

200500791A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

難治性自律神経失調症による重度の起立性低血圧を克服し、寝たきりを防止するバイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する研究 (H15-こころ-019)

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 佐藤 隆幸

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告		
難治性自律神経失調症による重度の 起立性低血圧を克服し、寝たきりを 防止するバイオニック動脈圧反射装 置の臨床開発に関する研究	-----	1
佐藤 隆幸		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	19
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	20

難治性自律神経失調症による重度の起立性低血圧を克服し、寝たきりを防 止するバイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する研究

主任研究者 佐藤 隆幸（高知大学医学部循環制御学 教授）

研究要旨：

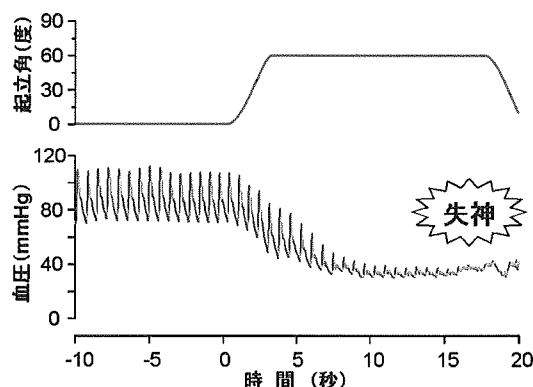
動脈圧反射の機能再建デバイスとして臨床応用可能なバイオニック装置を開発するために、ヒトの血管運動性交感神経を刺激する方法として、硬膜外カテーテル電極を用いた方法を開発した。圧反射失調の臨床的モデルとなる全身麻酔中の患者を対象に、硬膜外腔からの電気刺激に対する動脈圧応答を伝達関数として同定した。この伝達関数を利用して、ヒトの血圧を自動制御するためのシステムの設計に成功した。比例・積分補償型のネガティブフィードバック制御により十分ヒトの血圧を制御可能であることが術中の急速低血圧モデルを用いた検証実験で確認された。今年度は、本装置を腹部大動脈瘤の術中血圧の自動管理に適用し、良好な結果を得ることができ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

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）。そして最期には、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、主任研究者らは、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。

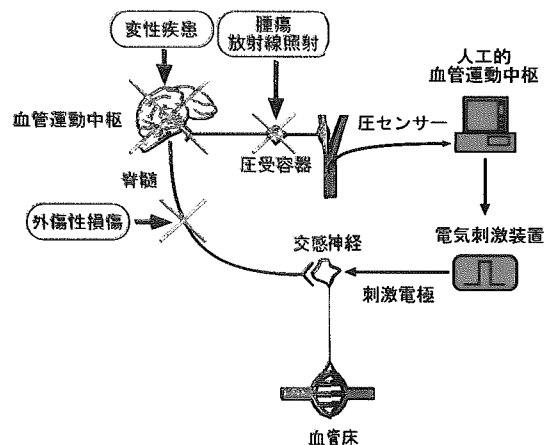
平成17年度は、臨床例を対象に、試作設計したバイオニック装置の有効性と有用性を検証した。

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。



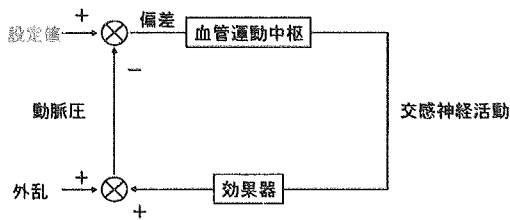
図A-2. バイオニック装置の概要

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）

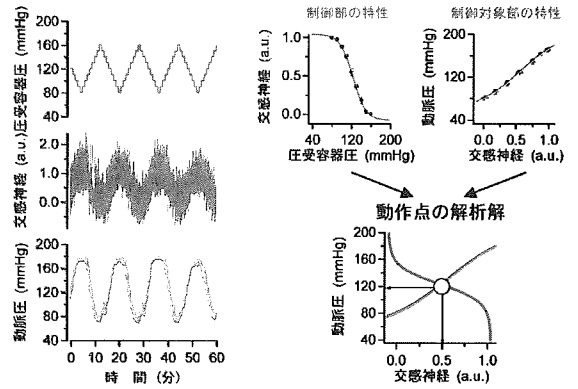
バイオニック圧反射装置で動脈圧を制御する場合に、制御の目標になる動脈圧を設定

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

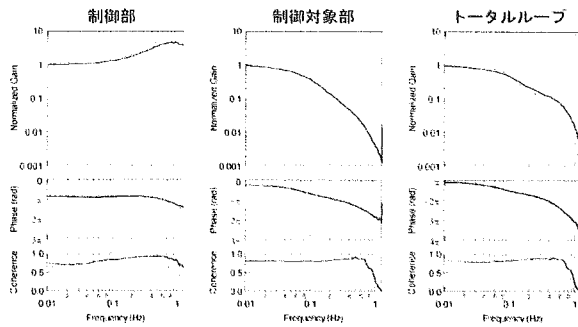
原理的にはこの二つの特性曲線の平衡点が動作点、また、制御部の特性曲線において、交感神経活動がゼロとなる動脈圧が設定値になることが期待される。この枠組みの合理性を検証するために、ラットの頸動脈洞にサーボポンプで圧を加え頸動脈洞圧、交感神経活動、体循環動脈圧を測定した。頸動脈洞圧→交感神経活動関係および交感神経活動→動脈圧関係から求められた二つの特性曲線を一つの平衡線図として解析し、その平衡点から圧反射閉ループ状態での動作点を推定した（図A-4）。多数例による検討から、本法による動作点の推定値と実測値がよく一致することが証明された。これらの研究成果により、生理的な圧反射の特性からバイオニック圧反射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-4-2.動脈圧反射にみられる動特性の同定（ラット）

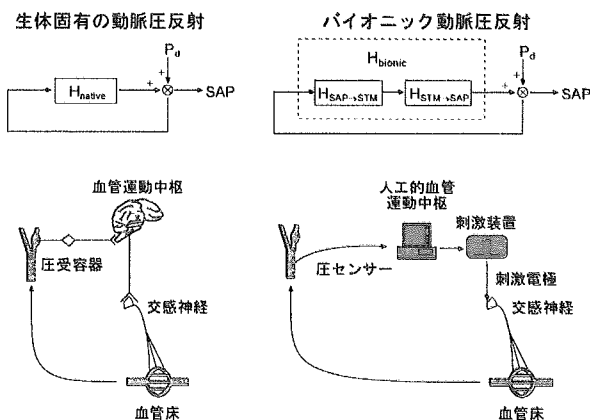
動脈圧反射が動的システムであることは、古くから認識はされていたが、そのダイナミクスの定量的な解析は殆どなされていなかった。本研究代表者は、ラットの圧受容器領域にホワイトノイズ様の圧変化入力を加え、圧受容器圧から交感神経（制御部）、交感神経から体循環動脈圧（制御対象部）、圧受容器圧から体循環動脈圧（圧反射ループ）までの動特性を伝達関数で記述する方法を開発した。これにより、動脈圧反射の動特性を定量的に記述することに成功した（図A-5）。その結果、圧反射の制御部には制御対象部の効果器での応答の遅れを至適に代償する加速機構が組み込まれていることが明らかになった。制御部のダイナミクスは血管運動中枢の圧情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

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、

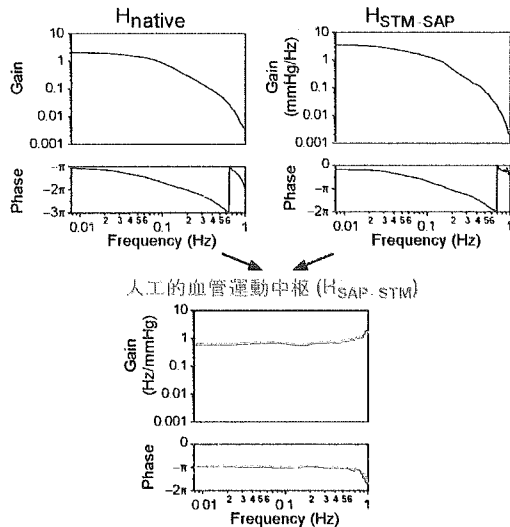
ラット頸動脈洞を体循環から isolation した。また体循環動脈圧測定用の圧センサーを大動脈弓に留置した。頸動脈洞は圧制御のためのサーボポンプシステムに接続した。サーボポンプシステムにホワイトノイズ様のコマンドを入力し、頸動脈洞圧を入力、体循環動脈圧を出力とした伝達関数を求めた。

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

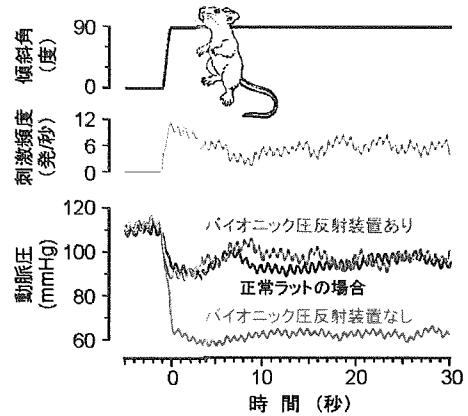
native な動脈圧反射の開ループ伝達関数 (H_{native})と交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数 ($H_{\text{STM-SAP}}$)の比、 $H_{\text{native}}/H_{\text{STM-SAP}}$ から人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数 ($H_{\text{SAP-STM}}$)を決定し、その逆フーリエ変換によりインパルス応答関数を求めた。このインパルス応答関数を用いて、動脈圧変化に対して血圧を安定化させるための交感神経の刺激頻度を実時間で計算するプログラム（人工的血管運動中枢、図A-7）を開発した。



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。

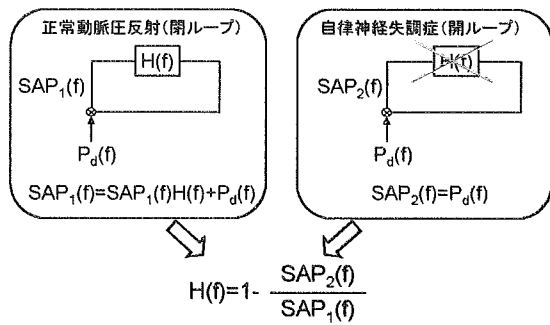
B-1-2.理論的背景

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。 $H_{\text{mtive}}(f)$ 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・後縦靱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

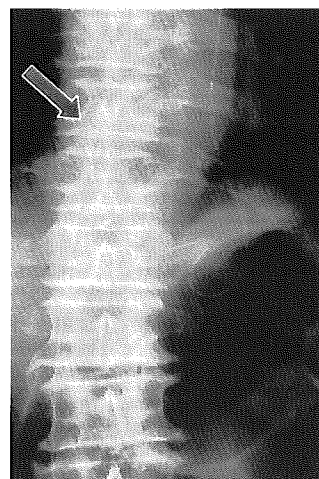
本研究で用いられるすべての薬物および対象となる健常ボランティアや患者に適用されるすべての医療機器はすでに薬事法上承認されているものであり、通常の診療行為以上の危険性はない。また、バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する臨床研究の実施計画は、平成14年10月23日に高知大学医学部倫理委員会に承認されている。

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。

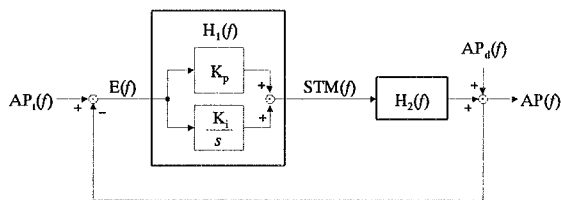
コンピュータから誘発電位検査装置に、白色雑音様の不規則なトリガー信号を入力しながら、動脈圧の変動を 15 分間記録した。刺激パルスの頻度は、0 か 20Hz かのいずれかになるように 8 秒間隔毎に不規則に切り替えた。

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 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。

B-6.高位脊髄損傷による座位低血压に対する有効性の検証

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頸髄損傷患者 1 例を対象とした。患者は、高所から落下し、高位頸髄損傷による完全四肢麻痺となった 55 歳男性であった。

B-6-1.プロトコール

患者を特別仕様の車椅子に固定し、局所麻

酔下に硬膜外カテーテル電極の留置と観血的動脈圧測定用テフロン留置針の固定を行った。特別仕様の車椅子は、独立して、背もたれとフットレストの角度を調節することが可能で、フルフラットから、通常的車椅子の形まで形を変えることができた。

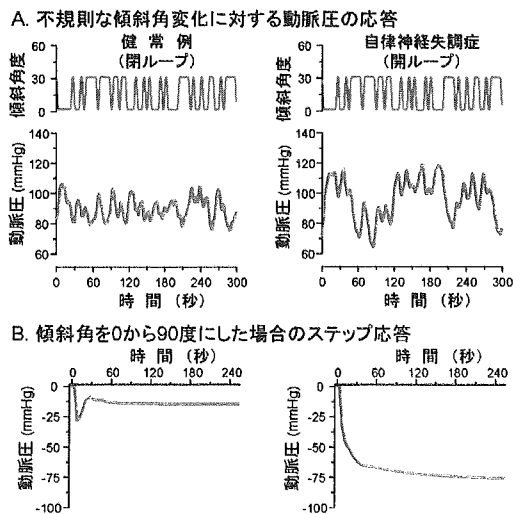
バイオニック装置を駆動および非駆動条件下で、背もたれの角度を徐々にあげながら血圧変動や自覚症状を記録した。

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。

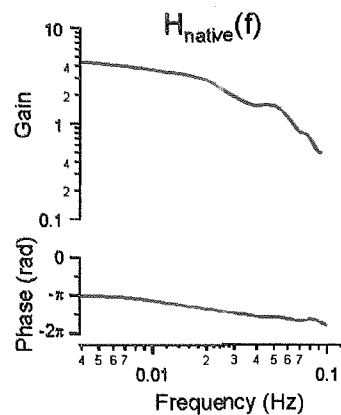
また、自律神経失調症患者におけるステップ応答から、起立という外乱が、動脈圧をいかに速く、どれだけ大きく低下させるのかが明らかとなった(図C-1-B右)。すなわち、動脈圧反射機能が廃絶した場合、起立により、30秒以内に動脈圧が70mmHgも低下することになる。



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率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。

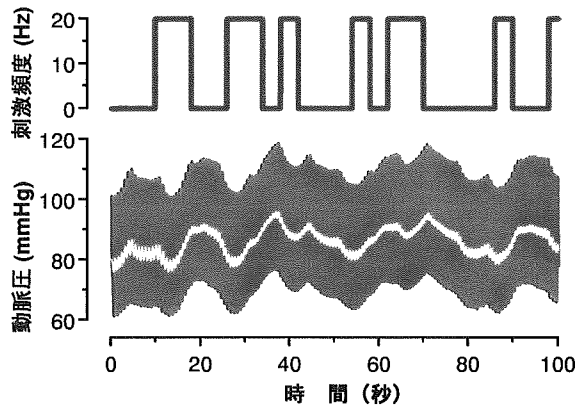


図 C-3. 脊髄交感神経の不規則な刺激に対する動脈圧応答

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。

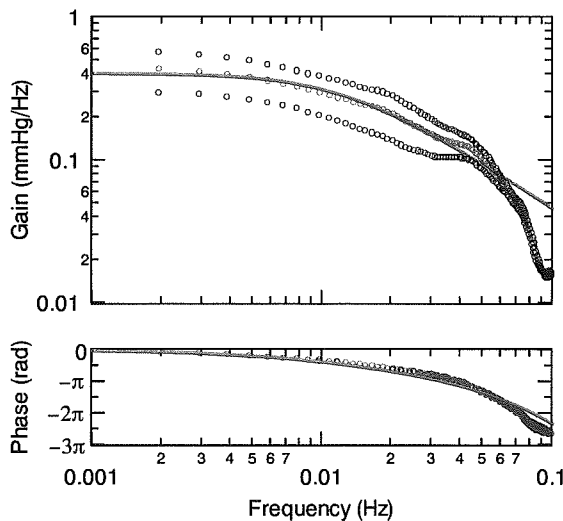


図 C-4. ランダムな脊髄交感神経刺激に対する動脈圧の応答特性 (○印でプロットしたデータは平均±標準偏差である。赤実線は曲線近似の結果を示している。)

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、 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の設計

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)。

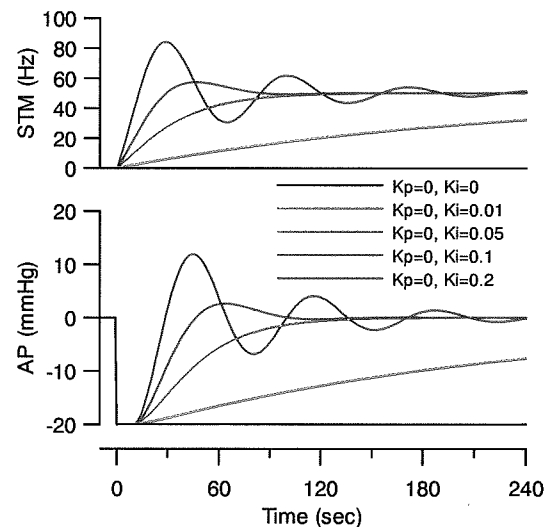
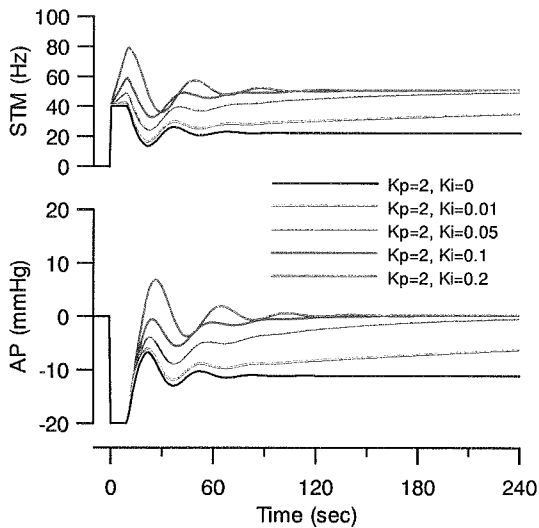


図 C-5-1. $K_p=0$ の場合

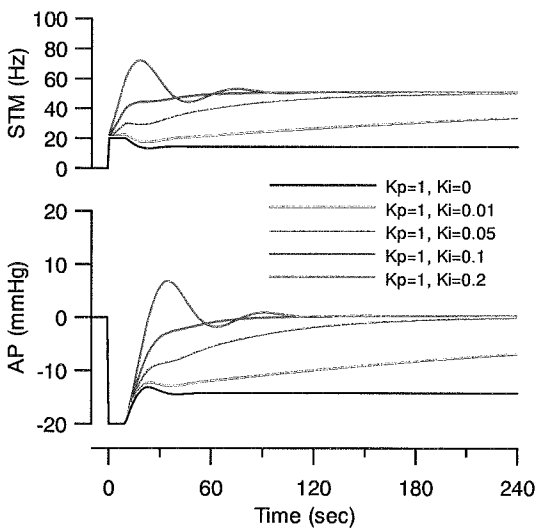
$K_p=0$ の場合、全体的に、システムの応答が緩徐である。 K_i の増加にしたがい、立上がり時間 (rise time, T_r) および整定時間 (settling time, T_s) の短縮がみられるが、 K_i が 0.05 を越えると不足減衰応答 (underdamped response) がみられるように

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

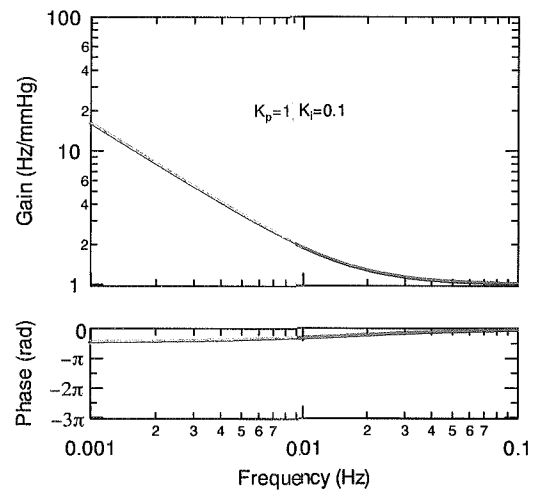
$K_p=2$ の場合、 T_r は短く応答は迅速であるが、 K_i の値に関わらず、システムは不安定である。



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 $H_1(j)$ をボード線図で示すと、図C-6 のようになる。



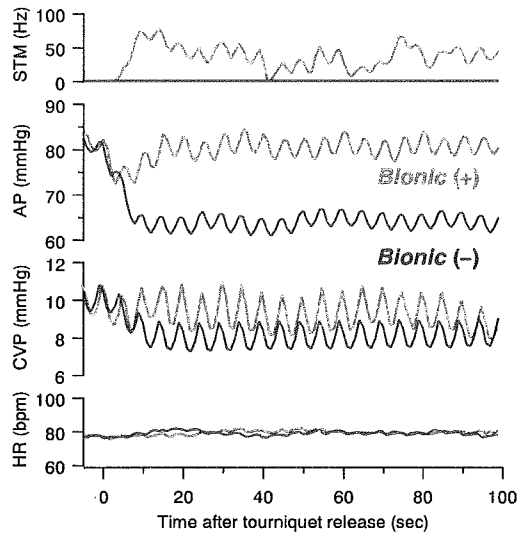
図C-6. 比例・積分補償型のサーボコントローラの応答特性

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。

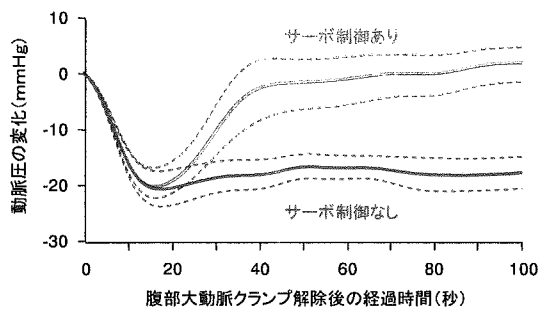
C-3に記述したように、 $K_p=1$ 、 $K_i=0.1$ の場合にもっとも迅速且つ安定にバイオンック装置が動作することが示されたので、この条件でサーボコントロールシステムを動作させていると、圧迫止血帯の解除に伴う急激な血圧

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



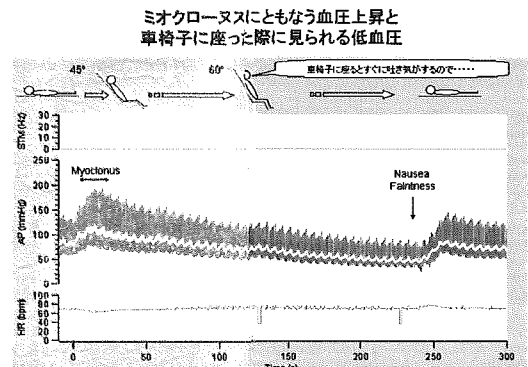
図C-8.腹部大動脈瘤における人工血管置換術終了時の血流遮断解除にともなう血圧低下とサーボコントロールシステムによる代償 (n=5)

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、バイオニック装置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。

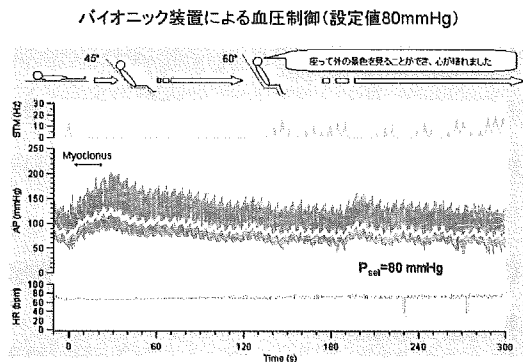
C-6.高位脊髄損傷による座位低血圧に対する有効性の検証

図C-9のように、背もたれの角度を立てていくと、初期には、ミオクローヌスが出現して、血圧は、120/60から、190/80に一過性に上昇した。背もたれ角45度でしばらく保持していると、血圧は、1分ほどで前値に回復した。しかし、さらに背もたれ角を60度にするると、血圧の低下が進行し、100秒ほどで、平均血圧が60未満となり、嘔気を訴えるようになったため、直ちに背もたれをフルフラットの状態に戻した。



図C-9.脊髄損傷患者における座位低血圧

一方、バイオニック装置が駆動状態で同様のことを行っても、図C-10のように、座位低血圧を生ずることなく、推移し、5分間の座位が可能であった。



図C-10. 脊髄損傷患者における座位低血圧とバイオニック装置による低血圧の防止

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るなければならない。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バイオニック装置の有効性

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、バイオニック装置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バイオニック装置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.バイオニック装置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。

D-6.高位脊髄損傷による座位低血圧に対する有効性の検証

脊髄損傷における体位変換性低血圧は、受傷後急性期を越えるとその頻度が減少するが、今回の症例のように受傷後 10 ヶ月を経てもなお、重症の座位低血圧のため寝たきを余儀なくされることがある。

今回の結果から、バイオニック装置が寝たきを防止する手法として有効である可能性がある。

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設計されたバイオニック装置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バイオニック装置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。
- ⑥バイオニック装置が高位脊髄損傷による座位低血圧を防止し、寝たきを予防する手法として有効である可能性が示された。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. 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* 2005;112:164-170
2. 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* 2005;19:527-533
3. 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* 2005;579:2111-2118
4. 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* 2005;100:e95-e103
5. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Ando M, Yamashita K, Sato T. Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. *Circulation* 2006;113:634-639
6. Kuwabara M, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi Y, Sato T.

Nitric oxide stimulates vascular endothelial growth factor production in cardiomyocytes involved in angiogenesis. *J Physiol Sci* 2006;56:95-101

G-2.学会発表

1. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation activates TNF- α 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)
2. 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)
3. 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* 2005;112 Supple II:195-196. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas. USA(2005.11.13-16)
4. 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* 2005;112 Supple II:284. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas. USA(2005.11.13-16)
5. 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* 2005;112 Supple II:288. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas. USA(2005.11.13-16)
6. 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* 2005;112 Supple II:397. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas. USA (2005.11.13-16)
 7. 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 2005;34:S-156. 東京 (2005.11.30-12.02)
 8. 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 2005;34:S-40 東京(2005.11.30-12.02)
 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. *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)
 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. *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)
 11. 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)
 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 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)
 13. 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)
 14. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats after myocardial infarction. *Circ J* 2006;70

- Suppl I:450. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
15. Zheng C, Li M, Sato T, Sugimachi M. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, augmented vagal tone accompanied with suppression of arrhythmias in rats with chronic heart failure. Circ J 2006;70 Suppl I:349. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
16. 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)
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

G-3.総説

1. 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 2005;58:600-605

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