

したカテーテルを作成した。しかしながら、腹部大動脈植込み後2週において刺入部に軽度のフィブリンの析出が認められたため、高親水性処理単独では、長期にわたる留置に適さないことがわかった。そこで、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同時にコーティングすることにより、より抗血栓性を高めたカテーテルを作成し、長期血管内留置が可能か検討した。

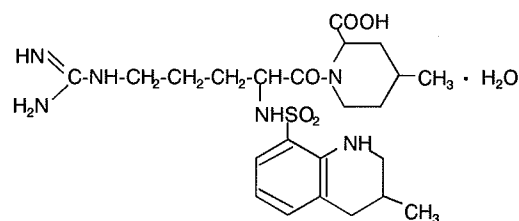


図 B-1. アルガトロバン

B. 研究方法

B-1. 長期血管内留置可能なカテーテルの開発

B-1.1. 高親水性処理による表面加工技術

カテーテルの表面加工法としては、光反応性水溶性高分子を用いた高親水性表面処理を行った(図 A-1)。基本原理は、蛋白質が非荷電親水性の表面では吸着し難く脱着し易いことを利用したものである。この非荷電親水性領域をカテーテル表面に作製するためにフェニルアジド基の光反応性を利用した。この光反応性基は、紫外光照射によりフェニルナイトレンと呼ばれる高反応性中間体を経て、近傍の炭素と共有結合を形成する。具体的には、水溶性高分子の一種であるジメチルアクリルアミドポリマーとアジドスチレンの共重合体(親水性ハイドロゲル)を合成してこれを用いた。

B-1.2. 抗血栓性カテーテルの作成

カテーテルは、昨年度は外径 0.7 mm のポリウレタンチューブを用いたが、本年度は現在設計中の圧センサー本体が 170 μ m のサイズであるところから、内径 180 μ m 外径 0.41 mm

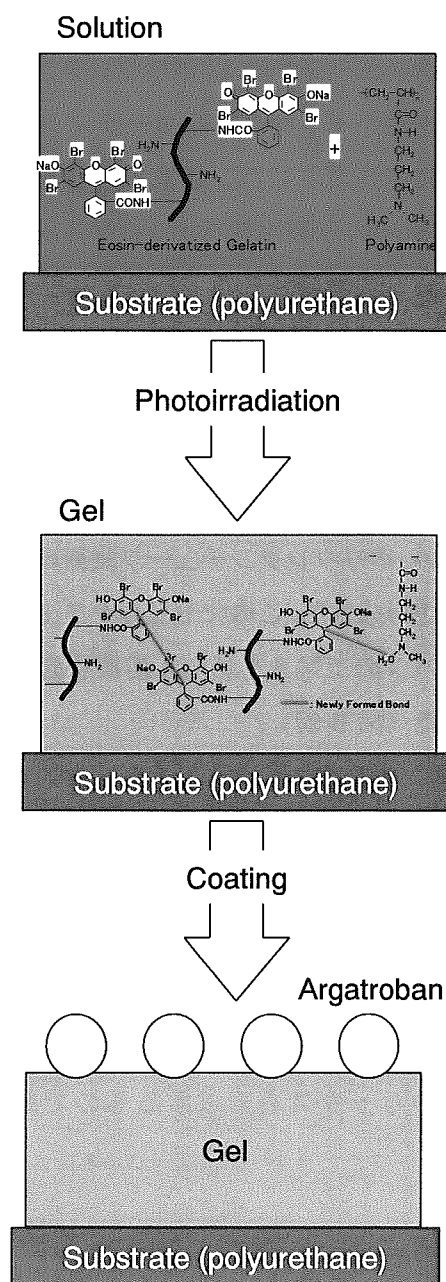


図 B-2. アルガトロバン表面塗布コーティング

のポリウレタンチューブを用いた。カテーテルに抗血栓性を持たせるために本研究ではアルガトロバン（図 B-1）を使用した。アルガトロバンはトロンビンの活性部位に結合することにより、トロンビン阻害活性を有し、フィブリン生成やフィブリンの安定化作用を阻害する。また、非水溶性であるため血流中においても基材に長時間にわたり残存することが期待される。

今回検討に用いたカテーテルは、①ポリウレタンチューブ単体、②ポリウレタンチューブに親水性ハイドロゲルをコーティングしその表面にアルガトロバンを塗布する方法によるカテーテル、③親水性ハイドロゲル内にアルガトロバンを包埋させたコーティング法によるカテーテルの3種類を用意した。

②の方法では、エオシン色素を導入したエオシン化ゼラチンとポリアミンとの光照射によるラジカル再結合反応による共有結合形成を行い、ポリウレタンチューブ表面にマトリックスを形成した。このマトリックス上にアルガトロバンの1%メタノール溶液を含浸させ乾燥した（図 B-2）。

③の方法では、メチルアクリルアミドポリマーとアジドスチレンの共重合体による親水性ハイドロゲルとアルガトロバンとのメタノール混合溶液（1%アルガトロバン溶液）としてポリウレタンチューブ表面にコーティングし、光架橋によってアルガトロバンを包埋したマトリックスを形成するものである（図 B-3）。

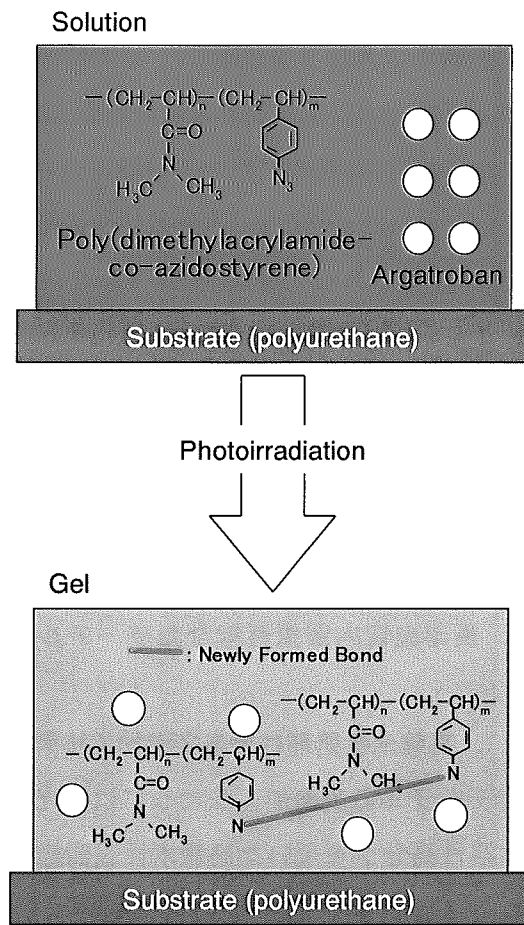


図 B-3. アルガトロバン包埋コーティング

B-2. 長期植込み実験

長期植込み実験には、オス SD ラット（8週齢、平均体重 430g）を用いた。麻酔は、ペントバルビタールの腹腔内投与によりおこなった。腹部正中切開を行い、腹部大動脈を同定剥離し、総腸骨動脈分岐部上約 5mm のところから、頭側へ向けて上記 B-1 の方法で作成したポリウレタンチューブを 1cm 程度挿入し、カテーテルを血管内に留置した。

術後 2、4、8 週後に再びネンブタール麻酔下にて腹部大動脈を摘出し、①～③のカテーテルを取り出し、各カテーテルを比較検討した。

C. 研究結果

C-1. 長期血管内留置可能なカテーテルの開発

アルガトロバン表面塗布コーティング法では、図 C-1 に示すように、37°C生理食塩水中における観察で、乾燥後に表面コーティングが剥がれてしまうという事象が発生した。現在、原因を解明中であるが、今のところ明確な理由は見つかっていない。そこで、次の長期植え込み実験には、アルガトロバンを表面に塗布せず親水性ハイドロゲルのみを表面にコーティングしたカテーテルを用いて実験を行った。

アルガトロバン包埋コーティング法による表面マトリックスは、図 C-2 に示すように厚さ約 1 μ m で均一に表面加工することができ

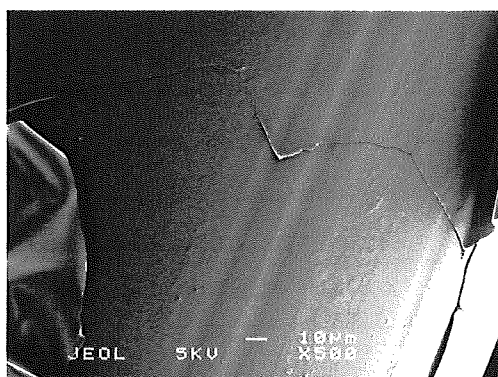


図 C-1. アルガトロバン表面塗布コーティング法によるカテーテルの電顕像

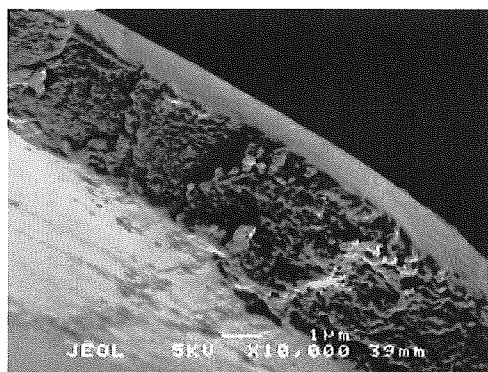


図 C-2. アルガトロバン包埋コーティング法によるカテーテル上のマトリックス

た。また、コーティング直後では、マトリックス表面は粗な状態であるが、37°C生理食塩水に24時間浸水後に表面を再度観察すると、親水性ハイドロゲルの存在により、表面が平滑となり抗血栓性が期待された（図 C-3）。

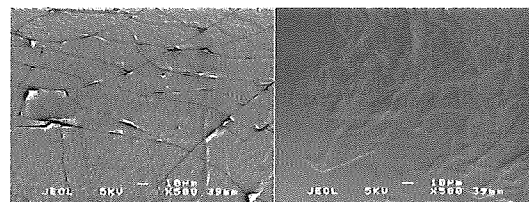


図 C-3. アルガトロバン包埋コーティング法によるカテーテルの電顕像

左:コーティング直後、右:37°C生理食塩水浸水24時間後

C-2. 長期植込み実験

上述したように、現在までにアルガトロバン表面塗布コーティング法は完成していないため、非コーティングカテーテル（ポリウレタンチューブ単体）、親水性ハイドロゲルコーティングカテーテル、アルガトロバン包埋コーティングカテーテルの3種類について、8週までの長期植込み実験を行った。

非コーティングカテーテルでは、昨年度の本分担研究では術後約3週にて血栓症に由来すると考えられる下肢の血流不全に起因する死亡が認められたが、本年度は、昨年と比較して外径が約40%小さくなっており、術後8週までの観察が可能であった。しかしながら、術後4週目ですでに刺入部に明らかな白色血栓の付着を認め（図 C-4）、8週間においては、カテーテル先端がすでに内皮細胞の増殖により、血管内においてカプセル化された状態であった（図 C-5）。

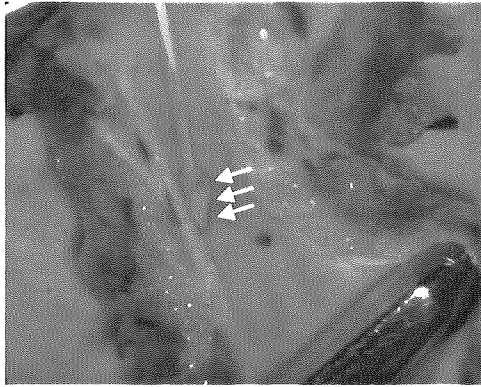


図 C-4. 非コーティングカテーテル(4週後)
矢印: 白色血栓

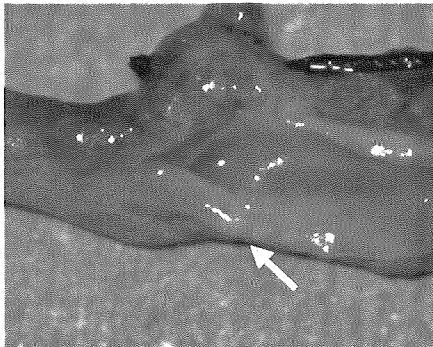


図 C-5. 非コーティングカテーテル(8 週後)
矢印: カプセル化されたカテーテル先端

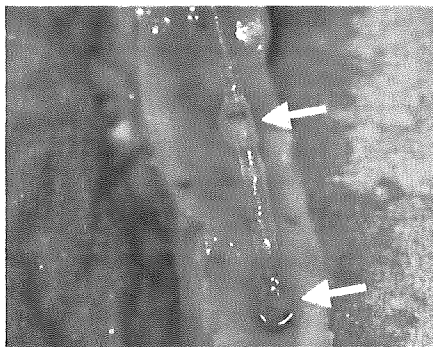


図 C-6. 親水性ハイドロゲルコーティングカテーテル(8 週後) 矢印: フィブリン塊

親水性ハイドロゲルコーティングカテーテルでは、8 週後において刺入部及び中間部に明らかなフィブリン塊を認めた、カテーテル本体にも軽度フィブリンの付着が認められた (図

C-6)。

アルガトロバン包埋コーティングカテーテルにおいては、8 週後においてもほとんどの例においてフィブリンの析出を認めず (図 C-7)、血管内膜も正常に保たれていた。しかしながら、一部の例において鑷子による物理的刺激が加わったと考えられる部位に術後4 週においてフィブリン塊の析出を認めた例 (図 C-8) があり、その前後のカテーテル本体にはフィブリンをほとんど認めないところから、鑷子の機械的刺激によるコーティングの剥離が疑われたため、現在詳細を検討中である。また、いずれの例においても電子顕微鏡による詳細なカテーテル表面の評価を今後行う予定である。

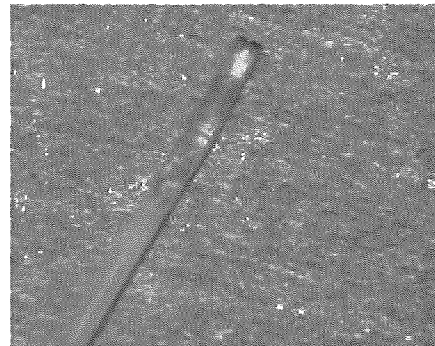


図 C-7. アルガトロバン包埋コーティングカテーテル(8 週後)

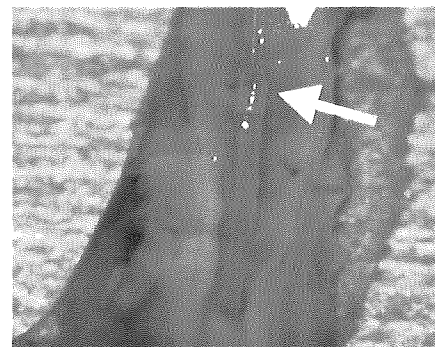


図 C-8. アルガトロバン包埋コーティングカテーテルにおけるフィブリン析出の例

D. 考察

本研究課題では、動脈圧反射障害による寝たきり状態を防止するため、血管運動中枢機能を代替するデバイスを開発することにある。このデバイスには、入力として体血圧をモニタリングする必要がある。しかしながら、現在、既存の圧センサーでは長期間にわたり安定して体血圧を生体に植込んだ状態でモニタリングすることは不可能である。そこで、本年度は、圧センサーを装着するカテーテルの生体内に長期留置可能な表面加工技術を開発した。

カテーテルの表面処理方法としては、基本的には昨年度と同じく光反応性水溶性高分子を用いた高親水性表面加工を行った。高親水性ハイドロゲル単独でコーティングした場合でも、ポリウレタン単独よりも明らかに抗血栓性が期待されることがわかったが、長期間血管内に留置した場合にはやはりフィブリンの析出を認めた。そこで、さらに抗血栓性を高めるためにアルガトロバンを表面加工に付加することとした。従来からある共有結合型ヘパリンコーティングは、工程が複雑で基材にも制限があり、また高コストのことが多い。さらに、ヘパリンは水溶性であるため、血流中においては容易に洗い流されてしまう可能性がある。特にヘパリンが全身投与されて問題となるのが、ヘパリン起因性血小板減少症がある。そこで、本分担研究では、非水溶性のアルガトロバンを用いて、簡便にコーティングする方法を用いることとした。

アルガトロバンによるコーティング方法として、薬剤が非水溶性であるところから表面塗布による方法と、薬剤の長期効果を期待して大

量の薬剤担持が可能なようにアルガトロバンを高親水性ハイドロゲル内に包埋する方法の2種類を採用した。残念ながら、高親水性ハイドロゲル表面にアルガトロバンを塗布する方法では、乾燥後にゲル層とともに剥離する事象が発生した。本法は、アルガトロバン包埋コーティングにさらに追加する方法としても採用する可能性があるため、さらにアルガトロバン溶液のエタノール濃度等について再検討を加える必要がある。

アルガトロバン包埋コーティングカテーテルについては、約2ヶ月の観察期間においてほとんどの例において肉眼的にはフィブリンの析出が認められず、抗血栓性カテーテルとしての期待が持てる。一方で、血管内に挿入する際に鑷子で挟み込む部位と考えられる場所にフィブリン塊が認められた例が存在した。今後電子顕微鏡にて観察予定であるが、おそらく、鑷子による機械的刺激によりコーティングが剥離した可能性が高いものと考えている。従って、安定したコーティング技術のために、今後コーティングの物理的強度について検討を加える必要があるものと思われる。

圧センサーに関しては、現在光電方式によるものを設計を開始したところである。センサー先端部分に関しては設計図上は170 μ mまでに絞り込みをかけているが、本方式において問題となっているのは、植込型とした場合に光源部分をどこまで小さくできるかまだ検討の余地がある。次年度においては、圧力変換センサーにいずれの方式を採用するかさらに再検討が必要である。

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、抗血栓性カテーテルの開発を行った。合成抗トロンビン製剤であるアルガトロバンを高親水性ハイドロゲル内に包埋することにより、抗血栓性が高まることが明らかとなった。しかしながら、基材表面への固定がまだ安定したものではなく、今後、薬剤濃度等をさらに検討する必要がある。次年度は、さらに長期血管内留置を試みるとともに、実装する圧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. Traub M, Aochi T, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K, Knuepfer MM. Contribution of baroreflex sensitivity and vascular reactivity to variable haemodynamic responses to cocaine in conscious rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:911-918.
2. Kawada T, Yamamoto K, Kamiya A, Ariumi H, Michikami D, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Dynamic characteristics of carotid sinus pressure-nerve activity transduction in rabbits. *Jpn J Physiol* 2005;55:157-163.
3. 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 Physiol Scand* 2005;184:187-193
4. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 2006;100:1278-1286

G-2. 学会発表

1. Ariumi H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Aortic depressor nerve stimulation markedly improves the survival rate after acute myocardial infarction in rats. 6th Asian-Pacific Conference on Biomedical Engineering (APCMBE) 2005, 筑波市, 2005.04
2. 立脇禎二、稲垣正司、宍戸稔聡、杉町 勝. 血管内心臓副交感神経刺激は心筋梗塞急性期における致死性不整脈を抑制する. 生体医工学 2005; 43(Suppl 1): 453. 第44回日本生体医工学学会大会(日本エム・イー学会)、筑波市、2005.04
3. Kawada T, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Plasma norepinephrine of physiological concentration does not affect dynamic heart rate regulation by the cardiac sympathetic nerve. *Jpn J Physiol* 2005; 55(Suppl): S88. 第82回日本生理学会大会、仙台市、2005.05
4. 山元健太、道上大策、宍戸稔聡、川田徹、神谷厚範、高木 洋、砂川賢二、杉町 勝.

交感神経調節における筋機械受容器反射と動脈圧受容器反射との静的相互作用のモデル化. 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 2005; 103. 第 20 回生体・生理工学シンポジウム、東京都、2005.09

5. 道上大策、川田徹、神谷厚範、宍戸稔聡、山元健太、有海秀人、砂川賢二、杉町 勝. 鍼刺激の動脈圧反射の静特性および動特性に及ぼす影響. 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 2005; 233. 第 20 回生体・生理工学シンポジウム、東京都、2005.09
6. Miyamoto T, Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M. Presynaptic α_2 -adrenergic negative feedback shortens the time constant of sympathetic heart rate response. Circ J 2006; 70(Suppl I): 309. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会、名古屋市、2006.03
7. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M. Vagal stimulation during ischemic period but not reperfusion period reduces myocardial myoglobin release in the ischemic region. Circ J 2006; 70(Suppl I): 400. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会、名古屋市、2006.03

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（コー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。

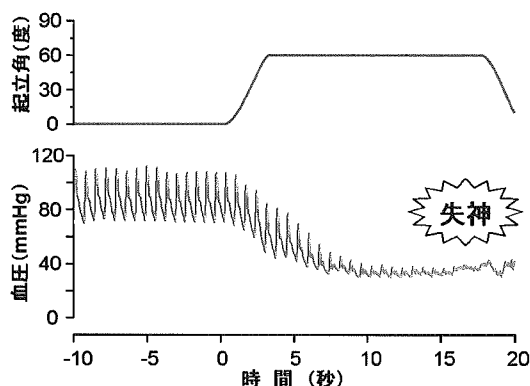


図1. 動脈圧反射失調による起立性低血圧

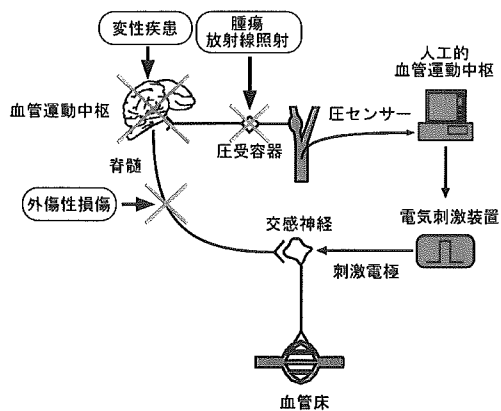


図 2. バイオニック動脈圧反射装置

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、起立性低血圧が必発となる。そこで、このような患者を救うため、機能廃絶した血管運動中枢の代替装置として、血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定し、交感神経を電気刺激するため、圧バイオセンサーによる血圧計測→血管運動中枢を代替する人工的血管運動中枢代替デバイス→交感神経遠心路を代替する神経刺激用マ

イクロ電極→交感神経節後線維→血管床（図2）からなるフィードバック血圧制御装置を開発する。

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を開発する。

A-3. 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。（図3）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。

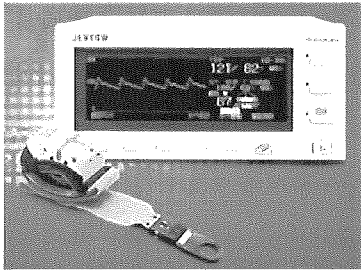


図 3. マルチエレメントトノメトリー法連続血圧測定装置 (JENTOW : CBM-7000)

図4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、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。

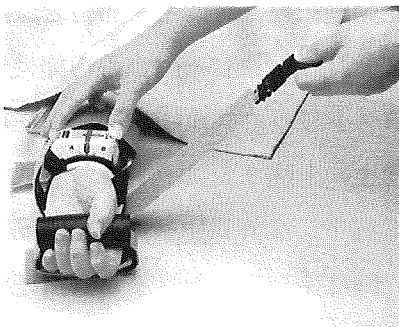


図 4. トノメトリーセンサ装着図

図5は、血圧測定法の精度を比較した相関図であり、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。

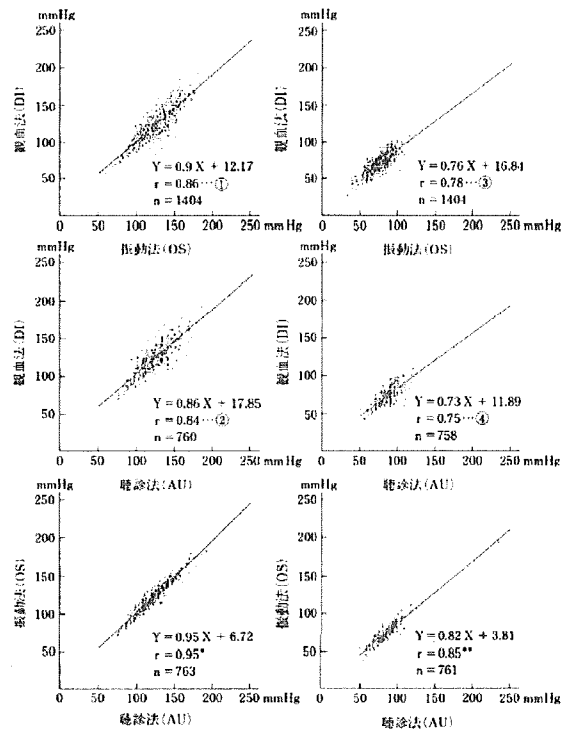


図 2 血圧測定法の相関
左列：収縮期血圧，右列：拡張期血圧
* : $P < 0.005$ vs ① or ②, ** : $P < 0.005$ vs ③ or ④

図 5. 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圧迫具合の検討を行なう。

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 6) されている。また、図 7 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。カフ加压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 8 は、カフ加压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血圧測定中のカフの形状と上腕動脈圧迫状態を、CT(Computed Tomography)画像を用いて検討した。また、生体の軟組織の力学的特性を表すことの出来るモデルを作成し、そのモデルを用いて、外力が加えられたときの生体の解析を行なう。

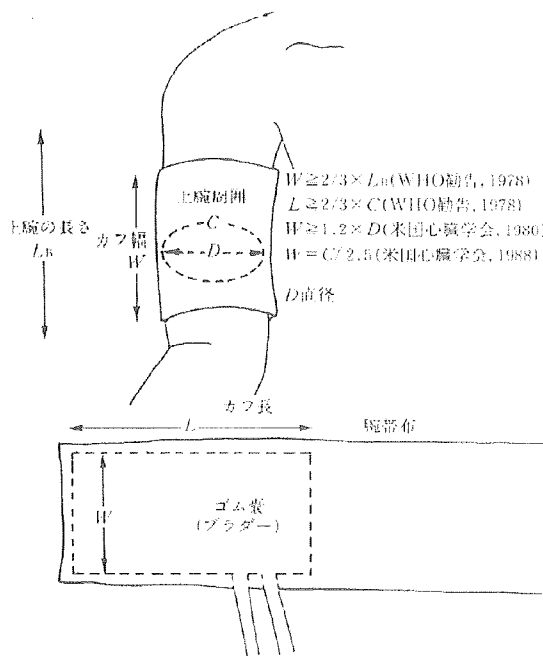


図 6. 理想的カフ幅と長さ

カフ幅(cm)	2	4	8			
平均血圧(mmHg)	30.6	37.5	45.0			
範囲(mmHg)	26-35	13-41	5-41			
年齢(年)	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP
20	+3	+3	-1	-3	+9	+3
25	+3	+2	-1	-1	+6	+3
30	0	0	-1	-3	7	+1
35	-2	-1	-3	-2	+6	+1
40	-4	-3	-2	-1	+3	+3
45	-4	-1	-1	-1	+3	+3
50	-3	-1	-1	0	+4	+2
55	-10	-7	-2	-1	+3	+1
60	-12	-9	-4	-2	+2	+1
65	-14	-10	-5	-3	+1	+1
70	-16	-11	-4	-3	0	0
75	-18	-13	-7	-1	-1	-1
80	-21	-14	-9	5	-1	-1

SBP: 収縮期血圧に対する値, DBP: 拡張期血圧に対する補正

図 7. 米国心臓学会の補正表 (Frohlich, 1988)

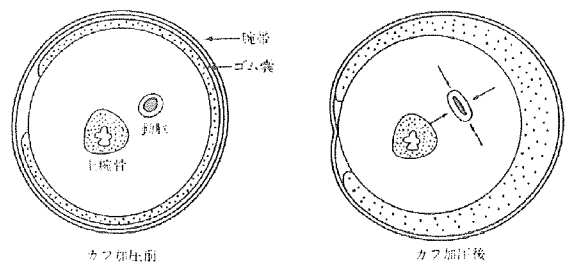


図 8. カフ加压による組織の圧迫模写

B-1-1. 上腕圧迫状態および解析に用いるCT画像

上腕の形状および圧迫時の上腕の変形の様子を確認するため、上腕に圧力を全く加えない状態と、血圧測定用のカフを巻いて圧力を加えた状態の、それぞれの上腕の断面画像をCT スキャナ(Philips 社のBrilliance CT40)を用いて撮影を行なった。

B-1-2. CT 画像撮影に用いた実験装置

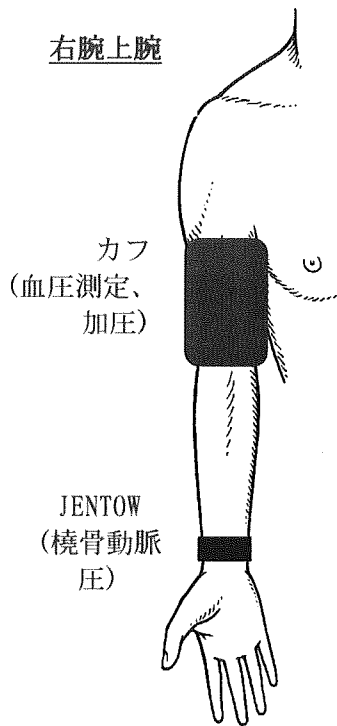


図 9. 実験装置

ている部分をすべて含むように、肘から肩の
辺りまで1mm 間隔で370スライス程度とした。
撮影した一例を図10に示す。

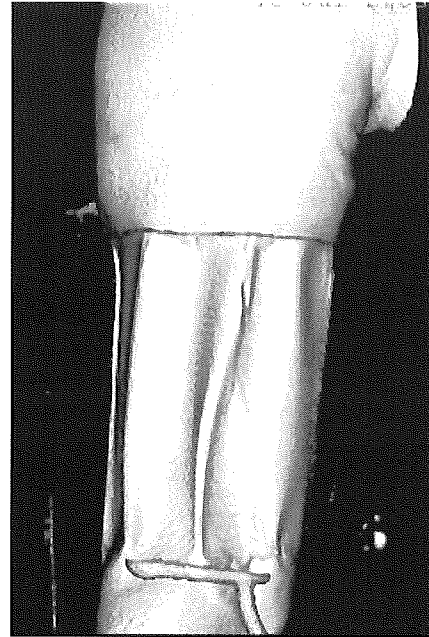


図 10. CT 画像症例

B-1-3. プロトコール

CT 画像は以下の手順で撮影を行なう。

1. CT スキャナ装置のベッドに対象者を臥位
で固定。
2. 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。
3. 上腕に血圧測定用のカフを巻き、血圧測定
を行う。
4. 圧力をかけずに上腕の CT 画像を撮影する。
5. 収縮期血圧 + 40mmHg 以上の圧力で圧迫し
た状態で CT 画像を撮影する。

撮影断面は上腕の部分がほぼ中心となるよう
な240mm 四方の範囲とし、撮影範囲は圧迫し

B-1-4. 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。

B-1-5. 対象

インフォームドコンセントが得られた健
常成人を対象とした。

B-2. 軟組織のシミュレーション方法

上腕の形を、筋肉と皮下脂肪の2種類の軟組
織からなる簡易モデルとし、円筒の半径を5cm、
長軸方向の長さを25cm として、皮下脂肪の厚

さが0.5cm のモデルを作成した。(図11)

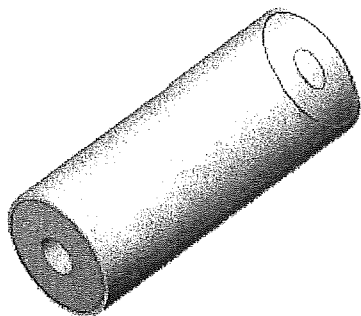


図11. シミュレーションモデル

弾性係数は、皮下脂肪のヤング率が10kPa、ポアソン比が0.47、筋肉のヤング率が10kPa、ポアソン比が0.49 とした。

B-2-1. 解析の条件

骨と筋肉の境界の節点は全方向に、円筒の両端の節点は長軸方向に固定する。次に、カフにより圧迫される面を考える。変位を境界条件として与えることとする。変位の与え方として、以下の2つの場合を考える。まず最初にカフとの接触面全体に一樣な変位を与える場合、次に長軸方向に切断した断面がカフの中央に軸を持つ放物線になるよう変位を与える場合である。それぞれの場合について、上腕に加わる圧力がどうなるか調べる。

C. 研究結果

C-1-1. 上腕カフの圧迫具合

CT撮影した上腕画像データは、2005年5月22日から7月31日までに撮影を行なった。画像データは、健常者32名(男性15名、女性17名、年齢 50.6 ± 10.4 歳、体重 58.4 ± 10.2 kg)が集まった。

CT撮影した上腕画像データより、収縮期血圧

+40mmHg以上で上腕を圧迫した場合の組織の断面画像を、以下に、男性8名、女性10名、計18名の症例をします。(図12～図29)

図12 : 56歳、男性、BMI : 25.3

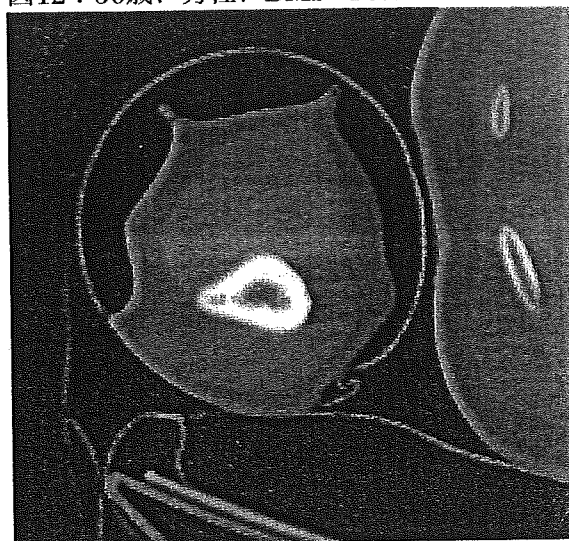


図13 : 43歳、男性、BMI : 29.4

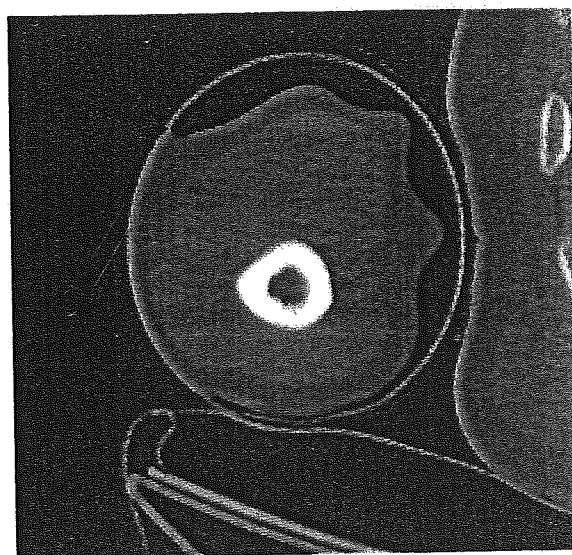


图 14 : 51 歳、男性、BMI : 22.1

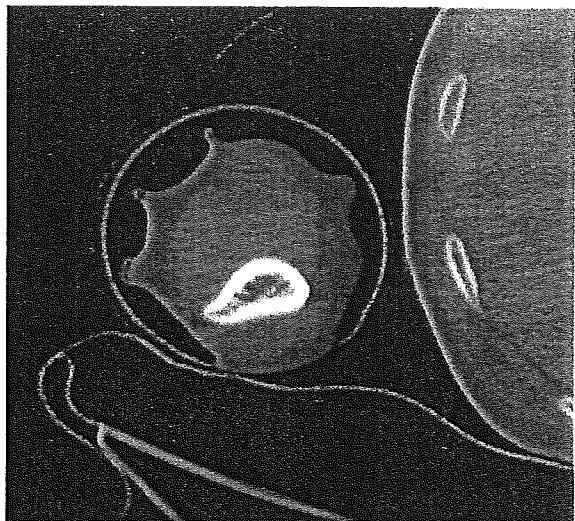


图 17 : 62 歳、男性、BMI : 25.2

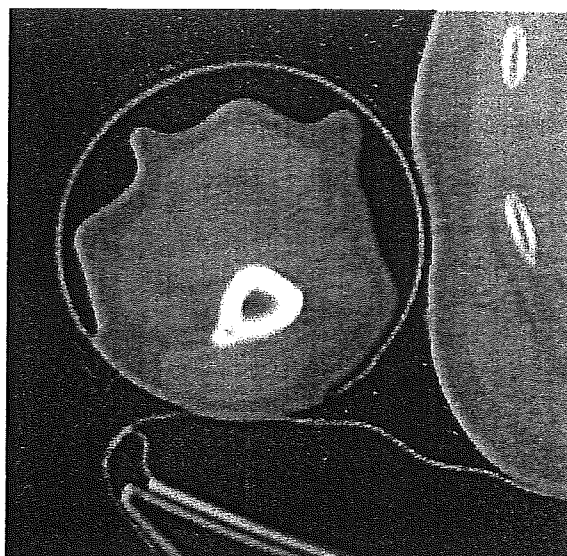


图 15 : 59 歳、男性、BMI : 24.8

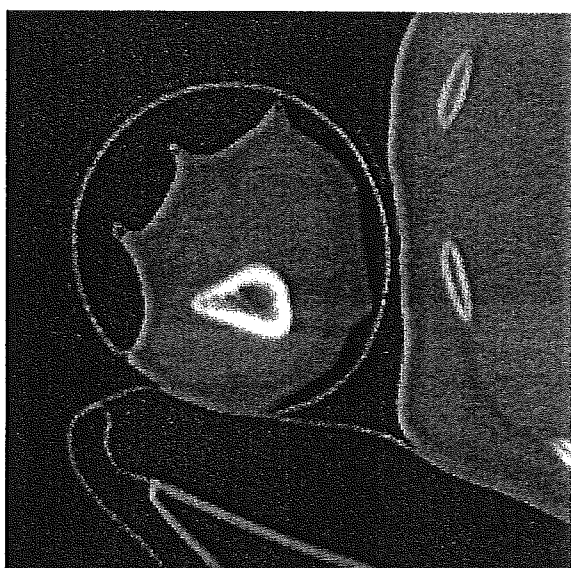


图 18 : 39 歳、男性、BMI : 20.3

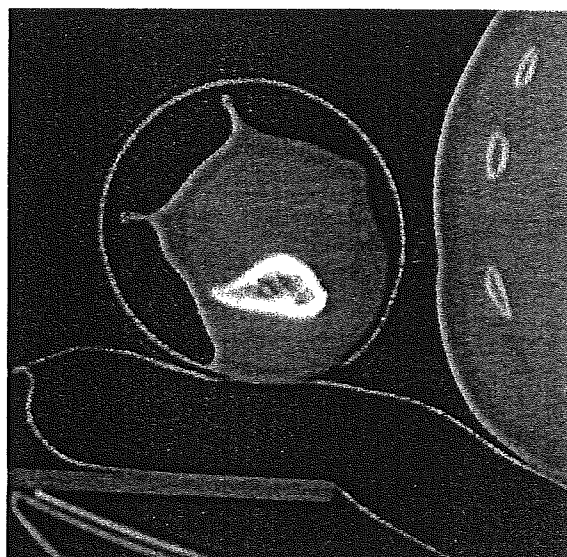


图 16 : 56 歳、男性、BMI : 26.2

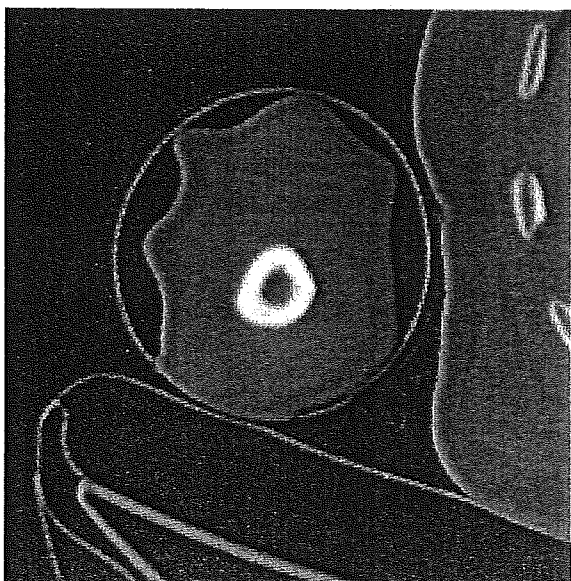


图 19 : 55 歳、男性、BMI : 23.3

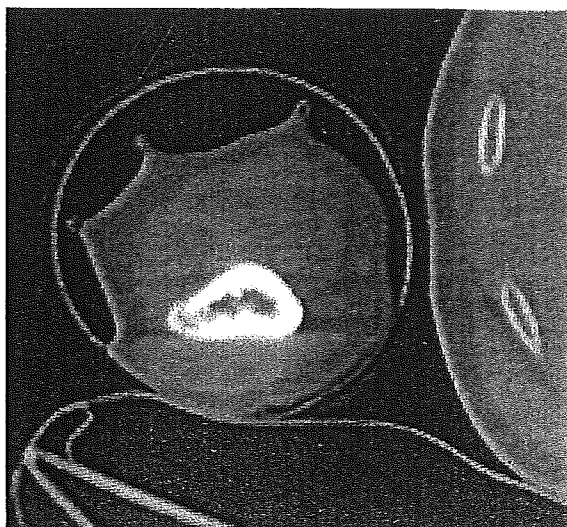


図 20 : 66 歳、女性、BMI : 27.2

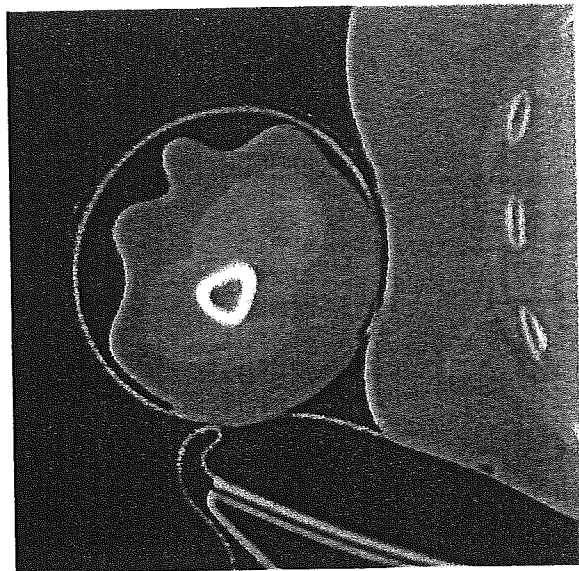


図 21 : 55 歳、女性、BMI : 21.5

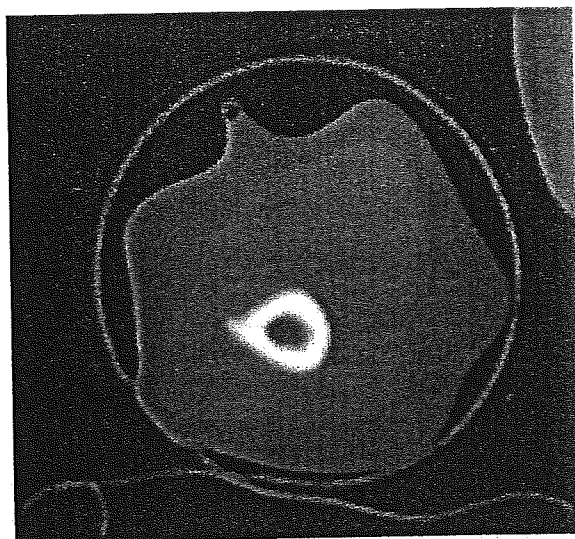


図 22 : 43 歳、女性、BMI : 23.7

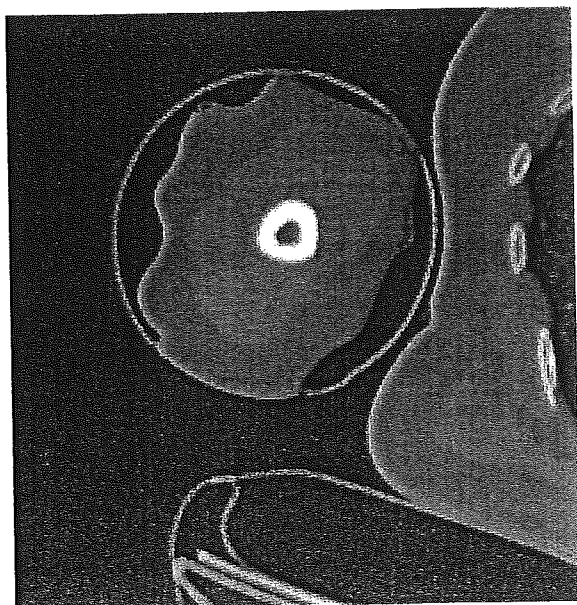


図 23 : 61 歳、女性、BMI : 20.8

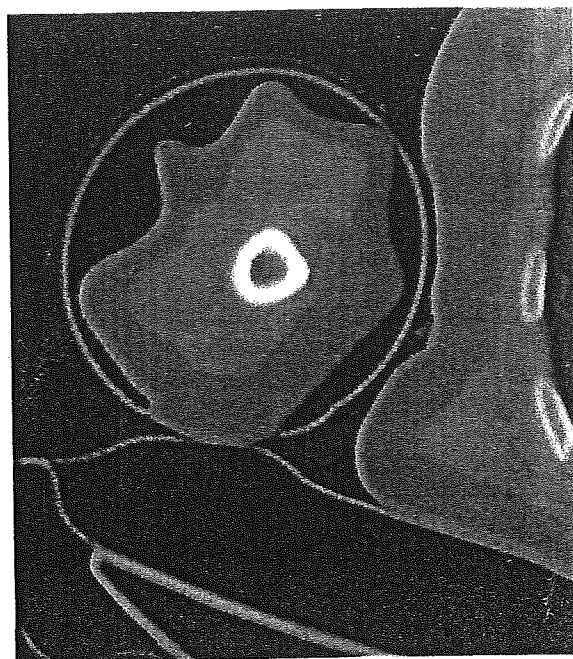


図 24 : 52 歳、女性、BMI : 22.3

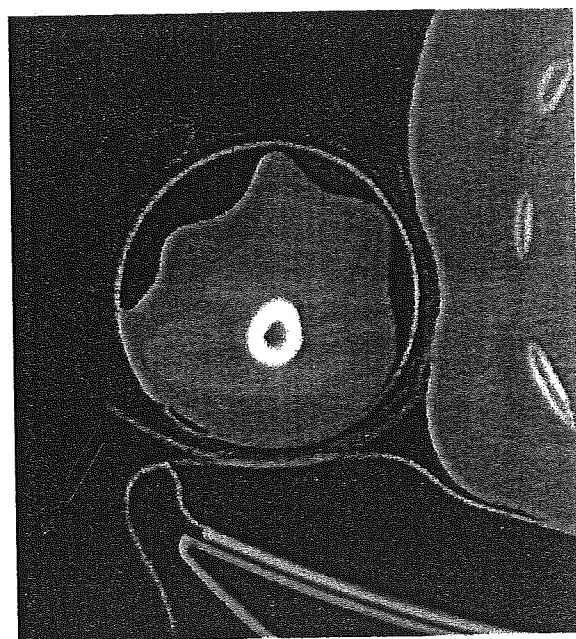


図 25 : 62 歳、女性、BMI : 22.2

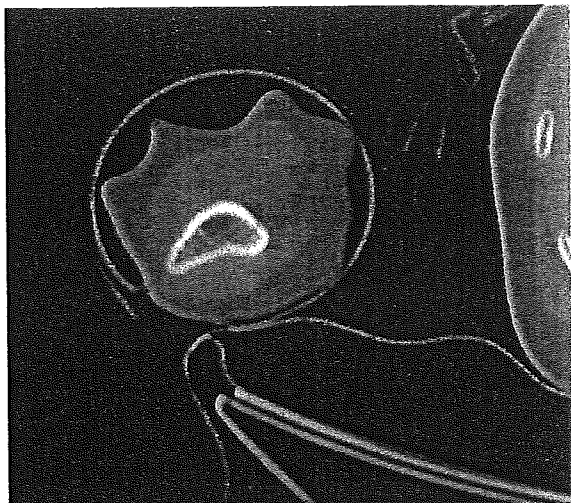


図 28 : 54 歳、女性、BMI : 22.3

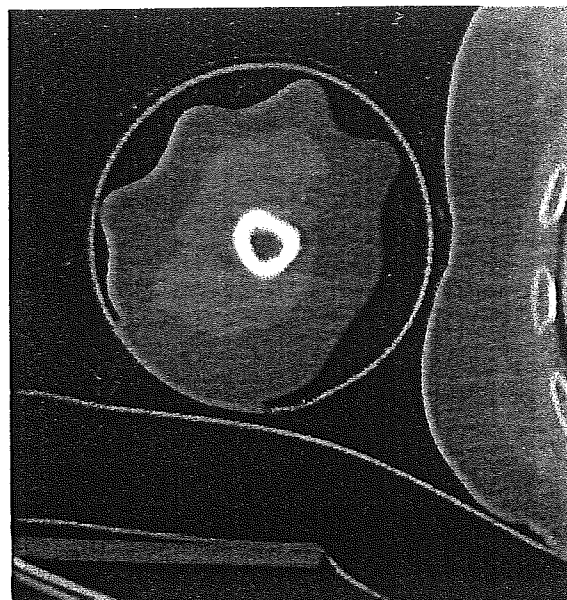


図 26 : 44 歳、女性、BMI : 21.5

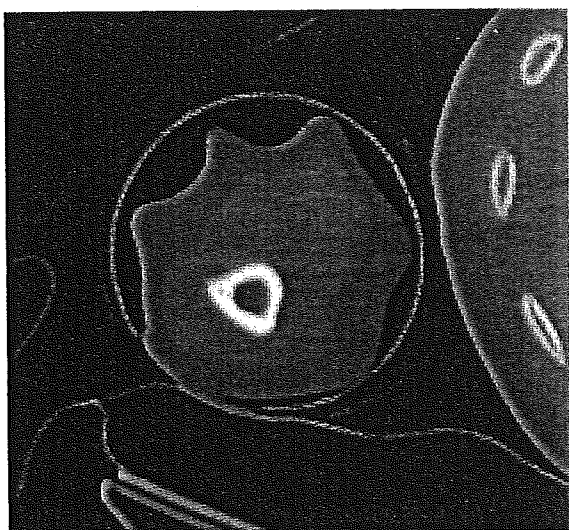


図 29 : 61 歳、女性、BMI : 23.3

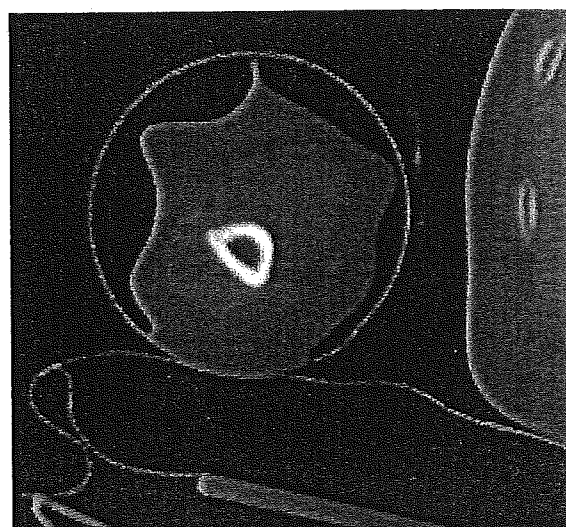
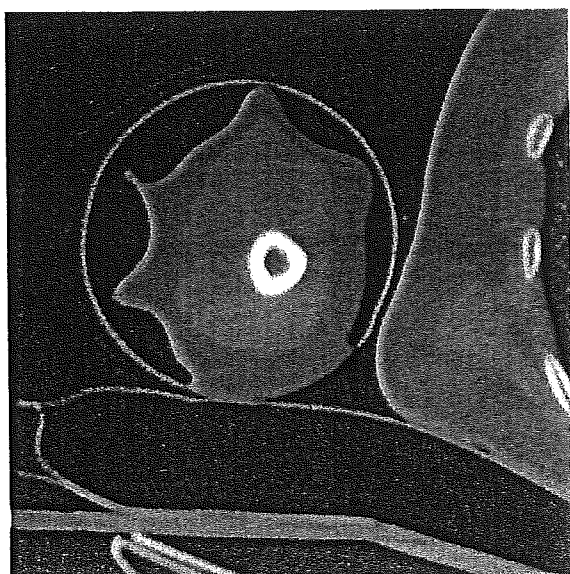


図 27 : 45 歳、女性、BMI : 23.0



C-1-2. 軟組織のシミュレーション結果

カフの圧迫による変位は、カフ中央部の最大変位が等しくなるよう設定する。最大変位をどれも0.5cm とし、使用するカフは全てカフ幅12cm のものとする。それぞれ、変位を与えた後の形状を見ると、放物線上に変位を与えた場合が一番無理のない形に変形している。(図30、31)

上腕の内部の最小主応力は図32、33 のよ

うになる。一様な変位を与えた場合はカフの両端のあたりおよび骨の周りに2箇所ほど応力集中が起こってしまっている。

放物線型の変位を与えた場合は骨の周りで応力が高くなっているが、一様に変位を与えた場合ほど目立った応力集中は起こっていない。

それぞれの場合で、カフの圧力がどれくらいの値になっているか、また、血管にどれくらいの圧力が加わっていることになるかを調べるため、上腕の表面、カフの中央部から0.5cmの範囲内の最小主応力の平均値、上腕の表面から深さ0.5cm~1cm、カフの中央部から0.5cm、の範囲内の最小主応力の平均値をそれぞれ算出してみる。一様な変位を与えた場合、前者が-2.045kPa、後者が-2.051kPa、放物線型の変位を与えた場合、前者が-1.670kPa、後者が-1.657kPa となっている。カフ圧の伝達率は順に100.3、99.2 %となっており、一様に変位を与えた場合が最もカフ圧を血管に伝えることが出来ることがわかる。

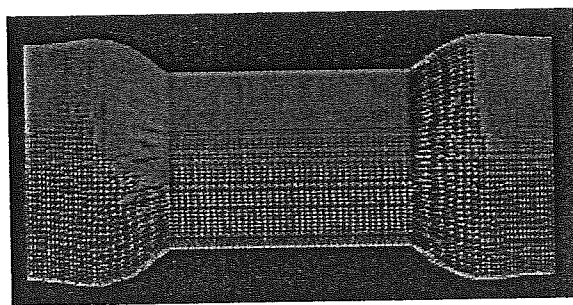


図30. 一様に変位を与えた場合の形状

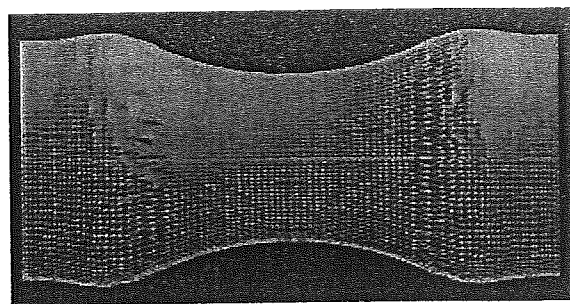


図31. 放物線型の変位を与えた場合の形状

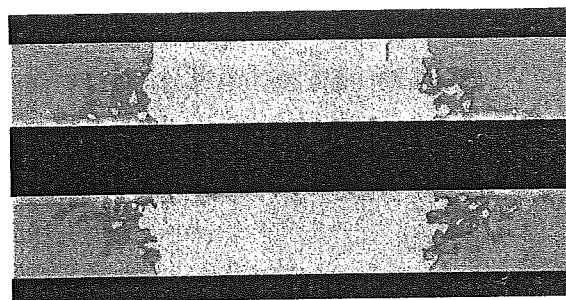


図32. 一様な変位を与えた場合の最小主応力の分布

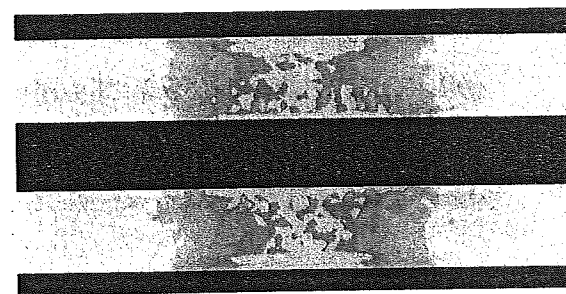


図33. 放物線型の変位を与えた場合の最小主応力の分布

D.考察

D-1-1. 上腕カフの圧迫具合について

カフ圧の上昇とともに、脂肪層の厚い軟部組織に入り込み不均一に膨らんで上腕を圧迫した。また、カフ加圧によるカフ内部の空気の偏り方にも大きく影響を受けた。

カフの不均一な膨らみ、軟部組織の変形は、男女、BMIにより異なるものではないことが断面画像より理解される。

D-1-2. 軟組織のシミュレーション結果について

カフに変位を与えた後の形状を見ると、放物線上に変位を与えた場合が一番無理のない形に変形している。一様な変位を与えた場合はカフの両端のあたりおよび骨の周りに2箇所ほど応力集中が起こってしまっている。

放物線型の変位を与えた場合は骨の周りで応力が高くなっているが、一様に変位を与えた場合ほど目立った応力集中は起こっていない。

カフ圧の伝達率は順に100.3、99.2 %となっており、一様に変位を与えた場合が最もカフ圧を血管に伝えることが出来ることがわかる。しかし、カフの端などで応力集中が起こり、カフ圧よりも高い圧力が血管一部にかかってしまったり、圧迫時にきつい痛みを感じたりすることが予想される。

E.結論

①CT画像データより、カフの不均一な膨らみ、軟部組織の変形は性別、BMIにより異なるものではないことが明らかになった。

②シミュレーション解析では、放物線型の変位を与えた場合が、カフ圧の伝達率は99.2 %となっているが、応力集中が起こっていない。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

なし

臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発

分担研究者 安藤 元紀（岡山大学教育学部 助教授）

研究要旨：

体温調節にかかわる自律神経・圧受容体機能を評価するために心不全例における運動負荷時の体温変化を健常者と対比することにより、血流分布および神経調節の異常を評価することを試みた。心不全例では軽度運動負荷時の体温変化が正常例と異なり、熱産生に対する生体反応の違いから、心不全の血流・神経調節の異常を評価することが可能であった。

A.研究目的

A-1.背景

皮膚は成人で約 1.6 平方メートル、体重の 3-4%を占める臓器であり、通常、心拍出量のおよそ 5%である 200ml/分の血流がある。また、皮膚は血管拡張時には血流が 3000ml/分にまで達する大きな血流および体温の調節臓器である。ヒトにおける体熱の産生に関わるものとして、基礎代謝、食物摂取、および筋活動等があり、熱の損失に関しては、血流、神経性調節による放熱と伝導が約 70%でもっとも大きく、これを調節するのが、神経・血流である。風速がなく、室温が一定の常温下の環境では、発汗等の影響が出ない軽度の筋運動による体温変化は、血流・神経性調節が主に反映されるものと考えられる。よって、軽度の運動による体温変化を計測すれば、血流分布の変化および神経調節の変化を簡便に評価できると考えられる。

A-2.本研究課題を立案するに至った経緯

心不全では、心拍出量の低下に伴い重要臓器への血流を維持するために、血流の再分布が起こることが考えられており、それを調節するのが交感神経である。さらに、この交感神経系の活性化が心血管系に悪影響を及ぼし、不整脈や心不全を悪化させることはよく知られている。しかし、これまでに心不全が皮膚温や皮膚血流に及ぼす影響についてはほとんど報告がなされていない。そこで心不全例における軽度運動負荷時の体温変化を健常者と対比することにより、血流分布および神経調節の異常を評価することを試みた。

B.研究方法

B-1.対象

B-1-1 基礎的背景

心不全患者 30 例(年齢 62±12 歳、男性 25 例)および健常コントロール 24 例(年齢 56±10 歳、男性 14 例)を対象とした。心不全は

NYHA 分類で II-III 度で、原疾患は、拡張型心筋症 14 例、高血圧性心疾患 3 例、虚血性心疾患 13 例、心エコー検査 (Modified Simpson 法) による左室駆出率は $41 \pm 10\%$ であった。両群で年齢、性別、身長および体重に有意差を認めなかった (Table B-1-1)。測定環境は、室温 25°C 、湿度 50 パーセント程度に設定した。

Table B-1-1.

	Normal	CHF
Age (years)	56 ± 10	62 ± 12
N (Male)	24(14)	30(25)
Temperature ($^{\circ}\text{C}$)	25 ± 1	25 ± 1
Humidity (%)	52 ± 13	51 ± 10
Height (cm)	164 ± 10	158 ± 10
Body Weight (kg)	58 ± 8	60 ± 11
EF (%)		41 ± 10
NYHA I		5
NYHA II		20
NYHA III		5

B-1-2.心不全例の服薬状況

心不全例の服薬状況は、 β 遮断薬が 17 例、ACE 阻害薬が 21 例、ARB が 3 例であった (Table B-1-2)。体温変化の検討は服薬下で行った。

Table B-1-2.

a - blocker	2
b - blocker	17
ca blocker	9
ACE Inhibitor	21
ARB	3
aspirin	14
ticlopidine	4
diuretics	21
Nitrates	8
warfarin	4
digoxin	5
Ia	1
Ib	2
DM medicine	6
statin	11

B-2.方法

B-2-1.測定

血圧、心拍、皮膚、中心体温、酸素消費量および血中ノルエピネフリン値、BNP 値を測定した。血圧は JENTOW (Nihon Colin 社製、小牧) を用いトノメトリ法にて連続血圧を測定し、心拍は心電波形より計測した。体温は高感度熱電対 (ユニークメディカル社製、大阪) を用い、前腕部より皮膚温、外耳道より中心体温を連続測定し、酸素消費量は、コルテックス社のメータライザー 3 B を用い測定した。血中ノルエピネフリン値、BNP 値はトノメトリ装着腕と反対側の前腕静脈より生理食塩水にて点滴ルートをキープし、静脈血採血を行い計測した。

B-2-2.運動負荷

運動負荷はリカンベントエルゴメーター (CatEye 社製、岡山) を用い、負荷強度を調節することにより 50W、3 分間の負荷を行った。負荷強度は血圧、心拍および体温の変化とともに DA 変換の後 PC に保存した。