

平成 21 年 5 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (A)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19209046
 研究課題名(和文) 生体特性である“ゆらぎ”の新世代人工心臓への応用に関する研究
 研究課題名(英文) Research on the application of "fluctuation in biological system" to a new generation artificial heart.
 研究代表者
 澤 芳樹 (SAWA YOSHIKI)
 大阪大学・医学系研究科・教授
 研究者番号：00243220

研究成果の概要：臨床例における補助人工心臓装着下の心拍ゆらぎと心機能の関連についてはこれまで明らかにされていない。本研究では、補助人工心臓装着患者（装着前後や再生的治療による離脱症例）健常者らを対象に心拍ゆらぎを解析し、左室が人工心臓により除負された非生理的状态での心拍ゆらぎの特性を明らかとした。また、臨床例を対象に確率微分方程式を応用した解析を行い、ゆらぎの時間応答的特性と補助人工心臓装着下の自己心機能との関連性を確認した。これらは、補助人工心臓装着患者の非侵襲的心機能推定法の確立に有用であると考えられた。また、ゆらぎの特性解析に応用した確率微分方程式の構造は生体的調節機能をもつ人工心臓制御に応用可能と考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	16,200,000	4,860,000	21,060,000
2008年度	14,800,000	4,440,000	19,240,000
年度			
年度			
年度			
総計	31,000,000	9,300,000	40,300,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：補助人工心臓、ゆらぎ、心拍変動、LF/HF、SDNN、確率微分方程式、

1. 研究開始当初の背景

内科的治療では救命困難な重症心不全患者にとって、心臓移植とその待期のための補助人工心臓装着が唯一の救命手段である。本邦において心移植ドナーの不足から待機期間は長期化し、補助人工心臓(Ventricular Assist Device)は、心臓移植までの橋渡しとしてばかりでなく、心機能の回復を目指し人工心臓よりの離脱を目指す治療(Bridge to recover)が近年脚光を浴びるなど重要な治療機器となっている。しかし、現在臨床にお

いて使用可能な補助人工心臓においても、その機能は巧みな調節機能を有する生体心臓にくらべて非生理的で不完全である。これらを克服し、より生体機能に適合した人工心臓が開発されれば、補助人工心臓は重症心不全の治療として移植に変わり中心的役割を果たす可能性がある。

自然界に存在する“ゆらぎ”は近年自然科学の分野で注目されているが、人間の生理現象、心臓、血管系にもゆらぎが存在する。生体ゆらぎは、脳の活動から筋肉の収縮にいた

るまで分子レベルで重要な制御機構であることも解明されつつあり、生物分子機械はゆらぎを利用した高効率な制御機構としても注目されている。補助人工心臓による血行動態が生体の生理的環境に及ぼす影響や、“ゆらぎ”を持たない人工心臓が生体の持つ“ゆらぎ”にどのような影響を及ぼすかを解明することは、補助人工心臓装着患者の自己心のゆらぎを自己心機能推定に活用することで、補助人工心臓の停止や心臓カテーテル検査などの侵襲的手段を用いずに自己心の回復程度を判断できる可能性がある。さらに、ゆらぎのメカニズムを利用した人工心臓のより生理的で効率的制御法の開発に役立つ可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 人工心臓装着時の生体ゆらぎの指標（交感神経活動、心拍数、心電図、血圧など）につきデジタルデータレコーダーを用いて記録したデータを解析し、補助人工心臓装着下の生体ゆらぎと、心不全、健常者例につきそれぞれ解析することで左室が Unloading された非生理的血行動態のゆらぎを明らかにする。

(2) 臨床例において非侵襲的データ採取を行い、生体のゆらぎに左室補助人工心臓が及ぼす影響につき検討する。また心臓移植平均待機期間が2年にもおよび本邦においては Bridge to recovery のために積極的に内科的治療を併用しており、生体のゆらぎ、特に心拍のゆらぎが Recovery とどのような関係があるかについて検討する。

(3) 可能であれば「生体ゆらぎ」メカニズムを活かした人工臓器の設計に向けての要素技術に関する研究を開始する。

3. 研究の方法

(1) 心拍などの生体リズムに及ぼす影響や自己心の回復過程におけるゆらぎの変化を明らかにするためにも、臨床における心電図、心拍、血圧等の時系列データを長期的に記録・解析を行うことは重要である。そこで、臨床データ収録のために、ASP 型 VPN (Virtual Private Network) による ICU や病棟でモニタされる患者のバイタルサインの遠隔モニタリング・データ記録システムを構築した。直接 PC を持ち込んでの計測が困難な集中治療室は、病院内 LAN 接続により室外の PC から病室と一元化してモニタリング・データ記録を可能とした。この PC は、病院内 LAN と VPN 用に外部接続可能な回線と2重に接続した。これを用いて心機能回復による補助人工心臓からの離脱前後・遠隔期に着目し、長期的にデータを記録した。R-R 間隔を24時間毎に取得し、時間領域指標として SDNN (心拍の標準偏差), TI (triangular index,

NN 間隔総数をヒストグラム頂点の高さで除した値)を得た。また、FFT による周波数スペクトルから周波数領域指標として LF (0.05-0.2 Hz), HF (0.2-0.4 Hz), LF/HF を求め、臨床的指標 (BNP, ブロッカー導入量) とあわせて解析した。

(2) 心拍ゆらぎの解析が補助人工心臓 (VAD) 装着患者の心機能推定に有用であるか、臨床データから基礎的な検討を行った。具体的には、健常者 Age: 20-50 y. o., M:F 9:3 (N=13), 心不全患者 (VAD 非装着) Age: 18-31 y. o. (N=3), VAD 装着患者 (装着前・後) Age: 12-59 y. o., M:F 3:2 (N=7) を対象とし、健常者データはメモリ心拍計を用いて RR 間隔を計測した。患者は、構築した遠隔システムを用いて ECG データを長期的に記録した。同様に、時間領域指標として SDNN, TI, 周波数領域指標として VLF (<0.05 Hz), LF, HF 各パワー, LF/HF を求め、臨床的指標とあわせてマクロな観点から長期的に解析した。

(3) 生体の分子レベルでの制御機構に関連性が指摘される熱ゆらぎ、すなわちブラウン運動は、一般に時間発展的支配力において確率微分方程式の一種であるランジュバン方程式における揺動散逸定理によって説明可能なことが知られている。心拍をはじめとする生体ゆらぎはブラウン運動的確率過程に類似した特徴を示すことから、ランジュバン方程式 (離散化: $X(t+\Delta t) = X(t) + g(X(t); \Delta t) + h(X(t); \Delta t)$) (t, t: 任意の計測時刻, Δt : おくれ, $g(X(t); \Delta t)$: 心拍変動の平均, $h(X(t); \Delta t)$: 心拍変動の偏差, Δt : ばらつきの係数) を利用した心拍 RR 間隔解析をあらたに行った。また、生体ゆらぎの制御機構を人工心臓制御に取り入れる試みの第一段階としてランジュバン方程式の構造を応用したポンプ拍出流量制御の基礎検討を開始した。具体的には、制御式として $dx/dt = A \cdot f(x) + \sigma \cdot x$ (x: ポンプ回転数, f(x): ポテンシャル関数, A: 目標値との差でポテンシャルを変化させる Activity 係数, σ : ノイズ) を用い、閉鎖型の模擬循環回路に軸流ポンプを直列に接続して駆動実験を行った。

4. 研究成果

(1) ASP 型 VPN による遠隔接続モニタリングシステムにより、病棟と同様に集中治療室におけるバイタルサインの時系列データを簡易に記録可能となった。くわえて、一般的な PC の遠隔操作インターフェイスを使用することでインターネット接続が可能な PC があれば特別な装置などを用いることなく、どこからでも患者のバイタルサインをモニタ、記録することが可能となった。これは、補助人工心臓装着患者のバイタルサインの長期的な記録に有用であった。また、同様の簡易な方法で、在宅の補助人工心臓装着患者にお

いても常時接続可能なインターネット回線を用いて、バイタルサインのモニタが可能であり、在宅ケアにも有用であると考えられた。

本システムを用いて補助人工心臓離脱前後・遠隔期について心拍ゆらぎを解析した。一例として補助人工心臓装着下に自己筋芽細胞シート移植による再生治療後に人工心臓から離脱した患者の解析例を示した(図1)。その結果、自己心の回復によるBNPの減少に伴ってSDNN, LF/HFの増加が確認された。同様に解析した再生的治療を伴わない1例の離脱症例について離脱後にLF/HFおよびSDNNの増加が認められた(LF/HF: 0.60 0.71, SDNN: 90 109)。これらから心機能の回復過程を心拍ゆらぎからとらえられる可能性が示唆された。今後さらに多くの症例について長期的な解析が必要であると考えられた。

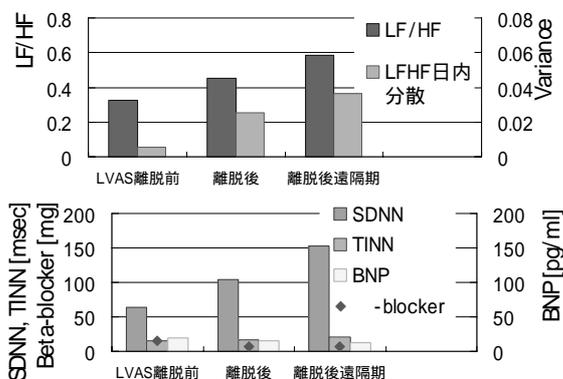


図1 再生的治療によるLVAS離脱症例の解析

(2) 心拍ゆらぎの解析が補助人工心臓(VAD)装着患者の心機能推定に有用であるか、健常者(n=13)、心不全患者(n=3)、NYHA4度の重症心不全患者(VAD装着前後, n=7)の例から基礎的な検討を行った結果、健常者群と比較して心不全患者ではVLF ($t(13)=3.03$, $p<.05$), 平均NN ($t(8)=5.36$, $p<.05$), SDNN ($t(3)=3.31$, $p<.05$)が有意に低値であった。重症例ではVLF ($t(15)=7.74$, $p<.05$), LF ($t(14)=3.31$, $p<.05$), LF/HF ($t(18)=6.81$, $p<.05$), 平均NN ($t(13)=4.56$, $p<.05$), SDNN ($t(14)=5.01$, $p<.05$), TI ($t(16)=4.45$, $p<.05$)が著明に低値であり、LVAS装着後にVLF ($t(6)=3.40$, $p<.05$), LF ($t(6)=3.09$, $p<.05$), LF/HF ($t(6)=6.18$, $p<.05$), SDNN ($t(6)=3.51$, $p<.05$), TI ($t(6)=2.65$, $p<.05$)は有意な上昇が認められた(表1)。また、LVAS装着前後・遠隔期の長期的変動において各患者ごとに正規化したBNP値とSDNNに負の相関が認められた($R^2=0.58$, $p<0.005$)。同様に、BNP値とLF/HFの間においても相関が認められた($R^2=0.59$, $p<0.05$) (図2)。これらから、以下の知見を得た。健常者と比較して心不全の程度が高度であるほどLF/HF, VLF, SDNN

が低下した。重症心不全患者では、LVAS装着後にLF/HF, VLF, LF, SDNNの増加が認められた。臨床例においてUnloadingされた非生理的状態でも心拍ゆらぎと自己心の状態に相関が認められた。今後、更なる計測、解析を行うことで、心拍ゆらぎを利用した非侵襲的なLVAS装着患者の心機能推定方法の確立の一助となる可能性が示された。

表1 ループ毎の各指標の平均値

	VLF [msec ³]	LF [msec ³]	HF [msec ³]	LF/HF	SDNN [msec]	TI
健常者(n=13)	943.0±228.8	841.4±342.5	1147.4±359.6	0.78±0.15	124.7±28.7	25.3±7.7
心不全患者(n=3)	710.8±56.0	758.6±199.1	1082.5±339.8	0.64±0.14	74.7±24.2	18.9±6.1
LVAS装着前(n=7)	215.0±183.8	343.8±308.3	899.1±593.0	0.34±0.07	63.7±24.5	14.9±2.5
LVAS装着後(n=7)	720.3±305.3	1173.3±639.2	1906.4±1016.5	0.56±0.08	158.5±57.0	32.2±15.6

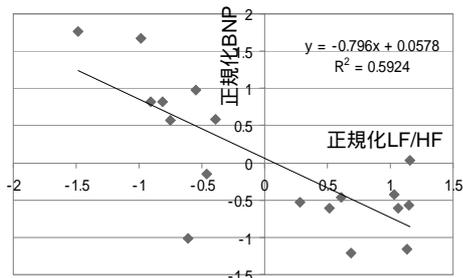


図2 正規化したLF/HF-BNPの相関

(3) 補助人工心臓装着患者(n=2)と健常者(n=4)を対象にランジュバン方程式を利用した心拍変動解析を行い、心拍の変動 $g(X)$ および偏差(心拍のばらつき)の特性 $h(X)$ の特性曲線を得た。図3に解析結果の一例として補助人工心臓離脱後に再増悪、再装着となった症例における解析例を示した。変動特性 $g(X)$ については患者、健常者例ともに変動量が0となる点への収束がみられ、安定点を2点有する場合と1点有する場合の2種類が確認された。これらは、心拍変動が常にゆらぎながらも適当な範囲に収束するように変動する性質を反映したものと考えられた。偏差の特性 $h(X)$ については患者の方が健常者よりも分布特性 $h(x)$ が大きかった(装着患者S.D. < 300 ms, 健常者S.D. < 150 ms)。また、BNP値の増減にともなった $h(X)$ の増減が認められた。以上から本手法は低侵襲な補助人工心臓装着患者の心機能推定方法のひとつとなる可能性が示唆された。

心拍がゆらぎながらも適当な範囲に収束するように変動する調節機構の特性は確率微分方程式の一種であるランジュバン方程式によりその挙動をあらわすことが可能であると考えられた。そこで、ゆらぎを利用した人工心臓制御方法の開発にむけた、ランジュバン方程式を用いた制御に関する検討を開始した。第一段階として、制御パラメータが少なく手法の検討を簡易に行うことが可能であるという理由から試作型定常流ポン

プを用いて、確率微分方程式の構造を応用したポンプ拍出流量制御を行った。その結果、ポンプ後負荷側に設けたバルブにより抵抗を変化させた際にゆらぎながら適当な範囲で探索的に目標流量に追従する動作が確認された。同様な制御は従来の制御手法で再現可能であるが、本手法では、例えば流量が低下した際に、単に回転数を上げてだけでなく探索的に一時的に回転数をさげて現状で最も拍出量を得られる自己調節的動作を簡易に得られる可能性がある。今後、拍動流ポンプにおける同様な制御手法の検討と、動物実験などによる動作検証、生体への影響の検討が課題となる。

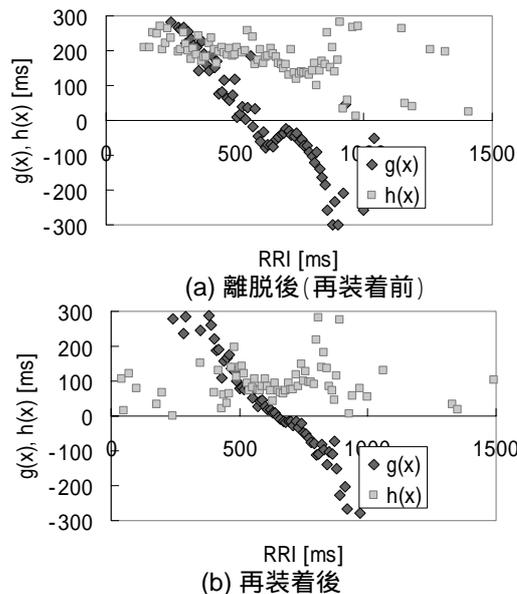


図3 心拍間隔 $g(X)$, 偏差 $h(X)$ 特性

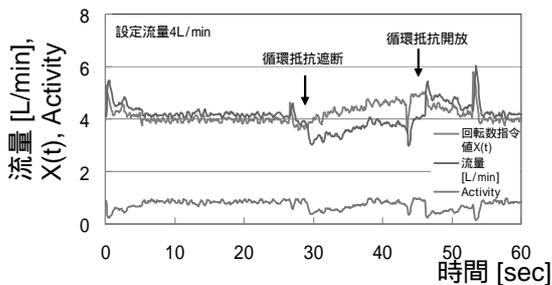


図4 模擬循環回路による流量制御

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 4 件)

Miyagawa S, Matsumiya G, Matsuyama A, Sawa Y et al., Combined autologous cellular cardiomyoplasty using skeletal myoblasts and bone marrow cells for human ischemic cardiomyopathy with

left ventricular assist system implantation: Report of a case., *Surgery Today*, 39(2), 133-136, (2009), 査読有

Hoashi T, Matsumiya G, Sakata Y, Kogaki S, Sawa Y, A novel system of assessing myocardial recovery during left ventricular support: report of a case., *Surgery Today*, 38(2), 154-156, (2008), 査読有

福井伸哉, 松宮護郎, 宮川繁, 澤芳樹, 重症虚血性心筋症に対する骨格筋芽細胞および骨髄単核球細胞を用いた細胞治療, *脈管学*, 47(2), 247-251, (2007), 査読有

松宮護郎, 澤芳樹, 自己心機能回復を目指した治療戦略, *The Circulation Frontier*, 11(1), 26-31, (2007), 査読無

[学会発表](計 12 件)

赤川英毅, 市川肇, 松宮護郎, 澤芳樹 他, 数理的手法を用いた補助人工心臓装着患者の心拍変動解析, 第37回人工心臓と補助循環懇話会, 2009年2月28日, 新潟県湯沢

大沼健太郎, 市川肇, 松宮護郎, 澤芳樹 他, 補助人工心臓装着患者の自己心拍ゆらぎに関する基礎的検討, 第37回人工心臓と補助循環懇話会, 2009年2月28日, 新潟県湯沢

市川肇, 松宮護郎, 澤芳樹 他, 人工心臓と再生医学を応用したHybrid心不全治療再生医療と人工臓器のFusion, 第46回日本人工臓器学会, 2008年11月29日, 東京都港区

赤川英毅, 市川肇, 松宮護郎, 澤芳樹 他, 数理的解析からみた補助人工心臓装着患者の心拍変動, 46回日本人工臓器学会, 2008年11月29日, 東京都港区

松宮護郎, 澤芳樹 他, Bridge to Recovery を目指した新たな治療戦略, 第46回日本人工臓器学会, 2008年11月28日, 東京都港区

大沼健太郎, 市川肇, 松宮護郎, 倉谷徹, 藤田知之, 澤芳樹 他, 補助人工心臓装着患者の自己心拍ゆらぎ, 第46回日本人工臓器学会, 2008年11月28日, 東京都港区

Ichikawa H, Matsumiya G, Kuratani T, Ueno T, Fujita T, Sawa Y, et al., Analysis of Heart Rate Variability as a Tool to Estimate the Recovery of the LVAS Assisted Native Heart, 第61回日本胸部外科学会定期学術集会, 2008年10月15日, 福岡市

Ichikawa H, Matsumiya G, Sawa Y et al., Initial clinical experiences with the Jarvik 2000 axial-flow pump in Japan,

16th Congress International Society for Rotary Blood Pumps、October 4, 2008、Houston, USA

Ohnuma K, Ichikawa H, Sawa Y, Matsumiya G *et al.*、Analysis of Heart Rate Variability in Patient with pulsatile and non-pulsatile LVAS、16th Congress International Society for Rotary Blood Pumps、October 4, 2008、Houston, USA

大沼健太郎、市川肇、藤田知之、上野高義、松宮護郎、澤芳樹 他、補助人工心臓装着下の自己心拍ゆらぎ、第36回人工心臓と補助循環懇話会、2008年3月7日、新潟県湯沢

久保田香、松宮護郎、藤田知之、澤芳樹 他、心臓移植待機中の埋込み型左室補助人工心臓装着患者における在宅管理、第43回日本移植学会総会、2007年11月24日、宮城県仙台市

吉龍正雄、松宮護郎、市川肇、上野高義、松江一、澤芳樹、他、心不全治療の最前線 左室補助人工心臓と再生医療の併用、第107回日本外科学会定期学術集会、2007年4月11日、大阪市

松江 一 (MATSUE HAJIME)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：80437318

坂口太一 (SAKAGUCHI TAICHI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：10467574

(3) 連携研究者

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤 芳樹 (SAWA YOSHIKI)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：00243220

(2) 研究分担者

市川 肇 (ICHIKAWA HAJIME)
大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤)
研究者番号：60303939

松宮 護郎 (MATSUMIYA GORO)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：20314312

上野 高義 (UENO TAKAYOSHI)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号：60437316

倉谷 徹 (KURATANI TORU)
大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授
研究者番号：90448035

藤田 知之 (FUJITA TOMOYUKI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：10457012