

で薬物療法と心臓ペースメーカーによる頻拍ペーシングが試されてきたがいずれも無効であった。血管収縮剤やミネラルコルチコイドによる薬物療法の場合、仮に、起立時の低血圧を防止することに成功しても、臥位時の重症高血圧をまねき、脳出血を引き起こすことさえあった。また頻拍ペーシングは、動脈圧調節の前負荷（中心静脈圧）依存性を増強し、むしろ起立性低血圧を悪化させた。このようなことから、ヒトの体位変換時の血圧調節に絶対的に重要な圧反射機能を再建することこそが治療の唯一の方法であると認識されるようになった。

そこで、分担研究者らは、制御工学、システム工学の手法を動脈圧反射機能の同定、内部構造の推定に応用し、模倣すべき生体本来の圧反射機能を再建するバイオニック動脈圧反射装置の開発を手がけ、動物実験によりその有効性を実証してきた。そこで、本研究では、これまでの実績や開発した技術を基盤として、ヒトに応用可能なバイオニック動脈圧反射装置の開発を手がけた。

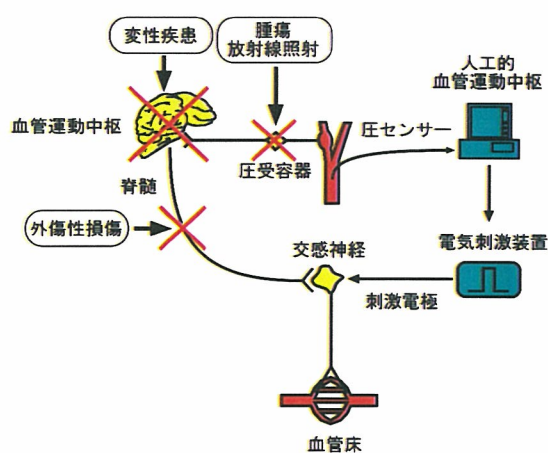
平成18年度は、バイオニック装置の有効性を術中低血圧モデルに加えて、脊髄損傷症例をも対象として検証した。

A-3.開発の原理

動脈圧反射は、さまざまな外乱による脳の灌流圧変化を抑制する機構としてはたらく極めて重要なフィードバック制御システムである。時々刻々と変化する動脈圧は、頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器で検知され、圧受容器神経活動として血管運動中枢にフィードバックされる。血管運動中枢はこの圧受容器神経活動に

応じて、交感神経活動を変化させる。その結果、血管の収縮・弛緩が生じ、外乱の影響が抑制されることになる。したがって、動脈圧反射は、重力環境下での臥位から立位への体位変換時の血圧低下すなわち起立性低血圧を防止する血圧制御機構として必須である。動脈圧反射失調では、これら一連の反射性血圧調節が作動しないため、起立性低血圧が必発となる。したがって、このような患者を救うためには、機能廃絶した血管運動中枢の機能代行装置として人工的血管運動中枢を有した血圧制御装置が必要となる。

本研究で開発するバイオニック動脈圧反射装置の動作原理は、図A-2のように、「血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定する」というものである。すなわち、本装置は、圧センサー→人工的血管運動中枢→電気刺激装置→交感神経→血管床からなるフィードバック血圧制御装置である。



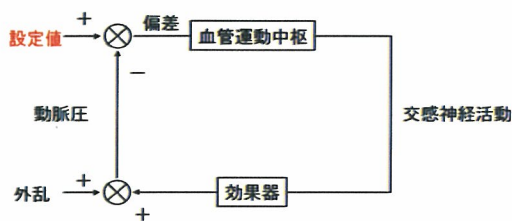
図A-2. バイオニック装置の概要

A-4. これまでの動物実験における実績

A-4-1. 動脈圧反射における動作点決定機構の解明（ラット）

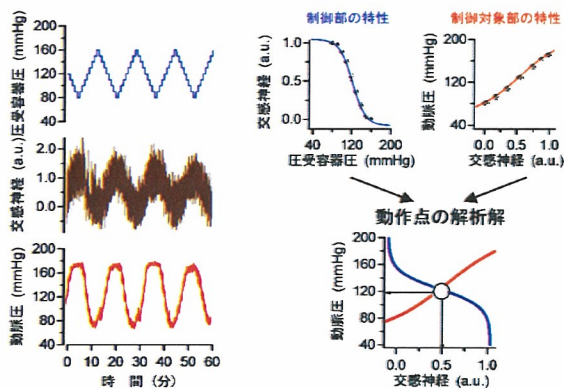
バイオニック圧反射装置で動脈圧を制御す

る場合に、制御の目標になる動脈圧を設定する必要がある。しかしながら、従来の圧反射の生理学には合理的に設定値および解析的に動作点を定める枠組みが無かった。そこで本研究代表者は圧受容器反射を介した交感神経による動脈圧調節をシステム工学的に解析する枠組みを提案しその有用性を実験的に確認した。圧反射は受容器圧を神経活動に変換する動脈圧→交感神経関係からなるフィードバック制御部（血管運動中枢）と交感神経→動脈圧関係からなる制御対象部（効果器）に分けられる（図A-3）。



図A-3.動脈圧反射のブロック線図

原理的にはこの二つの特性曲線の平衡点が動作点、また、制御部の特性曲線において、交感神経活動がゼロとなる動脈圧が設定値になることが期待される。この枠組みの合理性を検証するために、ラットの頸動脈洞にサーボポンプで圧を加え頸動脈洞圧、交感神経活動、体循環動脈圧を測定した。頸動脈洞圧→交感神経活動関係および交感神経活動→動脈圧関係から求められた二つの特性曲線を一つの平衡線図として解析し、その平衡点から圧反射閉ループ状態での動作点を推定した（図A-4）。



図A-4.動脈圧反射の平衡線図解析

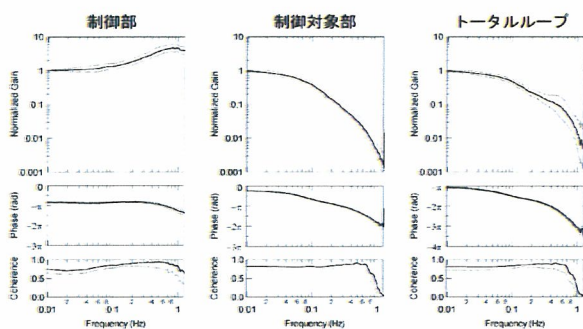
多数例による検討から、本法による動作点の推定値と実測値がよく一致することが証明された。これらの研究成果により、生理的な圧反射の特性からバイオニック圧反射装置の設定値を合理的に推定する枠組みが形成された。

その結果、圧反射の制御部には制御対象部の効果器での応答の遅れを至適に代償する加速機構が組み込まれていることが明らかになった。制御部のダイナミクスは血管運動中枢の圧情報の処理論理を反映していること、またその特徴が比較的単純であることから人工的に同様な性質をマイクロコンピュータで再現できることを確信するに至った。

A-4-2. 動脈圧反射にみられる動特性の同定（ラット）

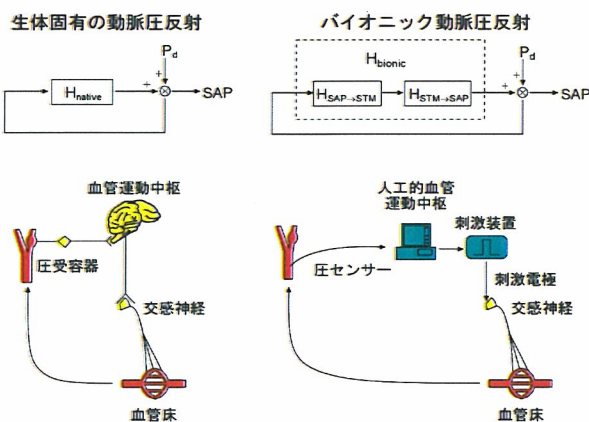
動脈圧反射が動的システムであることは、古くから認識はされていたが、そのダイナミクスの定量的な解析は殆どなされていなかった。そこで、ラットの圧受容器領域にホワイトノイズ様の圧変化入力を加え、圧受容器圧から交感神経（制御部）、交感神経から体循環動脈圧（制御対象部）、圧受容器圧から体循環動脈圧（圧反射ループ）までの動特性を伝達関数で記述す

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)



図A-6.生体固有の動脈圧反射とバイオニック動脈圧反射 (Pd、外乱)

バイオニック動脈圧反射装置の臨床応用にあたっては、(1)本装置のソフトウェアともい

うべき動作原理の開発、および、(2)本装置のハードウェア(圧センサー、電気刺激装置、交感神経刺激電極)の開発が必要になる(図A-6)。そこで、まず、動作原理推定の枠組みを動物(ラット)実験により開発し、その妥当性を圧反射失調モデルを用いて検証した。

① native な圧反射の開ループ伝達関数(H_{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。

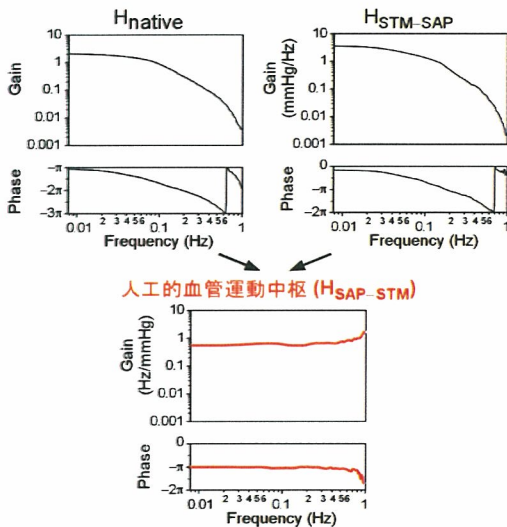
② 交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数($H_{\text{STM-SAP}}$)の推定

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

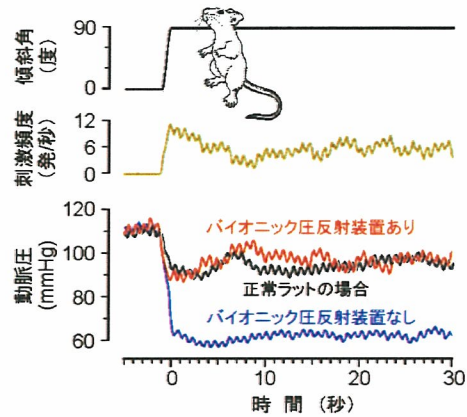


図A-7.人工的血管運動中枢

④シャイ・ドレーガー症候群モデル動物を用いたバイオニック圧反射装置の有効性の評価

動脈圧をアナログ・デジタル変換器を介して人工的血管運動中枢に入力し、バイオニック動脈圧反射装置を閉ループ実時間動作の状態にした。シャイ・ドレーガー症候群様の動脈圧反射失調を呈するラットでは、head-up tiltにより、数秒以内に動脈圧が60mmHgまで低下したが、本装置を埋め込んだラットでは、head-up tiltによる動脈圧低下を検知した人工的血管運動中枢から、自動的に電気刺激の頻度が増加し、動脈圧の低下が防止された。さらに、その機能的ダイナミクスは、生体固有の動脈圧

反射と酷似していた(図A-8)。以上の結果から、研究分担者らが提案している開発戦略は妥当であると結論づけられた(Circulation 106: 730, 2002, Circulation 100: 299, 1999)。



図A-8.動脈圧反射失調ラットを用いた有効性の検証

B.研究方法

B-1.ヒト動脈圧反射の機能ダイナミクスを同定する方法の開発

機能再建にあたっては、まず、正常機能を定量し、ついで、それを手本として機能を模倣する装置を開発しなければならない。研究対象となる動脈圧反射の機能は、起立などの外乱による動脈圧変動を速やかに抑制し、安定化させることである。それゆえ、圧反射の機能評価には動特性すなわちダイナミクスの定量的評価がきわめて重要である。

B-1-1.対象

動脈圧反射機能が廃絶した患者と健常成人を対象とした。

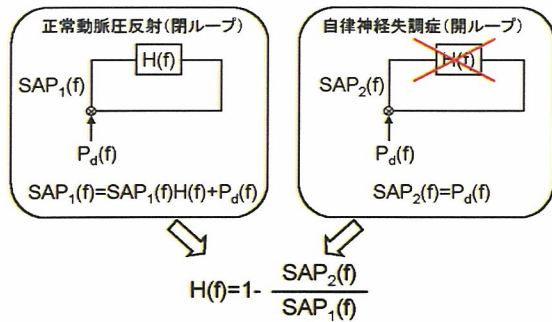
B-1-2.理論的背景

健常者の圧反射系が正常に機能している場合は、圧反射が閉ループであるため、動脈圧変動 $SAP_i(f)$ は、外乱を $P_a(f)$ 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、 $H_{native}(f)$ 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、

$$H_{native}(f) = 1 - SAP_2(f)/SAP_1(f)$$

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 $H_{native}(f)$ を推定した。 $H_{native}(f)$ は、動脈圧反射の機能ダイナミクスを定量的に示すものである。

B-2. ヒトの交感神経刺激法の開発

バイオ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



高知大学医学部附属病院	教授	谷 俊一
同	助手	山崎文靖
同	講師	牛田享宏
同	講師	横山武志
高知大学医学部循環制御学	教授	佐藤隆幸

図B-2. 研究体制

ヒトを対象にして、硬膜外カテーテル電極を用いた交感神経刺激法を開発するために、硬膜外カテーテル電極による脊髄刺激を日常診療で行っている高知大学医学部附属病院との協力体制を構築した(図B-2)。

高知大学医学部附属病院では、変形性頸椎症・頸椎椎間板ヘルニア・後縦靭帯骨化症などの手術時に術中脊髄機能モニタリングとして、脊髄誘発電位記録を行っている。同病院では、年間50例以上の症例があり、これまでに700例以上の検査実績があるが、検査中に脊髄傷害などの重篤な合併症を引き起こしたことはなく、臨床経験はきわめて豊富である。

これらの症例を対象に、脊髄機能モニタリング時の脊髄電気刺激に対する動脈圧の応答を記録した。

B-2-2.倫理面への配慮

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

B-2-3.対象

高知大学医学部倫理委員会に承認された手続きにしたがって、インフォームド Consent が得られた術中脊髄誘発電位検査を行う患者を対象とした。

B-2-4.プロトコール

吸入ガス(セボフルレン)による全身麻酔の導入後、経皮的に硬膜外カテーテル電極(ユニークメディカル製、医療用具承認番号04B0127)を挿入し、カテーテル電極のリード線を誘発電位検査装置(日本光電製、医療用具承認番号20900BZZ00595000)に接続した。カテーテル電極部を確認するために、1Hzの微弱な電気刺激を行い、傍脊柱筋の局所的な収縮部位を観察しながらカテーテル先端を頭側にすすめ、第9ないし第12胸椎レベルに電極を留置した。電極位置をエックス線検査により確認した後にカテーテルを固定した(図B-3)。



図B-3.カテーテル先端部位を示すX線写真

ついで、誘発電位検査装置からの刺激パルスのパラメータをパルス幅0.1ミリ秒、刺激頻度20Hzに設定した。刺激強度は、この刺激パルスにより平均動脈圧がおおむね10mmHgだけ上昇する電流値に調整した。誘発電位検査装置からの刺激パルスが外部トリガー入力で駆動されるように設定した。また、観血的に動脈圧を記録するために、橈骨動脈にテフロン留置針を挿入し固定した。

コンピュータから誘発電位検査装置に、白色雑音様の不規則なトリガー信号を入力しな

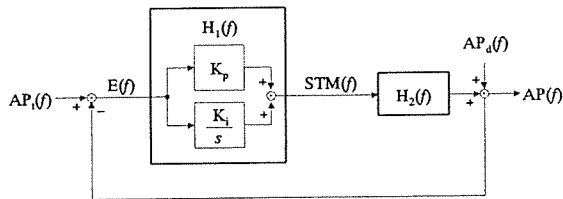
がら、動脈圧の変動を 15 分間記録した。刺激パルスの頻度は、0 か 20Hz かのいずれかになるように 8 秒間隔毎に不規則に切り替えた。

B-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

制御工学の分野で用いられるサーボ制御の理論を応用して、制御中枢の設計を試みた。

B-3-1. 理論的背景

血圧制御サーボシステムのブロック線図を図 B-4 に示す。



B-4. 血圧サーボシステム

サーボコントローラの動作原理としては、いわゆる、比例・積分補償型のネガティブフィードバックを採用した。

被制御変数 $AP(f)$ の標的 blood 圧 $AP_t(f)$ 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圧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-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。

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

B-6-1. 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-6-2. 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、通常の手椅子の形まで形を変えることができた。

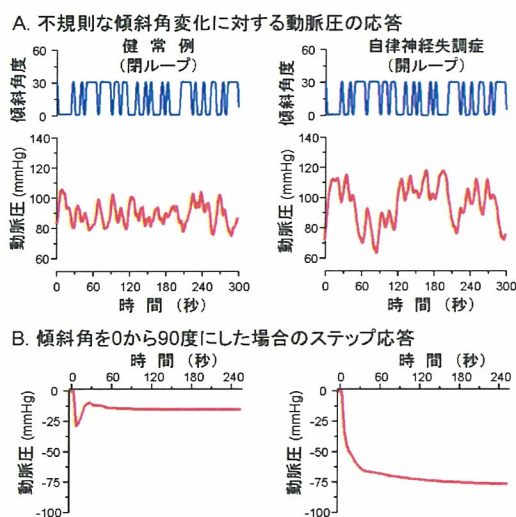
バイオニック装置を駆動および非駆動条件下

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、健康成人では、動脈圧の変動は小さく、一方、自律神経失調症患者では大きかった。

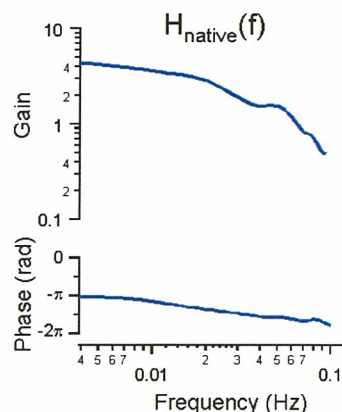


図C-1. 不規則な傾斜角変動負荷試験

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

一方、健康者のステップ応答から、この外乱がいかに速やかに効果的に抑制されるのかを定量的に表している(図C-1-B左)。すなわち、動脈圧低下の最大値は、約30mmHgで、その後速やかに動脈圧は回復し、定常状態での動脈圧の低下は約20mmHgに抑制されている。

健康者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。

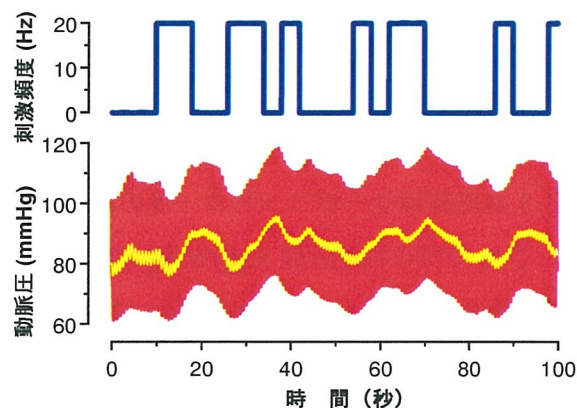


図C-2. ヒト動脈圧反射の開ループ伝達関数

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。

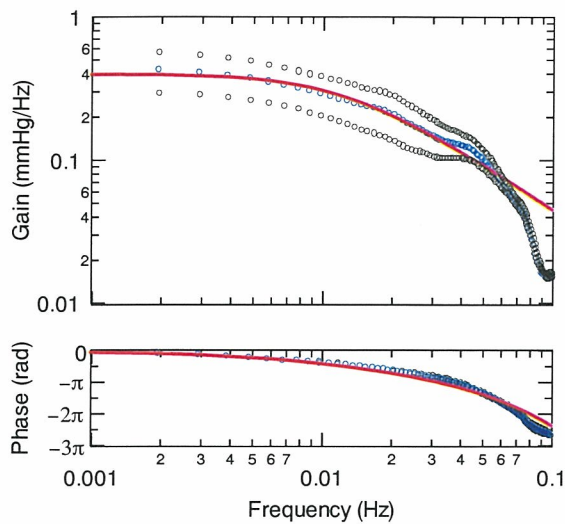
C-2. ヒトの交感神経刺激法の開発

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。

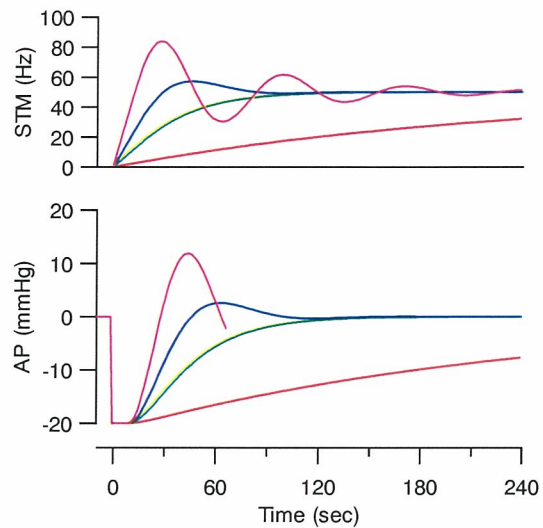
$$H_2(f) = \frac{a}{1 + 2\zeta \left(\frac{f}{f_N} j \right) + \left(\frac{f}{f_N} j \right)^2} \exp(-2\pi f j L)$$

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、2.6、0.06 Hz、9秒という結果が得られた。

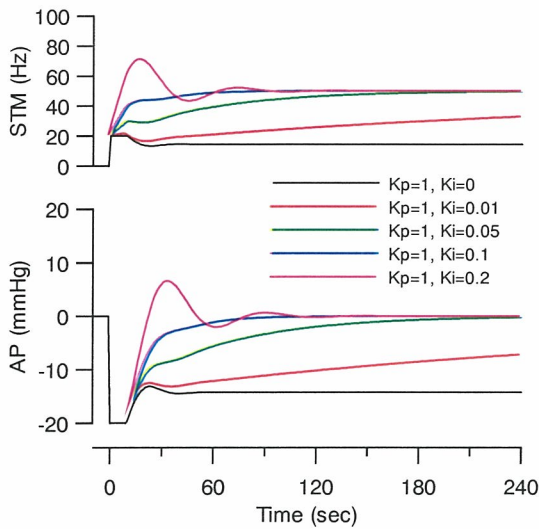
C-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

C-2 で得られた近似 $H_2(f)$ を用いて、ステップ状の血圧低下 (-20 mmHg) に対する血圧サーボシステムの振る舞いを比例補償係数 $K_p=0, 1, 2$ 、積分補償係数 $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$ の組み合わせでシミュレーションし

た。 K_p と K_i の両者が 0 の場合には、外乱の影響は全く圧縮されない (図C-5-1、2、3 の黒色実線)。

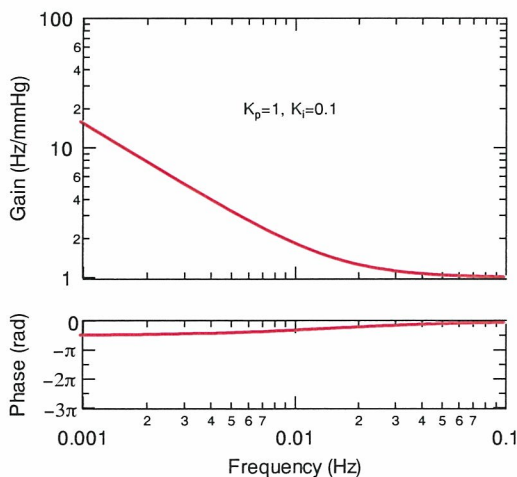


$K_p=2$ の場合、 T_r は短く応答は迅速であるが、 K_i の値に関わらず、システムは不安定である。



図C-5-3. $K_p=1$ の場合

$K_p=1$ の場合、システムの応答は、 $K_p=0$ に比べ迅速で、 K_i が 0.1 になるまでほとんど振動はみられない。 $K_i=0.1$ の時、 T_r は約 50 秒で、 T_s は 60 秒以内であった。システムの迅速な応答と安定性の両者を満たすものとして、この付近の条件が適していると考えられる。この場合の $H_1(f)$ をボード線図で示すと、図C-6 のようになる。

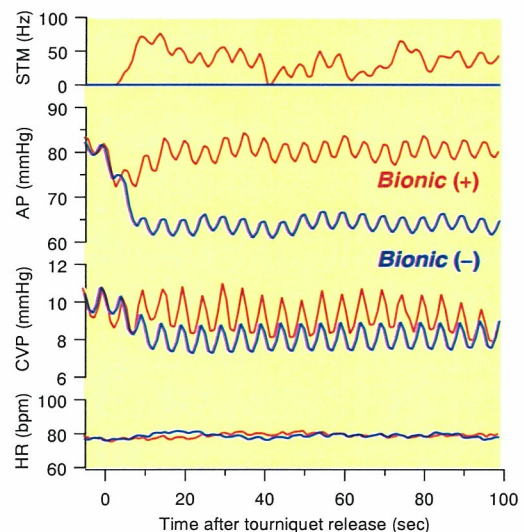


図C-6. 比例・積分補償型のサーボコントローラの応答特性

C-4. 血圧制御サーボコントローラの有効性の検証

大腿部の圧迫止血帯の急速解除に伴う血行動態は、図C-7 の典型例に見られるように、解除後急激に血圧(AP) と中心静脈圧 (CVP) が低下した。これは、圧迫解除に伴う下肢への血液貯留により静脈還流が減少し心拍出量が減少したことと大腿動脈の圧迫解除によって血管床の相対的増加がもたらされ、血管抵抗が減少したことを示唆している。したがって、このような、10 秒以内に血圧が 20mmHg 低下するモデルは、血圧サーボシステムの有効性を評価するために妥当であると考えられた。

C-3 に記述したように、 $K_p=1$, $K_i=0.1$ の場合にもっとも迅速且つ安定に血圧サーボコントロールシステムが動作することが示されたので、この条件でサーボコントロールシステムを動作させていると、圧迫止血帯の解除に伴う急激な血圧低下は、数秒以内に食い止められ、標的レベルに血圧値は回復した。



図C-7. 大腿部圧迫止血帯の解除にともなう急激な血圧低下とサーボコントロール (バイオニック) システムによる代償 C-5. 血圧制御サーボコントローラの臨床的有用性の検証

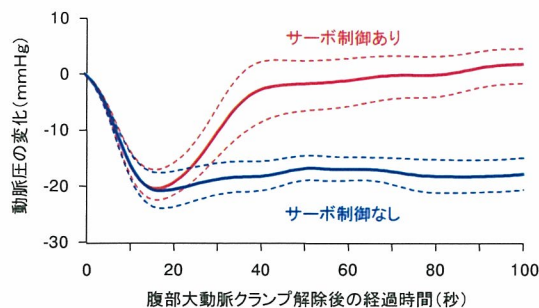


図 C-8. 腹部大動脈瘤における人工血管置換術終了時の血流遮断解除にともなう血圧低下とサーボコントロールシステムによる代償 (n=5)

腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術においては、図 C-7 に見られるように、血流遮断鉗子の解除にともなってきわめて急激な血圧低下がみられる。図であきらかなように、血圧サーボコントロールシステムを閉ループで動作させている場合には、40 秒程度でほぼ完全に血圧が回復する。したがって、血圧制御サーボシステムは、血圧管理の困難な手術における自動血圧制御に有用であると考えられた。

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。

ミオクローヌスにともなう血圧上昇と車椅子に座った際に見られる低血圧

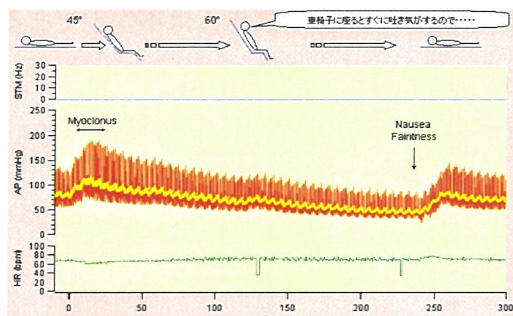


図 C-9. 脊髄損傷患者における座位低血圧

一方、バイオン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。

バイオンック装置による血圧制御(設定値80mmHg)

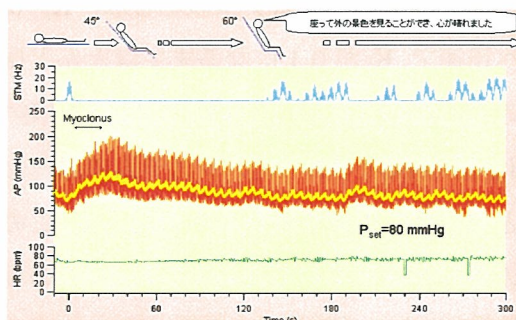


図 C-10. 脊髄損傷患者における座位低血圧とバイオンック装置による低血圧の防止

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、バイオニク装置の臨床開発の第一歩につながることを期待される。

D-2.ヒトの交感神経刺激法の開発

ヒト交感神経の刺激、たとえば、寒冷昇圧試験により動脈圧が上昇することは知られていることである。しかし、動脈圧のコントロールを目的として交感神経を刺激する場合には、交感神経刺激に対する動脈圧の反応にみられる過渡応答がわかっていなければならない。また、図A-7に示された戦略にそって、今後ヒトの血管運動中枢のロジックを同定し、バイオニク装置にその動作原理を移植するためにも不可欠なデータである。

また、交感神経刺激により、十分な昇圧効

果を得られることも重要である。今回の研究では、下部胸髄について検討した。その理由は、動物実験データから、大内臓神経の支配領域を刺激することがもっとも大きな昇圧効果を生むことが期待されたからであるが、今後、刺激部位と昇圧効果についてより詳細な検討を行い、より迅速で効果的な刺激部位の同定を行う予定である。

D-3.血圧制御サーボコントローラ的设计

血圧制御中枢の動作原理を比例・積分補償型のサーボコントローラ的设计理論にもとづいて、コンピュータシミュレーションし、適当な比例補償係数と積分補償係数を求めることができた。今後は、この血圧サーボシステムを応用した血圧の自動制御を試みたい。

D-4.術中低血圧モデルを用いた血圧サーボコントロールシステムの有効性

大腿部圧迫止血帯の解除は、起立性低血圧に類似の血行動態の変化により、急激な血圧低下をもたらすため、血圧サーボコントロールシステムの有効性の評価に適していると判断された。

システム工学的な手法を経て設計されたサーボコントロールシステムは、きわめて迅速かつ安定に血圧低下を代償できることが明らかになった。これらの結果は、循環調節機能を代替するデバイスの開発における設計戦略として、システム工学が有効である可能性を示している。ナノテクノロジーによって、長期埋め込み可能な神経刺激電極や埋め込み術が確立されると、本研究で示されたような血圧サーボコントロールシステムを起立性低血圧のよう

な慢性の難治性疾患の機能代替デバイスとして応用できる可能性があり、その分野の研究成果が期待される。

D-5. 血圧サーボコントロールシステムの実用化に向けた臨床研究

術中の血圧管理は主として麻酔医が担当している。一般的に人工心肺などの機械的補助循環装置を用いる場合には迅速な血圧制御が可能であるが、薬物による血圧管理は時間的応答が緩徐であるため、その精度は、麻酔医の熟練度に依存するところが大きい。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。

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

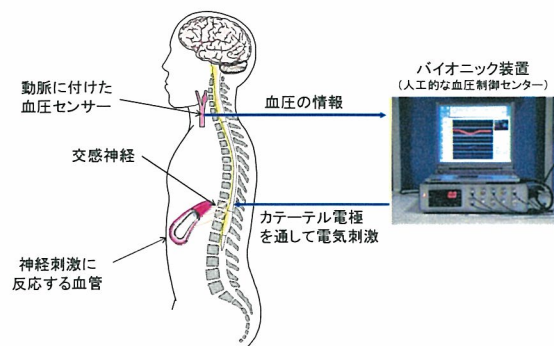


図 D-1. 体外式バイオニック装置

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. 著書

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.

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. 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.
3. 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-3.学会発表

1. Yamasaki F, Okamura T, Kawamura M, Sato K, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Brachial compression by air cuff: Assessed by multi-dimensional CT. *J Clin Hypertens* 2006;8: Supple A132, American Society of Hypertension, New York, USA. (2006.5.16-20)
2. Kiyooka R, Yokoyama T, Sato K, Yamasaki F, Yamashita K, Manabe M. Blood pressure monitored by Vasotrac™ correlates to that by the oscillometric arm cuff method. *Eur J*

Anaesth 2006;23: Supple 37, 38-39. Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spain (2006.6.3-6)

3. 山崎文靖, 牛田享宏, 横山武志, 山下幸一, 安藤元紀, 佐藤隆幸. 侵襲的、非侵襲的人工圧受容器反射装置. 第7回 Neurocardiology Workshop. 東京 (2006.7.22)
4. カレラジエシユ, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 迷走神経刺激はミトコンドリア膜の透過移行孔の開口を抑制して虚血再灌流傷害から心筋を保護する. 第7回 Neurocardiology Workshop. 東京 (2006.7.22)
5. 安藤元紀, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 不規則チルト法と平衡線図解析法を用いた圧受容器反射機能の評価. 第59回日本自律神経学会総会 東京(2006.11.1-3)
6. 山崎文靖, 牛田享宏, 横山武志, 山下幸一, 安藤元紀, 佐藤隆幸. 脊髄刺激による血圧制御. 第59回日本自律神経学会総会 東京(2006.11.1-3)
7. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Yamasaki F, Sato T. Engineered heart tissue - a novel tool for studying the acute ischemia induced changes in-vitro. *Circulation* 2006;114 Supple II:12, 79th Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
8. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Yamasaki F, Sato T. Intermittent stretch-induced formation of gap junction between fibrocytes and cardiomyocytes improves

- dyssynchronous contraction in circular engineered heart tissue. *Circulation* 2006;114 Supple II:80, 79th Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
9. Arikawa M, Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Yamasaki F, Davidson MM, Sato T. Electrophysiological characterization of artificially-arranged human myocardial cells. *Circulation* 2006;114 Supple II:291, 79th Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
 10. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Sasaguri S, Sato T. Vagal nerve stimulation attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the mitochondrial permeability transition pore. *Circulation* 2006;114 Supple II:1196, 79th Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (Resuscitation Science Symposium 2006.11.10-11)
 11. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation protects heart against ischemic insult through differential regulation of myocardial TNF receptor subtypes. *Circ J* 2007;71 Supple I:164. 第71回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.3.15-17)
 12. Katare RG, Kakinuma Y, Ando M, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Sasaguri S, Sato T. Vagal nerve stimulation salvage the myocardium against reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore. *Circ J* 2007;71 Supple I:182-183. 第71回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.3.15-17)
 13. Kakinuma Y, Katare RG, Arikawa M, Handa T, Ando M, Li M, Zheng C, Yamasaki F, Sato T. Donepezil promotes angiogenesis through the mechanisms independent of cholinesterase inhibition and nicotinic $\alpha 7$ receptor. *Circ J* 2007;71 Supple I:205. 第71回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.3.15-17)
 14. Kakinuma Y, Katare GR, Arikawa M, Handa T, Akiyama T, Ando M, Yamasaki F, Sato T. Cardiomyocytes produce acetylcholine in response to muscarinic receptor agonists: a possible mechanism for cardioprotective effects of vagal stimulation on cardiomyocytes. *Circ J* 2007;71 Supple I:217. 第71回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.3.15-17)
 15. Arikawa M, Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Handa T, Yamasaki F, Davidson M, Sato T. Electrophysiological approaches to the mechanism of arrhythmogenesis in artificially-arranged cardiomyocytes. *Circ J* 2007;71 Supple I:496. 第71回日

本循環器学会総会・学術集会．神戸
(2007.3.15-17)

16. Kuwabara M, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi M, Sato T. Nitric oxide has beneficial effects on cardiomyocytes by activation of the vascular endothelial growth factor. Circ J 2007;71 Supple I:612. 第71回日本循環器学会総会・学術集会．神戸
(2007.3.15-17)

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

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

分担研究者 穴戸 稔聡（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

本研究では、人工的血管運動中枢代替デバイスに体血圧を入力するために必要な要素技術の一つである長期連続測定可能な圧バイオセンサーの開発を行うことにある。本年度は昨年度の結果より、合成抗トロンビン製剤であるアルガトロバンを親水性ハイドロゲルに包埋コーティングを施したカテーテルの長期留置実験を行った。その結果、3ヶ月までの長期観察において、アルガトロバン包埋コーティングを行ったカテーテルは、明らかな血栓形成を認めず、長期留置が可能ながわかった。しかしながら、カテーテル本体を鑷子で強く圧迫すると、コーティングが剥離しやすく、同部では血管内留置によって蛋白質の付着を認め、実際にカテーテルを使用する際には、コーティング部に直接強い機械的圧迫を加えないように、外筒等を通して血管内に挿入する必要があることがわかった。また、多チャンネル植込み型スキコンネクターに神経刺激用マイクロ電極をマウントすることにより、植込み実験に向けた具体的な取り組みを一層進めることができた。

A. 研究目的

高齢化社会に伴う寝たきりの問題において、その一因として動脈圧反射障害による起立性低血圧が考えられている。本研究課題では、この問題を解決するための MEMS 技術を用いた血管運動中枢機能代替デバイスの開発が大きなテーマの一つとなっている。なかでも、「血管運動中枢機能を代替するデバイス」の要素技術の一つである血圧の連続測定に必要な圧センサーに関しては、長期間にわたり安定して血圧を連続測定する方法がまだ存在しない。そこで、この統合デバイスの完成に必要な「圧受容器を代替する圧バイオセンサー」の開発に必要な要素技術の一つとして、長期血管内留置可能なカテーテルの開発を行った。

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。さらに、ヘパリンの長期間投与に起因する「ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)」のリスクを避ける意味合いからもアルガトロバンでカテーテルをコーティングするものとした。

次に、「交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極」として、ラット神経刺激用マイクロ電極を作成し、自作の多チャンネル植込み型スキコンネクターに開発したマイクロ電極をマウントし、統合型デバイスの試作を行った。試作した統合型デバイスは、まだ外部インターフェースを介して「血管運動中枢機能を代替するデバイス」と接続するものであるが、今後の植込み型デバイ

ス開発には必須な要素技術を含んでおり、今回はその試作を試みた。

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

カテーテルの表面加工法としては、昨年度と同様に、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。本法は、基本的に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。

カテーテルは、内径 180 μm 、外径 400 μm 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、アルガトロバンを上述の方法で包埋コーティングした。具体的には、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カテーテル表面上に形成することによってコーティングするものである（図 B-1a）。

長期植込み実験には、オス SD ラット 12 匹（8～12 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、頭側へ向けてアルガトロバン包埋カテーテルを 1cm 程度挿入し血管内に留置した。（図 B-1b）

術後 12 週に再びネンブタール麻酔下にて腹部大動脈を摘出しカテーテルを取り出し、実体顕微鏡および電子顕微鏡にて観察した。

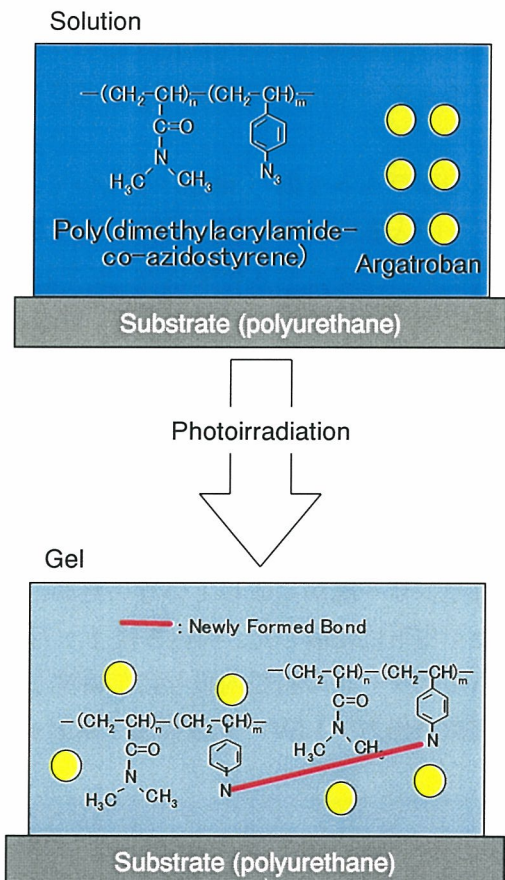


図 B-1a. アルガトロバン包埋コーティング

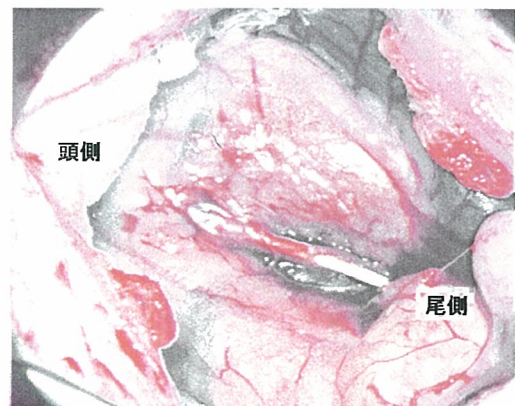


図 B-1b. 植込み術式

B-2. 神経刺激用マイクロ電極および入出カインターフェースの試作

神経刺激用マイクロ電極は、内径 1mm、外径 1.5mm、長さ 3mm のシリコンチューブに、径 30 μm のステンレスワイヤーをフック型にした

ものを電極間距離 1mm で配置したカフ型マイクロ刺激電極を作成した。このカフ型電極を、自作の多チャンネル植込み型スキコネクタ (J Neurosci Methods. 2006; 156: 71-75. Reversible vagal blockade in conscious rats using a targeted delivery device) にマウントし、入出力インターフェースを試作した (図 B-2 上段)。

オス SD ラット 1 匹 (380g) を用いて、1.5% ハロタン吸入麻酔下で植込み実験を行った。背側頸部にインターフェースを植込み、皮下トンネルを通してカフ型マイクロ刺激電極を、右迷走神経に装着した (図 B-2 下段)。迷走神経を電極装着部位として選んだのは、神経が比較的太いことと、植込み後 1 ヶ月に導通試験として行う電気刺激時に、刺激に対する心拍応答を観察するのが最も簡便であるためである。なお、血圧測定用カテーテルはセンサー部が完成していないため、血管内ではなく皮下に留置した。植込み後 1 ヶ月に、ペントバルビタールの腹腔内投与にて麻酔し、迷走神経刺激 (出力: 1.3V、刺激頻度: 20Hz、パル

ス幅: 200 μ ms) による心拍応答を確認の後、入出力インターフェースを取り出した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立循環器病センター動物実験委員会にて承認の後、「国立循環器病センター動物実験指針」に従って行った。

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

C-1.1. アルガトロバン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法によるカテーテルの表面および断面のマトリックス構造を図 C-1a に示す。図は血管内に近い状況で観察するため、37°C 生理食塩水に 24 時間浸水後に観察したものである。カテーテル表面に厚さ約 1 μ m で均一にコーティングすることができた。

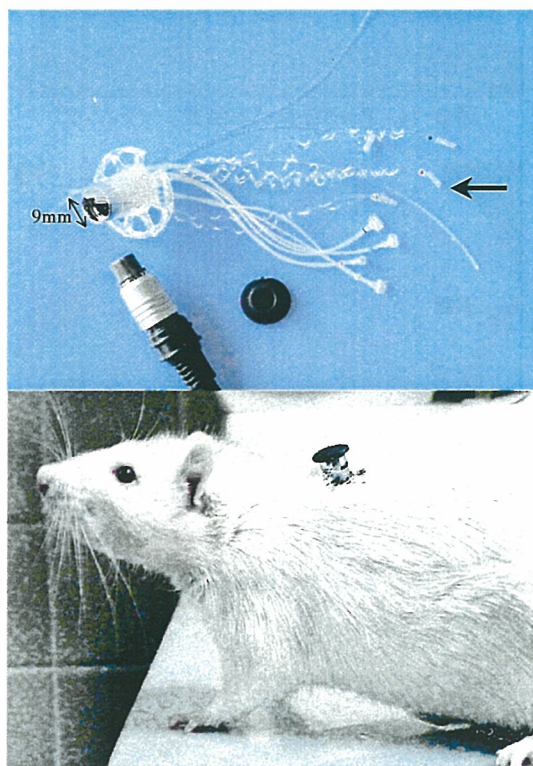


図 B-2. 入出力インターフェース

上段: 試作機の全体像 (矢印: カフ型マイクロ刺激電極)
下段: 入出力インターフェースを植え込んだラット

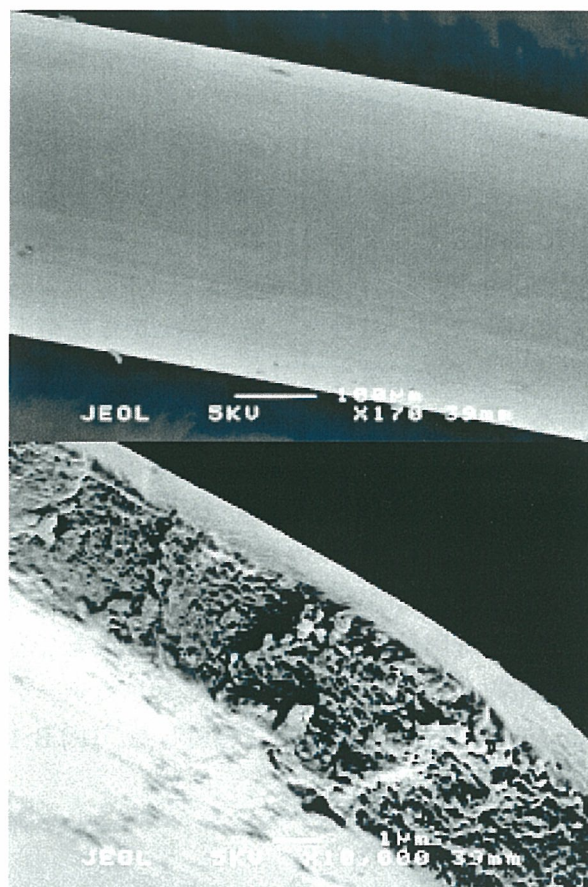


図 C-1a. アルガトロバンコーティングカテーテル
上段: 表面性状、下段: 断面像