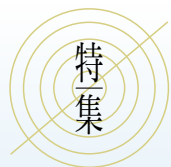


Vascular Street



第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会

学術委員会特別企画

循環器学のトピックスと心臓リハビリテーション
～心リハ領域における学術研究課題～

「自律神経性循環調節からみた運動生理の理解と 心臓リハビリテーションへの応用」

2018. 7. 15

演者
九州大学
朔啓太 先生

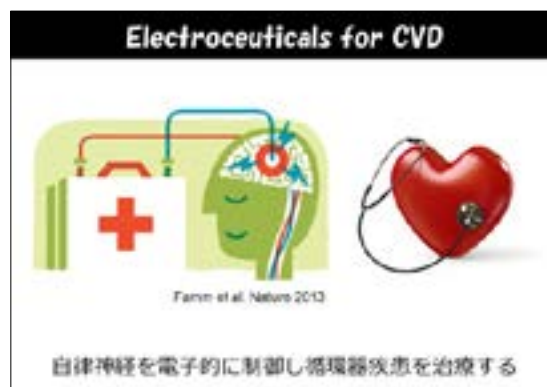
座長
朔啓二郎 先生 (福岡大学)
福間長知 先生 (日本医科大学)



第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会がパシフィコ横浜で開催されました。本学会は、その目的と活動に対して多くの医療者（医師、看護師、理学療法士、薬剤師、栄養士、運動療法指導士、など）の賛同を得て、会員数は現在13,000名を超え、年々増加の一途をたどっています。参加者も毎年増え、今年も会議場が満杯になりました。今回、本学会の学術委員会として取り上げたシンポジウムのテーマが、「循環器学のトピックスと心臓リハビリテーション、心リハ領域における学術研究課題」です。その中で、九州大学循環器病未来医療研究センターの朔啓太先生の発表を取り上げます。座長は日本医科大学 福間長知教授と私（朔啓二郎）がしましたが、朔啓太は私の長男です。親子で学会のシンポジウムの演者と座長をする機会は、一般的にそれほど多くないと思いますので、取り上げました。

はじめに

福間先生、朔先生、本日はこのような発表の機会を与您いただいております。私にとっては、授業参観のような状況でもありますが、これまでに研究者として積み重ねてきたことをいくつかお話させていただけたらと思います。さて、末梢神経を電気刺激することで疾患治療を行なうというコンセプトで近年、欧米では「Electroceuticals」というキーワードのもと、多くの研究や治療デバイスの開発が行なわれています(スライド1)。世界のトレンドに先行し、私たちの研究室においても、交感神経や副交感神経の活動に介入し、



スライド1

自律神経バランスを正常化することによって循環器疾患を治療する研究を進めております。正直、それらの自律神経電子制御治療が現時点で直接的に心臓リハビリテーションに応用できる程には、コンセプトも技術も進んでいません。しかし、我々が研究をしてきた過程において、いくつか心臓リハビリテーション分野に生かせるコンセプトや技術があるのではないかと考え本日紹介させていただきたいと思っております。

生体システムを開ループ化し記述(数式化)する制御という手法を循環生理や病態の理解に持ち込む際の初めの一步は、生体システムを数式化するという事です(スライド2)。私の師匠の砂川賢二先生はいつも、「理解するとは数式化することである」とおっしゃいます。やや取っ付き難いと感じる方もおられると思いますが、それを行なうことによって、生体の正常動作を把握し、異常時のメカニズム理解し、さらには異常を定量的に検出することが可能になります。例えば、血圧は心拍出量と血管抵抗の積で表せることが知られていますが、これも生体を数式で表現し、理解する好例です。

スライド 2

数式化するためには一つ注意があります。スライド3に示しますように、ある生体情報はさまざまなシステムにより多重の制御を受け、ある観察時の値をとっています。つまり、単に2つの生体情報間の積や比をとっただけでは、どのシステムの特徴を反映しているのかわからない場合があります。その際には開ループという考え方が必要です。これは、生体に存在する多重のフィードバックを除外することで抽出したいシステムの特徴を検証する手法です。次にその例を示したいと思います。

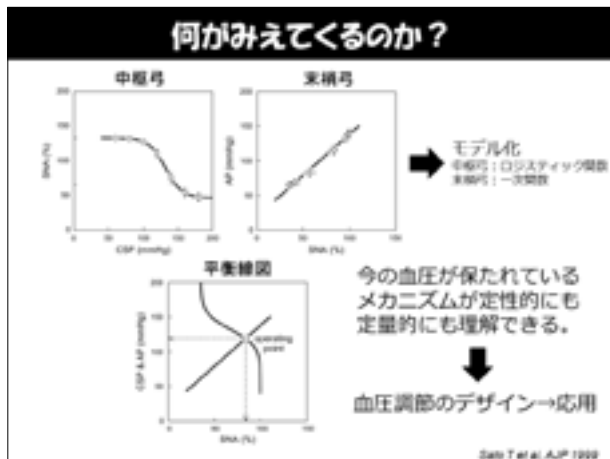
動脈圧反射の開ループ特性

ガイトンの時代より血圧が動脈圧反射により強力に制御されていることはよく知られています。動脈圧反射は、血圧を一

スライド 3

定に保つネガティブフィードバックシステムです。血圧が頸動脈洞の圧センサーで感知され、その信号を脳に伝えた後に交感神経活動として出力されます。交感神経活動は心血管に作用し、血圧が調節されます。つまり、血圧の上昇や低下に応じて、交感神経が逆方向に調節されるために、血圧の変化が少なくて済む仕組みが動脈圧反射となります。前のお話の続きで、もし動脈圧反射のシステム特性を知りたいと考えた場合に、単に血圧をみても、そのシステム特性を知ることはできません。なぜなら、観察時の血圧はシステムの入力でもあり出力でもあるからです。私たちは、頸動脈洞のみ体血圧から分離する手法をおよそ20年前に開発し、前述の開ループ化を動脈圧反射で行なうことができるようになりました。その結果が、スライド4の右の絵です。頸動脈圧を上昇させると交感神経は逆シグモイド関数で低下します。一方、交感神経が上昇すると血圧は上昇します。生体においては、この2つのシステムが統合されて、ある血圧が生み出されておりますので、スライド5の平衡線図に示す機序で血圧が決定されているということがわかります。何の役にたつ知識かは分かり難いかもしれませんが、このように数式化することが後に示す、電子制御治療というところにつながります。

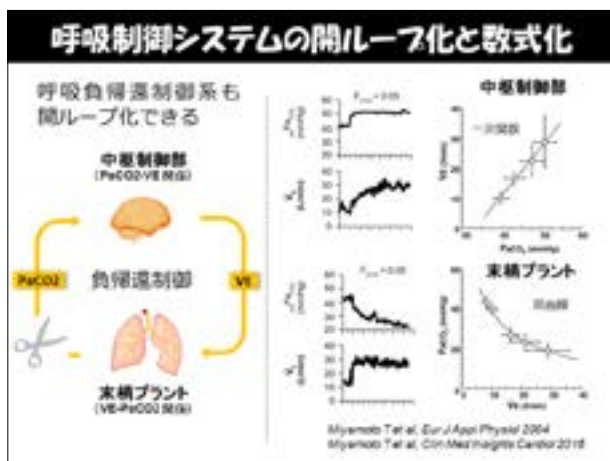
スライド 4



スライド5

呼吸システムの開ループ化

呼吸のシステムも同様な数式化が可能です。呼吸は主に血中二酸化炭素分圧を介して中枢呼吸化学受容器反射によって、調整されています。スライド6の左絵にあるように、動脈圧反射と同様に中枢呼吸化学受容器反射も開ループ化することで、スライド6右のような数式化が可能となります。現在、数式化することで得られる呼吸パラメタを患者さんで取得することによって、慢性心不全や心臓リハビリテーションの評価手法とする試みを行なっています。



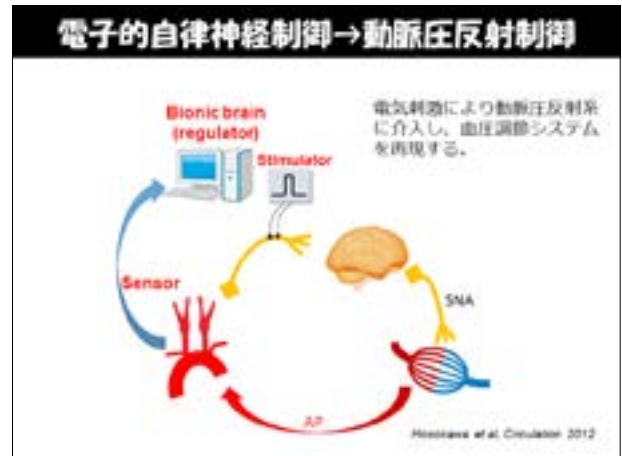
スライド6

制御系への電子的な介入

動脈圧反射において、交感神経がどう出力されるのか? がわかったことから、電子的にその動作を再現できないか? と考えました。スライド7は私の研究室の先輩、細川和也先生(九州大学病院)の論文です。血圧値に応じて、頸部の動脈圧受容器を電気刺激することで、交感神経をまるで動脈圧反射のような振る舞いで調節することが可能になりました。このシステムは、血圧の変動を押さえ込むことが主目的である動脈圧反射を電子的に再建もしくは強化することができますので、例えば、高血圧患者の20%にいとされる起立性低血圧の治療や近年注目されている血圧変動患者に直接的に介入す

ることが可能となるかもしれません。

個人的にはこれまでに不可能であった血圧変動に介入ができるという点は、臨床的にすごく重要なコンセプトではないか? と感じており、現在、AMED からの御支援(橋渡し研究シーズA: 九大拠点および未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業)の下でデバイス開発に向けた取り組みを行なっております。

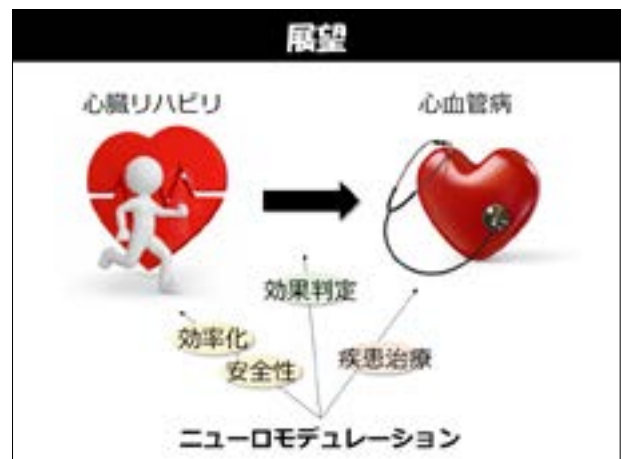


スライド7

まとめ

本日の話をまとめ、やや強引ですが心臓リハビリテーション分野への応用の可能性につなげますと、

- 多重にあるフィードバック機構を考慮して、生体システムを正確に記述することで、正常と異常(病気)の仕組みを理解し、定量的な評価が行なえるようになります。
- 定量的な生体システムの特性を推定することはおそらく心臓リハビリテーションにおいて、トレーニングターゲットの同定や効果判定に有用な情報となります。
- 近年の研究結果から、自律神経の電気刺激によって、循環動態を能動的に制御することが可能となりはじめました。
- これらの研究成果を臨床応用する試みは徐々に進んでおり、将来的には安全で効率的な心臓リハビリテーションの提供につながる可能性もあります(スライド8)。



スライド8

先にお示した Electroceuticals という新しい概念を満たす治療法は今の技術で達成出来ないことは沢山あります。一方、技術がないからといって研究の歩みを止めるわけにはいきません。未来につながるピースを一つづつ構築することが研究者の使命だと思います。最後に、いつの日か患者さんの救済や負担軽減につながるデバイス治療を届けるため、まずは基礎的なコンセプトの証明、その次に必要な技術を他分野の方々と開発、臨床応用する。そのような活動を行なっていたらと思っております。

質問1 自律神経には迷走神経もしくは副交感神経の役割もあると思いますが、血圧のフレームワークには迷走神経が入っていないのはなぜでしょうか？

朔啓太 迷走神経は主に脈拍に関与することで血行動態に関わっています。たしかに心拍出量と脈拍は平行して変化するものですので、脈は血圧に関わっていると考えられますが、実際にペースメーカーで脈を変えながら血圧を観察しますと、高度に低心機能でない場合は、生理的範囲の脈の変化では血圧は大きく変わらないことが知られています。この事実や生理的背景から、血圧のフレームワークに迷走神経は入れておりません。ただ、さらに詳細なことを申しますと、迷走神経が、交感神経そのものの調節に関わっていることはよく知られておりますので、「単純化の中で外しているけれども目的により迷走神経は無視できない仕組みである。」と申し上げた方が正しいかもしれません。

質問2 循環器分野においてニューロモデュレーションは迷走神経刺激を初めとしてややパツとしないエビデンスがでてきているように思いますが、これを克服する鍵はなんですか？

朔啓太 御指摘の通り、例えば迷走神経刺激は3つの大規模研究が走って、2つは明らかに有効性を示しておりません。端的に申しますと鍵は神経を刺激するインターフェースと治療方法の

最適化にあります。電気刺激の電極や電気刺激方法はまだまだに原始的であり、目的の神経に対して有効に刺激を伝えられていない可能性があります。また、最適な刺激、これは刺激方法だけではなく患者選択や刺激タイミングなどを含みますが、についての議論がされる前に臨床応用された経緯もあります。先に申し上げたように、コンセプトに足る技術が育たないと有効な治療法になりません。その点では、この分野の治療はまだ伸びしろが多く、挑戦を続けることが重要と思います。

質問3 心臓リハビリテーションにニューロモデュレーションが有用な可能性があるとのことでしたが、出口の戦略はありますか？また、先生の研究における実際の応用例などあれば教えてください。

朔啓太 ニューロモデュレーションは電子的に身体機能をサポートするという意味では、運動によって身体機能の回復や再生を促すリハビリテーションとは逆のアプローチです。ただ、プールの中でリハビリテーションをするというような形態があるように、循環機能や呼吸機能をニューロモデュレーションで on demand に支えておいて、リハビリテーションをすることで、より安全かつ効率的にリハビリができるようになります。例として、以前に砂川らは脊髄損傷の患者さん達のリハビリの効率化を目指し、電気刺激により血圧調節を行なう試みをしておりました。脊髄損傷になると、血圧の自律神経調節が効かなくなり(損傷部位により重症度は変わります)リハビリテーションの妨げになるのですが、その点を緩和させることができました。



朔 啓太 先生 (第 27 回日本心血管インターベンション治療学会) 2018. 8. 3

Prof. Saku's Commentary

日本脳卒中学会と日本循環器学会は、脳卒中と循環器病の死亡率を5%減らし、健康寿命を延伸させることを目標とする「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」を策定しました。循環器病の多くは、急性に発症するため救急体制の整備が重要ですが、再発を繰り返して死に至ることから、急性期ばかりでなく回復期から慢性期、要介護期に至るまでのシームレスな医療と介護の体制の構築が重要です。従って、包括的な心血管疾患の研究が大切です。ニューロモデュレーションを標的にした研究は、ターゲットとしては大変いいですね。また、臨床応用も可能になってくると考えます。知識やアイデアが必要な分野ですが、将来がある研究と考えています。朔啓太先生は大きなシンポジウム(上図)でも活躍していますが、嬉しく思っています。