

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4189448号
(P4189448)

(45) 発行日 平成20年12月3日 (2008. 12. 3)

(24) 登録日 平成20年9月26日 (2008. 9. 26)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 N 1/365 (2006. 01)

A 6 1 N 1/365

請求項の数 5 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2004-525760 (P2004-525760)
 (86) (22) 出願日 平成14年8月5日 (2002. 8. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/007963
 (87) 国際公開番号 W02004/012814
 (87) 国際公開日 平成16年2月12日 (2004. 2. 12)
 審査請求日 平成17年3月14日 (2005. 3. 14)

特許法第30条第1項適用 2002年7月15日に、
 " Bionic Technology Revitalize Native Baroreflex Function in Rats with Baroreflex Failure" と題する論文を <http://circ.ahajournals.org/> に発表

(73) 特許権者 502185412
 国立循環器病センター総長
 大阪府吹田市藤白台5-7-1
 (73) 特許権者 390033857
 株式会社フジキン
 大阪府大阪市西区立売堀2丁目3番2号
 (74) 上記1名の代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 砂川 賢二
 福岡県福岡市西区周船寺2丁目15-29
 (72) 発明者 杉町 勝
 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号A-503

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体調節機能代替を用いた治療用システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知手段と、

該生体活動感知手段により感知された生体活動信号を入力して、正常時の生体活動から予め算出したインパルス応答と該生体活動感知手段により感知された生体活動信号の畳み込み積分により生体刺激信号を算出し、該生体刺激信号を出力するための算出手段と、
 該算出手段によって算出された生体刺激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段、とからなり、

前記インパルス応答が、前記生体活動信号をフーリエ変換し、該フーリエ変換した値をもとに伝達関数を求め、該伝達関数を逆フーリエ変換することで算出されることを特徴とする、生体活動に基づいた治療用システム。

【請求項2】

生体の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知手段と、

該生体活動感知手段により感知された生体活動信号を入力して、正常時の生体活動から予め算出したインパルス応答と該生体活動感知手段により感知された生体活動信号の畳み込み積分により生体刺激信号を算出し、該生体刺激信号を出力するための算出手段と、
 該算出手段によって算出された生体刺激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段、とからなり、

10

20

前記インパルス応答が、前記生体活動信号をフーリエ変換し、該フーリエ変換した値をもとに伝達関数を求め、該伝達関数を逆フーリエ変換することで算出され、

前記算出手段は、入力された生体活動信号が正常な生体活動によるものであるか、異常な生体活動によるものであるかを識別する識別手段を備え、入力された生体活動信号が正常な生体活動であると識別された場合、生体刺激信号の出力は行わず、入力された生体活動信号が異常な生体活動であると識別された場合、生体刺激信号を出力することを特徴とする、生体活動に基づいた治療用システム。

【請求項 3】

前記生体活動感知手段が、前記生体活動情報の一種である心臓交感神経及び／又は迷走神経の神経活動を感知して、前記生体活動信号である神経活動信号を出力するための神経活動感知手段であり、

10

前記算出手段が、該神経活動感知手段により感知された神経活動信号を入力して、正常時の神経活動から予め算出したインパルス応答と該神経活動感知手段により感知された神経活動信号の畳み込み積分により心臓の心拍数を制御する、前記生体刺激信号であるペーシング信号を算出し、該ペーシング信号を出力するための手段であり、

前記生体刺激手段が、前記算出手段によって算出されたペーシング信号を入力して、該ペーシング信号に基づいて心臓を刺激して心拍数を調整するためのペーシング手段であることを特徴とする、生体活動に基づいた請求項 1 又は 2 記載の治療用システム。

【請求項 4】

前記生体活動感知手段が、前記生体活動情報の一種である動脈内の血圧を感知して、前記生体活動信号である血圧を出力するための血圧感知手段であり、

20

前記算出手段が、該血圧感知手段により感知された血圧信号を入力して、正常時の動脈内の血圧から予め算出したインパルス応答と前記血圧感知手段により感知された血圧信号の畳み込み積分により血管床交感神経を刺激して血圧を調節することができる、前記生体刺激信号である交感神経刺激信号を算出し、該交感神経刺激信号を出力するための手段であり、

前記生体刺激手段が、前記算出手段によって算出された交感神経刺激信号を入力して、該交感神経刺激信号に基づいて血管床交感神経を刺激して血圧を調節するための刺激手段であることを特徴とする、生体の血圧変化に基づき生体の神経活動の制御を用いた請求項 1 又は 2 記載の治療用システム。

30

【請求項 5】

前記生体活動感知手段が、前記生体活動情報の一種である生体の心臓活動によって発せられる心臓活動情報を感知して、前記生体活動信号である心臓活動信号を出力するための心臓活動感知手段であり、

前記算出手段が、該心臓活動感知手段により感知された心臓活動信号を入力して、正常時の心臓活動から予め算出したインパルス応答と該心臓活動感知手段により感知された心臓活動信号の畳み込み積分により、前記生体刺激信号である神経刺激信号を算出し、該神経刺激信号を出力するための手段であり、

前記生体刺激手段が、前記算出手段によって算出された神経刺激信号を入力して、該神経刺激信号に基づいて神経を刺激するための神経刺激手段であることを特徴とする、生体活動に基づいた請求項 1 又は 2 記載の治療用システム。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペーシングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システムに関し、その目的は、様々な要因によって正常な生体調節機能を果たすことができない中枢器官に変わって、その中枢器官があたかも正常に機能しているかのように各器官を調節することができる生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペーシングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システムを提供することにある。

50

【背景技術】

【0002】

わが国においても脳死間の心臓移植が開始され重症心不全の治療方法の一つとなりつつある。しかしながら、心臓提供者数は絶対的に不足しており、移植心の不足が懸念されている。

重症心不全のもうひとつの治療方法としては、人工心臓の移植がある。しかしながら、現在の人工心臓は、生体からの制御を受けていないために、生体と必ずしも協調して動作してはいなかった。

また従来から徐脈の治療にはペースメーカーが用いられている。ペースメーカーを使用することで、心筋に電氣的刺激を与えて人為的に必要な心筋収縮の調律を起させることができる。

10

近年、心電図のQT時間、体温、加速度などから生体固有の心拍数を推定してレートを変化させるペースメーカーが存在している。しかしながら、このようなペースメーカーであっても、特異性、感受性、過渡応答性の面で必ずしも満足できるものではなかった。

またある種の疾患では、生体の異常な調節活動がその原因となっていることが知られている。例えば、心臓疾患の進行には異常な生体調節機構が関与していることが知られており、急性心筋梗塞の場合、心筋梗塞発症後、交感神経の活動の異常な上昇と、迷走神経の活動の異常な低下が発生することが知られている。

このような生体の異常な調節活動は、心臓以外の他の循環器でも見ることができる。

健常人であっても、起立により300～800mLの血液が下肢や内臓などの心臓より下部に貯留されることで、心臓への静脈還流が減少して血圧が低下する。通常は、血圧を一定に保つ血圧調節機構を備えており、血圧の低下を防ぐことができる。しかしながら、血圧調節機構に何らかの障害を有すると、起立性低血圧が生じる。例えば、Shy-Drager症候群は、圧反射をつかさどる神経系に異常が見られ、血圧が体位の変化により大きく変動して日常生活に大きな支障をきたす。

20

上述したように、従来の人工心臓や心臓ペースティングシステムなどの人工の臓器や装置は、生体からの制御を受けていないために、生体と必ずしも同調して動作せず、感受性などの面において満足できるものではなかった。

また心筋梗塞などの治療においては、冠動脈拡張薬、β-遮断薬、抗血小板薬などの薬剤を用いる治療方法、カテーテルを使用する治療方法、冠動脈バイパス手術による治療方法などが採用されている。

30

薬剤による治療方法やカテーテル、冠動脈バイパス手術を駆使しても病変の進行や生命の危機に陥ることがある。

また著しい起立性低血圧を生じるShy-Drager症候群の治療においては、薬剤として、エピネフリン、レボドーパ、アンフェタミンなどのアドレナリン作動薬を用い、また食塩摂取量を多くさせる対症的な治療が行われている。しかしながら、このような対症的な治療では、症状の程度を軽減することはできるものの、Shy-Drager症候群を根本的に治療することは不可能であった。

本発明は、様々な要因によって正常な生体調節機能を果たすことができない中枢器官に変わって、その中枢器官が正常に機能しているかのように各器官を調節することができる治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペースティングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システムを提供することにある。

40

【発明の開示】

【0003】

請求の範囲第1項に記載の発明は、生体の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知手段と、該生体活動感知手段により感知された生体活動信号を入力して、正常時の生体活動から予め算出したインパルス応答と該生体活動感知手段により感知された生体活動信号の畳み込み積分により生体刺激信号を算出し、該生体刺激信号を出力するための算出手段と、該算出手段によって算出された生体刺激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段

50

、とからなり、前記インパルス応答が、前記生体活動信号をフーリエ変換し、該フーリエ変換した値をもとに伝達関数を求め、該伝達関数を逆フーリエ変換することで算出されることを特徴とする、生体活動に基づいた治療用システムに関する。

【0004】

請求の範囲第2項に記載の発明は、生体の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知手段と、該生体活動感知手段により感知された生体活動信号を入力して、正常時の生体活動から予め算出したインパルス応答と該生体活動感知手段により感知された生体活動信号の畳み込み積分により生体刺激信号を算出し、該生体刺激信号を出力するための算出手段と、該算出手段によって算出された生体刺激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段、とからなり、前記インパルス応答が、前記生体活動信号をフーリエ変換し、該フーリエ変換した値をもとに伝達関数を求め、該伝達関数を逆フーリエ変換することで算出され、前記算出手段は、入力された生体活動信号が正常な生体活動によるものであるか、異常な生体活動によるものであるかを識別する識別手段を備え、入力された生体活動信号が正常な生体活動であると識別された場合、生体刺激信号の出力は行わず、入力された生体活動信号が異常な生体活動であると識別された場合、生体刺激信号を出力することを特徴とする、生体活動に基づいた治療用システムに関する。

10

【0005】

請求の範囲第3項に記載の発明は、前記生体活動感知手段が、前記生体活動情報の一種である心臓交感神経及び／又は迷走神経の神経活動を感知して、前記生体活動信号である神経活動信号を出力するための神経活動感知手段であり、前記算出手段が、該神経活動感知手段により感知された神経活動信号を入力して、正常時の神経活動から予め算出したインパルス応答と該神経活動感知手段により感知された神経活動信号の畳み込み積分により心臓の心拍数を制御する、前記生体刺激信号であるペーシング信号を算出し、該ペーシング信号を出力するための手段であり、前記生体刺激手段が、前記算出手段によって算出されたペーシング信号を入力して、該ペーシング信号に基づいて心臓を刺激して心拍数を調整するためのペーシング手段であることを特徴とする、生体活動に基づいた請求項1又は2記載の治療用システムに関する。

20

【0006】

請求の範囲第4項に記載の発明は、前記生体活動感知手段が、前記生体活動情報の一種である動脈内の血圧を感知して、前記生体活動信号である血圧を出力するための血圧感知手段であり、前記算出手段が、該血圧感知手段により感知された血圧信号を入力して、正常時の動脈内の血圧から予め算出したインパルス応答と前記血圧感知手段により感知された血圧信号の畳み込み積分により血管床交感神経を刺激して血圧を調節することができる、前記生体刺激信号である交感神経刺激信号を算出し、該交感神経刺激信号を出力するための手段であり、前記生体刺激手段が、前記算出手段によって算出された交感神経刺激信号を入力して、該交感神経刺激信号に基づいて血管床交感神経を刺激して血圧を調節するための刺激手段であることを特徴とする、生体の血圧変化に基づき生体の神経活動の制御を用いた請求項1又は2記載の治療用システムに関する。

30

【0007】

請求の範囲第5項に記載の発明は、前記生体活動感知手段が、前記生体活動情報の一種である生体の心臓活動によって発せられる心臓活動情報を感知して、前記生体活動信号である心臓活動信号を出力するための心臓活動感知手段であり、前記算出手段が、該心臓活動感知手段により感知された心臓活動信号を入力して、正常時の心臓活動から予め算出したインパルス応答と該心臓活動感知手段により感知された心臓活動信号の畳み込み積分により、前記生体刺激信号である神経刺激信号を算出し、該神経刺激信号を出力するための手段であり、前記生体刺激手段が、前記算出手段によって算出された神経刺激信号を入力して、該神経刺激信号に基づいて神経を刺激するための神経刺激手段であることを特徴とする、生体活動に基づいた請求項1又は2記載の治療用システムに関する。

40

【発明を実施するための最良の形態】

50

【0008】

本発明に係る治療用システムは、喪失した生体機能や異常化した生体機能を代替することで、喪失した生体機能や異常化した生体機能があたかも正常に機能しているかのように生体を維持することができる。具体的に血圧調節の場合を例に説明する。図1(a)は正常な生体における動脈圧反射の状態を示した模式図であり、血圧が変化すると、その情報は圧受容体から延髄の孤束核に送られる。孤束核は交感神経を刺激して血管を収縮させるなどして血圧を調節する。図1(b)は本発明に係る治療用システム(1)を生体に適用した場合の模式図であり、何らかの事情により血管運動中枢が正常に機能しない場合に、本発明に係る治療用システムを適用することで血圧を正常に維持することができる。即ち、血圧感知手段(2)が血圧の変化を感知するとともに、算出手段(3)が血圧の変化を神経刺激手段(4)に伝達できる情報に変換するとともに、算出された信号で神経刺激手段(4)により刺激することで、血圧を正常に維持することができる。

10

以下、本発明に係る治療用システムについて図面を参照しつつ説明する。図2は本発明に係る治療用システムの概略を示したブロック図である。本発明に係る治療用システム(1)は、少なくとも、生体活動感知手段(2)と、算出手段(3)と、生体刺激手段(4)とから構成される。

生体活動感知手段(2)は、生体(S)の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を後述する算出手段(3)に出力することができる。生体活動感知手段(2)としては、例えば、電極や圧センサなどが用いられる。

生体活動感知手段(2)によって感知される生体活動情報としては、交感神経や副交感神経の活動、血流量、血圧、体温、心電図、脳波、或いは生化学的センサによる各種測定値などを例示することができ、本発明に係る治療用システムの目的に応じて適宜任意に選択すればよい。

20

本発明に係る治療用システム(1)における生体活動感知手段(2)の数は、特に限定されない。図2に示されるシステム(1)においては、一個の生体活動感知手段(2)が設けられているが、二個以上の生体活動感知手段を設けることもでき、本発明に係る治療用システムの目的に応じて、適宜任意に設定すればよい。また二個以上の生体活動感知手段が備えられる場合、二個以上の生体活動感知手段を生体の同じ部位に接続しても、またそれぞれ異なる部位に接続しても構わない。

算出手段(3)は、生体活動感知手段(2)により感知され入力された生体活動信号を解析、処理して生体刺激信号を算出することができる。算出した生体刺激信号は後述する生体刺激手段(4)に出力される。

30

より具体的には、算出手段(3)においては、まず生体活動感知手段(2)によって感知された生体活動信号は、増幅装置(31)に入力されて増幅される。尚、増幅装置(31)は、ある一定周波数以上の周波数及びある一定周波数以下の周波数を除去して生体由来する信号及び電力線雑音を除去することができるフィルタ装置(図示せず)を備えていることが好ましい。

増幅された信号はA/D変換装置(32)によりアナログ信号からデジタル信号に変換された後に、解析処理装置(33)に入力される。

解析処理装置(33)において、所定の処理が行われた後に、算出された信号は、生体刺激手段(4)に出力される。

40

算出手段(3)において、生体活動信号を解析、処理する理由について心臓の心拍数の制御を例に説明する。図3aは心臓の交感神経活動と心拍数の経時的な変化を同時に測定したグラフである。図3aに示されるように、一般的には交感神経の活動が上昇すれば、心拍数も上昇する。しかし、刻々と変化する神経活動とその時点における心拍数の関係は、常に1対1に対応しているわけではない(図3b参照)。従って、交感神経活動をそのまま使用して心拍数の調節を行うことはできない。

図3cは、交感神経活動が生体の心拍数を制御するインパルス応答から生体が要求している心拍数を予測した予測心拍数と実測心拍数の散布図である。これによれば、実測心拍数と予測心拍数はよく相関(相関関数0.93)していることがわかる。

50

このように、算出手段（３）により、神経活動信号を解析、処理することにより、実際に生体が要求している心拍数を得ることができ、上述の例では、心拍数に対応した心臓電気刺激信号を使用することで、心拍数を通常の中樞神経が制御するように調節することが可能となる。

尚、心拍数の制御を例にとり説明したが、他の場合、例えば血圧の制御などの生体の機能維持に必須とされる様々な生体調節においても同様の関連性を有する。

さらに、算出手段（３）においては、算出手段（３）に入力される生体活動信号が正常な生体活動によるものであるか或いは異常な生体活動によるものであるかを識別する識別手段（図示せず）を備えることもできる。入力される生体活動信号が正常な生体活動によるものであるか、或いは異常な生体活動であるかどうかを識別するには、正常な生体活動信号に関する情報を予め記憶手段（図示せず）に記憶しておき、入力される生体活動信号と比較する。その差があらかじめ設定された閾値を一定時間を越えた場合、異常な生体活動信号と判断することができる。

識別手段が設けられている場合、正常な生体活動信号が入力されているときは、生体刺激手段に何の信号も出力せずに、生体自身の調節系により調節する。一方、異常な生体活動信号が感知された場合、異常な生体活動を是正するように解析、処理された生体刺激信号を生体刺激手段に出力するように構成することができる。すなわち、正常な生体活動が入力されているときは、本発明に係るシステムは、何の処理も施さなくても、生体に全く異常は現われない。異常な生体活動が入力された場合、その異常な生体活動を是正することができる、すなわち正常な生体活動とすることができる生体活動信号を出力する。

尚、生体活動感知手段が複数設けられている場合、上述の解析、処理は、生体活動感知手段ごとに行われる。

生体刺激手段（４）は、算出手段（３）から出力された生体刺激信号を入力して、この生体刺激信号に基づいて生体を刺激する。生体刺激手段（４）による生体の刺激としては、神経や心筋の電気刺激、大脳や小脳の刺激、薬剤投与装置による刺激、人工臓臓や人工心臓による刺激、人工呼吸器による刺激などを例示することができる。

【０００９】

以下、本発明に係る治療用システムを、より具体的な例を挙げて詳細に説明する。まず、本発明の第一実施形態に係る治療用システムである心臓ペースティングシステムについて説明する。

第一実施形態に係る心臓ペースティングシステムの基本構成は図２に示される治療用システム（１）を採用することができる。第一実施形態に係る心臓ペースティングシステムにおいては、少なくとも、生体（神経）活動感知手段（２）、算出手段（３）、及び生体刺激（ペースティング）手段（４）とから構成される。

生体（神経）活動感知手段（２）は、心臓交感神経及び／又は迷走神経の神経活動を感知して神経活動信号を出力する。

尚、本発明では、心臓交感神経と迷走神経の両方に生体（神経）活動感知手段（２）を配置して、心臓交感神経活動と迷走神経活動の双方を感知するように構成することが好ましい。この理由は、生体における心拍数の調節は、一般的に、心臓交感神経と迷走神経の両方が関与することが知られており、迷走神経活動が高まると、心拍数を低下させることができ、一方、心臓交感神経の神経活動が高まると、心拍数を上昇させることができる。すなわち、心臓は二つの神経系によって心拍数が調節されているために、どちらか一方の調節のみでは、心拍数を任意に調節することが困難となるからである。

また本発明では上述したように生体（神経）活動感知手段（２）を二つ設けることが好ましいが、本発明に係るシステムの目的に応じて、どちらか一方であっても構わない。

生体（神経）活動感知手段（２）としては、神経活動を感知して神経活動信号を出力することができるものであれば特に限定されないが、例えば電極を例示することができる。

算出手段（３）は、神経活動感知手段（２）により感知された神経活動信号を入力して、該神経活動信号を解析、処理して心臓の心拍数を制御するペースティング信号を算出して出力する。

神経活動感知手段（２）により感知された神経活動信号は、上述したように、神経活動信号と心拍数は、常に１対１の関係に対応していない。そこで、算出手段（３）により神経活動信号から心臓の心拍数を制御するペーシング信号を算出する。

神経活動信号から心拍数を制御するペーシング信号を算出するには、例えば、神経活動信号の変化に対応する心拍数変化のインパルス応答を用いれば心拍数を制御するペーシング信号を算出することができる。

上述した算出手段（３）から出力されたペーシング信号は生体刺激（ペーシング）手段（４）に入力される。生体刺激（ペーシング）手段は、ペーシング信号に基づいて心臓を刺激して心拍数を調整する。

生体刺激（ペーシング）手段（４）としては、ペーシング信号に基づいて心臓を刺激して心拍数を調節することができるものであれば、特に限定されず、例えば心臓ペースメーカーなどを例示することができる。

以上詳述したように、本発明に係る心臓ペーシングシステムは、心臓交感神経又は迷走神経の神経活動に基づき、しかも神経活動をそのままペーシング信号として使用するのではなく、その神経活動から心拍数を予測したペーシング信号に基づいて心臓ペーシングするので、特異性、感受性、過渡応答性に優れている。

【００１０】

次に、本発明の第二実施形態に係る治療用システムである血圧調節システムについて説明する。

第二実施形態に係る治療用システムである血圧調節システムの基本構成は図２に示される治療用システム（１）を採用することができる。第二実施形態に係る血圧調節システムは、少なくとも、生体活動（血圧）感知手段（２）、算出手段（３）及び生体（神経）刺激手段（４）とから構成される。

生体活動（血圧）感知手段（２）は、動脈内の血圧を感知して血圧を出力する。生体活動（血圧）感知手段（２）としては、動脈内の血圧を感知して血圧を出力することができるものであれば特に限定されないが、例えば、圧センサを例示することができる。

通常、圧受容器は頸動脈洞と大動脈弓に分布し、血圧が上昇すると動脈壁の伸展に応じて延髄の孤束核にインパルスが伝達される。孤束核は交感神経を抑制して副交感神経を刺激する。逆に、血圧が低下すると圧受容器への刺激が減少して孤束核の働きは減弱し、副交感神経が抑制され交感神経が刺激される。これにより、脈拍の増加と末梢神経の収縮が生じ、血圧が維持される。また静脈も収縮し、血液の心臓への還流量が増加する。

第二実施形態に係る血圧調節システムは、このような血圧調節機構に何らかの障害が生じて、血圧を正常に維持することができない患者に用いることができる。

算出手段（３）は、生体活動（血圧）感知手段（２）により感知された血圧信号を入力して、この血圧信号を解析、処理して、血管床交感神経を刺激して血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出し、交感神経刺激信号を出力する。

血圧の調節の場合も、上述した心拍数の調節と同様に、生体活動（血圧）感知手段（２）により感知された血圧信号と交感神経刺激信号は、常に１対１の関係に対応していない。そこで、算出手段（２）により血圧信号から血管床交感神経を刺激して血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出する。

血圧信号から血管床交感神経を刺激して血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出するには、例えば、血圧信号の変化に対応する交感神経刺激変化のインパルス応答を用いれば血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出することができる。

生体（神経）刺激手段（４）は、上述した算出手段（３）によって算出された血圧信号を入力して、交感神経刺激信号に基づいて血管床交感神経を刺激して血圧を調節する。交感神経刺激の部位としては、交感神経節、脊髄表面や脳内の好適な部位などを例示することができるが、交感神経を刺激できるものであればこれに限定されない。

以上詳述したように、本発明に係る血圧調節システムは、血圧に基づき、しかも血圧をそのまま交感神経刺激信号として使用するのではなく、その血圧から実際の交感神経刺激信号を予測しているので、生体と同じように安定した血圧制御を行うことができる。

10

20

30

40

50

【0011】

次に、本発明の第三実施形態に係る治療用システムである心臓疾患治療用システムについて説明する。

第三実施形態に係る治療用システムである心臓疾患治療用システムの基本構成は図2に示される治療用システム(1)を採用することができる。第三実施形態に係る心臓疾患治療用システムは、少なくとも、生体(心臓)活動感知手段(2)、算出手段(3)及び生体(神経)刺激手段(4)とから構成される。

第三実施形態に係る心臓疾患治療用システムは、種々の疾患により異常な状態に陥った心臓の機能を是正するのに有効である。例えば、心臓疾患の進行には異常な生体調節が関与していることが知られており、心筋梗塞の場合、異常な交感神経活動の上昇と迷走神経活動の減少が確認されている。本発明に係るシステムを使用して異常な状態に陥った生体の機能を是正することにより、各種疾患の病状の進行を予防することができる。

第三実施形態に係る心臓疾患治療用システムにおいて、生体(心臓)活動感知手段(2)は、生体の心臓活動によって発せられる心臓活動情報を感知して心臓活動信号を出力する。生体(心臓)活動感知手段(2)により感知される心臓活動情報としては、心拍数、心電図情報などを例示することができる。

算出手段(3)は、生体(心臓)活動感知手段(2)により感知された心臓活動情報を入力して、この心臓活動情報を解析、処理して、神経を刺激して心臓活動を調節することができる神経刺激信号を算出し、神経刺激信号を出力する。

第三実施形態に係る心臓疾患治療用システムが適用される患者の生体の調節機構は正常に機能している。しかし、心臓疾患等の各種疾患に陥ると、生体の調節機構が疾患を治す方向に働かない。

第三実施形態に係る心臓疾患治療用システムにおいて、算出手段(3)は、算出手段(3)に入力される心臓活動情報が正常な生体活動によるものであるか或いは異常な生体活動によるものであるかを識別する識別手段(図示せず)を備える。これにより、生体(心臓)活動感知手段(2)により感知された心臓活動情報を入力して、心臓が正常に機能している場合、心臓刺激信号は算出せず、生体(神経)刺激手段(4)には心臓刺激信号を出力しない。この場合、生体は生体自身の調節機構により調節されている。一方、生体(心臓)活動感知手段(2)により感知された心臓活動情報を入力して、心臓が正常に機能していない場合、心臓の異常を是正するような心臓刺激信号を算出して、生体(神経)刺激手段(4)に出力する。

上述した算出手段(3)から出力された心臓刺激信号は生体(神経)刺激手段(4)に入力される。生体(神経)刺激手段(4)は、心臓刺激信号に基づいて神経を刺激して心臓活動を調整する。

生体(神経)刺激手段(4)としては、心臓刺激信号に基づいて神経を刺激して心臓活動を調節することができるものであれば、特に限定されず、例えば電極などを例示することができる。また神経刺激の部位としては、迷走神経、大動脈減圧神経や脳内の好適な部位などを例示することができるが、心臓活動を調節できるものであればこれに限定されない。

【実施例】

【0012】

以下、本発明を実施例に基づき説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

(試験例1)

麻酔中のラット(20匹)の左冠状動脈前下行枝を結紮して心筋梗塞を作成した。この群の生存/死亡を一定時間ごとに観察した。

また同様に心筋梗塞を作成したラット(16匹)に対して、心筋梗塞発症2分後より迷走神経を刺激(パルス幅2msec、パルス電圧2V、パルス頻度2Hz)して心拍数を低下させた。この群の生存/死亡を一定時間ごとに観察した。

同様に心筋梗塞を作成したラット(15匹)に対して、心筋梗塞発症2分後より迷走神

経を刺激（パルス幅 2 m s e c . 、パルス電圧 2 V、パルス頻度 5 H z）して心拍数を低下させた。この群の生存／死亡を一定時間ごとに観察した。

結果を図 4 に示す。

試験例 1 の結果より、心筋梗塞を作成したラットにおいて、処置を全く行わなかった場合、30 分以内に全ラットは死亡した（図 4 の a 参照）。一方、パルス頻度 2 H z で刺激した場合は、試験開始後 60 分後において、死亡率は約 60 % に低下した（図 4 の b 参照）。またパルス頻度 5 H z で刺激した場合は、試験開始 60 分後において、死亡率は約 20 % に低下した（図 4 の c 参照）。

これより、心筋梗塞を発症した場合に、迷走神経を刺激することは、心筋梗塞の治療に有効であることが示された。

10

【0013】

（試験例 2）

試験例 1 は、麻酔下における試験であるので、麻酔の影響を除外するために、以下の試験を行った。

まず、32 匹のラットの体内に、血圧測定器、迷走神経刺激装置、及び心筋梗塞を作成するためのカフによる血管閉塞器を植え込んだ。

手術後、一週間経過してラットが回復した後、12 匹のラットについては、左冠状動脈の前下行枝を血管閉塞器により閉塞した。迷走神経刺激を全く行わずに、ラットの生存／死亡を一定時間ごとに観察した。

また 10 匹のラットについては、左冠状動脈の前下行枝を血管閉塞器により閉塞した後、直ちに迷走神経刺激（パルス幅 0.2 m s e c . , パルス電流 0.1 m A , パルス頻度 20 H z）を開始して 60 分間継続した。ラットの生存／死亡を一定時間ごとに観察した。

20

さらに、残りの 10 匹のラットについては、左冠状動脈の前下行枝を血管閉塞器により閉塞した後、直ちに迷走神経刺激（パルス幅 0.2 m s e c . , パルス電流 0.2 m A , パルス頻度 20 H z）を開始して 60 分間継続した。尚、前記神経刺激は、迷走神経の刺激が脳に上行しないように（0.2 m A の刺激ではラットが不穏になるため）、神経の中核側を局所麻酔薬で遮断しながら行った。ラットの生存／死亡を一定時間ごとに観察した。

結果を図 5 に示す。

30

図 5 の結果に示されるとおり、迷走神経刺激を行わなかった群については、動脈閉塞後、60 分以内に 66 % のラットが死亡した（図 5 の a の参照）。一方、迷走神経を 0.1 m A で刺激して心拍数を毎分約 20 拍低下した場合は、死亡率は 40 % に止まった（図 5 の b の参照）。さらに、迷走神経を 0.2 m A で刺激した場合は、死亡率は 20 % に止まった（図 5 の c の参照）。

60 分間の刺激を終了した後、2 時間観察を続けたところ、生存率は、実験開始から 3 時間の時点で、刺激なしの場合は 83 %、0.1 m A の刺激の場合は 50 %、0.2 m A の刺激の場合は 30 % と、大きな差異が見られた。

以上のことから、麻酔の有無にかかわらず、急性心筋梗塞の発症直後に迷走神経を刺激して異常な調節機構を是正することにより、心筋梗塞による死亡率を激減することが可能である。

40

【0014】

（試験例 3）

さらに長期間の効果を調べるために、以下の試験を行った。

試験例 1 と同様の方法により麻酔下で心筋梗塞を作成し、可能な限り救命を試みたラット（40 % が一週間後まで生存）に対して、一週間後に再手術を行い、試験例 2 と同様に血圧測定器、迷走神経刺激装置、及び心筋梗塞を作成するためのカフによる血管閉塞器を植え込んだ。

さらに一週間経過した後、半数の 13 匹のラットについて、心拍数が 20 拍低下する条件（パルス幅 0.2 m s e c . 、パルス電流 0.1 ~ 0.13 m A、パルス頻度 20 H

50

z) に設定し、1 分間のうち 10 秒間だけ刺激を行い、5 週間連続して試験を行った。もう半数の 13 匹のラットについては、刺激をまったく行わなかった。尚、5 週間のうちに死亡したラットは全く観察されなかった。

試験期間中のラットの血圧及び心拍数の変化を測定した。結果を図 6 に示す。尚、図 6 中 (a) は刺激を与えなかったラットの試験結果、(b) は刺激を与えたラットの試験結果である。

図 6 に示されるように、迷走神経の刺激により心拍数は次第に低下したが、血圧には大きな変化は観察されなかった。

五週間経過した後に、ラットの心臓の重量を測定した。結果を表 1 に記載する。

【0015】

10

【表 1】

(体重 1 kg 当り)

	両心室の和	左心室	右心室
刺激有り	2.71±0.24g	1.86±0.12g	0.85±0.27g
刺激なし	3.01±0.31g	2.03±0.18	0.98±0.30g

【0016】

20

表 1 の結果に示されるように、迷走神経を刺激したラットでは、心臓重量が有意に小さく、心筋梗塞後の心臓拡大が抑制されていることが示唆された。心臓の拡大は、心筋梗塞の慢性期の死亡率増加に関連していることが知られていることから、以上の結果より、迷走神経を刺激することにより、異常調節機構を是正することができ、長期的にみても心筋梗塞の死亡率低下につながることを示唆される。

【0017】

(試験例 4)

さらに長期間の死亡率に対する効果を調べるために、以下の試験を行った。

試験例 1 と同様の方法により麻酔下で心筋梗塞を作成し、可能な限り救命を試みたラット (40%が一週間後まで生存) に対して、一週間後に再手術を行い、試験例 2 と同様に血圧測定器、迷走神経刺激装置、及び心筋梗塞を作成するためのカフによる血管閉塞器を植え込んだ。さらに、一週間経過した後に、試験例 3 と同様に、22 匹のラットについて、心拍数が 20 拍低下する条件 (パルス幅 0.2 msec、パルス電流 0.1~0.13 mA、パルス頻度 20 Hz) に設定し、1 分間のうち 10 秒間だけの刺激を約 40 日まで行い、最長 180 日まで連続して試験を行った。残りの 23 匹のラットについては、刺激をまったく行わなかった。

30

図 7 の結果に、経過中の累積生存率で示されるとおり、迷走神経刺激を行わなかった群については、23 匹中、8 匹のラットが死亡し、最終算出時点の累積生存率は 0.57 であった (図 7 の a の参照)。一方、迷走神経を 0.1~0.13 mA で刺激して心拍数を毎分約 20 拍低下した場合は、22 匹中、死亡したラットは 1 匹のみであり、最終算出時点の累積生存率は 0.95 であった (図 7 の b の参照)。

40

以上の結果より、迷走神経を刺激することにより、異常調節機構を是正することができ、長期的に心筋梗塞の死亡率が激減させることが可能である。

【0018】

(試験例 5)

麻酔下の日本シロウサギを用いて、実測心拍数と心臓交感神経活動から生体インパルス応答の測定を行った。麻酔下の動物では覚醒中と異なり、心拍数が大きくゆらぐことが少ないために、生体の血圧感知部にかかる血圧を外部よりランダムに変化させて心拍数を人為的に変動させた。

具体的には、まず、8 匹の日本シロウサギを鎮静させた後に、麻酔をした。また筋肉活

50

動による雑音を除去するために臭化パンクロニウムを、血液凝固を防ぐ為にヘパリンナトリウムを、それぞれ静注した。

シロウサギの左右の頸動脈、大動脈減圧神経及び迷走神経を頸部の切開によって露出させた。サーボコントロールピストンポンプを接続したシリコンゴム管を使用して両側の頸動脈にカニユーレを挿入した。帯域限定ホワイトノイズをサーボポンプに与えることによって、動脈洞内の圧力をランダムに変化させた。大動脈弓圧受容器や心肺圧受容器による他の圧反射系の活動を避けるために、左右の迷走神経、大動脈減圧神経を切断した。さらに、開胸して左の心臓交感神経を取り出し切断した。心臓交感神経活動（SNA）を測定するために、近位端に白金電極を取り付けた。頸動脈洞内の圧力及び大動脈の圧力を測定した。左心耳に電極を取り付けて心房の心電図を採った。心房の心電図を、心拍数タコメーターに入力し、瞬時の心拍数（HR）を測定した。測定された心拍数と心臓交感神経活動を図3（a）に示す。

得られた交感神経活動及び心拍数の時系列をセグメントに分割した後に、それぞれのセグメントをフーリエ変換し、交感神経活動のパワー（ $S_{SNA-SNA}(f)$ ）、心拍数のパワー（ $S_{HR-HR}(f)$ ）、交感神経活動と心拍数のクロスパワー（ $S_{HR-SNA}(f)$ ）を求め、これらから伝達関数（ $H(f)$ ）を、以下の数式（数1）から算出した。伝達関数を逆フーリエ変換することによりインパルス応答（ $h(t)$ ）を求めた。

【0019】

【数1】

$$H(f) = \frac{S_{HR-SNA}(f)}{S_{SNA-SNA}(f)}$$

【0020】

次に上記した試験によって得られたインパルス応答により、心臓交感神経活動から心拍数がどの程度の精度で予測されるかを試験した。

まず、上記と同様の方法によって、交感神経活動と実測心拍数を測定した。次に、上記で得られたインパルス応答と前記測定した交感神経活動の畳み込み積分によって、交感神経活動から予測心拍数を算出した（数2）。

【0021】

【数2】

$$HR(t) = \sum_{\tau=1}^N h(\tau) \cdot SNA(t-\tau)$$

（尚、Nはインパルス応答の長さ、tは時間、 τ は畳み込み積分パラメ

ータであり、いずれも0.2sの時間刻みで離散化した値である。）

【0022】

実測心拍数と予測心拍数の相関係数を算出したところ、0.80～0.96（中央値0.88）と高く、実測心拍数と予測心拍数の誤差は、1.4～6.6拍/分（中央値3.1拍/分）、平均心拍数の $1.2 \pm 0.7\%$ と小さなものであった。

以上の結果より、インパルス応答を用いることによって、心臓交感神経活動から精度よく心拍数を予測することができた。

【0023】

（試験例6）

ラット10匹を用いて、生体の血圧調節中枢（血管運動中枢）が血圧情報から交感神経活動を決定する論理処理の規則の測定を行った。まず、生体の血圧感知部位を血管系から分離して、血圧感知部位にかかる圧を変化させ、そのときの血圧調節中枢の調節による血圧の変化を測定した。この入力（血圧感知部位にかかる圧）と出力（血圧の変化）の関係から、圧反射系伝達関数（ $H_{n a t i v e}$ ）を求めた。次に、交感神経の刺激を変化させた際の血圧の変化を測定した。これから、交感神経活動（STM）から血圧（SAP）への伝達関数（ $H_{S T M \rightarrow S A P}$ ）を求めた。これらを用いて、血圧感知部の圧（BRP）に応答して交感神経活動（STM）を変化させる血圧調節中枢の伝達関数（ $H_{B R P \rightarrow S T M}$ ）を、 $H_{n a t i v e} / H_{S T M \rightarrow S A P}$ により求めた。

具体的には、10匹のラットに麻酔をした後に、口から気管内チューブを挿入して、人工呼吸した。筋肉活動による雑音を除去するために臭化パンクロニウムを静注した。動脈血の血液ガスは血液ガス測定装置によりモニタした。ポリエチレン製チューブを右大腿静脈に挿入し、試験中の脱水症状を防ぐために、生理食塩水を与えた。血圧の測定のために、カテーテルに取り付けられたマイクロマンメーターを右大腿動脈から大動脈弓に挿入した。

圧反射系のフィードバックループを開くために、循環器系から左右の頸動脈洞を分離し、迷走神経及び大動脈減圧神経を切断した。短いポリエチレンチューブを用いて、トランスデューサとサーボコントロールポンプシステムに接続した。

左大内臓神経を分離して、横隔膜の位置で切断した。一對のテフロン（登録商標）コートの白金線を神経の遠心端に接続した。白金線の植え込み部はシリコンゴムで包埋した。白金線の自由端は、D/A変換機を介してコンピュータ制御される定電圧刺激装置に接続した。

圧反射系伝達関数（ $H_{n a t i v e}$ ）を求めるために、サーボコントロールシステムを使用して頸動脈洞の圧力を100～120mmHgの間でランダムに変化させた。頸動脈洞の圧力と血圧を測定した。

また伝達関数（ $H_{S T M \rightarrow S A P}$ ）を求めるために、頸動脈洞の圧力を120mmHgに維持した状態で交感神経活動を0～10Hzの間でランダムに変化させた。

血圧感知部の圧（BRP）に応答して交感神経活動（STM）を変化させる血圧調節中枢の伝達関数（ $H_{B R P \rightarrow S T M}$ ）を、 $H_{n a t i v e} / H_{S T M \rightarrow S A P}$ により求めた。生体内では血圧が感知部に作用するので、以下の式（数3）に従って、瞬時瞬時の血圧（SAP）変化に対応する瞬時交感神経活動（STM）を算出するようにプログラムした。

【0024】

【数3】

$$S T M(t) = \int_0^{\infty} h(\tau) \cdot S A P(t-\tau) d \tau$$

（尚、式中、 $h(\tau)$ は $H_{B R P \rightarrow S T M}$ の逆フーリエ変換によるインパルス応答である。）

【0025】

次に、血圧調節の失調した病態を模擬するために、ラットの血圧感知部を他の血管系から分離し、そこに一定の圧をかけることで生体が血圧の変化を感知できないようにした。ラットの血圧変化をカテーテルの先端に装着した人工の圧センサによって測定した。

生体の血管運動中枢の働きを代替するために、血圧変化と上記で求めた生体血圧調節中枢のインパルス応答との畳み込み積分により交感神経活動の推定値を算出し、この値に従って交感神経節である腹腔神経節を刺激した。

交感神経活動の推定値によってラットが血圧調節失調から回復するかどうかを、ラットを受動的に90度起立した時の血圧低下の程度で評価した。

尚、正常のラット及び血圧調節失調ラットでも、同様に受動的に90度起立した時の血

10

20

30

40

50

圧低下の程度を評価した。

結果を図 8 に示す。図 8 中、(a) は、腹腔神経節を刺激したラットの血圧変化であり、(b) は、正常のラットの血圧変化であり、(c) は、血圧調節失調ラットの血圧変化である。

10 匹のラットの試験結果によれば、血圧調節失調ラットでは、起立して 2 秒間に血圧が $34 \pm 6 \text{ mmHg}$ 低下し、10 秒間では $52 \pm 5 \text{ mmHg}$ まで低下した。一方、上記のように、人工の血圧調節を行うことで、2 秒間の血圧の低下は $21 \pm 5 \text{ mmHg}$ の低下にとどまり、10 秒間では $15 \pm 6 \text{ mmHg}$ の低下にとどまった。

【0026】

以上詳述した如く、請求の範囲第 1 項及び第 2 項に係る発明は、生体の生体活動に基づいた生体活動信号を得ることができ、得られた生体活動信号から算出された生体が要求する生体刺激信号により生体を刺激することができるので、様々な要因によって正常な生体調節機能を果たすことができない中枢器官が変わって、その中枢器官があたかも正常に機能しているかのように各器官を調節することができる。そして、心臓ペースティング、血圧調節、心臓疾患の治療など、様々な分野において使用することができる。

また、正常時の生体活動から予め算出したインパルス応答により生体刺激信号を算出するので、生体が要求する生体信号を出力することができる。

請求の範囲第 3 項に係る発明は、心臓交感神経又は迷走神経の神経活動に基づき、しかも神経活動をそのままペースティング信号として使用するのではなく、その神経活動から予測した心拍数信号に基づいて心臓をペースティングするので、特異性、感受性、過渡応答性に優れている。

請求の範囲第 4 項に係る発明は、血圧信号に基づき、しかも血圧信号をそのまま交感神経刺激信号として使用するのではなく、その血圧信号から生体が行っている交感神経刺激信号を予測しているので、生体と同じように安定した血圧制御を行うことができる。

請求の範囲第 5 項に係る発明は、心臓の活動が正常である場合は、生体本来の調節機構により心臓を調節し、心臓の活動が異常である場合は、心臓の活動を正常な活動となるように心臓を調節することができる。

【産業上の利用可能性】

【0027】

本発明は、様々な要因によって正常な生体調節機能を果たすことができない中枢器官が変わって、その中枢器官があたかも正常に機能しているかのように各器官を調節することができる生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペースティングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システムを提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図 1】 (a) は、正常な状態における動脈圧反射の状態を示した模式図であり、図 1 (b) は、本発明に係る治療用システムを生体に適用した場合の状態を示す模式図である。

【図 2】 本発明に係る治療用システムの概略を示すブロック図である。

【図 3】 ウサギの交感神経活動と心拍数の関係を示したグラフであり、図 3 a は交感神経活動と心拍数の変化を経時的に測定した結果であり、図 3 b は、図 3 a の結果において、交感神経活動と心拍数の対応を示す分布図であり、図 3 c は、交感神経活動と心拍数のインパルス応答から生体が要求している心拍数を予測した予測心拍数と実測心拍数の分布図である。

【図 4】 試験例 1 の結果を示すグラフである。

【図 5】 試験例 2 の結果を示すグラフである。

【図 6】 試験例 3 の結果を示すグラフである。

【図 7】 試験例 4 の結果を示すグラフである。

【図 8】 試験例 6 の結果を示すグラフであり、(a) は、腹腔神経節を刺激したラットの血圧変化であり、(b) は、正常のラットの血圧変化であり、(c) は、血圧調節失調ラットの血圧変化である。

10

20

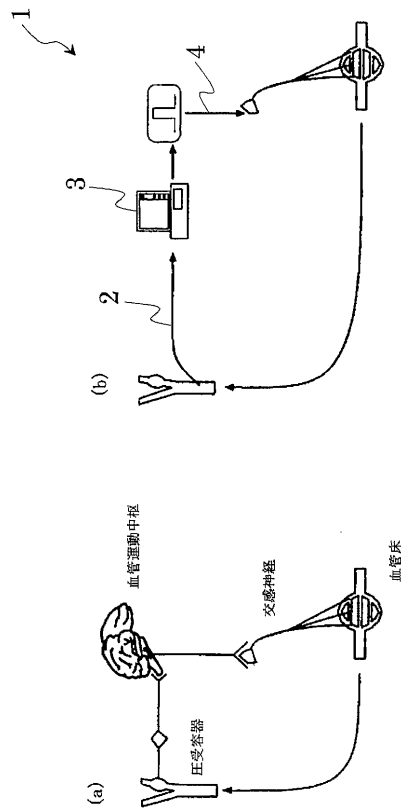
30

40

50

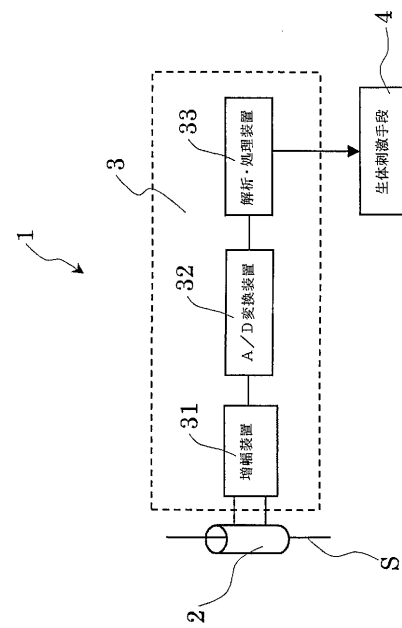
【図 1】

第 1 図



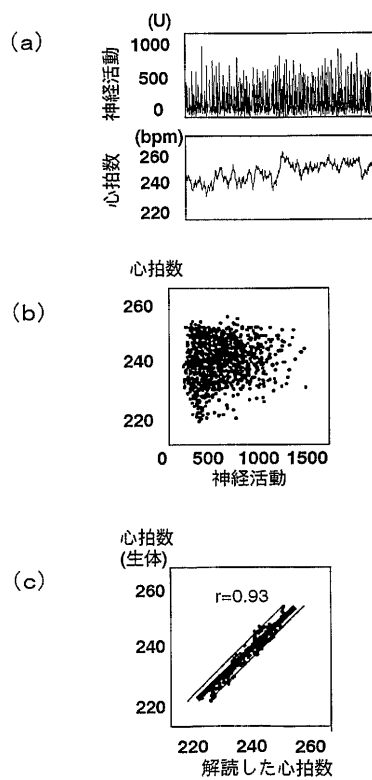
【図 2】

第 2 図



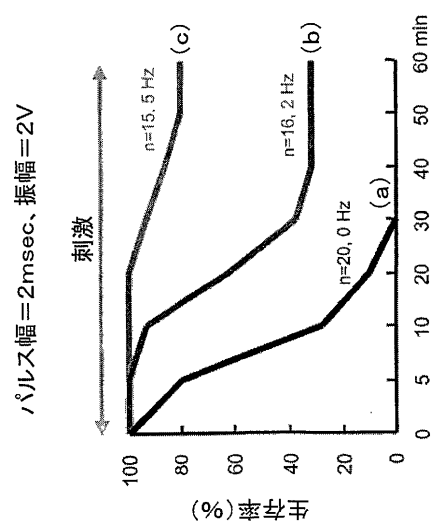
【図 3】

第 3 図

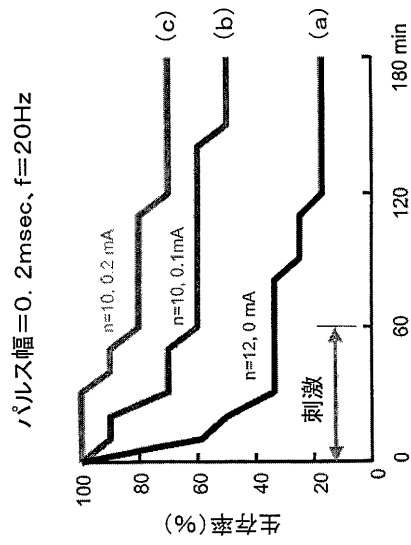


【図 4】

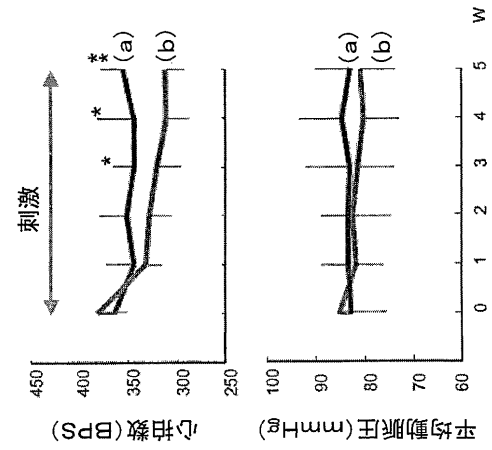
第 4 図



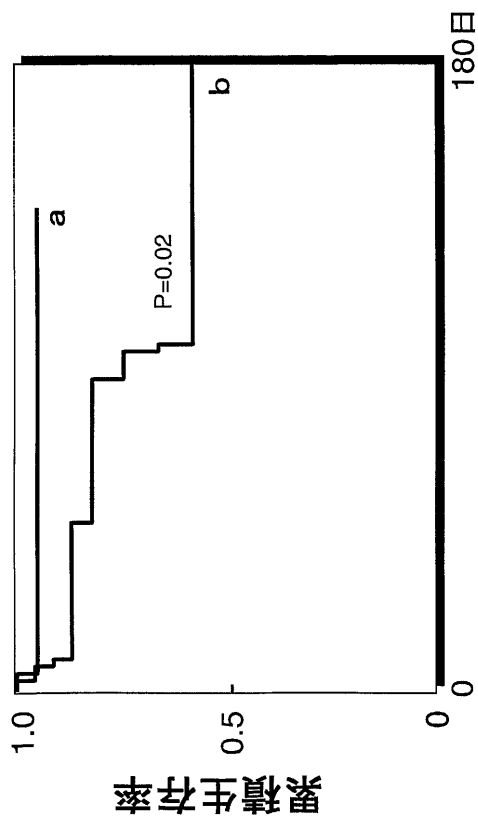
【図 5】
第 5 図



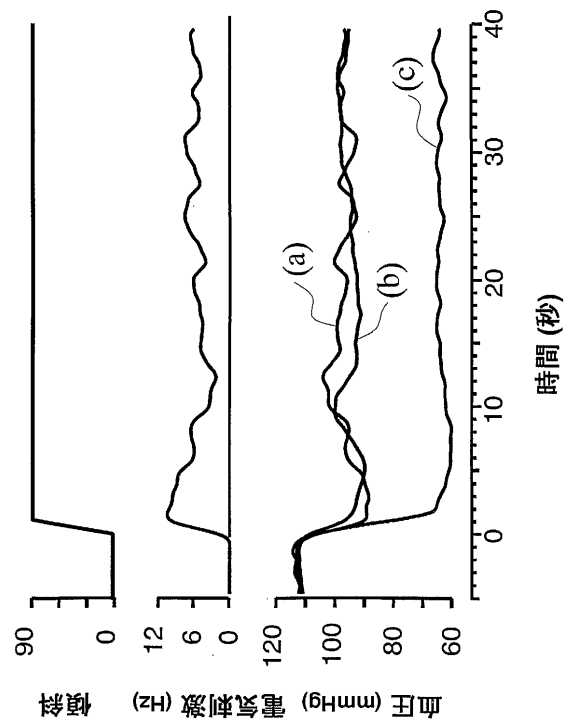
【図 6】
第 6 図



【図 7】
第 7 図



【図 8】
第 8 図



フロントページの続き

(72)発明者 佐藤 隆幸

高知県南国市岡豊町蒲原587番地75A-306

審査官 川端 修

(56)参考文献 米国特許出願公開第2002/0032469 (US, A1)

特表平11-514268 (JP, A)

特開平05-076609 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 1/365