

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500511

研究課題名(和文) 深部脳刺激による起立性低血圧の治療

研究課題名(英文) Novel Therapeutic Approach for Orthostatic Hypotension: Deep Brain Stimulation

研究代表者

弘田 隆省 (HIROTA, Takayoshi)

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号：10437741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000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法を交感神経遠心路の一部としてシステムに組み入れた人工圧受容器反射装置を着想し、その可能性を検討した。刺激電圧、部位を変化させ上腕血圧測定を37回行い、上昇10回(27%)、変化なし21回(57%)、刺激による症状で検討できなかったもの6回(16%)を認めた。さらに、視床下核(STN)へのランダム刺激25回を行った。得られたデータ19回中13回で血圧への反応を認めた。反応の認められた症例のステップ応答関数では、刺激により迅速な血圧応答が認められ、10秒以内に定常ゲインの90%以上に達した。定常ゲインは $0.015 \pm 0.013 \text{ mmHg/Hz}$ であった。

研究成果の概要(英文)：To develop an artificial feedback system for treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure, we examined dynamic responses of arterial pressure (AP) to deep brain stimulation (DBS). 1) We confirmed whether AP reacts to DBS preliminary in 25 Parkinson's disease (PD) patients treated with DBS to STN (subthalamic nucleus). In 37 trials, 10 (27%) were increased over 3mmHg, 21 (57%) were not changed, and 6 could not be measured by stimulating discomfort. 2) We randomly stimulated the STN every 8 sec, while measuring AP tonometrically. In 12 PD patients treated with DBS, 21 trials were tested. We calculated the frequency response of AP to the DBS with an FFT algorithm. Finally, we computed a step response of AP to DBP. The frequency responses were identifiable in 11 trials. The step response function showed AP quickly responded to the DBP and reached 90% of the steady-state response in 10 sec. The steady state gain was $0.015 \pm 0.013 \text{ mmHg/Hz}$.

研究分野：循環器内科

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

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、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。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。

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。唯一、佐藤らが、シャイ・ドレーガー症候群モデルラットを用い、人工血管運動中枢の構築と脊髄刺激による血圧制御の有効性を報告し (Circulation. 2002;106: 730-734.)、この成果を基盤として、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)。

2. 研究の目的

前述の技術を応用し、従来用いられている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し、重症起立性低血圧を有するパーキンソン病の治療に応用できる可能性を検討する実験的臨床研究を行う。

3. 研究の方法

3年間の実験的臨床研究により、以下を到達目標とする。

(1) 脳埋め込み電極による脳深部刺激による血圧応答性の同定。

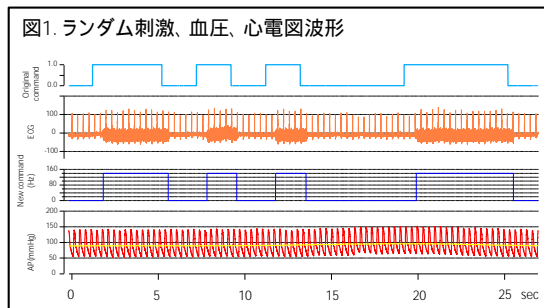
(2) 血圧低下を代償する血圧サーボシステムがもっとも安定的かつ迅速に作動する制御中枢プログラムの設計。

(3) 脳埋め込み電極刺激時の血圧へのデータを記録

深部脳刺激治療を行っているパーキンソン病患者で、刺激電圧、部位を変化させ、血圧測定を行った。血圧は通常の上腕カフ型血圧計および非侵襲的連続血圧測定装置を用いた。上腕血圧は、刺激なし 刺激 刺激なし 刺激 刺激なしで、それぞれ開始より1分後に測定した。刺激時に収縮期血圧が3mmHg以上上昇するものを有意とした。

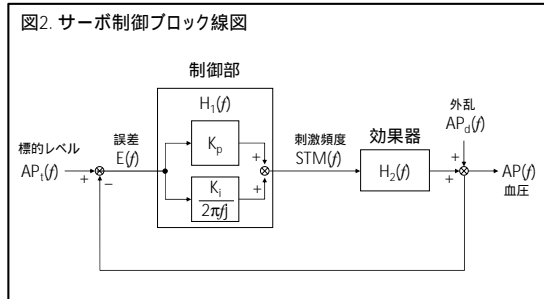
(4) 刺激から血圧までの伝達関数の記述・同定

深部脳刺激治療を行っているパーキンソン病患者 12例で刺激から血圧の応答性を検討した。視床下核へ12分間 on/off のランダム刺激(電圧 $2.7 \pm 0.6V$, パルス幅 90msec, 周波数 $142 \pm 11Hz$)をし(図1)、刺激から血圧への反応を関数として求めた。



(5) 制御中枢プログラムの記述・設計

制御中枢に用いるサーボコントローラの動作原理は、いわゆる、比例・積分補償型のネガティブフィードバックを採用した。ランダムな刺激に対する血圧の応答特性を用いて求められた平均的な $H_2(f)$ を用いて、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する。このシミュレーション結果をもとに、人工的血圧制御中枢をプログラムし、サーボシステムとして動作するようにする。



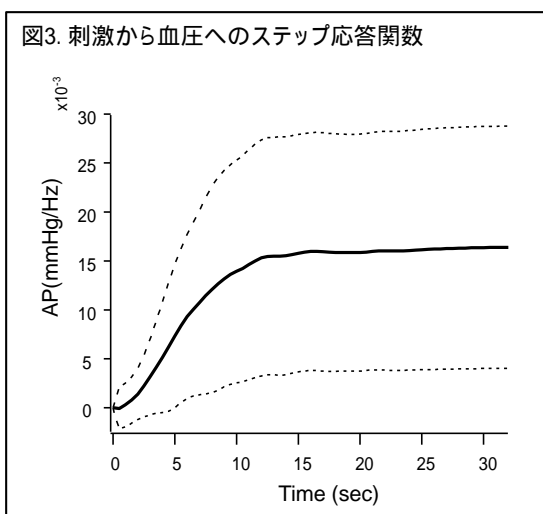
(6) 立位負荷時の血圧低下度を一定頻度の刺激で評価する。

4. 研究成果

(1) 25 例の患者(年齢 68 ± 8 歳、男性 14、女性 11)で検討した。上腕血圧測定は 37 回行い、そのうち、上昇 10 回(27%)、変化なし 21 回(57%)、刺激による症状で検討できなかったものが 6 回(16%)であった。以上より、視床下核(STN)への刺激が血圧に影響を与える可能性が示された。

(2) 14 例(年齢 64 ± 12 歳、男性 7、女性 7、電極挿入手術後 145 ± 154 週)を対象に、視床下核(STN)へのランダム刺激 25 回を行った。25 回中、6 回は刺激症状で中止した。得られたデータ 19 回中 13 回で血圧への反応を認めた。反応の認められた症例のステップ応答関数では、刺激により迅速な血圧応答が認められ、10 秒以内に定常ゲインの 90%以上に達した。定常ゲインは 0.015 ± 0.013 mmHg/Hz であった(図 3)。

図3. 刺激から血圧へのステップ応答関数



(3) 上記の反応関数を用いて、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。

(4) 16 例(年齢 68 ± 9 歳、男性 9、女性 7)を対象に、立位負荷を行い、一定の深部脳刺激が血圧低下に影響するかを検討したが、深部脳刺激は血圧低下に影響しなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

山崎文靖, 佐藤隆幸. 人工的動脈圧反射装置の現況 自律神経, 査読有、2015:52, in press).

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. 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.

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.

[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 Orthostatic 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, 2013 2/27-3/2, CNIT Paris La Defense, Paris, France.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

弘田 隆省 (HIROTA, Takayoshi)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号: 10437741

(2)研究分担者

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
(H24-H25)

(3)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