

脊髄損傷患者の血圧調節失調を克服するためのバイオニック血圧制御システムの開発

Explorations into development of bionic baroreflex system to overcome arterial pressure dysregulation in patients with cervical cord injury

砂川 賢二 (Kenji Sunagawa)
九州大学・医学研究院・教授



研究の概要

脊髄損傷(特に頸髄損傷)患者に併発する交感神経遠心路の切断による重篤な体位性低血圧は、運動機能障害とともに QOL 悪化の原因になっている。本研究は電子的に血管運動調節中枢を再構築し、交感神経遠心路の活動度を血圧情報を用いて負帰還制御することで、脊髄損傷患者の血圧調節失調を克服するバイオニック血圧制御システムの開発を目的とする。

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・生体材料学

キーワード：バイオニック医学、血圧制御、脊髄損傷、自動治療、生体医工学

1. 研究開始当初の背景

近年の目覚ましい医学の進歩にも関わらず、脊髄損傷に伴った体位性低血圧に対して有効な治療戦略がない。そのため患者は受動座位も叶わず臥床を余儀なくされ、誤嚥性肺炎などの感染により生命予後も悪い。若年者が多いことから、その克服は社会的にも極めて重要である。

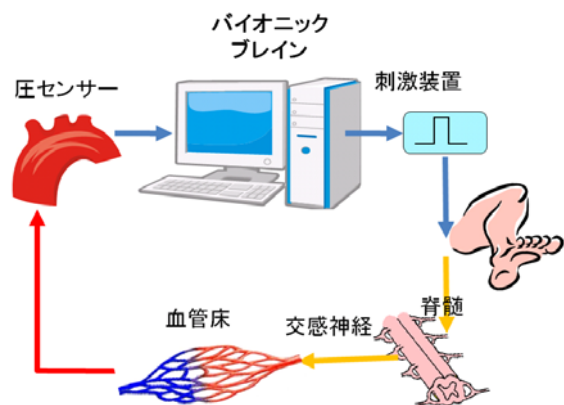
我々は神経性血圧調節機構に電子的に介入することで血圧調節機能を再建するバイオニック血圧制御システムを世界に先駆けて開発した。このシステムは負帰還による自動制御システムである。従来のシステムは自律神経系に直接電極を装着する必要があることから、その臨床応用は限られていた。低侵襲あるいは非侵襲で血圧調節機構を再構成できれば臨床応用は飛躍的に広がる。

2. 研究の目的

脊髄(頸髄)損傷患者の重篤な体位性低血圧を克服する低侵襲なバイオニック血圧制御システムの基盤技術の開発を目的とする。申請者は前述のように、体位性低血圧を防ぐバイオニック血圧制御システムの開発に成功している。しかしながら、このシステムでは腹腔神経叢あるいは脊髄に直接電極を装着し、血圧制御をおこなった。自律神経は体性入力でも修飾されることが知られていることから、本研究では皮膚刺激をアクチュエーターにした低侵襲なバイオニック血圧制御システムを構築する基盤技術を開発する。

3. 研究の方法

バイオニック血圧制御システムの構成図を示す。バイオニック血圧制御システムは負帰還を用いた血圧制御システムである。脊損患者では圧受容器反射が機能しない。バイオニック血圧制御システムでは血圧はセンサーを用い測定する。血圧情報はコンピューターで構成された制御器であるバイオニックブレインに入力される。バイオニックブレインは血圧に基づき体表を電気刺激し、脊髄反射を介して交感神経を活性化し、血圧を制御する。



本研究ではバイオニック血圧制御システムの基盤を効率良く開発するために、以下の5つの課題を設定した。

- ① 髄損傷患者/動物モデルにおける体位性低血圧の定量化

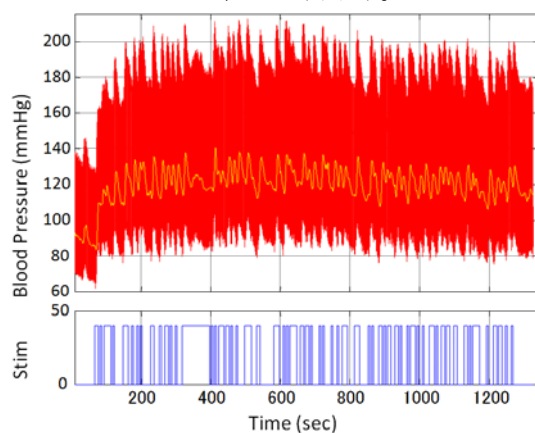
- ② 脊髄損傷患者/動物モデルにおける血圧を上昇させる刺激条件の抽出
- ③ 皮膚電気刺激に対する血圧応答の動特性の抽出及びバイオニック血圧制御システムの制御器の設計
- ④ バイオニック血圧制御システムの試作
- ⑤ 試作バイオニック血圧制御システムの動物/患者での正常な動作の検証

4. これまでの成果

頸髄損傷患者をチルトテーブルに載せ、頭側を挙上すると、60度の挙上で平均収縮期血圧は120mmHgから80mmHg程度まで低下することが示された。

脊髄損傷患者で体表を機械あるいは電気刺激すると、血圧が変動することが示された。制御システムに組み込むためには機械刺激よりも電気刺激のほうが、操作性がよいことから、皮膚の電気刺激による血圧制御の枠組みを選択した。血圧変動の大きさは刺激部位や刺激強度に依存した。

負帰還による制御システムの設計には制御対象の動的な応答特性を知る必要がある。そこで皮膚の電気刺激強度を不規則に変化させ、血圧応答を計測し、動的な応答特性をパラメタを用いて定量化した(下図)。



定量化されたシステムのパラメタを用いて制御アルゴリズムを数値設計した。その仕様を満たすバイオニック血圧制御システムを一次試作した。

パイロット試験においてバイオニック血圧制御システムを用いることで、脊髄損傷患者の体位性低血圧を防ぐことができることが示された。

5. これまでの進捗状況と今後の計画

経皮的な電気刺激を用いるバイオニック血圧制御システムは、患者に負担をかけることなく、体位性低血圧を防ぐことが示された。刺激

条件の最適化、長期間の安定した血圧制御等、実用化には解決すべき点があり、今後の課題である。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む) (研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、 連携研究者は一重下線)

1. Ito K, Hirooka Y, **Sunagawa K**. Acquisition of Brain Na Sensitivity Contributes to Salt-Induced Sympathoexcitation and Cardiac Dysfunction in Mice With Pressure Overload. *Circ Res*. In press, 2009.
2. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, **Sunagawa K**, Sugimachi M. Servo-Controlled Hind-Limb Electrical Stimulation for Short-Term Arterial Pressure Control. *Circ J*. In press, 2009.
3. Uemura K, **Sunagawa K**, Sugimachi M. Computationally managed bradycardia improved cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in heart failure. *Ann Biomed Eng*. 37: 82-93, 2009.
4. Ito K, Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, **Sunagawa K**. Activation of Rho-kinase in the brainstem enhances sympathetic drive in mice with heart failure. *Auton Neurosci*. 142: 77-81, 2008.
5. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, **Sunagawa K**, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 295: H1081-H1089, 2008.
6. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, **Sunagawa K**. Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 77: 713-721, 2008.
7. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, **Sunagawa K**, Sugimachi M. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 293: H2254-H2261, 2007.
8. Nozoe M, Hirooka Y, Koga Y, Sagara Y, Kishi T, Engelhardt JF, **Sunagawa K**. Inhibition of Rac1-derived reactive oxygen species in nucleus tractus solitarius decreases blood pressure and heart rate in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 50: 62-68, 2007.
9. Ito K, Hirooka Y, Kimura Y, Sagara Y, **Sunagawa K**. Ovariectomy augments hypertension through rho-kinase activation in the brain stem in female spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 48: 651-657, 2006.
10. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno J, **Sunagawa K**, Sugimachi M. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 291: H318-H326, 2006.

原著論文他 50 件

国際特許 2 件および国内特許 1 件出願中

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/cardiol/kyoshitsu/baio/index.html>