

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500560

研究課題名(和文) 腹筋電気刺激によるフィードバック血圧制御装置の開発

研究課題名(英文) Development of an artificial feedback system with abdominal electrical stimulation for treatment of orthostatic hypotension

研究代表者

山崎 文靖 (YAMASAKI, FUMIYASU)

高知大学・教育研究部医療学系・講師

研究者番号：10243841

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)： 腹筋を電気刺激することにより血圧を制御する非侵襲的人工フィードバック血圧制御装置のプロトタイプを開発し、その有効性を検討した。刺激頻度から動脈圧までのステップ応答関数では、血圧は迅速に反応し、20秒以内に定常状態の90%に達した。定常ゲインは 0.2 ± 0.07 mmHg/Hzであり、 $K_p=1.0$ 、 $K_i=0.01$ でシステムが安定的かつ迅速に血圧低下を代償することが予測された。重症起立性低血圧を有する自律神経疾患患者で起立負荷検査を行い、装置作動時に起立時間を2.3分から、3.2分に延長することが可能であったが、下肢圧迫帯を装着し40mmHgで加圧することにより4.4分まで延長することができた。

研究成果の概要(英文)： We developed prototype of a noninvasive artificial feedback system with abdominal electrical stimulation, and evaluated an efficacy for treatment of orthostatic hypotension. The frequency responses were identifiable and the step response function showed arterial pressure quickly responded to the stimulation and reached 90% of the steady-state response in 20 seconds. The steady state gain was 0.2 ± 0.07 mmHg/Hz. On the basis of these results, K_p was set at 1.0, and K_i was set at 0.01, so that the servo system could quickly and effectively attenuate the effect of the external disturbance. The system could prolonged a tilting time in patients with autonomic orthostatic hypotension from 2.3 minutes to 3.2 minutes. Moreover, it could extend to 4.4 minutes by pressing lower limbs with air pants of 40mmHg.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：先端機能デバイス 医療・福祉 医療工学 起立性低血圧 低侵襲治療システム

1. 研究開始当初の背景

動脈圧反射は、さまざま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。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压低下すなわち起立性低血压を防止する血压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压調節が作動しないため、起立性低血压が必発となる。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压制御装置が必要となる。

これまでわれわれは、(1) 圧受容器を代替する圧バイオセンサー、(2) 血管運動中枢機能を代替するデバイス、(3) 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、その評価を実験的臨床研究にて行ってきた(Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. Circulation. 2006;113:634-639.)。現在までの研究では、手術中の患者において、血管運動中枢の動作原理を伝達関数として同定し、硬膜外カテーテルによるヒトの動脈圧制御を可能にした。さらに腹部大動脈瘤手術中の低血压や、脊髄損傷患者の座位性低血压の治療に有効であることを検証している(脊髄刺激による血压制御. 自律神経 2007;44:236-242)。また、非侵襲的な「交感神経遠心路を代替するデバイス」として、腹部圧迫帯を用いた方法の有効性を開発した。

これらの研究過程で、脊髄損傷患者を臥位から座位に体位変換した時に一時的に腹筋がミオクローヌスを起こし、それに伴い血压が上昇する現象に着目し、人為的に電気刺激を腹筋に加え、その収縮を持続的に起こすことにより血压を制御する方法を着想した。

この方法では、装置を非侵襲的かつ小型化することが可能であり、血压低下が問題となる処置・治療や末梢性交感神経障害による低血压の治療にも応用しやすくなる。

2. 研究の目的

「腹筋電気刺激によるフィードバック血压制御装置」の開発を行う。三年間の実験的臨床研究により、非侵襲的かつ携帯可能な、人工血管運動中枢を有したフィードバック血压制御装置のプロトタイプを開発する。

3. 研究の方法

(1) 腹筋電気刺激による血压の応答性の同

定、(2) 人工血管運動中枢の動作原理の記述・設計、(3) デバイスの有効性の検討、を行う。

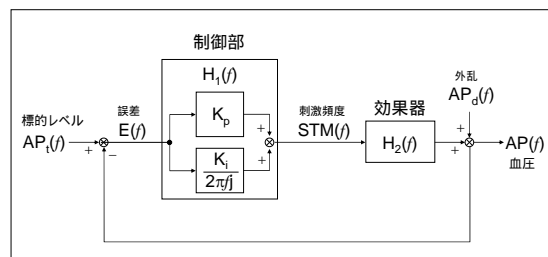
(1) 腹筋電気刺激による血压の応答性(伝達関数 $H_2(f)$)の同定

対象患者に腹筋刺激電極を装着し、刺激頻度を不規則に変動させることにより、刺激頻度から動脈圧までの伝達関数 $H_2(f)$ を同定する。腹筋刺激電極は腹部および背部皮膚表面に装着し、誘発電位検査装置からの刺激パルスのパラメータをパルス幅 1 ミリ秒、刺激頻度 30Hz に設定。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する。また、刺激電極は腹筋が最も刺激できる位置に装着する。誘発電位検査装置からの刺激パルスが外部トリガー入力で駆動されるように設定し、コンピュータから誘発電位検査装置に、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 分間記録する。刺激パルスの頻度は、0 か 30Hz かのいずれかになるように 6 秒間隔毎に不規則に切り替える。

(2) 人工血管運動中枢の動作原理の記述・設計

サーボ制御の理論を応用して設計する(図1)。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。ランダムな腹筋電気刺激に対する動脈圧の応答特性(上記で求めたもの)を算出し、平均的な伝達関数 $H_2(f)$ を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する。求められた平均的な $H_2(f)$ を用いて、ステップ状の血压低下に対する血压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、血压サーボシステムがもっとも安定的かつ迅速に血压低下を代償する係数を決定する。

図1. サーボ制御ブロック線図



(3) デバイスの有効性の検討

上記で設計した人工血管運動中枢を搭載したフィードバック血压制御装置を患者に装着する。ついで、チルトベッドによる起立負荷またはギャッジアップ車椅子を用いた座位負荷を行い、装置が作動した場合とそうでない場合における血压低下を測定し、比較検討する。同時に血中カテコラミン値など液

性因子の変化を計測する。

4. 研究成果

(1) 腹筋電気刺激による血圧の応答性(伝達関数 $H_2(f)$)の同定)

起立性低血圧を有する自律神経失調患者 2 例、脊髄損傷患者 1 例、全身麻酔手術患者(膝関節鏡手術)1 例、平均年齢 57 ± 16 歳、に腹筋刺激電極を装着し、刺激頻度を不規則に変動させることにより、刺激頻度から動脈圧までの伝達関数 $H_2(f)$ を同定した。刺激電極は左右腹部皮膚表面に装着。誘発電位検査装置からの刺激パルスが外部トリガー入力で駆動されるように設定し、コンピュータから誘発電位検査装置に、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 10 分間記録した。パルス幅は 1 ミリ秒、刺激頻度は、0 か 30Hz かのいずれかになるように 6 秒間隔毎に不規則に切り替えた。刺激頻度から動脈圧までのステップ応答関数では、刺激頻度の上昇に血圧は迅速に反応し、20 秒以内に定常状態の 90%に達した。定常ゲインは 0.2 ± 0.07 mmHg/Hz であった。

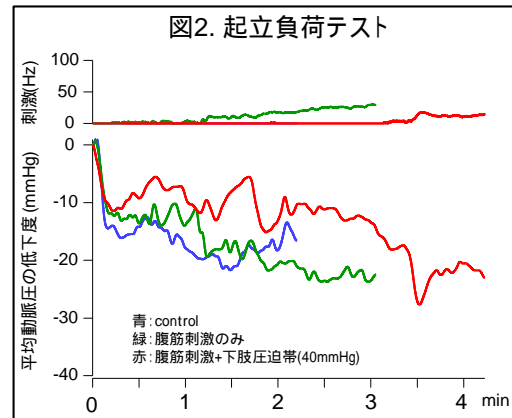
ここで、実際に腹筋刺激を行うと、症例によって腹筋収縮が不十分な症例が認められた、その原因として、腹部皮下脂肪厚および腹筋厚が関与すると考えられ、腹部 CT にて評価を行った(17 例)。その結果、中年者では腹部皮下脂肪厚が大きいため、また高齢者では腹筋厚が小さいため、刺激による腹筋収縮が不十分になる可能性が考えられた。よって、刺激強度の評価を行う必要がある。刺激電圧・電流を増大させると解決する可能性はあるが、その反面、皮膚抵抗増大による痛みが増加する可能性もあり、その評価が必要である。また、現在用いている日本光電社製電気刺激装置(SEN-3401, SS203-J)では、インピーダンスの変化により 100V x 10mA までの刺激出力しかなく、それ以上の出力が可能な機器使用を検討する必要がある、日本光電社製バイオニック血圧制御システムを用いて評価を行った。対象は 11 例のボランティア(年齢 54 ± 10 歳、男性 2 名)で、超音波検査での平均腹部脂肪厚は 14.3 ± 4.0 mm、平均腹筋厚は 10.8 ± 2.1 mm であり、痛みには耐えられる強度は 30Hz、30-45mA であった。平均血圧は最大 2.4mmHg 上昇した。以上より最大 40mA ほどの電流での刺激が可能と考えられるが、症例ごとに評価することが必要と思われた。

(2) 人工血管運動中枢の動作原理の記述・設計

求めたランダムな腹筋電気刺激に対する動脈圧の応答特性より、平均的な伝達関数 $H_2(f)$ を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、 $p=1.0$ 、 $K_i=0.01$ で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ことが予測された。

(3) デバイスの有効性の検討

重症起立性低血圧を有する自律神経疾患患者で、上記システムを装着し、起立負荷検査を行った。腹筋刺激により起立時間を 2.3 分から、3.2 分に延長することが可能であったが、下肢圧迫帯を装着し 40mmHg で加圧することにより 4.4 分まで延長することができた(図 2)。



下肢圧迫帯の有効性

上記の結果より、腹筋刺激だけでは血圧の維持が不十分であった。これは、臥位での腹筋刺激では血圧がコントロールできるが、立位負荷での下肢静脈への血液プールが増加することにより、腹部・上半身の血流量が低下するためと考えられた。よって、刺激中に下肢圧迫をすることで、より効果的な血圧コントロールが可能であると考えられ、実際上記で検証できた。これらより、システムに下肢圧迫を加える必要がある。下肢圧迫は、従来のショックパンツでは加圧時に歩行が不可能であるので、ジェット戦闘機パイロットが装着する耐Gスーツの下部を改造したものをを用い、さらに可変圧を入力できる装置を設計する。耐Gスーツの改造は藤倉航装と共同研究を行った。気のうの形状と装着仕様を改造した。現在の気のうは腹部下肢一体型であり、下部は前面を覆うような形状となっている。また、装着仕様も紐型であり、装着に時間がかかるため、これらを短時間で装着でき、効率的、効果的に圧迫できる形状に改造した(図 3)。

図3. 改造耐Gスーツ



マジックテープ

空圧制御装置の開発は東京航空計器と共同

研究を行った。血圧に追従した空圧を供給できる空圧制御装置の設計中である。

5. 主な発表論文等

(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 6 件)

Yokoyama T, Sakamoto E, Yamasaki F, Yamashita K, Yatabe T, Suwa K. Remifentanyl Has Sufficient Hypnotic and Amnesic Effect for Induction of Anesthesia by Itself. *Open Journal of Anesthesiology*, 査読有、2014, 4, 8-12. <http://www.scirp.org/journal/ojanes>

Shimizu Y, Yamasaki F, Furuno T, Kubo T, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Metabolic effect of combined telmisartan and nifedipine CR therapy in patients with essential hypertension. *Int J Gen Med*. 査読有、2012;5:753-8. doi:10.2147/IJGM.S28890. Epub 2012 Sep 10. doi: 10.2147/IJGM.S28890. Epub 2012 Sep 10.

Kubo T, Sato T, Noguchi T, Kitaoka H, Yamasaki F, Kamimura N, Shimodera S, Iiyama T, Kumagai N, Kakinuma Y, Diedrich A, Jordan J, Robertson D, Doi YL. Influences of donepezil on cardiovascular system--possible therapeutic benefits for heart failure--donepezil cardiac test registry (DOCTER) study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 査読有、2012 Sep;60(3):310-4. <http://journals.lww.com/cardiovascularpharm/pages/results.aspx?txtKeywords=yamasaki%20f>

山崎文靖. 時間と疾患：心血管疾患と時間遺伝子 高知県臨床検査技師会会誌こうち, 査読無、2012;Vol141, No2:79-84.

Arikawa M, Kakinuma Y, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Donepezil, Anti-Alzheimer's Disease Drug, Prevents Cardiac Rupture during Acute Phase of Myocardial Infarction in Mice. *PLoS One*. 査読有、2011;6(7):e20629. Epub 2011 Jul 5. doi: 10.1371/journal.pone.0020629.

Furuno T, Yamasaki F, Yokoyama T, Sato K, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Effects of various doses of aspirin on platelet activity and endothelial function. *Heart Vessels*. 査読有、2011 May;26(3):267-73. Epub 2010 Nov 10. doi: 10.1007/s00380-010-0054-8.

[学会発表](計 3 件)

弘田隆省、山崎文靖、古野貴志、森田ゆかり、杉浦哲朗、佐藤隆幸、北岡裕章. Novel Therapeutic Approach for Orthos

tatic Hypotension: Deep Brain Stimulation. 第78回日本循環器学会学術集会, 2014 3/21-23, 東京国際フォーラム, 東京.

壬生季代、北川博之、宗景匡哉、矢田部智昭、山崎文靖、花崎 和弘. 新型人工膵臓 STG-55TM が看護師業務に及ぼす影響についての検討. 第51回日本人工臓器学会大会, 2013 9/27-29, パシフィコ横浜, 横浜.

Mibu K, Kitagawa H, Munekage M, Yatabe T, Yamasaki F, Hanazaki K. Effectiveness of a novel artificial pancreas STG-55 on the workload of nurses. 6th International Conference Advanced Technologies Treatment Diabetes, 2/27-3/2, 2013, CNIT Paris La Defense, Paris, France.

6. 研究組織

(1)研究代表者

山崎 文靖 (YAMASAKI, Fumiyasu)
高知大学・教育研究部医療学系・講師
研究者番号：10243841

(2)連携研究者

佐藤 隆幸 (SATO, Takayuki)
高知大学・教育研究部医療学系・教授
研究者番号：90205930

大崎 康史 (Osaki, Yasushi)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号：20294829

柿沼 由彦 (KAKINUMA, Yoshihiko)
日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授
研究者番号：40233944