

性線維における伝導障害を特定することは困難であるが、少なくとも頸髄症における神経伝導障害の病態と臨床症状の重症度を関連付ける神経機能評価法として有用な検査手段であると考えられる。

一方、これまでSCEPの研究からA-SCEPの初期陰性波の起源は主として後側索や後索が、また経頭蓋高電圧刺激によるD-SCEPの初期陰性波の起源は主として皮質脊髄路や錐体外路が考えられている。今回の検討ではA-SCEPとD-SCEPにおける伝導ブロック程度（Partial block vs Complete block）の比較により、どちらの電位が線維の遮断率が大きい伝導障害を呈するか調査したところ、D-SCEPの方がより遮断率の大きい伝導障害を示す傾向にあった。このことを電位の起源と線維の易損性から考察すると、圧迫性頸髄症では皮質脊髄路や錐体外路由来の線維の方が後側索や後索の線維に比べ、易損性が大きいことが推察される。

さらに、A-SCEPとD-SCEPから伝導ブロック高位について調査した。このような、上行性及び下行性の2方向からのSCEPの検査意義について考察していくと、例えば図5Aのような症例にA-SCEP検査のみを施行した場合、仮にC3/4で伝導障害が存在していても、C4/5でComplete blockを生じているため、その波形からはC3/4での伝導障害は診断が困難である。一方、D-SCEPを併せて行うことにより、C3/4における明らかな伝導障害が無いことが証明され、この脊髄圧迫にはSCEPに反映される神経伝導障害が生じていないことが示唆される。従ってこの症例の場合、2椎間の脊髄圧迫所見が存在するにも関わらず、主たる神経伝導障害はC4/5単椎間で生じており、この伝導障害が頸髄症の病態と考えられる。このように今回検

討した35例中、1例を除いた全ての症例で、伝導ブロックは単椎間のみ認められた。このことから、圧迫性頸髄症の大部分において、複数椎間の脊髄圧迫の有無に関わらず症状の責任高位は殆どが単一椎間であると考えられた。このことは高齢者の圧迫性頸髄症において、MRI上、多椎間に圧迫所見が認められてもその多くは症状の形成に直接関与していない可能性が高く、過去の我々の報告1)において、伝導ブロック部位のみ除圧固定した単椎間前方手術が広範囲椎弓形成術と比べ同等以上の成績が得られた原因ではないかと考えられる。またこのことは圧迫性頸髄症における病態の特徴の一つであるとも推察することができる。

## E. 結論

1. 頸髄症症例に対してD-SCEPを単極導出する際、経頭蓋高電圧刺激によるアーチファクトを最小限にする工夫について述べた。
2. 大脳運動野からC2/3高位の脊髄にいたる運動路の神経伝導速度は、生理的に加齢に伴い低下することを示した。
3. D-SCEPはA-SCEPと比べ、より重度の伝導障害を呈する傾向が認められ、圧迫性頸髄症では側索は後索（薄束）よりも障害受けやすい可能性が示唆された。
4. D-SCEPとA-SCEPがともに伝導ブロックを呈する症例では、その高位は、21例中1例以外は全て同一高位であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G.研究発表

### G-1.論文

1. 谷 俊一, 坪屋英志, 池本竜則. 末梢神経における Rapidly reversible block. 末梢神経 2005;16(2):21-27.
2. 谷 俊一. 整形外科医のための電気生理学的検査入門. 臨床雑誌 整形外科 2005;56(2):201-208.
3. 谷 俊一. 立体角近似による近接電場電位の解析: 伝導ブロックの波形変化. 臨床神経生理学 2005;33(4):253-257.
4. 牛田享宏, 谷 俊一. 整形外科慢性疼痛疾患に対する当院集学的治療の試み. 中部日本整形外科学会雑誌 2005;48(5):861-862.
5. 川崎元敬, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 谷 俊一. 術中脊髄誘発電位検査で上位頸髄部において伝導ブロックを示した3例. 西日本脊椎研究会誌 2005;31(2):73-76.
6. 川田倫子, 谷口慎一郎, 石田健司, 牛田享宏, 岸本裕樹, 池本竜則, 谷 俊一. 腰仙部神経根障害に対する後方手術時に記録した馬尾神経活動電位の検討. 脊髄機能診断学 2005;26(1):109-112.
7. 池本竜則, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 谷 俊一. 多椎間圧迫性頸髄症に対する前方除圧固定術と椎弓形成術の術後成績. 中国・四国整形外科学会雑誌 2005;17(2):265-269.
8. 谷口慎一郎, 牛田享宏, 永野靖典, 池本竜則, 谷 俊一. 頸椎前方除圧固定術再手術例の検討. 第104回中部日本整形外科学会学術集会. 大阪市(2005.4.14-15)
9. 池本竜則, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 谷 俊一. 軸索機能の新しい検査法: 閾値電気緊張法. 第104回中部日本整形外科学会学術集会. 大阪市(2005.4.14-15)
3. 谷口慎一郎, 谷 俊一, 牛田享宏, 川崎元敬, 池本竜則. 頸椎症性脊髄症におけるMRI画像の脊髄圧迫は全て除圧すべきか? 単椎間前方除圧固定術施行例での検討. 第78回日本整形外科学会学術総会. 横浜市(2005.5.12-15)
4. 池本竜則, 谷 俊一, 谷口慎一郎, 牛田享宏. 圧迫性頸髄症における脊髄障害の病態—上行性および下行性脊髄誘発電位からみた検討—. 第34回日本脊椎脊髄病学会. 仙台市(2005.6.10-11)
5. 牛田享宏, 谷口慎一郎, 池本竜則, 谷 俊一. 術中電気診断法に基づいた単椎間頸椎前方除圧固定術の中期成績—椎弓形成術との比較検討—. 第34回日本脊椎脊髄病学会. 仙台市(2005.6.10-11)
6. 谷 俊一. 末梢神経から脊髄レベルでの電気生理学的診断の意義: 末梢神経における Rapidly reversible block. 第16回日本末梢神経学会学術集会. 金沢市(2005.7.22-23)
7. 牛田享宏, 池本竜則, 谷口慎一郎, 植田わ佐, 谷 俊一. 神経因性疼痛患者における痛み関連脳活動. 第28回日本神経科学大会. 横浜市(2005.7.26-28)
8. 牛田享宏, 谷口慎一郎, 井上真輔, 池本竜則, 谷 俊一. 再手術を要した頸髄症例の検討. 第105回中部日本整形外科学会学術集会. 米子市(2005.10.6-7)
9. 池本竜則, 谷 俊一, 谷口慎一郎, 牛田享宏. 加齢における神経軸索機能の評価. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 伊

### G-2.学会発表

1. 谷口慎一郎, 牛田享宏, 永野靖典, 池本竜則, 谷 俊一. 頸椎前方除圧固定術再手術例の検討. 第104回中部日本整形外科学会学術集会. 大阪市(2005.4.14-15)
2. 池本竜則, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 谷 俊

勢市(2005.10.20-21)

H.知的所有権の取得状況

10. 谷 俊一, 牛田享宏, 谷口慎一郎, 井上真輔, 池本竜則. 高齢者頸椎症性脊髄症の特徴と単椎間前方除圧固定術の検討. 第 40 回日本脊髄障害医学会. 東京都(2005.11.11-12)
11. 池本竜則, 上田英輝, 谷口慎一郎, 谷 俊一. 加齢に伴う神経軸索機能の変化. 第 35 回日本臨床神経生理学会学術大会. 福岡市(2005.11.30-12.2)
12. 牛田享宏, 谷口慎一郎, 上田英輝, 井上真輔, 池本竜則, 谷 俊一. 圧迫性脊髄症における脊髄誘発電位の波形変化のメカニズムとその解析. 第 35 回日本臨床神経生理学会学術大会. 福岡市(2005.11.30-12.2)
13. Inoue S, Tani T, Ushida T, Taniguchi S, Ikemono T. Anterior Surgical Treatment Guided by Spinal Cord Evoked Potentials for Cervical Spondylotic Myelopathy in the Elderly. 33rd Annual Meeting of Cervical Spine Research Society. San Diego, California(2005.12.1-3)
14. 西田一也, 谷 俊一, 牛田享宏, 上田英輝, 井上真輔, 池本竜則, 川田倫子. 尺骨神経高頻度刺激による脊髄前角細胞興奮性の変化について: F 波による検討. 第 28 回脊髄機能診断研究会. 東京(2006.2.4)
15. 池本竜則, 谷 俊一, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 井上真輔, 川田倫子. 経頭蓋電気刺激 - 黄靭帯後方単極導出法による下行性脊髄誘発電位の波形解析. 第 28 回脊髄機能診断研究会. 東京(2006.2.4)

なし

### 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：

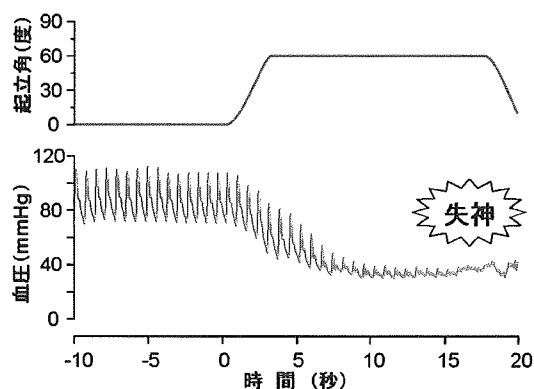
動脈圧反射の機能再建デバイスとして臨床応用可能なバイオニック装置を開発するために、ヒトの血管運動性交感神経を刺激する方法として、硬膜外カテーテル電極を用いた方法を開発した。圧反射失調の臨床的モデルとなる全身麻酔中の患者を対象に、硬膜外腔からの電気刺激に対する動脈圧応答を伝達関数として同定した。この伝達関数を利用して、ヒトの血圧を自動制御するためのシステムの設計に成功した。比例・積分補償型のネガティブフィードバック制御により十分ヒトの血圧を制御可能であることが術中の急速低血圧モデルを用いた検証実験で確認された。今年度は、本装置を腹部大動脈瘤の術中血圧の自動管理に適用し、良好な結果を得ることができた。

#### 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。

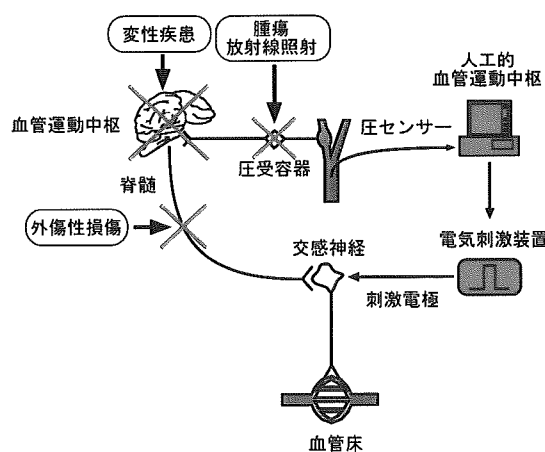
平成17年度は、バイオニック装置の有効性を術中低血圧モデルで検証し、さらに腹部大動脈瘤手術症例における自動血圧管理におけるバイオニック装置の有用性について検証した。

### 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。

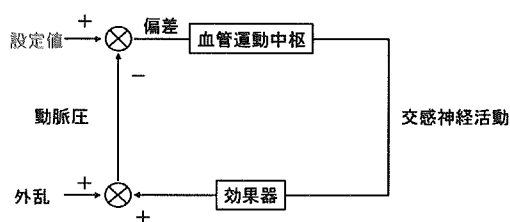


図A-2. バイオニック装置の概要

## A-4.これまでの動物実験における実績

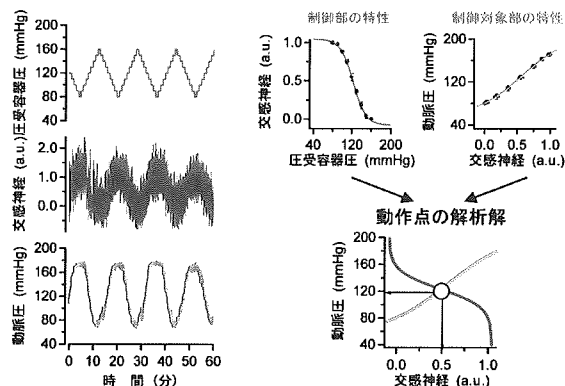
### A-4-1.動脈圧反射における動作点決定機構の解明（ラット）

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

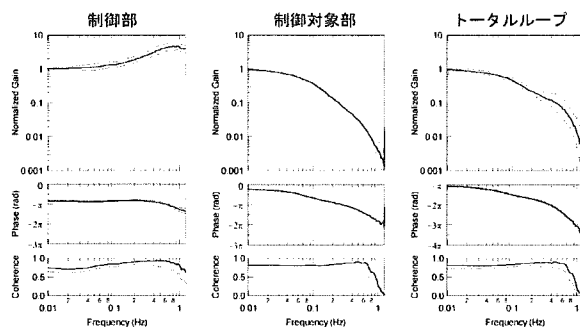
多数例による検討から、本法による動作点の推定値と実測値がよく一致することが証明された。これらの研究成果により、生理的な圧反射の特性からバイオニック圧反射装置の設定値を合理的に推定する枠組みが形成された。

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-4-2.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

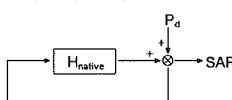
数で記述する方法を開発した。これにより、動脈圧反射の動特性を定量的に記述することに成功した (図A-5)。その結果、圧反射の制御部には制御対象部の効果器での応答の遅れを至適に代償する加速機構が組み込まれていることが明らかになった。制御部のダイナミクスは血管運動中枢の圧情報の処理論理を反映していること、またその特徴が比較的単純であることから人工的に同様な性質をマイクロコンピュータで再現できることを確信するに至った。



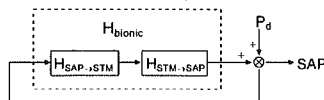
図A-5.動脈圧反射のダイナミクス

### A-4-3. 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)

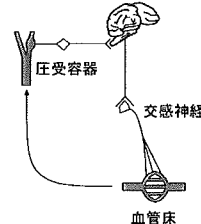
生体固有の動脈圧反射



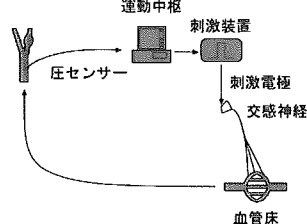
バイオニック動脈圧反射



血管運動中枢



人工的血管運動中枢



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

う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。

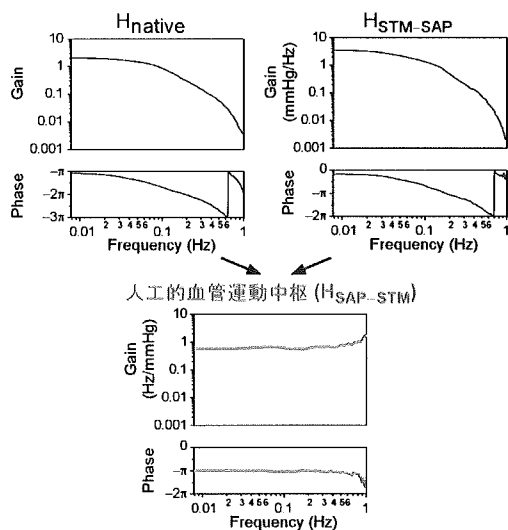
### ② 交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数 ( $H_{\text{STM-SAP}}$ ) の推定

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( $H_{STM-SAP}$ )の比、 $H_{native}/H_{STM-SAP}$  から人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数( $H_{SAP-STM}$ )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。

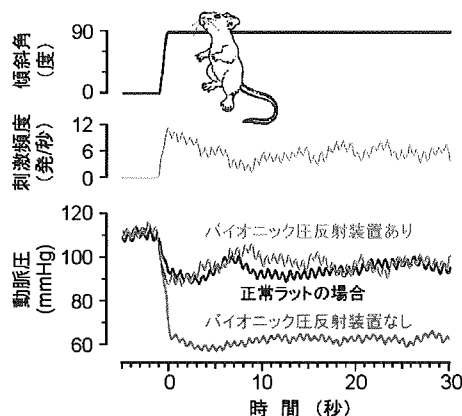


図A-7.人工的血管運動中枢

#### 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

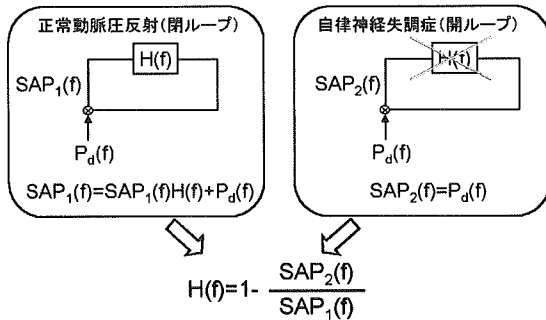
健常者の圧反射系が正常に機能している場合は、圧反射が閉ループであるため、動脈圧変動  $SAP_1(f)$  は、外乱を  $P_a(f)$  とすると(図B-1)、



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

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

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	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	教授	佐藤隆幸
岡山大学教育学部	助教授	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

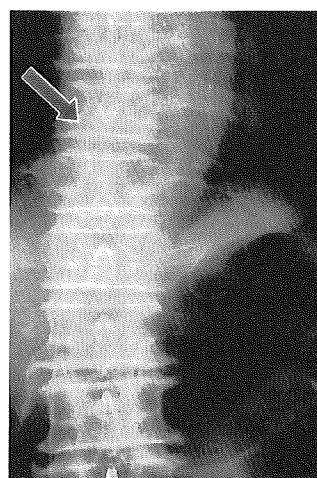
本研究で用いられるすべての薬物および対象となる健常ボランティアや患者に適用されるすべての医療機器はすでに薬事法上承認されているものであり、通常の診療行為以上の危険性はない。また、バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する臨床研究の実施計画は、平成14年10月23日に高知大学医学部倫理委員会に承認されている。

#### 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

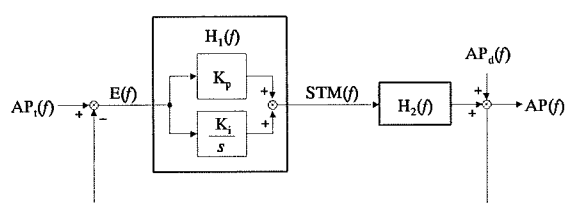
がら、動脈圧の変動を 15 分間記録した。刺激パルスの頻度は、0 か 20Hz かのいずれかになるように 8 秒間隔毎に不規則に切り替えた。

### 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  $AP_t(f)$  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  $s = 2\pi f j$  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。

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

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。

### 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について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。

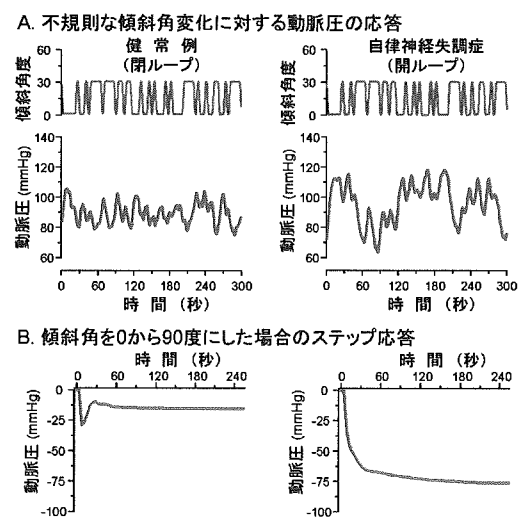
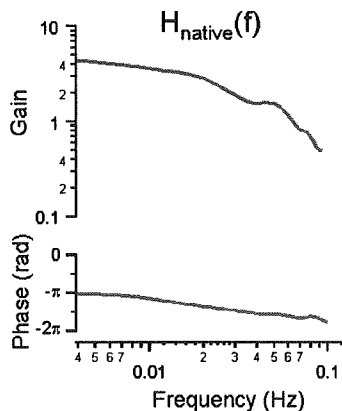


図 C-1. 不規則な傾斜角変動負荷試験

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70mmHg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、純粹型自律神経失調症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。

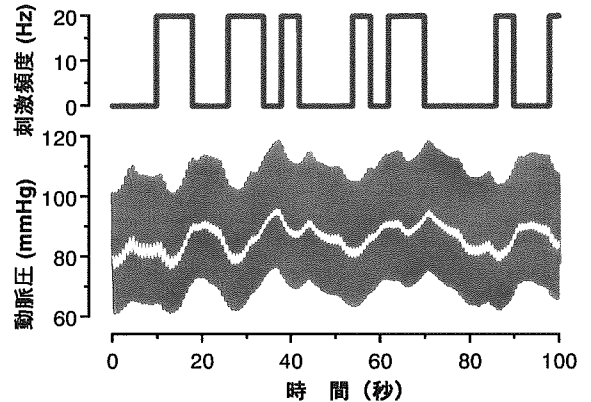


図C-2.ヒト動脈圧反射の開ループ伝達関数

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。

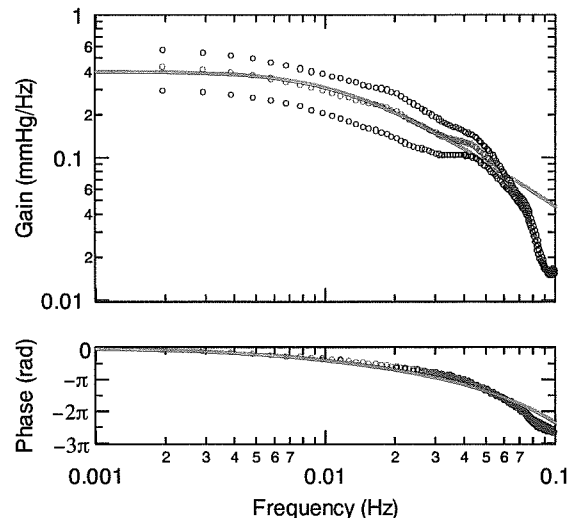
## C-2.ヒトの交感神経刺激法の開発

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ー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、 $\zeta$  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、2.6、0.06 Hz、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)。

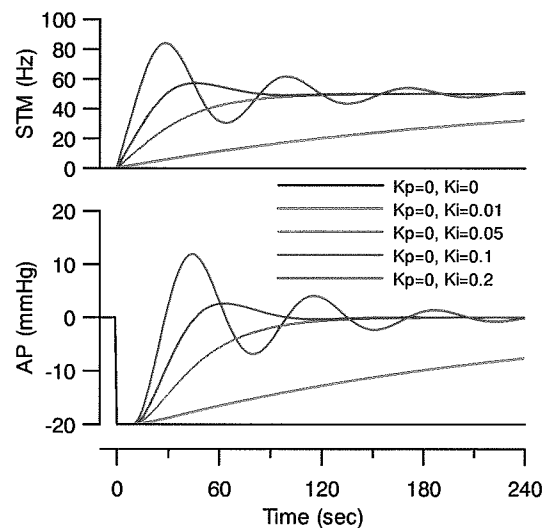


図 C-5-1.  $K_p=0$  の場合

$K_p=0$  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。

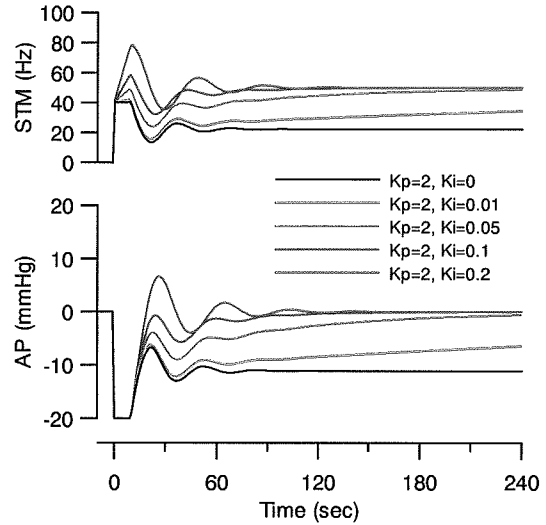


図 C-5-2.  $K_p=2$  の場合

$K_p=2$  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。

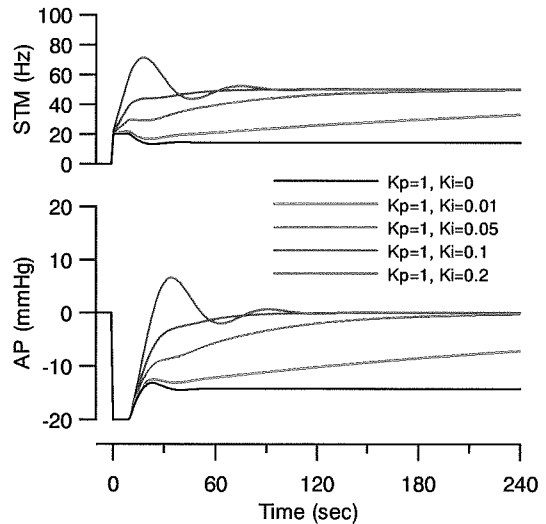
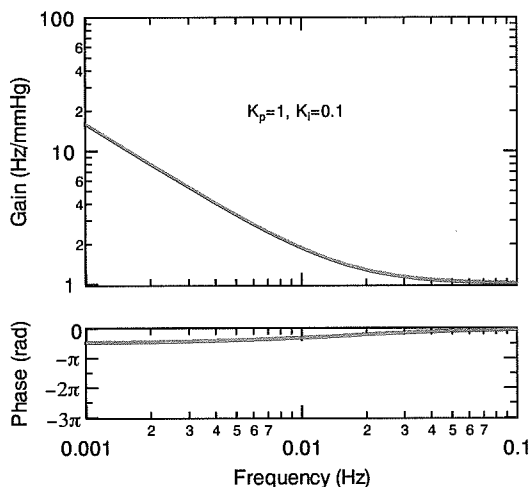


図 C-5-3.  $K_p=1$  の場合

$K_p=1$  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。



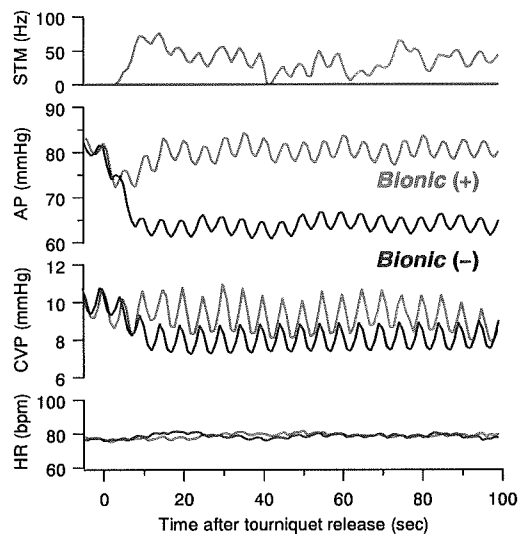
図C-6.比例・積分補償型のサーボコントローラの応答特性

#### 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。

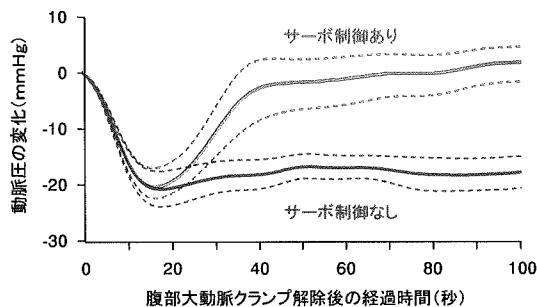
C-3に記述したように、 $K_p=1, K_i=0.1$ の場合にもっとも迅速且つ安定に血圧サーボコン

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う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に、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する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ことを期待される。

### 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。今後は、この血圧サーボシステムを応用した血圧の自動制御を試みたい。



#### 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多い。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。

また、現行のシステムは、図D-1のような体外式のものであるため、今後は、埋め込み型を目指して、埋め込み型の血圧センサー、刺激電極などとともに本体の設計試作を行いたい。

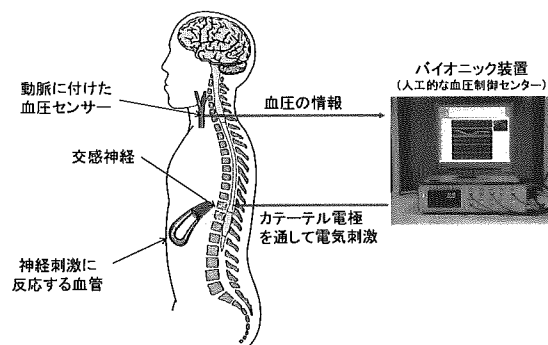


図 D-1.体外式バイオニック装置

#### 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制御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.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. 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* 2005;95:789-791
5. 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* 2005;32:1311-1313

### G-2.学会発表

1. 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. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, USA (2005.11.13-16)
2. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation activates TNF-alpha and protects heart against acute ischemic injury. International Workshop on Gene Expression and Apoptosis-Associated Signal Transduction in Cancer Cells. Kochi. Japan (2005.08.20)
3. Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Sato T. Acetylcholine regulates a HIF-1 $\alpha$ -mediated gene, involved in cardiac energy metabolism suppression and cardioprotection against hypoxia. *Circulation* 112(SuppleII): 284, 2005. 78<sup>th</sup> 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 F, Sato T. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, promotes angiogenesis over infarct area in rats after chronic coronary occlusion. *Circulation* 112(SuppleII): 288, 2005. 78<sup>th</sup> 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(SupplII): 97, 2005. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, USA (2005.11.13-16)
6. 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)
  7. Sato T, Yamasaki F. Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. *Circ J* 2006;70 Suppl I:90. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
  8. 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. *Circ J* 2006;70 Suppl I:155. 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, Sato T. Vagal nerve stimulation differentially regulates TNF receptors and protects the heart against acute ischemic injury. *Circ J* 2006;70 Suppl I:169. 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. Acetylcholine inhibits opening of mitochondrial permeability transition pore(PTP) and enhances the functional recovery after long time hypothermic heart preservation. *Circ J* 2006;70 Suppl I:185. 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, Sasaguri S, Sato T. Gap junctional communication between cardiomyocyte and fibroblast improves electrical conduction in 3D-engineered remodeled heart. *Circ J* 2006;70 Suppl I:476. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
  12. 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 production. *Circ J* 2006;70 Suppl I:512. 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

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

長期血管内留置が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、人工的血管運動中枢代替デバイスに体血圧を入力するために必要な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ことにある。昨年度は親水性ハイドロゲルでカテーテル表面を加工したが、十分な抗血栓性が得られなかったため、本年度は合成抗トロンビン製剤であるアルガトロバンを使用して表面加工を行った。その結果、アルガトロバン包埋コーティングを行ったカテーテルでは8週間の観察期間においてほとんどフィブリン塊を認めなかった。しかしながら、一部の例において、コーティングが容易に剥離する事象が認められたため、再現性にやや問題があった。今後、安定したカテーテルの作成のために、更に定着性の高い表面加工技術を検討する必要があることがわかった。

A.研究目的

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。このデバイスには必要な要素技術が大きく3つあり、一つめは「血管運動中枢機能を代替するデバイス」、二つめは「圧受容器を代替する圧バイオセンサー」、三つめは「交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極」である。この中でも、中枢機能代替デバイスやマイクロ電極に関しては、既存の植込みデバイスの技術や最近のテクノロジーの進歩により、比較的作成が容易な

ものと思われる。しかしながら、血圧の連続測定に必要な圧センサーに関しては、長期間にわたり安定して血圧を連続測定する方法がいまだ存在しない。本分担研究では、この統合デバイスの完成に必要な圧受容器を代替する圧バイオセンサーの開発に必要な要素技術を開発することにある。

昨年度の本分担研究では、外径 0.7 mm のポリウレタンチューブに対して光反応性水溶性高分子を用いて高親水性処理（図 A-1）を施

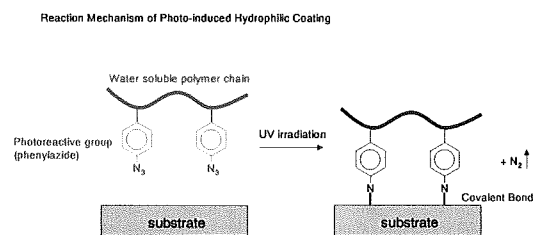


図 A-1. 高親水性処理のコンセプト