

機関番号：84404
 研究種目：基礎研究(B)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20300164
 研究課題名（和文） 適応制御を用いた薬剤投与による心不全血行動態の自動制御システムの開発
 研究課題名（英文） Development of a pharmacological autopilot system for hemodynamics of heart failure using adaptive control
 研究代表者
 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

研究成果の概要（和文）：包括循環モデルで定量化した左心ポンプ機能を強心薬、血管抵抗を血管拡張薬、血液量を輸液で治療することにより心不全治療を定量的、自動的に行うことができるが、個人や病態、動作状態による薬剤応答変化に対しては、適応制御が望ましい。適応制御で本質的であるオンラインシステム同定を検討したところ、わずかの外乱を加える方法が現実的であり、そのようにして求めた特性は自動治療に利用可能と考えられた。

研究成果の概要（英文）：We developed a method to treat heart failure by automatically and quantitatively determining the dose of inotropics on left-heart pump function, vasodilators on vascular resistance, fluids on blood volume. These cardiovascular properties were obtained quantitatively using a comprehensive cardiovascular model. Due to the dependency of biological drug response on subjects, pathological states, operating points, however, it is desirable to develop an adaptive control. For online system identification, which is an essential requirement for adaptive controls, an external minute perturbation was required. Biological drug responses such obtained are likely usable for the automatic treatment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,800,000	2,040,000	8,840,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2010年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：生体医工学

科研費の分科・細目：人間医工学、医用生体工学・生体材料学

キーワード：自動治療、システム同定、マクロ血行動態モデル

1. 研究開始当初の背景

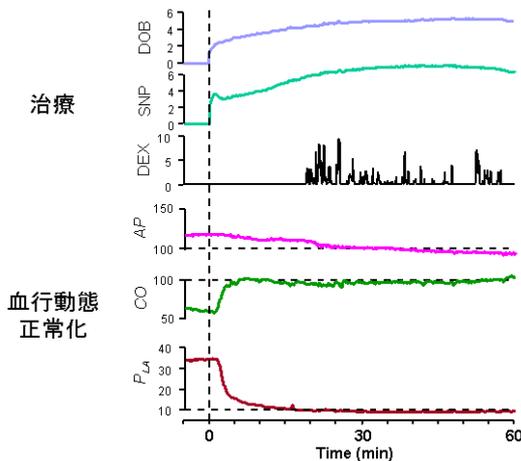
世界の先進各国において、心疾患の終末像である心不全は多くの人命を奪うのみならず、医療にとっても大きな負荷である。わが国においても、かつて経験のない高齢化社会の到来や心疾患の重症化に伴って、心不全患者数の急激な増加が予測される。医療の負荷という面では心不全の急性増悪をいかに的確に診断治療するかが重要な課題である。現在、わが国の循環器専門医は4%に過ぎず、

プライマリケアを行う医師が最初に診断治療を行うことが多いと考えられる。

このような背景をもとに、私たちは心不全急性増悪の病態を定量的に記述し（定量的な自動診断）、診断した異常の種類と程度に応じた薬物の投与（定量的な自動治療）が可能なシステムの開発を行ってきた。本システムの特徴は、①生理学的に確立した循環器系の包括モデルをもとに、測定値（血圧、心拍出量、左右心房圧）から循環器系特性（左右の

心臓ポンプ機能、有効循環血液量、血管抵抗)を自動算出・診断する点、②各異常に対応した強心薬、利尿薬・輸液、血管拡張薬の投与量を自動算出・投与できる点である。③さらに負帰還閉ループにより自動的に異常値を目標値に是正することができる。

作動例(図)のように、イヌの虚血性急性心不全モデルにおいて、時刻0よりドブタミン、ニトロプルシド、輸液の算出必要量が自投与され(上段)、30分以内に心拍出量、左心房圧、血圧が目標値に到達する(下段)。



本例のような自動治療は一種の生体制御であり、制御の質(目標への到達度、速度、安定性)を最適化するためには生体の薬物に対する動的な応答を知る必要がある。動物実験(イヌ)では、生体特性が比較的均一であったためか固定の制御システムにより全例の制御が可能であった。

2. 研究の目的

しかしながら、本制御システムを臨床応用するためには多種多様な心不全患者の病態や薬剤への動的応答に対応すべく、制御システムを可変にする必要がある。本研究では、本システムの臨床展開に向け、固定制御を超える適応自動制御を実現することを目的とする。

適応制御では、薬剤に対する生体の応答をリアルタイムで解析し、制御システムを順次改変する必要がある。適応制御における最大の関門で本質的である部分は制御すべき生体の動的応答をリアルタイムかつ可能な限り制御自体を乱すことなく(できれば外乱を与えることなく)精度よく求めるか(生体システム同定)である。

そこで研究の多くの部分を制御下でのシステム同定方法の開発に当てた。一部、求めた同定結果を用いた適応制御システムの頑健性を確認した。

3. 研究の方法

適応制御システムの開発では、自動制御を

行いながら(可能な限り制御自体を乱すことなく)、生体システム同定を正確に行うことが本質的である。そこでこの目的を達成するために、特にオンラインシステム同定の方法開発を進めた。

① わずかな外乱を加える同定法の検討

動物実験により微量の薬剤を間欠的に投与し、薬剤のオンオフに対する血行動態の変化から生体応答の時間経過を算出する。薬剤の投与方法は白色雑音法により変化させて統計的な解析を行う。この方法においてノンパラメトリック法で得られたステップ応答を以後の応答検討の規範とする。

ARX法(次数1次固定、無駄時間可変、時間刻み可変)、モデルのインパルス応答を直接に入力と畳み込み積分して出力を最も予測できるモデルを同定するシンプレックス法の2つの方法を検討する。

② 外乱を加えない同定法の検討

フィードバック自動制御が過渡的に動作を開始している状態で、(フィードバックによる変化のみで)薬剤の微量変化なしでシステム同定を行うことができないかどうか検討する。①と同様にARX法、シンプレックス法の2つの方法を検討する。

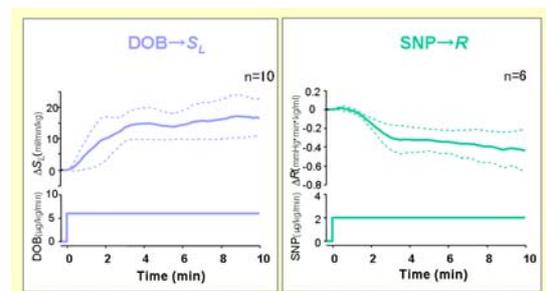
③ オンラインシステム同定で求めたステップ応答による自動治療の可能性

オンライン同定の限られた精度での同定システム特性による自動治療と、オフライン同定による平均的なシステム特性による自動治療についてシミュレーションで比較検討した。

4. 研究成果

(1) 制御中のシステム同定方法の開発

まず、適応制御に必須である生体の薬剤応答性の制御中の(オンライン)同定について検討した。すでにオフラインで、ドブタミンへの心ポンプ機能応答、ニトロプルシドへの血管抵抗応答(実際にステップ状の薬剤投与を与えて求めたステップ応答)は求めてあり、オンラインシステム同定の規範となりうると考えた。これによれば、ステップ応答は無駄時間のある一次遅れ系にて近似できた。そ



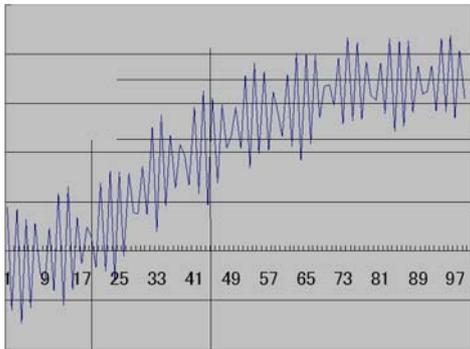
のためオンライン同定においてもこの系の3つのパラメタ（定常ゲイン、時定数、無駄時間）を求めることを目指した。

① わずかな外乱を加える同定法の検討

制御に影響を与えない程度のわずかな外乱を与え、オンラインシステム同定を行った。オフラインシステム同定を行った結果はあるものの、適応制御を行う必要性のひとつはシステム応答の動作点依存性や入力依存性でもあるので、オンライン同定においても規範となるステップ応答が必要であるために、この検討は必須であった。

解析データは以下のように収集した。左冠動脈内に微粒子を注入して心不全を作成したのち状態が安定したイヌに対し、ドブタミン 0.5~1 μ g/Kg/min を静脈内に不規則な間隔で間欠的に投与し、血行動態を 200Hz で連続的に記録した。前研究にしたがって左心ポンプ機能を定量化する指標 S_L （左房圧-心拍出量関係を表す対数関数のスケール因子）を算出し、ドブタミン投与量を入力、 S_L を出力としたシステム同定を行った。

対比のためにノンパラメトリック法にてステップ応答を計算した結果、無駄時間約 20 秒、時定数約 25 秒の結果が得られ、これを規範と考えた。

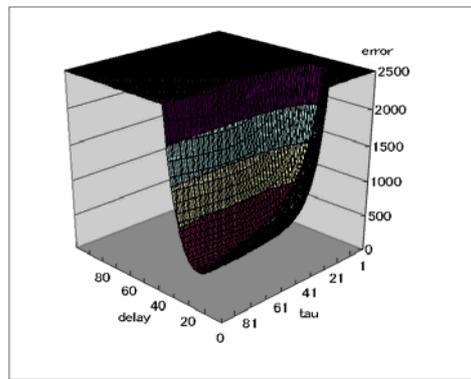
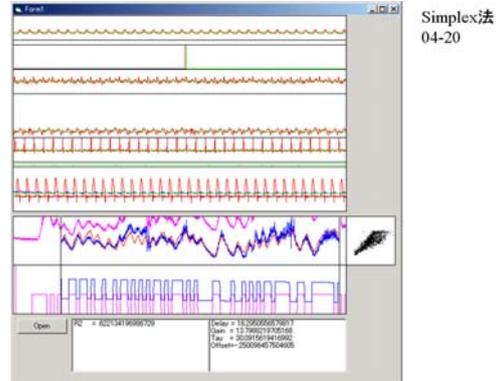


ある固定した無駄時間を考慮した上で、ARX 法（次数は 1 次）でパラメトリックモデルを求め、モデルによって入力から出力を予測した。その上で、モデル出力が最もよく実測出力に相関するように、無駄時間を定めた。この方法でシステム同定を試みた。

ARX 法の欠点として知られる時間刻みの設定について検討した。時間刻みを変えたところモデル係数が大きく変わり、適切な時間刻み設定が必要であった。ノンパラメトリック法との対比からサンプリング時間の少なくとも 10 倍~30 倍程度が必要であった。時間刻みが小さいと、出力の現値と前値の相関が大きくなり、モデル出力の相関が見かけ上良好になった（モデル係数は不正確になった）。

そこで、ARX 法ではなく、モデルのインパルス応答を直接に入力と畳み込み積分して出力を最も予測できるモデルを同定する方

法を試みた。シンプレックス法による最適化でノンパラメトリック法に近い結果が得られた。同定法の見通しを得るために、エラー面を求めたところ、時定数方向には平坦であり時定数の確定に誤差が大きいことが明らかになった。



② 外乱を加えない同定法の検討

外乱を加える方法でのシステム同定はある程度の精度で可能であることが明らかになったので、次に、外乱を加えず自動治療システムが治療目標に達する過渡的な過程での薬剤投与量変化と循環器特性変化の時系列からのシステム同定を試みた。

前回と同様に、左冠動脈内に微粒子を注入して心不全を作成したのち状態が安定したイヌに対し、ドブタミンを静脈内に投与して左心ポンプ機能指標 S_L を正常目標値に漸近させる自動治療を行った。同時にニトロプルシドで血管抵抗、デキストランで循環血液量をそれぞれの目標値に漸近させた。 S_L 制御は標準的なステップ応答から CHR 則によって定めた PI 制御のゲインを用いて行った。

ドブタミン投与量を入力、 S_L を出力としたシステム同定を ARX 法（次数 1 次固定、無駄時間可変、時間刻み：サンプリング時間 \times 30）、モデルのインパルス応答を直接に入力と畳み込み積分して出力を最も予測できるモデルを同定するシンプレックス法のいずれでも、標準のステップ応答に近いものは得られなかった。

その原因を明らかにするために、シミュレ

ーションにより外乱ありと外乱なしの方法を比較した。外乱なしの方法はわずかのノイズを加えることにより誤った応答を算出した。外乱ありの方法でも大きなノイズに対してはロバストではなかった。

これらの研究により、オンライン生体システム同定のためには、外乱なしの方法はシステム同定の精度などの点から実現が困難であることが明らかになった。実際の制御システムの検討についても、外乱を加えない方法については行わないことにした。

(2) 種々のシステム同定結果による制御の検討

生体の薬剤応答性のオンライン同定についての検討では、外乱を加えない生体システム同定は観測ノイズへの依存性が大きく誤ったシステム特性を同定した。わずかに外乱を加える生体システム同定でも観測ノイズの影響により必ずしもロバストなシステム同定が可能とは言えなかった。

そこで、この程度の精度での同定システム特性による自動治療と、オフライン同定による平均的なシステム特性による自動治療について比較検討した。

左冠動脈内にカテーテル操作によって微粒子を注入し虚血性の心不全を作成した。注入後、状態が安定した状態において、間欠的な外乱による、強心剤ドブタミンに対する左心ポンプ機能指標 S_L の応答性、血管拡張薬ニトログリセリンに対する体血管抵抗 R の応答性をオンライン同定した。

オンライン同定による特性、オフライン同定（ステップ状入力）による平均的な特性のそれぞれから CHR 則によって定めた PI 制御のゲインを用い、 S_L 、 R を正常目標値に漸近させる自動治療シミュレーションを行った。循環血液量はデキストランを用い、経験的に求めた同じ if-then ルールで制御した。

比較の結果、オンライン同定特性、オフライン同定平均特性のいずれを用いても良好な自動治療が可能であった。自動治療中のノイズへの依存性は大きくなかった。

特性による差異が少なかった理由として用いた動物間で実験条件に大きな差がなかったこと、PI 制御のマージンが大きいこと、CHR 則による PI 制御ゲイン設定により 2 つの特性の差が縮小した可能性などが考えられた。

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 9 件)

① 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.* (peer-reviewed) Vol. 60, 2010, pp. 205-212

② Uemura K, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. Early short-term vagal nerve stimulation attenuates cardiac remodeling after reperfused myocardial infarction. *J Card Fail.* (peer-reviewed) Vol. 16, 2010, pp. 689-699

③ 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.* (peer-reviewed) Vol. 1, 2010, pp. 5205-5208

④ Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Hidaka I, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S. Structural heterogeneity in the ventricular wall plays a significant role in the initiation of stretch-induced arrhythmias in perfused rabbit right ventricular tissues and whole heart preparations. *Circ Res.* (peer-reviewed) Vol. 106, 2010, pp. 176-184

⑤ Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic cardiology: exploration into a wealth of controllable body parts in the cardiovascular system. *IEEE Rev Biomed Eng.* (peer-reviewed) Vol. 2, 2009, pp. 172-186

⑥ 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.* (peer-reviewed) Vol. 1, 2009, pp. 2030-2032

⑦ Uemura K, Sunagawa K, Sugimachi M. Computationally managed bradycardia improved cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in heart failure. *Ann Biomed Eng.* (peer-reviewed) Vol. 37, 2009, pp. 82-93

⑧ Kawada T, Sugimachi M. Artificial neural interfaces for bionic cardiovascular treatments. *J Artif Organs.* (peer-reviewed) Vol. 12, 2009, pp. 17-22

⑨ Sugimachi M, Kawada T, Yamamoto H, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K. Modification of autonomic balance by electrical acupuncture does not affect

baroreflex dynamic characteristics.
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.
(peer-reviewed) Vol. 2008, 2008, pp.
1981-1984

[学会発表] (計 3 件)

- ① Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Shishido T. Physiological significance of pressure-volume relationship: A load-independent index and a determinant of pump function. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Sep. 2, 2010, Buenos Aires, Argentina.
- ② 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. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Sep. 4, 2009, Minneapolis, Minnesota, USA
- ③ 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. 18th Cardiovascular System Dynamics Society. Sep. 28, 2008, Saint Louis, Missouri, USA

[その他]

ホームページ

[http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/
cardiovascular_dynamics/cd_003.html](http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cardiovascular_dynamics/cd_003.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉町 勝 (SUGIMACHI MASARU)

独立行政法人国立循環器病研究センター・循環動態制御部長

研究者番号：4 0 2 5 0 2 6 1

(2) 研究分担者

宍戸 稔聡 (SHISHIDO TOSHIAKI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究企画調節室・室長

研究者番号：6 0 3 0 0 9 7 7

清水 秀二 (SHIMIZU SHUJI)

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・特任研究員

研究者番号：8 0 4 4 3 4 9 8

(3) 連携研究者

なし