

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01307

研究課題名(和文)敗血症性ショックの循環管理、根本治療を自動最適化するコンピュータ制御システム開発

研究課題名(英文)Computer-controlled closed-loop drug infusion system for automated hemodynamic resuscitation in septic shock

研究代表者

上村 和紀 (UEMURA, KAZUNORI)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：10344350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症性ショックは、肺炎や腹膜炎などの感染症が重症化することで発症し、院内死亡率は約20%と高く、その克服は急務である。

敗血症性ショックからの循環蘇生には、特殊な循環管理が必須である。しかし患者により、また患者個人でも時間経過で治療応答は異なるため、厳重な循環モニターと頻回の治療調節が必要であった。この問題を克服するため我々は、この循環管理をコンピュータ制御・完全自動化する治療システムを開発し、犬敗血症性ショックモデルにおいてその治療性能を確認した。また、この治療システムに、最近有効性が報告されている、ベータ遮断薬治療を組み合わせ、より心臓への負担が軽い循環蘇生が可能になるシステムへ発展させた。

研究成果の概要(英文)：Septic shock is caused by serious infection such as pneumonia or peritonitis, and associated with a high risk of in-hospital mortality (20%). Specific hemodynamic management is mandatory for hemodynamic resuscitation from septic shock. However, since responses to the hemodynamic treatments varies between patients, and within patients over time, strict monitoring of the patient hemodynamic condition, and frequent adjustments of the treatment are required. To overcome this problems, we have developed a computer-controlled automated hemodynamic management system of septic shock, and validated its good performance in canine model of septic shock. Furthermore, we have integrated this system with beta-blockade treatment, whose efficacy in treatment of septic shock is recently demonstrated. Our system thus developed may be an attractive clinical tool in rescuing patients with septic shock.

研究分野：生体医工学

キーワード：敗血症性ショック 治療システム 循環モニター 循環制御 超音波医学 ベータ遮断薬 心房細動

1. 研究開始当初の背景

敗血症は、肺炎や腹膜炎などの感染症により引き起こされ、重症化すると敗血症性ショックから死にいたる。患者は世界的に増加しており、発展途上国における乳幼児全死因の約70%を占め、早期治療が患者予後を大きく左右する。抗菌剤投与・創処置により感染に対処しつつ、輸液・心臓血管作動薬により全身循環を改善することが敗血症早期治療の柱である。特に敗血症性ショックでは、低血圧などの循環異常と全身酸素代謝を改善する初期蘇生治療法が、救命のために有効である。しかしその特殊性ゆえ迅速・正確にこれを遂行しうる集中治療専門医・施設は限られている。もし専門医に代わり敗血症性ショックに陥った循環動態を、自動的に管理・正常化しうる循環管理システムが存在すれば、専門医でなくとも適切な循環管理が可能となり、敗血症死亡率低下に通じうる。しかし研究開始時、敗血症性ショックの循環異常を全体的に自動管理できるシステムは、申請者が調べた限り報告されていなかった。

2. 研究の目的

本研究は敗血症性ショックにおいて、初期蘇生治療法を主軸とする循環管理を最適化・全自動化する、コンピュータ制御循環管理システムの開発を行うことを第1の目的とした。さらに敗血症性ショック病態の主体をなす敗血症性心筋障害の治療を強化するべく、迷走神経電気刺激・特異的徐脈薬投与・β-遮断薬投与を組み入れた統合システムの開発を第2の目的とした。申請者が先行研究で開発してきた循環管理システムと技術基盤を発展させて統合システムを開発し、動物実験によりシステムの有用性・有効性を検証する。開発されるシステムにより、初期蘇生治療法は非専門医でも可能になり、更には敗血症性心筋障害に特化した治療も可能になり、患者管理を担う医療者の負担軽減から、ひいては患者生命予後改善も期待できる。またこのようなシステムの臨床応用促進には、血圧などの低侵襲モニターが必須であり、このようなモニター開発も並行して行った。

3. 研究の方法

3年で研究開発を進めた。既存の循環管理システムを、敗血症性ショックにおける初期蘇生治療法を遂行するシステムへ再設計し発展させた。このシステムへ、既に開発している低侵襲心拍出量モニターシステムと左心房圧推定法を組み入れ、敗血症性ショック初期蘇生治療法をコンピュータ制御する循環管理システムを開発した。

迷走神経電気刺激・特異的徐脈薬投与・β-遮断薬投与は、その抗炎症効果・徐脈効果が敗血症性心筋症の抑制に寄与することが

期待されたが血圧低下などの副作用もある。これらの治療法・薬剤投与が単独に、あるいは開発される循環管理システム支援下に敗血症性ショックにおいて望ましい治療効果が認められるかを検討し、これらの付加的治療法を安全に行いつつ敗血症性ショック初期蘇生治療法を達成できるようにシステムを発展させた。

犬の敗血症性ショックモデルに開発されたシステムを適用し、その安定性・有用性・有効性から、可能なら生命予後改善効果までも検証した。

また、薄型超音波プローブを開発し、血圧低侵襲モニターの開発を行い、犬においてその信頼性を検証した。

4. 研究成果

4-1: 敗血症性ショック初期蘇生治療法をコンピュータ制御する循環管理システム開発

開発したシステムは血圧(AP)・心拍出量(CO)・中心静脈圧をモニターし、血管抵抗(R)・有効循環血液量(V)・心機能を指標化する。ノルアドレナリン(NA)によりRを、リンゲル生理食塩水(RiA)によりVを制御し、APとCOを制御する。犬(8頭)の敗血症性ショックモデルにおいてその制御性能を確認した。8頭中4頭の犬では臨床応用を見据えAPとCOは非侵襲的に計測した。全ての犬において大腸菌・内毒素を静脈内投与し、ショック状態($AP=42 \pm 5$ mmHg, $CO=60 \pm 17$ ml/min/kg)を作り、システムを接続・起動した。システムは起動後速やかにNAとRiAを投与開始、約40分以内にRiAによりVを、NAによりRを目標値まで改善した。これによりAPは 70 ± 2 mmHg、COは 130 ± 10 ml/min/kgまで改善し、4時間維持した。目標値からの誤差はAP(-1 ± 4 mmHg)とCO(-3 ± 10 ml/min/kg)でわずかであった。APとCOを非侵襲的に計測しても循環蘇生は迅速で、制御は良好であった。開発されたシステムは、敗血症性ショックの患者を救命する上で有用であると期待された(BMC Anesthesiol. 2017 Oct 23;17(1):145.)。

4-2: 敗血症性ショックにおける迷走神経刺激法の検討

犬(2頭)の敗血症性ショックモデルにおいて、迷走神経刺激の血行動態への影響を検討した。右頸部迷走神経に刺激電極を装着し、心拍数が約120bpmから100bpmへ低下するように刺激強度を調節した。刺激によりショック状態にある血圧・心拍出量などの明らかな改善は見られなかった。このため、これ以上の迷走神経刺激治療の開発は中止した。

4-2: 敗血症性ショック初期蘇生治療における特異的徐脈薬投与の検討

特異的徐脈薬イバブラジンの敗血症性ショック初期蘇生治療における治療効果を検討した。犬(12頭)の敗血症性ショックモデル

において、初期蘇生治療システムを接続・起動した。システムがNA・RiAを投与、ショック状態のAP・COを改善させながら、10頭中5頭の犬にイバブラジン計0.5mg/kg体重を投与した。イバブラジン投与は、初期蘇生治療中のAPやCOの改善に有意な変化を来たさなかった。イバブラジン投与により、心拍数・心筋酸素消費量は低下傾向を認めた。イバブラジン投与による明らかな心保護効果は認めなかった。

4-3: 特異的徐脈薬の心房細動誘発リスクの検討

特異的徐脈薬イバブラジンは、慢性期使用で心房細動リスクが上昇することが懸念されていた。しかし今回のような、敗血症性ショックの急性期において使用する際、心房細動リスクが上昇するかは不明であった。急性期使用時に、患者の自律神経活動、特に迷走神経活動が不安定になりリスク上昇が懸念された。そこで、イバブラジン急性期使用における心房細動リスクを動物実験にて検討した。麻酔下で敗血症は起こしていない正常状態の犬(16頭)において、迷走神経活動を電気刺激により変化させ、心房細動の誘発性が高まるか検討した。迷走神経刺激では、心拍数低下・心房有効不応期短縮・心房細動誘発性増加が認められたが、イバブラジン投与では心拍数低下はあるが、心房有効不応期短縮・心房細動誘発性増加は認められず、迷走神経刺激との相乗効果も認められなかった。イバブラジン急性期使用は、心房細動リスクをあげなかった(Heart Vessels. 2017 Apr;32(4):484-494.)。

4-4: 敗血症性ショック初期蘇生治療におけるベータ遮断薬投与の検討

ベータ遮断薬ランジオロルの敗血症性ショック初期蘇生治療における治療効果を検討した。犬(13頭)の敗血症性ショックモデルにおいて、初期蘇生治療システムを接続・起動した。システムがNA・RiAを投与、ショック状態のAP・COを改善させながら、13頭中6頭の犬にランジオロル1-10 µg/kg/minを投与した。ランジオロル投与は、初期蘇生治療中のAPやCOの改善に悪影響を来たさなかった。NA・RiAの必要量は変化無かった。ランジオロル投与により、心拍数・心筋酸素消費量は有意に低下した。ランジオロル投与群内においてのみ血液中乳酸値が低下した。ランジオロルによる心保護効果・微小循環改善効果が示唆された。

4-5: 薄型超音波プローブによる血管径計測を用いた、画期的な低圧カフ式血圧推定法の開発

既存のカフ式血圧測定法では上腕動脈血流が途絶するまで、つまり収縮期血圧以上までカフ圧をあげなければならず、被験者にストレスであることが問題であった。今回の研

究では、薄型超音波プローブをカフと皮膚の間に挿入し、動脈血管径を計測することで、拡張期血圧以下のカフ圧の範囲で収縮期血圧・拡張期血圧を推定する方法を開発し、犬(6頭)においてその方法の信頼性を検証した。開発した方法で推定した収縮期血圧値・拡張期血圧値は、実測値と強く相関し、また拡張期血圧値の実測値との誤差は極めて小さかった。開発された血圧モニターは、敗血症性ショック患者の循環管理、開発した初期蘇生システムによる管理において有用であると期待された(特許.出願番号2015-105496.)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

1. A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities. Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. Heart Vessels. 2015 Jul;30(4):516-26.
2. Less invasive and inotrope-reduction approach to automated closed-loop control of hemodynamics in decompensated heart failure. Uemura K, Kawada T, Zheng C, Sugimachi M. IEEE Trans Biomed Eng. 2016 Aug;63(8):1699-708.
3. Effects of Proximal Pulmonary Artery Occlusion on Pulsatile Right Ventricular Afterload in Rats. Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, Turner MJ, Uemura K, Sugimachi M. Circ J. 2016 Aug 25;80(9):2010-8.
4. Development of a servo pump system for in vivo loading of pathological pulmonary artery impedance on the right ventricle of normal rats. Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, Turner MJ, Uemura K, Sugimachi M. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016 Apr 15;310(8):H973-83.
5. Acute ivabradine treatment reduces heart rate without increasing atrial fibrillation inducibility irrespective of underlying vagal activity in dogs. Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Kawada T, Li M, Fukumitsu M, Sugimachi M. Heart Vessels. 2017 Apr;32(4):484-494. Epub 2016 Nov 14.
6. Wave reflection correlates with pulmonary vascular wall thickening in rats with pulmonary arterial hypertension. Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, Turner MJ, Uemura K, Sugimachi M. Int J Cardiol. 2017 Dec 15;249:396-401.
7. Computer-controlled closed-loop drug infusion system for automated hemodynamic resuscitation in endotoxin-induced shock. Uemura K, Kawada T, Zheng C, Li M, Sugimachi M. BMC Anesthesiol. 2017 Oct 23;17(1):145.
8. Frequent drinking of small volumes

- improves cardiac function and survival in rats with chronic heart failure. Zheng C, Li M, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. *Physiol Rep*. 2017 Nov;5(21).
9. Ivabradine does not acutely affect open-loop baroreflex static characteristics and spares sympathetic heart rate control in rats. Yamamoto H, Kawada T, Shimizu S, Uemura K, Inagaki M, Kakehi K, Iwanaga Y, Fukuda K, Miyamoto T, Miyazaki S, Sugimachi M. *Int J Cardiol*. 2018 Apr 15;257:255-261.

〔学会発表〕(計 15 件)

1. Development of a novel technique to predict left heart filling pressure utilizing tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocity ratio. 上村和紀,他.第54回日本生体医工学会大会 2015年5月 名古屋
2. 循環管理を支援する、血行動態自動制御システムの低侵襲化 - 臨床応用を見据えて -. 上村和紀,他.第36回日本循環制御医学会総会 2015年6月 名古屋
3. Computer-controlled infusion system of cardiovascular drugs to automatically optimize hemodynamics in decompensated heart failure. Uemura et al. ESC congress 2015 2015年8月 イギリス ロンドン
4. Less invasive and guideline-oriented approach to automated closed-loop control of hemodynamics in decompensated heart failure. Uemura K et al. 第80回日本循環器学会総会・学術集会 2016年3月 仙台
5. 心不全循環管理を支援する血行動態自動制御システムの、臨床応用を目指した低侵襲化. 上村和紀,他.第55回日本生体医工学会大会 2016年4月 富山
6. 徐脈薬イバブラジンの心房細動誘発リスクの検討-迷走神経活動との相互作用の解析-. 上村和紀,他.第37回日本循環制御医学会総会 2016年7月 東京
7. Ivabradine reduces heart rate safely without increasing atrial fibrillation inducibility, irrespective of underlying vagal activity, in dogs. Uemura et al. ESC congress 2016 2016年8月 イタリア ローマ
8. Acute ivabradine treatment reduces heart rate without increasing atrial fibrillation inducibility irrespective of underlying vagal activity in dogs. 上村和紀,他.第80回日本循環器学会総会・学術集会 2017年3月 金沢
9. Computer-controlled de-coupling between heart rate and cardiac contractility improves cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in acute heart failure - Theoretical and experimental analyses -. 上村和紀,他.第80回日本循環器学会総会・学術集会 2017年3月 金沢
10. 敗血症性ショックにおける循環管理を支援する、コンピュータ制御自動循環蘇生システムの開発 上村和紀,他.第56回日本生体医工学会大会 2017年5月 仙台
11. 敗血症性ショックにおける循環管理を支援する、コンピュータ制御循環蘇生システム 上村和紀,他.第38回日本循環制御医学会総会 2017年6月 大阪
12. Development of closed-loop drug infusion system for automated hemodynamic resuscitation in septic shock Uemura et al. ESC congress 2017 2017年8月 スペイン バルセロナ
13. COMPUTER-CONTROLLED CLOSED-LOOP DRUG INFUSION SYSTEM FOR AUTOMATED HEMODYNAMIC RESUSCITATION IN SEPTIC SHOCK. Uemura et al. ESICM congress 2017 2017年9月 オーストリア ウィーン
14. Development of computer-controlled closed-loop drug infusion system for automated hemodynamic resuscitation in endotoxin-induced septic shock. Uemura K et al. 第81回日本循環器学会総会・学術集会 2018年3月 大阪
15. Short-acting β -blocker safely reduces heart rate without compromising initial hemodynamic resuscitation in endotoxin-induced septic shock. Uemura K et al. 第81回日本循環器学会総会・学術集会 2018年3月 大阪

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 3 件)

1. 名称:「血圧計測装置及び血圧計測方法」
発明者:水上博光,上村和紀,杉町勝.
権利者:国立循環器病研究センター・セイコーエプソン株式会社.種類:特許.出願番号2015-105496.出願日2015年5月25日 国内
2. 名称:「血管弾性指標値測定装置、血圧測定装置及び血管弾性指標値測定方法」
発明者:水上博光,関竜太郎,上村和紀,杉町勝.権利者:国立循環器病研究センター・セイコーエプソン株式会社.種類:特許.出願番号2016-009128.出願日2016年1月20日 国内
3. 名称:「血管弾性指標値測定装置、血圧測定装置及び血管弾性指標値測定」
発明者:水上博光,上村和紀,杉町勝.権利者:国立循環器病研究センター・セイコーエプソン株式会社.種類:特許.出願番号

2016-009129 . 出願日2016年1月20日 国内

取得状況 (計 3 件)

1. 名称:「電極ユニットおよび組織刺激システム」 発明者:稲垣正司, 杉町勝, 上村和紀, 今林浩之. 権利者:国立循環器病研究センター・オリンパス株式会社. 種類:特許. 登録番号 5936409. 取得日 2016年5月20日 国内
2. 名称:「生体インピーダンス測定装置」 発明者:稲垣正司, 上村和紀, 杉町勝, 福岡宗明. 権利者:国立循環器病研究センター・オリンパス株式会社. 種類:特許. 登録番号 6131016. 取得日2017年4月21日 国内
3. 名称:「左心房圧計測装置の作動方法および左心房圧計測装置」 発明者:青木三喜男, 上村和紀, 杉町勝. 権利者:国立循環器病研究センター・セイコーエプソン株式会社. 種類:特許. 登録番号 6189043. 取得日2017年8月10日 国内

〔その他〕

ホームページ等

http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cardiovascular_dynamics/12-theme02.html

6 . 研究組織

(1)研究代表者 上村和紀

(UEMURA, Kazunori)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号: 10344350