

平成21年5月13日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18300167

研究課題名（和文）

非侵襲的心機能推定システムの臨床評価

研究課題名（英文）

Clinical evaluation of a noninvasive estimation system for cardiac function

研究代表者

吉澤 誠 (YOSHIZAWA MAKOTO)

東北大学・サイバーサイエンスセンター・教授

研究者番号：60166931

研究成果の概要：

補助人工心臓装着患者の心機能推定は人工心臓離脱時期決定に重要である。本研究では、われわれが提案した1拍内だけの情報に基づいて心機能の指標である  $E_{max}$  を推定する方法であるパラメータ最適化法が、補助人工心臓装着時循環系における心機能推定に対しても有効かどうかを検討した。ヤギを用いた動物実験により検討した結果、パラメータ最適化法は、ポンプの回転数に依存せず、補助人工心臓装着時循環系における心機能の推定が可能であることが明らかとなった。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2007年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2008年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野:総合領域

科研費の分科・細目:人間医工学・医用システム

キーワード:  $E_{max}$ , 最大エラストランス, 非侵襲的推定, 最適制御, 心機能, 補助人工心臓

## 1. 研究開始当初の背景

Suga らが提案した心室の最大エラストランス  $E_{max}$  (あるいは収縮末期エラストランス) は、心機能評価のよい指標であるとされている。これまで著者らは、左心室容積の代わりに超音波診断装置のドプラ画像から非侵襲的に計測できる大動脈流量を用い、左心室圧の代わりに大動脈圧を用

いて、しかも1拍内だけの情報に基づいて  $E_{max}$  を推定する方法であるパラメータ最適化法を提案し、その妥当性を動物実験により確認してきた。

一方、補助人工心臓装着患者にとって、 $E_{max}$  を用いて心機能を定量的に推定することは、補助人工心臓からの離脱時期を決める上で臨床

上非常に重要である。しかし、 $E_{\max}$  は、本来摘出心においてその有効性が確認されているものであり、補助人工心臓装着時循環系に対しても心機能を表すことが可能かどうかの検討が十分なされていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、臨床適用が期待されている指標である  $E_{\max}$  が補助人工心臓装着時循環系における心機能の推定に実際に有効かどうかを検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 伝統的な $E_{\max}$ の求め方

$E_{\max}$  は、心室エラスタンス  $E(t)$

$$E(t) = \frac{P(t)}{V(t) - V_0} \quad (1)$$

の最大値として定義される。ここで、 $P(t)$  : 心室圧、 $V(t)$  : 心室容積、 $V_0$  : 心室死腔容積である。伝統的な方法では、心負荷を変化させたときに生じる複数の収縮末期点 ESP を結んでできる直線収縮末期圧容積関係 (ESPVR) の傾きとして  $E_{\max}$  を得ていた。しかし、心室圧と心室容積は非侵襲的な計測が困難であり、心負荷の変動も避けるべきである。

### (2) 従来の単一拍情報に基づく推定法

これを改善するために、心負荷の変動なしに 1 拍だけの情報で推定する方法がいくつか提案されている。Senzaki らおよび Chen らは、最大値で規格化したエラスタンスの平均値に基づいて  $E_{\max}$  を推定している。

Chen らの方法では

$$E_{\max} \approx \frac{\frac{P(t_d)}{E_N(t_d)} - P(t_{es})}{SV} \quad (2)$$

のように推定している。ここで、 $P(t_d)$  : 駆出開始期心室圧、 $P(t_{es})$  : 収縮末期心室圧、 $E_N(t_d)$  : 駆出開始期規格化エラスタンス、

$SV$  : 一回拍出量である。しかし、これらの方法では  $E_N(t_d)$  が不変である必要があるが、これが心機能の強さに応じて変化するという報告がある。

これに対して Shishido らは、エラスタンスの変化を 2 直線で近似できるという性質に基づいた方法を提案している。しかし、この方法では、心室容積の経時的計測が不要となったが、依然として拡張末期と収縮末期の 2 点における容積の計測が必要である。

### (3) パラメータ最適化法

われわれが提案したパラメータ最適化法 (parameter optimization method; POM) とは、次のような方法である。

- ① (1) 式の心室エラスタンス  $E(t)$  の定義式のように、 $E(t)$ 、心室圧  $P(t)$ 、心室容積  $V(t)$  の間には、

$$V_0 = V(t) - \frac{P(t)}{E(t)} \quad (3)$$

のような恒等式が成り立つ。ここで、 $V_0$  は収縮末期圧-容積関係回帰直線の容積軸切片である。

- ② 多くの場合、 $E(t)$  は、駆出期において直線で近似できる。そこで  $E(t)$  を  $E(t) \approx at + b$  のように近似する。 $a$  と  $b$  は未知の定数である。この式を(3)式に代入すると、 $V_0 = V(t) - \frac{P(t)}{at + b}$  が得られる。この式が駆出期の全ての離散的時刻  $t = t_n; n = 0, 1, 2, \dots$  において成り立つと仮定すると、(4)式が得られる。ここで、 $t_0$  は駆出開始時刻を表す。

$$V(t_i) - \frac{P(t_i)}{at_i + b} = V(t_j) - \frac{P(t_j)}{at_j + b}; \quad i, j = 0, 1, 2, \dots; i \neq j \quad (4)$$

- ③  $P(t)$  と  $V(t)$  が直接計測できる場合、(4)式の両辺の差ができるだけ小さくな

るようにパラメータ  $a$  と  $b$  の最適化を実行することができる。

- ④  $V(t)$  は計測できないが、心室からの拍出流量  $i(t)$  が得られる場合には、

(4)式で  $V(t) = V_{ed} - \int_{t_0}^t i(t) dt$  と置き換える。ここで  $V_{ed}$  は未知の拡張末期容積である。

#### 4. 研究成果

実験では3頭の雌成ヤギ (Animals 1:54kg, Animal 2:52kg, Animal 3:58kg)を用いた。補助人工心臓として Animal 1 と 2 には NEDO PI-710 ジャイロポンプ (Baylor College of Medicine, Houston, US)を, Animal 3 には EvaHeart (Sun Medical Technology Research Corporation, Nagano, Japan)を, どちらの場合も心尖部脱血・下行大動脈送血で装着した。

ポンプ拍出量と下行大動脈流量を超音波血流量計 (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY) で計測し, 左心室圧 (LVP)と左心室容積 (LVV)をコンダクタンス・カテーテル (Leycom, Netherlands)で計測した。心機能低下状態を propranolol 注入で模擬した。各データは 60 秒間 1kHz で計測し, ポンプの回転数を変えて各ヤギで 12 データセット記録した。そのうち 6 セットは対照データ(NCF)であり, 他の 6 セットは心機能低下状態(LCF)である。

パラメータ最適化法 POM による  $E_{max}$  の推定値を, ESPVR に基づく伝統的な方法による推定値を参照値として比較した。

図1は, 回転数を変えたときの NCF ( $\Delta$ ) と LCF ( $\circ$ ) の2つの状態における, 提案法である POM による  $E_{max}$  および  $V_0$  の推定値と, ESPVR に基づく従来法によるそれらの値 (点線) を示したものである。提案法と従来法による  $E_{max}$  の間にバイアス差が見られたが, NCF の  $E_{max}$  の推定値より LCF のそのほうが有意に小さかった。し

かし, ポンプの回転数によって  $E_{max}$  の推定値が変化することはほとんどなかった。また,  $V_0$  についてはどの状態・回転数でもほぼ一定の値となり, 提案法と従来法の間にバイアス差も見られなかった。

図2は, 各ヤギごとの  $E_{max}$  の推定値を示したものであり, NCF の  $E_{max}$  の推定値より LCF のそのほうが有意に小さかった。

一方, 同様な条件で, Senzakiらおよび Chenらの方法と提案法を比較したところ, Senzakiらの方法が最も安定的に  $E_{max}$  の推定が可能であることがわかった。

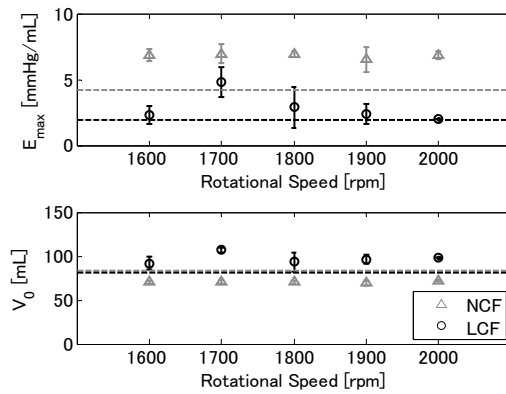


図1 回転数を変えたときの NCF ( $\Delta$ ) と LCF ( $\circ$ ) の2つの状態における, 提案法 POM による  $E_{max}$  および  $V_0$  の推定値と, ESPVR に基づく従来法によるそれらの値 (点線)

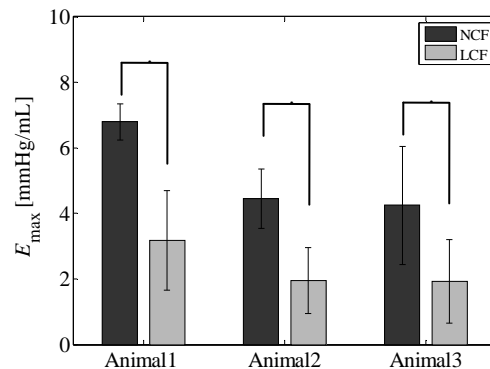


図2 各ヤギごとの  $E_{max}$  の推定値

以上の結果から、1 拍内の情報で  $E_{\max}$  を推定する方法は、ESPVR を使った従来の方法と同様に、補助人工心臓装着時循環系の心機能推定に有効であることが明らかとなった。

しかし、このような方法であっても  $E_{\max}$  の推定値を推定するためには、心室内圧力センサや心室容積または心拍出力量を使用する必要がある。これらの情報を臨床において入手することは依然として困難であり、今後はポンプへのい供給電力や回転数のみを使って  $E_{\max}$  を推定する方法を考案する必要があると思われる。

#### 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)

- ① E. Santos Filho, Y. Saijo, A. Tanaka, M. Yoshizawa: Detection and quantification of calcifications in intravascular ultrasound images by automatic thresholding. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 34(1): 160-165, (2008)[査読有]
- ② Norihiro Sugita, Makoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Ken-ichi Abe, Shigeru Chiba, Tomoyuki Yambe and Shin-ichi Nitta: Quantitative Evaluation of Effects of Visually-Induced Motion Sickness Based on Causal Coherence Functions between Blood Pressure and Heart Rate, *Displays*, 29, 167-175, (2008) [査読有]
- ③ 吉澤 誠, 杉田典大, 阿部 誠, 田中明, 山家智之, 仁田新一: 多変数制御装置としての循環中枢一心拍数調節と血管抵抗調節の役割分担—, *臨床脳波*, 36(7), 347-353, (2008) [査読無]
- ④ 吉澤 誠, 関 隆志, 杉田典大, 阿部

誠, 田中 明, 金野 敏, 川田 浩, 山家智之, 仁田新一: 統合医療の医工学的評価と今後の展開—鍼が循環系に及ぼす影響の制御工学的解釈—, *日本統合医療学会会誌*, 1(1), 28-32, (2008) [査読無]

- ⑤ Norihiro Sugita, Makoto Yoshizawa, Makoto Abe, Akira Tanaka, Takashi Watanabe, Shigeru Chiba, Tomoyuki Yambe, Shin-ichi Nitta: Evaluation of adaptation to visually induced motion sickness based on the maximum cross-correlation between pulse transmission time and heart rate, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 4(35), (online journal; <http://www.jneuroengrehab.com/content/4/1/35>), (2007) [査読有]
- ⑥ 吉澤 誠, 関 隆志, 杉田典大, 阿部 誠, 田中 明, 金野 敏, 川田 浩, 山家智之, 仁田新一: 工学的アプローチによる統合医療の評価—自律神経系指標  $\rho_{\max}$  の適用例—, *統合医療*, 4(1/2), 60-64, (2007) [査読無]
- ⑦ 金野 敏, 川田 浩, 仁田新一, 杉田典大, 吉澤 誠: 相補・代替医療の研究③ (医工学から), *治療* 89(3), 700-707, (2007) [査読無]
- ⑧ Daisuke Ogawa, Makoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Ken-ichi Abe, Paul Oregario, Tadashi Motomura, Hisashi Okubo, Takeshi Oda, Toshiya Okahisa, Steohen R. Igo, Yukihiko Nose: Indirect flow measurement of the NEDO PI gyro pump for Chronic BVAD experiments, *ASAIO J*, 52(3), 266-271, (2006) [査読有]

- ⑨ 吉澤 誠, 田中 明, 小川大祐, 笠原孝一郎, ポール・オレガリオ, 白石泰之, 関根一光, 山家智之, 仁田新一: 定常流型補助人工心臓の循環制御は不要か?, 循環制御, 28(1), 4-11, (2006) [査読無]

[学会発表] (計 9 件)

- ① T.K.Sugai, A.Tanaka, M.Yoshizawa, Y.Shiraishi, S. Nitta, T.Yambe and A.Baba: Estimation of Emax of Assisted Hearts using Single Beat Estimation Method, The 13th International Conference on Biomedical Engineering, pp.2177-2180, Singapore, Singapore (Dec 5, 2008)
- ② T.K. Sugai, A. Tanaka, M. Yoshizawa, Y. Shiraishi, T. Yambe, S. Nitta, A. Baba: Preliminary evaluation of some single-beat methods for assessment of the ventricular contractility during assistance with RBP. 16th Congress of ISRBP, Houston, USA (Oct 2-4, 2008)
- ③ T.K. Sugai, A. Tanaka, M. Yoshizawa, Y. Shiraishi, T. Yambe, S. Nitta, A. Baba: Preliminary study on the estimation of Emax using single-beat methods during assistance with rotary blood pumps. 30th Annual International Conference of the IEEE, p.973 - 976, Vancouver, Canada (Aug 20-24, 2008)
- ④ Tanaka A, Kasahara K, Yoshizawa M, Sugai TK, Shiraishi Y, Baba A, Yambe T, Nitta S: Evaluation of Pump Control Based on Dynamic Property on Native Heart, 54th Annual Conference ASAIO, San Fransisco, USA (Jun 19-20, 2008)
- ⑤ T.K. Sugai, A. Tanaka, M. Yoshizawa, D. Ogawa, Y. Shiraishi, T. Yambe, S. Nitta, A. Baba: Estimation of Cardiac Function with VAD based on Estimated Flow. 54th ASAIO Annual Conference, pp.47, San Francisco, USA (Jun 19-20, 2008)
- ⑥ T.K. Sugai, A. Tanaka, M. Yoshizawa, D. Ogawa, Y. Shiraishi, T. Yambe, S.Nitta: Detection of cardiac function during rotary blood pump assistance. 3rd International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics, Sendai Japan (Mar 5-6, 2008)
- ⑦ Makoto Yoshizawa, Daisuke Ogawa, Paul Olegario, Kouichiro Kasahara, Akira Tanaka, Ken-ichi Abe, Yasuyuki Shiraishi, Tomoyuki Yambe, Sin-ichi Nitta: Control Strategy of Continuous-Flow Artificial Hearts, 2<sup>nd</sup> International Symposium on Bio- and Nano-Electronics, 43-44, Sendai, Japan, (Dec 10, 2006)
- ⑧ Hiroyuki Kinoshita, Makoto Yoshizawa, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa: Development of an algorithm for detection of fatal arrhythmias for implantable cardioverter-defibrillator using a self-organizing map, Proc. of 28th Annual International conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 4370-4373, New York, USA, (Sep 1, 2006)

[図書] (計 2 件)

- ① 阿部健一, 吉澤 誠: システム制御工学, 朝倉書店, 1-164, (2007)

- ② 吉澤 誠:循環器系人工臓器, 山形  
仁 編著:医用機器II, コロナ社,  
145-152, (2006)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

吉澤 誠 (YOSHIZAWA MAKOTO)  
東北大学・サイバーサイエンスセンター・教授  
研究者番号:60166931

### (2)研究分担者

仁田 新一 (NITTA SHINICHI)  
東北大学・加齢医学研究所・教授  
研究者番号:90101138

山家 智之 (YAMBE TOMOYUKI)  
東北大学・加齢医学研究所・教授  
研究者番号:70241578

西條 芳文 (SAIJO YOSHIFUMI)  
東北大学・医工学研究科・教授  
研究者番号:00292277

田中 明 (TANAKA AKIRA)  
福島大学・共生システム理工学類・准教授  
研究者番号:10323057

白石 泰之 (SHIRAIISHI YASUYUKI)  
東北大学・加齢医学研究所・准教授  
研究者番号:00329137