

研究種目：基盤研究（S）  
研究期間：2006～2010  
課題番号：18100006

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

研究代表者 砂川 賢二 (SUNAGAWA KENJI)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号：50163043

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. 研究計画の概要

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にする。申請者は、すでに動物モデルにおける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、交換神経を刺激することで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。

### 2. 研究の進捗状況

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（特に頸髄損傷）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、開発を推進した。

- ① 脊髄損傷患者/動物モデルにおける体位性低血圧の定量化：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圧は120mmHgから80mmHg程度まで低下することが示された。

- ② 脊髄損傷患者/動物モデルにおける血圧を上昇させる体表刺激条件の抽出：体表を機械あるいは電気刺激することで、血圧を変動させることができることが示された。制御システムの構築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、体表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。
- ③ 皮膚電気刺激に対する血圧応答の動特性の抽出：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。
- ④ バイオニック血圧制御システムの試作：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。
- ⑤ 試作バイオニック血圧制御システムの患者での検証：頸髄損傷患者による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、体位性低血圧を防ぐことができることが示された。

### 3. 現在までの達成度

以下の理由により当初の計画以上に進展していると考えている。

- ① 当初は侵襲的な手段（脊髄の直接刺激）による血圧制御の可能性も考慮していた。しかしながら、体表の電気刺激で非侵襲的に血圧が制御できることが明らかにな

- り、実用性が飛躍的に高まった。
- ② 経皮的な電気刺激に対する血圧応答の動的な特性を求めることができた。その結果制御器の設計が可能になった。
  - ③ 当初はバイオニック血圧制御システムの一次試作は全体計画の最終年度(2010年)を想定していた。しかしながら、3年目終了(2008年)を待たずして試作を完了し、その有用性を脊髄損傷患者において確認できた。

#### 4. 今後の研究の推進方策

一次試作により臨床での有用性の証明ができた。今後は長期に安定した血圧制御を行うための、刺激条件の至適化が重要と考えている。刺激条件を系統的に検討すること、および適応制御の導入で、長期の安定化した制御は可能と考えている。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 60 件)

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. 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.
4. 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.
5. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno Y, 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.

[学会発表](計 42 件)

1. Yoshida M, Chishaki A, Saito T, Kimura S, Ando M, Tsutsumi T, Shiba K, Murayama Y, Sunagawa K. Noninvasive Transcutaneous Bionic Baroreflex System Prevents Severe Orthostatic Hypotension in patients with Spinal Cord Injury. *Experimental Biology*

2008. Apr 6, 2008. (San Diego, U.S.A.)

2. Sunagawa K. Autonomic modulation by vagus nerve stimulation in heart failure. *Experimental Biology* 2008. Apr 6, 2008. (San Diego, U.S.A.)
3. Yoshida M, Murayama Y, Chishaki A, Sunagawa K. Noninvasive Transcutaneous Bionic Baroreflex System Prevents Severe Orthostatic Hypotension in Patients with Spinal Cord Injury. 30<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Aug 22, 2008. (Vancouver, Canada)
4. Sunagawa K. Intelligent neural regulation in managing cardiovascular diseases. 18th Meeting of the Cardiovascular System Dynamics Society. Sep 28, 2008. (Atlanta, U.S.A.)
5. Yoshida M, Chishaki A, Murayama Y, Kimura S, Ando M, Saito T, Shiba K, Shiino T, Todaka K, Sunagawa K. Transcutaneous bionic baroreflex system is widely applicable for preventing severe orthostatic hypotension in patients with cervical cord injury. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association. Nov 12, 2008. (Orland, U.S.A.)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

名称: Cardiovascular disease therapy device

発明者: 砂川賢二 外

権利者: 九州大学

種類: 米国特許

番号: 61/161456

出願年月日: 2009年3月19日

国内外の別: 海外

名称: 経皮的電気刺激による血圧安定化システム

発明者: 砂川賢二 外

権利者: 九州大学

種類: 台湾特許

番号: 97139667

出願年月日: 2008年10月15日

国内外の別: 海外

名称: 経皮的電気刺激による血圧安定化システム

発明者: 砂川賢二 外

権利者: 九州大学

種類: PCT

番号: PCT/JP2008/002922

出願年月日: 2008年10月15日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

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