

## 神経インターフェイス技法を用いた 心不全治療と術中血圧制御

佐藤 隆 幸\*

### はじめに

循環器疾患では、心不全や圧反射失調のように制御機構の機能破綻が病態の悪化や予後を規定する因子になることが多い。そこで、積極的に循環制御機構の機能再建や最適化を図るための新しい治療戦略として、神経インターフェイス技法を用いたバイオニック療法が提唱されている<sup>1)</sup>。

本研究では迷走神経の電気刺激による心不全治療<sup>2)</sup>および脊髄交感神経刺激による術中自動血圧制御に関する我々の研究成果について紹介する。

### 迷走神経刺激による慢性心不全治療

慢性心不全においては、呼吸性心拍変動の低下や心拍数増加が予後不良因子として知られている

が、これらはいずれも心臓迷走神経活動の低下を反映したものである<sup>3-7)</sup>。そこで、「迷走神経を電気刺激する (Vagal Nerve Electrical Stimulation, VES) 神経インターフェイス療法」が生命予後を改善するかどうかを心不全モデル動物を用いて実験的に検証した。左冠状動脈起始部の結紮により、左室の40~50%が梗塞におちいった慢性心不全ラットの右迷走神経に刺激電極を固定し、植え込み型電気刺激装置と接続した。刺激強度は、心拍数が10~20%低下する程度にした。VES療法は6週間うち切り、血行動態・心臓リモデリングに与える影響と140日間の長期生存率を観察した。

### A. 心機能およびリモデリングに与える影響

図1は、治療終了時の血行動態の比較を示している。平均動脈圧は、梗塞後心不全群は、健常群

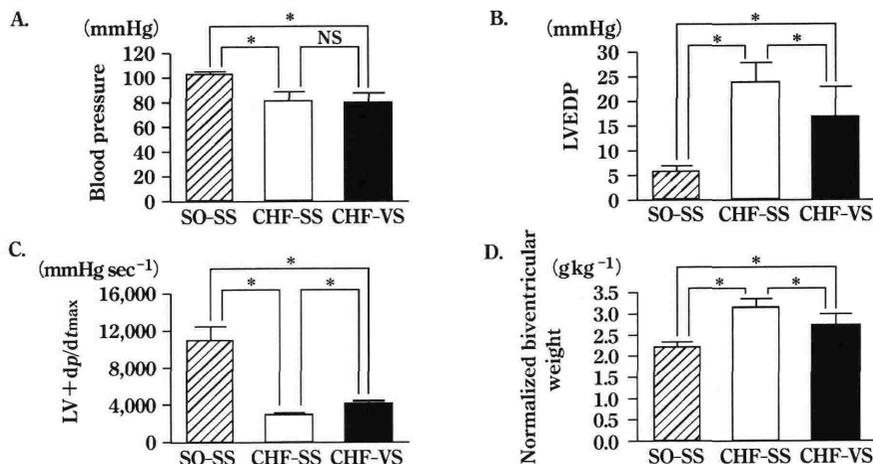


図1 迷走神経刺激の血行動態および両心室重量に与える影響

健常群 (SO-SS, n=9), 梗塞後心不全における非刺激群 (CHF-SS, n=13) および梗塞後心不全における刺激群 (CHF-VS, n=11)。値は、平均±標準偏差で示している。\*, 有意差あり (p<0.05)。

\*高知大学医学部循環制御学教室

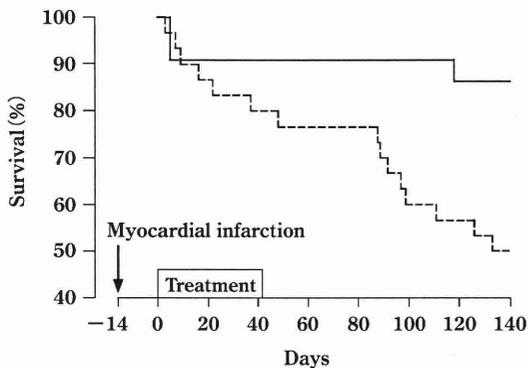


図2 迷走神経刺激の慢性心不全ラットの生存率に与える影響

実線は刺激群 (n=22), 破線は非刺激群 (n=30) を示す。迷走神経刺激により, 生存率は有意に改善した (p=0.008)。

に比べ, 有意に低かった。梗塞後心不全群は, 健康群に比べ, 左室拡張末期圧の有意な上昇と左室圧一次微分最大値の有意な低下を示したが, 迷走神経刺激療法により, 左室拡張末期圧の有意な減少と左室圧一次微分最大値の有意な上昇が認められた。両心室重量が, 梗塞後心不全群では有意な増加を示したが, 迷走神経刺激療法により有意に減少した。以上の結果は, 6週間の迷走神経刺激療法によってポンプ機能が改善し心室リモデリングが予防されたことを示唆する。なお, 梗塞後心不全における刺激群と非刺激群とも梗塞サイズに差はなかった。

**B. 長期生存率および液性因子に与える影響**

迷走神経刺激療法の生存率に与える影響をKaplan-Meier法により解析した。140日の観察期間における生存率曲線を図2に示す。刺激群22例のうち死亡は3例, 非刺激群30例のうち死亡は15例であった (p=0.008, Fisherの直接法)。このように, 迷走神経刺激療法は相対的死亡リスクを73%も減少させた。この効果は, アンジオテンシン変換酵素阻害薬によるものよりもさらに良好な成績であった<sup>8)</sup>。

迷走神経刺激療法は, 両心室重量, 血漿ノルエピネフリンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチドを有意に減少させた。なお, これらの指標はいずれも臨床試験で明らかにされている予後規定因子で, 高値ほど予後不良とされているものである。

以上より, VES療法が心機能の改善とリモデリ

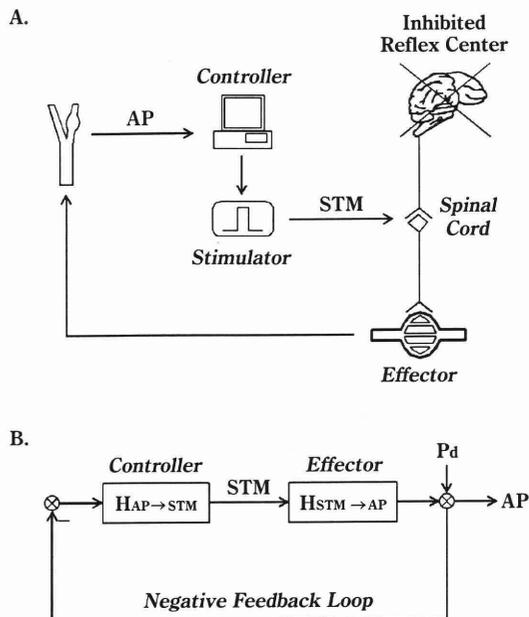


図3 バイオニック圧反射装置

バイオニック圧反射装置の概要(A)とブロック線図(B)。

ングを予防し, さらに, 長期予後を著明に改善することが明らかになった<sup>2)</sup>。今後は, 迷走神経電気刺激が予後改善効果を発揮するメカニズムの解明が待たれる。

**脊髄交感神経刺激による術中血圧の自動制御**

動脈圧受容器反射は短期血圧調節にきわめて重要な役割を果たしているが<sup>9)</sup>, 多くの麻酔薬がこの機能を抑制するため<sup>10,11)</sup>, 少量の出血などでも予期せぬ血圧低下を来すことがある<sup>12,13)</sup>。そこで, 図3のように, 圧センサー→コンピュータ→電気刺激装置→硬膜外カテーテル電極を用いたバイオニック圧反射装置(Bionic Baroreflex System, BBS)を用いて, 血圧の自動制御を試みた。

**A. 動作原理の開発戦略**

サーボコントロールの原理を応用してBBSを試作した。サーボコントローラの動作原理としては, いわゆる, 比例・積分補償型のネガティブフィードバックを採用した<sup>14)</sup>。被制御変数である瞬時血圧  $AP(f)$  の標的 blood pressure  $AP_t(f)$  からの偏差, すなわち, 制御誤差  $E(f)$  は,  $E(f) = AP_t(f) - AP(f)$  とあらわされる。  $E(f)$  から脊髄交感神経刺激  $STM(f)$  までの伝達関数  $H_1(f)$  は, 比例補償係数  $K_p$  と積分補償係数  $K_i$  およびラプラス演算子  $s = 2\pi f j$  を用いると

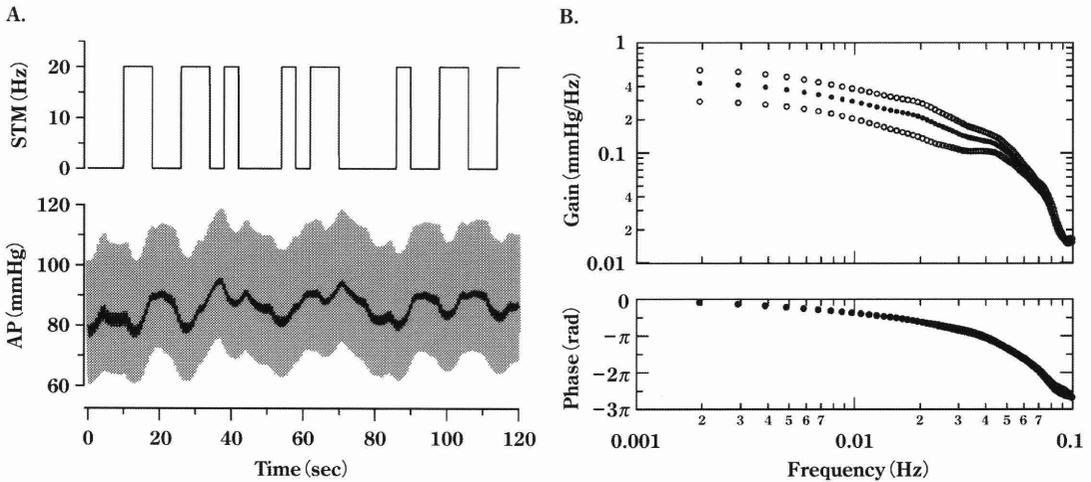


図4 脊髄交感神経の不規則刺激の例と伝達関数

不規則刺激(STM)に対する動脈圧(AP)の応答は緩徐である。伝達関数により刺激に対する動脈圧応答が定量的に推定可能になる。

次のようにあらわされる。

$$H_1(f) = K_p + \frac{K_i}{s}$$

また、脊髄交感神経刺激に対する血圧の応答特性を示す伝達関数を  $H_2(f)$  とすると、被制御変数は次のようにあらわされる。

$$AP(f) = \frac{H_1(f)H_2(f)}{1+H_1(f)H_2(f)} AP_t(f) + \frac{1}{1+H_1(f)H_2(f)} AP_a(f)$$

ここで、 $AP_a(f)$  は、サーボコントロールシステムに加わる外乱である。上の式から明らかなように、外乱の影響は、 $1/(1+H_1(f)H_2(f))$  に抑制されることがわかる。

したがって、外乱に抗して血圧安定化を図るためには、 $H_1(f)$  の最適設計が必要である。そこで、計測可能な  $H_2(f)$  を次項のような方法で求め、次いで、数値シュミレーションにより  $H_1(f)$  の係数  $K_p$  および  $K_i$  を設計した。

### B. サーボコントローラ的设计

頸椎手術症例で、術中に脊髄誘発電位検査を施行予定の患者を対象にした。吸入麻酔薬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、第9ないし第12胸椎レベルに電極を留置した。次いで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。筋弛

緩薬投与下で、電気刺激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。不規則刺激中の血圧応答の例を図4A に、また推定された伝達関数  $H_2(f)$  を図4B に示す。ついで、20 例で求めた平均的  $H_2(f)$  を用いて、ステップ状の血圧低下 (-20mmHg) に対する血圧サーボシステムの振る舞いを比例補償係数  $K_p=0, 1, 2$ 、積分補償係数  $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$  の組み合わせでシュミレーションした。 $K_p=1, K_i=0.1$  に決定した。

### C. BBS の有効性の検証

膝の人工関節置換術時の下肢止血帯解除に伴う血圧低下を外乱と見なし、BBS の有効性を検証した。その結果、図5 に示すように、BBS を用いることにより、迅速で安全な自動血圧管理が可能であることが明らかになった。

### まとめ

神経インターフェイス技法に基づいたバイオニック療法が、慢性心不全に対する画期的な治療戦略となりうること、および、バイオニック圧反射装置により術中血圧を自動管理しうることを示唆する臨床研究結果を得ることができた。

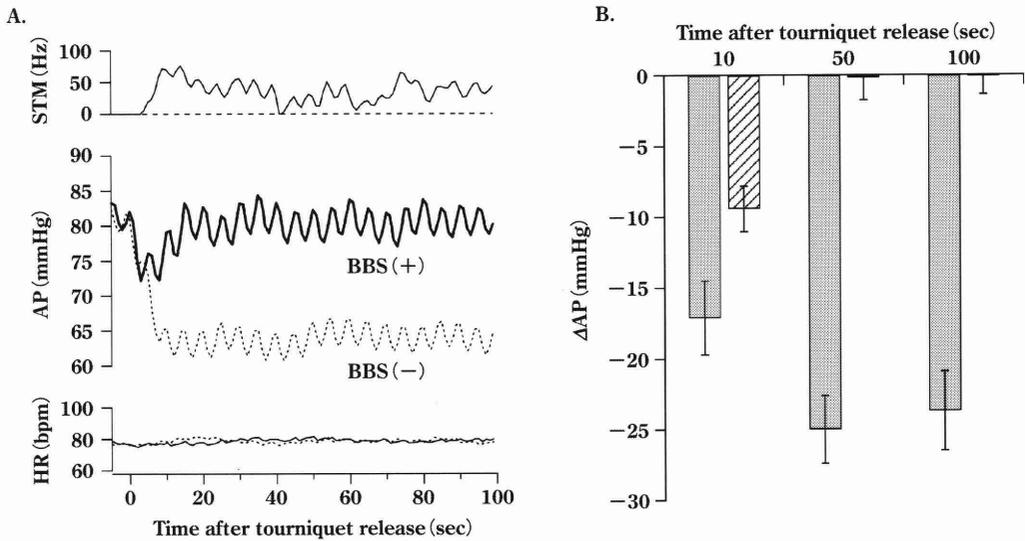


図5 バイオンック圧反射装置を用いた術中血圧制御  
 タニケット解除によって生ずる低血圧がバイオンック装置により防止された。

## 文 献

- 1) Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al: Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation* 2002; 106: 730-4.
- 2) Li M, Zheng C, Sato T, et al: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120-4.
- 3) Pfeffer MA: Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46: 455-66.
- 4) Cerati D, Schwartz PJ: Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 69: 1389-401.
- 5) Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (suppl. I): I 77-91.
- 6) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
- 7) Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al: Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
- 8) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, et al: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406-12.
- 9) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al: New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol* 1999; 276: H2251-61.
- 10) Tanaka M, Nishikawa T: Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1999; 82: 350-4.
- 11) Keyl C, Schneider A, Hobbahn J, et al: Sinusoidal neck suction for evaluation of baroreflex sensitivity during desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1629-36.
- 12) Tarkkila PJ, Kaukinen S: Complications during spinal anesthesia: a prospective study. *Reg Anesth* 1991; 16: 101-6.
- 13) Kahn RL, Marino V, Urquhart B, et al: Hemodynamic changes associated with tourniquet use under epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Reg Anesth* 1992; 17: 228-32.
- 14) Kawada T, Sunagawa K, Takaki H, et al: Development of a servo-controller of heart rate using a treadmill. *Jpn Circ J* 1999; 63: 945-50.