

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500565

研究課題名(和文) 低侵襲左心房圧モニターの開発と、コンピュータ制御循環管理システムへの応用

研究課題名(英文) Development of minimally invasive monitor of left atrial pressure, and its application to computer-controlled hemodynamic management system

研究代表者

上村 和紀 (Uemura, Kazunori)

独立行政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) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：左心房圧(肺動脈楔入圧、PCWP)を正確に推定することは臨床において重要である。右心房圧(RAP)を、心臓エコーにて計測する三尖弁輪(ST)/僧帽弁輪速度(SM)の比(ST/SM)で補正した $RAP \times ST/SM$ によりPCWPを正確に予測する方法を開発した。理論解析と動物実験で本方法の妥当性を確認し(Heart Vessels 2014 in press)、心不全患者98例においても、本方法の有用性を確認した(Circulation 130: A12904, 2014.)。さらに従来から開発していたコンピュータ制御循環管理システムへ、本方法を統合し、その有効性を確認した。

研究成果の概要(英文)：Assessing left atrial pressure (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) is essential in the care of patients with heart failure (HF). Physicians use right atrial pressure (RAP) to predict PCWP. However, the use of this method is limited. Our theoretical analysis indicated that PCWP can be predicted by RAP corrected by the relation between right and left ventricular function, provided by the ratio of tissue-Doppler systolic velocity of tricuspid annulus (ST) to that of mitral annulus (SM) ( $RAP \times ST/SM$ ). In animal experiments using 16 HF dogs, a stronger correlation was observed between  $RAP \times ST/SM$  and PCWP than between RAP and PCWP (Heart Vessels 2014 in press). This was also confirmed in 98 HF patients (Circulation 130: A12904, 2014.).  $RAP \times ST/SM$  enabled accurate prediction of PCWP in experimental and also in clinical settings. Furthermore, application of this technique to computer-controlled hemodynamic management system has realized stable and efficient control of HF hemodynamics.

研究分野：生体工学、循環生理学、心臓血管外科学

キーワード：心不全 左心房圧 肺動脈楔入圧 心臓エコー 心筋組織ドプラー 臨床応用 循環管理システム

### 1. 研究開始当初の背景

心不全患者において、左心房圧値(肺動脈楔入圧,PCWP)を正常範囲に保つことは患者救命に必要不可欠である。一般に、肺動脈カテーテル(スワンガンツカテーテル)を頸静脈から挿入し、カテーテル先端を肺動脈に留置することで計測されてきた。しかし肺動脈カテーテル留置には専門技術を要し、極めて侵襲的である。低侵襲・正確かつ実時間で左心房圧値をモニターする方法が臨床現場で求められていた。

研究代表者(上村和紀)は、強心剤や血管拡張剤等の心臓血管薬剤の投与をコンピュータ自動制御し、心不全において異常値を呈する動脈圧値・心拍出量値・左心房圧値を自動的に改善する循環管理システム(Uemura et al. J Appl Physiol 2006; 100: 1278)を開発してきた。このシステムを臨床応用すれば、循環管理に従事する医師・コメディカルスタッフの負担を大幅に軽減でき、極めて有用なシステムになると期待されていた。このシステムを臨床応用するためにも、閉胸下で、低侵襲・正確かつ実時間で左心房圧値をモニターできる方法が求められていた。

### 2. 研究の目的

低侵襲・正確・実時間で左心房圧値(肺動脈楔入圧,PCWP)を推定しモニターする方法とシステムを開発する。この左心房圧モニター方法およびシステムと、研究代表者が開発してきた心拍出量モニターシステム(Anesth Analg. 116:1006-17, 2013.)を併用し、心不全患者の循環管理をコンピュータ自動制御するシステムを臨床応用可能な段階まで開発・完成することを目的とする。

### 3. 研究の方法

左心房圧値(肺動脈楔入圧,PCWP)を推定する際、右心房圧値(RAP)が用いられることもある。しかしながら PCWP と RAP は必ずしも相関せず、RAP 単独による PCWP 推定の限界が報告されてきた (J Card Fail 17:561-568,2011.)。

研究代表者らが確立してきた生理学理論(Uemura et al. Am J Physiol 2004; 286: H2376.)では、RAP と PCWP の関係は、右心室機能と左心室機能の相対的な関係に基づくと考えられた。よって RAP を両心室機能の関係により補正すれば PCWP との相関が改善し、RAP 単独に比べ推定精度も改善すると期待された。両心室機能の関係を表す指標として、心臓エコーにより計測される三尖弁輪速度( $S_T$ )と僧帽弁輪速度( $S_M$ )の比、あるいはそれらの弁輪移動距離の比が RAP の補正に有効であるかを理論解析で検討した。さらに犬において選択的な左心室不全および右心室不全を作成し、方法の妥当性を検証した。次に、国

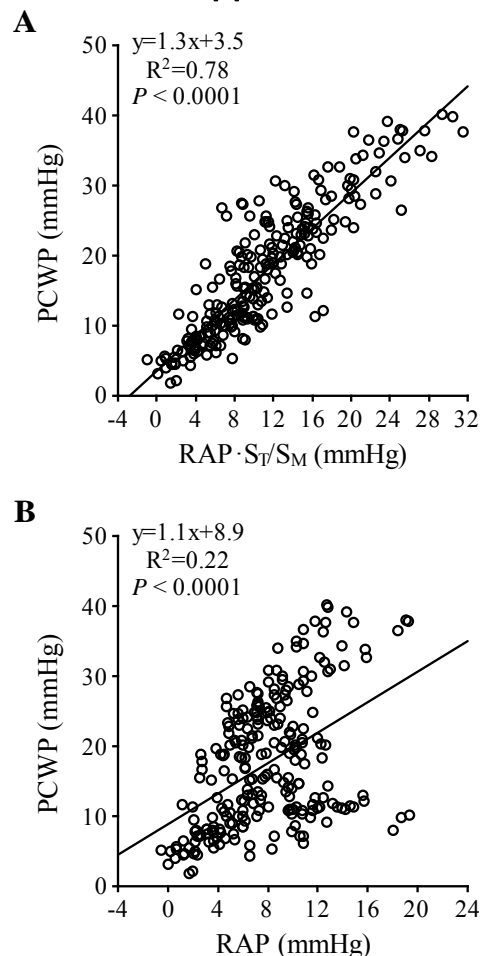
立循環器病研究センター心臓内科の協力の下に、実臨床の心不全症例において、今回開発した左心房圧値(肺動脈楔入圧,PCWP)推定方法の有用性を検証し、無侵襲な臨床応用の方法を模索した。さらに本方法を従来から開発してきた循環管理システムへ統合し、安定して正確に循環管理が可能かを動物実験において検証した。

### 4. 研究成果

理論解析により  $RAP \cdot S_T/S_M$  と PCWP は相関関係にあることを証明した(Heart Vessels 2014 in press)。

16頭の麻酔犬にて、RAP と PCWP および経胸壁心臓エコーにより  $S_T/S_M$  を計測した。正常心機能状態、およびさまざまな病態の心不全状態において、前負荷を輸液・脱血により大きく変化させた。計 243 セットの PCWP(1.8 to 40.0 mmHg)、RAP、 $S_T/S_M$  を得た。 $RAP \cdot S_T/S_M$  と PCWP は強く相関し、その決定係数( $R^2=0.78$ 、図 1 A)は、RAP と PCWP の間に認められた決定係数( $R^2=0.22$ 、図 1 B)より有意に大きかった( $P<0.01$ )。

図 1



PCWP > 18mmHgであることを予測するROC解析では、カットオフ  $RAP \cdot S_T/S_M > 10.5$ mmHgの感度は85%、特異度は88%と良好であった。ROC曲線のAUCは、 $RAP \cdot S_T/S_M$ は0.93

であり、RAP 単独の AUC(0.66) より有意に大きかった( $P<0.05$ ) (Heart Vessels 2014 in press)。

国立循環器病研究センター心臓内科に入院した心不全 98 症例において本方法の有用性を検証した。臨床研究は、倫理委員会で承認されたうえで行われた。心不全症例においても RAP $\cdot$ S<sub>T</sub>/S<sub>M</sub>と PCWP は強く相関し、RAP と PCWP の間に認められた相関より有意に強固であった(Circulation 130: A12904, 2014.)。

従来から開発してきた循環管理システムに、低侵襲心拍出量モニターシステム(Anesth Analg. 116:1006-17, 2013.)と、今回開発した PCWP 推定法を統合し、より臨床応用に近い設定で循環管理が可能かを検討した。さらに強心薬による心機能制御は、血管拡張薬による血管抵抗制御で可能な限り補完、強心薬投与量を最小限にした。麻酔下閉胸心不全犬 9 頭に、新たに開発した低侵襲化システムを適用した。システムは起動後速やかに血管拡張薬・利尿薬の投与を開始、必要な場合のみ輸液・強心薬を投与した。30 分以内に動脈圧値・心拍出量値・左心房圧値(肺動脈楔入圧,PCWP)は目標値へと改善した。肺動脈カテーテルにより心拍出量と PCWP が改善していることを確認した。低侵襲化された血行動態自動制御システムは、心不全の患者管理において極めて有用と期待された(詳細は第 36 回日本循環制御医学会・平成 27 年 6 月 5 日・名古屋において発表予定)。

## 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. 査読有 2014 May 31. [Epub ahead of print]
2. Adding the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, to losartan treatment markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Eur J Heart Fail. 査読有 16:1056-1065, 2014.
3. Chronic vagal nerve stimulation improves baroreflex neural arc function in heart failure rats. Kawada T, Li M, Zheng C, Shimizu S, Uemura K, Turner MJ, Yamamoto H, Sugimachi M. J Appl Physiol. 査読有 116:1308-14, 2014.
4. A minimally invasive monitoring system of cardiac output using aortic flow velocity and peripheral arterial pressure profile. Uemura K, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M. Anesth Analg. 査読有 116:1006-1017, 2013.
5. Automated Cardiovascular Drug Infusion System to Control Hemodynamics. Uemura K, Sugimachi M. Adv Biomed Eng. 査読有 2: pp. 32-37, 2013. (<http://dx.doi.org/10.14326/abe.2.32>)
6. Myocardial performance index is sensitive to changes in cardiac contractility, but is also affected by vascular load condition. Uemura K, Kawada T, Zheng C, Li M, Shishido T, Sugimachi M. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 査読有 2013;2013:695-8.
7. Donepezil markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure after extensive myocardial infarction. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M. Circ J. 査読有 77: 2519-2525, 2013.
8. Sympathetic afferent stimulation inhibits central vagal activation induced by intravenous medetomidine in rats. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Turner MJ, Shirai M, Sugimachi M. Acta Physiol (Oxf). 査読有 209: 55-61, 2013.
9. Central vagal activation by alpha(2)-adrenergic stimulation is impaired in spontaneously hypertensive rats. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Shirai M, Sugimachi M. Acta Physiol (Oxf). 査読有 206:72-79, 2012.

〔学会発表〕(計 14 件)

1. Monitoring of cardiac output with use of aortic flow velocity and peripheral arterial pressure profile 上村和紀, 他. 第51回日本生体医工学会大会 2012年5月 福岡
2. Mechanical determinants of myocardial performance index 上村和紀, 他. 第51回日本生体医工学会大会 2012年5月 福岡
3. 心拍出量の低侵襲連続モニターシステムの開発-フロートラック/ビジリオシステムとの比較-. 上村和紀, 他. 第33回日本循環制御医学会総会 2012年6月 宇都宮
4. Novel continuous monitoring system of cardiac output with use of aortic peak flow velocity and peripheral arterial pressure profile. Uemura et al. ESC congress 2012 2012年8月 ミュンヘン ドイツ
5. Prediction of left atrial pressure from right atrial pressure and the bilateral ventricular functions defined by tricuspid/mitral annulus velocities. 上村和紀, 他. 第77回日本循環器学会総会・学術集会 2013年3月 横浜
6. 頸静脈圧と心臓エコーにて計測される左右房室弁輪速度比から、肺動脈

- 楔入圧は低侵襲かつ正確に推定できる。上村和紀, 他. 第34回日本循環制御医学会総会 2013年6月 福井
7. Integration of ESPVR into the Guyton's circulatory equilibrium framework for the prediction of total hemodynamics. Uemura et al. IEEE EMBS 2013 (Workshop) 2013年7月 大阪
  8. Myocardial performance index is sensitive to changes in cardiac contractility, but is also affected by vascular load condition. Uemura et al. IEEE EMBS 2013 2013年7月 大阪
  9. A novel minimally-invasive technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing jugular venous pressure and the tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities. Uemura et al. ESC congress 2013 2013年8月 アムステルダム オランダ
  10. Minimally invasive cardiac output monitor utilizing aortic flow velocity and peripheral arterial pressure profile. 上村和紀, 他. 計測自動制御学会・ライフエンジニアリング部門シンポジウム2013 2013年9月 横浜
  11. A novel minimally invasive technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing jugular venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities. 上村和紀, 他. 第78回日本循環器学会総会・学術集会 2014年3月 東京
  12. A novel minimally invasive technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing peripheral venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities 上村和紀, 他. 第53回日本生体医工学会大会 2014年6月 仙台
  13. Usefulness of Novel Tissue Doppler Imaging Technique for Noninvasive and Reliable Estimation of Left-Sided Filling Pressure in Patients with Heart Failure Chinen D, Nagai T, Uemura K et al. AHA Scientific Sessions 2014 2014年11月 シカゴ 米国
  14. 心不全症例における組織ドップラー法による左右房室弁輪最大収縮速度比と下大静脈径を用いた新しい低侵襲左室充満圧推定法 永井利幸、知念大悟、上村和紀ら 第26回日本心エコー図学会学術集会 2015年3月 北九州

〔産業財産権〕

出願状況 (計 3 件)

名称：左心房圧計測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：セイコーエプソン株式会社、独立行政法人国立循環器病研究センター  
種類：特許  
番号：2013-24296  
出願年月日：2013年2月12日  
国内外の別：国内・国外

名称：心拍出量モニター装置および心拍出量測定方法。

発明者：青木三喜男、上村和紀、杉町勝。  
権利者：セイコーエプソン株式会社、独立行政法人国立循環器病研究センター  
種類：特許  
番号：特願 2012-106391  
出願年月日：2012年5月8日  
国内外の別：国内・国外

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：オリンパス株式会社、独立行政法人国立循環器病研究センター  
種類：特許  
番号：2012-211148  
出願年月日：2012年9月25日  
国内外の別：国内・国外

取得状況 (計 1 件)

名称：固形組織由来インピーダンス推定方法、心拍出量の算出方法、肺動脈楔入圧の算出方法、心拍出量モニタ装置、心拍出量モニタシステム、肺動脈楔入圧モニタ装置および肺動脈楔入圧モニタシステム

発明者：上村和紀, 稲垣正司, 杉町勝, 清水一夫, 小林正敏。  
権利者：オリンパス株式会社、独立行政法人国立循環器病研究センター  
種類：特許  
番号：5142691  
出願年月日：2007年12月11日  
取得年月日：2012年11月30日  
国内外の別：国内・国外

〔その他〕  
所属施設のホームページ  
[http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cardiovascular\\_dynamics/](http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cardiovascular_dynamics/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
上村和紀 (UEMURA, Kazunori)  
国立循環器病研究センター・研究所・室長  
研究者番号：10344350

(2) 連携研究者  
川田徹 (KAWADA, Toru)  
国立循環器病研究センター・研究所・室長  
研究者番号：30243752