

心筋細胞 β 刺激系モデルを導入したヒト乳児循環動態シミュレーションシステムの構築

天野 晃^{†a)} 信秋 裕[†] 嶋吉 隆夫^{††} 陸 健銀^{†††}
 シム エン ボ^{††††} 松田 哲也[†]

A Model for Simulation of Infant Cardiovascular Response to Orthostatic Stress

Akira AMANO^{†a)}, Yutaka NOBUAKI[†], Takao SHIMAYOSHI^{††}, Jianyin LU^{†††},
 Eun B. SHIM^{††††}, and Tetsuya MATSUDA[†]

あらまし 循環系を構成する様々な要素の血圧変化に対する反応を再現可能な循環動態シミュレーションモデルは、左心室の圧容積関係を表現する左心室モデルと、血管系の圧容積関係を表現する血管系モデル、更に循環動態の変化に対しフィードバック制御を行う制御系モデルを用いて実現される。本論文では、カテコールアミン β 刺激系モデルを含むモルモットの心筋細胞モデルである Kyoto model を導入した左心室モデルと、ヒト成人の循環系モデルである Heldt らの循環系モデルを組み合わせ、パラメータの変更と制御モデルの変更を行うことによりヒト乳児循環動態シミュレーションモデルを実現した。生理学シミュレーション実験により、シミュレーションモデルの妥当性を確認した。安静時循環動態シミュレーション実験により、左心室拡張末期圧、左心室収縮末期圧、心拍出量、最高・最低動脈圧及び中心静脈圧に関して、生理学的な範囲にあることが確認された。また、圧受容体反射機能を確認する起立負荷 (HUT) 試験についてのシミュレーション実験を行った。HUT 開始前と開始後安定状態における、動脈圧パルス幅の変化率は 29%の減少、心拍数は 13%の増加であった。これは、生理学実験における 23%の減少及び 14%の増加と同様の傾向であった。

キーワード 生体機能シミュレーション、心筋細胞モデル、循環動態シミュレーション、姿勢変化、圧反射

1. ま え が き

生命科学分野における研究の進展により、個々の生命現象についての定量的なデータが大量に蓄積されてきており、生命現象を包括的に理解する手段として生体機能のシミュレーションが重要視されるようになってきている。生体シミュレーションの実現により、動物実験やヒトに対する臨床試験を低リスクで行い、新

薬の開発や治療法の評価などに大きく寄与することも期待されている。また、医学教育の現場においては、精密なシミュレーションモデルを用いた教育支援システムの導入が期待されている。これまで医学教育において主流であったベッドサイド教育は、症例数が限られ、また、患者への負担があるなどの問題点がある。特に乳幼児に関する臨床試験数は成人に比べ極めて少なく、産科・小児科における教育において、乳幼児の生命徴候を精密に再現可能なシミュレーションモデルは、有効な教材になると期待される。

心臓は生命維持に欠かせない重要な臓器であり、その機能を解明し理解することは、心臓病の診断のみならず、新しい治療法を開発する際にも役立つと期待される。心臓機能に関する研究は多く、心臓を構成する細胞、組織、臓器に関する様々なモデルが提案されている。また、動脈圧を一定に制御する圧受容体反射系は、循環動態を制御する最も重要な要素であり、そのモデルも提案されている。これらの要素を統合するこ

[†] 京都大学大学院情報学研究所, 京都市
 Graduate School of Informatics, Kyoto University, Kyoto-shi, 606-8501 Japan

^{††} 財団法人京都高度技術研究所, 京都市
 ASTEM Research Institute of Kyoto, Kyoto-shi, 600-8813 Japan

^{†††} 京都大学細胞・生体シミュレーションプロジェクト, 京都市
 Cell/Biodynamics Simulation Project, Kyoto University, Kyoto-shi, 606-8501 Japan

^{††††} Kangwon National University
 Division of Mechanical & Biomedical Engineering, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

a) E-mail: amano@i.kyoto-u.ac.jp

とで、循環システム全体の理解が可能になるため、統合血液循環動態シミュレーションモデルの検討も行われている [1]。従来研究におけるヒト乳児循環動態シミュレーションモデル [2] では、血圧、血流分布と圧反射が再現されている。しかしながら、他の循環動態モデルと同様に心機能を表現するモデルを集中定数としており、心筋細胞の特性や左心室の構造を反映したシミュレーションを行うことは困難であり、細胞を構成する機能分子に直接作用する薬物における作用機序の理解や、新薬の開発、あるいは新しい治療法の検討への利用は困難であるという問題がある。

圧受容体反射では、自律神経末端における神経細胞から放出される物質により、心臓を構成する心筋細胞のカテコールアミン β 受容体が刺激され、心筋細胞の収縮力増大、心拍数の増加を生じ、血圧が制御される。そこで本研究では、 β 刺激系を含む心筋細胞モデルを導入したヒト乳児循環動態シミュレーションモデルを構築する。実現したモデルを用いて循環動態シミュレーションを行い、提案モデルの生理学的な妥当性を評価する。

2. ヒト乳児循環動態シミュレーションモデル

本研究におけるシミュレーションモデルは、表 1 に示すモデルから構成される。

2.1 心筋細胞モデル

心筋細胞の電気生理学特性は、動物実験等により詳細に解析されており、これらの知見を統合して心筋細胞膜興奮性を説明するモデルが提案されている [3]~[5]。特に本研究で用いる、野間らにより提案された“Kyoto model” [6] は、生理学的な実験データに基づく精密な包括的心筋細胞モデルであり、膜興奮性と心筋細胞の収縮力を高精度に再現可能である。Kyoto model は、モルモットを中心とした小型哺乳類の実験データを基準とした心筋細胞モデルであり、基準となる安静時 R-R 間隔は 400 ms である。これは生後 6 か

月体重約 8 kg のヒト乳児における安静時 R-R 間隔の標準値である 460 ms に近い。地球上の生物は、一般に心拍数、血液量、血圧、血管抵抗等を含む様々な生理定数が体重を用いた数式で近似できることが知られている [7]。モルモット等の体重が小さい動物の R-R 間隔は 200 ms 前後であり、循環動態モデルの要素という観点から見た場合、Kyoto model はおよそ体重 8 kg 程度の哺乳類の心筋細胞モデルであると考えることが可能である。また、特にモルモットの心筋細胞は、活動電位等の性質がヒトに近いとされており、本研究ではヒト乳児の心筋細胞モデルとして Kyoto model を用いた。

本研究で用いる Kyoto model [6] は、細胞膜上の主要なイオンチャネルやイオンポンプ、筋小胞体、筋小胞体のイオンチャネルやイオンポンプ、ATP を生産するミトコンドリアモデル、収縮モデル等から構成される。特に精密なイオンチャネル及びイオンポンプモデルにより、動物実験のデータに極めて近い活動電位を再現可能であり、また Ca^{2+} 濃度変化の再現性も高く、 Ca^{2+} 濃度から計算される発生張力の時間変化も再現性が高い。

Kyoto model で収縮モデルとして採用されている Negroni and Lascano モデル (以下 NL モデル) [8] では、クロスブリッジの移動速度に関する係数が定義されており、実験的に $1.2 [1/\text{ms}]$ とされている。本研究ではシミュレーションの結果得られる心内圧変化と実測値の比較により、実験的に移動速度を 7 倍とし、 $8.4 [1/\text{ms}]$ とした。筋肉の収縮速度は温度によって変化することが知られている [9] が、NL モデルは 25 度の実験環境下で測定された生理学実験データを参考にしたモデルであり、ヒト乳児の体温約 37 度の環境下では筋肉の収縮速度は NL モデルの収縮速度よりも速いと考えられる。本研究における移動速度の変更は、移動速度に温度補正係数を乗じることに対応すると考えることができる。また、シミュレーションにおける左心室内圧が生理学的な値になるように収縮力を 2 倍にしている。これは異種生物間の細胞における発生収縮力の相違を反映したものと考えることができる。

心筋細胞において、カテコールアミン・イソプロテレノール等により β 受容体シグナル伝達経路が活性化されると、収縮力が増加する。Kyoto model には、このシグナル伝達経路が導入されており、 β 受容体選択的アゴニストであるイソプロテレノール (ISP) 濃度の増加による心筋陽性変力作用が再現可能となっている。

表 1 シミュレーションモデル構成要素

Table 1 Elementary models of proposed infant cardiovascular model.

構成要素	使用したモデル	動物種	文献
心筋細胞モデル	Kyoto model	モルモット	[6]
左心室モデル	物理モデル (ラプラス則)		
血管系モデル	Heldt モデル	ヒト成人	[13]
圧受容体反射モデル	Heldt モデル	ヒト成人	[13]

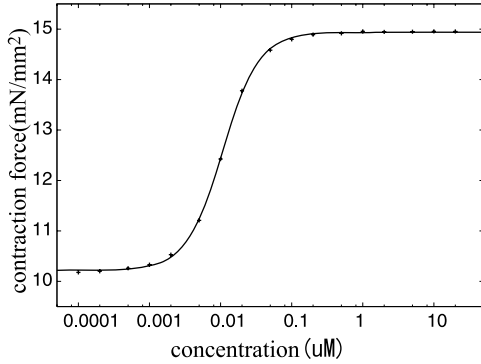


図 1 イソプロテレンール (ISP) 濃度-収縮力関係
Fig.1 Relation between ISP concentration and maximum contraction force.

(図 1) .

2.2 左心室モデル

左心室のモデルとして、集中定数化心臓モデル（時変弾性モデル）と物理モデルが挙げられる．集中定数化心臓モデルでは、心室の時変弾性特性を可変コンデンサと可変電圧源の組合せにより表現するが、心筋細胞の特性や左心室の構造を考慮しないため、これらの影響が評価困難であるという欠点がある．物理モデルは、左心室の三次元形状に関するモデルを利用し、心筋の収縮力及び伸展力と、内圧の力のつり合いから心室の形状変化を計算するモデルであり、血管系モデルと結合する場合の計算が複雑になるという欠点があるが、細胞や心室形状を考慮することができるという利点がある．

本研究では、左心室モデルに物理モデルを用い、体循環系への影響が比較的小さい右心室モデルには集中定数化心臓モデルを用いた．左心室物理モデルとしては、ラプラス則に基づくモデルを用いる．半球モデルを用いたラプラス則の場合、 h を心室壁の厚さ、 R を左心室半径とすると、左心室内圧 P_{lv} 、応力 F_{ext} 、半径 R の関係は次式で表される [10] .

$$2 * \frac{F_{ext}}{R} = \frac{P_{lv}}{h} \quad (1)$$

ここで、応力 F_{ext} は、NL モデルにおける外力の細胞伸展方向成分に相当する．また、左心室体積 V_{lv} と左心室半径は以下の式で表される．

$$V_{lv} = \frac{2}{3} \pi R^3 \quad (2)$$

なお、左心室半径 R は、NL モデルにおける半筋節長に比例するとしている．血管系との連成計算において

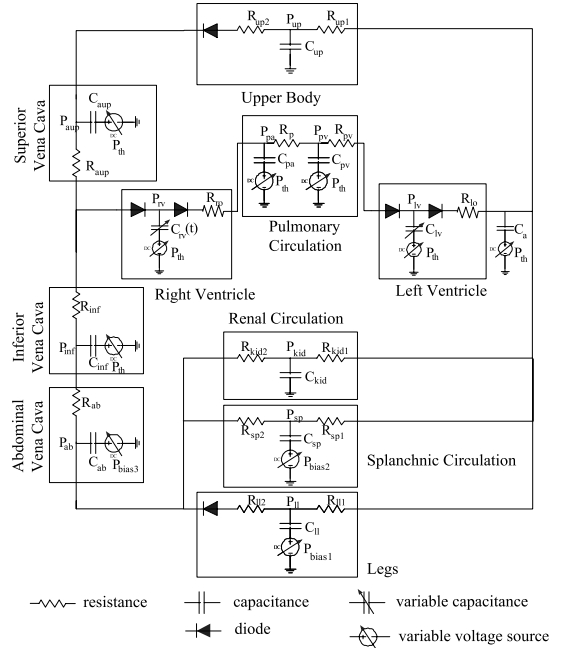


図 2 Heltdt らの循環モデル [13]
Fig.2 Heltdt circulation model. [13]

は、まず、左心室内圧、大動脈圧と大動脈抵抗を、次節で説明する血管系モデルに適用して、大動脈流速が計算され、次時刻における左心室体積が計算される．左心室体積が求まると上式から左心室半径が求まり、心筋細胞長が求まる．細胞長が決まると、細胞モデルから細胞収縮力が求まるので、左心室半径と壁厚を用いて左心室圧力が求められる．

2.3 血管系モデル

ヒト血管系の基本モデルとしては 2-element windkessel model [11] や Beneken らの 1965 年のモデル [12] がある．各器官への血流配分等が考慮されているモデルとして浅海らのモデル [1]、Heltdt らの血管系モデル [13] (図 2) や Beneken らの 1967 年のモデル [14]、また、乳児の循環系モデルとして、Goodwin らのモデル [2] が挙げられる．Goodwin らのモデルでは、左心室モデルとして時変弾性モデルを用いた Beneken らのヒト成人循環モデル [12] に対し、各種の循環パラメータをスケールさせることにより乳児の循環モデルを実現し、更に圧受容体反射機構を組み込んでいる．

本研究では、圧受容体反射モデルの評価を、起立負荷試験 (Head Up Tilt : HUT 試験) により行う．HUT 試験とは、検査専用ベッドを用いて仰臥した姿

勢から傾斜角を変化させ、姿勢変化前後の循環動態の変動を計測する試験である。HUT 試験には、各器官の血流配分モデルが必要であるため、複数のコンパートメントから構成される Heldt らのヒト成人血管系モデル [13] をヒト幼児血管系モデルに変換したモデルを使用することとした。

はじめに、Heldt らの血管系モデルについて説明する。このモデルは、心臓、大動脈、末梢循環、静脈系、肺循環を表現する計 12 のコンパートメントから構成される全身循環モデルである (図 2)。心臓は左心室 (Left ventricle) と右心室 (Right ventricle) の 2 コンパートメントに、末梢循環は上半身 (Upper body)、腎臓循環 (Renal circulation)、内臓循環 (Splanchnic circulation)、下肢部 (Legs) の 4 コンパートメントに、静脈系は上大静脈 (Superior vena cava)、下大静脈 (Inferior vena cava)、腹部静脈 (Abdominal vena cava) の 3 コンパートメントに、肺循環 (Pulmonary circulation) は肺動脈 (Pulmonary arteries) 及び肺静脈 (Pulmonary veins) の 2 コンパートメントに分割され、大動脈は 1 コンパートメントで構成されている。

血管モデルの幼児モデルへのパラメータ変更は、Goodwin らの循環モデルで用いられていた変換係数を用いた手法を用いた [2]。この変換では、RC 直列回路を直列に連結したモデルにおいて、変換係数として、抵抗値は 2 倍、コンプライアンスの値は $1/5.43$ 倍、無負荷時の静脈容量は 0.13 倍としており、本研究ではこれらと同じ値を利用した。また、各コンパートメントにおける初期圧力として、Heldt らの循環モデルで用いられている値を使用した。各コンパートメントにおける初期血液量は、コンプライアンスに初期圧力を乗じ、無負荷血液量 V^0 を加えた量で計算される。本研究では、全コンパートメント初期血液量の総和である 783.9 ml を総血液量とした。これは、生後 6 か月の乳児の総血液量約 640 ml よりもやや高い値となっている。モデルにおける各パラメータの値を表 2 及び表 3 に示す。

HUT 試験において傾斜台のこう配が急になると、胸部に分布していた血液が下半身の血管床へと移動する。その結果引き起こされる末梢部における経壁圧の増加は、血液を細胞間質へと移動させ、総血液量の減少を誘発する。後者の機序は、前者よりも大きく遅れて発現する。Heldt らのモデルでは、急速な血液の移動をシミュレートするために、下肢部、内臓部、腹部

表 2 血管抵抗値

Table 2 Resistance values.

Resister	R_{l_o}	R_{up1}	R_{kid1}	R_{sp1}	R_{ll1}	R_{up2}
adult	0.006	3.9	4.1	3.0	3.6	0.23
infant	0.012	7.8	8.2	6.0	7.2	0.46

Resister	R_{sp2}	R_{ll2}	R_{sup}	R_{ab}	R_{inf}	R_{kid2}
adult	0.18	0.3	0.06	0.01	0.015	0.3
infant	0.36	0.6	0.12	0.02	0.03	0.6

Resister	R_{r_o}	R_p	R_{pv}
adult	0.003	0.08	0.01
infant	0.006	0.16	0.02

において、経壁的にバイアス圧を与える。本モデルでは体長比を考慮し、それぞれ、40.0、7.0、5.0 [mmHg] としている。また、細胞間質へ水分が移動することによる血液量の減少速度は遅く、ヒト成人の生理学実験において、直立姿勢で 35 分間に 600 ml の減少とされている [15]。Heldt らはその機序を数式でモデル化しているが、本研究では、同一の式を利用し、体積に関するパラメータのみスケールさせた。

2.4 制御モデル

循環系は動脈圧調節のために広範なシステムを備えており、神経性調節、体液性因子、腎性・体液調節の 3 種類に分類されるが、即時に作動する血圧調節機序は、大部分が圧受容体反射による神経性調節であり、運動や姿勢変化による血圧の変動を強力に調節する作用をもつ。本研究では、この圧受容体反射を扱う。動脈圧は、頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器で検知され、頸動脈洞神経や大動脈神経により脳幹部の血管運動中枢に伝達される。血管運動中枢はこの圧受容器神経活動に応じて自律神経活動を变化させ、血管の収縮・弛緩や心拍数・心収縮性の变化を通して血圧を变化させる。自律神経は交感神経と副交感神経よりなり、一つの器官に対してそれぞれの受容体を介して互いに相反する作用をもつ。

本研究では Heldt らの循環モデルに導入されている制御モデルに基づいて制御モデルを構築した。この制御モデルは、動脈圧反射系モデルと心肺反射系モデルから構成される。動脈圧反射系モデルは、平均動脈圧が目標値に近づくように、平均動脈圧 (\bar{P}_A) を入力として、心拍数 (HR)、末梢抵抗値 (上半身: R_{up1} , 内臓循環: R_{sp1} , 下肢部: R_{ll1} , 腎臓循環: R_{kid1}), 静脈の無負荷血液量 (上半身: V_{up1}^0 , 内臓循環: V_{sp1}^0 , 下肢部: V_{ll1}^0 , 腎臓循環: V_{kid1}^0), 心収縮性 (収縮期末エラストランスを指す。左心室: Cl_{sys} , 右心室: Cr_{sys})

表 3 循環パラメータ
Table 3 Volume and compliance values.

Part of circulation	Compartment	Parameter description	Parameter	Parameter values		
			name	Adult	Infant	
Total circulation		Initial total blood volume		5700	783.9	
Heart		Heart rate	HR	72	150	
	Left ventricle	Unstressed volume	V_{lv}^0	50.0	2.0	
	Right ventricle	Diastolic compliance	Cr_{dias}	20.0	3.68	
		Systolic compliance	Cr_{sys}	1.2	0.221	
Systemic circulation	Systemic arteries	Unstressed volume	V_{rv}^0	50.0	3.0	
		Compliance	C_a	2.0	0.368	
		Unstressed volume	V_a^0	715.0	93.0	
	Systemic veins	Upper body	Compliance	C_{up}	8.0	1.47
			Unstressed volume	V_{up}^0	650.0	84.5
		Kidney	Compliance	C_{kid}	15.0	2.76
	Unstressed volume		V_{kid}^0	150.0	19.5	
		Splanchnic	Compliance	C_{sps}	55.0	10.1
	Unstressed volume		V_{sp}^0	1300.0	169.0	
		Lower limbs	Compliance	C_{ll}	19.0	3.50
	Unstressed volume		V_{ll}^0	350.0	45.5	
		Abdominal veins	Compliance	C_{ab}	25.0	4.60
	Unstressed volume		V_{ab}^0	250.0	32.5	
		Inferior vena cava	Compliance	C_{inf}	15.0	2.76
	Unstressed volume		V_{inf}^0	75.0	9.75	
		Superior vena cava	Compliance	C_{sup}	2.0	0.368
	Unstressed volume		V_{sup}^0	10.0	1.3	
	Pulmonary circulation	Pulmonary arteries	Compliance	C_{pa}	4.3	0.792
			Unstressed volume	V_{pa}^0	90.0	11.7
		Pulmonary veins	Compliance	C_{pv}	8.4	1.55
Unstressed volume			V_{pv}^0	490.0	63.7	

Units: heart rate, beats/min; compliances, ml/mmHg; volume, ml.

をフィードバック制御する制御モデルである。ただし、括弧内の変数名は、図 2 に示した Heldt らのモデルで使用されている変数名を指す。心肺反射系モデルは、平均中心静脈圧が目標値に近づくように、平均中心静脈圧 (\bar{P}_{CV}) を入力として、静脈の無負荷血液量、及び末梢抵抗を制御する。制御モデルへの入力と、制御対象の関係を図 5 に示す。

それぞれのモデルは、各入力値からあらかじめ設定された目標値 (\bar{P}_A^{ref} , \bar{P}_{CV}^{ref}) を減じることにより誤差信号が生成され、逆正接関数によって実効血圧偏差 (P_A^{eff} , P_{CV}^{eff}) に変換され、血圧偏差信号として用いられる。逆正接関数を用いることにより、血圧-交感神経刺激頻度関係のもつシグモイド状の特性を表現している。なお、 \bar{P}_A^{ref} , \bar{P}_{CV}^{ref} は、それぞれ 95.0 mmHg, 4.1 mmHg である。

交感神経刺激と副交感神経刺激の伝導速度の違いを考慮するため、各実効血圧偏差は応答時間の異なる 2 種類のインパルス応答関数と畳み込み積分を行い、速い副交感神経反射 (parasympathetic) (λ 0.5 ~ 1 s) と遅い

交感神経反射 (sympathetic) (λ 2 ~ 30 s) による制御を再現している。制御対象に対する制御出力は、これら 2 種類の制御信号に静的利得を乗じた値を用いる。

傾斜台を用いた姿勢変化時において、静水圧平衡点から圧受容器までの距離 h 、傾斜台の傾きを α 、血液の密度を ρ 、重力加速度 g とすると、圧受容器における静水圧は $\rho gh \times \sin(\alpha)$ [mmHg] だけ変化する。この影響を考慮するため、圧受容器反射機能を評価するシミュレーション実験では、実際に測定される大動脈圧 (\bar{P}_A^0) に対し、傾斜台の傾きに応じたバイアス $P_A^{bias} = \rho gh \cdot \sin(\alpha)$ を減じている。

また、生理学実験により、R-R 間隔の動脈圧反射系ゲイン $Gain_{RRint}$ は、中心静脈圧に線形に比例していることが知られている [18]。Heldt モデルには、この特徴も導入されている。

制御モデルにおけるゲインに関しては、Goodwin らと同様にヒト成人の値を用いた。各制御対象に関する利得を表 4、表 5 に示す。

Heldt らの制御モデルでは、心臓に関して、心拍数

表 4 心肺反射系ゲイン

Table 4 Gain values for the cardiopulmonary reflex.

Reflex Limb	Gain Value	Timing
Peripheral resistance (PRU/mmHg)		
Upper body	-0.06	sympathetic
Kidney	-0.06	sympathetic
Splanchnic	-0.06	sympathetic
Lower limbs	-0.06	sympathetic
Venous tone (ml/mmHg)		
Upper body	13.5	sympathetic
Kidney	2.7	sympathetic
Splanchnic	54.0	sympathetic
Lower limbs	20.0	sympathetic

表 5 動脈圧反射系ゲイン

Table 5 Gain values for the arterial baroreflex.

Reflex Limb	Gain Value	Timing
R-R int (ms/mmHg)		
	9.0	sympathetic
	9.0	parasympathetic
Contractility (ml/mmHg)		
RV end-systolic	-0.021	sympathetic
Peripheral resistance (PRU/mmHg)		
Upper body	-0.01	sympathetic
Kidney	-0.01	sympathetic
Splanchnic	-0.01	sympathetic
Lower limbs	-0.01	sympathetic
Venous tone (ml/mmHg)		
Upper body	5.3	sympathetic
Kidney	1.3	sympathetic
Splanchnic	13.3	sympathetic
Lower limbs	6.7	sympathetic

及び心収縮性が制御されるが、心収縮性の制御は、時変弾性モデルとして表現される右心室及び左心室の収縮末期弾性率 Cr_{sys} , Cl_{sys} を変化させることで実現している。本研究では、左心室モデルとして β 刺激系を含む心筋細胞モデルを導入した物理モデルを使用するが、心収縮性の制御は、 β 刺激量の変化により実現する。本研究で用いる心筋細胞モデルは、ISP 濃度によって心収縮力が変化するモデルであるため、制御信号は ISP 濃度の変化として換算する形で制御することとする。また、時変弾性モデルは、心拍数の変化により心収縮性は変化しないが、本研究で用いる Kyoto model は心拍数の変化により収縮力が変化する。ここでは、基本的に Heldt らの制御モデルをそのまま用いるため、次に説明するように心拍数による心収縮性の変化を補償することとする。まず安静時心拍数において、Heldt らの制御モデルにおける心収縮性の制御信号から、細胞モデルの発生収縮力を制御する ISP 濃度を得る変換式を実現する。

以下に制御信号から ISP 濃度に変換する変換式の求

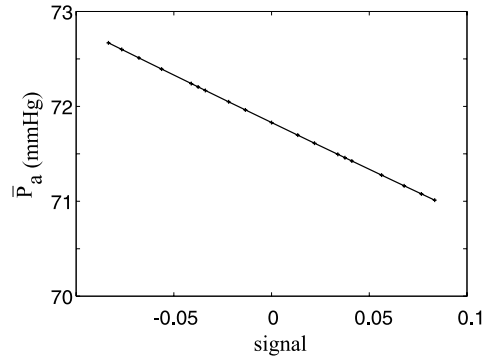


図 3 時変弾性モデルを用いた循環モデルにおける制御信号と平均動脈圧の関係

Fig. 3 The relation between the control signal and the mean atrial pressure with time varying LV model.

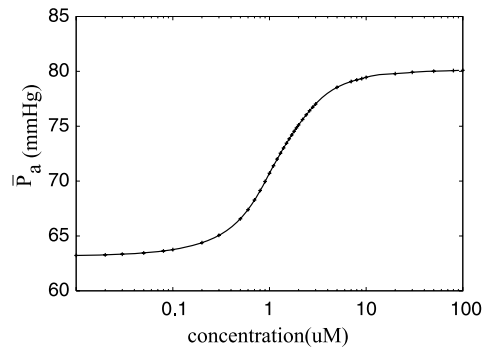


図 4 Kyoto model を用いた循環モデルにおける ISP 濃度と平均動脈圧の関係

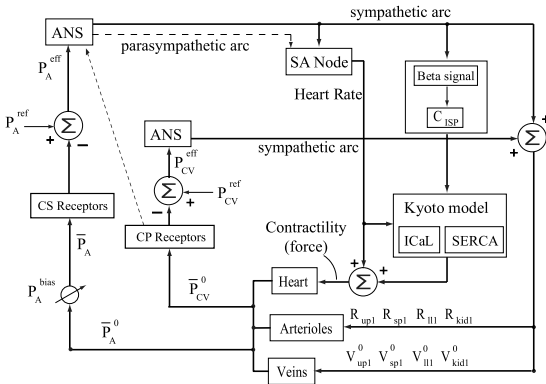
Fig. 4 The relation between the ISP concentration and the mean atrial pressure with the Kyoto model.

め方を述べる。

(1) Heldt らのモデルにおいて、制御回路を心収縮性(エラストンス)のみが制御される開ループ系に変更し、このモデルの左心室心収縮性制御信号 s に対する安静時平均動脈圧 \bar{P}_a を表す関数 $\bar{P}_a = f_1(s)$ を求める(図 3)。

(2) 提案モデルにおいて、心収縮性を制御する ISP 濃度のみが制御される開ループ系に制御回路を変更し、このモデルの ISP 濃度 C_{ISP} に対する安静時平均動脈圧 \bar{P}_a の関係 $\bar{P}_a = f_2(C_{ISP})$ を求める(図 4)。

(3) Heldt らのモデルにおける心収縮性の制御は、細胞モデルにおける ISP 濃度の制御に相当すると仮定し、同一の平均動脈圧を与える制御信号 s と ISP 濃度 (C_{ISP}) の関係を求める。つまり、(1)、(2) で求めた関数より変換式 $C_{ISP} = f_2^{-1}(f_1(s))$ を求める。



CS, carotid sinus; CP, cardiopulmonary; ANS, autonomic nervous system; SA, sinoatrial

図 5 本研究で用いた制御モデルのブロック線図
Fig. 5 Block diagram of control system.

ここでは、心拍数が心収縮性に与える影響は ISP 濃度とは独立であると仮定し、一定 ISP 濃度における心拍数による心収縮性の変化を表す関数を求め、心収縮性を補償する。Kyoto model では、心拍数が増加すると、細胞モデルの最大収縮力は減少し、最小収縮力は増加する。そこで、任意の心拍数における収縮力が、安静状態の心拍数（刺激間隔 400 ms）における収縮力と同一となるように、細胞モデルで計算された発生収縮力に補正係数を乗ずることとした。

(1) ISP 濃度一定の条件下で、刺激間隔 T_{int} を変化させ、細胞モデルの最大収縮力 $F_{max}(T_{int})$ 、最小値 $F_{min}(T_{int})$ を測定する。

(2) 各刺激間隔において最大収縮力から最小収縮力を減じ ($F_{diff}(T_{int}) = F_{max}(T_{int}) - F_{min}(T_{int})$)、刺激間隔が 400 ms のときの値を基準として収縮力に乗じる係数 $k(T_{int}) = F_{diff}(T_{int})/F_{diff}(400)$ を求める。

(3) 細胞モデルから算出される収縮力 F_b を以下の式で変換し、各刺激間隔における細胞収縮力 F'_b とする。

$$F'_b = (F_b - F_{min}(T_{int})) * k(T_{int}) + F_{min}(T_{int}) \quad (3)$$

T_{int} は、1 心拍前の刺激間隔を使用する。

左心室モデルとして、 β 刺激系を含む心筋細胞モデルである Kyoto model を導入した物理モデルを用いた場合における制御モデルのブロック線図を図 5 に示す。

3. 評価実験

3.1 安静時における循環動態シミュレーション 仰臥位のヒト乳児を想定し、安静時における循環動

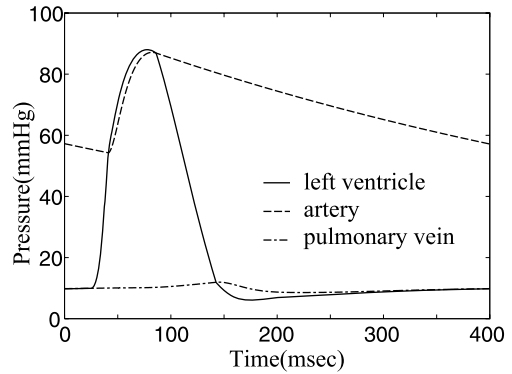


図 6 安静時における左心室圧、大動脈圧、肺静脈圧波形のシミュレーション結果

Fig. 6 Pressure at left ventricle, artery and pulmonary vein in resting situation in supine position.

表 6 安静時における循環動態パラメータ

Table 6 Steady-state hemodynamic parameters.

Variable	Target	Simulation results
Heart		
HR (bpm)	115 ~ 145	150
LVEDV (ml)	17	27.1
LVEDP (mmHg)	5	6.08
LVESV (ml)	5	13.4
LVESP (mmHg)	82	88.0
CO (L/min)	1.2 ~ 2.0	2.0
Circulation		
maxAP (mmHg)	70 ~ 110	87.1
minAP (mmHg)	50 ~ 65	54.3
CVP (mmHg)	3 ~ 12	1.8 ~ 3.2

HR: Heart rate, LVEDV: left ventricular end-diastolic volume, LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, LVESV: left ventricular end-systolic volume, LVESP: left ventricular end-systolic pressure, CO: cardiac output, maxAP: maximum arterial pressure, minAP: minimum arterial pressure, CVP: central venous pressure.

態シミュレーションを行った。左心室圧、大動脈圧及び肺静脈圧波形のシミュレーション結果を図 6 に示す。また、安静時における各循環パラメータのシミュレーション結果を生理学計測値 [19] ~ [21] とともに表 6 に示す。表 6 から、左心室拡張期末圧 (LVEDP)、左心室収縮期末圧 (LVESP)、心拍出量 (CO)、最高・最低動脈圧 (maxAP, minAP) 及び中心静脈圧 (CVP) に関しては、生理学的な範囲にあることが確認された。また、心拍数 (HR) や左心室拡張期末容積 (LVEDV)、左心室収縮期末容積 (LVESV) は、生理学計測値と比較すると、やや高い値となっているが、これらの容積の差である 1 回拍出量は生理学的な範囲にあるといえる。

3.2 HUT 試験

圧受容体反射の機能を確認するため、傾斜台が2秒間で70度の傾斜角まで立ち上がるHUT試験のシミュレーションを行った。大動脈圧、心拍数の時間変化を、図7、図8に示す。また、心拍数制御出力、正規化された心収縮性制御出力、正規化された末梢抵抗制御出力、正規化された無負荷時静脈容量制御出力の時間変化を、図9に示す。なお、これらの図において、HUT開始時刻は120秒の時点である。

HUT試験における① HUT開始から最低血圧時刻までの間隔、② 最低血圧時刻から最高血圧時刻までの

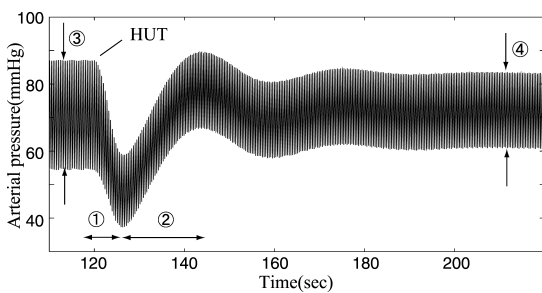


図7 HUT試験における大動脈圧の変化
Fig. 7 Arterial pressure at HUT test.

の間隔、③ HUT開始前の動脈圧パルス幅、④ HUT試験開始後の安定状態における動脈圧パルス幅、⑤ HUT開始前心拍数、⑥ HUT開始後における心拍数の最大値を、生理学実験値とともに表7に示す。

図9(a)から(d)は、各制御対象における制御出力を示しており、これらの制御出力の最大あるいは最小値及びその時刻を表8に示す。表8より、HUT試験において、末梢抵抗(Resistance)、心拍数(Heart

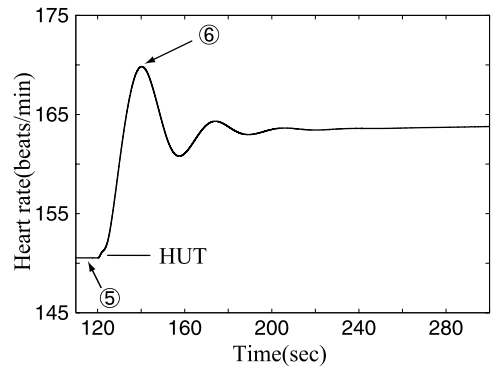
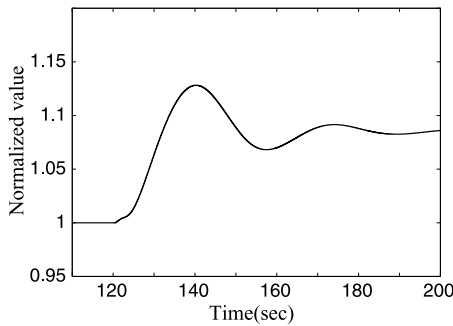
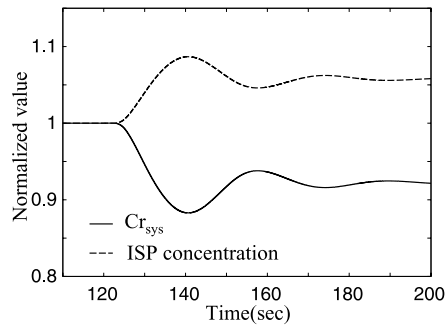


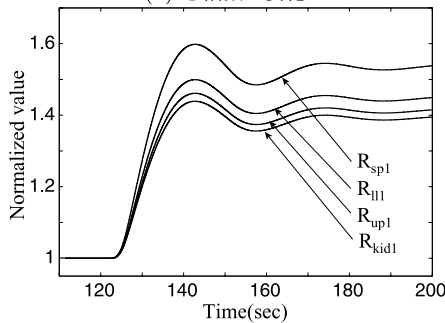
図8 HUT試験における心拍数の変化
Fig. 8 Heart rate at HUT test.



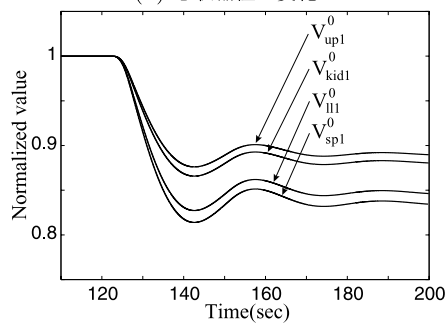
(a) 心拍数の変化



(b) 心収縮性の変化



(c) 末梢抵抗の変化



(d) 静脈の無負荷血液量の変化

図9 HUT試験における制御量の変化
Fig. 9 Control signals at HUT test.

表 7 HUT 試験における生理学実験とシミュレーション結果の過渡応答の比較

Table 7 Comparison of transient response of heart rate simulation to experimental results.

Variables	Unit	Simulation	experiments
①	sec	6.3	2~9
②	sec	17.6	4~30
③	mmHg	32.7	22
④	mmHg	23.2	17
⑤	beats/min	150	132
⑥	beats/min	169	150

表 8 制御出力の最大あるいは最小値及びその時刻

Table 8 Maximal or minimal values and the time of each control signal.

Reflex Limb	Normalized value	Time (sec)
Heart rate	1.128	140.2
Contractility		
Cr_{sys}	0.883	140.6
ISP 濃度	1.087	140.6
Resistance		
R_{up1}	1.461	142.7
R_{sp1}	1.598	142.7
R_{il1}	1.499	142.7
R_{kid1}	1.439	142.7
Unstressed volume		
V_{up1}^0	0.876	142.7
V_{sp1}^0	0.814	142.7
V_{il1}^0	0.827	142.7
V_{kid1}^0	0.866	142.7

rate), ISP 濃度及び右心房の弾性率 ($1/Cr_{sys}$) を増加させ, 静脈の無負荷血液量 (Unstressed volume) を減少させるように圧受容体反射制御が行われていることが確認できる. 特に, 末梢抵抗に対しては, 強いフィードバック制御が行われていることが分かる. また, 制御出力のピーク時刻は, 心拍数に対する制御及び心収縮性に対する制御については, 末梢抵抗に対する制御や無負荷時の静脈容量に対する制御よりも約 2 秒速いことが確認される.

4. 考 察

提案モデルの安静時循環動態は, 3.1 の実験結果から, 血圧, 拍出量に関しては, 生理学的な範囲にあることが確認された. 一方, 左心室拡張期末容積及び左心室収縮期末容積は, 生理学データと比較してそれぞれ 10 ml 及び 8.4 ml 高い値となった. 提案モデルの総血液量 783.9 ml に対し, 生後 6 か月の乳児の総血液量の標準値は約 640 ml とやや多いことが, 容積を増大させた原因であると考えられる. しかしながら, 本モ

デルでは, 血圧に基づいて血流量を計算するため [13], 血液量に関する誤差が血圧及び血流に与える影響は小さいと考えられる. したがって, 提案した血管モデルのパラメータ調節法は, 血圧及び血流に関するモデル構成法としては有効であり, 本研究で構築したヒト乳児循環動態シミュレーションモデルを用いると, 許容できる精度で安静時のヒト乳児の循環動態がシミュレーションが可能であると考えられる.

HUT 試験について, Moss らは生後間もない新生児を対象に, 70 度まで傾斜台を傾かせる HUT 試験を行い, HUT 後, 動脈圧は 2~9 秒 (平均 4.7 秒) で減少し, その後 4~30 秒 (平均 12 秒) で正常値へ回復するとしている [16]. また, 動脈圧の振幅は HUT までは約 22 mmHg であるのに対し, HUT 後は約 17 mmHg であったとしている. 更に, 心拍数については一時的に 8~38 beat/min (平均 14 beat/min) 増加したと報告している. 図 7 より, 3.2 で説明した本モデルにおける実験結果でも, HUT 後動脈圧が急激に低下し, その後正常状態まで回復している様子が確認できる. 表 7 から, 血圧変化の時間に関する計測値は生理学実験における計測値の範囲内にあることが確認された. 一方, HUT 開始前の動脈圧パルス幅は約 33 mmHg であったのに対し, HUT 開始後安定状態における動脈圧パルス幅は約 23 mmHg となっており, 生理学実験値に比べそれぞれ 11.7 mmHg, 5.2 mmHg 高い値となった. また, HUT 開始前心拍数及び HUT 開始後における最大心拍数は, 生理学実験値に比べそれぞれ 14%, 13% 高い値となった. これらの結果は, いずれも安静時における値が生理学実験値に対して 15~30% 程度大きい場合, 13~40% 程度大きい値を示している. しかしながら, HUT 開始前と開始後安定状態におけるパラメータの変化率は, 動脈圧のパルス幅に関しては HUT 前後で 29% の減少, 心拍数に関しては HUT 前後で 13% の増加と, いずれのデータについても生理学実験における 23% の減少及び 14% の増加と同様の傾向を示している.

心拍数の時間変化に関しては, Edner らは, ヒト乳児における 45 度の HUT 試験において, 心拍数は上昇した後, 減少し, 正常値に回復すると報告している [17]. シミュレーション結果の図 8 は Edner らの報告と同様の傾向を示している. これらの結果より, 本研究で使用した制御モデルの構築法は, ヒト乳児循環動態制御モデルの構築において有効であると考えられる. 図 9 及び表 8 より, 本モデルでは HUT 試験によ

り、末梢抵抗、心拍数、ISP 濃度及び右心房の弾性率が増加し、静脈の無負荷血液量が減少するように圧受容体反射制御が行われていることが確認できる。これは動脈圧が低下した際に生じる、生体反応と同様の傾向である [22]。

以上の結果より、ヒト成人の血管系モデルのパラメータをスケールし、モルモットの心筋細胞 β 刺激系モデルを用い、更に制御モデルを改変することによって実現したヒト乳児の循環動態シミュレーションモデルにより、一定精度の循環動態を再現可能であることが確認できた。

一方、本モデルは、既知の生理学実験結果から、再現する現象を限定することで構築された生理学モデルを組み合わせて循環動態モデルを構築しているため、利用したモデルが対象としていない生理学現象、生物学的実験事実に関しては、シミュレーションによる評価、再現は不可能である。具体的には、心筋細胞については、Na, K, Ca 以外のイオン、あるいはそれらの輸送体、 β 刺激以外の神経性、及び液性制御、イオンチャネルや交換体への影響が未知の薬物の作用については、本モデルでは再現できない。また血管系のモデルに関しては、利用したモデルが集中定数モデルであるため、再現に次元以上の分布定数モデルを必要とする圧波形状や反射等の現象、血管形状に係る現象等は再現できない。更に、左心室に関しては、実心臓の形状に基づく壁運動、壁内分布に関連した現象、また、流体に関連する現象は再現できない。これらの現象に関しては、それぞれの分野の研究者により、より精密なモデルが研究されている状況であり、今後はそれらのモデルを導入することで、統合モデルで扱うことができる範囲も拡大するものと期待される。

5. む す び

本論文では、 β 刺激系モデルを含むモルモットの心筋細胞モデルである Kyoto model を導入した左心室モデルと、ヒト成人の循環系モデルである Heldt らの循環系モデルを組み合わせ、パラメータの変更と制御モデルの変更を行うことによりヒト乳児循環動態シミュレーションモデルを実現した。安静時の循環動態を再現するシミュレーション実験の結果、大動脈圧や心拍出量をはじめとした循環に関する重要なパラメータに関し、生理学実験値に近い結果が得られることを確認した。また、圧受容体反射機能を確認する HUT 試験の結果、経時的な心拍数変化や動脈圧変化に関し

て、圧受容体反射による制御が再現されていることが確認された。これらの結果は、ヒト乳児における生理学実験値に近い結果が得られている。また、各制御対象に対して動脈圧低下時における圧受容体反射の生理学特性と同様の制御が行われていることが確認された。

構築したモデルは、細胞モデルとして β 刺激系を含む心筋細胞モデルである Kyoto model を用いており、分子実体に基づく生体機能の解明に有効であると考えられる。

文 献

- [1] 浅海賢一, 喜多村直, “生体循環系のマクロ・ミクロモデルを統合した生理シミュレーションシステムの開発,” 信学論 (D-II), vol. J86-D-II, no. 11, pp. 1686–1699, Nov. 2003.
- [2] J.A. Goodwin, W.L. van Meurs, C.D. Sa Couto, J.E.W. Beneken, and S.A. Graves, “A model for educational simulation of infant cardiovascular physiology,” International Anesthesia Research Society, vol. 99, pp. 1655–1664, 2004.
- [3] A.F. Huxley and A.L. Hodgkin, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” J. Physiology, vol. 117, pp. 500–544, 1952.
- [4] D. Noble and D. DiFrancesco, “A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes,” Phil. Trans. R. Soc. Lond. Biol., vol. 307, pp. 353–398, 1985.
- [5] Y. Rudy and C.H. Luo, “A dynamic model of the cardiac ventricular action potential I. simulation of ionic currents and concentration changes,” Circulation Research, vol. 74, pp. 1071–1096, 1994.
- [6] M. Kuzumoto, A. Takeuchi, H. Nakai, C. Oka, A. Noma, and S. Matsuoka, “Simulation analysis of intracellular Na⁺ and Cl⁻ homeostasis during β 1-adrenergic stimulation of cardiac myocyte,” Progress in Biophysics and Molecular Biology, vol. 96, no. 1–3, pp. 171–186, Jan.–April 2008.
- [7] S.L. Lindstedt and P.J. Schaeffer, “Use of allometry in predicting anatomical and physiological parameters of mammals,” Lab. Animal., vol. 36, pp. 1–19, 2002.
- [8] A. Negroni and C. Lascano, “Concentration and elongation of attached cross-bridges as pressure determinants in a ventricular model,” J. Molecular and Cellular Cardiology, vol. 31, pp. 1509–1526, 1999.
- [9] M. Kawai, K. Kawaguchi, M. Saito, and S. Ishiwata, “Temperature change does not affect force between single actin filaments and HMM from rabbit muscles,” Biophysical Journal, vol. 78, pp. 3112–3119, 2000.
- [10] D. Regen, “Calculation of left ventricular wall stress,” Circ. Res., vol. 67, pp. 245–252, 1990.
- [11] D.R. Kerner, Solving Windkessel Models with

MLAB, www.civilized.com

- [12] J.E.W. Beneken, A mathematical approach to cardiovascular function: The uncontrolled fumannsystem, PhD thesis, Medisch Fysisch Instituut TNO, Utrecht, The Netherlands, 1965.
- [13] T. Heldt, E.B. Shim, R.D. Kamm, and R.G. Mark, "Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress," J. Appl. Phys., vol.92, pp.1239-1254, 2002.
- [14] J.E.W. Beneken and DeWit B, "A physical approach to hemodynamic aspects of the human cardiovascular system," in Physical bases of circulatory transport: Regulation and exchange, ed. E.B. Reeve and A.C. Guyton, pp.1-45, Saunders, Philadelphia, 1967.
- [15] R.D. Hagan, F.J. Diaz, and S.M. Horvath, "Plasma volume changes with movement to the upright position," J. Appl. Phys., vol.45, p.415, 1978.
- [16] A.J. Moss, G.C. Emmanouilides, M. Monset-Couchard, and E. Marcano, "Vascular responses to postural changes in normal, newborn infants," PEDIATRICS, vol.42, pp.250-254, 1968.
- [17] A. Edner, M. Katz-Salamon, H. Lagercrantz, and J. Milerad, "Heart rate response profiles during head upright tilt test in infants with apparent life threatening events," Archives of Disease in Childhood, vol.76, pp.27-30, 1997.
- [18] J.A. Pawelczyk and P.B. Raven, "Reductions in central venous pressure improve carotid baroreflex response in conscious men," Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., vol.257, pp.1389-1395, 1989.
- [19] A.W. Pruitt and W.M. Gersony, "The cardiovascular system," in Nelson textook of pediatrics, ed. R.E. Behrman, 14th ed., pp.1125-1227, Saunders, Philadelphia, 1992.
- [20] G.A. Gregory, "Monitoring during surgery," in Pediatric Anesthesia, ed. G.A. Gregory, pp.261-279, Churchill Livingstone, New York, 1994.
- [21] T.P. Graham, Jr. and M.M. Jarmakani, "Evaluation of ventricular function in infants and children," Pediatr. Clin. North Am., vol.18, pp 1109-1132, 1971.
- [22] 本郷利憲, 廣重 力, 標準生理学, 第 5 版, 医学書院, 2000.
- (平成 19 年 9 月 27 日受付, 20 年 2 月 16 日再受付)



天野 晃 (正員)

1988 京大・工・電気卒。1990 同大大学院修士了。1993 同大学院博士課程学修退学。同年工学部助手。1995 広島市立大学助教授。2002 京都大学大学院情報学研究所助教授。生体シミュレーション, 文書画像処理, コンピュータビジョンの研究に従事。IEEE BME, CS, ISMRM, 人工知能学会, 生体医工学学会各会員。



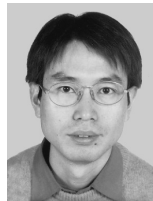
信秋 裕

2005 京大・工・電気電子卒。同年同大大学院情報学研究所入学, 現在に至る。生体シミュレーションの研究に従事。



嶋吉 隆夫

1999 京都大学大学院工学研究科修士課程了。2003 (財)京高度技術研究所入社。生体機能シミュレーション, ソフトウェアシステムの研究に従事。情報処理学会会員。



陸 健銀

2002 京都工芸繊維大学博士課程了。同年オムロン(株)センシング研究所, 顔認識などの研究開発に従事。2004 から京大学生体・細胞シミュレーションプロジェクト研究員, 生体シミュレーション, 特に心筋細胞・心臓の収縮シミュレーションの研究に従事。



シム エン ボ

現在, 生体工学に関する研究に従事。



松田 哲也 (正員)

1981 京大・医卒, 1988 同大大学院医学研究科博士課程了。医博。同年 4 月京都大学医学部附属病院第 3 内科助手, 1997 同医療情報部助教授, 2000 京都大学大学院情報学研究所教授, 現在に至る。生体シミュレーション, 循環器領域の MRI 撮影法及び画像処理に関する研究に従事。ISMRM, SCMR, IEEE BME, 生体医工学学会, 日本内科学会, 日本循環器学会, 日本磁気共鳴医学会各会員。