

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）

平成16年度 総括・分担研究報告書

重度の起立性低血圧による寝たきりを防止する
バイオニック血圧制御装置の要素技術の開発
及びその臨床応用（H16-ナノ-005）

主任研究者：谷 俊一（高知大学医学部）

平成17年（2005）年4月

厚生労働科学研究費補助金(萌芽的先端医療技術推進研究事業)

平成 16 年度

総括・分担研究報告書

重度の起立性低血圧による寝たきりを防止する
バイオニック血圧制御装置の要素技術の開発
及びその臨床応用 (H16-ナノ-005)

主任研究者：谷 俊一(高知大学医学部)

平成 17 年(2005)年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
重度の起立性低血圧による寝たきりを防止するバイオニック 血圧制御装置の要素技術の開発及びその臨床応用 高知大学医学部 谷 俊一	1
II. 分担研究報告	
1. 脊髄硬膜外電気刺激法による脊髄の被刺激策路および伝 導速度についての研究 高知大学医学部 谷 俊一	10
2. MEMS(微小電気機械システム) 技術を用いた長期連続測 定可能な圧バイオセンサーの開発 国立循環器病センター研究所 穴戸 稔聡	15
3. 非侵襲的連続血圧測定装置の開発 コーリンメディカルテクノロジー株式会社 小椋 敏彦	20
4. バイオニック動脈圧反射装置の動作原理の開発 高知大学医学部附属病院 山崎 文靖	30
5. 臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発 高知大学医学部 佐藤 隆幸	44
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	56
IV. 研究成果の刊行物・別刷	58

重度の起立性低血圧による寝たきりを防止するバイオンック血圧制御装置の要素技術の開発及びその臨床応用

主任研究者 谷 俊一（高知大学医学部 教授）

研究要旨：重度の起立性低血圧による寝たきりを防止する医療技術の開発が求められている。本研究では機能廃絶した血管運動中枢の代替装置として、血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定し、交感神経を電気刺激するため、圧バイオセンサーによる血圧計測→血管運動中枢を代替する人工的血管運動中枢代替デバイス→交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極→交感神経節後線維→血管床からなるフィードバック血圧制御装置を開発する。本年度は、人工的血管運動中枢の動作原理の設計に成功した。

分担研究者	所属	職名
穴戸稔聡	国立循環器病センター研究所	室長
小椋敏彦	コリンゲイカテクノロジ	部長
山崎文靖	高知大学医学部附属病院	助手
佐藤隆幸	高知大学医学部	教授

A.研究目的

A-1.背景

老年医学の進歩とともに、加齢にともなう動脈圧反射障害が起立性低血圧を引き起こし、多くの寝たきり老人の一義的な原因であることが報告されるようになってきた。また、中高年を好発年齢とする進行性の神経変性疾患、例えば、シャイ・ドレーガー症候群・多系統萎縮症、あるいは、外傷による高位脊髄損傷などでは、生命維持に極めて重要な血管運動中枢が侵されたり、交感神経遠心路障害によ

り、圧反射機能が廃絶するため、重度の起立性低血圧や起立性失神をおこすようになる。そして最期には、寝たきり状態となり（全面介助率45%、厚生労働省の平成9年度療養生活実態調査による）、生活の質が著しく障害される。さらに、嚥下性肺炎や尿路感染症を繰り返し（入院率60%）、死にいたることが多い。残念なことに、現在のところ治療の手だては全くない。

A-2.起立性低血圧の従来の治療法

起立性低血圧に対する治療法としてこれまで薬物療法と心臓ペースメーカーによる頻拍ペーシングが試されてきたがいずれも無効であった。血管収縮剤やミネラルコルチコイドによる薬物療法の場合、仮に、起立時の低血圧を防止することに成功しても、臥位時の重

症高血圧をまねき、脳出血を引き起こすことさえあった。また頻拍パーシングは、動脈圧調節の前負荷(中心静脈圧)依存性を増強し、むしろ起立性低血圧を悪化させた。このようなことから、ヒトの体位変換時の血圧調節に絶対的に重要な圧反射機能を再建することこそが治療の唯一の方法であると認識されるようになった。

A-3.目的

本研究では、最近飛躍的な進歩を見せている「MEMS(微小電気機械システム)技術」を用いて、血管運動中枢機能を代替するデバイス、圧受容器を代替する圧バイオセンサー、交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極の3要素の開発を行い、その評価を実験的臨床研究にて行う。

生体においては、時々刻々と変化する動脈圧が頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器で検知され、圧受容器神経活動として血管運動中枢にフィードバックされる。これらの信号の中枢での処理の後、交感神経活動が変化し、血管の収縮・弛緩が生じ、血圧は外乱の影響をほとんど受けない。動脈圧反射失調では、これら一連の反射性血圧調節が作動しないため、起立性低血圧が必発となる。そこで、このような患者を救うため、機能廃絶した血管運動中枢の代替装置として、血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定し、交感神経を電気刺激するため、圧バイオセンサーによる血圧計測→血管運動中枢を代替する人工的血管運動中枢代替デバイス→交感神経遠心路を代替する神経刺激用マ

イクロ電極→交感神経節後線維→血管床からなるフィードバック血圧制御装置を開発する。

A-4.これまでの動物実験における実績

A-4-1.動脈圧反射における動作点決定機構の解明(ラット)

バイオニック圧反射装置で動脈圧を制御する場合に、制御の目標になる動脈圧を設定する必要がある。しかしながら、従来の圧反射の生理学には合理的に設定値および解析的に動作点を定める枠組みが無かった。そこでわれわれは圧受容器反射を介した交感神経による動脈圧調節をシステム工学的に解析する枠組みを提案しその有用性を実験的に確認した。

圧反射は受容器圧を神経活動に変換する動脈圧→交感神経関係からなるフィードバック制御部(血管運動中枢)と交感神経→動脈圧関係からなる制御対象部(効果器)に分けられる。原理的にはこの二つの特性曲線の平衡点が動作点、また、制御部の特性曲線において、交感神経活動がゼロとなる動脈圧が設定値になることが期待される。この枠組みの合理性を検証するために、ラットの頸動脈洞にサーボポンプで圧を加え頸動脈洞圧、交感神経活動、体循環動脈圧を測定した。

ついで、頸動脈洞圧→交感神経活動関係および交感神経活動→動脈圧関係から求められた二つの特性曲線を一つの平衡線図として解析し、その平衡点から圧反射閉ループ状態での動作点を推定した。多数例による検討から、本法による動作点の推定値と実測値がよく一致することが証明された。

さらに、出血下で、二つの特性曲線を求め、解析的に求めた平衡点から推定される動作点が実測値とよく一致することが確認された。

以上のような結果から、動脈圧反射における設定値は、交感神経活動がゼロとなる圧と考えられた。

これらの方法を応用して、ヒトバイオニック動脈圧反射システムにおける設定値を設計することが可能となると結論付けられた。

A-4-2. 動脈圧反射にみられる動特性の同定 (ラット)

動脈圧反射が動的システムであることは、古くから認識はされていたが、そのダイナミクスの定量的な解析は殆どなされていなかった。本研究代表者は、ラットの圧受容器領域にホワイトノイズ様の圧変化入力を加え、圧受容器圧から交感神経（制御部）、交感神経から体循環動脈圧（制御対象部）、圧受容器圧から体循環動脈圧（圧反射ループ）までの動特性を伝達関数で記述する方法を開発した。これにより、動脈圧反射の動特性を定量的に記述することに成功した。その結果、圧反射の制御部には制御対象部の効果器での応答の遅れを至適に代償する加速機構が組み込まれていることが明らかになった。制御部のダイナミクスは血管運動中枢の圧情報の処理論理を反映していること、またその特徴が比較的単純であることから人工的に同様な性質をマイクロコンピューターで再現できることを確信するに至った。

A-4-3. バイオニック動脈圧反射装置の開発戦略の確立と動物実験による検証

バイオニック動脈圧反射装置の臨床応用にあたっては、(1)本装置のソフトウェアともいべき動作原理の開発、および、(2)本装置のハードウェア（圧センサー、電気刺激装置、交感神経刺激電極）の開発が必要になる。そこで、まず、動作原理推定の枠組みを動物（ラット）実験により開発し、その妥当性を圧反射失調モデルを用いて検証した。

① native な圧反射の開ループ伝達関数 (H_{native}) の推定

native な動脈圧反射の開ループ伝達関数を求めるため、動脈圧反射を開ループにし、動脈圧受容器に任意の圧刺激が行えるよう、ラット頸動脈洞を体循環から isolation した。また体循環動脈圧測定用の圧センサーを大動脈弓に留置した。頸動脈洞は圧制御のためのサーボポンプシステムに接続した。サーボポンプシステムにホワイトノイズ様のコマンドを入力し、頸動脈洞圧を入力、体循環動脈圧を出力とした伝達関数を求めた。

② 交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数 ($H_{\text{STM-SAP}}$) の推定

動脈圧反射における血管床として腹部血管床がもっとも重要であることから、バイオニック圧反射装置の血管運動神経として胸髄下部を選び、これが刺激されるよう硬膜外カテーテル電極を埋込み、コンピュータ制御の電気刺激装置とつないだ。ホワイトノイズ様の刺激頻度変化にもとづいた電気刺激を与え、電気刺激を入力、動脈圧を出力とした伝達関数を求めた。

③ 人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数 ($H_{\text{SAP-STM}}$) の決定およびバイオニック動脈圧

反射装置への移植

native な動脈圧反射の開ループ伝達関数 (H_{native}) と交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数 ($H_{\text{STM-SAP}}$) の比、 $H_{\text{native}}/H_{\text{STM-SAP}}$ から人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数 ($H_{\text{SAP-STM}}$) を決定し、その逆フーリエ変換によりインパルス応答関数を求めた。このインパルス応答関数を用いて、動脈圧変化に対して血圧を安定化させるための交感神経の刺激頻度を実時間で計算するプログラム (人工的血管運動中枢) を開発した。

④ シャイ・ドレーガー症候群モデル動物を用いたバイオニック圧反射装置の有効性の評価

動脈圧をアナログ・デジタル変換器を介して人工的血管運動中枢に入力し、バイオニック動脈圧反射装置を閉ループ実時間動作の状態にした。シャイ・ドレーガー症候群様の動脈圧反射失調を呈するラットでは、head-up tilt により、数秒以内に動脈圧が 60mmHg まで低下したが、本装置を埋め込んだラットでは、head-up tilt による動脈圧低下を検知した人工的血管運動中枢から、自動的に電気刺激の頻度が増加し、動脈圧の低下が防止された。さらに、その機能的ダイナミクスは、生体固有の動脈圧反射と酷似していた。以上の結果から、われわれが提案している開発戦略は妥当であると結論づけられた (Circulation 106: 730, 2002, Circulation 100: 299, 1999)。

A-5. 研究体制と分担研究課題

高知大学医学部および附属病院、国立循環器病センター研究所、コーリンメディカルテ

クノロジーからなる産学連携体制を築き、以下のように小課題を分担することとした。

①交感神経刺激法の開発 (高知大学医学部 谷): 動脈圧調節に重要な役割をはたす自律神経遠心路は交感神経であることから、交感神経刺激方法として、脊髄や交感神経節を標的とした電気刺激方法を開発する。当該年度は、これまでに開発した硬膜外カテーテル電極を用いて、脊髄の電気生理学的特性を解明し、疼痛などの副作用のない刺激方法を開発する。

②圧バイオセンサーの開発 (国立循環器病センター研究所 宍戸): MEMS 技術を応用して、長期連続測定可能な血管内留置型圧センサーを開発する。当該年度は、光反応性水溶性高分子を用いた表面加工技術による生体適合性や抗血栓性について検討する。

③非侵襲的連続血圧測定装置の開発 (コーリンメディカルテ - 小椋): トノメトリ法を応用し、経皮的に動脈圧を測定する技術を開発する。当該年度は、圧校正時に使用するカフとして、機能性繊維を応用したものの設計を行う。

④バイオニック装置の動作原理の開発 (高知大学医学部 山崎): 既存の要素技術を用いて、バイオニック装置の動作原理の開発戦略を検証する。

⑤臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発 (高知大学医学部 佐藤): バイオニック技術を用いて生理的な機能再建を行うためには、健常な機能を定量的に同定することが重

要である。しかし、現行の臨床検査法には動脈圧反射を定量的に評価する方法がない。当該年度は、正常なヒト動脈圧反射における制御部の設定値を推定する方法を開発する。

B.研究方法

B-1.交感神経刺激法の開発

高知大学医学部附属病院では、変形性頸椎症・頸椎椎間板ヘルニア・後縦靭帯骨化症などの手術時に術中脊髄機能モニタリングとして、脊髄誘発電位記録を行っている。同病院では、年間 50 例以上の症例があり、これまでに 700 例以上の検査実績があるが、検査中に脊髄傷害などの重篤な合併症を引き起こしたことはなく、臨床経験はきわめて豊富である。

これらの症例を対象に、術中脊髄機能モニタリング時の脊髄電気刺激に対する動脈圧の応答を記録した。

B-2.圧バイオセンサーの開発

フェニルアジドは紫外光を照射すると、活性の高いピラジカルであるナイトレンを経由して、窒素ガスを副製しながら近傍の化合物と共有結合する性質を有している。そこで、水溶性高分子の一種であるジメチルアクリルアミドポリマーの側鎖にフェニルアジド基を導入した光反応性水溶性高分子を合成し、外径 0.7mm のポリウレタンチューブを表面加工し、抗血栓性血管内留置カテーテルを試作した。ラット大動脈内に最長 1 ヶ月留置し、生体適合性・抗血栓性を検討した。

B-3.非侵襲的連続血圧測定装置の開発

圧校正を迅速に行うカフ素材として機能性

繊維を用い、その制御法の開発の基礎となる機能性繊維の特性を調査した。

B-4.バイオニック装置の動作原理の開発

これまでの動物実験において開発した動作原理開発の枠組みをヒトに応用可能であるか否かを検証するために、脊髄硬膜外カテーテル電極を用いたバイオニック装置を膝関節手術時の圧迫止血帯の解除により誘発される低血圧モデルに適用し、その有効性を検討した。

B-5.臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発

血漿ノルエピネフリン値を交感神経活動の指標とし、自律神経節遮断薬を用いた開ループ法により、ヒト動脈圧反射の平衡線図解析法が可能か否かを健常ボランティアを対象として検討した。

B-6.対象および倫理面への配慮

本研究で用いられるすべての薬物および対象となる健常ボランティアや患者に適用されるすべての医療機器はすでに薬事法上承認されているものであり、通常の診療行為以上の危険性はない。また、バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する臨床研究の実施計画は、平成 14 年 10 月 23 日に高知大学医学部倫理委員会に承認されている。

C.研究結果

C-1.交感神経刺激法の開発

下部胸髄の不規則刺激に対する動脈圧応答の記録を 20 例の患者から得ることができた。電気刺激に反応して、動脈圧は迅速に上昇し

た。刺激頻度の変化を入力、動脈圧の変動を出力とした伝達関数を求めた。平均的な伝達関数を二次の低域通過フィルターへの曲線近似法を用いて解析したところ定常ゲイン 0.4、減衰係数 2.6、固有周波数 0.06 Hz、ラグ時間 9 秒という結果が得られた。

C-2. 圧バイオセンサーの開発

親水性コーティングを施したポリウレタン (hPU) チューブおよびコーティングを施していない (ncPU) チューブを比較検討した。ncPU 群では、約 3 週後に血栓症に由来すると考えられる下肢の血流不全に起因する死亡が認められたため、術後 2 週目までの比較検討を行った。植え込み術後 1 週での検討では、いずれの群でも明らかな血栓形成を肉眼的には認めず、また、両群とも血管内膜は比較的保たれており、明らかな異常は認められなかった。植え込み術後 2 週の検討では、ncPU チューブでは、チューブの先端に明らかなフィブリン塊を認め、また刺入部にも著明なフィブリン塊を確認した。一方、hPU チューブでは、刺入部に若干のフィブリン析出を認めたもののチューブ本体にはまったく認められなかった。

C-3. 非侵襲的連続血圧測定装置の開発

機能繊維の両端に加える駆動電圧を PWM として、Duty を変化させることで機能繊維の応答性を確認したところ、40 から 60 度の範囲で比較的にニアな収縮特性および良好な再現性を得ることができた。

C-4. バイオニック装置の動作原理の開発

サーボコントローラの動作原理としては、いわゆる、比例・積分補償型のネガティブフィードバック制御法を用いてヒトの動脈圧を制御可能であることがあきらかとなった。最適制御は、比例係数を 1、積分係数を 0.1 にした際に得られることが数値シミュレーションで判明した。

C-5. 臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発

血漿ルビネリン値-動脈圧関係からなる動脈圧反射の平衡線図を得ることができた。制御部の設定値は、心臓レベルを基準点として、110 ないし 120 mmHg であることがわかった。また、仰臥位での動作点付近における動脈圧反射の開ループゲインは 5.4 と推定された。

D. 考察

臨床応用可能なバイオニック動脈圧反射装置を開発するためには、その要素技術として、①連続的に動脈圧を測定するためのセンサー
②人工的血管運動中枢
③交感神経刺激法
が必要である。

このうち、特に技術的に困難と考えられるのが、①である。本年度研究成果により、血管内留置型センサーを用いる場合、抗血栓性コーティング素材として、ジメチルアクリルアミドポリマーの側鎖にフェニルアジド基を導入した光反応性水溶性高分子が有力な候補であることが一部示唆されたが、十分な長期間の検討は行えなかった。この点は今後の大きな課題である。

②に関しては、大きな進歩があった。起立性低血圧の主たる原因である動脈圧反射失調を定量的に理解し、機能再建をはかるためには、正常なヒト動脈圧反射機能を定量的・解析的に評価する方法が必須であるが、本研究により、平衡線図解析法が開発され、ヒトの動脈圧反射における制御部設定値があきらかになった。

③に関しては、既存の要素技術から試作したバイオニック装置により、自在にヒトの血圧をサーボコントロール可能であることがシミュレーション研究であきらかになった。この成果は、研究の継続により目標に到達する可能性が大きいことを予想させる。

E. 結論

①ヒトの交感神経の電気刺激法として硬膜外カテーテル電極を用いた手法が有用であることが判明した。

②ジメチルアクリルアミドポリマーの側鎖にフェニルアジド基を導入した光反応性水溶性高分子は、血管内圧センサーのコーティング素材としては長期安定性に欠けることがあきらかになった。

③ヒトの血圧をサーボ制御するための人工的血管運動中枢の動作原理の設計に成功した。

④血漿ノルエピネフリン値を交感神経活動の指標とした手法で、ヒトの交感神経性動脈圧反射の平衡線図解析に成功した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. *J Appl Physiol*, 97: 984-990, 2004
2. Kakinuma Y, Zhang Y, Ando M, Sugiura T, Sato T. Effect of electrical modification of cardiomyocytes on transcriptional activity through 5' AMP-activated protein kinase. *J Cardiovasc Pharmacol*, 44: S435-S438, 2004
3. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Kashihara K, Sato T, Sunagawa K. A self-calibrating telemetry system for measurement of ventricular pressure-volume relations in conscious, freely moving rats. *Am J Physiol*, 287: H2906-H2913, 2004
4. Kudo Y, Yamasaki F, Kataoka H, Doi Y, Sugiura T. Effect of serum albumin on QRS wave amplitude in patients free of heart disease. *Am J Cardiol*, 95: 789-791, 2005
5. Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Okudela K, Kobayashi M, Sato T. Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive nonhypoxic induction of HIF-1 α . *FEBS Lett*, in press, 2005
6. Kudo Y, Kakinuma Y, Mori Y, Morimoto N, Karashima T, Furihata M, Sato T, Shuin T, Sugiura T. HIF-1 α

- is involved in the attenuation of experimentally induced rat glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol*, in press, 2005
7. Yamasaki F, Furuno T, Sato K, Zhang D, Nishinaga M, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Association between arterial stiffness and platelet activation. *J Hum Hypertens*, in press, 2005
 8. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Mori H, Sugimachi M: Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischaemia and local ouabain administration. *Acta Physiologica Scandinavica*, in press 2005
 9. Zhang D, Ando M, Yamasaki F, Sato T. Neural reflex hypotension induced by very small dose of hypertonic NaCl solution in anesthetized rats. *Jpn J Physiol*, in press, 2005
 10. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, Sato T. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein. *Circulation*, in press, 2005
 11. 真鍋渉, 横山武志, 山下幸一, 北岡智子, 真鍋雅信, 山崎文靖, 西山友貴. 腹臥位での手術中に冠動脈攣縮から心室頻拍へ移行した1症例. *麻酔*, 53: 1065-1068, 2004
 12. 横山武志, 真鍋渉, 山下幸一, 真鍋雅信, 山崎文靖, 西山友貴. 病的肥満を伴うレノックス症候群患者の麻酔経験. *臨床麻酔*, 28: 1811-1814, 2004
 13. 佐藤恭子, 山崎文靖, 古野貴志, 佐藤隆幸, 杉浦哲朗, 土居義典. 高血圧治療における塩酸ベニジピンと AII 受容体拮抗薬併用療法の検討. *新薬と臨床*, 53: 13-23, 2004
 14. 池本竜則, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 谷俊一. 超高齢者(80歳以上)の頸髄症手術の検討. *中国・四国整形外科学会雑誌*, 16: 239-242, 2004
 15. 牛田享宏, 横山武志, 山崎文靖, 池本竜則, 谷俊一, 佐藤隆幸. 脊髄硬膜外電気刺激を応用した周術期自動血圧管理システムの開発. *整形外科*, 55: 1562, 2004
 16. 谷口慎一郎, 谷俊一, 石田健司, 牛田享宏, 池本竜則, 【最新腰部脊柱管狭窄症診療マニュアル】 腰仙部神経根障害の電気生理学的評価法. *Orthopaedics*, 17: 33-41, 2004
 17. 杉本健樹, 小林道也, 岡林雄大, 甫喜本兼弘, 西森秀明, 山崎文靖, 森本利明, 高橋保, 笹栗志朗, 荒木京二郎. Cisplatin の心嚢内注入が奏効した乳癌心嚢転移の1例. *癌と化学療法*, in press, 2005
- ### G-2.総説
1. 佐藤隆幸. 神経インターフェイス技法を用いた心不全治療と術中血圧制御. *循環制御* 25: 348-351, 2004
 2. 佐藤隆幸. バイオニックラットからの提言: 迷走神経の電気刺激療法. *循環制御* 25: 23-27, 2004
- ### G-3.新聞報道
1. バイオニック医療「血圧を電気信号で制御」について紹介された。2004年6月1

日付 日経産業新聞

2. 「血圧低下を秒単位で回復 バイオニック医療の新装置 高知大、最先端を走る」として共同通信社の医療新世紀最新医療情報記事で紹介された(2004.10.12)。

岩手日報(2004.10.04), デーリー東北(2004.10.05), 西日本新聞(2004.10.06), 高知新聞(2004.10.16), 熊本日日新聞(2004.11.24) 他多数

H.知的所有権の取得状況

1. 発明人：小椋敏彦, 佐藤隆幸, 山崎文靖,
発明の名称：生体圧迫装置および血圧測定装置, 出願番号：特願 2004-171876
2. 発明人：小椋敏彦, 佐藤隆幸, 山崎文靖,
発明の名称：自動血圧制御装置, 出願番号：特願 2004-171875

研究要旨：

脊髄は運動、感覚神経のみならず発汗、血圧制御などの自律神経機能の中核あるいは伝達路として極めて大きな役割を担っている。そこで今回は脊髄硬膜外腔を電気刺激し、それに伴って見られる上行性脊髄誘発電位について動物を用いた実験的研究に加えてヒトによる臨床研究を行うことでその特徴について調査した。その結果、脊髄硬膜外を刺激して得られた脊髄誘発電位波形は前方記録の場合と後方記録の場合でN1、P1ともに有意な差は認められなかった。また切断実験で脊髄背側を半切しても脊髄誘発電位の成分は残存しており、波形の構成に元来前側索、前索を上行する電位が含まれているものと考えられた。

A.研究目的

A-1.背景

脊髄は運動、感覚神経のみならず発汗、血圧制御などの自律神経機能の中核あるいは伝達路として極めて大きな役割を担っている。その役割は高位によっても異なるほか、横断面的に見ても大きく異なっていると考えられている。一方、我々はこれまで頸椎症性脊髄症などの手術療法の際に下位脊髄、馬尾もしくは大脳を電氣的に刺激して脊髄誘発電位（以下SCEP）を記録することで電気生理学的な障害高位の診断法に関する研究を行ってきた。しかし、その電位の起源となる索路については未だ不明な部分も存在している。そこで今回は脊髄硬膜外腔を電気刺激し、それに伴って見られる上行性脊髄誘発電位について動物を用い

た実験的研究に加えてヒトによる臨床研究を行うことでその特徴について調査した。

B.研究方法

1) 動物実験

動物における脊髄誘発電位の起源に関する研究実験は成猫8頭を用いて行った。ネンプタールの腹腔内投与をおこなうことで予備麻酔を行った後、気管切開を行い、ハロセンによる吸入麻酔でコントロールした。

電気生理学的測定は動物を定位脳脊髄固定装置に固定し行った。脊髄刺激は下位胸椎部の硬膜外腔をユニークメディカル社製双極カテーテル電極で刺激した。刺激インパルスは矩形波（duration = 0.1 mSec.）とした。上行性SCEPの導出は頸椎部を椎弓切除後、上位胸椎

部の脊髄の前方および後方の正中部位に銀ポール電極を設置し、基準電極を胸椎部の傍脊柱筋に設置して行った。

脊髄刺激によって脊髄策路のどの部位が刺激されているかを調べるために脊髄策路切断術を行った。切断は数回に分けて頭尾側 5 mm の幅で中位胸椎部に対して行い、段階的に頭側から尾側へと深さを変えて後方から用手的に行った。

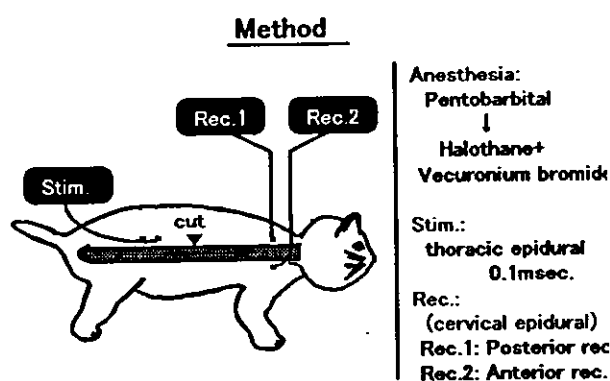


図1: 脊髄刺激脊髄記録の上行性SCEPの導出。記録電極は上位胸椎部の脊髄硬膜外腔の前方正中もしくは後方正中部に設置して記録した。

脊髄切断策路の組織学的な検討は、実験終了後、ネンプタールの静脈内多量投与で動物を安楽死させた後脊髄を取り出して HE 染色を行い切断部位と索路の関係について調べた。

2) 臨床研究

頸椎症性脊髄症のため手術療法を行った症例のうち脊髄責任高位診断のための電気生理学的検査のプロトコルに同意を得た 13 例(前方法 8 例、後方法 5 例)を対象とした。脊髄刺激はユニークメディカル社製双極カテーテル電極を下位胸椎部または上位腰椎部刺激に挿入

して定電圧刺激装置を用いて行った。刺激条件はパルス幅 0.1 mS、20 Hz とし、刺激電流値は被刺激状態によって変更した。一方、記録は障害レベルの関与のない術野の最も尾側で記録した。前方手術の際はあらかじめ椎間板前後径=椎体上下縁の前後径を計測しておき、その深さに導出用単極針電極を刺入し、術野の皮下組織に基準電極を刺入して行った。また後方手術の際には黄靭帯に導出用単極針電極を刺入し、術野の皮下組織に基準電極を設置して記録した。また、電極間距離についての計測は術中に撮影した硬膜外電極の位置を術後に全脊椎と 1 cm 毎のグリッド付きの撮影版を用いて記録点から刺激点までの距離を二重写しを行い算出した。

C. 研究結果

1) 動物実験

刺激の強度に伴う前方および後方導出の SCEP 波形変化

前方導出、後方導出ともに第一陰性電位 (N1) は同じ刺激閾値で出現し、刺激強度を上げるとそれに連れて N1 の振幅は増加したがその振幅は後方記録のほうがより大きかった。第 2 陰性電位 (N2) は後方導出において N1 よりも刺激閾値の高い 2 mA の刺激で出現し、刺激強度を上げると N1 の振幅上昇がプラトーに達した後も上昇し 8 mA でプラトーに達した。この N2 については前方導出では明らかな電位を導出することはできなかった。神経伝導速度は前方記録の N1 が 78 m/S、後方記録の N1 が 81 m/S、N2 が 33 m/S であった。

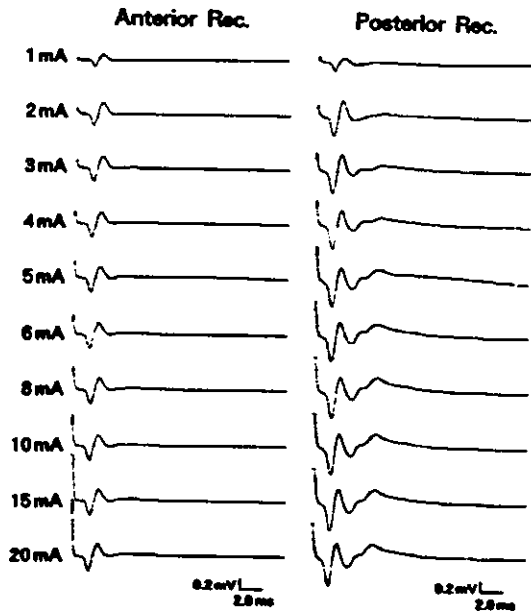


図2: 刺激強度による上行性脊髄誘発電位波形の変化(左: 前方硬膜外腔記録、右: 後方硬膜外腔記録)

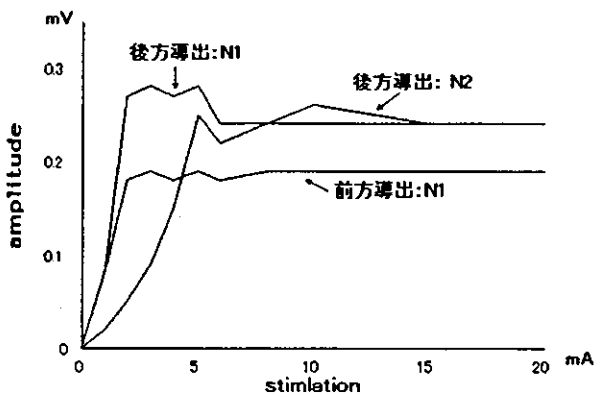


図3: 刺激強度と振幅変化の関係

脊髄切断による電位の変化

脊髄の後方からの切断を段階的に行うと後方の1/3を切断した段階でN1の振幅は前方記録後方記録ともに切断前の85%に減少した。また、後方記録で記録されていたN2が消失した。しかし、P1の振幅は切断前と比較して著明な変化は認めなかった。

後方1/2の脊髄を切断するとN1の振幅は切断前と比較して前方記録で50%に後方記録で48%に減少した同時にP1の振幅も減少した。

全切断を行うと刺激のアーティファクトは残存するもののN1、P1ともに振幅は消失した。

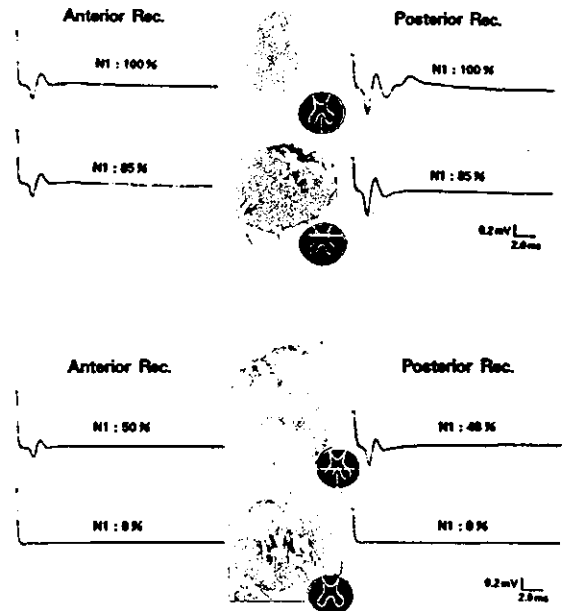


図4: 脊髄切断部位と上行性脊髄誘発電位の波形変化(左: 前方硬膜外腔記録、右: 後方硬膜外腔記録)

2) 臨床研究

上行性脊髄誘発電位は今回計測した全症例において初期陽性電位(P1)および第一陰性電位(N1)を認めていたが第二陰性電位については一部の症例ではっきりしなかった。各電位の伝導速度の平均値はP1が前方導出で55 m/S、後方導出で54 m/S、N1が前方導出で43 m/S、後方導出で46 m/S、N2が後方導出で40 m/Sであった。

各電位の伝導速度と年齢の関係は前方法、後方法いずれの方法においても有意な相関関係は認めなかった。

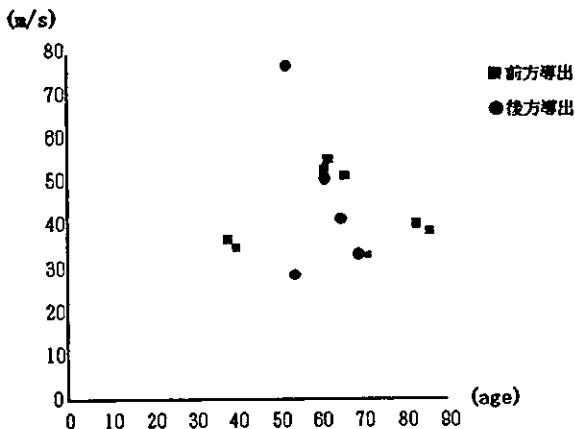


図5: 年齢と上行性脊髄誘発電位第一陰性電位 (N1)
年齢による伝導速度の変化の相関関係は認められていない。また、前方導出法、後方導出法による差も認めない。

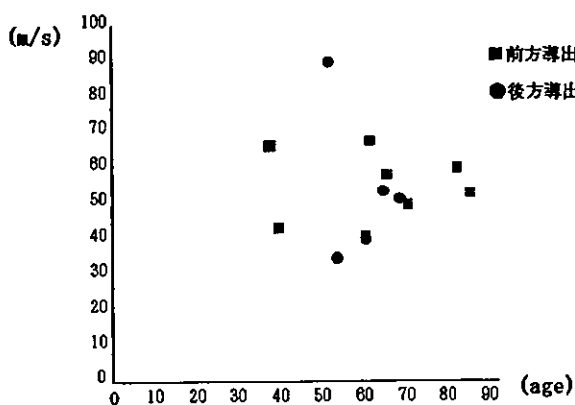


図6: 年齢と上行性脊髄誘発電位第一陽性電位 (P1)
年齢による伝導速度の変化の相関関係は認められていない。また、前方導出法、後方導出法による差も認めない。

D. 考察

脊髄刺激-脊髄記録の SCEP の起源については黄色靭帯記録による方法で今井がネコの動物実験を行っており、N1 の起源が後側索、N2 の起源が後索であると結論付けている。しかし、前方導出の脊髄誘発電位についてはこれまで十分な検討は行われていない。我々と類似の実験系で添田らは上行性の SCEP が後索、後側索の切断後にも記録できることを報告している。我々の結果とあわせて考えると上行性 SCEP の起源となる伝導路は上記の二者以外にも前方に存在することが示唆される。

E. 結論

脊髄硬膜外を刺激して得られた脊髄誘発電位波形は前方記録の場合と後方記録の場合で N1、P1 とともに有意な差は認められなかった。また切断実験で脊髄背側を半切しても脊髄誘発電位の成分は残存しており、波形の構成に元来前側索、前索を上行する電位が含まれているものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

G-1. 論文

1. 池本竜則, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 谷俊一
超高齢者 (80 歳以上) の頸髄症手術の検討. *中国・四国整形外科学会雑誌*, 16: 239-242, 2004

2. 牛田享宏, 横山武志, 山崎文靖, 池本竜則, 谷俊一, 佐藤隆幸. 脊髄硬膜外電気刺激を応用した周術期自動血圧管理システムの開発. *整形外科*, 55: 1562, 2004
3. 谷口慎一郎, 谷俊一, 石田健司, 牛田享宏, 池本竜則, 【最新腰部脊柱管狭窄症診療マニュアル】 腰仙部神経根障害の電気生理学的評価法. *Orthopaedics*, 17: 33-41, 2004
4. 池本竜則, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 石田健司, 谷俊一. 超高齢者頸椎症性脊髄症の手術成績の検討. 第 64 回高知整形外科集談会, 高知市, 2004.02
5. 西田一也, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 坪屋英志, 池本竜則, 谷俊一. 圧迫性頸髄症における脊髄誘発電位の波形解析: Partial Block の診断. 第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会, 東京, 2004.10
6. 永野靖典, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 池本竜則, 川田倫子, 谷俊一. 腰椎椎間板ヘルニア症例で記録された馬尾神経活動電位の波形解析. 第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会, 東京, 2004.10
7. 池本竜則, 谷口慎一郎, 谷俊一, 牛田享宏. 閾値電気緊張法による健常人の正中神経圧迫における軸索機能評価. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11
8. 池本竜則, 谷口慎一郎, 谷俊一, 石田健司, 牛田享宏. 多椎間の圧迫病変を有する頸髄症における前方除圧固定術と椎弓形成術の術後成績の検討. 第 37 回中国・四国整形外科学会, 高松, 2004.11
9. 池本竜則, 谷口慎一郎, 谷俊一, 牛田享宏. 閾値電気緊張法による健常人の正中神経圧迫における軸索機能評価. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11
10. 池本竜則, 谷口慎一郎, 谷俊一, 牛田享宏. 閾値電気緊張法による健常人の正中神経圧迫における軸索機能評価. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11

G-2.学会発表

1. 池本竜則, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 石田健司, 谷俊一. 超高齢者頸椎症性脊髄症の手術成績の検討. 第 64 回高知整形外科集談会, 高知市, 2004.02
2. 西田一也, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 坪屋英志, 池本竜則, 谷俊一. 圧迫性頸髄症における脊髄誘発電位の波形解析: Partial Block の診断. 第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会, 東京, 2004.10
3. 永野靖典, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 池本竜則, 川田倫子, 谷俊一. 腰椎椎間板ヘルニア症例で記録された馬尾神経活動電位の波形解析. 第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会, 東京, 2004.10
4. 池本竜則, 谷口慎一郎, 谷俊一, 石田健司, 牛田享宏. 閾値電気緊張法による軸索膜電位の評価: 健常人における観察と阻血による変化. 第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会, 東京, 2004.10
5. 牛田享宏, 池本竜則, 谷俊一. 脊髄硬膜外電気刺激法による周術期血圧自動管理システムの開発に関する報告. 第 103 回中部日本整形外科災害外科学会, 神戸, 2004.11
6. 池本竜則, 谷俊一, 谷口慎一郎, 牛田享宏. 上行性及び下行性脊髄誘発電位を用いた頸椎疾患に対する脊髄障害高位の検討. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11
7. 池本竜則, 谷口慎一郎, 谷俊一, 牛田享宏. 閾値電気緊張法による健常人の正中神経圧迫における軸索機能評価. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11
8. 池本竜則, 谷口慎一郎, 谷俊一, 石田健司, 牛田享宏. 多椎間の圧迫病変を有する頸髄症における前方除圧固定術と椎弓形成術の術後成績の検討. 第 37 回中国・四国整形外科学会, 高松, 2004.11
9. 池本竜則, 谷口慎一郎, 谷俊一, 牛田享宏. 閾値電気緊張法による健常人の正中神経圧迫における軸索機能評価. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11
10. 池本竜則, 谷口慎一郎, 谷俊一, 牛田享宏. 閾値電気緊張法による健常人の正中神経圧迫における軸索機能評価. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11

重度の起立性低血圧による寝たきりを防止するバイオニック血圧制御装置の要素技術の開発及びその臨床応用

MEMS（微小電気機械システム）技術を用いた長期連続測定可能な圧バイオセンサーの開発

分担研究者 穴戸 稔聡（国立循環器病センター研究所 室長）

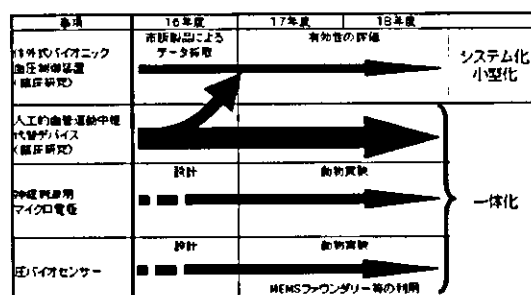
研究要旨：

本研究では、瞬時血圧を人工的血管運動中枢代替デバイスに入力するための要素技術の一つである長期連続測定可能な圧バイオセンサーの開発を行う。本年度はその準備段階として、光反応性水溶性高分子を用いた表面加工技術を施したカテーテルが血管内に長期留置可能であるか検討を行った。高親水性処理単独における抗血栓性については形態学的に検討を行った。その結果、フェニルアジドを用いた表面加工法のみでも抗血栓性を有するが、植え込み2週後にてフィブリンの析出を認め、本法単独処理では、長期留置に適さないことが明らかとなった。今後、更に抗血栓性を有する薬剤を含有させる表面加工技術を検討する予定である。

A. 研究目的

シャイ・ドレーガー症候群のような進行性神経変性疾患や外傷による高位脊髄損傷などの圧反射機能の廃絶により、適正な血圧調節ができなくなった状態や、高齢者における起立性低血圧による寝たきりの状態などの問題を治療するために、これらの圧反射機能を代替するデバイスを開発することは、これからの高齢化社会において極めて重要であると考えられる。

本研究では、班全体として「MEMS（微小電気機械システム）技術」を用いて、「血管運動中枢機能を代替するデバイス」、「圧受容器を代替する圧バイオセンサー」、「交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極」の3要素の開発を行い、その評価を実験的臨床研究にて行うことにある（図A-1）。当初の研究計画では、初年度は、血管運動中枢代替デバイスのロジックの確立に重点を置き、圧バイオセンサーに関しては、主にその設計を行



図A-1. 研究開発ロードマップ

う予定であった。しかしながら、本研究の最終目標である、寝たきり状態の克服を考えた場合、長期にわたって安定して血圧を測定できるセンサーの開発はきわめて重要で、特に臨床応用を考えた場合、早期から着手する必要があると考え、初年度から動物実験を含めた研究を開始することとした。

そこで本年度の本分担研究では、外径0.7mmのポリウレタンチューブに対して、表面加工技術を施した抗血栓性血管内留置カ

テーテルを開発することとした。本カテーテルの長期間安定して留置することが可能であることを確認した後、MEMS ファウンダリー等によって作成した圧センサーを本カテーテルに装着する予定である。

B. 研究方法

B-1. 光反応性水溶性高分子を用いたカテーテル表面の高親水性処理

カテーテルとして、外径 0.7mm のポリウレタン (PU) チューブを用い、高親水性処理は以下の方法によって行った。

フェニルアジドは紫外光を照射すると、活性の高いピラジカルであるナイトレンを経由して、窒素ガスを副製しながら近傍の化合物と共有結合する性質を有している。そこで、水溶性高分子の一種であるジメチルアクリルアミドポリマーの側鎖にフェニルアジド基を導入した光反応性水溶性高分子を合成した(図 B-1)。これは、アルコールからカテーテル表面に容易に均一なコーティングすることができ、紫外光の照射領域を限定して照射することにより、目的とする領域のみを高親水性表面修飾を施した親水性 PU (hPU) チューブを作製した。

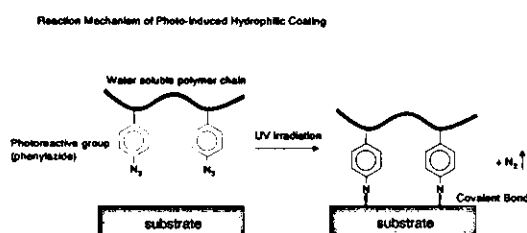


図 B-1. 本技術のコンセプト図

B-2. 親水性ポリウレタンチューブのラットへの植え込み

実験動物には、体重 400~700g のオス SD ラット 6 匹を用いた。麻酔は、ペントバルビ

タールの腹腔内投与によりおこなった。腹部正中切開を行い、腹部大動脈を同定剥離し、総腸骨動脈分岐部上約 5mm のところから、頭側へ向けてポリウレタンチューブを 1cm 程度挿入した(図 B-2)。

術後 1、2、4 週後に再びネブタール麻酔下にて腹部大動脈を摘出し、親水性 PU チューブ (hPU) を留置した群と親水性コーティングを施していない (ncPU) チューブを留置した群を比較した。

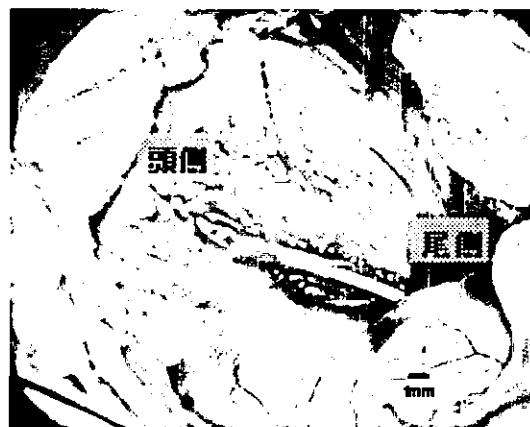


図 B-2. 植え込み術

C. 研究結果

親水性コーティングを施したポリウレタン (hPU) チューブおよびコーティングを施していない (ncPU) チューブを 1、2、4 週までの観察予定で、腹部大動脈に植え込んだ。その結果、ncPU 群では、約 3 週後に血栓症に由来すると考えられる下肢の血流不全に起因する死亡が認められたため、術後 2 週目までの比較検討を行った。

植え込み術後 1 週での検討では、いずれの群でも明らかな血栓形成を肉眼的には認めず、また、両群とも血管内膜は比較的保たれており、明らかな異常は認められなかった。

植え込み術後 2 週の検討では、ncPU チューブでは、チューブの先端に明らかなフィブリン塊を認め(図 C-1 矢印)、また刺入部にも著

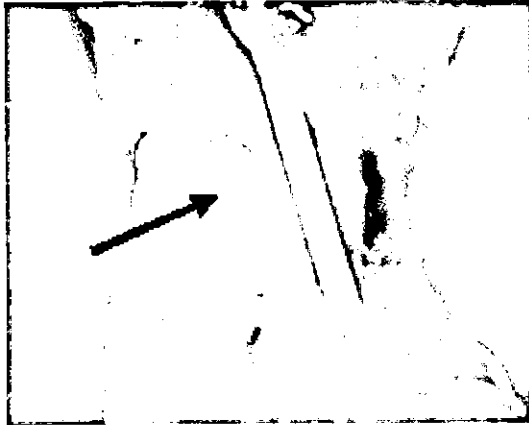


図 C-1. ncPU チューブ例における剥離したフィブリン塊

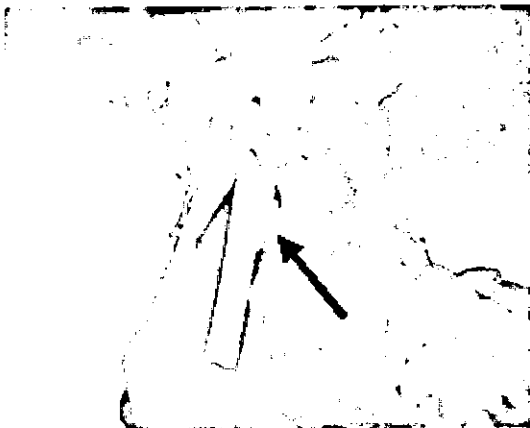


図 C-2. ncPU チューブ例におけるフィブリン塊



図 C-3. hPU チューブ例におけるフィブリン塊

明なフィブリン塊(図 C-2 矢印)を確認した。

一方、hPU チューブでは、刺入部に若干のフィブリン析出を認めたものの(図 C-3 矢印)、チューブ本体には肉眼的には認められなかった。

D. 考察

高齢化社会に伴う寝たきりの問題において、その一因として動脈圧反射障害による起立性低血圧が考えられている。本研究課題では、この問題を解決するための MEMS 技術を用いた血管運動中枢機能代替デバイスの開発が大きなテーマの一つとなっている。しかしながら、この代替デバイスが完成してもなお大きな問題として残るのが、長期間にわたり安定して血圧を計測する方法が、現在存在しないことである。そこで、当初計画を前倒しして、初年度から動物実験も含めて積極的に圧バイオセンサーの開発を行うこととした。

はじめに圧バイオセンサーを装着するカテーテルの作製から着手した。カテーテルの表面処理法としては、光反応性水溶性高分子を用いた高親水性表面処理を行った。今回用いた方法の基本原理は、蛋白質が非荷電親水性の表面では吸着し難く脱着し易いことを利用したものである。この非荷電親水性領域を作製するためにフェニルアジド基の光反応性を利用した。この光反応性基は、紫外光照射によりフェニルナイトレンと呼ばれる高反応性中間体を経て、近傍の炭素と共有結合を形成する。具体的には、水溶性高分子の一種であるジメチルアクリルアミドポリマーの側鎖にフェニルアジド基を導入した光反応性水溶性高分子を合成してこれを用いた。本法の特徴として、この光反応性基は非常に反応性が高く、また、基材の性質を問わずに種々の高分子材料を化学修飾できることにある。

今回の検討により、親水性処理を施したポリウレタンチューブにおいて、未処理に比べると明らかに抗血栓性は高く、表面加工処理が実現できたものと推測されるが、一方、2週後においてフィブリンの析出が確認されたため、本法単独では長期にわたる留置には適さないことがわかった。

そこで、次年度以降はカテーテルのベースとなるチューブの検討も改めて行うこととす