

ニューロモデュレーションが切り開く未来医療～現状分析と課題～1

第1章 循環器分野におけるニューロモデュレーション治療 総論

▼1.1 はじめに

▼1.3 自律神経による循環動態制御

▼1.2 ニューロモデュレーション治療の現状

▼1.4 循環器疾患の病態生理における自律神経異常

1.1 はじめに

ニューロモデュレーションとは電気、磁気、超音波もしくは薬物を用いて神経活動を調節する治療の総称である。神経生理学やデバイスの進歩、病態生理の解明によって、その応用範囲は急速に広がっており、本来の定義である「神経活動を可逆的に調節し、疾患の治療や症状緩和をもたらすデバイス治療」だけでなく、「ターゲットの神経回路をアブレーション技術により除神経する治療」や「出力系を刺激することで運動感覚機能の再建を行う治療」などもその範疇として扱われる。分野としては、循環器や脳神経、耳鼻科、眼科、整形外科領域などにおいて高いニーズとポテンシャルがあり、多くのデバイス企業が参入を始めているだけでなく、米国では電子的な神経刺激によるニューロモデュレーションで疾患治療を行うElectroceuticalsという分野が創設され、アメリカ国立衛生研究所（NIH）や国防高等研究計画局（DARPA）などの研究支援プログラムが強力に後押ししている現状がある（1）。

循環器分野は、もともとベースメーカーや植え込み型除細動器、両心室同期療法などにおいて植込み型デバイスを用いて電気的に心臓機能を制御するプラットフォームが発達しており、ニューロモデュレーションデバイスとの親和性が高い。また、自律神経の過剰応答やバランス異常が循環器疾患の病態生理に大きく関わっていることが明らかになってきている（2）。このような背景の中、自律神経修飾をターゲットにした循環器治療戦略の研究やデバイス開発は、近年急速に発展し、その多くは高血圧治療としての開発を経て心不全治療へ展開されている。本チュートリアル講演では、主に循環器疾患をターゲットとしたニューロモデュレーション治療の現状を総論と各論に分けて紹介し、考察していきたい。

1.2 ニューロモデュレーション治療の現状

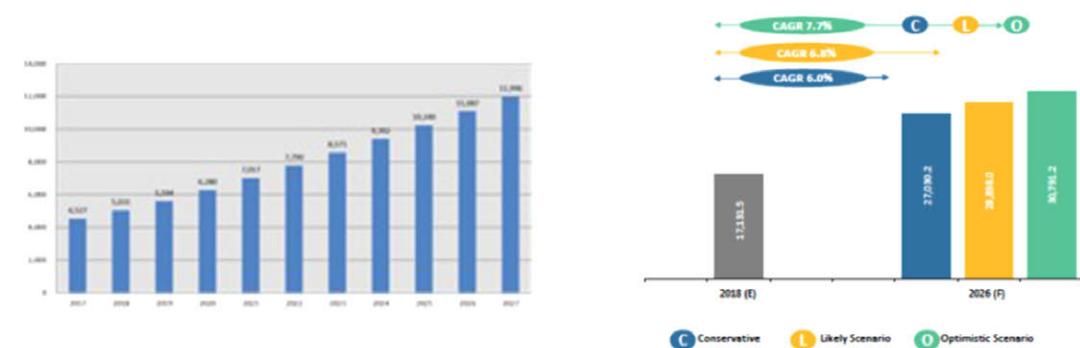
ニューロモデュレーションデバイスは特定の神経に電気などのパルスを与えることでその神経支配領域に治療効果を発揮する。その効果は、疼痛や精神症状の緩和のような「抑制」を目的としたものだけでなく、骨格筋を動かす、「活性化」を誘導するものもある。近年は、即時的效果だけでなく、刺激による慢性効果によって循環器疾患を治療するような治療コンセプトも提案されている（3）。

ニューロモデュレーションデバイスは外部より非侵襲的な手法（皮膚から刺激）を用いて神経刺激するものと植込み型の刺激ジェネレーターと刺激電極を用いて神経刺激をするものにわかれがるが、現状の開発では、ほとんど（95%程度）が植込み型機器である。電気刺激による疾患治療のコンセプト自体は決して新しいものではなく、1800年代より慢性疼痛の治療法として報告されてきた経緯がある。しかし臨床への普及は、植込み型の神経刺激装置が1960年代より市場に出てきてからである。また、バッテリーやマイクロプロセッサー、位置センサーの性能向上に伴う長期使用やメンテナンス回数の低下、調節性向上など重要な技術が1980年代後半に確立したことが開発や臨床応用を一気に加速化させた。つまり、デバイスの開発や安全性含めた検証が進んだことがともと可能性を示唆していた同分野の近年における成長につながっている。

米国では電子的な神経刺激によるニューロモデュレーションで疾患治療を行なうElectroceuticalsという分野が創設され、アメリカ国立衛生研究所（NIH）によるSPARC（4）や国防高等研究計画局（DARPA）によるElectRx（5）などの研究支援プログラムが強力に後押ししている。また、Medtronic plcやSt.Jude Medical, Inc., Boston Scientific Corporation, LivaNova PLCなど多くの企業の参入がある。一部のデバイスがFDA承認やCEマーク取得をしており、製品数の増加やニューロモデュレーションデバイスのシステムの複雑さから同分野の承認システム自体を整備する動きが始まっている。

技術の進歩や企業の参入、開発や臨床応用を支援するプラットフォームの整備に加え、循環器疾患や慢性疼痛、炎症性疾患などには高いニーズと優位性が認められることが背景に同分野はあらゆる市場調査において、今後10年で6-10%の年平均成長率（CAGR）が見込まれる分野と言われている（3, 6, 7）。

図1:市場調査におけるニューロモデュレーションデバイスの動向予測



市場調査によるニューロモデュレーションデバイスの動向予測：左（Business Monitor International's社）右（COHERENT MARKET INSIGHTS社）。いずれの調査においても同分野の市場は今後10年において拡大することが予想されている。

図2:臨床応用されているニューロモデュレーションデバイス一覧

適応	デバイス	実用化企業
慢性疼痛 -難治性の腰痛、背部痛および下肢痛	Spinal cord stimulation	Medtronic, Boston Scientific, St Jude Medical, Nevro (outside US) & Spinal Modulation (outside US)
	Peripheral nerve stimulation	Medtronic & Boston Scientific
	Vagus Nerve Stimulation	Micro Transponder
慢性難治性片頭痛	Peripheral (occipital) nerve stimulation	St Jude Medical
	Sphenopalatine ganglion stimulation	Autonomic Technologies
群発性頭痛	Sphenopalatine ganglion stimulation	Autonomic Technologies
パーキンソン病	Deep brain stimulation	Medtronic, Boston Scientific (outside the US), St Jude Medical (outside the US)

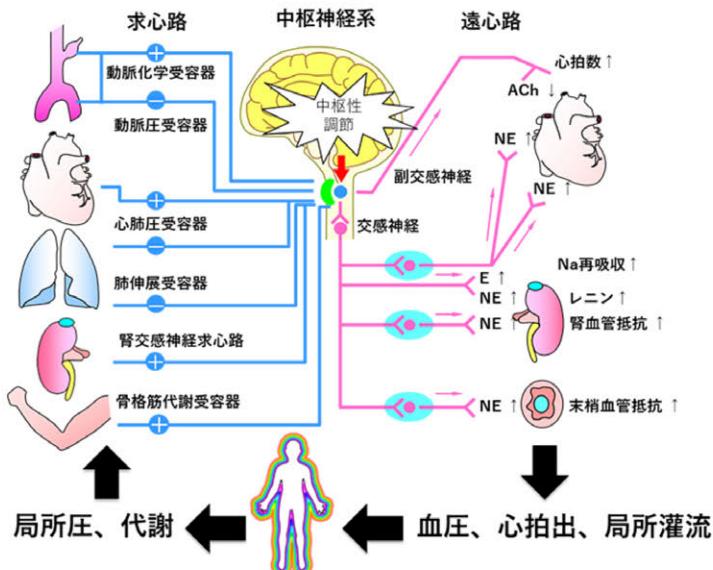
本態性振戦	Deep brain stimulation	Medtronic
難治性一次性ジストニア	Deep brain stimulation	Medtronic, Boston Scientific (outside the US), St Jude Medical (outside the US)
難治性二乗性ジストニア	Deep brain stimulation	Boston Scientific & St Jude Medical
難治性てんかん	Vagus nerve stimulation	Cyberonics
	Deep brain stimulation	Medtronic (outside the US) & Neuro Pace (US only)
	Trigeminal nerve Stimulation	Neuro Sigma
過活動膀胱	Sacral nerve modulation	Medtronic
便失禁	Sacral nerve modulation	Medtronic
胃運動機能不全	Gastric stiulation	Medtronic
肥満	Gastric stiulation	Intra Pace & Meta Cure
	Vagus nerve stimulation	Entero Medics
胃食道逆流症	Lower esophageal sphincter stimulation	Endo Stim
閉塞性睡眠時無呼吸	Hypoglossal stimulation	Im Thera Medical
治療抵抗性高血圧	Aortic baroreceptor stimulation	CRVx
強迫性障害	Deep brain stimulation	Medtronic
治療抵抗性うつ病	Trigeminal nerve stimulation	Neuro Sigma
	Vagus nerve stimulation	Cyberonics
	Deep brain stimulation	Medtronic, St Jude Medical & Aleva Neuro Therapeutics
慢性心不全	Vagus nerve stimulation	Cybernics, Sorin, Enopace Biomrdical & Bio control Medical
	Spinal cord stimulation	St Jude Medical
	Aortic baroreceptor stimulation	CVRx
	Cardiac Contractility Modulation	Impulse Dynamics'
中枢性睡眠時無呼吸	Phrenic nerve stimulation	Respicardia
アルツハイマー病	Deep brain stimulation	Functional Neuromodulation
耳鳴	Vagus nerve stimulation	Micro Transponder
脳卒中の後の上肢障害	Vagus nerve stimulation	Micro Transponder
外傷後ストレス障害	Trigeminal nerve stimulation	Neuro Sigma
注意欠陥多動性障害	Trigeminal nerve stimulation	Neuro Sigma

(Business Monitor International's社の市場調査レポートを改変引用し、現状を追記)

1.3 自律神経による循環動態制御

自律神経は血行動態を規定する心機能や血管特性、循環血液量などを高速かつ厳密に調節する。例えば、血圧を感じし、中枢に伝え、交感神経活動により血圧を調節する反射や、pHやO₂、CO₂分圧などを感知し、中枢に伝え、交感神経活動や副交感神経活動により心拍出量を調節する反射は、ストレス時だけではなく、絶えず体内の恒常性維持のために動作している(図3)(2)。

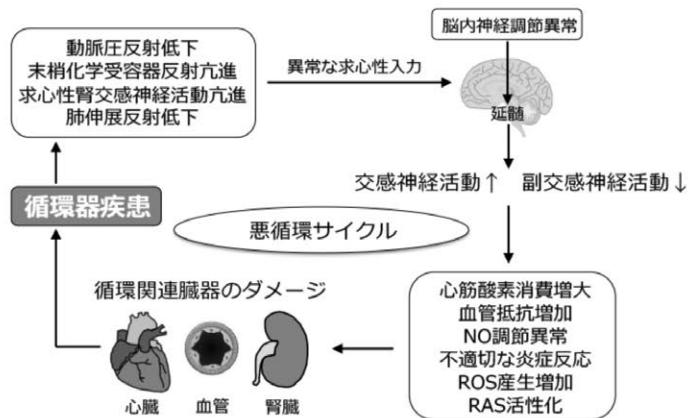
図3:自律神経による循環調節



自律神経による循環調節。Floras et al. EHJ 2015を改変引用

交感神経は、心臓や血管に神経枝を伸ばし直接的にそれらの特性を変化させることから、特に血圧の観点では、大きく血行動態と関わる。一方、副交感神経である迷走神経は主に洞結節に作用し、心拍数の調整に寄与している。多くの循環器疾患は、これら血行動態規定因子のいずれかが障害されるところから始まり、次第にそれらを調節する自律神経にも不具合が生じ、最終的に不可逆的な臓器障害とさらなる血行動態悪化に至る（図4）（8）。

図4:循環器疾患と自律神経異常

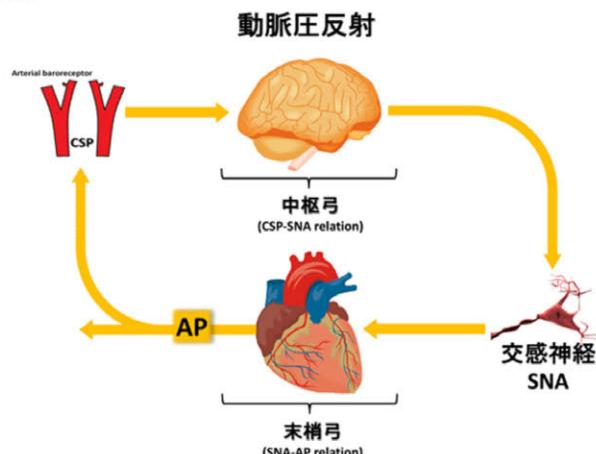


交感神経活動による循環制御

交感神経は労作や物理的侵害刺激、恐怖などさまざまなストレス状況において活性化される。交感神経活動の上昇は、血管収縮や心拍数増加、心機能亢進などの循環器への影響だけでなく、気管支拡張や糖・脂肪代謝亢進などを同時に起こすことによって、ストレスの度合いに応じた、酸素およびグルコースの末梢臓器への効率的供給を可能とする。また、交感神経の調節には反射が重要な役割を持っている。反射は、刺激を感知する受容器とその興奮を脳に伝える求心路、さまざまな情報を統合し、交感神経活動を規定する中枢、中枢からの信号を各臓器へ伝える遠心路から構成される。多くは負帰還制御系を構成し、変化やストレスへの応答をするが、先行予測的に中枢をリセットし、出力信号を変化させることによって、より即時的な反応を可能にする場合もある。

血行動態において最も重要な反射は動脈圧反射である（9）。通常生理では動脈圧反射は血圧安定化機構であり、その仕組みは、頸動脈洞および大動脈弓部に存在する動脈圧受容器により血圧が感知され、中枢を介して出力された交感神経活動が心臓（心室収縮性、心拍数）や血管（血管抵抗、有効循環血液量）に影響し血圧を調節する負帰還制御系である（図5）。

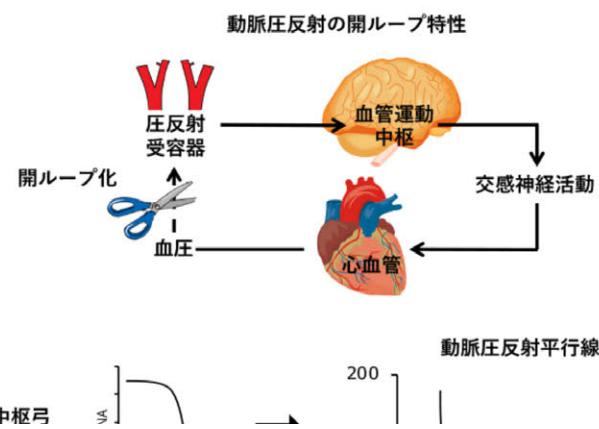
図5:動脈圧反射による血圧の負帰還制御



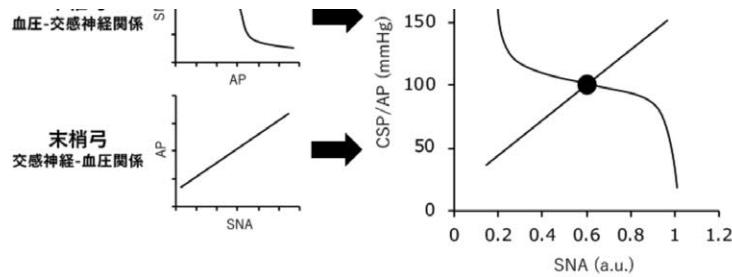
頸動脈内圧（CSP）は頸動脈にある動脈圧反射受容器反射によって感知され、中枢にて交感神経活動（SNA）に変換される。これを中枢弓と呼ぶ。交感神経は心血管に働き、血圧に変換される。これを末梢弓とよぶ。

動脈圧反射平行線図（図6）は動脈圧反射の負帰還制御系を開ループにした上で、血圧を感じて、交感神経を変化させる機能（中枢弓）と交感神経が心血管に働き血圧を変化させる機能（末梢弓）を同時平面で示したものである。なんらかの理由で血行動態に関わる臓器の障害が起きると末梢弓の傾きが低下したり、全体に下へシフトしたりする。この時、動作点は右下に移動するが、これは、反射により交感神経を活性化せながら、血圧の低下を抑制している仕組みであることを明確に示している。循環器疾患では、交感神経活動は上昇していることが多い。交感神経活動が上昇することは、すなわち平衡点が右へシフトすることであり、多くの病態では、動脈圧反射中枢弓の右方シフトによって動作点が右上に移動する。このような変化は、動脈圧反射の中枢弓機能の低下や他の反射亢進（呼吸化学受容器反射亢進や腎臓からの求心性入力亢進）、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAS系）や中枢における変化（一酸化窒素合成の低下、活性酸素種上昇と消去系低下）によって誘導されることが知られている（10）。

図6:動脈圧反射平行線図



動脈圧反射平行線図

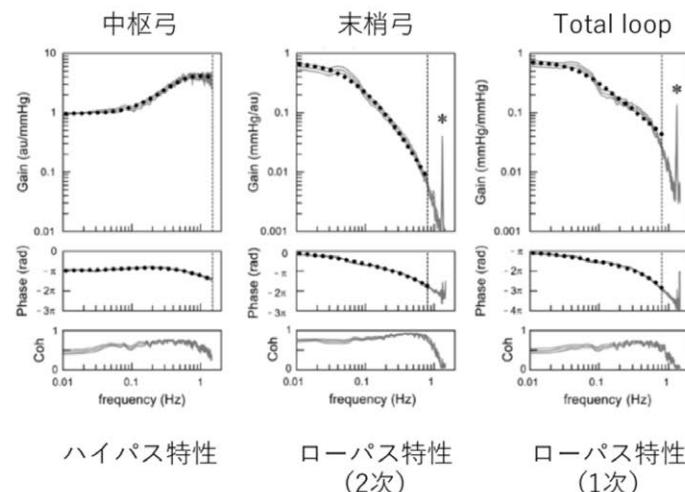


動物実験では、頸動脈を循環より隔離し内圧を自由に変えることができる。この手技を行うと、開ループでの中枢弓および末梢弓の特性が評価することができ、それらを同一平面にプロットしたものが平行線図である。

●=動作点

動脈圧反射は動的な特性もこれまでに多数検証されている。池田らは、動特性の評価と同様に開ループにした上で、動脈圧受容器にランダムノイズを入力し、中枢弓と末梢弓の動的特性を評価した(11, 12)。中枢弓の特性は高周波数ほどゲイン(圧-交感神経活動)が高いHigh-pass filter特性を示し、末梢弓の特性は、low-pass filter特性を示す。中枢弓がもつHigh-pass filter特性によって、末梢弓の高周波領域のゲイン低下が補完され、結果としてTotal loopと呼ばれる圧に対する応答は1次遅れのlow-pass filter特性を示し、即時応答性の保持に寄与していることが示された。開ループ状態による動特性評価は、病態や他の反射入力でどのように修飾されるかその後、多くの論文で追試験されているが、反応の時定数が大きく変わることはなく、ゲインの変化が主要な変化として抽出されることが多い。

図7: 動脈圧反射の交感神経、血圧における動的特性

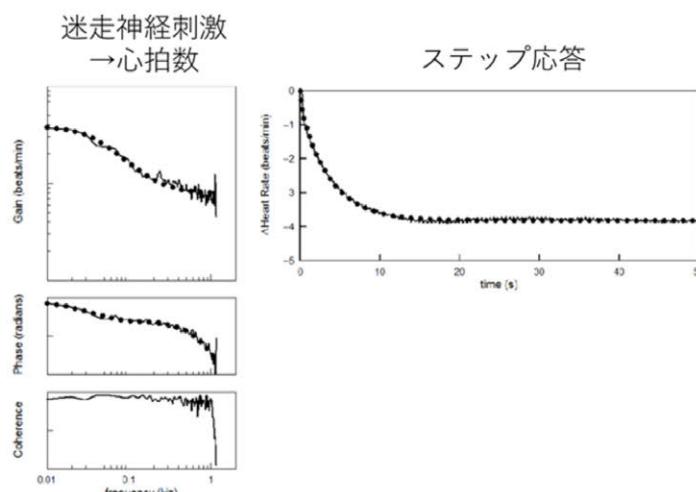


ラット実験において開ループにした際の中枢弓、末梢弓およびTotal loopの動的特性(伝達関数)。頸動脈内圧にランダム信号を入力することにより、特性評価が可能。中枢弓のハイパスフィルター特性は末梢弓のローパスフィルター特性と実効的には直接にならび、結果としてTotal loopは一次のローパスフィルター特性を示す。
Kawada et al. J Physiol Sci 2016を一部引用した。

副交感神経による循環制御

副交感神経は、コリン作動性の自律神経であり、その機能の多くは交感神経と拮抗して働くことが知られている。副交感神経性線維のおよそ75%が迷走神経内にあることから、一般的に迷走神経によって行なわれる生理的機能が副交感神経活動と定義される。迷走神経の主な血行動態への影響は、心拍数を介したものである。迷走神経終末から放出されるアセチルコリンは心臓においては、M2受容体を介して徐拍化を誘導するため、迷走神経活動が急に上昇すると高度な徐脈が誘導され、低下すると頻脈傾向となる。また、神経終末の細胞外にはアセチルコリンエステラーゼが高濃度に存在し、放出後にアセチルコリンを分解するために迷走神経の心拍への影響は交感神経とは異なり即時的であり、2-3心拍毎の動的な調整を可能にしている(10)。図8は、迷走神経刺激による心拍応答を動的に検証したものである(12)。

図8:迷走神経刺激による即時の心拍数調節機能

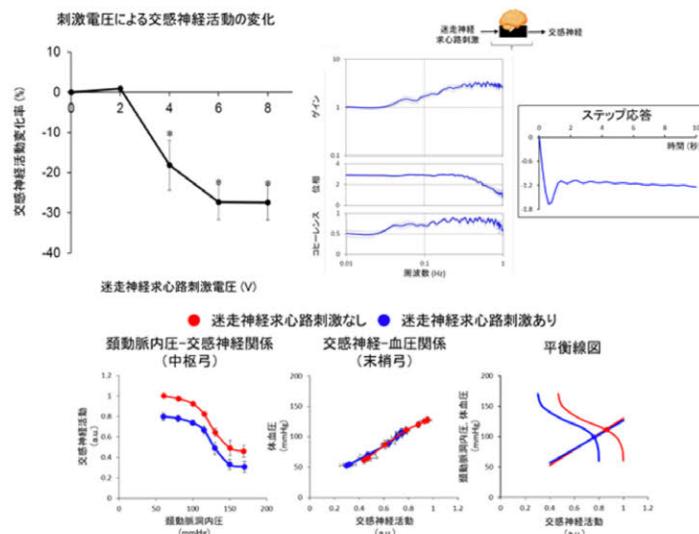


ラット実験において開ループにした上で、頸動脈内圧は一定とし、迷走神経をランダムに刺激することで得られた心拍数の変化を記録。迷走神経刺激→心拍数の伝達関数はローパスフィルター特性を示し、時定数は10秒以下であることがわかる。つまり、迷走神経は即時の心拍調節を行っている。
Kawada et al. J Physiol Sci 2016を改定し、一部引用した。

迷走神経は交感神経を直接的に抑制することも知られている。我々は、迷走神経を刺激することで、強度依存に交感神経を抑制することや、先に提示した動脈圧反射中枢弓を平行に下方シフトさせることを報告している。つまり、迷走神経の循環への関わりは心拍だけではなく、血圧を大きく変えることができる交感

神経活動を介した効果もある（13）。

図9:迷走神経刺激による交感神経抑制効果



左上：迷走刺激は電圧依存性に交感神経を抑制する。右上：迷走神経刺激による交感神経抑制の動的変化は動脈圧反射の中枢弓と同様な特性を示す。下：迷走神経求心路のみを刺激すると、中権弓の下方シフトを誘導し、動作点は、交感神経、血圧が低い点に移動する。Saku et al. Physiol Rep 2014を改変引用。

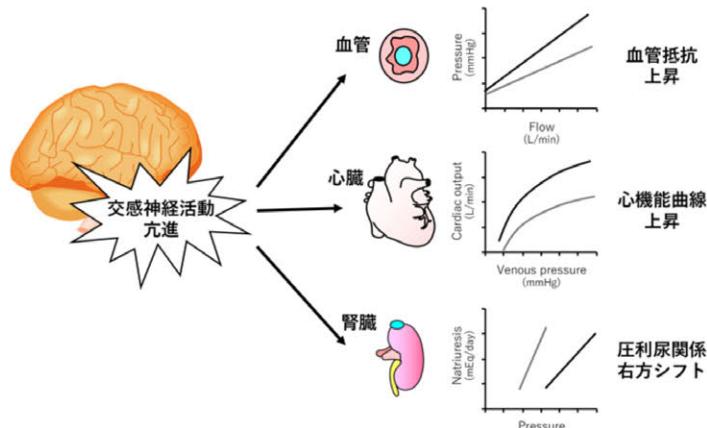
迷走神経は多面的な機序で血行動態に関与し得る。遠心路を介した作用は、一酸化窒素産生シグナルや左室ノルエピネフリン産生、活性酸素種産生の制御にも関わっている。ニコチン受容体への作用は炎症性サイトカインの産生を制御しており、近年、Cholinergic anti-inflammatory pathwayと呼ばれ、迷走神経の非常に重要な機能として注目されている。これらの徐拍を介さない効果は、迷走神経活動が低下すると心血管特性に負の影響を及ぼし、血行動態悪化につながる（14）。

1.4 循環器疾患の病態生理における自律神経異常

交感神経活動と循環器疾患

交感神経活動の上昇は高血圧の重要な病態生理である。図10に示すように上昇した交感神経は、主には血管抵抗の上昇や心機能上昇、腎臓利尿関係の右方シフトを介して血圧高値を維持するメカニズムとなる。また、高血圧における長期の交感神経上昇は、RAS系の活性化や慢性炎症と相互に関わり、動脈硬化や左室肥大、さらには心機能低下を誘導し、一部の患者においては、慢性心不全や慢性腎臓病へ移行する（10）。

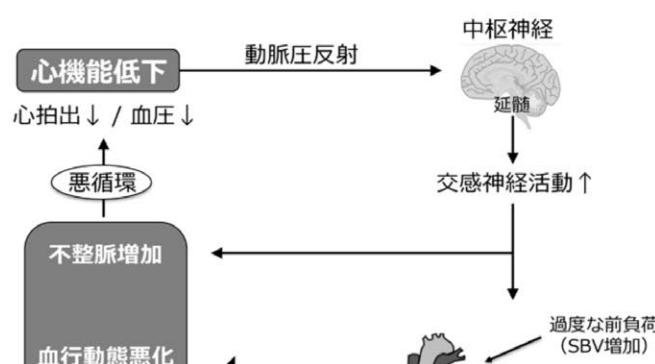
図10:交感神経活動上昇と高血圧



高血圧における交感神経活動活性化が血圧をあげる仕組み。Heart View 2019年4月号を改変引用。

心不全における交感神経活動上昇は病態によって意味合いが異なる。急性に心機能が低下する急性心不全のような病態では、交感神経活動上昇は、代償機構として、生命を維持する重要な仕組みとなる（15）。一方で、すでに心機能が低下した状況で交感神経活動を上昇させても、心機能の向上が得られず、静脈還流の増加により静脈圧がむしろ上昇してしまう状況も考えられる。また、慢性心不全における交感神経活動上昇は、病態増悪と密接な関係がある。慢性心不全病態下では、持続的な交感神経負荷に伴って心筋におけるノルエピネフリン含有量は減少し枯渇する。また、持続的な β アドレナリン刺激は、受容体の感受性低下によるカテコラミンの陽性変力作用の減弱や心筋酸素消費量の不適切な増大による心収縮能低下を誘発する（図11）。

図11:交感神経活動上昇と心不全増悪

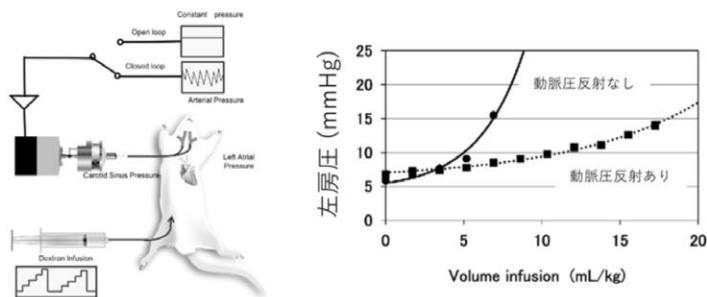




心不全における増悪と交感神経活性化の悪循環。Heart View 2019年4月号を改変引用。

動脈圧反射は主に交感神経を介して有効循環血液量を変化させることで静脈還流量の変化により血圧を制御している（16）。動脈圧反射機能が低下したラットに輸液負荷を行うと著明な左房圧上昇を引き、動脈圧反射不全を併合した塩分負荷高血圧モデルラットにおいては、血圧のみならず、左房圧の著明な変動を引き起こし、肺水腫閾値と考えられる高い左房圧の時間帯が劇的に増加する（図12）（17）。また、同事象は、高血圧モデルラットや収縮低下型心不全モデルラットでも確認されている。すなわち、動脈圧反射機能の低下は、日常生活範囲内の外乱による急な左房圧上昇や塩分負荷による有効循環血液量増加に対する耐性の低下を引き起こし、肺水腫を誘発する可能性がある。また、その機序により、心収縮性が高度に低下していない場合でも一過性の左房圧上昇を誘発し得ることから、収縮保持性心不全（Heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF）の病態生理の一因を成している可能性も示唆されている。

図12:動脈圧反射不全と容量耐性



頸動脈内圧をピストンポンプにて制御し、動脈圧反射が動作している状況を再現した群（あり群）と全く動脈圧反射が動作していない群（なし群）を作成。さらにそれらのラットに輸液負荷を行い、左房圧の上昇を見ると、動脈圧反射がない群では、急激に左房圧が上昇することがわかる。つまり、動脈圧反射は容量耐性を調節している。
Funakoshi et al. J Card Fail 2012を改定し引用。

副交感神経活動と循環器疾患

迷走神経活動は上昇、低下とともに循環器疾患と深く関わっている。心筋梗塞急性期においては、心室壁の受容器が虚血によって刺激され、特に左室後下壁梗塞では、迷走神経活動の急激な上昇による高度な徐脈（Bezold-Jarisch反射）が誘発される。同反射は大動脈弁狭窄症患者において左室圧が急激に上昇した際にも起こることが知られている。また、迷走神経活動の上昇は、神経調節性失神や徐脈性不整脈、心房細動・粗動の発症、Brugada症候群における心室細動発症などとも関わっていることが知られている（10）。

迷走神経活動は、心拍変動解析による高周波成分（HF）や迷走神経を切断もしくは刺激（電気もしくは薬物）することで基礎および臨床で検証をされてきたが、慢性心不全や高血圧、肺高血圧などさまざまな慢性循環器疾患において迷走神経活動は低下していることが示唆されており、予後規定因子となる。慢性の病態においては、活動低下による頻脈傾向だけでなく、交感神経と拮抗する上述のさまざまな機序を介して、血管、心臓および腎臓に不可逆的な障害を与える。