

人工内臓ナノ医工学と，診断機器への応用

山家 智之

加齢医学研究所 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. 消化器系人工内臓

2.1 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．人工括約筋の概念



図2．人工括約筋慢性動物実験

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．

2.2 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．

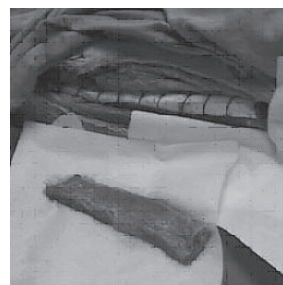


図3．完全置換型人工食道

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 J S T 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。

2.3 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。

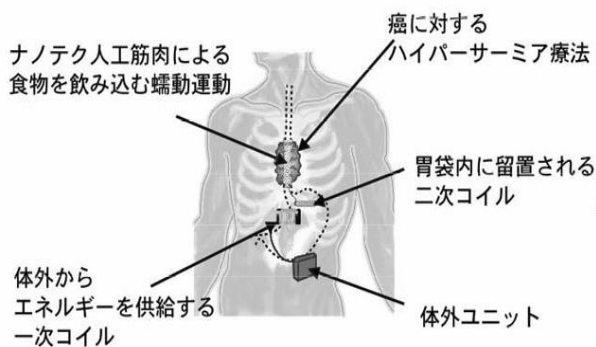


図4. 癌を治療できる蠕動ステント

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].

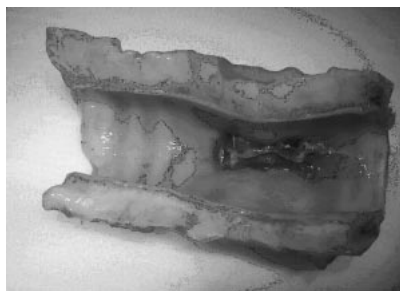


図5. 再生気管

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。

人工心臓の小型化は大きな問題であるが、東北大学は、東京大学、早稲田大学などと共同で波動ポンプシステムプロジェクトに着手、新しい原理の応用により小型軽量化を追及している。



図6. 全置換型人工心臓

軸流ポンプや遠心ポンプの受託研究も進めている。東北大学で動物実験がすすめられている埋め込み型無拍動補助人工心臓エバハート（サンメディカル社）が、埋め込み型補助人工心臓での長期生存動物実験世界記録を更新し、823日に至り、耐久性抗血栓性などの評価のため、待機的にサクリファイスを行った。補助人工心臓としてのポンプ機能の基本性能は維持されたことにより耐久性が証され、また、ポンプハウジング内に有意の血栓形成を認めず、主要臓器には血栓症の発生を認めなかった。次世代型の埋め込み型遠心式補助人工心臓として、早期の商品化が期待される。

現在、日本で臨床応用されている補助人工心臓としては、体外設置型の空気圧駆動型のシステムしか認可されていない。空気圧駆動システムを用いた場合、駆動装置が大きいので、補助人工心臓の装着手術に成功しても、現実的には病院から退院することができず、退院プログラムは適応になっていない。このため、補助人工心臓埋め込み手術後の QOL（生活の質）は大きな問題になっている。埋込型の補助人工心臓として、拍動式のアメリカのノバコア、ハートメイトなどが国内で臨床応用されたが、厚生省に認可の遅れのため、システムの型式の変更があり、現在は、国内で認可されている埋め込み型の補助人工心臓システムは存

在しない．そもそもアメリカ製の埋め込み式拍動型のポンプは大きすぎ、70kg 以上あるような比較的大柄な日本人にしか埋め込むことができないことは、既にコンセンサスになりつつある．そこで注目されるのが、回転式ポンプを応用した、遠心型、軸流型の補助人工心臓システムである．



図7．埋め込み式遠心式補助人工心臓エバハート

埋め込み型の補助人工心臓のポンプシステムの小型軽量化のためには、容積型のポンプシステムでは限界がある．そこで、遠心式のポンプシステムで、体格の小さな日本人や、小児にも応用可能なシステムの開発が世界中で進められている．図1に、独自のクールシステムを保持する遠心式の埋め込み型補助人工心臓 EvaHeart を提示する．ポンプ軸シール部の血栓形成と発熱を抑えるために、純水を循環させ、長期耐久性、抗血栓性を向上させている．現在は臨床試験の段階へ進んでいる．

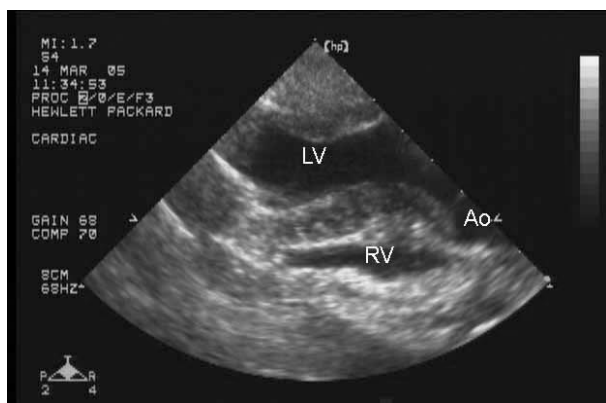


図8．エバハートによる補助循環中の超音波画像

製造認可と医療用途の認可に当たっては、アメリカではFDA、日本では医薬品医療機器総合機構による審査が必要となる．日本での医薬品関連の認可は、世界でも最も時間がかかることで知られている．また現在、日本では移植待機患者の待機時間が欧米と

比しても非常に長期になっているので、日本での認可は、より長期のブリッジユースが前提となる可能性がある．そこで、東北大学では、動物実験倫理委員会の厳正な審査を経た後に、慢性動物実験による長期耐久性・抗血栓性試験を計画した．

図9に動物実験中のエバハートを提示する．左心室の心尖部から脱血を行い、下行大動脈へ送血する方式で埋め込み手術を行っている．キンキング防止カニューラにより容易な取り回しが可能であり、臨床への幅広い応用が期待された．

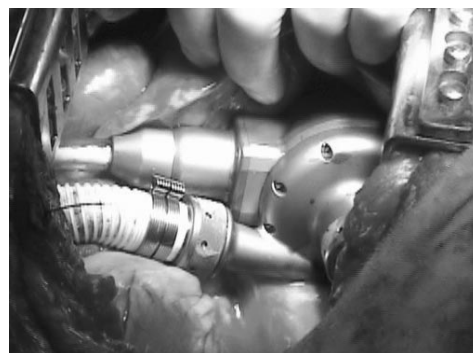


図9．動物実験中のエバハート

図8に埋め込み手術中の超音波心臓断層図を提示する．左心補助循環ポンプとしてのエバハート稼動開始により、左心室の径の減少が観測され、負荷の軽減効果が確認されている．遠心ポンプによる無拍動補助循環でも、心臓の負荷軽減効果は著明であった．

健康な山羊による長期耐久性・抗血栓性の慢性実験を計画した．その結果、埋め込み型の補助人工心臓の動物実験におけるこれまでの最長の報告を突破し、安定した性能を維持してきた．クールシールシステムに関しては待機的に数回ユニット交換を施行したが、監視センシングシステムにより、安全で待機的なシステムメンテナンスが可能であった．一回、山羊がケーブルを噛んでしまう事故があったが、電源ケーブルは維持され、ゆっくりとクールシールユニットを、余裕を持って交換することができた．

823日目で待機的にサクリファイスし、病理標本検索を進めている．主要臓器に有意な血栓は観測されず、安定したポンプ性能を最後まで維持した．

現在、国内には臨床応用可能な補助人工心臓はひとつもない状態が続いており、この日本の現状を打破するために、埋め込み型補助人工心臓の一刻も早い製造認可が求められている．



図 10. エバハートの慢性動物実験

我が国の人工心臓センター的な役割を果たしつつあり、軸流ポンプの実験も進んでいる。更に最近ではナノテク人工心筋の開発にも着手している。

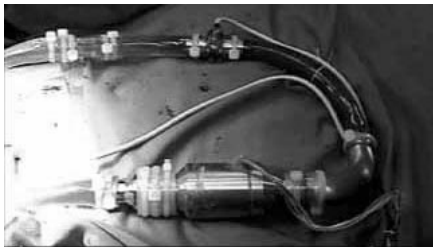


図 11. 新しい軸流ポンプの動物実験

心不全患者において、何をサポートするべきかについて、病態生理学的に根本から考察してみれば、循環を補助するのに心臓を丸ごと摘出したり、ポンプを埋め込む必要は必ずしもない。救急における心臓マッサージの原理を考察すれば、心臓は外から圧縮することにより比較的容易に拍出を維持できうことは広く知られた事実である。開胸心マッサージにおいては、心臓を手で握ることにより、十分な血圧と血液循環が得られている。

東北大学で進めている人工心筋プロジェクトでは、心室を外側から直接圧迫することにより心拍出を維持する全く新しい循環補助装置の開発を目的にしている。開発中のナノセンサを駆使して心筋の機能と血行動態を感知し、ナノマイクロプロセッサを持つ制御チップで補助循環の必要性を計算するインテリジェント制御機構を持つ、超小型の人工心筋を開発し、心不全に苦しむ患者に、簡単にアプリケーションすることが可能な超小型デバイスをナノテクの応用により開発する。

この人工心筋は、人工心臓のように常に拍動していなければ血栓形成の危険のあるポンプシステ

ムではなく、必要なときに必要なだけアシストするデバイスであるので耐久性も大きく期待される。ここで開発される制御メカニズムはこの人工心筋だけでなく様々な人工臓器へ応用が可能であり、内外で開発中の人工心臓にも新しいアプリケーションとして応用できる汎用性の高いものになる。



図 12. 人工心筋の動物実験

東北大学で開発されているナノテク人工心筋は超小型アクチュエータで心筋の拍動を補助するシステムである。

人工心筋は心臓の外面に装着されるので従来の人工心臓のように血栓の危険もなく、人工弁の耐久性の問題もない。必要がない時は自己心の収縮に任せるので耐久性の向上も期待されメカニズムがシンプルなので小型軽量化も可能である。

アクチュエータとしては、比較的軽症の患者のためには現在、特許申請中の形状記憶合金・形状記憶樹脂を用いたマイクロマシン化が可能なペルチェ運動素子（特願平 11292727）を第1の候補にしている。最終的には、人工心筋自体のナノマシン化も目標とする。

健康な山羊を用いて実験を行った。左第4肋骨開胸にて胸腔内にアプローチし、エレクトロハイドロリック方式で駆動されるダイアフラムを心臓の左心室前面に装着し、ガラスファイバー製のバンドで固定した。肺動脈に超音波流量計を装着して心拍出量を計測し、大動脈にシースカテテルを挿入して動脈圧を記録した。閉胸した後、山羊をケージに移動して抜管し、覚醒状態において人工心筋による循環サポート下の血行動態の記録を行った。すべての時系列データはデジタルデータレコーダに記録し、オフラインで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、定量化、統計処理、スペクトル解析、非線形力学理論によるフラクタル次元解析を行った。

フラクタル次元の定量解析に当たっては、一心拍ごとのデータをRR間隔に変換し、スプライン補完を加えた後、再サンプリングし、リターンマップ

へ埋め込んだ後、ボックスカウンティング法にてフラクタル次元を計算した。

実験に当たっては東北大学加齢医学研究所動物実験倫理利委員会の厳密な審査を受け、規定に従って実験を行った。

できるだけ小型のものが望まれたので、ペルチェ運動素子を用いた実験を試みた。その結果、ペルチェ運動素子にて1 Hzを超える駆動スピードが得られた。通常の形状記憶合金単体では0.1 Hz前後の駆動スピードが限界であり、飛躍的駆動スピードの向上が具現化し、人工心筋への応用の可能性が大きく開けた。しかしながら、棒状の形状記憶合金によるペルチェ運動素子を心筋にダイレクトに縫い付けた結果、収縮時に、心筋の長軸方向から横のねじれてしまう現象が観察され、ダイレクトに収縮補助に結びつけるためには、解剖学的に心筋の走行に従う方向性を持った逢着が不可欠であるものと考えられた。

解剖学の教科書を紐解けば、心筋の走行は三層に別れ、それぞれが機能性を持って全体の収縮性に貢献していることがわかる。心筋梗塞患者では部位や場所によって様々な障害を受けることが報告されているので、解剖学的に最適の方向性に縫い付けて病態生理学的に有効な拍出がえられる可能性が示唆されたものと思われる。

広範前壁梗塞などの病態を省みれば、広い面積における心筋収縮サポートが必須になることは論を待たない。そこで広範囲の心筋梗塞患者及び拡張型心筋症患者のためには、ボールスクリュモータによるダイレクトドライブを試みている。

よく知られるように、心臓手術時には緊急事態がよく起こりえるが、最近スタンダードになりつつある心拍動下の冠動脈バイパス手術などにおいては、虚血に晒されてきた心臓に負担をかける手術になりながら、体外循環を行っていないので、ふとした弾みに心室細動から心停止に至る可能性は非常に高く難易度も高い。このような緊急時に簡単にアプリケーションすることができる人工心筋システムが存在すれば、臨床的にもその意義付けは極めて大きなものがある。

そこで考案されたのが図に提示する心室カップである。

手術中のアクシデント的な心停止の場合でも、速やかに心室に装着することが可能である。

そこで日本人成人男性の平均体重とほぼ同様の体重を持つ成山羊を用いた動物実験において予備実験的にポリカーボで試作した心室カップを装着

してみたところ、ほぼ三秒以内に装着が可能であった。人間は心停止してから3分以内に回復できなければ脳虚血から不可逆的な変化を経て意識が回復しないということは心臓発作の多い欧米からの報告でもよく言われてきているが、三秒以内に装着できるデバイスがあれば、手術中といえどもその意義は果てしなく大きい。

麻酔のアクシデントや出血性ショックなど、手術中には様々なアクシデントがいつでも起こりえることは自明であり最悪の場合患者は不幸な転機を取る。

それを予防できうる簡便なデバイスがあればその応用範囲は無限とも言える展開を見せるであろうことは間違いない。

しかしながら問題点としては心室の拡張能が阻害されることで、肥大した心臓などでは心筋カップを嵌めると若干の拡張障害により動脈圧の減少傾向が認められる症例も存在した。そこで次の展開としては拡張能力を保持したままで固定が可能であるグラスファーバーバンドを用いたバンド固定方式などを検討した。グラスファーバーバンドを駆使した動物実験の結果では、心室カップ方式で認められた拡張障害による動脈圧の低下傾向は観察されず、人工心筋デバイスの作動により有意の心補助効果が確認された。しかしながら、ボールスクリュモータのダイレクトドライブ方式では、小柄な山羊の場合、胸腔スペースに不自由する場合もあり、更なる小型化の必要性が示唆された。特にボールスクリュモータでは、ストローク分の軸の長さが、反対方向へも突出してしまうのでこの問題は深刻である。そこで考案されたのがエレクトロハイドロリック方式への展開である。ナノテク集中型の心室補助装置を目指してエレクトロハイドロリック方式の人工心筋開発を試みた。このシステムのコンセプトは、アクチュエータを胸腔の外に置くことで、胸腔のスペースを節約できる。

アクチュエータは肋間に置き胸壁のスペースを有効活用する。アクチュエータの駆動エネルギーはシリコンオイルを介してダイアフラムを駆動し、心室を心マッサージの原理で押すことになる。

駆動エネルギーは経皮エネルギー伝送システムによって体外から供給される。東北大学で開発が進められている経皮エネルギー伝送システムは、外面をアモルファスファイバーで磁気シールディングしてあることに特徴がある。

磁気のシールディングは技術的にはなかなか困難ではあるが東北大学では独自技術でこれに成功し、

外側への漏れ磁力を軽減することで世界最高級の伝送効率を具現化した。

人工心筋には、人工心臓や補助人工心臓にはない重要なメリットがある。

それは、常にフルストロークで駆動される必要がないということである。人工心臓や補助人工心臓は基本的にポンプシステムなので、常に血流が維持されていなければ、ポンプ内面に血流の鬱滞部分が発生し、たちまち血栓の形成に結びつく。血栓が脳動脈へ飛べばたちまち致命的な脳卒中である脑梗塞の発生に至る可能性が高い。現実世界に世界最初の永久使用型の人工心臓として臨床応用されたジャービック 7 は、5 例予定された臨床応用例の全ての症例において脳血栓塞栓症の発生を記録するという悲惨な記録が残っている。

ところが、血栓形成を恐れて血流が滞らないように常にフルストロークで人工心臓を稼働していると、今度は人工弁に過大なウォーターハンマー現象による負荷がかかり、人工弁が破損する。

従って、ゆっくり稼働させてもフルストロークで稼働させても問題があるという隘路に陥ることになる。

ところが、本研究計画で考案される人工心筋は本質的に心室の外側に存在し血流に直接接触することはない。従って血栓形成の観点からは圧倒的に有利である。

さらに有利なことはかかる特徴を生かし、必要ときに必要なだけ心臓を補助するシステムを開発すればよいということである。NYHA の分類を省みるまでもなく、ほとんどの心不全患者は、労働作業時にのみ心不全症状をきたす。すなわち運動時のみ心収縮を補助すればよいことになる。例えば振動センサを内蔵したペースメーカーなどは運動時のみ心拍を増加させフォローさせることができる。人工心筋もまた運動時のみ補助すればよい患者は多い。

この場合問題になるのは、その必要時を以下にチェックするのかという問題であり、かかる観点から埋め込み型のセンサの開発が重要になる。

東北大学では以前からナノマイクロテクノロジーを駆使した、生体計測センサ開発研究に従事してきた。カテーテルチップマノメータの開発にも成功し、臨床へも展開している。また人工心臓制御用の入力ユニットとしては、慢性動物実験にも成功している。従ってこのシステムを応用すれば、安定した生体計測と、人工心筋駆動制御用入力システムの具現化が期待できることになる。

埋め込み型のセンサは小さければ小さいほど望ましいことはもちろんであるが、最近のナノテクの進展により、膜圧 700 ナノという超小型ナノセンシングデバイスの開発にも成功した。現在人工心筋との一体化を計画している。

人工心筋の制御アルゴリズムとして、我々は現在汎用性の高い「人工血圧反射」制御を開発している。この自動制御システムは、全人工心臓にも補助人工心臓にも、そしてロータリーポンプにさえ応用が可能なものであり、血行動態データから末梢血管抵抗をリアルタイムで計算しデバイスの自動制御を行う。

外乱により血圧が上昇すれば、それに追従して人工心臓からの拍出を減少させることができる。結果として血圧が一定値に維持される生理学で言うホメオスタシスを維持する血圧反射と同じ作用を持つ自動制御機構である。

このシステムの導入により、人工心筋の自動制御が具現化しつつある。

試作中のナノテク人工心筋システムを用いて慢性動物実験を行った。

心臓マッサージの原理を考えれば、心室を押すことにより心不全患者の心拍出量は確保できることは容易に想像できる。そこでマッサージのように心室を押すシステムを装着すれば、心臓の拍動を補助できることになる。そこで我々は以前から「人工心筋」の開発研究を進めてきた。空気圧駆動型人工心筋では既に慢性実験に成功し三ヶ月を超える生存実験で心補助効果を確認している。更に QOL に優れた埋め込み方人工心筋を開発するべく、開発プロジェクトに着手し、最先端医学の集学的連携により飛躍的進展を目指すべく開発研究を開始した。

本研究では、開発されたナノテク人工心筋の自律神経機能に与える影響について、血行動態の評価と非線形力学解析の数学的方法論を用いて解析した。

その結果、人工心筋のサポート中において、動脈圧や心拍出量の増加が観測され、ナノテク人工心筋の持つ循環補助効果が確認された。更に、スペクトル解析では LF 成分の若干の減少、HF 成分の若干の増加、LF/HF 成分の減少が示唆されている。

動脈圧や心拍出量が増加すれば、交感神経機能は抑制の方向へ働き、副交感神経可能は賦活され、ホメオスタシスの維持に働くことが予測されるので、極めてリーズナブルな結果が観測されたものと判断された。

更に非線形力学理論による解析の結果、人工心筋による循環サポートが、心拍変動のフラクタル次元を増加させていることが判明した。

フラクタル次元は、心拍変動支配の副交感神経機能の定量化に役立つという報告が多く、かかる報告を鑑みれば、人工心筋が副交感神経機能を賦活させる作用を持つことが示唆されたものと考えられた。

心不全治療における自律神経機能の重要性は確立されている感があり、最近の国立循環器センターにおける心不全の病態における自律神経治療の有効性は興味深い。

従って、本研究の結果は、ナノテク人工心筋の有効な循環補助効果と自律神経系に対する治療的インターベンションとなりえるというデータを提供したものと判断された。

現在、各パートで精力的に研究を進めており、三年後には臨床前試験に供給できるナノテク集積人工心筋の具現化が期待される。

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。

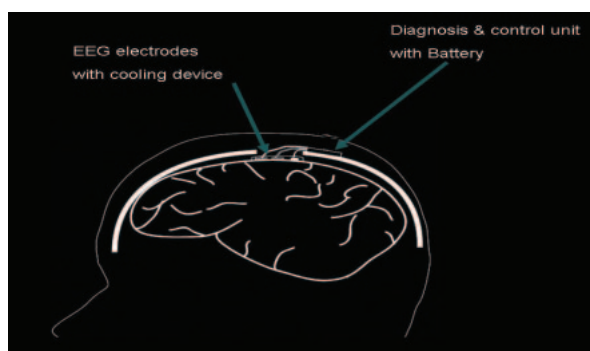


図13. てんかん制御装置

6. 血圧反射機能診断装置

うっ血性心不全の症例には自律神経機能の障害が認められることが知られており、心拍変動は、心不全の病態を反映する最も重要なパラメータの一つである。従って心臓リハビリテーションにおいてもその重症度の定量的な診断のために、循環

動態のゆらぎについての的確に診断をしていけば、医学的に精密なリハビリテーションを施行できることになる。心拍変動や、循環動態のゆらぎのパラメータについてはいくつかの方法論について報告が行われているが、周期性のゆらぎ成分については、呼吸性周期のゆらぎ成分と、より低周波のゆらぎ成分として0.1 Hz 前後のゆらぎ成分の存在が重要である。この10秒前後の周期のゆらぎ成分は、血圧反射機能の発振によって発生するという仮説が提唱されている。

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。

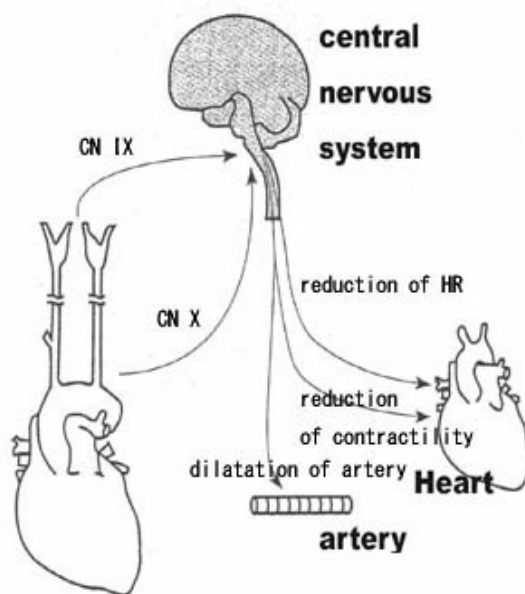


図14. 心臓と血管の血圧反射機能

これまで、心臓の血圧反射機能の感受性については、血圧を変化させる薬剤などを投与することによる血圧変動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、診断が行われてきた。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ないが、動脈系の血管抵抗を支配する自律神経の反応性に関しては診断することはできない。

生理学の教科書にもあるように、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、血流量を増加させる方向へ働く。更に、血管の反応性も臓器ごと、部位ごとに異なる。このように、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、動脈系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、動脈系の血圧反射機能を診断する方法論に関しては、その方法論自体、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、アメリカ・ヨーロッパ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。また、心臓の血圧反射には、心拍変動だけでなく、心臓の収縮性についても自律神経機能の支配が報告されているが、心臓の収縮性についての血圧反射特性については、過去に報告は行われていない。つまり現在まで行われてきた心拍数だけを計測する血圧反射機能の診断法では、洞結節を支配する自律神経機能は診断できるが、血管支配の自律神経、心収縮力を支配する自律神経は診断することができない。

そこで、東北大学加齢医学研究所及び関連病院群、サイバーサイエンスセンター、大学院医学系研究科、フクダ電子、福島大学などの研究チームは、新しく動脈系の血圧反射機能を発明し、特許の申請を行い、開発を進めている。以下に概要を説明する。

7. 血圧反射機能診断装置の概略

動脈系を支配する自律神経の反応は、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、動脈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、動脈の弾性を診断し、血圧の変動に対する動脈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。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。

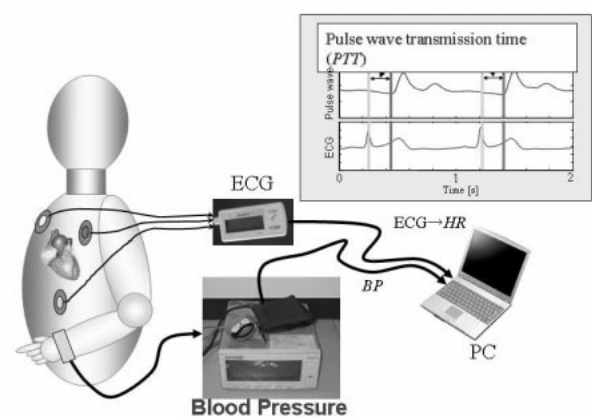


図 15. 血圧反射機能計測システム

ずなわち、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原理になる。更に、インピーダンス法により一回拍出量をモニターすれば、心拍変動だけでなく、心収縮性の血圧反射機能定量診断も行うことができる。

さて、脈波伝播速度を使って血圧反射機能を診断することは可能だろうか？

臨床試験に入る前に動物実験によりこの問題について研究を行った。

健康な山羊を使って実験を行った。

図 16 に提示するように血圧を薬剤的に突然上昇させると、反射性に心拍数は低下し、脈波伝播時間は延長する。

Drug administration

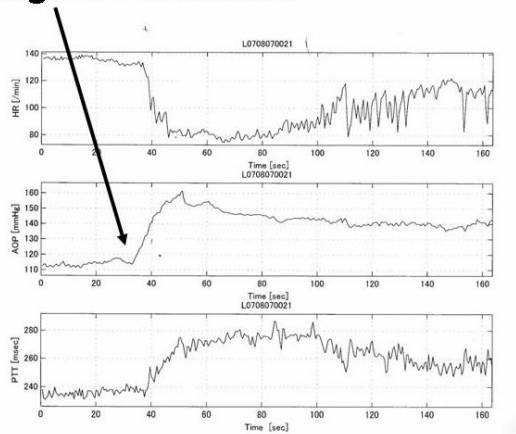


図 16. 血圧上昇と、心拍数、脈波伝搬時間

ところが、薬理的に自律神経を遮断すると、この血圧反射による反応は消失する。すなわち、心拍数、脈波伝播時間に現れる血圧反射機能は、明らかに自律神経系によって制御されていることがわかる。

自律神経を介した血圧反射機能は心拍、及び脈波伝播時間に発現しているので、これを計測すれば、自律神経系の定量診断が具現化する可能性が示唆されたことになる。これらの結果から、心拍、脈波伝播時間から、心臓と、動脈の血圧反射機能を同時に診断することができることが判明したので、臨床への展開を試みた。

Drug administration

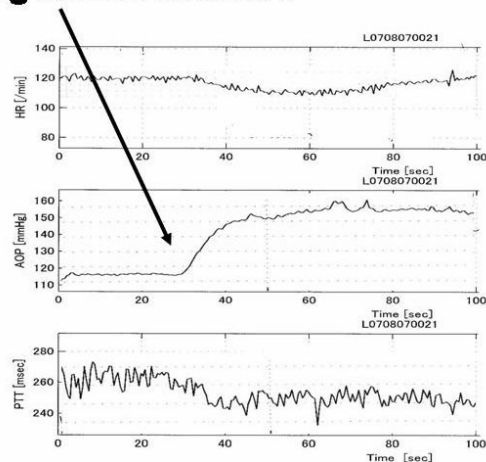


図 17. 薬理的自律神経ブロック後の血圧上昇に対する血圧反射時系列

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血圧の高いボランティアなどに対し、倫理委員会認可後インフォームドコンセント採取の後、計測を行った。対象に心電図モニターを行い、及び橈骨動脈に置いた脈圧センサで、脈波の計測を試みた。心電図計測、脈波計測は、比較的簡単に具現化できる汎用性の高いシステムである。図 18 に代表的な計測システムを提示する。このシステムに、インピーダンス法による心拍出量計測を加えれば、心収縮性の血圧反射機能も計算することができる。

さて、体表からの脈波計測により、本当に、対象の動脈に伝播される脈動を計測することができるのであろうか？

これを評価するためには、対象となる動脈自身の脈動をリアルタイム計測して観測する必要がある。そこで超音波診断法を用いて対象となる動脈の内径をオートトレースして時系列変化を観測した。

図 20 に提示するように、検査される動脈内径の時系列変動は、ほぼ体表からのセンサによって観測される動脈圧の変動と同様の形態であり、大動脈弁閉鎖による *diastolic notch* も観測されている。従って、簡便な体表からの圧センサにより、動脈の脈動は観測し得るものと推測された。

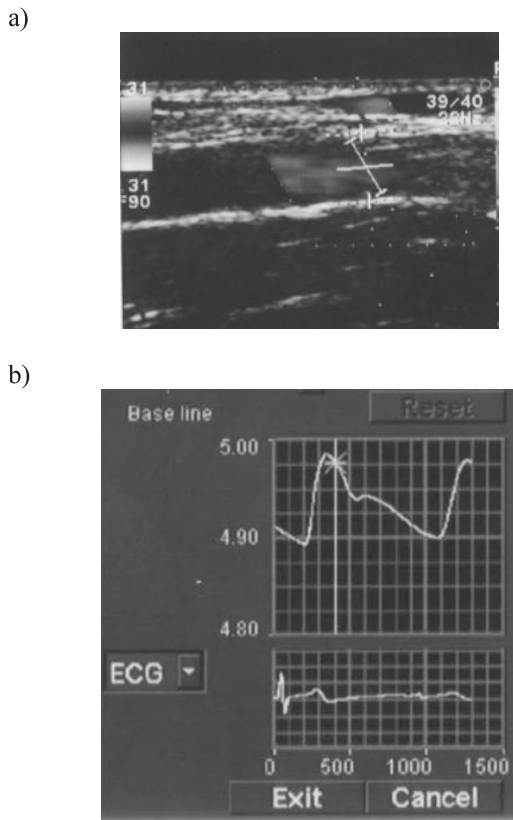


図 20. 動脈内径の時系列変化. a)超音波診断法を用いた計測動脈内径の B モード画像と、内径のオートトレース. b) 動脈内径の時系列曲線と心電図記録.



図 21. 血圧反射機能診断

これらの基礎実験に則り、動脈の血圧反射機能測定においては、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。

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。

この動脈圧反射機能を定量診断する方法論について評価するために、自律神経機能を改善する方法論として定評があるシュルツらによる「自律訓練法」に関して、血圧反射機能の観点から解析を試みた。

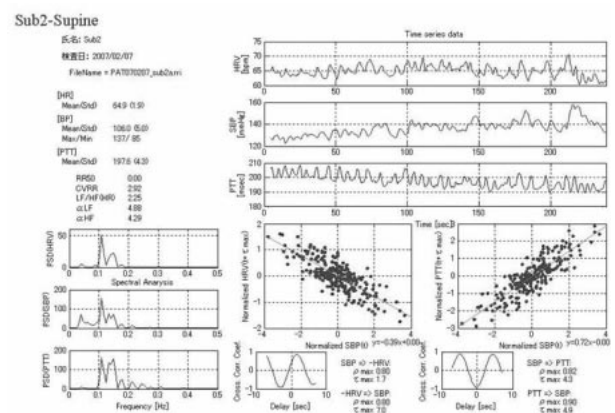


図 22. 血圧反射機能解析結果

成人男子の計測データの一例を図17に提示する。右上段の時系列データは、再サンプリング後の時系列曲線であり、座位と仰臥位における心拍、血圧、脈波伝播時間の時系列を提示している。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、動脈系を支配する自律神経機能を診断する新しい方法論として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、動脈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。その1例を提示する。

血圧反射機構のメカニズムを考察すれば、血圧が増加すると、反射的に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理論である。そこで相互相関関数の計算結果から反射機能の遅れ時間を計算し、血圧変動に対する血管の弾性の反射性の反応を計算したところ、図に提示するように、時系列にゆらぎが存在するためにばらつきは認めるものの、血圧が増加すると脈波伝播時間は増加する傾向を明らかに認め、有意の正相関が観測されているのがわかる。倫理委員会の審査を経て本研究において計測した症例においては、安定した計測が可能な例では、ほぼ全ての症例で正相関が観測される傾向を認めた。従って、血圧変動と、脈波伝播時間変動の、最小二乗による回帰直線の傾きから、動脈系の血圧反射機能が計算できる原理になる。動脈血圧反射機能の感受性を示す傾きの計算に当たっては、周波数フィルターを用いて相互相関から計算される周波数帯域をバンドパスフィルターで選択して解析に供した。

8. 自律訓練法と血圧反射機能

血圧反射機能の診断の方法論の確立の後、シュルツの「自律訓練法」に関して実験を試みた。被験者は13例の健康成人男子であり、インフォームドコンセントを書面で採取。20分間の安静の後、シュルツのプロトコールに則り、自律訓練法を試みた。

	Before	During	After
HR	66.8±9.6	67.2±8.3	66.7±9.0
BP	119.5±8.2	120.2±10.7	117.8±12.0
PTT	144.0±15.6	144.7±16.4	144.6±16.0
SV	80.9±13.4	82.1±13.4	80.3±13.8
TPR	16.0±2.2	15.8±2.3	15.7±2.5

表1 自律訓練法の血行動態に与える影響

症例は全て自律訓練法の経験のない初回検査である。血行動態の時系列曲線に有意な変動は観測されなかったが、初回のためか、自律訓練法の試行中にLF/HFの増大傾向を認め、交感神経の賦活する傾向がある可能性を認め、また、脈波伝播時間に診る動脈の血圧反射機能に関しては、自律訓練法の試行中は安静時に比較して感受性が増加し、訓練後に低下する傾向を認めている。

このように、自律訓練法には、血圧反射機能を介した自律神経機能に対する効果があるのかもしれない。

	Before	During	After
LF/HF	1.76±0.87	5.85±4.82	2.19±1.59
BP-HR	0.64±0.30	0.73±0.31	0.72±0.29
BP-PTT	0.30±0.16	0.43±0.22	0.38±0.15
BP-SV	0.22±0.02	0.02±0.01	0.02±0.01

表2 自律訓練法の血圧反射機能に与える影響

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，日本，米国，EU特許には，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[19-22]．この方法論を応用すれば，世界で初めて，生体の血圧反射制御機構の血管反応性に注目した血圧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[15]．

本システムにより，心拍変動のパラメータや，心拍変動，血圧変動のスペクトル解析による自律神経機能評価だけでなく，脈波伝播時間のスペクトル解析も行うことが出来る．動脈系のゆらぎ解析は過去に報告がなく，地域性反応がある自律神経系における新しい機能診断として将来性が注目される．

この新しいシステムは，心拍に現れる心臓血圧反射機能だけでなく，動脈の血圧反射機能感受性も計測することができるので，新しい方法論として，脳神経系に疾患を持つ患者や，自律神経疾患を持つ患者，糖尿病の自律神経機能障害，循環器疾患の患者や，高血圧患者などにおける適切なフォローアップなどへ幅広い応用が期待される．すなわち，脳神経系の機能障害や自律神経機能障害では，心臓だけでなく血管系の精密な自律神経機能を行うことでより精密な診断と治療が具現化することが期待できる．

心臓の血圧反射を診断する方法論についてはこれまで様々なアプローチが試みられてきたが，血管系の血圧反射機能を診断する方法論は，現在，世界中に一つも存在しない．心臓だけでなく動脈系の自律神経機能を精密に定量的に診断することで，より正確な自律神経機能の診断が具現化されるものと大きく期待される．

文 献

- [1] 特許第 3910020 号, 人工括約筋.
- [2] 特許公開 2006-141881: 蠕動運動搬送装置.

- [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.
- [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.
- [5] 国際公開番号 WO2004/112868, 人工心筋装置.
- [6] 特許公開 2006-141993 臓器冷却装置.