

人工的動脈圧反射： バイオニック装置の臨床応用

佐藤 隆 幸*

はじめに

最近の老年医学研究により、加齢に伴う動脈圧反射障害が起立性低血圧を惹き起こし、廃用症候群（いわゆる寝たきり）の重要な誘因であることが明らかになりつつある。また、中高年を好発年齢とする進行性の神経変性疾患、例えば、シャイ・ドレーガー症候群・多系統萎縮症、あるいは、外傷による高位脊髄損傷などでは、生命維持に極めて重要な血管運動中枢が侵されたり、交感神経遠心路障害により、圧反射機能が廃絶するため、重度の起立性低血圧や起立性失神を起こすようになる。多くの場合最終的には、寝たきり状態となる¹⁻³⁾。

このように起立性低血圧は、生活の質を著しく低下させる重要な病態であるが、多くの場合、根治的治療法はない。これまでに、薬物療法と心臓ペースメーカーによる頻拍ペーシングが試されてきたがいずれも無効であった^{4,5)}。血管収縮薬やミネラルコルチコイドによる薬物療法の場合、仮に、起立時の低血圧を防止することに成功しても、臥位時の重症高血圧をまねくことがあった。また頻拍ペーシングは、動脈圧調節の前負荷（中心静脈圧）依存性を増強し、むしろ起立性低血圧を悪化させることがあった。このようなことから、ヒトの体位変換時の血圧調節に絶対的に重要な圧反射機能を再建することこそが治療の唯一の方法であると認識されるようになってきた。

そこで、著者らは、圧反射機能を再建する工学的アプローチとしてバイオニック圧反射装置を開発し、その有効性を術中の起立性低血圧モデルで検証し、臨床応用への道を模索している⁶⁻⁹⁾。

バイオニック動脈圧反射装置の開発

A. 開発の原理

動脈圧反射は、様々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¹⁰⁻¹²⁾。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。したがって、動脈圧反射は、重力環境下での臥位から立位への体位変換時の血圧低下すなわち起立性低血圧を防止する血圧制御機構として必須である。動脈圧反射失調では、これら一連の反射性血圧調節が作動しないため、起立性低血圧が必発となる。したがって、このような患者を救うためには、機能廃絶した血管運動中枢の機能代行装置として人工的血管運動中枢を有した血圧制御装置が必要となる。

バイオニック動脈圧反射装置の動作原理は、**図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（コンピュータ）→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⁶⁻⁹⁾。

B. 理論的背景¹³⁾

バイオニック動脈圧反射における情報の流れをブロック線図にすると**図2**のようになる。制御工学の分野で古典的に用いられる積分・比例補償型のフィードバック制御の理論を応用した。現在の血圧値の設定値からのずれに基づいて交感神経の

*高知大学医学部循環制御学

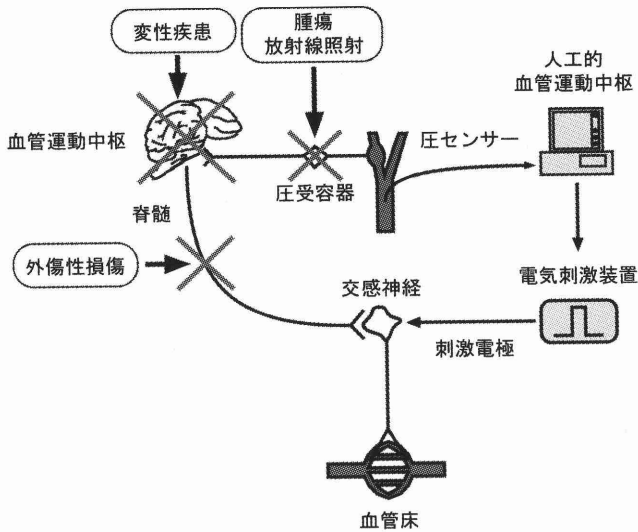


図1 動脈圧反射障害を来たす病態とバイオニック動脈圧反射装置

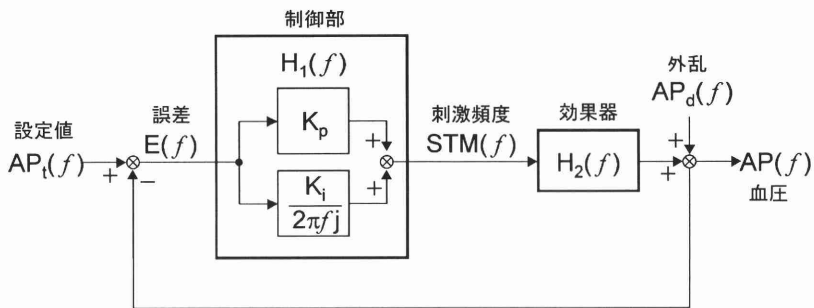


図2 バイオニック動脈圧反射におけるブロック線図

生体本来の動脈圧反射と同様に、バイオニック動脈圧反射では、血圧を乱そうとする外乱の影響を抑制して、血圧の安定化を図る。

刺激頻度を決定する人工的血管運動中枢、すなわち制御部の伝達関数を $H_1(f)$ とする。伝達関数は周波数領域での入出力関係を記述したものである。また交感神経の刺激頻度の変化に対する血圧応答に関する効果器の伝達関数を $H_2(f)$ とする。

現在の血圧値 $AP(f)$ の設定値 $AP_t(f)$ からのずれ $E(f)$ は、

$$E(f) = AP_t(f) - AP(f) \quad (1)$$

とあらわされる。 $H_1(f)$ 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 $s = 2\pi f j$ を用いると次のようにあらわされる。

$$H_1(f) = K_p + \frac{K_i}{s} \quad (2)$$

また、

$$STM(f) = E(f) \cdot H_1(f) \quad (3)$$

となる。

一方、現在の血圧値は、交感神経の刺激頻度の変化と外乱 $AP_d(f)$ によって変動することから、

$$AP(f) = STM(f) \cdot H_2(f) + AP_d(f) \quad (4)$$

最終的に、外乱の影響が現在の血圧値にどのように反映されるかは、式(1)、(3)、(4)を整頓して、

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

となることから明らかなように、バイオニック動脈圧反射装置を用いたフィードバック制御により、 $1/(1 + H_1(f)H_2(f))$ に抑制されることがわかる。

以上のようなことから、バイオニック動脈圧反

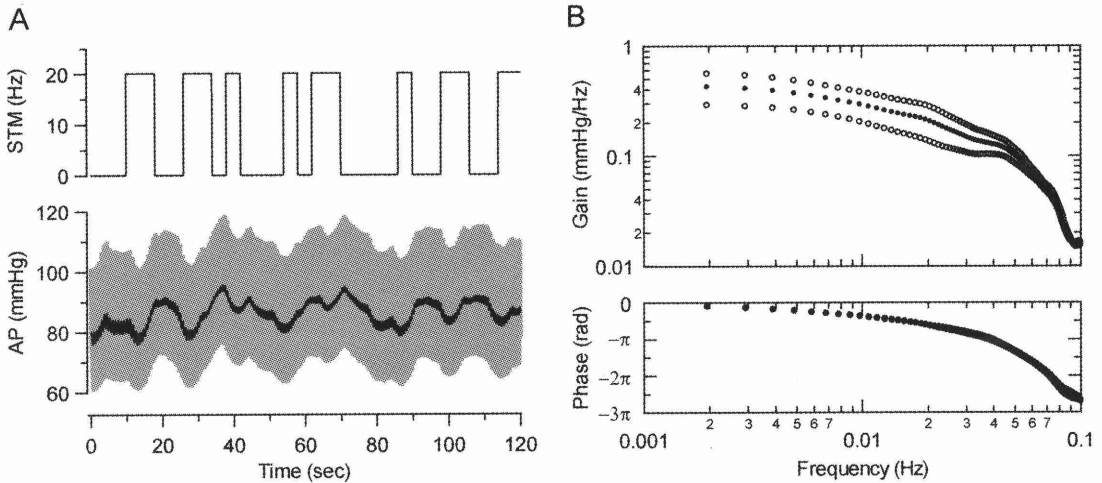


図3 脊髄刺激と血圧

- (A) 不規則な脊髄交感神経刺激に対する血圧応答
刺激頻度 (STM) を 0 か 20 ヘルツに不規則に変化させ、血圧応答 (AP) を記録した。
(B) 刺激頻度の変化に対する血圧応答の動的な特性を示す伝達関数
黒丸●が平均値で白丸○が平均±標準偏差 (12 例) を示す。

射装置が有効に働くようにするためには、式(2)における K_p と K_i が適切に決定されることが必要になる。具体的には、人工的血管運動中枢として働くコンピュータのプログラムが有効性の鍵を握っているということになる。

我々は、 $H_2(f)$ を実験的臨床研究によって求め、 K_p と K_i については、数値シミュレーションによって、最も有効に外乱の影響を抑えることが可能な値に決定し、 $H_1(f)$ を最適化した。

C. ヒトの交感神経刺激法と刺激に対する血圧の応答特性

これまでの動物実験や臨床研究から、胸腰髄レベルに留置した硬膜外カテーテル電極により、効率よく動脈圧を制御可能であることが判明している^{6~9,14~16}。そこで、変形性頸椎症・頸椎椎間板ヘルニア・後縦靭帯骨化症などの手術時に術中脊髄機能モニタリングとして、脊髄誘発電位記録を行う患者を対象として、不規則に電気刺激を行いながら、血圧応答を記録した。12例の患者からデータを取得し、 $H_2(f)$ を推定した。脊髄の刺激に応じて血圧が変動しているかがわかる。

脊髄刺激頻度の変化を入力、血圧応答を出力として推定された伝達関数の結果を図3Bに示す。平均的な伝達関数 $H_2(f)$ を求めるために、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。

D. 人工的血管運動中枢の設計

近似 $H_2(f)$ を用いて、ステップ状の血圧低下 (-20mmHg) に対するバイオニック動脈圧反射の振る舞いを比例補償係数 $K_p=0, 1, 2$ 、積分補償係数 $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$ の組み合わせでシミュレーションした。 K_p と K_i の両者が0の場合には、外乱の影響は全く圧縮されない(図4A~Cの実線)。

$K_p=0$ の場合、全体的に、血圧応答が緩徐である。 K_i の増加に従い、立上がり時間 (rise time, T_r) および整定時間 (settling time, T_s) の短縮がみられるが、 K_i が 0.05 を越えると不足減衰応答 (underdamped response) がみられるようになり、動脈圧反射が不安定になってくる。

$K_p=2$ の場合、 T_r は短く応答は迅速であるが、 K_i の値に拘らず、動脈圧反射は不安定である。

$K_p=1$ の場合、動脈圧反射は、 $K_p=0$ に比べ迅速

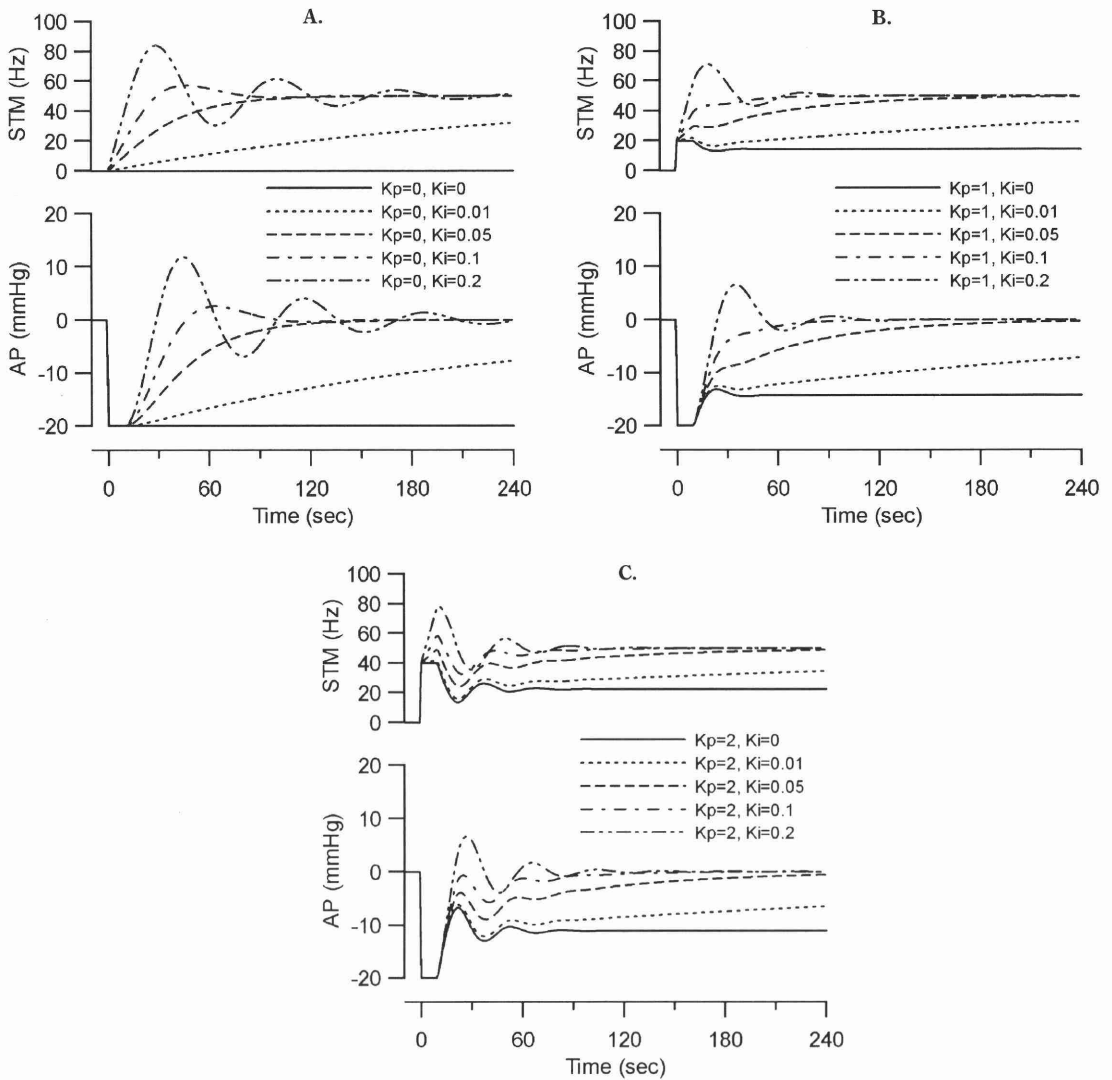


図4 人工的血管運動中枢の設計のためのシミュレーション

図2における比例補償係数 (K_p) と積分補償係数 (K_i) の組み合わせを変えて、 -20mmHg の外乱の影響がどのようにあらわれるかを数値解析した。補償係数がともにゼロの場合には、外乱の影響は全く抑制されない。

で、 K_i が 0.1 になるまでほとんど振動はみられない。 $K_i=0.1$ の時、 T_r は約 50 秒で、 T_s は 60 秒以内であった。動脈圧反射の迅速な応答と安定性の両者を満たすものとして、この付近の条件が適していると考えられた。

バイオンニック動脈圧反射装置の有効性の検証

上記の結果を用いて、人工的血管運動中枢を設計し、試作したバイオンニック動脈圧反射装置の有効性を検証した。検証にあたっては、起立性低血圧と同様あるいは、類似の血行動態変化による急

激で且つ再現性のある低血圧モデルが理想的である。そこで、下肢人工関節置換術の際に止血目的で大腿部に圧迫帯を用いる症例に着目した。このような症例では、圧迫帯の解除時に急激な低血圧を生ずることが知られている^{17,18)}。バイオンニック動脈圧反射装置の作動中に圧迫解除を行った場合と、そうでない場合で、血圧やどのように変化するかを検討した。22 例から得られた結果は、図5に示されている。大腿部の圧迫止血帯の急速解除に伴う血行動態は、解除後急激に血圧と中心静脈圧が低下した。これは、圧迫解除に伴う下肢への

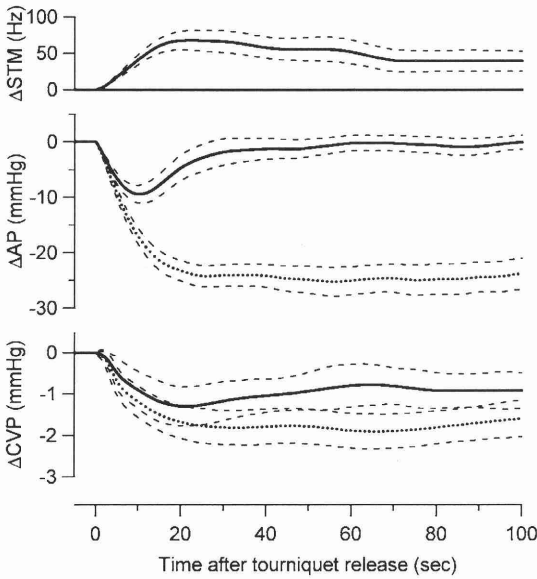


図5 圧迫止血帯の急激な解除に伴う急激な血圧低下
 バイオニック動脈圧反射装置が作動していない場合(点線・····)には、圧迫止血帯の解除に伴い急激な血圧(AP)と中心静脈圧(CVP)が低下したが、バイオニック動脈圧反射が作動している場合(実線——)には、両者ともに低下が抑制された。破線(----)は平均±標準偏差(22例)を示す。

血液貯留により静脈還流が減少し心拍出量が減少したことで大腿動脈の圧迫解除によって血管床の相対的増加がもたらされ、血管抵抗が減少したことを示唆している。したがって、このような、10秒以内に血圧が20mmHg低下するモデルは、バイオニック動脈圧反射装置の有効性を評価するために妥当であると考えられた。

図から明らかのように、バイオニック動脈圧反射装置が作動している場合には、圧迫止血帯の解除に伴う急激な血圧低下は、数秒以内に食い止められ、止血帯解除前の血圧値にすみやかに回復した。以上のような結果から、バイオニック動脈圧反射装置は、本モデルのような血圧低下に対しては有用であると考えられた。

まとめ

起立性低血圧などのような血圧調節障害に対する治療法として、輸液・輸血法、薬物療法、機械的サポート法などが知られているが、本稿で紹介した手法は、これらとは異なり、自律神経系とインターフェイスして、医工学的に動脈圧反射機能

を再建しようとするものである。その利点は、神経性であるがゆえに迅速な調節が可能であるだけでなく、オンデマンド的動作であるため、不要な臥位高血圧をまねく危険性が少ないことも期待される。

バイオニック動脈圧反射装置を臨床応用するにあたっては、長期使用の可能な交感神経刺激電極の開発や小型電気刺激装置が必要となるが、既に難治性てんかんの治療用として、カフ型の迷走神経刺激電極や刺激装置が開発され多くの症例に使用されている¹⁹⁾。したがって、このような要素技術を応用すれば、バイオニック動脈圧反射装置が起立性低血圧の治療器として実用化できるかもしれない。

文 献

- 1) Robertson D. Diagnosis and management of baroreflex failure. *Primary Cardiol* 1995; 21: 37-40.
- 2) The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1470.
- 3) Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D. Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. *Circulation* 2002; 105: 2518-23.
- 4) Bannister R, da Costa DF, Hendry WG, et al. Atrial demand pacing to protect against vagal overactivity in sympathetic autonomic neuropathy. *Brain* 1986; 109: 345-56.
- 5) Kristinsson A. Programmed atrial pacing for orthostatic hypotension. *Acta Med Scand* 1983; 214: 79-83.
- 6) Sato T, Kawada T, Shishido T, et al. Novel therapeutic strategy against central baroreflex failure: a bionic baroreflex system. *Circulation* 1999; 100: 299-304.
- 7) Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al. Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation* 2002; 106: 730.
- 8) Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, et al. Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. *J Appl Physiol* 2004; 97: 984-90.
- 9) Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, et al. Artificial baroreflex: clinical application of a bionic baroreflex system. *Circulation* 2006; 113: 634-9.
- 10) Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Ann Rev Physiol* 1972; 34: 13-46.

- 11) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al. New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 276: H2251-61.
- 12) Sunagawa K, Sato T, Kawada T. Integrative sympathetic baroreflex regulation of arterial pressure. *Ann NY Acad Sci U S A* 940: 314-23.
- 13) Kawada T, Sunagawa G, Takaki H, et al. Development of a servo-controller of heart rate using a treadmill. *Jpn Circ J* 1999; 63: 945-50.
- 14) Hainsworth R, Karim F. Responses of abdominal vascular capacitance in the anaesthetized dog to changes in carotid sinus pressure. *J Physiol (Lond)* 1976; 262: 659-77.
- 15) Carneiro JJ, Donald DE. Blood reservoir function of dog spleen, liver, and intestine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1977; 232: H67-72.
- 16) Minson CT, Wladkowski SL, Pawelczyk JA, et al. Age, splanchnic vasoconstriction, and heat stress during tilting. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999; 276: R203-12.
- 17) 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.
- 18) Sander-Jensen K, Mehlsen J, Secher NH, et al. Progressive central hypovolaemia in man—resulting in a vasovagal syncope? Haemodynamic and endocrine variables during venous tourniquets of the thighs. *Clin Physiol* 1987; 7: 231-42.
- 19) Reid SA. Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. *Epilepsia* 1990; 31 (suppl 2): S38-9.