

る。具体的には、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリスチレン等のチューブに対して光反応性水溶性高分子を用いた高親水性処理を施し材質の検討を行う。また、今回用いた方法は、種々の薬剤を付加することが、容易であることから、抗血栓作用を有するヘパリンや合成抗トロンビン製剤であるアルガトロバン等をコーティングすることを試みる予定である。従来の共有結合型ヘパリンコーティングは、工程が複雑でかつコーティング対象に制限があり、高コストであるものが多いが、本法は簡便かつ低コストでコーティングすることが可能であることから期待される場所である。また、ヘパリン投与の際に問題となるのが、ヘパリン起因性血小板減少症であるが、この点も考慮すると、アルガトロバンによるコーティング法も同時に検討する必要があるものと思われる。

さらに、今後は圧バイオセンサーの実装に向けた取り組みを行う予定である。観血式圧センサーとしては、光電方式あるいは圧電方式が考えられるが、生体内への長期留置の点を考慮して、光ファイバーとダイヤフラムの組み合わせによる光電方式から検討を開始する予定である。

## E. 結論

光反応性水溶性高分子を用いた表面加工技術を用いて、親水性カテーテルの開発を試みた。未処理のカテーテルに比べて、抗血栓性が期待されるものの、その効果は、まだ不十分であり、本研究の目的である長期留置には至らなかった。今後、カテーテルのベースになる材質および血液接触面への薬剤付加など更に検討を加える必要がある。また、次年度以降は、実装する圧バイオセンサーの作製に着手する予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. 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

### G-2. 学会発表

1. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sunagawa K: Chronic Vagal Stimulation Exerts its Beneficial Effects on the Failing Heart Independently of its Anti- $\beta$ -Adrenergic Mechanism. *Circulation*, 110 (Supple III): 84, 2004. American Heart Association, New Orleans, USA, 2004.11
2. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Yamasaki F, Shishido T, Zheng C, Li M, Sato T. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein from dephosphorylation and degradation. *Circulation*, 110 (Supple III): 296-297, 2004. American Heart Association, New Orleans, USA, 2004.11
3. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Shishido T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K: Acute myocardial ischemia causes local glutamate release via retrograde transport of glutamate transporters. *Jpn Circ J*, 69(Suppl I): 278, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03

4. Uemura K, Kawada T, Shishido T, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M: Estimation of preload recruitable stroke work relationship from steady-state hemodynamics without recording ventricular pressure - volume relationship. Jpn Circ J, 69(Suppl D): 522, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
5. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Shishido T, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M: Regular exercise training attenuates exercise hyperpnea through desensitization of the respiratory central controller. Jpn Circ J, 69(Suppl D): 643, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03

#### H. 知的所有権の取得状況

なし.

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

非侵襲的連続血圧測定装置の開発

分担研究者 小椋 敏彦（コリンメディカルテクノロジー株式会社 基礎開発グループシニアフェロー）

研究要旨：

動脈圧反射機能は生命維持に極めて重要であり、体外式血圧制御装置の開発は動脈圧反射機能障害による起立性低血圧、失神症などへの応用が期待される。血圧制御フィードバックループのデバイスとして非侵襲的連続血圧測定装置、高性能圧迫帯を開発する。動脈圧応答を伝達関数として、ヒトの血圧を自動制御するためのシステムには高精度の血圧測定機能、小型・迅速応答が可能な圧迫帯の開発の重要性が明らかになった。

A.研究目的

A-1.背景

中高年を好発年齢とする進行性の神経変性疾患（シャイ・ドレーガー症候群・多系統萎縮症等）や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（図2の×部）、重度の起立性低血圧や起立性失神をおこすようになる（図1）。また、高齢化社会に伴う寝たきりの問題（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）においても、その一因として、動脈圧反射障害による起立性低血圧が問題となっている。寝たきり状態では、生活の質(QOL)が著しく障害され、更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が、現在のところ根本的な治療の手だては全くない。

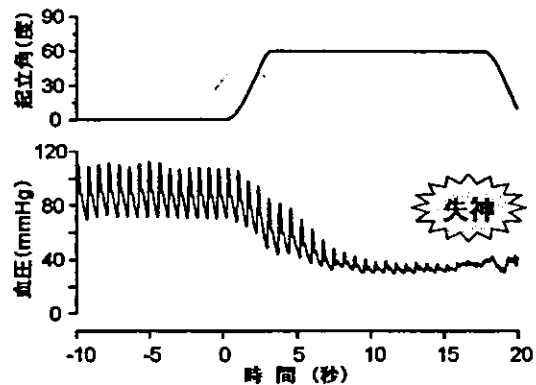


図1. 動脈圧反射失調による起立性低血圧

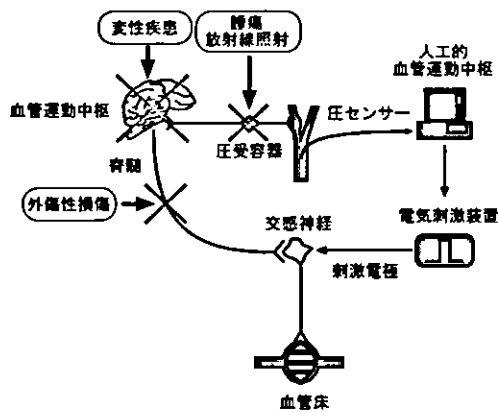


図 2. バイオニック動脈圧反射装置

### A-2. 研究の目的

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、起立性低血圧が発症となる。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（図2）からなるフィードバック血圧制御装置を開発する。

#### 具体的到達目標（3年後）

- ①ヒト血管運動中枢の動作原理（血圧入力に対する交感神経出力）を伝達関数として同定し、この伝達関数を持った小型人工的血管運動中枢代替デバイスを、MEMS 技術を用いて開発する。
- ②MEMS 技術を用いてヒト動脈圧を制御するための脊髄交感神経刺激用マイクロ電極を開発する。
- ③MEMS 技術を用いた長期間連続測定可能な圧バイオセンサーを開発する。
- ④体外式バイオニック血圧制御装置を構築し、実験的臨床研究によりその臨床評価を行う。  
達成可能性：すでに動物実験および予備的臨床研究を行い、研究を遂行するために必要な方法論の確立、臨床研究を実施するための研究機関の協力体制の整備を完了し、臨床研究の実施計画が倫理委員会の承認を得られていることから、予算措置により目標が達成される可能性はきわめて高い。

### A-3. 非侵襲的連続血圧測定（トノメトリー法）装置の原理

動脈圧の触診とは、触れている動脈の内圧変化を感知することにほかならない。だが触診では強く抑えると大きく、軽く抑えれば小さな拍動となる。強い脈波は、必ずしも高血圧を示唆するものではない。指先の感覚で感じたものは、実際には圧脈波とはかなり違ったものである。動脈圧波形を正確に描記しよ

うという試みには長い歴史があり、それは簡単なようでかなりの困難を伴う。連続血圧測定法には観血的方法と非観血的方法があり、前者では Millar のマイクロマンノメーターが、今や golden standard となった。ただし、マイクロマンノメーターは精密機器であり、高価であり、観血式だから、簡単に使用できなく、カテ先の圧力センサーは、血液中にあり安定しないことがある。一方、非観血的方法では、トノメトリー法の開発が、始めて正確な測定を可能とした。トノメトリー法は、眼圧測定の原理を動脈に適用するものである。眼圧測定では角膜上にプローブを置き、軽く圧を加えてその接触面を扁平にし、内圧と外圧を等しくして圧を測定する。Mackay らは 1960 年代にこの原理を始めて動脈に適用し、動脈内圧記録の機器を開発した。これをアプラネーション・トノメトリー (applanation tonometry) という。

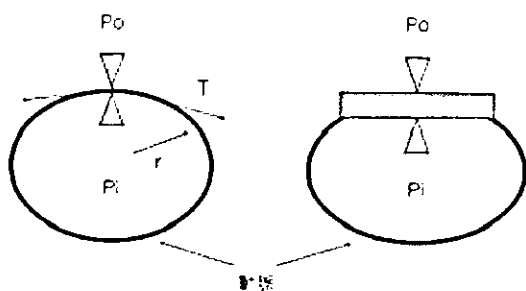


図 3. トノメトリー法の血圧測定原理

図 3 において血管壁を薄膜とすると、張力は半径と内外圧差の積であり、次式が成立する。 $P_o = P_i + T/r$  ( $P_o$ : 外圧、 $P_i$ : 内圧、 $T$ : 張力、 $r$ : 半径)。外部に薄いプレートをして圧を加え、接触面を扁平にすると、 $r$  は無限大になるから内外圧差はゼロになり、内圧 =

外圧となる。プレート内に精密なマイクロマンノメーターを組み込めば、内圧の変化を正確に外部に採取することができる。圧の校正を行うことにより圧波形から血圧値を求めることが可能である。トノメトリー法が適用できる動脈は、その底部が骨や腱などの固い組織で支持されていることが必要である。大きさもある程度以上で、皮膚表面に近いという条件がある。この点では橈骨動脈は最適であり (図 4)、圧力センサーにはワンチップの半導体でピエゾ効果を利用したストレングージが組み込まれている。

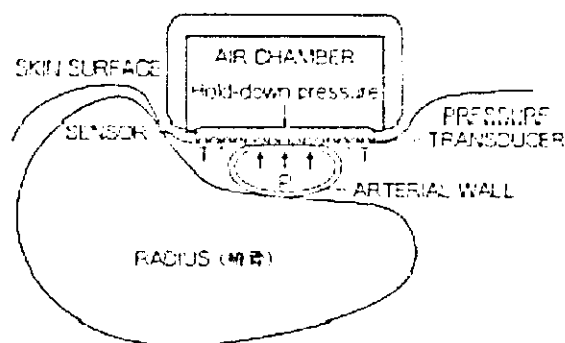


図 4. トノメトリーによる橈骨動脈圧測定

トノメトリーシステムでは、圧センサーと動脈内圧との間の均衡が維持されている必要がある。そのためにはセンサーは動脈に対して十分に小さく、扁平化された面に正しく位置していなければならない。このため微小センサーエレメントの複数配列という圧センサーが開案された。各々のエレメントによる圧波形から最適な圧波形を選択するという機械を開発した。これがマルチエレメントトノメトリー法である。(図 5)

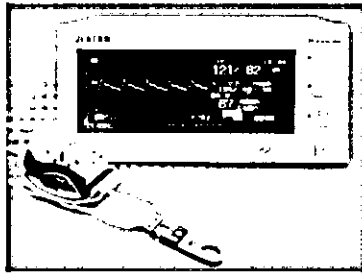


図 5. マルチエレメントトノメトリー法連続血圧測定装置 (JENTOW : CBM-7000)

### A-3-1. トノメトリー法の精度

トノメトリー法による動脈内圧波形は、観血法と比較してどの程度の精度があるのか。この点の検討を佐藤隆幸らのグループが施行し 1993 年 Hypertension 誌上に発表した。対象は正常血圧者 20 名と高血圧者 10 名の計 30 名で、機械には JENTOW を用いて、右橈骨動脈にトノメトリーセンサーを装着し、同時に同じ部位にカニューレ挿入による観血的圧記録も施行し、両者を比較した。血圧校正は左上腕でオシロメトリック測定法にて行った。

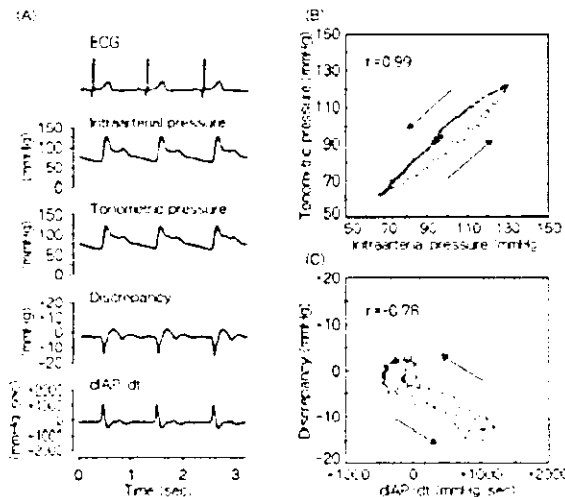


図 6. 観血的ならびにトノメトリー法による実際の記録

図 6 は、実際の記録で観血的圧波形とトノメトリー法による波形ならびに両者の差異を

示す。(A) 最下段は観血的圧波形の微分である。一見して両者の圧波形はよく一致しているように思われる。しかし圧差波形から検討すると、トノメトリー法では収縮初期に血圧が 15mmHg 低くなっていた。その違いは収縮期に血圧が急上昇するときに一致する。両者の血圧を XY 座標にプロットすると、収縮初期を除いて一致度が良好であることがわかる。

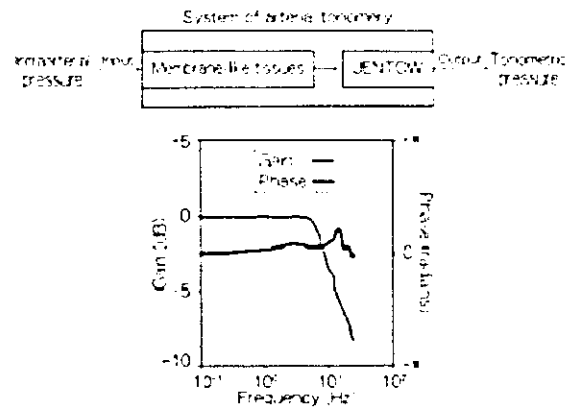


図 7. トノメトリーシステムとその周波数特性

図 7 はトノメトリーシステムの模式図である。ここでは動脈壁、皮下組織、皮膚などが機器と一体となる。入力は動脈内圧であり、出力はトノメトリーによる圧記録である。5Hz までは振幅も位相も一定であり血圧の変化を忠実に表現している。

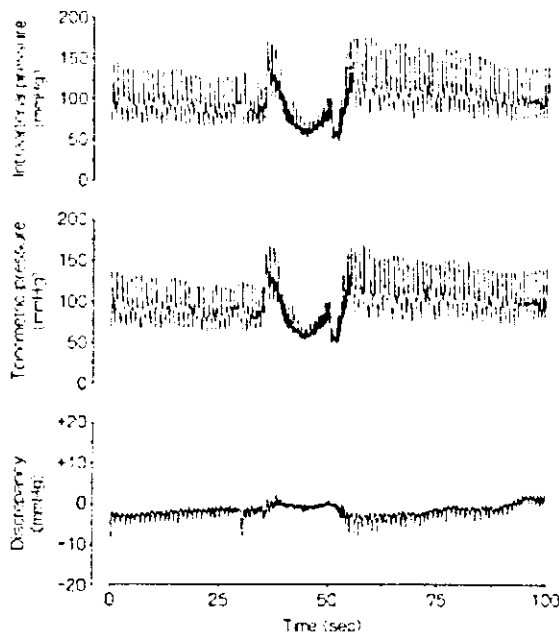


図 8. Valsalva 試験における記録

図 8 は短期心拍変動として Valsalva 試験の記録を示した。両血圧の記録はよく一致している。だが圧差波形から検討すると、5mmHg 未満の較差が試験中に起こっている。これらは実用には無視しうるものである。また起立試験では、両者間に差はなかった。

1 拍ごとの血圧値の変動を直線回帰でみると、相関係数は 0.96 から 0.99 というように、両者の一致度はきわめて良好である。図 9 は 30 例について 5 分間の平均血圧値を両者で比較したものだが、回帰係数はほとんど 1 に近い。以上のようにマルチエレメント・トノメトリー法連続血圧計 (JENTOW) で測定した圧波形と血圧値とは、観血的に測定されたそれとの一致度が優れている。このことは麻酔における血圧モニタリングに十分適用しうることを示すものである。

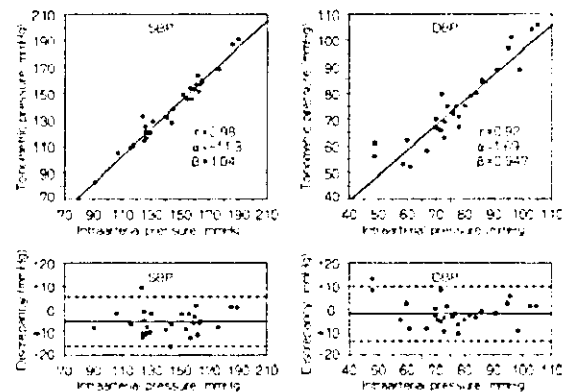


図 9. 5 分間の平均血圧値の比較

#### A-4. 非侵襲的連続血圧測定 (トノメトリー法) 装置の課題

トノメトリー法は、非観血的動脈圧測定に画期的な進歩をもたらした。それは観血的血圧にほとんど匹敵するものである。マルチエレメントセンサーを組み込んだ機器の開発で精度は向上した。今後は、自由行動下にある血圧変動記録を可能とすること、手首へのトノメトリーセンサー固定具の簡便性、上腕オシロメトリック式血圧による血圧校正法の精度向上、上腕オシロメトリック式血圧測定精度の向上、特にオシロメトリック式血圧測定に要する時間は数十秒かかるので短時間測定と血圧変動時の精度向上、血圧測定では、カフ圧を収縮期血圧以上に加圧するため、特に高血圧者において苦痛を伴うこと、などが改良すべき課題となる。

図 10 は手首へトノメトリーセンサーを取り付けている状態を示しており、トノメトリーセンサー装着には、最初に手首に固定具を付けてから行なう必要がある。この固定具は、手首を少し反らし橈骨動脈の拍動が大きくなることと、橈骨動脈が動かないようにするための目的がある。しかし、このような固

定具は麻酔下、検査などでは使用できるが、日常生活の阻害要因となる。

図 11 は、血圧測定法の精度を比較した相関図です。上腕でオシロメトリック法 (OS) と聴診法 (AU) と橈骨動脈にカニューレ挿入による観血法 (DI) を収縮期血圧、拡張期血圧の両方を各々比較した。オシロメトリック法と聴診法は良い相関を示すが、観血法は少し分散が大きくなっている。これはオシロメトリック法に限らず、聴診法でも同様である。両者の分散が大きくなっている原因は、上腕と橈骨という測定部位の違いによるものが考えられ、特に動脈硬化が進行しているような圧反射が大きい場合には差異が大きくなると考えられる。トノメトリー法は上腕血圧で血圧値を校正するので、この部分の校正法の検討とオシロメトリック法の測定精度の向上が課題となる。

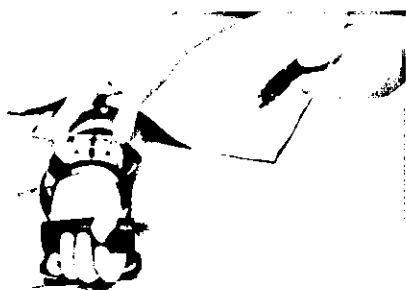


図 10. トノメトリーセンサ装着図

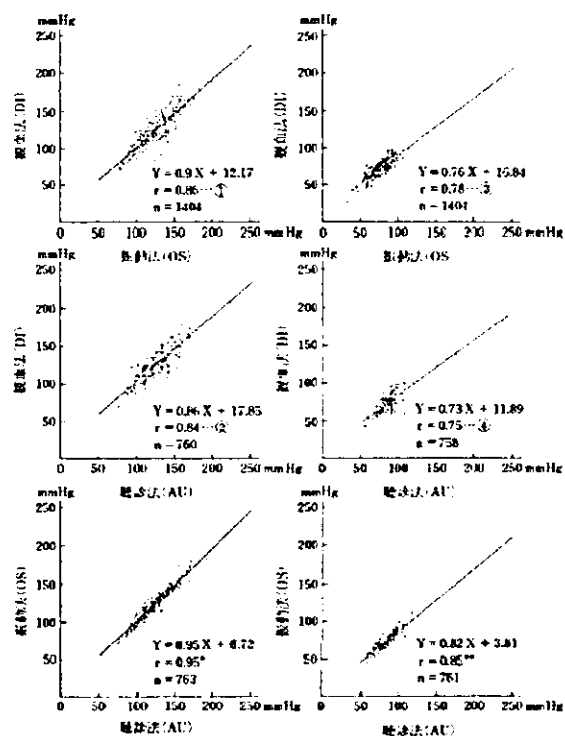


図 11. 主血圧測定法の相関  
左列：収縮期血圧、右列：拡張期血圧  
\* :  $P < 0.005$  vs ① or ②, \*\* :  $P < 0.005$  vs ③ or ④

図 11. オシロメトリック式血圧値の精度比較

## B. 研究方法

### B-1. 上腕血圧測定用カフの開発

オシロメトリック式血圧測定値の精度を向上するための上腕圧迫用カフの検討、カフ加圧時の上腕組織の圧迫具合の検討とカフを均一に圧迫する方式と素材の検討を行なう。

#### B-1-1. カフによる圧迫具合の開発

血圧を測定する場合には、上腕の周囲長によりカフの幅が規定 (図 12) されている。また、図 13 に示すようにカフ幅の適応範囲を外れた場合には測定した血圧値を補正する必要がある。カフ加圧により動脈は閉塞された後、緩やかに減圧する過程で得られる信号を元に、血圧は測定されるので、加えた圧力が動脈に適切に加わらないような場合には血圧測定の精度に影響を与える。図 14 は、カフ加圧によ



り組織の圧迫を示しているが、この理想的な圧迫が行なわれるカフを開発するために、カフによる圧迫が適切に行われているかを画像により確認する。

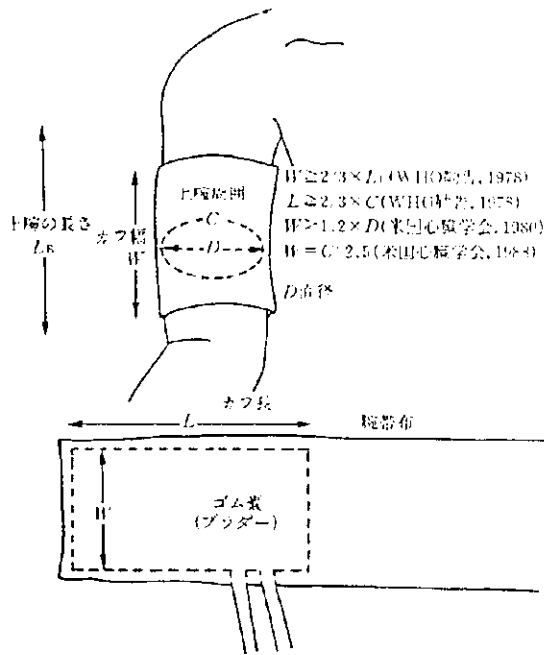


図 12. 理想的カフ幅と長さ

カフ幅(cm)	12	15	18			
平均血圧(mmHg)	93.6	97.5	101.6			
範囲(mmHg)	26-55	33-41	29-41			
mmHg	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP
26	+5	+3	-7	+5	+9	+5
28	+5	+2	-5	+4	+6	+3
30	0	0	-4	+3	+7	+4
32	-2	1	-5	+2	+6	-4
34	-4	-3	-2	+1	+5	+5
36	-5	-4	0	+1	+5	+3
38	-4	1	-1	0	+4	+2
40	-10	-7	-2	-1	+3	+1
42	-12	-9	-4	-2	+2	+1
44	-14	-10	-5	-3	+1	+0
46	-16	-11	-6	-3	0	0
48	-18	-13	-7	-4	-1	-1
50	-21	-14	-9	-5	-1	-1

SBPは26歳児に用いる補正、DBPは40歳児に用いる補正

図 13. 米国心臓学会の補正表 (Frohlich, 1988)

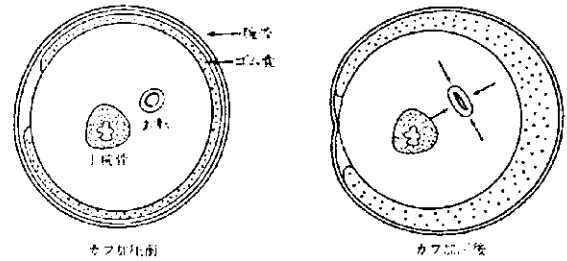


図 14. カフ加圧による組織の圧迫模写

### B-1-2. カフの圧迫素材の開発

血圧を測定する場合には、図 14 に示すように、カフ加圧により均一に組織の圧迫して、動脈を圧迫する必要がある、この理想的に動脈を圧迫することが血圧の精度を向上することになる。そのためのカフの構造、素材を検討する。

### B-1-3. 迅速応答が可能なカフの開発

ヒトの血圧制御をするための、フィードバックループには高精度の血圧測定装置と迅速応答が可能な圧迫帯が重要である。この開発のため、ヒトの圧迫に伴う血圧応答性を検討する。

### B-2. 対象

健康成人を対象とした。

### B-3. 理論的背景

対象者に適用されるすべての医療機器は薬事法上承認されているものである。

## C. 研究結果

### C-1-1. 上腕血圧測定用カフの開発

図 15、16 は、現在販売されているカフによる組織を圧迫した時の画像である。

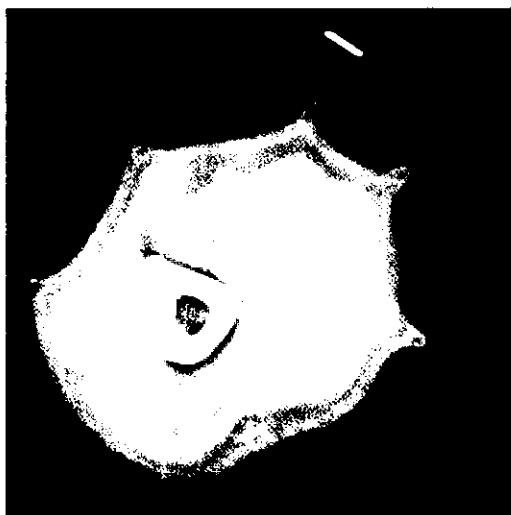


図 15. 標準カフによる組織圧迫画像

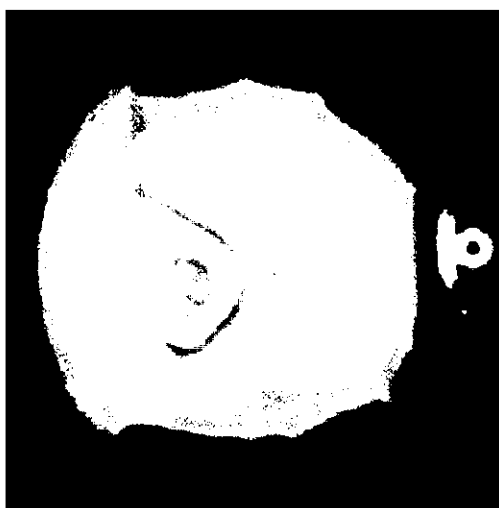


図 16. クリーンカフによる組織圧迫画像

この画像は、カフ圧を 200mmHg まで加圧して、組織を圧迫したので血管は閉塞していると思われる。図 15 に用いたカフは、ゴム嚢に天然ゴムを使用しているタイプである。図 16 に用いたカフは、ゴム嚢に塩化ビニールを使用しているタイプである。腕帯の素材には、前者は布を使用し、後者はナイロン系を使用している。カフの構造、素材により組織の圧迫は大きく異なる。

### C-1-2.カフの圧迫素材の開発

カフを均一に圧迫する素材として機能繊維を検討した。

#### BMX1501000の主な特性

項目	Max.	Typ.	Min.	備考
運動変位 (%)	-	200	100	元の長さを100%
操作力 (gf)	40	30	-	導んだ元の状態 15mm
駆動電流 (mA)	-	300	200	
電気抵抗 ( $\Omega/m$ )	-	400	-	
使用可能温度 ( $^{\circ}C$ )	60	-	-	伸ばした状態 30~45mm
動作寿命 (回)	-	100,000	-	

図 17. 機能繊維の主な特性

図 17 に示す、機能繊維とは、温度変化に伴う運動変位が起こる素材である、これを用いてカフを圧迫する実験を行なった。

駆動時(電源ON)

電圧:12V、Duty:10% 荷重:20g,30g,40g



図 18. 機能繊維の実験構成

図 18 は機能繊維を駆動するための実験装置で、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することができる。

図 19 は、荷重を 20g、30g、40g と加えた時の、セット長に対する変位を測定したグラフであり、スペック内の荷重であれば同じ変位を得ることができる。

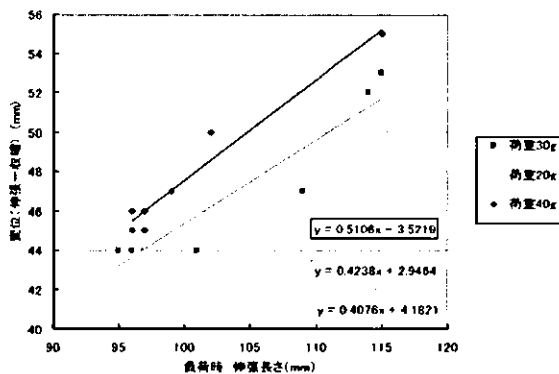


図 19. 伸張と収縮

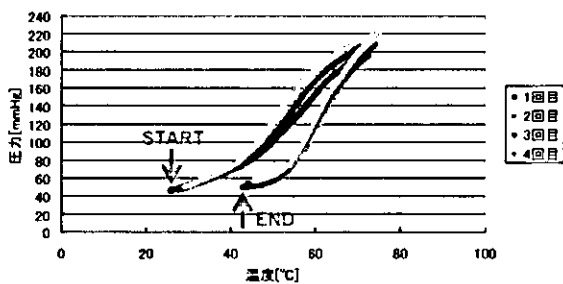


図 20. 温度と圧力の関係

図 20 は、機能繊維をカフ外周からカフを圧迫できるように配置して、駆動電圧を機能繊維の温度が70℃まで上昇するまで通電した時のカフ内圧と温度のリサージュグラフです。カフ内圧を、220mmHg まで上昇させるためには、十数アンペアもの電流を流す必要があるため、今後の検討を要す。

### C-1-3.迅速応答が可能なカフの開発

ヒトの血圧制御をするための、フィードバックループには高精度の血圧測定装置と迅速応答可能な圧迫帯が必要となる。図 21 は、橈骨動脈の血圧変動をトノメトリー法 (JENTOW) で測定し、下腹部にショックパンツを装着して、ランダムにショックパンツの内圧を変化させた時の橈骨の血圧変動を測定したグラフである。その時の応答特性を求めたのが、図 22 である。ショックパンツの内

圧を 1mmHg 変化させると、血圧は 0.5mmHg 変化し、応答速度は約 10 秒ときわめて迅速である。

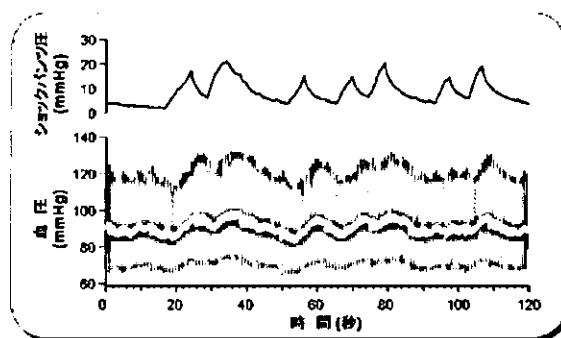


図 21. ショックパンツによる血圧の可制御性

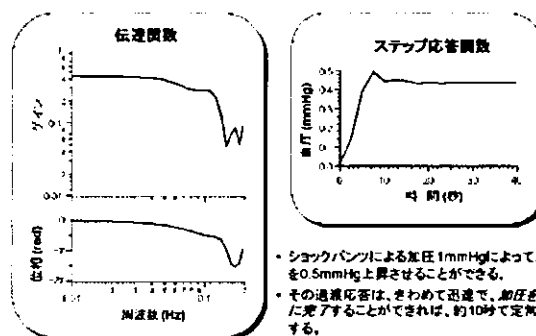


図 22. ショックパンツによる血圧の応答性

## D. 考察

### D-1-1. 上腕血圧測定用カフの開発

カフの構造、素材により組織の圧迫は大きく異なり、血圧測定の精度に関係していると思われる。

### D-1-2. カフの圧迫素材の開発

カフを均一に圧迫する素材としての機能繊維は、消費電流が大きい血圧測定に必要とされる加圧は可能であると思われる。また、構造を検討すれば、効率を改善することも可能と思われる。

### D-1-3. 迅速応答が可能なカフの開発

下腹部へのショックパンツでの圧迫は、ヒトの血圧制御のフィードバック系として迅速応答性もあり使用可能と思われる。

#### E.結論

- ①カフの構造、素材を検討し、開発することで、血圧測定精度は向上することが明らかになった。
- ②圧迫帯の素材として、機能繊維は使用可能であることが明らかになった。
- ③ヒトの血圧制御システムの開発は可能であることが明らかになった。

#### F.健康危険情報

なし。

#### G.研究発表

なし。

#### 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

バイオニック動脈圧反射装置の動作原理の開発

分担研究者 山崎 文靖（高知大学医学部附属病院 助手）

研究要旨：

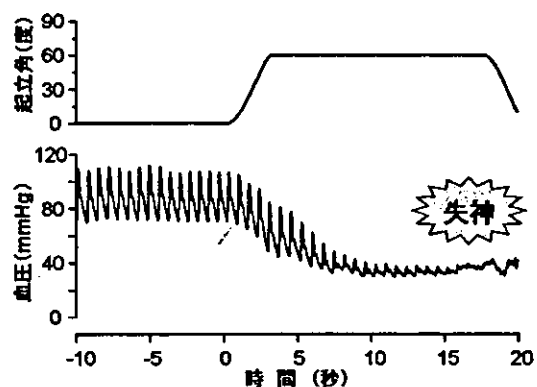
動脈圧反射の機能再建デバイスとして臨床応用可能なバイオニック装置を開発するために、ヒトの血管運動性交感神経を刺激する方法として、硬膜外カテーテル電極を用いた方法を開発した。圧反射失調の臨床的モデルとなる全身麻酔中の患者を対象に、硬膜外腔からの電気刺激に対する動脈圧応答を伝達関数として同定した。この伝達関数を利用して、ヒトの血圧を自動制御するためのシステムの設計に成功した。比例・積分補償型のネガティブフィードバック制御により十分ヒトの血圧を制御可能であることがわかった。

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（図A-1）。そして多くの場合最終的には、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、現在のところ有効な治療の手だては全くない。



図A-1.動脈圧反射失調による起立性低血圧

A-2.本研究課題を立案するに至った経緯

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。また頻拍ペーシングは、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。

そこで、分担研究者らは、制御工学、システム工学の手法を動脈圧反射機能の同定、内部構造の推定に応用し、模倣すべき生体本来の圧反射機能を再建するバイオニック動脈圧反射装置の開発を手がけ、動物実験によりその有効性を実証してきた。そこで、本研究では、これまでの実績や開発した技術を基盤として、ヒトに応用可能なバイオニック動脈圧反射装置の開発を手がけた。

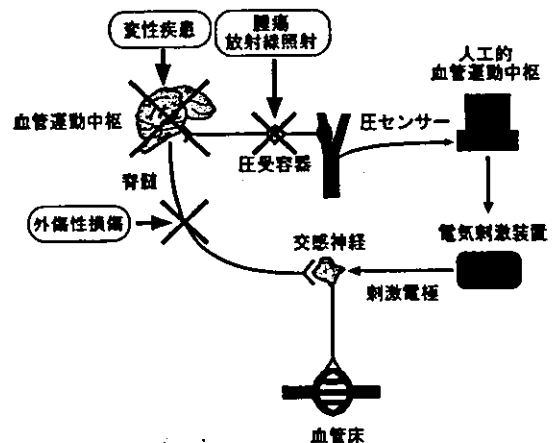
平成15年度は、バイオニック装置が模倣すべきヒトの正常な動脈圧反射の機能ダイナミクスを同定する方法と、ヒトの血管運動性交感神経を電気刺激する方法を開発した。

### A-3.開発の原理

動脈圧反射は、さまざまな外乱による脳の灌流圧変化を抑制する機構としてはたらく極めて重要なフィードバック制御システムである。時々刻々と変化する動脈圧は、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。血管運動中枢はこの圧受容器神経活動に応じて、交感神経活動を変化させる。その結果、血管の収縮・弛緩が生じ、外乱の影響が抑制されることになる。したがって、動脈圧反射は、

重力環境下での臥位から立位への体位変換時の血圧低下すなわち起立性低血圧を防止する血圧制御機構として必須である。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。したがって、このような患者を救うためには、機能廃絶した血管運動中枢の機能代行装置として人工的血管運動中枢を有した血圧制御装置が必要となる。

本研究で開発するバイオニック動脈圧反射装置の動作原理は、図A-2のように、「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する」というものである。すなわち、本装置は、圧センサー→人工的血管運動中枢→電気刺激装置→交感神経→血管床からなるフィードバック血圧制御装置である。



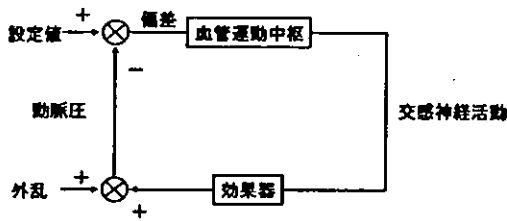
図A-2.バイオニック装置の概要

### 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）

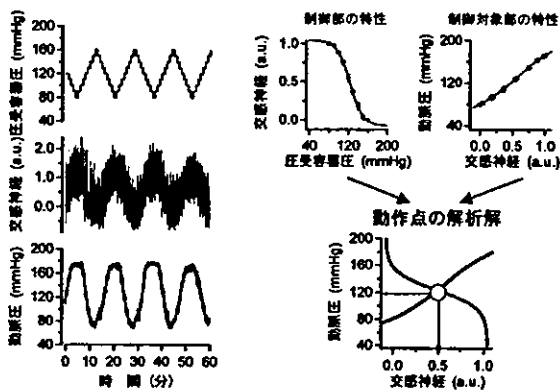
バイオニック圧反射装置で動脈圧を制御する場合に、制御の目標になる動脈圧を設定する必要がある。しかしながら、従来の圧反射の生理学には合理的に設定値および解析的に動作点を定める枠組みが無かった。そこで本研究代

表者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（図A-3）。



図A-3.動脈圧反射のブロック線図

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。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（図A-4）。



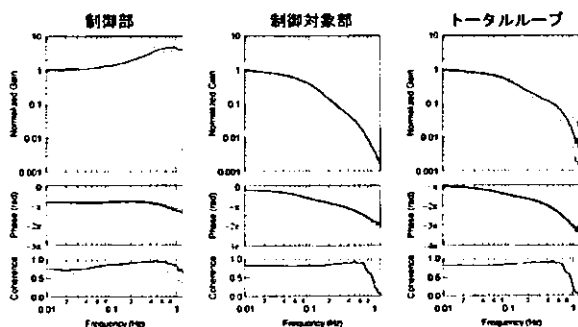
図A-4.動脈圧反射の平衡線図解析

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。これらの研究成果により、生理的な圧反射の特性からバイオニック圧反射装置の設定値を合理的に推定する枠組みが形成された。

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で再現できることを確信するに至った。

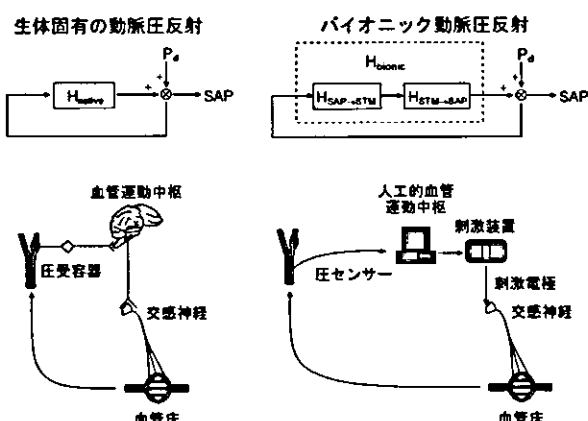
#### A-4-3. 動脈圧反射にみられる動特性の同定（ラット）

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（図A-5）。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で再現できることを確信するに至った。



図A-5.動脈圧反射のダイナミクス

#### A-4-4. 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 (ラット)



図A-6.生体固有の動脈圧反射とバイオニック動脈圧反射 (Pd、外乱)

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える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 (図A-6)。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 ( $H_{\text{native}}$ ) 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。

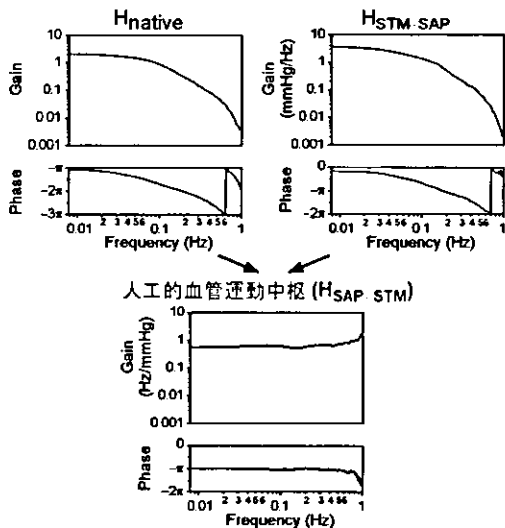
#### ② 交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数 ( $H_{\text{STM-SAP}}$ ) の推定

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 ( $H_{\text{native}}$ ) 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、図A-7) を開発した。

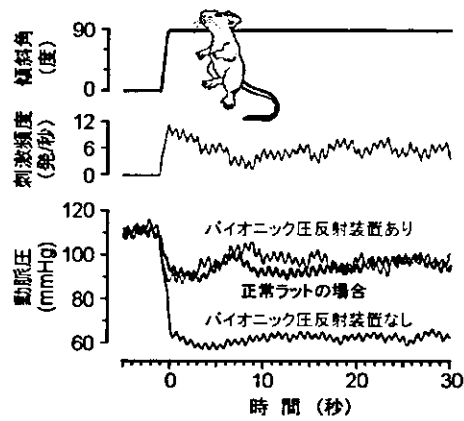




図A-7.人工的血管運動中枢

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（図A-8）。以上の結果から、研究分担者ら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）。



図A-8.動脈圧反射失調ラットを用いた有効性の検証

B.研究方法

B-1.ヒト動脈圧反射の機能ダイナミクスを同定する方法の開発

機能再建にあたっては、まず、正常機能を定量し、ついで、それを手本として機能を模倣する装置を開発しなければならない。研究対象となる動脈圧反射の機能は、起立などの外乱による動脈圧変動を速やかに抑制し、安定化させることである。それゆえ、圧反射の機能評価には動特性すなわちダイナミクスの定量的評価がきわめて重要である。

B-1-1.対象

動脈圧反射機能が廃絶した患者と健常成人を対象とした。

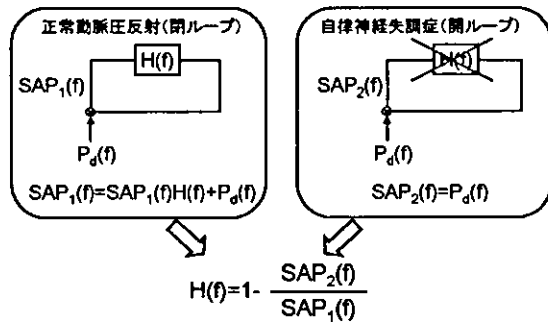
B-1-2.理論的背景

健常者の圧反射系が正常に機能している場合は、圧反射が閉ループであるため、動脈圧変動  $SAP_1(f)$  は、外乱を  $P_d(f)$  とすると（図B-1）、

$$SAP_1(f) = SAP_1(f) \cdot H_{native}(f) + P_d(f)$$

$$SAP_1(f) = P_d(f) / \{1 - H_{native}(f)\}$$

となる。



図B-1.ヒト動脈圧反射の機能ダイナミクスの同定法

ここで、 $H_{native}(f)$ は圧反射の開ループ伝達関数である。 $P_a(f)$ は直接的には観測不能であるが、自律神経失調症の場合、圧反射が実質的には開ループ状態であると考えられるので、動脈圧変動  $SAP_2(f)$ を観察すれば、外乱  $P_a(f)$ が推定可能である。

したがって、

$$H_{native}(f) = 1 - SAP_2(f) / SAP_1(f)$$

となる。

### B-1-3. プロトコール

起立角度が任意に制御できる電動傾斜ベッドに対象者を臥位で固定した。ついで、非観血的に動脈圧を測定するために、トノメータセンサーを経皮的に桡骨動脈に装着し、固定した。鎖骨レベルを動脈圧測定の基準点にした。

最大傾斜角を 30 度として、15 分間の白色雑音様の不規則な傾斜角変動負荷を加えながら、傾斜角と動脈圧をコンピュータに保存した。傾斜角変動の最短間隔は 8 秒に設定した。

### B-1-4. 解析方法

高速フーリエ変換法を用いて、角度から動脈圧変動への伝達関数を患者および健常群で算出した。ついで、両群の平均的な伝達関数を用いて動脈圧反射の開ループ伝達関数  $H_{native}(f)$ を推定した。 $H_{native}(f)$ は、動脈圧反射

の機能ダイナミクスを定量的に示すものである。

## B-2. ヒトの交感神経刺激法の開発

バイオンック装置を臨床応用して、動脈圧反射機能を再建するためには、交感神経の刺激方法を開発しなければならない。

これまでの動物実験から、胸腰髄レベルに留置した硬膜外カテーテル電極により、腹部血管床を支配する大内臓神経の刺激が効率よく動脈圧を制御できることが判明している。これらの知見を参考に、ヒト交感神経刺激法を開発した。

### B-2-1. 研究体制



高知大学医学部附属病院	教授	谷 俊一
同	助手	山崎文靖
同	助手	牛田享宏
同	助手	横山武志
高知大学医学部循環制御学	教授	佐藤隆幸
同	助手	安藤元紀

図B-2.研究体制

ヒトを対象にして、硬膜外カテーテル電極

を用いた交感神経刺激法を開発するために、硬膜外カテーテル電極による脊髄刺激を日常診療で行っている高知大学医学部附属病院との協力体制を構築した（図B-2）。

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、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-2-2.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。

#### B-2-3.対象

高知大学医学部倫理委員会に承認された手続きにしたがって、インフォームドコンセントが得られた術中脊髄誘発電位検査を行う患者を対象とした。

#### B-2-4.プロトコール

吸入ガス（セボフルレン）による全身麻酔の導入後、経皮的に硬膜外カテーテル電極（ユ

ニークメディカル製、医療用具承認番号04B0127）を挿入し、カテーテル電極のリード線を誘発電位検査装置（日本光電製、医療用具承認番号20900BZZ00595000）に接続した。

カテーテル電極部を確認するために、1Hzの微弱な電気刺激を行い、傍脊柱筋の局所的な収縮部位を観察しながらカテーテル先端を頭側にすすめ、第9ないし第12胸椎レベルに電極を留置した。電極位置をエックス線検査により確認した後にカテーテルを固定した（図B-3）。



図B-3.カテーテル先端部位を示すX線写真

ついで、誘発電位検査装置からの刺激パルスのパラメータをパルス幅0.1ミリ秒、刺激頻度20Hzに設定した。刺激強度は、この刺激パルスにより平均動脈圧がおおむね10mmHgだけ上昇する電流値に調整した。誘発電位検査装置からの刺激パルスが外部トリガー入力で駆動されるように設定した。また、観血的に動脈圧を記録するために、橈骨動脈にテフロン留置針を挿入し固定した。

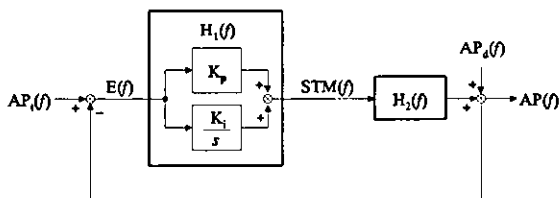
コンピュータから誘発電位検査装置に、白色雑音様の不規則なトリガー信号を入力しながら、動脈圧の変動を15分間記録した。刺激パルスの頻度は、0か20Hzかのいずれかになるように8秒間隔毎に不規則に切り替えた。

### B-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

制御工学の分野で用いられるサーボ制御の理論を応用して、制御中枢の設計を試みた。

#### B-3-1. 理論的背景

血圧制御サーボシステムのブロック線図を図B-4に示す。



B-4. 血圧サーボシステム

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を採用した。

被制御変数  $AP(f)$  の標的血压  $AP_d(f)$  からの偏差あるいは制御誤差  $E(f)$  は、

$$E(f) = AP_d(f) - AP(f)$$

とあらわされる。  $E(f)$  から脊髄交感神経刺激  $STM(f)$  までの伝達関数  $H_1(f)$  は、比例補償係数  $K_p$  と積分補償係数  $K_i$  およびラプラス演算子  $s = 2\pi f j$  を用いると次のようにあらわされる。

$$H_1(f) = K_p + \frac{K_i}{s}$$

また、脊髄交感神経刺激に対する血压の応答特性を示す伝達関数を  $H_2(f)$  とすると、被制御変数は次のようにあらわされる。

$$AP(f) = \frac{H_1(f)H_2(f)}{1+H_1(f)H_2(f)} AP_d(f) + \frac{1}{1+H_1(f)H_2(f)} AP_d(f)$$

ここで、  $AP_d(f)$  は、血圧サーボシステムに加わる外乱である。上の式からあきらかなように、外乱の影響は、  $1/(1+H_1(f)H_2(f))$  に抑制されることがわかる。

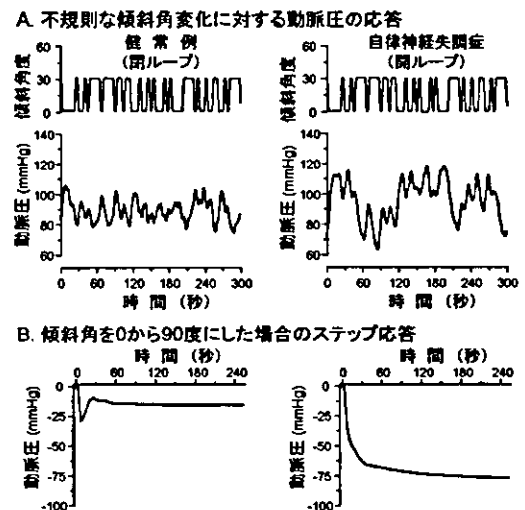
#### B-3-2. シミュレーション方法

B-2 で求められた脊髄交感神経刺激に対する血压の応答特性から  $H_2(f)$  を推定し、比例補償係数  $K_p$  と積分補償係数  $K_i$  をさまざまな値に変えながら、ステップ状の  $20 \text{ mmHg}$  の血压外乱がどのように圧縮されるかを観察し、迅速かつ安定的にサーボシステムが動作する条件を推定した。

### C. 研究結果

#### C-1. ヒト動脈圧反射の機能ダイナミクスを同定する方法の開発

図C-1-Aに示されているように、健常成人では、動脈圧の変動は小さく、一方、自律神経失調症患者では大きかった。



図C-1. 不規則な傾斜角変動負荷試験

また、自律神経失調症患者におけるステップ応答から、起立という外乱が、動脈圧をいかに速く、どれだけ大きく低下させるのかが明らかとなった(図C-1-B右)。すなわち、動脈圧反射機能が廃絶した場合、起立により、30秒以内に動脈圧が  $70 \text{ mmHg}$  も低下することになる。

一方、健常者のステップ応答から、この外乱がいかに速やかに効果的に抑制されるのか