

ナノ医工学に基づく人工内臓と診断機器開発

山家 智之

加齢医学研究所 臓器病態研究部門 病態計測制御研究分野 教授
E-mail: yambe@idac.tohoku.ac.jp



1. はじめに

生体に特有な機能の現象や生理的な過程を理解し、それを現実の医療に役立つデバイス開発や診断・治療技術に応用していくのが医工学研究の目標の一つであると思われる。この目標を具現化するための代表例が、人工内臓の概念であることに異論は少ないと思われる。

東北大学では戦前からの医工学研究の伝統に則り、人工内臓の開発研究にも長年の研究の蓄積がある。かかる伝統に則り近年の進展が著しいナノ医工学を応用した様々な人工内臓開発を進めており、その研究成果に則って新しい診断機器開発にも着手しているので概要を記述する。

2. 人工内臓開発

2.1 消化器系人工内臓

2.1.1 完全埋め込み型人工括約筋開発研究

大腸癌の摘出手術後、病変部位が直腸に近かった場合、人工肛門が作成される場合が多い。腹壁に位置する人工肛門は、括約筋が存在しないので、排便のコントロールを自律的に行うことが難しく、患者のQOLが制限される症例が多い。

そこで東北大学では、形状記憶合金による人工括約筋を発明し、日本、EU、米国、中国などの特許を取得して開発を進めている[1]。



図1. Chronic animal experiment of an artificial sphincter

システムは形状記憶合金アクチュエータによる括約筋本体とナノテク素材による磁気シールドリング技術を駆使した経皮エネルギー伝送システムからなり、患者はトイレで経皮エネルギー伝送コイルを接触させれば、括約筋は開放され排便が出来る。現在慢性動物実験段階で、早期の臨床が待たれる。この括約筋アクチュエータは他の様々な人工内臓に応用が可能である。

2.1.2 完全埋め込み型人工食道開発研究

外科手術の技術及び麻酔学が進歩した今日でも、食道癌の手術は決して簡単な手術ではない。切除手術に開胸が必要であり、再建のための胃や腸管のテク出芽不可欠で手術侵襲が大きく、高齢者や心肺機能に問題のある患者の手術は不可能になる。

もし、人工の食道があれば開腹手術の必要はなくなり、手術手技が大幅に簡略化され、適応範囲が広がる。

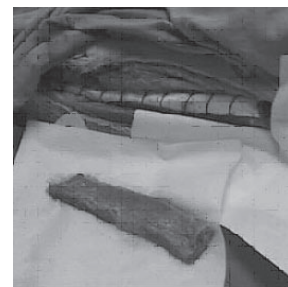


図2. Photograph of an artificial esophagus system

そこで完全埋め込みが可能で、食物を搬送する蠕動運動機能を保持する人工食道システムの開発計画がJSTなどの援助で進められている[2]。

システムが具現化すれば、高齢者の食道癌患者などにとって福音となるものと期待される。

2.1.3 癌を治療し、食物を飲み込む「超」食道ステント

残念ながら食道癌の症例は胃がんなど他の消化管悪性腫瘍と比べても転移や進行が早く、発見された時点では既に摘出手術の適応がない症例は多い。

そこで、末期食道癌にも適応できる「超」ステントシステム開発が進められている。癌に対するハイパーサーミアの治療効果と、食物を搬送する蠕動機能を併せ持ち、内視鏡だけで挿入できる完全に非侵襲のシステムである。

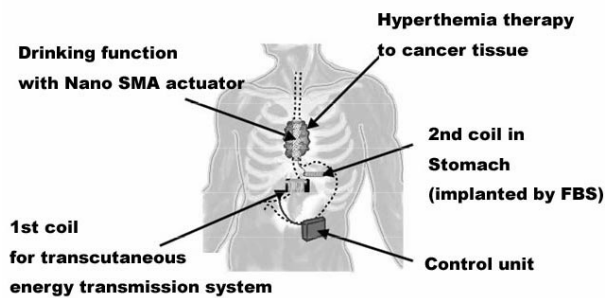


図3. Super stent system

3. ナノテクノロジーによる管腔系臓器再生医療

人工臓器の概念に最近では再生医療の方法論の概念も提案されるようになってきている。東北大学では新しい生体吸収性ナノテク素材に、ナノテク合金スキャフォールドを組み合わせた新しい再生医療に挑戦している。既に食道など消化管や気管の再生に成功し、将来性が期待される[4]。

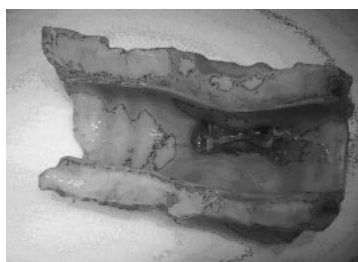


図4. Regenerative trachea

4. 循環器系ナノテク人工臓器

これらのナノテク技術は当然循環器系の人工内臓へも応用が可能であり様々な循環器系人工内臓開発が進められている。



図5. Total artificial heart

人工心臓の小型化は大きな問題であるが、東北大学は波動ポンプシステム的应用により小型軽量化を追及している。



図6. Animal experiment of the axial flow pump

軸流ポンプや遠心ポンプの受託研究も進め、我が国の人工心臓センター的な役割を果たしつつあり、最近ではナノテク人工心筋の開発にも着手している。



図7. Animal experiment of artificial myocardium

5. 完全埋め込み型脳神経機能制御装置

てんかん発作は全人口の1%の有病率を持ち、まれな疾患ではない。薬剤抵抗性の症例の場合には脳神経組織の病巣切除の適応も考えられる。そこで脳神経を切らないでてんかんを治療する埋め込み型のデバイスが研究され始めている。

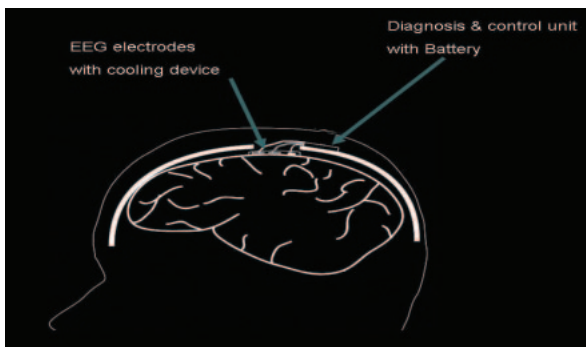


図8. Epilepsy attack control machine

6. 血圧反射制御系診断装置の開発

血圧反射機能は、生体の恒常性を維持する最も重要な制御機構であり、本態性高血圧患者の一部においては、この血圧反射制御の感受性が障害され、血圧が上昇しても自律神経を介した制御機構が働かず、血圧が上昇したまま維持されることが知られている。特に若年性の高血圧では、この自律神経制御機構の破綻が、本態性高血圧症の病態において、極めて重要な役割を担っていることが報告されている。

これまで、血圧反射機能の感受性については、ヘッドアップティルトなどの受動的体位変換や、薬剤などを投与することによる血圧の変化に対する反応性の心拍数の変化を計測し、血圧の変動量に対する心拍数の変動量から最小二乗法を用いた回帰直線の傾きを計算することにより、診断を行ってきた。

しかしながら、心拍数の変動を観測するだけでは、心臓を支配する自律神経に関する反応性を診断することができず、血管の反応性に関しては診断することはできない。例えば、交感神経の緊張時には、心臓交感神経の反応で、心拍数は増加するが、血管系に関しては抵抗血管の拡張などにより、血流量が増加する方向へ働く。更に、血管の反応性も臓器ごと、部位ごとに異なる。自律神経系に関しては、地域性の反応があることが知られており、人体の臓器ごと、領域ごとに異なる反応を呈することも多く、心臓の反応だけで、全体を診断することは必ずしも正しくない。神経変性疾患や糖尿病などで自律神経障害をきたす場合には、自律神経障害の程度は、部所により様々な度合いを示すので、心臓と血管の自律神経障害は独立に診断する必要がある。更に動脈硬化などにより血管弾性が変化すれば、血管の反応性も低下す

るので、これも、心臓とは独立に診断しなければならない。

しかしながら、これまでに、血管の血圧反射機能を診断する方法論は報告されておらず、メドラインで国際医学文献を渉猟しても検索できず、特許庁の特許検索においてもこのような方法論の特許は過去に申請されていない。そこで、東北大学加齢医学研究所及び関連病院群、情報シナジーセンター、フクダ電子、福島大学などの研究チームは、新しく血管の血圧反射機能を発明し、特許の申請を行った。以下に概要を説明する。

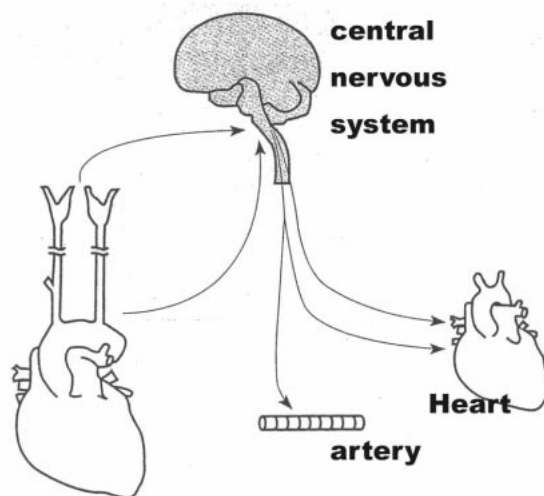


図9. Baroreflex system

血管の自律神経反応は、必ずしも全く心臓の自律神経反応と完全に同じ方向に反応するわけではなく、様々な外乱や病態の変化に応じて、様々な対応を行ってホメオスタシスを維持している。そこで、血圧反射機能における心臓の反応性だけではなく、血管の反応性を計測する装置を発明した。

発明の代表的な実現の形態においては、心電図、あるいは心音図、及び、各動脈の脈波などによる脈波伝播速度の計測を行い、血管の弾性を診断し、血圧の変動に対する血管弾性の変動の反応を計測し、その回帰直線から血管の血圧反射機能を定量的に診断するシステムである。

代表的な形態の1例を図に提示する。この代表例では、心電図と脈波のみの極めて安価で簡便な計測で、血管の血圧反射機能の診断を具体化している。

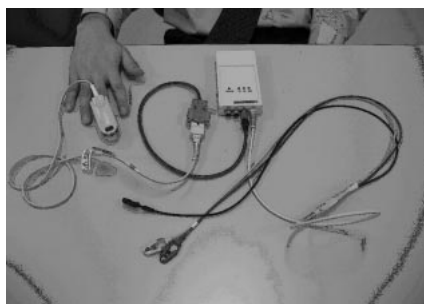


図 10. Measurement device for the baroreflex sensitivity of heart and artery

心電図の R 波の発生, あるいは, 心音図の II 音の発生により, 心臓の収縮開始時点を規定する. 心臓収縮の開始時点は, 心電図, 心音図のほか, 超音波による心臓断層法, ドプラ法による血流計測なども応用できるが, これらの方法論にのみ限定されることはない. 更に, 上腕, 手首, 指先, 大腿部, あるいは足首などで計測された脈波の立ち上がり時点から, 脈波が心臓から到達した時点を計測する. 脈波の波形における立ち上がり時点の決定法は, 最小脈波からの立ち上がり点による計測, 波形の一次微分や二次微分による計測などが考えられるが, これらの方法論にのみ限定されることはない. また, 脈波の計測部位は体外から非侵襲的に計測できるところならどこでも可能であり, 更に超音波による血管断層から計測される方法や, ドプラによる動脈波の計測を用いてもよく, MRI の血流波形や, CT による断層像を用いても良いが, これらの方法論に限定されることはない.

これらの方法論により, 脈波伝播時間の連続計測を行い, 血圧の変動に対する反応性の脈波伝播時間の変動を計測する. これと同時に, 血圧の変動に対する心拍の変化を, 計測することにより, 血管の血圧反射機能と同時に, 心拍の血圧反射機能も計測することができる.

本研究におけるデータ計測においては, 健康ボランティア並びに本態性高血圧症患者などに対し, インフォームドコンセント採取の後, 対象を, 臥位, 及び座位に置き, 心電図モニター, 及び手首の頭骨動脈に置いた圧センサで, 脈波の計測を試みた. 心電図計測, 脈波計測は, 保険請求できる範囲での計測により具現化できる汎用性のあるシステムである.

そのために心電図及び脈圧データを, AD コンバータを介してパーソナルコンピュータに入力し, 心拍変動と血圧変動, 脈波伝播時間の時系列に対してスプライン補間を用いた方法論により, 再サ

ンプリングを行い, 離散データとしてデジタル化した後に, 平均, 標準偏差などの統計量解析を行った.

遅れ時間の決定のためには相互相関関数の数学的方法論を応用し, 血圧の変動と, 脈波伝播時間の変動の相互相関関数における最大値を遅れ時間のポイントとして採用した. また, 血圧の変動と, 心拍変動の相互相関関数における最大値を遅れ時間のポイントとして採用した. 更に, 呼吸性の変動成分を除くために, 周波数のバンドパスフィルターを応用し, 低周波領域の帯域を抽出して解析に供した.

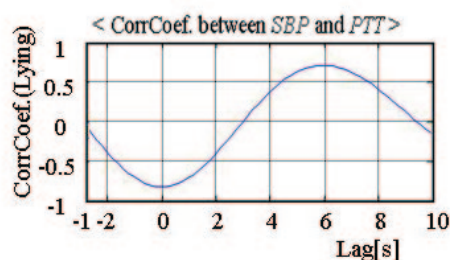


図 11. An example of the Cross correlation function between the systolic blood pressure and PTT

血圧の変動量を X 軸に取り, これに対する脈波伝播時間の変化を, 相互相関関数によって計算された遅れ時間の後の脈波伝播時間を計測して Y 軸に取り, 得られた 2 次元グラフより最小二乗法を用いて回帰直線を計算し, 直線の傾きから血管の血圧反射機能を計算する.

血圧の変動量を X 軸に取り, これに対する心拍数の変化を, 相互相関関数によって計算された遅れ時間の後の心拍数を計測して Y 軸に取り, 得られた 2 次元グラフより最小二乗法を用いて回帰直線を計算し, 直線の傾きから心拍の血圧反射機能を計算する.

更に, 計測された時系列の周波数解析を行い, 低周波ゆらぎ, 高周波ゆらぎなどをスペクトル解析結果から算出することが出来るシステムを構築した. これらの計算により, 自律神経機能の推定を行うことが出来るだけでなく, 低周波領域の伝達関数から, ρ マックスを推定し, 線形性の推定も行うことが出来る.

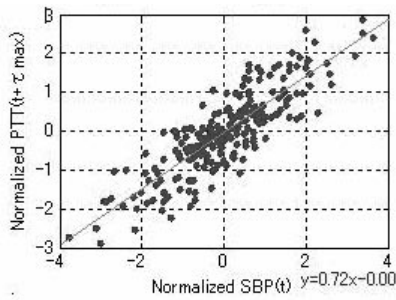


図 12. An example of the correlation between the normalized systolic blood pressure and normalized PTT in human body

健康成人男子の計測データの一例を提示する。

本システムでは、統計処理により座位と臥位の平均値心拍変動 RR50, CVRR などが自動計算されると同時に、スペクトル解析によるゆらぎの解析が行われ、交感神経機能、副交感神経機能のバランスの診断が具現化しており、心拍変動のスペクトル解析、血圧変動のスペクトル解析を行うことが出来るが、脈波伝播時間のスペクトル解析は新しい方法論であり、世界に過去の報告がないので、今後の症例の蓄積による研究の進展が待たれる。

脈波伝播時間のスペクトル解析により血管運動性の自律神経機能の診断が具現化する可能性があるものと期待される。二つの時系列信号の間の相互相関関数が計算され、遅れ時間の決定から血圧反射機能の感受性が計算できる。

本発明における血圧反射感受性計測システムにおいては、心臓の血圧反射機能だけでなく、血管の血圧反射機能も計測できる点に最大の特徴がある。相互相関関数による遅れ時間の設定の後、血圧の上昇に対する、脈波伝播時間の変動を求め、血管の血圧反射機能における感受性の評価を行う。図 12 に 1 例を提示する。血圧の増加に対して、脈波伝播時間の変動は増加の方向へ働くことになり、正の相関が観測されている。すなわち、血圧が増加すると、血圧を低下させるために血管が緩み、血管の弾性が柔らかくなる方向へ向かうので、脈波伝播時間は増加する方向へ向かう。従って、血圧の変化量と、脈波伝播時間には正の相関が出現することになり、最小二乗による回帰直線の傾きから、血管血圧反射機能が計算できる原理になる。

これに対して、高血圧の患者では、血管の血圧反射機能が著しく障害されている場合がある。たとえば、図に提示する症例は本態性高血圧症患者の一例であるが、血圧の上昇に対してむしろ負の相関が観測され、血管の血圧反射機能が働いてい

ないことが、高血圧の病態の少なくとも一部を構成していることが診断できることになる。

この症例の場合、心拍数を増加させないカルシウム拮抗薬であるアゼルニジピンの投与により、血圧の正常化と同時に、血管の血圧反射機能の改善が観測された。

そこで東北大学大学院医学系研究科倫理委員会及び関連病院の倫理委員会の審査を経て臨床試験を開始している。現在までのプレリミナリースタディでは、カルシウム拮抗薬が動脈系の血圧反射感受性を改善する可能性が示唆されている。

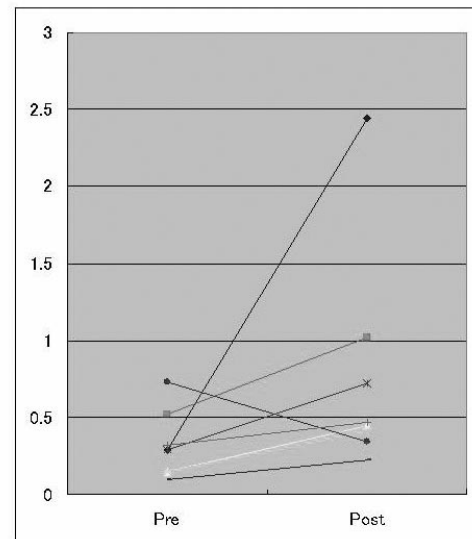


図 13. Baroreflex sensitivity of an artery before and after the control of the essential hypertension with Azelnidipine.

言うまでもなく、本態性高血圧症の発症において、血圧反射機能は最も重要な循環動態制御機構の一つであり、これまでに膨大な様々な方向性からの研究が行われてきている。生理学の教科書には、血圧の上昇に対する血圧反射を介した心拍数の減少が、ホメオスタシスの概念を説明する代表例として取り上げられている。

これらの研究は全て血圧制御における心拍の関与を提示したデータであり、血圧反射制御系における血管の要因の関与について報告した論文はほとんどなく、また、血管の弾性に血圧反射制御の感受性を計測する方法論の診断機器は、過去の特許文献を検索してもひとつもない。

最近、本邦で開発され普及しつつある腕と足首の脈波計測による脈波伝播速度の簡便な計測装置は、臨床最前線における血管弾性の簡便な計測を具現化した。動脈硬化などで障害される血管弾性

のパラメータとして急速に普及している。この方法論を応用すれば、世界で初めて、生体の血压反射制御機構の血管反応性に注目した血压反射感受性が計測できる原理となるので、新しい知的財産として特許を申請した。

また、提示した症例のように、心拍数を増加させないカルシウム拮抗薬であるアゼルニジピンの投与により、血压の正常化と同時に、血管の血压反射機能の改善が観測された。一般に、カルシウム拮抗薬は、特に短時間作動型では、血压を下げることで、交感神経を賦活して、むしろ心拍を反応性に増加させる傾向が指摘されてきた。しかしながら、長時間作動型のカルシウム拮抗薬には議論があり、特に心拍数を減少させる傾向のあるカルシウム拮抗薬では、生存曲線及びイベントフリーカーブの向上が期待されており、今後の議論が必要な方向性であると思われる。

文献

- [1] 特許第 3910020 号, 人工括約筋, 発明者, 山家智之他
- [2] 特許公開 2006-141881: 蠕動運動搬送装置, 発明者, 山家智之他
- [3] 特許出願 2005-335435, 体内留置多機能ステントおよびその製造方法, 発明者, 山家智之他
- [4] 特許公開 2005-349025: 生体親和性金属ステント及び管腔系内臓再生医療用スキャフォールド, 発明者, 山家智之他
- [5] 国際公開番号WO2004/112868, 人工心筋装置, 発明者, 山家智之他
- [6] 特許公開 2007-82898, 出願人, 東北大学, 「経皮エネルギー伝送装置」発明者, 山家智之他
- [7] 承認番号 01121110.5, 承認国; 中国, Artificial Sphincter, 出願人: 国立大学法人東北大学, 発明者, 山家智之他
- [8] 特許出願 2006-142040, 「バイパスグラフト評価のための超音波血流診断装置」発明者, 山家智之他
- [9] 特許出願 2006-271105, 出願人, 東北大学, 福島大学, フクダ電子, 「血管血压反射機能診断装置」発明者, 山家智之他
- [10] 特許出願 2006-281664, 出願人, 東北大学, セイリン, 「鍼灸治療, 磁気絆創膏治療の二重盲検試験のためのコントロール偽鍼, 偽絆創膏」発明者, 山家智之, 関隆志, 吉澤誠, 荒井啓行, 伊東大介,
- [11] 特許公開 2006-141993 「臓器冷却装置」発明者, 山家智之他
- [12] Ogawa D, Tanaka A, Abe K, Olegario P, Shiraishi Y, Sekine K, Yambe T, Nitta S, Yoshizawa M, and Kasahara K. Evaluation of cardiac function based on ventricular pressure-volume relationships during assistance with a rotary blood pump. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **1**, 5378-5381, 2006.
- [13] Sugita N, Yoshizawa M, Abe M, Tanaka A, Watanabe T, Chiba S, Yambe T, and Nitta SI. Evaluation of adaptation to visually induced motion sickness based on the maximum cross-correlation between pulse transmission time and heart rate. *J Neuroengineering Rehabil* **4**, 35, 2007 (Epub ahead of print).
- [14] Okazaki T, Ebihara S, Asada M, Yamanda S, Saijo Y, Shiraishi Y, Ebihara T, Niu K, Mei H, Arai H, and Yambe T. Macrophage colony-stimulating factor improves cardiac function after ischemic injury by inducing vascular endothelial growth factor production and survival of cardiomyocytes. *Am J Pathol* **171**, 1093-1103, 2007 (Epub 2007 Aug 23).
- [15] Saijo Y, Santos Filho E, Sasaki H, Yambe T, Tanaka M, Hozumi N, Kobayashi K, and Okada N. Ultrasonic tissue characterization of atherosclerosis by a speed-of-sound microscanning system. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **54**, 1571-1577, 2007.
- [16] Vasku J, Wotke J, Dobsak P, Baba A, Rejthar A, Kuchtickova S, Imachi K, Abe Y, Saito I, Isoyama T, Nitta S, and Yambe T. Acute and chronic consequences of non-pulsatile blood flow pattern in long-term total artificial heart experiment. *Pathophysiology* **14**, 87-95, 2007 (Epub 2007 Aug 8).
- [17] Duan X, Tashiro M, Wu D, Yambe T, Wang Q, Sasaki T, Kumagai K, Luo Y, Nitta S, and Itoh M. Autonomic nervous function and localization of cerebral activity during lavender aromatic immersion.
- [18] Mitamura Y, Kido K, Yano T, Sakota D, Yambe T, Sekine K, and OKamoto E. A hydrodynamically suspended, magnetically sealed mechanically noncontact axial flow blood pump: design of a hydrodynamic bearing. *Artif Organs* **31**, 221-4, 2007.