

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発  
分散型ナノ植え込み機器による呼吸異常の解析

分担研究者 高木 洋（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

重症慢性心不全に伴う呼吸異常を、植え込み除細動器の機能を分担する分散型ナノ植え込み機器によってモニタリングするために、心電図などから得られた呼吸曲線からナノ機器自体によって、省電力環境下で効率よく解析する手法を、昨年度にすでに、開発した。解析を少ない演算で行うことにより結果のみを送信することを可能にした。一方、正常健常者で得られた実測の呼吸調節系の動特性をもとに、システムのパラメータを変化させることによって、心不全患者で見られる運動開始時の周期性呼吸を再現することができた。昨年度の成果と組み合わせて、呼吸調節系というシステムの異常を時々刻々とモニタできるようになる。また、呼吸変動の周期と分時換気量と血中 CO<sub>2</sub> 分圧の変動の位相差に注目して呼吸調節系の異常を逆推定した結果、分時換気量を増加させても血中 CO<sub>2</sub> 分圧がすぐには減少しないという、予想外のメカニズムが関与している可能性が示された。心不全患者の肺鬱血では血中 CO<sub>2</sub> 分圧の絶対値に大きな変化はないものの、血中 CO<sub>2</sub> 分圧のダイナミクスには変化が現れるのではないかとの仮説を立て今後検討する必要がある。

A. 研究目的

重症慢性心不全には種々の呼吸異常（浅速呼吸、運動時換気亢進、二酸化炭素感受性亢進、周期性呼吸、睡眠時無呼吸など）を伴うことがよく知られている。呼吸異常は慢性心不全における QOL 低下の主要因子であるとともに、重症度や生命予後とも関係している。

本研究では、植え込み除細動器の機能を分担する種々の分散型ナノ植え込み機器を開発するが、ナノ機器による呼吸モニタリングとその有用性について検討することを目的とする。

呼吸の頻度や半定量的な大きさは、心電図振幅が呼吸の周期で変動することを用い、適切な帯域通過フィルタを用いることにより得られる。この計測値より、分散型ナノ植え込

み機器自身により、効率のよい計算によって解析し結果のみを送信する手法が必要である。

昨年度の研究の結果、運動時周期性呼吸の周期は患者ごとや重症度などの影響により一定ではないものの、0.5~1.25 回/分の周波数帯域に限局していた（オフライン解析）。この結果をもとに、オンラインには上記帯域の複素復調解析法を用いた解析を開発し、実時間に少ない演算量（実数乗算が 42 回と実数加算が 36 回）で実行可能であった。

また昨年度の結果から、運動時周期性呼吸の原因としては発振説を示唆する結果が得られた。そこで本年度は、運動時の周期性呼吸から得られたデータをもとに、慢性心不全患者では呼吸調節系のどこに異常があるかを逆推定する方法を開発した。本方法を用いれば、

通常診療にて行われている心肺運動負荷試験の結果のみから、心不全患者の呼吸調節系の異常を同定することができ、高CO<sub>2</sub>濃度の空気の吸入や自発的な過呼吸などを行わなくてもいいために患者の負担が少ないという利点がある。

## B. 研究方法

### B-1. 患者データの取得

運動時の周期性呼吸に関する患者データを用いて、逆推定の解析をするために、通常診療で行われている心肺運動負荷試験から得られた呼吸諸指標の時系列を用いた。

心肺運動負荷検査は毎秒4ワットごとに負荷を漸増しながら症候限界まで行った。被験者の口および鼻をマスクで密着して覆い、吸気量および呼気量は熱線気流計にて計測した。吸気および呼気の一部を連続的に採取し質量分析器によって酸素分圧と二酸化炭素分圧を測定した。各呼吸周期ごとに呼吸終末を決め、その呼気中の二酸化炭素分圧を血中二酸化炭素分圧の代用として用いた。

解析対象は、国立循環器病センターの心臓リハビリテーション部門において、5年8ヶ月にわたり行われた心肺運動負荷検査4792例の中から以下のようにして選別した。まず、心肺運動負荷検査試験を担当する医師により、分時換気量の時系列データについて明らかな振動が最低3周期認められるものを選択した。選択した症例について、以下の定量解析を用いて周期性呼吸の程度を定量化した。

定量解析は、6秒ごとに得られる安静時～運動時の分時換気量(V<sub>E</sub>)を4分間集めてデータセットとし、フーリエ変換した。つぎにデータを30秒ずつずらしながら(最初の5点を捨て新しい5点を加えた新しいデータセットについて)フーリエ変換を繰り返した。すべてのフーリエ解析の結果(振幅スペクトル)を平均し、0.5～1.25回/分の周波数帯域の成

分(振幅)が全帯域に占める割合を求め、運動時周期性呼吸の指標とした。心不全入院率や心臓死との関連より35%以上を有意な運動時周期性呼吸と定めた。このようにして得られたデータを解析対象とした。

### B-2. 呼吸調節系の動特性取得とそのモデル化

生体の呼吸調節系は負帰還系を形成するために、単に呼吸諸指標を連続観測するなどの通常の方法ではその性質を正確に知ることはできない。すでに私たちは、①吸入CO<sub>2</sub>濃度を人為的に変化させ別の一定値に維持することで、動脈血CO<sub>2</sub>分圧(P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>)→分時換気量(V<sub>E</sub>)応答、すなわち中枢=制御部の開ループ静特性を正確に知ることができ、②V<sub>E</sub>を意識的に変化させ別の一定値に維持することで、V<sub>E</sub>→P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>応答、すなわち末梢=被制御部の開ループ静特性を正確に知ることができることを示した。

本研究ではこれを応用し、ステップ状に吸入CO<sub>2</sub>濃度やV<sub>E</sub>を変化させる時の過渡応答から呼吸調節系の制御部、被制御部の動特性を求めることを試みた。なおP<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>を連続計測する手法は確立されていないので、代用としてP<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>(呼気終末CO<sub>2</sub>分圧)を用いた。

まず、若年健常者を対象とし、吸入CO<sub>2</sub>濃度やV<sub>E</sub>ステップは4段階に変化させて、健常人の静特性および動特性を測定した。吸入CO<sub>2</sub>濃度を0→5%のステップ状に変化させる際のV<sub>E</sub>応答から標準の制御部動特性を求め、V<sub>E</sub>を安静時レベルから5%CO<sub>2</sub>吸入時のレベルにステップ状に変化させる際のP<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>応答から標準の被制御部動特性を求めた。

なお正常健常人で吸入CO<sub>2</sub>濃度やV<sub>E</sub>を4段階に変化させ全データを取得するためには2時間を要した。また最大吸入CO<sub>2</sub>濃度は6%を用いV<sub>E</sub>が著増するために心不全患者への

適応は不適當と考えられた。本計測法を心不全患者に直接応用する場合には、2.5%程度の低CO<sub>2</sub>濃度を用いた制御部、被制御部それぞれ単段階ステップの測定にとどめるべきであると考えられた。

### B-3. 心不全患者における心肺運動負荷試験結果から呼吸調節系異常の逆推定

B-2 で得られた標準の制御部動特性および被制御部動特性とコンピュータ上に再構築し、さらにこれらを直列接続して閉ループ化した。得られたものは正常健康人の安静時呼吸調節系のモデルである。これを閉ループシミュレーションした結果では周期性呼吸は得られなかった。

そこで、今回は標準のモデルに対し、4つのパラメータを変化させた。パラメータの変化は心不全による呼吸調節系の変化と運動時の変化の両方を含む者である。パラメータを調節し、B-1 で得られた運動時周期性呼吸を再現させた。特に、 $P_{ETCO_2}$ と $V_E$ 変化の周期と位相関係を重視して、これが忠実に再現できるパラメータを選択した。

## C. 研究結果

### C-1. 患者データの取得

図1は運動時周期性呼吸が見られる典型例における運動時の $V_E$ および酸素摂取量の周期的変化を示す。このように呼吸の諸指標は同期してほぼ同じ周期(約1分)で変動する。

しかしながら $P_{ETCO_2}$ 変化と $V_E$ 変化を同時に測定すると、図2に見られるように運動の強度により、 $P_{ETCO_2}$ 変化と $V_E$ 変化の位相差は変化することがわかる。このことは運動強度によって呼吸調節系の特性が変化することを示している。実際、静特性については運動により大きく変化することは私たちも確認している。

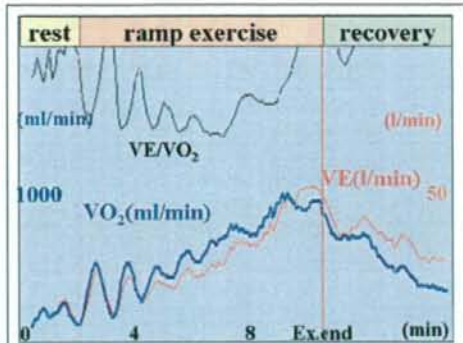


図1 心肺運動負荷試験において見られる周期性呼吸の例 青：分時換気量、赤：酸素摂取量、黒：分時換気量/酸素摂取量の変化を示す、横軸は時間(点線は1分ごと、赤線で運動中止)

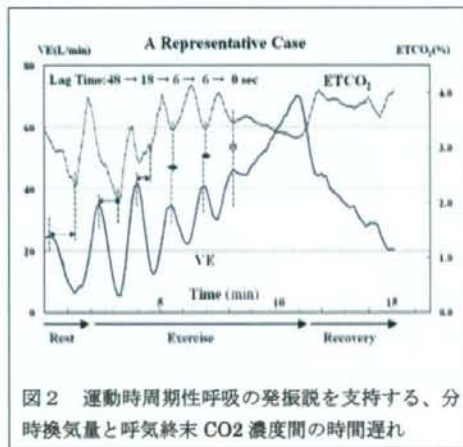


図2 運動時周期性呼吸の発振説を支持する、分時換気量と呼気終末CO<sub>2</sub>濃度間の時間遅れ

図3は運動中および運動後の時間帯ごとの分時換気量曲線のフーリエ解析例を示す。時系列からも明らかであるが、周期性呼吸は運動開始直後の軽度の運動時に最も大きく、運動強度が増加するにつれて減少し、運動後も続けて減少していることがフーリエ解析でも適切に得られていることがわかる。

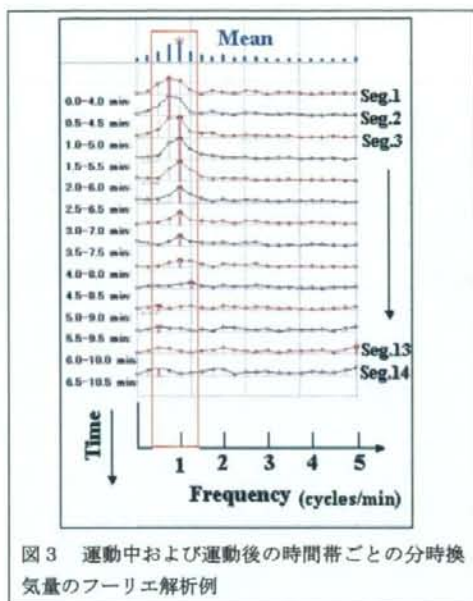


図3 運動中および運動後の時間帯ごとの分時換気量のフーリエ解析例

## C-2. 呼吸調節系の動特性取得とそのモデル化

図4は、若年健常者において、制御部および被制御部の動特性を求めた一例である。

図4上段では、吸入CO<sub>2</sub>濃度を0→5%のステップ状に変化させ、P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>とV<sub>E</sub>を連続計測した。P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>は動脈採血にて得られたP<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>によって二点校正した。吸入CO<sub>2</sub>濃度がステップ状に変化する際に、厳密にはP<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>はステップ状に変化しないが、V<sub>E</sub>の変化を指数関数に当てはめて制御部動特性は無駄時間のある一次の低域通過特性で近似した。また指数関数から無駄時間、遮断周波数、利得を求めた。これらの平均値から標準の制御部動特性を求めた。

図4下段では、V<sub>E</sub>を安静時レベルから5%CO<sub>2</sub>吸入時のレベルに変化させ、P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>を連続計測した。P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>は同様に動脈採血にて得られたP<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>によって二点校正した。P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>の変化を時定数の異なる2つの指数関数の和に当てはめて制御部動特性は無駄時間のある二次の低域通過特性で近似した。2つの指数関数から2つの無駄時間、2つの遮断周波数、

2つの利得を求めた。これらの平均値から標準の被制御部動特性を求めた。

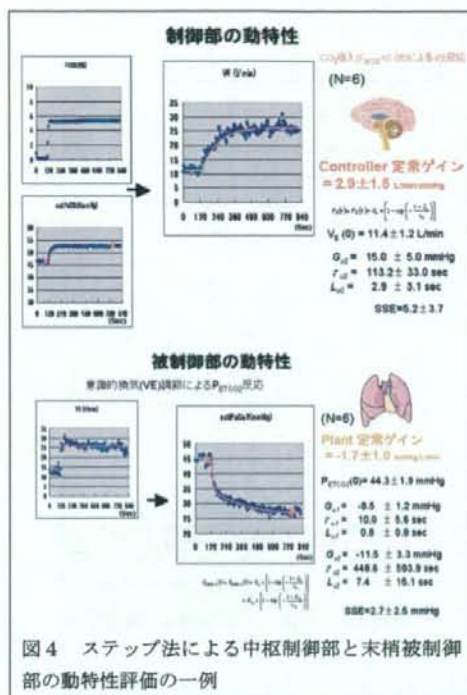


図4 ステップ法による中枢制御部と末梢被制御部の動特性評価の一例

図5はこのようにして求めた制御部動特性、被制御部動特性をもとにコンピュータ上に再構築した、閉ループ呼吸調節系のモデルを示すものである。このモデル上で閉ループ時の呼吸の安定性を検討することができる。

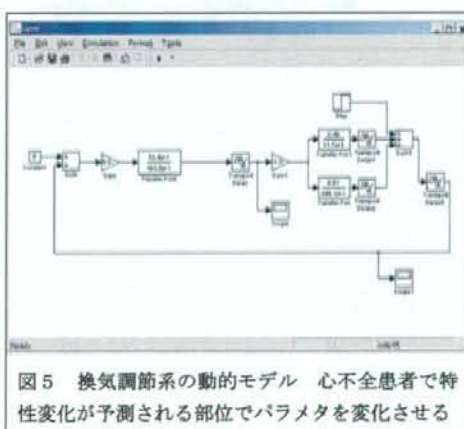


図5 換気調節系の動的モデル 心不全患者で特性変化が予測される部位でパラメータを変化させる

### C-3. 心不全患者における心肺運動負荷試験結果から呼吸調節系異常の逆推定

図6は、運動開始時に顕著に見られる、 $V_E$ 変動と $P_{ETCO_2}$ 変動の周期と位相関係を再現するために、呼吸調節系のパラメータを変化させた結果を示す。一般に、周期性呼吸時には本来一致すべき $V_E$ の正のピークと $P_{ETCO_2}$ の負のピークに時間遅れがあり、 $P_{ETCO_2}$ の負のピークと次の $V_E$ の負のピークとの間にはわずかな時間遅れしかないことが示されている。

図6の1段目では末梢ゲインを標準値の1.7から3.3に増加させた上で、中枢ゲインを1.4から7に増加させた。周期性呼吸が生じた

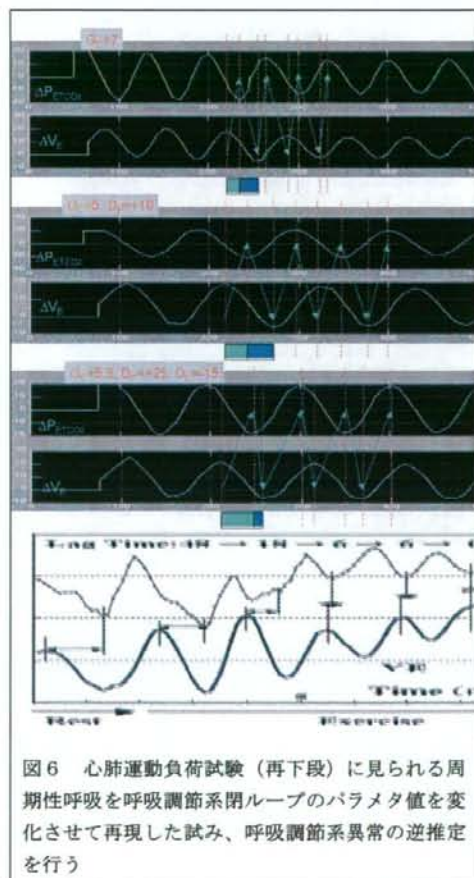


図6 心肺運動負荷試験（再下段）に見られる周期性呼吸を呼吸調節系閉ループのパラメータ値を変化させて再現した試み、呼吸調節系異常の逆推定を行う

が周期は実測より短く、 $P_{ETCO_2} \rightarrow V_E$ 時間遅れが実測よりも大きな割合を占めていた。

次に（図6の2段目）、末梢での無駄時間を10秒増加させ、中枢ゲインを5にしたところ、周期性呼吸の周期はほぼ実測と一致した。しかし $P_{ETCO_2} \rightarrow V_E$ 時間遅れの占める割合が実測よりもまだ大きかった。

最終的に（図6の3段目）、末梢での無駄時間を25秒増加させ、中枢での無駄時間を15秒短縮させ、中枢ゲインを5.5にしたところ、周期性呼吸の周期、 $P_{ETCO_2} \rightarrow V_E$ 時間遅れの占める割合ともに実測に近いものが得られた。

これらの検討の結果、周期性呼吸患者で予測される時間遅れは予測された制御部（中枢）ではなく、むしろ被制御部（末梢）で生じていることが明らかになった。

### D. 考察

#### D-1. 心不全患者における呼吸調節系異常の逆推定から考えられる、周期性呼吸のメカニズム

フィードバック制御理論によれば、運動時周期性呼吸は呼吸調節系の発振によって説明できる。運動の有無により呼吸調節系の静特性は大きく異なることから、動特性も運動の有無やその強度によって変化することは容易に想像できる。運動時周期性呼吸が運動強度が軽度の際に顕著で、運動強度増加とともに消退することも動特性の変化で説明できるものと考えられる。

本研究では、運動時周期性呼吸が顕著に見られる運動の時間帯において、 $V_E$ 変動と $P_{ETCO_2}$ 変動の位相関係に注目し、正常安静時の動特性がどのように変化すれば、変動の周期や位相関係を再現できるか検討した。その結果、意外にも $P_{ETCO_2} \rightarrow V_E$ 時間遅れ（無駄時間）を増加させる必要はなく、 $V_E \rightarrow P_{ETCO_2}$ 時間遅れ（無駄時間）を増加させる必要があることが明らかになった。

すでに時系列データにおいても、 $V_E$ の正のピークと $P_{ETCO_2}$ の負のピークに時間遅れがあり、一方、 $P_{ETCO_2}$ の負のピークと次の $V_E$ の負のピークとの間にはわずかな時間遅れしかないことから上記の結果は予測されたものであったが、それをシステムの変化として定量的に同定し再確認することができた。

$V_E \rightarrow P_{ETCO_2}$  時間遅れの延長は、実際に換気が増加してもすぐには血中 $CO_2$ 濃度が減少しないことを示す。 $CO_2$ は肺胞基底膜で容易に拡散することから、心不全においても $CO_2$ 濃度は容易に上昇しないとされているが、これまでに動的な関係は詳細に調べられておらず、心不全における肺鬱血がこのような影響をもたらすのか、さらに検討が必要である。

一方、今回のシミュレーションでは $P_{ETCO_2} \rightarrow V_E$ 時間遅れは逆に短縮が必要であり、現実には即さない点も指摘される。症例数を増やしたさらなる検討を行う必要がある。

## D-2. 心不全患者における呼吸調節系のシステム同定の具体的方法

今回開発した逆推定法は、心肺運動負荷試験で認められた運動時周期性呼吸の結果から、心不全患者の呼吸調節系の異常を間接的に推定するものである。D-1で述べたように $P_{ETCO_2} \rightarrow V_E$ 時間遅れを逆に短縮させることが必要なことなど現実に即さない点もあり、また軽度の運動時点での呼吸調節系の異常であることから、安静時に直接に呼吸調節系の異常を測定する方法も別途必要と考えられる。

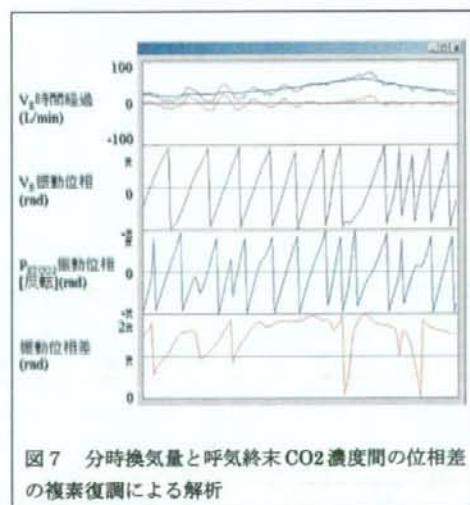
正常健康人で行ったような、吸入 $CO_2$ 濃度や $V_E$ を多段階に変化させる包括的なシステム同定は心不全患者には不相当と考えられた。長時間を要し、高濃度の $CO_2$ 吸入では $V_E$ が著増するためである。一方、吸入 $CO_2$ 濃度や $V_E$ を不規則に間欠的に変化させる白色雑音法による解析も検討したが、短時間ではやはり精度の高い結果は得られなかった。心不全

患者では、2.5%程度の低 $CO_2$ 濃度を用いた制御部、被制御部それぞれ単段階ステップの測定を今後計画している。

## D-3. 運動時周期性呼吸のオンライン解析法と呼吸調節系異常の逆推定の併用による有用性

昨年度に報告したように、複素復調解析を用いることにより運動時の周期性呼吸は分散型微小植え込み素子でも解析可能であり、低計算負荷、実時間、オンラインで実現できることが明らかになった。同様の解析は、 $P_{aCO_2}$ の連続センサがあれば、 $P_{aCO_2}$ の変化についても同様に行うことができる(図7参照)。これらのデータを用いれば、呼吸調節系の異常をその都度解析することができる。

これは、分散型微小植え込み素子によって、周期性呼吸という呼吸異常の現象を連続的にモニタするばかりではなく、その基礎にある呼吸調節系の異常を連続的にモニタできることを示している。同じ心不全症例でも、運動負荷の程度や心不全の増悪、改善によって、呼吸調節系の性質が時々刻々変化するため、このようなモニタは心不全患者の管理に有益であると考えられる。



#### D-4. 呼吸調節系のシステム同定

慢性心不全の呼吸異常はいずれも呼吸調節系の変調が基礎となって起こるものと考えられる。私たちはこれを実証するために呼吸調節系の性質を系統的に表現するシステム同定を行うことをめざしてきた。これまでに①吸気のCO<sub>2</sub>濃度を人為的に変化させ中枢制御部の開ループ特性〔動脈血CO<sub>2</sub>分圧(P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>)に対するV<sub>E</sub>応答〕②V<sub>E</sub>を意識的に変化させ末梢被制御部の開ループ特性〔V<sub>E</sub>に対するP<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>の応答〕を求める方法を開発してきた。

静特性の検討では、心不全ラットによる中枢ゲインの有意な増加はV<sub>E</sub>増加(8%)への寄与は少なかった。末梢特性の右上方シフトが寄与したが、シフトは代謝量(変化なし)には起因せず、心不全群の死腔換気率の増加に起因した。

一方、心不全における動特性の変化はラットでもいまだ十分に行っておらず、また心不全患者での測定もこれからの課題である。呼吸調節系の異常によって多くの呼吸異常を説明できる枠組みの構築を今後とも目指している。

#### E. 結論

正常健康者で得られた実測の呼吸調節系の動特性をもとに、システムのパラメータを変化させることによって、心不全患者で見られる、運動開始時の周期性呼吸を再現することができた。特に、呼吸変動の周期と分時換気量と血中CO<sub>2</sub>分圧の変動の位相差に注目して呼吸調節系の異常を逆推定した結果、分時換気量を増加させても血中CO<sub>2</sub>分圧がすぐには減少しないという、予想外のメカニズムが関与している可能性が示された。心不全患者の肺鬱血では血中CO<sub>2</sub>分圧の絶対値に大きな変化はないものの、血中CO<sub>2</sub>分圧のダイナミクスには変化が現れるのではないかとこの仮説を立て

今後検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文

1. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M. Contrasting effects of presynaptic alpha2-adrenergic autoinhibition and pharmacologic augmentation of presynaptic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; **295**: H1855-H1866.
2. Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Watanabe Y, Tanaka K, Murakami M, Oka Y, Takaki H, Hashimoto S, Yamada Y, Komamura K, Shimizu W, Kamakura S, Watanabe S, Yamaguchi I. Standard template of adult magnetocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008; **13**: 391-400.
3. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; **295**: H1081-H1089.

##### G-2. 学会発表

1. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shogo Oishi, Takuya Taniguchi, Rika

Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Slower periodic  $\dot{V}_{O_2}$  oscillations during exercise indicate worse clinical status and poorer prognosis of patients with heart failure.

*American Heart Association 2008*

2. Takuya Taniguchi, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Ryo Namikawa, Shogo Oishi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Is the extent of exercise  $\dot{V}_{O_2}$  oscillations related to the severity and prognosis of heart failure? *American Heart Association 2008*
3. 谷口 琢也、高木 洋、伊吹 宗晃、中西 道郎、川上 利香、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 More pronounced exercise  $\dot{V}_{O_2}$  oscillations are associated with poorer prognosis 第73回日本循環器学会総会・学術集会
4. 谷口 琢也、高木 洋、伊吹 宗晃、中西 道郎、川上 利香、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 The presence of previous cerebral infarction in vertebrobasilar system may exacerbate ventilatory oscillations during exercise in patients with heart failure 第73回日本循環器学会総会・学術集会
5. 伊吹 宗晃、高木 洋、大石 醒悟、谷口 琢也、川上 利香、中西 道郎、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 Slower periodic  $\dot{V}_{O_2}$  oscillations during exercise indicate poorer prognosis of patients with heart failure 第73回日本循環器学会総会・学術集会
6. 山田 憲明、高木 洋、野口 輝夫、後藤 葉一、伊吹 宗晃、川上 利香、中西 道郎、杉町 勝、塘 義明

Abnormal ventilatory and oxygen kinetics to exercise in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO) 第73回日本循環器学会総会・学術集会

### G-3.新聞報道

なし

### H.知的所有権の取得状況

なし



分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発  
分散型ナノ植え込み機器による血圧波形の解析

分担研究者 宋戸 稔聡（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

分散型微小植え込み装置によって測定される血圧波形の中から、そのわずかな変化を捕えるために反射波を定量化する解析法について検討してきた。しかし微小植え込み装置では中枢血圧波形が得られるとは限らないことから末梢血圧波形を用いた解析法を検討した。末梢血圧波形から、いったん中枢血圧波形を推定する必要がある。末梢血圧波形と中枢の血圧および血流波形との関係はパラメトリックな血管モデルで最も単純かつ精度よく記述できる。異なる患者や経時的な血行動態の状態変化により異なる、血管モデルの3つのパラメタ（C・R、Z<sub>0</sub>/R、Td）をすべて最適化することは、昨年度の検討では困難であった。本年度は中枢血流波形の拡張期分散を最小化することによって、3つのパラメタをすべて最適化することができた。しかし、残念ながら、本法で求めた中枢血圧波形は実測波形とかけ離れていた。脈波伝搬時間を中枢末梢間の血圧立ち上がりの時間差から実測で求める方法、トノメトリ血圧の絶対値の不確定さを考慮する方法などを取り入れた方法を再検討する必要がある。

A. 研究目的

本研究では分散型微小植え込み機器によって血圧を測定し、血圧情報の解析により診断や治療への応用を検討する。血圧は最も基本的な生体情報であるが、血圧値は短期的には動脈圧反射によりほぼ一定値に維持されている。一方、血圧波形には血圧値そのものでは検出できない、早期や軽度の変化を捉えることができる可能性がある。重症心不全の発症、進行、急性増悪などの際にも血圧波形に変化が現れることが期待される。

しかしながら、微小植え込み機器では必ずしも中枢血圧波形が得られるとは限らないことから、本年度は、末梢血圧波形だけから中枢の血圧および血流波形を推定する方法の検討を行った。近年、中枢血圧の臨床的意義が

重要視されており中枢血圧の推定はそれ自体も重要な課題である。さらに昨年度行った反射波の解析にも用いることができる。

血圧波形の成因はケーブル理論が適応できることから、昨年度と同様にパラメトリック血管モデルを用い、そのパラメタを推定した。昨年度は3つのパラメタのうち最も感受性の高い脈波伝搬時間（Td）のみを最適化し、他の2つのパラメタは標準値を用いて推定を行った。本年度は3つのパラメタ（C・R、Z<sub>0</sub>/R、Td）すべてを最適化するために、推定した大動脈血流量の拡張期分散を最小化ことを利用した。症例間や症例内の状態の変化においてもパラメタ C・R や Z<sub>0</sub>/R は変化するので、本来は脈波伝搬時間のみでなく3つのパラメタをすべて最適化することが望ましい。昨年

度は困難であった3つのパラメタをすべて最適化することが、大動脈血流量の拡張期分散を最小化することによって可能になるか検討した。

## B. 研究方法

### B-1. 血圧や血流の前進波、反射波の概念

現実の血管系は枝分かれや径の変化があるが、一様で無限長の導管を考えることによって脈波の反射を考えることができる。脈波の概念は血圧波形、血流波形に同様に適応される。

まったく一様な（径、壁厚、弾性率など）無限長の導管を仮定すると、脈波は波形を保持したまま有限速度で伝搬する。前述のように血圧波形、血流波形ともにこのように伝搬するが、血圧波形、血流波形は比例関係にあり、伝搬速度も同じである。（血圧と血流の振幅比を特性インピーダンス、共通の伝搬速度を脈波伝搬速度と呼ぶ）。

上記のような理想的な条件では、導管が無限長であることからわかるように、脈波の反射がない。そこで上記条件で得られる脈波の波形を前進波と考え、実際に測定される脈波の波形から前進波の波形を差し引いたものを反射波と定義する。

このように反射波を定義すれば、同時計測した血圧波形と血流波形の差異、中枢と末梢での血圧波形のちがいは次のように説明できる。血圧波形においては反射波が加算的に作用するのに対し、血流波形は反射波が減算的に作用するために、前進波と反射波の波形が同じであっても全く異なる波形が得られる（図1）。同様に血圧波形の前進波と反射波間の相対的な時間差が生じることによって末梢血圧波形は中枢血圧波形と異なったものになると考えられる（図2）。

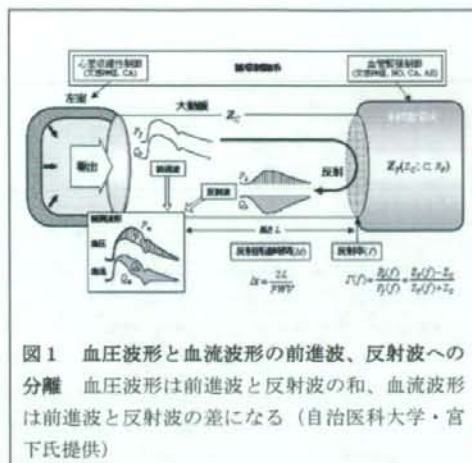


図1 血圧波形と血流波形の前進波、反射波への分離 血圧波形は前進波と反射波の和、血流波形は前進波と反射波の差になる（自治医科大学・宮下氏提供）

これらを式で表すと以下のようになる。

$$P(t) = P_f(t) + P_b(t)$$

$$Q(t) = Q_f(t) - Q_b(t)$$

$$P_p(t) = P_f(t - T_d) + P_b(t + T_d)$$

ここで、 $P(t)$ 、 $Q(t)$ および  $P_p(t)$ は中枢での血圧波形、血流波形、末梢での血圧波形である。 $P_f(t)$ および  $P_b(t)$ は血圧の前進波と反射波、 $Q_f(t)$ および  $Q_b(t)$ は血流の前進波および反射波である [ $P_f(t) = Z_c Q_f(t)$ 、 $P_b(t) = -Z_c Q_b(t)$ の関係がある、 $Z_c$ は特性インピーダンス]。また  $T_d$ は中枢と末梢の間の脈波伝搬時間である。

### B-2. パラメトリック血管モデル

図2はB-1での考え方に基づき、複雑な血管系を簡略化したパラメトリック血管モデルを説明したものである。このモデルでは、血管の近位側を均一な弾性導管で近似し、小さい枝分かれや径変化の影響を無視する。血管は末梢部位より遠位で分岐を繰り返し、分岐の効果はまとめて三要素ウィンドケッセルで表現する。言い換えれば、中枢血圧波形と末梢血圧波形の差異をB-1で説明した中枢と末梢での反射波の相対的時間差だけで説明し、中枢末梢間の血管枝分かれや径変化の影響は無視したものである。

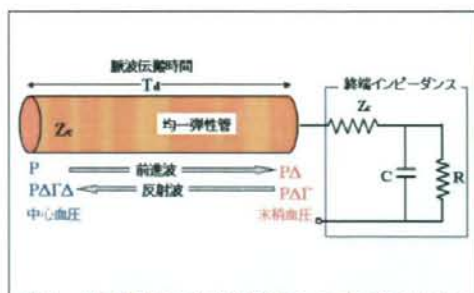


図2 中枢動脈圧と末梢動脈圧の血圧波形の成因・差異を説明する血管モデル 前進波は中枢から末梢へと形を変えずに伝搬して反射する。反射により生じた反射波は中枢方向へと伝搬する。中枢と末梢では前進波と反射波の相対的遅れ時間が異なるためにその和である血圧波形は異なる。

この血管モデルは4つのパラメータで既定できるが、血流波形の絶対値が不要な場合には、 $Z_c$ の絶対値が不要であることから、パラメータの組み合わせである3つの指標  $C \cdot R$ 、 $Z_c/R$ 、 $T_d$ によってユニークに特性化できる。

### (1) 既知のパラメトリック血管モデルを用いた末梢血圧波形からの中枢血圧波形の推定

末梢の既知血圧波形を  $P_1(t)$ 、前進波を  $P_{1f}(t)$ 、反射波を  $P_{1b}(t)$  とすると、

$$P_1(t) = P_{1f}(t) + P_{1b}(t)$$

$Z_c$  を流れる血流を  $Q_1(t)$  とすると、

$$P_{1f}(t) = [P_1(t) + Z_c \cdot Q_1(t)] / 2$$

$$P_{1b}(t) = [P_1(t) - Z_c \cdot Q_1(t)] / 2$$

$C$  の両端にかかる血圧を  $P_0(t)$  とすると、

$$Z_c \cdot Q_1(t) = P_1(t) - P_0(t)$$

なので、

$$P_{1f}(t) = P_1(t) \cdot P_0(t) / 2$$

$$P_{1b}(t) = P_0(t) / 2$$

となり、前進波と反射波に分離される。

ここで血管モデル遠位端が既知の3要素ウインドケッセルであることを用いれば、 $P_1(t)$  (既知) から

$$dP_0(t) / dt = [P_1(t) \cdot P_0(t)] / (Z_c/R) / (C \cdot R) - P_0(t) / (C \cdot R)$$

の微分方程式によって  $P_0(t)$  を知る事ができる。したがって、 $P_{1f}(t)$  および  $P_{1b}(t)$  を知るこ

とができる。

いったん、前進波と反射波に分離できれば、おのおのを適切に時間シフトして加算することによって中枢血圧波形を知ることができる。

$$P(t \cdot T_d) = P_{1f}(t) + P_{1b}(t \cdot 2T_d)$$

ここで  $T_d$  では前進波、反射波共通の遅れ時間である (厳密には媒質の速度だけ前進波と反射波には速度の差がある)。

### (2) 既知のパラメトリック血管モデルを用いた末梢血圧波形からの中枢血流波形の推定

すでに前進波と反射波に分離されているので、同様に時間シフトして減算することによって中枢血流波形 (×特性インピーダンス) を知ることができる。

$$Z_c \cdot Q(t \cdot T_d) = P_{1f}(t) - P_{1b}(t \cdot 2T_d)$$

### (3) 中枢血流波形の拡張期での特徴からの血管モデルのパラメータ推定

中枢血流波形は拡張期に0になるという特徴をもっている。このことを利用することによって、血管モデルのパラメータ、 $C \cdot R$ 、 $Z_c/R$ 、 $T_d$  を最適化できるかどうかを検討した。これらのパラメータの組合せを種々に変化させて、実測  $P_1(t)$  から  $P(t)$  を計算し、計算した  $Z_c \cdot Q(t)$  の拡張期における分散が最小になるようにパラメータを選んだ。

実際の計算では、 $Z_c/R$  の大小によって  $Z_c \cdot Q(t)$  の絶対値が大きく変動する。そのために、 $Z_c \cdot Q(t)$  の拡張期における分散を全心周期における分散で除しその比が最小になるように3つのパラメータを選んだ。

## C. 研究結果

### C-1. 血管モデルの妥当性

すでに報告しているように、本研究で用いた血管モデルにより、橈骨動脈血圧波形から (同時に記録した) 大動脈血圧波形の再現が可能であることは明らかになっている。図3

に示すように、適切なパラメタ ( $C \cdot R = 1.33 \pm 0.55 \text{ s}$ ,  $Z_0/R = 0.0318 \pm 0.0300$ ,  $T_d = 31.9 \pm 4.1 \text{ ms}$ ) を選ばばパラメトリック血管モデルでも、ノンパラメトリックに求めた伝達関数を用いるのと遜色がない程度に大動脈血圧波形の推定が可能であった。

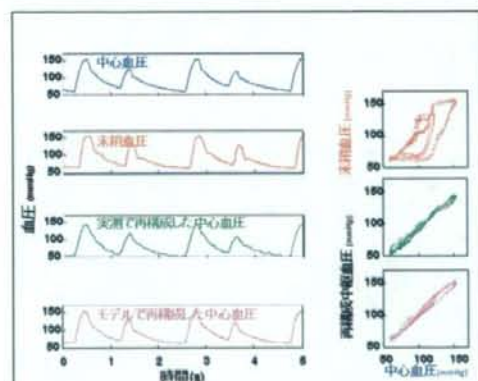


図3 ノンパラメトリックに求めた伝達関数(実測で再構成)とパラメトリック血管モデル(モデルで再構成)による中枢血圧波形の再現 末梢血圧波形と中枢血圧波形の差異がどちらの方法でも改善した

このことは、伝達関数をノンパラメトリックに求めても、パラメトリック血管モデルの最適パラメタをもとに計算しても、ほぼ同様の伝達関数が求まることから実証される(図4)。2から6 Hz の範囲で伝達関数のゲインが1を下回り、最小で0.25に達している。同じ周波数帯域で大動脈圧に比し橈骨動脈圧が4倍まで増幅されていることを示している。

## C-2. 中枢血流波形の拡張期での特徴からの血管モデルのパラメタ推定

図5に、末梢血圧波形から中枢血流波形を

推定し、その推定した血流波形の拡張期分散を最小するように血管モデルのパラメタを最適化した2つの検討例を示す。

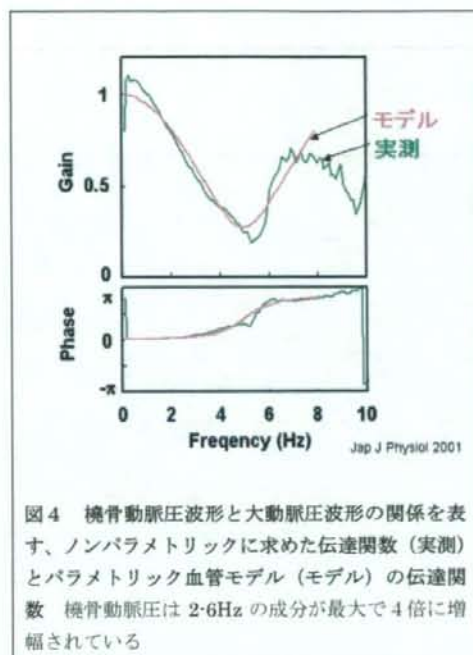
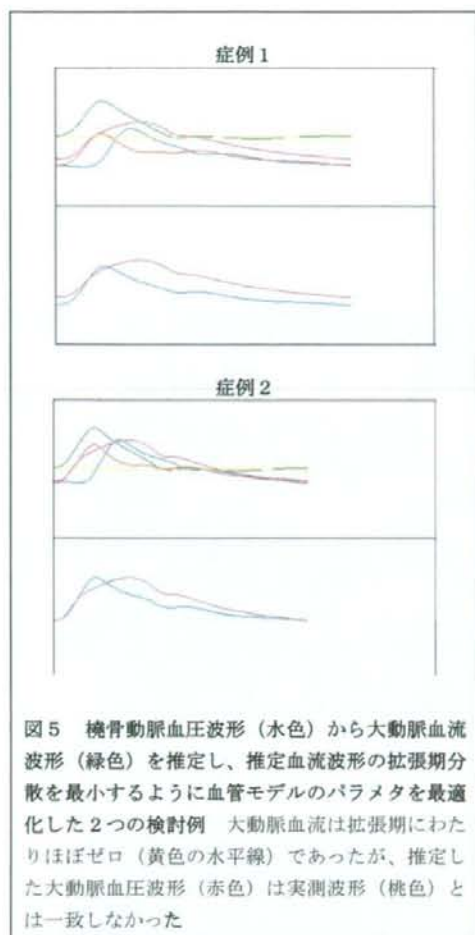


図4 橈骨動脈圧波形と大動脈圧波形の関係を表す、ノンパラメトリックに求めた伝達関数(実測)とパラメトリック血管モデル(モデル)の伝達関数 橈骨動脈圧は2-6Hzの成分が最大で4倍に増幅されている

図の各症例で、下段は実際に記録した末梢血圧波形(橈骨動脈血圧波形、水色)と中枢血圧波形(大動脈血圧波形、桃色)を示す。ただし両波形の拡張期を同期させて表示している。

上段には、推定した大動脈血流波形(緑色)をしめす。拡張期には血流がほぼゼロレベル(黄色の水平線)に一致している。図の赤線は、同様にして推定した大動脈血圧波形である。

推定したパラメタは、症例1では  $C \cdot R = 0.812 \text{ s}$ ,  $Z_0/R = 0.152$ ,  $T_d = 70 \text{ msec}$ 、症例2では  $C \cdot R = 0.933 \text{ s}$ ,  $Z_0/R = 0.141$ ,  $T_d = 62 \text{ msec}$ であった。しかしながら、2つの症例ともに、推定した大動脈血圧波形(赤色)実測の大動脈血圧波形(桃色)とは一致しなかった。

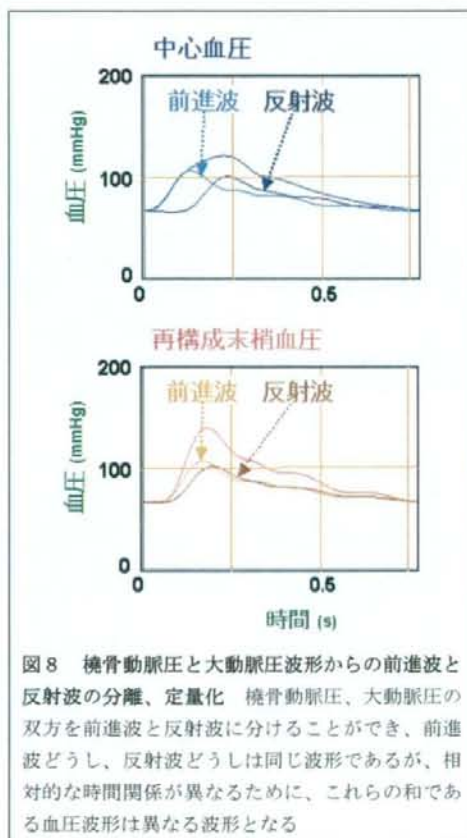


#### D. 考察

本研究では、昨年度に引き続き、血圧波形の解析方法について検討した。昨年度の研究では、中枢と末梢の2つの血圧波形から前進波と反射波を分離する方法を開発した（図6）。

近年、中枢血圧の臨床的意義が重要視されるようになってきた。分散型微小植え込み機器に血圧波形測定機能を搭載する際に、得られる血圧波形が中枢血圧とは限らないことから、本年度は、末梢血圧波形だけから中枢の血圧および血流波形を推定する方法の検討を行った。本法はさらに反射波の定量にも用いることができる。

本年度の解析でも、昨年度に引き続き、パラメトリック血管モデルを用いそのパラメタを推定した。昨年度は3つのパラメタのうち最も感受性の高い脈波伝搬時間 ( $T_d$ ) のみを最適化し、他の2つのパラメタは標準値を用いて推定を行った。本年度は3つのパラメタ ( $C \cdot R$ 、 $Z_0/R$ 、 $T_d$ ) すべてを最適化するために、推定した大動脈血流量の拡張期分散を最小化することを利用した。



症例間や症例内の状態の変化においてもパラメタ  $C \cdot R$  や  $Z_0/R$  は変化するので、本来は脈波伝搬時間のみでなく3つのパラメタをすべて最適化することが望ましい。

実際に、拡張期血流の分散を最小化することで3つのパラメタをすべて最適化させることができるかどうかを検討した。図5の2つ

の症例で示すように、実際に拡張期の大動脈血流量をほぼゼロにすることができ、パラメタの最適化が可能であった。しかしながら同時に推定した大動脈血圧波形は実測波形とは一致しなかった。一方昨年度の検討では、別のパラメタの組合せによって、よりより大動脈血圧波形の推定ができていた。得られたパラメタの組合せが真に生体の血管系を表しているのかどうかは検討を要する。

本研究では、3つのパラメタのすべてを推定し、事前条件を用いていない。現実には脈波伝搬時間 ( $T_d$ ) は2つの血圧波形の立ち上りの時間差などから推定することができる。この推定値を事前条件として用いることが可能である。今後この方法の検討が必要である。

トノメトリ装置では橈骨動脈圧波形の校正は完全ではない。時間遅れ、絶対値、振幅について不確定要素がある。本研究では大動脈血流波形を推定するが、拡張期は独自に定義するために時間遅れの不確定さは問題とならない。また振幅に関しても血流の分散を正規化して最小化するために問題は少ない。しかしながら橈骨動脈圧波形の絶対値は推定大動脈血流の絶対値に影響するために、ある程度の精度が必要である。この点は再検討が必要である。

## E. 結論

分散型微小植え込み装置によって測定される血圧波形の中から、そのわずかな変化を捕えるために反射波を定量化する解析法について検討してきた。しかし微小植え込み装置では中枢血圧波形が得られるとは限らないことから末梢血圧波形を用いた解析法を検討した。末梢血圧波形から、いったん中枢血圧波形を推定する必要がある。

末梢血圧波形と中枢の血圧および血流波形との関係はパラメトリックな血管モデルで最も単純かつ精度よく記述できる。異なる患者

や経時的な血行動態の状態変化により異なる、血管モデルの3つのパラメタ ( $C \cdot R$ ,  $Z_0/R$ ,  $T_d$ ) をすべて最適化することは、昨年度の検討では困難であった。本年度は中枢血流波形の拡張期分散を最小化することによって、3つのパラメタをすべて最適化することができた。

しかし、残念ながら、本法で求めた中枢血圧波形は実測波形とかけ離れていた。脈波伝搬時間を中枢末梢間の血圧立ち上りの時間差から実測で求める方法、トノメトリ血圧の絶対値の不確定さを考慮する方法などを取り入れた方法を再検討する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M. Accentuated antagonism in vagal heart rate control mediated through muscarinic potassium channels. *J Physiol Sci.* 2008; 58: 381-388.
2. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295: H1081-H1089.

### G-2. 学会発表

1. 畝 大、清水 秀二、宍戸 稔聡、杉町

- 勝、吉鷹 秀範、杭ノ瀬 昌彦 冠動脈バイパス術中に測定されたグラフト血流は何を意味するのか? 第 47 回日本生体医工学会大会
2. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、宍戸 稔聡、杉町 勝 交感神経緊張はムスカリン K<sup>+</sup>チャンネルによる徐脈作用の迅速性に影響を及ぼさない 第 47 回日本生体医工学会大会
  3. 清水 秀二、宍戸 稔聡、川田 徹、水野 正樹、日高 一郎、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Ebstein 奇形における右房化右室が 2 心室修復術後の心機能に与える影響 第 47 回日本生体医工学会大会
  4. 川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 血圧制御のための電気鍼の刺激強度調節システムの開発 第 47 回日本生体医工学会大会
  5. Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Toru Kawada, Shunji Sano, Masaru Sugimachi. Presence of PA to PV regurgitation minimally affects postoperative hemodynamics of Norwood procedure: A theoretical analysis with valved RV-PA conduit. *43<sup>rd</sup> Annual Meeting of The Association for European Paediatric Cardiology*
  6. Masaru Sugimachi, Toru Kawada, Hiromi Yamamoto, Atsunori Kamiya, Tadayoshi Miyamoto, Kenji Sunagawa. Modification of autonomic balance by electrical acupuncture does not affect baroreflex dynamic characteristics. *30<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
  7. 川田 徹、日高 一郎、宍戸 稔聡、杉町 勝 神経刺激と循環調節 第 23 回生体・生理工学シンポジウム
  8. Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Toshiaki Shishido, Atsunori Kamiya, Shuji Shimizu, Kenji Sunagawa. Theoretical and experimental demonstration of minimizing O<sub>2</sub> consumption under preserved hemodynamics in heart failure. *XVIII<sup>th</sup> Cardiovascular System Dynamics Society*
  9. Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Yuichi Baba, Tomoko-Sugiyama Kato, Kazuhiko Hashimura, Yoshio Yasumura, Masaru Sugimachi. It is possible to predict hemodynamic response to phosphodiesterase 3 inhibitor in patients with heart failure? *XVIII<sup>th</sup> Cardiovascular System Dynamics Society*
  10. 水野 正樹、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 ラット交感および迷走神経刺激に対する動的心拍数応答 第 101 回近畿生理学談話会
  11. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 心臓マイクロダイアリシス法による心房アセチルコリン濃度の定量化 第 101 回近畿生理学談話会
  12. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、宍戸 稔聡、秋山 剛、杉町 勝 Blockade of  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会

13. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、神谷  
厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 In vivo  
direct monitoring of postganglionic  
vagal nerve activity on the sinoatrial  
node 第73回日本循環器学会総会・学術  
集会

#### G-3.新聞報道

なし

#### H.知的所有権の取得状況

なし



分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発  
分散型ナノ植え込み機器による血行動態の解析

分担研究者 上村 和紀（国立循環器病センター研究所 室員）

研究要旨：

心不全の再入院を減らして医療資源を保持し、サステナブルな医療を実現するためには、在宅医療の充実が必要である。なかでも血行動態の継続的モニタの測定項目から、心不全の病態を包括的に把握することが必要である。すでに Sunagawa の拡張循環平衡理論を用い、実測した心拍出力、左右心房圧、平均血圧から左右の心ポンプ機能、有効全身循環血液量、体血管抵抗を算出することが可能となった。さらに、これらの測定項目を用いることによって心筋酸素消費量を推定できるようになった。原疾患の種類にかかわらず、すでにアンバランスとなっている心筋の酸素需給を正常に少しでも戻す治療法を開発するには、心筋酸素消費量の継続的なモニタが必要である。本研究はそれに資するものである。

A. 研究目的

重症慢性心不全ではいかに在宅での管理を綿密に行って、血行動態の増悪と再入院を防ぐかが重要である。血行動態の増悪と再入院は多大な医療リソースを消費し、金銭的にも施設の患者収容能力や人的能力から見ても、医療全体を疲弊させかねない。このような状況を改善させることが、サステナブルな（持続可能な）医療体系の構築にも求められている。とりわけ、植え込み機器やそれに付随するセンサと無線通信を用いた e-health や u-health が有望視されている。

そこで、分散型ナノ植え込み機器の開発においても、いかに慢性心不全の悪化を早期に的確に把握するかが重要な課題のひとつになっている。

昨年度の本研究では、①測定した情報そのものではなく、患者の心臓血管系の状態（病態指標）をいかに体系的包括的に評価するか

について検討した。また②病態を総合的に判定するに必要な最小限な複数の測定項目を選択し、③病態を数値化した指標で表すために複数の測定項目から病態の指標を数値的に計算する方法を開発した。

これはすでに欧米で行われている、植え込み機器による右心系の血圧信号や肺のインピーダンスのモニタリングを超えるものであり、その価値は大きいものと考えられる。

本年度は、上記の研究に加えて、心疾患の病態に大きく関与している心筋酸素消費量を推定する方法を検討した。心不全の原疾患としては虚血性心臓病も多く、他の原疾患でもいったん心不全の状態になると心筋酸素消費量は増加する。このような場合でも少しでも心筋酸素消費量を増加させない治療法を選択する必要があり、心筋酸素消費量の連続的な推定法、モニタ法は心不全患者の管理に重要である。

## B. 研究方法

### B-1. Sunagawa の拡張循環平衡理論

Sunagawa は Guyton の循環平衡理論の問題を克服するために、拡張循環平衡理論を提唱した。私たちはこれを実験的に確立し、患者病態を体系的包括的に評価する方法を確立した。

Guyton の循環平衡理論では循環器系全体を心肺区画（左右の心ポンプ、肺循環系）と体循環系区画の2区画に分け、それぞれの区画の特性を、心拍出量曲線、静脈還流で表した。これら2曲線の交点（図1、循環平衡点）で右心房圧と心拍出量が決定された。

しかしながら Guyton の循環平衡理論には、①左心房圧を直接に求めることはできない、②左心および右心の心ポンプ機能を分けて解析することはできない、③静脈還流曲線は、体内の全有効循環血液量が変わらなくても、肺・体循環系間で血液再分布によっても変化してしまう、の3つの問題点がある。

そこで Sunagawa は Guyton の循環平衡理論を拡張し、①3次元座標系を導入し、その第3軸を左心房圧とした。また②左心ポンプ機能、右心ポンプ機能の変化は、左心ポンプ曲面と右心ポンプ曲面を予め統合した、交線の統合心ポンプ曲線で表現した。③静脈還流特性は静脈還流平面で表現した。静脈還流曲面は肺循環・体循環双方の血液量の影響を受け、肺・体循環系間での血液再分布はこの曲面に沿った移動となり、曲面自体は変わらない。

### B-2. 心不全の病態把握に必要な測定項目、病態指標とその定量的計算方法

昨年度の検討より、心不全の病態把握に最低限必要な測定項目は、

- 心拍出量 (CO)、
- 平均左心房圧 (PLA)、

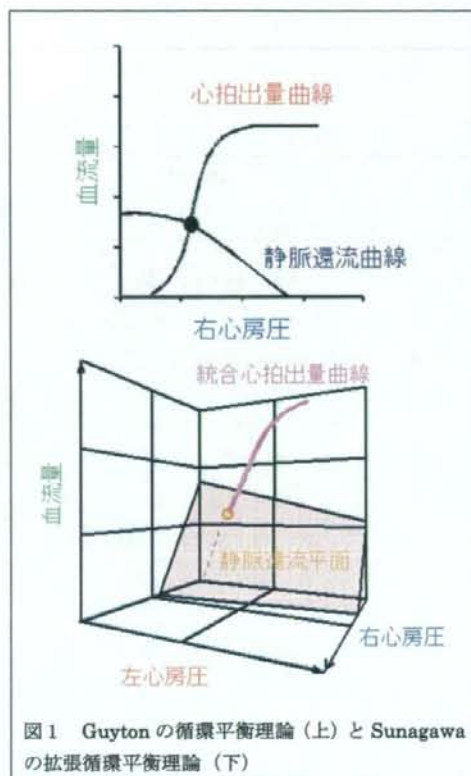


図1 Guyton の循環平衡理論 (上) と Sunagawa の拡張循環平衡理論 (下)

- 平均右心房圧 (PRA)、
- 平均血圧 (Pa)

の4つであると考えられた。これらは経時的に変化するので、ほぼ同時に計測することが必要であり、4つの計測値から病態指標が計算される。

- 上記の測定項目から計算される病態指標は、
- 左心ポンプ機能 (SL)、
  - 右心ポンプ機能 (SR)、
  - 有効全身循環血液量 (VT)、
  - 血管抵抗 (RS)

の4つである。これらの4つの数値ですべての心不全患者の病態は表現される。

左心ポンプ機能 (SL) は、

$$SL = CO / [\ln(PLA + AL) + BL]$$
$$AL = \cdot 2.08 \text{ mmHg}, BL = 0.10$$

によって、右心ポンプ機能 (SR) は、

$$S_R = CO / [\ln(P_{RA} + A_R) + B_R]$$

$$A_R = 1.39 \text{ mmHg}, B_R = 0.19$$

によって求められる。また、有効全身循環血流量 ( $V_T$ ) は、

$$V_T = (CO + G_S P_{RA} + G_P P_{LA}) \cdot W$$

$$G_S = 19.61 \text{ ml / min / kg / mmHg},$$

$$G_P = 3.49 \text{ ml / min / kg / mmHg},$$

$$W = 0.129 \text{ min}$$

によって求められる。体血管抵抗 ( $R_S$ ) は、通常通り、

$$R_S = (P_a - P_{RA}) / CO$$

で求められる。

### B-3. 心筋酸素消費量の推定戦略

本研究で心筋酸素消費量の推定に用いる測定項目は、B-2 で述べた心拍出量 (CO)、平均左心房圧 ( $P_{LA}$ )、平均右心房圧 ( $P_{RA}$ )、平均血圧 ( $P_a$ ) の4つとする。また病態指標である左心ポンプ機能 ( $S_L$ )、右心ポンプ機能 ( $S_R$ )、有効全身循環血流量 ( $V_T$ )、体血管抵抗 ( $R_S$ ) も用いることができるが、これらはすべて測定項目から計算することができる量であるので、結局は4つの測定項目から心筋酸素消費量を計算して推定することになる。

心筋酸素消費量の決定因子は Suga らによって精力的に研究され、心室の総機械的仕事と心室の収縮性指標である収縮末期心室エラストランスで既定されることが明らかとなった (図2)。ここでは臨床的に重要な左室の心筋酸素消費量を推定するので、左室の総機械的仕事と収縮末期エラストランスの値が必要である。

図3は左室の一心周期にわたる圧と容積の関係を描いた圧容積ループ、左室の負荷条件が変化しても収縮末期に相当する点 (圧容積ループの左上の点) が必ず通過する収縮末期圧容積関係、拡張末期に相当する点 (圧容積ループの右下の点) が必ず通過する拡張末期圧容積関係、圧容積ループに囲まれた面積に相当する外部仕事 (EW)、外

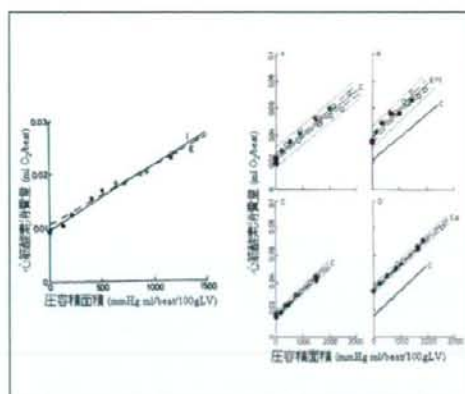


図2 左室圧容積面積と左室心筋酸素消費量との関係、収縮様式 (等容収縮または駆出) にかかわらず圧容積面積に比例して心筋酸素消費量は増加する (左)、エピネフリンやカルシウムによって収縮性 (収縮末期エラストランス) を増加させるとこの関係は平行に上にシフトする (右)

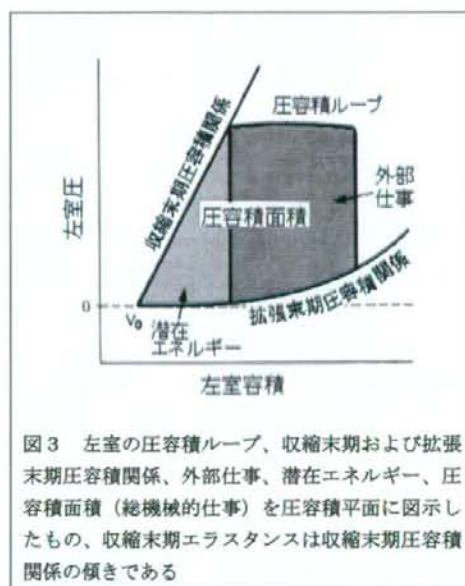


図3 左室の圧容積ループ、収縮末期および拡張末期圧容積関係、外部仕事、潜在エネルギー、圧容積面積 (総機械的仕事) を圧容積平面に図示したもの、収縮末期エラストランスは収縮末期圧容積関係の傾きである

部仕事にはならないが心室内に一時的に貯蔵された潜在エネルギー (PE)、外部仕事と潜在エネルギーの和である圧容積面積 (PVA、総機械的仕事) を表したものである。

収縮末期エラストランス ( $E_{es}$ ) は収縮末期圧

容積関係の傾きを数値化したものであり、左室収縮性の重要な指標である。収縮末期エラストランスは各種の方法で収縮性を变化させた場合に鋭敏に変化し、一方、負荷条件の変化では大きくは変化しない。

まず外部仕事を以下のように推定する。外部仕事は一回駆出量 (SV) と平均動脈圧の積で表される長方形の面積で近似する。拡張末期圧容積関係より下の面積は小さいので、特に減算処理はしない。また収縮末期の左室圧 ( $P_{es}$ ) が平均動脈圧で近似できることはよく知られている。

次に収縮末期エラストランス ( $E_{es}$ ) を以下のように推定する。SLと収縮末期エラストランスの間には

$$SL = E_{es} / [k \cdot (E_{es} / HR + R_s)]$$

の関係がある。HR (心拍数) や  $R_s$  (体血管抵抗) は既知であり、 $k$  (拡張末期圧容積関係における弾性定数) は個人内では比較的一定の値を示すので、この関係から収縮末期エラストランスを推定することができる。

これらから、収縮末期負荷容積 ( $V_{es} - V_0$ ) は平均動脈圧と収縮末期エラストランスの比として求められ、潜在エネルギー (PE) は収縮末期負荷容積と平均動脈圧を二辺とする直角三角形の面積で近似できる。

最後に圧容積面積 (外部仕事と潜在エネルギーの和) と収縮末期エラストランスから心筋酸素消費量を推定する。

## C. 研究結果

### C-1. 心不全の病態把握に必要な測定項目、病態指標とその定量的計算方法

図4はSunagawaの拡張循環平衡理論を用いることによって、各心拍ごとの4つの血行動態測定項目から左右の心ポンプ機能、有効全身循環血液量を計算し定量化したものである。血管抵抗については図示していないが、平均血圧と右心房圧、血流量から同様に心拍

ごとに計算できる。

図4では約3分経過後に冠動脈内にガラス微粒子を注入することによって広範な心筋虚血を作成した。上段で示すように、心筋虚血の進行にともない、平均血圧、心拍出量とともに前値の70%程度に減少し、左心房圧が急速に上昇している。右心房圧は上昇の絶対値は大きくないものの、確実に上昇している。

図4下段は、心筋梗塞の進展にともなう病態パラメタの変化の様子をモニタしたものである。左心ポンプ機能が急速に低下している。また右心ポンプ機能もほぼ同様の時間経過で低下している。心室中隔の虚血を反映してい

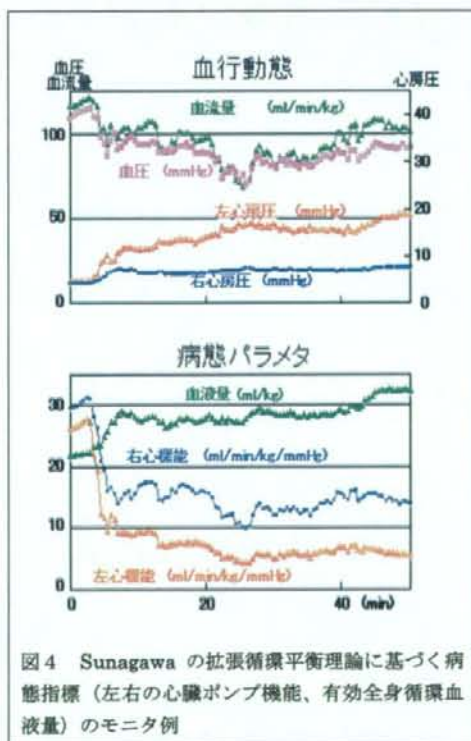


図4 Sunagawaの拡張循環平衡理論に基づく病態指標 (左右の心臓ポンプ機能、有効全身循環血液量) のモニタ例

るものと考えられた。また、有効全身循環血液量は急速に増加した。これは血圧の低下にともない、動脈圧受容器反射が働き、静脈内の無負荷血液量を動員したためではないかと考えられた。