

200917022A

厚生労働省科学研究補助金
医療技術実用化総合研究事業

平成21年度
総括・分担研究報告書

バイオニック血圧制御システムの
実用化開発
(H21—トランス—一般—013)

主任研究者：砂川 賢二
(九州大学大学院医学研究院)

平成22(2010)年5月

厚生労働省科学研究補助金
医療技術実用化総合研究事業

平成21年度
総括・分担研究報告書

バイオニック血圧制御システムの
実用化開発
(H21-トランスー一般-013)

主任研究者：砂川 賢二
(九州大学大学院医学研究院)

平成22（2010）年5月

目 次

1.	総括研究報告書 九州大学大学院医学研究院	砂川 賢二	頁 1
2.	分担研究報告書 九州大学大学院医学研究院 九州大学病院	砂川 賢二 廣岡 良隆	7
3.	分担研究報告書 国立循環器病センター研究所	杉町 勝	12
4.	分担研究報告書 高知大学医学部	佐藤 隆幸	15
5.	分担研究報告書 金沢大学大学院	山越 憲一	19
6.	刊行物一覧		21
7.	論文別刷り		24

厚生労働省科学研究補助金
(医療技術実用化総合研究事業)
平成 21 年度総括研究報告書

バイオニック血圧制御システムの実用化開発

研究代表者 砂川 賢二 (九州大学大学院医学研究院循環器内科 教授)

研究要旨:

研究の目的・必要性・背景: 医学の進歩により代表的な血圧調節失調である高血圧は薬剤治療が可能になってきた。しかしながら、圧反射システムそのものが破綻する血管運動中枢の機能不全(全身麻酔、変性性疾患)、圧受容器の障害(腫瘍による手術、放射線治療、外傷)や脊髄損傷(外傷、変性疾患)による血圧失調に有効な治療戦略は皆無である。これらの病態では、患者は重篤な体位性低血圧をおこし QOL のみならず易感染性のため生命予後は著しく悪化する。申請者は人工血管運動中枢(バイオニックブレイン)を自律神経系と融合させることにより、圧反射機能を再建するバイオニック血圧制御システムを世界で初めて実現した。バイオニック血圧制御システムは申請者が代表を務める先端医療開発特区(スーパー特区)「日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進治療システム」のコアプロジェクトとして基盤研究が推進されている。本研究は当該開発を飛躍的に加速し、実用化するための前臨床試験・臨床試験を行うことを目標にする。

期待される成果: (1) 脊損患者の血圧制御システム: 治療不能であった重篤な体位性低血圧を予防することで、QOL の改善のみならず、易感染性から脱却でき生命予後の改善が可能。社会的な影響は極めて大きい。(2) 術中血圧制御システム: 麻酔中の潜在的な中枢性血圧失調のため、少量の出血や静脈への血液プーリングにより術中は急激な低血圧を起こす。バイオニックシステムによる術中の低血圧の防止は安全安心医療に大きく貢献する。技術立国を目指す我が国にとって、これらの我が国発の世界最先端の医療技術を駆使した治療機器の実用化は、医療機器産業の活性化および人材育成に直結し、長期的な経済的・社会的な効果は極めて大きいと考える。

研究計画・方法: (1) 脊損患者の血圧制御システム: バイオニック血圧制御システムにより脊損患者の体位性低血圧を克服する基盤技術は既に開発されている。実用化には経皮的電気刺激条件の最適化(用量探索試験)、瞬時血圧測定システム開発、バイオニックブレインによる制御論理の最適化、車いすを含めた統合システム開発、安全性試験が必要である。これらの開発と共に、企業と連携して期間内に前臨床試験・臨床試験を行う。(2) 術中血圧制御システム: バイオニック血圧制御システムにより術中血圧を安定化させる基盤技術はすでに開発されている。実用化には硬膜外電極による脊髄刺激条件の最適化(用量探索試験)、制御論理の最適化、全体のシステム化、安全性試験が必要である。これらの開発と共に、期間内に企業と連携して前臨床試験および臨床試験を行う。

倫理面への配慮: 企業との共同研究は九州大学臨床研究利益相反マネジメント委員会の承認を受ける。本開発に必要な動物実験は、九州大学・高知大学では大学動物実験審査委員会の承認を受け、国立循環器病センターでは厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に従って動物実験委員会の承認を受け行う。臨床試験は、各々の施設で倫理審査委員会の承認を受けた後、ボランティアの完全な自由意思による同意に基づき、書面でのインフォームドコンセントを得て行う。

A. 研究目的

研究の目的・必要性・背景

医学の進歩により代表的な血圧調節失調である高血圧は薬剤治療が可能になってきた。しかしながら、圧反射システムそのものが破綻する血管運動中枢の機能不全(全身麻酔、変性性疾患)、圧受容器の障害(腫瘍による手術、放射線治療、

外傷)や脊髄損傷(外傷、変性疾患)による血圧失調に有効な治療戦略は皆無である。これらの病態では、患者は重篤な体位性低血圧をおこし QOL のみならず易感染性のため生命予後は著しく悪化する。申請者は人工血管運動中枢(バイオニックブレイン)を自律神経系と融合させることにより、圧反射機能を再建するバイオニック血圧制

御システムを世界で初めて実現した。バイオニック血圧制御システムは申請者が代表を務める先端医療開発特区(スーパー特区)「日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進治療システム」のコアプロジェクトとして基盤研究が推進されている。本研究は当該開発を飛躍的に加速し、実用化するための前臨床試験・臨床試験を行うことを目標にする。

期待される成果

脊損患者の血圧制御システム:治療不能であった重篤な体位性低血圧を予防することで、QOLの改善のみならず、易感染性から脱却でき生命予後の改善が可能。社会的な影響は極めて大きい。

術中血圧制御システム:麻酔中の潜在的な中枢性血圧失調のため、少量の出血や静脈への血液プーリングにより術中は急激な低血圧を起こす。バイオニックシステムによる術中の低血圧の防止は安全安心医療に大きく貢献する。

技術立国を目指す我が国にとって、これらの我が国発の世界最先端の医療技術を駆使した治療機器の実用化は、医療機器産業の活性化および人材育成に直結し、長期的な経済的・社会的な効果は極めて大きいと考える。

B.研究方法

研究計画・方法の概要

脊損患者の血圧制御システム:バイオニック血圧制御システムにより脊損患者の体位性低血圧を克服する基盤技術は既に開発されている。実用化には経皮的電気刺激条件の最適化(用量探索試験)、瞬時血圧測定システム開発、バイオニックブレインによる制御論理の最適化、車いすを含めた統合システム開発、安全性試験が必要である。これらの開発と共に、企業と連携して期間内に前臨床試験・臨床試験を行う。

術中血圧制御システム:バイオニック血圧制御システムにより術中血圧を安定化させる基盤技術はすでに開発されている。実用化には硬膜外電極による脊髄刺激条件の最適化(用量探索試験)、制御論理の最適化、全体のシステム化、安全性試験が必要である。これらの開発と共に、期間内に企業と連携して前臨床試験および臨床試験を行う。

C.研究結果

脊髄損傷患者の血圧制御システムの開発(皮膚電気刺激による血圧制御):脊髄損傷患者は皮膚の電気刺激で昇圧することが明らかになった。昇圧応答は下腹部の電気刺激で最大となった。昇圧応答の大きさは刺激電流あるいは周波数の増加

に伴い増大した。電気刺激に対する血圧応答特性は一次のシステムで近似できることが明らかになった。その結果、制御論理の開発も比較的容易と思われた。ただし、動特性が時間と共に変動する可能性も十分に予測されることから、適応制御の導入を考慮する必要がある。

電気鍼刺激による血圧制御:体表刺激では条件によっては降圧作用がある。足三里への電気鍼刺激によって降圧効果が見られる条件を可能なかぎり網羅的に検討した。降圧応答は刺激パルス頻度に対しては二相性に応答し、最大降圧は10 Hz付近で見られた。刺激電流値に対しては5 mAまで単調に応答が増加した。刺激パルス幅の影響は少なかった。

術中血圧制御システム開発:手術時には、血圧の迅速な制御に大きな役割を果たしている自律神経によるフィードバック制御機構、すなわち動脈圧反射系の機能が麻酔薬等により抑制されるため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生じ重篤な転機をとることがある。そこで、本研究では、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血圧制御システムを開発する。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採用した。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。また、硬膜外カテーテル電極の留置をより安全に行うため、カテーテルの経皮的挿入時に電極間インピーダンスを測定しながら電極留置位置を推測することが可能な装置を試作した。

瞬時血圧測定システムの開発:脊髄損傷患者の自律神経障害に起因する起立性低血圧症を予防するためのバイオニック血圧制御システムの実用化研究として、今年度は足背動脈を対象とした非侵襲瞬時血圧計測システムの設計開発を行った。実用化のための重点開発項目として、①各被測定者の足型に合わせたカフ・光電センサ部を含む固定具の開発、および②瞬時血圧計測のための制御方式として Self-tuning 適応制御系を実装したシステムの試作開発を行った。その結果、健常者を対象とした性能試験において、非侵襲瞬時血圧計測システムの有効性を確認した。

D.考察

本研究は3年計画の初年度として、それぞれの基盤技術の開発を行った。これまで動物実験を中心に proof of concept が行われてきた、バイオニック血圧制御システムの枠組みは脊髄損傷患者や術中患者において、有効に機能することが示された。来年度は初年度の成果に基づき、それぞれ

の基盤技術の最適化を図ると共に、制御論理の開発を行い、より早期の実用化を目指す。

E. 結論

バイオニック医学の枠組みは、臨床例においても有効に機能することが示された。来年度は初年度の成果に基づき、それぞれの基盤技術の最適化を図ると共に、制御論理の開発を行い、より早期の実用化を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

- Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. - Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects -. *Circ J*. 74: 827-835, 2010.
- Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 55: 291-297, 2010.
- Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Sympathoinhibition induced by centrally administered atorvastatin is associated with alteration of NAD(P)H and Mn superoxide dismutase activity in rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 55: 184-190, 2010.
- Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin improves the impaired baroreflex sensitivity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of SHRSP. *Clin Exp Hypertens*. 31: 698-704, 2009.
- Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2043-2045, 2009.
- Takeda K, Ichiki T, Narabayashi E, Inanaga K, Miyazaki R, Hashimoto T, Matsuura H, Ikeda J, Miyata T, Sunagawa K. Inhibition of prolyl hydroxylase domain-containing protein suppressed lipopolysaccharide-induced TNF-alpha expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 2132-2137, 2009.
- Takeda K, Takemoto M, Mukai Y, Seto T, Ohwaki K, Kaji Y, Chishaki A, Sunagawa K. Bundle branch re-entry ventricular tachycardia in a patient with myotonic dystrophy. *J Cardiol*. 53: 463-466, 2009.
- Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 31: 241-249, 2009.
- Kubo M, Egashira K, Inoue T, Koga J, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Therapeutic neovascularization by nanotechnology-mediated cell-selective delivery of pitavastatin into the vascular endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 796-801, 2009.
- Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension*. 53: 877-883, 2009.
- Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res*. 104: 1004-1011, 2009.
- Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, Imayama I, Inanaga K, Ohtsubo H, Yano K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Hypertension*. 53: 798-804, 2009.
- Koga J, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K. Soluble Flt-1 gene transfer ameliorates neointima formation after wire injury in flt-1 tyrosine kinase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 458-464, 2009.

14. Inoue T, Ide T, Yamato M, Yoshida M, Tsutsumi T, Andou M, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Time-dependent changes of myocardial and systemic oxidative stress are dissociated after myocardial infarction. *Free Radic Res.* 43: 37-46, 2009.
15. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. *Circ J.* 73: 851-859, 2009.
16. Handa T, Katare RG, Kakinuma Y, Arikawa M, Ando M, Sasaguri S, Yamasaki F, Sato T. Anti-Alzheimer's drug, donepezil, markedly improves long-term survival after chronic heart failure in mice. *J Card Fail.* 2009; 15: 805-811.
17. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Sato T. Engineered heart tissue: A novel tool to study the ischemic changes of the heart In vitro. *PLoS ONE* 2010; 5: e9275.
18. Kakinuma Y, Furihata M, Akiyama T, Arikawa M, Handa T, Katare RG, Sato T. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor against Alzheimer's dementia, promotes angiogenesis in an ischemic hindlimb model. *J Mol Cell Cardiol.* 2010; 48: 680-693.
19. K. Yamakoshi, In the Spotlight: BioInstrumentation, *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2: 2-5, 2009
20. 日下部朋哉, 野川雅道, 山越健弘, 田中志信, 山越憲一, 容積振動型血圧計測法の高精度化に関する研究, 信学技報 ME とバイオサイバネティクス, MBE2009-1: 1-3, 2009
21. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Yamasaki F, Sato T. Differential regulation of TNF receptors by vagal nerve stimulation protect heart against acute ischemic injury. *J Mol Cell Cardiol.* 2010; in press.
3. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Araki S. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
4. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ito K, Araki S, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are activated in the cortex and brainstem in dietary-induced obesity rat. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
5. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin reduces sympathetic nerve activity through the inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of Mn-SOD in SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
6. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Sympatho-inhibitory effect of atorvastatin due to anti-senescence and attenuation of impaired neurogenesis in RVLM of SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
7. Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Konno S, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Aldosterone and salt induces hypertension associated with increased oxidative stress in the brain of apolipoprotein E knockout mice. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
8. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi. Donepezil markedly suppresses ventricular dysfunction and improves neurohumoral states on top of losartan in rats with extensive myocardial infarction. *American Heart Association*, 2009
9. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Tsuyoshi Akiyama, Masaru Sugimachi. Blockade of α 7-nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction. *American Heart Association*, 2009

G-2.学会発表

1. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Brain salt sensitivity in mice with LVH is enhanced via Rho-kinase pathway through ENaC activation. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
2. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Ras-activated caspase 3-dependent apoptosis through MAPK and

10. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. EMBC 2009
11. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Telmisartan decreases sympathetic nerve activity via reduction in oxidative stress through the blockade of AT₁ receptor in the vasomotor center in dietary-induced obesity rat. American Heart Association Scientific Sessions 2009
12. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Angiotensin II-activated caspase 3-dependent apoptosis in the RVLM contributes to sympathoexcitation through the activation of Ras/MAPK/ERK pathway. American Heart Association Scientific Sessions 2009
13. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. The reduction of brain sigma-1 receptor contributes to sympathetic hyperactivation in heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2009
14. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Left ventricular hypertrophy enhances the expression of mineralocorticoid receptor and epithelial Na channels in the brain and leads to salt-sensitive sympathetic hyperactivation and left ventricular dysfunction. American Heart Association Scientific Sessions 2009
15. Ando M, Ide T, Sunagawa K. Vagal Nerve Stimulation during Ischemia-Reperfusion (I/R) Reduces the Infarct Size and Ameliorates Subsequent Left Ventricular (LV) Dysfunction/Remodeling. 第74回日本循環器学会総会
16. Sakamoto T, Yoshida M, Murayama Y, Chishaki A, Sunagawa K. Arterial pressure destabilization in patients with cervical spinal cord injury requires tailored therapeutic strategies depending upon the post injury period. 第74回日本循環器学会総会
17. Sakamoto T, Todaka K, Nishizaka M, Sunagawa K. Sildenafil improves exercise tolerance in patients with refractory heart failure through ameliorating right ventricular afterload mismatch. 第74回日本循環器学会総会
18. Hosokawa K, Kawada T, Ando M, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Murayama Y, Ide T, Sunagawa K. Electrical Afferent Vagal Stimulation Markedly Inhibits Sympathetic Nervous Activity Irrespective of Baroreflex Activation without Lowering Blood Pressure. 第74回日本循環器学会総会
19. Koga Y, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. MAPK/ERK pathway plays a major role in redox sensitive signal transduction in the RVLM of SHRSP. 第74回日本循環器学会総会
20. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Ras/p38 MAPK/ERK-activated caspase 3-dependent apoptotic pathway in rostral ventrolateral medulla increases sympathetic nerve activity in hypertensive rats. 第74回日本循環器学会総会
21. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Intracerebroventricular-infusion of atorvastatin reduces sympathetic nerve activity by inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of MnSOD in SHRSP. 第74回日本循環器学会総会
22. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Enhanced brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathetic hyperactivation and deterioration of cardiac function in mice with LVH. 第74回日本循環器学会総会
23. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Atorvastatin attenuates telomere-dependent and independent neural cell senescence in the cardiovascular center in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 第74回日本循環器学会総会
24. Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Konno S, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Aldosterone and salt induces hypertension associated with increased oxidative stress in the brain of apolipoprotein E knockout mice. 第74回日本循環器学会総会
25. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Araki S, Sunagawa K. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. 第74回日本循環器学会総会
26. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Koga Y, Araki S, Ito K, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are

activated in the cortex and brainstem in dietary-induced obesity rat. 第 74 回日本循環器学会総会

27. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in the rostral ventrolateral medulla of brainstem contributes to neural regulation of blood pressure. 第 74 回日本循環器学会総会
28. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Reduction of ErbB receptors in the brainstem contributes to neural mechanisms of hypertension. 第 74 回日本循環器学会総会
29. Kakinuma Y, Akiyama T, Arikawa M, Handa T, Sato T. Effects of a non-neuronal acetylcholine synthesis system equipped for cardiomyocytes, as a molecular brake, on overshooting cardiac energy metabolism. 第 74 回日本循環器学会総会
30. 小野崇貴、野川雅道、小川充洋、五十嵐朗、山越健弘、吉田昌義、村山佳範、田中志信、山越憲一、砂川賢二：脊髄損傷者における起立性低血圧予防のための連続血圧計測システムの開発, 第 48 回日本生体医工学大会, 東京, 2009

G-3. 新聞報道

掲載紙：北國新聞

掲載年月日：2009年4月16日

タイトル：ふるさとから挑戦

H. 知的所有権の取得状況

1. 砂川賢二、井手友美

循環器疾患治療用電気刺激装置及び循環器疾患の治療方法

出願日：2010年3月19日

出願番号：PCT/JP2010/002016

厚生労働省科学研究補助金
(医療技術実用化総合研究事業)
平成21年度分担研究報告書

バイオニック血圧制御システムの実用化開発
脊損患者の血圧制御システムの開発

分担研究者 廣岡 良隆 (九州大学病院循環器内科 講師)

分担研究者 砂川 賢二 (九州大学大学院医学研究院循環器内科 教授)

研究要旨：

脊髄損傷患者は皮膚の電気刺激で昇圧することが明らかになった。昇圧応答は下腹部の電気刺激で最大となった。昇圧応答の大きさは刺激電流あるいは周波数の増加に伴い増大した。電気刺激に対する血圧応答特性は一次のシステムで近似できることが明らかになった。その結果、制御論理の開発も比較的容易と思われた。ただし、動特性が時間と共に変動する可能性も十分に予測されることから、適応制御の導入を考慮した制御システムの設計を考慮する必要がある。

A. 研究目的

近代医学の急速な進歩により代表的な血圧調節失調である本態性高血圧は薬物治療が可能になってきた。しかしながら、直接的に脳幹部の血管運動中枢が変性する Shy-Drager 症候群や脊髄損傷に伴った交感神経遠心路の切断による神経性の血圧失調に対しては有効な治療戦略がない。これらの病態では、重篤な体位性低血圧をおこし、そのため患者は受動的にも座位になることができず、長期臥床を余儀なくされる。長期臥床は QOL の悪化のみではなく、誤嚥性肺炎や褥創のリスクとなり生命予後を悪化させる。我が国の脊髄損傷患者数は10万人を越え、毎年5000人余りの新たな患者が生まれている。患者は若年者が多いことから、QOL や生命予後の改善は社会的にも極めて重要である。

近年、申請者の研究グループを中心に、神経性血圧調節機構を電子的に構築し、それを生体に組み込むことで、血圧調節機能を再建するバイオニック血圧制御システムの開発が行われてきた。このシステムは負帰還による自動制御システムである。図1にそのシステム構成を示す。血圧は半導体圧センサーで検出される。検出された血圧情報はバイオニックブレインで脳幹部の血管運動中枢と同様の論理処理を受け、血圧の高低が判断される。この判断に基づき末梢の交感神経を電気刺激し、血管特性や心臓特性を変えることで血圧を制御する。このシステムの基盤技術はすでに開発されているが、臨床応用はまだ進んでいない。臨床

に应用することができれば、重篤な神経性の体位性低血圧に苛まれている多くの患者を救済することができる。

本研究は脊髄(頸髄)損傷患者の重篤な体位性低血圧を克服するバイオニック血圧制御シ

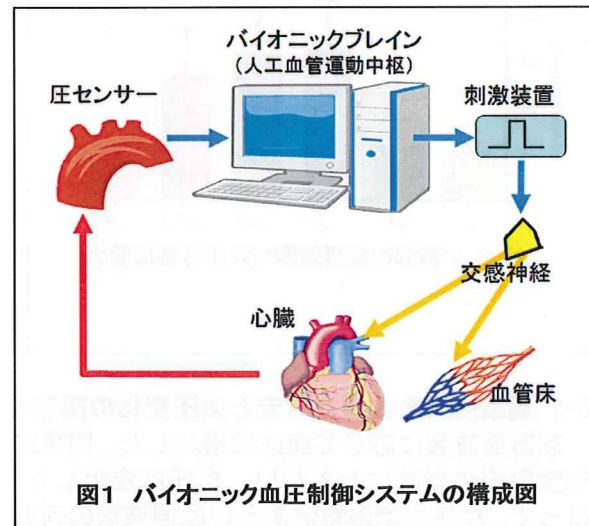


図1 バイオニック血圧制御システムの構成図

B. 研究方法

申請者は脊髄損傷において、経皮的な電気刺激で昇圧することができることを既に示してきた。この事実に基づく、本研究では、経皮的電気刺激条件の最適化、ならびに、刺激応答特性を解析することにより、制御論理の開発を行う。

B-1 刺激部位と血圧応答の関係の評価

脊髄損傷患者の体表を場所を網羅的に変えながら刺激を行い、どの部位で安定した昇圧応答が

得られるか、検討する。

B-2 刺激の電氣的条件と血圧応答の關係の評価

パイロット実験において、脊髄損傷患者の皮膚電気刺激に対する血圧応答は、電流強度および周波数と関連する。これらの条件を網羅的に変化させ、皮膚電気刺激に対する血圧応答を評価する。

B-3 皮膚刺激に対する血圧応答の動特性の推定および制御論理の開発

血圧制御を行うためには、電気刺激に対する血圧応答の動特性の推定は必須である。皮膚刺激を動的に変化させながら、血圧応答を計測することで、被制御システム（プラント）の動特性を推定する。動特性の推定に基づき、制御器の設計を行う。

C. 研究結果

C-1 刺激部位と血圧応答の關係

広範囲の皮膚刺激に応じて血圧は変化した。血圧応答は大腿部から下腹部にかけて大きくなった（ $n=4$ 、図2）。

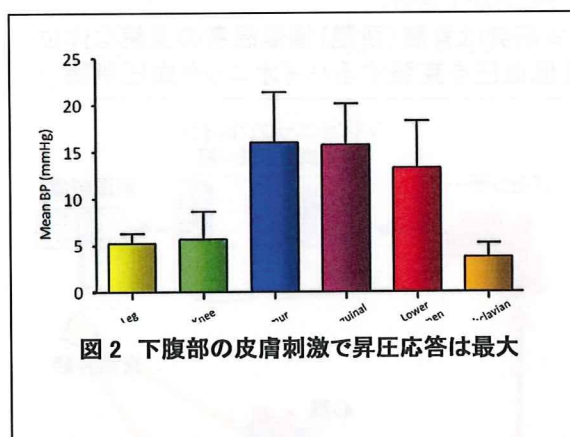


図2 下腹部の皮膚刺激で昇圧応答は最大

C-2 刺激周波数および電流と血圧変化の関連

刺激周波数に応じて血圧は増加した。同様に刺激電流の増加とともに、血圧は変化した。従って、血圧は刺激電流あるいは周波数の何れを用いても制御できる可能性がある（図3）。

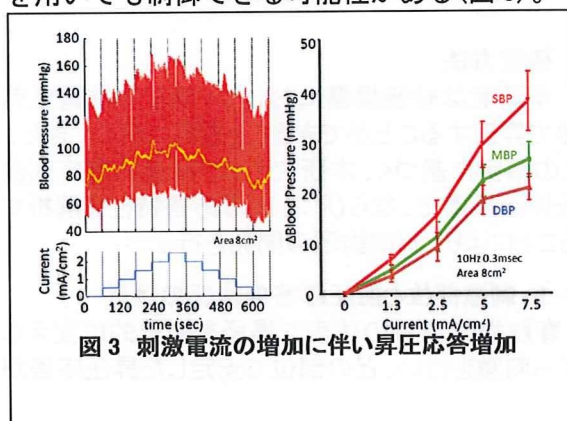


図3 刺激電流の増加に伴い昇圧応答増加

C-3 血圧応答の動的な特性の推定

皮膚刺激を断続的に行うことで、血圧応答の動的な特性を求めた。応答には大きな遅れはなく、ほぼ一次のシステムとして近似できることが明らかになった（図4）。この結果に基づき制御アルゴリズムの開発に着手した。

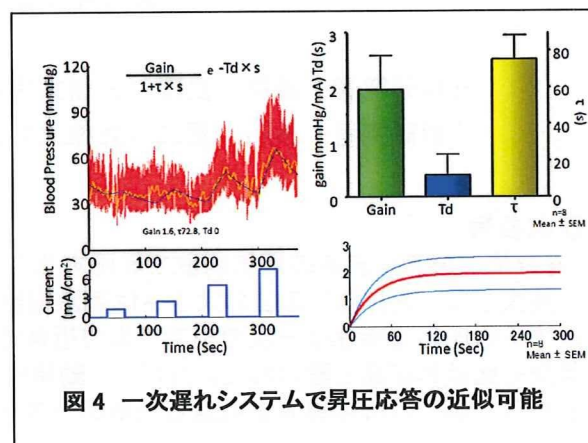


図4 一次遅れシステムで昇圧応答の近似可能

D. 考察

バイオンック血圧制御システムは動物実験において安定した動作は証明されている。しかしながら、交感神経遠心路は直接に電気刺激してた。本研究では、皮膚体性入力を用いて間接的な交感神経遠心路の刺激を試みた。その結果、脊髄損傷患者においては、皮膚刺激で交感神経遠心路の刺激ができることが明らかになった。

皮膚の広い範囲で昇圧応答が得られたが、下腹部を中心に大きな応答が得られた。今後は、実用性も含めた刺激部位の最適化が必要と思われる。

血圧応答は刺激電流および刺激周波数に大きく依存した。原理的には電流でも周波数でも何れでも血圧制御は可能と思われる。どちらを採用するかは、60分未満の短時間応答ではなく、2-3時間を超える長期刺激応答をみて確定する必要がある。

被制御システム（皮膚刺激から血圧応答までの伝達関数）の特性は、殆ど遅れの無い、一次の系で近似できることが明らかになった。そのため、制御論理の開発は比較的容易と思われる。ただし、刺激期間中に動特性が変動する可能性は否定できず、Self tuning や model reference の適応制御が必要になる可能性がある。

E. 結論

脊髄損傷患者は皮膚の電気刺激で昇圧を得ることができた。昇圧応答は下腹部で最大となった。応答の大きさは刺激電流あるいは周波数に伴い大きくなった。応答特性は一次のシステ

ムで近似できることから、制御論理の開発は比較的容易と思われた。ただし、動特性が変動する可能性もあることから、適応制御を考慮する必要がある。

G.研究発表

G-1.論文

1. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. - Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects -. *Circ J.* 74: 827-835, 2010.
2. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 55: 291-297, 2010.
3. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Sympathoinhibition induced by centrally administered atorvastatin is associated with alteration of NAD(P)H and Mn superoxide dismutase activity in rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 55: 184-190, 2010.
4. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin improves the impaired baroreflex sensitivity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of SHRSP. *Clin Exp Hypertens.* 31: 698-704, 2009.
5. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 2043-2045, 2009.
6. Takeda K, Ichiki T, Narabayashi E, Inanaga K, Miyazaki R, Hashimoto T, Matsuura H, Ikeda J, Miyata T, Sunagawa K. Inhibition of prolyl hydroxylase domain-containing protein suppressed lipopolysaccharide-induced TNF-alpha expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 2132-2137, 2009.
7. Takeda K, Takemoto M, Mukai Y, Seto T, Ohwaki K, Kaji Y, Chishaki A, Sunagawa K. Bundle branch re-entry ventricular tachycardia in a patient with myotonic dystrophy. *J Cardiol.* 53: 463-466, 2009.
8. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 31: 241-249, 2009.
9. Kubo M, Egashira K, Inoue T, Koga J, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Therapeutic neovascularization by nanotechnology-mediated cell-selective delivery of pitavastatin into the vascular endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 796-801, 2009.
10. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension.* 53: 877-883, 2009.
11. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res.* 104: 1004-1011, 2009.
12. Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, Imayama I, Inanaga K, Ohtsubo H, Yano K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Hypertension.* 53: 798-804, 2009.
13. Koga J, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K. Soluble Flt-1 gene transfer ameliorates neointima formation after wire injury in flt-1 tyrosine kinase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 458-464, 2009.
14. Inoue T, Ide T, Yamato M, Yoshida M, Tsutsumi T, Andou M, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Time-dependent changes of myocardial and systemic oxidative stress are dissociated after myocardial infarction. *Free Radic Res.* 43: 37-46, 2009.

G-2.学会発表

1. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Brain salt sensitivity in mice with LVH is enhanced

- via Rho-kinase pathway through ENaC activation. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2009
2. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Ras-activated caspase 3-dependent apoptosis through MAPK and p53 in RVLM increases sympathetic nerve activity in SHRSP. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2009
 3. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Araki S. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2009
 4. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ito K, Araki S, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are activated in the cortex and brainstem in dietary-induced obesity rat. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2009
 5. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin reduces sympathetic nerve activity through the inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of Mn-SOD in SHRSP. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2009
 6. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Sympatho-inhibitory effect of atorvastatin due to anti-senescence and attenuation of impaired neurogenesis in RVLM of SHRSP. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2009
 7. Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Konno S, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Aldosterone and salt induces hypertension associated with increased oxidative stress in the brain of apolipoprotein E knockout mice. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2009
 8. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. EMBC 2009
 9. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Telmisartan decreases sympathetic nerve activity via reduction in oxidative stress through the blockade of AT₁ receptor in the vasomotor center in dietary-induced obesity rat. American Heart Association Scientific Sessions 2009
 10. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Angiotensin II-activated caspase 3-dependent apoptosis in the RVLM contributes to sympathoexcitation through the activation of Ras/MAPK/ERK pathway. American Heart Association Scientific Sessions 2009
 11. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. The reduction of brain sigma-1 receptor contributes to sympathetic hyperactivation in heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2009
 12. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Left ventricular hypertrophy enhances the expression of mineralocorticoid receptor and epithelial Na channels in the brain and leads to salt-sensitive sympathetic hyperactivation and left ventricular dysfunction. American Heart Association Scientific Sessions 2009
 13. Ando M, Ide T, Sunagawa K. Vagal Nerve Stimulation during Ischemia-Reperfusion (I/R) Reduces the Infarct Size and Ameliorates Subsequent Left Ventricular (LV) Dysfunction/Remodeling. 第 74 回日本循環器学会総会
 14. Sakamoto T, Yoshida M, Murayama Y, Chishaki A, Sunagawa K : Arterial pressure destabilization in patients with cervical spinal cord injury requires tailored therapeutic strategies depending upon the post injury period. 第 74 回日本循環器学会総会
 15. Sakamoto T, Todaka K, Nishizaka M, Sunagawa K. Sildenafil improves exercise tolerance in patients with refractory heart failure through ameliorating right ventricular afterload mismatch. 第 74 回日本循環器学会総会
 16. Hosokawa K, Kawada T, Ando M, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Murayama Y, ide T, Sunagawa K. Electrical Afferent Vagal Stimulation Markedly Inhibits Sympathetic Nervous Activity Irrespective of Baroreflex Activation without Lowering Blood Pressure. 第 74 回日本循環器学会総会
 17. Koga Y, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. MAPK/ERK pathway plays a major role in redox sensitive signal transduction in the RVLM of SHRSP. 第 74 回日本循環器学会総会
 18. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Ras/p38 MAPK/ERK-activated caspase

3-dependent apoptotic pathway in rostral ventrolateral medulla increases sympathetic nerve activity in hypertensive rats. 第 74 回日本循環器学会総会

19. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Intracerebroventricular-infusion of atorvastatin reduces sympathetic nerve activity by inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of MnSOD in SHRSP. 第 74 回日本循環器学会総会
20. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Enhanced brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathetic hyperactivation and deterioration of cardiac function in mice with LVH. 第 74 回日本循環器学会総会
21. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Atorvastatin attenuates telomere-dependent and independent neural cell senescence in the cardiovascular center in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 第 74 回日本循環器学会総会
22. Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Konno S, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Aldosterone and salt induces hypertension associated with increased oxidative stress in the brain of apolipoprotein E knockout mice. 第 74 回日本循環器学会総会
23. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Araki S, Sunagawa K. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. 第 74 回日本循環器学会総会
24. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Koga Y, Araki S, Ito K, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are activated in the cortex and brainstem in dietary-induced obesity rat. 第 74 回日本循環器学会総会
25. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in the rostral ventrolateral medulla of brainstem contributes to neural regulation of blood pressure. 第 74 回日本循環器学会総会
26. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Reduction of ErbB receptors in the brainstem contributes to

neural mechanisms of hypertension. 第 74 回日本循環器学会総会

G-3.新聞報道 なし

H.知的所有権の取得状況

1. 砂川賢二、井手友美

循環器疾患治療用電気刺激装置及び循環器疾患の治療方法

出願日：2010 年 3 月 19 日

出願番号：PCT/JP2010/002016

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業)
平成 21 年度分担研究報告書

バイオニック血圧制御システムの実用化開発
電気鍼刺激による降圧治療の検討 (分担課題名)

分担研究者 杉町 勝 (国立循環器病センター研究所 部長)

研究要旨：

体表刺激では条件によっては降圧作用がある。足三里への電気鍼刺激によって降圧効果が見られる条件を可能な限り網羅的に検討した。降圧応答は刺激パルス頻度に対しては二相性に応答し、最大降圧は 10 Hz 付近で見られた。刺激電流値に対しては 5 mA まで単調に応答が増加した。刺激パルス幅の影響は少なかった。

A. 研究目的

本研究では脊損患者の血圧制御システムを開発する。本システムは体表刺激がもたらす昇圧による起立性低血圧のフィードバック治療を実現するものであるが、体表刺激や脊髄刺激では条件によっては降圧作用があることが知られている。本課題では電気鍼による体表刺激において、どのような条件で降圧効果が得られるかを体系的に検討した。

B. 研究方法

B-1. 動物実験

実験はネコ 8 匹 (2.3~4.3Kg) を用いて行った。ペントバルビタール麻酔下 (初回腹腔内 30-35 mg/Kg、維持静注 1-2 mg/Kg/h) において、胸部大動脈圧をカテーテル型血圧計で連続記録した。

B-2. 電気鍼刺激

体表からの電気鍼刺激は、径 0.2 mm の針を足三里と呼ばれるツボに相当する場所に刺入して行った。対極は踵近くの皮下に指した注射針を用いた。電気刺激装置 (日本光電製、SEN 7203) からの単相性方形波を用いた刺激を行い、アイソレータを介して両側の下肢に電気鍼刺激を行った。

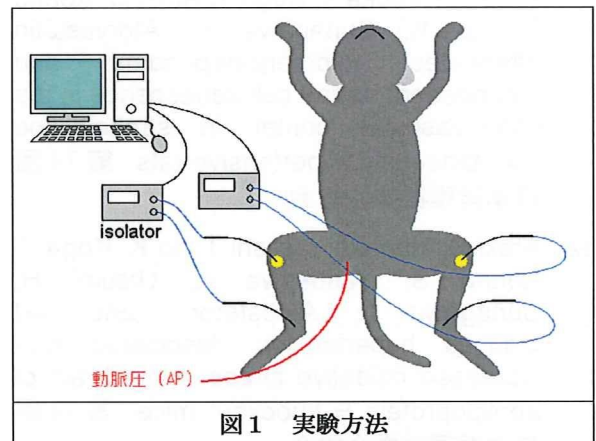


図 1 実験方法

B-3. プロトコール

以下の 2 つのプロトコールを行った。電気刺激の条件として刺激電流値、刺激パルス幅、刺激パルス頻度を検討したが、これらを 2 つずつ組み合わせて変化させてその効果をみた。

B-3.1. 刺激電流値と刺激パルス幅による降圧効果の差異

このプロトコールでは 8 匹のネコで、刺激パルス頻度を 10 Hz に固定し、刺激電流値を 6 段階 (0、1、2、3、4、5 mA) に、刺激パルス幅を 4 段階 (0.1、0.2、0.5、1 msec) に変えてこれらの組合せ 24 通りの刺激における血圧の変化を測定した。各条件は 1 分間持続し、最後の 10 秒間の平均血圧測定値を求めた。刺激電流値は 0 から 5 mA に向けて増加させたが、刺激パルス幅の順序はランダム化した。

B-3.2. 刺激パルス頻度と刺激パルス幅による降圧効果の差異

同様の検討を、8 匹のネコで、刺激電流値を 3 mA に固定し、刺激パルス頻度を 9 段階 (0、1、2、5、10、15、20、50、100) に、刺激パ

ルス幅を4段階(0.1、0.2、0.5、1 msec)に変えてこれらの組合せ36通りの刺激における血圧の変化を測定した。各条件は1分間持続し、最後の10秒間の平均血圧測定値を求めた。刺激電流値は0から100 Hzに向けて増加させたが、刺激パルス幅の順序はランダム化した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立循環器病センターの実験動物委員会の審査・承認を受け、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号)を遵守し、国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従って行った。

C. 研究結果

C-1. 刺激電流値と刺激パルス幅による降圧効果の差異

図2上に示すように、10 Hz 刺激においては、平均血圧は刺激電流量の増加に従い、単調に減少した。刺激パルス幅の変化では降圧に大きな差は見られなかった。

後述のように、刺激パルス頻度を10 Hzに固定したことが重要であり、他の頻度では異なる結果が得られることが予測される。

C-2. 刺激パルス頻度と刺激パルス幅による降圧効果の差異

図2下に示すように、3 mA 刺激においては、平均血圧は刺激パルス頻度の増加に従い、10~15 Hz までは減少したが、それ以上の刺激パルス頻度では降圧効果が減少した。一部の条件では、昇圧効果が見られた。刺激パルス幅の変化ではこのプロトコルでも降圧に大きな差は見られなかった。

図2上の結果は、最も降圧効果が顕著に表れる条件での検討であることが確認された。

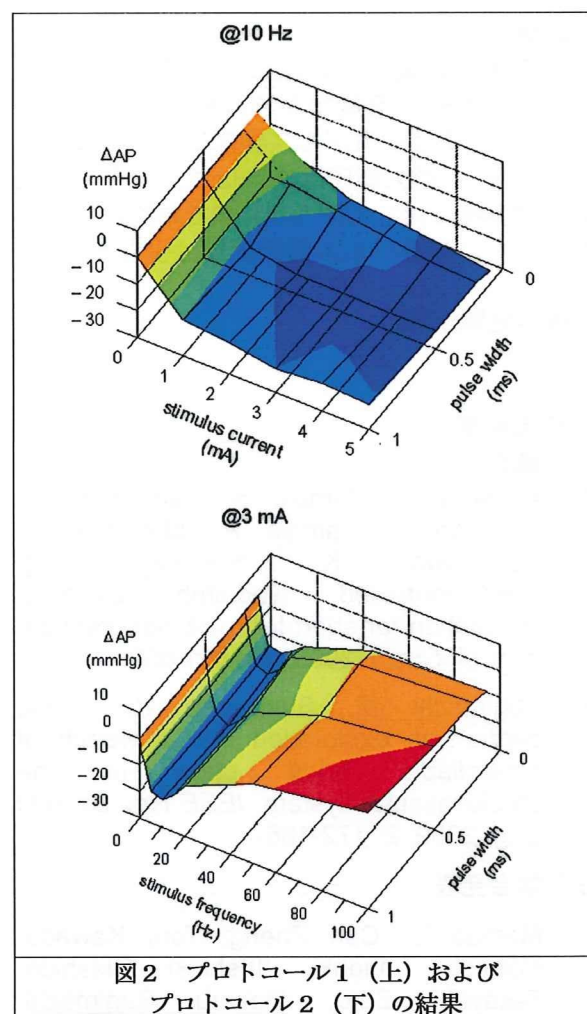


図2 プロトコル1(上)および
プロトコル2(下)の結果

D. 考察

本研究では体表刺激による昇圧を応用した血圧制御システムを開発する。基礎研究において主に低い電気刺激条件において降圧効果が見られる二相性の応答をすることが知られていたため、本課題では降圧効果の条件について体系的に検討した。刺激電流値、刺激パルス幅、刺激パルス頻度の3つのパラメタを検討した。これらは任意に変更し組み合わせることができるため、できる限りすべての組合せについて網羅的に検討する方針とした。

しかしながら、3パラメタのすべての組合せは $6 \times 9 \times 4 = 216$ 条件であり、これを同じ個体の動物で全て行うことは非現実的であった。そのために、2パラメタの組合せによって実験を行った。結果で述べたとおり、プロトコル1の結果は固定する刺激パルス頻度の値に依存する。予備実験により10 Hzを選択することができたが、実験には解析結果をフィードバックする必要があった。結果的には刺激パルス幅の影響は少なく、今後は刺激電流値と刺激パルス頻度の組合せだけで実験を行う可能性もあると思われる。

E. 結論

足三里への電気鍼刺激によって降圧効果が見られる条件を可能なかぎり網羅的に検討した。降圧応答は刺激パルス頻度に対しては二相性に応答し、最大降圧は 10 Hz 付近で見られた。刺激電流値に対しては 5 mA まで単調に応答が増加した。刺激パルス幅の影響は少なかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. *Circ J*. 2009; 73: 851-859.
2. Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic cardiology: exploration into a wealth of controllable body parts in the cardiovascular system. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2009; 2: 172-186.

G-2. 学会発表

1. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi. Donepezil markedly suppresses ventricular dysfunction and improves neurohumoral states on top of losartan in rats with extensive myocardial infarction. *American Heart Association, 2009*
2. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Tsuyoshi Akiyama, Masaru Sugimachi. Blockade of α 7-nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction. *American Heart Association, 2009*

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働省科学研究補助金
(医療技術実用化総合研究事業)
平成21年度分担研究報告書

バイオニック血圧制御システムの実用化開発
分担研究課題 術中血圧制御システムの開発

分担研究者 佐藤 隆幸(高知大学医学部 教授)

研究要旨:

手術時には、血圧の迅速な制御に大きな役割を果たしている自律神経によるフィードバック制御機構、すなわち動脈圧反射系の機能が麻酔薬等により抑制されるため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生じ重篤な転機をとることがある。そこで、本研究では、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血圧制御システムを開発する。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採用した。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。また、硬膜外カテーテル電極の留置をより安全に行うため、カテーテルの経皮的挿入時に電極間インピーダンスを測定しながら電極留置位置を推測することが可能な装置を試作した。

A. 研究目的

全身麻酔や脊椎麻酔、あるいは体外循環時の術中の血圧管理技術は、手術の成否のみならず、生死を左右する重要な医療技術である。しかし、今なお、術中血圧管理における過誤から植物状態になる症例や虚血による心機能障害のため重篤な後遺症におちいる不幸な症例が後をたない。その理由の一つとして、これらの手術時には、血圧の迅速な制御に大きな役割を果たしている自律神経によるフィードバック制御機構、すなわち動脈圧反射系の機能が麻酔薬等により抑制されることがあげられる。そのため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生ずることがある。

血圧低下後に急速輸液・輸血、あるいは昇圧薬を投与しても、血圧回復には一定の時間を要するため、その間に、脳や心臓など重要臓器の灌流障害が生ずる危険がある。また、従来の輸液・輸血・昇圧薬による血圧管理は、投与速度や量の判断に関するヒューマンファクタによりその成否が左右されることから、より迅速で精度の高い血圧管理技術が求められる。さらに、麻酔科医などのマンパワー不足を補うためにも、フィードバック制御技術を取り入れることにより、ある程度のオートメーション化を図ることが可能になり、臨床のニーズに応えられる。

以上のような臨床上的課題を解決するため、本研究では、術中血圧制御を目的としたバイオニック血圧制御システムを試作し、実用化する。

B. 研究方法

B-1. 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ニック血圧制御システムの動作原理は、図 B-1 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。

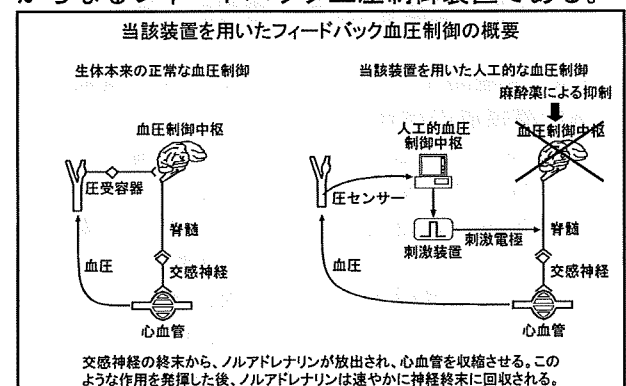
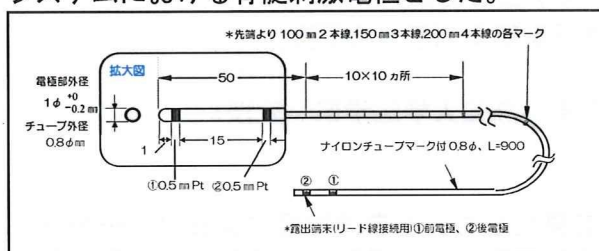


図 B-1 フィードバック血圧制御の原理

B-2. 硬膜外カテーテル電極

脊髄・脊椎手術中の脊髄機能モニターの検査に用いられることがある硬膜外カテーテル電極（図 B-2）を採用し、バイオニック血圧制御システムにおける脊髄刺激電極とした。



B-3. 交感神経刺激論理の開発

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を対象とした。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。

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。下部胸髄の不規則刺激に対する動脈圧応答の記録を 20 例の患者から得た。

B-4. 電極間インピーダンスモニター機能付電気刺激装置の試作

経皮的に硬膜外腔にカテーテル電極を挿入し、効果的に昇圧反応を引き起こすためには、胸髄下部の脊髄交感神経を刺激する必要がある。本血圧制御システムの実用化のためには、カテーテル電極を挿入する際にその位置を実時間でモニターできることが望ましい。

そこで、微弱交流を用いて電極間インピーダンスをモニターしながら、同時に、脊髄運動

神経刺激に伴う局所筋収縮を目視で確認しながらカテーテル電極を挿入する手技を考案した。

C. 研究結果

C-1. 交感神経刺激論理の開発

図 C-1 に示すように、刺激に反応して、動脈圧は上昇した。

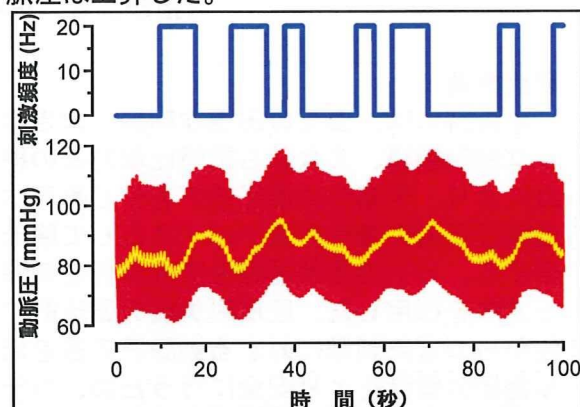


図 C-1. 脊髄交感神経の不規則な刺激に対する動脈圧応答

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-2 のような結果が得られた。

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。

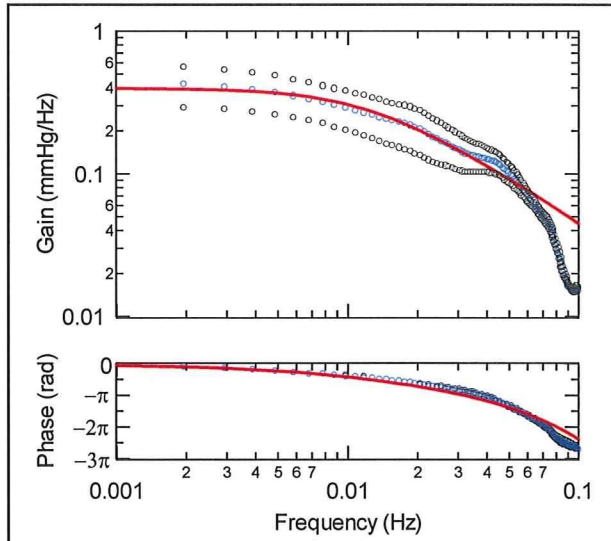


図 C-2. ランダムな脊髄交感神経刺激に対する動脈圧の応答特性（印でプロットしたデータは平均±標準偏差である。赤実線は曲線近似の結果を示している。）

C-2. 電極間インピーダンスモニター機能付電気刺激装置の試作

これまでの術中脊髄機能モニター検査に関するデータにもとづき、次のような仕様とした。

- ①電源 直流 1.5 [V] (乾電池×2)
- ②局所脊髄運動神経刺激

電流パルス最大振幅	20 [mA]
刺激電流パルス幅	0.1, 0.5 [ms]
刺激電流周波数	1 [Hz]
極性	交互・双極
- ③電極間インピーダンス測定用

励起電流実行値	100 [μ A]
励起電流周波数	1 [kHz]
最大測定インピーダンス	10 [k Ω]

図 C-3 に試作装置の外観を示す。上部液晶表示部分に電極間インピーダンスが表示される。

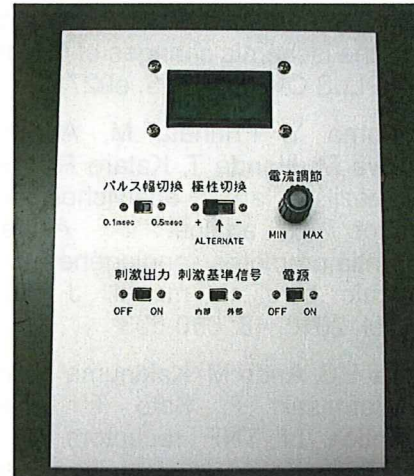


図 C-3

D. 考察

D-1. 交感神経刺激論理の開発

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。今回求められた伝達関数を用いて、シミュレーション等により、ヒト血管運動中枢の動作原理をパラメトリックモデルで模倣設計する予定である。

D-2. 電極間インピーダンスモニター機能付電気刺激装置の試作

経皮的なカテーテル電極の挿入時に誤って、硬膜を突き破り、脊髄を損傷する場合がある。硬膜を突き破った場合には、髄液が電極周囲を浸すため、電極間インピーダンスが急激に低下することが予想される。今後、今回試作した装置の有効性の検証を行う予定である。

E. 結論

ヒトの脊髄交感神経刺激によって、迅速な血圧制御が可能であることを示す臨床結果を得ることができた。また、安全な電極留置術を支援するための電極間インピーダンスモニター機能付電気刺激装置の試作に成功した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Handa T, Katare RG, Kakinuma Y, Arikawa M, Ando M, Sasaguri S, Yamasaki F, Sato T. Anti-Alzheimer's drug, donepezil, markedly improves long-term survival after chronic heart failure in mice. J Card Fail. 2009; 15: 805-811.
2. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Sato T.