

# 循環バイオニック医学の展望

砂川 賢二\*

## はじめに

近年の医学の進歩は目覚しく、従来は難治と思われた幾多の疾患が救われるようになってきた。このような医学の進歩は2つの要因に支えられている。一つは遺伝子関連の科学に支えられた分子生物学の進歩である。分子生物学の進歩により、特定の疾患に関しては原因遺伝子が突き止められ、その情報を元に治療法の選択や薬物の設計が可能になってきた。

もう一つの要因は所謂コンピュータ、ITに象徴されるハイテクである。20世紀初頭にはレントゲンや心電計などの単純な医療技術しか存在しなかったが、その後の進歩は目覚ましく、昨今の医療はこれらの先端医療機器の存在を除外しては考えられない状態になっている。しかしながら医療機器は、極端なまでに診断装置としての応用に止まっており、治療装置としての応用は限られている。近年のマイクロプロセッサに象徴されるハードウェアの高機能化やナノ化、さらに情報や信号処理の論理の発展により、これらのハイテクを難治性疾患の治療に応用する所謂バイオニック医学の可能性が開けてきた。バイオは命、遺伝子など生物系を表し、ニックは電子、工学、IT等ハイテクを象徴している。バイオニック医学は生命科学と先端工学を融合させることにより、従来の医学体系では治療が困難であった疾患の治療を目指す全く新たな医療体系である。

## バイオニック医学の基本的な考え方

生体は多くの機能単位で構成されている。生命を維持するためには、これらの機能単位は相互に

整合性のある働きをしなければならない。そのため、生体においては機能単位を統合するための制御系が高度に発達している。バイオニック医学では、この高度に発達した生体の制御系と情報を直接交換することにより、疾病により脱落あるいは失調した生体機能の再建を目指す。生命維持に関わる生体制御の中心は脳幹部に存在することから、バイオニック医学の開発には脳や神経系と情報交換をする手段の確立やその機能を代行する必要が生じてくる。本稿では循環器領域におけるバイオニック医学の展望についてまとめてみたい。

### 脳を聴くバイオニック技術：

#### 自律神経制御のペースメーカーの開発

心臓ペースメーカーは機能代行装置のなかでも最も進歩したものであり、臨床における治療手段としてその地位を確立している。しかしながら、生体が心拍を決定している原理が生理学的にも解明されておらず、合理的にペーシングの刺激リズムを決定するアルゴリズムが作れない。洞結節のリズムが利用できる場合は、心房の電気活動に同期させることで、心室の刺激を生理的に行うことができる。洞結節のリズムが利用できない場合には、固定リズムで刺激するしか方法がなかった。最近では体動・体温・酸素飽和度などの変化を感知し、刺激リズムを制御する方法も開発されている。しかしながら、その何れの方法も必ずしも満足できる結果が得られていない。もし心拍を制御している神経活動の生理的な意味（脈拍を幾つに決定するか）を理解することができれば、その情報を心臓ペーシングの装置に帰還することで、生理的な心拍を得ることができる。

神経活動と心拍の定量的な関係を明らかにするための実験を行った<sup>1)</sup>。迷走神経を切断したウサ

\*国立循環器病センター研究所循環動態機能部

ギの頸動脈圧を白色雑音で変化させ心臓交感神経活動と瞬時心拍応答を記録した。図1 Aに示すように神経活動と心拍の時系列の間には明らかな関係は認められない。瞬時心拍が瞬時神経活動によって確定すると考えると、両者をX-Yプロットすると一定の関係が得られることが予想されるが、図1 Bに示すように単純な関係は見当たらない。即ち、瞬時神経活動で瞬時心拍が決定されていないことがわかる。

神経活動と心拍の関係には複雑な非線形要因の関与も予想されるが、第一近似として瞬時心拍  $HR(t)$  は過去から現在にいたる神経活動  $N(t)$  と洞結節の応答性を示すインパルス応答  $W(t)$  との畳み込み積分で決まると考えた。即ち、

$$HR(t) = \int_{-\infty}^0 N(t-\tau)W(\tau)d\tau$$

言い換えれば、現在の心拍は現在の交感神経入力にตอบสนองのみならず、過去の交感神経入力にもตอบสนองするという立場である。ここでのインパルス応答は現在から時間をさかのぼるにつれ、交感神経活動の心拍に与える影響がどの程度の強さになるかを表したものである。

図2にインパルス応答を用いて神経活動から推定した心拍応答と実測の心拍応答を示す。図2 Aに示すように、推定値と実測値の時間経過は極めて

類似している。図2 Bに神経活動から予測した瞬時心拍と実測心拍のX-Yプロットを示す。図から明らかなように、極めて正確に瞬時心拍の応答が推定されているのがわかる。

ここに示したように、現在すでに心臓神経活動を工学的に翻訳して心拍を正確に求めることができる。単純な例ではあるが、心臓交感神経活動に関しては神経(脳)を聴くことができるという言い方もあながち間違いではない。

### 神経性血圧調節系の特徴

人は哺乳類の中では頭位が最も大きく変化する動物のひとつである。血液は大きな慣性を有していることから、その運動(流れ)は重力の影響を強く受ける。そのため起立すると瞬時にして中心静脈圧は低下し、同時に静脈還流も低下する。その結果、心拍出量は低下し低血圧を惹起する。実際に血圧制御が機能しない病態では、僅かな頭部の挙上で重篤な低血圧をおこし、脳循環の不全のために立ち上がることができない。この血圧の変化を緩衝し、脳の循環を維持しているのが循環(血圧)制御系である。血圧の制御機構には液性や腎性の仕組みが知られている。しかし、これらの制御系は姿勢変化に伴う急激な血圧変動を抑制する

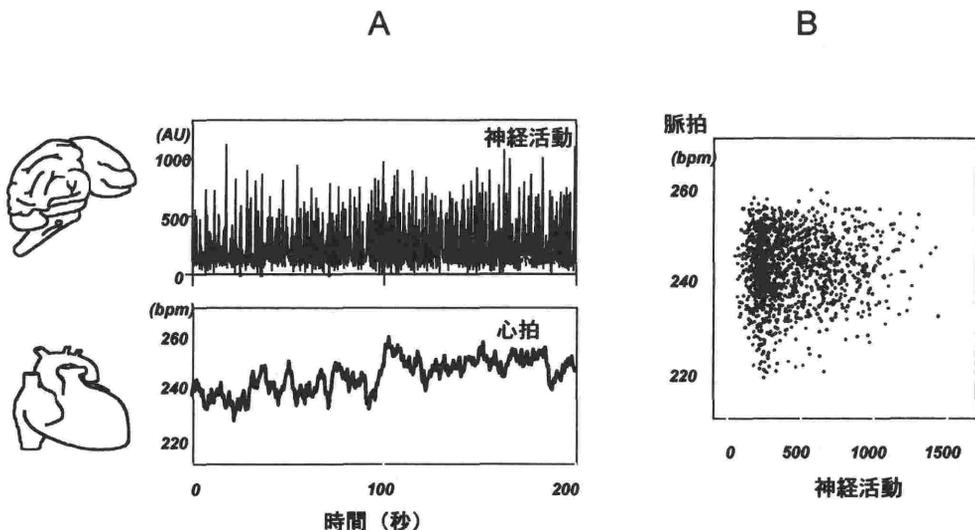


図1 A 心臓交感神経活動と瞬時心拍応答を示す。時系列では神経活動と瞬時心拍の関係ははっきりしない。  
B 瞬時心拍がその瞬間の神経活動で確定しているのであれば、瞬時心拍と神経活動をx-yにプロットすると単純な関係が得られることが期待されるが、実際は両者間に一定の関係は見当たらない。

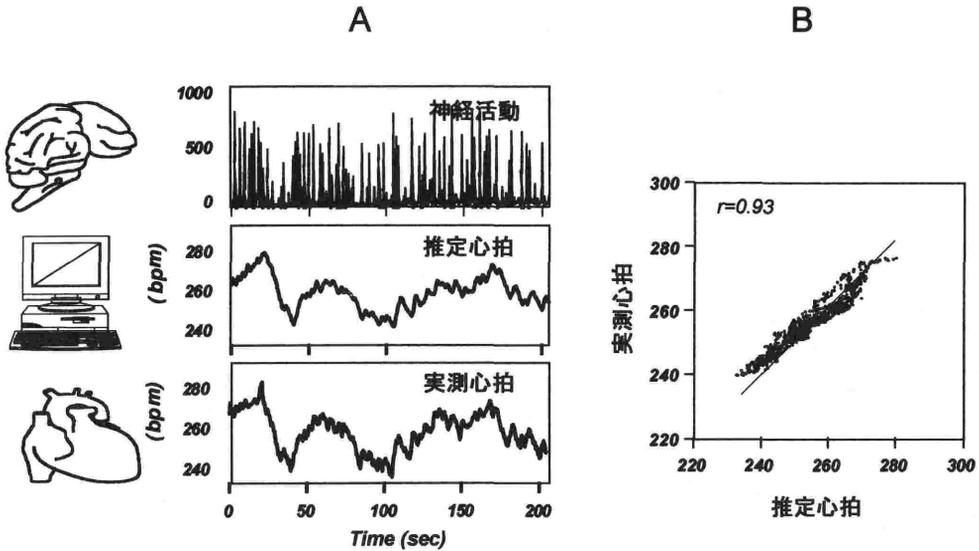


図2 A インパルス応答を用いて神経活動から推定した心拍応答と実測の心拍応答を示す。推定値と実測値の時間経過は極めて類似している。  
 B 神経活動から予測した瞬時心拍と実測心拍のX-Yプロットを示す。正確に瞬時心拍の応答が推定されているのがわかる。

ことができるほどの応答速度がないことが知られている。一方、神経性調節は秒単位で応答するため、急激な血圧の変化を抑制することが可能である。

神経性血圧制御機構の特性を明らかにするために、圧受容器である頸動脈洞を分離し、そこに特殊なポンプを用いて血圧を負荷する<sup>2,3)</sup>。その際の腎交感神経活動と体血圧を同時に測定する。図3 Aに示すように、比較的ゆっくりとした頸動脈洞血圧(CSP)の上昇に伴い、交感神経活動(SNA)は低下する<sup>2)</sup>。体血圧(AOP)は交感神経活動の低下に伴い低下する。頸動脈洞血圧と交感神経活動、交感神経活動と体血圧の関係をX-Yにプロットすると、圧反射の中枢弓と末梢弓のそれぞれの定常的な性質が明らかになる。図3 Bに示すように、圧反射の中枢弓(central)と末梢弓(peripheral)の何れもほぼシグモイドの関係を示し、閾値と飽和特性を持っていることが分かる。これらの関係曲線の傾きは、それぞれの反射弓のゲインを表している。実際の動作点は両者の曲線が交わるところで確定する。図3 Cに示すように両者は最もゲインの高いところで交わる。反射弓全体のゲインは中枢弓と末梢弓の個別のゲイ

ンの積で決まることから、血圧反射は動作点付近で最大のゲインを有していることが分かる。その結果、圧変動の外乱は動作点付近で最も強力に抑制される。動物実験で得られたゲインから、動作点付近では外乱は1/3~1/4に圧縮されることが明らかになった。このようにシステムを系統的に解析することで、中枢弓や末梢弓の特性の変化が、どのように血圧に影響を与えるかが自明となる。

図4は圧反射の動的な特性を明らかにするために、同様の実験系で秒単位の速い速度で頸動脈洞血圧が変化した場合の、交感神経活動、体血圧応答を示す。頸動脈洞血圧は色々な周波数成分が一様で存在する白色雑音を用いて変化させている(図4 A)。頸動脈洞血圧と神経活動の関係、神経活動と体血圧の関係を周波数ごとに解析し、その周波数におけるゲインと位相を測定し、伝達関数を求める。すでに述べたように伝達関数は圧反射の記憶の性質を定量化(動的特性の推定)したものである。図4 Bはそのようにして得られた圧反射中枢弓(central)、末梢弓(peripheral)の伝達関数およびステップ応答を示す。中枢弓は周波数が高いほどゲインが大きくなっており、交感神経活動は体血圧の定常値よりもその変化に応答

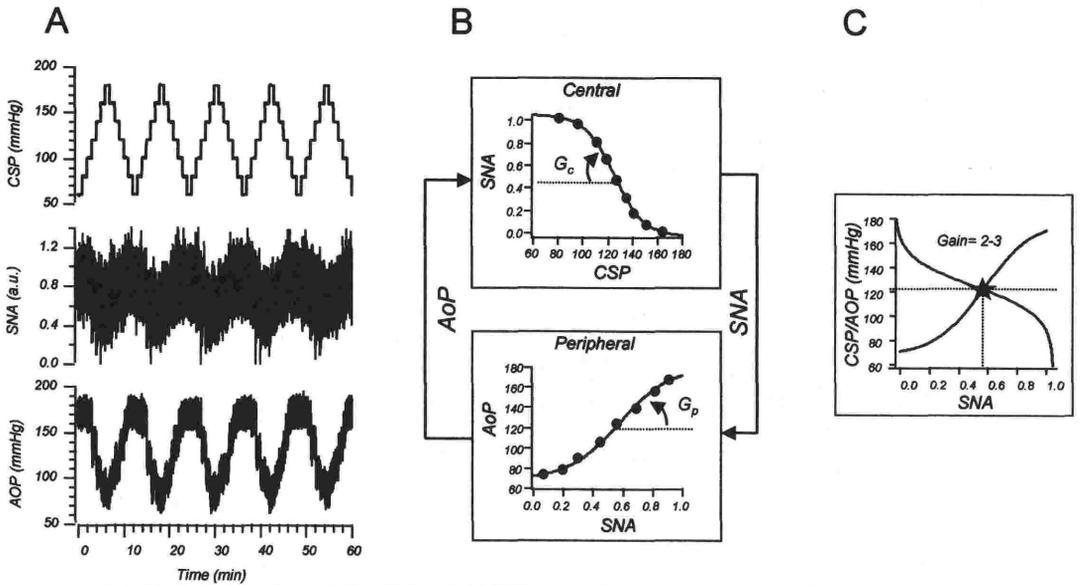


図3 A 頸動脈洞圧 (CSP) の変動に対する腎交感神経活動 (SNA) および体血圧 (AOP) の応答。  
 B 圧反射の中核弓の特性は (central), 頸動脈洞圧と交感神経活動の関連で示される。頸動脈洞圧の増加に伴い交感神経活動は低下する。その傾き ( $G_c$ ) は中核弓のゲインを表す。末梢弓 (peripheral) の特性は交感神経活動と体血圧の関連で示される。交感神経活動の増加に伴い体血圧も増加する。傾き ( $G_p$ ) は末梢弓のゲインを表す。  
 C 動作点は2つの特性曲線の交点で確定する。動作点における圧反射全体のゲインはそれぞれのゲインの積で決まる。

する微分的な性質があることが示されている。一方、末梢弓は周波数の増加にともない著明にゲインが低下することから、末梢弓だけでは速い速度で圧制御が行えないことが分かる。実際には中核弓と末梢弓は直列に接続されていることから、高周波数帯域でゲインの高い中核弓の特性は、高周波数帯域でゲインが下がる末梢弓の遅れを代償することになる。数値解析によれば、中核弓の加速機構ゆえに、圧反射の応答時間がウサギで7秒から3秒程度に劇的に短縮することが知られている。すなわち、中核弓は末梢弓の遅れを代償し、圧制御系の応答速度を飛躍的に速めていることが示された<sup>3)</sup>。

**脳を創るバイオニック医学：  
 中枢性血圧調節失調の克服**

前述の神経性血圧制御系の系統解析の結果、伝達関数を用いることで、圧制御系の特徴を正確に定量的に表すことができることが示された。このことは、伝達関数を利用することで、血圧制御機

能をコンピュータを用いた信号処理装置ではほぼ完全に置き換えうることを示している。中枢性の血圧調節障害で起立できなくなり、寝たきりを余儀なくされる患者も少なからず存在することが知られている。もし血圧制御中枢の機能をコンピュータを用いることで電子的に再構築し、生理的な血圧制御を再現することができれば、これらの不治の病に苛まれる多くの患者を救済することが可能になる。このような目的で著者らはこれまでの研究成果を背景に人工的に血圧制御中枢の機能を再現するバイオニック血圧制御システムの開発を試みた<sup>4,5)</sup>。

図5 A 上は生理的な神経性血圧制御機構である。体血圧は血管運動中枢による圧反射で制御される。図5 A 下はバイオニック血圧制御システムを示す。体血圧は圧センサで感知されコンピュータで構成された人工血管運動中枢 (bionic brain) に送られる。Bionic brainには生体の血圧制御中枢と同様の制御論理プログラムが移植してある。Bionic brainの論理処理の結果、適切な制御信号

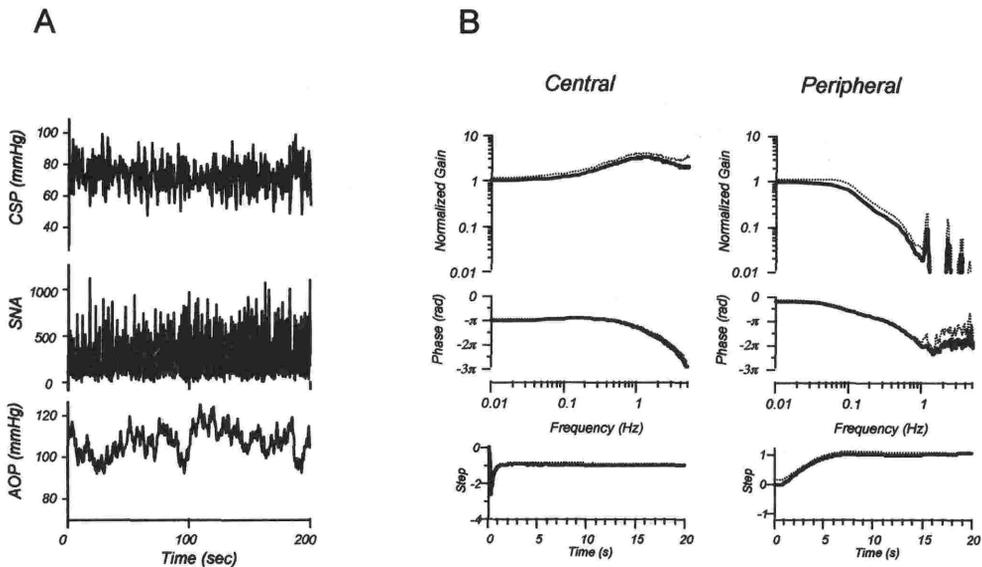


図4 A 頸動脈洞圧 (CSP) の変動に対する腎交感神経活動 (SNA) および体血圧 (AOP) の応答。頸動脈洞圧は白色雑音で変化させている。  
 B 中枢弓 (central) と末梢弓 (peripheral) の動的な特性 (メモリ特性) を伝達関数で示す。実線は平均値、破線は +SD。中枢弓は周波数の増加に伴いゲインは増加し、微分特性を示す。下段はステップ応答を示す。急激な頸動脈洞圧の増加に対し、一過性に交感神経活動は強く抑制されるが、時間経過に伴い、抑制は軽くなる。微分的な性質を反映している。末梢弓は周波数の増加にともないゲインは低下する。遅れ系であり、下段のステップ応答も過渡応答の遅れを表している。

が決定され、その信号は神経刺激装置 (stimulator) に送られる。神経刺激装置はその制御命令に応じ、末梢の交感神経を電気刺激し体血圧を制御する。Bionic brain に組み込まれる論理は、圧受容器に血圧を入力した際の血圧応答と、交感神経を直接に刺激した際の血圧応答をそれぞれ伝達関数で定量化し、両者を比較することで厳密に定量化される。

図5 B にバイオニック血圧制御システムによる血圧制御の実例 (ラット) を示す<sup>4)</sup>。頸動脈洞に高い血圧を負荷すると体血圧は数秒で40 mmHg程度低下する (No baroreflex)。生理的な圧反射が存在すると一過性に体血圧は低下するが、直ちに昇圧し僅かな血圧低下におさまる (Native baroreflex)。バイオニック圧制御システムを作動させると、生理的な圧反射と同様に、一過性に体血圧は低下するが直ちに昇圧してくる (Bionic baroreflex)。統計的な解析によれば、生理的な圧反射とバイオニック圧制御システムは、血圧安定化の動的・静的な特性において有意な差が見いだせな

いことが明らかになった。

これらの実験成績から、現在すでに脳幹部の機能を代替するバイオニック血圧制御が可能であることが分かる。狭い意味であるが脳 (幹部) を創る努力が成功した例と考えている。

### 脳を超えるバイオニック医学による循環器疾患の治療

一般に脳幹部を中心とした自律神経系による生体制御は最適化されて行われているものと想定されている。圧反射の中枢弓による制御系の補償はその良い例である。しかしながら、その一方で、心不全などの病態では自律系は必ずしも合理的な反応を示さない。心不全では迷走神経の緊張の低下や交感神経の過緊張が惹起され、そのこと自体が病態の増悪に関わる可能性が指摘されている。心不全に有用な薬物の多くは交感神経系の抑制を起こすことから、自律系の病態の増悪への深い関わりが想像される。バイオニック医学の戦略を用いると、直接交感神経や副交感神経の緊張を細

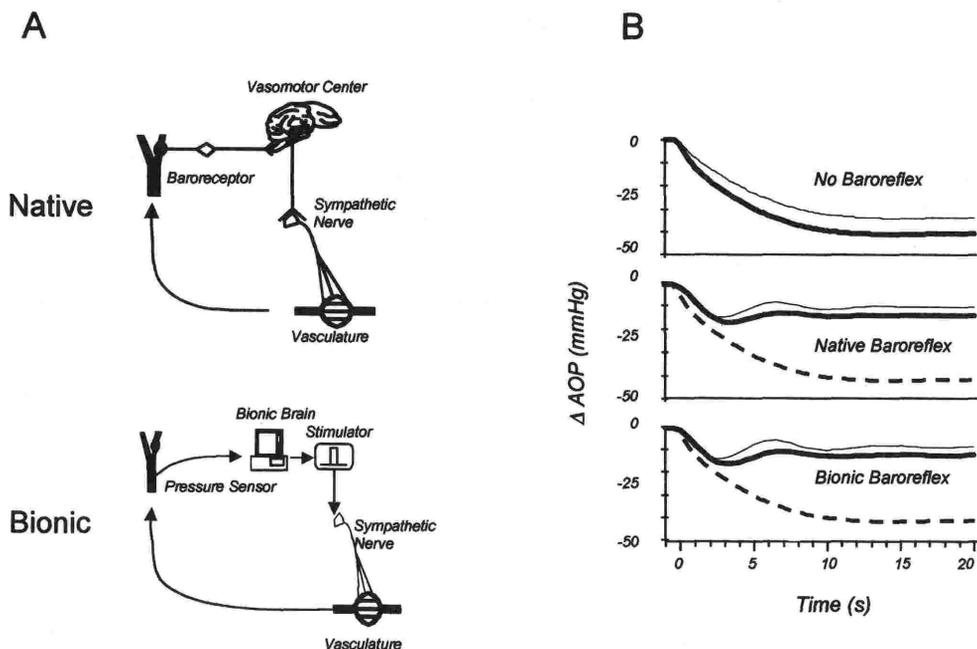


図5 A 生理的な圧反射システム (Native) では圧受容器 (Baroreceptor) で感知された圧情報は脳幹部の血管運動中枢 (vasomotor center) で処理され、交感神経を介して心臓や血管に送られ血圧が制御される。バイオニック血圧制御システムでは血圧はセンサーで感知されコンピュータで構築された人工血管運動中枢 (bionic brain) に送られる。そこで生体と同様に制御信号が計算される。制御信号は神経刺激装置 (stimulator) に送られ、必要な血圧応答を惹起する。

B バイオニック血圧制御システムの圧制御性能を示す。実線は平均値。細線は +SD。圧反射が存在しないと血圧低下の外乱で、体血圧は大きく低下する (No baroreflex)。生理的な圧反射が作動すると血圧の低下は圧縮される (Native baroreflex)。バイオニック血圧制御システムが作動すると生理的圧反射とほぼ同様の圧制御特性がえられる (Bionic baroreflex system)。

かく制御できる可能性がある。このような治療法が有用か否かは今後確認すべき大きな課題であるが、薬物よりも遙かにプログラム性において優れていることから、今後の発展性が期待される。

おわりに

本稿のはじめに述べたように、バイオニック医学は従来の医学とその性格を全く異にしているため、その可能性も充分認識されていない。しかしながら、ペースメーカーや血圧制御装置などの限られた応用だけでも、従来の医学では全く解決の目処がたたなかった病態に対しても合理的な治療が可能になる。とりわけ、その進歩には医学と工学の総合力が要求されることから、それぞれが飛躍的に育ってきた21世紀の今こそ、その飛躍的な発展が期待されている。

文 献

- 1) Ikeda Y, Sugimachi M, Yamasaki T, et al : Explorations into development of a neurally regulated cardiac pacemaker. *Am J Physiol.* Dec; 269 (6 Pt 2) : H2141-2146, 1995
- 2) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al : New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol* 276 : H2251-2261, 1999
- 3) Ikeda Y, Kawada T, Sugimachi M, et al : Neural arc of baroreflex optimizes dynamic pressure regulation in achieving both stability and quickness. *Am J Physiol* 271 : H 882-890, 1996
- 4) Sato T, Kawada T, Shishido T, et al : Novel therapeutic strategy against central baroreflex failure: a bionic baroreflex system. *Circulation* 100 : 299-304, 1999
- 5) Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al : Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation.* Aug 6 ; 106 : 730-734, 2002