

令和元年6月20日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01361

研究課題名(和文) 深部脳電気刺激による起立性低血圧治療の検討

研究課題名(英文) Evaluation of Deep Brain Stimulation as Therapeutic Approach for Orthostatic Hypotension

研究代表者

弘田 隆省 (HIROTA, Takayoshi)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教

研究者番号：10437741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病治療における深部脳刺激(DBS)を用いた人工圧受容器反射装置を着想し、起立時の血圧低下を制御可能かどうかの実験的臨床研究を行った。(1) 視床下核へのDBSを行っているパーキンソン病患者の36%で起立時の血圧低下が刺激により40mmHgから15mmHgまで抑制されること、(2) 血圧低下に対するサーボシステムがもっとも安定的かつ迅速に血圧低下を代償する係数 $K_p=10$ 、 $K_i=50$ で起立負荷などによる動脈圧への外乱は迅速かつ効果的に減弱できることがシミュレーションより明らかとなった。以上より、DBSを組み込んだ人工動脈圧反射システムは起立性低血圧の新しい治療法になり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

深部脳刺激を組み込んだ人工動脈圧反射システムは起立性低血圧の新しい治療法になり得ることを見出した。パーキンソン病における起立性低血圧の治療法として、脳内刺激による血圧サーボシステムを開発するという着想そのものが極めて画期的で、新しいデバイスを開発できる可能性がある。本装置を上市すれば、パーキンソン病以外の神経疾患にも適応できる可能性があり、起立性低血圧のために寝たきりを余儀なくされていた患者に新しい治療を提供する道が開ける。また、「人工機能装置に生体本来のnativeなダイナミクスを移植する」という枠組みは、他の機能代行装置の開発(人工心臓等)に重要な示唆を与えるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：We developed an artificial feedback system for treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure in Parkinson disease with deep brain stimulation (DBS). (1) We confirmed HUT-induced systolic AP drop was suppressed by DBS in 36% of patients (40 ± 22 versus 15 ± 26 mmHg, a total of 33 PD patients). (2) The frequency responses of AP to random DBS were identifiable in 13 in 25 trials. On the basis of these results, the proportional correction factor was set at 50, and the integral correction factor was set at 10. The computer simulation study revealed that the system could quickly and effectively attenuate a sudden AP drop induced by external disturbance such as head-up tilting. The artificial baroreflex system with DBS could be a novel therapeutic approach for orthostatic hypotension.

研究分野：人間医工学

キーワード：深部脳刺激 起立性低血圧 生体制御・治療 パーキンソン病 医用生体工学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

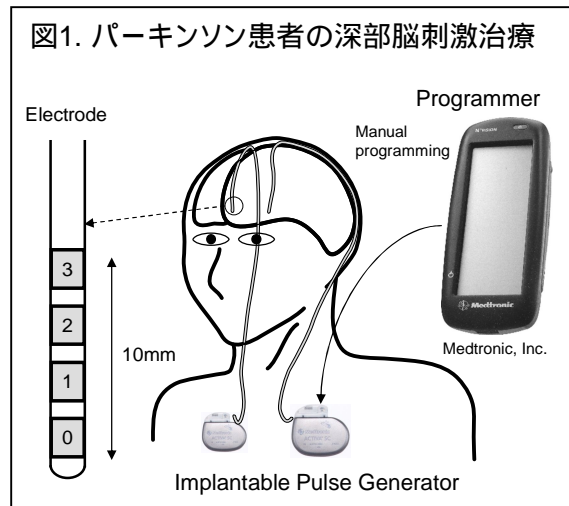
1. 研究開始当初の背景

中高年を好発年齢とするパーキンソン病では、起立性低血圧がしばしば見られる。疾患自体による自律神経失調や治療薬のL-ドーパが原因であるが、重症例では薬物治療に抵抗性である。パーキンソン病の主な運動症状である振戦、寡動、固縮などでは、薬物療法でコントロール不良や副作用のある症例では脳埋め込み電極による脳深部刺激療法が効果を上げているが、薬物治療抵抗性の起立性低血圧については治療法がなく、リハビリにも難渋し末期には寝たきりとなる。

深部脳刺激は視床、淡蒼球、視床下核に電極を留置し電気刺激するものであるが(図1)、血圧への影響は検討されていない。しかし、血圧を維持する圧受容器反射系の一部には、視床下部など高位脳からの入力があり、従来の電気刺激部位またはその近傍の刺激により血圧を制御できる可能性がある。

人工動脈圧反射装置の開発は国内外の他施設で行われていない。われわれは、ヒトで圧受容器を代替する圧バイオセンサー、血管運動中枢機能を代替するデバイス、交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極の3要素の開発を行い、硬膜外カテーテルによる動脈圧制御を可能にした(Circulation, 2006;113: 634-639.)。さらに、この装置が腹部大動脈瘤手術中の低血圧や、脊髄損傷患者の座位性低血圧の治療に有効であることを検証している(自律神経, 2007; 44:236-242. 自律神経, 2015;52: 109-114)。

これらの技術を応用し、深部脳刺激での視床下部電気刺激をシステムに組み入れた人工圧受容器反射装置を設計するため、脳刺激から血圧への反応性を検討した反応が認められ、血圧サーボシステムの比例補償係数 $K_p=1$ 、積分補償係数 $K_i=0.01$ を決定した(H24-26, 科研費基盤研究(C))。しかし、このシステムを刺激装置に組み入れるには、実際の起立性低血圧の制御ができるかが不明である。



2. 研究の目的

そこで、今回、深部脳刺激が起立時の血圧低下を制御可能かどうかの実験的臨床研究を行う。脳埋め込み電極による刺激療法はその頻度や強度の変更が可能であり、また多極電極を用いるために刺激部位の変更も可能である。刺激に対する血圧の変化が確認できれば、廃絶した圧受容器反射系の外に人工動脈圧反射系を構築可能である。

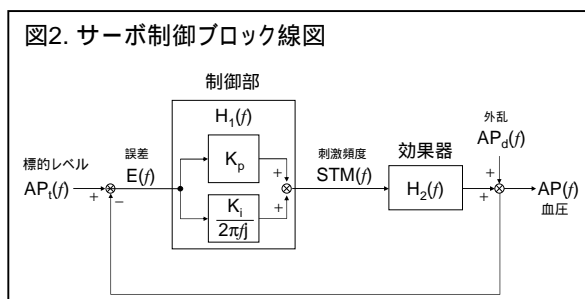
3. 研究の方法

- 1) 刺激の有無による血圧低下度を評価する。30-60度の起立負荷テストを行い、刺激の有無による血圧低下度を比較した。
- 2) ランダム起立負荷を行い、脳刺激の有無による起立時の血圧反応関数を記述し詳細な反応を評価し、人工圧反射装置のシステムのゲインファクターを決定する。

ランダム脳刺激により血圧への反応が認められる症例の抽出

深部脳刺激治療を行っているパーキンソン病患者に、臥位で心電図、連続血圧モニタを装着する。ランダムな on/off 信号はPCより音で出力し、外部プログラマ(エヌビジョン, Medtronic, Inc.)より手動でジェネレータの設定を on/off で変更した。刺激強度および頻度は、治療中のものを参考に、電圧(~5V)、パルス幅(~110msec)、刺激周波数(~190Hz)を決定した。決定された強度で4秒ごとに on/off をランダムに変化させ、刺激、血圧、心電図を12分間記録した。ここで、記録されたデータ中の、PCより出力された刺激パルスは、on/off を手動で行うため実際の刺激より時間的に遅れが生じる。そこで、心電図波形上の刺激による雑音信号より実際に刺激された時間を判別し、別に刺激の on/off 信号をPC上で再入力し、その信号から血圧までの伝達関数を記述した。記述された伝達関数より、ステップ応答関数を算出し、脳電気刺激による血圧反応を評価した。

ランダム起立負荷による血圧変化の評価とシステムのゲインファクターの決定。ランダム起立負荷により、ベッドの起立角度から血圧までの伝達関数を記述し、ここでの刺激に用いた刺激電圧および頻度を参考に、システムの設計を行った。圧制御中枢はサーボ制御の理論を応用して設計した(図2)。サーボコントローラの動作原理としては、比例・積分補償型のネガティブフィードバックを採用する。刺激-血圧



応答関数の平均値 $H_2(f)$ は上記で記述したもののゲインファクターを用いる。ステップ状の血圧低下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 $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$ の組み合わせでシミュレーションし、血圧サーボシステムがもっとも安定的かつ迅速に血圧低下を代償する係数を決定した。

4. 研究成果

(1) 起立による血圧低下への深部脳刺激の影響

視床下核への深部脳刺激を行っているパーキンソン病患者 33 例 (67 ± 8 歳、男性 18 例) で、深部脳刺激 on と off の状態で 60 度 5 分間の起立負荷をし、血圧低下度が刺激により 10mmHg 以上改善するかどうかを検討した。刺激中止による不随意運動や不快な症状により 9 例を除外し、検討できた 24 例中、14 例で変化なし、8 例 (36%) で起立時の血圧低下が 40 ± 22mmHg から 15 ± 27mmHg まで減少した。2 例で刺激により血圧低下がより顕著になった。1 例は、起立時に血圧が上昇し、その上昇が刺激で抑制された。もう 1 例は起立による血圧低下が悪化した。起立時間は、変化のない群で 40 秒から 5 分で、刺激で変化はなく、血圧低下が減少した群では 7 例が on/off とともに 5 分間起立可能で、1 例だけ 2 分 15 秒から 5 分に改善した。(図 3; 代表例、図 4; 全体と平均値)

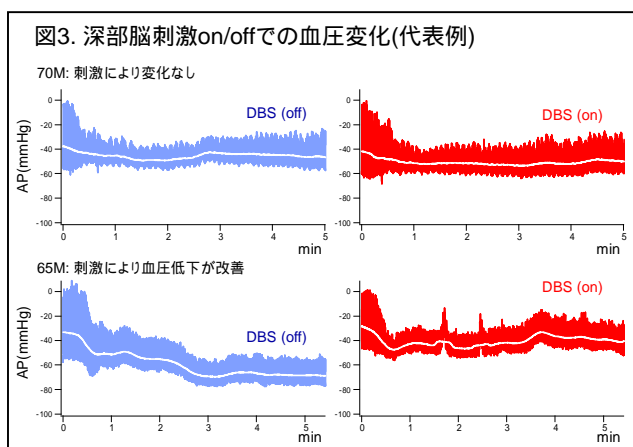


図3. 深部脳刺激on/offでの血圧変化(代表例)

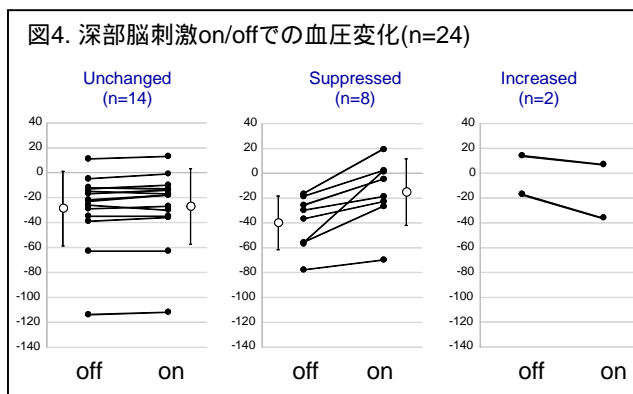


図4. 深部脳刺激on/offでの血圧変化(n=24)

(2) 人工血管運動中枢の設計。

深部脳刺激を行っているパーキンソン病患者 14 例 (64 ± 12 歳、男性 7 例) で 25 回の試験を行い、ランダム刺激により血圧反応のあった 13 回のデータ (図 5) から得られた伝達関数を用い、サーボコントローラーを設計した。ステップ状の血圧低下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 、積分補償係数 K_i の値を変化させながらシミュレーションし、血圧サーボシステムがもっとも安定的かつ迅速に血圧低下を代償する係数 $K_p=10$ 、 $K_i=50$ で起立負荷などによる動脈圧への外乱は迅速かつ効果的に減弱できることが明らかとなった。(図 6)

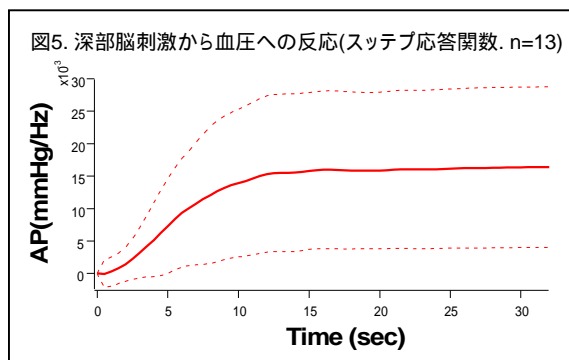


図5. 深部脳刺激から血圧への反応(ステップ応答関数. n=13)

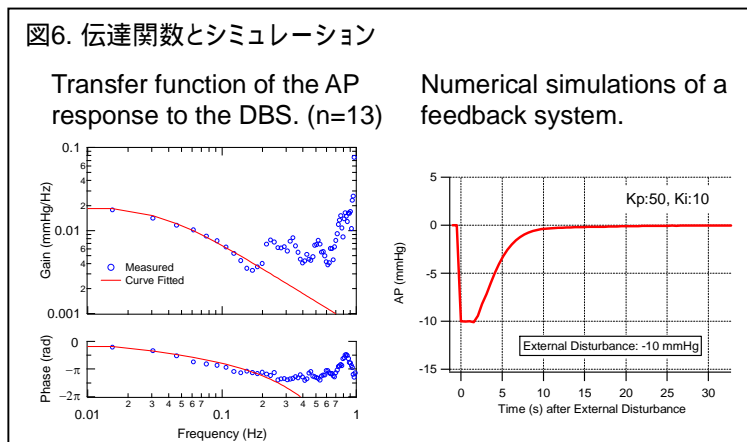


図6. 伝達関数とシミュレーション

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

- (1) Takayoshi Hirota, Fumiyasu Yamasaki, Masato Seike, Takashi Furuno, Yukari Morita, Yasushi Osaki, Yoshihisa Matsumura, Takayuki Sato, Hiroaki Kitaoka. Possibility of Deep Brain Stimulation as Therapeutic Approach for Orthostatic Hypotension. 第83回日本循環器学会学術集会. 2019年.
- (2) Takayoshi Hirota, Fumiyasu Yamasaki, Masato Seike, Takashi Furuno, Yukari Morita, Yasushi Osaki, Yoshihisa Matsumura, Takayuki Sato, Hiroaki Kitaoka. Effects of Deep Brain Stimulation(DBS) of Subthalamic Nuclei (STN) on Orthostatic Hypotension (OHT). 第83回日本循環器学会学術集会. 2019年.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：山崎 文靖

ローマ字氏名：(YAMASAKI, Fumiysu)

所属研究機関名：高知大学

部局名：医学部附属病院

職名：特任教授

研究者番号(8桁)：10243841

(2)研究協力者

研究協力者氏名：佐藤 隆幸

ローマ字氏名：(SATO, Takayuki)

研究協力者氏名：森田 ゆかり

ローマ字氏名：(MORITA, Yukari)

研究協力者氏名：清家 真人

ローマ字氏名：(SEIKE, Masahito)

研究協力者氏名：豊永 晋一

ローマ字氏名：(TOYONAGA, Shinichi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。