

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04365

研究課題名(和文)人工知能による自動薬物循環管理とシステム自律神経制御の開発・統合拡張と実用化

研究課題名(英文) Study of AI-like drug delivery system for circulation and autonomic neural control system for clinical applications

研究代表者

神谷 厚範 (KAMIYA, ATSUNORI)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：30324370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000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、患者さんの命を左右する責任を担います。集中治療室(ICU)等での循環管理は、専門技術と豊富な経験が必要とし、一方、医師の身体的心理的ストレスは大きいです。また医師が不足する地域においては、過労を背景として、人為的な医療ミスが起こり得ます。そこで、これら循環管理を支援する、自動薬物医療について開発・解析し、さらに、神経の機能を調節することによる新しい医療についても検討しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

集中治療医学における循環管理を支援する自動循環管理システムは、動物実験では作動し、また、臨床医療現場で起こり得る様々なエラーや事故、急な病態変化等に対しても、多彩な安全装置やアラーム機能を搭載することによって、実現可能だと考えられました。また、神経系に介入して、神経の機能を調節することによる新しい医療は、様々な疾患について有望であると、考えられました。

研究成果の概要(英文)：Circulation management of intensive care medicine is important to directly determine clinical outcome of patients. Circulation management in intensive care unit (ICU) needs expertise technique and rich experience in doctors, whereas their physical and psychological stress is great. In addition, medical error with overwork can occur particularly in area with few doctors. Accordingly, in the present study, we examined a possibility of AI-like automated drug delivery system for circulation and autonomic neural control system for clinical applications.

研究分野：自律神経

キーワード：循環 自律神経

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。

例えば循環不全では、循環動態が時々刻々変化することが多いため、医師は頻回に患者の循環系パラメタ測定値をみる必要がある。このため、重症患者の場合には、24 時間に渡って、患者ベッドに張り付くこともある。これは、医師の体力的な負担となり、過労によってヒューマンエラーが増加することもあり得る。

また、循環動態を表すパラメタは非常に多くあり、それらのパラメタがどのような循環系の内部の変化によってもたらされているかを理解することは、容易ではない。これには、金字塔的な Guyton model が有用であるが、Guyton model は難解とされ臨床現場に浸透しているとは言い難い。また、左心房圧の増加は換気能の低下に直接つながるため、左心房圧は、循環不全において呼吸不全が生じる際に重要なパラメタである。ところが、Guyton model は、左心と右心を分けずに一体として、さらには、体循環と肺循環を分けずに一体としてモデル化しているために、左心房圧を取り扱っていないという弱点がある。これらの点により、循環系内部の変化と、測定可能な循環系パラメタの関係を直ちに理解するのは困難な面があり、医療現場で測定可能な循環系パラメタを確認して、そこから直ちに循環系の内部で起こっている変化 (病態) を直ちに定量的に理解 (診断) するのは、特に、循環器専門医でない医師にとっては、困難な面がある。

また、Guyton model は、神経系の循環系に対する影響を、直接的には取り扱っていない。しかしながら、神経系は、極めて強力に循環系を調節する力を持つ。例えば、交感神経の増減によって、体血圧は、40mmHg から 180mmHg 超まで変化する。従って、循環管理において、神経系に介入する手立てがあれば、将来の新しい循環管理につながる可能性がある。また、その神経系に介入する技術は、循環管理だけでなく、広い医療医学分野において、神経操作によって疾患病態を是正するような新しい医療につながる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、集中治療医学を支援する自動循環管理治療システムを開発し、また、神経系に介入する医療の可能性を検討することを、目的とした。

3. 研究の方法

(1) 人工知能による自動循環管理を実用化するための、多重安全システムの追加装備

集中治療医学を支援する自動薬物循環管理のプロトタイプを基に、これを実用化することを目指し、エラー対応安全装置、適応制御治療システム、病態監視システムからなる多重安全システムについて、検討した。

(2) 神経医療の可能性についての検討

神経系に介入することによって疾患病態を是正するような神経医療のアイデアについて、神経医療の有効な疾患を、遺伝学的局所神経刺激を用いて探索し適応拡張を検討した。

4. 研究成果

(1) 人工知能による自動循環管理を実用化するための、多重安全システムの追加装備

(1) 人工知能による安全装置の開発

現在の医療現場における薬物による循環管理を考察し、自動医療を行った場合に起こり得るエラーについて検討した。その結果、計測エラー (圧など)、治療エラー (薬剤ラ

インの閉塞、薬剤の取り違い等)を抽出した。これらのエラーが循環管理に及ぼす影響を検討するため、Guyton モデルを左心と右心の両者を取り扱う形に拡張した。さらに、Guyton モデルで取り扱っている循環 2 特性(心臓ポンプ機能・循環血液量)に、末梢血管抵抗を加えて、循環 3 特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・末梢血管抵抗)を取り扱うモデルに拡張した。これらの拡張によって、Guyton モデルで取り扱っている循環系パラメタ(心拍出量・心房圧)に、左心房圧と血圧を加えた。以上によって、循環 3 特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・末梢血管抵抗)という循環系内部の機能によって、循環系パラメタ(心拍出量・心房圧・血圧)が決定されるという、左心と右心、および、体循環と肺循環のすべてを取り扱う形に、Guyton モデルを拡張した。このモデルでは、循環 3 特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・末梢血管抵抗)は、定量的には、また直接的には測定できないと考えられた。その測定できない循環 3 特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・末梢血管抵抗)から、測定可能な循環系パラメタ(心拍出量・心房圧・血圧)が決定されると考えられた。

上記の、起こり得る計測エラー(圧など)を、このモデルを用いたシミュレーション(動物実験を基にシミュレーションの定数などを是正)で解析した。その結果、軽微な計測エラーは容易には感知できないこと、計測エラーによって自動治療(薬剤の選択、薬剤の投与量)が変調してしまうことが分かった。異常疑い計測値を、エラーライブラリと照合して、エラー(生体には有り得ない圧測定値や反応遅れ時間等)と判断するアルゴリズムが、有効であると分かった。一方、計測エラー(圧など)が大きい時には、エラーを医師にアラーム(警告)を知らせ、その間には、治療を変化させずに維持するような安全装置が有効なことが分かった。

また、治療エラー(薬剤ラインの閉塞、薬剤の取り違い等)についても、上記モデルを用いたシミュレーションで解析した。その結果、治療(薬剤)において、薬理作用から予想される方向と逆方向に循環系パラメタ(心拍出量・心房圧・血圧)が変化した場合には、それを適切な時間に渡って観察し、その逆向きの生体応答が継続する場合には、医師にアラーム(警告)を知らせることが有効なことが分かった。この適切な時間の長さについては、その時の循環動態によって個別に設定できたが、30 秒から数分間という比較的短時間の観測によって、治療エラー(薬剤ラインの閉塞、薬剤の取り違い等)の有無を判定できることが分かり、さらには、エラーの内容を暫定的に考察し、エラー内容を含めた形で、医師にアラーム(警告)を知らせるような安全装置が可能であり、有効なことが分かった。

またさらに、現在の医療現場には存在しないエラーとして、自動医療の制御エラー(CPU トラブル)があることが分かった。この制御エラーに対する対処として、バックアップ CPU を利用したシステムが有効と分かった。例えば、本システム CPU が、循環系パラメタ(心拍出量・心房圧・血圧)を測定値を受けて、循環 3 特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・末梢血管抵抗)を計算し、治療用信号を薬剤毎に決定して、各薬剤ポンプを外部制御して自動治療を行う。この際、バックアップ CPU は、循環系パラメタ(心拍出量・心房圧・血圧)を測定値を受けると共に、本システムと同様に循環 3 特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・末梢血管抵抗)と治療用信号に算出し、さらに、本システム CPU からの電圧出力信号(治療用信号)をも受ける。もし、本システム CPU にトラブルが発生すると、本システム CPU から実際に受けた電圧出力信号(治療用信号)と、本システム CPU が出力すべき電圧出力信号(治療用信号)が乖離するため、これを利用して、(さらには、CPU トラブルに伴って発生する別 PC 信号をも利用して)、本システム CPU のトラブルを判定することが出来ると分かった。この本システム CPU のトラブル発生時には、自動治療の制御を、バックアップ CPU に切り替えることによって、自動治療を維持することが出来、また同時に、医師にアラーム(警告)を知らせるような安全装置が可能であり、有効なことが分かった。

以上によって、計測エラー(圧など)、治療エラー(薬剤ラインの閉塞、薬剤の取り違い等)、制御エラー(CPU トラブル)に対処するような安全装置やアラーム機能の搭載が可能だと分かった。

(1) 人工知能による適応制御治療システム

自動循環管理の制御部で用いる、制御アルゴリズムについて検討した結果、状態空間モデルを用いた病態診断と PID 制御を用いた治療調節や、ニューラルネットワーク等を活用した制御が有効であることが分かった。状態空間モデルを用いた病態診断と PID 制御を用いた治療調節は、患者の循環系パラメタの値、循環 3 特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・末梢血管抵抗)の値、またそれらの各薬剤への応答が、ある一定の範囲やパターンにあることを利用することによって、比較的、安全で確実な治療を行うことが出来ると分かった。一方、ニューラルネットワーク等を活用した制御では、治療初期の測定

値から適切に学習できない場合があり、治療が不安定化する危険がある例があった。このため、患者病態変化に応じて治療を調節するには、状態空間モデルを用いた病態診断とPID制御を用いた治療調節が、有効であることが分かった。また、この方法で、患者や病態の個体差にも対応可能であることが分かった。

(1) .人工知能による病態監視システム

自動循環管理が、突発的で多様な循環失調に対応できるかどうか、その可能性を、上記モデルによって検討した。その結果、急な右室梗塞や心臓破裂の併発などにおいては、循環系パラメタが大きく変化するため、循環3特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・末梢血管抵抗)が急激な大きく変化するように計算(すなわち、診断)され、その変化のパターンや大きさから、突発的な循環失調の発生を判定し、その予想される内容や程度を医師にアラーム(警告)を知らせるような安全装置が可能であり、有効なことが分かった。また、その突発的な循環失調(右室梗塞や心臓破裂など)の種類に応じて、最低限の治療(低血圧の是正など)を自動で行い、医師による緊急な外科的治療やカテーテル治療を待つことが可能なことが分かった。このように、患者病態変化を監視し薬物治療の限界を判断すると共に、アラームを発信することが可能であった。

(2) 神経医療の可能性についての検討

末梢神経を対象として、神経を電気で刺激する電氣的神経医療の代替として、神経を遺伝学的に操作する技術について検討した。ウィルスベクター等で、標的とする末梢神経に、神経の機能を改変し得る遺伝子を発現させた結果、実際に、その神経電気信号が変化することが分かった。また、この技術によって、末梢の臓器や組織に分布する交感神経を操作(刺激等)することが出来、その臓器や組織の機能を変化させることが出来ると、分かった。この神経に刺激においては、バクテリア由来などの電位遺伝性 Na チャネルや、その変異体を用いることが有効であることを、解明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kamiya A, Hayama Y, Shimizu S, Kawada T	4. 巻 313
2. 論文標題 State-space representation of extended Guyton's model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol	6. 最初と最後の頁 320-322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00315.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamiya A, Hayama Y, Kato S, Shimomura A, Shimomura T, Irie K, Kaneko R, Yanagawa Y, Kobayashi K, Ochiya T	4. 巻 22
2. 論文標題 Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1289-1305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41593-019-0430-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kamiya Atsunori
2. 発表標題 In vivo two-photon imaging of thermo-sensing at the skin of living rats
3. 学会等名 FAOPS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷厚範
2. 発表標題 2光子顕微イメージングによる自律神経 - 循環バイオロジー
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷厚範
2. 発表標題 生きた動物の2光子イメージングによる温度生物学研究
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kamiya A
2. 発表標題 In vivo imaging of cellular dynamics in physiology
3. 学会等名 the 44th Annual Meeting, Fetal and Neonatal Physiological Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷厚範
2. 発表標題 臓器内部における末梢神経のメカノセンシング動態
3. 学会等名 第56回日本生物物理学（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	杉町 勝 (SUGIMACHI MASARU) (40250261)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (84404)	