

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390415

研究課題名(和文) 循環管理を支援する自動薬物医療システムを臨床実用化し、自律神経医療と統合する研究

研究課題名(英文) A Development of automated medical drug delivery system to support management of circulation, coupled with a neural treatment

研究代表者

神谷 厚範 (KAMIYA, ATSUNORI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・研究員

研究者番号：30324370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円、(間接経費) 4,350,000円

研究成果の概要(和文)：集中治療医学における循環管理は、患者生命に直に決する専門医療であるが、最近の医師不足による診療不可や、過重労働を背景とした医療過誤が社会問題となっている。本研究は、生理学、生体医工学、テクノロジーを融合して自動医療システムを創出することによって、この問題の解決を目指す取り組みである。コンピューターが循環動態を自動診断し、さらに多薬剤を同時に投与して循環動態を改善するような自動医療システムの開発を、特に、その左心房圧の推定法、安全・アラーム装置、神経医療との統合等に力点を置いて進めた。

研究成果の概要(英文)：Management of circulation in intensive care medicine is a highly specialized medical treatment, that directly determines vital prognosis of patients. Recently, however, a lack of physician decreases a medical care, while a great physical stress of physician leads human errors, as widely recognized as a social problem. The present study is a challenge to resolve the problem by creating automated medical system based on physiology, biomedical engineering and technology. It developed the automated medical system, in which a computer makes a diagnosis about cardiovascular dynamics, delivers multiple drugs simultaneously and improved cardiovascular dynamics, with emphasizing on a prediction of left atrial pressure, a fail-safe device, an alarm and a neural treatment.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：集中治療医学

1. 研究開始当初の背景

集中治療医学における循環管理は、患者の生命予後を直接に決する重責を担い、専門技術や豊富な経験を要する高度医療であり、医師の身体的心理的ストレスは大きい。特に地方の医療過疎地では、医師専門医の不足や過労を背景とした医療過誤が社会問題となっている。

研究チームはこの状況を打開するため、集中治療医学を支援する自動治療システムの開発を目指している。初段階として、循環管理を自動化したプロトタイプ装置を開発中である。まず専門医の診断治療をコンピュータ上に再現するため、循環系の内部3特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・血管抵抗)が循環動態(血圧・心拍出量・心房圧)を決定する循環系モデルを理論構築した(循環平衡理論)。これを基に、患者の循環動態を計測してPCに送り、循環系モデルを用いて観測不可能な内部3特性を定量化(=自動診断)、独自制御アルゴリズムで循環特性を正常化するための治療命令信号を計算し、ポンプ外部制御で4薬剤(強心剤・血管拡張薬・輸液・利尿剤)を投与する自動治療システムを開発中である。これは生体計測・診断・治療の閉ループ下に診断治療を毎分更新するため、病態変化に適応して循環動態の全体を目標値に制御することを目指すものである。しかし、開胸下での使用に限定されるなどの、多々の問題点があり、特に閉胸下の臨床実用には至っていない。

一方、研究チームは心筋梗塞後心不全には自律神経異常(交感緊張・迷走抑制)が病勢進行の鍵を握ることに着目し、自律神経を電気等で介入刺激する神経医療(頸部迷走神経刺激・頸動脈洞刺激等)が自律神経異常を改善し急性期・慢性期の生存率を実際に改善した(右図,文献4)。これは従来薬物医療を凌駕する効果であり、欧州では臨床試験に展開中である。しかし神経医療は自動化されておらず、また旧自動薬物医療システムでは考慮されていない。

2. 研究の目的

そこで本研究の目的は、プロトタイプ自動薬物医療の問題点を解決して、閉胸下の臨床現場で使用可能でかつ安全性の高い臨床実用自動治療システムを目指すこと、並びに、未来医療の試みとして、自律神経医療を自動化すると共に薬物医療と統合し、両系を一度に制御する神経・薬物自動治療システムを試作開発することである。

3. 研究の方法

(1) 左心房圧の連続推定法の開発

自動治療では治療を連続更新するため、左心房圧の連続値が必要である。プロトタイプ医療では開胸下に左心房圧を実測したが、閉胸下臨床現場では実測困難である。そこで本研究では、現存の間歇的な肺動脈楔入圧測定(スワンガンツカテーテル)を改良して、肺動脈圧連続値から左心房圧を連続推定する方法の開発を目指す。さらに、システムの身体低侵襲化を図るため、スワンガンツカテーテルを用いない推定等も検討する。

(2) 多重安全装置・アラーム装置・患者個人適応制御の開発

各種システムエラー(計測・PC・薬剤ポンプ・圧や薬剤ライン等)や、薬物治療困難な重症例等に対して、多重の安全装置やアラーム装置の搭載を目指す。また薬物循環応答の患者個体差や時間的変化に適応するため、その時刻の患者特性をシステム同定する適応制御治療にも取り組む。

(3) 自律神経・循環系のシステム同定・モデル化と、神経・薬物統合自動治療システムの試作

神経医療(頸部迷走神経刺激・頸動脈洞刺激等による圧反射を介した交感抑制・迷走緊張)等による自律神経変化に対する循環系応答(内部3特性、動態)及び、薬物治療等による循環系変化に対する自律神経応答を、動物実験で定量的構造的にシステム同定し、自律神経系・循環系の相互作用を統合的に理解しモデル化することを目指す。これを基に、自律神経自動医療を検討し、さらに自動薬物医療と統合し、自律神経と循環を一度に制御するような自動治療システムを検討する。

4. 研究成果

(1) 左心房圧の連続推定法の開発

循環動態の自動薬物治療には左心房圧の連続値が必要である。左心房圧は開胸下では計測可能であるが、臨床現場は殆ど閉胸下であり左心房圧を実測できないため、これを連続推定する方法の開発に取り組んだ。まず、麻酔下動物(イヌ・ラット等)において、開胸下に左心房圧と肺動脈圧を実測した。その結果、個体内において肺動脈圧連続値が左心房圧連続値と線形1次相関した。この線形1次相関式は、時間経過(1-4時間)によっても安定であった。次に、心筋梗塞モデルによって線形1次相関式が変化するかどうかを検討した。その結果、左室ポンプ機能と右室ポンプ機能のバランスが変化した場合には、それを反映した線形1次相関式に変化することが判明した。左右の心室ポンプ機能の balan

スの変化が収束すると、線形1次相関式の変化も収束した。これらの結果より、実際の臨床現場における自動治療では、間歇的な肺動脈楔入圧測定（スワンガンツカテーテル）によって、肺動脈圧 - 左心房圧の線形1次相関式を患者において求め、これを推定式とすることによって、肺動脈圧連続値から左心房圧をおよそ連続推定できることが分かった。

また、自動治療の最中に、もしも新たな心筋梗塞が加わる形で発症するような場面においても、肺動脈圧連続値と左心房圧連続値の線形1次相関式（=推定式）を、30分程度の間隔で更新し続けられれば、左心房圧をおよそ連続推定できることが分かった。実験とシミュレーションの結果、推定精度はおよそ2 mmHg程度であった。左心房圧は病態診断やに不可欠であるが、現行の臨床医療に左心房圧連続モニタはないため、この推定装置は単独でも臨床医療に資すると期待される。

次に、この左心房圧推定装置を、自動医療に組み込み、閉胸下の自動薬物医療を設計し試作した。新しい自動治療システムでは、循環血液量の診断に左心房圧推定値を用いた。また心ポンプ機能の診断では、右心房圧実測値から右心機能を診断し（右心房圧 - 心拍出量関係から定量化）、左右心ポンプ機能の線形1次相関性を利用して、右心を直接制御対象として結果として左心臓ポンプ機能を正常化するシステムを試みた。

動物治療実験（心不全など）の結果、左心房圧推定値を用いた新しい自動治療システムは、左心房圧実測値を用いた旧システムと、およそ同程度の治療性能を発揮できることが分かった。循環特性（心臓ポンプ機能、循環血液量、血管抵抗）や、循環動態（血圧、心拍出量、左心房圧）を平均して15分程度で目標値に整定した。ただし、重篤な右心不全では、左心房圧推定および自動治療の精度が低下するような危険も示唆された。また、さらに多様な循環不全病態における状況などの点において、さらなる検討が必要であると思われた。

（2）多重安全装置・アラーム装置・患者個人適応制御の開発

自動薬物医療システムの実用化を目指し、システムの安全性を高めるため、様々なシステムエラー（計測・PC・薬剤ポンプ・圧や薬剤ライン等）を、エラーモデル動物実験（イヌ等）で検討した。また、循環治療シミュレーター（Matlab等）を用いて、これらエラーが自動治療や循環動態に及ぼす影響について検討し、これらの影響を出来る限りに小さくするような多重安全装置アルゴリズムや、また、エラー発生時にも、できる限りの最善治療を継続するようなアルゴリズム、医師に知らせるアラームアルゴリズムについて検

討した。

この結果、通常の臨床現場で起こるようなエラー、例えば、圧や薬剤投与ラインの閉塞除去等のエラーについては、生体には有り得ない圧測定値や反応遅れ時間を検出可能であり、この自動検知によって、エラー発生を判断できることが判明した。また、一旦エラーだと判断できれば、エラー対処アルゴリズムによって、医師に知らせると共に、強心剤の適量維持（減少させない）や血管拡張薬の抑制によって、血圧や心拍出量を一定時間は保つことができることが分かった。

次に、心拍出量推定のエラーについて、検討した。スワンガンツカテーテル熱希釈法は、大動脈基部で実測した心拍出量と比較して、2 - 4分程度の時間遅れがあることが分かった。このため、実際の心拍出量が低下していくような病態（心原性ショック等）において、スワンガンツカテーテル熱希釈法による心拍出量推定値を用いると、自動治療が病態進行に追いつかずに治療が不十分となり、心拍出量や血圧の低下を是正できないような実験例があった。しかし、このような重篤な心原性ショックを除けば、治療速度はやや遅れるものの、やがて真の病態に対応した治療に収束し、結果として、循環特性（心臓ポンプ機能、循環血液量、血管抵抗）や、循環動態（血圧、心拍出量、左心房圧）を整定できることが分かった。

また制御論理について、検討した。循環システムは、循環特性（心臓ポンプ機能・循環血液量・血管抵抗）が循環動態（血圧・心拍出量・心房圧）を決定する機能構造であり、この自動治療では、直接には循環特性に作用する循環治療薬を選択した。まず、循環特性を直接の制御対象とし、動物（正常・心不全イヌ）の薬物 - 循環特性応答の平均的特性を用いて治療システムを構築した所、たとえ正常や心不全で循環特性や循環動態が異なっていたとしても、これらの病態差や個体差を制御によって吸収することが出来ること、その結果、首尾よく自動治療できることが判明した。また、制御工学適応制御を応用する形で、個体（患者個人）のシステム特性を定期的に同定することによって、患者個人に特化した治療を行うことができる可能性が分かった。しかし、このシステム同定には、テスト信号を間歇的な負荷が必要であり、そのテスト信号が小さすぎるとシステム同定の精度が落ちること、また一方、テスト信号が大きすぎると実際に治療に差し支えることが分かった。ヒト臨床では高い安全性が必要であり、患者個体差や病態の時間的变化に即応した治療が求められる。患者個人に特化した治療を行う自動治療システムを開発へ向けて、課題が残された。

(3) 自律神経 - 循環系のシステム同定・モデル化と、神経 - 薬物統合自動医療システムの試作

循環器疾患(心筋梗塞,心不全)では自律神経異常が病勢進行に深く関与することが知られている。そこで、心筋梗塞モデル動物(ラット等)において、頸部迷走神経の電気刺激を行ったところ、急性期死亡を約4分の1に低減した。治療中には、心拍数の低下と血圧増加が起こり、上室性不整脈および心室性不整脈が少なくなった。従って、この死亡抑制の機序は、抗不整脈作用が主であったが、ポンプ失調を防止するような作用も認められたと考えられた。

また、頸動脈洞や大動脈弓には血圧を感知する求心性神経(圧反射求心路)が分布し、これを刺激すると遠心性の迷走神経が増加すると考えられている。そこで、心筋梗塞モデル動物(ラット等)において、圧反射求心性神経を電気刺激したところ、この場合も、心拍数の低下と血圧増加が起こり、上室性不整脈と心室性不整脈が少なくなった。急性期死亡は約4分の1に低減した。抗不整脈作用および、ポンプ失調を防止作用によるものと考えられた。

治療シミュレーションによって、電氣的神経治療と自動薬物治療の統合を検討した。まず治療対象(犬等)から計測した生体信号(血圧・心拍出量・右心房圧等)を計測し、また、肺動脈圧と間歇的左心房圧から求めた左心房圧を連続推定する。これらを、神経 - 循環系統合モデルに入力し、循環3特性(心臓ポンプ機能、体血管抵抗、循環血液量)および自律神経値を診断する。

これらの値とその目標値を受けて、共通制御部が独自の制御側アルゴリズム(比例積分制御・非線形制御等)で薬物治療(強心剤・血管拡張剤・輸液・利尿剤)および神経治療(迷走神経刺激, 圧反射求心性神経刺激等)の量や強度等を調節する。治療に対する生体応答を再度計測し、診断治療を時々刻々、更新する。この生体信号 - 生体モデル診断 - 治療の閉ループ生体制御によって、循環動態および自律神経を一度に自動治療するようなシステムを試作した。この結果、電氣的神経治療と自動薬物治療の利点を損なうことなく統合可能であることが判明した。

また、自律神経 - 循環系の相互作用を考慮した統合モデルを基に、循環動態から自律神経活動を推定する方法を検討した。その結果、血圧変化から脳を経由した交感神経活動の応答までのシステム伝達関数を同定することによって、別時間において、血圧から交感神経活動を高い精度(約90%)で予測できた。

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9件)

Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Turner Michael J, Shirai M, Sugimachi M. Sympathetic Afferent Stimulation Inhibits Central Vagal Activation Induced by Intravenous Medetomidine in Rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 May 25. doi: 10.1111/apha.12123. (査読有)

Yamamoto H, Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Miyazaki S, Sugimachi M. Effects of cilnidipine on sympathetic outflow and sympathetic arterial pressure and heart rate regulations in rats. *Life Sci*. 2013 Jul 10;92(24-26):1202-7. doi: 10.1016/j.lfs.2013.05.004. Epub 2013 May 18. (査読有)

Kawada T, Li M, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Turner MJ, Mizuno M, Sugimachi M. High-frequency dominant depression of peripheral vagal control of heart rate in rats with chronic heart failure. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 Mar;207(3):494-502. doi: 10.1111/apha.12055. Epub 2013 Jan 18. (査読有)

Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Shirai M, Sugimachi M. Central Vagal Activation by Alpha2-Adrenergic Stimulation is Impaired in Spontaneously Hypertensive Rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2012 Sep;206(1):72-9. (査読有)

Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Jan;112(1):237-51 (査読有)

Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M. Medetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, activates cardiac vagal nerve through modulating baroreflex control. *Circ J*. 2012;76(1):152-9. Epub 2011 Oct 29. (査読有)

Kawada T, Shimizu S, Li M, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Yamamoto H, Sugimachi M. Contrasting effects of moderate vagal stimulation on heart rate and carotid sinus baroreflex-mediated sympathetic arterial pressure regulation in rats. *Life Sci.* 2011 Sep 26;89(13-14):498-503. (査読有)

Shimizu S, Une D, Shishido T, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Norwood procedure with non-valved right ventricle to pulmonary artery shunt improves ventricular energetics despite the presence of diastolic regurgitation: a theoretical analysis. *J Physiol Sci.* 2011 Nov;61(6):457-65. (査読有)

Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci.* 2011 Jul 5;162(1-2):60-5. PMID: 21543266 (査読有)

〔学会発表〕(計 21 件)

川田 徹、李 梅花、鄭 燦、清水 秀二、ターナー マイケル、神谷 厚範、上村 和紀、杉町 勝 迷走神経刺激治療は心不全ラットの動脈圧受容器反射の中樞機能を改善する 第 34 回日本循環制御医学会総会

Shuji S, Kawada T, Kamiya A, Sugimachi M. Minimal Component Model of Congenital Heart Disease 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society

S.Shimizu,T.Kawada,Y.Sata,A.Kamiya,M.Sugimachi. Medetomidine can selectively activate cardiac vagal nerve without vagal activation in gastrointestinal tract. ESC CONGRESS 2013

Shimizu S, Kawada T, Kamiya A, Sugimachi M. Biventricular repair with atrial fenestration adds little advantage to the postoperative haemodynamics in borderline candidates compared to the one and a half ventricle repair. ESC CONGRESS 2013

清水 秀二,川田 徹,マイケル・ジェームス・ターナー,神谷 厚範,杉町 勝 マイクロダイアリシス法による腎内因性アセチルコリン分泌機構の解明 第 106 回近畿生理学

談話会

Kawada T, Li M, Zheng C, Shuji S, Kamiya A, Turner MJ, Sugimachi M. Effects of Chronic Vagal Stimulation on Open-loop Baroreflex Function in Heart Failure Rats American Heart Association

川田 徹、鄭 燦、ターナー マイケル、清水 秀二、神谷 厚範、杉町 勝 ラットにおける迷走神経による動的心拍数調節の伝達関数モデルの改良 第 51 回日本生体医工学会大会 2012 年 5 月 10 日~12 日 福岡国際会議場

川田 徹、李 梅花、鄭 燦、清水 秀二、神谷 厚範、杉町 勝 ラットにおける迷走神経による動的心拍数調節の新しいモデル化 第 33 回日本循環制御医学会総会 2012 年 6 月 2 日~3 日 自治医科大学 地域医療情報研修センター

Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Turner MJ, Mizuno M, Sugimachi M, Sunagawa K. Consideration on Parameter Determination of a New Model Describing Dynamic Vagal Heart Rate Control in Rats 34TH ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLPGY SOCIETY, 28 August-1 September 2012, Hilton San Diego Bayfront

清水 秀二、川田 徹、秋山 剛、神谷 厚範、杉町 勝 メドトミジンは心臓迷走神経活動を賦活化し、胃迷走神経活動を抑制する 第 105 回近畿生理学談話会 2012 年 9 月 29 日 関西医科大学

Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Sugimachi M. Lognormal Distribution of Sympathetic Nerve Activity in Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats. AHA Scientific Sessions 2012, 3-7 November 2012, Los Angeles Convention Center

神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 閉ループ生体システムの同定、予測と問題点：圧反射を対象に 第 50 回日本生体医工学会大会 2011 年 4 月 29 日~5 月 1 日 東京電機大学 神田キャンパス

川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、上村 和紀、日高 一郎、高木 洋、杉町 勝 アンジオテンシンの静脈内投与がラットの動脈圧受容器反射の動特性に及ぼす影響 第 50 回日本生体医工学会大会 2011 年 4 月 29 日~5 月 1 日 東京電機大学 神田キャンパス

川田 徹、清水 秀二、佐田 悠輔、李 梅花、神谷 厚範、穴戸 稔聡、杉町 勝 迷走神経切除が動脈圧受容器反射の動特性に及ぼす影響 第 32 回日本循環制御医学会総会 2011 年 6 月 10 日～11 日 富山国際会議場

清水 秀二、穴戸 稔聡、川田 徹、佐田 悠輔、神谷 厚範、杉町 勝 上大静脈・肺動脈吻合が、左心補助循環中の血行動態に与える影響 第 32 回日本循環制御医学会総会 2011 年 6 月 10 日～11 日 富山国際会議場

Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Yusuke Sata, Atsunori Kamiya, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Alpha-2 adrenergic agonists enhances baroreflex-induced cardiac vagal acetylcholine release 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会 2011 年 8 月 3 日～4 日 パシフィコ横浜

Kawada T, Sata Y, Shimizu S, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Consideration on Step Duration to Assess Open-Loop Static Characteristics of the Carotid Sinus Baroreflex in Rats 33RD Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 30 August-3 September 2011, Boston Marriott Copley Place

Shimizu S, Shishido T, Kawada T, Sata Y, Kamiya A, Sugimachi M. Cavopulmonary shunt after LVAD implantation improves haemodynamics in patients heaving relatively impaired right heart: an in-silico analysis. ESC Congress 2011, 27-31 August 2011, Paris Nord Villepinte

神谷 厚範. インテリジェント自動医療の開発：心不全循環管理と自律神経医療 日本機械学会第 24 回バイオエンジニアリング講演会 2012 年 1 月 7 日～8 日 大阪大学豊中キャンパス

川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、杉町 勝. 迷走神経切断が正常および心筋梗塞が心不全ラットの動脈圧反射動特性に及ぼす影響 第 89 回日本生理学会大会 2012 年 3 月 29 日～31 日 長野県松本文化会館・松本市総合体育館・信州大学松本キャンパス

清水 秀二、川田 徹、神谷 厚範、杉町 勝. 左心低形成症候群に対する両側肺動脈絞扼術後の血行動態シュミレーション 第 89 回日本生理学会大会 2012 年 3 月 29 日～31 日 長野県松本文化会館・松本市総合体育館・信州大学松本キャンパス

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神谷 厚範 (KAMIYA ATSUNORI)
独立行政法人国立循環器病研究センター
研究所 研究員
研究者番号：30324370

(2) 研究分担者

杉町 勝 (SUGIMACHI MASARU)
独立行政法人国立循環器病研究センター
研究所 部長
研究者番号：40250261

川田 徹 (KAWADA TORU)
独立行政法人国立循環器病研究センター
研究所 室長
研究者番号：30243752

(3) 連携研究者

なし