

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12825

研究課題名(和文) 深部脳電気刺激を用いた人工圧受容器反射システムの開発

研究課題名(英文) Development of artificial baroreflex system with 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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：これまでわれわれは、重度起立性低血圧治療のため、脊髄硬膜外カテーテルを用いた人工圧反射装置を開発してきた。これを発展させ、交感神経路のより上位中枢を刺激できないかを検討したところ、パーキンソン病治療における深部脳刺激法を用いた方法を着想し、人工血管運動中枢を設計した。今回、視床下核内の刺激電極の位置による血圧への反応の違いを検討し、電極先端がより上方および後方であるほど刺激-血圧反応の定常ゲインは大きくなることを見出した。これにより、反応ゲインを平均値の0.015から0.05 (mmHg/Hz)程度まで増加させることができ、より効率的な人工圧受容器反射装置を設計することが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回検討により、視床下核内での刺激部位の違いによる血圧の応答性が評価され、より効率的な人工圧受容器反射システムを設計することが可能となり、重度起立性低血圧を有する神経疾患患者に新しい治療を提供する道が開けた。また、パーキンソン病以外の自律神経機能異常にも適応できる可能性があり、その波及効果が期待できる。本研究課題の遂行は、神経疾患などの中枢性動脈圧反射失調による起立性低血圧治療法の開発につながるのみならず、ここで用いられる開発の枠組み、すなわち「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 have developed an artificial baroreflex device using an epidural catheter for the treatment of severe orthostatic hypotension. After developing this and examining whether the higher center of the sympathetic tract could be electrically stimulated, we conceived a method using deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease and designed an artificial vasomotor center. In the present study, we investigated the difference in the response from stimulation to blood pressure depending on the position of the stimulation electrode in the subthalamic nucleus, and found that the steady-state gain of the stimulation-blood pressure response increases as the tip of the electrode is inserted higher and posterior. As a result, the reaction gain can be increased from the average value of 0.015 to about 0.05 (mmHg / Hz), and a more efficient artificial baroreceptor reflector can be designed.

研究分野：ライフサイエンス / 循環器内科学 / 生体医工学

キーワード：人工圧受容器反射系 深部脳刺激 起立性低血圧 パーキンソン病 生体制御・治療

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り(図 1)、近年血圧への影響が検討されているが十分解明されていない。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。

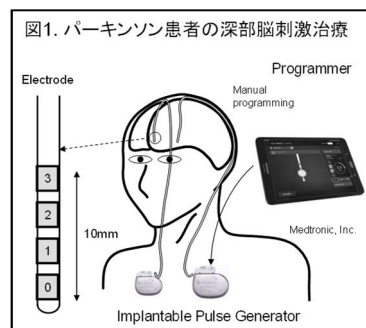


図1. パーキンソン患者の深部脳刺激治療

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、腹部大動脈瘤手術中の低血圧や、脊髄損傷患者の座位低血圧の治療に有効であることを検証した (自律神経. 2007; 44:236-242. 自律神経, 2015;52: 109-114. 日臨麻会誌, 2018;38:223-22)。これらの技術を応用し、視床下核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、血圧サーボシステムの比例補償係数 $K_p=50$ 、積分補償係数 $K_i=10$ を決定した (H24-26, H27-30 科研費基盤研究(C))(図 2)。この研究の過程で、症例によって刺激から血圧への反応に違いが見られた。その原因は不明であるが、視床下核内の刺激電極の位置の違いが推測された。この刺激に効果的な位置を解明できれば、より効率的なシステムを構築することができる。

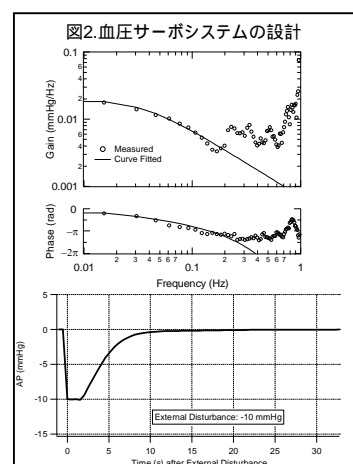


図2. 血圧サーボシステムの設計

2. 研究の目的

今回、核内刺激部位の違いによる血圧の応答性を評価し、より効率的な人工圧受容器反射システムを設計する。

3. 研究の方法

3 年間の実験的臨床研究により、

- 1) 脳刺激から血圧への反応性と刺激部位の対比
- 2) 刺激効率の良い部位でのデータより人工圧受容器反射システムを設計 を到達目標とする。

記録の開始

深部脳刺激 on/off により起立時の血圧を記録する。on/off は現在の刺激で行う。起立負荷は電動チルトベッドで行い、連続血圧および心電図を記録する。負荷前後で静脈採血し血中カテコラミン値を測定する。

視床下核内の刺激電極の位置を MRI で確認し、で記録した血圧低下度と部位による刺激効率を評価する。

MRI は深部脳刺激術後に撮影しているものを用いる。MRI の撮影シーケンスは核/白質のコントラストをつけ、視床下核内で電極の位置を特定できやすいように STIR を用いている。

【予備的臨床研究の成果：図 3、図 4】

刺激時に血圧低下が抑制された 1 例。刺激は元の設定 (2.7V, 90 μ sec, 130Hz) の on/off。

ランダム刺激による血圧データの収集を再開し症例数・データを増やす。この時での症例を参考にする。と同様に MRI 所見と対比する。

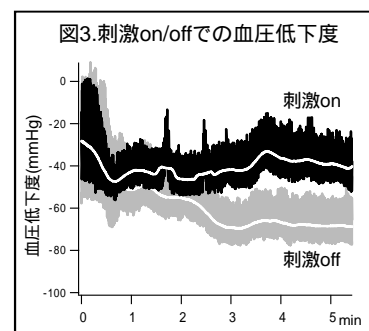


図3. 刺激on/offでの血圧低下度

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、外部プログラマより手動でジェネレータの設定を on/off で変更する。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 (~110 μ sec)、刺激周波数 (~190Hz) を決定する。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 分間記録する。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する。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する。このデータを MRI と比較する。

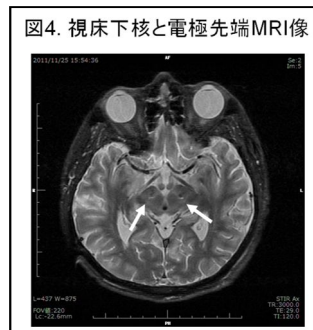


図4. 視床下核と電極先端MRI像

人工圧受容器反射システムを設計。

制御中枢は前回と同様サーボ制御の理論を応用して設計する(図5)。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 で記述したもののゲインファクターを変更して用いる。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する。

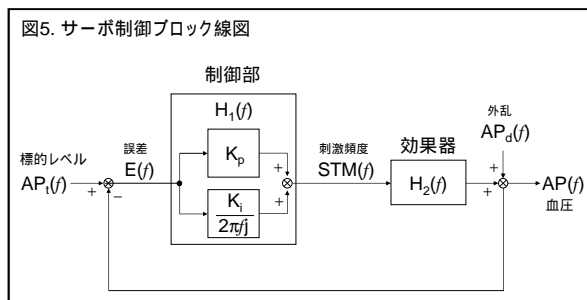


図5. サーボ制御ブロック線図

4. 研究成果

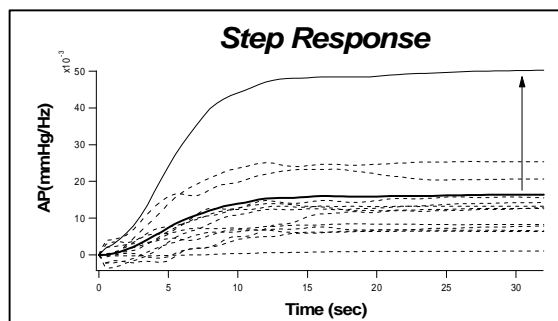
H31(R1)年度は以下を行った。DBS のランダム刺激から血圧への応答性を解析した 25test、13 例の MRI データを取得し、刺激部位の検討を開始した。DBS 電極先端部の視床下核内の位置を脳内で確定するための基準を検討した。手術時は矢状断で前交連と後交連を結ぶ線を基準線とし、前交連-後交連の中点を基準として電極の先端を決定してある。このことより、MRI 上で基準点よりの前後方向、左右方向、上下方向の距離を計測し、脳内での電極先端座標を決定する。しかし、電極先端が基準点より外部に離れるほど刺激による交感神経活動が低下するとの報告があり(Liu KD et al. J Neurol. 2013;260(7):1714-23.)、脳の大きさで座標を修正する必要があることがわかった。よって、脳の大きさを考慮するために前交連-後交連の長さを用いて補正する方法を用い、電極先端の位置を MRI 上で確定することとした。

R2 年度は、R1 年度に行った基準点を用いる方法で計測を開始したが、格納された MRI 画像上では上記の計測が困難なため、側方距離を AC-PC ラインからの距離(mm)、垂直方向距離を中脳水道からの距離(mm)、前後方向の距離を橋前面からの距離(mm)とし、血圧への応答性を解析した 14 例で評価した。応答あり vs. なしでの計測値は、それぞれ、 13.73 ± 2.28 vs. 11.54 ± 1.47 , 14.47 ± 2.89 vs. 13.18 ± 0.88 , 9.34 ± 0.93 vs. 8.33 ± 2.36 であり、応答のある症例での電極位置は、より側方で、深く、後方である傾向を認めた。

R3 年度は、垂直方向を橋・大脳脚切痕からの距離とし再計測した。また、測定値を脳全体の大きさで補正し検討した。

ランダム刺激をした症例では、側方に有意な差は認めなかったが、電極が上方(補正值)に挿入されているほど刺激-血圧反応の定常ゲインは大きく ($r^2:0.645$, $p<0.01$)、後方ほど大きい傾向が認められた ($r^2:0.438$, $p=0.052$)。このことより、刺激部位により反応ゲインを平均値の 0.015 から 0.05(mmHg/Hz)まで上昇させることができ(右図)、より効果的な制御が可能であると考えられた。

起立負荷症例では、刺激により血圧低下が抑制された症例(応答あり)は応答なしの症例に比して、より側方である傾向が認められた (0.097 ± 0.013 vs 0.088 ± 0.014)。今回の検討では、ランダム刺激症例と起立負荷症例では刺激部位の違いが認められたが、より外側、上方、後方の刺激で効果が大きい可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamasaki Fumiyasu, Sato Takayuki, Sato Kyoko, Diedrich Andre	4. 巻 15
2. 論文標題 Analytic and Integrative Framework for Understanding Human Sympathetic Arterial Baroreflex Function: Equilibrium Diagram of Arterial Pressure and Plasma Norepinephrine Level	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2021.707345	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	山崎 文靖 (Yamasaki Fumiyasu) (10243841)	高知大学・医学部附属病院・特任教授 (16401)	

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究協力者	佐藤 隆幸 (Sato Takayuki)		
研究協力者	森田 ゆかり (Morita Yukari)		
研究協力者	清家 真人 (Seike Masato)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	豊永 晋一 (Toyonaga Shinichi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関