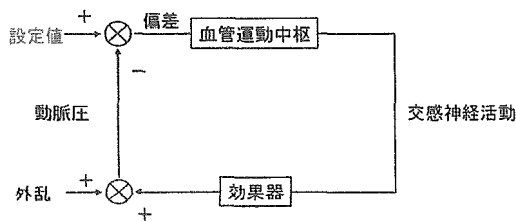


解明（ラット）

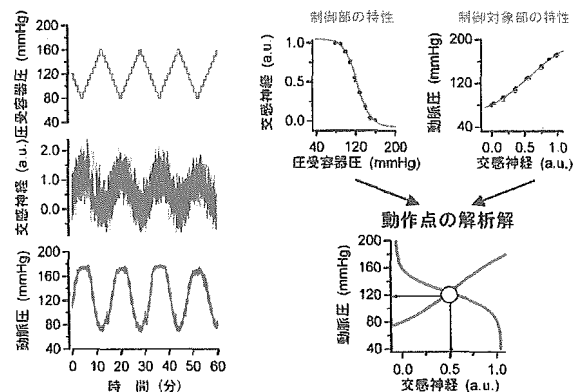
バイオニック圧反射装置で動脈圧を制御する場合に、制御の目標になる動脈圧を設定する必要がある。しかしながら、従来の圧反射の生理学には合理的に設定値および解析的に動作点を定める枠組みが無かった。そこで本研究代表者は圧受容器反射を介した交感神経による動脈圧調節をシステム工学的に解析する枠組みを提案しその有用性を実験的に確認した。圧反射は受容器圧を神経活動に変換する動脈圧→交感神経関係からなるフィードバック制御部（血管運動中枢）と交感神経→動脈圧関係からなる制御対象部（効果器）に分けられる（図A-3）。



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）。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

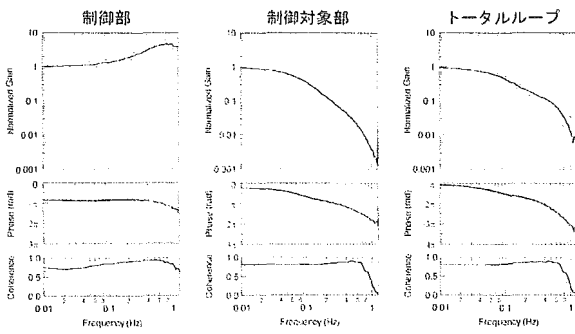
的な圧反射の特性からバイオニック圧反射装置の設定値を合理的に推定する枠組みが形成された。



図A-4.動脈圧反射の平衡線図解析

A-3-2.動脈圧反射にみられる動特性の同定（ラット）

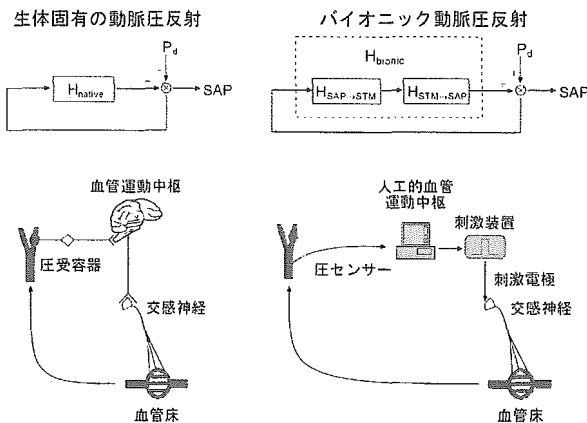
動脈圧反射が動的システムであることは、古くから認識はされていたが、そのダイナミクスの定量的な解析は殆どなされていなかった。本研究代表者は、ラットの圧受容器領域にホワイトノイズ様の圧変化入力を加え、圧受容器圧から交感神経（制御部）、交感神経から体循環動脈圧（制御対象部）、圧受容器圧から体循環動脈圧（圧反射ループ）までの動特性を伝達関数で記述する方法を開発した。これにより、動脈圧反射の動特性を定量的に記述することに成功した（図A-5）。その結果、圧反射の制御部には制御対象部の効果器での応答の遅れを至適に代償する加速機構が組み込まれていることが明らかになった。制御部のダイナミクスは血管運動中枢の圧情報の処理理論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-3-3. 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（ラット）

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（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。



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）

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、

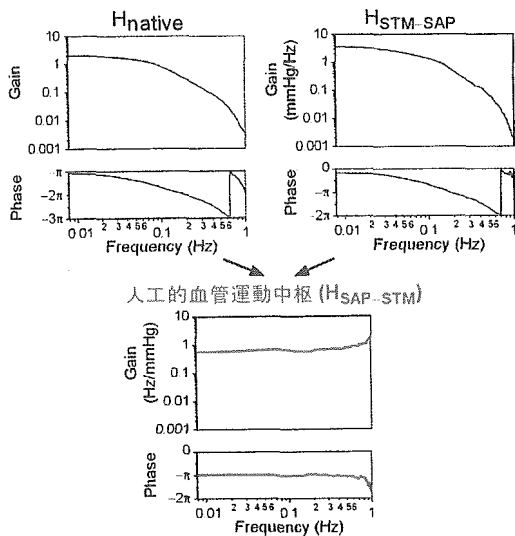
ラット頸動脈洞を体循環から isolation した。また体循環動脈圧測定用の圧センサーを大動脈弓に留置した。頸動脈洞は圧制御のためのサーボポンプシステムに接続した。サーボポンプシステムにホワイトノイズ様のコマンドを入力し、頸動脈洞圧を入力、体循環動脈圧を出力とした伝達関数を求めた。

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

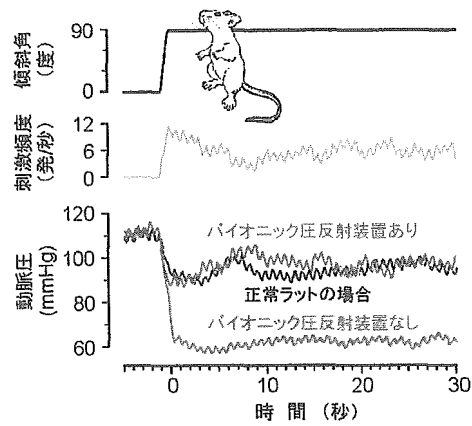
native な動脈圧反射の開ループ伝達関数 (H_{native}) と交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数 ($H_{\text{STM-SAP}}$) の比、 $H_{\text{native}}/H_{\text{STM-SAP}}$ から人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数 ($H_{\text{SAP-STM}}$) を決定し、その逆フーリエ変換によりインパルス応答関数を求めた。このインパルス応答関数を用いて、動脈圧変化に対して血圧を安定化させるための交感神経の刺激頻度を実時間で計算するプログラム（人工的血管運動中枢、図A-7）を開発した。



図A-7.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)

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。

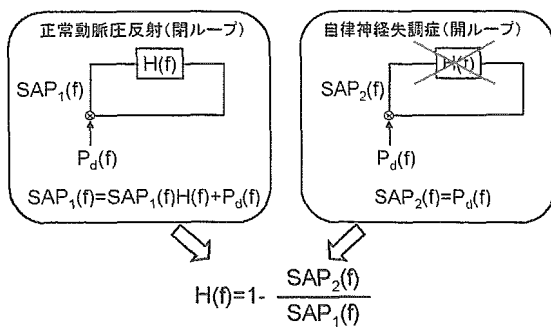
B-1-2.理論的背景

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、 $H_{\text{native}}(f)$ は圧反射の開ループ伝達関数である。 $P_d(f)$ 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 $P_d(f)$ が推定可能である。

したがって、

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

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橈骨動脈に装着し、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 $H_{\text{native}}(f)$ を推定した。 $H_{\text{native}}(f)$ 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

バイオニ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

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。



図B-2.研究体制

研究協力者

高知大学医学部附属病院	教授	谷 俊一
同	助手	山崎文靖
同	講師	牛田享宏
同	講師	横山武志
高知大学医学部循環制御学	助教授	柿沼由彦
同 (~H17.9.30 まで)	助手	安藤元紀
(H17.10.1~ 岡山大学教育学部	助教授)	

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

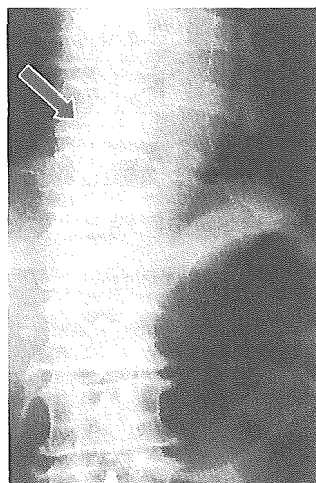
学部倫理委員会に承認されている。

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，1 Hz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 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約 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。

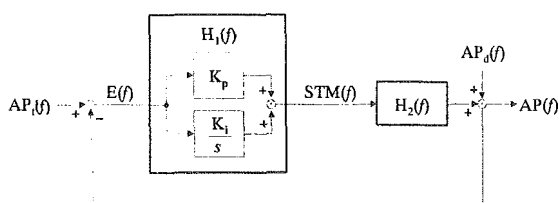
コンピュータから誘発電位検査装置に, 白色雑音様の不規則なトリガー信号を入力しながら, 動脈圧の変動を 15 分間記録した。刺激パルスの頻度は, 0 か 20Hz かのいずれかになるように 8 秒間隔毎に不規則に切り替えた。

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 $AP_t(f)$ からの偏差あるいは制御誤差 $E(f)$ 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 $s = 2\pi jf$ を用いる二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。

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

ここで, $AP_d(f)$ は, 血压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 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。

B-4. 血圧制御サーボコントローラの有効性の検証

血圧制御サーボコントローラの有効性を検証するためには, 起立性低血压と同様あるいは, 類似の血行動態変化による急激で且つ再現性のある低血压モデルが理想的である。

そこで, 下肢人工関節置換術の際に止血目的で大腿部に圧迫帯を用いる症例に着目した。このような症例では, 圧迫帯の解除時に急激な低血压を生ずることが知られている。

B-4-1. 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人工膝関節置換術を行う患者31例を対象とした。

B-4-2. プロトコール

B-2-4と同様に吸入ガス（セボフルレン）による全身麻酔の導入後、硬膜外カテーテル電極を下部胸髄に留置した。電気刺激の強度は、パルス幅0.1ミリ秒、頻度20Hzの時に昇圧10mmHgが得られるように個々の症例で調整後固定した。

観血的に動脈圧を測定するために橈骨動脈にテフロン留置針を挿入固定した。中心静脈圧を測定するために頸静脈から上大静脈右房接合部付近にカテーテルを挿入固定した。

止血用の圧迫帯を大腿部に巻き、圧迫帯の空気袋を300mmHgまで加圧し、通常の手順で膝の人工関節置換術を行った。60分の圧迫止血の後に10分間の解除を行った。手術時間は平均約3時間であったため、圧迫解除のエピソードは、各症例で2回であった。

2回の圧迫解除のエピソードのうち、無作為に選んだどちらか1回の圧迫帯の解除時にサーボコントロールシステムを閉ループにした。標的血压のレベルは、圧迫帯解除前10分間の平均血压とした。

B-5. 血压制御サーボコントローラの臨床的有用性の検証

設計した血压制御サーボコントローラの臨床的有用性を検証するために、術中の急激な降下を抑制することが困難でしばしば麻酔医

が血压制御に難渋することが知られている腹部大動脈瘤の手術症例を対象として、血压制御サーボコントローラの臨床的有用性を検証した。

B-5-1. 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腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術を受ける患者5例を対象とした。

B-5-2. プロトコール

B-4-2と同様に吸入ガス（セボフルレン）による全身麻酔の導入後、脊髄交感神経刺激用の硬膜外カテーテル電極および観血的動脈圧測定用テフロン留置針を固定した。

通常の手術手技にしたがって、腹部大動脈瘤の近位部ついで遠位部を鉗子ではさみ血流を遮断し、瘤部を切開し、血管内壁の処置を行った後に人工血管を埋め込んだ。

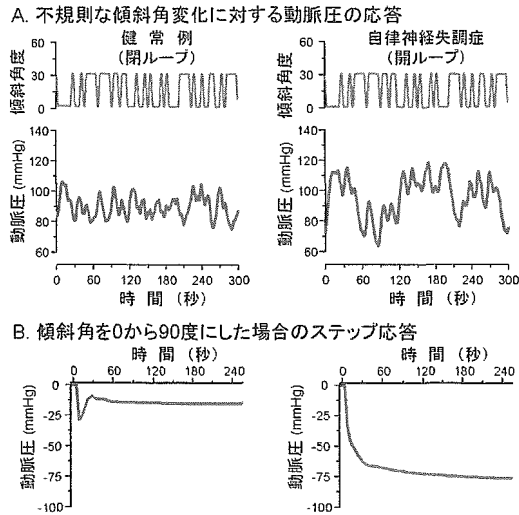
人工血管の埋め込み手術が完了した後に鉗子による血流遮断の解除と遮断を2回繰り返した。繰り返しの間隔は10分とし、これら2回のエピソードのうち、無作為に選んだどちらか1回の遮断解除時にサーボコントロールシステムを閉ループにした。標的血压のレベルは、遮断解除前10分間の平均血压とした。

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。

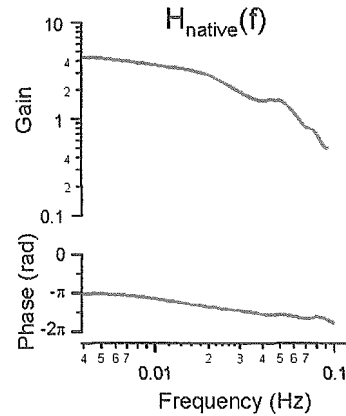
また、自律神経失調症患者におけるステップ応答から、起立という外乱が、動脈圧をいかに速く、どれだけ大きく低下させるのかが明らかとなった(図C-1-B右)。すなわち、動脈圧反射機能が廃絶した場合、起立により、30秒以内に動脈圧が70mmHgも低下することになる。



図C-1.不規則な傾斜角変動負荷試験

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を定量的に表している(図C-1-B左)。すなわち、動脈圧低下の最大値は、約30mmHgで、その後速やかに動脈圧は回復し、定常状態での動脈圧の低下は約20mmHgに抑制されている。

健常者7名と動脈圧反射失調患者5名(シャイ・ドレーガー症候群3名、純粋型自律神経失調症2名)から得られた動脈圧変動のデータから、図B-1の枠組みにしたがって、ヒト動脈圧反射の開ループ伝達関数 $H_{\text{native}}(f)$ が図C-2のごとく推定された。

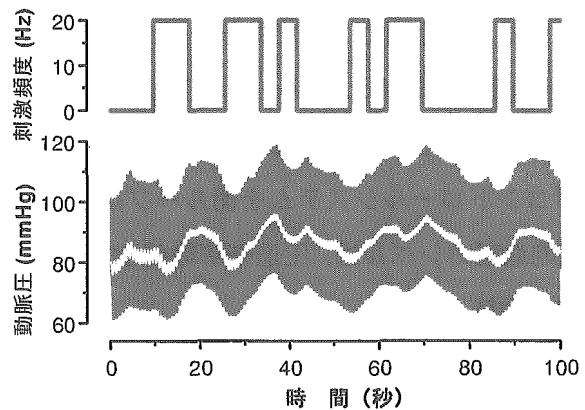


図C-2.ヒト動脈圧反射の開ループ伝達関数

開ループ伝達関数の定常ゲインは約4であった。入力周波数の増大とともにゲインが減少し、位相が徐々に遅れることが判明した。遮断周波数は0.02Hz付近であった。

C-2.ヒトの交感神経刺激法の開発

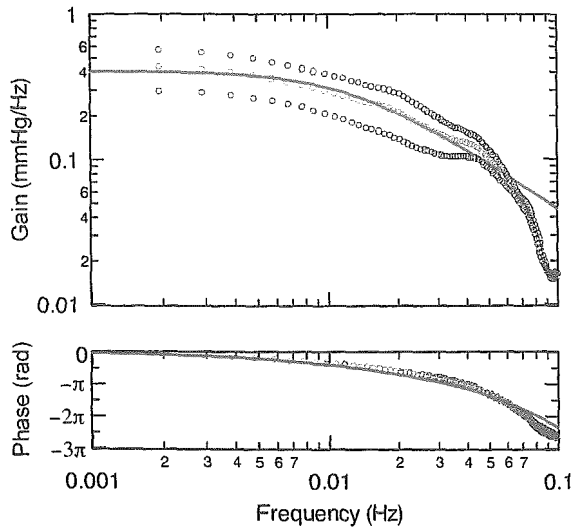
下部胸髄の不規則刺激に対する動脈圧応答の記録を20例の患者から得ることができた。図C-3に示すように、刺激に反応して、動脈圧は上昇した。



図C-3.脊髄交感神経の不規則な刺激に対する動脈圧応答

上記のようなデータから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

を求めたところ、図C-4のような結果が得られた。



図C-4.ランダムな脊髄交感神経刺激に対する動脈圧の応答特性 (○印でプロットしたデータは平均±標準偏差である。赤実線は曲線近似の結果を示している。)

平均的な伝達関数 $H_2(f)$ を下記の二次の低域通過フィルタへの曲線近似法を用いて解析した。

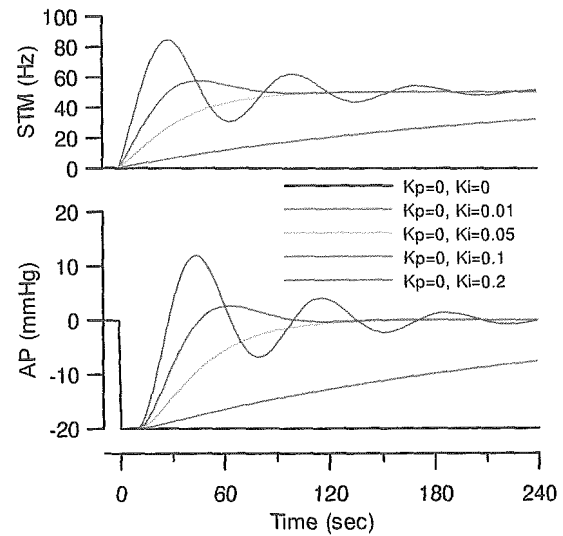
$$H_2(f) = \frac{a}{1 + 2\zeta \left(\frac{f}{f_N} j \right) + \left(\frac{f}{f_N} j \right)^2} \exp(-2\pi f j L)$$

なお、 a は定常ゲイン、 ζ は減衰係数、 f_N は固有周波数、 L はラグ時間である。その結果、それぞれ、0.4、0.06 Hz、2.6、9秒という結果が得られた。

C-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

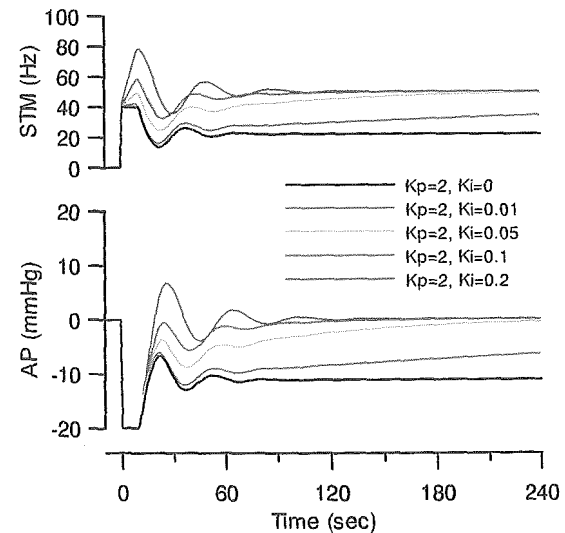
C-2で得られた近似 $H_2(f)$ を用いて、ステップ状の血圧低下 (-20 mmHg) に対する血圧サーボシステムの振る舞いを比例補償係数 $K_p=0, 1, 2$ 、積分補償係数 $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$ の組み合わせでシミュレーションした。 K_p と K_i の両者が0の場合には、外乱の

影響は全く圧縮されない(図C-5-1,2,3の黒色実線)。



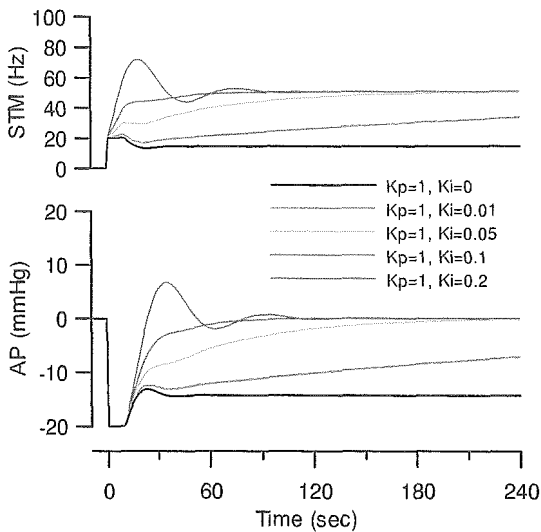
図C-5-1. $K_p=0$ の場合

$K_p=0$ の場合、全体的に、システムの応答が緩徐である。 K_i の増加にしたがい、立ち上がり時間 (rise time, T_r) および整定時間 (settling time, T_s) の短縮がみられるが、 K_i が 0.05 を越えると不足減衰応答 (underdamped response) がみられるようになり、システムが不安定になってくる。



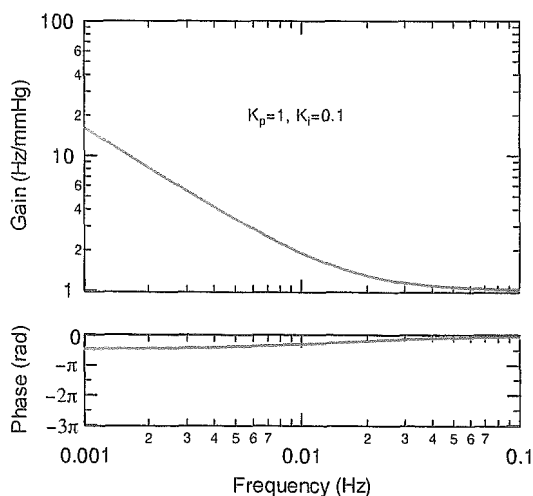
図C-5-2. $K_p=2$ の場合

$K_p=2$ の場合、 T_r は短く応答は迅速であるが、 K_i の値に関わらず、システムは不安定である。



図C-5-3. $K_p=1$ の場合

$K_p=1$ の場合、システムの応答は、 $K_p=0$ に比べ迅速で、 K_i が 0.1 になるまでほとんど振動はみられない。 $K_i=0.1$ の時、 T_r は約 50 秒で、 T_s は 60 秒以内であった。システムの迅速な応答と安定性の両者を満たすものとして、この付近の条件が適していると考えられる。この場合の $H_1(f)$ をボード線図で示すと、図C-6 のようになる。

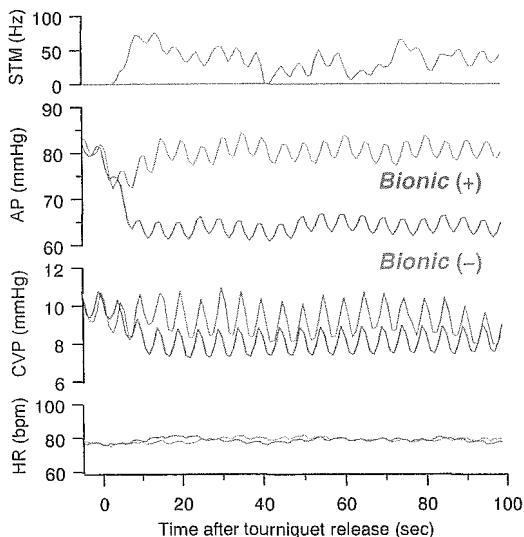


図C-6.比例・積分補償型のサーボコントローラの応答特性

C-4. 血圧制御サーボコントローラの有効性の検証

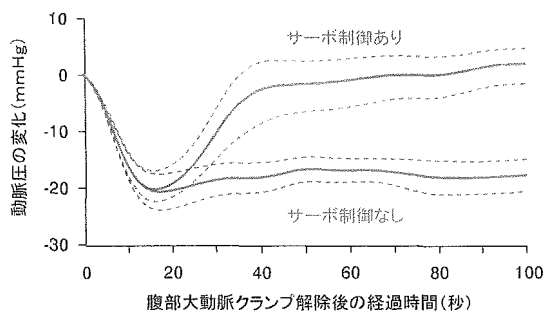
大腿部の圧迫止血帯の急速解除に伴う血行動態は、図C-7の典型例に見られるように、解除後急激に血圧(AP)と中心静脈圧(CVP)が低下した。これは、圧迫解除に伴う下肢への血液貯留により静脈還流が減少し心拍出量が減少したことと大腿動脈の圧迫解除によって血管床の相対的増加がもたらされ、血管抵抗が減少したことを示唆している。したがって、このような、10秒以内に血圧が20mmHg低下するモデルは、血圧サーボシステムの有効性を評価するために妥当であると考えられた。

C-3に記述したように、 $K_p=1, K_i=0.1$ の場合にもっとも迅速且つ安定に血圧サーボコントロールシステムが動作することが示されたので、この条件でサーボコントロールシステムを動作させていると、圧迫止血帯の解除に伴う急激な血圧低下は、数秒以内に食い止められ、標的レベルに血圧値は回復した。



図C-7.大腿部圧迫止血帯の解除にともなう急激な血圧低下とサーボコントロール（バイオニック）システムによる代償

C-5.血圧制御サーボコントローラの臨床的有用性の検証



図C-8.腹部大動脈瘤における人工血管置換術終了時の血流遮断解除にともなう血圧低下とサーボコントロールシステムによる代償 (n=5)

腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術においては、図C-7に見られるように、血流遮断鉗子の解除にともなってきわめて急激な血圧低下がみられる。図であきらかなように、血圧サーボコントロールシステムを閉ループで動作させている場合には、40秒程度でほぼ完全に血圧が回復する。したがって、血圧制御サーボシステムは、血圧管理の困難な手術

における自動血圧制御に有用であると考えられた。

D.考察

D-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

動脈圧反射のような生体内のフィードバックシステムの機能ダイナミクスを同定する方法として、開ループ解析法が有用である。研究分担者らは、この手法を用いて、ラットの動脈圧反射の機能ダイナミクスを報告してきたが、フィードバックループを開くための、圧受容器領域を体循環から分離独立させるための外科的処置が必要であった。当然のことながら、この手法をヒトに適用することはできない。

そこで、ヒトに適用可能な方法として、図B-1に示すような手法を提案し、今回の研究でその手法の妥当性を評価した。図C-2に示されたヒト開ループ伝達関数は、図A-5右に示されたラットのものと同定性的には類似していたが、ラットに比べ、ヒトでは、まず定常ゲインが高く、遮断周波数が低かった。定常ゲインの違いは、おそらく、起立にともなう動脈圧低下、すなわち外乱の影響がヒトではより大きくなるため、その影響を抑制するために発達した機能であろう。

動脈圧反射機能を再建するためのバイオニック装置を開発するためには、まず、正常な機能ダイナミクスを定量的に同定しなければならない。今回の研究により、ヒト動脈圧反射の機能を記述する伝達関数が世界で初めて同定され、バイオニック装置の臨床開発の

第一歩につながる事が期待される。

D-2.ヒトの交感神経刺激法の開発

ヒト交感神経の刺激，たとえば，寒冷昇圧試験により動脈圧が上昇することは知られていることである。しかし，動脈圧のコントロールを目的として交感神経を刺激する場合には，交感神経刺激に対する動脈圧の反応にみられる過渡応答がわかっていなければならない。また，図A-7に示された戦略にそって，今後ヒトの血管運動中枢のロジックを同定し，バイオニック装置にその動作原理を移植するためにも不可欠なデータである。

また，交感神経刺激により，十分な昇圧効果を得られることも重要である。今回の研究では，下部胸髄について検討した。その理由は，動物実験データから，大内臓神経の支配領域を刺激することがもっとも大きな昇圧効果を生むことが期待されたからであるが，今後，刺激部位と昇圧効果についてより詳細な検討を行い，より迅速で効果的な刺激部位の同定を行う予定である。

D-3.血圧制御サーボコントローラ的设计

血圧制御中枢の動作原理を比例・積分補償型のサーボコントローラ的设计理論にもとづいて，コンピュータシミュレーションし，適当な比例補償係数と積分補償係数を求めることができた。

D-4.術中低血圧モデルを用いた血圧サーボコントロールシステムの有効性

大腿部圧迫止血帯の解除は，起立性低血圧に類似の血行動態の変化により，急激な血圧

低下をもたらすため，血圧サーボコントロールシステムの有効性の評価に適していると判断された。

システム工学的な手法を経て設計されたサーボコントロールシステムは，きわめて迅速かつ安定に血圧低下を代償できることが明らかになった。これらの結果は，循環調節機能を代替するデバイスの開発における設計戦略として，システム工学が有効である可能性を示している。ナノテクノロジーによって，長期埋め込み可能な神経刺激電極や埋め込み術が確立されると，本研究で示されたような血圧サーボコントロールシステムを起立性低血圧のような慢性の難治性疾患の機能代替デバイスとして応用できる可能性があり，その分野の研究成果が期待される。

D-5.血圧サーボコントロールシステムの実用化に向けた臨床研究

術中の血圧管理は主として麻酔医が担当している。一般的に人工心肺などの機械的補助循環装置を用いる場合には迅速な血圧制御が可能であるが，薬物による血圧管理は時間的応答が緩徐であるため，その精度は，麻酔医の熟練度に依存するところが大きい。したがって，腹部大動脈瘤の術中血圧管理は，麻酔医が血圧管理において難渋する例として知られている。

今回示された結果は，硬膜外カテーテル電極を用いた血圧サーボシステムにより，術中の自動血圧管理がある程度可能であることを示している。今後は実用化に向けて，さらに症例を重ねたい。

E. 結論

- ①ヒトの動脈圧反射の機能ダイナミクスを開ループ伝達関数として表現することに成功した。これにより、バイオニック動脈圧反射が再建すべき機能を定量的に把握することができた。
- ②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。
- ③ヒトの血圧をサーボコントロールするためのシステムの設計に成功した。
- ④設計された血圧サーボコントロールシステムの有効性が術中の急速低血圧モデルにおいて確認された。
- ⑤血圧サーボコントロールシステムを術中の自動血圧管理装置として実用可能であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 著書・総説

1. Sato T, Diedrich A, Sunagawa K. Bionic Baroreflex. In: Robertson D et al. editors. Primer on the autonomic nervous system. 2nd ed. p.423-425, Elsevier Academic Press, 2004
2. 佐藤隆幸. バイオニック動脈圧反射による血圧コントロール. 循環器科 58: 600-605, 2005

G-2. 論文

1. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T,

Ando M, Yamashita K, Sato T. Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. Circulation 113: 634-639, 2006

2. 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 112: 164-170, 2005
3. 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 19: 527-533, 2005
4. 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 579: 2111-2118, 2005
5. 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 100: e95-e103, 2005

G-3. 学会発表

1. 安藤元紀, カタレ G ラジエシュ, 柿沼由彦, 佐藤隆幸. 神経インターフェイス技法による心筋細胞死および致死性不整脈防止療法. 第20回生体・生理工学シンポジウム. 東京 (2005.09.05-07)
2. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y,

- Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation differentially regulates TNF receptors and protect the heart against acute ischemic injury. *Circulation* 112(SuppleII): 195-196, 2005. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, USA (2005.11.13-16)
3. Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Sato T. Acetylcholine regulates a HIF-1 α -mediated gene, involved in cardiac energy metabolism suppression and cardioprotection against hypoxia. *Circulation* 112(SuppleII): 284, 2005. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, USA (2005.11.13-16)
 4. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Li M, Zheng C, Yamasaki H, Sato T. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, promotes angiogenesis over infarct area in rats after chronic coronary occlusion. *Circulation* 112(SuppleII): 288, 2005. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, USA (2005.11.13-16)
 5. Sato K, Yamasaki F, Furuno T, Sato T, Sugiura T, Doi Y. Prognostic value of nonlinear heart rate dynamics in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 112(SuppleII): 97, 2005. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, USA (2005.11.13-16)
 6. 坂井 修, 周 えんみん, 飴谷彰洋, 佐藤隆幸, 神田圭一, 夜久 均, 中山泰秀. 生体内組織化促進技術の開発:形態学的・生化学的アプローチによる機能性バイオチューブ人工血管の短期作成. 第 43 回日本人工臓器学会 34: S-156, 2005. 東京 (2005.11.30-12.02)
 7. 佐藤隆幸, 山崎文靖, 安藤元紀. 神経インターフェイス技法による血圧制御と心不全治療. 第 43 回日本人工臓器学会 34: S-40, 2005. 東京 (2005.11.30-12.02)
 8. Kakinuma Y, Ando M, Katare GR, Kuwabara M, Yamasaki F, Sato T. Activation of the non-neuronal cholinergic system by donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, involves angiogenesis through VEGF. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
 9. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Kuwabara M, Yamasaki F, Sasaguri S, Sato T. Acetylcholine inhibits mitochondrial permeability transition pore and protects myocardium against acute ischemia-reperfusion injury. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
 10. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Kuwabara M, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation differentially regulates TNF receptors and protects the heart against acute ischemic injury. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
 11. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Kuwabara M, Yamasaki F, Sato T. Acetylcholine inhibits mitochondrial permeability transition pore and enhances the functional recovery after long time hypothermic heart

preservation. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)

12. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Kuwabara M, Yamasaki F, Sasaguri S, Sato T. Gap junctional communication between cardiomyocyte and fibroblast improves electrical conduction in the remodeled heart. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)

H.知的所有権の取得状況

1. 発明者:杉町 勝, 李 梅花, 鄭 燦, 佐藤隆幸, 砂川賢二. 発明の名称:心不全治療薬. 出願番号:特願 2005-286284, 出願日:平成 17 年 9 月 30 日
2. 発明者:中山泰秀, 佐藤隆幸. 発明の名称:虚血性疾患に対する血管新生促進治療薬, 出願番号:特願 2005-310277, 出願日:平成 17 年 10 月 25 日
3. 発明者:中山泰秀, 佐藤隆幸, 根本 泰. 発明の名称:組織体の製造方法及び生体埋入物, 出願番号:特願 2005-339639, 出願日:平成 17 年 11 月 25 日
4. 発明者:中山泰秀, 佐藤隆幸, 根本 泰. 発明の名称:血管新生材及びその製造方法, 出願番号:特願 2005-339640, 出願日:平成 17 年 11 月 25 日
5. 発明者:中山泰秀, 佐藤隆幸, 岡本吉弘. 発明の名称:生体埋込部材及び人工組織, 出願番号:特願 2005-341995, 出願日:平成 17 年 11 月 28 日

厚生労働省科学研究補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）
平成17年度分担研究報告書

ナノテクノロジーによる機能的・構造的生体代替デバイスの開発
体内無線通信に関する研究(分担課題名)

分担研究者 小久保 優（株式会社 日立製作所 中央研究所 主管研究員）

研究要旨:

本研究の目的は、生体内における超音波通信の性能を検証し、その結果を反映した医療用生体内通信技術を開発することである。当面は超小型心臓ペースメーカへの応用を目指す。本報告では、昨年、平成16年度に超音波伝送効率を改善することを目的として改良を行った超音波通信装置を使って、水を伝搬路とした場合の超音波通信の性能を実験によって再検証した。実験の結果、送信側振動子と受信側振動子が正確に対向している場合は通信距離が～10cm程度では良好な通信性能を得ることができることが確認されたが、振動子の相対的な位置関係が上下左右に少しでもずれると通信誤り率が大きく劣化し、送信側振動子の対向角度を少しでも変えた場合には全く通信不能となることが明らかになった。考察の結果、平面波状態の超音波は通信カバーエリアが狭いため、生体内で超音波通信を実現するには球面波状態の超音波を使う必要があるという結論に至った。更に、解析的に振動子の断面の大きさと通信カバーエリア率の関係を求め、各断面の振動子について送信電力、通信距離と BER の関係を算出し、球面波による超音波通信の実現性を示した。

A. 研究目的

本研究の目的は、超小型心臓ペースメーカに必要な超音波による生体内無線通信技術を開発することにある。昨年、平成16年度の報告では、超音波水中伝搬実験系で同軸ケーブルのインピーダンス不整合、電流伝搬、振動子単体で大きな損失が発生するという問題があり、超音波本来の通信性能を検証するには至らず、これらに対する改善策を検討／検証し、その結果を反映させた超音波通信装置を新たに設計、開発したことを述べた。本報告では、改良した超音波通信装置を使った実験で超音波通信の性能を再検証した結果を記述する。

B. 研究方法

B-1. 改良した超音波通信装置

超音波通信の効率を大幅に改善することを目的と

して、平成16年度に送信／受信アナログ基板の設計、CPUソフトウェアの設計、PCソフトウェアの設計、振動子パッケージングケースの設計からなる超音波通信装置の改良を行った。新たに開発した超音波通信装置の外観を巻末図1と巻末図2に示す。

また、実験系全体の概観を図B-1に示す。実験は送信側PCから送られてくる通信データをCPUボードでRS232Cフォーマットに変換した後にアナログ基板でFSK変調し、電気信号として振動子に印加して超音波信号を送信する。受信側では振動子で検出した超音波によるFSK信号を電気信号に変換しアナログ基板で検波して、CPUボードでRS232Cフォーマットから通信データのみを抽出し受信側PCに伝送する。

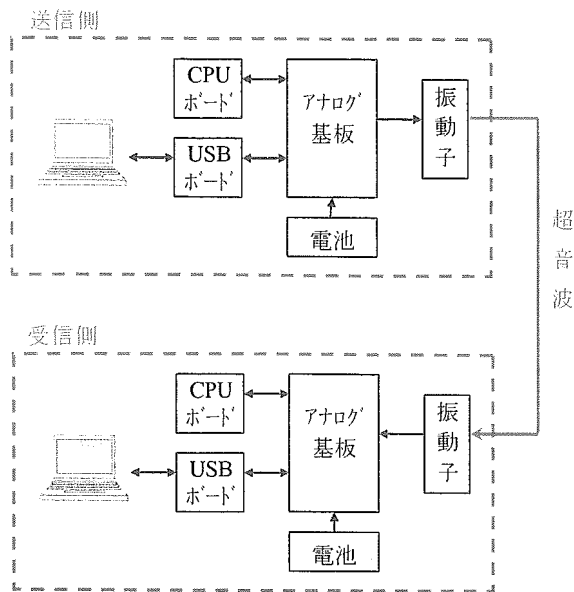


図 B-1 実験系全体の概観

B-2. パッケージング振動子の共振周波数

巻末図 2 のようにパッケージングした状態で水に浸した振動子のインピーダンス特性を測定し、測定結果 (図 B-2～図 B-4) から各振動子の共振周波数を読み取った。結果を表 B-1 に示す。尚、共振周波数は位相が 0 deg に近づく近辺でリアクタンス値が最も 0Ω に近くなる周波数である。表 B-1 の共振周波数をターゲットとして送信側で同軸ケーブルと振動子の間に挿入する 50Ω 整合回路の回路パラメータを決定した。

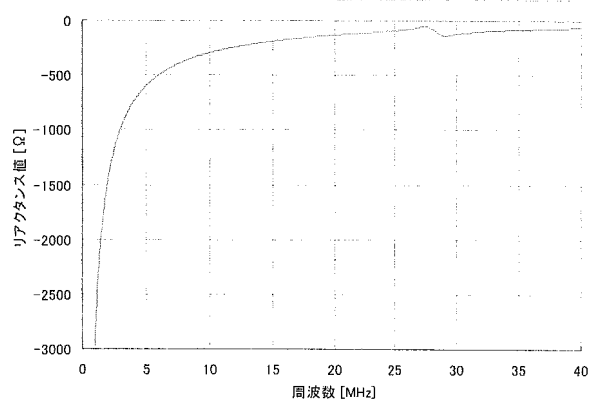
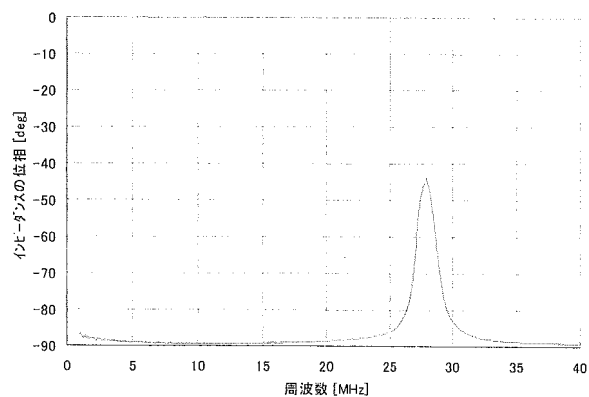


図 B-2 0.121 mm 厚振動子の測定結果

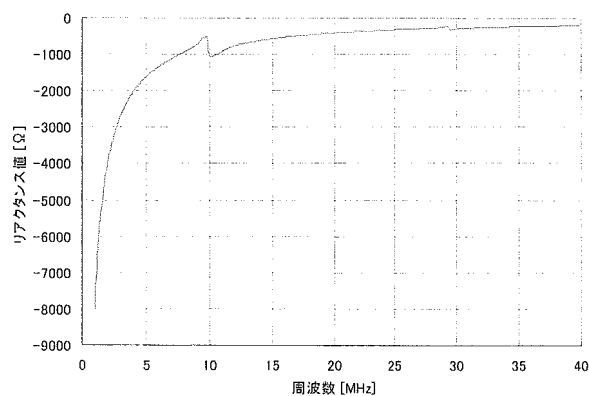
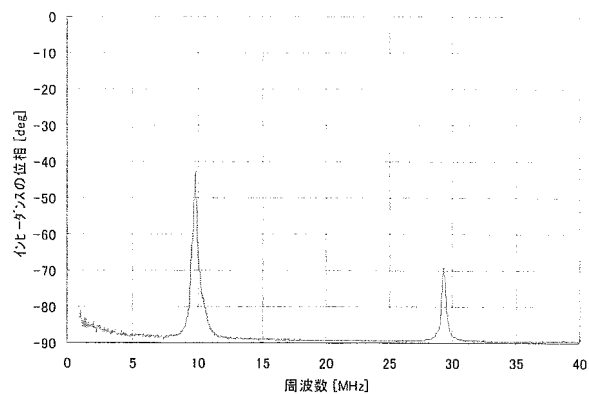


図 B-3 0.362 mm 厚振動子の測定結果

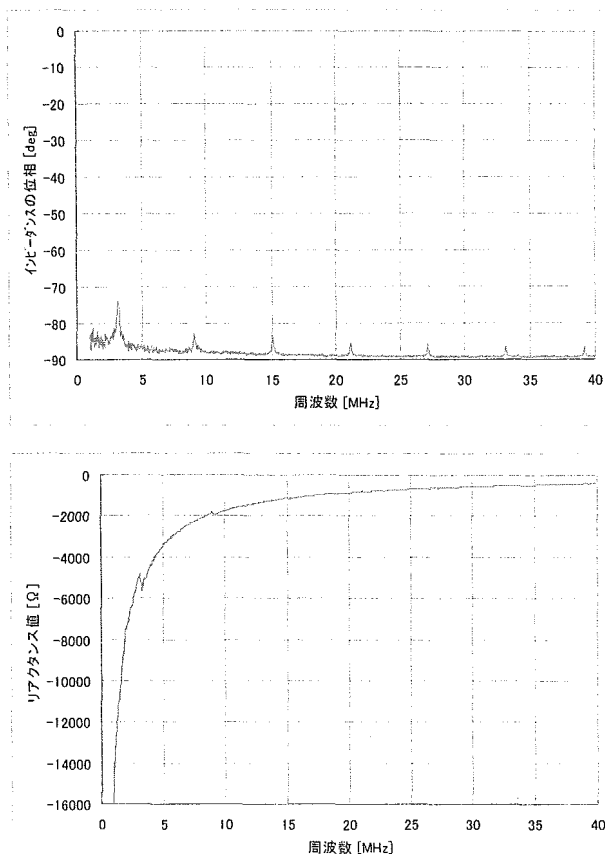


図 B-4 1.207mm 厚振動子の測定結果

表 B-1 各振動子の共振周波数

振動子種別	共振周波数
0.121mm 厚	27.26 MHz
0.362mm 厚	9.70125 MHz
1.207mm 厚	3.09 MHz

B-3. 超音波通信の確認

B-3-1. はじめに

平成 16 年度の理論検討の結果は 10MHz 帯が、～10cm 程度の超音波水中伝搬に最も適していることを示していた。加えて、送信側の 50Ω 整合回路を市販の電子部品で構成することが難しく 3MHz 帯、30MHz 帯の整合回路は期待する性能を実現することができなかった。更に、図 B-4 で分るように厚さ 1.207mm の振動子を使う 3MHz 帯の共振現象は弱く、通信には適さないと予想される。また、厚さ 0.121mm の振動子に印加する 30MHz 帯の信号を送信側で発生させた場合、可変ゲインアンプのゲインを大きくすると波形歪が大きくなり、通信波形とし

て容認できない状態となってしまう。以上の理由で、振動子の共振現象が良好で、可変ゲインアンプの歪みも比較的小さく、且つ理想に近い整合回路の性能を実現することができた厚さ 0.362mm の振動子を使った 10MHz 帯の超音波通信のみを対象として以下の解析、実験を行なうことにした。

B-3-2. FSK パラメータの設定

実験で設定した送信側の変調周波数を表 B-2 に示す。変調周波数の中心周波数は表 B-1 の共振周波数と同一の値とした。また、周波数偏移量は、平成 16 年度の報告書で計算した改良試作機を使った場合の伝送効率の 3dB 帯域幅の 1/2 より小さな値になるように設定した。

表 B-2 FSK 変調周波数

振動子種別	中心周波数	周波数偏移量	データ 0 周波数	データ 1 周波数
0.362mm 厚	9.70125 MHz	60 kHz	9.64125 MHz	9.76125 MHz

B-3-3. 実験系の詳細

図 B-1 からアナログ基板と振動子の部分を抜き出した実験系の詳細を図 B-5 に示す。以下の実験では送信側からデジタルの 0101 繰返しデータを FSK 変調して送出する。送信側アナログ基板の A 点からは FSK 変調された 1.5Vp(送信側アナログ基板で設定できる最大値)の正弦波を出力する。

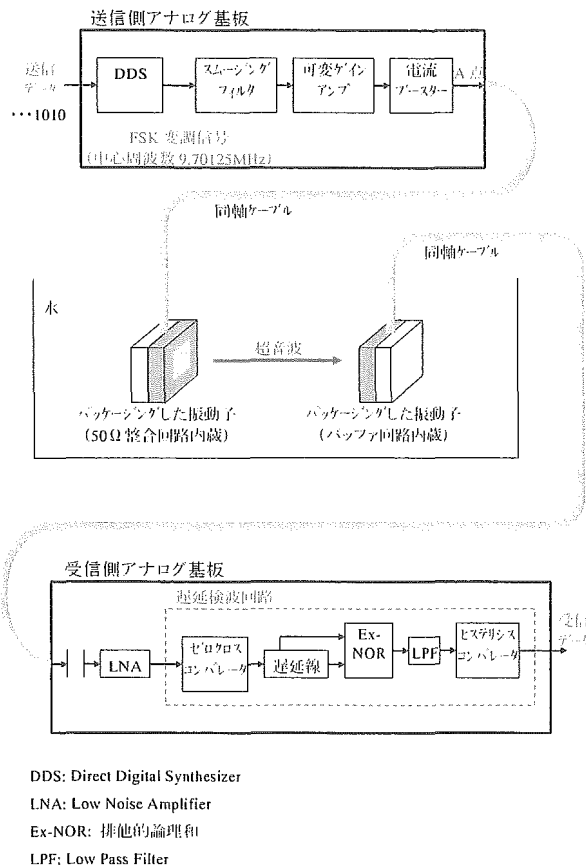


図 B-5. 実験系の詳細 (アナログ基板と振動子)

B-3-4. 超音波伝送の理論解析

以下の章で記述する実験結果 (通信誤り率の実測値) の妥当性を検証する目的で、まず 0.362mm 厚振動子の超音波伝送性能を理論解析で求めた結果を示す。

解析は図 B-6 に示すモデルを用いて行った。図中の α は超音波通信効率で通信距離に応じて変わるが、平成 16 年度の報告書で示した方法で算出することができる。受信側ノイズ電力に関しては図 B-5 の B 点で測定した実測値を示している。超音波通信距離と受信 SNR の関係を算出した結果を図 B-7 に示す。この図に示した値を使って、超音波による FSK 通信の通信距離と通信誤り率 (BER: Bit Error Rate) の理論的な関係を算出することができる。結果は後の章で記述する通信誤り率の実測値と対比させて示す。以上の理論計算の方法は平成 16 年度の報告書で示しているため、ここでは結果のみを示し計算の詳細については割愛する。

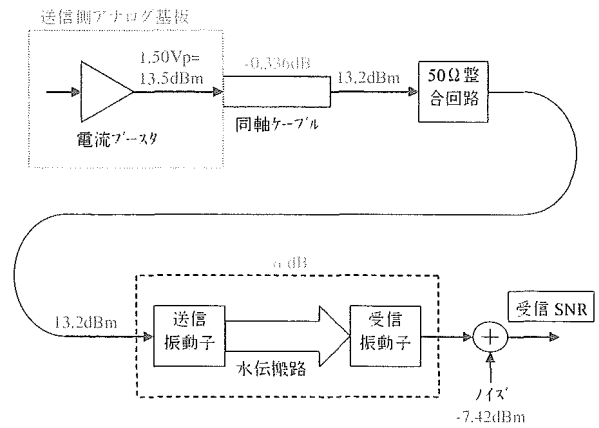


図 B-6. 受信 SNR を求めるための通信模式図

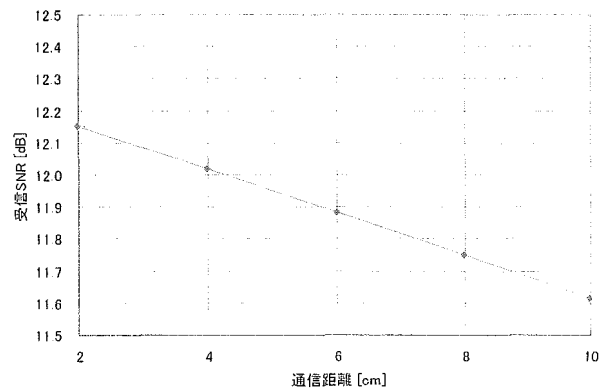


図 B-7. 超音波通信距離と受信 SNR の関係

B-3-5. 通信誤り率の測定

水中超音波通信の BER の測定結果を図 B-8 に示す。測定は送信側振動子と受信側振動子がほぼ正確に対向する状態とし、通信距離を変えながら行った。図には先の章で求めた理論値も併せて示す。

測定条件は以下の通りである。

- 振動子の厚さ: 0.362mm
- 送信レベル: 13.5dBm (=1.5Vp@50Ω) 一定
- 通信データのパターン: 0101 繰返し

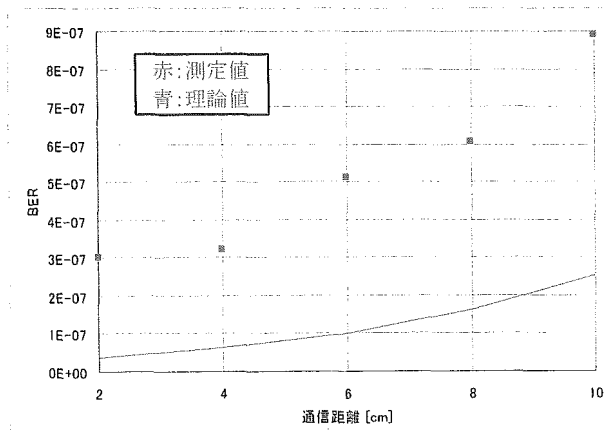


図 B-8. 水中超音波通信の BER の測定結果

上に示した実験の結果は理論値と比較的良好に一致し、良好な超音波通信ができていていることを示しているが、実験を行う過程で振動子の相対的な位置関係が上下左右に少しでもずれると通信誤り率が大きく劣化し、送信側振動子の対向角度を少しでも変えた場合には全く通信不能となることが明らかになった。この事柄に関しては、後の考察の章で検討を加える。

(倫理面への配慮)

本研究は、伝送媒体として水を使った実験で超音波通信の基本性能を検証している段階である。従って、現在のところ倫理面への問題はないと考える。

C. 研究結果

改良した超音波通信装置を使った実験の結果、10MHz 帯を使った超音波通信では、送信側振動子と受信側振動子が正確に対向している場合、通信距離が～10cm 程度では通信距離が変わっても通信性能に大きな差は生じず、BER=10⁻⁷ 程で良好な通信を行うことができることが確認された。しかし、振動子の相対的な位置関係が上下左右に少しでもずれると通信誤り率が大きく劣化し、送信側振動子の対向角度を少しでも変えた場合には全く通信不能となることが明らかとなった。このため超音波を使った生体内通信を実現するためには、これらの現

象に関して考察を加え、問題を解決するための見直しを得る必要がある。

D. 考察

球面波による超音波通信の可能性について考察する。

D-1. 通信カバーエリア率に関する考察

今までの理論検討、解析は送信側振動子と受信側振動子の相対的な位置関係がぴったりと重なっていることを前提として議論を進めてきた。しかしながら、実際の使用環境ではこのような条件付けをして超音波通信素子を運用することは殆ど不可能である。実際に実験では振動子の位置関係や対向角度が変わることによって通信性能が大きく変動することが確認された。これは使用した振動子が発生する超音波の指向性が想像以上に強く、送信側振動子と受信側振動子の相対的な位置関係が図 D-1 のようにずれているとき、受信側振動子は平面波状態で到達する超音波に関しては図の網掛け部分でしか受波することができないため、受信側振動子に到達する超音波のエネルギーが低下し通信効率が劣化するためと推察される。

受信側振動子が平面波領域に存在する場合、例えば図 D-2 に示すように、D mm□の送信振動子と受信振動子の位置関係が単純に上下または左右方向に x[mm]だけずれている場合、ずれがない場合に対して受信側に到達する平面波は

$$1 - x/D \quad (= 20 \log_{10}(1 - x/D)) \quad [dB]$$

に減少する。そして x が D に等しくなったとき、平面波による通信は完全に不可能になる。