

特集

包括的循環平衡モデルに基づく
バイオニック循環管理

杉 町 勝*, 上 村 和 紀*, 砂 川 賢 二**

はじめに

我々は、周術期に限らず循環動態が大きく変化する心不全の循環管理を客観的、自動的に行う枠組みを開発した。そのために循環器系を包括的にモデル化し、制御系を単純化することに成功した。モデル化は臨床的に用いられる心臓ポンプ特性、血管特性、血液量概念に一致したものであるが、これらを数値化し、また数式を用いて計算することにより測定された血行動態から機械的にこれらの数値を求めるとを可能にした。

数式化されたモデルにより血行動態の異常から循環器系異常の診断を定量的、客観的に行うことができるようになり、この情報をもとに定量的、経時的に薬剤の投与量を決定することができるようになった。その結果、我々は血圧、心拍出量、左心房圧の最も重要な3つの血行動態を同時に、迅速かつ安定に正常化することが自動的にできるようになった。

包括的循環平衡モデルの必要性

包括的循環平衡モデルの発案とその実験的検証については、前稿で詳細に述べられているが、本項ではバイオニック(自動)循環管理の開発になぜモデル化が必要であるかを制御の立場から述べたい。

循環管理において、生命維持に直結する血圧、心拍出量、左心房圧は最低限すべて適正レベルに維持する必要があることは明らかである。血圧、心拍出量、左心房圧の各変数は、しかしながら、

循環器系の多くの要素が適切に作動していることによって維持されており、これら循環器系要素の相互作用によってその値が決まっている。ここで循環器系要素の機能を表わす特性値は心臓ポンプ特性、血管特性、血液量特性の3つに大別することができる。

血行動態変数(血圧、心拍出量、左心房圧)と循環器系特性値(心臓ポンプ能、血管抵抗、血液量)の間には $3 \times 3 = 9$ の関係が存在し、9つ全てが重要である。薬剤は循環器系特性のいずれかを主なターゲットとしており(例:強心剤、血管拡張剤、血管収縮剤、輸液、利尿剤)、使用する3種類の薬剤と3つの血行動態変数との間にも9個の関係が存在することになる。

従来の循環管理では血圧や心拍出量などの血行動態変数そのものを制御対象にしていた¹⁻⁵⁾。そのために血圧、心拍出量、左心房圧をすべて制御するには、9つの制御器を設計する必要があった。このような制御は制御工学では典型的なMIMO(多入力多出力)制御であり、制御が複雑な上に性能も不十分であることが知られている。そのため血行動態変数の制御では、2種類までの制御しか実績がなく⁴⁾、変数を同時に制御しない方法もとられていた⁵⁾。制御対象が3種類になると制御は非常に困難である。生体の9つの薬剤-変数関係を正確に知って、各々に適切な制御器を設計し動作させる必要がある。工学的手法により9つのループを3つに減らす非干渉化という手法も提案されているが、その場合にも正確な生体の特性を必要とする。

薬剤に対する血圧、心拍出量、左心房圧の応答は、患者により、また個体内でも時々刻々変動する。例えば、低心機能で血管抵抗が高い患者に血管拡張薬を投与すると心拍出量が増加する。一方、

*国立循環器病センター研究所先進医工学センター
循環動態機能部

**九州大学大学院医学研究院循環器内科

心機能が正常な患者に血管拡張薬を投与すると、前負荷減少のため心拍出量は低下する。このように動作の方向までも逆の反応を示すことがあるために、現実的には前述のような制御は不可能であり、もっと頑健(ロバスト)な制御系の設計が必要である。このような困難さは血圧や心拍出量、左心房圧などの血行動態変数そのものを制御しようとすることに起因する。

そこで我々は、この問題を循環生理学の知識を用いることによって解決した⁶⁾。すなわち包括的循環平衡モデルを用いることにより、9つの制御ループを実質的に非干渉化して3つに減らすことができた。すなわち、前稿で検証したモデルを用い、血圧、心拍出量、左心房圧を心臓ポンプ能、血管抵抗、血液量に変換して、これらをその目標値に制御することによって目的を達成した。循環器系特性値を正常化することにより、血行動態変数は自動的に正常化する。循環器系作動薬の多くが循環器系特性を変化させるものであることもこのアプローチを支持する。またモデルによる循環動態変数の循環器系特性値への変換は、専門医が従来から経験的に行っている診断過程に相当するため、本法は合理的な治療法と考えられる(図1)。

包括的循環器系モデルを用いた制御系の設計

本項では包括的循環器モデルを用いた具体的な制御系の設計について述べる。この制御系は制御対象(急性心不全患者)から血圧、心拍出量、左右心房圧の情報を連続的に得ることにより、強心剤、血管拡張剤、輸液、利尿剤の必要量を時々刻々と

指示するものである。心拍出量や左心房圧の連続計測法は臨床的には現状で十分な精度をもって実現はしていないが、代替計測法にても制御が可能であることも我々は明らかにしている。

制御器に対して外部より与えることが必要な指示は、血行動態変数の目標値である。血行動態変数の目標値は、下記の変換式により、循環器系特性値(心臓ポンプ能、血管抵抗、血液量)の目標値に変換される。また実測の血行動態変数も各時点で実時間に循環器系特性値に変換される。各循環器系特性値(心臓ポンプ能、血管抵抗、血液量)をその目標値と比較することにより、比較結果に応じて、それぞれ強心剤、血管拡張剤、輸液、利尿剤の必要量が決定される(後述)。ここで変換式⁷⁾は前稿を参照すると、

$$DL = CO / [\ln(PLA - 2.03) + 0.8]$$

$$RS = (PA_0 - PRA) / CO$$

$$VT = 0.129(CO + 19.61 PRA + 3.49 PLA)$$

で与えられる。ここに、DL、Rs、VTはそれぞれ、左心の心臓ポンプ能、体血管抵抗、全身有効血液量であり、これらは心拍出量(CO)、平均動脈圧(PA₀)、平均左心房圧(PLA)、平均右心房圧(PRA)から計算できる。lnは自然対数である。

このことは、図2のように図を用いても説明できる。我々の開発した拡張 Guyton モデル(包括的循環平衡モデル)^{7,8)}では、左右の心臓ポンプ能は(心拍出量・左心房圧・右心房圧を軸とする)3次元座標内の曲線(統合心拍出量曲線)で、体血管床と肺血管床上に分布する血液による前負荷は3次元座標内の平面(静脈還流平面)で表わされる。これ

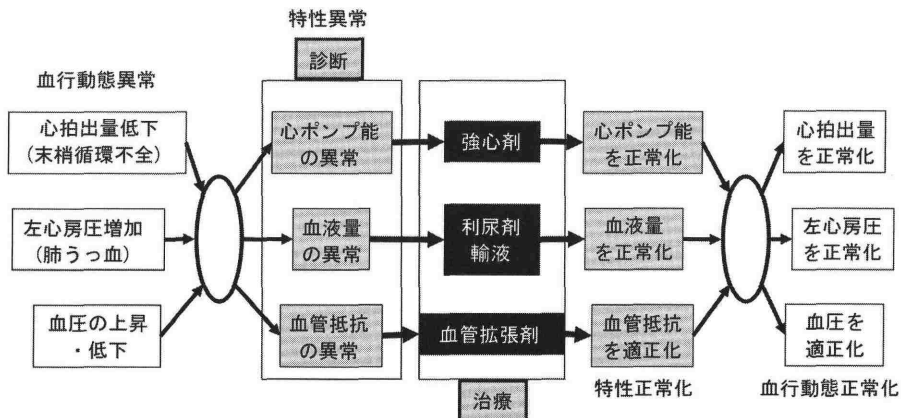


図1 包括的循環平衡モデルによる多入力多出力制御系の非干渉化

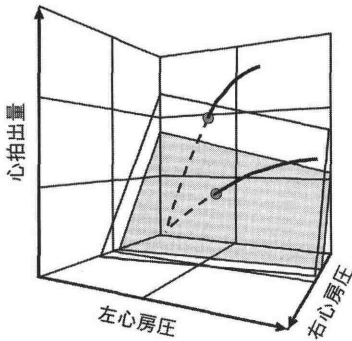


図2 3次元座標内で表現した、包括的循環平衡モデル(拡張 Guyton モデル)における統合心拍出量曲線、静脈還流平面、循環平衡点(動作点)の関係

それぞれ制御すればよい。血圧は、心拍出量が制御されれば、目標値になるように血管抵抗を制御すればよい。この理論に基づいた循環管理システムの模式図を図3に示す。

このようにして循環生理学的な知識をもとにMIMO 制御系を実質的に非干渉化して、3つの比較的独立なループの制御に変換した⁶⁾。これら3つの制御ループは古典的な制御アルゴリズムで制御した。結果的には、個体間、状態間での生体の薬剤応答性の変化にも拘らず、今回の実験条件内では固定した古典的な制御アルゴリズムでも比較的頑健に制御を維持することができた。強心剤(ドブタミン)による心ポンプ能制御、血管拡張剤(ニトロプルシド)による血管抵抗制御は比例積分(PI)制御、輸液・利尿剤による血液量制御は非線形制御によって行った。これらの制御パラメータは予め同様の急性心不全イヌに薬剤を投与した際の循環器系特性値のステップ応答やインパルス応答を実測し、これをもとに設計した。図4はドブタミンに対する左心ポンプ能、ニトロプルシドに対する血管抵抗のステップ応答実測の結果である。この結果を無駄時間のある一次遅れ系に当てはめ、そのパラメータをもとに Chien-Hrones-Reswick の方法により制御系パラメータを求めた。

開発した自動循環管理システムによる制御実験

このようにして設計した循環管理システムを用いて、急性心不全イヌにおいて実際に制御実験を行った。イヌの左冠動脈主幹部からガラス微粒子(90 μ m)を注入し、重症の急性心不全を作成した。本実験では開胸し、左右心房圧は直接に測定した。

らを組み合わせた場合の動作点での心拍出量・左心房圧・右心房圧は統合心拍出量曲線と静脈還流平面の交点(循環平衡点)により決定される。実測の循環平衡点(心拍出量、左心房圧、右心房圧)を通るように統合心拍出量曲線と静脈還流平面を設定すれば、統合心拍出量曲線の傾きから心ポンプ能を、静脈還流平面のCO軸切片から全身有効血液量を知ることができる。血管抵抗はオームの法則から決定できる。また目標とする循環平衡点(心拍出量、左心房圧、右心房圧)からも同様に心ポンプ能、血管抵抗、全身有効血液量を知ることができるので、目標とする血行動態を実現するにはどのように統合心拍出量曲線と静脈還流平面を変化させればいいのかを知ることができる。要約すれば、心拍出量と左心房圧を目標値へ制御するためには、その目標値で統合心拍出量曲線と静脈還流平面が交わるように心ポンプ能と全身有効血液量をそれ

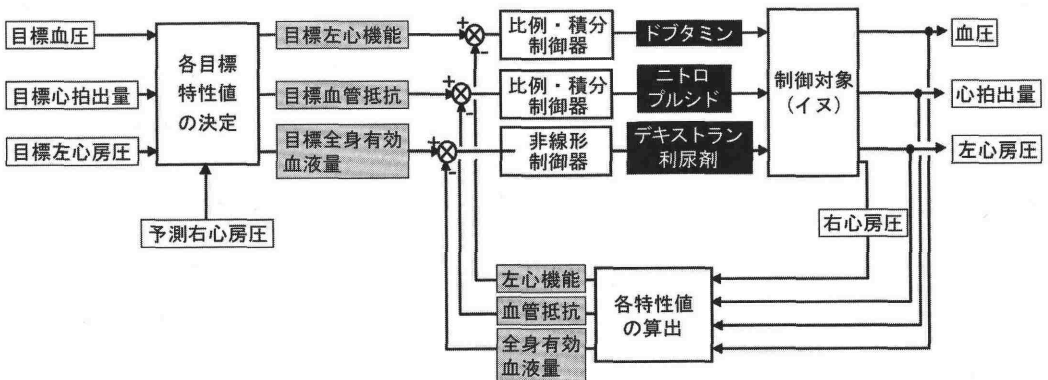


図3 包括的循環平衡モデルに基づく循環管理システムの模式図

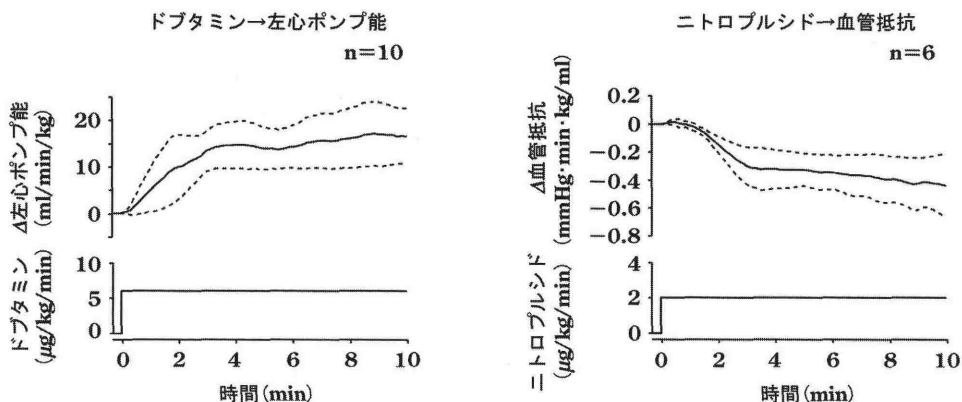
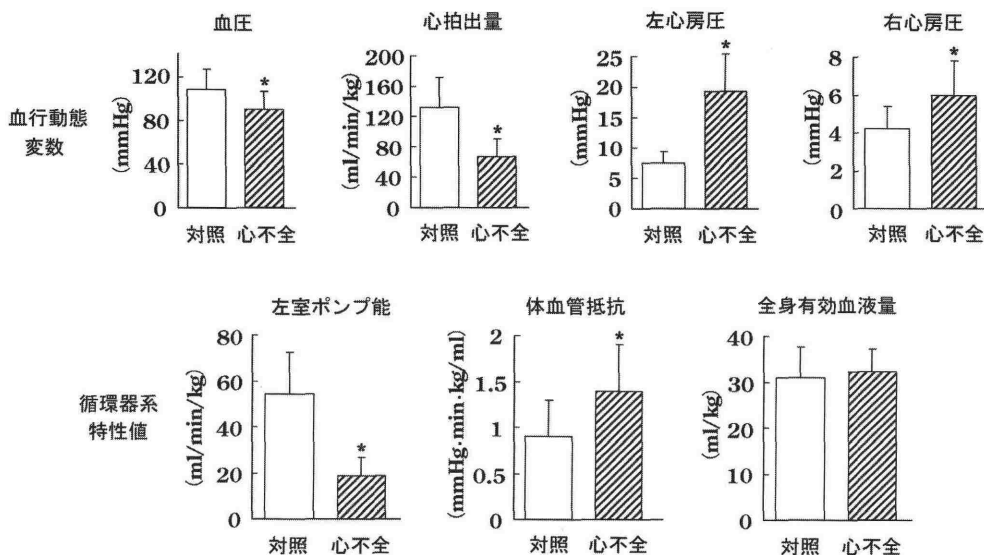


図4 ドパミンに対する左心ポンプ能, ニトロプルシドに対する血管抵抗のステップ応答実測の結果 (平均±SD) (文献6より許可を得て引用改変)



*p<0.01 (n=35)

図5 循環管理システムにより血行動態を管理する急性心不全イヌの血行動態変数と循環器系特性値の変化

また心拍出量はトランスソニック法で測定した大動脈血流量の積分から求めた。図5は同様の方法で作成した35匹の急性心不全イヌ(制御対象を含む)の血行動態変数, 循環器系特性値の変化を表わしたものである。図に示すように血圧低下は軽度(83%)であるのに対し, 心拍出量は大幅に低下した(51%)。左心房圧は19mmHgまで増加した。これを循環器系特性値に変換すると, 左心ポンプ能は35%に低下し, 血管抵抗は156%に増加した。血液量は心不全作成によってあまり変化しなかった。

このような状態に対し14匹の急性心不全イヌでシステムを作動させると, 強心剤(ドパミン, 平

均4.7μg/kg/min), 血管拡張剤(ニトロプルシド, 平均4.2μg/kg/min), 輸液(低分子デキストラン, 平均2.4ml/kg)の投与量を自動的に調整し, 左心ポンプ能, 血管抵抗, 全身有効血液量を目標値まで, 同時に15分以内に回復させた(図6)。また制御の過程で異常なオーバーシュートや振動は見られなかった。制御に際してまったく外部からの介入は必要なかった。この結果, 低かった血圧, 心拍出量は正常な目標値(90~105mmHg, 90~100ml/min/kg)まで回復し, 肺水腫状態まで異常に上昇していた左心房圧は正常な目標値(8~12mmHg)まで低下した。血行動態変数の制御も同時に15分以内

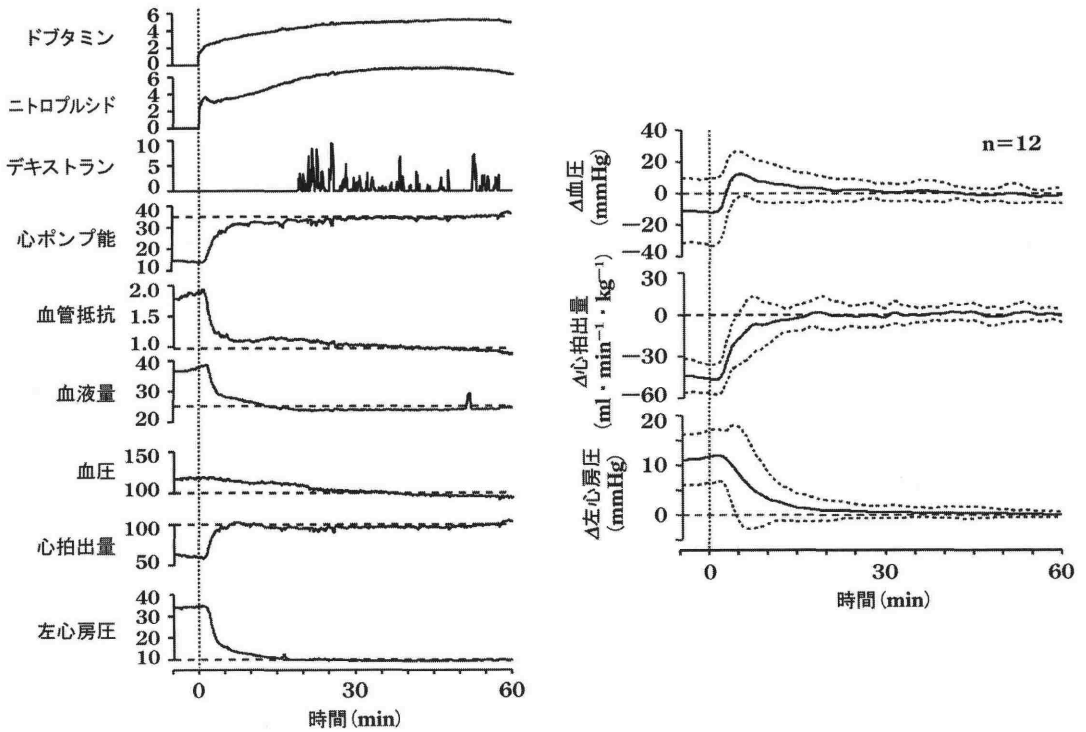


図6 循環管理システムによる急性心不全イヌの制御結果

左は一例の薬剤投与量, 循環器系特性値, 血行動態変数の経時的变化, 右は全例の血行動態変数経時的变化 (文献6より許可を得て引用改変), ドブタミンとニトロプルシド投与量は $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, デキストランの投与量は ml/kg , 心ポンプ能は $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$, 血管抵抗は $\text{mmHg} \cdot \text{min} / \text{kg}/\text{ml}$, 血液量は ml/kg , 血行動態変数の単位は右と同じ。

に振動なく完了した(図6)。

このように我々の循環管理システムは, 心不全において血圧, 心拍出量, 左心房圧を同時に, 正確に, 安定して正常値へと制御することに世界で始めて成功した。我々のシステムを臨床現場に導入することで, 心不全患者の循環管理を行う医療スタッフの負担を大幅に軽減し, 彼らがほかの重要な医療行為に労力を振り向ける余裕を与えることができる。臨床現場において極めて有用なシステムとなりうると期待される。

おわりに

循環動態が大きく変化する急性心不全では, 心血管作動薬を適切に使用して血行動態指標(特に生命に直結する血圧, 心拍出量, 左心房圧)を正常範囲に保つことが重要である。重症時の血行動態管理は困難であり, 客観的, 論理的に薬剤の投与量を決める必要がある。また人的資源の不足からヒューマンエラーを誘発することもある。このような場面でこそ, 上述の循環管理システムはその真

価を発揮するものと期待される。血行動態変数を循環器系要素の特性値に変換することで循環管理に必要な診断を客観的, 定量的に行うことができた。循環器系各要素の特性に適した薬剤を用いることでこれらを同時に正常化することもでき, 専門医以上に迅速, 安定な血行動態の正常化, 管理を行うことができた。

従来の循環管理システムの多くは制御工学専門の研究者たちによって開発され, 適応制御などの高度な制御アルゴリズムが必要であった。我々の循環管理システムは, 制御工学理論と循環生理学の知識を有機的に融合することにより, 制御工学の理論だけでは達成できなかった血行動態全体の制御に成功した。

文 献

- 1) Sheppard LC: Computer control of the infusion of vasoactive drugs. *Ann Biomed Eng* 1980; 8: 431-4.
- 2) Chitwood WR Jr, Cosgrove DM III, Lust RM: Multicenter trial of automated nitroprusside infusion for postop-

- erative hypertension. Titrator Multicenter Study Group. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 517-22.
- 3) Kashihara K, Kawada T, Uemura K, et al: Adaptive predictive control of arterial blood pressure based on a neural network during acute hypotension. *Ann Biomed Eng* 2004; 32: 1365-83.
 - 4) Yu C, Roy RJ, Kaufman H, et al: Multiple-model adaptive predictive control of mean arterial pressure and cardiac output. *IEEE Trans Biomed Eng* 1992; 39: 765-78.
 - 5) Hoeksel SA, Blom JA, Jansen JR, et al: Automated infusion of vasoactive and inotropic drugs to control arterial and pulmonary pressures during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999; 27: 2792-8.
 - 6) Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, et al: Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1278-86.
 - 7) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
 - 8) Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; 35: 123-9.