

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20690

研究課題名（和文）心不全を予防する心房間シャントデバイスの個別最適化システムの開発

研究課題名（英文）Personalized optimization of interatrial shunt device to prevent heart failure

研究代表者

西川 拓也（Nishikawa, Takuya）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・客員研究員

研究者番号：50823861

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：近年開発された心房間シャントデバイスは左房に負荷が増加した際に血流を右房へ流出されることにより左房圧の上昇を抑制でき、肺うっ血の抑制が期待できるが、臨床試験では、明らかな予後改善効果は示すことができていない。心房間シャントデバイスの効果を予測し、デバイス使用の最適化へつなげる研究を進めた。

包括的循環平衡理論を用いて、心房間シャントデバイスによる循環動態の変化を予測するシステムを構築した。大動物（雑種犬）で心房間シャントを作成し、予測した血行動態が実測値と精度よく一致することを確認した。急性モデルに加えて、慢性シャントモデルで同様の実験を行い、提案理論の妥当性を実証し、論文で報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は心房間シャントデバイスの最適化に向けて、個別の循環動態の効果を事前に予測する試みである。本研究は患者個別に心房間シャントの血行動態的影響を明らかにするもので、適応・サイズ選択を最適化する。個別にリスク・ベネフィットを最適化することにより、従来実証できなかった予後改善効果へとつながることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Interatrial shunt devices can reduce left atrial pressure and pulmonary congestion by shunting blood flow to the right atrium, but clinical trials have not demonstrated a clear prognostic benefit. We conducted a study to predict the impact of interatrial shunt devices to optimize the use of these devices.

Using circulatory equilibrium framework, we developed a system to predict impact of interatrial shunting on hemodynamics. We created an interatrial shunt in a large animal (mongrel dog) and confirmed that the predicted hemodynamics agreed accurately with measured values. In addition, we validated the theory using chronic shunt model.

研究分野：心不全、循環動態、心臓識学

キーワード：心房間シャント 心不全 循環動態

### 1. 研究開始当初の背景

我が国の心血管病の死亡数は27%を占め、悪性新生物(30%)に続く第2位の死因である。高齢化により患者数は激増しており、その終末像である心不全の予後は非常に悪い(5年生存率50%以下)。心不全の本態は血液を全身に駆出する左心室機能の低下であり、左房圧・肺静脈圧が上昇する。充満した血液が肺胞内に滲出し(肺水腫)ガス交換を妨げ呼吸苦しを生じる。

近年、欧米で心房間シャントを経皮的に作成するデバイスが開発された。心房間シャントは左房と右房を交通させ、心肺負荷により左房圧が急激に上昇したときに、血液が右房に逃れることで、左房圧の上昇を抑制し、心不全による呼吸不全を軽減することができる。一方で、シャント血流は右房から肺循環に流れる。過剰な肺血流は予後不良の難病である肺高血圧症を引き起こし、かえって予後を増悪させてしまう。

患者ごとの心機能に応じてシャント量が変わるため、「個別の患者において、最小限のリスク(肺高血圧症)で最大限の効果(左房圧上昇抑制)をもたらす最適なシャントサイズ」の決定は非常に困難であり、解決すべき課題となっている。現状では経験的に肺高血圧症を生じるリスクが少ない小さいシャントサイズを用いており、左房圧上昇抑制効果は報告されているものの、本来の目的である心不全増悪抑制効果は認められていない。

包括的循環平衡モデルは心・血管機能をモデル化し、全身循環を定量的に記述できる。孔の力学性質であるシャントメカニクスモデルを組み込むことにより、個別の患者において、事前にシャント作成術後の循環動態が予測できる。それにより、治療効果(左房圧上昇抑制)が高く、リスク(肺高血圧症)の低い、患者個別の最適シャントサイズを事前に決定することが可能となる。患者一人一人に合わせたテーラーメイド医療の実現は、治療の最適化となり従来では不十分であった心房間シャントの効果を最大化し、心不全増悪の抑制・予後改善が期待できる。

### 2. 研究の目的

心房間シャントの循環動態変化を予測する心房間シャント循環動態予測システムを開発する。左房圧上昇抑制の効果と肺高血圧症のリスクを明らかにして、患者個別のシャントサイズを最適化することを目標とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、心房間シャント循環動態予測システムを構築し、大動物(犬)を用いた実験で予測システムによる急性期循環動態変化の妥当性・予測精度検証を実施した。

心房間シャント循環動態予測システムの開発：包括的循環平衡モデルにシャントメカニクスを組み込み、心房間シャント循環動態予測システムを構築した。対象の循環動態(血圧、心拍出量、左房圧、右房圧)を入力することにより、心房間シャント作成前の循環動態から任意のシャントサイズにおける循環動態を予測できるように設計した。

循環動態予測システムの精度検証：構築した予測システムの予測精度検証を行った。大動物(正常犬)の左房と右房を人工的に接続して模擬心房間シャントを作成し。心房間シャントがない状態から、シャント流量が流れた時の循環動態を予測し、実測値と比較した。心房間穿刺による慢性の心房間シャントモデルを作成し、同様のプロトコルで心不全における予測精度を検証した。

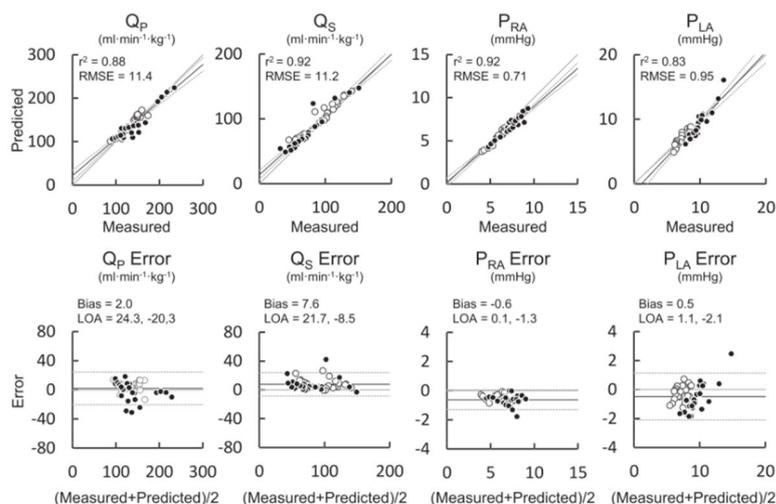
循環予測の枠組みを用いて、シミュレーションを行うことにより、様々な心機能・状態における、心房間シャントの役割を多角的に検討する。

### 4. 研究成果

模擬シャントを用いた急性実験で、予測した肺循環血流、体循環血流、右房圧、左房圧は精度よく一致した(右図)。

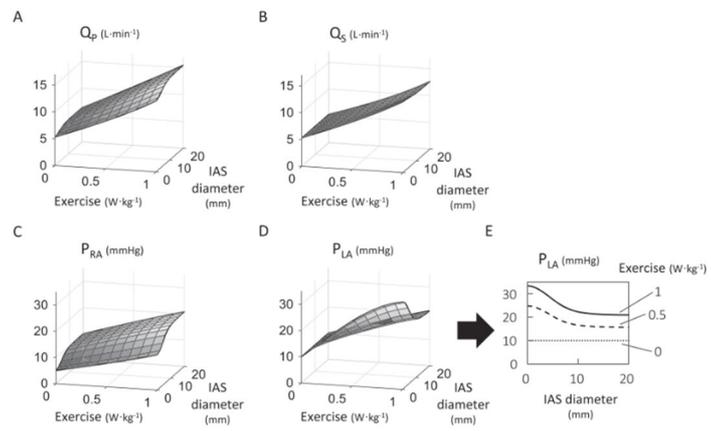
また、心房間シャントを作成した慢性実験においても、予測した肺循環血流、体循環血流、右房圧、左房圧は精度よく一致した。

妥当性を実証した枠組みを用いて、運動を模擬した循環シミュレーション



を行った検討では、心房間シャントは、その大きさに依存し、左房圧の上昇を抑制するが、一定の大きさでその効果は最大となった（右図）。また、その大きさは心機能により異なり、左心不全が強いほど、大きいメリットがあると考えられた。

本研究では、心房間シャントの循環動態を導入前からサイズごとに予測するシステムを構築した。有害事象のリスクと組み合わせることにより、患者ごとに最適な心房間シャントのサイズを決めるテーラーメイド医療の実現につながることを期待できる。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uemura Kazunori, Nishikawa Takuya, Kawada Toru, Sugimachi Masaru	4. 巻 104
2. 論文標題 Comprehensive analysis of effective reflection distance and its association with wave reflection strength under diverse hemodynamic conditions in anesthetized dogs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanics	6. 最初と最後の頁 109753 ~ 109753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiomech.2020.109753	査読の有無 無
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 Nishikawa Takuya, Saku Keita, Uike Kiyoshi, Uemura Kazunori, Sunagawa Genya, Tohyama Takeshi, Yoshida Keimei, Kishi Takuya, Sunagawa Kenji, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Prediction of haemodynamics after interatrial shunt for heart failure using the generalized circulatory equilibrium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 3075 ~ 3085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12935	査読の有無 無
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 Kakino Takamori, Saku Keita, Nishikawa Takuya, Sunagawa Kenji	4. 巻 7
2. 論文標題 The Partial Support of the Left Ventricular Assist Device Shifts the Systemic Cardiac Output Curve Upward in Proportion to the Effective Left Ventricular Ejection Fraction in Pressure-Volume Loop	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2020.00163	査読の有無 無
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 Uike Kiyoshi, Saku Keita, Nishikawa Takuya, Yamamura Kenichiro, Nagata Hazumu, Muraoka Mamoru, Ohga Shouichi, Tsutsui Hiroyuki, Sunagawa Kenji	4. 巻 319
2. 論文標題 Prediction of hemodynamics after atrial septal defect closure using a framework of circulatory equilibrium in dogs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H938 ~ H947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00098.2020	査読の有無 無
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 Uemura Kazunori, Nishikawa Takuya, Kawada Toru, Zheng Can, Li Meihua, Saku Keita, Sugimachi Masaru	4. 巻 -
2. 論文標題 A novel method of trans-esophageal Doppler cardiac output monitoring utilizing peripheral arterial pulse contour with/without machine learning approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Monitoring and Computing	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10877-021-00671-7	査読の有無 無
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 Shinoda Masako, Saku Keita, Oga Yasuhiro, Tohyama Takeshi, Nishikawa Takuya, Abe Kohtaro, Yoshida Keimei, Kuwabara Yukimitsu, Fujii Kana, Ishikawa Tomohito, Kishi Takuya, Sunagawa Kenji, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 104
2. 論文標題 Suppressed baroreflex peripheral arc overwhelms augmented neural arc and incapacitates baroreflex function in rats with pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 1164 ~ 1178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP087253	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawada Toru, Sonobe Takashi, Hayama Yohsuke, Nishikawa Takuya, Miyamoto Tadayoshi, Akiyama Tsuyoshi, Pearson James T., Sugimachi Masaru	4. 巻 218
2. 論文標題 Accentuated antagonism of vagal heart rate control and less potent prejunctional inhibition of vagal acetylcholine release during sympathetic nerve stimulation in the rat	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autonomic Neuroscience	6. 最初と最後の頁 25 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.autneu.2019.02.005	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 Yamashita Yoshiyuki, Oishi Yasuhisa, Motomatsu Yuma, Hirayama Kazuto, Harada Takeaki, Ushijima Tomoki, Fujita Satoshi, Kimura Satoshi, Sonoda Hiromichi, Tatewaki Hideki, Tanoue Yoshihisa, Sunagawa Genya, Nishikawa Takuya, Saku Keita, Shiose Akira	4. 巻 55
2. 論文標題 Thoracic endografting increases cardiac afterload and leads to left ventricular hypertrophy in dogs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 618 ~ 625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejcts/ezy402	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 Mannoji Hiroshi, Saku Keita, Nishikawa Takuya, Tohyama Takeshi, Kamada Kazuhiro, Abe Kiyokazu, Sunagawa Genya, Kishi Takuya, Sunagawa Kenji, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 316
2. 論文標題 Estimation of the baroreflex total loop gain by the power spectral analysis of continuous arterial pressure recordings	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H828 ~ H839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00681.2018	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 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 西川拓也、上村和紀、朔啓太、川田徹、羽山陽介、杉町勝
2. 発表標題 Development of a Less Invasive Cardiovascular Function Monitor for the Management of Acute Heart Failure by Manipulating Positive End-Expiratory Pressure.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川拓也、上村和紀、朔啓太、川田徹、羽山陽介、杉町勝
2. 発表標題 呼気終末期陽圧変動を応用した循環機能モニターの開発
3. 学会等名 第41回日本循環制御医学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川拓也、上村和紀、川田徹、羽山陽介、杉町勝
2. 発表標題 呼気終末期陽圧を用いた、低侵襲な心機能と負荷血液量の推定法の開発
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishikawa T, Saku K, Uike K, Uemura K, Sunagawa K, Tsutsui H, Sugimachi M
2. 発表標題 Prediction of the impact of IAS on hemodynamics using a circulatory equilibrium framework in dogs with heart failure.
3. 学会等名 Device Therapies for Heart Failure 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川拓也、上村和紀、川田徹、羽山陽介、杉町勝
2. 発表標題 急性心不全において循環動態を保持しつつ心筋を保護する、遮断薬閉ループ制御循環管理システムの開発
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------