

慢性血液透析治療中の心筋細胞拍動能の数理解析

*¹九州大学大学院農学研究院, *²一般社団法人日本透析医学会学術委員会血液浄化に関する新技術検討小委員会,
*³大分大学医学部臨床医工学センター, *⁴社会医療法人川島会川島病院, *⁵法政大学生命科学部環境応用化学科
濱田 浩幸*^{1,2}, 友 雅司*^{2,3}, 金 成泰*^{2,4}, 山下 明泰*^{2,5}
Hiroyuki HAMADA, Tadashi TOMO, Sung-Teh KIM, Akihiro C. YAMASHITA

1. はじめに

慢性血液透析患者にみられる透析不均衡症候群において最も致命的なインシデントの1つに、心臓の不整脈発生から心停止に至る心機能障害が挙げられる。このインシデントの回避方策の確立は、患者の生命予後を良好にするうえで極めて重要な課題である。この課題の解決を目的に、治療条件と心機能障害の関係を検証する大規模統計研究が推進され、それらの多くは「治療中の水分除去だけでなく、血漿と透析液の間の電解質濃度の較差も心機能障害の要因である」と提起した^{1),2)}。

一方、このような薬剤の心循環器毒性評価において、近年、ヒトiPS細胞(induced pluripotent stem cells)由来心筋細胞を用いた*in vitro*解析と電気生理学に基づく1心筋細胞の*in silico*解析の併用が、The Comprehensive *in Vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA) initiativeにより推奨されている³⁾。我々は一般社団法人日本透析医学会学術委員会血液浄化に関する新技術検討小委員会の活動において、CiPA initiativeの数理解析アプローチに倣い、透析治療中の体液中電解質濃度の変動と心筋細胞の拍動リズムならびに収縮力の関係を精査する数理解析システムを構築した。そして、「心機能にやさしい透析治療システム」の基盤技術の開発を推進している。本稿では、そのシステムを用いて治療中のK⁺動態が心筋細胞の興奮収縮連関におよぼす影響を評価した数理解析を例に、数値解析技術の進歩を示す。

2. 数理モデル

治療中の電解質動態が心筋細胞拍動能におよぼす影響を評価するため、透析液、血漿、間質液、細胞内液から成る4-compartment modelを構築した。透析膜を介する電解質の移動は、Gotchらのモデルを用いて表現された⁴⁾。血漿と間質液の間の電解質の移動速度は、血漿再充填と分配を考慮した式を用いて見積もられた。そして、拍動リズムは、中心洞房結節細胞の拍動を表現する数理モデルを用いて評価された⁵⁾。また、拍動間隔の揺らぎを再現するために、イオンチャネルのゲイティングに確率性を考慮した確率論的数値シミュレーションを実践した⁵⁾。

一方、収縮の解析では、まず、心室筋細胞の拍動を表現する数理モデルの決定論的数値シミュレーションを通して、細胞質電解質濃度の経時変化を得た⁶⁾。そして、細胞質Ca²⁺濃度をNegroniのモデルに適用して収縮力を推定した⁷⁾。これらの心筋細胞の数理モデルは、10種を超えるイオンチャネル、ポンプおよび交換機構の各種イオン電流を基に、膜電流ならびに膜電位の経時変化を推算した。さらに、拍動の精確な解析には、細胞内電解質動態の詳細な理解が不可欠であることから、細胞内を細胞膜近傍、細胞質、筋小胞体Ca²⁺回収部位、筋小胞体Ca²⁺放出部位に区分した。Ca²⁺はこれら4つのコンパートメント間を循環し、一方、Na⁺とK⁺は細胞膜近傍と細胞質の間を循環した。その際、体重60 kgの患者が1回4時間の透析治療を週3回処置されるとし、透析液K⁺濃度を我が国の標準値2.0 mEq/l、透析前血漿K⁺濃度を我が国の第一四分位数4.2 mEq/lとする治療条件を数理解析に適用した⁸⁾。なお、4時間の透析治療の数値シミュレーションに約2週間の計算時間を要した。

■ 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工学講座
(〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡744 九州大学伊都キャンパス)
E-mail. hamada@brs.kyushu-u.ac.jp

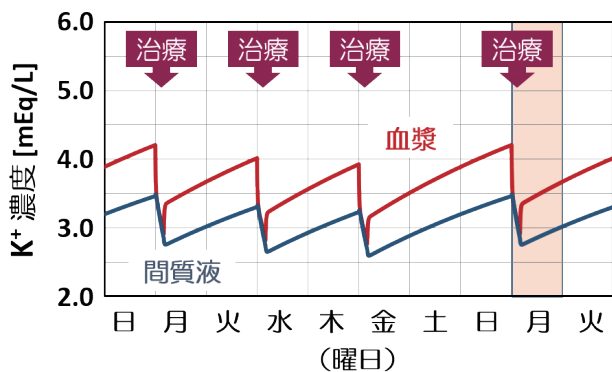


図1 血漿ならびに間質液K⁺濃度の推移

3. 数理解析

1) 細胞外K⁺濃度の推移

数理モデルを用いて、血漿と間質液のK⁺濃度の推移を求めた。図1は体液中K⁺濃度の1週間の経時変化を示す。これによると、間質液K⁺濃度は分配の効果により血漿K⁺濃度よりも低値であった。双方のK⁺濃度は治療のたびに急速に低下したが、K⁺濃度の変動は周期間隔が1週間の振動動態を示した。これは、患者のK⁺収支の恒常性が維持されていることを意味した。また、週の初めの治療(図1の月曜日)の体液中K⁺濃度の変動が他の治療のそれよりも大きかった。電解質濃度の大きな変動は生体機能に深刻な障害を誘導するので、週の初めの治療が心筋細胞拍動能におよぼす影響を解析することにした。

2) 心筋細胞拍動能の評価

数理モデルを用いて、週の初めの治療の心筋細胞の拍動リズムおよび収縮力の推移を求めた。図2は透析治療前と治療後の拍動リズムの比較を示す。治療後の拍動リズム(図2B)は治療前(図2A)に比べて大きく乱れ、それは不整脈の特徴を呈した。これは、治療中の細胞外K⁺濃度の低下が心筋細胞の拍動リズムの不安定化に大きく関与することを暗示した。図3Aは心室筋細胞内の細胞膜近傍Ca²⁺濃度(Cas)と細胞質Ca²⁺濃度(Cac)の関係を示す。治療前の両者の関係は時計回りの閉曲線(limit cycle)を形成し、以下のような細胞内Ca²⁺循環動態を表した。①L-type Ca²⁺チャネルからCa²⁺が流入すると、Casが筋小胞体からのCa²⁺放出により上昇する。②Ca²⁺が細胞膜近傍から細胞質へ移動し、Casの穏やかな低下とCacの上昇が起こる。③Ca²⁺が細胞質から筋小胞体Ca²⁺回収部位へ輸送され、CasとCacが弛緩期にみられる停留点へ戻る。つまり、limit cycleで囲まれた面積の減少は、カルシウム誘発性カルシウム放出⁹⁾の不活性化と関連し、収縮力の減弱、そし

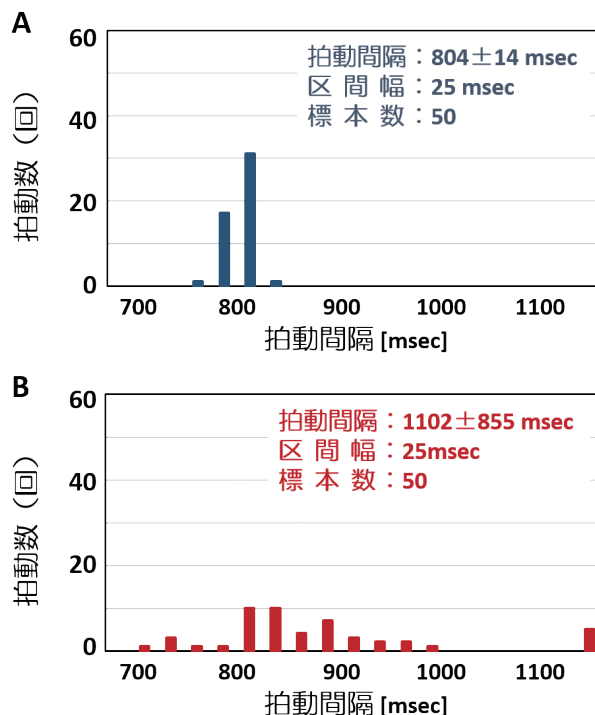


図2 治療前後の中心洞房結節細胞の拍動リズム
A: 透析治療前の拍動間隔の分布。B: 治療後の拍動間隔の分布。

て、心拍出量の低下を意味する。一方、治療後のlimit cycleは消失し、これは、細胞内Ca²⁺の循環停止、すなわち、収縮不全を示した。最後に、図3Aに示されたCacの変動をNegroneiのモデル⁷⁾に適用し、心筋細胞の収縮力を推算した(図3B)。治療前の心筋細胞の収縮力変動域は9~39 mN/mm²であったが、治療後のそれは6 mN/mm²で一定であった。以上の解析は、透析前血漿K⁺濃度が我が国の第一四分位数に入る患者にK⁺濃度2.0 mEq/lの透析液を適用すると、治療中に心筋細胞の拍動機能障害を誘導することを示唆した。そして、この結果はJadoulらの報告¹⁾と良い一致にあった。

3) 心筋細胞拍動能の安定化

前節の解析を通して、治療中の細胞外K⁺濃度の大きな低下が心筋細胞の拍動機能障害の要因の1つと考えられた。そこで、患者にK⁺濃度2.2, 2.5, 2.8 mEq/lの透析液を適用した場合の治療中の心筋細胞拍動能を解析し、細胞外K⁺濃度の低下の緩和と心筋細胞拍動能の安定化の関係を精査した。図4は透析液K⁺濃度と治療後の拍動リズムの関係を示す。K⁺濃度2.2 mEq/lの透析液の適用は、K⁺濃度2.0 mEq/lの透析液の適用に比して拍動間隔の分布の乱れを改善した(図4A)。K⁺濃度2.5 mEq/lの透析液の適用は、拍動間隔の分布の正規性を高めた(図4B)。また、

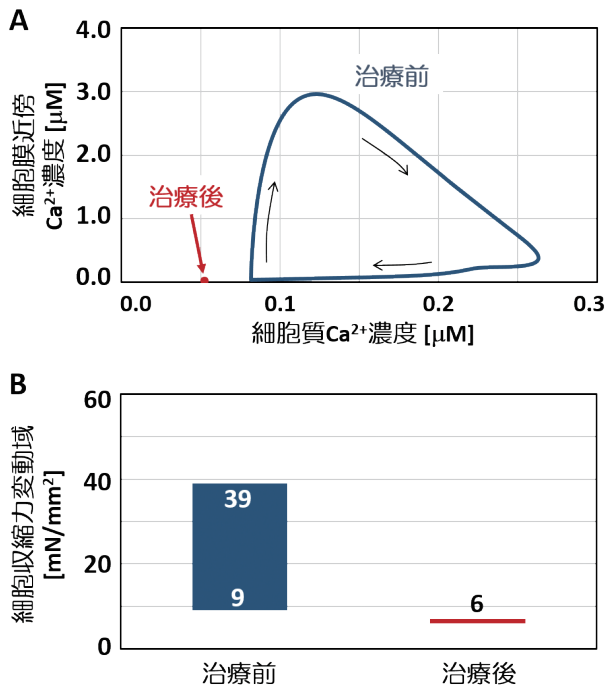


図3 治療前後の心室筋の収縮能

A: 透析治療前後の細胞内 Ca^{2+} 循環動態の比較。B: 治療前後の細胞収縮力変動域の比較。

K^+ 濃度 2.8 mEq/l の透析液の適用は、拍動リズムを早めた (図 4C)。図 5 は透析液 K^+ 濃度と治療後の細胞内 Ca^{2+} 循環動態の関係を示す。これによると、いずれの K^+ 濃度の透析液を用いた場合も、limit cycle は消失せず、治療中の収縮停止を回避した。また、 K^+ 濃度 2.5 mEq/l の透析液を用いた場合の limit cycle で囲まれた面積が、 K^+ 濃度 2.2 または 2.8 mEq/l の透析液を用いた場合のそれらよりも増大した (図 5A)。そして、 K^+ 濃度 2.5 mEq/l の透析液の適用が、治療中の収縮力の低下を回避した (図 5B)。

以上の結果は、透析前血漿 K^+ 濃度が我が国の第一四分位数に相当する患者に K^+ 濃度 2.5 mEq/l の透析液を適用すると、細胞外 K^+ 濃度の低下を緩和し、治療中の心筋細胞拍動能を良好に維持できることを示した。心機能を維持するには心筋細胞の動作環境を整える必要があり、患者の治療前血漿 K^+ 濃度に応じて透析液 K^+ 濃度を調節すれば、治療中の心機能障害の発生リスクを低減できると考えられた。

4. まとめ

我々は慢性血液透析治療中の体液中電解質濃度の変動と、心筋細胞の拍動リズムならびに収縮力との関係を評価する数値解析システムを構築し、治療中の K^+ 動態が心筋細胞の興奮収縮連関におよぼす影響を精査した。そしてその

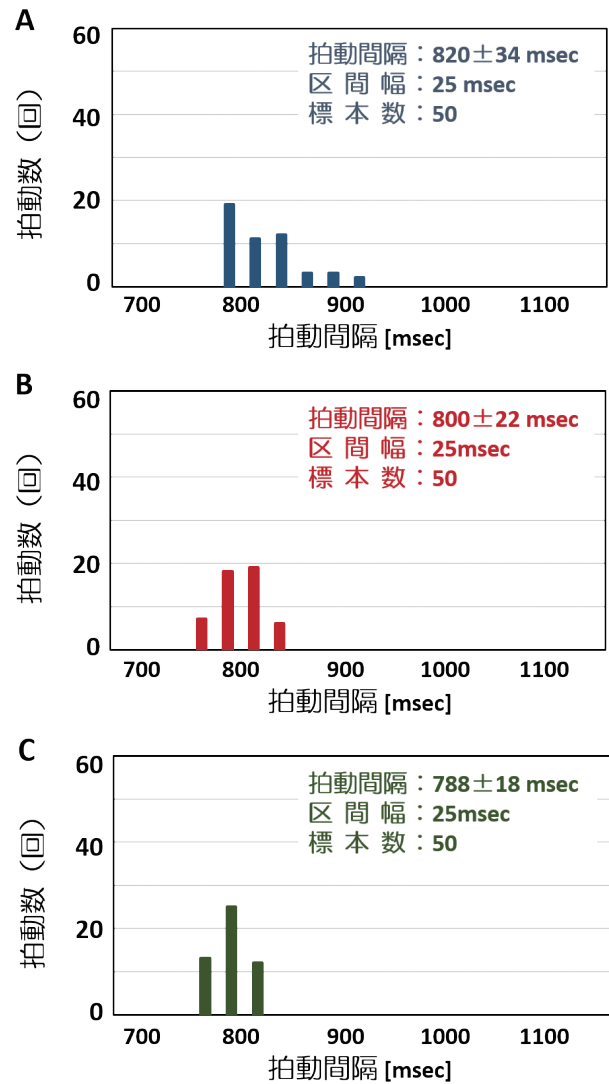


図4 透析液 K^+ 濃度と治療後の拍動リズムの関係

A: K^+ 濃度 2.2 mEq/l の透析液を適用した場合の拍動間隔の分布。B: K^+ 濃度 2.5 mEq/l の透析液を適用した場合の拍動間隔の分布。C: K^+ 濃度 2.8 mEq/l の透析液を適用した場合の拍動間隔の分布。

結果、透析前血漿 K^+ 濃度が我が国の第一四分位数に入る患者に K^+ 濃度 2.0 mEq/l の透析液を適用すると、治療中に心筋細胞の拍動機能障害を誘導する恐れがあり、これを回避するには K^+ 濃度を高めた透析液の適用が有効であることが示された。本研究は、数値解析技術を用いて、治療中の分子レベル (イオン輸送機構) から細胞レベル (拍動リズムと収縮) に至る各種機能の変動をシステム生物学の観点から詳らかにした。さらに、細胞機能の「揺らぎ」までも表現して、治療システムの有効性と安全性を評価した。数値解析技術の発展ならびに計算機性能の向上は目覚ましく、計算解剖学的アプローチの下で生体機能制御方策を決定する日が遠からず訪れるにちがいない。

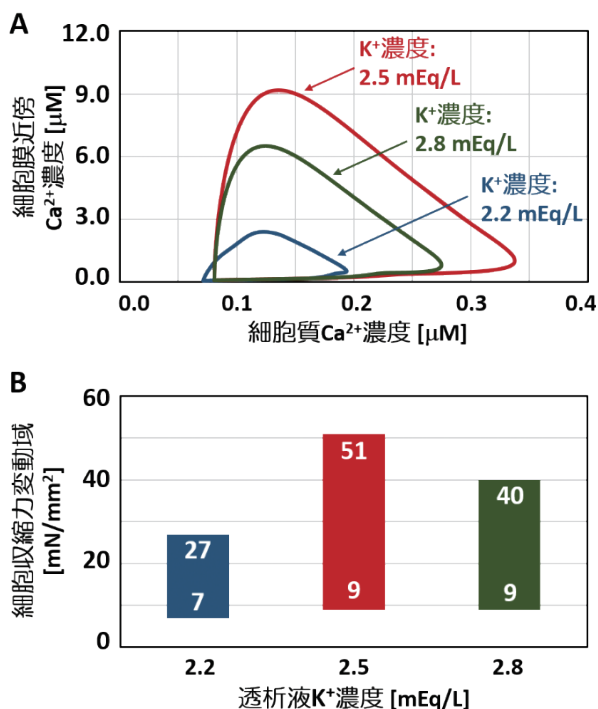


図5 透析液K⁺濃度と透析治療後の収縮能の関係
 A: 透析液K⁺濃度が細胞内Ca²⁺循環動態におよぼす影響。B: 透析液K⁺濃度が細胞収縮力変動域におよぼす影響。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、一般社団法人日本透析医学会学術委員会血液浄化に関する新技術検討小委員会委員の先生方より、たくさんのご指導を頂きました。心より御礼を申し上げます。本研究は2015年の日本人工臓器学会「Grant MERA」、日本学術振興会科学研究費助成事業 (JP18K12131)、2020年の九州大学 数理・データサイエンス教育センター「数理・データサイエンス」に関する教育・研究支援プログラム」の助成を受けたものです。

利益相反の開示

友 雅司:【研究費・寄附金】バクスター株式会社
 山下明泰:【役員・顧問職】旭化成メディカル株式会社, 日機装株式会社
 【研究費・寄附金】旭化成メディカル株式会社, ニプロ株式会社
 その他の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, et al: Modifiable Practices Associated With Sudden Death Among Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* **7**: 765-74, 2012
- Makar MS, Pun PH: Sudden Cardiac Death Among Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* **69**: 684-95, 2017
- Colatsky T, Fermini B, Gintant G, et al: The Comprehensive in Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative - Update on progress. *J Pharmacol Toxicol Methods* **81**: 15-20, 2016
- Gotch F, Levin NW, Kotanko P: Calcium balance in dialysis is best managed by adjusting dialysate calcium guided by kinetic modeling of the interrelationship between calcium intake, dose of vitamin D analogues and the dialysate calcium concentration. *Blood Purif* **29**: 163-76, 2010
- Hamada H, Tomo T, Kim S, et al: Electrophysiological insights into the relationship between calcium dynamics and cardiomyocyte beating function in chronic hemodialysis treatment. *J Artif Organs* doi: 10.1007/s10047-020-01207-7, 2020
- O'Hara T, Virág L, Varró A, et al: Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol* **7**: e1002061, 2011
- Negróni JA, Lascano EC: A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J Mol Cell Cardiol* **28**: 915-29, 1996
- Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, et al: Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* **69**: 266-77, 2017
- Endo M: Calcium-induced calcium release in skeletal muscle. *Physiol Rev* **89**:1153-76, 2009