

心筋拍動能が安定な血液透析治療システム実現のための 数理的解析基盤の構築

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門システム生物学講座

濱田 浩幸

Hiroyuki HAMADA



1. 目的

間歇的血液浄化療法(血液透析法)の治療中に発生する心負荷増大に伴う心臓の不整脈発生から心停止に至るイベントは、生命予後に関わる重篤なインシデントである。従来、透析治療中の心負荷の主要因は、体液の除去(除水)による循環血液量の減少であると考えられてきた。これに加え、近年、Punらは血液浄化に用いる透析液Ca²⁺濃度もその要因の1つであると報告している¹⁾。本研究では、透析治療中の心筋細胞内Ca²⁺循環動態、心筋細胞の収縮力および拍動リズムを同時に検証する数理的解析基盤を構築し、透析液Ca²⁺濃度が心筋細胞拍動能に及ぼす影響を探り、透析治療中の心筋拍動能を安定化させる方策を提唱することを目的とした。なお、本稿では、透析治療における中心洞房結節細胞の拍動能の変化について示したい。

2. 方法

Punらの心負荷が増大する条件¹⁾に基づき、数理解析における透析液Ca²⁺濃度は低値(2.5 mEq/l)、週初めの治療開始時の血液Ca²⁺濃度は高値(3.0 mEq/l)とした²⁾。そして、透析治療中のCa²⁺の分布空間を透析液、血液、間質液および細胞内液から成る4-compartment modelにより表現した。血液透析の電解質移動モデルには、拡散輸送と対流輸送の概念を導入した物質移動速度の式を適用した。細胞内液と間質液の間の電解質移動には、ion channelsなどを考慮した。中心洞房結節細胞の拍動モデルでは、細胞質

を細胞膜近傍subspaceとcytosolに、筋小胞体をCa²⁺回収部位とCa²⁺放出部位に区分した。そして、これらのコンパートメントと間質液の間のCa²⁺循環動態を解析し、興奮収縮連関に基づく細胞の収縮力を推算した。最後に、各種電解質の循環動態に基づいて、各種イオン電流、膜電流および膜電位の経時変化を解析し、拍動リズムを推算した。

3. 結果

血液と間質液のCa²⁺濃度は、週初め月曜日の治療中に0.4 mEq/l(約15%)も低下した(図1)。電気生理学的観点に基づく、これは、治療中の細胞内Ca²⁺量の急激な低下と拍動能の不安定化を誘導すると考えられた。図2は、月曜日の透析治療前後の心筋細胞の拍動能の変化を示す。透析後の心筋細胞内のCa²⁺循環動態(limit cycle)は透析前のそれに比して矮小化した。特にcytosolのCa²⁺濃度の低下が著しく、Negroniらのモデル³⁾に基づく収縮力は約8%低下した。一方、拍動リズムの減速率は約2%であった(図3)。結果として、透析治療は心筋細胞の興奮収縮連関に影響を及ぼすことが示唆された。

4. まとめ・独創性

透析治療中の心筋細胞内Ca²⁺循環動態、心筋細胞の収縮力および拍動リズムを同時に検証する数理的解析基盤を構築し、透析治療中の中心洞房結節細胞の拍動能の変化を解析した。現在、収縮力低下の要因を探り、心筋細胞の拍動能の低下を抑制する方策を考案している。代替腎の透析能と心筋細胞拍動能の同時数理解析を通して、機能障害の原因を細胞レベルで究明し、心機能にやさしい血液透析治療システムを構築する試みは、前例のない独創的研究である。

■ 著者連絡先

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門システム生物学講座
(〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1)
E-mail. hamada@brs.kyushu-u.ac.jp

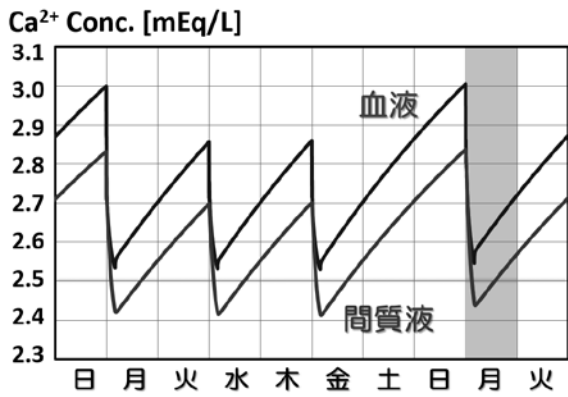


図1 慢性血液透析患者の血液と間質液のCa²⁺濃度の推移

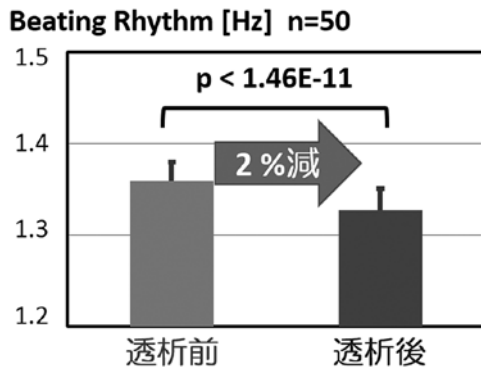


図3 透析治療前後の拍動リズムの比較

謝 辞

平成27年度Grant-MERAに選出して頂き、厚く御礼を申し上げます。

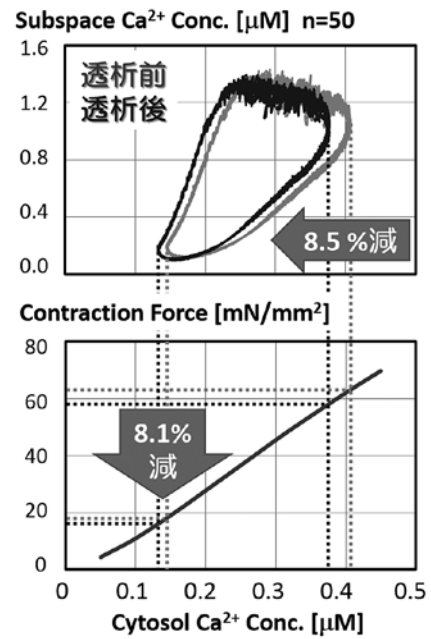


図2 透析治療前後の細胞内Ca²⁺循環動態と収縮力の比較

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Pun PH, Horton JR, Middleton JP: Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol **8**: 797-803, 2013
- 2) (社)日本透析医学会統計調査委員会：図説わが国の慢性透析療法の現況. 2014年12月31日現在. 透析会誌 **49**: 1-34, 2016
- 3) Negroni JA, Lascano EC: A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. J Mol Cell Cardiol **28**: 915-29, 1996