

厚生労働科学研究費補助金(萌芽的先端医療技術推進研究事業)

平成 18 年度

総括・分担研究報告書

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 (H16-ナノ-005)

主任研究者：谷 俊一(高知大学医学部)

平成 19 年(2007 年) 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
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 高知大学医学部 谷 俊一	1
II. 分担研究報告	
1. 脊髄電気刺激によって引き起こされる誘発電位とその解釈に関する研究 高知大学医学部 谷 俊一	10
2. バイオニック動脈圧反射装置の動作原理の開発 高知大学医学部附属病院 山崎 文靖	18
3. 長期血管内留置が可能な圧バイオセンサーのための要素技術の開発 国立循環器病センター研究所 宍戸 稔聡	36
4. 非侵襲的連続血圧測定装置の開発 オムロンヘルスケア株式会社 宮脇 義徳	45
5. 自律神経失調症における圧反射機能評価法の開発 高知大学医学部 佐藤 隆幸	58
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	68
IV. 研究成果の刊行物・別刷	70

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

主任研究者 谷 俊一（高知大学医学部 教授）

研究要旨：重度の起立性低血圧による寝たきりを防止する医療技術の開発が求められている。本研究では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→血管床からなるフィードバック血圧制御装置を開発する。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。

分担研究者	所属	職名
山崎文靖	高知大学医学部附属病院	助手
宍戸稔聡	国立循環器病センター研究所	室長
宮脇義徳	オムロンヘルスケア	部長
佐藤隆幸	高知大学医学部	教授

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。

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。そして最期には、寝たきり状態となり（全面介助率 45%、厚生

A-2.起立性低血圧の従来の治療法

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。

A-3.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→血管床からなるフィードバック血圧制御装置を開発する。

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。そこでわれわれ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。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。

ついで、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。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。

さらに、出血下で、二つの特性曲線を求め、解析的に求めた平衡点から推定される動作点の実測値とよく一致することが確認された。

以上のような結果から、動脈圧反射における設定値は、交感神経活動がゼロとなる圧と考えられた。

これらの方法を応用して、ヒトバイオニック動脈圧反射システムにおける設定値を設計することが可能となると結論付けられた。

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。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-4-3. 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

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ふ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。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_{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）を開発した。

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開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の血管運動中枢から、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。以上の結果から、われわれ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）。

A-5.研究体制と分担研究課題

高知大学医学部および附属病院、国立循環器病センター研究所、オムロンヘルスケアからなる産学連携体制を築き、以下のように小課題を分担することとした。

①交感神経刺激法の開発（高知大学医学部 谷）：動脈圧調節に重要な役割をはたす自律神経遠心路は交感神経であることから、交感神経刺激方法として、脊髄や交感神経節を標的とした電気刺激方法を開発する。当該年度は、これまでに開発した硬膜外カテーテル電極を用いて、脊髄の電気生理学的特性を解明し、疼痛などの副作用のない刺激方法を開発した。

②圧バイオセンサーの開発（国立循環器病センター研究所 穴戸）：MEMS技術を応用して、長期連続測定可能な血管内留置型圧センサーを開発する。当該年度は、ヘパリン様の抗血栓作用を有するアルガトロバンと光反応性水溶性高分子を用いた表面加工技術による生体適

合性や抗血栓性について検討した。

③非侵襲的連続血圧測定装置の開発（オムロンヘルスケア 宮脇）：トノメトリ法を応用し、経皮的に動脈圧を測定する技術を開発する。当該年度は、圧校正時に使用するカフとして機能性繊維を応用したものの設計の参考となる上腕部動脈のカフによる圧迫状態を高速CT撮影法により把握した。

④血圧制御サーボコントローラの有効性および有用性の検証（高知大学医学部附属病院 山崎）：昨年度設計試作した体外式の血圧サーボコントローラ装置の有効性および有用性を術中の一過性低血圧モデル症例を対象にしておこなった。

⑤臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発（高知大学医学部 佐藤）：バイオニック技術を応用して生理的な機能再建を行うためには、健全な機能を定量的に同定することが重要である。しかし、現行の臨床検査法には動脈圧反射を定量的に評価する方法がない。当該年度は、軽度の運動負荷に対する血流再分布反応にもとづく体温分布の変化から、圧反射機能を推定する方法を開発した。

B.研究方法

B-1.交感神経刺激法の開発

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、術中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. 圧バイオセンサーの開発

現在設計中の圧センサー本体が $170\ \mu\text{m}$ のサイズであるところから、内径 $180\ \mu\text{m}$ 外径 $0.41\ \text{mm}$ 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アルガトロバンを使用した。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ている。

光照射によるラジカル再結合反応による共有結合形成法を用いて、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。

B-3. 非侵襲的連続血圧測定装置の開発

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上腕部の高速 CT 撮影により行なった。

B-4. 血圧制御サーボコントローラの有効性および有用性の検証

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。

また、術中血圧管理に難渋することの多い、腹部大動脈瘤の手術中にサーボコントローラを用いて、自動血圧管理についての有用性を評価した。

B-5. 臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発

圧反射は軽労作時に血流の再分布を支配する重要な調節系である。そこで、この血流の再分布機能をみることにより圧反射機能が推定可能か否かを検討した。血流の再分布は、体温分布の変化として捕らえることを試みた。

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 分間の負荷を行い、同時に血行動態、中心 (鼓膜) 温、(前腕部) 皮膚温、および、血漿ノルエピネフリンを測定した。

B-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

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-7. 対象および倫理面への配慮

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日に高知医科大学倫理委員会に承認されている。

C.研究結果

C-1.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。電気刺激に反応して、動脈圧は迅速に上昇した。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。平均的な伝達関数を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ところ定常ゲイン0.4、減衰係数2.6、固有周波数0.06 Hz、ラグ時間9秒という結果が得られた。

C-2.圧バイオセンサーの開発

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た。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。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られる。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。

C-3.非侵襲的連続血圧測定装置の開発

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)で上腕部カフの圧迫時のCT像が得られた。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た。

C-4.血圧制御サーボコントローラの有効性および有用性の検証

膝の人工関節置換術の際に見られる圧迫止血帯の解除にともなって見られる急激な血圧低下は、サーボコントロールシステムを動作させていると、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。

腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術においても血流遮断鉗子の解除にともなってきわめて急激な血圧低下がみられるが、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-5.臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発

正常群では、下肢の運動によって、(前腕部)皮膚温は一過性に下降した後に上昇した。一方圧反射不全群では、皮膚温が徐々に低下した。中心温は正常群では運動後徐々に上昇する

のに対し、心不全群では徐々に低下した。

以上のような結果から、圧反射機能を運動にともなう血流再分布にもとづく体温分布の変化から推定可能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

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りを余儀なくされることがある。

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

D.考察

臨床応用可能なバイオンック動脈圧反射装置を開発するためには、その要素技術として、

①連続的に動脈圧を測定するためのセンサー

②人工的血管運動中枢

③交感神経刺激法

が必要である。

このうち、特に技術的に困難と考えられるのが、①である。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。

②に関しては、大きな進歩があった。ヒト動脈圧反射機能を評価する方法が必須であるが、

本研究により、軽度の運動負荷中の中心(鼓膜)温と皮膚温の変化から、圧反射機能が評価できる可能性が示された。

③に関しては、既存の要素技術から試作したバイオンック装置により、自在にヒトの血圧をサーボコントロール可能であることがあきらかになった。この成果は、研究の継続により目標に到達する可能性が大きいことを予想させる。

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、バイオン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。

⑥連続的に動脈圧を測定するためのセンサーの抗血栓性獲得には、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して被覆する方法が有効である可能性が示唆された。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.著書・総説

1. 山崎文靖, 西永正典, 杉浦哲朗, 佐藤隆幸. PWV に影響しうる要因とその機序. 血圧. 宗像正徳 編集. 「PWVを知る PWVで診る」中山書店, 2006. p67-71.
2. 佐藤隆幸, 砂川賢二. バイオニック治療戦略. **循環器専門医** 2006;14:9-15.

G-2.論文

1. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Ando M, Yamashita K, Sato T. Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. *Circulation* 2006;113:634-639.
2. 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.
3. Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K. Postexercise VO₂ "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006;111:67-74.
4. Zhang Y, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Sugiura T, Sato T. Acetylcholine inhibits the hypoxia-induced

reduction of connexin43 protein in rat cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci* 2006;101:214-222.

5. Tani T, Ushida T, Taniguchi S, Ishida K, Tsuboya H, Ikemoto T. Partial conduction block in cervical compression myelopathies; waveform changes of ascending spinal evoked potentials. *Suppl Clin Neurophysiol* 2006;59:265-274.
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.
7. Kawada T, Miyamoto T, Miyoshi Y, Yamaguchi S, Tanabe Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic neural regulation of heart rate is robust against high plasma catecholamines. *J Physiol Sci* 2006;56:235-245.
8. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugenoja J, Sunagawa K, Sugimachi M. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:318-326.
9. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Effects of Ca²⁺ channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*

2006;291:2187-2191.

10. 池本竜則, 牛田享宏, 谷口慎一郎, 井上真輔, 谷 俊一. 脊髄誘発電位を用いた頸髄障害の高位診断. **脊椎脊髄ジャーナル** 2006;19:25-32.
11. 谷 俊一, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 池本竜則. 高齢者頸椎症性脊髄症に対する電気診断法に基づいた単椎間手術. **脊椎脊髄ジャーナル** 2006;19:1110-1115.
12. 川田倫子, 谷 俊一, 池本竜則, 石田健司, 谷口慎一郎. 頸部神経根症における障害根の新しい機能診断法: 上肢筋 T 波の検討. **中部日本整形外科災害外科学会雑誌** 2006;49:699-700.
13. 池本竜則, 谷 俊一, 牛田享宏 上行性および下行性脊髄誘発電位による圧迫性頸髄症の障害高位診断. **臨床脳波** 2006;48:739-745.
14. 坪屋英志, 牛田享宏, 池本竜則, 谷 俊一. 頸椎・頸髄疾患の電気生理学的神経機能評価. **脊椎脊髄ジャーナル** 2007;20:223-232.

G-3.学会発表

各分担報告書参照

H.知的所有権の出願・取得状況

1. 発明者:杉町 勝, 佐藤隆幸, 李 梅花, 鄭 燦, 砂川賢二. 発明の名称:心不全治療薬.
国際出願: PCT/JP2006/319249, 出願日:
平成 18 年 9 月 28 日

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

脊髄電気刺激によって引き起こされる誘発電位とその解釈に関する研究

分担研究者 谷 俊一（高知大学医学部 教授）

研究要旨：

立体角近似法を用いたコンピュータシミュレーションにより、脊髄伝導ブロックに伴う脊髄誘発電位の波形変化を再現した。再現した波形は圧迫性脊髄症の臨床例が有する障害高位での陽性電位の振幅増大と陰性電位の振幅低下、障害部位より刺激側で観察される陰性電位の振幅増大現象を認めた。コンピュータシミュレーションの波形変化を詳細に分析すると、伝導遮断部位では部分伝導遮断の場合には陰性電位の電位は遮断部よりも刺激から遠位で残存するものの遮断部位では陽性電位の振幅の増大がみられることが分かった。この波形変化を基にこれまで診断が困難であった partial block 症例の波形解析を行ったところほとんどの場合単一椎間に伝導遮断を同定することが出来、それを基に行った脊髄除圧術の成績も良好であった。

A.研究目的

脊髄障害の多くは頸椎症等による脊髄圧迫が原因とされており、それらにおける障害部位の評価はMRIを始めとした画像診断の発達により著しく発展してきた。実際の脊椎症などの機械的圧迫が脊髄索路に及ぼす影響には様々な段階があるが、一般に脊髄を構成している神経線維の変性の場合は大径線維から始まり重症例では小径線維にまで及んでいることが知られている。また、脊髄症の主要因をなす神経伝導遮断現象の場合についても同様に大径線維から始まり、重症化に伴って小径線維にも影響が及ぶことが知られている。一方で、このような頸椎症は加齢によって進行するため高齢者においては脊髄圧迫が多椎間に及び、それに

伴って画像診断では脊髄症の責任高位の診断に苦慮する事が多くなってきている。そのため、電気生理学的診断法などを活用して脊髄伝導遮断部位を診断し、障害部位を同定する必要性が増してきている。このような脊髄伝導遮断の診断においては絞扼性末梢神経障害における障害部位の機能診断に用いられるインテグレーション法を応用した手法が適応することで伝導障害を正確に特定することが出来る。実際、障害部位においては波形の陽性化が起こることや障害部位より刺激側の記録電極で陰性電位の振幅増大が観られることが報告されている。しかし、このような波形変化のメカニズムについては未だ不明な点が多いのが実情である。そこで本研究では1) 立体角近似法 (solid angle

approximation theory) を用いて脊髄誘発電位をシミュレーションし、2) 理論的な神経伝導遮断のシミュレーションに基づいて脊髄伝導遮断部位における脊髄誘発電位の波形変化を再現させると同時に波形変化の詳細を分析する。また加えて3) コンピュータシミュレーションで分かった障害部位の波形変化の特徴から実際の脊髄伝導遮断の診断を行った結果について考察する。

B. 研究方法

B-1 立体角近似法 (solid angle approximation theory) を用いた脊髄誘発電位をシミュレーションに関する研究

B-1.1 単一神経活動電位のシミュレーション

均一の容積導体 (電気伝導性を持った空間) において双極二重層が作る電位は脱分極もしくは再分極の波頭が有る場合、波頭以外の部位に影響を及ぼす立体角 (図1においては Ω_1 及び Ω_3 に相当する立体角) は記録電極から見ると反対に荷電した二重の膜がお互いに相殺しあうため記録点の電位発生には影響を及ぼし得ない。一方、立体角 Ω_2 に相当する部分は二重膜が記録電極から見ると重なって見えるため電位発生に大きな影響を受ける。

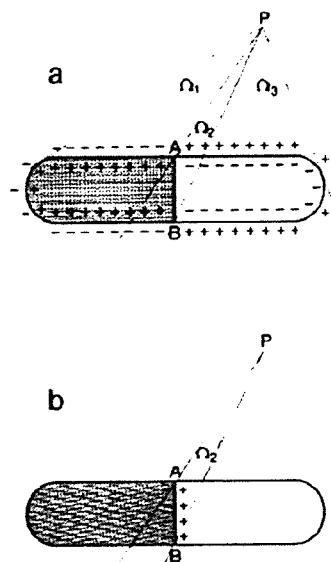


図1

それではインパルスが神経線維を伝導するときにつくる単一神経活動電位を立体角近似法を用いて求めると、図2のようになり、記録点G1から単一インパルスの脱分極の波頭(D-WF)を見たときの立体角 Ω_d と再分極の波頭(R-WF)を見たときの立体角 Ω_r の差がG1の電位として表され式の如くに導くことが出来る。

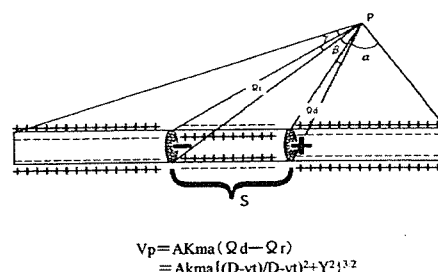


図2

この式に基づいて出来た単一神経活動電位のシミュレーションを行った。

1) B-1.2 脊髄誘発電位のシミュレーションに関する研究

単一神経活動電位のシミュレーション波形を実際の人脊髄後側索のFiber diameter spectrum (図3)に従って加算する

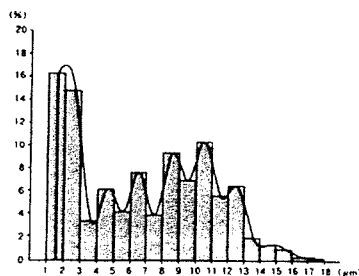


図3 ヒトの脊髄後側索の神経線維径とその分布 (Haggqvist)

B-1.3 単一神経における神経伝導遮断のシミュレーション

D-WF が伝道遮断点に到達すると前進できず停止し、インパルスが小さくなって消滅すると想定する (図4)

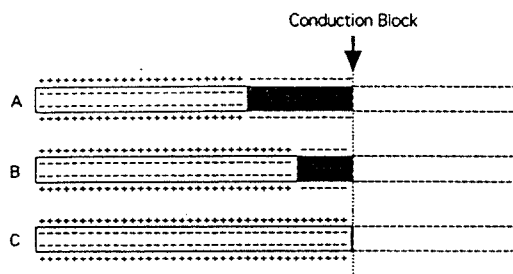


図4 神経伝導遮断の概念図

B-1.4 脊髄伝導遮断のシミュレーション

これまでの報告にあるように脊髄神経は大径線維の方が小径線維よりも易損性が高く、大径線維から順次神経伝導遮断が起こったと仮定した際の脊髄誘発電位の波形変化をシミュレーションし、伝導遮断部付近の各記録点における波形変化を再現し、その特徴について調べる。

B-2 脊髄誘発電位波形解釈の臨床応用

頚椎症性脊髄症にて手術療法を施行した頚椎症性脊髄症35例とした。

硬膜外腔電極の挿入にあたってはワーファリンなどの出血傾向や凝固能に影響を及ぼす薬剤の使用を事前に中止するなどの処置を行った上、十分なインフォームドコンセントを行った。

刺激電極の設置

上行性脊髄誘発の施行に当たっては、手術前日

(または手術当日の場合は全身麻酔の後)に Tuohy 針を用いた腰椎または胸椎の穿刺によって 18 ゲージカテーテル型双極電極を背側硬膜外腔に挿入する。刺激電極が的確に硬膜外腔に挿入されていることを確認するために、筋弛緩剤非使用下に 0.3~5mA 程度の定電流刺激装置を用いて試験刺激し、傍脊柱筋または下肢筋群が刺激されることを確認する。下行性脊髄電位誘発のため電極は全身麻酔下に頭皮内コークスクリュー電極を Cz (国際脳波標準電極配置 10-20 法) から 2 cm 前方、5 cm 側方に設置する。刺激は定電圧経頭蓋電気刺激装置 (Digitimer 社製 Multipulse D185) を用いた。

記録電極の設置

障害高位診断を目的に脊髄誘発電位を記録する際には、記録電極を脊髄近傍に設置した。頚椎前方手術の際には、椎体椎間板の前方部分が展開された段階で記録用針電極を各椎間板正中に刺入した。刺入の深さは、予めグリッドスケールとともに撮影された側面 X 線写真で計算した各椎間板の前後径に相当する長さとした。頚椎後方手術の際には、椎弓が展開された段階で記録用針電極を各黄韧带正中に刺入した。基準針電極は、前方手術の場合は頚長筋もしくは皮下に、後方手術の場合は脊柱起立筋に設置することを原則とする。下行性電位測定の際には刺激電極から離れた尾側に、上行性電気

測定に際しては頭側に設置することで刺激アーチファクトを軽減した。また、鰐口電極で術野の皮下組織を挟んで接地してアース電極とした。

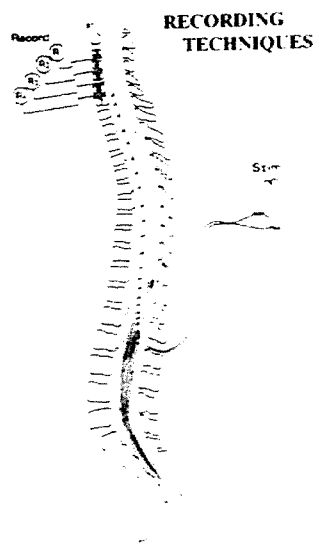


図5 上行性脊髄誘発電位の刺激位置と記録電極（椎間板記録）の設置方法

脊髄誘発電位の測定条件

上行性脊髄誘発電位の記録に際しては筋弛緩剤使用下に前述の硬膜外カテーテル電極を用いて持続時間 0.1 ms、強度 40 mA の矩形波で頻度 3-20 Hz で刺激を行った。記録アンプは Fast Recovery の設定で記録し、感度は 2-50 μ V、フィルター設定は 20 Hz - 2kHz とし、50-200 回刺激による加算平均を記録した。

また、下行性脊髄誘発電位の記録に際しては持続時間 50 μ s、強度 200-400 V の矩形波で頻度 1 Hz、左右の刺激の極性を変え 20 回ずつ経頭蓋高電圧刺激、加算平均記録を行った。その際、感度を 100 μ V 程度に落として記録することによって上行性および下行性脊髄誘発電位を各椎間高位に設置した電極から同時記録し、伝導遮断高位を診断してそのまま除圧術を

行った。

C.研究結果

C-1.1 単一神経活動電位のシミュレーションに関する研究

この式に基づいて出来た単一神経活動電位のシミュレーション波形は神経線維の直径が太いほど振幅が大きく伝導速度が速くなり(図6左)、記録電極からの距離が近いほど振幅が大きくなる(図6右)という実際の記録波形と類似の性質を持っている。

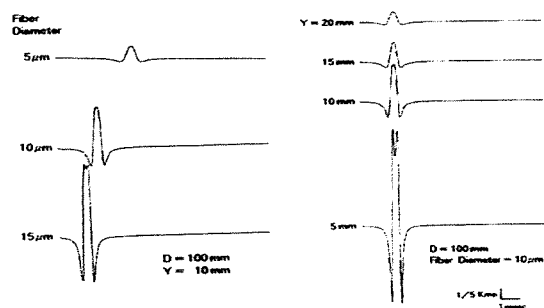


図6 神経径および神経からの距離とシミュレーションされる活動電位波形

C-1.2 脊髄誘発電位のシミュレーション研究

単一神経活動電位のシミュレーション波形を実際の脊髄神経の人の後側索の Fiber diameter spectrum に従って加算した場合、刺激点から離れるに従って波形が時間的分散をしつつ伝達する正常脊髄誘発電位の波形をシミュレーションすることが出来る(図7)。

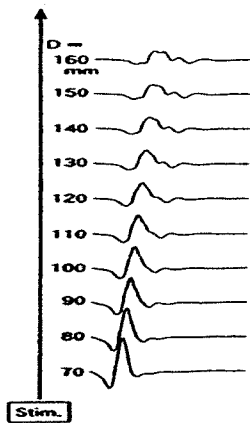


図 7

C-1.3 単一神経における神経伝導遮断のシミュレーション

単一神経活動電位のシミュレーション波形では伝導遮断部ではインパルスはG1に接近しD-WFはG1のほぼ直下にまで到達するがそれ以上は前進しないため、初期陽性波と正常より小さい陰性波のみが記録されることになる(図8)。また、刺激側から見て伝導遮断高位よりも遠位では、G1にはインパルスが近づいてくるのみなので初期陽性電位のみが記録されることになる。また、伝導遮断高位よりも刺激側では、インパルスはG1の直下にまで到達するが伝導遮断のために遠ざかって行かないため初期陽性波と正常の陰性波は記録されるが終末陽性電位は記録されない

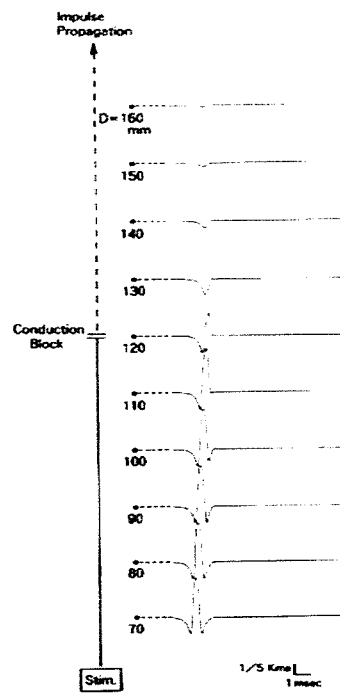


図 8

C-1.4 脊髄伝導遮断のシミュレーション

コンピュータシミュレーションにおける脊髄伝導遮断による波形変化は伝導遮断高位では陽性電位の増大と陰性電位の急速な振幅低下がみられ、伝導遮断高位よりも刺激から遠い点では完全な陽性化がみられ、伝導遮断高位よりも刺激に近い点では陰性電位の振幅増大が観察された。また、大経線維から順次ブロックを行った場合、軽度の伝導遮断では伝導遮断部で見られた陽性電位の増大や遮断部より刺激に近い側で見られる振幅増大現象は観察されるものの、遮断部より刺激から遠い記録点での波形の陽性化は認められなかった(図9)。この電位変化の論理を応用することで、実際の波形変化の解析やその理解に役立つものと考えられる。

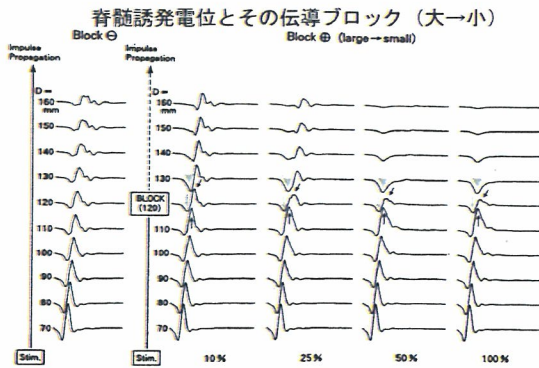


図9 脊髄伝導遮断のコンピュータシミュレーション波形(大径線維から伝導遮断が増加していくと仮定した場合)

C.2 脊髄誘発電位波形解釈の臨床応用

上行性および下行性の2方向からのSCEPを行い検討した35例中、1例を除いた全例で伝導遮断は単椎間のみ認められた。

D. 考察

D-1. 脊髄誘発電位波形のブロック部近傍での変化

コンピュータシミュレーションの波形変化を詳細に分析すると、伝導遮断部位では部分伝導遮断の場合には陰性電位の電位は遮断部よりも刺激から遠位で残存するものの遮断部位では陽性電位の振幅の増大がみられることが分かった。このような波形変化は基本的に単一神経活動電位同士のphase cancellationが関与していることが考えられる。

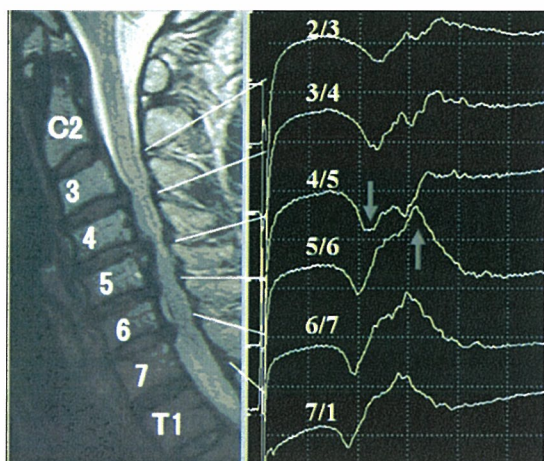
D-2. 臨床波形の解析と除圧術における応用

実際に記録される波形変化については、インパルスが障害高位を通過した後に陰性電位が消失している(complete block)場合と陰性電位が残存している(partial block)場合がある。前者は誘発電位の起源となっているインパルスの多くが伝導遮断に陥っていると考えられ、刺激側から見て伝導遮断高位のすぐ遠位部の

記録で陰性波のない单相性の陽性波のみが記録される(killed-end effect)ことが知られている。そして、この陽性波はさらに遠位部でも記録されるがその振幅は急激に低下する。そのため一般的にComplete blockではこのような著しい波形変化のために診断は比較的容易である。しかしComplete blockの場合でも症例によっては单相性の陽性波が伝導遮断高位で記録される場合(実際には当該椎間高位よりも少し刺激側で伝導遮断が生じていると考えられる)もありその際伝導遮断高位の診断には留意が必要となる。

一方、インパルスの一部が伝導遮断に陥るpartial blockの診断は注意を要する。この場合も伝導遮断の診断の原則は、陰性波の急激な振幅低下と陽性波の振幅増大であるが、このとき頂点間振幅は著しい波形変化を示さず、一見、伝導遮断がないように見えることがあるからである。したがって、partial blockの診断には基線から陽性波と陰性波それぞれの振幅を測定する原則に従うことが特に重要である。こうすることで、伝導遮断高位での波形変化が明らかとなる。また、伝導遮断よりも刺激側では、前述のように伝導遮断高位に近づくにつれて陰性波の振幅が増大する現象がpartial blockでもしばしば観察され、診断に役立つことが多い。加齢に伴う変化として頸髄症の原因となる頸椎症性変化は増加するため、高齢社会の現在においては画像上の多椎間障害が増加している。例えば図のように画像上はC3/4とC4/5の2椎間に脊髄圧迫が認められる症例に上行性SCEP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

での伝導障害の有無については診断が困難である。一方、下行性 SCEP を併せて行うことにより、C3/4 における脊髓圧迫では SCEP に反映される明らかな伝導障害がないことが証明される。



このようにしてこのことから、圧迫性頸髄症において、画像上の複数椎間での脊髓圧迫の有無にかかわらず、症状の責任高位はほとんどが単一椎間である可能性が示唆された。これが、過去の我々の報告において、伝導遮断部位のみ除圧固定を行った単椎間前方手術が、広範囲椎弓形成術と比較し同等以上の成績を得た原因であると考えられる。

E. 結論

圧迫性頸髄症の手術症例では、上行性および下行性 SCEP により波形変化の程度が complete block と partial block に分けられ、complete block は partial block よりも JOA score で有意に重症度が高かった。さらに、上行性および下行性の 2 方向からの SCEP の解析結果から、圧迫性頸髄症では画像上での複数椎間の脊髓圧迫の有無にかかわらず、いわゆる責任高位はほとんどが単一椎間である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Tani T, Ushida T, Taniguchi S, Ishida K, Tsuboya H, Ikemoto T: Partial conduction block in cervical compression myelopathies; waveform changes of ascending spinal evoked potentials. *Suppl Clin Neurophysiol* 2006; 9: 265-74.
2. 池本竜則, 牛田享宏, 谷口慎一郎, 井上真輔, 谷 俊一. 脊髓誘発電位を用いた頸髄障害の高位診断. *脊椎脊髓ジャーナル* 2006; 9(1): 25-32.
3. 川田倫子, 谷 俊一, 池本竜則, 石田健司, 谷口慎一郎. 頸部神経根症における障害根の新しい機能診断法: 上肢筋 T 波の検討. *中部日本整形外科災害外科学会雑誌* 2006; 49(4): 699-700.
4. 谷 俊一, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 池本竜則. 高齢者頸椎症性脊髄症に対する電気診断法に基づいた単椎間手術. *脊椎脊髓ジャーナル* 2006; 19(11): 1110-1115.
5. 池本竜則, 谷 俊一, 牛田享宏. 上行性および下行性脊髄誘発電位による圧迫性頸髄症の障害高位診断. *臨床脳波* 2006; 48(12): 739-745.
6. 坪屋英志, 牛田享宏, 池本竜則, 谷 俊一. 頸椎・頸髄疾患の電気生理学的神経機能評価. *脊椎脊髓ジャーナル* 2007; 20(3): 223-232.

G-2. 学会発表

1. 川田倫子, 谷 俊一, 池本竜則, 谷口慎一郎, 一宮正博. 頸部神経根症における障害

- 根の新しい機能診断法: 上肢筋T波の検討.
第 106 回中部日本整形外科災害外科学会・
学術集会. 大阪市 (2006. 4. 7~ 8).
2. 石田健司, 谷 俊一, 榎 勇人, 牛田享宏,
池本竜. Foot Tapping Test を用いた圧迫
性脊髄症の痙性麻痺に対する簡易な定量
的評価法. 第 106 回中部日本整形外科災害
外科学会・学術集会. 大阪市 (2006. 4. 7
~ 8).
 3. 西田一也, 谷 俊一, 井上真輔, 上田英輝,
牛田享宏. F 波を用いた脊髄 Motor neuron
excitability の検討: 頸髄症における尺骨神
経高頻度刺激による手指 10 秒テストの改
善に関連して. 第 35 回日本脊椎脊髄病学
会. 東京都 (2006. 4. 21~ 22).
 4. 石田健司, 谷 俊一, 榎 勇人, 谷口慎一
郎, 牛田享宏, 池本竜則. 圧迫性脊髄症に
おける下肢痙性麻痺の定量評価: 第 2 報.
第 35 回日本脊椎脊髄病学会. 東京都 (2006.
4. 21~ 22).
 5. 牛田享宏, 谷口慎一郎, 井上真輔, 池本竜
則, 永野靖典, 谷 俊一, 石田健司. 頸椎
OPLL による脊髄症に対する前方手術の選
択根拠 一骨化占拠率から見た前方法と
後方法による成績の比較一. 第 35 回日本
脊椎脊髄病学会. 東京都 (2006. 4. 21~
22).
 6. 池本竜則, 谷 俊一, 谷口慎一郎, 牛田享
宏, 井上真輔. 圧迫性頸髄症の病態解析:
上行性および下行性脊髄誘発電位による
検討. 第 79 回日本整形外科学会学術総会.
横浜市 (2006. 5. 18~ 21).
 7. 谷 俊一. 頸椎症・頸髄症の診断と治療.
第 79 回日本整形外科学会学術総会. 横浜
市 (2006. 5. 18~ 21).
 8. 牛田享宏, 谷 俊一, 谷口慎一郎, 井上真
輔, 池本竜則. 高齢者頸椎症性脊髄症に対
する頸椎前方除圧固定術の中期成績. 第 79
回日本整形外科学会学術総会. 横浜市
(2006. 5. 18~ 21).
 9. 永野靖典, 牛田享宏, 武政龍一, 井上真輔,
池本竜則, 谷 俊一. C7-T1 椎間高位にお
ける脊椎症性脊髄症の 4 例. 第 107 回中部
日本整形外科学会災害外科学会・学術集会. 神
戸市 (2006. 10. 6~ 7).
 10. 西田一也, 衣笠清人, 道中泰典, 谷 俊一,
井上真輔, 牛田享宏. F 波を用いた脊髄
Motor neuron excitability の検討: 頸髄症
における手指 10 秒テストに関連して. 第
107 回中部日本整形外科学会災害外科学会・学
術集会. 神戸市 (2006. 10. 6~ 7).
 11. 川田倫子, 谷 俊一, 池本竜則, 石田健司,
谷口慎一郎, 一宮正博. 随意収縮下に誘発
される上肢筋伸張反射 (T 波): 健常人に
おける検討. 第 21 回日本整形外科学会基
礎学術集会. 長崎市 (2006. 10. 19~ 20).
 12. 西田一也, 谷 俊一, 井上真輔, 上田英輝,
牛田享宏, 谷口慎一郎. F 波を用いた脊髄
運動ニューロン興奮性の評価: 頸髄症にお
ける手指機能障害に関連して. 第 21 回日
本整形外科学会基礎学術集会. 長崎市
(2006. 10. 19~ 20).
- 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

バイオン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：

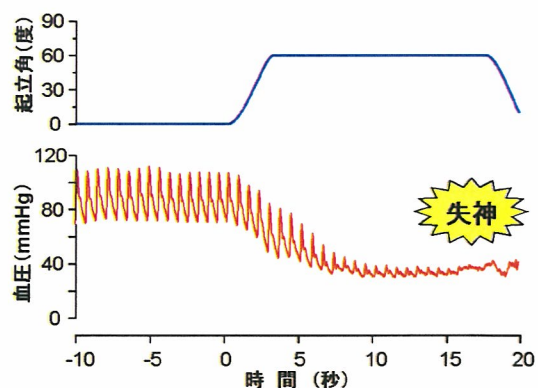
動脈圧反射の機能再建デバイスとして臨床応用可能なバイオンック装置を開発するために、ヒトの血管運動性交感神経を刺激する方法として、硬膜外カテーテル電極を用いた方法を開発した。圧反射失調の臨床的モデルとなる全身麻酔中の患者を対象に、硬膜外腔からの電気刺激に対する動脈圧応答を伝達関数として同定した。この伝達関数を利用して、ヒトの血圧を自動制御するためのシステムの設計に成功した。比例・積分補償型のネガティブフィードバック制御により十分ヒトの血圧を制御可能であることが術中の急速低血圧モデルを用いた検証実験で確認された。今年度は、本装置を腹部大動脈瘤の術中血圧の自動管理に適用し、良好な結果を得ることができ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

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