

重症心不全患者で見られる周期性呼吸の周期にはほぼ一致する。ゲインが 10 倍になることは生理学的に起こりにくいように思われるが、非線形な末梢プラント特性を考慮すると動作点が移動した場合には起こりうる。

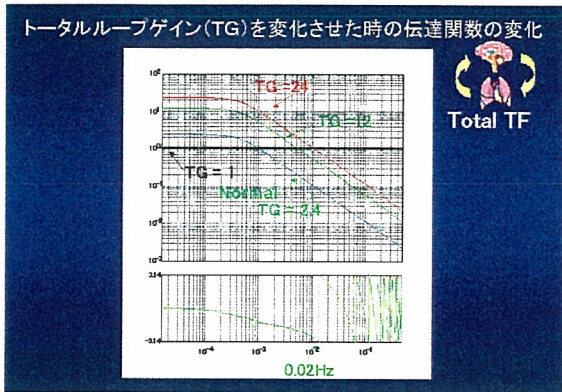


図 D-1 一巡伝達関数のゲイン増加による発振条件の検討

私たちはより簡便な中枢コントローラと末梢プラントの動特性評価法開発のため、今回は 15 分間にわたり連続して行った吸入 CO₂ 濃度変化や分時換気量変化を、不規則に断続して行うランダム負荷法を試みている。現在心不全ラットを用いたランダム負荷法の妥当性検討を行っている。

E. 結論

ペースメーカーの超小型化により徐脈性不整脈患者の生活の質を飛躍的に向上させるのと同時に、心不全患者での電氣的不安定性や収縮の非同期性を改善する可能性が考えられた。

比較的限られた条件ではあるものの、分散ペーシングの仕組みを用いることで、閾値下ペーシングにより 2 次元に配置した心筋細胞モデルにおける心室細動を停止することができた。また不応期に同期したオーバードライブペーシングによって 2 次元に配置した心筋細胞モデルにおける心室細動を停止することができた。

運動時中枢コントローラの運動適応が運動トレーニングによる運動時換気抑制の主なメカニズムであることが明らかになった。また、心不全モデルラットにおいては、末梢プラントの変化が安静時にみられる換気亢進の主なメカニズムであることを明らかにした。

さらに重症心不全で見られる運動時や睡眠時の周期性呼吸についてその機序を明らかにするために、呼吸調節系の動特性を定量化する方法を開発した。呼吸調節系の一巡伝達関数は、ゲイン増加や遅れの延長により発振条件近くになると内部ノイズを増幅して 50～100 秒周期の分時換気量の周期性変化を起こしうることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

H. 知的所有権の取得状況

各年度の分担研究報告書を参照

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

I バイオニックナノメディスンによる循環器調節機能デバイスの開発研究

バイオニック医学による重症起立性低血圧治療開発に関する基礎研究

分担研究者 川田 徹（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

バイオニック圧反射中枢の開発においては、生体の圧反射中枢の動特性及び静特性を包括的かつ定量的に求める必要がある。本研究ではバイオニック圧反射中枢の実用化を図るために、動脈圧反射系と生体の他の調節系との相互作用を中心に研究を進めた。神経性調節との相互作用については、心肺受容器の刺激は圧反射のゲインを低下させ、筋機械受容器の刺激は逆に圧反射のゲインを増加させた。体液性調節との相互作用については、血中カテコラミン濃度の上昇は交感神経性の心拍数調節のゲインに影響を与えなかったが、迷走神経性の心拍数調節のゲインを低下させた。血中アンジオテンシンⅡ濃度の上昇も迷走神経性の心拍数調節のゲインを低下させた。また、バイオニック治療デバイスによる急性心筋梗塞の治療メカニズムに関する研究を行い、迷走神経刺激によって心筋虚血部における局所ノルエピネフリン放出の抑制とミオグロビン漏出の抑制が起こることを明らかにした。

A.研究目的

私たちはすでに、生体の圧反射中枢の特性をシステム同定の手法を用いて定量化し、それを元にバイオニック圧反射中枢を作成することに成功した。バイオニック治療戦略とは、生体の調節系に介入して、生体の調節機能を代替あるいは置換することによって、難治性の循環器疾患を克服する治療戦略である。生体の圧反射中枢がどのような情報処理をして交感神経活動を決定しているかを知ることができれば、カテ先血圧計などの圧センサーで得られた信号を元に、生体と同様の情報処理をコンピュータに行わせて血圧を制御することが可能になる。実際に、私たちの開発したバイオニック圧反射システムは、生体の圧反

射中枢の機能を再現して、血圧を制御することが可能になった。

私たちはまた、バイオニック医学の概念を発展させて、生体本来の機能を越えた循環調節を行うバイオニック治療デバイスの開発に取り組んできた。急性心筋梗塞の際には、生体本来の応答として交感神経活動の亢進と迷走神経活動の低下が起こる。このような応答は心筋梗塞急性期には循環の維持に貢献すると考えられるが、交感神経の過剰な活動は心臓に負担をかけ、心臓の状態をさらに悪化させる。そこで、バイオニック治療デバイスを用いて、生体本来の応答に逆らって迷走神経を刺激すれば、心不全にみられる悪循環を断ち切れると予測した。実際に、心不全モデルラットに対して迷走神経刺激治療を行った結

果、急性心筋梗塞後の生命予後が飛躍的に向上した。

このようなデバイスの開発は、これまで正常時の生体の圧反射の静特性及び動特性を元にして行ってきたが、その実用化にあたっては、生体の他の調節系との相互作用をあらかじめ把握しておく必要がある。そこで、本研究ではバイオンック圧反射システムの開発に関して、心肺受容器や筋機械受容器からの求心性入力、圧反射に及ぼす影響の定量化、血中の液性因子（カテコラミン、アンジオテンシンⅡ）が圧反射に及ぼす影響の定量化を行った。また、バイオンック治療デバイスによる心筋梗塞治療に関して、その治療メカニズムを解明するために、生体内の心臓において直接的に神経伝達物質やミオグロビンを測定し、迷走神経刺激の治療効果を検討した。

B. 研究方法

B-1. 圧反射に関する研究

動脈圧反射系は圧受容器への入力、自律神経活動を決定すると同時に、自律神経活動が血圧を決定するという閉ループの状態にある。閉ループ状態では入出力関係の同定が困難であることから、麻酔下のウサギを用いて頸動脈洞圧受容器の領域を体循環から分離する実験を行い、閉ループ条件下で、圧入力に対する遠心性の交感神経活動や体血圧の応答を定量的に解析した。

B-1-1. 圧反射に対する血中アンジオテンシンⅡの影響

動脈圧反射は心不全などに際して機能の変調をきたし、病態の形成や増悪に関与していると考えられているが、その原因は不明である。アンジオテンシンⅡは心不全の病態形成に重要な役割を果たし、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などが心不全の予後を改善させることが知られている。そこで、両者の関係を明らかにするために、アンジオテンシンⅡ

が動脈圧反射の機能に及ぼす影響を調べた。

B-1-2. 圧反射に対する心肺受容器反射の影響

心肺受容器は静脈系、心房、肺などに分布し、迷走神経求心路を介して血圧調節に関わることが知られている。また、心筋梗塞などではベゾルトーヤーリッシュ反射と呼ばれる病的な心肺受容器反射が生じるが、これが動脈圧反射にどのような影響を与えるかは不明である。そこで、両者の関係を明らかにするために、フェニルビグアニドで薬理的に心肺受容器を刺激することによって、心肺受容器反射が動脈圧反射に及ぼす影響を調べた。

B-1-3. 圧反射に対する筋機械受容器反射の影響

運動筋からの求心性入力によって昇圧が生じることが知られており、運動時の血圧調節に関与していると考えられるが、動脈圧反射との相互作用は不明である。運動時における血圧調節の仕組みを明らかにするために、下腿三頭筋を受動的に伸展させて、筋機械受容器の刺激が動脈圧反射に及ぼす影響を調べた。

B-1-4. 圧反射中枢の静特性と動特性の一括推定法の開発

従来、動脈圧反射中枢の静特性と動特性は個別の実験プロトコールで推定されてきたが、病態など時々刻々と生体の状態が変化する状況では、短時間の実験から静特性と動特性を推定できることが好ましい。そこで、ガウス白色雑音入力に対する交感神経活動の応答をニューラルネットの枠組みを用いて解析することにより、圧反射中枢の静特性と動特性を一括推定する方法の開発を行った。

B-2. 神経性心拍数調節に関する研究

神経性心拍数調節は動脈圧反射の末梢特性の一翼を担う重要なサブシステムである。神

経性心拍数調節に対する種々の因子の影響を明らかにするために、麻酔下のウサギを用いて、交感神経または迷走神経を白色雑音で電気刺激して、神経性心拍数調節の動特性を調べた。

B-2-1. 迷走神経性心拍数調節に対する血中ノルアドレナリンの影響

自律神経系による心拍数調節には *accentuated antagonism* という現象が報告されており、交感神経活動の緊張が高まると迷走神経性の心拍数調節が大きくなることが期待される。しかしながら、心不全の病態においては血中ノルアドレナリンが上昇しているにも関わらず、迷走神経性の心拍数変動は低下している。そこで、血中ノルアドレナリンの上昇が迷走神経性の心拍数調節に与える影響を調べた。

B-2-2. 交感神経性心拍数調節に対する血中ノルアドレナリンまたはアドレナリンの影響

激しい運動時には血中のノルアドレナリンやアドレナリンは平常時の約 10 倍まで上昇するが、そのような状態でも交感神経性の心拍数調節が維持されているかどうかを検討するために、血中ノルアドレナリンまたはアドレナリンの上昇が交感神経性の心拍数調節に与える影響を調べた。

B-2-3. 迷走神経性心拍数調節に対する血中アンジオテンシンⅡの影響

心不全の病態形成にアンジオテンシンⅡが関与していると考えられる。心不全においては迷走神経活動の低下が起こるが、中枢性に迷走神経活動が抑制される機序だけでなく、末梢性に迷走神経の作用が抑制される可能性もあると考えて、血中アンジオテンシンⅡが迷走神経性の心拍数調節に及ぼす影響を調べた。

B-3. 迷走神経刺激による急性心筋梗塞の治療メカニズムの解明に関する研究

生体内の心臓は常に交感神経や迷走神経から放出される神経伝達物質の支配下にある。このような心臓を取り巻く神経環境の変化を明らかにするために、麻酔下のネコを用いて左室心筋自由壁に透析用のファイバーを刺入し、透析の回収液からノルアドレナリン、アセチルコリンなどを測定した。

B-3-1. 迷走神経刺激が心筋虚血部の局所神経環境に与える影響

これまでの研究から心筋虚血部では神経終末の正常な機能が保てなくなり、交感神経終末からはノルアドレナリンの放出、迷走神経終末からはアセチルコリンの放出が起こることが知られている。高濃度のノルアドレナリンは心筋毒性を示し、アセチルコリンは心筋保護作用を示すことから、迷走神経の電気刺激がこれらの局所神経環境に及ぼす影響を調べた。

B-3-2. 迷走神経刺激が心筋虚血部のミオグロビン漏出に与える影響

心筋虚血部では心筋障害によってミオグロビンの漏出が起こる。B-3-1 では迷走神経刺激が虚血部心筋の局所神経環境に及ぼす影響を調べたが、実際に迷走神経刺激によって心筋障害がどの程度変化するかを明らかにするために、従来よりも孔径の大きい半透膜を用いて心臓微量透析を行い、虚血部心筋からのミオグロビン漏出を調べた。

B-3-3. アンジオテンシンⅡが迷走神経刺激時の心筋アセチルコリン放出に与える影響

アンジオテンシンⅡは心不全などの病態において交感神経活動とともに上昇し、病態の形成に関与すると考えられている。アンジオテンシン変換酵素阻害薬等が心不全の治療に用いられることから、迷走神経刺激によるバ

イオニック治療を実施する上で、迷走神経刺激とアンジオテンシンⅡとの相互作用を把握しておく必要があると考えて、アンジオテンシンⅡが迷走神経刺激時の心筋アセチルコリン放出に与える影響を調べた。

C. 研究結果

C-1. 圧反射に関する研究

C-1-1. 圧反射に対する血中アンジオテンシンⅡの影響

アンジオテンシンⅡ (Ang II: 100 ng/kg/min) の静脈投与によって平均血圧は上昇したが、交感神経活動の平均レベルは変化しなかった。アンジオテンシンⅡの投与前後で動脈圧反射の中枢特性及び末梢特性に変化は見られなかった。

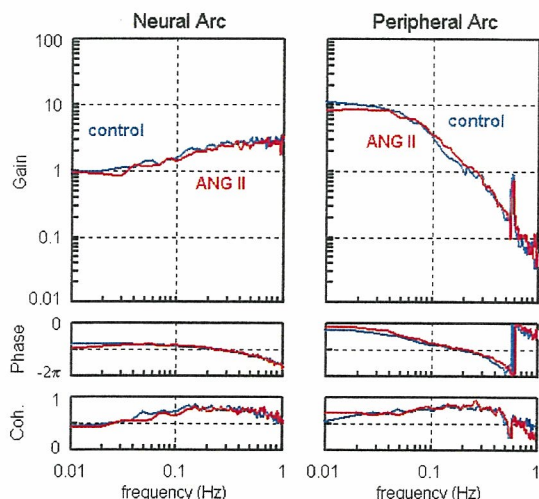


図 C-1-1. アンジオテンシンⅡが動脈圧反射の中枢特性及び末梢特性に及ぼす影響

C-1-2. 圧反射に対する心肺受容器反射の影響

フェニルビグアニド (PBG: 100 µg/kg/min) の静脈投与により、圧反射中枢の静特性は、同じ圧入力に対して交感神経活動が低下するように変化した。圧反射の動特性を調べると、フェニルビグアニドは中枢特性のゲインを低下させた。末梢特性のゲインの変化は統計的には有意ではなかった。

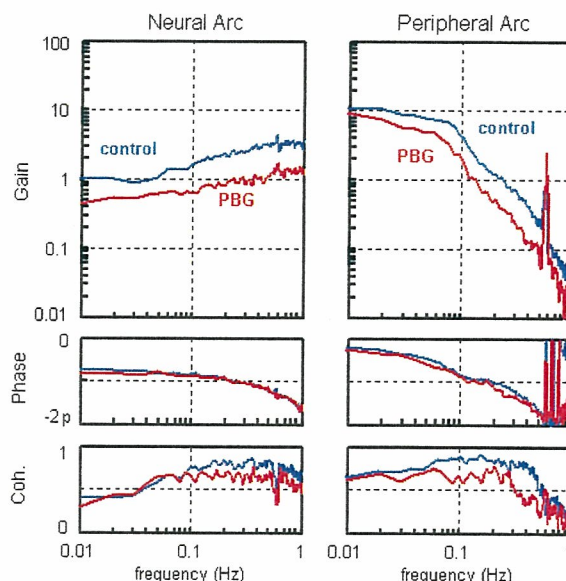


図 C-1-2. フェニルビグアニドが動脈圧反射の中枢特性と末梢特性に及ぼす影響

C-1-3. 圧反射に対する筋機械受容器反射の影響

圧反射の静特性において、筋機械受容器反射によって、中枢特性は同じ入力圧に対して交感神経活動が増加する方向に変化した。圧反射の動特性を調べると、筋機械受容器の刺激は中枢特性のゲインを増大させた。これに対して、末梢特性はほとんど変化しなかった。

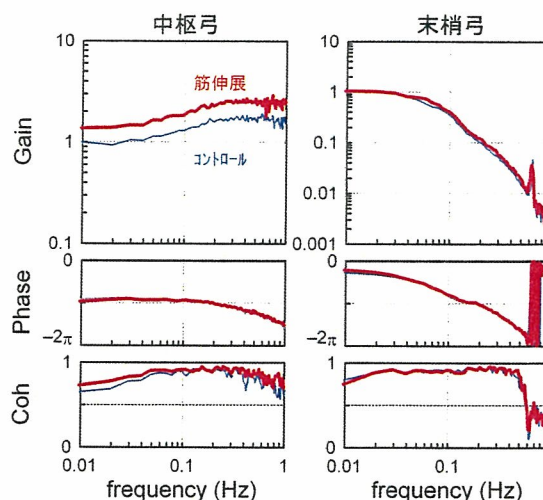


図 C-1-3. 筋機械受容器の刺激が動脈圧反射の中枢特性と末梢特性に及ぼす影響

C-1-4. 圧反射中枢の静特性と動特性の一括推定法の開発

圧受容器にガウス白色雑音入力を行い、圧入力と遠心性交感神経活動との入出力関係を2個のニューロンからなるニューラルネットを用いて学習させたところ、すでに知られている圧反射中枢の動特性（微分特性）と静特性（S字状関係）を推定することができた。

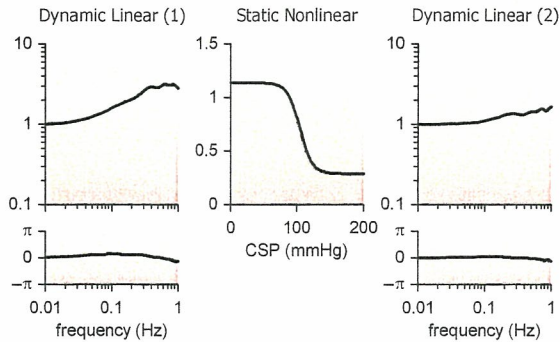


図 C-1-4. 圧反射の静特性と動特性のニューラルネットによる一括推定

C-2. 神経性心拍数調節に関する研究

C-2-1. 迷走神経性心拍数調節に対する血中ノルアドレナリンの影響

ノルアドレナリン (NE: 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) の静脈投与によって、迷走神経刺激に対する心拍数応答のゲインは約 63%に減少した。あらかじめ α アドレナリン受容体遮断薬を投与しておく、ノルアドレナリン投与による迷走神経性心拍数調節の抑制効果は消失した。

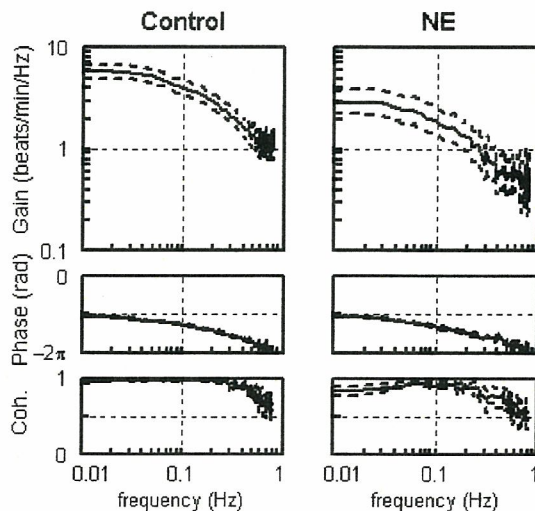


図 C-2-1. 高濃度の血中ノルアドレナリンが迷走神経性の心拍数調節に及ぼす影響

C-2-2. 交感神経性心拍数調節に対する血中ノルアドレナリンまたはアドレナリンの影響

ノルアドレナリン (NE: 1 及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) の静脈投与によって血中濃度を約 2 倍及び 10 倍まで上昇させても、交感神経性の心拍数調節に変化はみられなかった。同様に、アドレナリンの静脈投与を行っても、交感神経性の心拍数調節に変化はみられなかった。

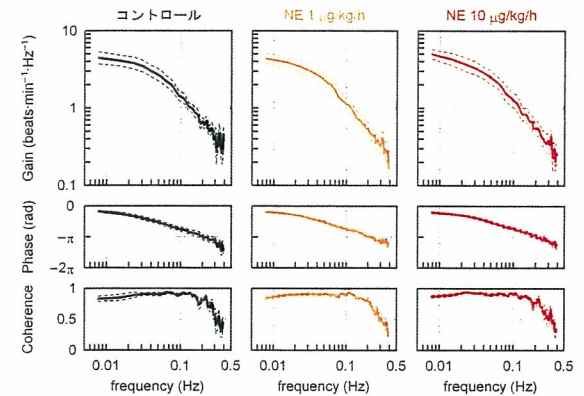


図 C-2-2. 静脈内ノルアドレナリン投与が交感神経性の心拍数調節に及ぼす影響

C-2-3. 迷走神経性心拍数調節に対する血中アンジオテンシン II の影響

アンジオテンシン II (Ang II: 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) の投与によって、迷走神経刺激に対する心拍数応答のゲインは約 75%に低下した。このとき、迷走神経刺激前の平均心拍数及び腎臓交感神経活動のレベルに変化はなかった。

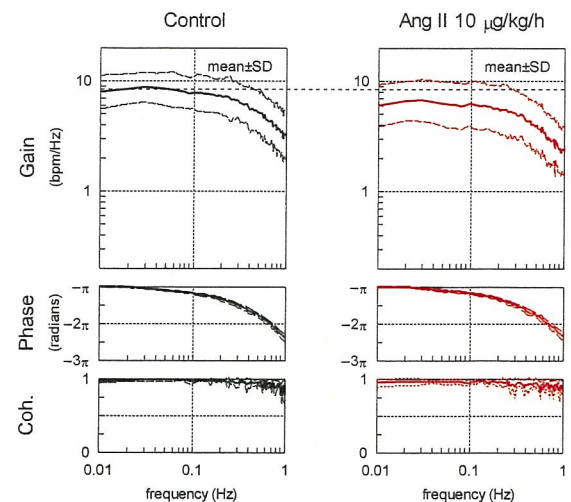


図 C-2-3. 静脈内アンジオテンシン II 投与が迷走神経性の心拍数調節に及ぼす影響

C-3. 迷走神経刺激による急性心筋梗塞の治療メカニズムの解明に関する研究

C-3-1. 迷走神経刺激が心筋虚血部の局所神経環境に与える影響

迷走神経の電気刺激を行った VS 群では迷走神経を切除した VX 群に比べて、冠動脈閉塞時の局所ノルアドレナリン放出は有意に抑制された。この抑制効果は心臓ペーシングを行い心拍数の低下を防いだ VSP 群では消失した。また、VS 群では VX 群に比べて、刺激開始 15 分までの局所アセチルコリン放出が増大した。

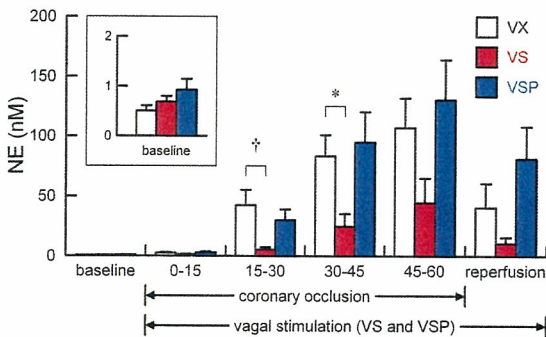


図 C-3-1. 迷走神経刺激が虚血部心筋からのノルアドレナリン放出に及ぼす影響

C-3-2. 迷走神経刺激が心筋虚血部のミオグロビン漏出に与える影響

迷走神経刺激を 60 分間の虚血及びその後の 15 分間の再灌流の間実施した IRVS 群では、

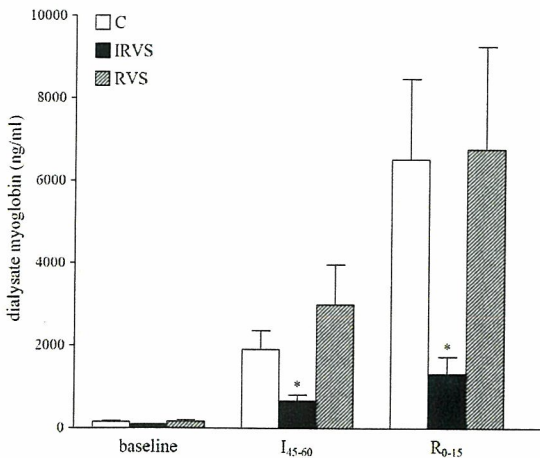


図 C-3-2. 迷走神経刺激が虚血及び再灌流時の心筋間質ミオグロビン漏出に及ぼす影響

迷走神経刺激を行わなかったコントロール群 (C) に比べて、虚血 45-60 分及び再灌流 0-15 分のミオグロビン漏出が抑制された。これに対して、再灌流時のみ迷走神経刺激を行った RVS 群では、再灌流 0-15 分のミオグロビン漏出は抑制されなかった。

C-3-3. アンジオテンシン II が迷走神経刺激時の心筋アセチルコリン放出に与える影響

迷走神経刺激前の値 (baseline) に比べて、2 回の迷走神経刺激は同程度の応答を示した (VS1 及び VS2)。アンジオテンシン II を 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で静脈投与すると、迷走神経刺激に対するアセチルコリンの放出は約 70% に減少した (A10-VS)。アンジオテンシン II を 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で静脈投与したときも、迷走神経刺激に対するアセチルコリンの放出は抑制されたが (A100-VS)、その程度は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与時とほぼ同じであった。

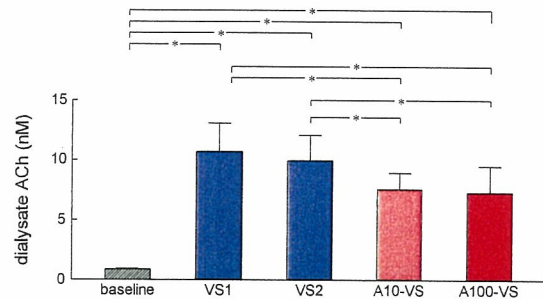


図 C-3-3. アンジオテンシン II の静脈投与が迷走神経刺激時の心筋間質アセチルコリン放出に及ぼす影響

D. 考察

D-1. 圧反射に関する研究

私たちはこれまでに生体の圧反射中枢を知能的電子デバイス (バイオニック圧反射中枢) で置換することにより、生体と同様な血圧の安定化が可能であることを明らかにした。このようなバイオニック圧反射システムは正常安静時の圧反射の特性を元に開発したものであり、バイオニック圧反射システムを種々の病態に適用するには、生体の他の制御機構との相互作用を明らかにしておく必要がある。

そこで、本研究では心不全の際に上昇する

主要な液性因子であるアンジオテンシンⅡが圧反射に及ぼす影響、心筋梗塞などに際して生じる心肺受容器反射が圧反射に及ぼす影響、運動時などに生じる筋機械受容器反射が圧反射に及ぼす影響を定量的に検討した。

その結果、アンジオテンシンⅡは平均血圧を上昇させるものの、圧反射の動特性にはあまり影響を与えなかった。フェニルビグアニド投与による心肺受容器反射は交感神経活動を抑制し、圧反射中枢の調節ゲインを低下させるが、末梢特性への影響は小さかった。筋機械受容器反射は、交感神経活動を増加させ、圧反射中枢の調節ゲインを増大させたが、末梢特性はほとんど変化させなかった。

D-2. 神経性心拍数調節に関する研究

心拍数変動の周波数解析が行われるようになり、その高周波成分が迷走神経活動の指標、低周波成分と高周波成分との比が交感神経活動の指標として用いられる場合がある。しかしながら、心拍変動はあくまで結果としての変化しか捉えておらず、たとえば、心拍数応答が低下したとき、神経活動の変化そのものが低下したのか、神経活動に対する心拍数応答が低下したのかは区別できない。そこで、本研究では神経を既知のパターンで刺激して、心拍数応答を調べることにより、神経性心拍数調節の入出力関係を定量化した。

心不全の病態では血中カテコラミン濃度が上昇することから、ノルアドレナリンを静脈投与して神経性心拍数調節の変化を調べたところ、迷走神経刺激に対する心拍数調節のゲインが低下した。これに対して、交感神経刺激に対する心拍数調節のゲインは、ノルアドレナリンまたはアドレナリンの静脈投与で変化せず、神経性の心拍数調節のほうが液性調節に比べて強力であることが判明した。

また、アンジオテンシンⅡを静脈投与した場合も、迷走神経性の心拍数調節のゲインは低下した。したがって、心不全などでみられ

る血中カテコラミン濃度やアンジオテンシンⅡ濃度の上昇は、心臓に対する迷走神経作用を抑制することが示唆された。

D-3. 迷走神経刺激による急性心筋梗塞の治療メカニズムの解明に関する研究

これまでの私たちの研究から、迷走神経の電気刺激を利用したバイオニック治療によって、ラット心不全モデルの生存率が向上することが明らかとなっているが、そのメカニズムは不明である。本研究では生体内の心筋に透析用のファイバーを刺入することにより、心筋間質のノルアドレナリン、アセチルコリン、ミオグロビン濃度を直接的に測定することによって、迷走神経刺激が虚血部心筋に及ぼす影響を検討した。

その結果、迷走神経刺激は虚血部心筋において虚血直後のアセチルコリン放出を増加させることが明らかとなった。また、迷走神経刺激は虚血部心筋におけるノルアドレナリン放出を虚血時間全体にわたって抑制した。これらの効果は、心臓ペーシングによって心拍数の低下を防ぐことで消失したことから、心拍数の低下に伴う心筋酸素消費量の低下が、虚血部心筋からのノルアドレナリン放出を抑制する一因と考えられた。虚血中の迷走神経刺激はミオグロビン漏出からみた心筋障害を抑制したが、再灌流時のみに迷走神経を刺激しても心筋障害の抑制効果はみられなかった。

E. 結論

バイオニック圧反射中枢の開発においては、生体の圧反射中枢の静特性及び動特性を包括的かつ定量的に求める必要がある。これまで正常時の静特性と動特性を元にしてバイオニック圧反射中枢を開発してきたが、生体の他の反射などにより、圧反射の特性に変化がないかどうかを検討した。その結果、心肺受容器や筋機械受容器への入力で、動脈圧反射の中枢特性が変化することが判明した。しかし

ながら、このような特性の変化の大部分は調節ゲインの変化で説明できることから、現在の動作原理の単純な拡張によって種々の状況に対応できるバイオンック圧反射システム的设计が可能であると考えられる。種々の病態における自律神経活動の推定法として、心拍数変動の周波数解析が用いられているが、血中のカテコラミンやアンジオテンシンIIによって迷走神経性の心拍数調節のゲインが低下することから、心拍数変動の高周波成分を直ちに迷走神経活動とする解釈には限界があることが示唆された。また、バイオンック治療デバイスによる急性心筋梗塞の治療については、心筋間質の神経伝達物質や漏出ミオグロビンを直接的に測定することによって、治療メカニズムとして心筋を取り巻く局所の神経環境の変化が重要であることが明らかになってきた。以上の結果は、神経性調節が循環調節において極めて重要であることを示すとともに、循環器疾患の新たな治療法として、自律神経系を制御しようとするバイオンック治療の枠組みが、生体の調節系への介入方法として最も効率の良い方法であることを裏付けるものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各年度の報告書に記載のとおり

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

I. バイオニックナノメディスンによる循環器調節機能デバイスの開発研究

バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する研究および

薬理学的方法によるバイオニック心不全治療の効果

分担研究者 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した。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、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。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ので、ヒトの血圧をサーボコントロールするためのシステムを設計し、そ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。血圧サーボコントロールシステムは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。またアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のひとつであるドネペジル 5 mg/日の投与により、慢性心不全の進行を抑制し、生存率改善にも有効であった。

A. 研究目的

本研究では主にバイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に取り組んだ。最終年度には、薬理学的方法によるバイオニック心不全治療にも取り組んだ。本報告書ではこれらについて報告する。

A-1. バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発

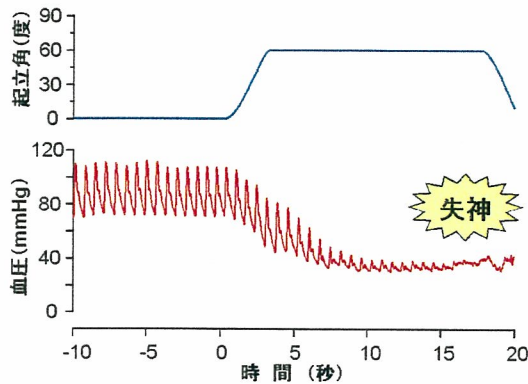
A-1-1. 背景

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、神経変性疾患（シャイ・ドレーガー症候群、多系統萎縮症）、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が障害されたりすることにより、圧反射機能が廃絶して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）。最後には寝たきり状態となり（全面介助率 45%）生活の質が著しく障害され、嚥下性肺炎や尿路感染症（入院率 60%）を繰り返して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。

これまでの起立性低血圧に対する治療法は血管収縮剤やミネラルコルチコイド投与や心臓ペースメーカーによる頻拍ペーシングである。薬物療法は十分な効果を得られないばかりか臥位時の重症高血圧を招いた。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。



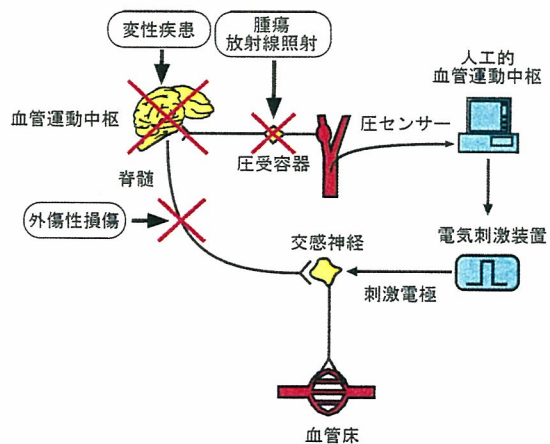
図A-1.動脈圧反射失調による起立性低血圧

そこで分担研究者は、模倣すべき生体本来の圧反射機能を再建するバイオン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ンック動脈圧反射装置の開発を手がけた。

A-1-2. 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。

本研究で開発するバイオン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、人工圧センサー→人工的血管運動中枢→人工電気刺激装置→(生体)交感神経→(生体)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.バイオンック装置の概要

A-1-3. これまでの動物実験における実績

バイオン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。そこで本研究で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)。

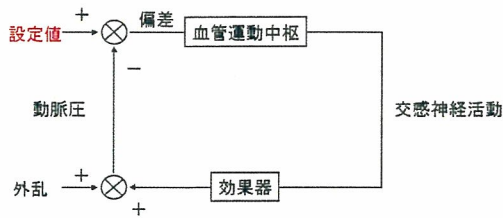


図 A-3.動脈圧反射のブロック線図

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相当する。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)。動作点の推定値と実測値がよく一致し、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。

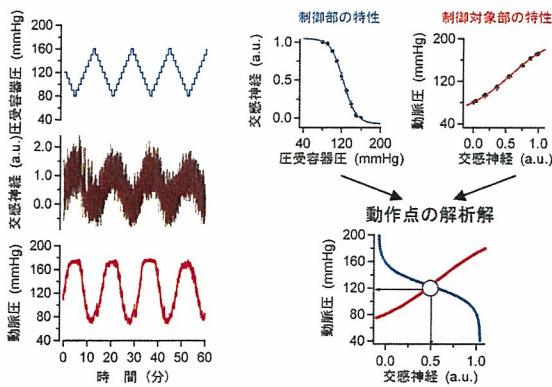


図 A-4.動脈圧反射の平衡線図解析

またバイオニック圧反射装置の設計に必要な動脈圧反射ダイナミクスの定量解析を

行った。本研究で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した(図 A-5)。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、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が明らかになった。

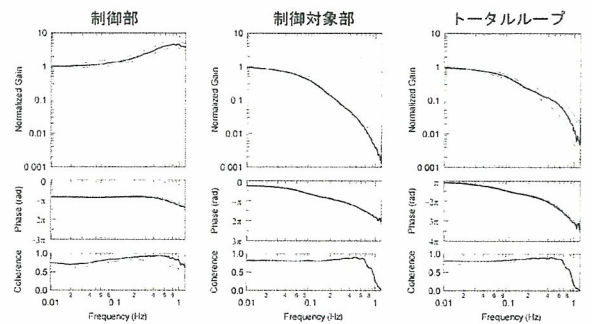


図 A-5.動脈圧反射のダイナミクス

しかし交感神経刺激の方法が生体内と人工的に行う場合が異なるため、以下の方法で人工血管運動中枢に設定すべき動特性を求めた(図 A-6)。

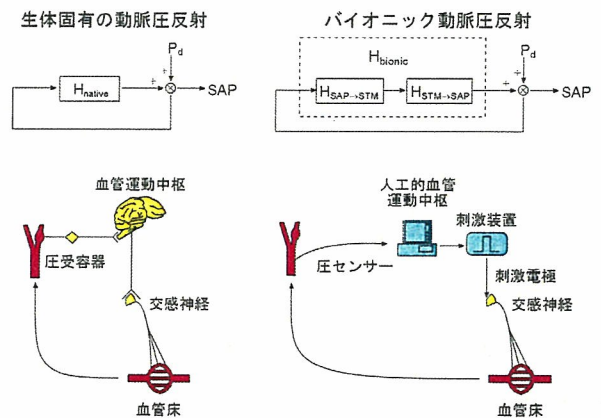


図 A-6.生体固有の動脈圧反射とバイオニック動脈圧反射 (Pd、外乱)

①生体圧反射の開ループ伝達関数(H_{native})の推定

生体自身の動脈圧反射の開ループ伝達関数を求めた。ラット頸動脈洞を体循環から分離し、頸動脈洞圧は接続したサーボポンプシステムによりホワイトノイズ状に変化させた。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

適切な交感神経の刺激部位を選び、刺激頻度をホワイトノイズ状に変化させて、電気刺激を入力、動脈圧を出力とした伝達関数を求めた。

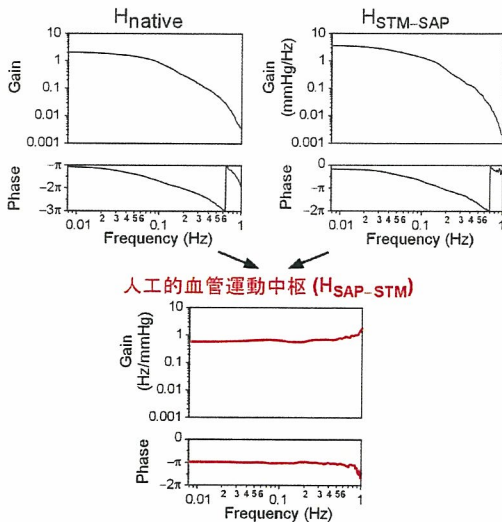


図 A-7.生体固有の動脈圧反射とバイオニック動脈圧反射 (Pd、外乱)

③人工血管運動中枢の開ループ伝達関数($H_{\text{SAP-STM}}$)の設計

生体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伝達関数($H_{\text{STM-SAP}}$)の比、

$H_{\text{native}}/H_{\text{STM-SAP}}$ から人工血管運動中枢の開ループ伝達関数($H_{\text{SAP-STM}}$)を設計した。その逆フーリエ変換 (インパルス応答) を用い、動脈圧変化から交感神経の刺激頻度を実時間で計算した (人工血管運動中枢、図 A-7)。

次にバイオニック圧反射装置の動作原理をラット圧反射失調モデルにより検証した。圧反射失調ラットでは頭部挙上により数秒以内に動脈圧が 60mmHg まで低下したが、バイオニック圧反射装置により交感神経が児童劇に刺激され動脈圧の低下が防止された。血圧変化の時間経過も生体固有の圧反射と類似していた (図 A-8)。

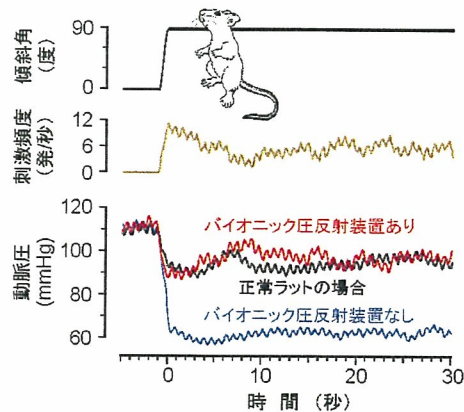


図 A-8.動脈圧反射失調ラットを用いた有効性の検証

A-2. ドネベジル投与の慢性心不全ラット生存率に対する効果

バイオニック心不全治療は、心拍数を目標に迷走神経の慢性電気刺激を行うことにより慢性心不全の進行抑制や生存率改善を図るものであり、ラットの心筋梗塞後慢性心不全モデルでその効果が確認されている。バイオニック心不全治療は、圧反射系中枢弓の心不全によるリセットを是正す

るものと考えられる。

これまで、多くの期待にもかかわらず迷走神経刺激薬による慢性心不全の有効な治療効果は明らかになっていない。近年、新しいアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルがアルツハイマー病による痴呆の治療薬として開発され臨床で使用されている。本研究者はドネペジルの投与が慢性心不全の進行抑制に効果がある可能性を考案し、すでに慢性心不全の進行を抑制することが明らかとなった。

慢性心不全の進行を抑制することが明らかとなったため、今回はドネペジル投与によるアセチルコリンの効果増強が慢性心不全の生存率改善に効果があるかどうかをラット心筋梗塞後の慢性心不全モデルを用いて検討した。

B. 研究方法

B-1. バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発

B-1-1. ヒト動脈圧反射のダイナミクス同定法の開発

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。そのため動特性の定量評価に注力した。

圧反射機能廃絶患者と健常成人を対象とし、これらの対比から生体圧反射系の特性を求めた。健常者では外乱 $P_d(f)$ が $1 / \{1 \cdot H_{\text{native}}(f)\}$ に圧縮される $[SAP_1(f) = P_d(f) / \{1 \cdot H_{\text{native}}(f)\}]$ のに対して、圧反射機能廃絶患者では外乱の

圧縮は起こらない $[SAP_2(f) = P_d(f)]$ (図 B-1)。

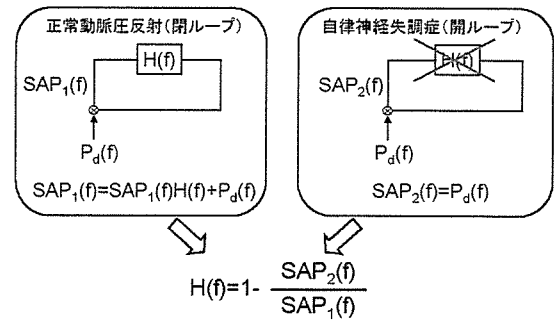


図 B-1. ヒト動脈圧反射の機能ダイナミクスの同定法

これらの結果から、 $H_{\text{native}}(f)$ は $H_{\text{native}}(f) = 1 - SAP_2(f) / SAP_1(f)$ により算出できる。

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、血圧をトノメトリにより連続計測した(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、変動の最短間隔は 8 秒として、15 分間にわたり白色雑音状に傾斜角を変えながら傾斜角と動脈圧を記録した。傾斜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、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。

B-1-2. ヒトの交感神経刺激法の開発

動物実験の結果、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。研究に当たっては下記の研究者の協力のもと下記の倫理的配慮のもとで実施した。

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)	

(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、バイオン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。

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、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-2）。



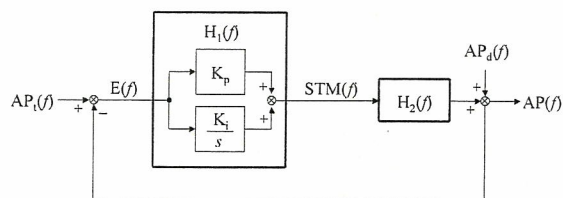
図 B-2.カテーテル先端部位を示すX線写真

刺激パルスはパルス幅 0.1 ミリ秒、刺激頻度 20Hz に設定し、刺激強度は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。誘発電位検査装置は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、白色雑音状に刺激頻度が変化する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-1-3.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。血圧制御サーボシステムのブロック線図を図 B-3 に示す。



B-3.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。

B-1-2 で求められた脊髄交感神経刺激に対する血圧の応答特性から $H_2(f)$ 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 の血圧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-1-4. 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、起立性低血圧と同様あるいは、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圧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圧を生ずることが知られている。

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。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。

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。標的血圧のレベルは、圧迫帯解除前 10 分間の平均血圧とした。

さらに、術中の急激な降下を抑制することが困難な腹部大動脈瘤の手術症例を対象として、血圧制御サーボコントローラの臨床的有用性を検証した。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。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。標的血圧のレベルは、遮断解除前 10 分間の平均血圧とした。

B-2. ドネペジル投与の慢性心不全ラット生存率に対する効果

8 週齢のオス SD ラットにハロセン麻酔をかけ開胸した後に、左冠動脈(起始部より 2-3mm)を結紮した。心筋梗塞の作成後 1 時間は開胸のままモニタし、心室細動が発生した場合には機械的心臓マッサージにより除細動した。閉胸して回復させ、生き残ったラットに 1 週間後に心電図または血圧テレメトリ装置を植え込むために再手術を行った。これらのテレメトリにより心拍数の変化をモニタした。また血圧テレメトリを植え込んだラットで血圧の変化をモニタした。心電図テレメトリでは不整脈の発生について検討した。

さらに 1 週間まで生き残ったラットを対照群 (31 匹) とドネペジル群 (35 匹) に分けた。ドネペジル投与による治療は飲水に塩酸ドネペジルを溶解して投与した。ラットの平均的な飲水量より計算して 5 mg/日になるように塩酸ドネペジルの濃度を調整した。迷走神経の電気刺激によるバイオニック治療は 6 週間で終了したが、ドネペジル投与による治療は観察終了 (20 週以上) まで続けた。

C. 研究結果

C-1. バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発

C-1-1. 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、圧反射機能廃絶患者では大きかった。圧反射機能廃絶患者のステップ応答は、起立による外乱の大きさと速さを示す(図 C-1-B 右、30 秒以内、70mmHg 低下)。健常者のステップ応答は、同様の外乱を圧反射系が速やかに圧縮した結

果である (図 C-1-B 左、最大値 30mmHg で以後回復、定常状態 20mmHg)。

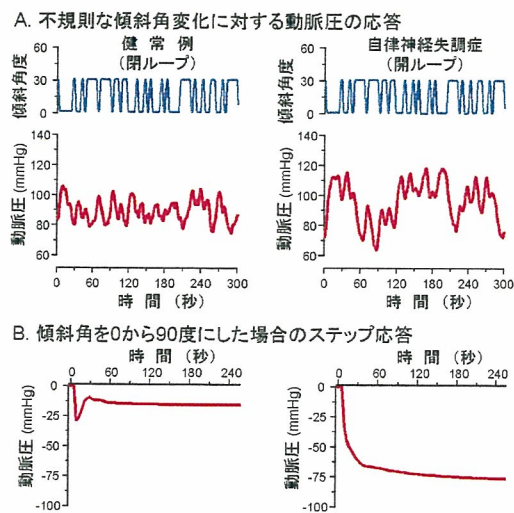


図 C-1.不規則な傾斜角変動負荷試験

健常者 7 名と圧反射機能廃絶患者 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計算したヒト動脈圧反射の開ループ伝達関数 $H_{\text{native}}(f)$ を図 C-2 に示す。

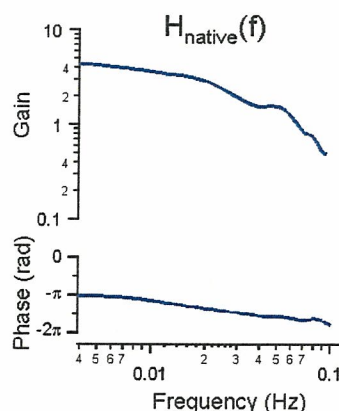


図 C-2.ヒト動脈圧反射の開ループ伝達関数

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-1-2. 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。

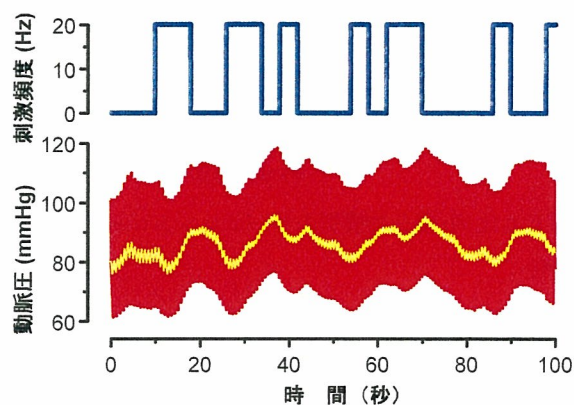


図 C-3. 脊髄交感神経の不規則な刺激に対する動脈圧応答

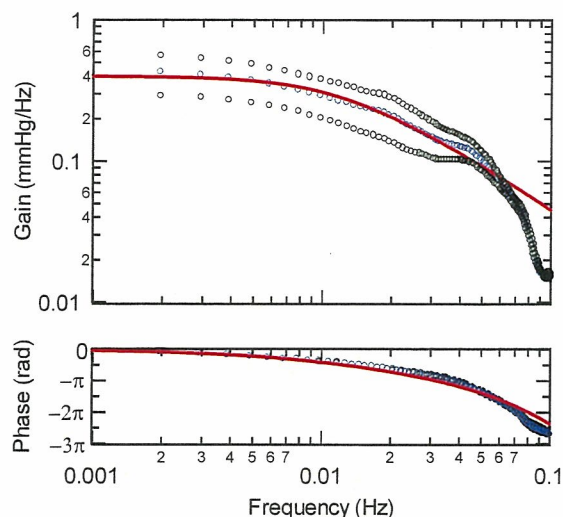


図 C-4. ランダムな脊髄交感神経刺激に対する動脈圧の応答特性 (○印でプロットしたデータは平均±標準偏差である。赤実線は曲線近似の結果を示している。)

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。平均的な伝達関数 $H_2(f)$ を二次遅れ系で近似した結果、定常ゲイン、固有周波数、減衰係数、むだ時間はそれぞれ、0.4、0.06 Hz、2.6、9 秒であった。

C-1-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

C-1-2 で得られた二次遅れ系近似を用いて、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)。

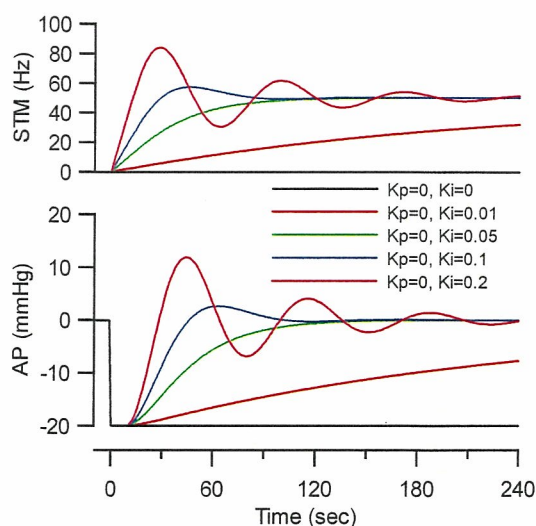


図 C-5-1. $K_p=0$ の場合

$K_p=0$ 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、立上がり時間の短縮がみられるが、 K_i が 0.05 を越えるとシステムが不安定になった。

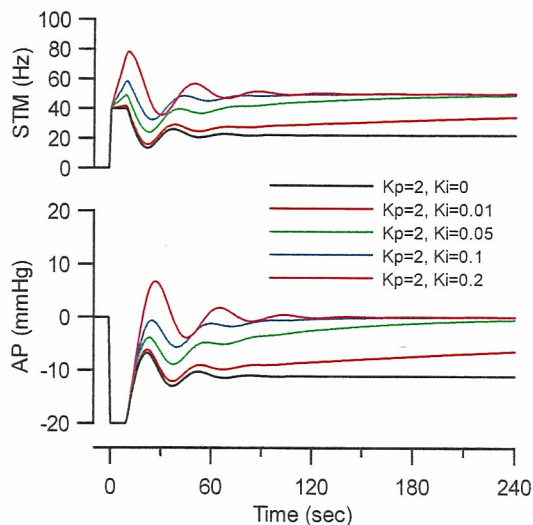


図 C-5-2. $K_p=2$ の場合

$K_p=2$ の場合、立上がり時間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った。

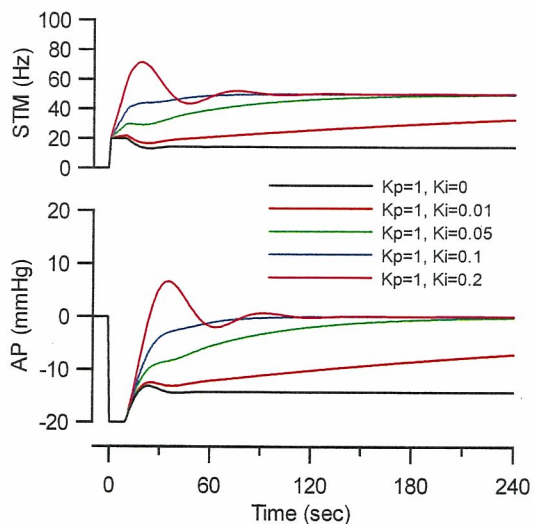


図 C-5-3. $K_p=1$ の場合

$K_p=1$ 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、立上がり時間は約 50 秒で、整定時間は 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

と考えられた。この場合の制御器応答をボード線図で示すと、図 C-6 のようになった。

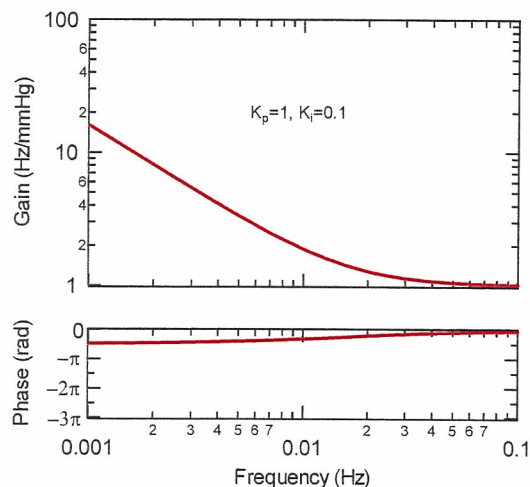


図 C-6. 比例・積分補償型のサーボコントローラの応答特性

C-1-4. 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)

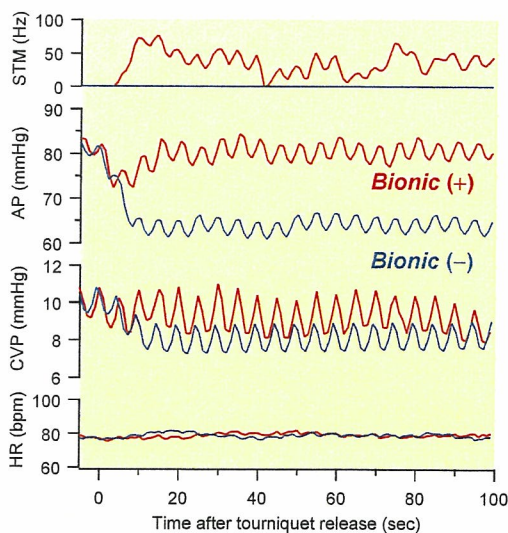


図 C-7. 大腿部圧迫止血帯の解除にともなう急激な血圧低下とサーボコントロール (バイオニック) システムによる代償

が低下した。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-1-3 で設計した条件でサーボコントロールシステムを動作させると、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。

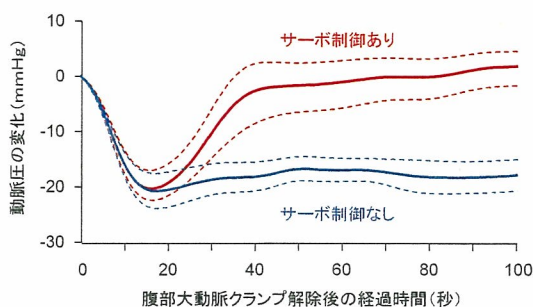


図 C-8. 腹部大動脈瘤における人工血管置換術終了時の血流遮断解除にともなう血圧低下とサーボコントロールシステムによる代償 (n=5)

腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術においては、図 C-8 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た。血圧サーボコントロールシステムを動作させると 40 秒程度でほぼ完全に血圧が回復した。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-2. ドネペジル投与の慢性心不全ラット生存率に対する効果

図 C-9 はドネペジル投与の有無による慢性心不全ラットの生存率の比較である。治療開

始後 8 週程度までは大きな差はないものの、それ以降はドネペジル投与により生存率が改善した (p=0.03、対照群 29%、ドネペジル群 54%)。

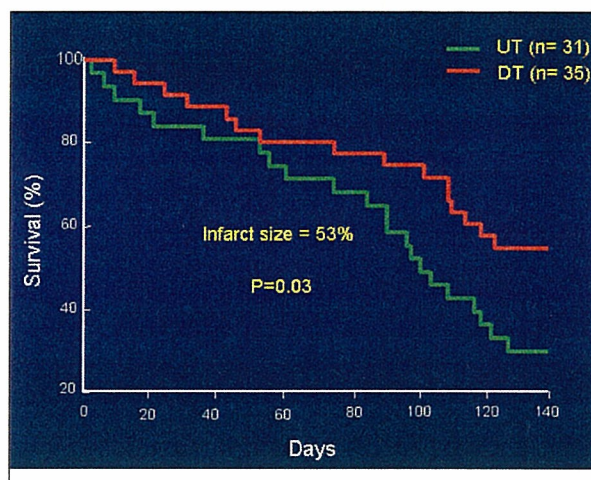


図 C-9 ドネペジル投与による慢性心不全ラットにおける生存率改善

D. 考察

D-1. バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発

D-1-1. 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