

を考案し、自律神経失調症での圧反射異常を評価する。

B. 研究方法

B-1. 統合的枠組みによる動脈圧受容器反射の機能評価に関する研究

動脈圧と血漿ノルエピネフリン値を用いた平衡線図法より圧反射系の安定化率 (total-loop gain) を評価する。

B-1.1. 理論

圧反射は、圧受容器で検知される動脈圧と交感神経活動との関係でその特性が決定される制御部(Mechano-Neural arc: MN arc)と、交感神経活動と動脈圧との関係でその特性が記述される制御対象部(Neuro-Mechanical arc: NM arc)の2つの要素に単純化できる(図1)。動脈圧の動作点(Point 0)は平衡図の2つのarcの交点として求められる。起立負荷によりMN arcが下方にシフトすると動作点は右下方に移動する(Point 1)。一方、trimethaphan(TRM)により交感神経節が遮断されると動作点は左下方に移動する(Point 2)(図2)。

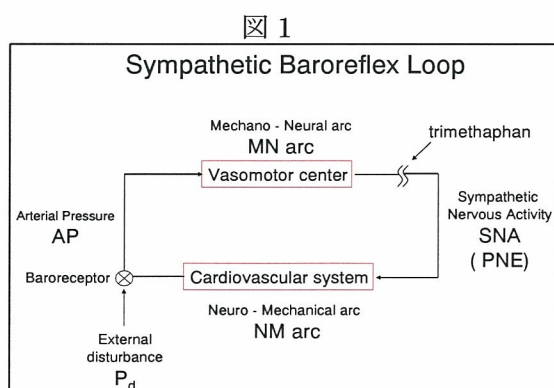
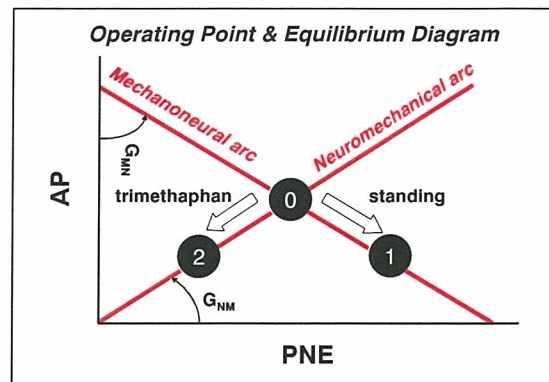
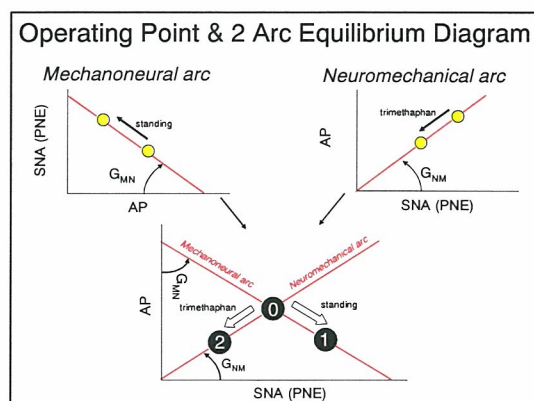


図2



ここで、交感神経活動を血漿ノルエピネフリン値で評価すると、臥位および立位時の動脈圧と血漿ノルエピネフリン値から Point 0 および Point 1 を通る MN arc が、また、臥位での TRM 投与前後の値から Point 0 および Point 2 を通る NM arc が記述できる。さらに、それら2つの arc の横軸に対する傾きから、それぞれの安定化率(MN arc gain: G_{MN} 、NM arc gain: G_{NM}) が算出でき、両者の積を total-loop gain として求めることができる(図3)。

図3



B-1.2. 対象および方法

対象は健常成人男性 7 例である(25 ± 9 歳)。検討は 3:00PM に昼食より 2 時間以上あ

け、室温調節可能な静かな部屋で行った。atropine(0.04mg/kg)投与により心拍を固定した後、臥位および60度起立時の動脈圧と血漿ノルエピネフリン値を計測した。さらに、臥位でtrimethaphan(0.1mg/kg/min)投与後に同様の計測をした。動脈圧はトノメトリ法を用い非侵襲的に連続記録した。頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器と同等な血圧を記録するために左とう骨動脈に装着したトノメトリセンサーは立位時に鎖骨と同じ高さになるよう左腕を固定した。

B-2. 動脈圧受容器反射動特性に関する研究

白色雑音システム同定法を用い、正常および圧反射を遮断した状態の起立負荷に対する動脈圧変動を比較することにより、圧反射のダイナミクスを記述する。

B-2.1. 理論

システムの動特性を記述する場合、その入出力から伝達関数を記述すればよい。動物実験では頸動脈洞にランダムな圧を入力し動脈圧を計測すればよいが人では不可能である。よって以下の方法によりヒトの圧受容器反射システムの動特性(伝達関数 $G(f)$)を記述する。

圧反射は正常な状態では閉ループ(closed loop)であるため、動脈圧変動 $AP_{closed}(f)$ は、外乱を P_d とすると

$$AP_{closed}(f) = P_d / \{1 - G(f)\}$$

となる。ここで、 $G(f)$ は圧反射の開ループ伝達関数である。

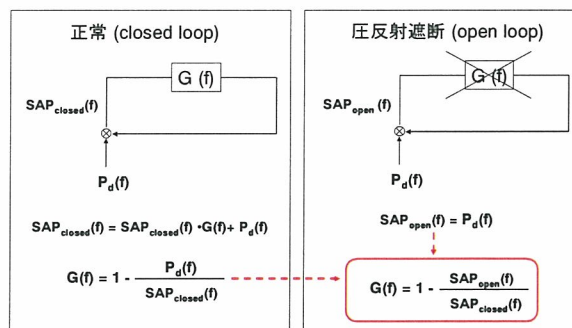
一方、自律神経を遮断した場合は、圧反射が開ループ(open loop)状態であると考えられるので、動脈圧変動 $AP_{open}(f)$ を観察すれば、外乱 P_d が推定可能である。したがって、図4

より圧反射の開ループ伝達関数 $G(f)$ は

$$G(f) = 1 - AP_{open}(f) / AP_{closed}(f) \text{ となる。}$$

さらに $G(f)$ の逆フーリエ変換により、90度起立時の動脈圧の時間的变化を評価することができる。

図4



closed loop および open loop での入力(外乱)および出力(動脈圧)を計測するため、ベッドの角度をランダムに変化させることにより、その角度を入力、変化する動脈圧を出力とした。

B-2.2. 対象および方法

対象は健常成人男性 15 例(28 ± 7 歳)。起立角度が任意に制御できる電動チルトベッドを用い、最大起立角を 30 度として、10 分間のランダムチルト負荷を加え、チルト角度から動脈圧変動への伝達関数を算出した。ついで、atropine 0.4mg/kg(副交感神経遮断)および trimethaphan 100 μ g(交感神経遮断)投与後に同様な負荷を加え、両者の平均的伝達関数を用いて $G(f)$ を推定した。動脈圧はトノメトリ法を用い非侵襲的に連続記録した。頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器と同等な血圧を記録するために左とう骨動脈に装着したトノメトリセンサーは立位時に鎖骨と同じ高さになるよう左腕を固定した。

C. 研究結果

C-1. 統合的枠組みによる動脈圧受容器反射の機能評価に関する研究

C-1.1. 2arc の推定

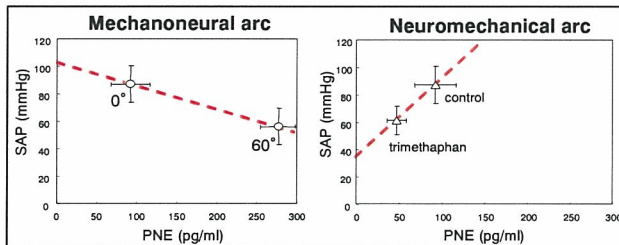
臥位および60度起立時の動脈圧と血漿ノルエピネフリン値より mechanoneural arc を、臥位および trimethaphan 投与により交感神経を完全に遮断したときの動脈圧と血漿ノルエピネフリン値より neuromechanical arc を推定した。7例の平均値を用い、それぞれ

mechanoneural arc : $SAP = -(0.17 \pm 0.05) PNE + (103.0 \pm 9.5)$

neuromechanical arc : $SAP = (0.60 \pm 0.13) PNE + (34.1 \pm 4.9)$

と推定された(図5)。

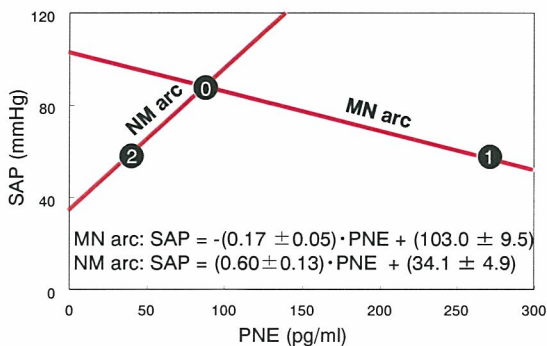
図5



C-1.2. 平行線図の記述

両 arc を重ねあわせ、平行線図を記述した(図6)。

図6



C-1.3. ゲインファクター

これらの式より、両 arc それぞれのゲインファクターGMN(gain of mechanoneural arc) は -8.87 ± 3.09 ($\text{pg ml}^{-1} \text{mmHg}^{-1}$)、GNM(gain of neuromechanical arc) は 0.60 ± 0.13 ($\text{mmHg pg}^{-1} \text{ml}$)であり、total-loop gain は 4.86 ± 0.86 と推定された。すなわち、健常者では、両 arc により動脈圧への外乱の影響を $1/5.86$ に圧縮することができることが示された(表1)。

表1

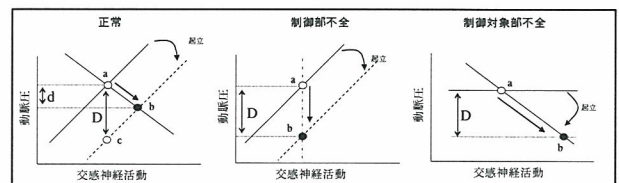
	Gain	Intercept (mmHg)
Mechanoneural Arc	-8.87 ± 3.09 ($\text{pg ml}^{-1} \text{mmHg}^{-1}$)	103.0 ± 9.5
Neuromechanical Arc at 0°	0.60 ± 0.13 ($\text{mmHg pg}^{-1} \text{ml}$)	34.1 ± 4.9

Total-loop gain: 4.86 ± 0.86
圧縮率: $1/5.86$

C-1.4. 自律神経失調症での評価

この平行線図を用いて、自律神経失調症の圧受容器反射異常を評価すると、制御部不全で、動脈圧に対し交感神経活動が反応しなくなると Mechano-Neural arc はほとんど垂直となるため、外乱 D は圧縮されない。同様に、制御対象部不全では、交感神経活動に対し動脈圧が反応しないため Neuro-Mechanical arc はほとんど水平となり、外乱 D は圧縮されない(図7)。

図7



C-2. 動脈圧受容器反射動特性に関する研究

C-2.1. 開ループ伝達関数 $G(f)$ の推定

圧受容器反射系の遮断前後のチルト角および動脈圧の変化を示す。前では動脈圧の変動はほとんど認められないが(図 8)、遮断後はチルト角に従い大きく変動した(図 9)。

図 8

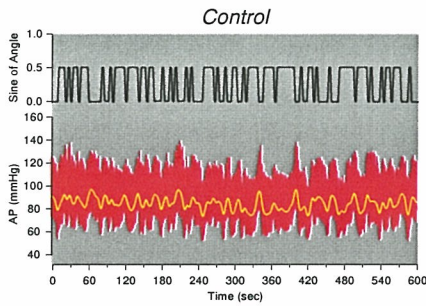
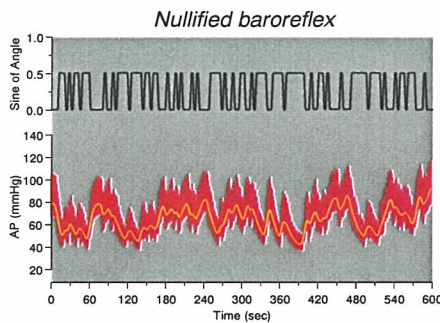
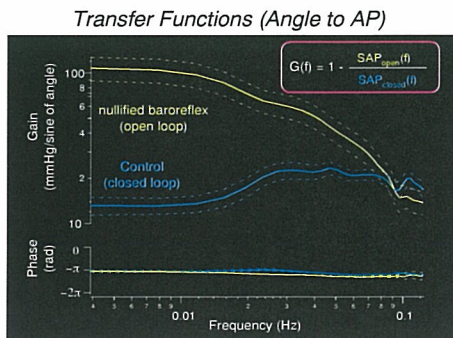


図 9



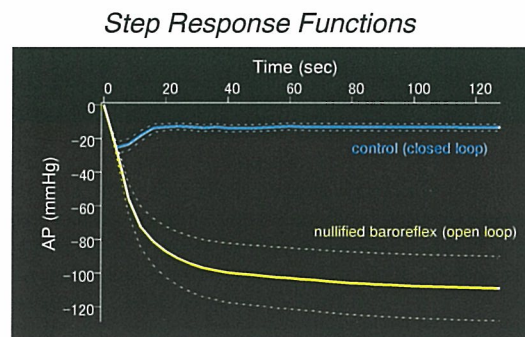
$AP_{open}(f)$ および $AP_{close}(f)$ は図 10 のように記述された。コントロール($AP_{close}(f)$)では 0.01 to 0.08 Hz でゲインは約 2 倍に増加し、それより高周波数では減少した。圧反射遮断後($AP_{close}(f)$)では定常ゲインはコントロールに比し 7 倍に増加した。

図 10



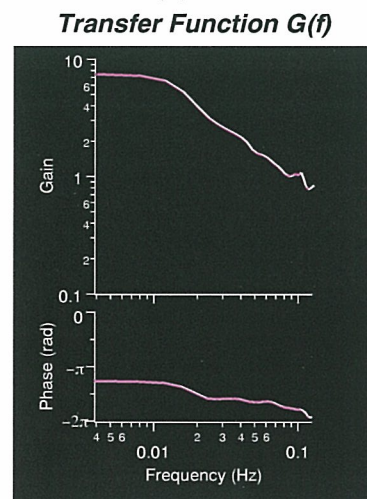
これらの関数を逆フーリエ変換し、時間軸上で表現したステップ応答関数で、0 から 90° の瞬時起立時の動脈圧の変化をみると、正常では約 10 秒で 20mmHg 低下した平均動脈圧は 20 秒以内に 10mmHg まで即座に回復したが、圧反射遮断後はリバウンドなく 108mmHg まで減少することが推定された(図 11)。

図 11



$AP_{open}(f)$ および $AP_{close}(f)$ より、ヒトの圧受容器反射系の open-loop 伝達関数 $G(f)$ 図 12 のように推定され、low-pass 特性を示し、0.01Hz 以上でゲインが徐々に減少した。定常ゲインの平均は 7.5 であった。

図 12

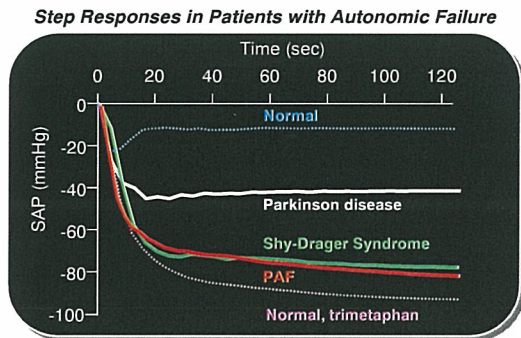


C-2.2. 自律神経失調症との比較

健康者とシャイ・ドレーガー症候群などの自律神経失調を有する患者の起立負荷に対する動脈圧変動を比較することによって、正常な圧反射ダイナミクスの記述を試みた。

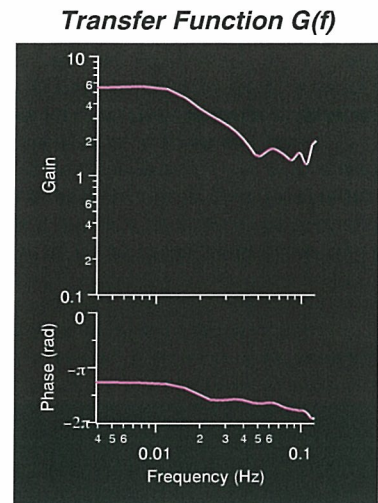
対象は、自律神経失調患者3例（シャイ・ドレーガー症候群1例、パーキンソン病1例、急性特発性汎自律神経失調症慢性期1例）である。電動チルトベッドを用い、同様のランダムチルト負荷を加え、チルト角度から動脈圧変動への伝達関数を算出した。これより求めたステップ応答関数では、起立時の血圧変化はリバウンド無く低下し、定常ゲインは異なるものの、正常群の圧反射を薬物遮断したときと同様な血圧変化が認められた(図13)。

図13



次に、患者群で求められた伝達関数の平均値を $AP_{open}(f)$ と考え、正常群の $AP_{close}(f)$ とを用いることにより算出された圧反射の開ループ伝達関数は、low-pass 特性を示し、0.01Hz 以上でゲインが徐々に減少した。定常ゲインの平均は 5.3 であった。(図14)

図14



よって、健康者と自律神経失調患者を比較することにより、ヒトにおける圧受容器反射の動特性を推定することに成功した。

D. 考察

血圧動作点における安定化率(total-loop gain)を理解し評価するための解析的かつ統合的な枠組みを構築し、正常な圧反射機能を定量的に解析する方法を考案し、ヒトの動脈圧反射動特性を評価することに成功した。

D-1. 2arc を用いた平行線図法と臨床応用

外乱による動脈圧変化を安定させるフィードバック機能について、制御部(Mechano-Neural arc)と制御対象部(Neuro-Mechanical arc)の2つの要素から平衡線図法を用いた統合的な枠組みで評価したヒトに関する報告は今回が初めてであり、これら2要素それぞれの外乱圧縮率を評価し、正常者での総圧縮率を求めることが可能であった。MN arc は立負荷時の動脈圧と血中ノルアドレナリン値を用い記述し、NM arc は交感神経の薬物遮断により記述することが可能であった。この方法

により、より詳細に自律神経失調の圧受容器反射異常が評価可能であり、今後の治療選択に有用であると考えられる。しかし、実際の臨床応用の細には、薬物遮断による NM arc の記述よりも、ノルアドレナリン負荷による血圧の反応性を計測したほうが簡便であると思われる。

D-2. 動脈圧受容器反射動特性

血圧の起立耐性における評価には、従来 head-up tilt test が行われ、血圧を測定すると同時に血中カテコラミンや各種液性因子、心拍数を測定するが、圧受容器反射系の機能すなわち、“いかに速やかに”、“どれほど外乱の影響を抑制するか”の評価は行われていない。血圧低下のために起立負荷がほとんど出来ない重症例では、起立耐性における自律神経系の評価は困難である。今回われわれが考案した、ランダムな起立をさせることによる血圧変動より入力角から血圧への伝達関数を求め、そのステップ応答関数を用いて 90 度起立時の動脈圧変化を推定し評価する方法では、tilt 角を調節することで重症例においても起立時の動脈圧変化が推定可能であり、標準化された動脈圧変化を比較することができる。よって、臨床では重症度の評価や薬物治療の起立耐性への効果判定にも有用であると考えられる。

ヒトの起立時の圧受容器反射系の動特性の記述は報告がなく、さらに自律神経症例群との比較することにより、その動特性の記述も可能であった。これあらのデータは対外式の人口圧受容器反射装置を開発するために不可欠なものであると考えられる。

2 arc を用いた平衡線図法による total loop

ゲインは 4.86、ランダムチルト法により求めた定常ゲイン 7.5 であり、ヒトの圧受容器反射系は血圧に対する重力による外乱を約 1/6～1/8 に圧縮することができることをしめす。これは、正常なヒトの起立時の血圧低下が約 10mmHg であり、重症自律神経失調患者では 50-70mmHg の低下がみられることがあることを考えれば、妥当な数字であるとあると考えられる。

E. 結論

圧受容器反射系機能の定量的、動的特性を評価する新しい方法を開発することに成功した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 著書・総説

1. 山崎文靖, 西永正典, 杉浦哲朗, 佐藤隆幸. PWV に影響しうる要因とその機序. 血圧. 宗像正徳 編集. 「PWVを知る PWVで診る」中山書店, 2006. p67-71.
2. 佐藤隆幸, 砂川賢二. バイオニック治療戦略. 循環器専門医 2006;14:9-15.

G-2. 論文

1. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Ando M, Yamashita K, Sato T. Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. *Circulation* 2006;113:634-639.
2. Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki

- S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K. Postexercise VO₂ "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006;111:67-74.
3. Zhang Y, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Sugiura T, Sato T. Acetylcholine inhibits the hypoxia-induced reduction of connexin43 protein in rat cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci* 2006;101:214-222.
 4. Kuwabara M, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi Y, Sato T. Nitric oxide stimulates vascular endothelial growth factor production in cardiomyocytes involved in angiogenesis. *J Physiol Sci* 2006;56:95-101.
- G-3.学会発表**
1. 佐藤隆幸. 迷走神経刺激の不全心・虚血心に対する抗リモデリング効果とその機序. 生体医工学 2006;44:109. 第45回日本生体医工学会大会. 福岡 (2006.5.15-17)
 2. 杉町 勝, 川田 徹, 宍戸稔聡, 李 梅花, 鄭 燦, 佐藤隆幸, 砂川賢二. バイオニック心臓病学: 循環調節の機能再建と異常是正. 生体医工学 2006;44:124. 第45回日本生体医工学会大会. 福岡 (2006.5.15-17)
 3. Yamasaki F, Okamura T, Kawamura M, Sato K, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Brachial compression by air cuff: Assessed by multi-dimensional CT. *J Clin Hypertens* 2006;8 Suppl:A132.
 4. 佐藤隆幸. 人工的動脈圧反射: バイオニック装置の臨床応用. 循環制御 2006;27 Suppl:37. 第27回日本循環制御医学会総会. 東京 (2006.5.19-20)
 5. 李 梅花, 鄭 燦, 川田 徹, 稲垣正司, 佐藤隆幸, 砂川賢二, 杉町 勝. 迷走神経電気刺激治療は心筋梗塞後心不全ラットのバゾプレッシン分泌と食塩摂取量を抑制する. 循環制御 2006;27:Supple 64. 第27回日本循環制御医学会総会. 東京 (2006.5.19-20)
 6. 佐藤隆幸. 「起立性低血圧の病態を考える」—ヒト圧反射の平衡線図解析によるアプローチ. 第7回 Neurocardiology Workshop. 東京 (2006.7.22)
 7. 山崎文靖, 牛田享宏, 横山武志, 山下幸一, 安藤元紀, 佐藤隆幸. 侵襲的、非侵襲的人工圧受容器反射装置. 第7回 Neurocardiology Workshop. 東京 (2006.7.22)
 8. 鄭 燦, 李 梅花, 川田 徹, 杉町勝, 佐藤隆幸. 塩酸ドパミン(アレプト) は心筋梗塞ラットの心室リモデリングを抑制し生存率を改善させる. 第7回 Neurocardiology Workshop. 東京 (2006.7.22)
 9. カレラジィシ, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 迷走神経刺激はミトコンドリア膜の透過移行孔の開口を抑制して虚血再灌流傷害から心筋を保護する. 第7回 Neurocardiology Workshop. 東京 (2006.7.22)
 10. 佐藤隆幸. 人材は人財.(特別企画「若手研究者からパイオニアへ」) 日本人工臓器学

- 会 2006;35:S-60 第 44 回日本人工臓器学会大会 横浜(2006.10.31-11.2)
11. 安藤元紀, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 不規則チルト法と平衡線図解析法を用いた圧受容器反射機能の評価. 第 59 回日本自律神経学会総会 東京(2006.11.1-3)
 12. 山崎文靖, 牛田享宏, 横山武志, 山下幸一, 安藤元紀, 佐藤隆幸. 脊髄刺激による血圧制御. 第 59 回日本自律神経学会総会 東京(2006.11.1-3)
 13. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Yamasaki F, Sato T. Engineered heart tissue - a novel tool for studying the acute ischemia induced changes in-vitro. *Circulation* 2006;114 Suppl II:12. 79th Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
 14. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Yamasaki F, Sato T. Intermittent stretch-induced formation of gap junction between fibrocytes and cardiomyocytes improves dyssynchronous contraction in circular engineered heart tissue. *Circulation* 2006;114 Suppl II:80. 79th Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
 15. Arikawa M, Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Yamasaki F, Davidson MM, Sato T. Electrophysiological characterization of artificially-arranged human myocardial cells. *Circulation* 2006;114 Suppl II:291. 79th Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
 16. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Sasaguri S, Sato T. Vagal nerve stimulation attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the mitochondrial permeability transition pore. *Circulation* 2006;114 Suppl II:1196, 79th Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
 17. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation protects heart against ischemic insult through differential regulation of myocardial TNF receptor subtypes. *Circ J* 2007;71 Suppl I:164. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸(2007.3.15-17)
 18. Katare RG, Kakinuma Y, Ando M, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Sasaguri S, Sato T. Vagal nerve stimulation salvage the myocardium against reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore. *Circ J* 2007;71 Suppl I:182-183. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.3.15-17)
 19. Kakinuma Y, Katare RG, Arikawa M, Handa T, Ando M, Li M, Zheng C, Yamasaki F, Sato T. Donepezil promotes angiogenesis through the mechanisms

- independent of cholinesterase inhibition and nicotinic $\alpha 7$ receptor. *Circ J* 2007;71 Suppl I:205. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸(2007.3.15-17)
20. Kakinuma Y, Katare GR, Arikawa M, Handa T, Akiyama T, Ando M, Yamasaki F, Sato T. Cardiomyocytes produce acetylcholine in response to muscarinic receptor agonists: a possible mechanism for cardioprotective effects of vagal stimulation on cardiomyocytes. *Circ J* 2007;71 Suppl I:217. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸(2007.3.15-17)
21. Handa T, Katare RG, Kakinuma Y, Arikawa M, Ando M, Sasaguri S, Sato T. Cholinesterase inhibitor donepezil improves ventricular function of mice with non-ischemic chronic heart failure. *Circ J* 2007;71 Suppl I:316. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸(2007.3.15-17)
22. Li M, Zheng C, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of vagal tone by donepezil markedly improves long-term survival in rats with incurably severe heart failure. *Circ J* 2007;71 Suppl I:359. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸(2007.3.15-17)
23. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Donepezil exerts its preventive effect on ventricular dysfunction on top of losartan in rats with extensive myocardial infarction. *Circ J* 2007;71 Suppl I:432. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸(2007.3.15-17)
24. Arikawa M, Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Handa T, Yamasaki F, Davidson M, Sato T. Electrophysiological approaches to the mechanism of arrhythmogenesis in artificially-arranged cardiomyocytes. *Circ J* 2007;71 Suppl I:496. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸(2007.3.15-17)
25. Kuwabara M, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi M, Sato T. Nitric oxide has beneficial effects on cardiomyocytes by activation of the vascular endothelial growth factor. *Circ J* 2007;71 Suppl I:612. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸(2007.3.15-17)
26. Li M, Zheng C, Kawada K, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of vagal tone by donepezil markedly prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats with extensive myocardial infarction. The 56th Annual Scientific Session of American College of Cardiology (ACC.07). New Orleans, USA (2007.3.24-27)

H.知的所有権の出願・取得状況

1. 発明者:杉町 勝, 佐藤隆幸, 李 梅花, 鄭 燦, 砂川賢二. 発明の名称:心不全治療薬. 国際出願: PCT/JP2006/319249, 出願日:平成 18 年 9 月 28 日

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山崎文靖, 西永正典, 杉浦哲朗, 佐藤隆幸.	PWVに影響しうる要因とその機序. 血圧.	宗像正徳 編集.	P W Vを知る P W Vで診る	中山書店	東京	2006	67-71

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Ando M, Yamashita K, Sato T.	Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system.	Circulation	113	634-639	2006
Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K.	Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure.	J Appl Physiol	100	1278-1286	2006
Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K.	Postexercise VO ₂ "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction.	Int J Cardiol	111	67-74	2006
Zhang Y, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Sugiura T, Sato T.	Acetylcholine inhibits the hypoxia-induced reduction of connexin43 protein in rat cardiomyocytes.	J Pharmacol Sci	101	214-222	2006
Tani T, Ushida T, Taniguchi S, Ishida K, Tsuboya H, Ikemoto T.	Partial conduction block in cervical compression myelopathies: waveform changes of ascending spinal evoked potentials.	Suppl Clin Neurophysiol	59	265-274	2006
Kuwabara M, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi Y, Sato T.	Nitric oxide stimulates vascular endothelial growth factor production in cardiomyocytes involved in angiogenesis.	J Physiol Sci	56	95-101	2006
Kawada T, Miyamoto T, Miyoshi Y, Yamaguchi S, Tanabe Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M.	Sympathetic neural regulation of heart rate is robust against high plasma catecholamines.	J Physiol Sci	56	235-245	2006

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugenoya J, Sunagawa K, Sugimachi M.	Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	291	318-326	2006
Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M.	Effects of Ca ²⁺ channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	291	2187-2191	2006
佐藤隆幸, 砂川賢二.	バイオニック治療戦略	循環器専門医	14	9-15	2006
池本竜則, 牛田享宏, 谷口慎一郎, 井上真 輔, 谷 俊一.	脊髄誘発電位を用いた頸髄障害の 高位診断.	脊椎脊髄 ジャーナル	19	25-32	2006
谷 俊一, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 池本竜則.	高齢者頸椎症性脊髄症に対する電 気診断法に基づいた単椎間手術.	脊椎脊髄 ジャーナル	19	1110-1115	2006
川田倫子, 谷 俊一, 池本竜則, 石田健司, 谷口慎一郎.	頸部神経根症における障害根の新 しい機能診断法: 上肢筋T波の検 討.	中部日本整形 外科災害外科 学会雑誌	49	699-700	2006
池本竜則, 谷 俊一, 牛田享宏.	上行性および下行性脊髄誘発電位 による圧迫性頸髄症の障害高位診 断.	臨床脳波	48	739-745	2006
坪屋英志, 牛田享宏, 池本竜則, 谷 俊一.	頸椎・頸髄疾患の電気生理学的神 経機能評価.	脊椎脊髄 ジャーナル	20	223-232	2007

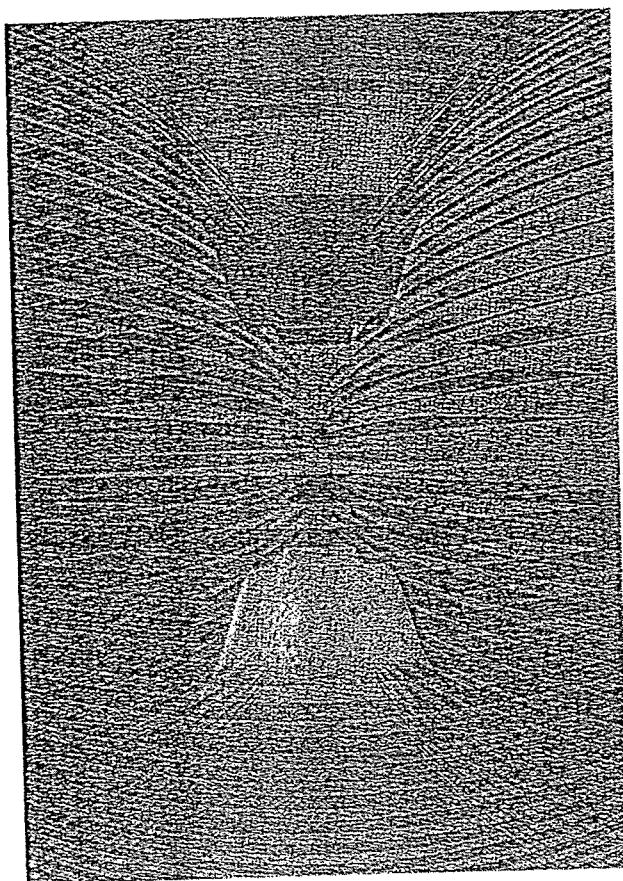
研究成果の刊行物・別刷



PWVを知る
脈波伝播速度
Pulse Wave Velocity

PWVで診る

編集
宗像正徳
東北労災病院



中山書店

2006年8月10日 初版第1刷発行©

[検印省略]

Hands-on Book

PWVを知る PWVで診る

編集 宗像正徳

発行者 尾崎仁志

発行所 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14
TEL 03-3813-1100(代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

DTP 株式会社トライ

印刷・製本 株式会社シナノ

ブックデザイン 藤岡雅史 (プロジェクト・エス)

Published by Nakayama-Shoten Co., Ltd.

ISBN 4-521-67651-0 C3347

Printed in Japan

本書に掲載された著作物の複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する許諾権は、小社が保有します。本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を複写される場合は、そのつど事前に当社（直通電話 03-3813-1129）の許諾を得てください。



PWVを知る PWVで診る 目次

基礎編：PWVを知る

PWVの歴史

小澤利男 2

PWVを正しく理解するための基礎知識

動脈系の構造と機能

入内島十郎 8

動脈硬化の病理

中村陽一, 由谷親夫 14

脈波立ち上がり点の同定と距離計算

宗像正徳 20

PWVの種類

carotid-femoral PWV (cfPWV) — PWVのゴールドスタンダード

大石 充, 荻原俊男 31

brachial-ankle PWV (baPWV) — その原理と臨床応用

山科 章, 富山博史 35

弾性動脈のPWVと筋性動脈のPWV

横山久代, 絵本正憲, 西沢良記 43

heart-carotid PWV (hcPWV)

沢山俊民 49

CAVI (cardio-ankle vascular index) — 血圧の影響が少ない新動脈硬化指標

高田正信 55

PWVに影響しうる要因とその機序

年齢

松井宏光, 下澤達雄, 藤田敏郎 62

血圧

山崎文靖, 西永正典, 杉浦哲朗, 佐藤隆幸 67

心拍数

畑中里衣子, 橋本潤一郎, 今井 潤 72

腎機能

篠原加代, 庄司哲雄 77

血糖

島本和明 82

脂質

小田原雅人 87

PWVに影響しうる要因とその機序

血圧

PWVはその原理上多くの因子の影響を受ける。そのなかで最も影響が大きいのは年齢、性別、血圧である¹⁾。血圧のPWVへの影響を考えると、慢性的な血圧の影響、すなわち高血圧症による影響と短期的な影響を考える必要がある。高血圧症では、血圧値が高いことに加え動脈の性状自体が変化しているためその解釈も必要である。短期的には刻々と変化する血圧値のため、同じ個体で測定したPWVも変化する。ここでは主に短期的な血圧の影響について述べる。

PWVの原理と血圧値

PWVは動脈の中を進む圧脈波の速度を計測するもので、進んだ距離と要した時間が測定できれば計算できる。すなわち、動脈の中を圧脈波が伝播するとき、その動脈の異なった2点で脈波を記録し、その2点の時間差 (ΔT) と2点間の距離 (L) を測定すれば、その動脈内を伝播する脈波の速度が計測できる。すなわち、

$$PWV = L / \Delta T$$

で求めることができる。

一方、脈波速度と血管の弾性の関係は Moens-Korteweg の式によれば^{2,3)}、動脈壁の性状が均一、流速が脈波速度に比べて小さい、圧脈波の振幅が十分に小さく、動脈の長さに比べ半径が十分に小さいとすると、

$$PWV = \sqrt{E \cdot h / 2r \cdot \rho}$$

と表される。ここで、 E はYoung率（壁の硬さの指標）、 h は壁の厚さ、 ρ は血液の密度である。したがって、壁が硬いほど、壁が厚いほど、半径が小さいほど、血液の密度が小さいほど、PWVは速いことになる（表1）。

ここで、壁の硬さの指標であるYoung率は、物体にある力を加えると、その物体がどれだけ変形する（ひずむ）かを示す物体固有の定数であり（図1）、大きいほどその物体は硬いことを表す。動脈はその中に血液が満たされることによって円筒形を保てるぐらいに軟らかいものであるので、動脈壁の硬さは血液の圧力、すなわち血圧値に大きく影響される。よって、同じ血管でも血圧値が

表1 PWV値を大きくする因子

血管壁が硬い
血管壁が厚い
半径が小さい
血液の密度が小さい

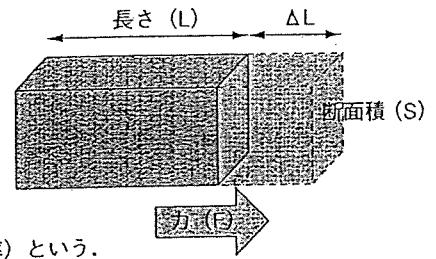
Young率

Young率 (Young's modulus : 弾性率) は、応力に対するひずみの値を決める定数である。
[Young率] = [応力] / [ひずみ]

断面積Sの物体に力Fが加えられ、元の長さLがΔLだけ変化したとき、

$$E = \frac{F/S}{\Delta L/L}$$

で表される物体の定数EをYoung率 (弾性率) という。



Bergelの補正式

$$PWV = \sqrt{E \cdot h / 2r \cdot \rho (1 - \sigma^2)}$$

σ (Poisson比) = 縦軸 / 横軸 ひずみ

Laplaceの法則

内圧がP、管径がrのとき張力Tは、 $T = P \times r$ となる。
内圧がPのとき、半径rの容器の壁にかかる張力Tを表す。
張力は内圧と管径の積となる。

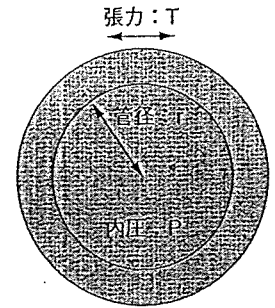


図1 PWVに関する諸式

違えばPWVは大きく変化することになる。

圧脈波による血液密度のひずみを補正するためBergelの補正 (図1) をするとより正確ではあるが、圧脈波による血液密度のひずみは小さいため、あまり影響はない。

管内の圧力と壁にかかる張力との関係はLaplaceの法則で示される (図1)。これは、壁にかかる張力は内圧と内径に比例するというものであるので、血圧が上昇すれば血管張力が比例的に増大し、血管が硬くなることを表す。また血管径も増大するためさらに血管壁にかかる張力が増す。

反対に、血圧の上昇による血管径の増大はPWV値を小さくする⁴⁾ (図2)。

実際の血圧値とPWV

理想的にいえば、血圧のPWVへの影響を除くには同一血圧で測定して比較すればよい。また多くの健常者で、血圧を変化させながらPWVを計測した特性曲線をプロットし、その平均特性曲線を求め、その曲線との比較により評価する。さらに、この特性曲線は年齢で異なるため各年齢の平均特性曲線を求める。しかし、これらの方法は現実的でない。よって、各年齢で、多くの健常者の1回のみ測定より血圧-PWV平均特性曲線を求め、補正するのが实际的である。健常集団を対象にして収縮期血圧とPWV特性曲線を年代ごとにプロットし、それをもとにして動脈硬化を評価するのが最も妥当であると考えられる。

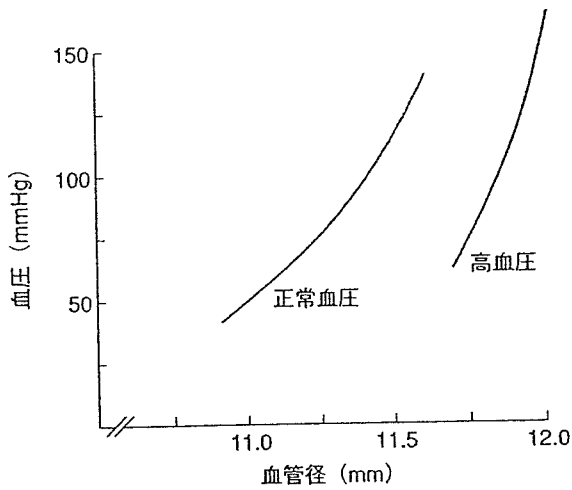


図2 弾性動脈における血管径と血圧の関係
(Nichols WWら, 1998⁴⁾より引用)

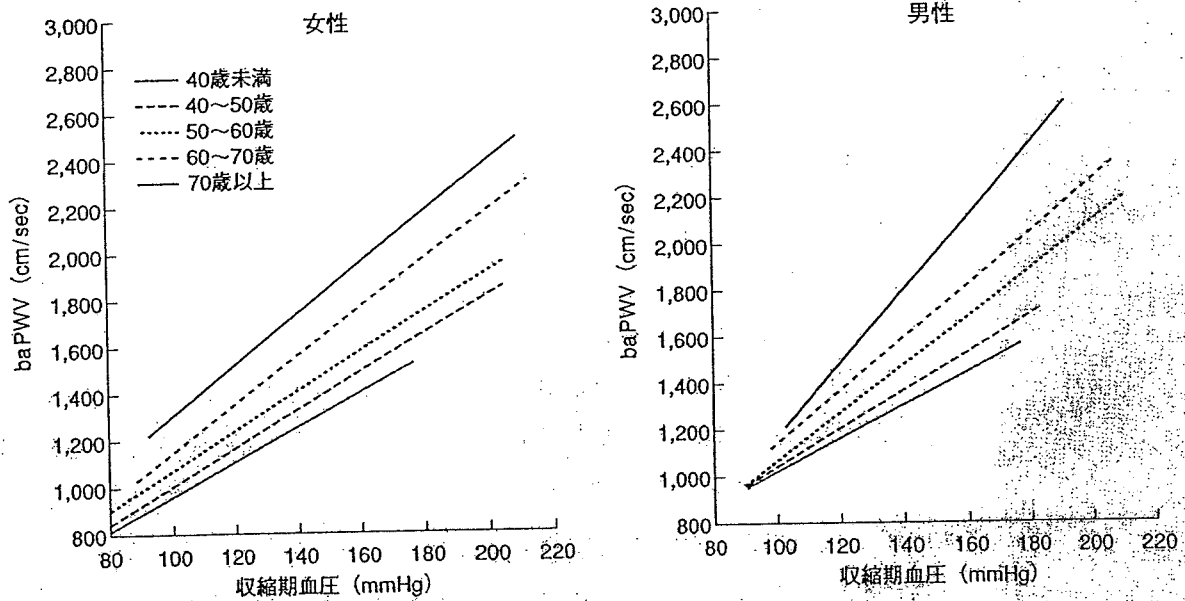


図3 実際の補正式
(東京医科大学, 山科章先生の検診データより, コーリンメディカルテクノロジー提供)

PWVと血圧値に関する報告

PWVが血圧値に影響を受けることについては、いくつかの報告があり、いずれも収縮期血圧値とPWVが有意に関連することを報告している。

Asmarらは18~77歳の男女418例で、頸動脈-大腿動脈PWVと年齢、高血圧の関係を示した。正常血圧群も高血圧群もPWVは収縮期血圧および年齢とともに直線的に上昇し、全例でその関係は次式で示された⁵⁾。

$$PWV(m/sec) = 0.07 \times \text{収縮期血圧}(mmHg) + 0.09 \times \text{年齢} - 4.3$$

Amarらは地域住民993例を対象に、頸動脈-大腿動脈PWVを計測し、心血管

系疾患危険因子との関連を検討した。高脂血症，糖尿病，高血圧に対する未治療群および治療群で年齢，性別，収縮期血圧がPWVと有意に相関した⁶⁾。

Yamashinaらによる血圧値以外の動脈硬化危険因子を有しない日本人での10,000例を超える検討では，多変量解析の結果，baPWV（上腕動脈-足首動脈PWV）に独立して影響を与えるのは年齢，性別，収縮期血圧値であった⁷⁾。

実際の補正

現在広く用いられている form PWV/ABI[®]（コーリンメディカルテクノロジー）には，東京医科大学山科章先生の検診データをもとにした年齢・性別・血圧での補正式が組み込まれており，年代，血圧値による補正が男女ごとに行われるようになっている⁸⁾（図3）。

血圧補正における問題点と注意点

PWVを血圧値で補正するかどうかについては，議論の余地のあるところである。補正をしないでそのままのPWV値を用いることで，血圧，年齢も含めた動脈硬化の指標として用いるという意見がある一方，血圧値で補正して用いるのが有用という意見もある。

また，血圧-PWV特性曲線は，健常者と動脈硬化のリスクを有する疾患群とは異なることが考えられるので，この曲線を用いて単純に比較してよいかどうかは不明である。実際，高血圧群では血圧に対する血管径の変化もPWV値の増加も健常群と異なることが報告されている^{4,5)}。補正式においても，上記で用いられているものは直線的な補正のみであり，補正のやり方を変更すれば，拡張期血圧や脈圧で補正できる可能性もある。

さらに問題となるのが，降圧薬による治療前後でPWVを用いて動脈硬化を評価する場合である。降圧薬は短期的に血圧を変化させるが，血圧の変動を除いても降圧薬の種類によりPWVが変化し，血管壁への効果に差を認めるという報告もある。しかし，降圧薬投与後の特性曲線は投薬前と変化している可能性があり，無投薬時の血圧値で補正することが妥当かどうかは不明である。

今後の展望

現在のところ，血圧値に対する補正は，横断的な報告をもとにした平均的特性曲線を用いて行われているが，今後，縦断的な研究による特性曲線が求められれば，より正確な補正ができると思われる。また，疾患群別の縦断的研究も待たれる。

（山崎文靖，西永正典，杉浦哲朗，佐藤隆幸）

■文献

1. Yamashina A, et al. Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. *Hypertens Res* 2003; 26: 801-6.
2. 増田善昭, 宮崎 彰. IV. 動脈病変の非観血的診断法 1. 中枢および末梢脈波速度. 非侵襲的動脈硬化診断研究会編. 動脈硬化の診断のガイドライン. 東京: 共立出版; 1999. p.67-75.
3. 入内島十郎. 1. 脈波の基礎, 圧波と血流波: 生理学的考察, 脈波速度. 東京: メジカルビュー社; 2002. p.12-6.
4. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. 4th ed. London: Arnold; 1998. p.379.
5. Asmar R, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-90.
6. Amar J, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 2001; 19: 381-7.