医工融合がもたらす医療革命

何時でも、何処でも、誰でもが最高の医療を！

循環制御システム研究機構

九州大学名誉教授

砂川　賢二

この質問に答えられれば、今日の講義は聴く必要はありません。

1. 1500 kcal/dayの摂取で体重60kgのヒトが 2000 kcal/dayを摂取すると体重は何kgになるか。その時間経過は?
2. 1500 kcal/dayで体重60kgのヒトの心拍出量はいくらか。原理から示せ。
3. 例2の人が貧血(Hb = 8g/100ml)になると、心拍出量はいくらになるか
4. 代謝率がヒトと同じだとネズミは凍死し、牛はステーキになる。本当か。回避する自然の知恵は?
5. 拡張末期容積120 ml、Ees 3 mmHg/ml、Ea 1.5 mmHg/ml、脈拍60 bpmの時の駆出率、一回拍出量、心拍出量を求めよ。ただし、Vo=0とする。
6. 脳に制御機能があるからこそ病態が悪化することがあるか
7. 脳の創造による難治性疾患の克服は可能か
8. 何時でも何処でも誰でも最適医療を受けられる次世代治療の実現には何が必要か

本日の構成

Part I 恒常性

1. 生命とは
2. 負帰還の原理
3. 恒常性の根幹となる循環
4. 現代医療の限界

Part II 次世代医療の創造

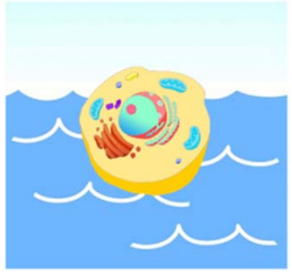
5. 恒常性破綻を電子的に再建する次世代医療

Part III 未来への挑戦

6. 専門医を凌駕する自動診断治療システム
7. 新たな時代を迎えるために

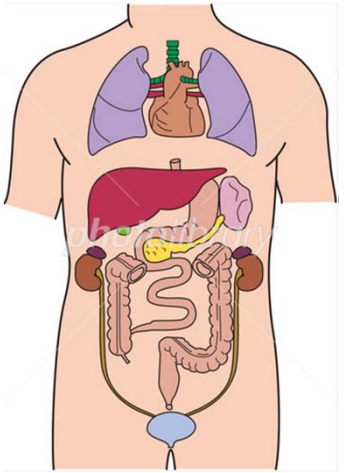
生命とは

単純な生命体
（外部環境依存）



1. metabolism
2. growth
3. reproduction
4. adaptation to environment
5. ability to respond to stimuli

多臓器システム
（外部環境非依存）



変動する要求

内部環境の恒常性

恒常性の破綻＝病気

破綻

病気

貴方の心拍出量はいくら

心拍出量: 心臓が一分間に拍出する血液量

心臓を一辺が5 cmの立方体で近似すると

心臓の大きさ = 5^3 = 125 ml

全体の60%駆出すると(駆出率60%)

一回拍出量=125*0.6=75 ml

脈拍を60拍毎分とすると

心拍出量=75x60=4500 ml/min = 4.5 L/min

ヒトは何ワット(W=J/sec)

- 基礎代謝 = 25kcal/kg/dayから Wを求めると（1cal = 4.18J）

  $25 \cdot 10^3 \cdot 4.18/(86.4 \cdot 10^{3)}$ = 1.21W/kg

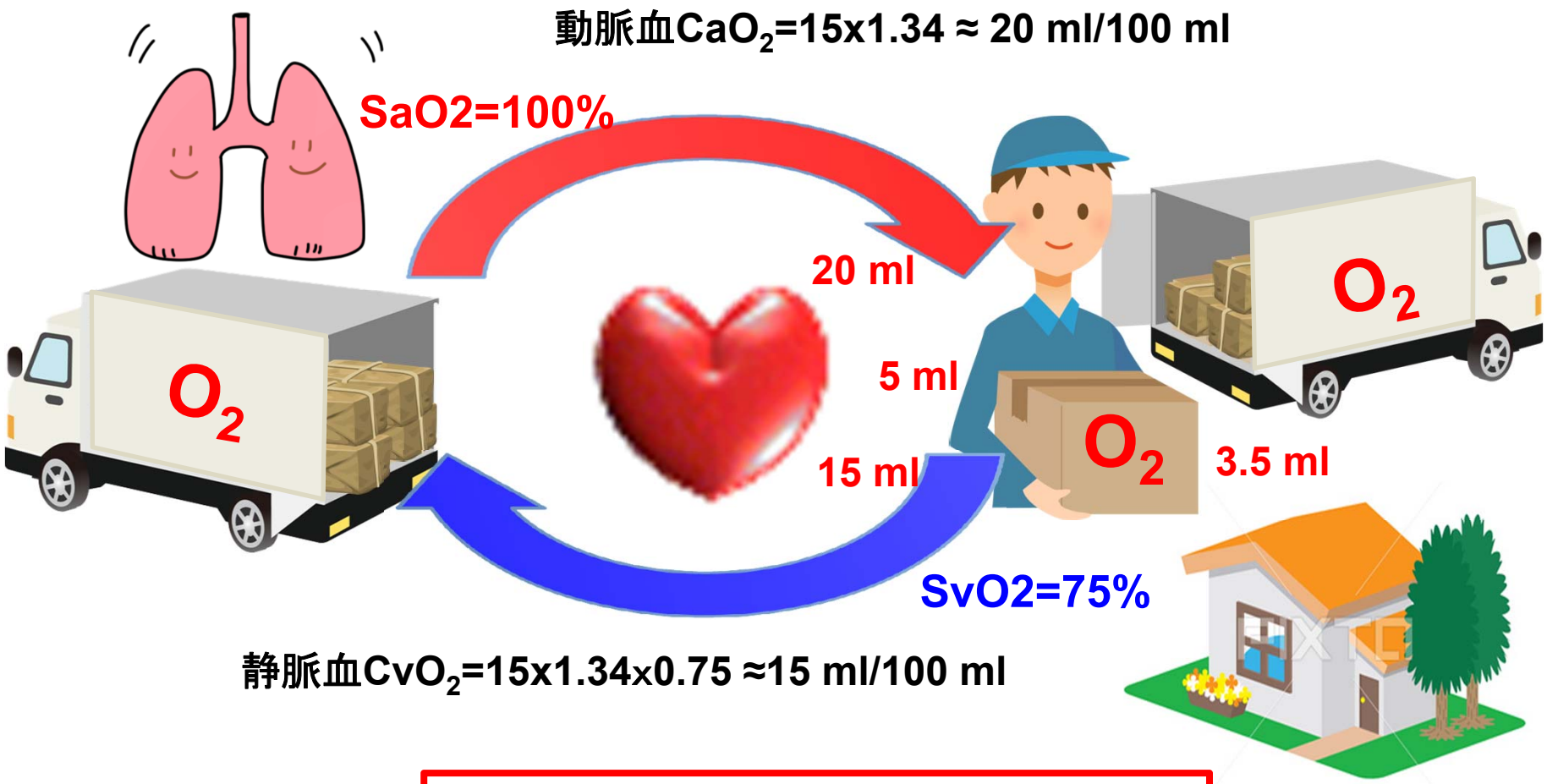
- 体重 60 kgだと

  1.21·60 = 72.6~70W

- 基礎代謝におけるO_2必要量は（1ml O_2=20Jのエネルギー産生）

  1.21·60/20≈3.5ml/kg/min
  =1 METS

O_2物流を担う循環器

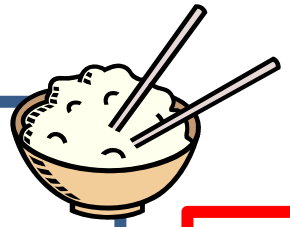


CO = 100x3.5/(20-15) = 70ml/kg/min
= 70x60 = 4.2L/min

命を支えるエネルギーの三角形

O_2/ml ≈ 20J = 4.18cal

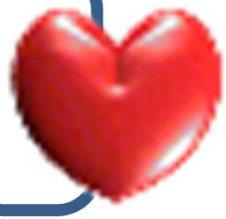
燃料



25 kcal/kg/day

酸素

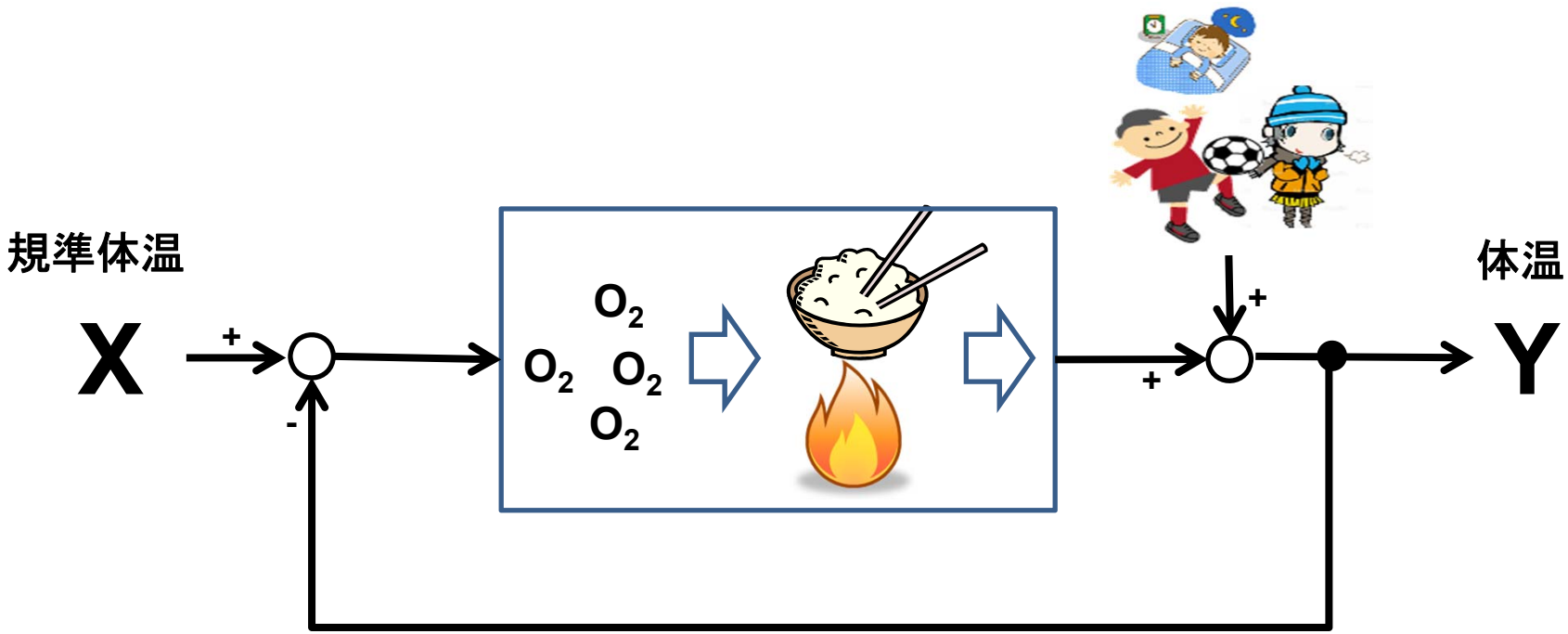
循環



3.5 ml/kg/min (1.21W)
210 ml/60kg/min (70W)

70 ml/kg/min
4.2 L/min/60kg

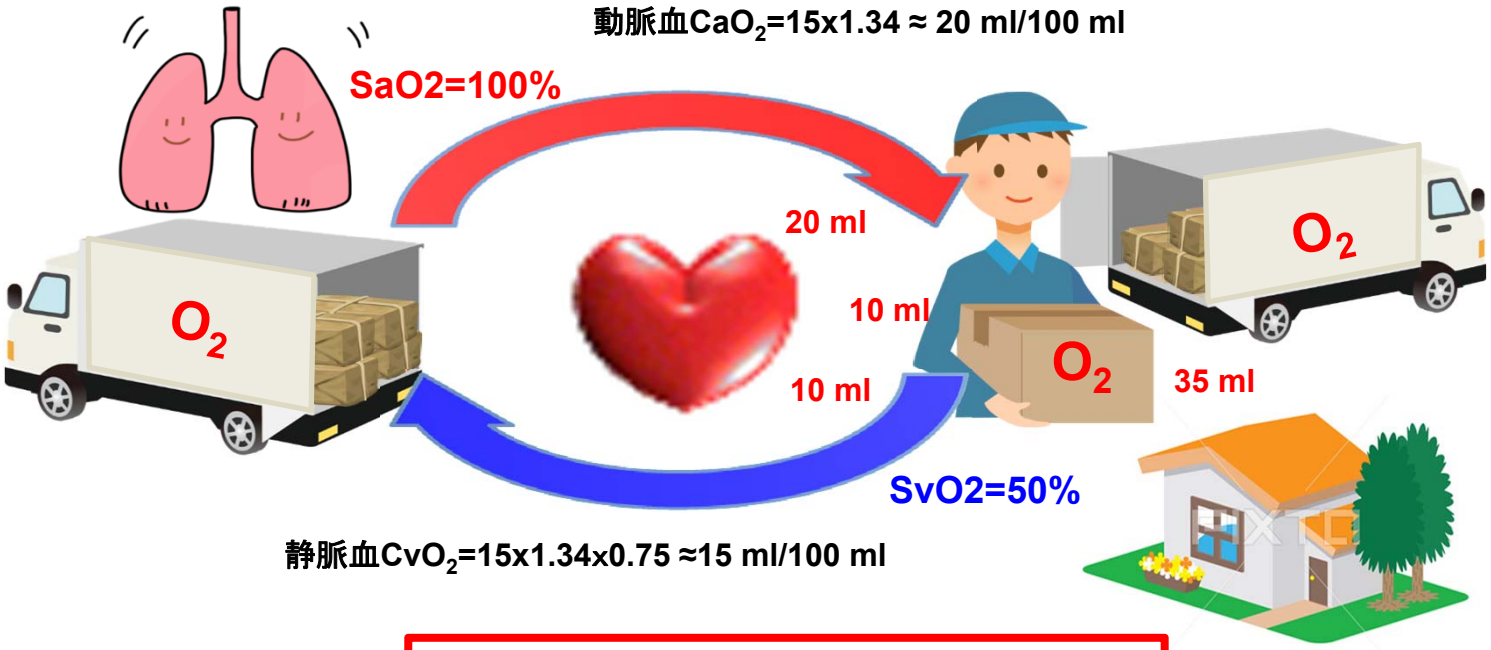
恒常性は負帰還制御で維持



恒常性の破綻＝病気

運動で心拍出量増加

- 強い運動では10METS = 35 ml/kg/minの酸素が必要。S_vO_2は50%に低下したとすると、心拍出量はいくらか。



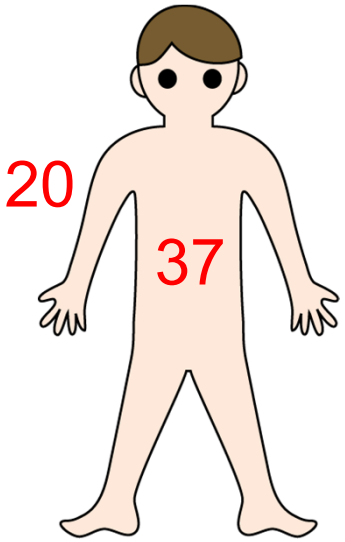
CO = 100x35/(20-10) = 350ml/kg/min
= 350x60 = 21.5 L/min

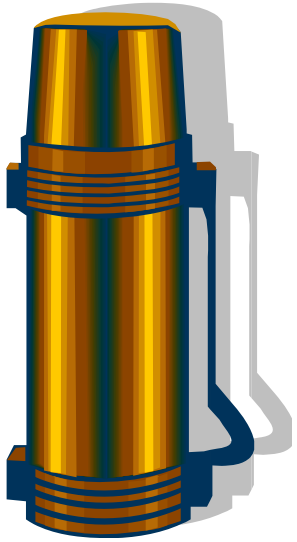
生体は魔法瓶

- 体重60 Kg、体表面積1.6 m^2とすると、単位面積あたりの放熱量は
  72/1.6=45 W/m^2
- 体温37˚C、外気温20˚C、皮下組織の厚さを 1 cm (0.01 m)とすると熱伝導率は

  45/(37-20)x0.01=0.0265 ≈ 0.03 W/(m·K)
- 身近なものの熱伝導率

  アルミニウム　　237
  ステンレス　　19
  グラスウール　0.03
  労作で実効的に極端に大きくなる(x10)



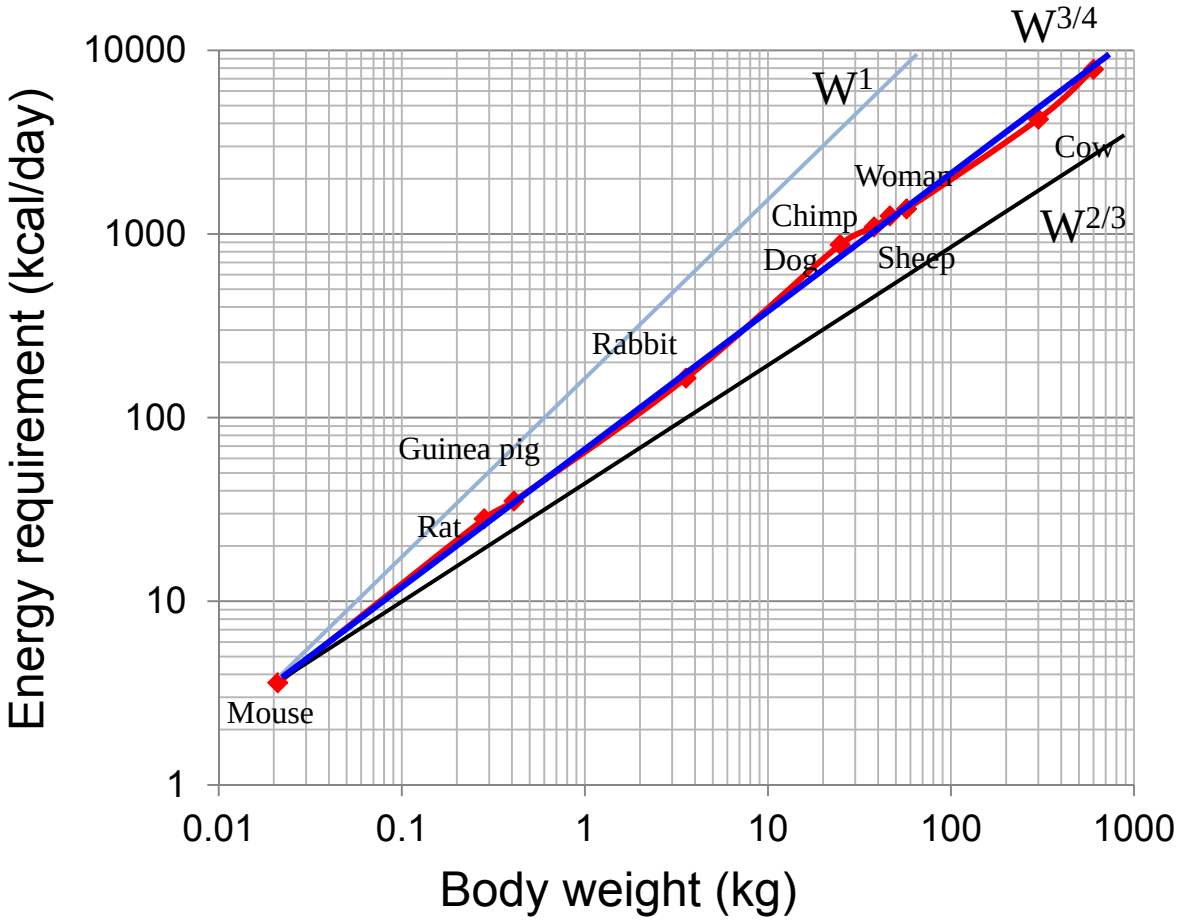


凍えるネズミとステーキになる牛

	体重	体表面積	W/m^2	推定体温
人	1	1	1	37.0
牛	10	4.64	2.15	56.6
象	100	21.5	4.64	99.1
ラット	1/100	0.046	0.215	23.7

- 基礎代謝率/kgが一定だと、大型動物ほど相対的に体表面積が小さくなり、熱放出が困難になる

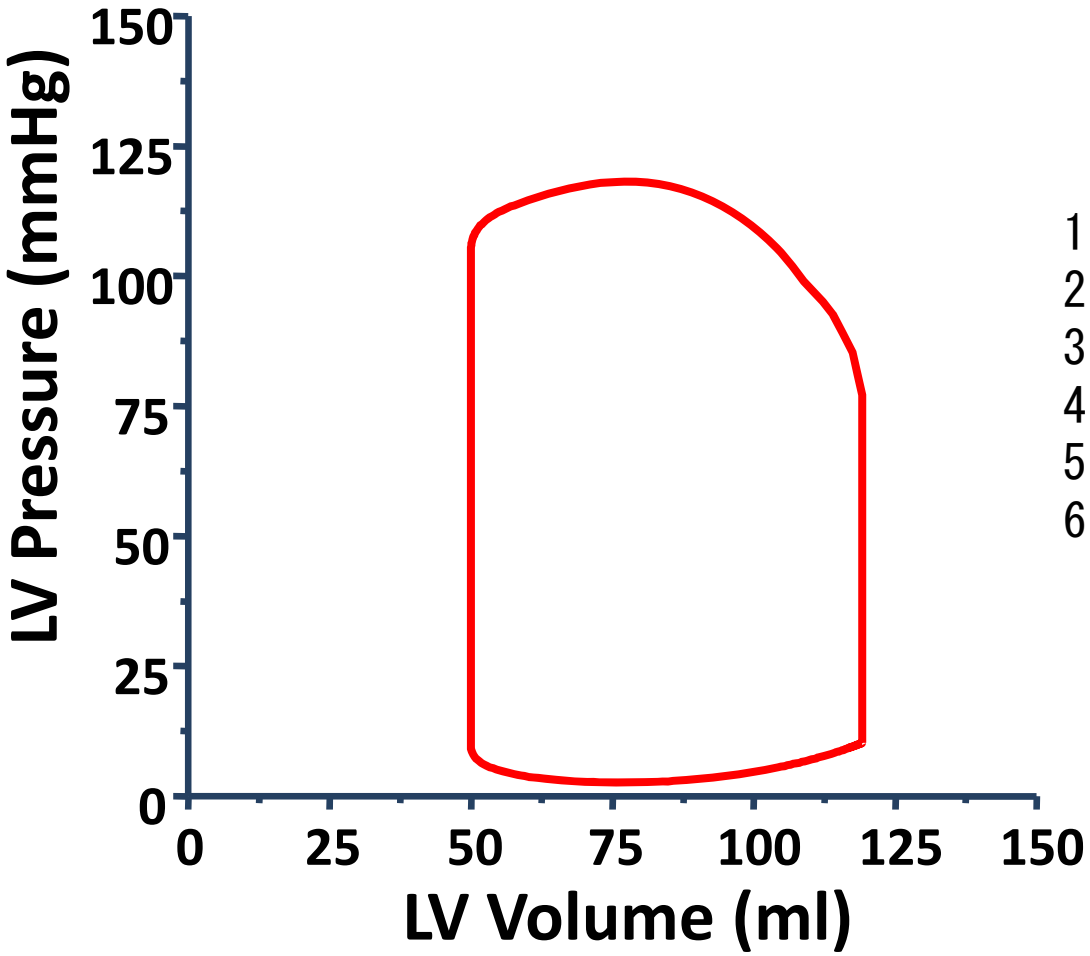
大型動物は基礎代謝は低い



体温の恒常性に貢献

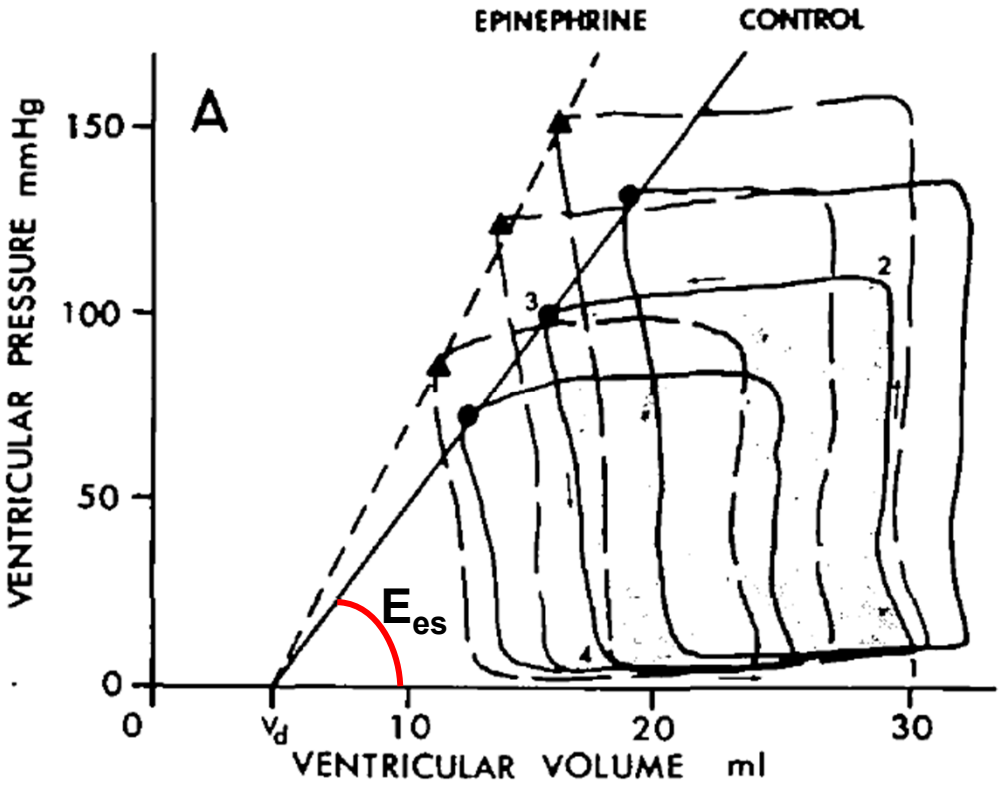
Kleiber M, Physiol Rev 1947

圧容積関係で分かること



1. 拡張末期
2. 等容収縮期
3. 駆出期
4. 収縮末期
5. 等容拡張期
6. 流入期

圧容積関係、収縮末期エラスタンス

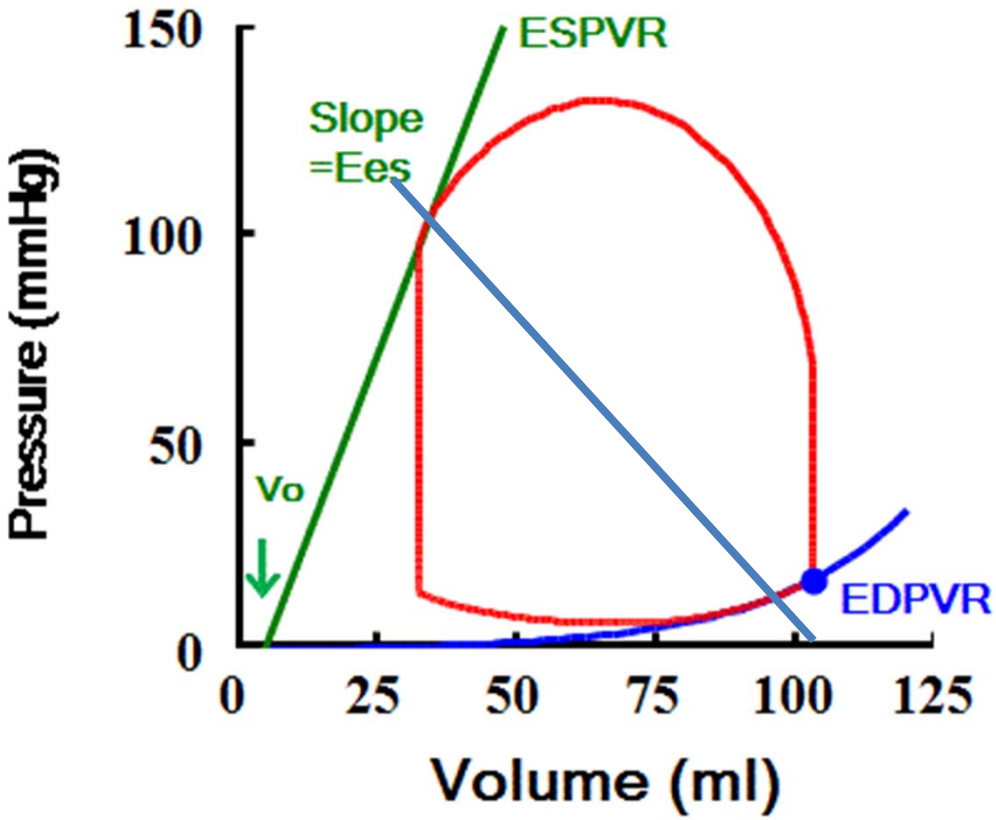


$P_{es}=E_{es}(V_{es}-V_0)$

E_{es}: 収縮末期エラスタンス

Suga et al, Circ Res 1973

心室動脈結合



$P_{es}=E_{es}(V_{es}-V_0)$
$=E_{es}(V_{ed}-SV-V_o)$

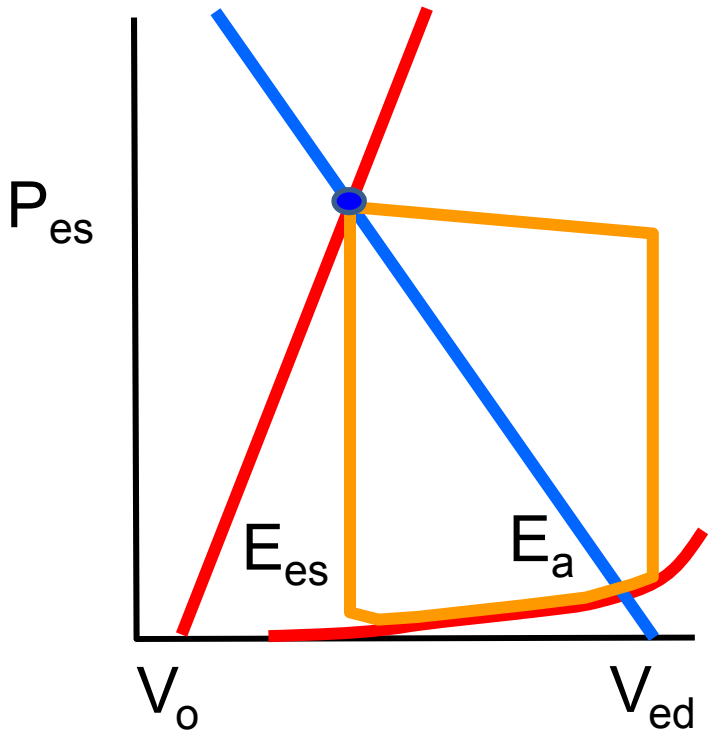
$P_{es}\approx R*CO$
$=(R*HR)*SV$
$=(R/T)*SV$
$=Ea*SV$

$$SV=\frac{E_{es}}{E_a+E_{es}}(V_{ed}-V_0)$$

Sunagawa K et al., Am J Physiol 1983

ESPVR: End-Systolic Pressure-Volume Relationship
EDPVR: End-Diastolic Pressure-Volume Relationship

4段階心室動脈結合



Step 1: ESPVRの線を引く

Step 2: EDPVRと拡張末期圧から拡張末期容積（V_{ed}）推定

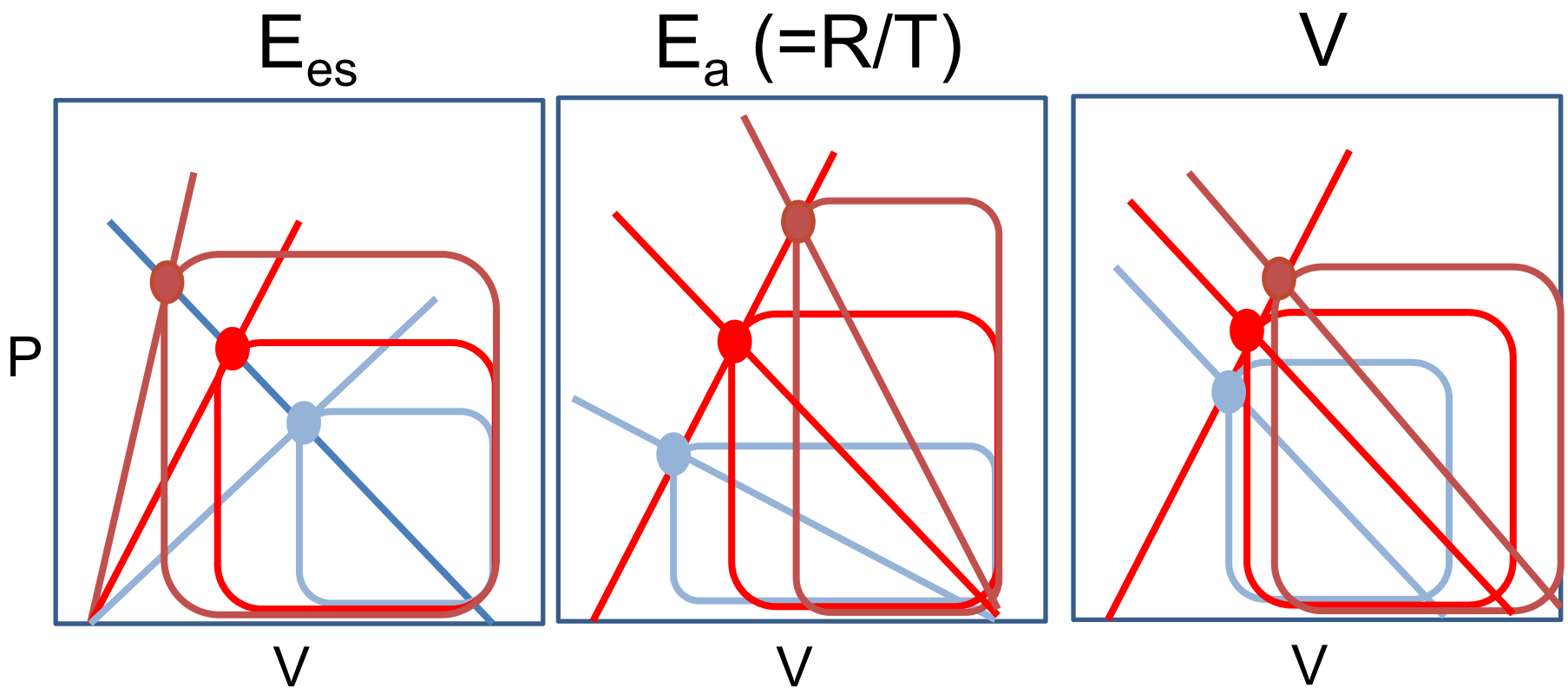
Step 3: E_aを推定し、その線を引く

Step 4: ESPVRとE_aの交点を求める

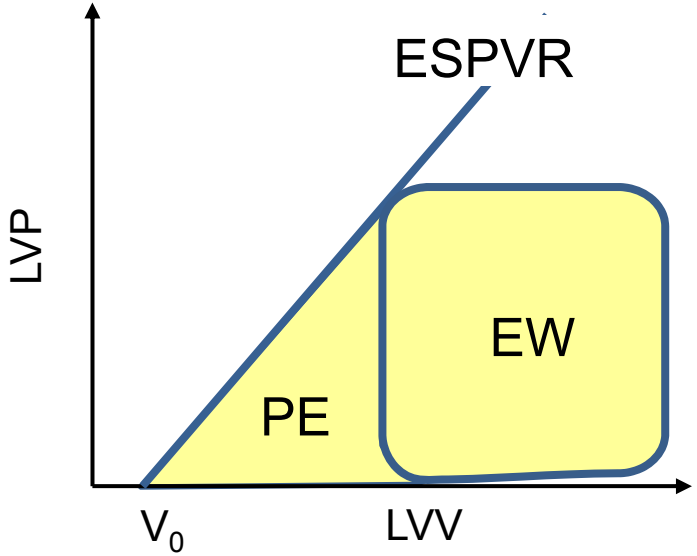
$$SV = \frac{E_{es}}{E_{es} + E_a}(V_{ed} - V_0)$$

$$= \frac{E_{es}}{E_{es} + \frac{R}{T}}(V_{ed} - V_0)$$

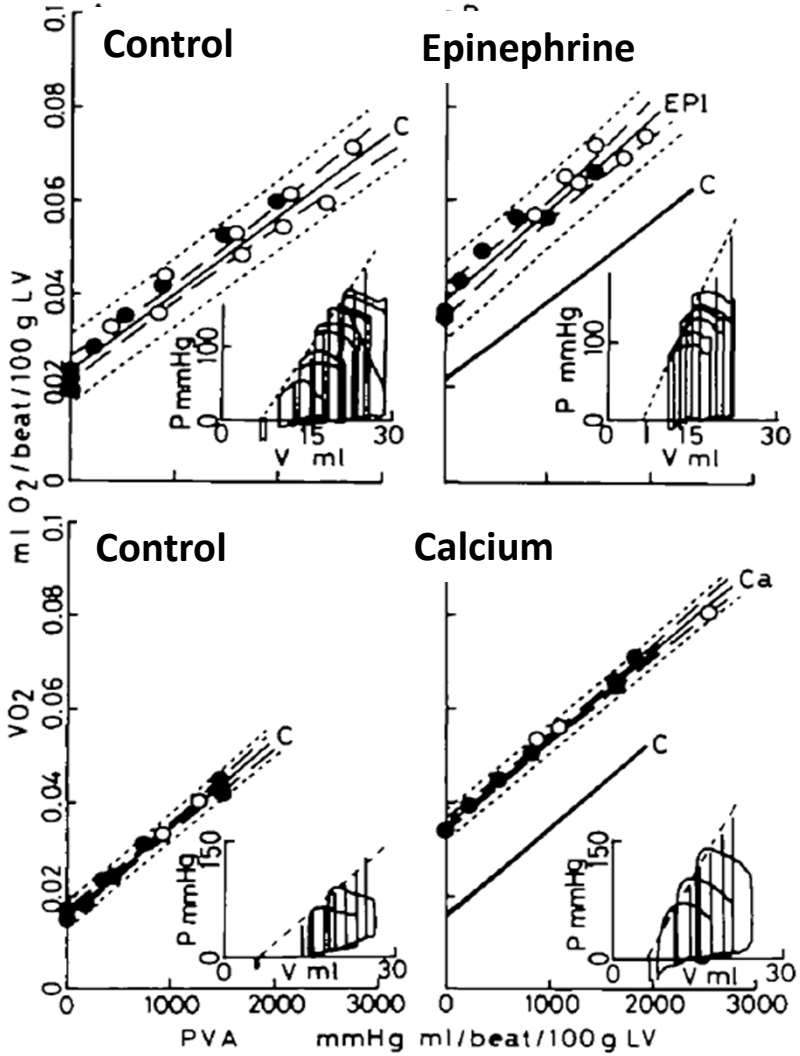
心室動脈結合まとめ



圧容積面積PVA（機械仕事）と酸素消費

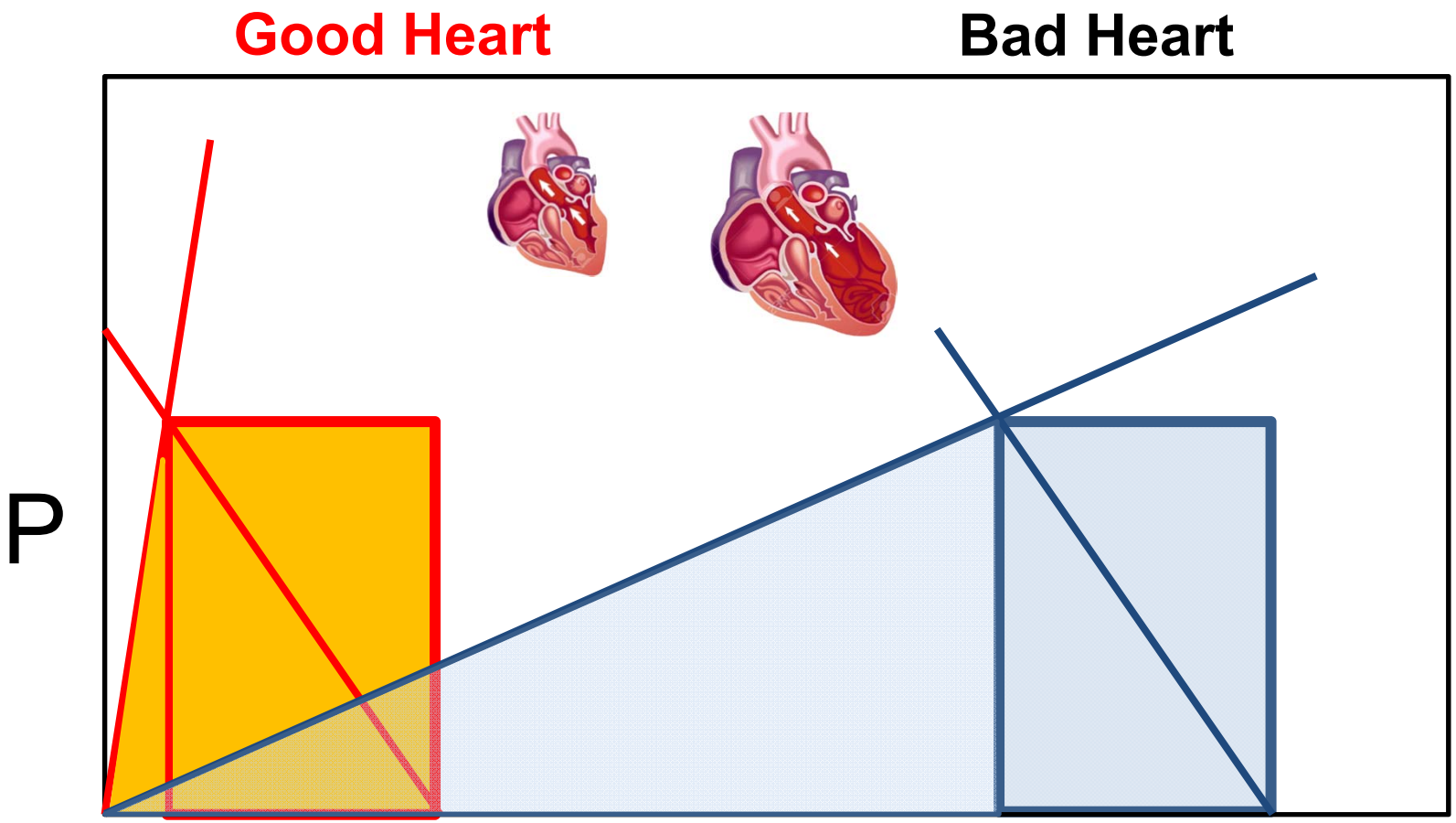


- Pressure-volume area (PVA) はMVO_2/beat に比例する
- PVA=EW+PE
- 収縮性の増加はPVA非依存のMVO_2を増やす
- VO_2=A•PVA+B•Ees+C



Suga H et al, Circ Res 1983

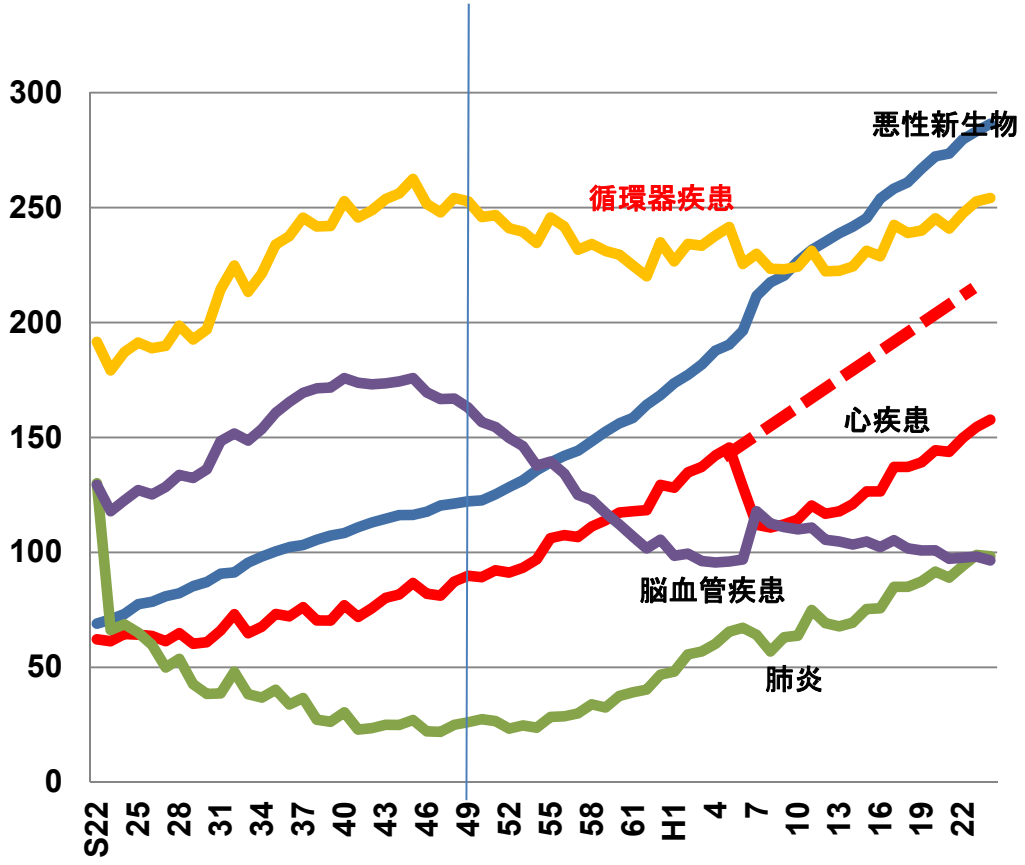
収縮性の良い心臓はエネルギー効率が良い



休憩にしましょう

医療は進歩しているのか

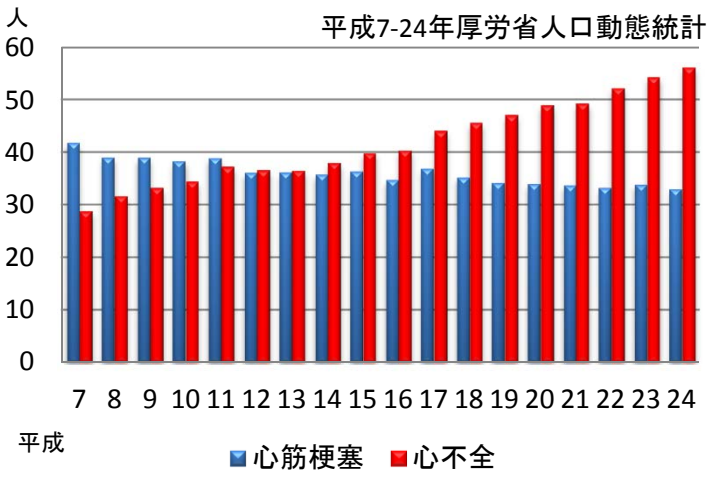
日本の死因別推移（対10万人）



平成23年人口動態統計、厚労省

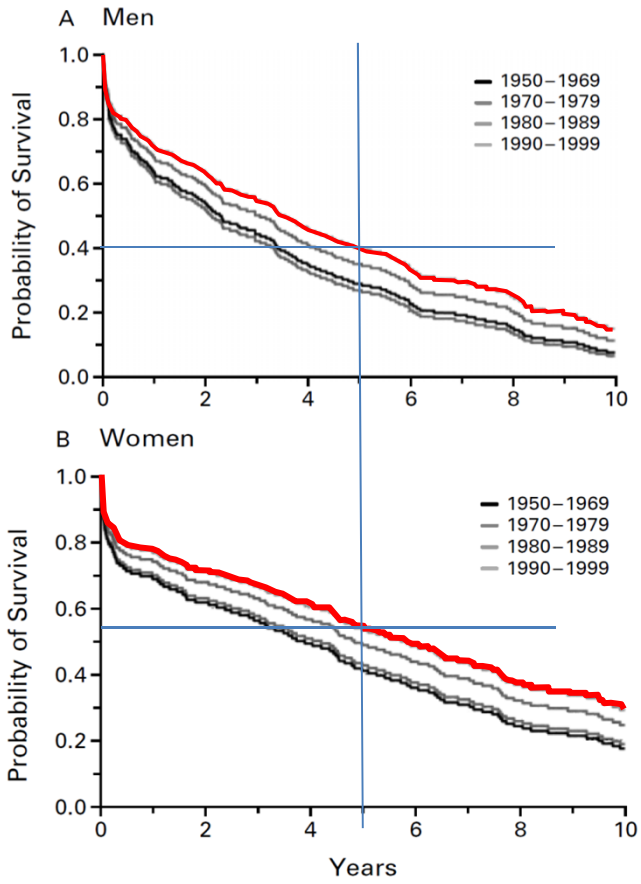
見えてきた現代医学の限界

激増する心不全死（対10万人）



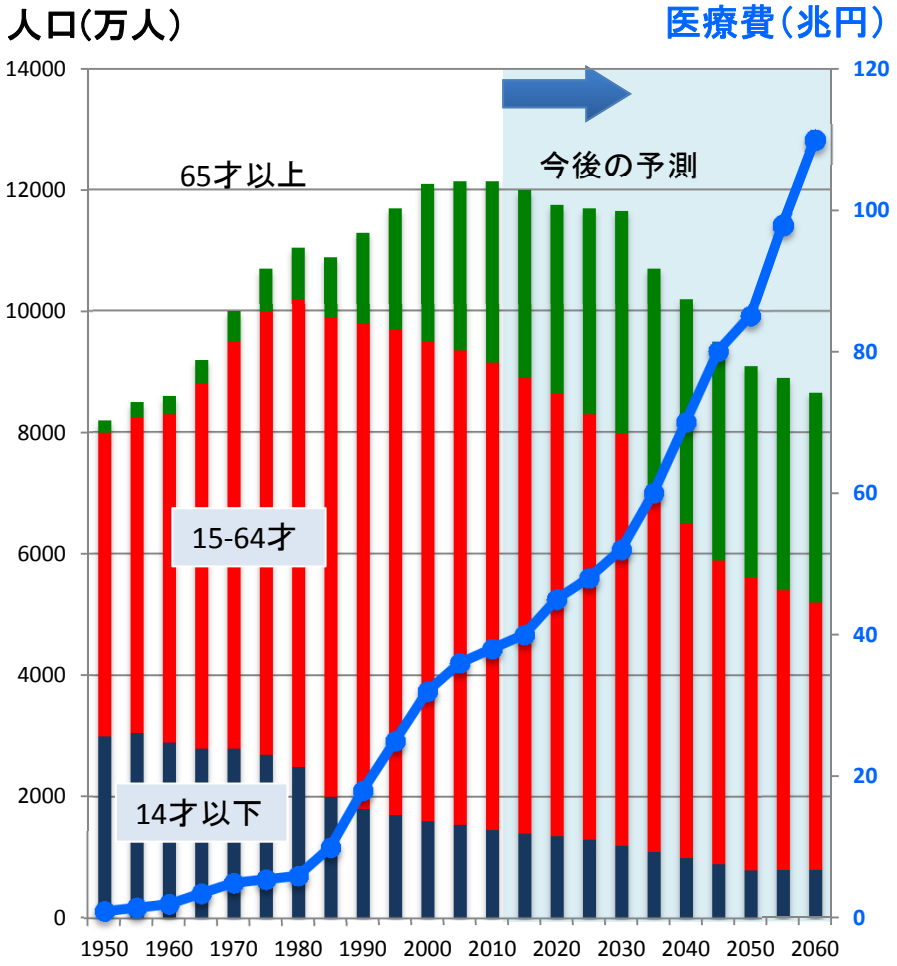
	Annual Incidence		Heart Failure Prevalence		Annual Mortality
Japan	80,000	→	1.0 million	→	55,000
U.S.	400,000	→	5.0 million	→	250,000
Europe	580,000	→	6.5 million	→	300,000

生命予後は極めて不良



Levy D et al, New Engl J Med 2002

人口構成・医療費からみる継続可能性



	2015	2060
人口(万人)	12,000	8,663
生産人口(万人)	7,500	4,418
総医療費(兆円)	40	110
医療費/人(万円)	33	127
医療費/生産人(万円)	53	249
高齢化率 (%)	26	40

2005年:総務省統計局「国勢調査」、2010年以降は国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口(平成18年12月推計)中位推計」

本日の構成

Part I 恒常性

1. 生命とは
2. 負帰還の原理
3. 恒常性の根幹となる循環
4. 医療の限界

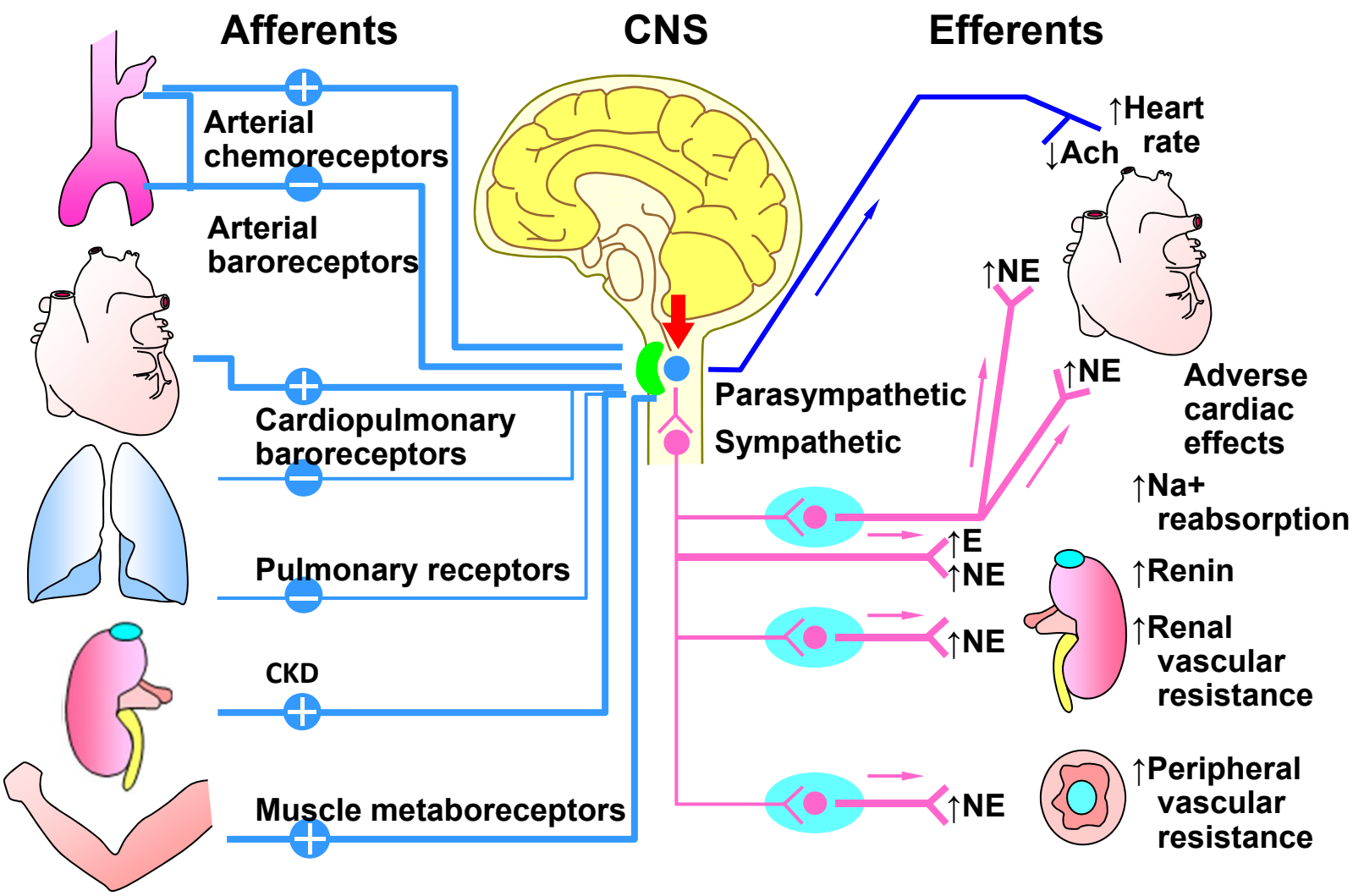
Part II 次世代医療の創造

5. 恒常性破綻を電子的に再建する次世代医療

Part III 未来への挑戦

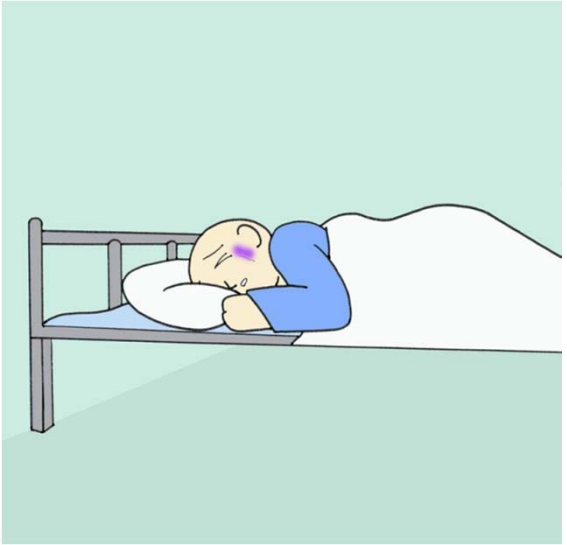
6. 専門医を凌駕する自動診断治療システム
7. 新たな時代を迎えるために

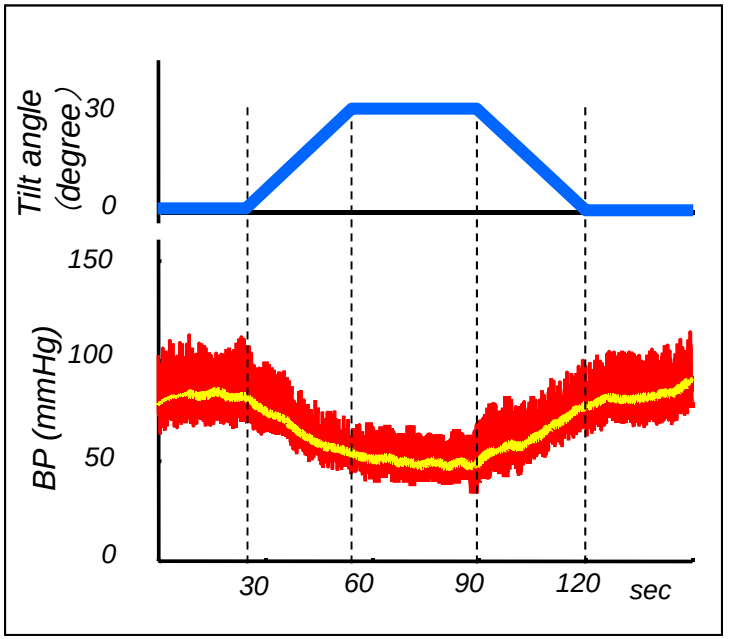
恒常性維持の仕組み：自律神経



Floras JS, JACC, 2009 （一部改編）

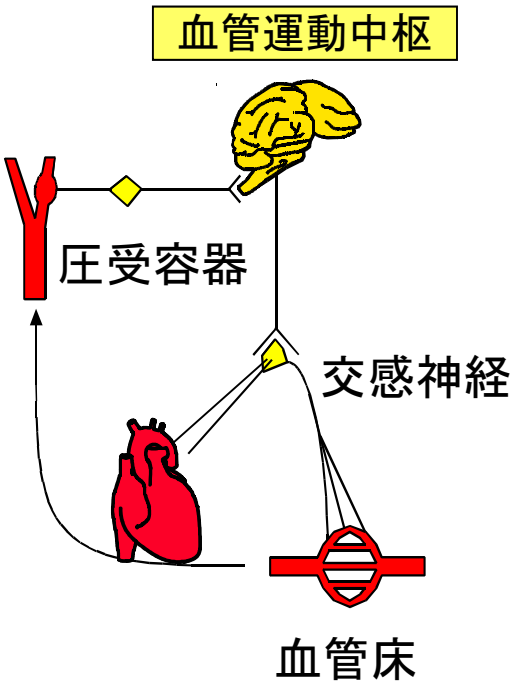
脳を創る：血圧制御機能の回復



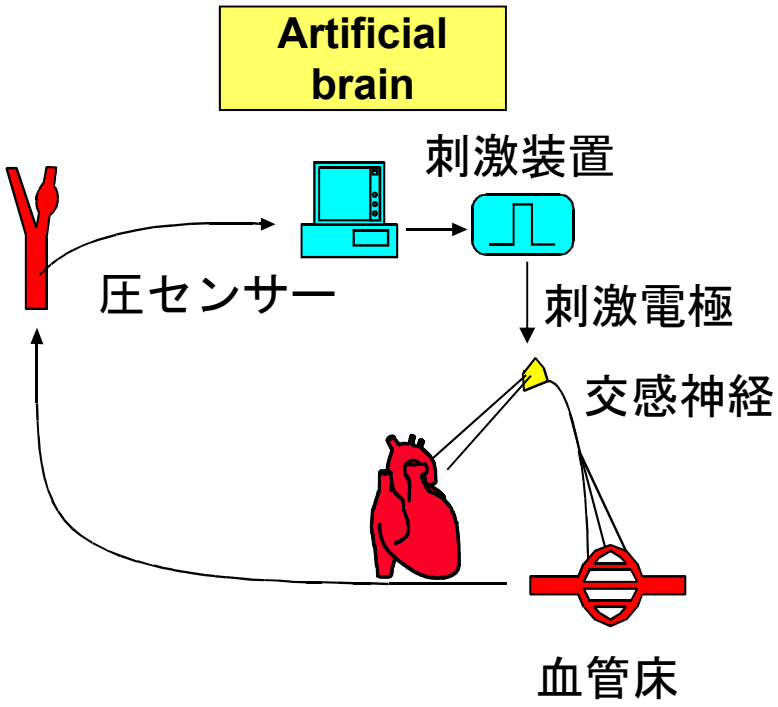


人工脳による血管運動中枢の再構成

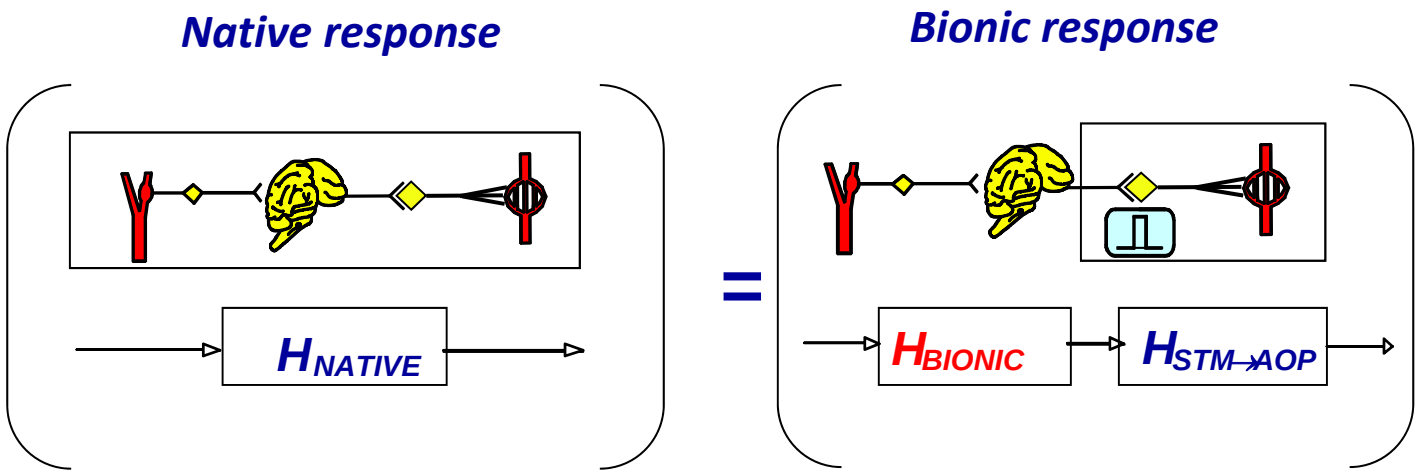
生体固有の動脈圧反射



Artificial brain 動脈圧反射



脳幹部の動的な特性(伝言ゲーム)

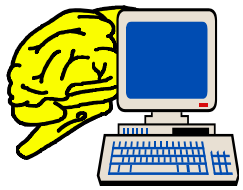


$$H_{NATIVE} = H_{BIONIC} \times H_{STM\rightarrow AOP}$$

Observable

$$H_{BIONIC} = \frac{H_{NATIVE}}{H_{STM\rightarrow AOP}}$$

Bionic Brain

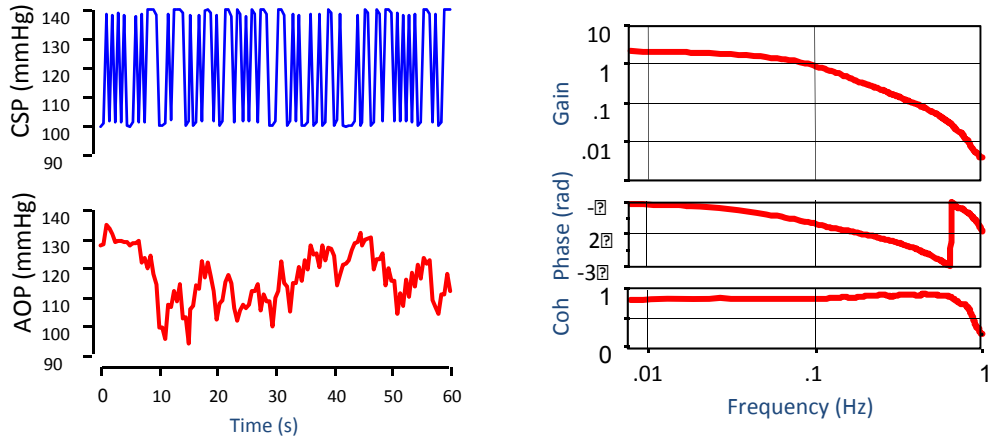


Sato T et al., Circulation. 2002

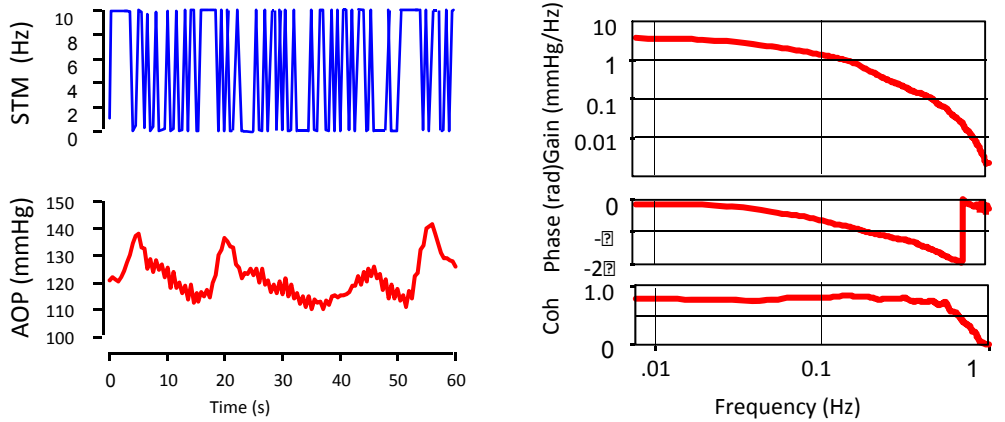
脳幹部制御特性の同定

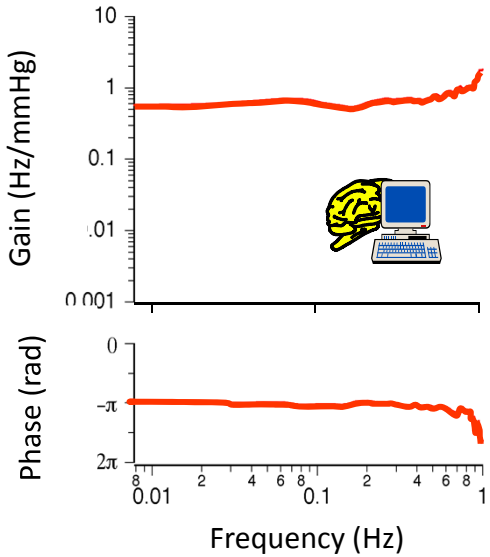
$$H_{BIONIC} = \frac{H_{NATIVE}}{H_{STM-AOP}}$$

H_{NATIVE}



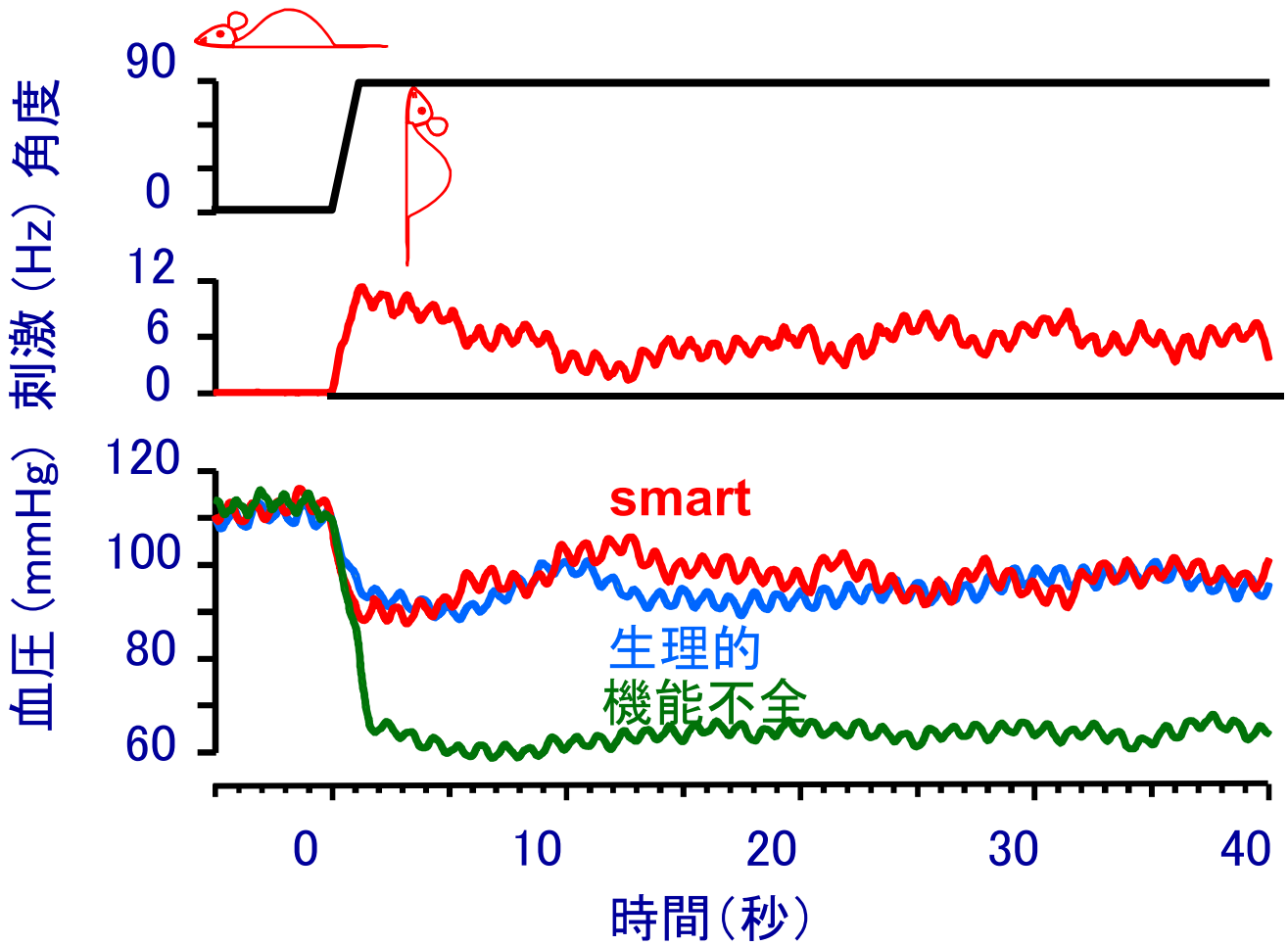
$H_{STM-AOP}$





Sato T et al., Circulation. 2002

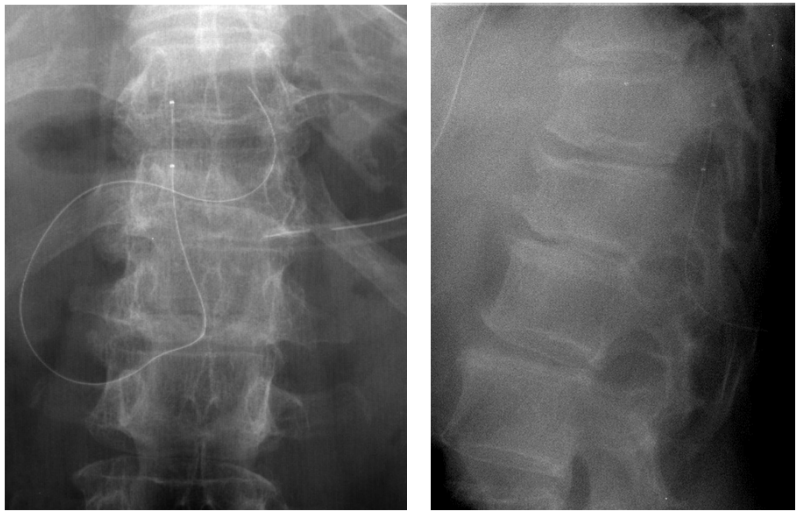
人工脳による血圧制御



Sato T et al., Circulation. 2002

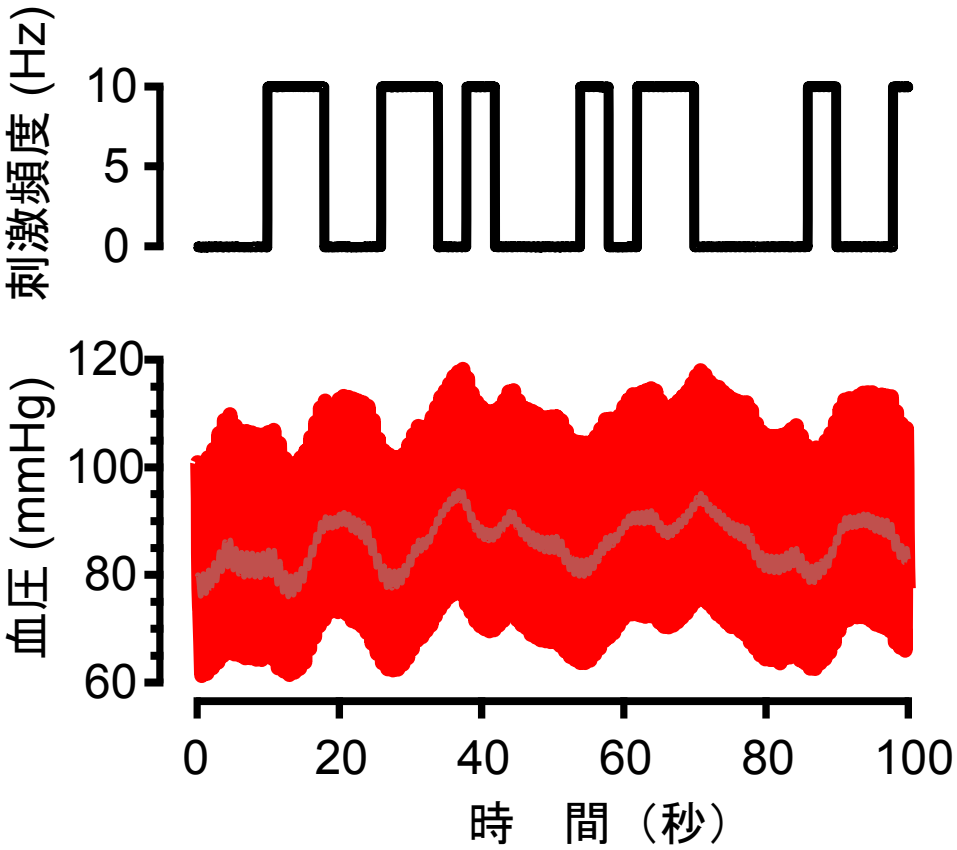
全身麻酔中の血圧制御

硬膜外カテーテル電極



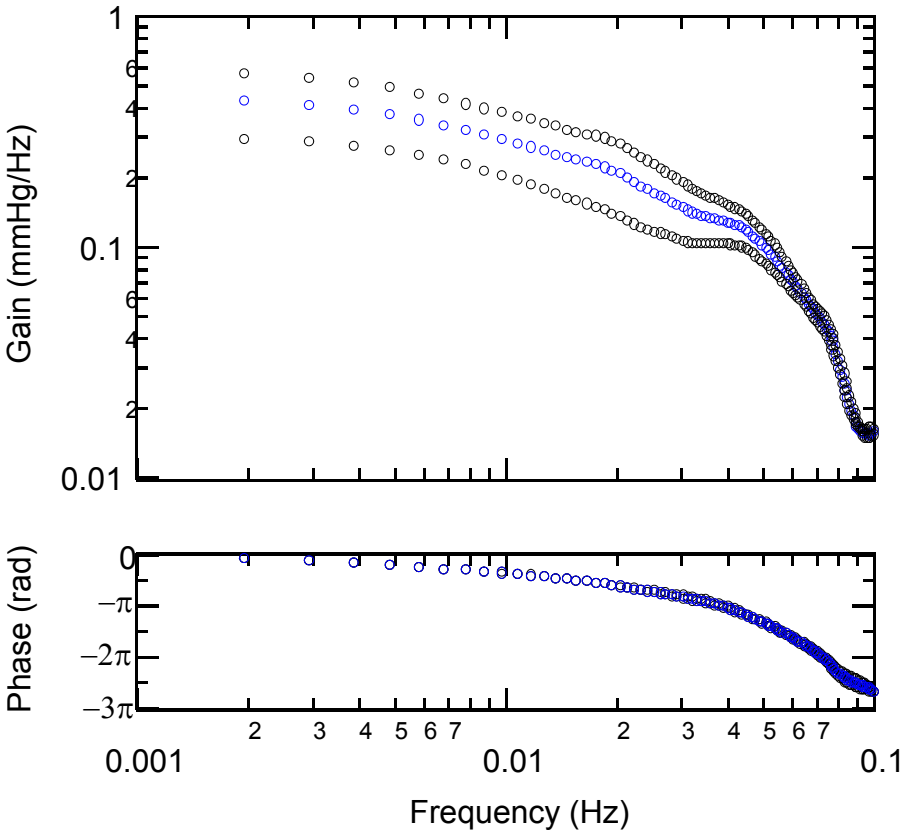
硬膜外カテーテル電極を用いて
術中誘発電位検査を行う脊椎・
脊髄の手術症例を対象にした。

脊髄交感神経の不規則刺激



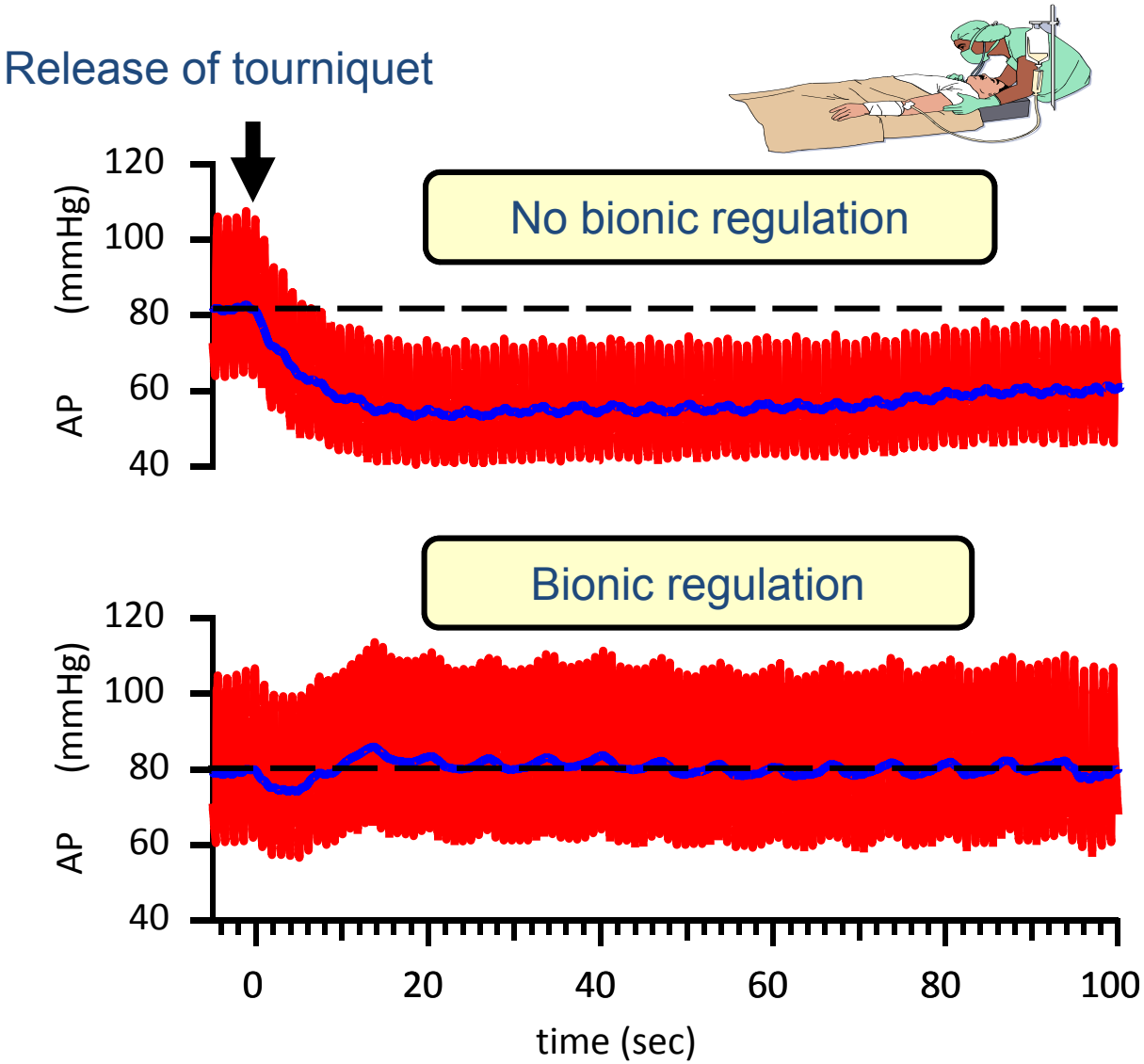
Yamasaki F et al, Circulation. 2006

プラントの周波数応答特性



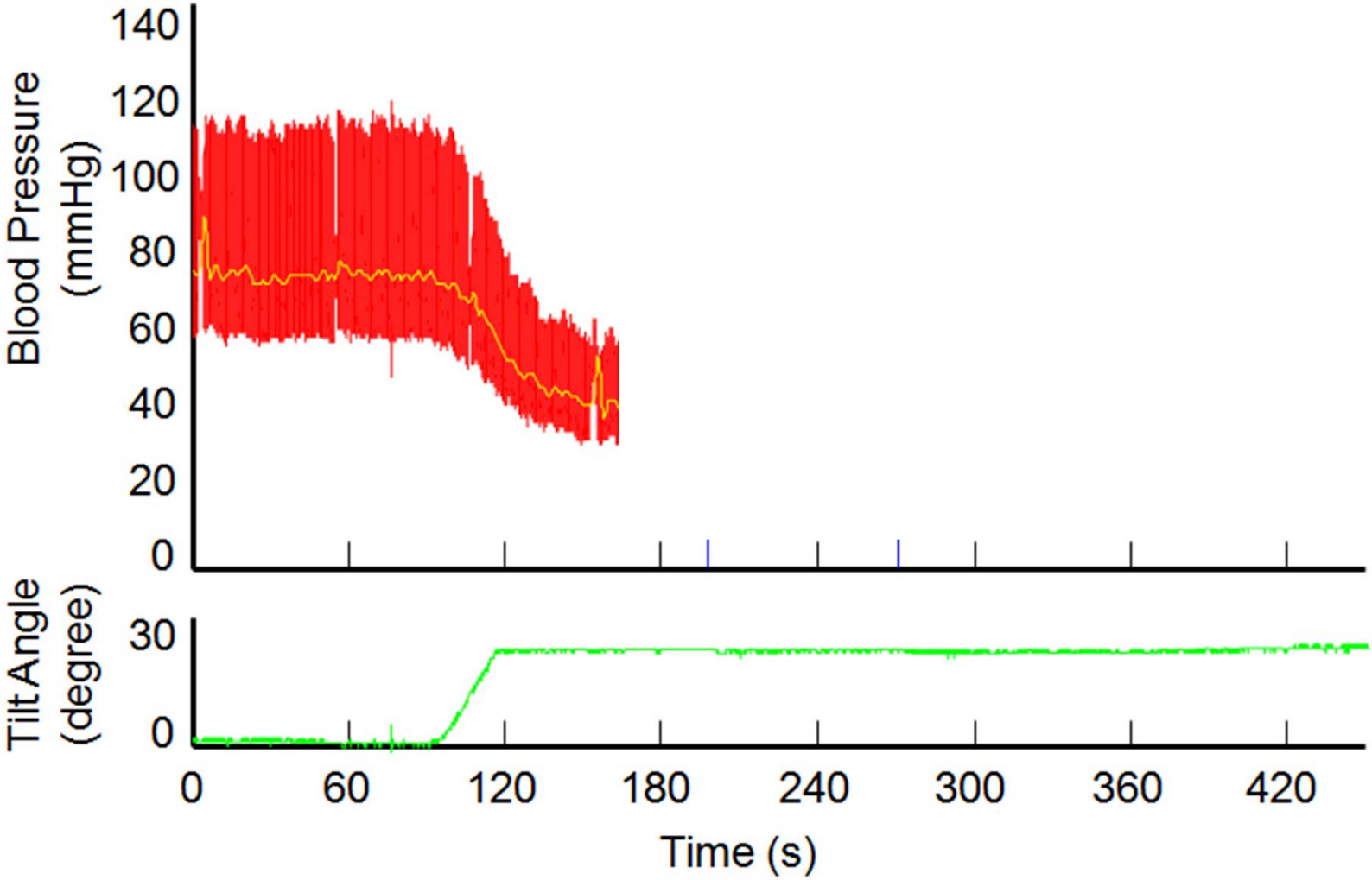
Yamasaki F et al, Circulation. 2006

人工脳による患者の血圧制御

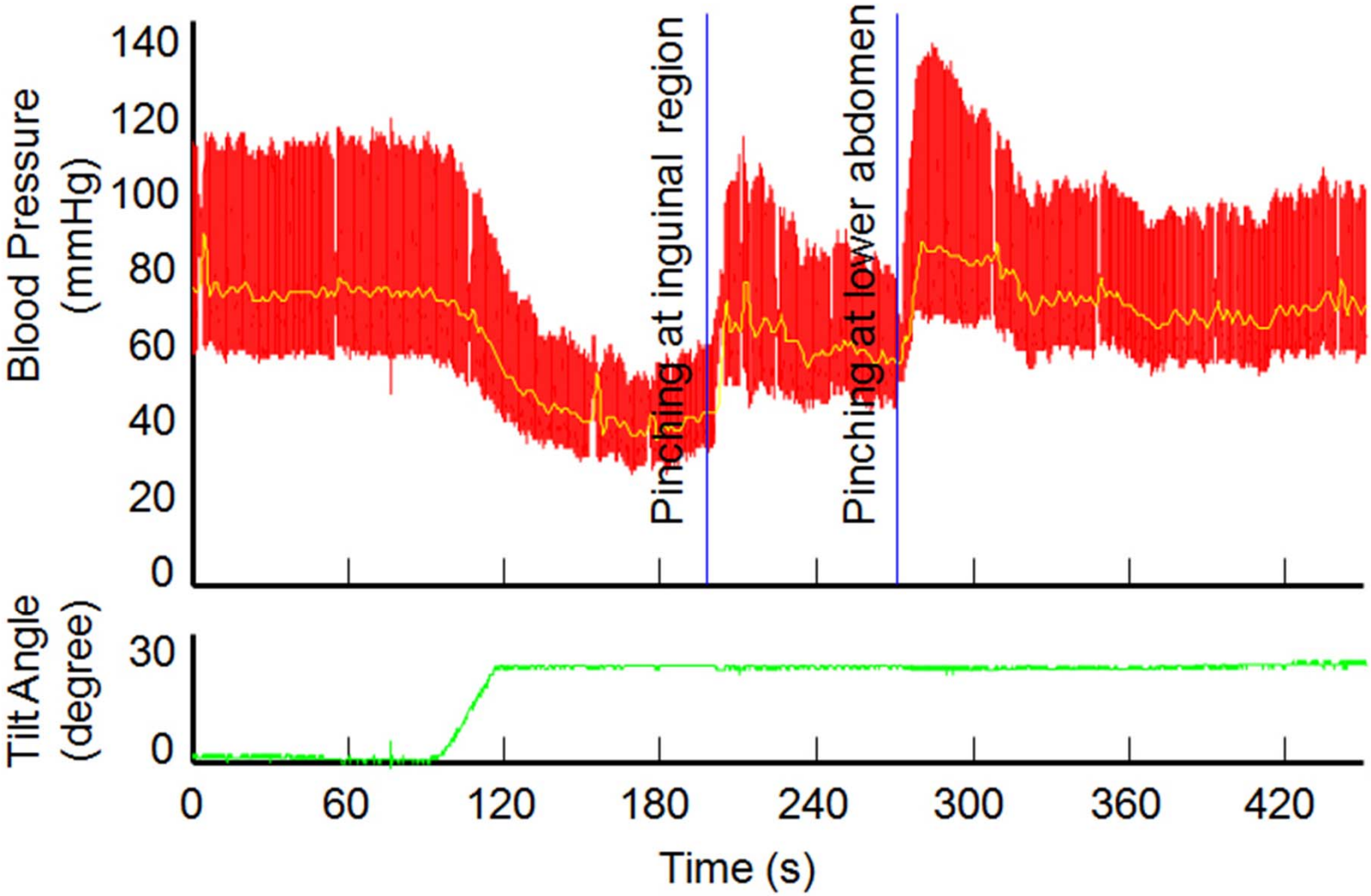


Yamasaki F et al, Circulation. 2006

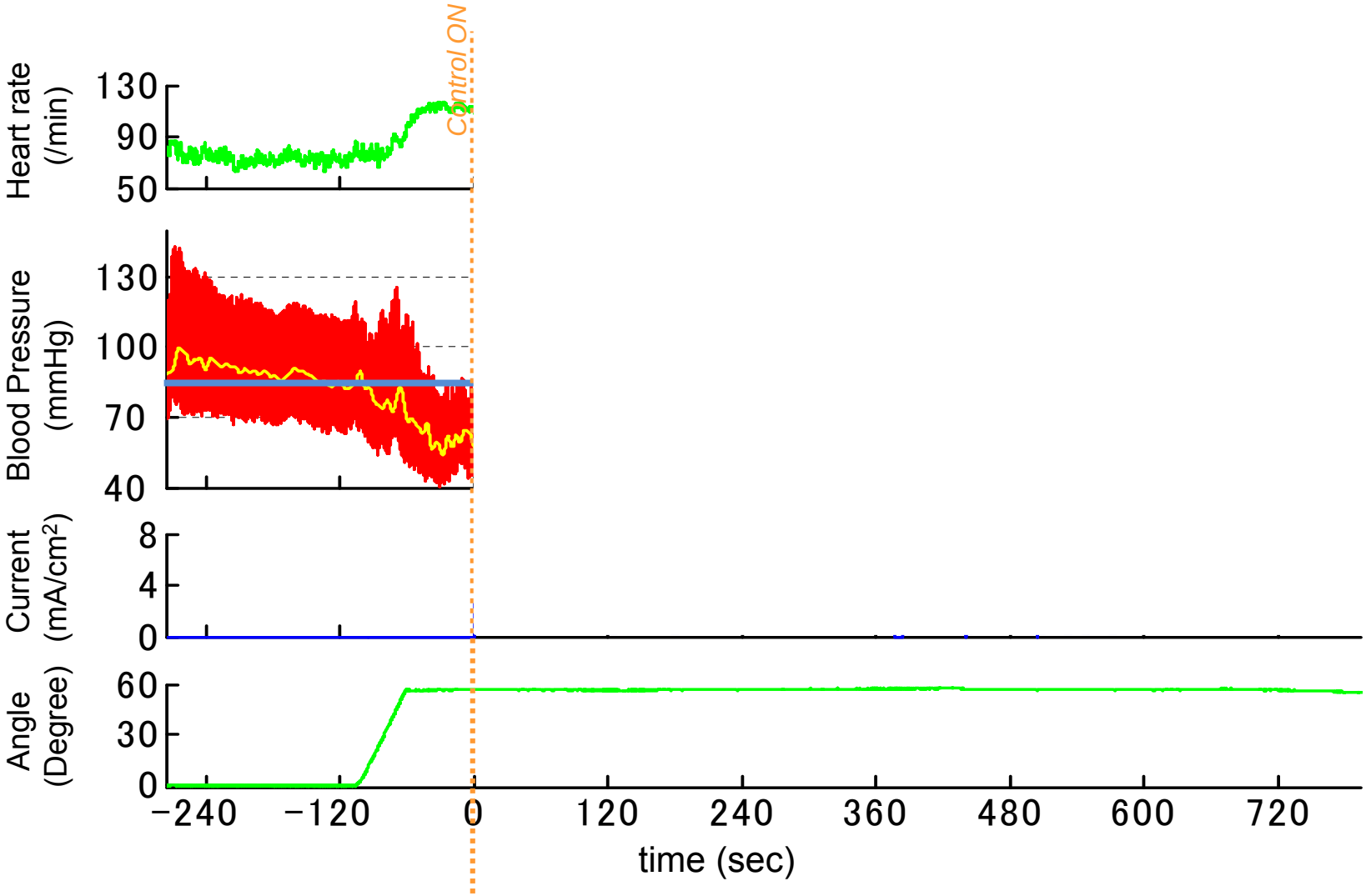
頸損患者は深刻な起立性低血圧



鼠径部を『つねる』ことで血圧増加

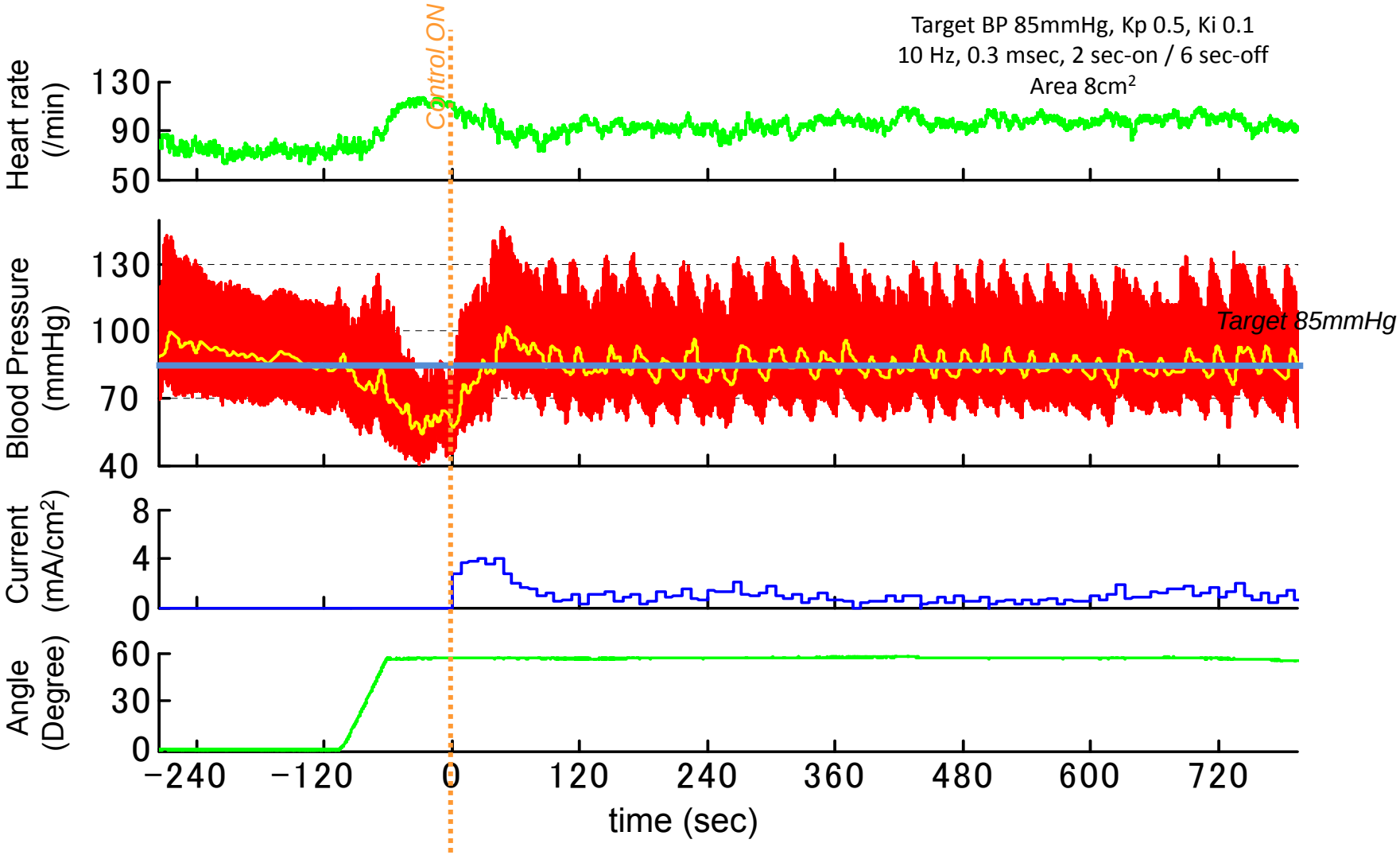


脊損患者の血圧応答



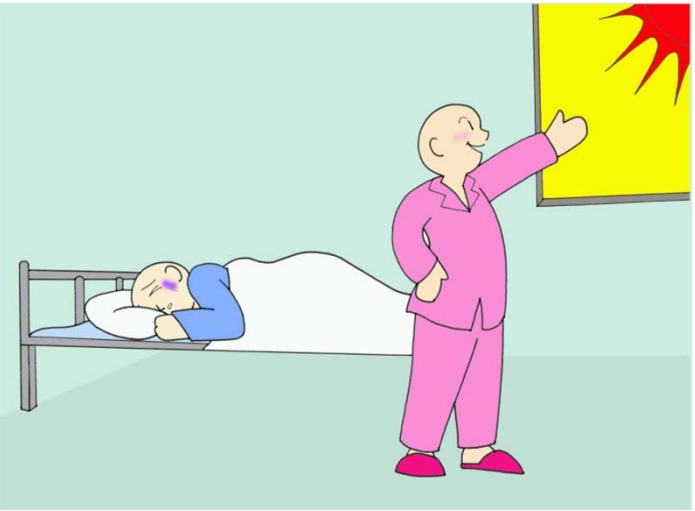
Yoshida et al., Conf Proc IEEE EMBS 2008

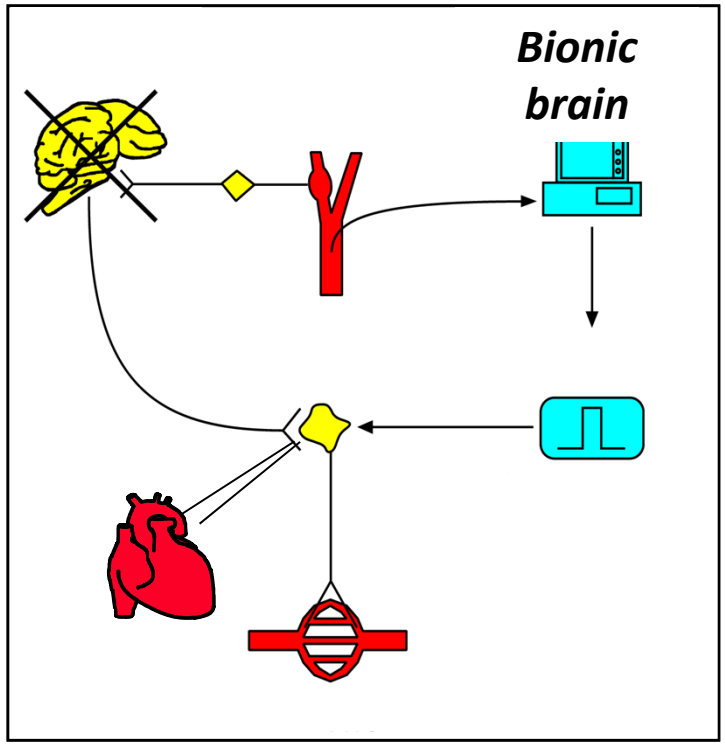
脊損患者の血圧応答



Yoshida et al., Conf Proc IEEE EMBS 2008

脳を創ることに成功



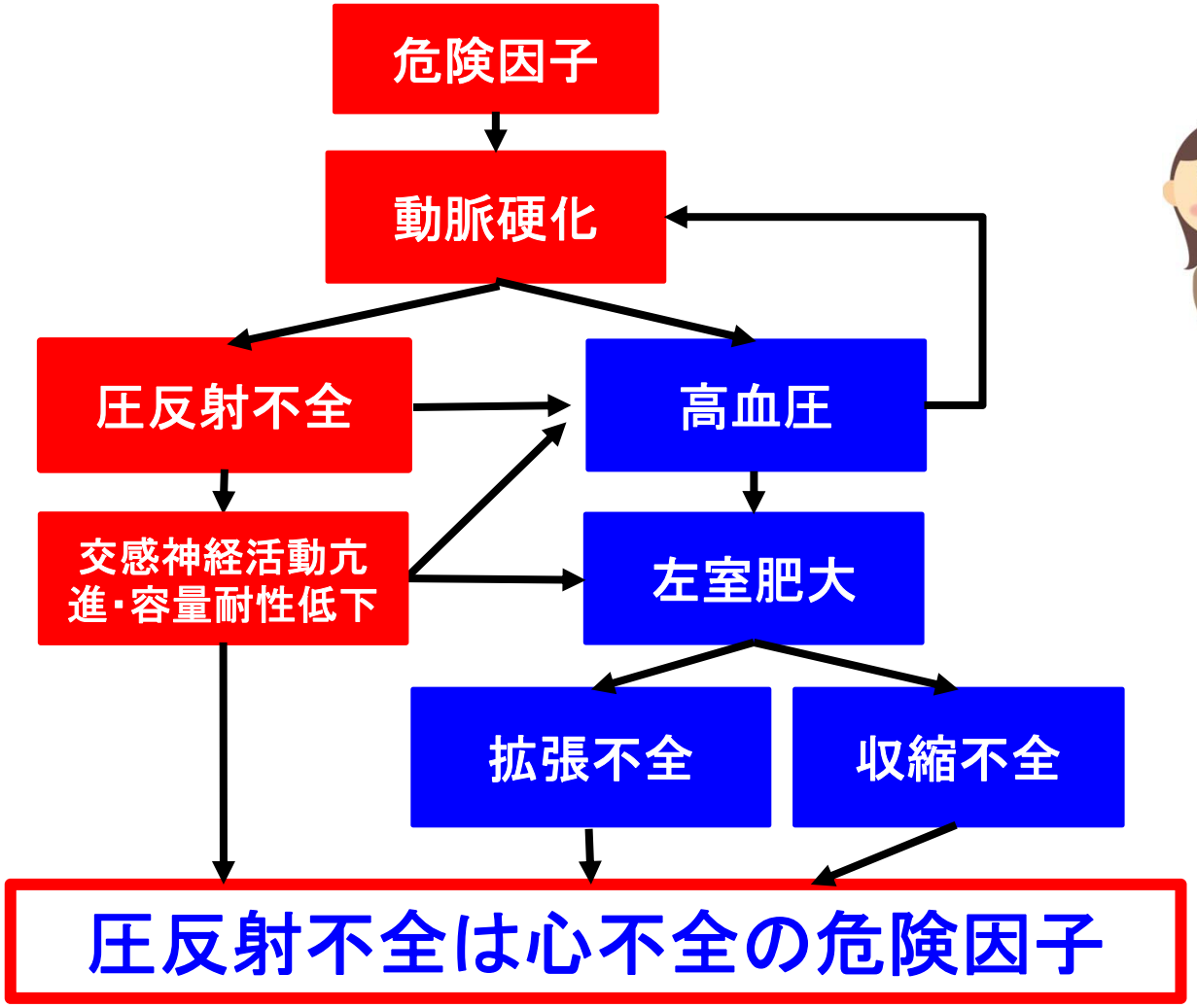


人工脳による新たな治療パラダイム

自律神経障害は諸悪の根源

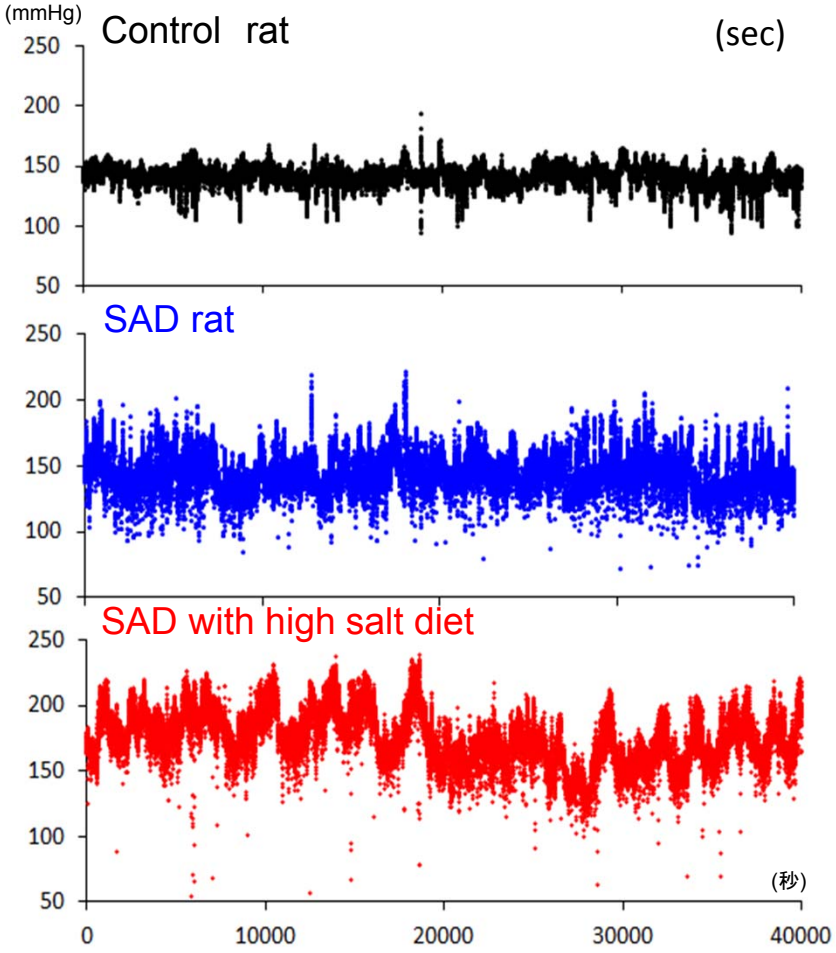
制御系の存在で病態悪化

人工脳による高血圧・心不全治療

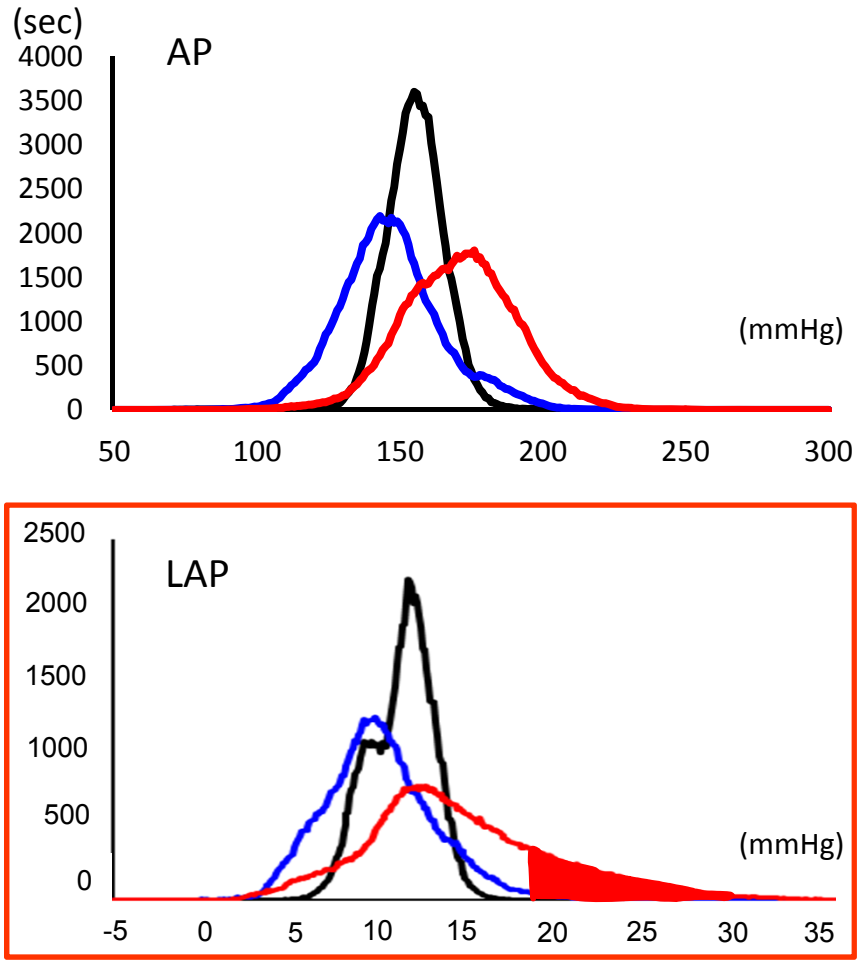


圧反射不全で左房圧激増

AP time series (24 hours)

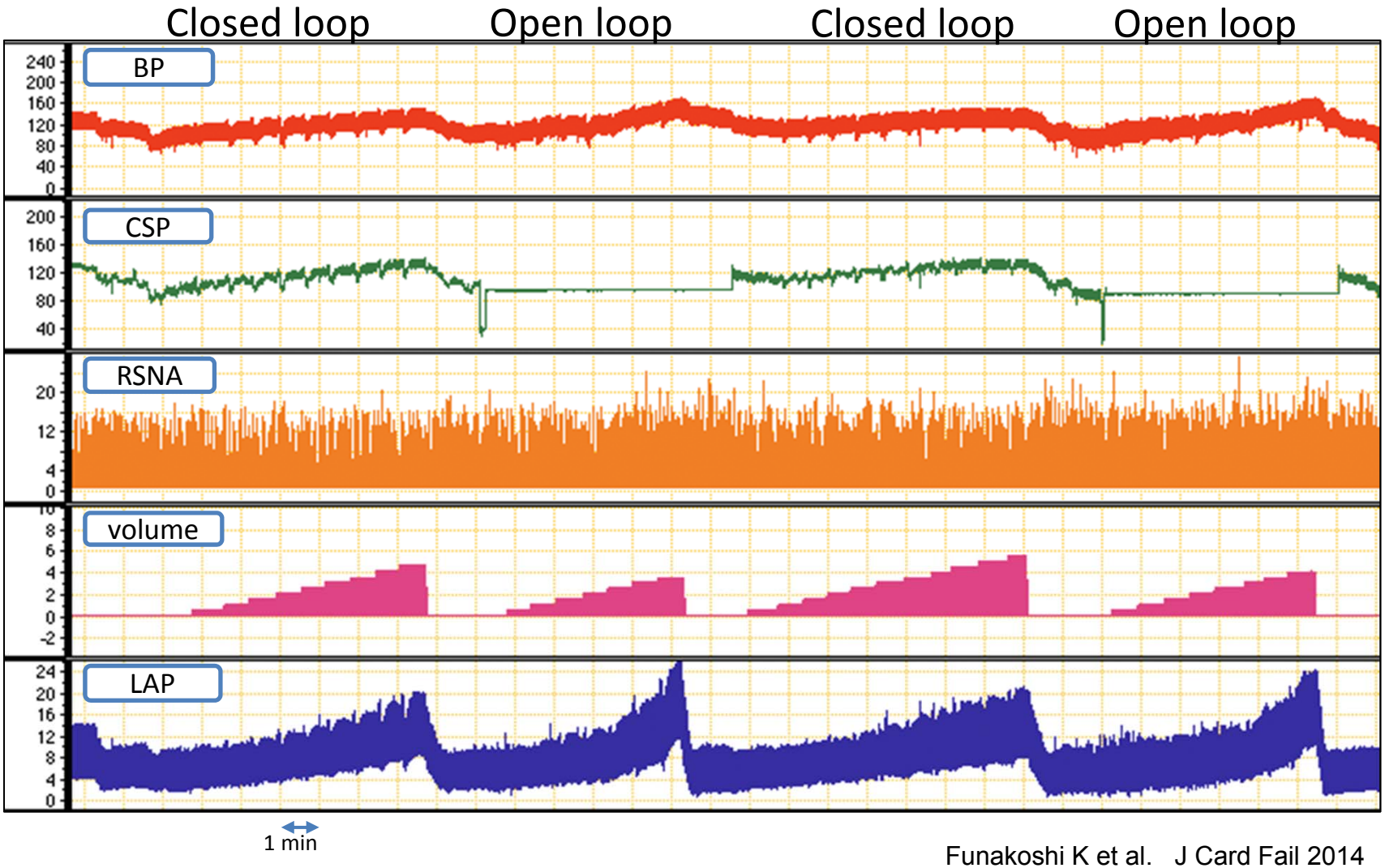


AP and LAP histogram



Sakamoto K, AJP 2015

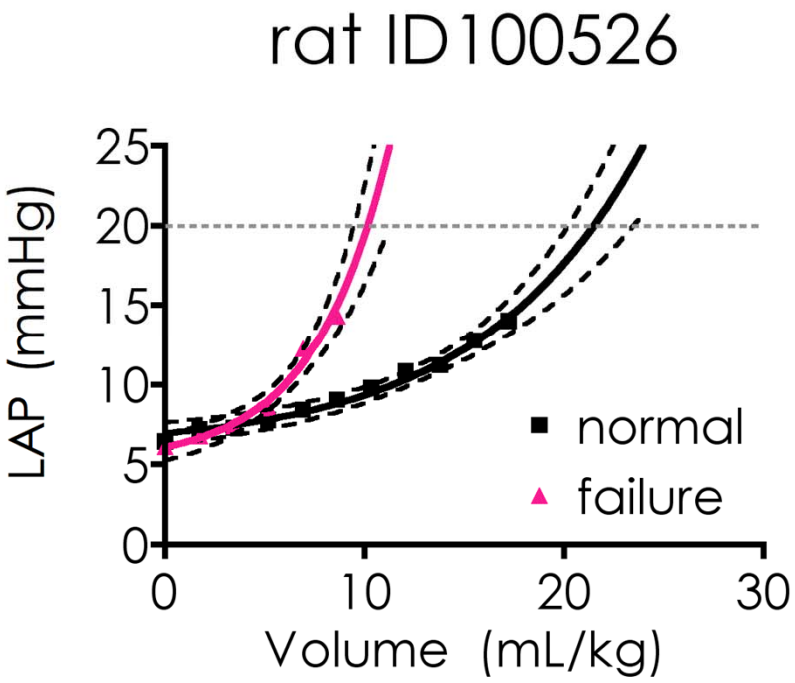
容量負荷に対する左房圧、血圧の応答



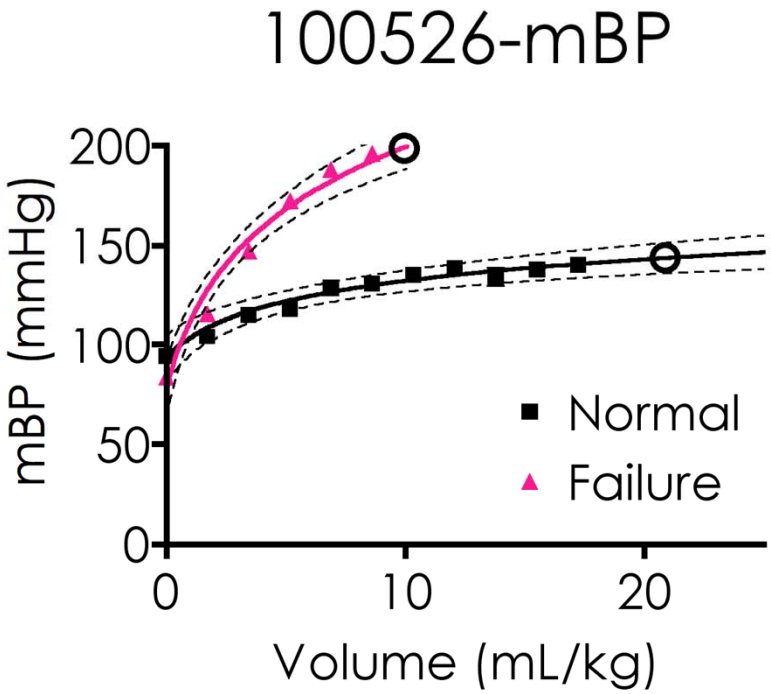
Funakoshi K et al.　J Card Fail 2014

圧反射不全は容量耐性を劇的に低下

容量負荷と左房圧

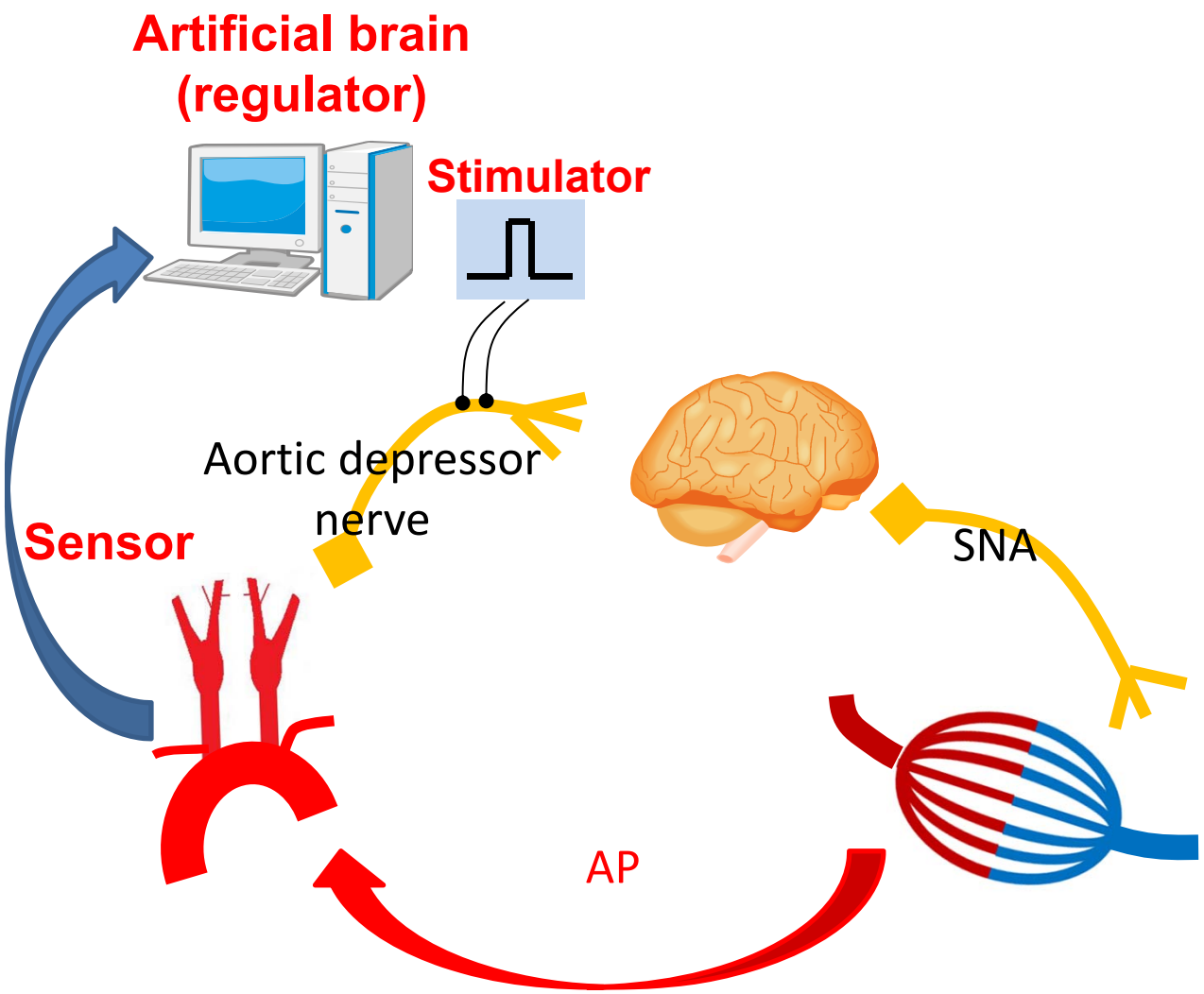


容量負荷と動脈圧



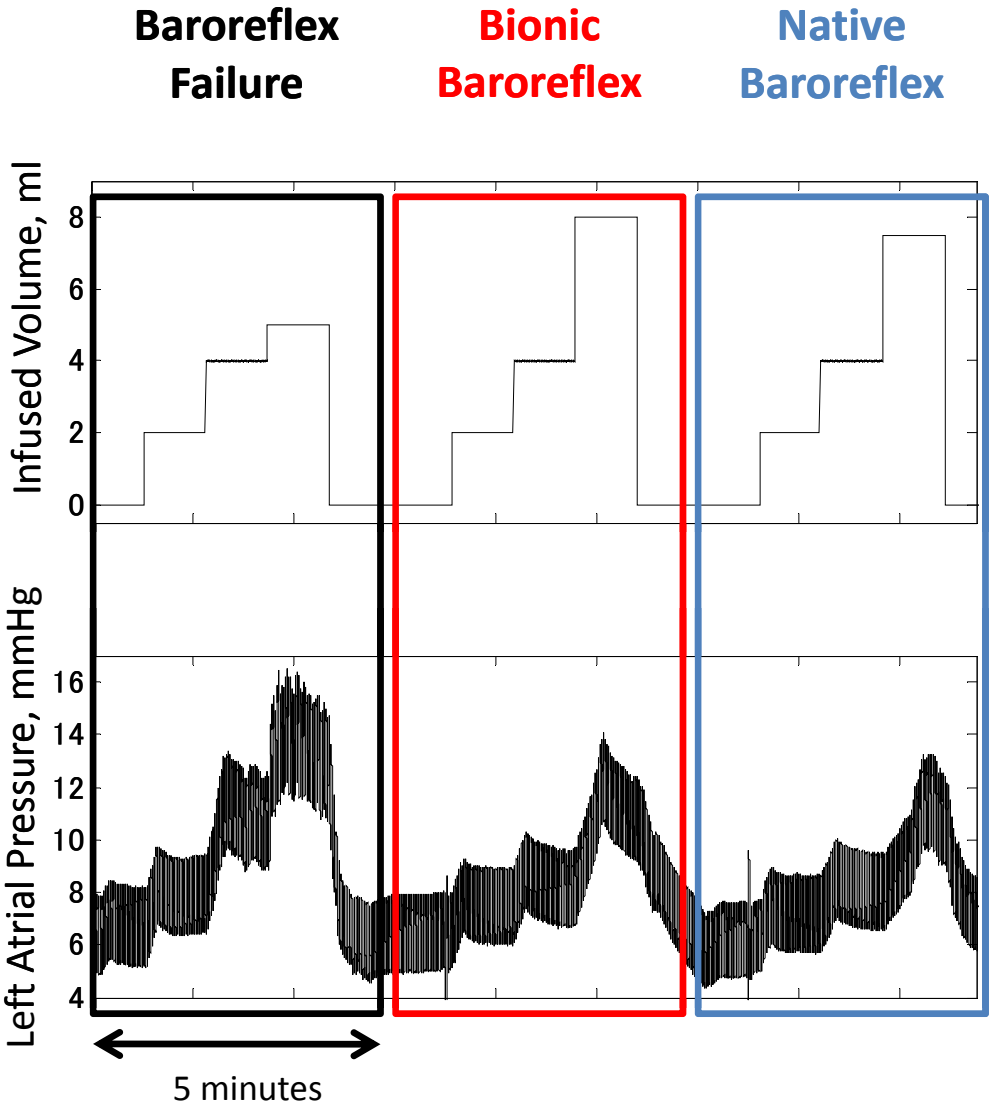
Funakoshi K et al.　J Card Fail 2014

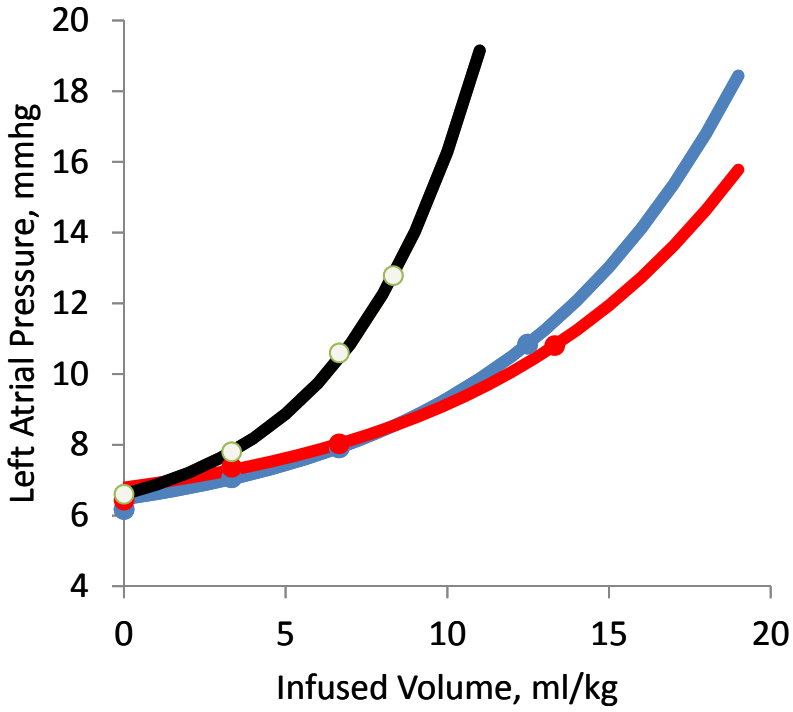
Smart Baroreceptorの枠組み



Hosokawa K et al., Circulation 2012

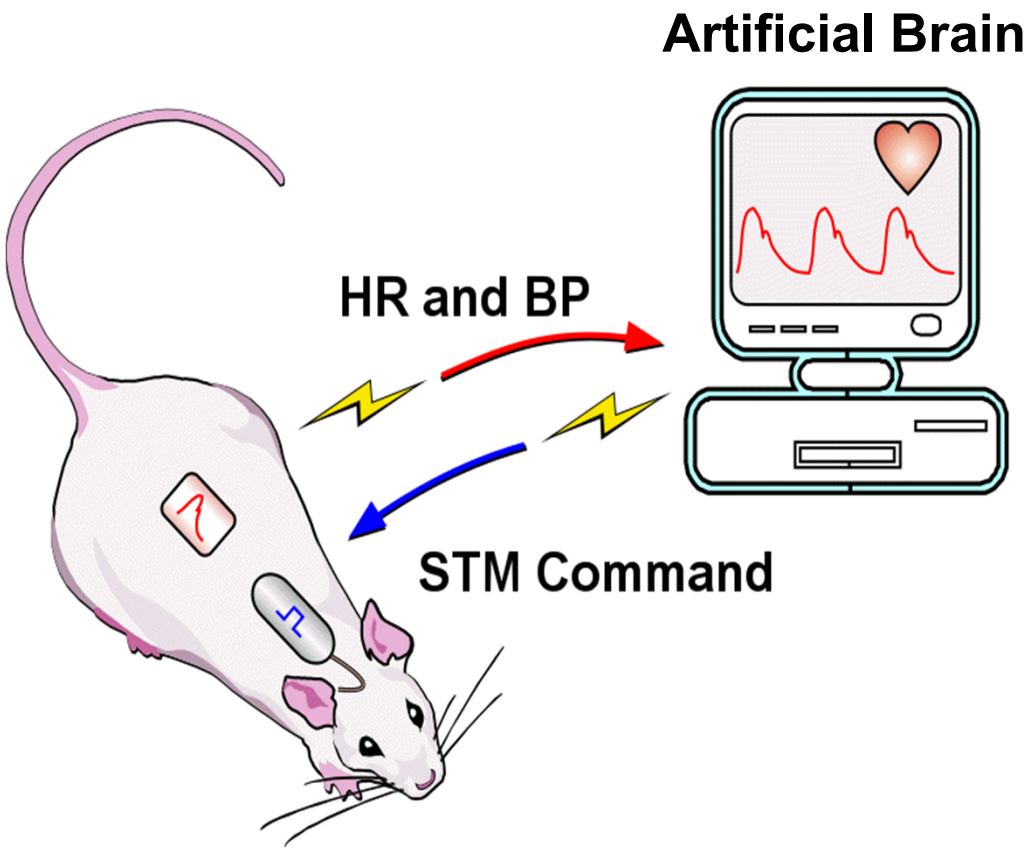
Smart Baroreflex により容量耐性を再獲得

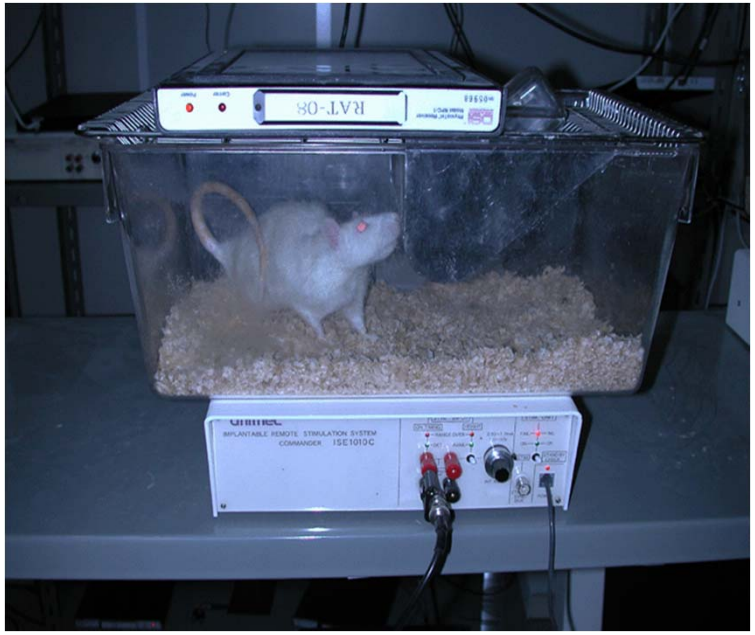




Hosokawa K. et al., Circulation 2012,
Funakoshi k et al., J Card Fail 2014

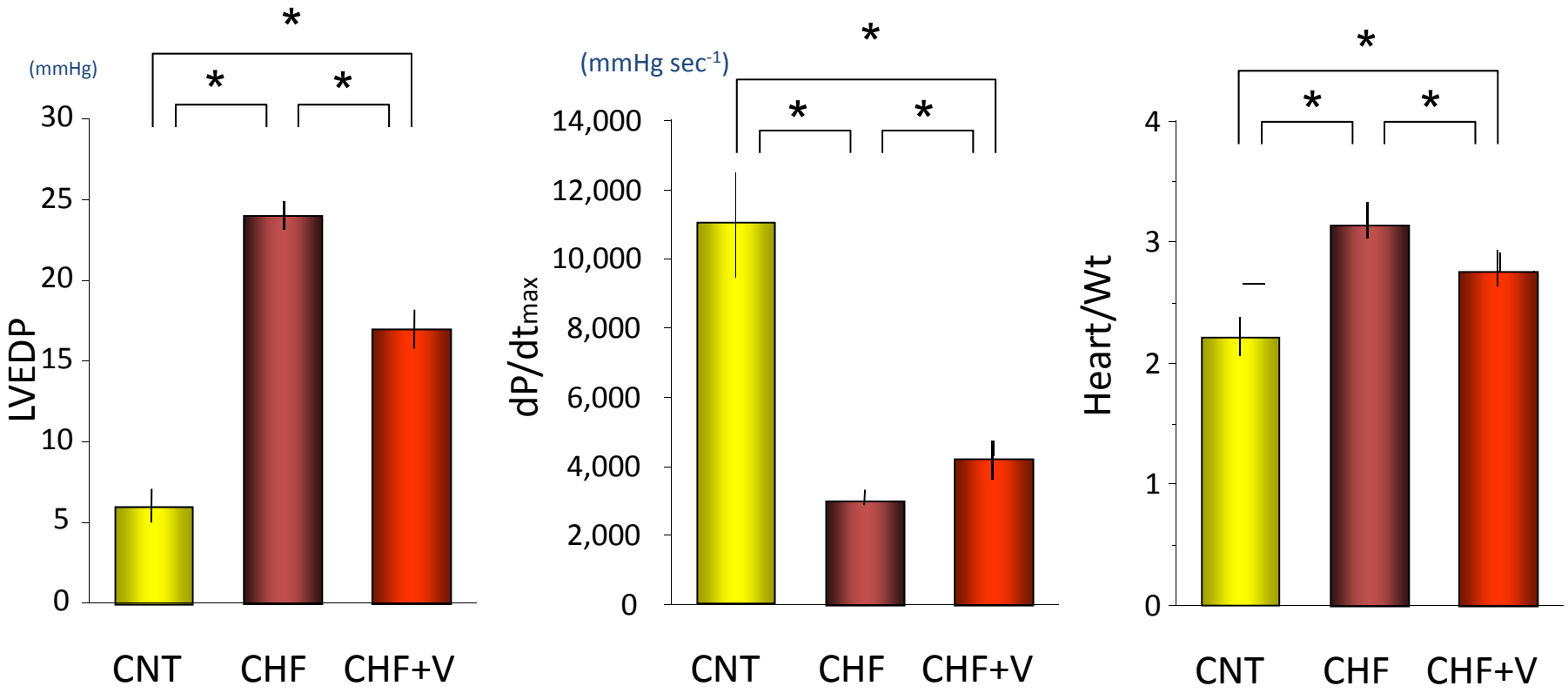
脳を超える：人工脳による心不全治療





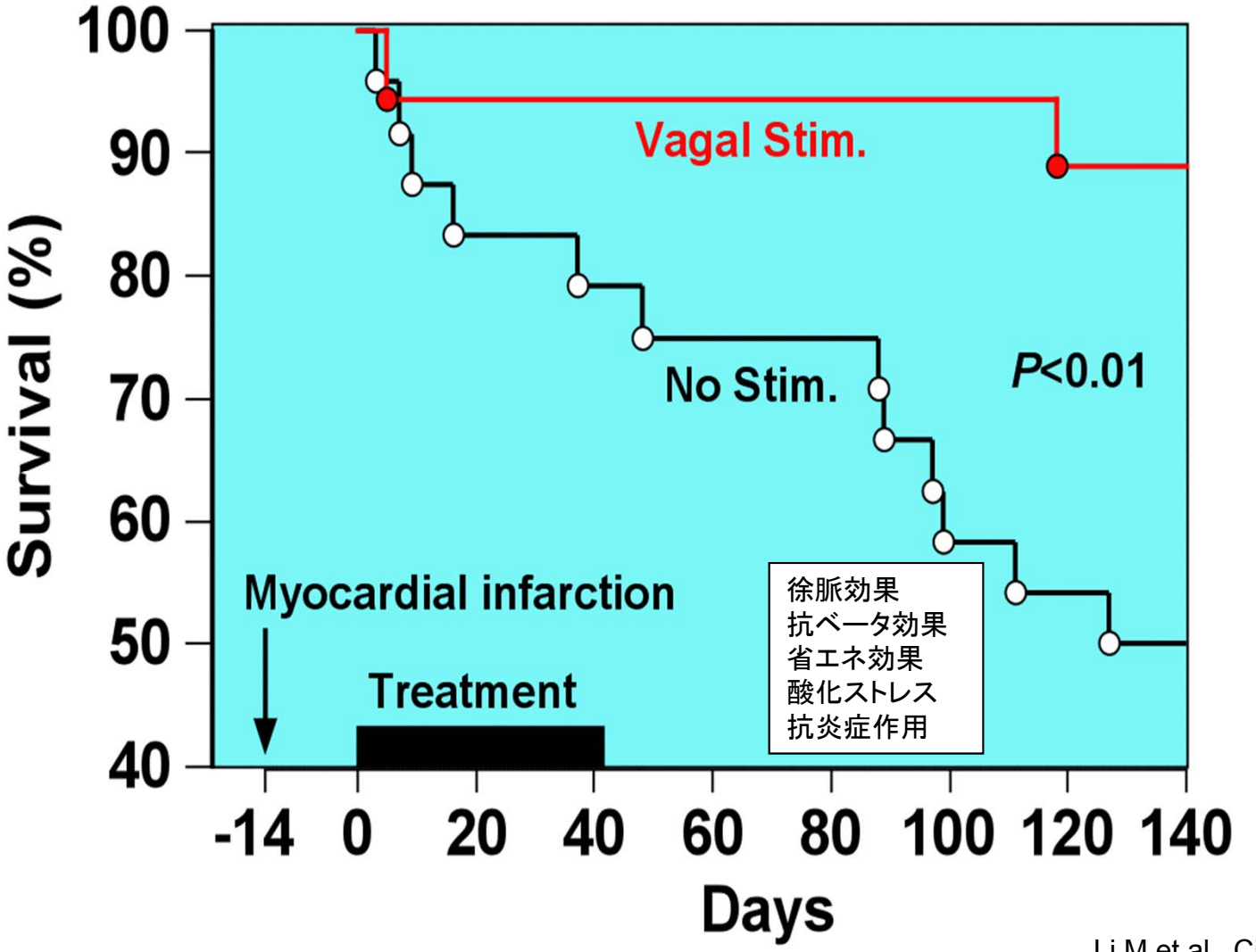
Li M et al., Circulation. 2004

人工脳の治療効果



Li M et al., Circulation. 2004

人工脳は生命予後を劇的に改善



Li M et al., Circulation. 2004

休憩にしましょう

本日の構成

Part I 恒常性

1. 生命とは
2. 負帰還の原理
3. 恒常性の根幹となる循環
4. 医療の限界

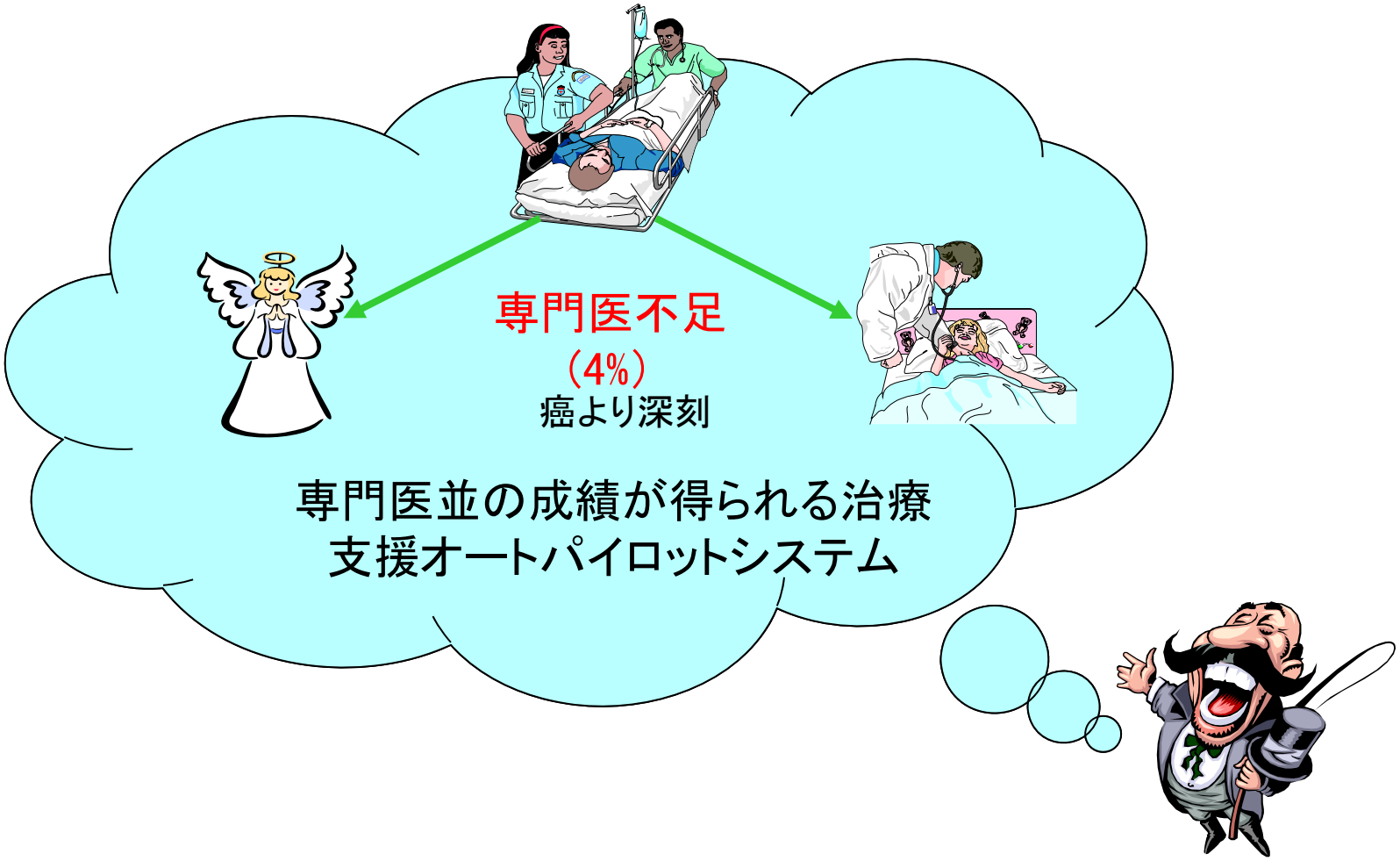
Part II 次世代医療の創造

5. 恒常性破綻を電子的に再建する次世代医療

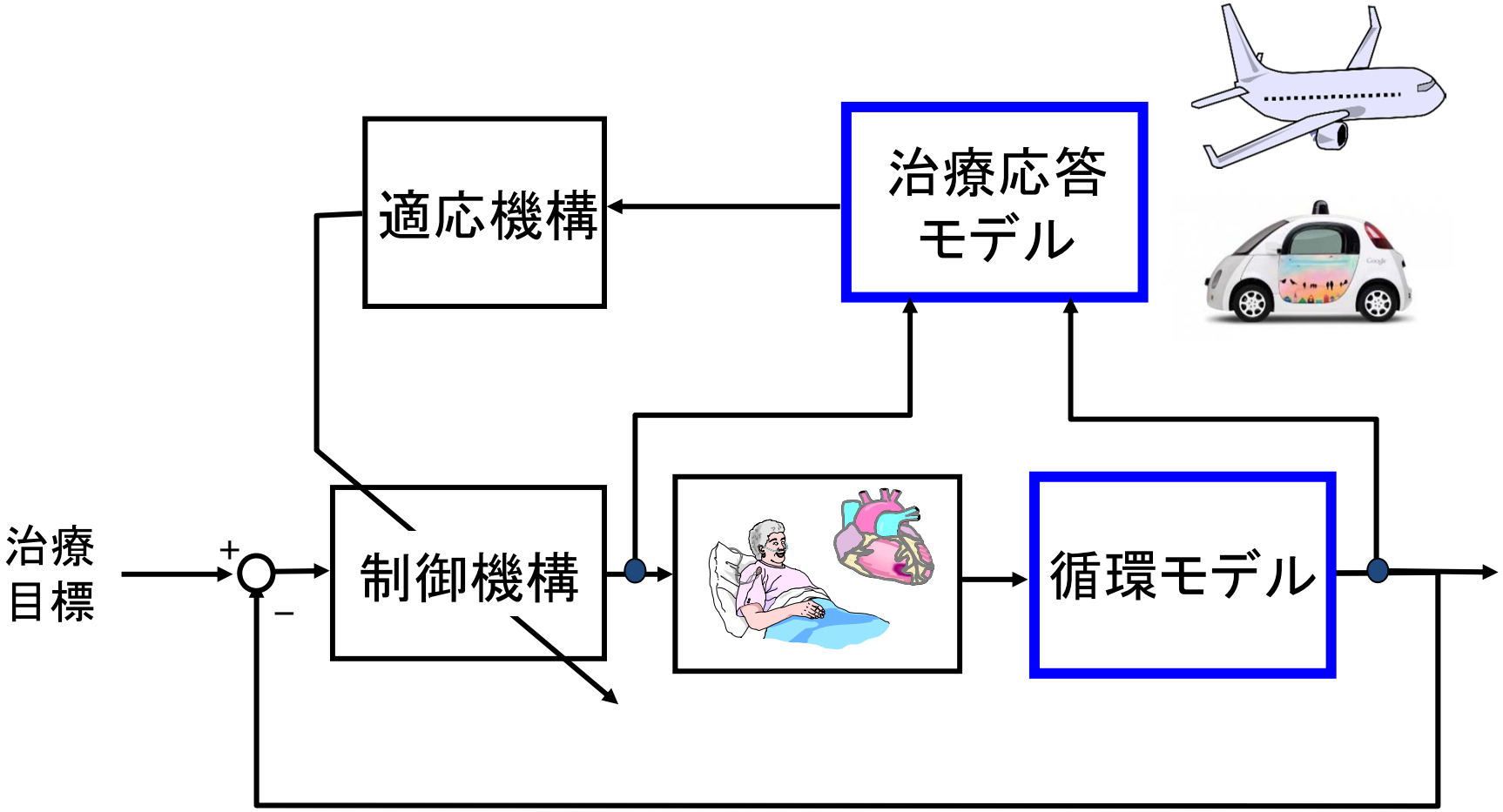
Part III 未来への挑戦

6. 専門医を凌駕する自動診断治療システム
7. 新たな時代を迎えるために

未来への挑戦
心原性ショック自動治療システム



心原性ショック治療オートパイロットシステム



- モデルの無いところに診断なし
- 診断のないところに治療（制御）なし

実験的心筋梗塞の血行動態

	Control		LV Failure	
AP	108.8	(18.4)	91.1	(17.0) *
CO	132.5	(41.8)	68.8	(22.4) *
LAP	7.6	(1.9)	19.2	(6.4) *
RAP	4.3	(1.2)	5.8	(1.7) *

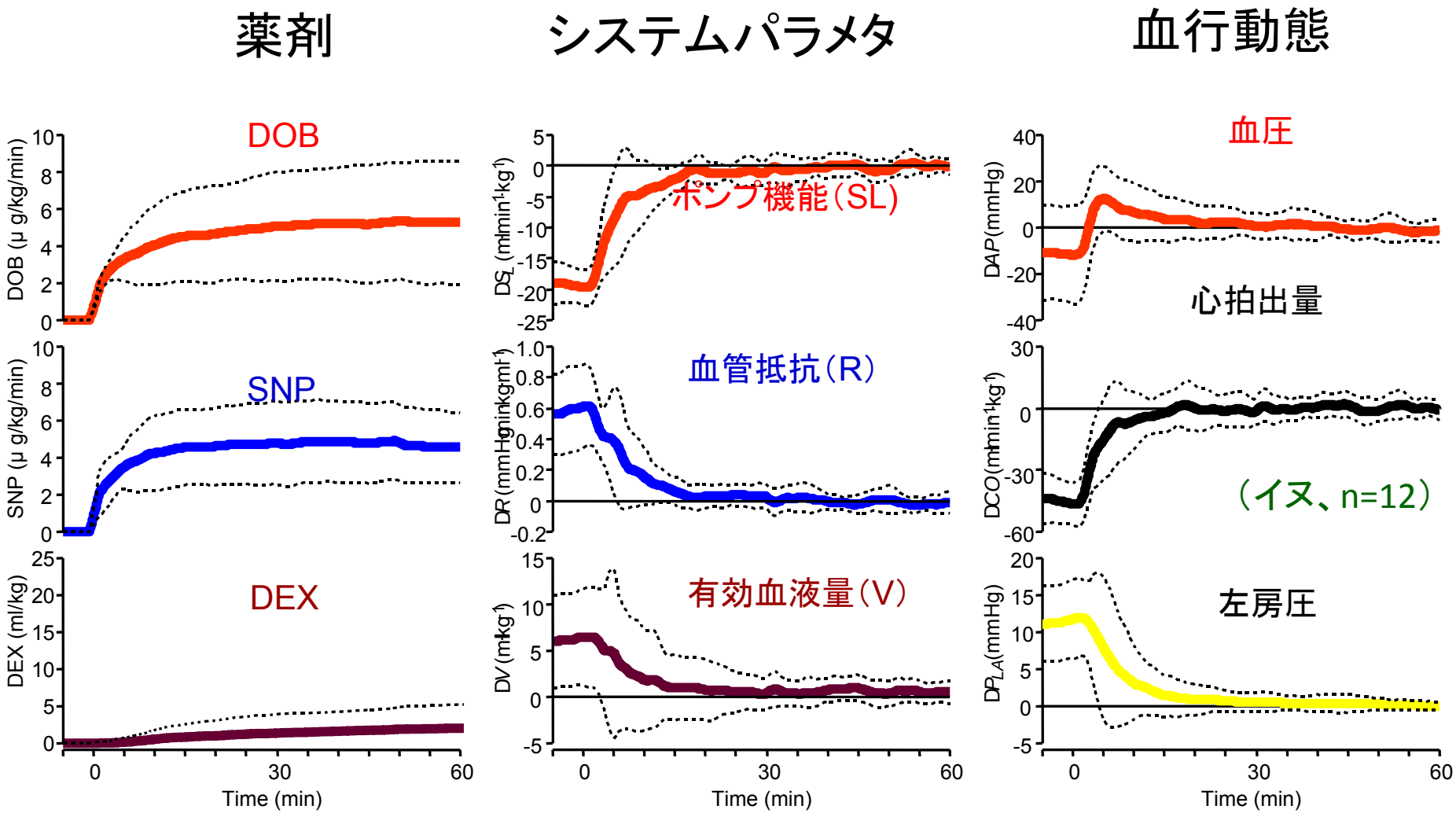
System parameters after induction of left heart failure

	Control		LVF	
S_L	54.8	(18.5)	19.7	(7.3) *
R	0.88	(0.38)	1.34	(0.41) *
V	31.3	(6.6)	32.3	(4.9)

*P < 0.05 vs. control by paired t-test. (n=33)

Uemura K et al., J Appl Physiol. 2006

急性左心不全の治療

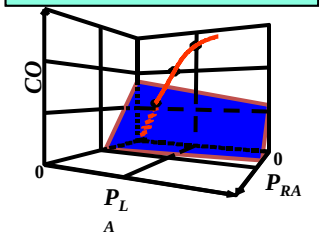


Uemura K et al., J Appl Physiol. 2006

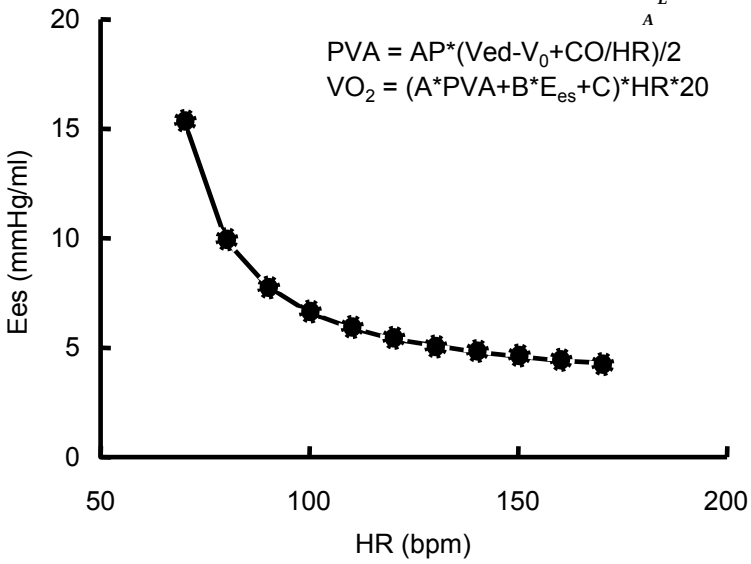
血行動態の安定化を超えて

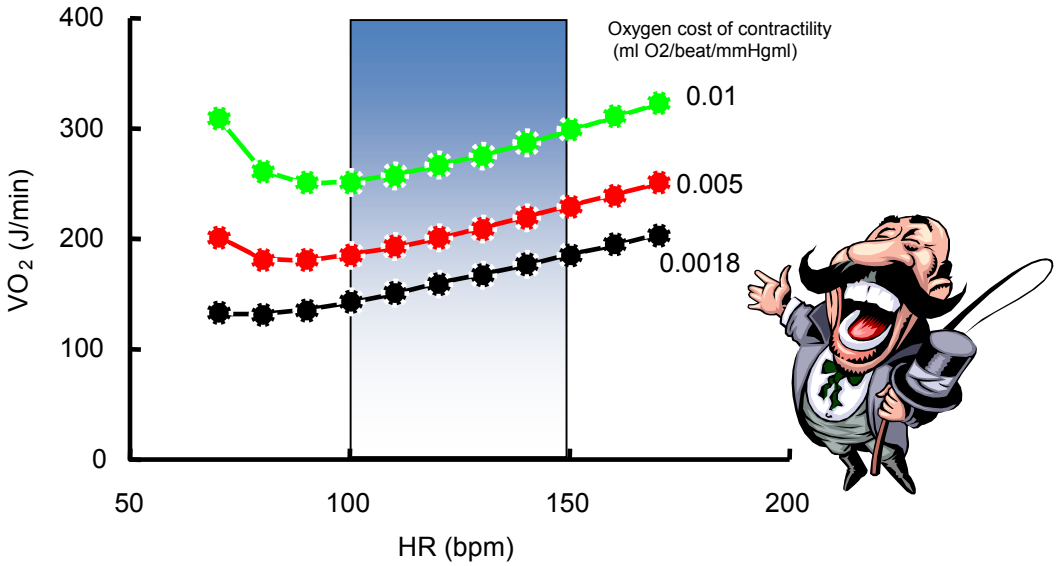
“心筋の酸素消費量を制御”

Constant LAP, CO, AOP → Constant SL, R, V → Multiple combination of E_{es} and HR → Minimization of cardiac O_2 consumption



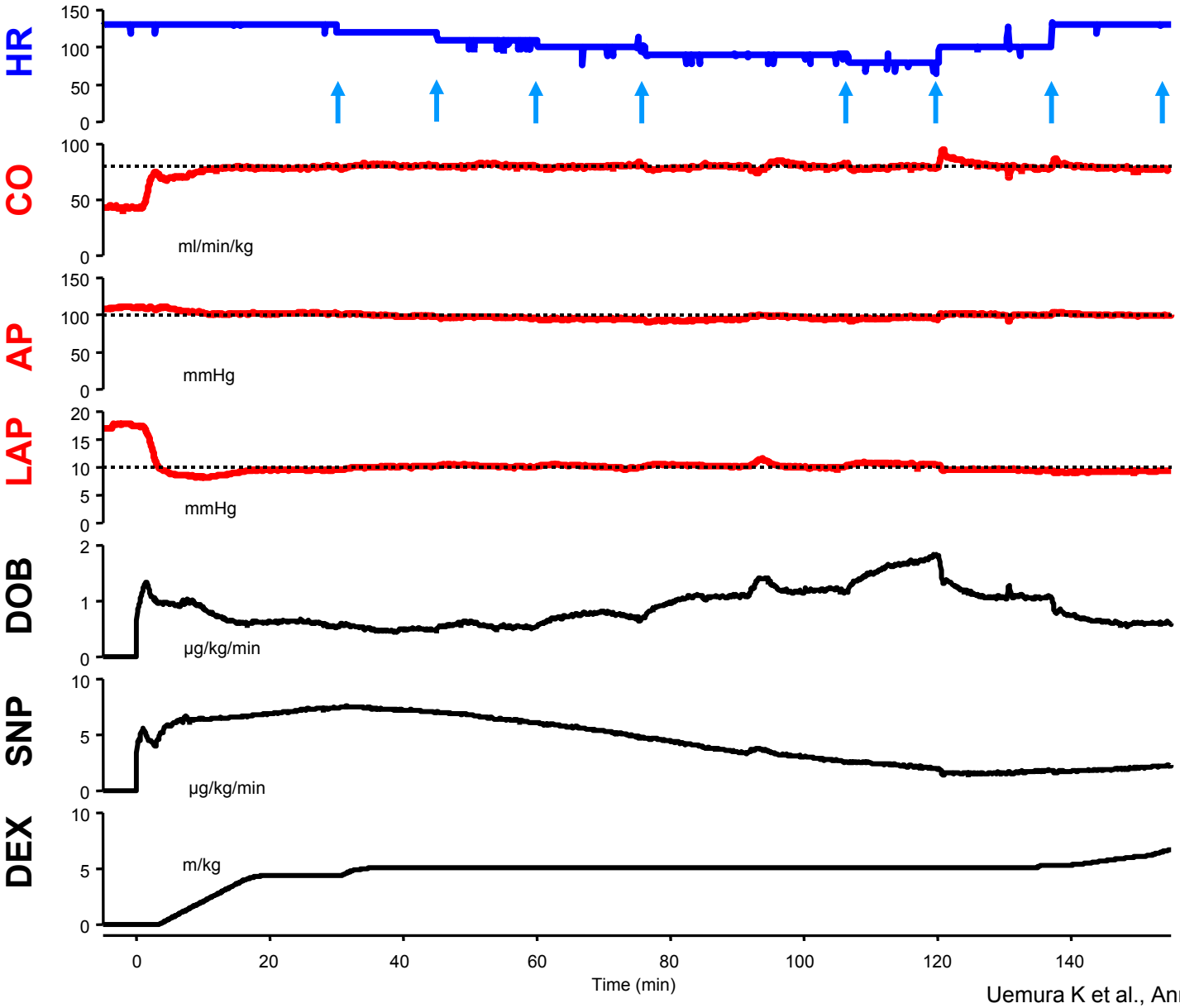
$$S_L = \frac{1}{k} \cdot \frac{E_{es}}{TE_{es} + R}$$





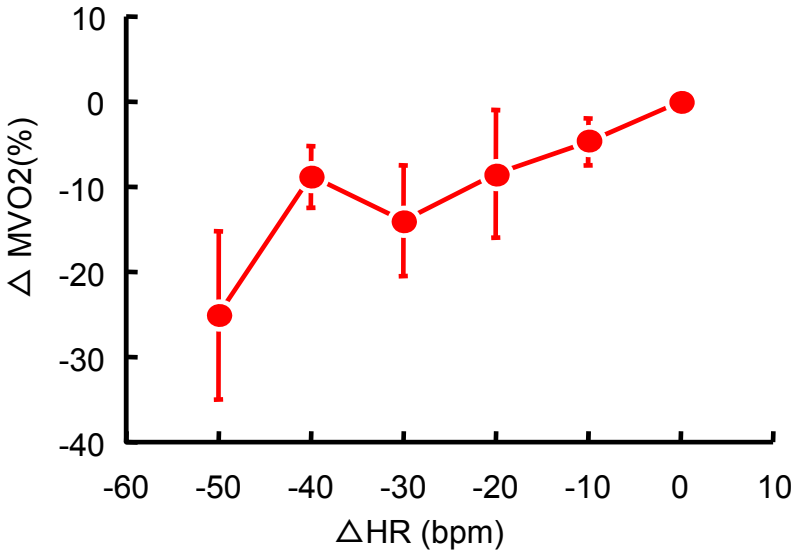
Uemura K et al., Ann Biomed Eng 2009

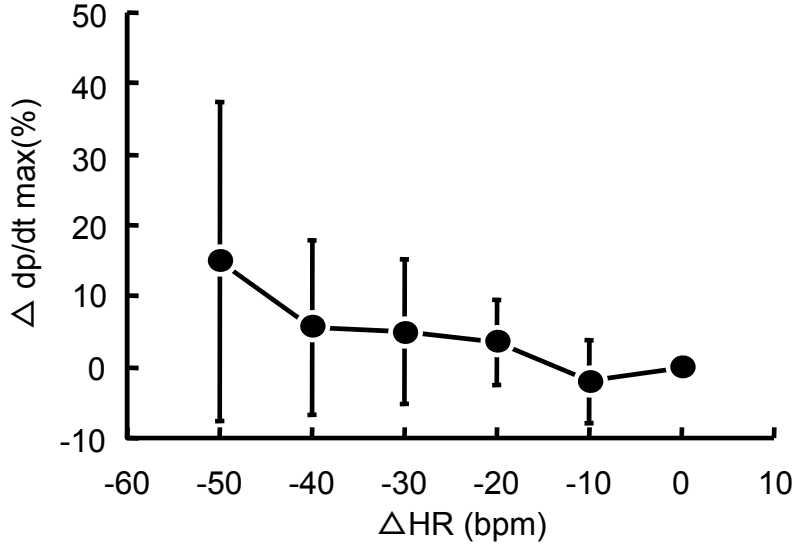
徐脈化にも拘わらず血行動態一定

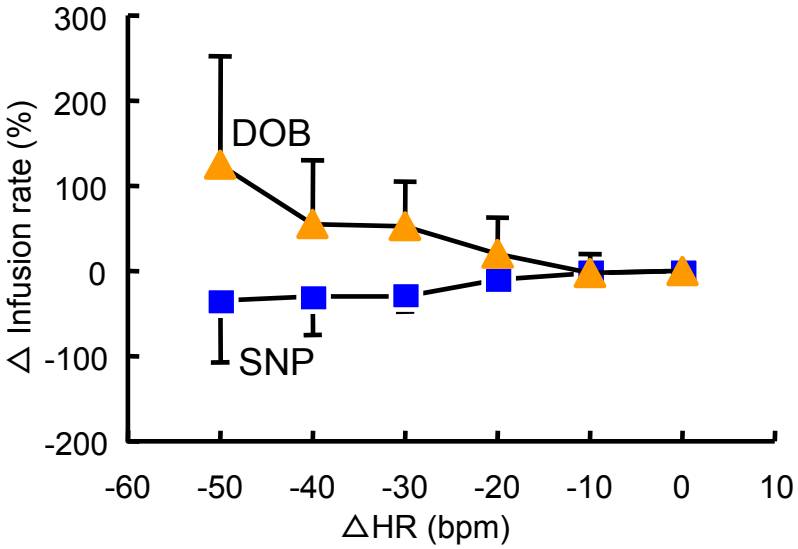


Uemura K et al., Ann Biomed Eng 2009

酸素消費を20%以上抑制





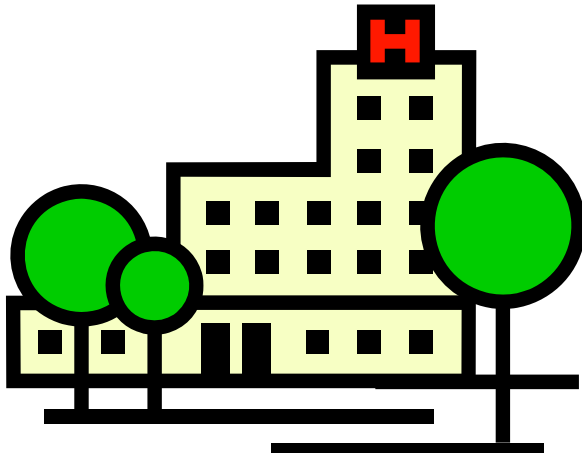


Uemura K et al., Ann Biomed Eng 2009

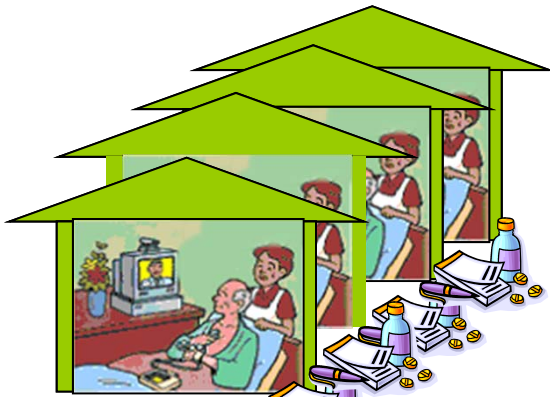
オートパイロットシステムの展開

通信インフラ
（u-Japan）

職場



在宅テレメディシン

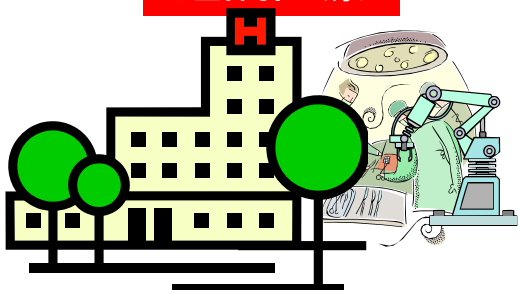


インテリジェントハウス

搬送中治療

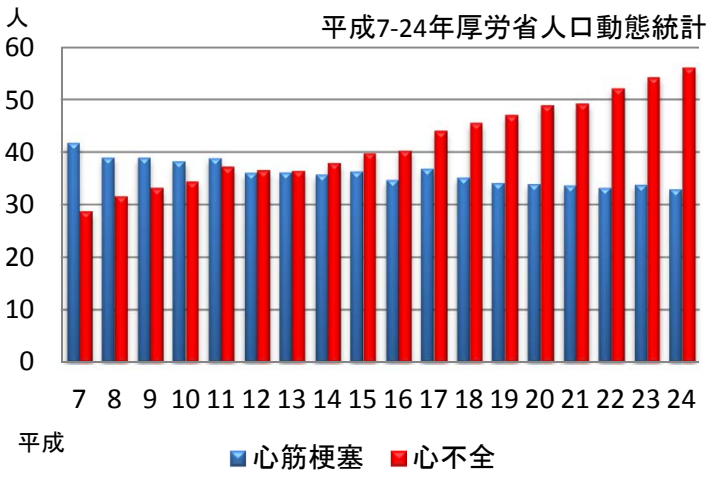
- 他疾患の自動治療
- 医療の高品位化
- 医療の標準化
- ユビキタス医療

遠隔医療



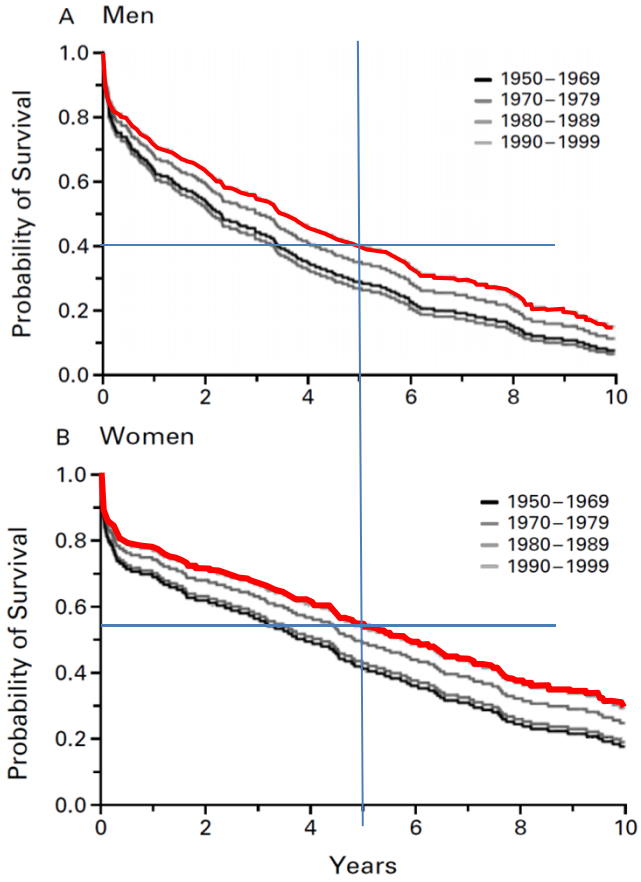
見えてきた現代医学の限界

激増する心不全死（対10万人）



	Annual Incidence		Heart Failure Prevalence		Annual Mortality
Japan	80,000	→	1.0 million	→	55,000
U.S.	400,000	→	5.0 million	→	250,000
Europe	580,000	→	6.5 million	→	300,000

生命予後は極めて不良



Levy D et al, New Engl J Med 2002

減負荷をすると冠血流が途絶しても梗塞にならない

そんなばかな!!!!!

Supply < Demand

治療戦略 #1　Supply↑ > Demand

治療戦略 #2　Supply > Demand↓

経皮的LVAD： Impella

Impella® 2.5

Home » Products » Impella 2.5

How the Impella 2.5 Works

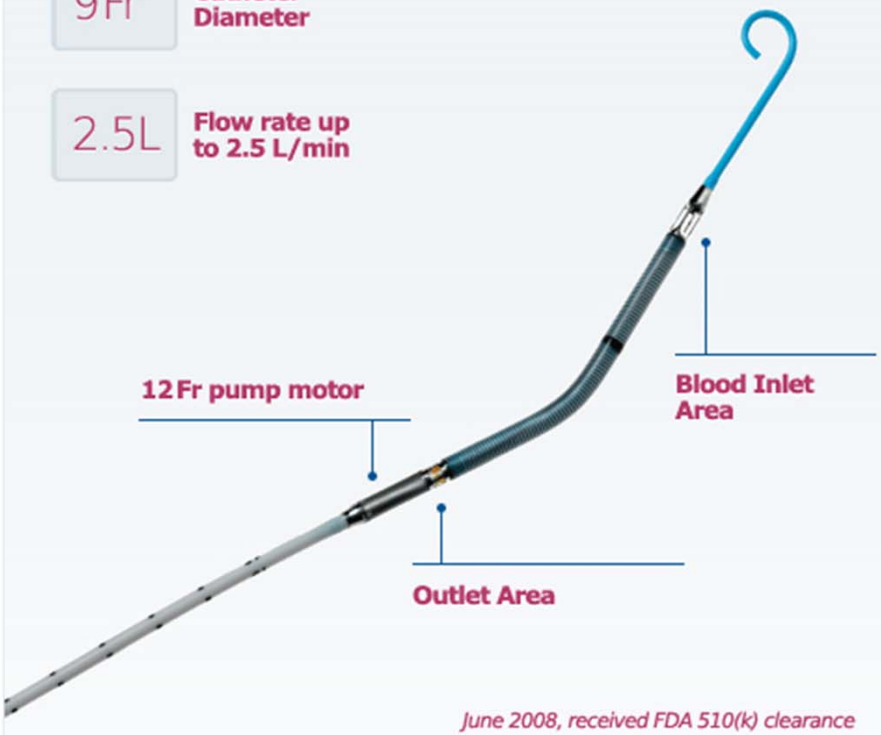
The Impella 2.5 pulls blood from the left ventricle through an inlet area near the tip and expels blood from the catheter into the ascending aorta.

The pump can be inserted via a standard catheterization procedure through the femoral artery, into the ascending aorta, across the valve and into the left ventricle.

Quick Facts

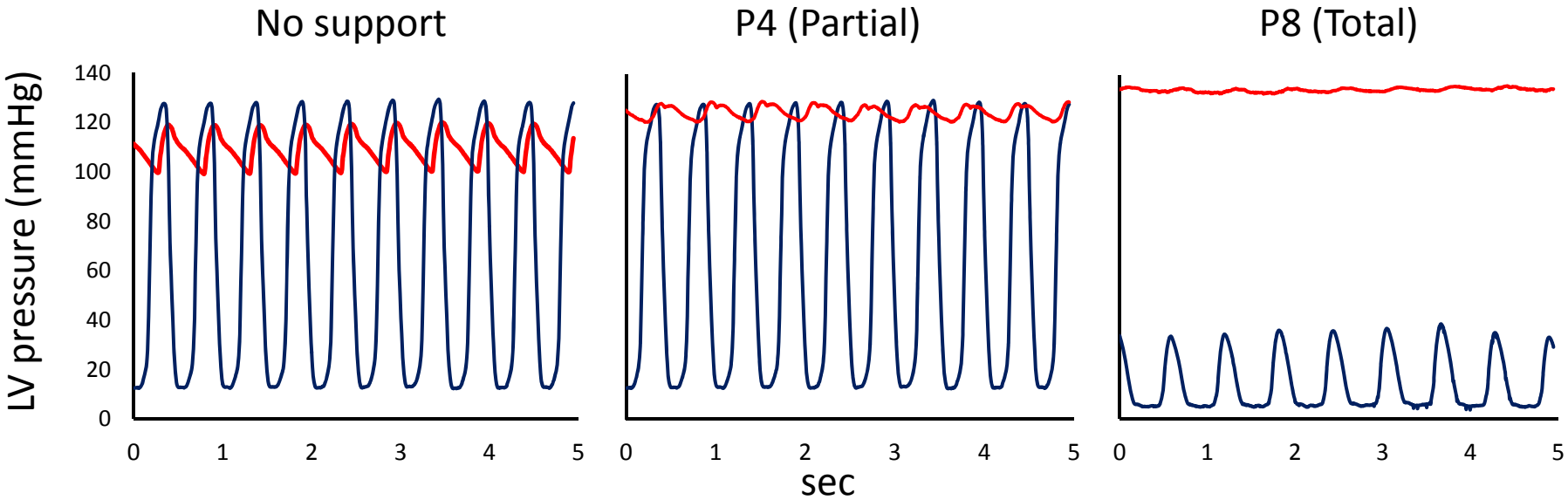
9Fr — Catheter Diameter

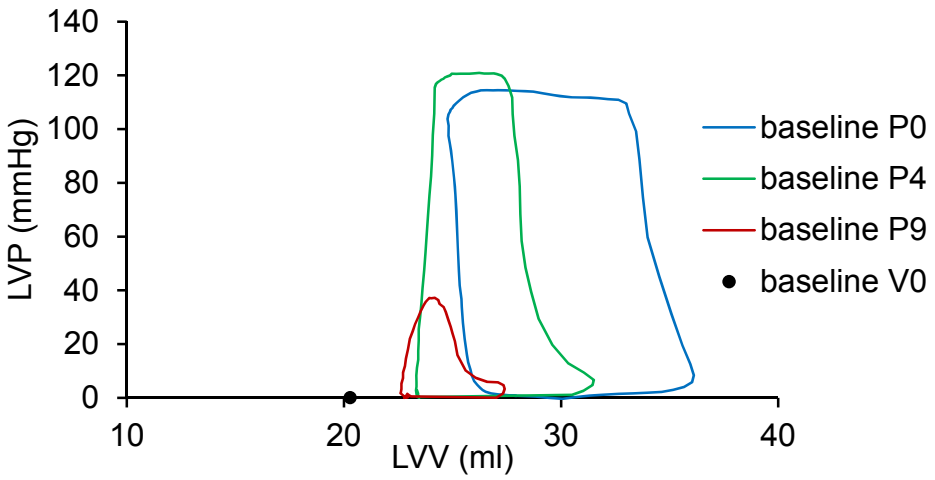
2.5L — Flow rate up to 2.5 L/min

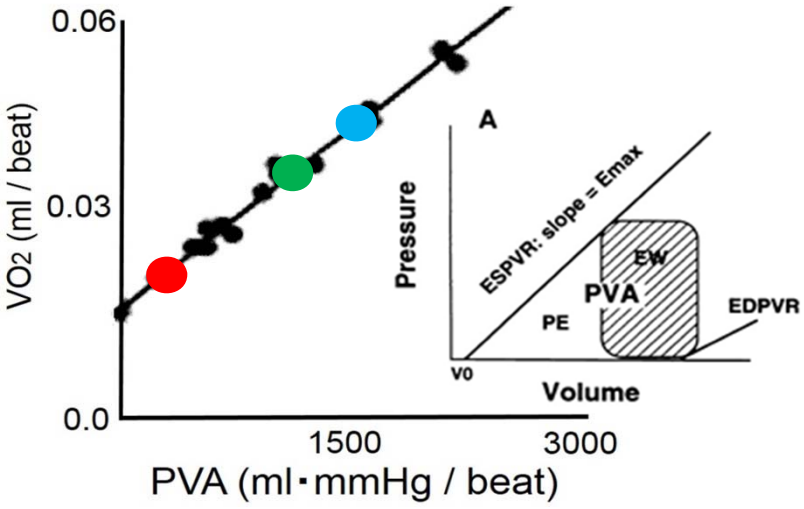


June 2008, received FDA 510(k) clearance

LVAD（インペラ）の効果



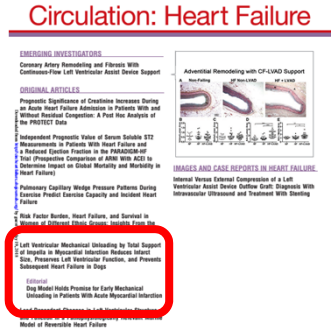




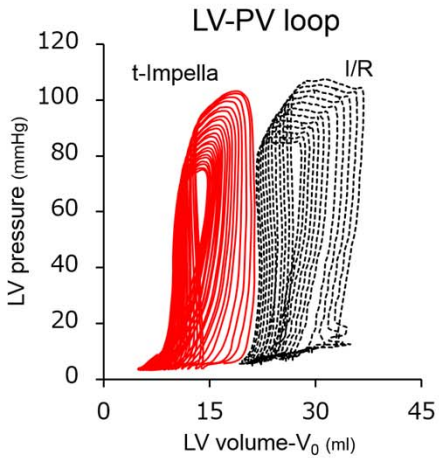
LVAD（インペラ）の心筋梗塞への効果

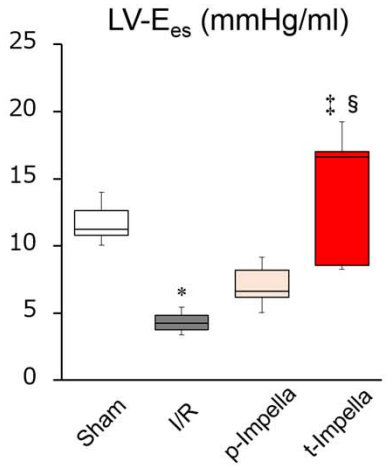
ORIGINAL ARTICLE

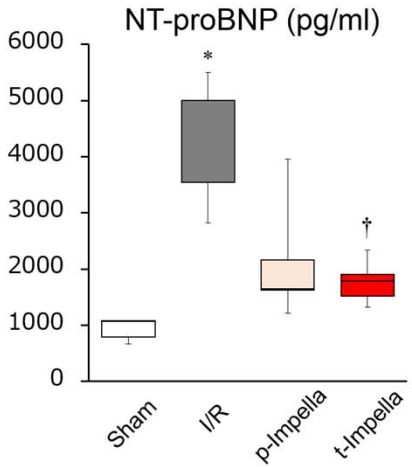
Left Ventricular Mechanical Unloading by Total Support of Impella in Myocardial Infarction Reduces Infarct Size, Preserves Left Ventricular Function, and Prevents Subsequent Heart Failure in Dogs

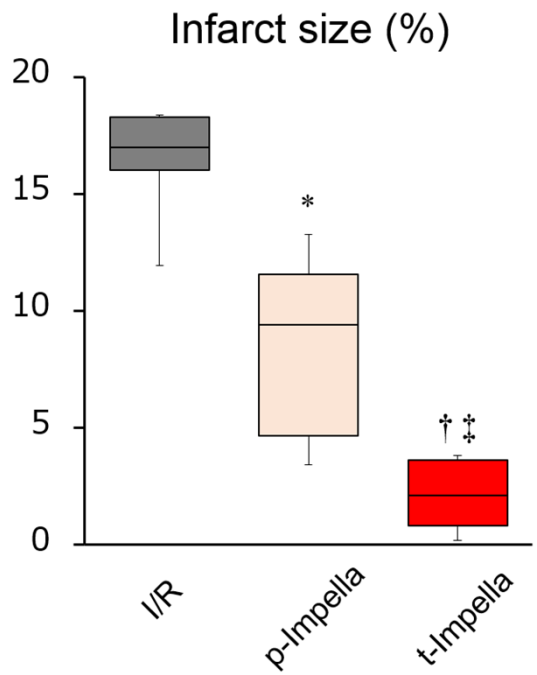


- Dog
- 3 hrs MI and reperfusion
- Assessment in a month after MI
- Impella CP







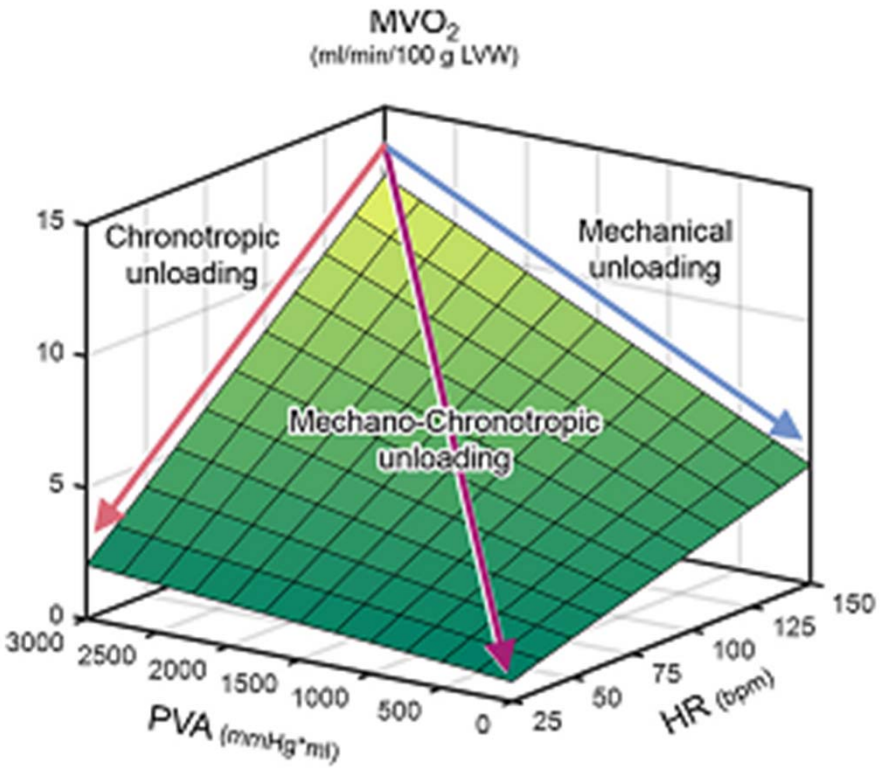


Saku et al. Circ Heart Fail 2018.

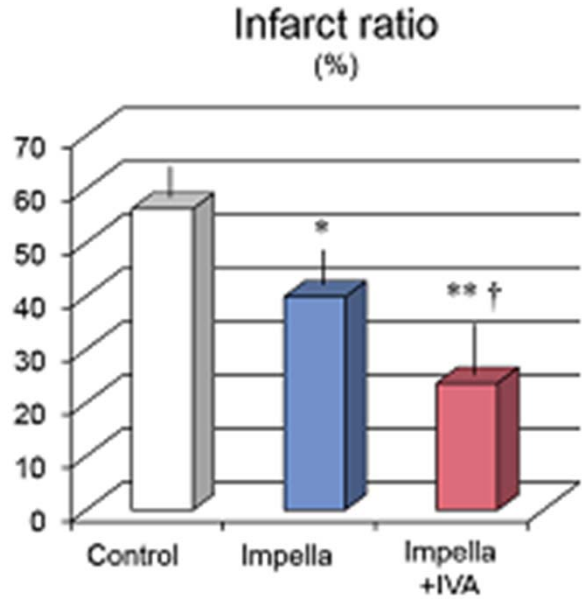
LVAD（インペラ）と徐拍効果

Mechano-chronotropic Unloading During the Acute Phase of Myocardial Infarction Markedly Reduces Infarct Size via the Suppression of Myocardial Oxygen Consumption

Genya Sunagawa[1] · Keita Saku[2] · Takahiro Arimura[1] · Takuya Nishikawa[1] · Hiroshi Mannoji[1] · Kazuhiro Kamada[1] · Kiyokazu Abe[3] · Takuya Kishi[2] · Hiroyuki Tsutsui[1] · Kenji Sunagawa[4]



- Dog
- 3 hrs MI and 3 hrs reperfusion
- Treatment started from 1 hr after MI
- Partial support with Impella CP

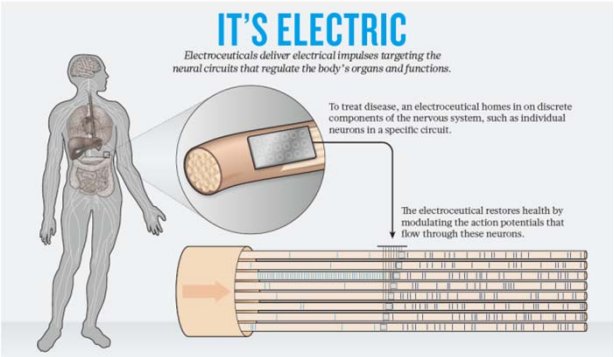


Sunagawa et al. JCTR 2018.

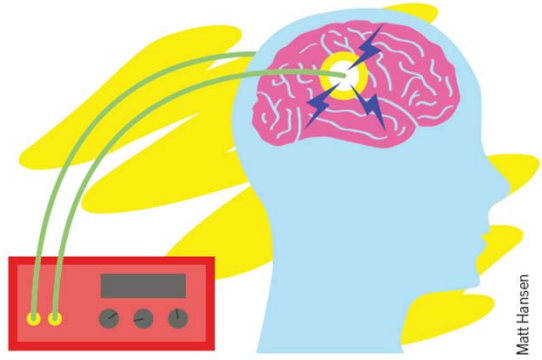
新たな時代を迎えるために

Neuromodulation, bioelectronics and electroceuticals

A jump-start for electroceuticals. Famm K et al, Nature 2013

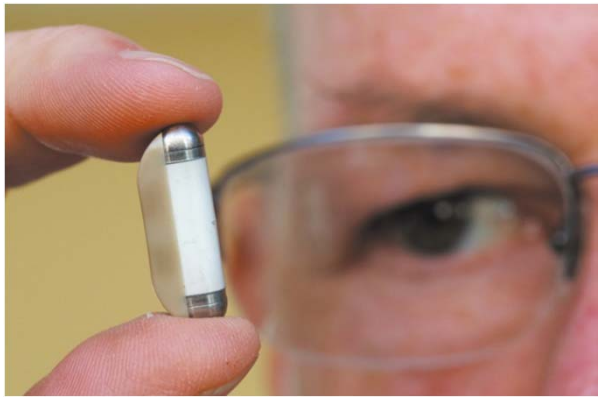


Charged by GSK investment, battery of electroceuticals advance. Sinha G, Nat Med 2013



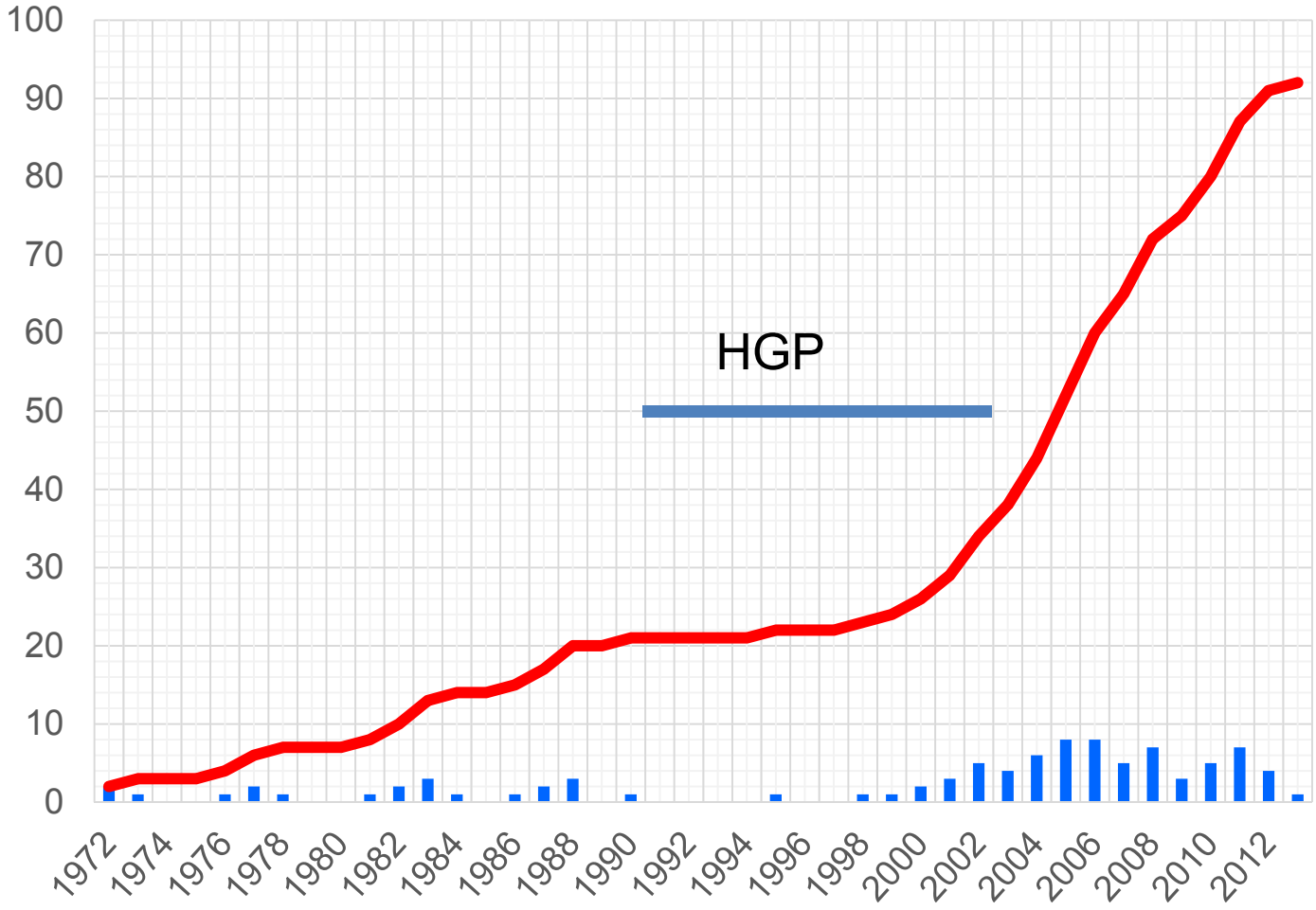
Shocking relief: Electrostimulation advances for pain.

Electroceuticals sparks interest. Reardon S, Nature 2014



Bioelectric medicines: a research roadmap. Birmingham K et al., Nat Med 2014

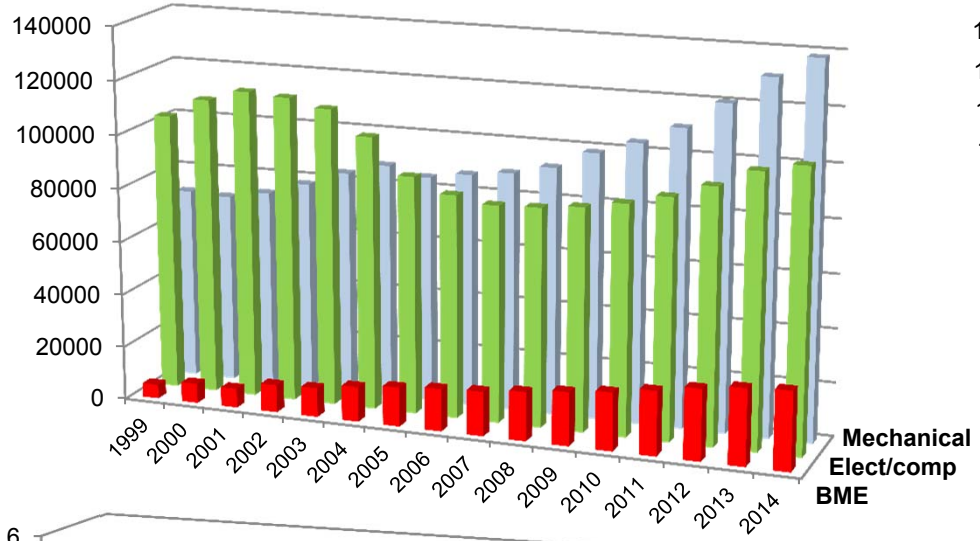
激増する生体医工学部（米国）

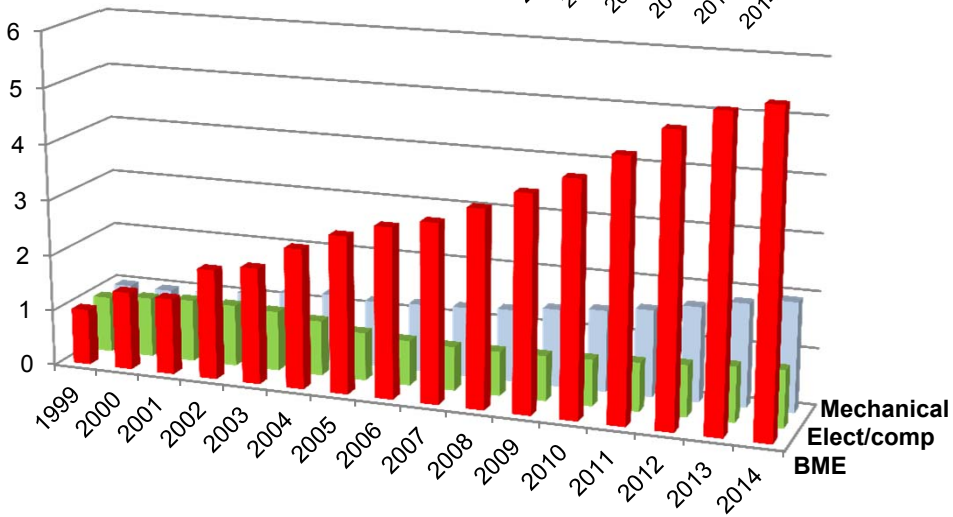


Modified from Hart RT, Ann Biomed Eng 2015

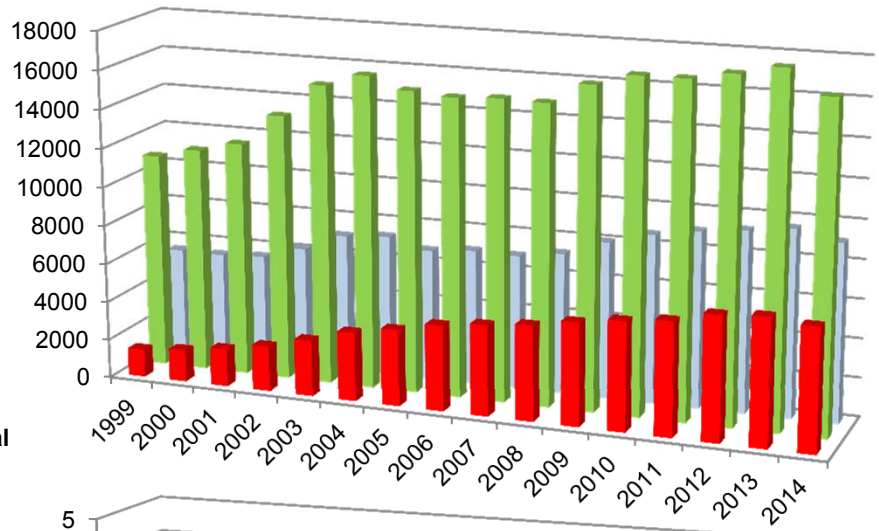
激増する学生数

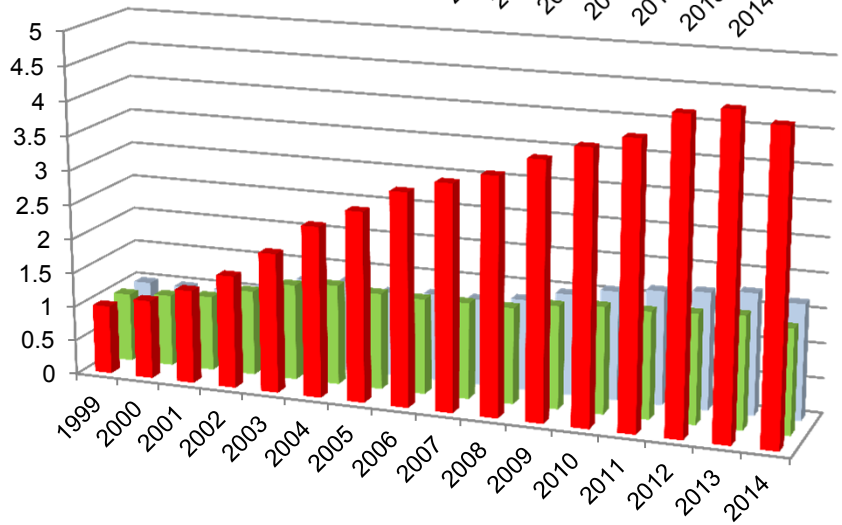
Undergraduate





Graduate

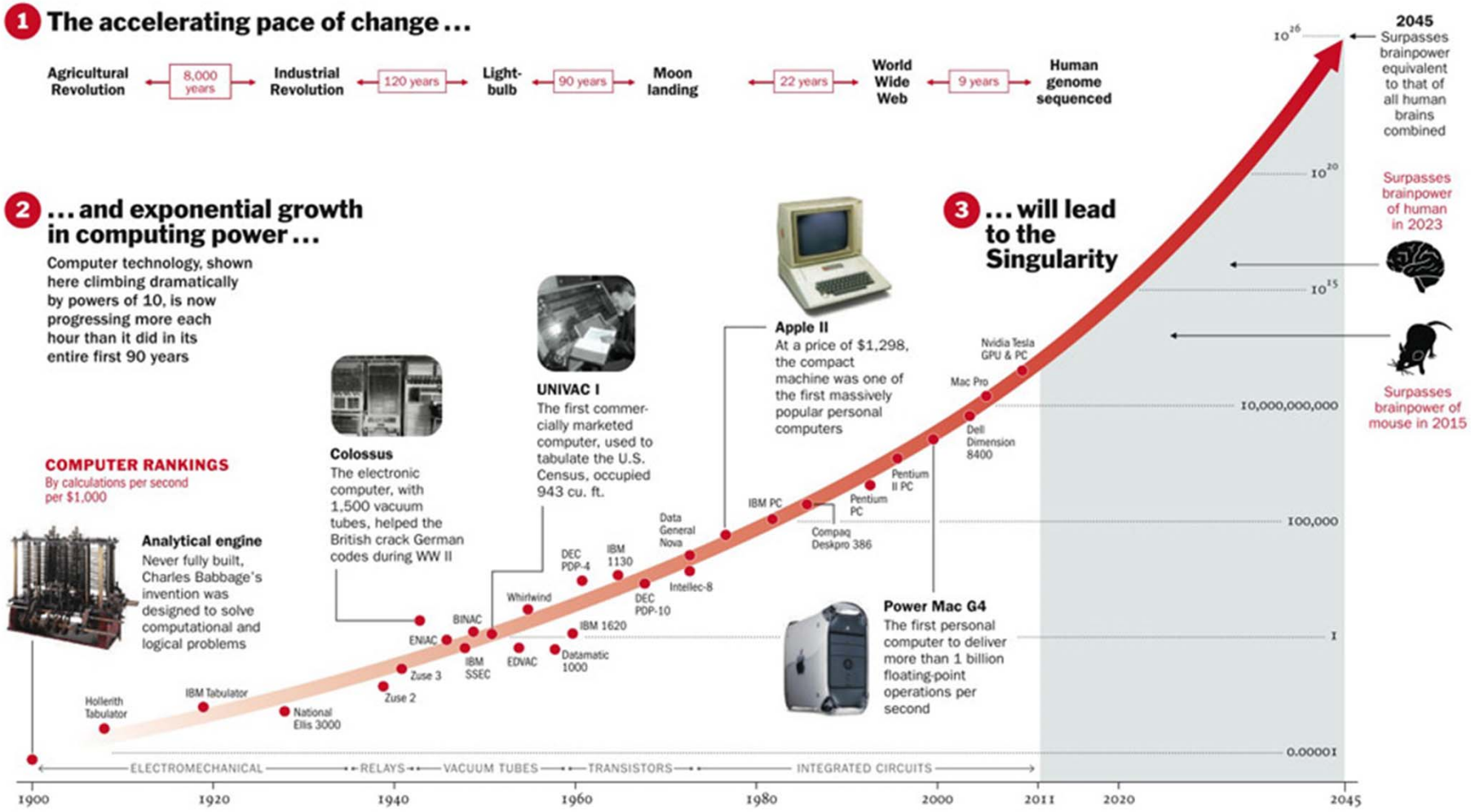




Modified from Am Society Eng Education 2016

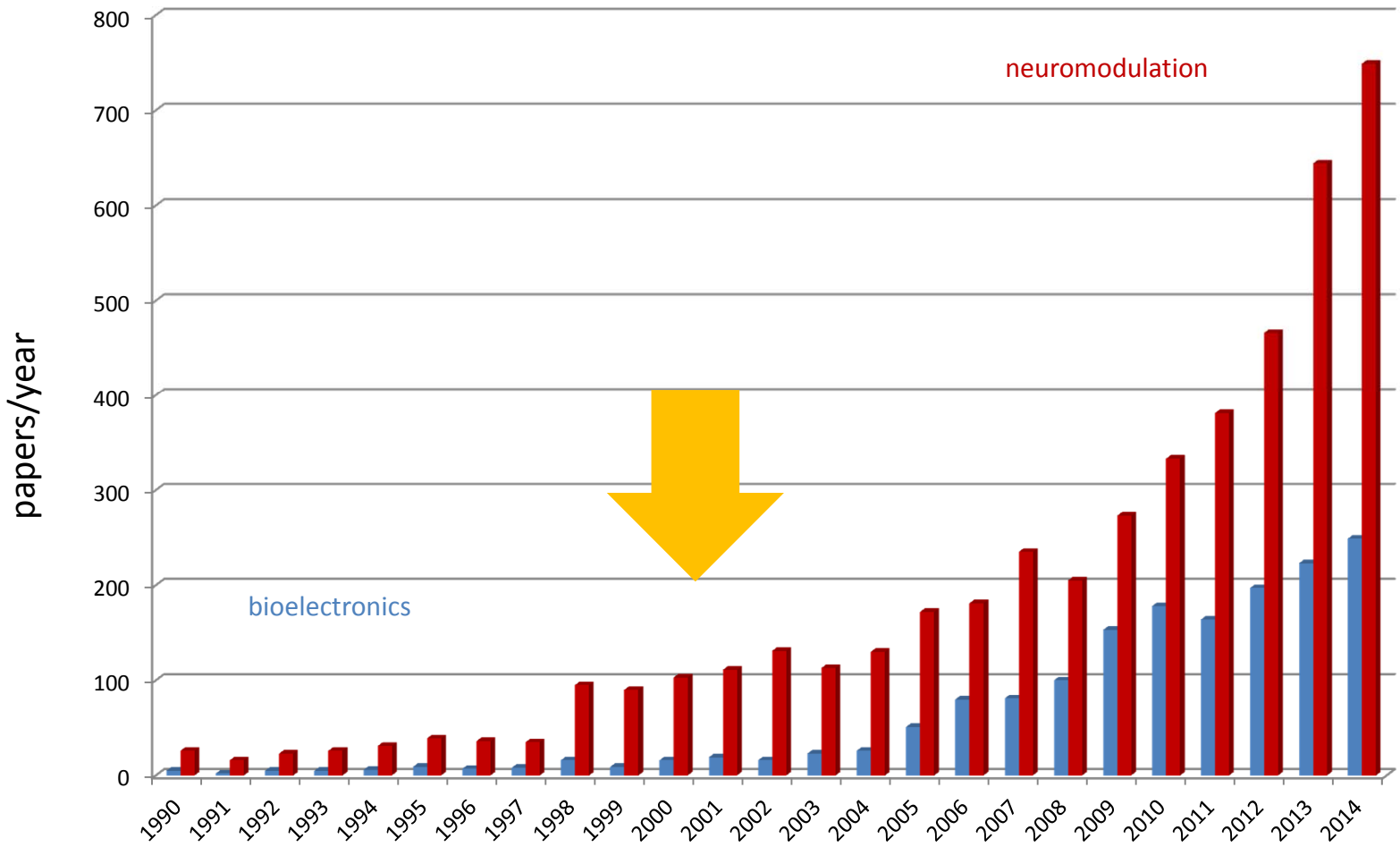
Singularity 2045

Moore's law: Overall processing power for computers doubles every 2 years



Grossman L, Time 2011

激増する関連論文(1990~)



本日の復習

Part I 恒常性

1. 生命とは
2. 負帰還の原理
3. 恒常性の根幹となる循環
4. 現代医療の限界

Part II 次世代医療の創造

5. 恒常性破綻を電子的に再建する次世代医療

Part III 未来への挑戦

6. 専門医を凌駕する自動診断治療システム
7. 新たな時代を迎えるために

皆さんに期待すること

- The sky is the limit.
- Live the life you love.
- Love the life you live.

お疲れさん

解答はWebをみて確認して下さい

1. 1500 kcal/dayの摂取で体重60kgのヒトが 2000 kcal/dayを摂取すると体重は何kgになるか。その時間経過は?
2. 1500 kcal/dayで体重60kgのヒトの心拍出量はいくらか。原理から示せ。
3. 例2の人が貧血(Hb = 8g/100ml)になると、心拍出量はいくらになるか
4. 代謝率がヒトと同じだとネズミは凍死し、牛はステーキになる。本当か。回避する自然の知恵は?
5. 拡張末期容積120 ml、Ees 3 mmHg/ml、Ea 1.5 mmHg/ml、脈拍60 bpmの時の駆出率、一回拍出量、心拍出量を求めよ。ただし、Vo=0とする。
6. 脳に制御機能があるからこそ病態が悪化することがあるか
7. 脳の創造による難治性疾患の克服は可能か
8. 何時でも何処でも誰でも最適医療を受けられる次世代治療の実現には何が必要か

循環動態アカデミー

Web: https://circ-dynamics.jp
E-mail: info@circ-dynamics.jp

概要

循環動態アカデミーは基礎－臨床－テクノロジーを支えるあらゆる人々が臨床に生かせる心血管ダイナミクスの知識を学ぶことができる日本語Webプラットフォームです。

組織

循環動態アカデミー
非営利団体
東京都新宿区新宿2-15-22-5F
（株式会社Vitaly内）

活動内容

- 教育コンテンツの提供(講演会で使用したスライドセットのarchives、質問の回答)
- 研究会の開催
- 会員の活動報告