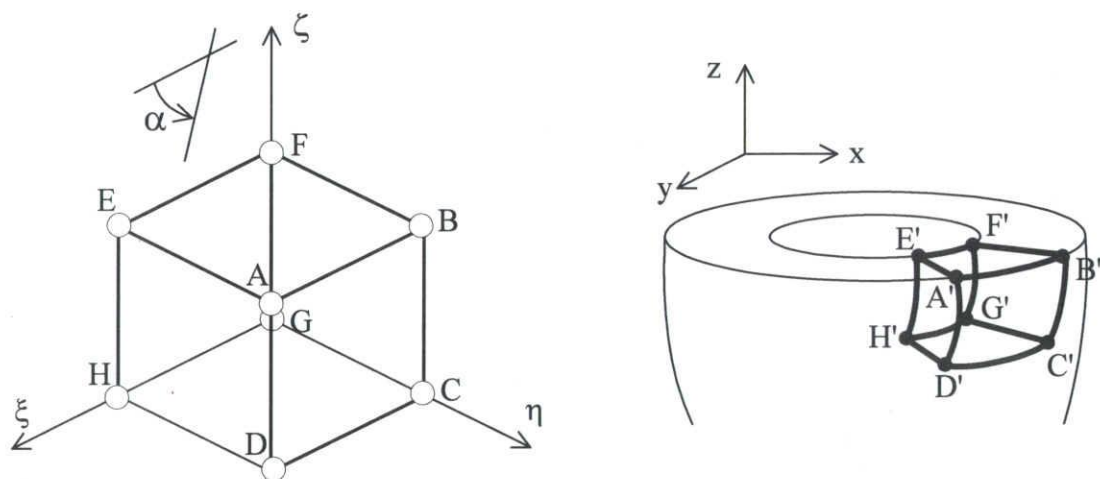


Fig.3.2(a) 座標系および要素

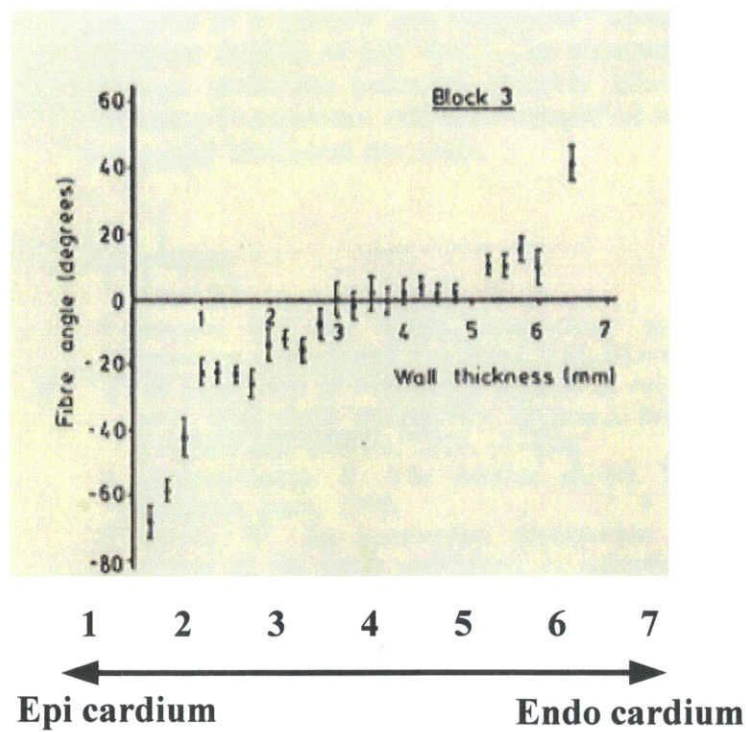


Fig.3.2(b) 心筋の配向分布

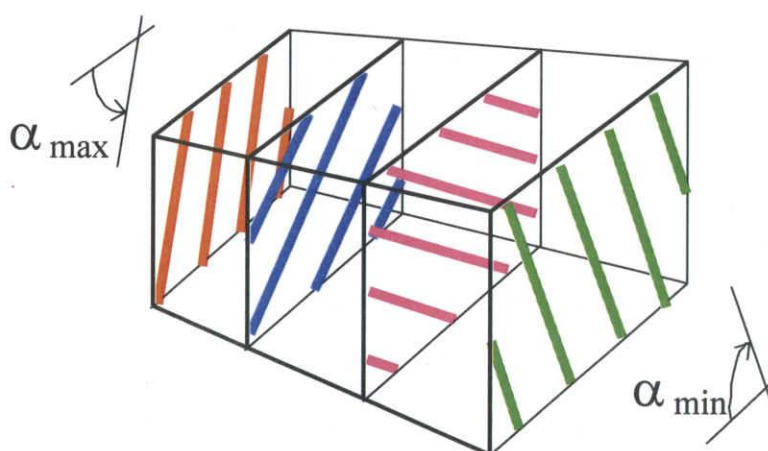


Fig3.2(c) 心筋線維の配向座標系および要素

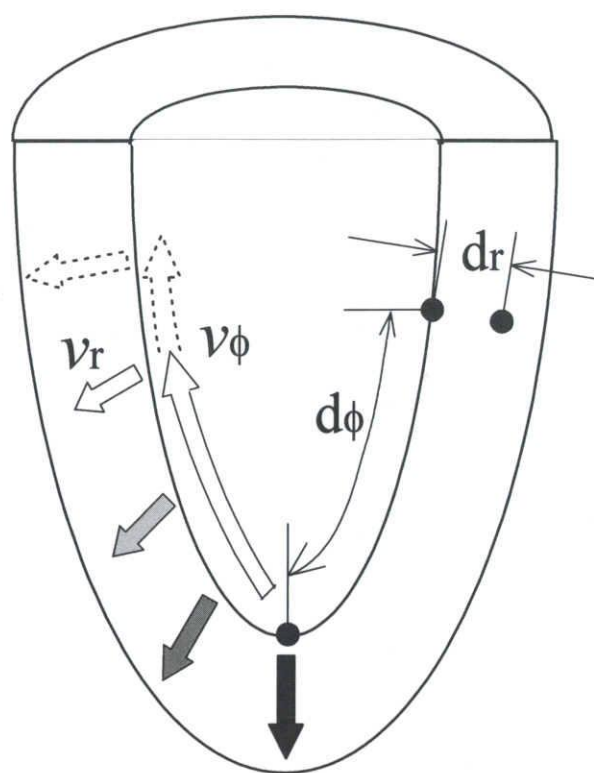
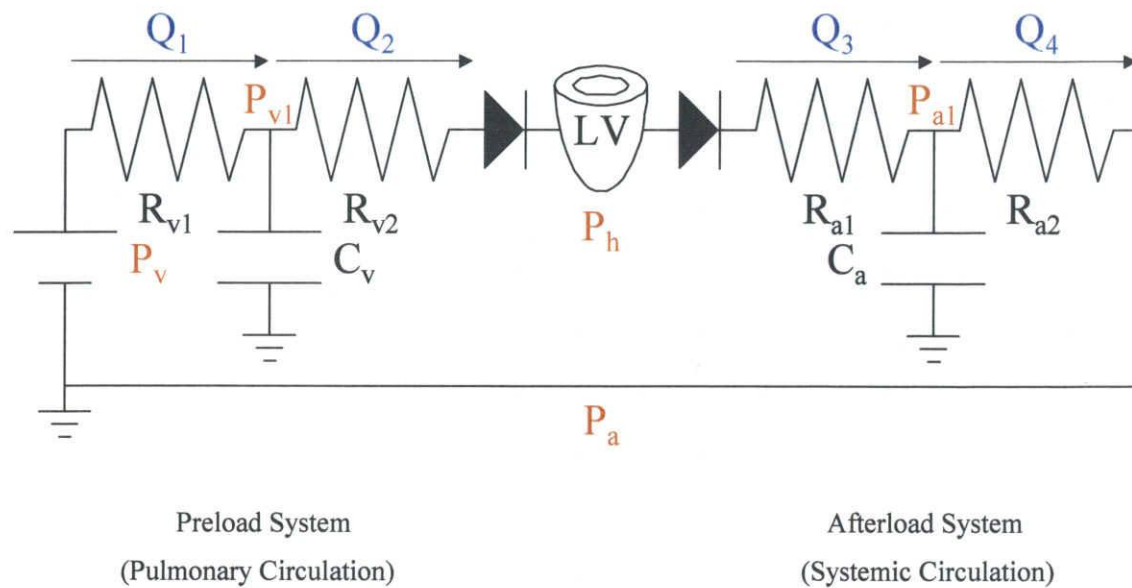


Fig.3.3 電気刺激伝達系モデル



- LV : Left ventricle
- P_v : Mean pulmonary arterial pressure
- R_{v1} : Pulmonary venous vascular resistance
- R_{v2} : Mitral valvular resistance
- V₁ : Mitral valve
- C_v : Pulmonary vein and left atrial compliances
- R_{a1} : Characteristic impedance
- R_{a2} : Peripheral vascular resistance
- V₂ : Aortic valve
- C_a : Aortic compliance
- P_h(t) : Left ventricular pressure
- P_{a1}(t) : Aortic pressure
- P_{v1}(t) : Left atrial pressure

Fig.3.4 血液循環器系モデル

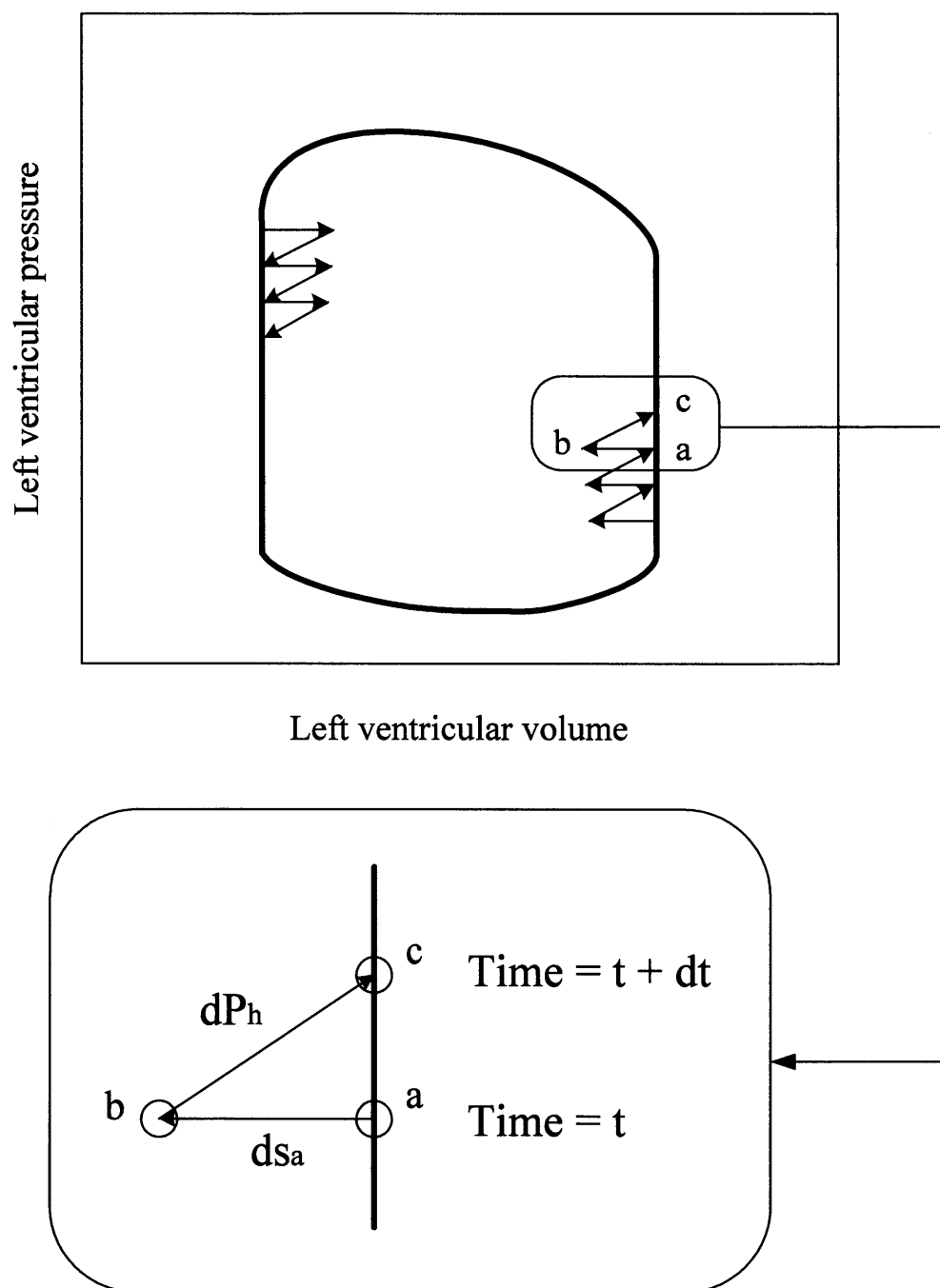
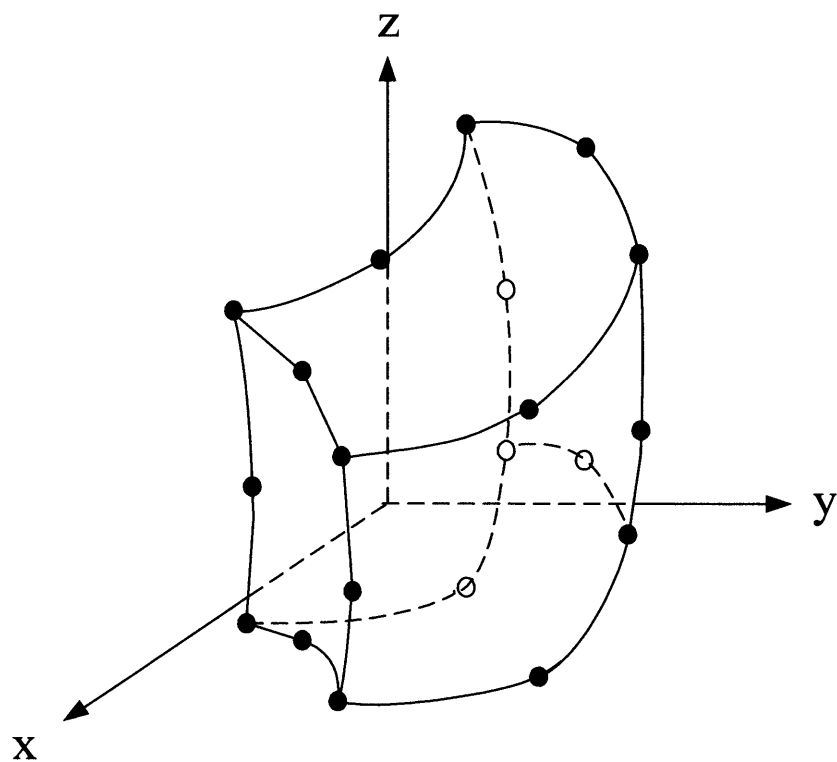
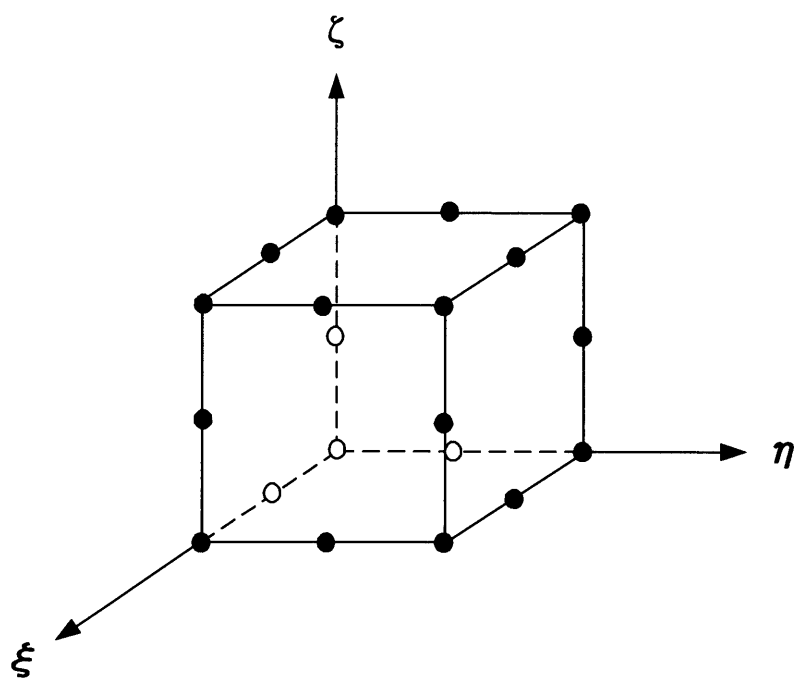


Fig.3.5 心内圧の計算アルゴリズム



(a) 実要素



(b) 基準要素

Fig.3.6 不完全 2 次要素

4. 数値シミュレーション

本研究で使用しているシミュレーションシステムで解析をおこなうためには、前章で述べた心筋の力学的特性、心筋線維の配向構造、電気刺激伝達系、血液循環器系などの数理モデル化に加えて左心室の形状データに始まり、心筋線維のヤング率、ポアッソン比、最大発生張力の大きさ、電気刺激伝達速度などの力学物性値および循環器系の各パラメータの値を決定しなければならない。そこで本章ではシミュレーションをするにあたって決定しなければならない各種情報について述べる。

4.1 左心室初期形状データの作成方法

本研究では、MRI によって撮像された健常人ボランティアの心臓の短軸断面画像をもとに左心室実形状データを作成した。本研究で利用した MRI 画像は医師および技師の協力のもとで鈴鹿中央病院の GE 社製 SIGNA ADVANTAGE Ver.5.4 を使用して撮像した画像である。以下では、MRI 装置による撮像方法と左心室実形状データの作成手順について説明する。

4.1.1 MRI 装置による撮像

心臓は血液を循環させるために周期的に収縮、拡張と変形を繰り返している。このような周期的に変形する臓器を撮像する場合では、一般的に心電図同期法が用いられている。心電図同期法は、心電図において心室に電気刺激が伝導したことを示す R 波をトリガーとして、プロトン励起パルスを R 波から一定時間加える撮像方式で、心拍の周期に同調させて同じ時相だけ撮像を行なう技術である。しかし、実際の撮像では簡易的に心電図を得るために指先に工学センサーを取り付け、指尖脈波を用い、心時相の収縮末期付近から撮像を行なう。

実際には以下のような撮像手順になる。

まず、左心室の位置を決定するための撮像として以下の撮像を行なう。

1. 胸と背を結ぶ線に対し垂直方向（冠状断面）に 7~10[mm]間隔に 7~12 枚程度の撮像を行なう（coronal 撮像）。
2. 冠状断面で心臓左心室の心尖部と大動脈中央部を結ぶ線（長軸）での撮像を 3~5 断面行なう。
3. 前述した 3~5 断面のうちから再び長軸に対して短軸を決定する。

そして左心室の位置を決定した後、次のような本撮像を行なう。

4. 複数短軸断面で心時相に応じて複数枚の撮像を行なう。シーケンスには、心臓の診断・診療に一般的に使用されている Phase Contrast Cine 法を用いた。

4.1.2 実形状データの抽出

以下に、左心室実形状データの作成手順を示す。本研究で用いたシミュレーションシステムは、拡張末期を計算開始点としている。このため、左心室実形状モデルの作成する際には、計算開始点に対応させるために拡張末期の MRI 画像を使用した。なお、ここで用いている座標系は、各画像における二次元局所座標系 XY と、左心室の長軸（大動脈中央部と心尖部を結ぶ軸：Long axis）を Z 軸とする三次元局所座標系 XYZ である。

1. MRI により心臓の横断面画像を心基部から心尖部にかけて等間隔に撮像する（本研究では、画像間隔を 10[mm]とし、10 枚撮像した）。
2. 左心室の心基部と心尖部に最も近い画像を選び、各画像における左心室内腔中心に原点 ($X=Y=0$) を定める。この 2 点を結んで心臓左心室の三次元的な中心軸として、他の画像の原点を定める。
3. 各画像と中心軸との交点をその画像における原点とし、この原点の周りに 15 度毎に参照用の直線を描く。そしてその直線と心内壁および心外壁との交点を抽出する(Fig.4.1)。
4. 手順 2 で決定した中心軸を Z 軸、心基部に最も近い画像との交点を原点とする三次元直角座標を設定する。各画像の間隔から Z 座標を、また、手順 3 より X , Y 座標を得ることができ、これらより左心室の三次元形状を再構築する。
5. この形状をもとに再度要素分割を行ない、心臓左心室の三次元有限要素モデルを構築する(Fig.4.2)。

このようにして得られた三次元節点データは、左心室の中心軸を決定する際におおよその推測によって原点を定めるため、作業者によって誤差が生じてしまう。このため、このデータに次に示すような座標変換による補正を加えることにより、三次元節点データを三次元全体座標系 XYZ に再構築し心臓左心室の実形状モデルとした。そしてこれを Fig.4.3 に示す。

4.1.3 実形状データの抽出

心臓左心室の形状変化による心機能への影響は高血圧性心疾患などといった心臓左心室の形状変化を伴う心疾患患者の心機能を考えれば密接な関係があることは明らかなことである。このことからシミュレーションの際にはより実際の形状に忠実に形状データを作成することが求められる。だが、心臓左心室の形状は複雑を極めるものであり、実形状を導

入することによって得られる結果まで複雑化してしまう可能性があり、今回はじめて高血圧性心疾患を解析すると考えると望ましいとはいえない。ゆえに本研究では得られる結果の評価を簡易化するために心臓左心室の初期形状として回転楕円体を用いた。実形状から回転楕円体への近似方法としては、本研究においては心臓左心室の心室壁内の応力・ひずみ状態に主眼をおいているため、壁厚は一定に保ち、解析するにあたって心内圧－容積関係を用いているので、初期状態において心室内腔容積が変わっては解析しにくいので心室内腔容積は変化させず、左心室の変形挙動の観察のしやすさから心基部から心尖部までの長さをあまり変わらないように近似した。そしてこれを Fig.4.4 に示す。

4.1.4 座標変換による補正

MRI による撮像は左心室に長軸に対して垂直に行われているため、上で述べたように手順 2 によって得られる中心軸は作業者ごとに誤差が生じてしまう。そこでまず、おおよその推測で左心室を決定した後、それに従う左心室の三次元実形状データを座標変換して、統一された節点データの抽出を行った。ここでは、その座標変換について述べる。

心基部に最も近い断面 A と左心室の中心軸との交点を P、心尖部に最も近い断面 B と左心室の中心軸との交点を Q とし、P、Q の座標をそれぞれ

$$P = (0, 0, 0), \quad Q = (Q_x, Q_y, Q_z) \quad (4.1)$$

とする。線分 PQ と Z 軸のなす角度を ϕ とする。また、PQ の A への写像を PQ' とし PQ' と X 軸の正方向とのなす角度を θ とすると

$$\sin^2 \theta = \frac{Q_y^2}{Q_x^2 + Q_y^2}, \quad \cos^2 \theta = \frac{Q_x^2}{Q_x^2 + Q_y^2} \quad (4.2)$$

$$\sin^2 \phi = \frac{Q_x^2 + Q_y^2}{Q_x^2 + Q_y^2 + Q_z^2}, \quad \cos^2 \phi = \frac{Q_z^2}{Q_x^2 + Q_y^2 + Q_z^2} \quad (4.3)$$

となる。任意の点 S の座標を (S_x, S_y, S_z) とし、まず Z 軸まわりに θ だけ回転させると

$$\begin{pmatrix} S'_x \\ S'_y \\ S'_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \theta & \sin \theta & 0 \\ -\sin \theta & \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S_x \\ S_y \\ S_z \end{pmatrix} \quad (4.4)$$

つぎに Y 軸まわりに ϕ だけ回転させると

$$\begin{pmatrix} S_X'' \\ S_Y'' \\ S_Z'' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \phi & 0 & \sin \phi \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \phi & 0 & \cos \phi \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S_X'' \\ S_Y'' \\ S_Z'' \end{pmatrix} \quad (4.5)$$

以上の操作によって任意の点 S は S'' へと移動する。以上の変換を全ての抽出点において行った後、再度要素分割を行う。

4.2 要素分割と各種パラメータ

4.2.1 要素分割と境界条件

本研究で使用したヒト心臓左心室実形状モデルの要素分割に関しては、有限要素にはアイソパラメトリック六面体要素（不完全二次要素，節点数 20）を用いて壁厚方向に 3 層，長軸方向に 6 層に分割し，198 要素 1063 節点で左心室全体を構成したものを用いた。

また，心基部には僧帽弁（Mitral valve）があるため，左心室壁の収縮・拡張運動には拘束が生じる。そこで，本研究で用いたヒト心臓左心室実形状モデルでは，心基部内壁側の節点は完全固定，心基部の他の節点は Z 方向のみ固定という境界条件を設定した。

4.2.2 心筋線維の物性値と血液循環器系パラメータ

心筋線維のヤング率，ポアソン比などの物性値や，電気刺激伝達速度などの物性値や，血液循環器系の各種パラメータについては現在のところ信頼できるデータは得られていないのが実状である。なぜなら，心筋線維のような生体組織を体内，もしくはそれに近い状態で計測し，そのメカニズムを解明することが非常に困難なためである。そこで本研究ではこれまでに文献に報告されている値および医師の経験をもとに計算を行ないその結果と動物実験によって得られた心内圧－容積関係との比較によって各種パラメータを決定した。

Table4.1 に本研究で用いたヒト心臓を想定した心筋線維の物性値および，血液循環器系パラメータを示す。

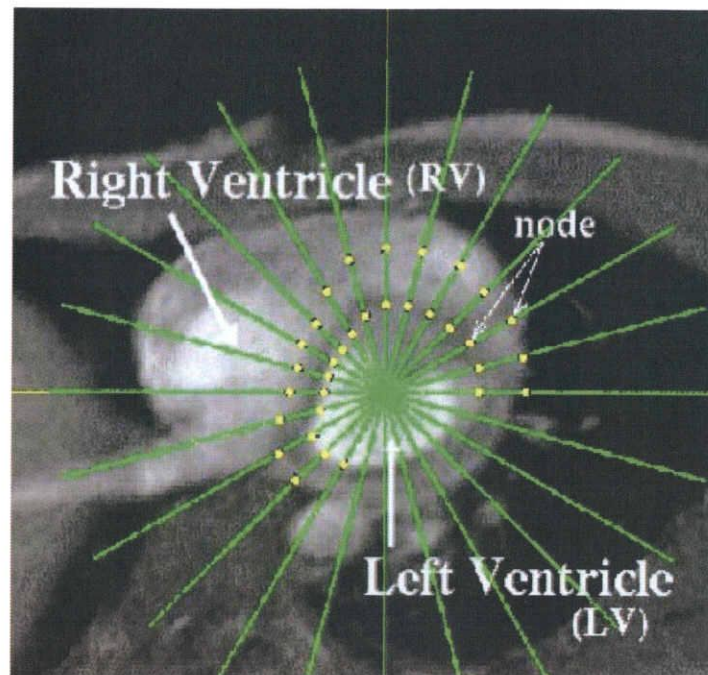


Fig.4.1 実形状データ抽出①

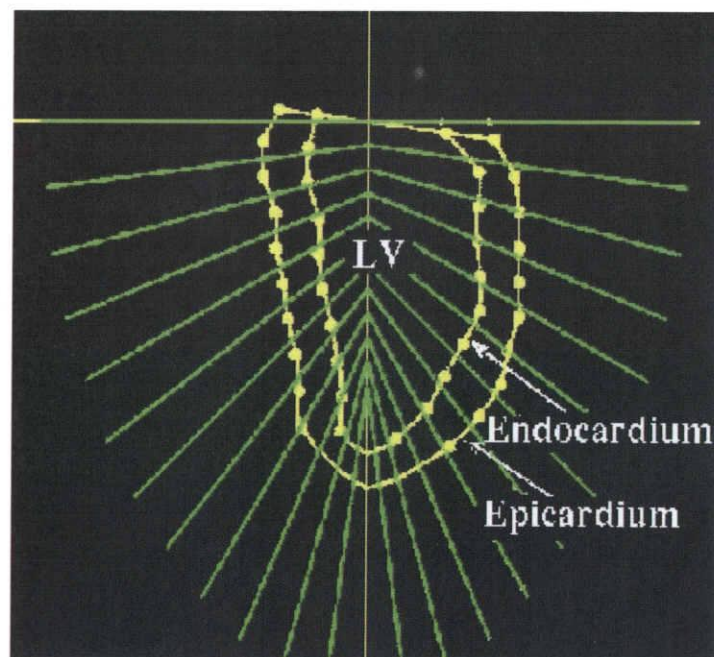


Fig.4.2 実形状データ抽出②

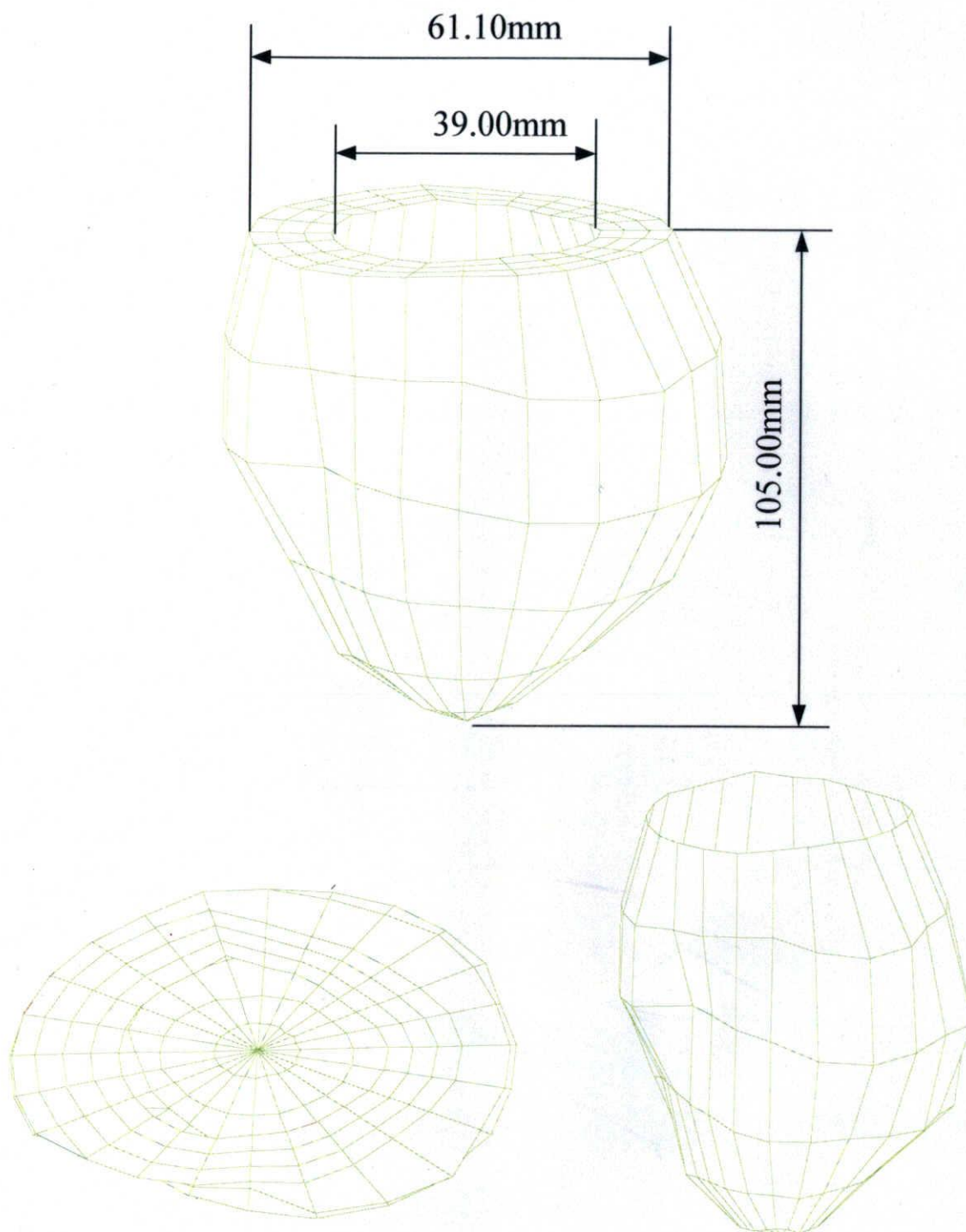


Fig.4.3 心臓左心室実形状の三次元有限要素モデル

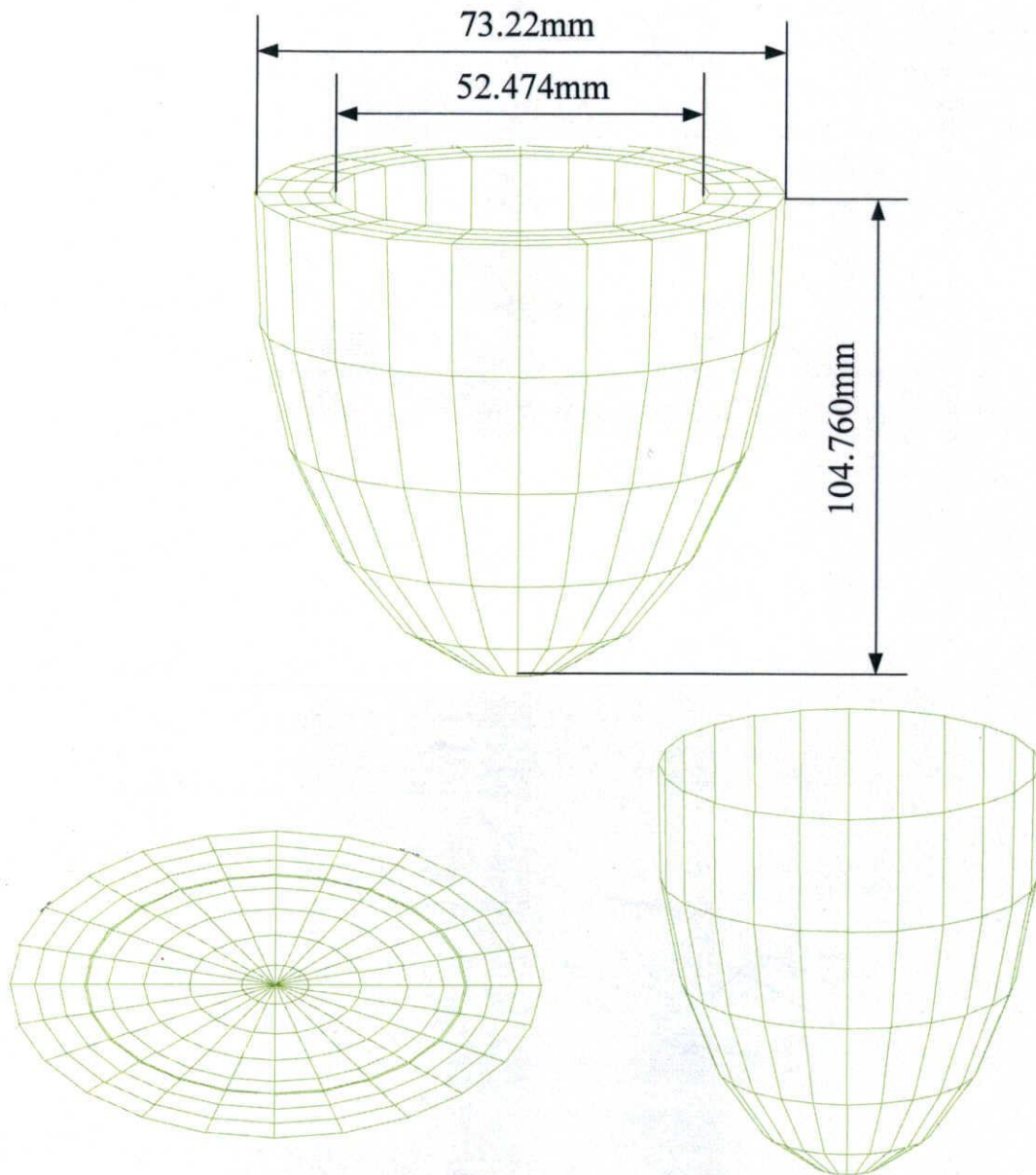


Fig.4.4 心臓左心室回転楕円体近似の三次元有限要素モデル

Table4.1 各種パラメータ

心筋の力学特性	ヤング率		
	収縮期	[kPa] (mmHg)	79.95 (600)
	拡張期	[kPa] (mmHg)	106.6 (800)
	ポアッソン比		0.49
	最大発生張力	[kPa] (mmHg)	106.6 (800)
	初期サルコメア長	[μ m]	2.10
	活性化時間	[sec]	0.50
	電気刺激伝達速度		
	子午線方向	[m/sec]	5.00
前負荷	壁厚方向	[m/sec]	0.50
	肺動脈系平均圧	[mmHg]	5.00
	肺静脈血管抵抗	[mmHg/ml]	0.01
	僧帽弁抵抗	[mmHg/ml]	0.01
	肺静脈, 左心房 コンプライアンス	[ml/mmHg]	2.00
後負荷	特性インピーダンス	[mmHg/ml]	0.02
	末梢血管抵抗	[mmHg/ml]	1.20
	大動脈コンプライアンス	[ml/mmHg]	1.20

5. 4 心周期にわたる健常心の解析結果および考察

5.1 解析結果

疾患心の解析を行う前に、ヒト心臓左心室の特性を反映したシミュレーションを行うために、健常心を想定した場合の解析が実際の心機能をよく表している必要がある。次に、本研究で健常者と想定して行ったシミュレーションの解析結果を載せる。

5.1.1 心内圧－容積関係

Fig.5.1 に健常人を想定したシミュレーションを 4 心周期にわたって行い、得られたデータから、左心室内の心内圧－容積関係を示す。

心内圧－容積関係のループの形状は、一般的に知られている閉ループ形状が得られた。また、第 3 章に記述した方法から、1 心周期目の血液拍出量は 57.8[ml]、2 心周期目は 56.4[ml]、3 心周期目は 55.3[ml]、4 心周期目は 54.4[ml]と算出された。この値は一般に知られている値とよく一致している。ここで、4 つの心周期で血液拍出量が同じ値を示さないのは、毎心周期の拡張末期において、左心室を構成する心筋線維長さや接点座標などが初期条件と比較して完全に回復しなかったためであると考えられる。しかし、その差は微小なものであり、左心室が周期的に収縮・拡張する様を十分再現している。

そこで、以下では 1 心周期目のみの解析結果をのせる。

5.1.2 ひずみ解析

Fig.5.2 に健常者を想定した場合のひずみ時間変化を示す。

円周方向ひずみは、等容収縮期が終了するあたりまでは伸張し、その後徐々に収縮しはじめ、収縮末期あたりで最大の圧縮ひずみを生じる。

子午線方向ひずみは、円周方向ひずみほどひずみの絶対量は大きくなく、円周方向ひずみと類似の傾向の時間変化を示す。

半径方向ひずみは、拡張末期から等容収縮期を経て収縮末期まで伸張し、収縮末期あたりで最大の伸びを生じる。前述の 2 つのひずみと比べて、ひずみの絶対量が高いことがわかる。

よって、このことから心筋壁の収縮運動において、心筋は円周方向と子午線方向には収縮し、その収缩量だけ半径方向に伸びているといえる。

5.1.3 ひずみの空間分布

Fig.5.4 にひずみの空間分布を示す。空間分布とは左心室内壁から外壁方向に 8 分割し、それに対応するように a から h まで記号をつけており、それぞれでの部位での分布を示すも

のである。円周方向ひずみは、内壁側から外壁方向へいくに従い、収縮量が減少していき、半径方向ひずみにおいては、伸び量が減少していく。子午線、最小主ひずみに関しては、上述の2つのひずみほど変化はなく、同様な時間変化の傾向を示す。

5.1.4 応力解析

Fig.5.3 に健常者を想定した場合の応力時間変化を示す。

円周方向応力は、最初、圧縮応力がはたらき、その後、徐々に引張応力を生じ始め、収縮末期あたりで最大の引張応力を生じる。最初、圧縮応力が生じるのは、電気刺激の伝達に内壁から外壁にむけて遅れが生じているからである。これは、まず、内壁に電気刺激が伝わったときにはまだ中央部から外壁には電気刺激は伝わっておらず、内壁における引張力によって圧縮応力を受けたことを表している。

子午線方向応力も内圧の増加に伴って圧縮応力を生じ、値はその後変化しない。

半径方向応力は子午線方向応力と類似の傾向の応力と時間変化を示す。

5.1.5 応力の空間分布

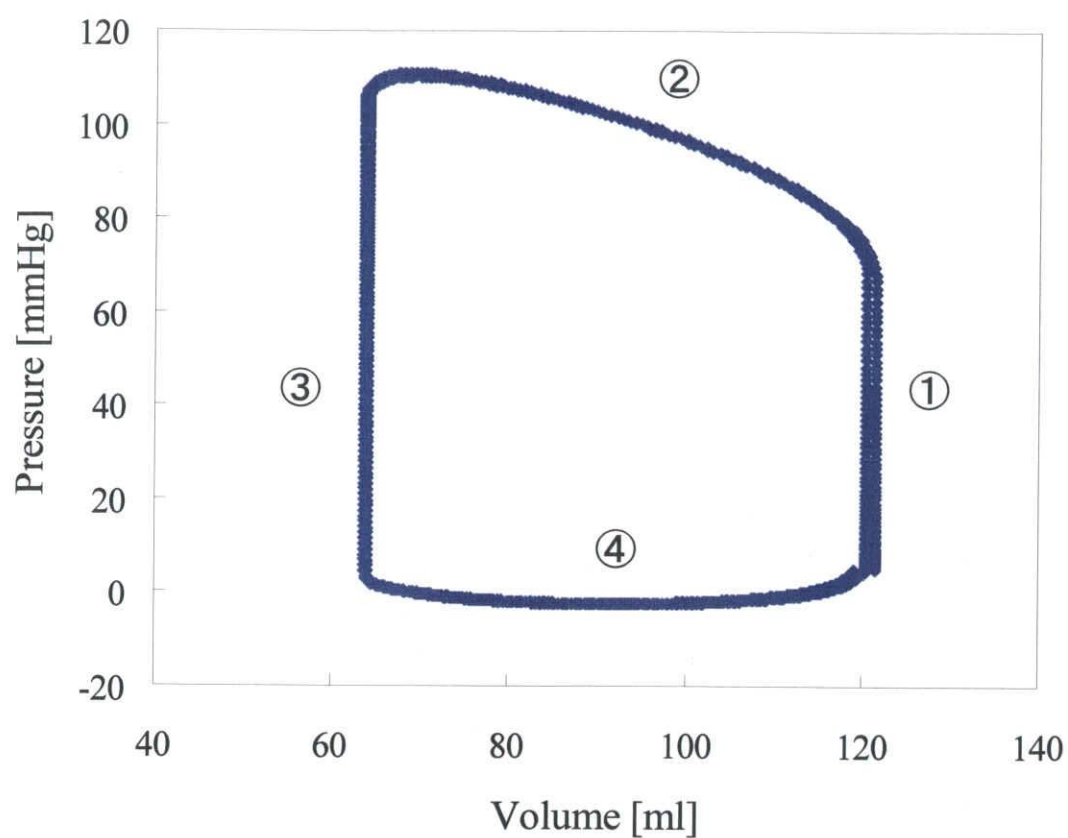
Fig.5.5 に応力の空間分布を示す。左心室壁内に生じる最大主応力に対し、壁の中央部では円周方向応力が支配的であるが、壁の端部では子午線方向応力が支配的であることがわかる。これは、心筋線維の配向が、壁中央部では円周方向に、壁の端部では子午線方向に支配的であるためだと考えられる。

5.2 解析結果の検証

本研究では、解析結果の信頼性を得るために、MRI の tagging 法を用いて解析された結果⁽¹⁴⁾と比較をおこなっている。なお、MRI の tagging 法による解析においては、Fig.5.6 に示すように左室短軸断面を円周方向に4分割 (anterior (前壁), septal (中隔), posterior (後壁), lateral (側壁)) し、その部位における平均値を解析データとして算出している。また、Fig.5.7 に示すように、本シミュレータにおける解析においては、心筋壁の中央部のデータを MRI の tagging 法の解析と同様に円周方向まわりに4分割し、部位ごとに平均化した値を用いていた。これは、MRI の tagging 法においては心室壁端部の収縮運動を計測するのは難しいことから壁中央部の収縮運動を計測しており、比較の対象とするにはシミュレーションでの解析も壁中央部で行うべきであると考えたからである。ここでは、健常者を想定した場合のシミュレーション結果と MRI の tagging 法による健常心の解析結果とを比較し、検証する。Fig.5.8 に円周方向ひずみと子午線方向ひずみの時間変化を拡張末期から収縮末期あたりにわたって示す。円周方向ひずみにおいては、等容収縮期でシミュレーション結果が一旦伸びてから収縮する運動がはっきり現れるという違いはあるが、収縮末期あたりではほぼひずみ量が一致しているといえる。子午線方向ひずみにおいては、ほぼ線形にひずむという

類似の傾向を示す。250[ms]で少しひずみ量が異なっているのは、シミュレーション結果の方が実計測よりも少し早い時間に収縮末期を迎えることが原因であると考えられる。

さらに、Fig.5.9 に MRI の tagging 法とシミュレーションの収縮末期における円周方向ひずみを示す。MRI の tagging 法の結果は、健常者 10 名の平均である。この結果より、せん断方向については MRI の tagging 法、シミュレーション結果ともに値が小さく、半径方向については MRI の tagging 法において被験者間のばらつきが大きいことがわかる。



- ① Isovolumic contraction
- ② Ejection period
- ③ Isovolumic relaxation
- ④ Diastole

Fig.5.1 心内圧－容積関係

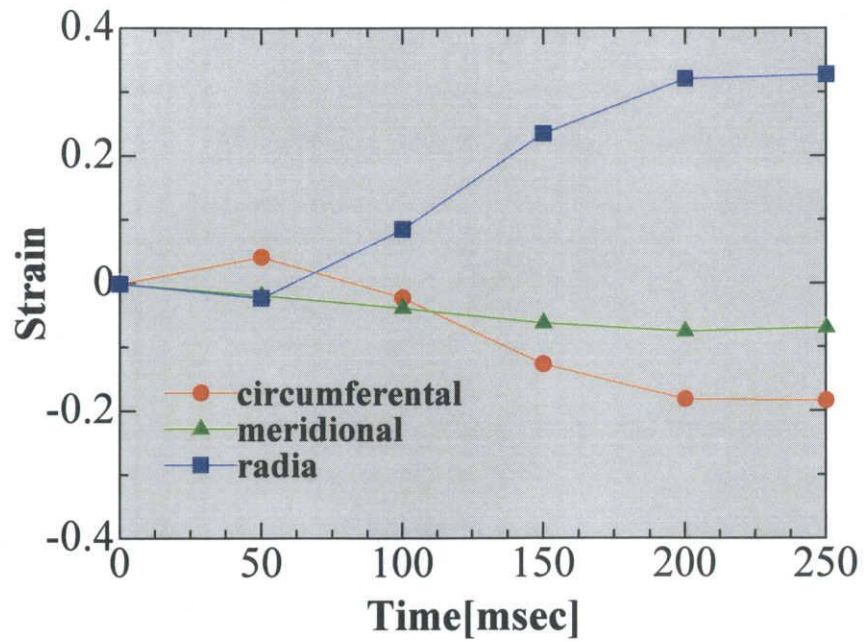


Fig.5.2 健常者を想定した場合のひずみ時間変化

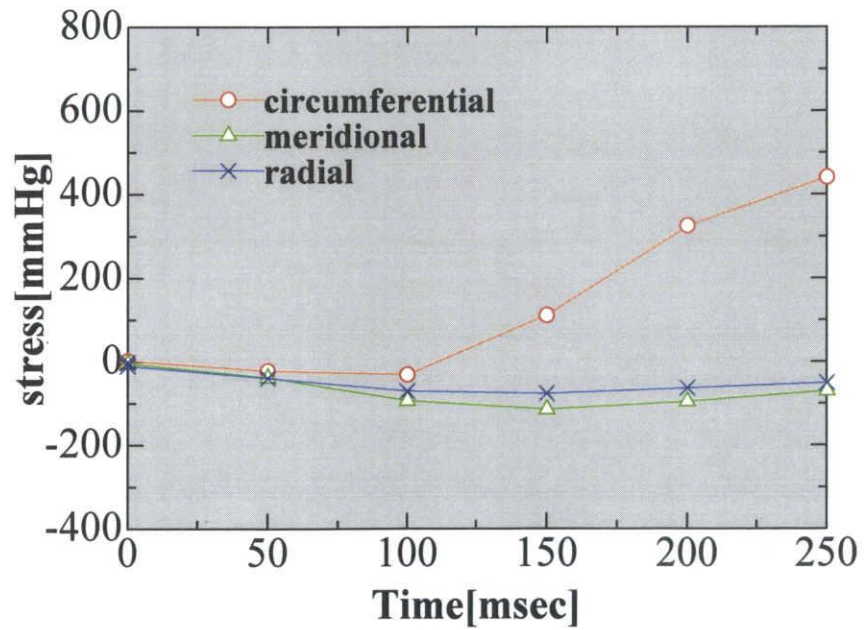


Fig.5.3 健常者を想定した場合の応力時間変化

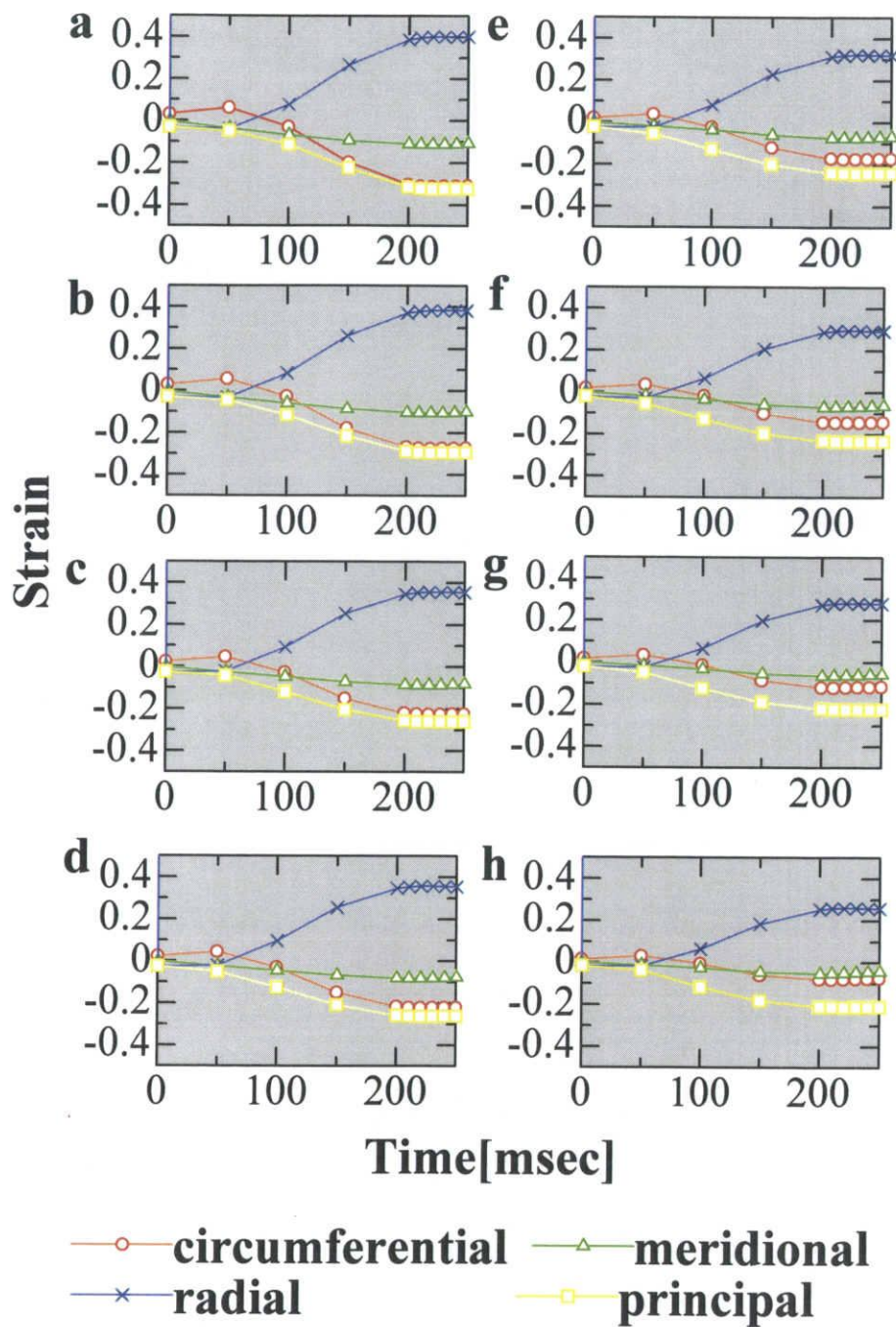


Fig.5.4 健常者の内壁から外壁にかけてのひずみ時間変化 (空間分布)

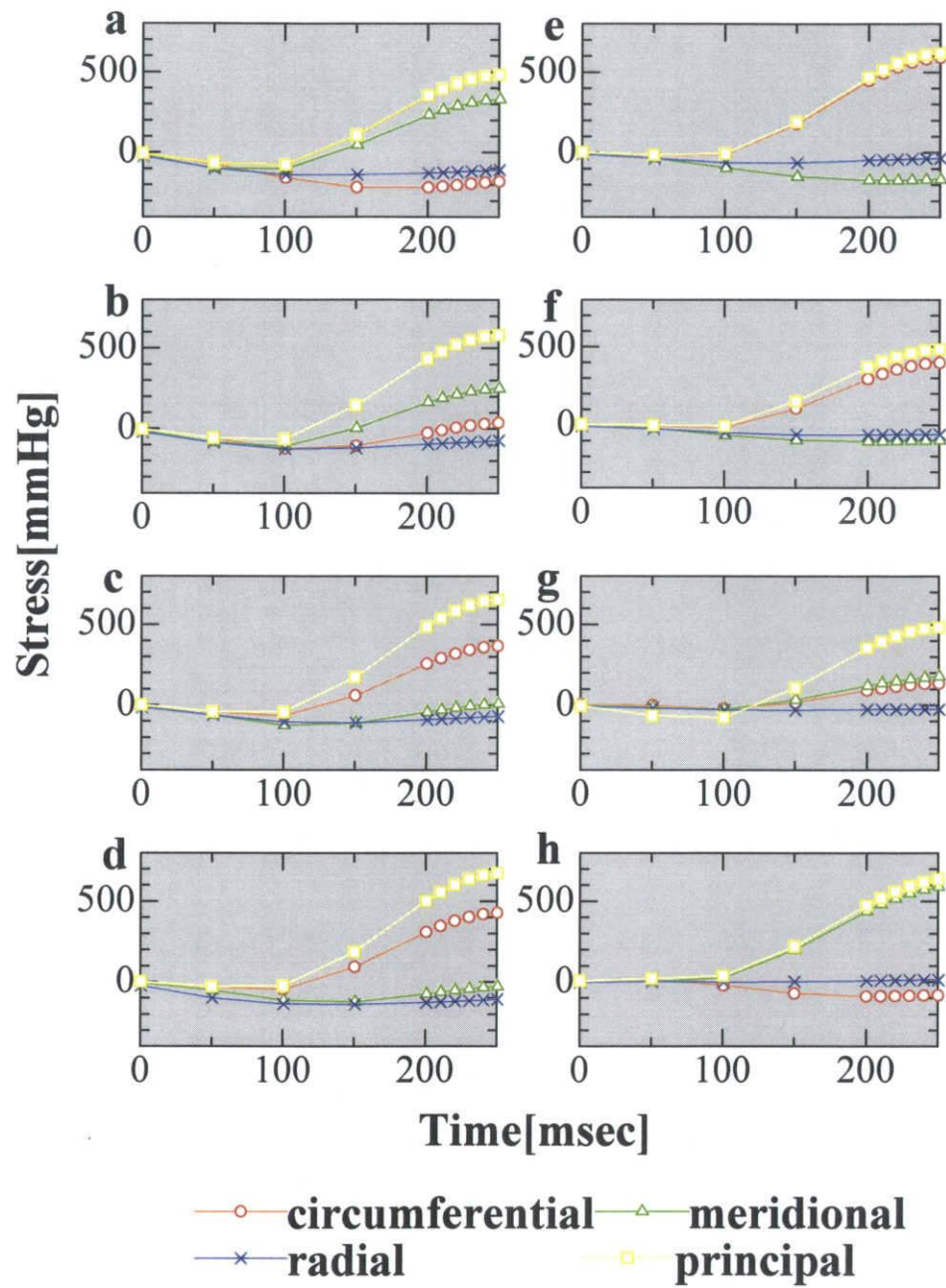


Fig.5.5 健常者の内壁から外壁にかけての応力時間変化（空間分布）

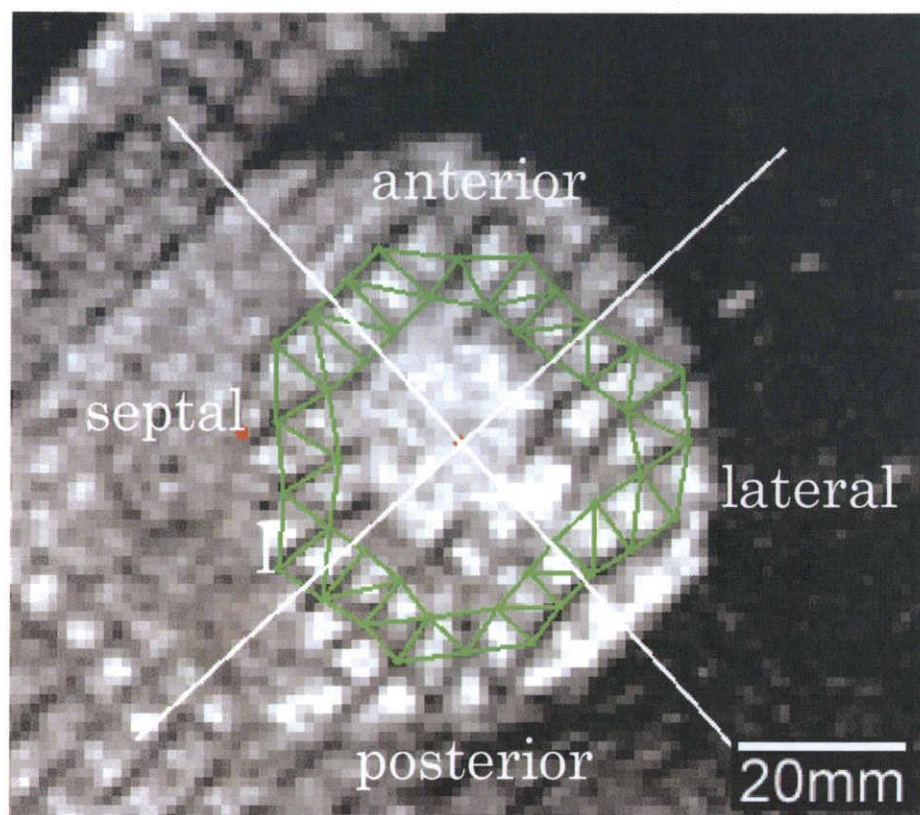


Fig.5.6 MRI の tagging 法による解析画像

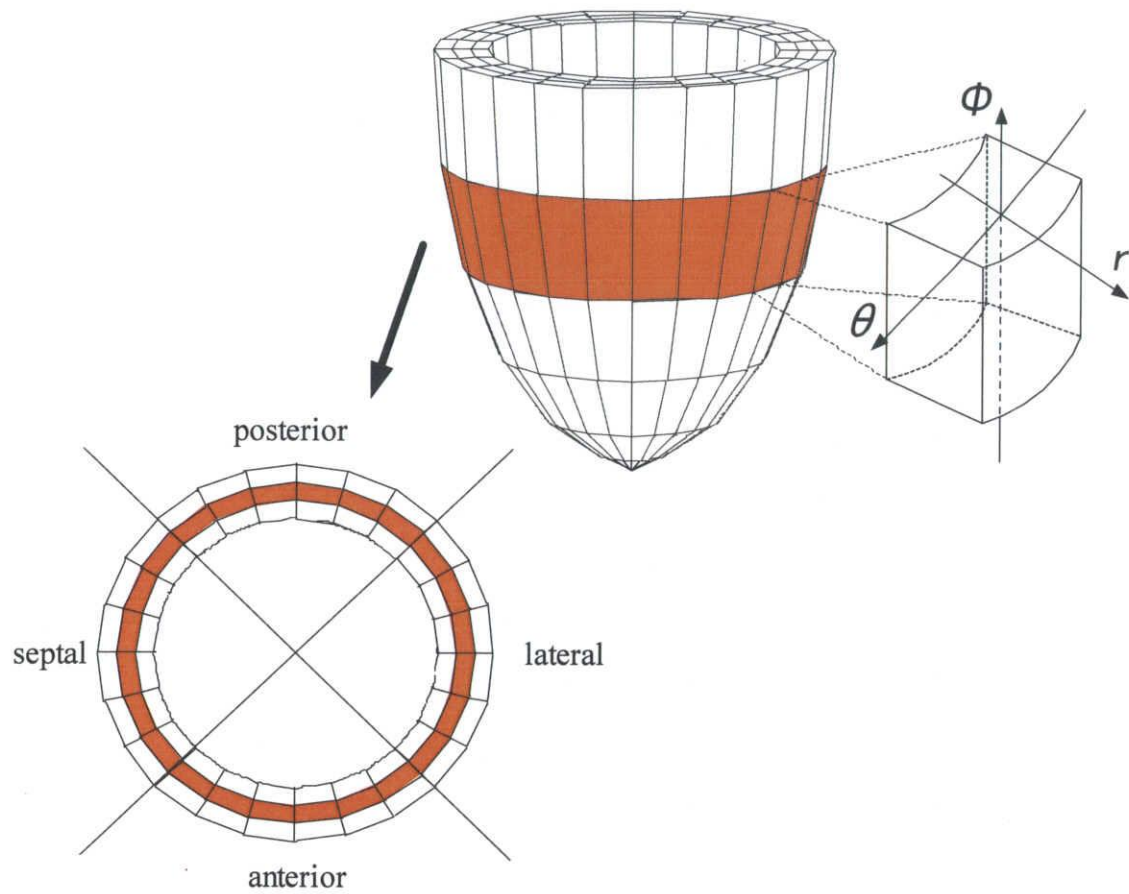


Fig.5.7 シミュレーションでの解析部位

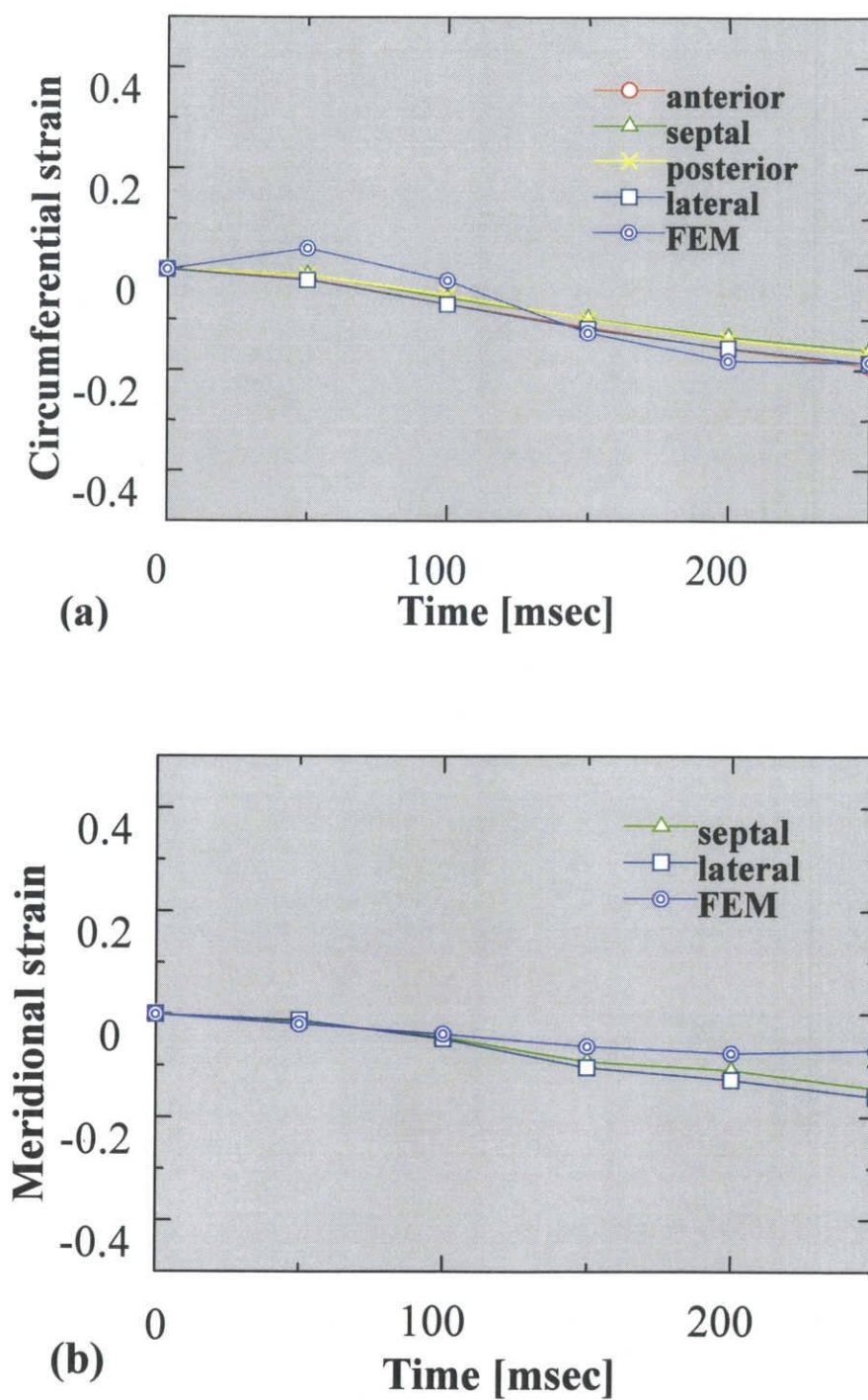


Fig.5.8 シミュレーションと MRI の tagging 法との比較
 (a) 円周方向ひずみ時間変化 (b) 子午線方向時間変化

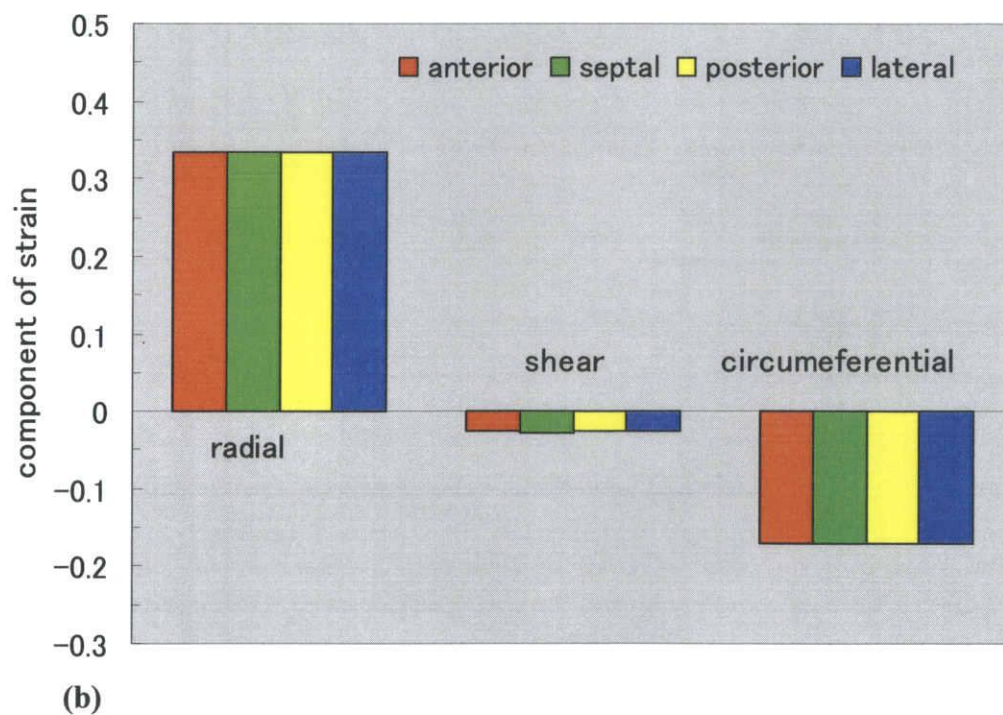
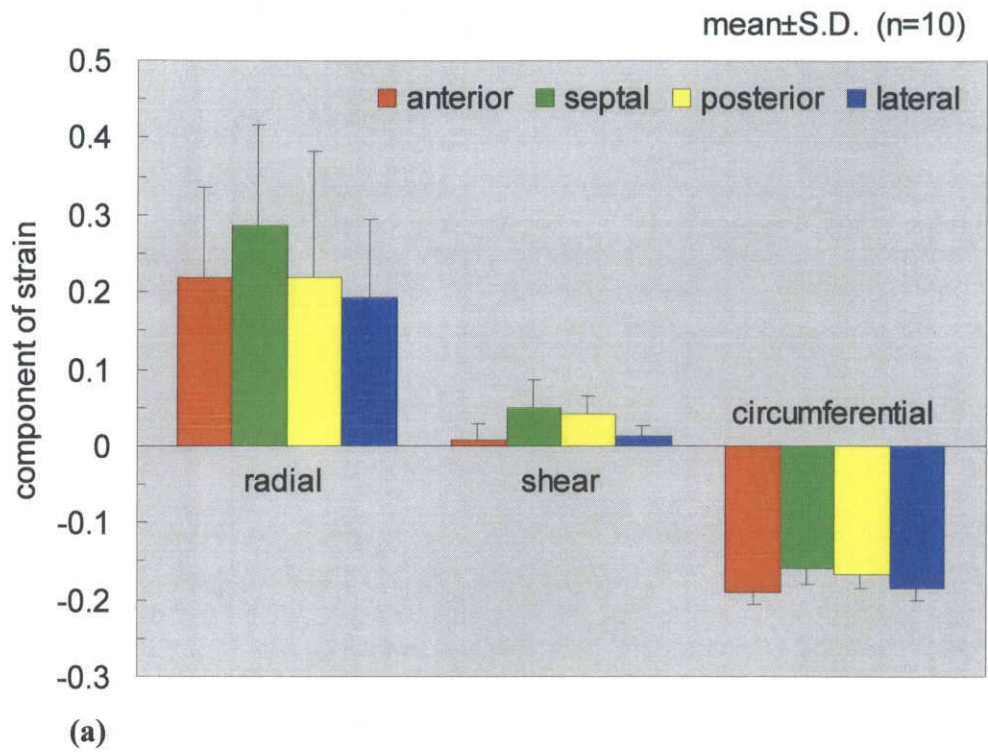


Fig.5.9 MRI の tagging 法とシミュレーションの収縮末期におけるひずみの比較
(a) MRI の tagging 法, (b) シミュレーション

6. 弁膜症の解析および考察

本研究では、心不全を引き起こす心疾患のうち、代表的な疾患として弁膜症を取り上げ、弁機能の変化が心機能に与える影響を解析することを目的とした。そこで、本章では、まず、弁膜症の病態を解説する。そして、それに基づいた弁膜症モデルを作成し、心機能評価シミュレータによる解析および考察を行う。

6.1 弁膜症とは⁽¹⁷⁾

弁膜症とは、心臓を構成する 4 つの弁（三尖弁、肺動脈弁、僧帽弁、大動脈弁）に何らかの障害が発生し、狭窄または閉鎖不全が起こることで心臓に負担がかかる疾患である。特に、臨床的に問題となる弁は、全身に血液を循環させる役割を有する左心室に関係のある、僧帽弁および大動脈弁である。従って、今回解析する弁膜症は、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症の 4 つとした。

6.1.1 僧帽弁狭窄症

僧帽弁狭窄症とは、僧帽弁の開口部が狭くなり、血液流入期において左心房から左心室への血流が妨げられる疾患である。健常な成人における僧帽弁口部の半径は約 11～14[mm]であり、軽度の僧帽弁狭窄症では半径約 8[mm]、中度の僧帽弁狭窄症では 7[mm]、重度の僧帽弁狭窄症では 5.5[mm]となる。重度の僧帽弁狭窄症では、僧帽弁の口径が健常心と比較して 50%以下になるので、僧帽弁部における血流に対する抵抗が、健常心と比較して数倍～数十倍になると考えられる。

6.1.2 僧帽弁閉鎖不全症

僧帽弁閉鎖不全症とは、僧帽弁が完全に閉じないため、等容収縮期、血液駆出期、および等容弛緩期において、左心室から大動脈に送られるはずの血液の一部が左心房へ逆流する疾患である。この疾患における重症度の判定方法については、1 回拍出時の血液逆流率が知られている。僧帽弁閉鎖不全症における血液逆流率とは、次式により求められる。

$$\text{血液逆流率} = \text{左心房への逆流量} / (\text{左心房への逆流量} + \text{大動脈への流出量}) \quad (6.1)$$

一般的に、この血液逆流率が 55%以上であった場合、重度の僧帽弁閉鎖不全症であると診断される。

6.1.3 大動脈弁狭窄症

大動脈弁狭窄症とは、僧帽弁狭窄症と同様、大動脈弁の開口部が狭くなり、血液駆出期において左心室から大動脈への血流が妨げられる疾患である。健常な成人における大動脈弁開口部の半径は約 11[mm]であり、軽度の大動脈弁狭窄症では半径約 7[mm]、中度の大動脈弁狭窄症では 5.5[mm]、重度の大動脈弁狭窄症では 4[mm]となる。重度の大動脈弁狭窄症では、大動脈弁の口径が健常心と比較して 40%以下になるので、大動脈弁部における血流に対する抵抗が、健常心と比較して数倍～数十倍になると考えられる。また、大動脈弁開口部の半径が 5[mm]以下の場合、大動脈弁置換術の適応が必要であると知られている。

6.1.4 大動脈弁閉鎖不全症

大動脈弁閉鎖不全症とは、僧帽弁閉鎖不全症と同様、大動脈弁が完全に閉じないため、等容収縮期、等容弛緩期、および血液流入期において、大動脈へ送られた血液が左心室へ逆流する疾患である。この疾患における重症度の判定方法については、1心拍時の血液逆流量が知られている。大動脈弁狭窄症における血液逆流率とは、次式により求められる。

血液逆流率 =

$$\left(\text{拡張期における左心室への逆流量} / \text{収縮期における大動脈への流出量} \right) \quad (6.2)$$

一般的に、この血液逆流率が 45%以上であった場合、重度の大動脈弁閉鎖不全症であると評価される。

6.2 弁膜症のモデル化

上述した弁膜症の病態から、以下のような4つの弁膜症モデルを作成した。

6.2.1 僧帽弁狭窄症のモデル化

僧帽弁狭窄症は、Fig.6.1より、血液循環器系モデルに組み込んだ僧帽弁抵抗 R_{v2} を増加させることで、モデル化した。具体的には、健常心モデルの僧帽弁抵抗 R_{v2} を 0.01[mmHg/ml]とし、0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.10, 0.12, 0.14, 0.16, 0.18, 0.20[mmHg/ml]と段階的に増加させた。

6.2.2 僧帽弁閉鎖不全症のモデル化

僧帽弁閉鎖不全症は、Fig.6.2に示すような、僧帽弁部から血液が逆流する電気回路モデルを作成することで、モデル化した。ここで、逆流時の僧帽弁抵抗を R'_{v2} とした。そして、 R'_{v2} を 1.0, 0.8, 0.6, 0.4, 0.2, 0.1[mmHg/ml]と段階的に低下させた。

6.2.3 大動脈弁狭窄症のモデル化.

大動脈弁狭窄症は, Fig.6.1 より, 血液循環器系モデルに組み込んだ大動脈弁抵抗 R_{a1} を増加させることで, モデル化した. 具体的には, 健常心モデルの大動脈弁抵抗 R_{a1} を $0.02[\text{mmHg/ml}]$ とし, $0.04, 0.06, 0.08, 0.10, 0.12, 0.14, 0.16, 0.18, 0.20[\text{mmHg/ml}]$ と段階的に増加させた.

6.2.4 大動脈弁閉鎖不全症のモデル化

大動脈弁閉鎖不全症は, Fig.6.3 に示すような, 大動脈弁から血液が逆流する電気回路モデルを作成することで, モデル化した. ここで, 逆流時の大動脈弁抵抗を R'_{a1} とした. そして, R'_{a1} を $3.0, 2.8, 2.6, 2.4, 2.2, 2.0, 1.8, 1.6, 1.4, 1.2, 1.0[\text{mmHg/ml}]$ と段階的に低下させた.

6.3 弁膜症モデルの解析

上述した弁膜症モデルの解析結果を以下に示す.

6.3.1 僧帽弁狭窄症モデルの解析結果

(1) 心内圧－容積関係および心容積の時間変化

Fig.6.4 に, 僧帽弁狭窄症モデルにおける心内圧－容積関係を, Fig.6.5 に健常心モデル, および僧帽弁狭窄症モデルにおける左心室心容積の 1 心周期の時間変化を示す. Fig.6.4 より, 僧房弁が開く血液流入期において, 僧房弁抵抗の増加とともに, 左心室内圧が負圧になる傾向が明らかとなった. これは, 僧房弁抵抗の上昇により左心室への血液流入が妨げられたことと, 左心室が心筋の静止張力により拡張しようとするものの相互作用によるものであると考えられる. さらに, 拡張末期 ($800[\text{ms}]$) の心容積は, どの僧房弁狭窄症モデルにおいても, 健常心モデルとほとんど変わらない値になることが明らかとなった. しかし, Fig.6.5 より, 血液流入期において, 僧帽弁抵抗の増加とともに, 左心室容積の増加が遅れていることが明らかとなった. どの僧帽弁狭窄症モデルにおいても, 心拍数が正常であれば, 心容積は健常値まで増加するが, 運動や緊張などから心拍数が上昇したとき, 左心室容積が十分に増加する前に, 次の収縮が開始する危険性が考えられる. そこで, 第 6.4 章において, 僧帽弁抵抗を $0.10[\text{mmHg/ml}]$ とし, 心拍数を 100 および $120[\text{BPM}]$ と想定した僧帽弁狭窄症のモデルを作成し, 解析を行った. なお, 本研究における, 平常時の心拍数は $75[\text{BPM}]$ とした.

6.3.2 僧帽弁閉鎖不全症モデルの解析結果

(1) 血液逆流率

Fig.6.6 に, 僧帽弁閉鎖不全症モデルにおける血液逆流率を示す. ここで, 血液逆流率と

は式(6.1)から求められる。一般に、この血液逆流率が 55%以上であるとき、重度の僧帽弁閉鎖不全症と診断される。Fig.6.6 より、逆流時の僧帽弁抵抗 R'_{V_2} が 1.00[mmHg/ml]のときに 26%, 0.1[mmHg/ml]のときに 88%を示していることから、今回のモデルは、軽度の僧帽弁閉鎖不全症から重度の僧帽弁閉鎖不全症まで、十分にモデル化できていることがわかった。

(2) 心内圧－容積関係

Fig.6.7 に、僧帽弁閉鎖不全症モデルにおける心内圧－容積関係を示す。Fig.6.7 より、逆流時の僧帽弁抵抗の低下、つまり僧帽弁部における血液逆流量の増加に伴い、最高血圧の低下や、収縮末期における左心室容積の減少、および拡張末期における左心室容積の低下がみられた。これは、左心室内の血液が左心房へ逆流し、左心室内圧が低下したことが原因であると考えられる。さらに、心筋の収縮力に対して抵抗となる左心室内圧が低下したことから、より収縮しやすくなり、収縮末期における左心室容積の低下が引き起こされたと考えられる。また、これらのことが原因で、拡張末期において、左心室容積が計算開始時の値まで増加しなかったと考えられる。具体的には、逆流時の僧帽弁抵抗 R'_{V_2} が 0.1[mmHg/ml]のとき、拡張末期の左心室容積は 101.01[ml]であり、計算開始時の左心室容積との差は 20.55[ml]であった。

(3) 血液拍出量

Fig.6.8 に、僧帽弁閉鎖不全症における血液拍出量を示す。Fig.6.8 より、逆流時の僧帽弁抵抗の低下、つまり僧帽弁部における血液逆流量の増加に伴い、血液拍出量が減少し、逆流時の僧帽弁抵抗 R'_{V_2} が 0.4[mmHg/ml]を下回った辺りから、急速に血液拍出量が減少することが明らかとなった。従って、収縮期における左心室容積は減少し、左心室の収縮量は増加するが、その収縮による血液拍出量のほとんどは、僧帽弁部から左心房へ逆流することが明らかとなった。

6.3.3 大動脈弁狭窄症モデルの解析結果

(1) 心内圧－容積関係

Fig.6.9 に、大動脈弁狭窄症モデルにおける心内圧－容積関係を示す。Fig.6.9 より、大動脈弁が開く血液駆出期において、大動脈弁抵抗の増加とともに、左心室内の最高血圧の増加や、収縮末期における左心室容積の増加、つまり左心室の収縮量の減少がみられた。一般的に、最高血圧が 140[mmHg]を超えたとき、高血圧状態と呼ぶことから、大動脈弁抵抗が 1.0[mmHg/ml]となった際に高血圧状態になっていると考えられる。そして、左心室内の最高血圧の増加は、大動脈弁抵抗の増加により大動脈への血液流出が妨げられたことと、左心室が心筋の発生張力により収縮しようとするものの相互作用によるものであると考えられる。また、収縮末期における左心室容積の増加、つまり左心室の収縮量の減少は、血液が十分に大動脈へ流出しないうちに、心筋の発生張力がピークに達し、収縮力が弱まる

ことが原因であると考えられる。

(2) 血液拍出量

Fig.6.10 に、大動脈弁狭窄症モデルにおける血液拍出量を示す。Fig.6.10 より、大動脈弁抵抗の増加とともに、血液拍出量の減少がみられた。しかし、大動脈弁抵抗の増加に伴う、急激な血液拍出量の減少は認められなかった。

6.3.4 大動脈弁閉鎖不全症モデルの解析結果

(1) 血液逆流率

Fig.6.11 に、大動脈弁閉鎖不全症モデルにおける血液逆流率を示す。ここで、血液逆流率とは式(6.2)から求められる。一般に、この血液逆流率が 45%以上であるとき、重度の大動脈弁閉鎖不全症と診断される。Fig.6.11 より、逆流時の大動脈弁抵抗 R_{a1}' が 3.0[mmHg/ml] のときに 23%、1.0[mmHg/ml] のときに 60%を示していることから、今回のモデルは、軽度の大動脈弁閉鎖不全症から重度の大動脈弁閉鎖不全症まで、十分にモデル化できていることがわかった。

(2) 心内圧－容積関係

Fig.6.12 に、大動脈弁閉鎖不全症モデルにおける心内圧－容積関係を示す。Fig.6.12 より、大動脈弁閉鎖不全症モデルにおいては、他の弁膜症モデルと比べて、心内圧－容積関係は大きな変化をしないことが明らかとなった。

(3) 血液拍出量

Fig.6.13 に、大動脈弁閉鎖不全症モデルにおける血液拍出量を示す。Fig.6.13 より、逆流時の大動脈弁抵抗の低下、つまり大動脈弁部における血液逆流量の増加に伴い、血液拍出量の急激な減少がみられた。このことから、大動脈弁狭窄症と大動脈弁閉鎖不全症を比較すると、大動脈弁閉鎖不全症の方が急激に血液拍出量が減少することから、大動脈弁閉鎖不全症の危険性が示唆された。

6.4 心拍数の上昇を想定した僧帽弁狭窄症の解析

僧帽弁狭窄症モデルのうち、僧帽弁抵抗を 0.1 としたモデルについて、心拍数が、平常時の 75[BPM]から、運動や緊張などから 100 および 120[BPM]となった場合を想定した。

6.4.1 解析方法

まず、100[BPM]モデルにおいては Fig.6.14、120[BPM]モデルにおいては Fig.6.15 の発生張力－時間モデルを作成した。ここで、今回想定する心拍数は、100 および 120[BPM]であ

ることから、1 心周期の時間を、600 および 500[ms]とした。また、心拍数の変化による、周期的な挙動に関する変化を解析するために、2 心周期にわたる解析を行った。

6.4.2 解析結果

(1) 心容積、心内圧、大動脈圧、左心房圧の時間変化

Fig.6.16 に心拍数を 75[BPM], Fig.6.17 に 100[BPM], Fig.6.18 に 120[BPM]とした僧帽弁狭窄症モデル（僧帽弁抵抗 0.1[mmHg/ml]）における心容積、心内圧、および左心房圧の時間変化を示す。

Fig.6.16 より、心拍数 75[BPM]モデルにおいては、周期的に収縮－拡張を繰り返している挙動がわかる。しかし、Fig.6.17 より、心拍数 100[BPM]モデルにおいては、2 心拍目開始時（600[ms]）の左心室容積は計算初期値まで増加しているが、2 回目の収縮量は減少し、血液拍出量の減少が明らかになった。これは、左心室形状が計算初期状態に近づいておらず、1 回目の収縮時と同じ収縮力を発生することができなかったことが原因であると考えられる。また、Fig.6.18 より、心拍数 120[BPM]モデルにおいては、2 心拍目開始時（500[ms]）において、左心室容積が十分に増加する前に、2 回目の収縮が始まり、2 回目の収縮量はさらに減少し、血液拍出量が減少することが明らかになった。これは、2 心拍目においては、左心室内のサルコメア長が十分に伸ばされていない状態から収縮が始まったことが原因であると考えられる。これらのところにより、僧帽弁狭窄症における、心拍数の上昇による危険性が示唆された。

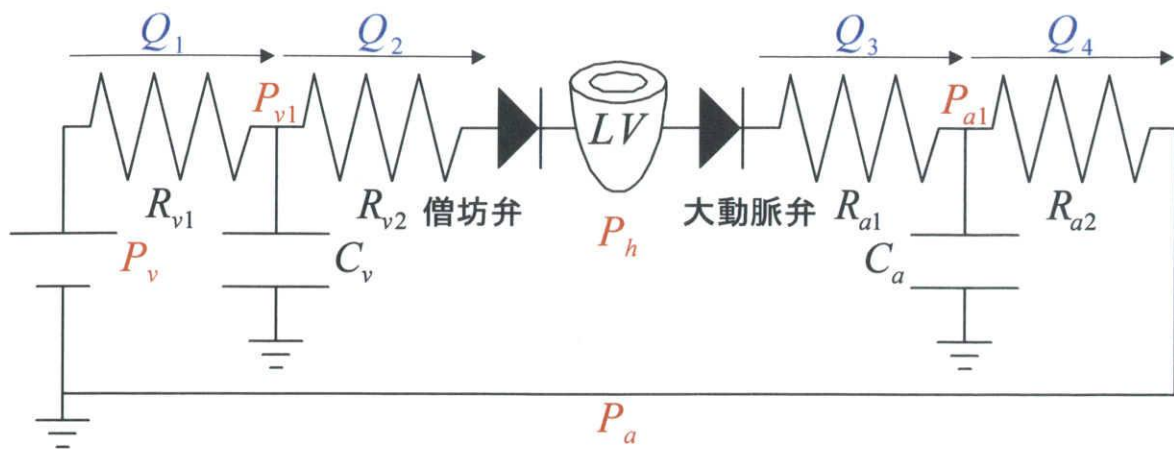


Fig.6.1 電気回路モデル

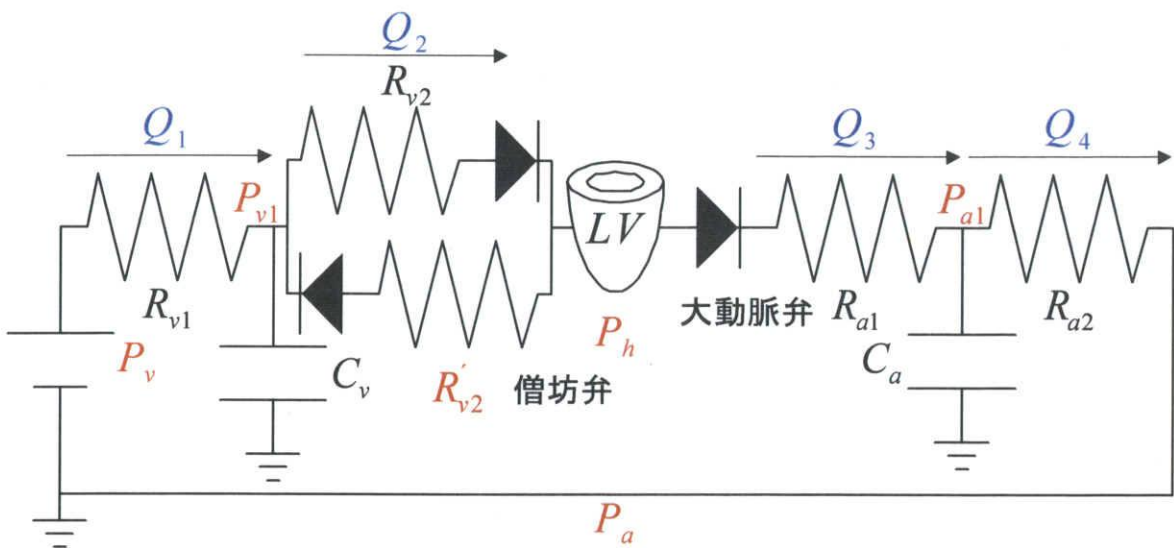


Fig.6.2 僧帽弁閉鎖不全症における電気回路モデル

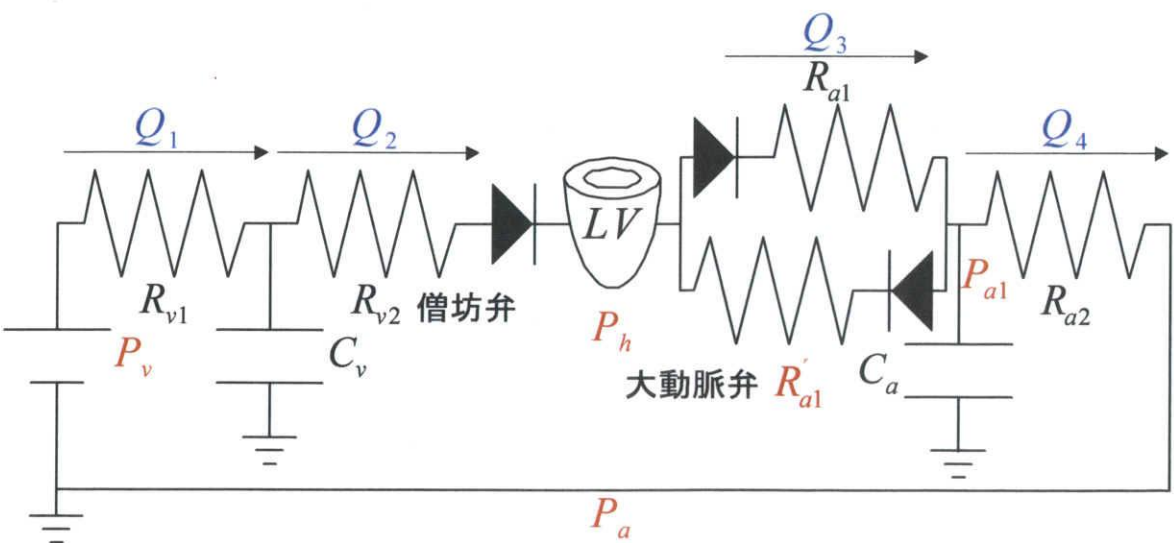


Fig.6.3 大動脈弁閉鎖不全症における電気回路モデル

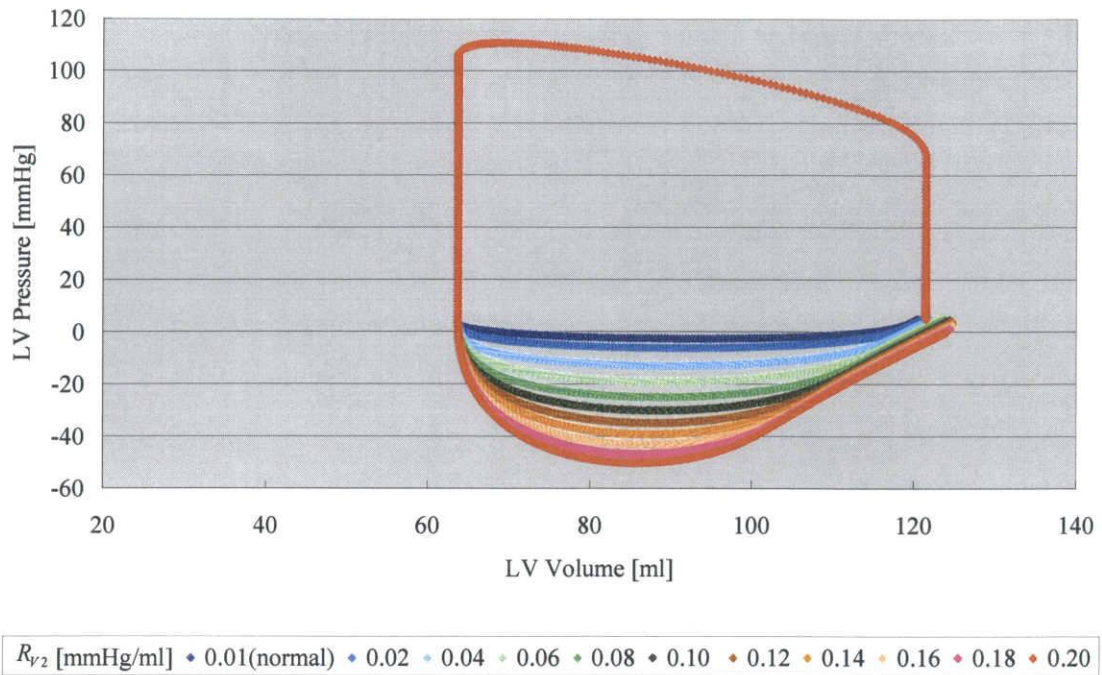


Fig.6.4 僧帽弁狭窄症における心内圧－容積関係

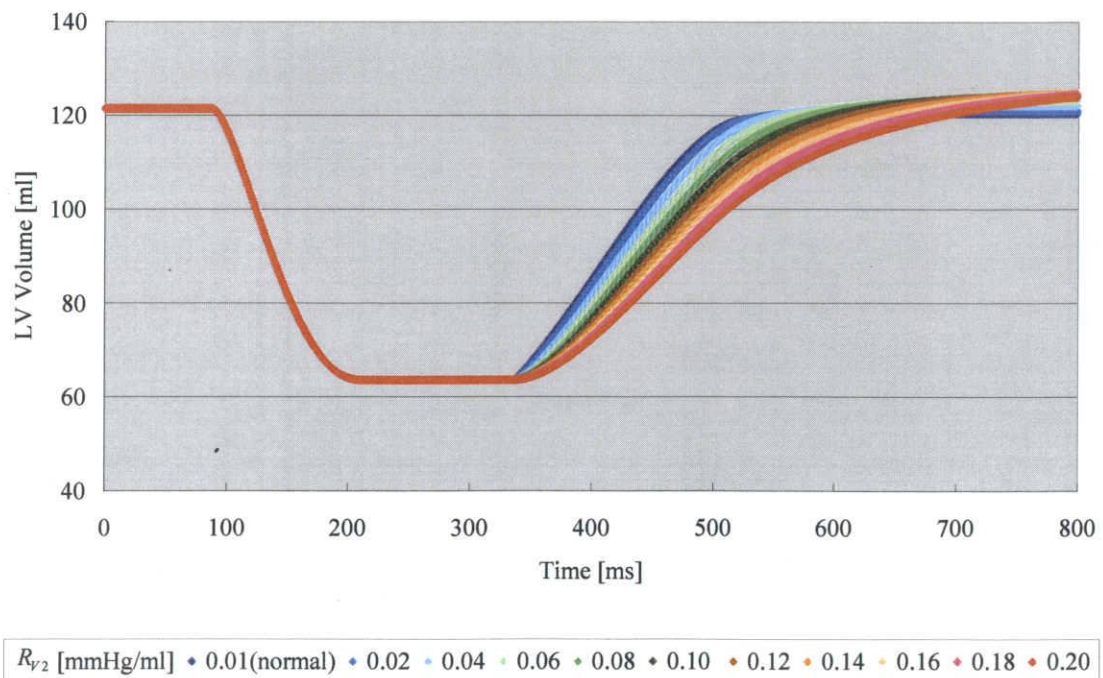


Fig.6.5 僧帽弁狭窄症における左心室容積の時間変化

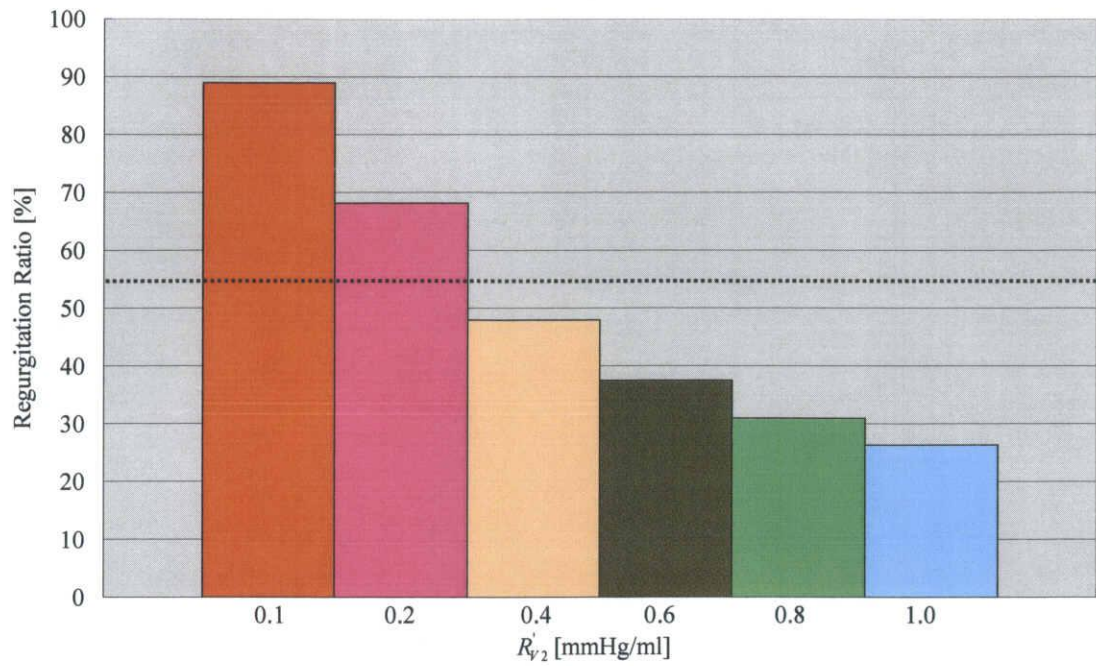


Fig.6.6 僧帽弁閉鎖不全症における血液逆流率

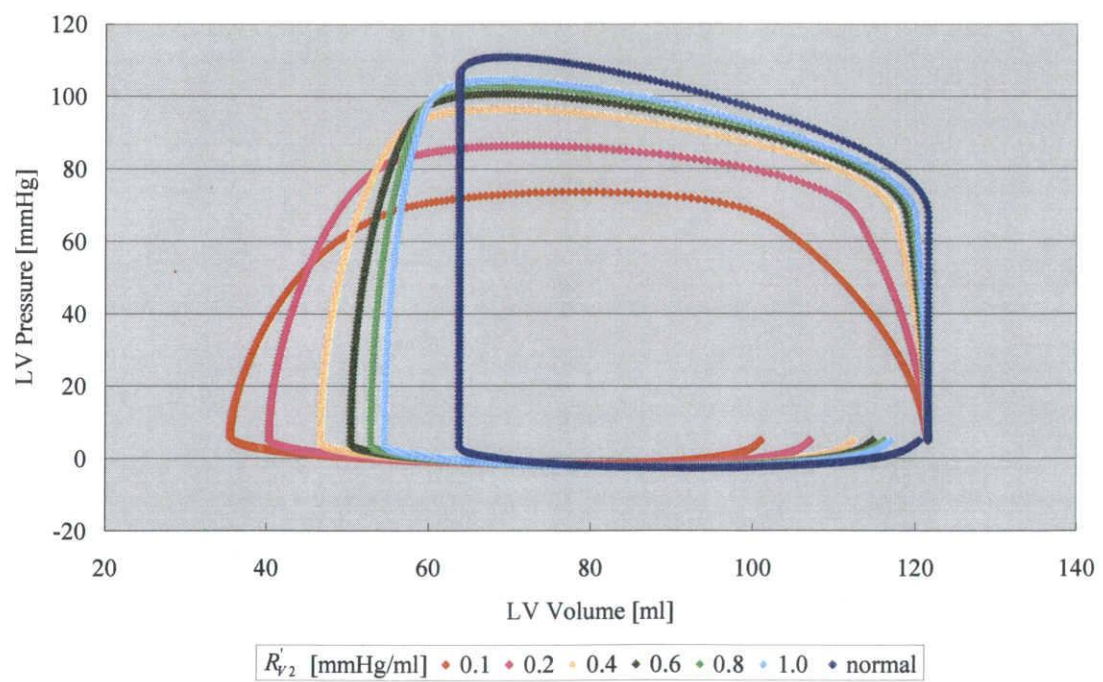


Fig.6.7 僧帽弁閉鎖不全症における心内圧－容積関係

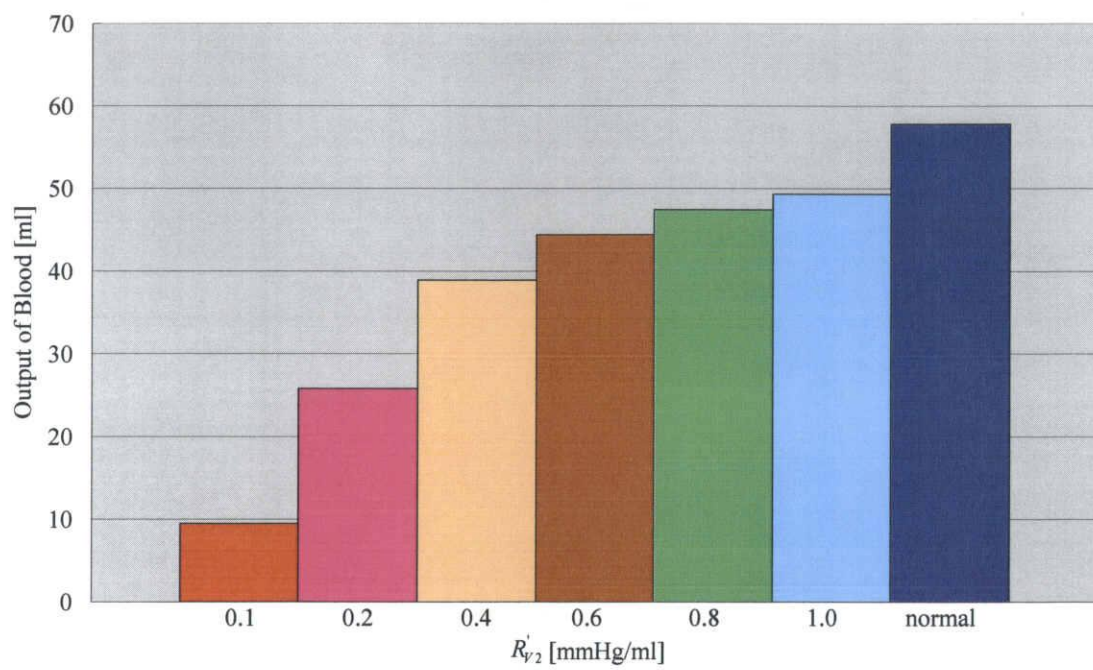


Fig.6.8 僧帽弁閉鎖不全症における血液拍出量

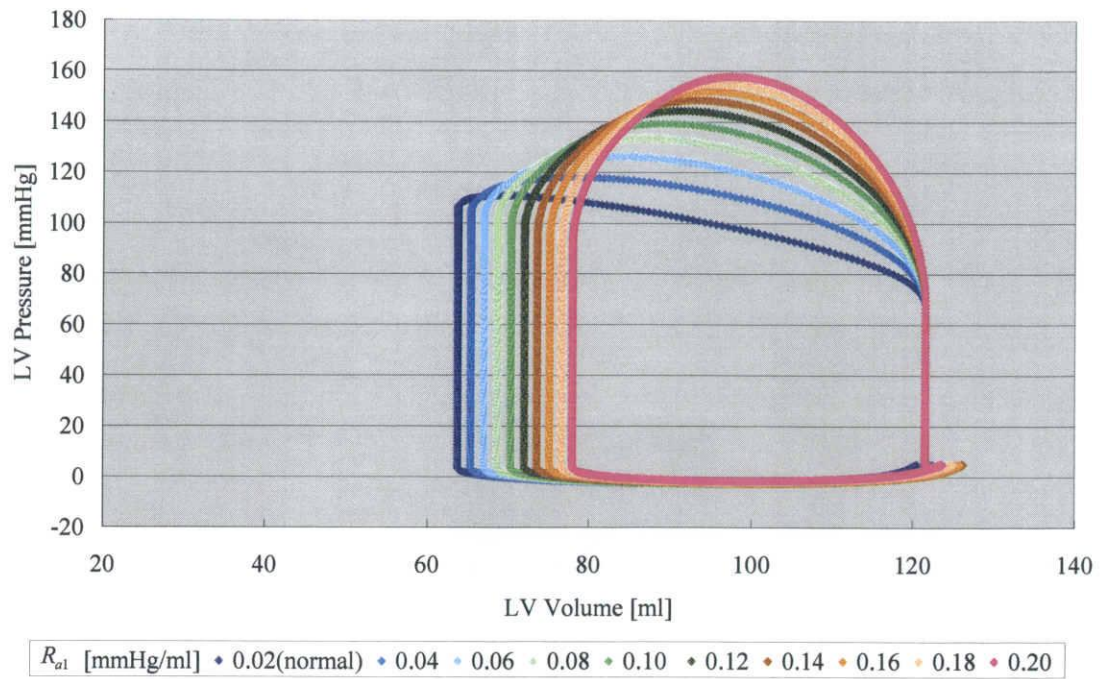


Fig.6.9 大動脈弁狭窄症モデルの解析結果

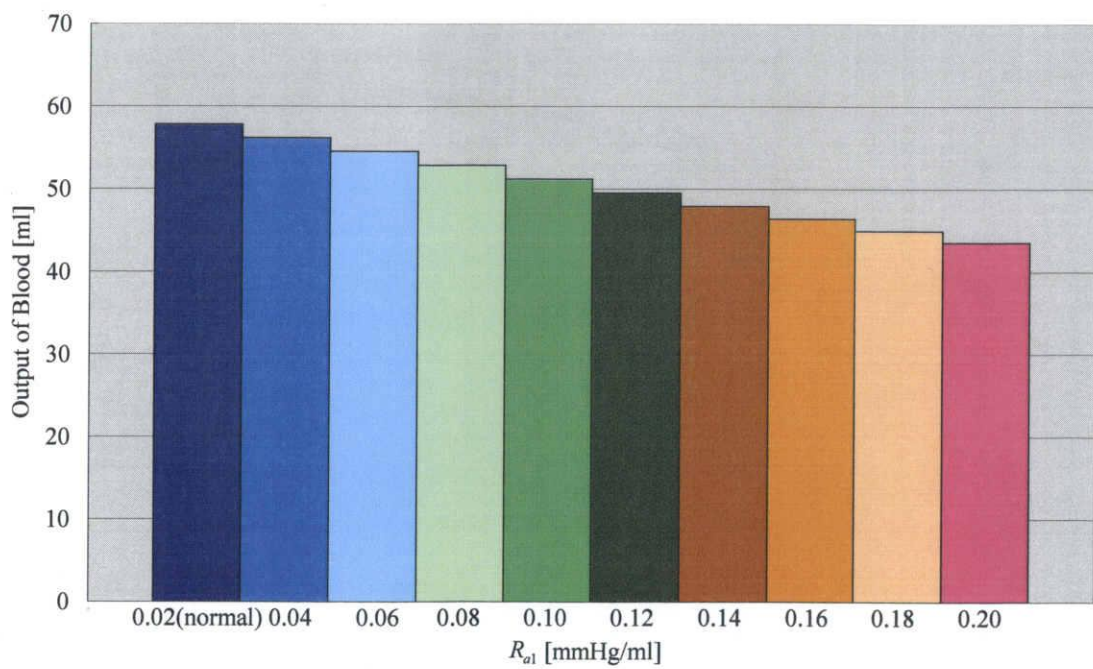


Fig.6.10 大動脈弁狭窄症における血液拍出量

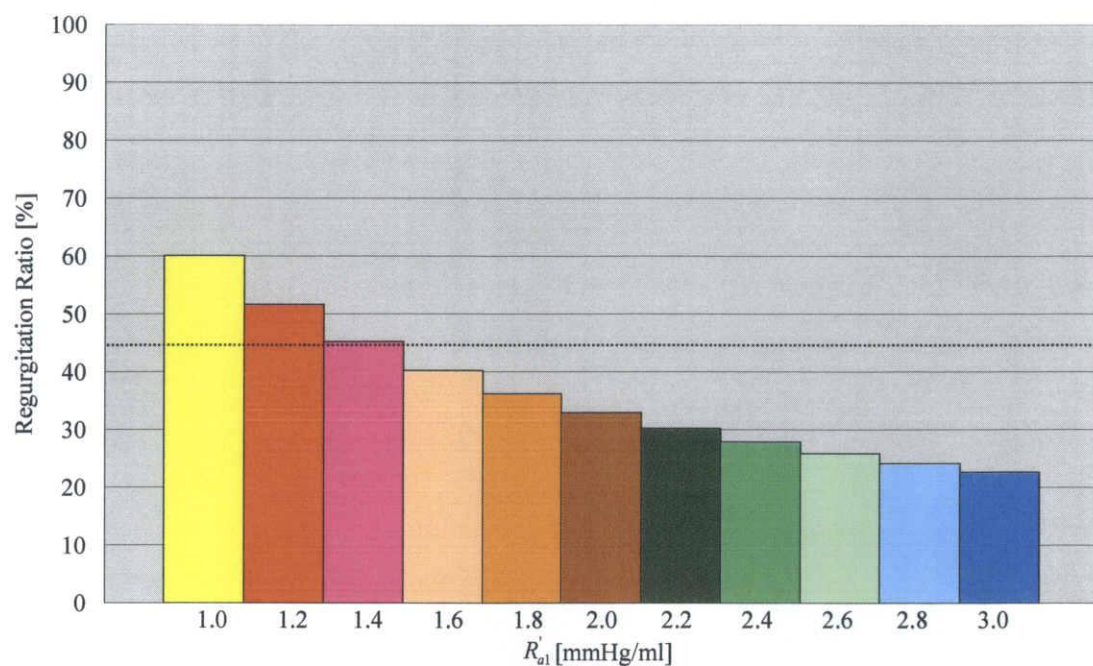


Fig.6.11 大動脈弁閉鎖不全症における血液逆流率

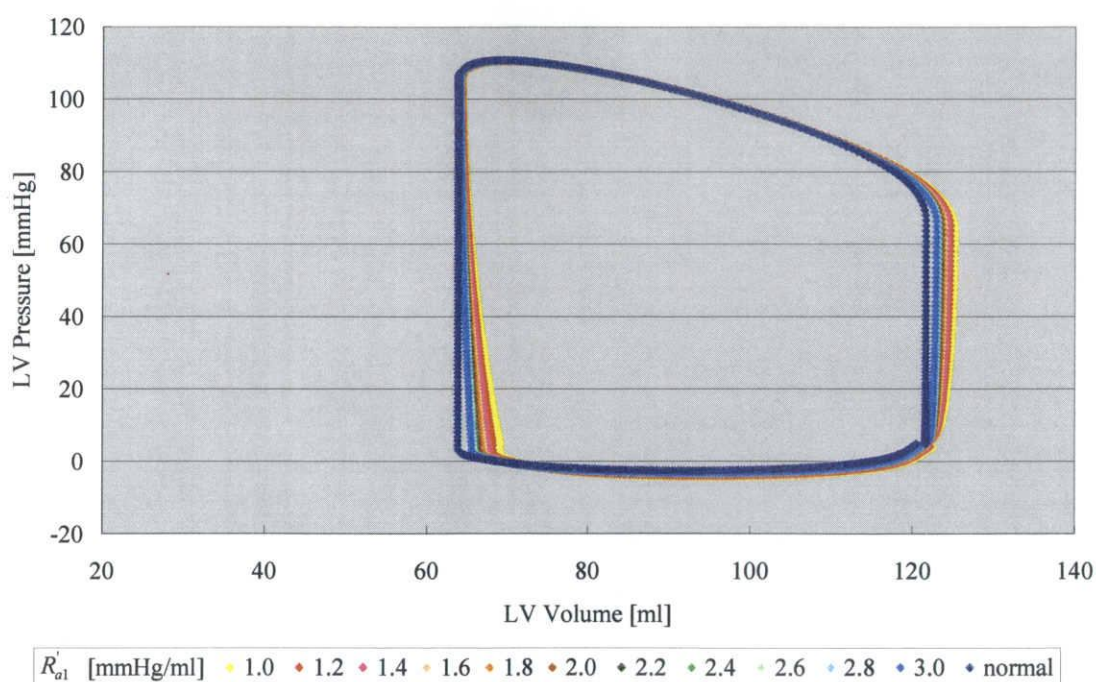


Fig.6.12 大動脈弁閉鎖不全症モデルにおける心内圧－容積関係

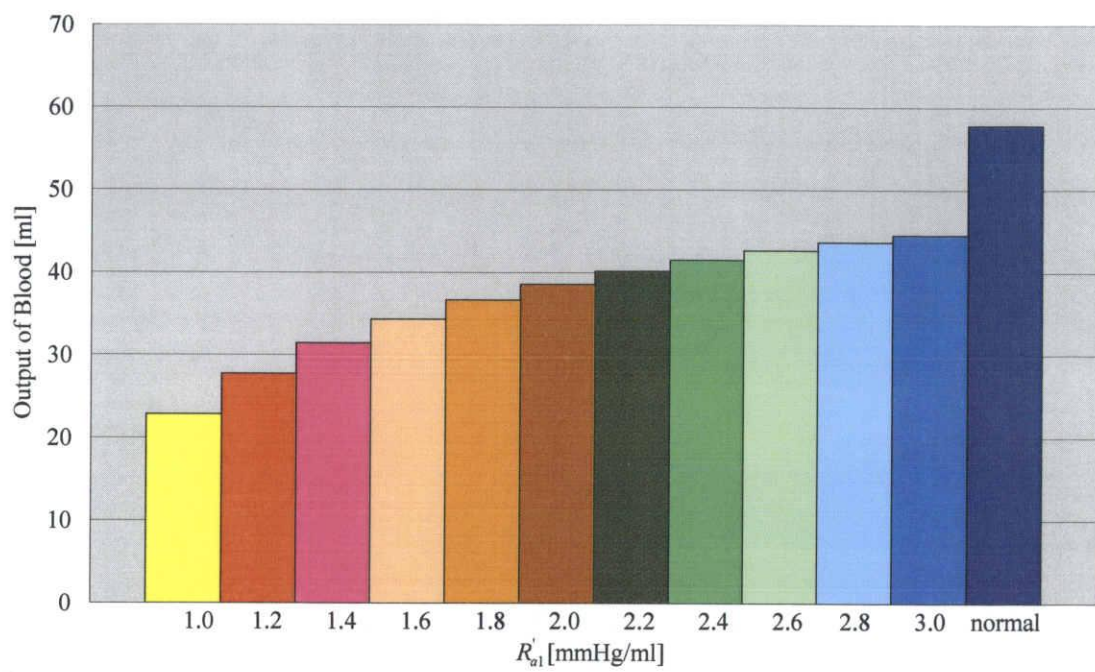


Fig.6.13 大動脈弁閉鎖不全症モデルにおける血液拍出量

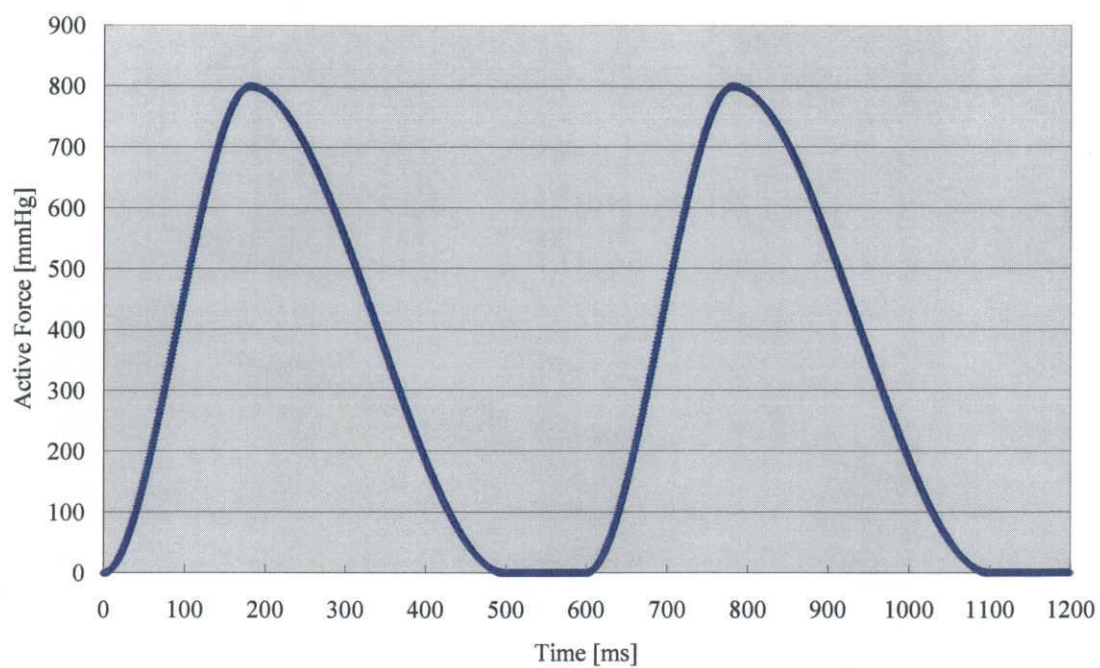


Fig.6.14 心拍数 100[BPM]を想定した発生張力－時間関数

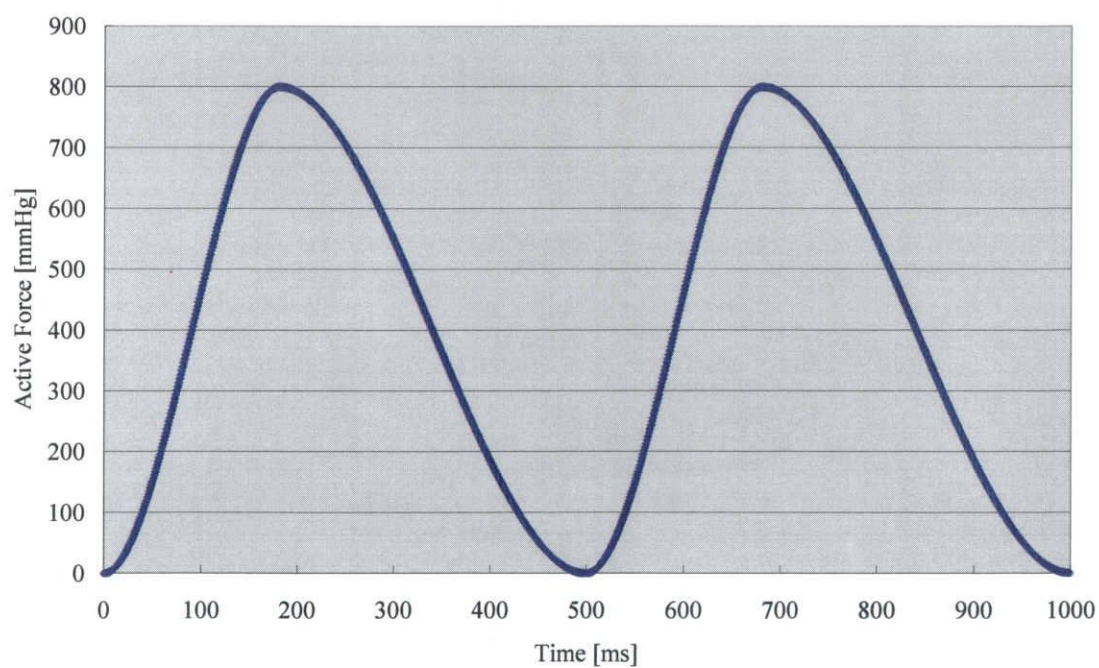


Fig.6.15 心拍数 120[BPM]を想定した発生張力－時間関数

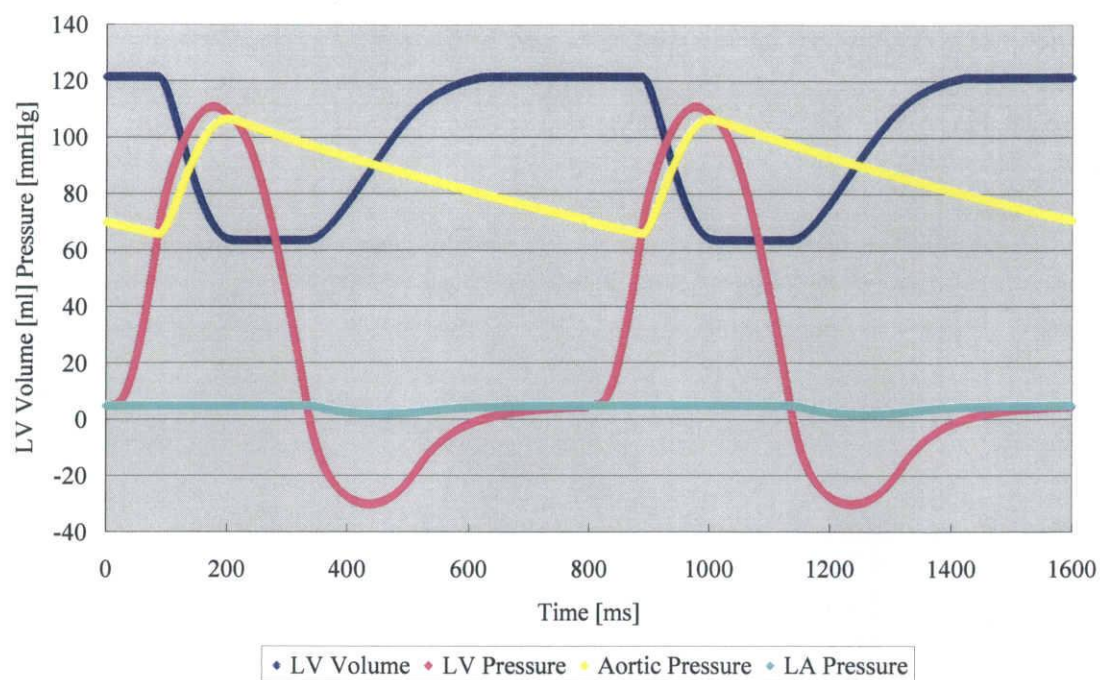


Fig.6.16 心拍数 75[BPM]の心内圧－容積関係

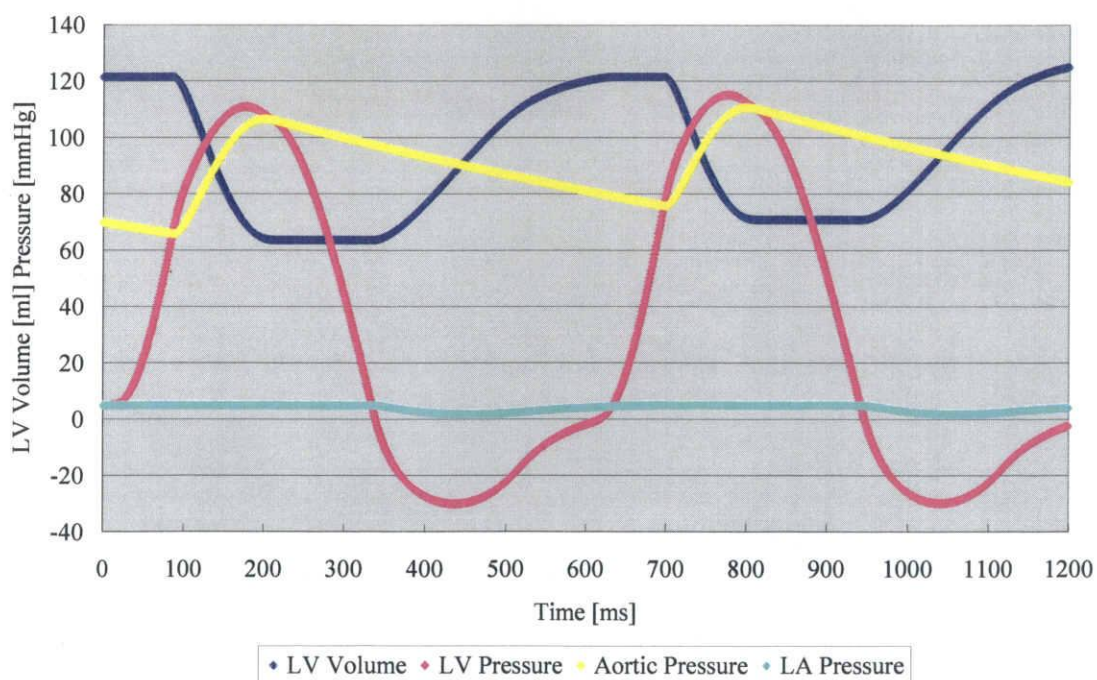


Fig.6.17 心拍数 100[BPM]の心内圧－容積関係

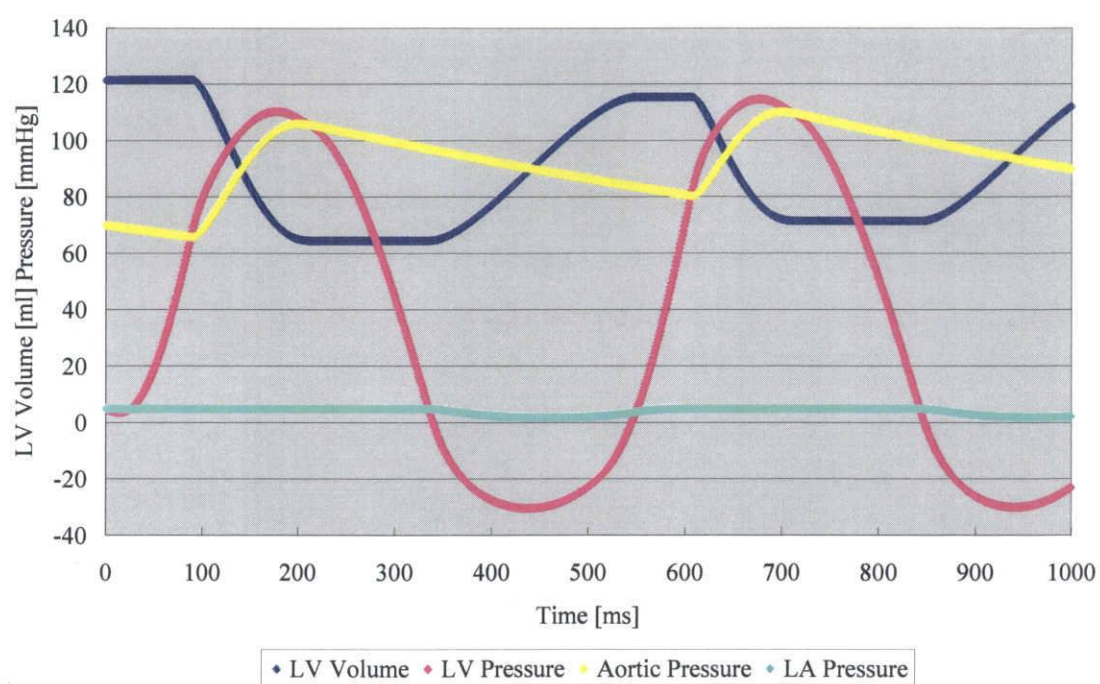


Fig.6.18 心拍数 120[BPM]の心内圧－容積関係

7. 総括

7.1 シミュレーション結果

本研究では、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄症、および大動脈弁閉鎖不全症に対して、三次元有限要素法を用いた数値シミュレータを用いて、弁機能の変化が心機能に与える影響を明らかにすることを目的とした。そこで、まずそれぞれの疾患の病態から、4つの弁膜症モデルを作成し、弁機能の変化と心機能の関係を解析・評価した。そして、その中から、僧帽弁狭窄症に着目し、心拍数を増加させることで、さらに詳しく解析を行った。

① 僧帽弁狭窄症の解析

血液循環器系モデルにおける僧帽弁抵抗を増加することで、僧帽弁狭窄症を想定した。その結果、僧帽弁抵抗の増加に伴い、血液流入期において、左心室内圧の低下がみられたが、どの僧帽弁狭窄症モデルにおいても、拡張末期における左心室容積は、計算初期値まで増加した。しかし、血液流入速度は健常心モデルと比較すると、僧帽弁抵抗の増加に伴い、遅くなった。従って、心拍数の上昇による危険性が考えられた。この心拍数の上昇による危険性に関しては、詳しく解析を行った。

② 僧帽弁閉鎖不全症の解析

血液循環器系モデルにおいて、僧帽弁部から逆流する電気回路モデルを作成し、血液逆流時における僧帽弁抵抗を設定することで、僧帽弁閉鎖不全症を想定した。その結果、逆流時の僧帽弁抵抗の低下、つまり、僧帽弁部からの血液逆流量の増加に伴い、左心室内圧の低下と、左心室の収縮量の増加、および血液拍出量の急激な低下がみられた。

③ 大動脈弁狭窄症の解析

血液循環器系モデルにおける大動脈弁抵抗を増加することで、大動脈弁狭窄症を想定した。その結果、大動脈弁抵抗の増加に伴い、左心室内圧の増加と、左心室の収縮量の減少、および血液拍出量の減少がみられた。

④ 大動脈弁閉鎖不全症の解析

血液循環器系モデルにおいて、大動脈弁部から逆流する電気回路モデルを作成し、血液逆流時における大動脈弁抵抗を設定することで、大動脈弁閉鎖不全症を想定した。その結

果、逆流時の大動脈弁抵抗の低下、つまり大動脈弁部からの血液逆流量が増加しても、心内圧－容積関係には大きな変化はみられなかった。しかし、血液拍出量の観点からは、大動脈弁部からの血液逆流量の増加に伴い、急激な血液拍出量の減少がみられた。

⑤ 僧帽弁狭窄症における心拍数が上昇した場合の解析

僧帽弁狭窄症において、心拍数を平常時の 75[BPM]から、100 および 120[BPM]に変化させ、2 心周期にわたる解析を行った。その結果、心拍数 75[BPM]では、周期的な収縮・拡張運動がみられた。しかし、心拍数 100[BPM]では、2 心拍目開始時 (600[ms]) の、左心室容積は計算初期値まで増加していたが、2 心拍目の血液拍出量は減少した。さらに、心拍数 120[BPM]では、2 心拍目開始時 (500[ms]) の左心室容積は計算初期値まで増加する前に 2 回目の収縮が始まり、更なる血液駆出量の減少がみられた。つまり、僧帽弁狭窄症において、運動や緊張などといった心拍数の上昇が、心機能に与える影響の大きさが示唆された。

7.2 結言

本研究では、弁膜症において、弁機能の変化が心機能に与える影響を明らかにするために、弁機能を表すパラメータを変化させ、解析を行った。そして、これらの解析結果より、今回対象とした 4 つの疾患に対して、弁機能を表すパラメータの変化が心機能に与える影響を考察できたと考えられる。特に、血液拍出量の観点から、大動脈弁、僧帽弁どちらにおいても、閉鎖不全症の危険性の大きさが示唆された。

しかし、今回の研究では、実際の弁の状態と心機能の関係は明らかにならなかった。そこで、今後この研究を生かすために、実際の弁の状態と、弁機能を表すパラメータの変化の関係を明らかにする必要があると考えられる。

その他にも、今回用いたシミュレータは、これまでのシステムを見直し、複数心周期の解析を可能にさせた。しかし、形状モデルの要素の増加や、心筋壁の粘性、血液の流れなどを考慮することで、さらなるシステムの向上が考えられる。

参考文献

- (1) 平成 17 年度版厚生労働白書 p.8.
- (2) 徳田ほか 3 名, 機論 A 編, 58 巻 551 号(1992), pp.1100-1106.
- (3) 徳田ほか 3 名, 機論 A 編, 60 巻 578 号(1994), pp.310-315.
- (4) 佐脇ほか 3 名, 機論 A 編, 63 巻 611 号(1997), pp.1533-1538.
- (5) 堤正和, 修士論文, 有限要素法を用いた疾患を伴う左心室の力学的解析, 三重大学大学院工学研究科博士前期課程機械工学専攻, 2004.
- (6) 吉岡利忠, 内田勝雄, 生体機能学テキスト, 太洋社, 2001
- (7) 篠山重威, 新機能 収縮のメカニズムと評価法, 中外医薬社
- (8) Huxley H.E., The Croonian Lecture 1970 : The Structural Basis of Muscular Contruction, Proc.Roy. Soc. Lond. , Vol.243(1971), pp.131-149.
- (9) D.D.Streeter et al., Engineering Mechanics for Successive States in Canine Left Ventricular Myocardium, Circ. Res., 33(1973), pp.639-655.
- (10) R.A.Greenbaum et al., Left Ventricular Fiber Architecture in Man, Br.Heart.F., 45(1981), pp.248-263.
- (11) F.P.Mall, On the Muscular Architecture of the Ventricles of the Human Heart, Am.J.Anat., 11(1991), pp211-266.
- (12) 村田和彦, 細田瑳一, 循環器病学, 医学書院, 1979.
- (13) 内野治人, 病理生理よりみた内科学, 金芳堂, 1981.
- (14) 矢崎義雄, 島田和幸, 井上 博, 永井良三, 循環器疾患—state of arts, 医歯薬出版株式会社, 1996.
- (15) 堀 正二, 増山 理, 伊藤 浩, 超音波で心筋を見る : 超音波心筋組織性状診断, 最新医学社, 1998.
- (16) 河合忠一, 特発性心筋症のすべて, 南江堂, 1978.
- (17) Eugene Braunwald, HEART DISEASE, pp.1095-1156, 1980

謝辞

本論文を遂行するにあたり、ご懇篤な指導とご高配を賜りました徳田正孝教授に厚くお礼申し上げます。また、ご懇切な指導および研究への新たな視座と感興を賜りました稲葉忠司助教授に心から感謝いたします。そして、研究に向かう姿勢や研究者としての心得を丁寧に教えていただきました筑波大学の松田哲也講師に深く感謝いたします。

未熟者の私に対して懇切丁寧に指導していただいた堤正和先輩、直接研究の進め方を指導していただいた吉井裕一先輩にはどれだけ感謝しても足りません。また、同じシミュレーションチームで、研究における苦悩を一番相談させていただいた、後輩の林元気君、驚くほどの量の解析を行い、そのほとんどを使わなかった今西裕亮君、同じ研究室に配属されて多大な迷惑をかけたであろう M2 の上田典幸君、林浩二君、原田雄二郎君、安岡賢二君、研究室の伝統やスポーツに対する姿勢を教えていただいた卒業していった先輩方、この研究に新たな風を吹き込んでくれるであろう 4 年生の佐藤宏幸君、tag チームではありますが、いつも私より早くに研究室に現れ、毎日昼食に梅干しをくれた伊藤敦範君、私の大きな態度で、本当に迷惑をかけたであろう M1 諸君、未だ遠い存在である人達の 4 年生諸君に対して、この場を借りて厚く御礼申しあげます。

また、私がこのように何不自由なく学生生活を送れるように支えてくれた両親や祖母、そして身近な人生の先輩として、よき相談相手である姉に心から感謝いたします。

平成 19 年 3 月

柳澤 一之