

機関番号：84404

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390462

研究課題名（和文）循環管理を支援する自動治療システムを臨床実用化するための研究

研究課題名（英文）Development of automated medical system to support management of circulation

## 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・循環動態制御部・研究員

研究者番号：30324370

## 研究成果の概要（和文）：

集中治療医学における循環管理は、患者生命予後を決する重要な高度医療であるが、最近の医師不足を背景に、医師の身体的負担は大きく、また過労が人為的ミスや医療過誤を招き、社会問題となっている。本研究は、テクノロジーを利用した自動医療システムによって、この状況の打開を目指す取り組みとして、循環動態を自動診断し、多薬剤同時投与によって自動治療するシステムの開発を、特に、その開胸下限定仕様から閉胸下適用仕様への発展に力点をおいて行い、循環不全動物（イヌ等）の循環動態を実際に正常化した。

## 研究成果の概要（英文）：

Management of circulation in intensive care medicine is important and high quality specialized medical treatment, that directly determines vital prognosis of patients. However, physicians have great physical stress in background of their insufficiency in recent days, that lead human errors in medical treatment that are widely recognized as social problems. The present study, as a challenge to resolve the problems by technology-driven automated medical system, developed multiple drug-delivery system that makes a diagnosis about cardiovascular dynamics and deliver four drugs simultaneously in treatment, with particularly changing open-chest limited to closed-chest applicable system. It actually restored cardiovascular dynamics of animals (i.e., dogs) with circulatory failure.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

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決定する責任を担う高度医

療である。集中治療室（ICU）等での循環管理は、専門技術と豊富な経験を必要とし、一方、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不足が深刻

化し、過労を背景とした人為的ミスが医療過誤を招き、社会問題となっている。また専門医が不足し、循環管理医療が困難な場合もある。

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。研究チームは、まず、循環動態の自動診断治療システムの、プロトタイプ装置を試作開発した（国際特許出願 PCT/JP2004/17154）。まず、循環器専門医の診断治療の思考回路をコンピューター上に再現するために、循環動態（血圧・心拍出量・心房圧）から、その内部構造である循環特性（心臓ポンプ機能・有効循環血液量・血管抵抗）を定量評価（診断）する仕組みを、その理論（循環平衡理論）から構築・立証した。

次に、患者の循環動態をパソコンに送信し、循環平衡理論を用いて病態を自動診断し、循環特性を正常化するための治療命令信号を計算して（独自の制御アルゴリズム）薬物ポンプに送信し、ポンプ外部制御で4種類の薬物（強心剤・血管拡張薬・輸液・利尿剤）を自動投与するシステムであり、さらに、薬物に対する循環動態変化（治療効果）を再度パソコンに取り込み、診断治療を連続的に調節する、閉ループ制御の自動医療装置を開発した。コンピューター制御であるため、診断治療を毎秒毎分など高速に自動更新でき、病状変化に即応じた木目細かな治療を実現できる。この装置を用いて、実際に、閉胸下にて、重症心不全イヌの循環動態異常を自動治療した。

このプロトタイプ装置は世界初の画期的な技術であるが、まだ閉胸下使用に限定されており、安全性も十分ではない。このプロトタイプ装置を発展させ、臨床実用化するためには、これを閉胸下の臨床現場で使用可能とし、且つ安全性を高めることが必要不可欠である。

## 2. 研究の目的

そこで本研究の目的は、循環管理を支援する自動治療システムを臨床実用化するために、プロトタイプ装置を閉胸下の臨床現場で使用可能で、且つ安全性の高い装置に改良発展させることである。

## 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。旧プロトタイプ

装置では閉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を開発する。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にも取り組む。

### (2) 各種システムエラーに対する多重安全装置とアラーム装置の開発

自動診断・治療の安全化を図る。生体信号測定装置・パソコン・薬剤ポンプ・圧や薬剤投与ライン等のエラーや、薬物治療困難な重症例等に対して、治療アルゴリズムに2重3重の安全装置を搭載し、かつ異常時には最善治療を継続しながら医師に知らせるアラーム装置を付け加える。

### (3) 患者個人への適応制御を搭載した自動治療システムの開発

ヒト臨床では、患者個体差や、患者病態の時間的変化がある。そこで治療の安全性を高めるために、患者特性に応じた適切な制御の仕組みを用いた、制御治療システムを開発する。

## 4. 研究成果

### (1) 左心房圧の連続推定法の開発

閉胸下臨床現場における循環動態の自動薬物治療システムを開発するには、まず、閉胸下において左心房圧を連続推定する方法を開発する必要がある。そこでまず、様々な循環動態（左室・右室不全等）における肺動脈圧-左心房圧関係を、コンピューターシミュレーションで調べ、この圧関係がおおよそ線形一次式で近似できるがことを示した。次に、動物実験において、肺動脈圧連続値と左心房圧連続値の関係を実測し、これが実際に線形1次相関することを明らかにした。これを基に、間歇的な肺動脈楔入圧測定（スワンガンツカテーテル）より肺動脈圧-左心房圧関係を個体において求めて推定式（1次式）を決定し、肺動脈楔入圧の測定していない時間帯にはこの推定式を用いて肺動脈圧連続値から左心房圧を連続推定する論理の、左心房圧推定装置を開発した。時間経過や病態変化によって肺動脈圧-左心房圧関係が変化する可能性があるが、30分毎に肺動脈楔入圧を測定して肺動脈圧-左心房圧関係の推定式を更新した所、時間や病態変化に適応することができ、数時間に渡って推定精度を高く保持できた。一方、さらなるシステムの身体低侵

襲化を図るため、スワングアンツカテーテルを用いない右心房圧からの左心房圧連続推定にも取り組んだ所、左心と右心のポンプ機能の比が一定な状況では右心房圧-左心房圧の線形一次関係はおよそ一定であり、右心房圧連続値からも左心房圧を連続的に推定可能であったが、一方、左右の心ポンプ機能比が変化すると、圧関係式が変化し左心房圧推定の精度が大きく低下した。臨床現場では左右の心ポンプ機能比が変化するような病態変化があり得るため、右心房圧からではなく、肺動脈圧からの左心房圧連続推定の方が安全だと考えられた。

次に、試作した左心房圧推定装置を、旧プロトタイプ自動医療システムと融合することによって、新しい自動医療システムを開発することを検討した。主な改良点は、次の①②③の3点である。

①旧プロトタイプ自動医療システムでは、閉胸下に左心房圧を実測したが、閉胸下ではこれを実測困難である。そこで、試作した左心房圧推定装置によって、肺動脈楔入圧間断的測定および肺動脈圧の連続的測定（スワングアンツカテーテル）より、左心房圧を連続推定する、閉胸下でも使用可能な新システムを開発した。

②旧プロトタイプ自動医療システムでは、実測した左心房圧を用いて、これと右心房圧（中心静脈圧）および心拍出量から、有効循環血液量を診断した。それを制御治療対象（利尿剤および輸液）とした。これに対し、新システムでは、試作した左心房圧推定装置によって求めた左心房圧の連続推定値を用いて、これと右心房圧（中心静脈圧）および心拍出量から、静脈還流平面モデルを利用して、平行有効循環血液量を診断し、かつ制御治療（使用薬剤は変更なし）するようなアルゴリズムを開発した。

③旧プロトタイプ自動医療システムでは、実測した左心房圧を用いて、左心房圧-心拍出量関係と左心拍出量曲線対数モデルから、左心ポンプ機能を診断し、それを制御治療対象（強心薬ドブタミン）とした。これに対し、新システムでは、右心房圧（中心静脈圧）-心拍出量関係と右心拍出量曲線対数モデルから、右心ポンプ機能を診断し、これを制御治療対象（強心薬ドブタミン）とした。予備基礎実験および治療実験から、左右心の心臓ポンプ機能は、線形1次相関する性質があることが判明した。このため、右心ポンプ機能を治療制御することによって、結果的間接的に、左心ポンプ機能をも治療正常化するようなアルゴリズムを開発した。

これら①②③を統合した新システムを、血行動態の診断治療シミュレーターを用いて検討し、これを用いて実際に心不全動物の自動治療実験を行った。その結果、新システムも、旧プロトタイプ自動医療システムのように、循環動態を目標値に制御することが出来ることが判明した。

しかしながら、左心房圧推定装置の推定精度や推定式更新の時間間隔、さらに新しい循環動態自動医療システムの作動（整定の精度や速度）、またそれらの、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る。

（2）各種システムエラーに対する多重安全装置とアラーム装置の開発

自動診断治療システムを実用化するために、想定される様々なシステムエラーに対して、安全装置やアラーム装置を搭載し、安全化を図った。特に、心拍出量推定のエラー、圧や薬剤投与ラインの閉塞除去等のエラーを自動検知して対処するアルゴリズムを試作した。また各種エラーに対応するためのアルゴリズム（次善治療の継続機能、アラーム機能など）を検討した。

（3）患者個人への適応制御を搭載した自動治療システムの開発

循環システムは、循環特性（心臓ポンプ機能・有効循環血液量・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る。循環治療薬は、直接には循環特性に作用するため、循環特性反応は個体差が相対的に小さく、一方、循環動態反応はばらつきが大きく制御困難である。そこで、薬剤投与による直接の制御対象を循環特性とし、循環特性の正常化を通して循環動態を正常化するようにデザインする。まずプロトタイプとして、心不全モデル動物（イヌ）の薬物投与-循環特性応答の平均的特性を用いて治療アルゴリズムを構築し、正常から重症左心不全に至る個体差を制御によって吸収するような制御治療システムを開発した。さらに、患者個体差や病態の時間的变化に高度に対応した治療を目指して、制御工学の適応制御をシステムに組み込み、その時刻の患者特性をシステム同定し、患者個人に特化した治療を行うような自動治療システムを試作した。

集中治療医学における循環管理は、専門技術と豊富な経験を必要とし、患者の生命予後を直接決定する重責を担う高度医療である。一

方、医師の身体的負担や、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不足が深刻化し、過労を背景とした人為的ミスが医療過誤を招き、社会問題となっている。本研究は、テクノロジーによる自動医療システムによって、この状況を打開する一助としようという取り組みであり、初期的な開発成果を上げた。

#### 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 8 件)

Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partly accurate for peripheral arc: predictability analysis. *J Physiol* 2011 Apr 1;589(Pt 7):1769-90. PMID: 21486839 (査読有)

Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Parallel resetting of arterial baroreflex control of renal and cardiac sympathetic nerve activities during upright tilt in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Jun; 298(6):H1966-75. PMID: 20348221 (査読有)

Une D, Shimizu S, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. Both skeletonized and pedicled internal thoracic arteries supply adequate graft flow after coronary artery bypass grafting even during intense sympathoexcitation. *J Physiol Sci*. 2010 Nov;60(6):407-13. Epub 2010 Sep 14. PMID: 20839081 (査読有)

Shimizu S, Shishido T, Une D, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Right Ventricular Stiffness Constant as a Predictor of Postoperative Hemodynamics in Patients with Hypoplastic Right Ventricle: A Theoretical Analysis. *J Physiol Sci*. 2010 May;60(3): 205-12. PMID: 20131025 (査読有)

Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Mizuno M, Kamiya A, Yamazaki T, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of interstitial norepinephrine levels at the sinoatrial node. *Auton Neurosci*. 2010 Jan 15;152(1-2):115-8. Epub 2009 Sep 19.

PMID: 19767249 (査読有)

Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Iwase S, Sugimachi M, Tadaaki Mano T. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed-dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Jul; 297(1): H53-8. PMID: 19448145 (査読有)

Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Mano T. Decoding rule from vasoconstrictor skin sympathetic nerve activity to nonglabrous skin blood flow in humans at normothermic rest. *Neurosci Lett*. 2008 Jul 4;439(1):13-7. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18502048 (査読有)

Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural arc to minimize the pressure disturbance in total baroreflex control. *J Physiol Sci*. 2008 Jun;58(3):189-98. Epub 2008 May 13. PMID: 18471343 (査読有)

[学会発表] (計 4 件)

Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Estimated venous return surface and cardiac output curve precisely predicts new hemodynamics after volume change. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. August 31-September 4, 2010. Argentina

Sugimachi M, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. September 2-6, 2009. Minneapolis, Minnesota, USA

Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. September 2-6, 2009. Minneapolis, Minnesota, USA

Sugimachi M, Uemura K, Shishido T, Kamiya A, Shimizu S, Sunagawa K.

Theoretical and experimental demonstration of minimizing O2 consumption under preserved hemodynamics in heart failure. XVIIIth Cardiovascular System Dynamics Society. September 27-30,2008. St. Louis, Missouri, USA

〔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

循環動態制御部 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

循環動態制御部 部長

研究者番号：40250261

（但し、2008 年度のみ）

### (3) 連携研究者

杉町 勝 (SUGIMACHI MASARU)

独立行政法人国立循環器病研究センター

循環動態制御部 部長

研究者番号：40250261

（但し、2009-2010 年度のみ）