

| | |
|--------------|---|
| Title | シミュレーションとその臨床応用 : RI循環動態を中心として |
| Author(s) | 古川, 俊之; 北畠, 顕; 梶谷, 文彦 他 |
| Citation | 大阪大学大型計算機センターニュース. 1974, 12, p. 59-68 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/65225 |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

シミュレーションとその臨床応用

— RI 循環動態を中心として —

古川 俊之*・北 畠 顕*

梶谷 文彦**・稲 田 紘**

1. はじめに

シミュレーションはいうまでもなくシステムダイナミクスの分野で広く用いられている手法であるが、解析実験 (analysis) と構成実験 (synthesis) の両面の性質を備えている点に特色がある。とくにこの後者の性質によって、シミュレーションは医学・生物学領域において従来欠けていた synthetic な研究面の推進に有力な方法と期待されている。すなわち、近年の医学・生物学研究はその飛躍的な発展につれて、しだいに分化および専門化が進み、実験や測定技術の改良とともに観察の水準がますます微視的な方向へ進んできたが、このため、対象とする現象あるいは系全体の秩序についての法則性の認識に欠ける傾向があった。つまり従来の医学・生物学研究は、analytical な方向の追求に忙しく、個々の原理をもとの事象に再構成する研究法の成長が追いつけず、synthetic な研究の数が少なかったという結果を生じたのであろう。しかし医学が生命現象の科学として完成するためには、analytical に収集した医学固有の情報を、synthetic な研究によって総合することは不可欠であると考えられる。この意味で、シミュレーションは生命現象ないし生体系の再構成によって、それに関与する各種のパラメータや要素の相互依存性、あるいは各要素の法則性を整理した形で記述するために一つの主要な方法であるといえよう。

ちなみに生体のシミュレーションに関与した過去、6年間の海外論文数を調べると、1965年に、論文数が186であったものが、6年後の1971年には779と急激な増加を示している。また、その内容についても、いわゆる細胞レベルから臨床医学の分野まで、多岐に広がっている。われわれもこれまでに種々の生体系に関するコンピュータシミュレーションを試みているが、本稿ではそれらのうち臨床に直結したものとして、心臓・血管系におけるRI動態のシミュレーションを例として解説を試みた。

2. 生体系のシミュレーション医学用デジタルシミュレータの開発

モデルの作成は生理的、生化学的基礎認識の完成に通じる。まずモデル化とシミュレーションの目的を要約すると表1のようになる。

シミュレーションの具体的な方法としては、電気系や機械系による専用のアナログシミュレ

* 大阪大学医学部第一内科

** 大阪大学工学部電子第5講座

表1 生体系のシミュレーションの目的

- 1) 生体機能を計算機あるいは電氣的、機械的アナログでモデル化する。
- 2) 生体系を総合的に調べ得るので、個々の要素間の定量的、時間的關係を把握できる。
- 3) 未知な分野について作業仮説を与えうる。
- 4) 生体系の安定性や最適性を解析しうる。
- 5) 生体に対する外乱（たとえば薬剤など）の効果を予測しうる。
- 6) その結果病態に対する最適な治療法を選択しうる。

ータを使用する場合もあるが、一般的には、融通性のより大きい電子計算機が使用される。アナログ計算機は、電気回路が直接ブロック線図より生まれ、かつ実システムとの対応づけが容易であり、積分動作の作成が簡単かつ parallel computation が可能であるが、反面スケール変換の必要性や非線形要素の構成の困難、さらに精度の点でデジタル計算機に劣っており、両者の特性を考慮した使い分けが必要である。また場合によっては、両者の長所をあわせもつハイブリッド計算機が有利なこともある。

さて、デジタルシミュレータにはこれまで多くの例があるが、特にIBMのCSMP-IIIは都市、地域開発、国家経済などのシステムダイナミクスの解析や汎用シミュレータとして、石油、製鉄、原子力などの研究・設計・制御に広く使用されている。しかし、生体機構の特性ともいべき多重多段性・協調性・一方向性・多面性の存在のほか他の系に比して外部関数、むだ時間や非線形が多い点などから、医学オリエンティッドなデジタルシミュレータの開発が必要である。かかる観点よりわれわれはFORTRANによる医学用シミュレータとして、記述タイプ (discriptive type) シミュレータ¹⁾とアナログ回路を配置表 (configuration table) の型にまとめて模擬を行なうアナログ・デジタルシミュレータ²⁾ (analog-digital simulator) を開発した。このシミュレータの内容については省略するが、これにより、アナログ回路で表示された生体系を容易にデジタルコンピュータに模擬することができる。すでに著者らはこのシミュレータを使用し、多数の生体系のシミュレーションを施行しているが、表2にそのおもなものを示す。

表2 阪大第一内科情報科学研究室で行なっている模擬実験ならびに使用シミュレータ

| 研究対象 | 研究課程 | シミュレータ |
|------|----------------------------|-----------------|
| 循環系 | 血流動態の解析 | D type |
| | 体液調節機構の解析 | D type |
| | 冠循環動態の模擬実験 | A-D simulator |
| | 心電図波形の理論模型とシミュレーション | D type |
| 腎 | 腎カウンターカレント系の模擬実験 | D type |
| | モンテカルロ法による尿細管糖再吸収機構の解析 | D type |
| | PSPの腎排泄および体内動態の解析 | analog computer |
| 内分泌系 | 血糖調節機構の解析 | analog computer |
| | ADH, アルドステロン, 第3因子の動作特性の解析 | D type |
| 核医学 | レノグラムの模擬 | A-D simulator |
| | ラジオカルフジオグラムの理論模型 | A-D simulator |
| | 分割腎放射図の模擬 | D type |

D type; discriptive type digital simulator

A-D simulator; analog-digital simulator

3. 心臓・血管系におけるRI動態のデジタル・シミュレーション³⁾

Radiocardiogram(RCG)は心拍出量・短絡率など、心臓・血管系血行動態パラメータ諸量の間接測定法として、非観血的に被検者への侵襲も少なく施行できる点で臨床医学的に優れた検査法である。従来、RCGの解決法としては、Stewart, Hamiltonらにより理論づけられたごとく心臓を等容積の希釈槽とみなすことによって、色素やradioisotope(RI)の希釈曲線から心拍出量を算出せんとする指数関数外挿法が知られ、最近では心拍出量のみならず、心室容積、平均循環時間などの血行動態パラメータを求めんとするアナログ計算機を用いた曲線近似法によるアプローチが、臨床的にも応用されつつある。しかし、これらの方法では非線形要素の処理が困難であるため、心拍動などの因子がRCG曲線に及ぼす影響はむしろ雑音として取扱われねばならず、したがって情報抽出も限られた範囲にとどまることになる。そこで、本研究では心容積変化、弁の開閉など、非線形要素を考慮した心臓・血管系のRI動態モデルを作成し、前述した阪大工学部電子工学科第5講座と阪大医学部第一内科情報科学研究室で開発したアナログ・デジタルシミュレータを用いて、その動作特性の解析を行なうとともに、観測データとの比較検討を行なった。なお観測データとして用いたRCG曲線は、大阪大学で開発したシンチカメラ直結の専用小型コンピュータ、磁気テープなどで構成される核医学データ処理システムを用いて得た。本システムでは任意の関心領域における経時的RI計数値の変化を観察することが可能である。

1. 心臓・血管系におけるRI動態モデル系におけるRIの主要な分布相として左右心房心室・肺および末梢循環系を考慮した。

心房・心室はRIが瞬時に拡散する希釈槽と想定し、それぞれ一次遅れ要素で近似した。肺は分布常数系と考えられるが、三つの並列なむだ時間要素で単純化して近似した。また末梢循環系は冠循環系や各種臓器循環系などかなり特性の異なった系の集合と考えられるので、3組の並列な一次遅れ要素およびむだ時間で近似した。

心肺部分におけるRI動態は次式で与えられる。

$$\frac{dA_{RA}(t)}{dt} = A_I(t) + A_V(t) - F_{RA}(t) \frac{A_{RA}(t)}{V_{RA}(t)}$$

$$F_{RA}(t) = \frac{dV_{RA}}{dt} \quad (\text{ただし } \frac{dV_V}{dt} < 0 \text{ のとき})$$

$$= \frac{dV_{RV}}{dt} \quad (\text{ただし } \frac{dV_V}{dt} \geq 0 \text{ のとき})$$

$$\frac{dA_{RV}(t)}{dt} = F_{RA}(t) \frac{A_{RA}(t)}{V_{RA}(t)} - F_{RV}(t) \frac{A_{RV}(t)}{V_{RV}(t)}$$

$$F_{RV}(t) = \frac{dV_{RV}(t)}{dt}$$

$$\frac{dA_{LA}(t)}{dt} = A_L(t) - F_{LA}(t) \frac{A_{LA}(t)}{V_{LA}(t)}$$

$$F_{LA}(t) = \frac{dV_{LA}}{dt} \quad (\text{ただし } \frac{dV_V}{dt} < 0 \text{ のとき})$$

$$= \frac{dV_{LV}}{dt} \quad (\text{ただし } \frac{dV_V}{dt} \geq 0 \text{ のとき})$$

$$\frac{dA_{LV}(t)}{dt} = F_{LA}(t) \frac{A_{LA}(t)}{V_{LA}(t)} - F_{LV}(t) \frac{A_{LV}(t)}{V_{LV}(t)}$$

$$F_{LV}(t) = \frac{dV_{LV}(t)}{dt}$$

ここで A は RI 量, F は流量, V は容積, 添字の RA , RV , LA , LV はそれぞれ右房・右室, 左房, 左室をあらわす。また, A_I は注入 RI 量, A_V は体循環を経て右房へ帰還する RI 量, A_L は肺循環を経て左房へ流入する RI 量とする。FUN1 は末梢静脈よりの RI 注入を示すパルス状の入力で, FIR2 によってそれが右房に到達するまでの拡散を一次遅れで表現している。また INT4 と MUL6 で右房, INT7 と MUL7 で右室, INT16 と MUL17 で左房, INT18 と MUL19 で左室を構成した。また, POT20, POT21, POT22, FIR23, FIR24, POT25, DEL27, DEL28 と INT50 で末梢循環系を模擬している。FUN5, FUN8 により心拍動現象をモデルに組み込み, それぞれ F_A/V_A , F_V/V_V を関数発生した(図 1)。心房と心室容積, すなわち V_A と V_V は Murray ら, Dodge らのデータを参考とし, 心房については一心周期 24.5ml の変化, 心室については拡張末期容積 86.3ml, 収縮末期容積 30.0ml として容積変化曲線を関数発生器によって与えた(図 2)。なお, 両房室弁, 肺動脈弁および大動脈弁はスイッチ回路により模擬

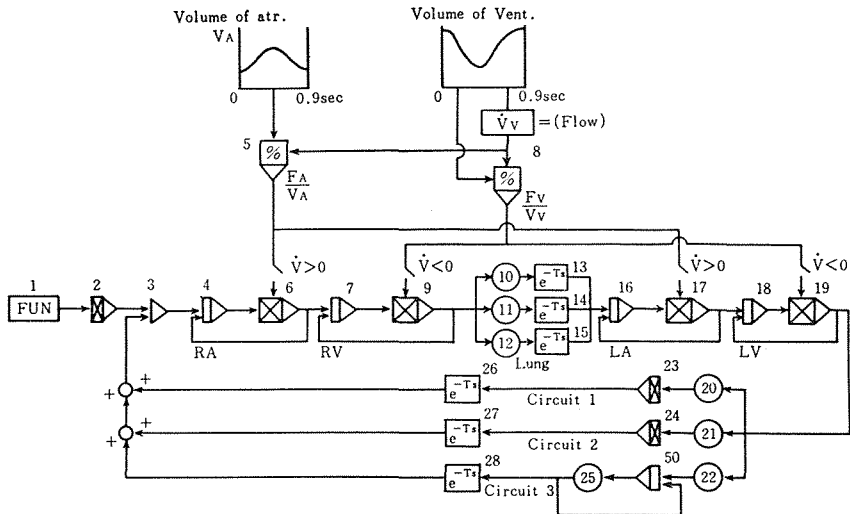


図 1 心臓・血管系モデルのブロック図

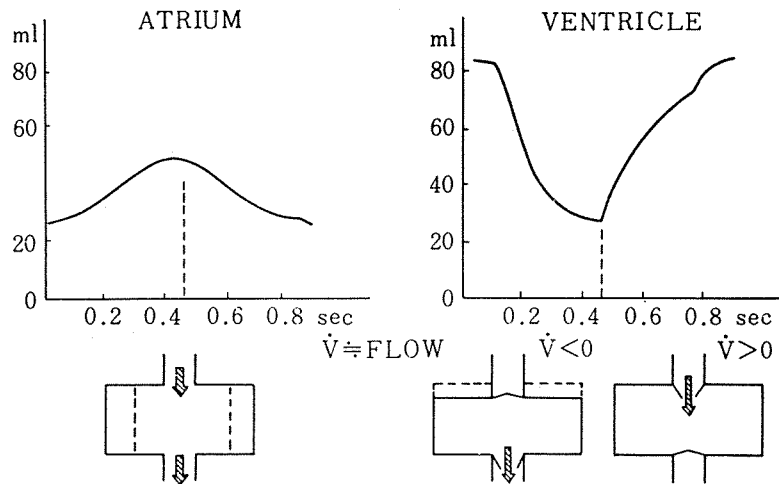


図2 心房・心室容積変化曲線

した。すなわち、 dV_V/dt が正であれば肺動脈弁と大動脈弁に対応するスイッチ回路は開き、弁としては閉じた状態となる。ここで dV_V/dt は三尖弁あるいは僧帽弁を通過する流量とする。一方 dV_V/dt が負の場合は肺動脈弁と大動脈弁に対応するスイッチ回路は閉じ、 dV_V/dt がこれらの弁口を通過する流量をあらわす。

2. モデルの動作特性についての検討

この循環器系モデルを用いて、一次遅れ要素の時定数およびポテンシオメータの値をいずれも健常者を想定して設定した(表3)。デジタル計算機 NEAC 2200-500 を用い、演算時間巾は0.01secとした。ついで心室容積変化曲線をサインカーブによって近似し、係数Aを変化させることにより、駆出率の減少が右室RI動態曲線に与える影響を模擬した(図3)。さらに肺循環時間のみの遅延をむだ時間の増加によって表現し、その左室RI動態曲線に及ぼす影響を模擬した。また、大動脈弁閉鎖不全症における弁閉鎖不全の程度がRCGに及ぼす影響を考察した。

3. 結果

1) モデルの一次遅れ要素とポテンシオメーターに健常者の想定した数値を与えた場合の模擬実験結果をみると、右室RI動態曲線は急峻な上行脚を有するのに比して、左室では上行、下行いずれのスロープも一層緩やかとなっている。右室での上昇時間、両心室間のピーク間隔再循環のピークなどもほぼ健常者例で観察される時間的關係を満足していると思われる(図4)。また、末梢体循環(Body circuit 3)の分布相では左室よりも一層緩徐な変化が観察された。

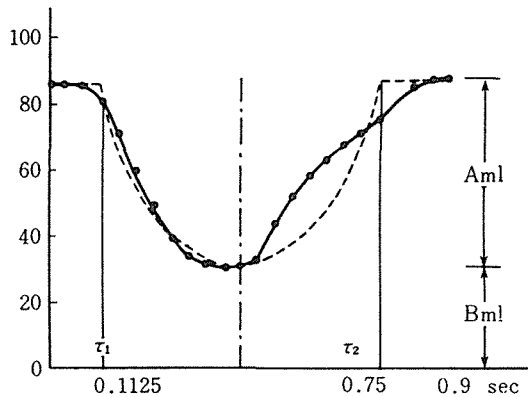
この結果で興味ある点は両心室で認められる鋸歯状パターンである。これはモデルに心拍動現象を加味したことによるものであり、モデルの心容積を一定とした場合にはかようなパターンは認められない。健常者例の部位別心RI動態曲線(図5)においても両心室で鋸歯状波形が認められ、模擬実験結果と良く合致した。したがって、RCGにみられる振動現象は単に γ

表 3

上段：配置表
 下段：初期値，ポテンシオメータおよびむだ時間設定値

| CONFIGURATION SPEC. | | | | | | |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| TYPE NO. | INPUT 1 | INPUT 2 | INPUT 3 | INPUT 4 | INPUT 5 | PRINT |
| FUN 8 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| FIR 7 | 1 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| ADD 2 | 2 | 29 | 28 | 27 | 30 | .0000E+00 |
| INT 1 | 3 | 6 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| FUG 11 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+01 |
| WUL 5 | 4 | 5 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| INT 1 | 6 | 9 | 30 | 30 | 30 | .0000E+02 |
| FUG 11 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| MUL 5 | 7 | 8 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| POT 3 | 9 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| POT 3 | 9 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| POT 3 | 9 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| DEL 9 | 10 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| DEL 9 | 11 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| DEL 9 | 12 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| INT 1 | 13 | 14 | 15 | 17 | 30 | .0000E+00 |
| MUL 5 | 16 | 5 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| INT 1 | 17 | 19 | 30 | 30 | 30 | .3000E+02 |
| MUL 5 | 18 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| POT 3 | 19 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| POT 3 | 19 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| POT 3 | 19 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| FIR 7 | 20 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| FIR 7 | 21 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| INT 1 | 22 | 26 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| POT 3 | 25 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| DEL 9 | 23 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| DEL 9 | 24 | 30 | 30 | 30 | 30 | .0000E+00 |
| DEL 9 | 26 | 30 | 30 | 30 | 30 | .1000E+03 |

| INITIAL CONDITIONS AND PARAMETERS | | | |
|-----------------------------------|-----------|-------------|-------------|
| TYPE NO. | I-C | PARAMETER 1 | PARAMETER 2 |
| FUN 1 | .0000E+00 | .5000E+00 | .2000E+03 |
| FIR 2 | .0000E+00 | .5000E+00 | .0000E+00 |
| FUG 5 | .0000E+00 | .4000E+01 | .2400E+02 |
| FUG 8 | .0000E+00 | .4000E+01 | .2400E+02 |
| POT 10 | .0000E+00 | .3000E+00 | .0000E+00 |
| POT 11 | .0000E+00 | .4000E+00 | .0000E+00 |
| POT 12 | .0000E+00 | .3000E+00 | .0000E+00 |
| DEL 13 | .0000E+00 | .2000E+01 | .0000E+00 |
| DEL 14 | .0000E+00 | .3500E+01 | .0000E+00 |
| DEL 15 | .0000E+00 | .5000E+01 | .0000E+00 |
| POT 20 | .0000E+00 | .5000E+01 | .0000E+00 |
| POT 21 | .0000E+00 | .2000E+00 | .0000E+00 |
| POT 22 | .0000E+00 | .7000E+00 | .0000E+00 |
| FIR 23 | .0000E+00 | .5000E+01 | .0000E+00 |
| FIR 24 | .0000E+00 | .2000E+02 | .0000E+00 |
| POT 25 | .0000E+00 | .3330E+01 | .0000E+00 |
| DEL 26 | .0000E+00 | .5000E+01 | .0000E+00 |
| DEL 27 | .0000E+00 | .1000E+02 | .0000E+00 |
| DEL 28 | .0000E+00 | .2000E+02 | .0000E+00 |



$$\begin{aligned}
 0 < t \leq \tau_1 & \quad V = A + B \\
 \tau_1 < t \leq \tau_2 & \quad V = B - A \sin \omega t \\
 \tau_2 < t \leq 0.9 & \quad V = A + B
 \end{aligned}$$

図 3 心室容積変化のサインカーブによる近似

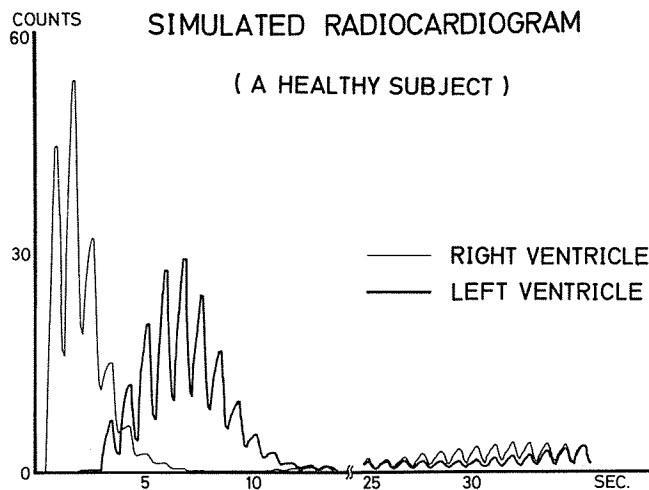


図4 部位別心RI動態曲線シミュレーション結果

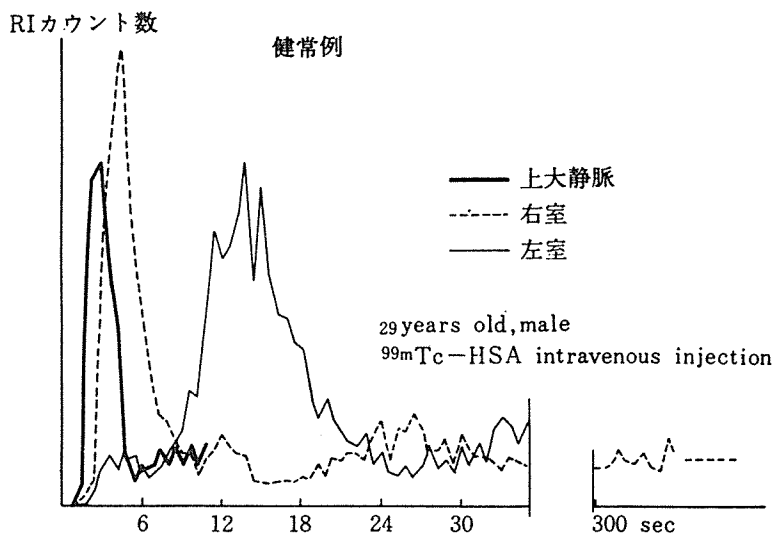


図5 部位別心RI動態曲線(健常例)

線のランダム性による雑音のみによるとして取扱うべきものでなく、振動現象を解析することによって心拍出量などの算術平均的な情報のみならず、一心周期毎の情報も抽出可能であることが示唆された。

2) 関数発生器より与えた心室容積変化曲線の最小容積を 30.0ml から次第に増加させると、駆出率の減少と等価の効果が得られる。このようにして駆出率 α を1.0, 0.9, 0.5, 0.2, 0.1と減少させた場合を模擬し、右室での出力を観察すると、駆出率の低下につれて、i) 上昇時間の遅延, ii) ピーク値の減少, iii) 下行脚勾配の減少傾向を認めた(図6)。本実験は右室へのRI流入パターンを正規分布として行なったが、これら三つの傾向は入力のかかわらず普

遍的に成立すると考えられるから、RCG 曲線は下行脚のみならず上行脚にも多くの有用な情報を含むことが示唆される。この点は今後更に詳細な検討が必要とされる。心拍出量の低下した特発性心筋症による心不全例でも、部位別 R I 動態曲線はピーク値出現の遅延と著明な下行脚スロープの鈍化が観察された(図 7)。

3) 分布定数系と考えられる肺循環系を単純化し、三つのむだ時間によりモデル化したが、これら三つのむだ時間について、① DEL13 として 1.00sec, DEL14 として 1.75sec, DEL15 として 2.50sec, ついで、② DEL13, 2.0sec, DEL14, 3.5sec, DEL15, 2.5sec, さらに③ DEL13, 4.0sec, DEL14, 7.0sec, DEL15, 10.0sec と、次第に遅らせた値を設定したモデルの左室 R I 動態曲線を見ると、①から③に向かうにつれて、i) 左室での R I 出現時間の遅延, ii) ピーク値の減少, iii) 下行脚の延長がみられた(図 9)。一方、いずれの条件下で

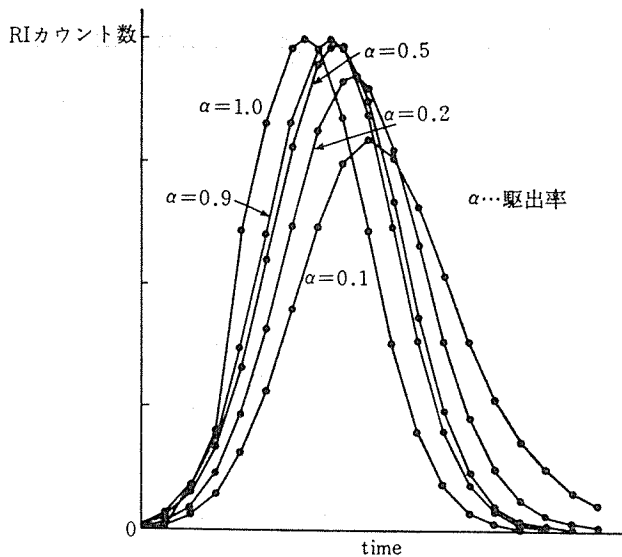


図 6 駆出率の心室 R I 動態曲線におよぼす影響

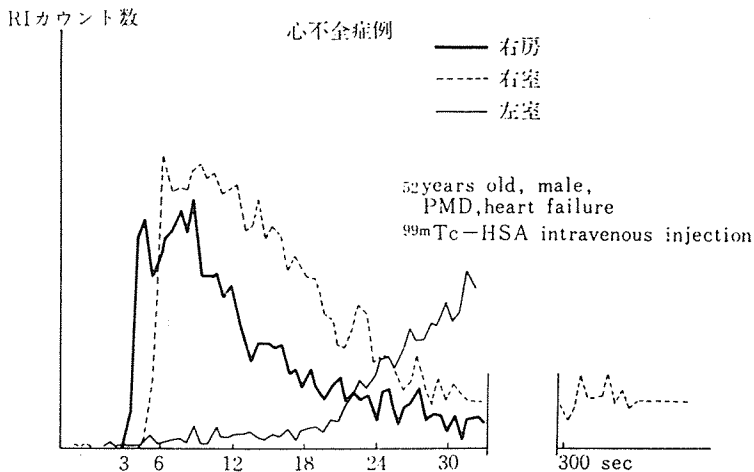


図 7 部位別心 R I 動態曲線 (心不全例)

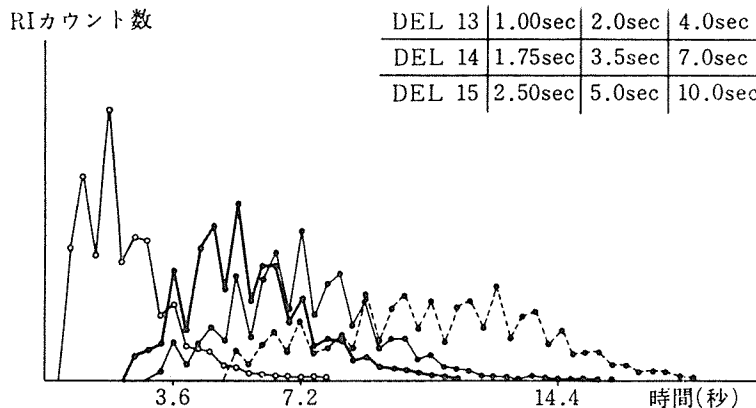


図8 肺循環時間の左室RI動態曲線におよぼす影響

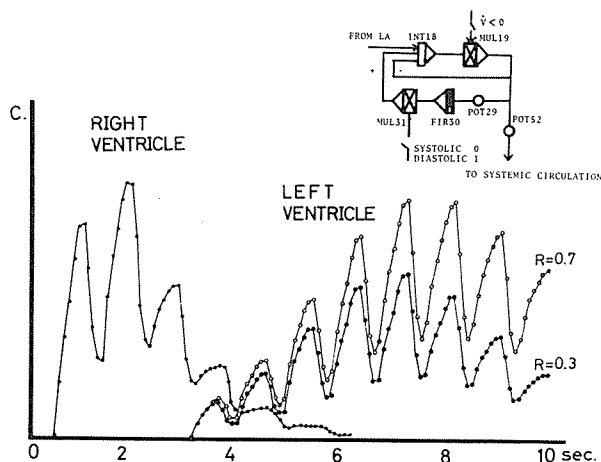


図9 大動脈弁閉鎖不全症における逆流率と心RI動態曲線(シミュレーション結果)

も、右室での初回循環RI動態曲線には何らの影響も認められず、このことは各種疾患に合併する肺循環障害を左室RI動態曲線より推定できる可能性を示すと考えられる。

4) 大動脈弁閉鎖不全の程度は医学的に逆流率(regurgitant ratio)として表わされる。即ち、本病態は一端、左室から駆出された血流が再び左室に positive feedback され、この逆流率が大きいほど、血行動態のうえからは重症となる。RCG 上では鋸歯状波の振幅の増大と曲線の減衰が逆流率の増加につれて出現してくる(図9)。

4. おわりに

Wiener がサイバネティクス概念を世に明らかにしたとき、ある著名な神経生理学者が“サイバネティクスは何ら新しい発見も着想も与えていないばかりか、かえって研究者間に不

幸な混乱をひきおこしただけである”と抗議した話が残っているほど、医学生物学者の反応は冷淡で懐疑的であった。新しい理念や技術の導入に対する偏見は、本来研究者にそのような態度は許されないはずである。いまコンピュータなどの新しい技術の導入が、医学の進歩に必要かつ、重要な要素となったことは明白であり、およそ現在までの医学、生物学の進歩のあとを顧みても、今後ますます他領域の理論や技術を積極的にとり入れてゆかねばならないことは言を待たない。ここで述べたシミュレーションという研究法が、医学生物学の分野で驚異的発見をひき出すのは未だ少しばかり未来のことであろうが、このことは当然今後には豊かな実りを期待させるものであろう。

文 献

- 1) 堀井道明：記述型デジタルシミュレータの開発と体液制御機構のシミュレーション。1972年阪大電子工学修士卒業論文。
- 2) 古川俊之，井上通敏，梶谷文彦，稲田 紘，橋本宗明他：R I 動態のアナログモデルのデジタルコンピュータによる解析。医用電子生体工学研究会資料，1971年7月。
- 3) 北島 顕：心臓・血管系におけるR I 動態のデジタルシミュレーション。日本内科学会誌，Vol. 61, 48, 1972.