

特集

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

佐藤 隆幸*

はじめに

循環器疾患では、心不全や圧反射失調のように制御機構の機能破綻が病態の悪化や予後を規定する因子になることが多い。そこで、積極的に循環制御機構の機能再建や最適化を図るための新しい治療戦略として、神経インターフェイス技法を用いたバイオニック療法が提唱されている¹⁾。

本研究では迷走神経の電気刺激による心不全治療²⁾および脊髄交感神経刺激による術中自動血圧制御に関する我々の研究成果について紹介する。

迷走神経刺激による慢性心不全治療

慢性心不全においては、呼吸性心拍変動の低下や心拍数増加が予後不良因子として知られている

が、これらはいずれも心臓迷走神経活動の低下を反映したものである³⁻⁷⁾。そこで、「迷走神経を電気刺激する (Vagal Nerve Electrical Stimulation, VES) 神経インターフェイス療法」が生命予後を改善するか否かを心不全モデル動物を用いて実験的に検証した。左冠状動脈起始部の結紮により、左室の40~50%が梗塞におちいった慢性心不全ラットの右迷走神経に刺激電極を固定し、植え込み型電気刺激装置と接続した。刺激強度は、心拍数が10~20%低下する程度にした。VES療法は6週間うち切り、血行動態・心臓リモデリングに与える影響と140日間の長期生存率を視察した。

A. 心機能およびリモデリングに与える影響

図1は、治療終了時の血行動態の比較を示している。平均動脈圧は、梗塞後心不全群は、健常群

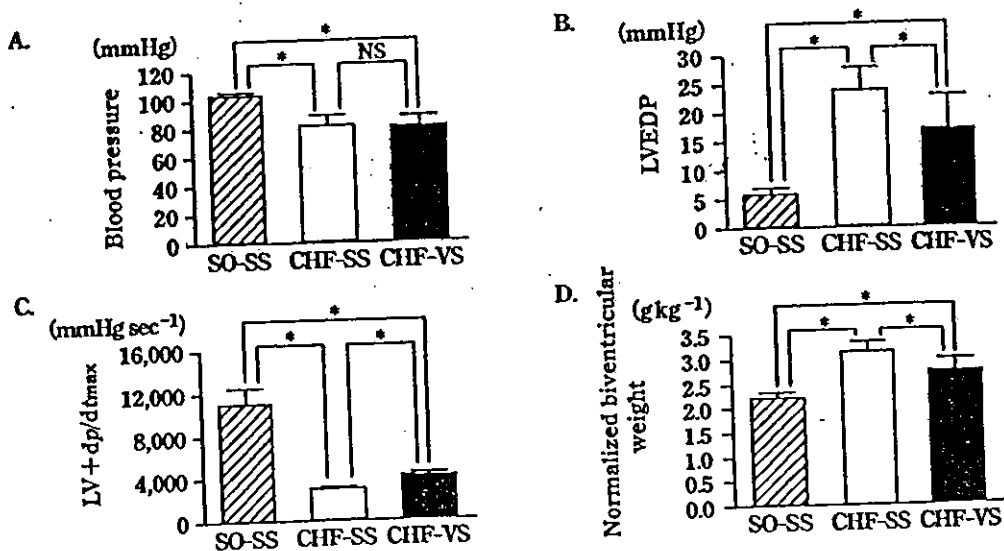


図1 迷走神経刺激の血行動態および両心室重量に与える影響

健常群 (SO-SS, n=9), 梗塞後心不全における非刺激群 (CHF-SS, n=13) および梗塞後心不全における刺激群 (CHF-VS, n=11). 値は、平均±標準偏差で示している。*, 有意差あり (p<0.05).

*高知大学医学部循環制御学教室

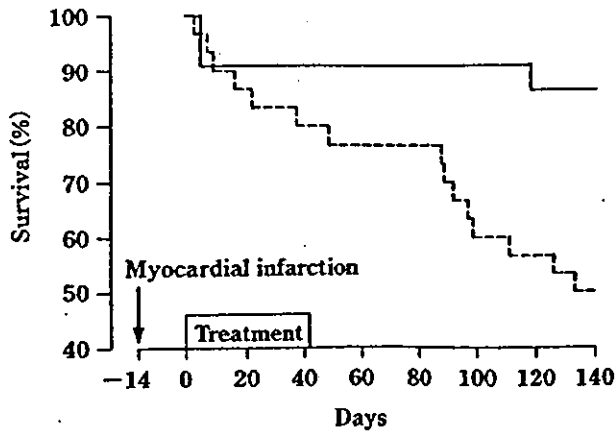


図2 迷走神経刺激の慢性心不全ラットの生存率に与える影響
 実線は刺激群 (n=22), 破線は非刺激群 (n=30) を示す。迷走神経刺激により, 生存率は有意に改善した (p=0.008)。

に比べ, 有意に低かった。梗塞後心不全群は, 健常群に比べ, 左室拡張末期圧の有意な上昇と左室圧一次微分最大値の有意な低下を示したが, 迷走神経刺激療法により, 左室拡張末期圧の有意な減少と左室圧一次微分最大値の有意な上昇が認められた。両心室重量が, 梗塞後心不全群では有意な増加を示したが, 迷走神経刺激療法により有意に減少した。以上の結果は, 6週間の迷走神経刺激療法によってポンプ機能が改善し心室リモデリングが予防されたことを示唆する。なお, 梗塞後心不全における刺激群と非刺激群とも梗塞サイズに差はなかった。

B. 長期生存率および液性因子に与える影響

迷走神経刺激療法の生存率に与える影響を Kaplan-Meier 法により解析した。140日の観察期間における生存率曲線を図2に示す。刺激群22例のうち死亡は3例, 非刺激群30例のうち死亡は15例であった (p=0.008, Fisherの直接法)。このように, 迷走神経刺激療法は相対的死亡リスクを73%も減少させた。この効果は, アンジオテンシン変換酵素阻害薬によるものよりもさらに良好な成績であった⁸⁾。

迷走神経刺激療法は, 両心室重量, 血漿ノルエピネフリンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチドを有意に減少させた。なお, これらの指標はいずれも臨床試験で明らかにされている予後規定因子で, 高値ほど予後不良とされているものである。

以上より, VES療法が心機能の改善とリモデリ

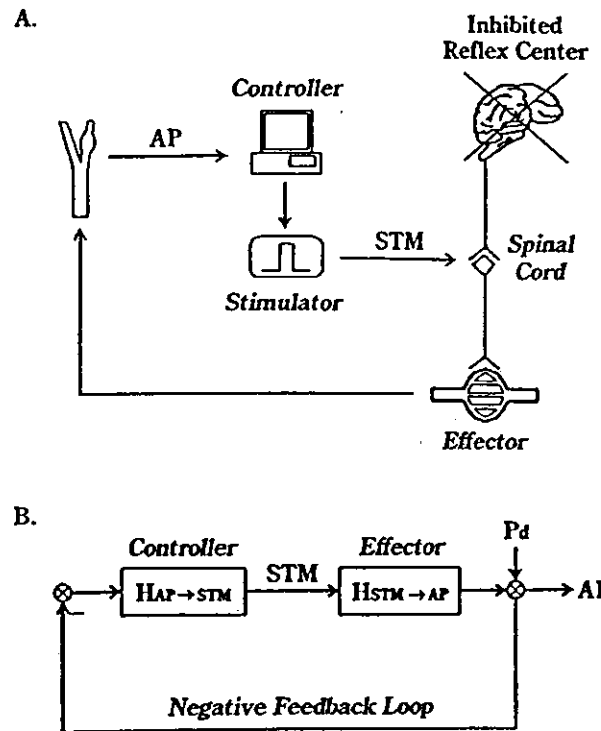


図3 バイオニック圧反射装置
 バイオニック圧反射装置の概要(A)とブロック線図(B)。

ングを予防し, さらに, 長期予後を著明に改善することが明らかになった²⁾。今後は, 迷走神経電気刺激が予後改善効果を発揮するメカニズムの解明が待たれる。

脊髄交感神経刺激による術中血圧の自動制御

動脈圧受容器反射は短期血圧調節にきわめて重要な役割を果たしているが⁹⁾, 多くの麻酔薬がこの機能を抑制するため^{10,11)}, 少量の出血などでも予期せぬ血圧低下を来すことがある^{12,13)}。そこで, 図3のように, 圧センサー→コンピュータ→電気刺激装置→硬膜外カテーテル電極を用いたバイオニック圧反射装置 (Bionic Baroreflex System, BBS) を用いて, 血圧の自動制御を試みた。

A. 動作原理の開発戦略

サーボコントロールの原理を応用して BBS を試作した。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¹⁴⁾。被制御変数である瞬時血圧 $AP(f)$ の標的 blood pressure $AP_t(f)$ からの偏差, すなわち, 制御誤差 $E(f)$ は, $E(f) = AP_t(f) - AP(f)$ 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

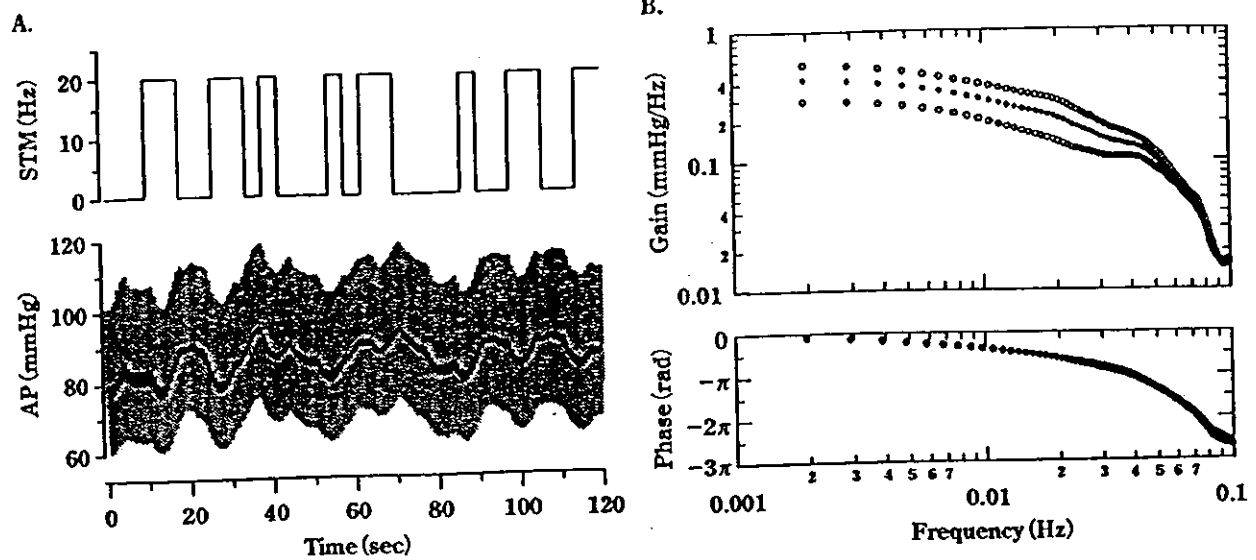


図4 脊髄交感神経の不規則刺激の例と伝達関数

不規則刺激(STM)に対する動脈圧(AP)の応答は緩徐である。伝達関数により刺激に対する動脈圧応答が定量的に推定可能になる。

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圧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、サーボコントロールシステムに加わる外乱である。上の式から明らかなように、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。

したがって、外乱に抗して血圧安定化を図るためには、 $H_1(f)$ の最適設計が必要である。そこで、まず、計測可能な $H_2(f)$ を次項のような方法で求め、次いで、数値シミュレーションにより $H_1(f)$ の係数 K_p および K_i を設計した。

B. サーボコントローラ的设计

頸椎手術症例で、術中に脊髄誘発電位検査を施行予定の患者を対象にした。吸入麻酔薬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を挿入し、第9ないし第12胸椎レベルに電極を留置した。次いで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。筋弛

緩薬投与下で、電気刺激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。不規則刺激中の血圧応答の例を図4Aに、また推定された伝達関数 $H_2(f)$ を図4Bに示す。ついで、20例で求めた平均的 $H_2(f)$ を用いて、ステップ状の血圧低下(-20mmHg)に対する血圧サーボシステムの振る舞いを比例補償係数 $K_p=0, 1, 2$ 、積分補償係数 $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$ の組み合わせでシミュレーションした。 $K_p=1, K_i=0.1$ に決定した。

C. BBSの有効性の検証

膝の人工関節置換術時の下肢止血帯解除に伴う血圧低下を外乱と見なし、BBSの有効性を検証した。その結果、図5に示すように、BBSを用いることにより、迅速で安全な自動血圧管理が可能であることが明らかになった。

まとめ

神経インターフェイス技法に基づいたバイオニック療法が、慢性心不全に対する画期的な治療戦略となりうること、および、バイオニック圧反射装置により術中血圧を自動管理しうることを示唆する臨床研究結果を得ることができた。

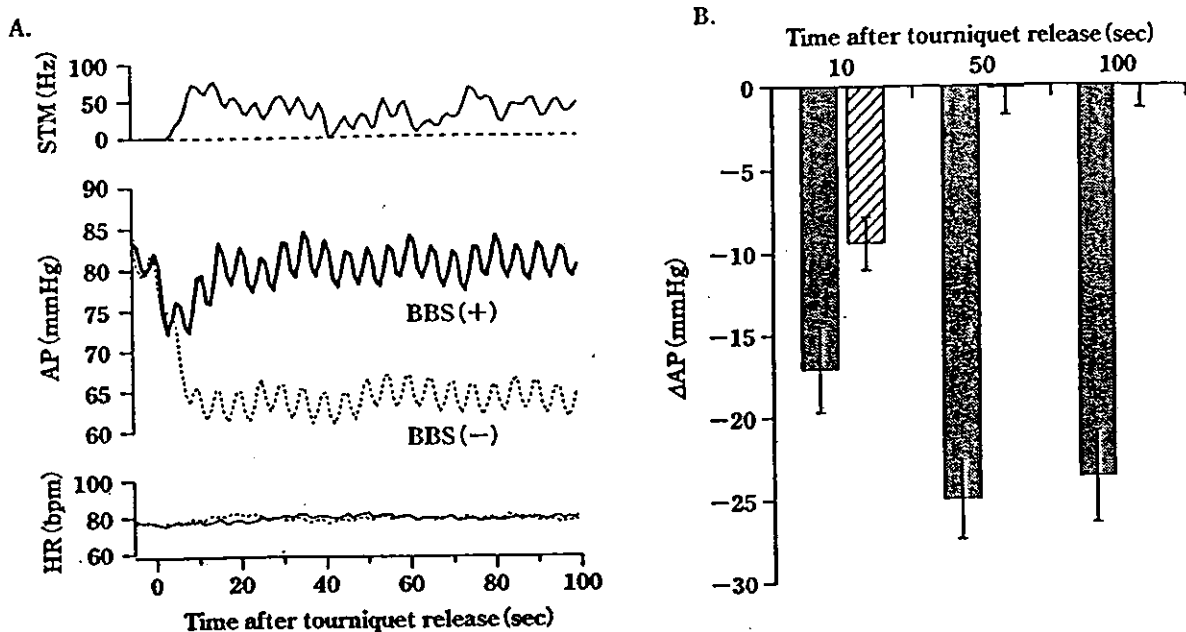


図5 バイオニック圧反射装置を用いた術中血圧制御
タニケット解除によって生ずる低血圧がバイオニック装置により防止された。

文 献

- 1) Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al: Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation* 2002; 106: 730-4.
- 2) Li M, Zheng C, Sato T, et al: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120-4.
- 3) Pfeffer MA: Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46: 455-66.
- 4) Cerati D, Schwartz PJ: Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 69: 1389-401.
- 5) Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (suppl. D): I 77-91.
- 6) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
- 7) Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al: Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
- 8) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, et al: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406-12.
- 9) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al: New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol* 1999; 276: H2251-61.
- 10) Tanaka M, Nishikawa T: Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1999; 82: 350-4.
- 11) Keyl C, Schneider A, Hobbahn J, et al: Sinusoidal neck suction for evaluation of baroreflex sensitivity during desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1629-36.
- 12) Tarkkila PJ, Kaukinen S: Complications during spinal anesthesia: a prospective study. *Reg Anesth* 1991; 16: 101-6.
- 13) Kahn RL, Marino V, Urquhart B, et al: Hemodynamic changes associated with tourniquet use under epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Reg Anesth* 1992; 17: 228-32.
- 14) Kawada T, Sunagawa K, Takaki H, et al: Development of a servo-controller of heart rate using a treadmill. *Jpn Circ J* 1999; 63: 945-50.

特集

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

佐藤 隆 幸*

はじめに

心不全の病態の解明や治療薬の開発が精力的に行われ、生命予後や生活の質の改善が図られつつある。しかしながら、重症心不全の場合には、現在でも、心移植以外には劇的な効果を期待できる治療法は存在しない。

最新の病態に関する研究により、心不全の重要な予後規定因子として、循環調節機構の破綻が上げられている。当初は、心機能低下の代償機転として適応的にはたっていた交感神経系の活性化と副交感神経系の活動低下やレニン・アンジオテンシン系の活性化がしだいに心臓リモデリングを進展・悪化させ、一種の悪循環を形成し、最終的には調節破綻に陥ると考えられるようになってきた¹⁻³⁾。さらに、ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction)⁴⁾ や CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II)⁵⁾ といった大規模臨床試験により、心臓迷走神経活動の低下や心拍数の増加が予後不良因子であることが確認されるにいたった。

以上のようないわば観察研究から得られた知見をより直接的に検証し、新しい治療法を開発する第一歩として、迷走神経の電気刺激療法が心不全の病態や予後にどのような影響を与えるかを動物実験で検討した。

遠隔操作可能な埋込型迷走神経刺激システム

上記のような研究を行うためには、自由行動ラットの迷走神経を任意の刺激パターンで電気刺激するための埋込型装置が必要である。そこで、無

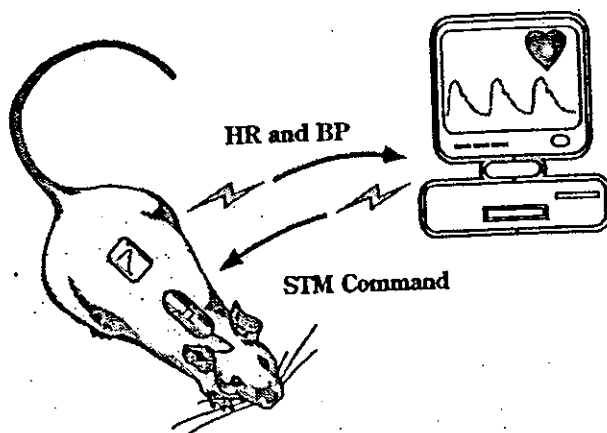


図1 遠隔操作可能な埋込型迷走神経刺激システムの概要

体内に埋め込まれた電気刺激装置は、コンピュータからの指令信号(STM Command)によって遠隔操作される。また、埋め込まれた送信器からは心拍数(HR)と血圧(BP)の情報が送られ、刺激強度の決定に用いられる。

線遠隔操作が可能な小型電気刺激装置および制御システムを構築した。図1に示すように、体内に埋め込まれた送信器から血圧信号が送られ、受信器を介してコンピュータに入力される。コンピュータは血圧信号をストレージするとともに、血圧波形から瞬時心拍を計算し、目標となる心拍数になるように刺激強度を操作する指令信号を電気刺激装置に送るようになっている。

方 法

ハロセン麻酔下でラット左冠状動脈起始部を結紮し、左室の約50%を梗塞にし、実験的心不全モデルとした。心筋梗塞導入術24時間以内の死亡率は約60%であった。

術後7日目に再度麻酔下で刺激用ワイヤ電極を右頸部迷走神経に、刺激装置と送信器を腹部に埋

*高知大学医学部循環制御学教室

め込んだ。7日間の回復期間において、下記の実験プロトコルを開始した。

プロトコル1：血行動態およびリモデリングに与える影響

梗塞後心不全ラットを無作為に刺激群と非刺激群に割り付け、刺激群では電気刺激時に心拍数が20ないし30拍/分程度減少するような刺激強度を設定し、毎分10秒間の電気刺激を繰り返し行った。なお、予備実験により、この刺激強度では、摂食・飲水行動に異常が見られないこと、痛み刺激とならないことを確認している。6週間の治療終了時に、ハロセン麻酔下で血行動態の測定および組織学的検討を行った。

プロトコル2：長期生存率および液性因子に与える影響

プロトコル1と同様の治療を行った後、刺激を停止し、治療開始から140日間の生存率曲線を観察した。観察期間終了時まで生存していた例については採血し、血漿ノルエピネフリンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチドを測定した。なお、小型電気刺激装置の駆動電源の電池寿命の限界から、その連続使用が制限されるため、治療期間を6週間に設定した。

結果

A. 心機能およびリモデリングに与える影響

図2に電気刺激の心拍数に与える影響を示している。データは非刺激時の心拍数の24時間平均を一週毎に平均した値である。治療開始時には、梗塞後心不全群では、健常群に比べ心拍数の有意な増加がみられた。しかし、迷走神経刺激療法により、一週後から有意な心拍数の低下がみられ、6週後には、刺激群の心拍数は健常群のものと有意な差がみられなくなった。治療終了時の血行動態の測定結果は、図3に示されている。平均動脈圧は、梗塞後心不全群は、健常群に比べ、有意に低かった。梗塞後心不全群は、健常群に比べ、左室拡張末期圧の有意な上昇と左室圧一次微分最大値の有意な低下を示したが、迷走神経刺激療法により、左室拡張末期圧の有意な減少と左室圧一次微分最大値の有意な上昇が認められた。両心室重量が、梗塞後心不全群では有意な増加を示したが、迷走神経刺激療法により有意に減少した。以上の結果は、6週間の迷走神経刺激療法によってポンプ機能が改善し心室リモデリングが予防されたことを示唆する。なお、梗塞後心不全における刺激群と非刺激群とも梗塞サイズに差はなかった。

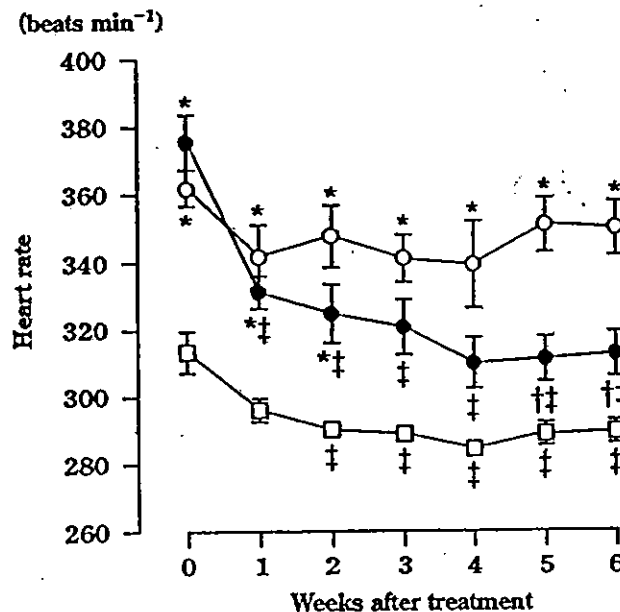


図2 迷走神経刺激の心拍数に与える影響

迷走神経刺激開始に伴う心拍数の変化を示している。健常群(□, n=9), 梗塞後心不全における非刺激群(○, n=13), 梗塞後心不全における刺激群(●, n=11)。値は、平均±標準誤差で示している。*, 健常群との有意差あり (P<0.05); †, 非刺激群との有意差あり (P<0.05); ‡, 各群における刺激前の値からの有意差あり (P<0.05)。

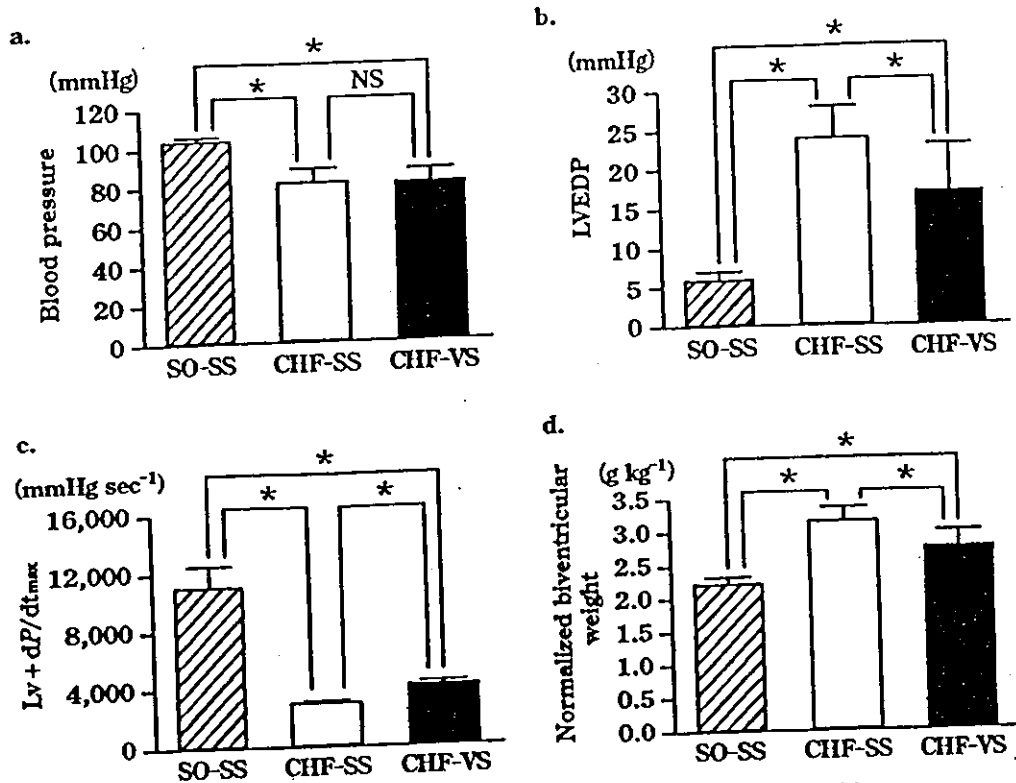


図3 迷走神経刺激の血行動態および両心室重量に与える影響
 健常群(SO-SS, n=9), 梗塞後心不全における非刺激群(CHF-SS, n=13)および梗塞後心不全における刺激群(CHF-VS, n=11). 値は, 平均±標準偏差で示している. *, 有意差あり(P<0.05).

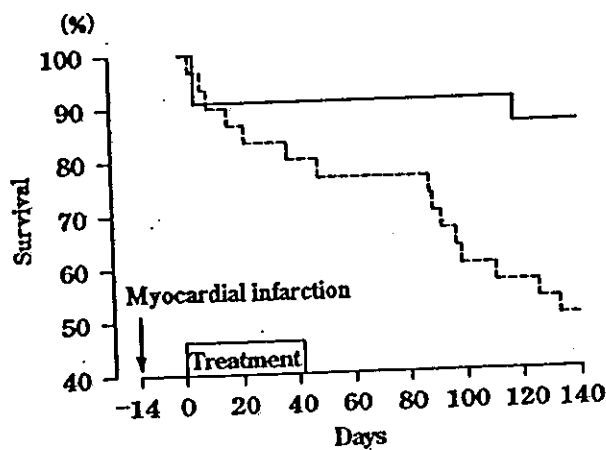


図4 迷走神経刺激の慢性心不全ラットの生存率に与える影響
 実線は刺激群(n=22), 破線は非刺激群(n=30)を示す.

B. 長期生存率および液性因子に与える影響

迷走神経刺激療法の生存率に与える影響を Kaplan-Meier 法により解析した. 140 日の観察期間における生存率曲線を 図4 に示す. 刺激群 22 例のうち死亡は 3 例, 非刺激群 30 例のうち死亡は 15 例であった (P=0.008, Fisher の直接法). このように, 迷走神経刺激療法は相対的死亡リスクを 73% も減少させた.

迷走神経刺激療法は, 両心室重量, 血漿ノルエピネフリンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチドを有意に減少させた. なお, これらの指標はいずれも臨床試験で明らかにされている予後規定因子で, 高値ほど予後不良とされているものである.

考 察

心筋梗塞後の重症慢性心不全の生命予後は極めて不良で, 2 年生存率は約 50% である. 心臓移植以外には有効な治療法がなく, 新しい治療戦略の開発が待たれている. そこで, 本研究では, 近年の大規模臨床試験により示されている「循環調節系の悪循環に起因する心臓迷走神経活動の低下や心拍数の上昇が重要な予後不良因子である」という点に着目し³⁻⁵⁾, 迷走神経の電気刺激を用いて, 心拍数を減少させた場合にその長期予後が改善するかどうかを梗塞後心不全モデルを用いた動物実験により検証した.

今回得られた結果は, 迷走神経の電気刺激療法が, 梗塞後心臓リモデリングを予防し心機能の改善をもたらすこと, さらに, 長期生存率を劇的に改善させることを示唆している. 迷走神経の電気

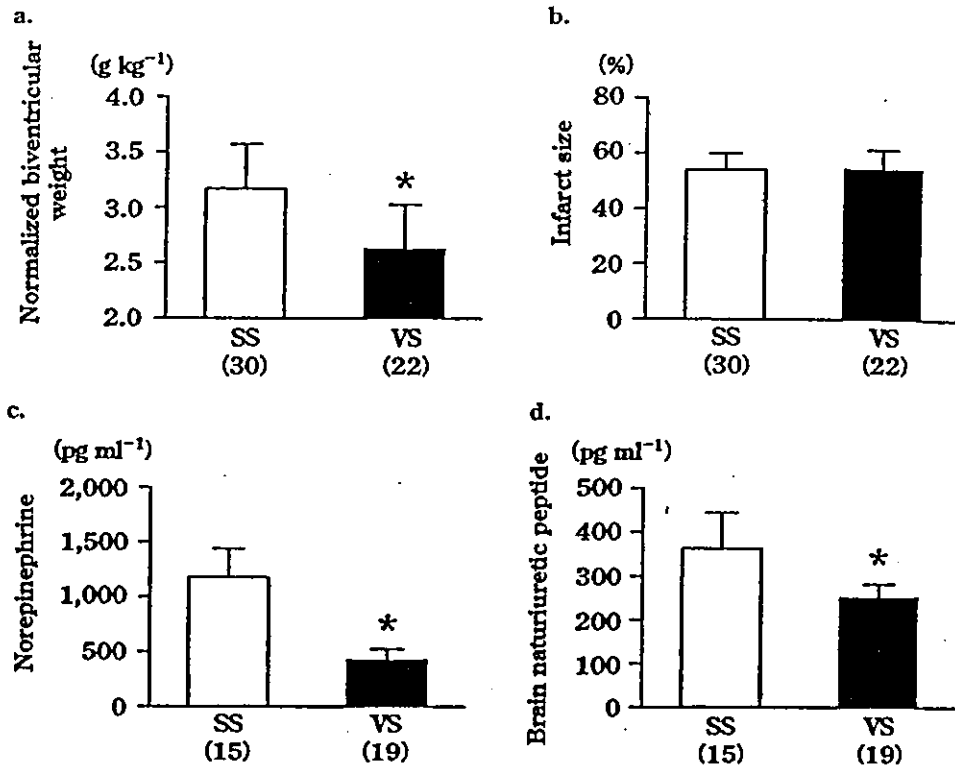


図5 迷走神経刺激の長期効果：両心室重量および液性因子に与える影響
非刺激群(SS)と刺激群(VS)の比較。かっこ内は例数を示す。値は、平均±標準偏差で示している。
*, 有意差あり(P<0.05)。

刺激がこのような治療効果を発揮する機序として、迷走神経電気刺激の遠心性効果と求心性効果が想定される。

遠心性効果としては、心臓に対する交感神経の作用を減弱させる accentuated antagonism⁶⁾、心拍数低下による心臓のエネルギー効率の改善⁷⁾、血管内皮からの一酸化窒素遊離を介する冠循環の改善などが考えられる⁸⁾。その他にも最近、迷走神経刺激により肝網内系における腫瘍壊死因子の産生が抑制されることが報告されているが⁹⁾、心不全におけるいわゆる悪液質(cardiac cachexia)がこのような作用によって予防された可能性もある¹⁰⁾。一方、求心性効果としては、心肺受容器反射のように中枢を介した交感神経の抑制によって減負荷がもたらされる可能性がある¹¹⁾。

今回の研究成果で最も重要なのは、迷走神経刺激による予後改善効果が顕著である点である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリルが梗塞後心不全の生命予後を改善することを示した Pfeffer ら¹²⁾の成績は、用いられたモデルや治療開始時期が全く同じであることから、良い比較となる。彼らの成績でも、非治療群の平均的生存期間

はほぼ140日で我々の結果と同じであった。カプトプリル投与群では、140日間の生存率が60%で非治療群に比べわずかの改善にとどまっているのに対し、今回の成績では治療群における生存率が86%であり、その効果はカプトプリルに比べ大きなものになっている。

これまでに我々は、生体制御系とインターフェイスしたり、生体制御系を機能的に置換して機能再建したり、あるいは治療する戦略をバイオニック医療と名付け、さまざまな具体的手法を示してきた^{13,14)}。例えば、心不全における循環調節破綻を中枢神経系に介入して是正し、その結果、心臓リモデリングを予防し心機能を温存できる可能性を報告している¹⁵⁾。今回用いた手法も同じような治療戦略に則ったものであるが、治療に用いた個々の要素的技術や装置はすでに臨床的に用いられているものである。例えば、埋込型の迷走神経刺激電極は難治性癲癇の治療に用いられている¹⁶⁾。また埋込型電気刺激装置は、心臓ペースメーカをはじめ数多くの治療機器として使用されている。今後は、より大規模で長期の試験を動物実験で繰り返し、安全性および有効性を検証し、有用性が

確認された場合には、万全の体制を組み、臨床試験へと展開したいと考えている。

ま と め

迷走神経の電気刺激は、梗塞後心臓リモデリングの予防と心機能の改善効果を有し、さらに、長期生存率を劇的に改善した。この新しい治療戦略「バイオンニック医療」の今後の展開が期待される。

文 献

- 1) Pfeffer MA: Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46: 455-66.
- 2) Cerati D, Schwartz PJ: Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 69: 1389-401.
- 3) Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85(suppl I): I 77-91.
- 4) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
- 5) Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al: Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
- 6) Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al: Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68: 1471-81.
- 7) Burkhoff D, Sagawa K: Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol* 1986; 250: R1021-7.
- 8) Zhao G, Shen W, Xu X, et al: Selective impairment of vagally mediated, nitric oxide-dependent coronary vasodilation in conscious dogs after pacing-induced heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2655-63.
- 9) Guarini S, Altavilla D, Cainazzo MM, et al: Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor- κ B activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation* 2003; 107: 1189-94.
- 10) Mann DL: Tumor necrosis factor-induced signal transduction and left ventricular remodeling. *J Card Fail* 2002; 8(suppl): S379-86.
- 11) Mark AL: Sensitization of cardiac vagal afferent reflexes at the sensory receptor level: an overview. *Fed Proc* 1987; 46: 36-40.
- 12) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, et al: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406-12.
- 13) Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al: Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation* 2002; 106: 730-4.
- 14) Li M, Zheng C, Sato T, et al: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120-4.
- 15) Sato T, Yoshimura R, Kawada T, et al: The brain is a possible target for an angiotensin-converting enzyme inhibitor in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 1998; 4: 139-44.
- 16) Reid SA: Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. *Epilepsia* 1990; 31(suppl 2): S38-9.