

### C-1.2. 長期植込み実験

対照として非コーティングカテーテルを植込んだラット 7 例中 3 例では 4 週以内に下肢血流不全に起因すると考えられる死亡例を認めた。そこで、非コーティングカテーテルの生存例においては術後 8 週で観察を行った。図 C-1b に示すように、内皮細胞の増殖により腹部大動脈内において完全にカプセル化した状態で、カテーテル表面にも明らかな赤色血栓の付着を認めた。

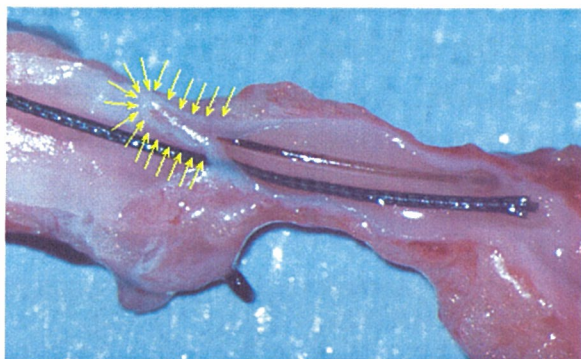


図 C-1b. 非コーティングカテーテル(8 週後)  
矢印はカプセル化されたカテーテルの先端、黒絹糸を腹部大動脈真腔に通してある

アルガトロバンコーティングカテーテルにおいては、5 例中 1 例で死亡を認めたが、死因は剖検にて動静脈瘻によるものと考えられた。12 週後においては、刺入部に一部内皮の増殖を認める例もあったが、図 C-1c に示すように先端部にはフィブリンの付着等を認めなかった。また、一部の例において、昨年度と同様に先端から約 1cm

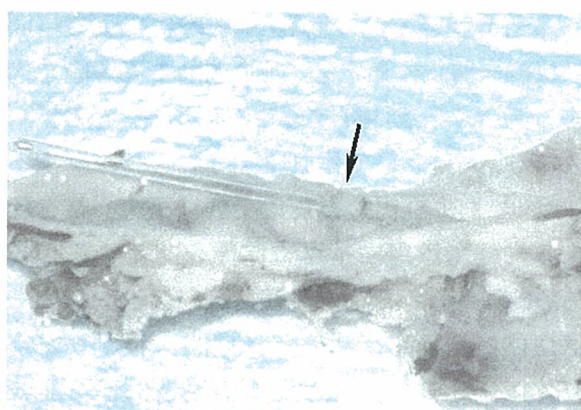


図 C-1c. アルガトロバンコーティングカテーテル(12 週後) 矢印: フィブリン塊の付着

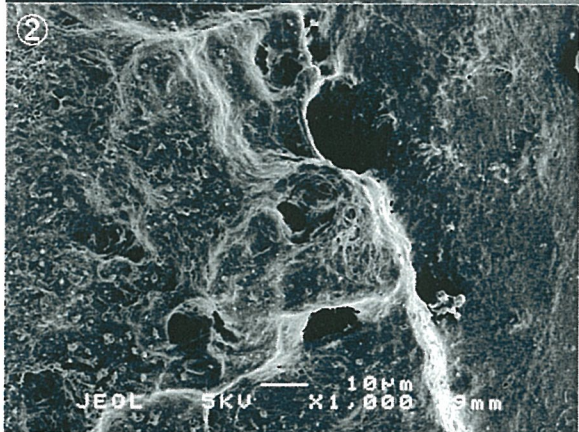
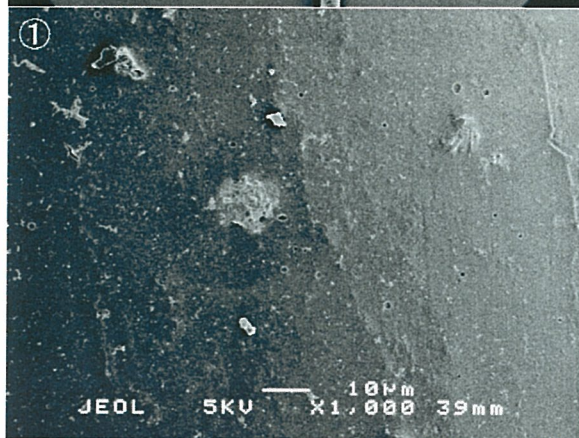
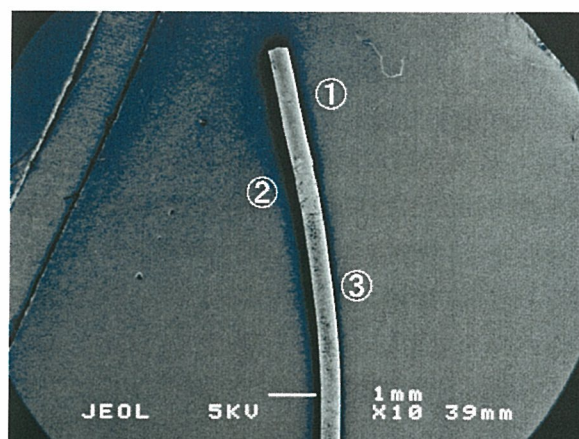


図 C-1d. アルガトロバンコーティングカテーテルの電子顕微鏡像(12 週後)

①: 先端部、②: 中間部、③: 近位部(ひび割れは乾燥によるもの)

の部位に、フィブリン塊の付着を認めた(図 C-1c 矢印)。

電子顕微鏡で観察すると、先端部および近位部には、フィブリン塊等を認めず(図 C-1d①、③)アルガトロバンコーティングの有用性が明らかとなった。中間部に認められたフィブリン塊様物質は、電子顕微鏡での観察で何らかの蛋白質が付着したものであることが示唆された(図 C-1d②、図 C-1e)。また、乾燥後にひび割れが認められたところか、コーティングマトリックスはまだ残存していることが示唆された。

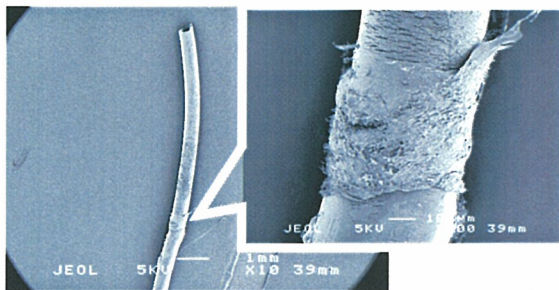


図 C-1e. 長期血管内留置したアルガトロバンコーティングカテーテルの別の一例

### C-1.3. コーティングの耐久性

昨年度から認められた血管内カテーテルの中間部における蛋白質の付着部位は、鑷子で挿入時に機械的刺激を加える部位とほぼ一致するため、大気中で鑷子にてアルガトロバンコーティングカテーテルを意図的に強く圧迫した後、電子顕微鏡で観察したものが図 C-1f である。強い機械的圧迫により、ポリエチレンチューブとコーティン

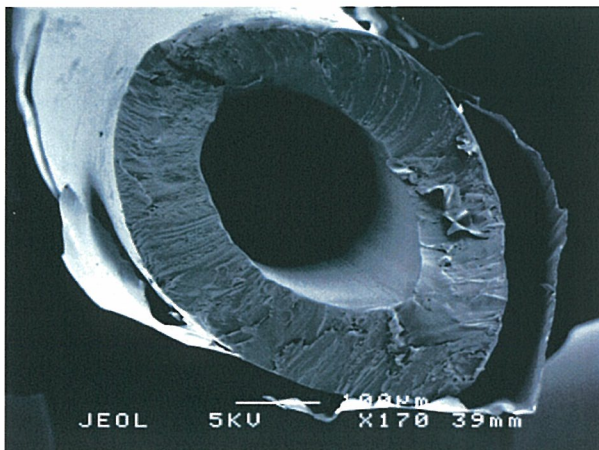


図 C-1f. 剥離したコーティング

グマトリックスが剥離することがわかった。

## C-2. 神経刺激用マイクロ電極および入出インターフェースの試作

入出インターフェース植込み1ヶ月後にて、電気刺激を行ったところ心拍数の低下反応が認められたため、入出インターフェースを取り出した。図 C-2 に取り出した神経刺激用マイクロ電極を示す。絶縁に用いたシリコンチューブやステンレスワイヤーによる明らかな神経損傷は肉眼的には認められず、長期植込みに耐えうることを示唆された。今後、この入出インターフェースに作成したアルガトロバンコーティングカテーテルをマウントする予定である。

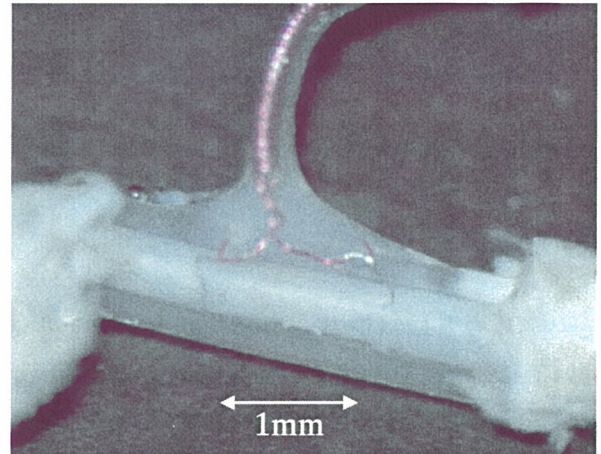


図 C-2. 取り出した神経刺激用マイクロ電極(1ヶ月後)

## D. 考察

本研究課題では、動脈圧反射障害による寝たきり状態を防止するため、血管運動中枢機能を代替するデバイスを開発することにある。このデバイスには、入力として体血圧をモニタリングするセンサー、および出力として交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極を開発する必要がある。しかしながら、現在、既存の圧センサーでは生体に植込んだ状態で長期間にわたり安定して体血圧をモニタリングすることは不可能である。また、神経刺激用電極としては既存のものも存在するが、本研究課題のシステムの中に統合す

ることができるかは特許その他の問題から考えて不明である。そこで、本年度は、圧センサーをマウントするカテーテルのために、生体内に長期留置可能なアルガトロバンコーティングカテーテルおよび神経刺激用マイクロ電極と「血管運動中枢機能を代替するデバイス」を接続するための「入出カインターフェース」の開発を行った。

#### D-1. 長期血管内留置可能なカテーテル

カテーテルのコーティング方法としては、昨年度までの結果より、光反応性水溶性高分子を用いたアルガトロバン包埋高親水性表面加工を行った。従来からある共有結合型ヘパリンコーティングは、工程が複雑で基材にも制限があり、また高コストのものが多くという欠点を有し、さらに、ヘパリンは水溶性であるため、血管内においては容易に血液中に洗い流されてしまう可能性がある。この際特に問題となるのが、ヘパリンが血液中に溶出することにより、ヘパリンが全身投与されてしまうため、長期間にわたり留置した場合に、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を発症する可能性があることである。HITは適切な治療がなされないと、死亡率は10～20%と引きわけて予後不良な疾患である。抗トロンピン剤であるアルガトロバンを用いてコーティングすることによってこれらの問題を回避することが可能である。

光反応性水溶性高分子を用いたアルガトロバン包埋高親水性表面加工技術は、容易にコーティングができるというメリットを有し、電顕像で均一にコーティングできることが確認された。また、約3ヶ月の観察期間において、明らかな血栓形成を認めず、抗血栓性カテーテルとしての期待が持てた。また、留置針等にこのコーティング技術を使うことによって、fluid-filled 圧センサー用のツールとしてはすでに実用段階に入れるものと考えられた。さらには、圧センサーとしてのコーティングのみならず、従来、ヘパリンやウロキナーゼ等でコーティングされていた、中心静脈栄養等の長期血管内留置用カテーテルへの応用が期待される。これらのカテーテルの場合、血栓および感染のリスクを減らすために定期的に交換

がなされるが、3ヶ月という期間はそれに対して十分長い実用に耐えうるものと考えられる。

一方、強い機械的圧迫に対して脆い可能性が示唆され、コーティングが剥離してしまうと、剥離部には蛋白質が付着することがわかった。しかしながら、この問題に関しては、将来的には血管内へ挿入する際に外筒（ピールアウェイイントロデューサー）等を用いて挿入することにより回避できるものと考えている。

今回、薬剤の濃度は、1%アルガトロバン溶液の一種のみを用いた。今後さらに長期間の留置を念頭に置いた場合、薬剤濃度をさらに検討し濃度と留置期間について確認する必要がある。また、他のカテーテルへの応用を考慮して、感染症のリスク低減のため抗真菌剤等を包埋することにより、長期留置カテーテルの問題点を克服することが期待される。

#### D-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

本年度はマイクロ電極として、30  $\mu\text{m}$  のステンレスワイヤーを用いた。試作の段階では、白金ワイヤーも使用したが、極細径白金ワイヤーでは、強度に問題があり、作成時あるいは植込み時に破断をきたすことがあり、ステンレスワイヤーを最終的には選択した。神経刺激用マイクロ電極はいったん生体に植込まれると、長期間にわたり絶えず体液の浸食を受ける。体液は $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$ 等からなる、比較的海水に近い濃度の塩の水溶液であり、正常ではpH7.35とやや塩基側であるが、異物を植込み炎症反応等が発生すると、pH5.5程度の酸性側に傾く。また、体液中においては電極部分で電気刺激によりイオン化が起こり、電気化学的腐食現象が発生する。このことは、刺激電極の信頼性の低下のみならず、周辺生体組織へ大きなダメージを与えることも起こりえる。このような条件下に長期間にわたり生体内に植込むことを考慮した場合、ステンレスワイヤーが適当であるか、今後、材料のさらなる検討の余地がある。

神経刺激用マイクロ刺激電極を、自作の多チャ

ネル植込み型スキンコネクタにマウントし植込み実験を行ったところ、1ヶ月後でも迷走神経刺激による心拍低下を確認でき、観察期間内に明らかな問題は発生しなかった。高知大学で開発中の「血管運動中枢機能を代替するデバイス」が、現在、ラップトップコンピューター上で機能しているところであるが、今回試作したスキンコネクタはユニバーサルプラグを有し、コンピューターのA/D入力やD/A出力と容易に接続することが可能で、システムの統合には問題はないものと考えられる。

## E. 結論

光反応性水溶性高分子を用いた表面加工技術によって、合成抗トロンビン製剤（アルガトロバン）コーティングカテーテルの開発を行った。カテーテルの挿入方法には、まだ改善の余地があるものの3ヶ月間の血管内長期留置が可能であることがわかった。神経刺激用マイクロ電極に関しては、電極の材料をさらに検討する必要があるものの、1ヶ月後でも神経刺激が可能であることが確認できた。これら入出力デバイスを多チャンネル植込み型スキンコネクタにマウントすることにより、統合型入出力インターフェースを試作することができた。このデバイスと中枢デバイスを接続することは容易であり、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。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. 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.

2. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Effects of Ca<sup>2+</sup> 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.
3. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno 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.
4. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1278-1286.

### G-2. 学会発表

1. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、李 梅花、鄭 燦、佐藤 隆幸、砂川 賢二. バイオニック心臓病学：循環調節の機能再建と異常是正. 第45回日本生体医工学会大会. 福岡 (2006.5.15-17)
2. 鄭 燦、川田 徹、田辺 慎一、植村 俊雄、宍戸 稔聡、砂川 賢二、杉町 勝. 情報量計測：自律神経系の神経インターフェースに関する基礎研究. 第45回日本生体医工学会大会. 福岡 (2006.5.15-17)
3. 上村 和紀、神谷 厚範、日高 一郎、川田 徹、清水 秀二、宍戸 稔聡、吉澤 誠、杉町 勝、砂川 賢二. 急性重症心不全の循環管理を支援する血行動態自動制御システムの開発. 第45回日本生体医工学会大会. 福岡 (2006.5.15-17)
4. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、砂川 賢

- 二. 植え込み治療装置の微小デバイス化. 第 45 回日本生体医工学会大会. 福岡 (2006.5.15-17)
5. 日高 一郎、稲垣 正司、宍戸 稔聡、杉町 勝. 自己組織化マップを用いた心筋シートモデルにおける虚血領域の検出. 第 45 回日本生体医工学会大会. 福岡 (2006.5.15-17)
  6. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝. 心不全ラットにおける呼吸化学調節系の定量評価-呼吸異常のメカニズム解明への解析的アプローチ. 第 45 回日本生体医工学会大会. 福岡 (2006.5.15-17)
  7. 清水 秀二、宍戸 稔聡、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝. 右心低形成症候群に対する術式決定のためのシュミレーション. 第 45 回日本生体医工学会大会. 福岡 (2006.5.15-17)
  8. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝. 心不全ラットにおける呼吸異常発生機構の解明-統合的枠組みによる化学反射系の定量評価-. 第 27 回日本循環制御医学会総会. 東京 (2006.5.19-20)
  9. 杉町 勝、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡. Analysis of pressure regulatory system by control engineering approach. 第 29 回日本神経科学大会. 京都 (2006.7.19-21)
  10. Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Comprehensive physiological cardio-vascular model enables automatic correction of hemodynamics in patients with acute life-threatening heart failure. The 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS). New York, USA (2006.8.30-9.3)
  11. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Sensitized central controller of ventilation in rats with chronic heart failure contributes to hyperpnea little at rest but more during exercise. The 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS). New York, USA (2006.8.30-9.3)
  12. Sunagawa K, Zheng C, Li M, Shishido T, Kawada T Sugimachi M. Comprehensive physiological identification of cardio-vascular regulation enables to restore and correct Pathological regulation. The World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006 (WC2006), Seoul, Korea (2006.8.27-9.1)
  13. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Sano S, Sugimachi M. Use of model analysis to predict cardiovascular dynamics in one and a half ventricle repair. The 17th Cardiovascular System Dynamics Society. Vaals, The Netherlands (2006.9.9-12)
  14. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of vagal tone by donepezil markedly improves longterm survival in rats with incurably severe heart failure. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
  15. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Donepezil exerts its preventive effect on ventricular dysfunction on top of losartan in rats with extensive myocardial infarction. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
  16. Miyamoto T, Takaki H, Inagaki M, Shishido T, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Central chemoreflex hypersensitivity in rats with chronic heart failure contributes to hyperpnea little at rest but more during exercise. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
  17. Kawada K, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido

- T, Inagaki M, Sugimachi M. AngiotensinII attenuates vagal stimulation-induced acetylcholine release in the ventricle. 第71回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
18. Une D, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic vasoconstriction affects graft flow of internal thoracic artery only at rest. 第71回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
19. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. We should assess the physiological characteristics of hypoplastic right ventricle for surgical management of pulmonary atresia with intact ventricular septum. 第71回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
20. Kawada T, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Li M, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates dynamic vagal control of heart rate. 第71回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
21. 川田 徹、山崎 登自、秋山 剛、宍戸 稔、神谷 厚範、水野 正樹、杉町 勝. アンジオテンシンIIは迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する. 第84回日本生理学会大会. 大阪 (2007.3.20-22)
22. Smizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. new physiological classification for surgical management of hypoplastic right ventricle in pulmonary atresia with intact ventricular septum. The 56th Annual Scientific Session of American College of Cardiology (ACC.07). New Orleans, USA (2007.3.24-27)
23. Li M, Zheng C, Kawada K, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of vagal tone by donepezil markedly prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats with extensive myocardial infarction. The 56th Annual Scientific Session of American College of Cardiology (ACC.07). New Orleans, USA (2007.3.24-27)

#### H.知的所有権の取得状況

なし

重度の起立性低血圧による寝たきりを防止するバイオニック血圧制御装置の要素技術の開発及びその臨床応用

非侵襲的連続血圧測定装置の開発

分担研究者 小椋 敏彦<sup>1)</sup>、宮脇義徳<sup>2)</sup>

(オムロンヘルスケア株式会社 新規事業開発センター<sup>1)</sup> PWV・AI 開発部、<sup>2)</sup> 学術部)

研究要旨：

動脈圧反射機能は生命維持に極めて重要であり、体外式血圧制御装置の開発は動脈圧反射機能障害による起立性低血圧、失神症などへの応用が期待される。血圧制御フィードバックループのデバイスとして非侵襲的連続血圧測定装置、高性能圧迫帯を開発する。動脈圧応答を伝達関数として、ヒトの血圧を自動制御するためのシステムには高精度の血圧測定機能、小型・迅速応答が可能な圧迫帯の開発の重要性が明らかになった。

A.研究目的

A-1.背景

中高年を好発年齢とする進行性の神経変性疾患(シャイ・ドレーガー症候群・多系統萎縮症等)や外傷による高位脊髄損傷などでは、生命維持に極めて重要な血管運動中枢が侵されたり、交感神経遠心路障害により、圧反射機能が廃絶するため(図 A-2の×部)、重度の起立性低血圧や起立性失神をおこすようになる(図 A-1)。また、高齢化社会に伴う寝たきりの問題(全面介助率 45%、厚生労働省の平成9年度療養生活実態調査)においても、その一因として、動脈圧反射障害による起立性低血圧が問題となっている。寝たきり状態では、生活の質(QOL)が著しく障害され、更に嚥下性肺炎や尿路感染症を繰り返し(入院率 60%)、死にいたることが多いが、現在のところ根本的な治療の手だては全くない。

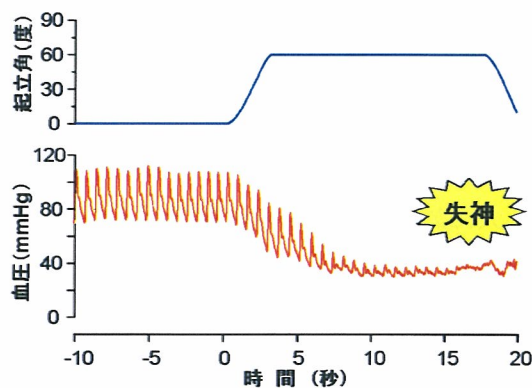


図 A-1 動脈圧反射失調による起立性低血圧

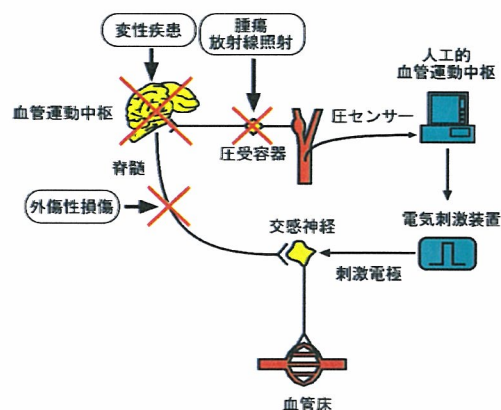


図 A-2 バイオニック動脈圧反射装置

## A-2.研究の目的

本研究では、最近飛躍的な進歩を見せている「MEMS(微小電気機械システム)技術」を用いて、血管運動中枢機能を代替するデバイス、圧受容器を代替する圧バイオセンサー、交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極の3要素の開発を行い、その評価を実験的臨床研究にて行う。

生体においては、時々刻々と変化する動脈圧が頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器で検知され、圧受容器神経活動として血管運動中枢にフィードバックされる。これらの信号の中枢での処理の後、交感神経活動が変化し、血管の収縮・弛緩が生じ、血圧は外乱の影響をほとんど受けない。動脈圧反射失調では、これら一連の反射性血圧調節が作動しないため、起立性低血圧が必発となる。そこで、このような患者を救うため、機能廃絶した血管運動中枢の代替装置として、血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定し、交感神経を電気刺激するため、圧バイオセンサーによる血圧計測→血管運動中枢を代替する人工的血管運動中枢代替デバイス→交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極→交感神経節後線維→血管床(図 A-2)からなるフィードバック血圧制御装置を開発する。

血圧制御フィードバックループのデバイスとして非侵襲的連続血圧測定装置、高性能圧迫帯を開発する。動脈圧応答を伝達関数として、ヒトの血圧を自動制御するためのシステムには高精度の血圧測定機能、小型・迅速応答が可能な圧迫帯を開発する。

## A-3. 非侵襲的連続血圧測定(トノメトリー法)装置の課題

トノメトリー法は、非観血的動脈圧測定に

画期的な進歩をもたらした。それは観血的血圧にほとんど匹敵するものである。マルチエレメントセンサーを組み込んだ機器の開発で精度は向上した。(図 A-3) 今後は、自由行動下にある血圧変動記録を可能とすること、手首へのトノメトリーセンサー固定具の簡便性、上腕オシロメトリック式血圧による血圧校正法の精度向上、上腕オシロメトリック式血圧測定精度の向上、特にオシロメトリック式血圧測定に要する時間は数十秒かかるので短時間測定と血圧変動時の精度向上、血圧測定では、カフ圧を収縮期血圧以上に加圧するため、特に高血圧者において苦痛を伴うこと、などが改良すべき課題となる。

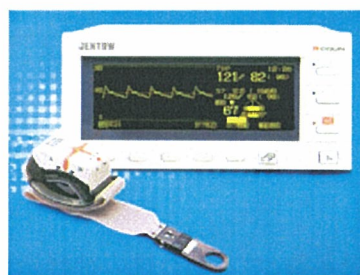


図 A-3 マルチエレメントトノメトリー法連続血圧測定装置 (JENTOW : CBM-7000)

図 A-は手首へトノメトリーセンサーを取り付けている状態を示しており、トノメトリーセンサー装着には、最初に手首に固定具を付けてから行なう必要がある。この固定具は、手首を少し反らし橈骨動脈の拍動が大きくすること、橈骨動脈が動かないようにするための目的がある。しかし、このような固定具は麻酔下、検査などでは使用できるが、日常生活の障害要因となる。





図 A-4 トノメトリーセンサ装着

図 A-5 は、血圧測定法の精度を比較した相関図であり、上腕でオシロメトリック法 (OS) と聴診法 (AU) と橈骨動脈にカニューレ挿入による観血法 (DI) を収縮期血圧、拡張期血圧の両方を各々比較した。オシロメトリック法と聴診法は良い相関を示すが、観血法は少し分散が大きくなっている。これはオシロメトリック法に限らず、聴診法でも同様である。両者の分散が大きくなっている原因は、上腕と橈骨という測定部位の違いによるものが考えられ、特に動脈硬化が進行しているような圧反射が大きい場合には差異が大きくなると考えられる。トノメトリー法は上腕血圧で血圧値を校正するので、この部分の校正法の検討とオシロメトリック法の測定精度の向上が課題となる。

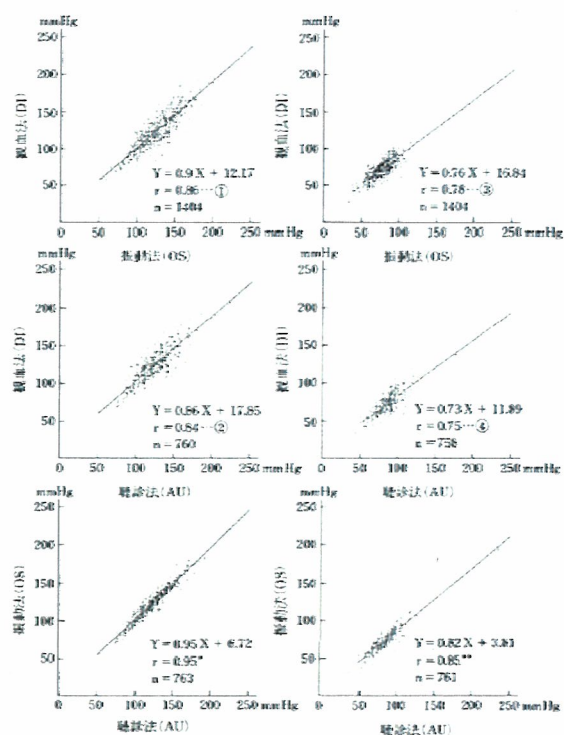


図 2 血圧測定法の相関  
左列：収縮期血圧、右列：拡張期血圧  
\* :  $P < 0.005$  vs ① or ②. \*\* :  $P < 0.005$  vs ③ or ④

図 A-5 オシロメトリック式血圧値の精度比較

#### A-4.上腕血圧測定用カフの開発課題

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検討、カフ加圧時の上腕組織の圧迫具合の検討とカフを均一に圧迫する方式と素材の検討が必要となる。

##### A-4-1.カフによる圧迫具合

血圧を測定する場合には、上腕の周囲長によりカフの幅が規定 (図 A-6) されている。

カフ加圧により動脈は閉塞された後、緩やかに減圧する過程で得られる信号を元に、血圧は測定されるので、加えた圧力が動脈に適切に加わらないような場合には血圧測定の精度に影響を与える。図 A-7 は、カフ加圧により組織の圧迫を示しているが、この理想的な圧迫が行なわれるカフを開発するために、カフによる圧迫が適切に行われているかを画像により確認する。

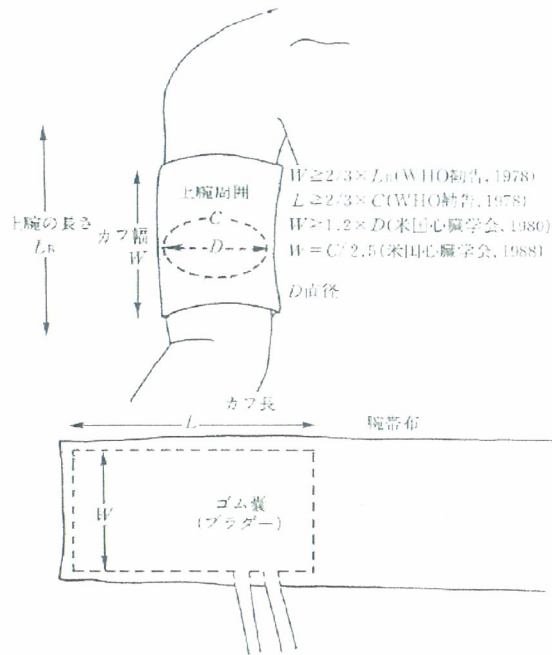


図 A-6 理想的カフ幅と長さ

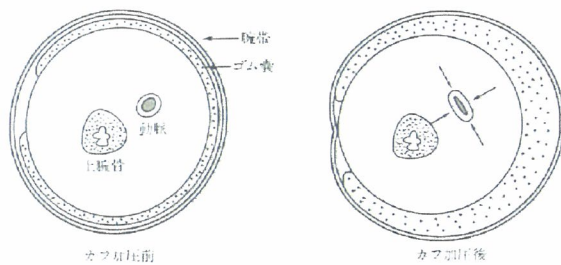


図 A-7 カフ加圧による組織の圧迫模写

#### A-4-2.カフの圧迫素材

血圧を測定する場合には、図 A-7 に示すように、カフ加圧により均一に組織の圧迫して、動脈を圧迫する必要があり、この理想的に動脈を圧迫することが血圧の精度を向上することになる。そのためのカフの構造、素材を検討する。

#### A-4-3.圧迫素材としての機能繊維

カフを均一に圧迫する素材として機能繊維を検討した。

#### BMX1501000の主な特性

項目	Max.	Typ.	Min.	備考
運動変位 (%)	-	200	100	元の長さを100%
操作力 (gf)	40	30	-	織んだ元の状態 1.5mm
駆動電流 (mA)	-	300	200	
電気抵抗 (Ω/m)	-	400	-	
使用可能温度 (°C)	60	-	-	伸ばした状態 3.0~4.5mm
動作寿命 (回)	-	100,000	-	

図 A-8 機能繊維の主な特性

図 A-8 に示す、機能繊維とは、温度変化に伴う運動変位が起こる素材である、これを用いてカフを圧迫する実験を行なった。

#### 駆動時(電源ON)

電圧: 12V、Duty: 10% 荷重: 20g, 30g, 40g

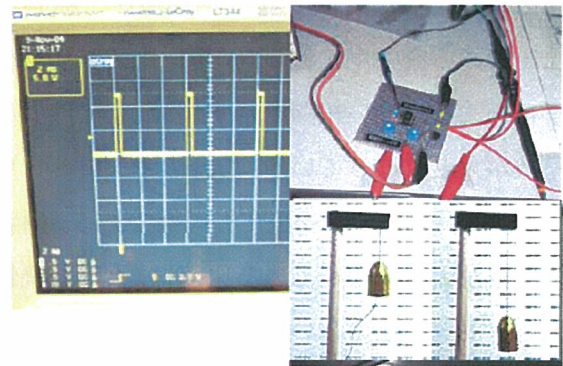


図 A-9 機能繊維の実験構成

図 A-9 は機能繊維を駆動するための実験装置で、機能繊維の両端に加える駆動電圧をPWMとして、Dutyを変化させることで機能繊維の応答性を確認することができる。

図 A-10 は、荷重を 20g、30g、40g と加えた時の、セット長に対する変位を測定したグラフであり、スペック内の荷重であれば同じ変位を得ることができる。

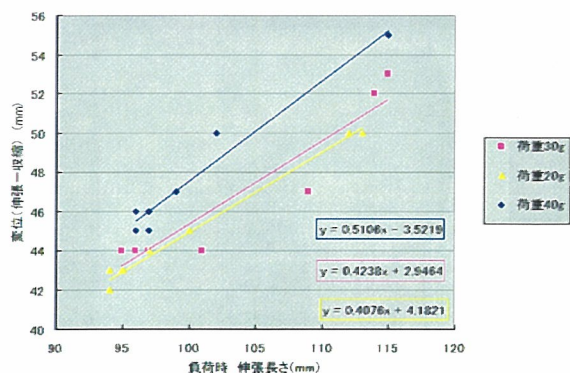


図 A-10 伸張と収縮

#### A-4-4.機能繊維を用いたカフの検討

機能繊維を用いて、理想的に圧迫可能なカフ構造の提案と圧迫性能の検討を行った。

図 A-11 は機能繊維を用いたカフを円筒に巻きつけた写真である。



図 A-11 機能繊維を用いたカフ

図 A-12 は機能繊維を用いたカフが、圧迫状態においても理想的な圧迫を可能とするカフ構造である。

#### カフ構造

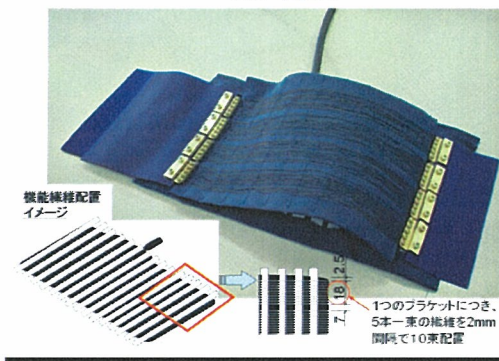


図 A-12 機能繊維を用いたカフ構造

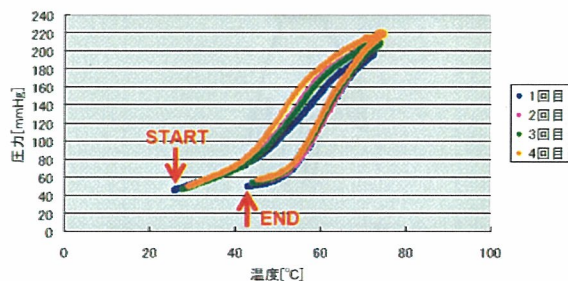


図 A-13 温度と圧力の関係

図 A-13 は、機能繊維を用いたカフの圧迫力を実験したグラフで、機能繊維の温度が 70°C まで上昇するまで通電した時のカフ内圧と温度のリサージュグラフであり、カフ内圧が 220mmHg まで上昇したことが確認できる。

#### A-4-5.CT 画像を用いたカフの圧迫具合の確認

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

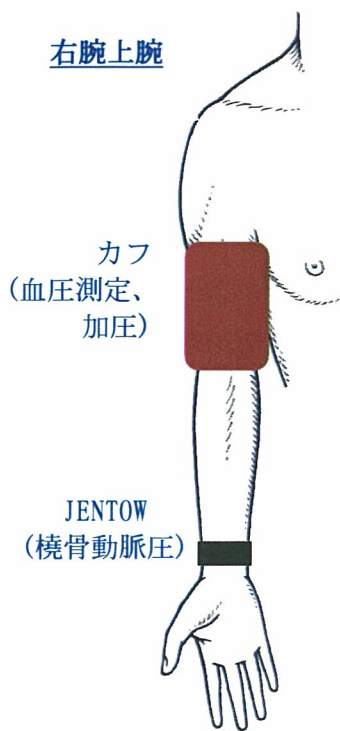


図 A-14 画像撮影に用いた実験装置

#### プロトコル

CT 画像は以下の手順で撮影を行なう。

1. CT スキャナ装置のベッドに対象者を臥位で固定。
2. 非観血的に動脈圧を測定するために、トノメータセンサーを経皮的に橈骨動脈に装着し固定。
3. 上腕に血圧測定用のカフを巻き、血圧測定を行う。
4. 圧力をかけずに上腕の CT 画像を撮影する。
5. 収縮期血圧 + 40mmHg 以上の圧力で圧迫した状態で CT 画像を撮影する。

撮影断面は上腕の部分がほぼ中心となるような240mm 四方の範囲とし、撮影範囲は圧迫している部分をすべて含むように、肘から肩の辺りまで1mm 間隔で370スライス程度とした。

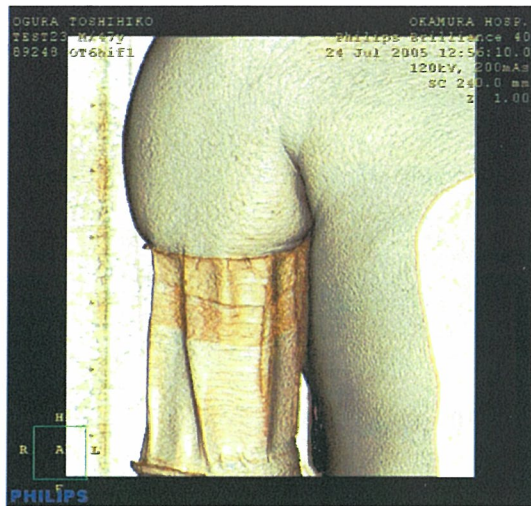


図 A-15 従来カフの圧迫時の画像

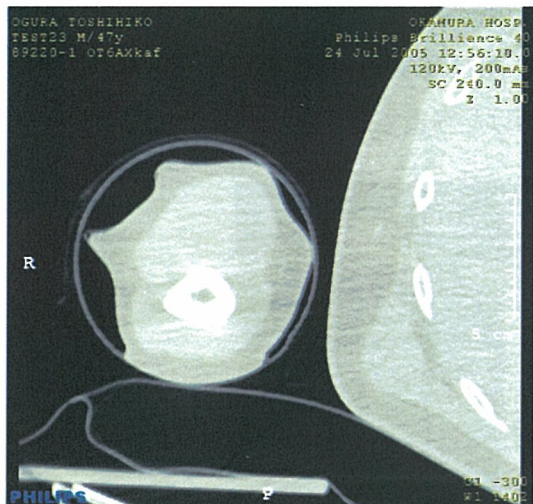


図 A-16 従来カフの圧迫時の横断面画像

図 A-15、16 は従来カフを用いて 160mmHg (収縮期血圧 + 40mmHg) に圧迫したときの CT 画像である。図 A-7 に示す、理想的な圧迫の模写図とは異なり、不均一な圧迫となっていることが理解できる。

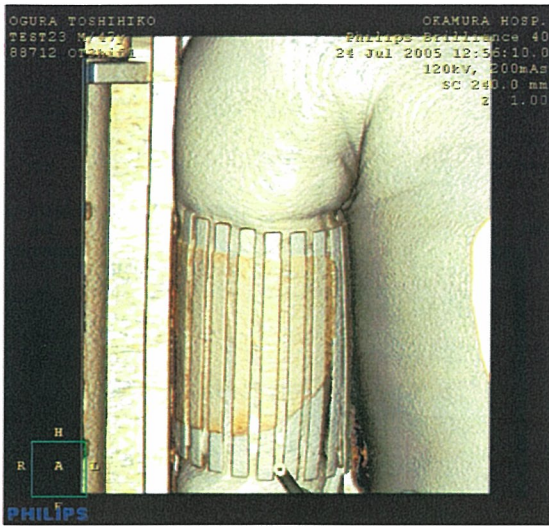


図 A-17 機能繊維を用いたカフの圧迫時の画像

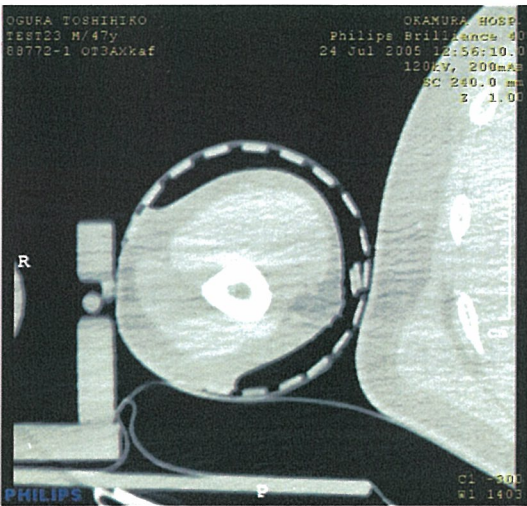


図 A-18 機能繊維を用いたカフの圧迫時の横断面画像

図 A-17、18 は機能繊維を用いて 160mmHg（収縮期血圧+40mmHg）に圧迫したときの CT 画像である。図 A-7 に示す、理想的な圧迫の模写図と一致する均一な圧迫となっていることが理解できる。

機能繊維を用いたかカフが均一な圧迫となったのは、カフ構造のみならず空気袋にポリウレタンシートを用いたことも大きな要因である。このように、カフの構造、素材により組織の圧迫は大きく異なる。

また、カフの不均一な膨らみ、軟部組織の変形

は、男女、BMI により大きく異なるものではないことも確認することができた。

#### A-4-5.迅速応答が可能なカフの開発

ヒトの血圧制御をするための、フィードバックループには高精度の血圧測定装置と迅速応答可能な圧迫帯が必要となる。図 A-19 は、橈骨動脈の血圧変動をトノメトリー法（JENTOW）で測定し、下腹部にショックパンツを装着して、ランダムにショックパンツの内圧を変化させた時の橈骨の血圧変動を測定したグラフである。その時の応答特性を求めたのが、図 A-20 である。ショックパンツの内圧を 1mmHg 変化させると、血圧は 0.5mmHg 変化し、応答速度は約 10 秒ときわめて迅速である。

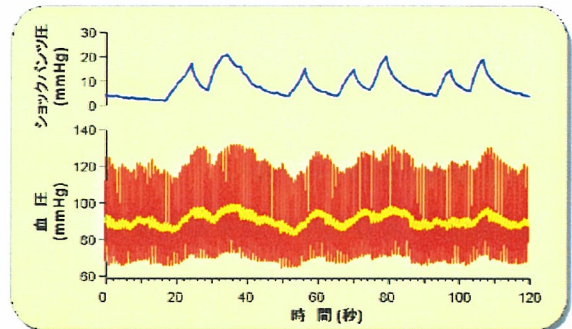


図 A-19 ショックパンツによる血圧の可制御性

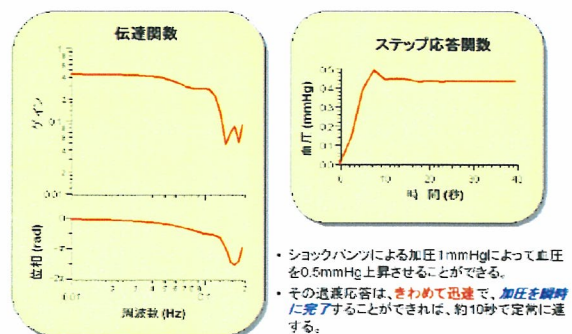


図 A-20 ショックパンツによる血圧の応答性

#### A.4-5.機能繊維の課題

機能繊維は、ある変態温度以上になると短く

なる性質を持っており、電流を流すことにより容易に制御できるという特徴を持っている。カフの圧迫特性、ショックパンツによる生体の応答特性を検討してきたが、自然冷却では伸長時の時間応答性が悪く、機能繊維に対する張力の変態温度への影響を考慮する必要がある。

## B.研究方法

### B-1.機能繊維の温度特性に関する研究

機能繊維の入力電圧に対する機能繊維の温度変化特性を調べる。

機能繊維の収縮量に対する空気袋の圧力の関係を表す関数を調べる。

#### B-1-1.機能繊維の入力電圧に対する温度実験

機能繊維の入力電力に対する温度変化特性を調べるために、機能繊維に電流を流しその時々を調べる。

##### B-1-1-1.温度特性のモデル

機能繊維の入力電圧に対する温度変化特性の検討モデル式。

時刻  $t$  での入力電力  $Q(t)$ 、機能繊維の温度  $T(t)$ 、機能繊維と接触している部分周辺の温度  $T_c(t)$  とするとそれぞれ

$$Q(t) = d \frac{R}{(R+r)^2} V(t)^2$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = A Q(t) - B_a(T(t) - T_0) - B_c(T_c(t) - T_0) - C(2T(t)^4 - T_c(t)^4 - T_0^4)$$

$$\frac{dT_c(t)}{dt} = D(T(t) - T_c(t))$$

$$+ E(T(t)^4 - T_c(t)^4) - F(T_c(t) - T_0)$$

と表される。ここで、

$$A = \frac{k}{mc}, B_a = \frac{h_a S}{mc}, B_c = \frac{h_c S}{mc}, C = \frac{\varepsilon \sigma S}{mc}$$

$$D = \frac{h S}{L}, E = \frac{\varepsilon \sigma S}{L}, F = \frac{h_a S_{ca}}{L}$$

である。

またそれぞれのパラメータは表1に示す。

この式を用いて機能繊維の温度を計算すると良く一致している。

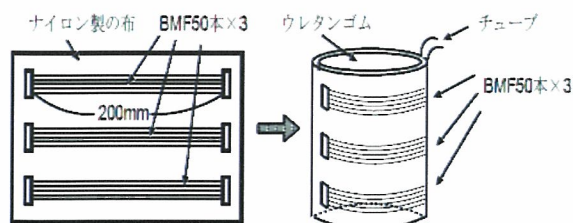
このモデルは無風のときに求められたものであり、無風では生体圧迫装置の圧力の立ち下がり時間が十分短くなっていない。よって機能繊維の温度立ち下がり速くして生体圧迫装置の圧力立ち下がり時間を短くすることを目的とし、風を送ったときの機能繊維の入力電圧に対する温度変化特性を調べる。

##### B-1-1-2.実験装置

この実験では生体の代わりに直径105mm、高さ150mmの円筒状のウレタンゴム(硬度10)を用いることとする。生体圧迫装置の概略図を図B-1に示す。

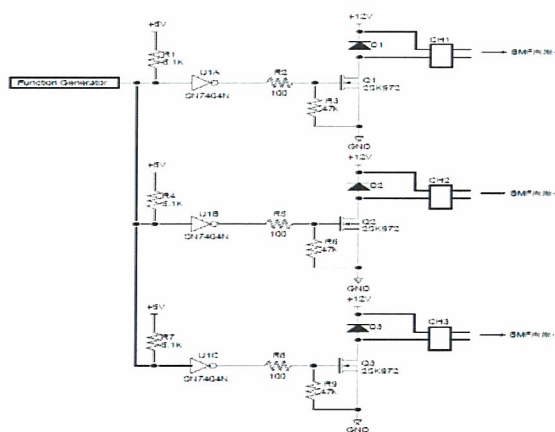
実験に使用した実験装置は次のように構成される。ウレタンゴムに被う空気袋は天然ゴム製の空気袋である。また空気袋を被う布は、圧迫が一樣に行われるようにするため、まず板巾10mm、厚さ0.8mmのテフロン製の板を5mm間隔で15枚並べたものを用意し、それを布で被いそれで空気袋を被う。機能繊維は、布に3つのブラケットを取り付け、1つのブラケットにつき、長さ200mm、5本一束の機能繊維を2mm間隔で10束配置する。同じようにしてそれを3

組並べ、合計150本の機能繊維を並列に配置する。



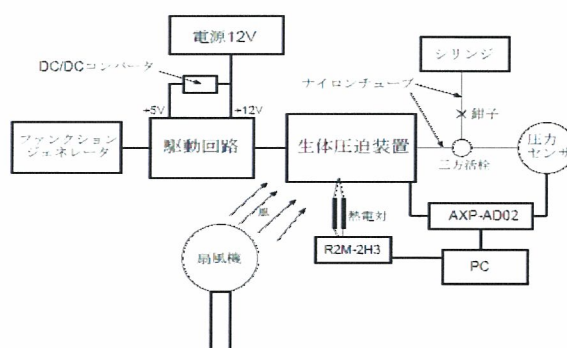
図B-1 生体圧迫装置概略図

この生体圧迫装置の駆動回路を図3.2に示す。駆動回路内の2SK972は低オン抵抗FETでオン抵抗は $0.04\Omega$ である。12V電源は、NEMIC-LAMBDA SWS150-12を使用し、5V電源は12V電源で発生させた電圧12VをDC/DCコンバータで5Vに変圧したものである。生体圧迫装置を駆動するためのファンクションジェネレータはエヌエフ回路設計WF1945Bを使用した。また温度測定にはK型(クロメル-アルメル)熱電対KFG-25-200-100、PCレコーダ(M-SYSTEMR2M-2H3)を用いた。この実験での温度の測定位置は、生体圧迫装置の中心に位置する機能繊維の中央部とする。圧力測定には、圧力センサ(富士電機株式会社EP6387)を用い、圧力センサの出力電圧から圧力を逆算する形をとった。生体圧迫装置における機能繊維の両端電圧および圧力センサの出力電圧測定にはA/Dコンバータ(ADTEK AXP-AD02)を用いた。機能繊維に風を送る機械は扇風機(株式会社シー・シー・ピーKS316L-BL)を用いた。



図B-2 生体圧迫装置の駆動回路

生体圧迫装置および圧力センサにナイロンチューブを配管し、駆動回路および測定機器等を図B-2のように配線して実験を行った。



図B-3 温度変化特性実験回路

### B-1-1-3.実験方法

実験手順は次の通りである。

1. 図B-3のように回路を接続する。
2. シリンジを押し込み空気袋の中にエアを注入し、配管内に圧力を加える。
3. 圧力センサが20mmHgを示すところで鉗子でチューブを閉じる。このときの圧力値を初期値とする。
4. 生体圧迫装置から約80cm離れたところから機能繊維の中央に向かって扇風機で風を送る。
5. ファンクションジェネレータから10kHz、

Low 0V、High 5V、DUTY80 % の方形波を約10 秒出力する。こうすると駆動回路により機能繊維に10kHz、Low 0V、High 12V、DUTY20 % の方形波が約10 秒かかることになる。

6. ファンクションジェネレータが出力し始めてから機能繊維の温度が十分下がるまで、熱電対と圧力計により機能繊維の温度と空気袋の圧力を測定する。

この実験を扇風機の電源OFF、弱風、強風のそれぞれに対して3 回ずつ行う。

実験データを機能繊維の入力電圧に対する温度変化特性のモデル式を用いて同定する。まず既知のパラメータ  $m$ 、 $R$ 、 $r$ 、 $c$ 、 $\sigma$ 、 $\varepsilon$ 、 $S$ 、 $S_{ca}$ 、 $L$  については以下のように設定する。

$$m = 0.5g, \quad r = 0.04 \text{ W/m}^2 \cdot \text{K},$$

$$R = \begin{cases} 0.50\Omega & T \leq 60^\circ\text{C} \\ 0.40\Omega & T > 60^\circ\text{C} \end{cases}$$

$$\varepsilon = 0.5, \quad \sigma = 5.67 \times 10^{-8} \text{ W/m}^2 \cdot \text{K}^4,$$

$$S = 1.15 \times 10^{-3} \text{ m}^2$$

$$L = 2.5\text{J/K}, \quad S_{ca} = 1.3 \times 10^{-3} \text{ m}^2,$$

$$c = \begin{cases} 0.234 \text{ J/g} \cdot \text{K} & T \leq 60^\circ\text{C} \\ 0.314 \text{ J/g} \cdot \text{K} & T > 60^\circ\text{C} \end{cases}$$

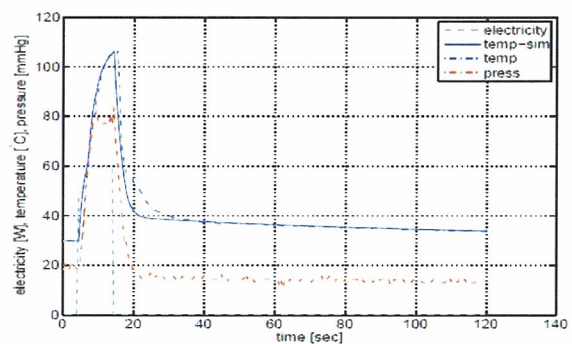
残りの周囲の状況によって変わるパラメータ、具体的には布から空気への熱伝達率、機能繊維から空気への熱伝達率  $h_a$ 、機能繊維 から布への熱伝達率  $h_c$  を、顕熱の割合  $k$  を実験結果との二乗誤差が最小なるように同定する。

### C-1.実験結果

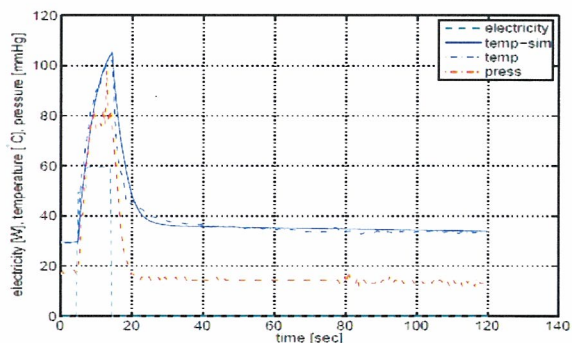
実験結果と先の方法同定結果を図示す。扇風機の電源がOFF で一回目の結果を図C-1に、扇風機の電源がOFF で二回目の結果を図C-2 に、扇風機の電源がOFF で三回目の結果を図C-3に、

扇風機が弱風で一回目の結果を図C-4に、扇風機が弱風で二回目の結果を図C-5 に、扇風機が弱風で三回目の結果を図C-6に、扇風機が強風で一回目の結果を図C-7に、扇風機が強風で二回目の結果を図C-8に、扇風機が強風で三回目の結果を図C-9に示す。

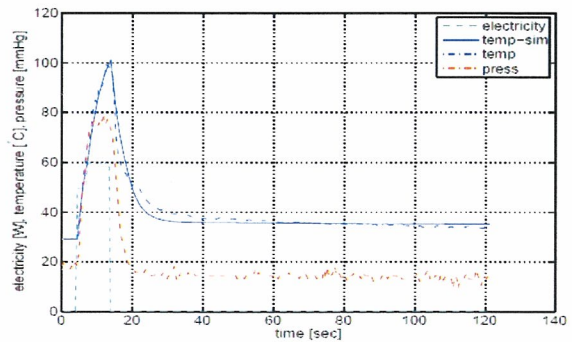
ただしelectricity は入力電力、temp は機能繊維 の温度の実験値、press は圧力の実験値、temp-sim は同定したパラメータを用いて計算した機能繊維 の温度である。



図C-1 温度変化特性（無風1回目）

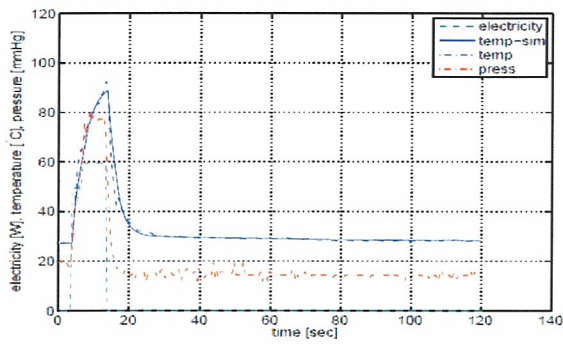


図C-2 温度変化特性（無風2回目）

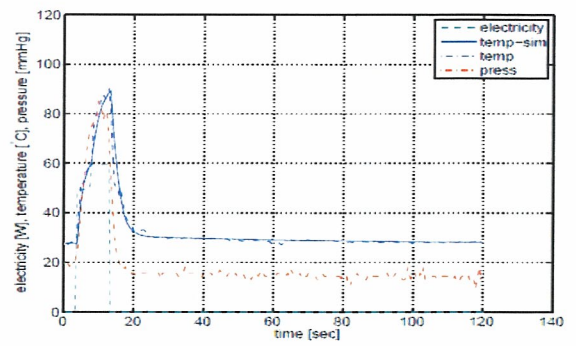


図C-3 温度変化特性（無風3回目）

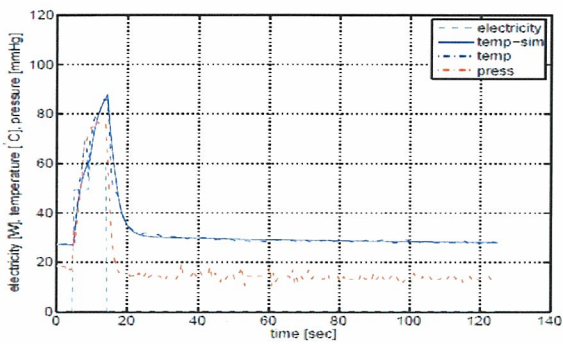




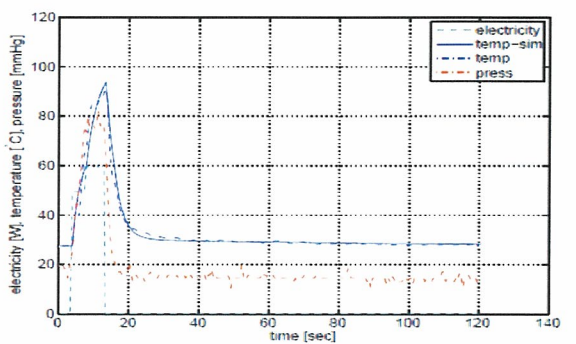
図C-4 温度変化特性（弱風1回目）



図C-8 温度変化特性（強風2回目）

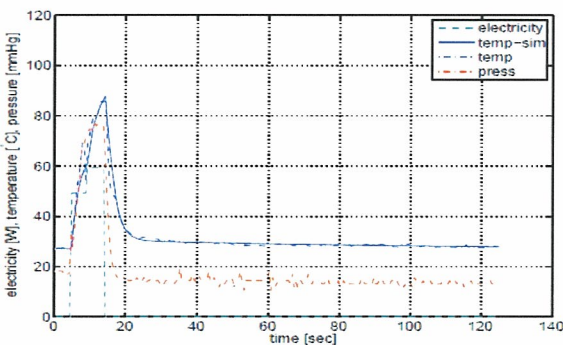


図C-5 温度変化特性（弱風2回目）

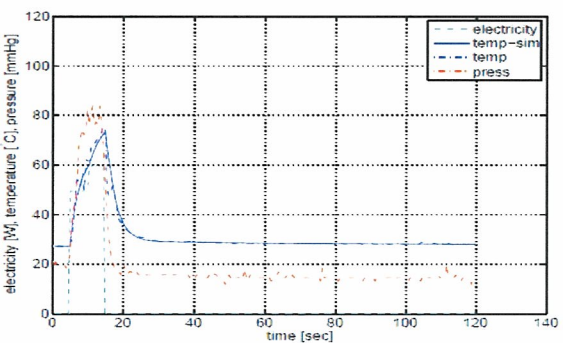


図C-9 温度変化特性（強風3回目）

またパラメータの同定結果を表C-1に示す。さらにそれぞれの実験での圧力の立ち上がり時間、立ち下がり時間を表C-2に示す。



図C-6 温度変化特性（弱風3回目）



図C-7 温度変化特性（強風1回目）

実験の種類	$h_a(\text{W}/\text{m}^2 \cdot \text{K})$	$h_c(\text{W}/\text{m}^2 \cdot \text{K})$	$k(T < 60)$	$k(T > 60)$
無風 1 回目	8.6	39.0	0.049	0.080
無風 2 回目	3.7	23.0	0.045	0.055
無風 3 回目	0.1	21.3	0.035	0.047
弱風 1 回目	16.9	17.6	0.044	0.052
弱風 2 回目	14.7	21.0	0.043	0.050
弱風 3 回目	14.3	22.5	0.039	0.056
強風 1 回目	12.1	15.1	0.030	0.034
強風 2 回目	19.6	23.3	0.042	0.063
強風 3 回目	13.6	16.2	0.035	0.054

表C-1 電圧に対する温度変化特性から同定したパラメータ

実験の種類	立ち上り時間 (s)	立ち下がり時間 (s)
無風 1 回目	3.0	5.0
無風 2 回目	3.5	5.5
無風 3 回目	3.0	5.5
弱風 1 回目	3.5	3.0
弱風 2 回目	3.5	3.5
弱風 3 回目	4.0	3.5
強風 1 回目	3.5	3.0
強風 2 回目	3.5	3.0
強風 3 回目	3.5	3.5

表C-2 圧力の立ち上がり、下がり時間

#### D. 考察

機能繊維に扇風機の弱風、強風の風をあてたときと無風時のときのデータを比べてみると、弱風、強風のときの方が機能繊維から空気の熱伝達率  $h_a$  が大きくなっている。その結果、機能繊維の最高温度は低くなり、機能繊維の温度の立ち下がり、生体圧迫装置の圧力の立ち下がりの速さは速くなっている。また機能繊維に扇風機の弱風の風をあてたときと機能繊維に扇風機の強風の風をあてたときのデータを比べてみる機能繊維から空気の熱伝達率  $h_a$  にさほど変わりはない。

機能繊維の最高温度、機能繊維の温度の立ち下がり、生体圧迫装置の圧力の立ち下がりの速さもさほど変化はない。また弱風時と強風時の時間温度特性のグラフは無風時よりも実験値と計算値がより一致していることがわかる。この理由を物理的考察から考えてみる。

今回立ち下がり時間を下げることにある程度成功したわけだが、これ以上風力を大きくしても今回以上上下げることができない。よって今回以上立ち下がり下げたいとき他の方法をとらなければならない。

機能繊維から布への熱伝達率  $h_c$  と顕熱の割合  $k$  をは無風時、弱風時、強風時どれもあまりかわらなかった。機能繊維から布への熱伝達率  $h_c$  に関しては機能繊維と布が接触しているため、風を送っても空気が通らないので熱伝達率  $h_c$  は変化しないと考えられる。顕熱の割合  $k$  についても機能繊維の基本的動作風をあててもあてなくてもかわらないため変化しないと考えられる。

最大圧力に関してであるが扇風機の風が無風時、弱風時、強風時のどれもほとんど一緒である。これはどの実験においても機能繊維がすべて高温相になっていることを示していると考えられる。機能繊維がマルテンサイト変態を起こすのが摂氏60℃程度であるので当然だと考えられる。またすべての実験において実験を始めたときの圧力より実験を終了したときの圧力の方が低くなっていることがわかる。これは空気袋の上に巻く布の巻き方に原因があると考えられる。この布はマジックテープで止めてあるが、空気袋の圧力が大気圧より大きくなると布に力がかかり、マジックテープが剥がれていき、その結果空気袋の体積が大きくなり圧力が下がっていていると考えられる。

#### E. 結論

機能繊維の生体圧迫装置の実用化に向けて、伸長時の応答性を改善するために冷却ファンによる送風を行った場合を想定し、機能繊維に

かかる張力の変態温度への影響も考慮に入れた生体圧迫装置の検討結果は、風を送ったときの駆動電圧に対する温度の測定結果は温度変化の関係を表すモデルと実験データはよく一致し、特に風速が大きいときは一致度が高かった。また、風を送ることにより、伸長時の時間応答性が改善されることも確認できた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

なし。

#### 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

### 自律神経失調症における圧反射機能評価法の開発

分担研究者 佐藤 隆幸（高知大学医学部 教授）

#### 研究要旨：

圧受容器反射系の定量的、動的特性を評価するために、1) 血圧動作点における安定化率(total-loop gain)を理解し評価するための解析的かつ統合的な枠組みを考え、動脈圧と血漿ノルエピネフリン値を用いた平衡線図法より圧反射系の安定化率(total-loop gain)を評価することに成功した。2) 正常な圧反射機能が“いかに速やかに”、“どれほど外乱の影響を抑制するか”について、定量的に解析するために、ランダム起立負荷による白色雑音法を用いてその動特性を評価することに成功した。

#### A. 研究目的

##### A-1 背景

圧受容器反射系は動脈圧を安定させるフィードバック系であり、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。シャイ・ドレーガー症候群やパーキンソン病などの自律神経失調症ではこの系が障害されることにより起立性低血圧を呈する。よってこれらの疾患では圧受容器反射系の定量的、動的特性を評価する必要がある。しかしヒトでこれら进行评估する枠組みや方法は報告されてない。そこで、1) 血圧動作点における安定化率(total-loop gain)を理解し評価するための解析的かつ統合的な枠組みを構築し、2) 正常な圧反射機能が“いかに速やかに”、“どれほど外乱の影響を抑制するか”について、定量的に解析する方法を考え、ヒトの動脈圧反射動特性を評価する。

##### A-2 本研究課題を立案するに至った経緯

交感神経圧反射系は動脈圧を安定させるフィードバック系であるが、血圧動作点における安定化率(total-loop gain)を理解し評価するための解析的かつ統合的な枠組みが必要である。動物実験では、単離した圧受容体に段階的に圧を入力したときの交感神経活動および体血圧の変化より、平衡線図法を用いた評価が報告されているが(Sato T, Am J Physiol, 1999)、ヒトでの研究はなされていない。さらに、圧受容器反射系の動特性については、動物実験では圧受容体を単離することにより系を開ループ状態とし、圧受容体に白色雑音様の圧を加えることにより、その体血圧を測定すれば評価できるが(Sato T, Am J Physiol, 1998)、同様な検討はヒトでは不可能である。よって、薬物遮断により圧受容器反射系を開ループ状態とし、ランダムな起立負荷による血圧変化より、系の動特性を評価する方法