

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

開放隅角緑内障患者の標準化された鍼治療による効果の球後動脈循環動態による検討

分担研究者 仁田新一 東北大学加齢医学研究所 名誉教授

研究要旨

わが国は超高齢化社会と成り、加齢に伴う眼疾患が増加している。現在、中途失明の第1の原因が緑内障となり、潜在的な緑内障患者を含めると、わが国には400万人の患者がいることが推測されている。手術療法、薬物療法などの標準的治療を行っても、進行を止めることが出来ない場合も多く、さらなる新しい治療方法の開発が急務とされている。標準的な薬物療法を少なくとも3ヶ月間行っている11名の開放隅角緑内障患者（開放隅角緑内障20眼）に標準化された鍼治療を行い、その前後で、眼圧の測定および超音波診断装置を用いた球後の血行動態測定をおこなった。短後毛様体動脈におけるRIの変化量および眼圧の変化量は、針治療時において、非鍼治療時に比して、有意差が認められた。標準化された鍼治療は、開放隅角緑内障患者の球後の血行動態を改善し、同治療の有効性が示唆された。球後動脈の循環動態は統合医療における緑内障への効果の評価の指標になりうることが示唆された。

A. 研究目的

緑内障治療の中心となる方法は眼圧を低下させることである（Weinreb, 2004）。わが国では原発性開放隅角緑内障患者は3.9%いるとされている（Iwase, 2004）。

緑内障患者において球後血管の血流速度低下および抵抗係数(resistive index: RI)の上昇が緑内障と関連があるという報告がある（Akarsu & Bilgili, 2004; Costa et al., 2003; Kaiser et al., 1997; Rankin, 1999）。開放隅角緑内障患者において、眼球の血行動態が障害されていると報告されている（Januleviciene et al., 2008; Plange

et al., 2006; Stalmans et al., 2009）。

眼球の循環の障害は緑内障を進行させることが知られている（Satilmis et al., 2003; Schumann et al., 2000; Yamazaki & Drance, 1997）。

古来、緑内障に対して、鍼治療が行われてきている（Liu et al., 2006）。しかし、鍼治療の緑内障患者に対する効果を示すエビデンスは乏しい。われわれは1ヶ月の標準化された鍼治療により緑内障患者の眼圧が有意に低下することを示した（Kurusu et al., 2005）。また、鍼治療により眼球の脈絡膜の血流が改善するという報告もある

(Naruse et al., 2000; Sgunyra et al., 2002; Steinle et al., 2000)。

標準化された鍼治療が緑内障患者の球後の血行動態に及ぼす影響を検討した。

## B. 研究方法

### 対象

緑内障に対する標準的な薬物療法を少なくとも3ヶ月間行っている11名の開放隅角緑内障患者（開放隅角緑内障20眼）

### 標準化された鍼治療

来須らは緑内障患者に対し標準化された鍼治療を1ヶ月間行い眼圧の効果、視力の改善、頭痛などの愁訴の改善が認められることを報告した。この標準化された鍼治療は、中国传统医学理論に則ってつくられた（Liu et al., 2006）。攢竹、太陽、四白、足三里、三陰交、太谿、太衝、風池、肝俞、腎俞の10カ所の経穴の左右に直径0.16mmのステンレス製鍼灸針（Seirin Co. Ltd., 静岡）を経穴に垂直に刺鍼した。風池、肝俞、腎俞は、腹臥位で、その他の経穴は、仰臥位で刺鍼した。針は、腹臥位、仰臥位でそれぞれ15分置針した後、抜針した。足三里、三陰交、太谿、風池、肝俞、腎俞においては約20mm、攢竹、太陽、四白、太衝

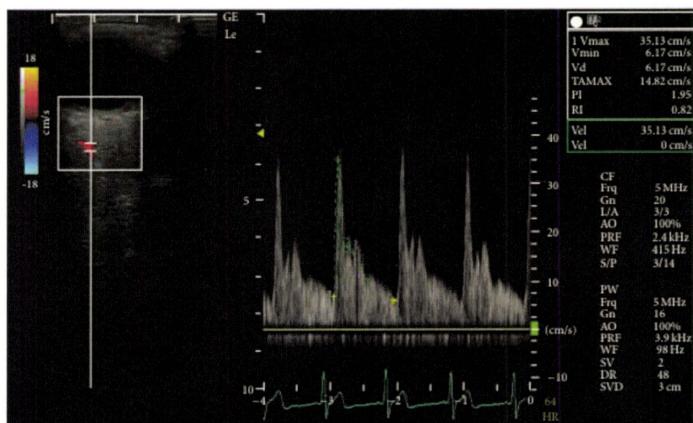
においては、3-10mmの深さに置針した。鍼治療は5年以上の鍼治療の臨床経験のある内科医または鍼灸師によって施行された。

### 血行動態の測定

同一被験者は同一検者が測定を行った。全身の血行動態はオシロメータにより測定した。球後の血行動態は超音波診断装置（LOGIQ e, GE Healthcare, 東京）をもつて測定した。

超音波検査は温度を一定に保った部屋で10分間の仰臥位安静の後、眼球を圧迫しないよう注意しながら行った。カラードップラー法は13MHzのリニアトランスデューサを用いて球後の眼動脈、網膜中心動脈および短後毛様体動脈の測定を行った。眼動脈は眼球から約20mm後方で計測した（図1A）。網膜中心動脈は、視神経のretrolaminar portionの5mm内側で計測した（図1B）。短後毛様体動脈は、眼球の5-10mm後方で計測した（図1C）。すべての血流速度波形はcorrected Doppler angleで測定した。各動脈において抵抗係数（RI: (peak systolic velocity - end-diastolic velocity)/peak systolic velocity）を計測した。

A



B



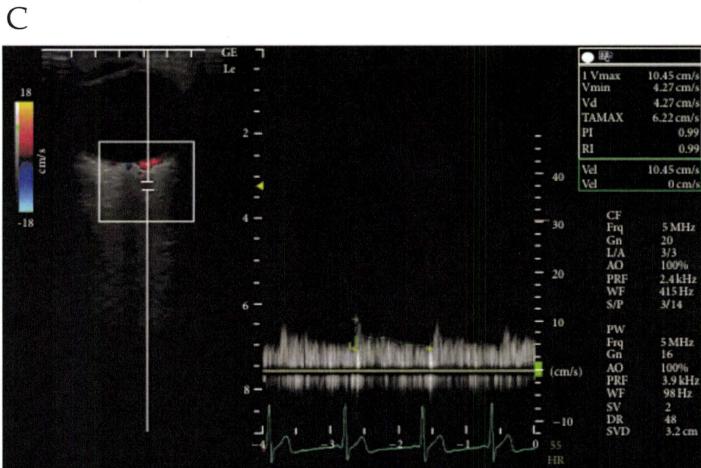


図1. 眼球を透したカラードップラー法による水平断 (A)眼動脈 (B)網膜中心動脈 (C) 短後毛様体動脈

#### プロトコール

通常の薬物を点眼もしくは内服したのち血行動態の測定を行った。日周変化を最小限にするために全ての計測は午前10から11時間の間に施行した。

被験者はコントロールとして、全身の血行動態、球後の血行動態、そして眼圧を1時間の休息の前後に計測を行った。その1ヶ月後に、同様の計測を1時間以内の鍼治療の前後に行った。

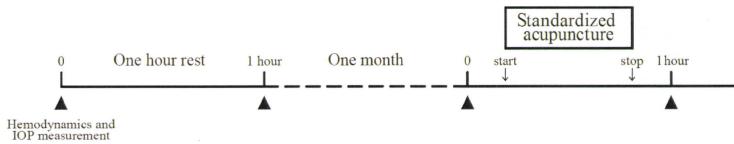


図2. プロトコール

#### 統計解析

SPSS (version 16.0, SPSS Japan Inc., 東京)を用いて鍼治療の前後間、コントロー

ルと針治療時の間の比較を paired t-検定でおこなった。

(倫理面への配慮)

当研究は東北大学医学部の倫理委員会で承認された研究である。被験者には試験前に文書及び口頭で説明し、理解を得た後に、承諾書を得た。

### C. 研究結果

表 1 に被験者の属性を示す。男性 1 名、女性 10 名で年齢  $63 \pm 11$  才の開放隅角緑内障患者を対象とした。心拍数、血圧などの全身の血行動態および眼圧は表 2 に示す。血圧及び心拍数は鍼治療によって有意な変化を示さなかった。

Variable	Value
Number of patients	11
Age (years)	$63 \pm 11$
Sexuality (male, female)	(1, 10)
Number of eyes with glaucoma	20
Best corrected visual acuity	$1.1 \pm 0.3$
Spherical equivalent (D)	$-1.6 \pm 3.2$
Humphrey automated perimeter	
Mean deviation (dB)	$-11.5 \pm 7.8$
Pattern standard deviation (dB)	$10.2 \pm 4.5$
OCT RNFL thickness ( $\mu\text{m}$ )	$70.5 \pm 21.8$
The number of topical medications	
None	1
One kind	4
Two kinds	1
More than three kinds	5

表 1. 開放隅角緑内障患者の属性

Parameter	Rest	Control		Acupuncture		
		After 1 hour	$\Delta$ value	Before	After	$\Delta$ value
Systole blood pressure (mm Hg)	$116.4 \pm 10.0$	$119.8 \pm 7.6$	$3.4 \pm 7.4$	$124.5 \pm 12.9$	$122.6 \pm 9.7$	$-1.1 \pm 7.9$
Diastolic blood pressure (mm Hg)	$69.8 \pm 6.5$	$68.6 \pm 3.9$	$-1.0 \pm 9.4$	$74.5 \pm 5.4$	$72.0 \pm 2.9$	$-3.0 \pm 5.5$
Heart rate (beats/min)	$61.5 \pm 7.3$	$60.1 \pm 8.1$	$-2.5 \pm 3.8$	$61.7 \pm 8.5$	$60.3 \pm 10.4$	$-2.4 \pm 5.5$
Intraocular pressure (mm Hg)	$16.0 \pm 4.1$	$17.1 \pm 4.2^{**}$	$1 \pm 0.9$	$17.0 \pm 5.0$	$16.0 \pm 4.3^*$	$-1 \pm 1.9^{\dagger\dagger}$

表 2. コントロールおよび鍼治療時における血圧、心拍数、眼圧

値は平均と標準偏差を示す。 \*  $P < .05$ , \*\*  $P < .01$  は安静時または鍼治療前との比較。 †  $P < .05$  , ††  $P < .01$  はコントロールとの比較。

眼圧は鍼治療前に比して鍼治療後に有意に減少した ( $P < .05$ )。眼圧の変化量はコントロールに比して、鍼治療では有意に減

少した ( $P < .01$ ) (表 2)。

球後血管の抵抗係数(RI)を表 3 に示す。網膜中心動脈および短後毛様体動脈におけ

る RI は鍼治療により鍼治療前に比して有意に減少した( $P < .05$ )。短後毛様体動脈の

RI の変化量はコントロールに比して、鍼治療では有意に減少した( $P < .01$ ) (表 3)。

Resistive index	Control			Acupuncture		
	Rest	After 1 hour	Δ value	Before	After	Δ value
Ophthalmic artery	0.74 ± 0.04	0.75 ± 0.05	0.006 ± 0.037	0.74 ± 0.04	0.74 ± 0.04	-0.006 ± 0.036
Central retinal artery	0.75 ± 0.09	0.72 ± 0.03	-0.027 ± 0.085	0.72 ± 0.05	0.68 ± 0.04*	-0.036 ± 0.059
Short posterior ciliary artery	0.68 ± 0.05	0.68 ± 0.04	0.004 ± 0.038	0.67 ± 0.04	0.64 ± 0.06*	-0.032 ± 0.054††

表 3. 眼動脈、網膜中心動脈、短後毛様体動脈における抵抗係数

値は平均値及び標準偏差を示す。\*  $P < .05$ , \*\*  $P < .01$  は安静時または鍼治療前との比較。

†  $P < .05$ , ††  $P < .01$  はコントロールとの比較。

#### D. 考察

我々が知る範囲で、開放隅角緑内障患者に対する鍼治療の前後の球後の血行動態に関する最初の報告である。

眼動脈は内頸動脈から分岐している。中心網膜動脈および短後毛様体動脈は眼動脈の分枝である (Hayreh & Dass, 1962)。中心網膜動脈は網膜に、短後毛様体動脈は脈絡膜を栄養している。超音波診断装置によるカラードップラー法は、リアルタイムで様々な血管の血流の測定に有用である。しかし、球後の血管は大変細いために、その直径を計測することは困難である。そのため、血流量を直接測定することが出来ない。しかし、本研究で示したように、短後毛様体動脈の抵抗係数が減少することは、脈絡膜における血流が増加していることを示唆している。

我々は、すでに鍼治療によって心拍出量を増加させずに上肢の血流量を増加させることを報告している。この上肢における血流量の増加は、血管緊張の減少に基づく血

管抵抗の減少により生じていると考えられる (Takayama et al., 2010)。鍼治療により球後の循環動態を変化させる機序は明らかではない。しかし、眼球における血流は、交感神経と副交感神経により制御されている。そして、nitric oxide (NO) や calcitonin gene-related peptide (CGRP) の放出と関係があることが知られている (文献 33, 34)。体性求心性刺激による局所の血流の制御は脈絡膜の血流における体性自律神経反射に基づいている事が報告されている (Shimura et al., 2002)。短後毛様体動脈における血行動態の変化はこれらの機序に関連していると考えられる。球後の動脈の血流速度の減少及び血管抵抗の増加は緑内障の進展のリスクファクターとされている (Galassi et al., 2003; Gherghel et al., 2000; Nartubez & Sanchez, 2005; Zeitz et al., 2006)。以上の理由により、鍼治療を通常治療に併用することは開放隅角緑内障の治療に役立つ可能性がある。

しかし、今回の研究は症例集積報告であ

り、鍼治療は一度行われたのみである。長期にわたる鍼治療を施行し、緑内障の進展の程度を評価する必要がある。

しかしながら、球後動脈の循環動態は統合医療における緑内障への効果の評価の指標になりうることが示唆された。

#### E. 結論

通常治療を受けている開放隅角緑内障患者において、鍼治療の前後で短後毛様体動脈の抵抗係数および眼圧は有意に減少した。本研究は、通常治療を受けている開放隅角緑内障患者において鍼治療の併用療法が効果的である可能性を示唆する。

#### 研究協力者

高山 真 東北大学医学系研究科先進漢方治療医学講座

東北大学 中澤 徹 東北大学大学院医学系研究科視覚先端医療学講座

渡部正司 東北大学医学系研究科先進漢方治療医学講座

松田綾音 東北大学病院漢方内科

神谷哲治 東北大学病院漢方内科

平野 篤 東北大学病院漢方内科

金子聰一郎 東北大学病院漢方内科

山本芳子 東北大学医学系研究科先進漢方治療医学講座

#### 参考文献

Akarsu, C. & M. Y. Bilgili (2004) Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefe's archive for*

*clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 242, 125-9.

Costa, V. P., A. Harris, E. Stefansson, J. Flammer, G. K. Kriegstein, N. Orzalesi, A. Heijl, J. P. Renard & L. M. Serra (2003) The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Progress in retinal and eye research*, 22, 769-805.

Galassi, F., A. Sodi, F. Ucci, G. Renieri, B. Pieri & M. Baccini (2003) Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Archives of ophthalmology*, 121, 1711-5.

Gherghel, D., S. Orgul, K. Gugleta, M. Gekkieva & J. Flammer (2000) Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *American journal of ophthalmology*, 130, 597-605.

Hayreh, S. S. (1962) The Ophthalmic Artery: Iii. Branches. *The British journal of ophthalmology*, 46, 212-47.

Iwase, A., Y. Suzuki, M. Araie, T. Yamamoto, H. Abe, S. Shirato, Y. Kuwayama, H. K. Mishima, H. Shimizu, G. Tomita, Y. Inoue & Y. Kitazawa (2004) The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi

- Study. *Ophthalmology*, 111, 1641-8.
- Januleviciene, I., I. Sliesoraityte, B. Siesky & A. Harris (2008) Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients. *Acta ophthalmologica*, 86, 552-7.
- Kaiser, H. J., A. Schoetzau, D. Stumpfig & J. Flammer (1997) Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology*, 123, 320-7.
- Kurusu, M., K. Watanabe, T. Nakazawa, T. Seki, H. Arai, H. Sasaki, N. Fuse & M. Tamai (2005) Acupuncture for patients with glaucoma. *Explore*, 1, 372-6.
- Liu, G., A. Hyodo & Q. Cao. 2006. *Fundamentals of Acupuncture and Moxibustion*. Beijing: Huaxia Publishing House.
- Martinez, A. & M. Sanchez (2005) Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 83, 716-22.
- Naruse, S., K. Mori, M. Kurihara, N. Nakajima, Y. Matsumoto, S. Kinoshita, Y. Ohyama & T. Nakamura (2000) [Chorioretinal blood flow changes following acupuncture between thumb and forefinger]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi*, 104, 717-23.
- Plange, N., M. Kaup, O. Arend & A. Remky (2006) Asymmetric visual field loss and retrobulbar haemodynamics in primary open-angle glaucoma. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 244, 978-83.
- Rankin, S. J. (1999) Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in glaucoma. *Survey of ophthalmology*, 43 Suppl 1, S176-82.
- Satilmis, M., S. Orgul, B. Doubler & J. Flammer (2003) Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *American journal of ophthalmology*, 135, 664-9.
- Schumann, J., S. Orgul, K. Gugleta, B. Dubler & J. Flammer (2000) Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation. *American journal of ophthalmology*, 129, 728-33.
- Shimura, M., S. Uchida, A. Suzuki, K. Nakajima & Y. Aikawa (2002) Reflex choroidal blood flow responses of the eyeball following somatic sensory stimulation in rats.

- Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 97, 35-41.
- Stalmans, I., A. Harris, S. Fieuws, T. Zeyen, V. Vanbellinghen, L. McCranor & B. Siesky (2009) Color Doppler imaging and ocular pulse amplitude in glaucomatous and healthy eyes. *European journal of ophthalmology*, 19, 580-7.
- Steinle, J. J., D. Krizsan-Agbas & P. G. Smith (2000) Regional regulation of choroidal blood flow by autonomic innervation in the rat. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 279, R202-9.
- Takayama, S., T. Seki, M. Watanabe, Y. Monma, S. Y. Yang, N. Sugita, S. Konno, Y. Saijo, T. Yambe, N. Yaegashi, M. Yoshizawa & S. Nitta (2010) Brief effect of acupuncture on the peripheral arterial system of the upper limb and systemic hemodynamics in humans. *Journal of alternative and complementary medicine*, 16, 707-13.
- Weinreb, R. N. & P. T. Khaw (2004) Primary open-angle glaucoma. *Lancet*, 363, 1711-20.
- Yamazaki, Y. & S. M. Drance (1997) The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *American journal of ophthalmology*, 124, 287-95.
- Zeitz, O., P. Galambos, L. Wagenfeld, A. Wiermann, P. Wlodarsch, R. Praga, E. T. Matthiessen, G. Richard & M. Klemm (2006) Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *The British journal of ophthalmology*, 90, 1245-8.
- F. 研究発表
1. 論文発表  
Takayama, S., T. Seki, T. Nakazawa, N. Aizawa, S. Takahashi, M. Watanabe, M. Izumi, S. Kaneko, T. Kamiya, A. Matsuda, A. Kikuchi, T. Yambe, M. Yoshizawa, S. Nitta & N. Yaegashi (2011) Short-term effects of acupuncture on open-angle glaucoma in retrobulbar circulation: additional therapy to standard medication. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2011, 157090.
  2. 学会発表  
なし
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

漢方薬が自律神経活動に与える影響の心拍変動パワースペクトル解析を用いた評価

分担研究者 金野 敏 東北大学加齢医学研究所 助教

研究要旨

漢方薬の作用機序の解明は、様々試みがなされている。しかし、自律神経活動の解析は、まだ緒についたばかりである。我々は、漢方薬（大建中湯）が自律神経活動に与える影響を明らかにする目的で、心電図波形データから算出した心拍変動を用いた自律神経活動の解析をおこなった。大建中湯を投与することで、心拍数の低下が見られると共にHF成分の有意な増加が認められた。一方、水を投与した群では心拍数およびHF成分に有意な変化は認められなかった。今回の実験結果はこの血流量増加の機序の一部として副交感神経活動の賦活化が関与している可能性を示唆する。

A. 研究目的

漢方薬は伝統的に複数の生薬の混合によって調剤されることが多いため、主として単一成分から構成される西洋薬と比較してその薬理学的作用が複雑であり、また患者の状態によっても投与した際の反応が異なる場合があることから、薬効の評価や作用機序の解明が困難であることが少なくない。近年、プロテオミクスなどの解析手法の発達に伴い、漢方薬の薬理学的作用を分子レベルで網羅的に解明しようとする試みがなされるようになってきているが、個々の患者の体質などによっても異なる薬効評価や薬理機序の解明における限界も指摘されている。

多くの伝統医療と同様に、漢方薬の作用機序として一部に自律神経活動の変容を介するものがあることが経験的に知られている。我々はこれまでに、術後イレウス等に使用される漢方薬の大建中湯を投与した直後から血流ドプラによって計測される上腸間膜動脈の血流量が増加することを報告しているが、このような血流量の増加には大建中湯が直接的に血管平滑筋に及ぼす影響以外に、血管運動神経を介した自律神経活動が重要な役割を果たしていることが推測

される。そこで本研究では、大建中湯の投与が自律神経活動に与える影響を明らかにする目的で、心電図波形データから算出した心拍変動を用いた自律神経活動の解析をおこなった。

B. 研究方法

健常男性8名を対象として、水または大建中湯内服後の心電図変化を計測した。実験は温度が一定に保たれた部屋で午前中に実施され、被験者は前日からの絶食および12時間以上のカフェインとアルコール摂取の禁止を指示された。各被験者について、37度の水50mLを内服した場合と37度の水50mLに溶解した大建中湯（ツムラ大建中湯エキス顆粒）5gを内服した場合における安静仰臥位での胸部誘導心電図を生体情報モニタBP608（オムロンコーリン）を用いて計測し、装置からの心電図アナログ出力波形をAD変換してデジタルレコーダーLX-110（TEAC）にサンプリング周波数1kHzで記録した。

記録された心電図波形は信号処理用ソフトウェアmatlab2007（mathworks）を用いてRR間隔データに変換したのち、memcalc for Windows ver. 2.0 (GMS)に入力をおこない最大エントロピー法によって全領域

(TF)、LF領域 (0.04 - 0.15Hz) およびHF領域 (0.15 - 0.4Hz) におけるパワースペクトル密度の時系列変化を算出した。これらのデータから内服開始0分後、15分後、30分後、45分後、60分後の各時点における心拍数、normalized HF (HF/TF) およびLF/HFを求め、JMP 9.0 for Windows (SAS Institute Japan) を用いてノンパラメトリック検定 (Wilcoxon signed rank-test) により統計処理を実施した。データはすべて平均値±SEMで表示した。

以上の実験は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会での実験計画承認を得た上で、すべての被験者に対して口頭説明をおこない書面での同意を得た上で実施された。

### C. 研究結果

水および大建中湯を投与した場合における心拍数の変化 (0分を基準とした相対変化) を図1に示す。水を投与した群 (Water) では心拍数はほぼ一定で変化がみられないが、大建中湯投与群 (DK) においては内服後から次第に心拍数の低下がみられ、投与

30分後および60分後の心拍数は投与時 (0分) との比較でそれぞれ $94.7 \pm 1.7\%$ および $93.9 \pm 1.7\%$ と有意に低下していた。水投与群では投与時 (0分) との比較で有意な変化は認められなかった。

同様に、水および大建中湯を投与した場合におけるnormalized HFの変化を図2に示す。心拍変動におけるHF領域成分 (0.15 - 0.4Hz) は主として副交感神経活動を反映していると考えられており、ここでは全領域のパワー (TF) で補正したnormalized HF (=HF/TF) を用いている。水投与群 (Water) ではHFの推移に大きな変化は認められなかつたのとは対照的に、大建中湯投与群では投与15分後において $264.8 \pm 66.7\%$ とHF成分の有意な増加が認められた。

交感神経活動の指標として計測したLF/HFの変化 (図3) においては、水投与群で30分から45分後にかけて、また大建中湯投与群では60分後において内服直後 (0分) との比較でやや上昇傾向が見られたものの、全体にばらつきが大きく統計学的に有意な変化とは認められなかつた。

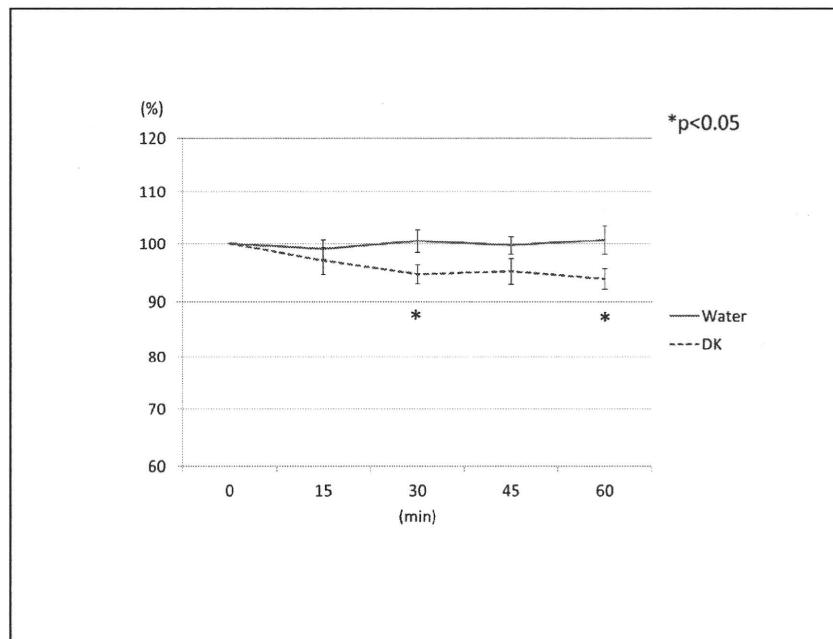


図1：水および大建中湯投与後における心拍数の変化

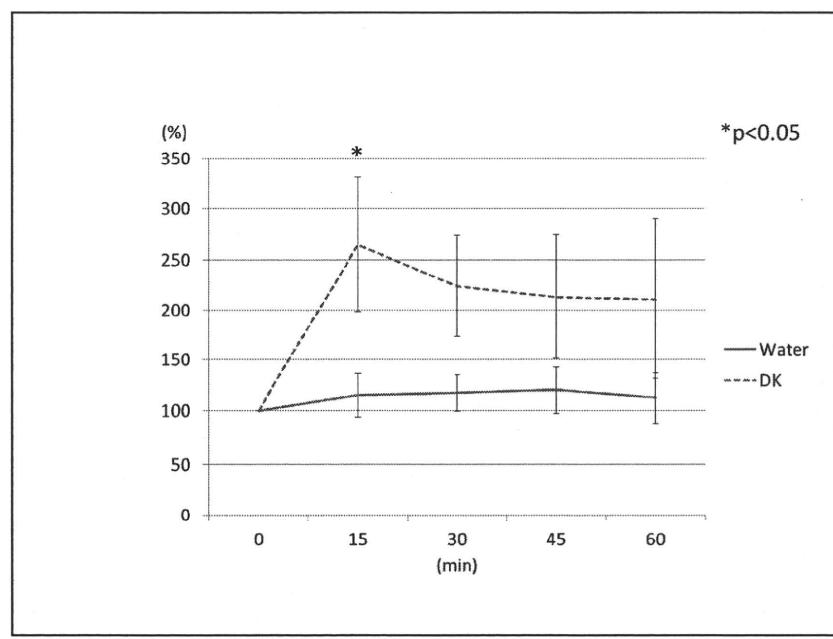


図2：水および大建中湯投与後におけるnormalized HF (=HF/TF) の変化

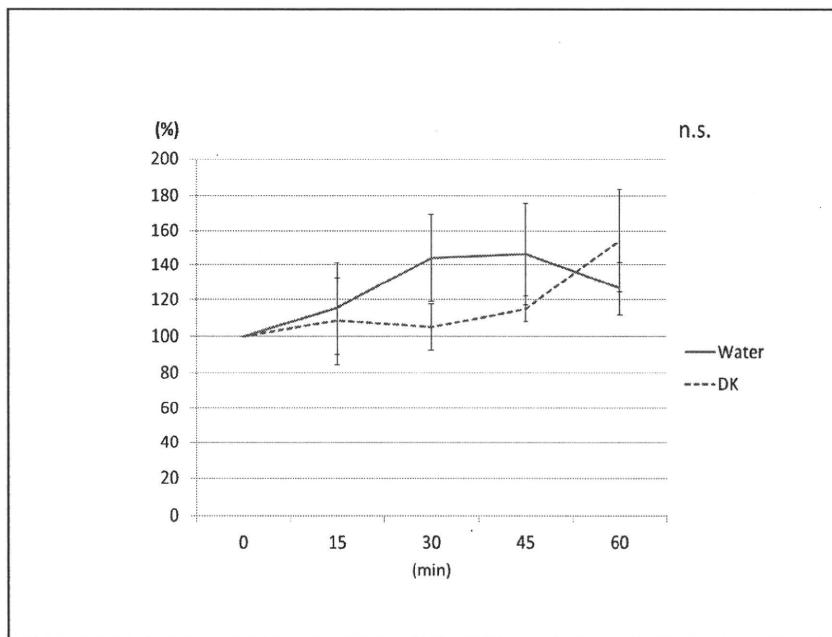


図3：水および大建中湯投与後におけるLF/HFの変化

#### D. 考察

漢方薬は複数の生薬の配合によって構成されているという特性から、投与した場合の反応や効果も個人差が大きく、単一の指標を用いた薬理学的効果の評価が困難である場合が少なくない。本研究では、漢方薬の効果に対する客観的な評価手法の探索を目的として心拍変動のパワースペクトル解析を用いた自律神経活動の解析をおこなった結果、水投与群と漢方薬（大建中湯）投与群とで投与後に異なる生体反応が認められた。

副交感神経活動の指標として計測した normalized HF は大建中湯投与群で 15 分後から増加を示しており、さらに心拍数は大建中湯投与群で 30 分後から有意に低下してきていることから、大建中湯の投与によって被験者の副交感神経活動が賦活化されたことが推測される。我々はこれまでに大建中湯投与後における上腸間膜動脈の血流量増加を報告しているが、今回の実験結果はこの血流量増加の機序の一部として副交感神経活動の賦活化が関与している可能性を示唆するものと考えられる。

また漢方薬の評価試験における問題点として、漢方薬には独特の風味があることから 2 重盲検によるプラセボとの比較が困難である点が挙げられているが、今回の実験結果からは漢方薬の風味による嗅覚や味覚に対する直接的な神経刺激が自律神経活動に影響を与えている可能性も否定できない。今回の実験では被験者数が少ないこともあり、今後は上述のような漢方薬の直接および間接的な作用の可能性にも留意しながら、さらに症例数を増やして検討を重ねていくことが必要であると考えられる。

#### E. 結論

心拍変動などを用いた自律神経活動の解析は、漢方薬の効果や作用機序を客観的に評価・理解する上で有力な手法となる可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Radial artery hemodynamic changes related to acupuncture. Takayama S,

Seki T, Sugita N, Konno S, Arai H, Saijo Y, Yambe T, Yaegashi N, Yoshizawa M, Nitta S. Explore (NY). 2010 Mar-Apr;6(2):100-5.

Brief effect of acupuncture on the peripheral arterial system of the upper limb and systemic hemodynamics in humans. Takayama S, Seki T, Watanabe M, Monma Y, Yang SY, Sugita N, Konno S, Saijo Y, Yambe T, Yaegashi N, Yoshizawa M, Nitta S. J Altern Complement Med. 2010 Jul;16(7):707-13.

The effect of warming of the abdomen and of herbal medicine on superior mesenteric artery blood flow - a pilot study. Takayama S, Seki T, Watanabe M, Takashima S, Sugita N, Konno S, Iwasaki K, Yambe T, Yoshizawa M, Nitta S, Maruyama S, Yaegashi N. Forsch Komplementmed. 2010;17(4):195-201. Epub 2010 Jul 22.

#### 2. 学会発表 なし

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

橈骨動脈血流量のゆらぎ解析

分担研究者 吉澤 誠（東北大学 サイバーサイエンスセンター 教授）

**研究要旨：**

心拍数の周波数スペクトルは自律神経系活動を反映することが、薬理学的な実験により明らかになっている。しかしこれまでは、心拍数以外で非侵襲的な計測が可能なパラメータとして血圧がスペクトル解析の対象であった。この点、自律神経系が支配する循環制御系のパラメータのうち血流量は、心拍数および血圧とならび重要な因子であるにもかかわらず、その計測の困難さから解析の対象となることが少なかった。本研究では、脈診の対象部位である橈骨動脈における血流量を超音波診断装置により非侵襲的に計測し、その周波数スペクトルを求めることにより、自律神経系から見た脈診の科学的評価の可能性を検討した。その結果、血流量から心拍数までの相互相関係数から判断して、約5秒遅れて負の相関があることが分かった。このことは、血流量が増加してから約5秒後に心拍数が減少するという負帰還の作用を示唆するものであり、今後、脈診の対象部位である橈骨動脈における血流量と心拍数の間の関係性を分析することで、自律神経系の働きである圧反射系の特性が定量化できる可能性を意味する。

**A. 研究目的**

本研究では、医工学的計測手法を用いて、統合・代替医療の患者の生体情報を計測・解析する手法を調査研究することにより、相補・代替医療、統合医療における医学的効果を科学的に検証するとともに患者本位の医療に資することを目的としている。

たとえば、心拍数や血圧などの循環系パラメータを使って、鍼刺激が自律神経系に及ぼす影響を把握しようとする試みがなされてきた[1]-[12]。これらで使われている解析方法のうち最も簡単なものは、鍼刺激の前後で心拍数や血圧の平均値の違いを単純に比較するものである。しかし、これらのパラメータは自律神経系の活動を直接表すとは限らないばかりでなく、元々個人差が大きく、再現性も高

くないため、明確な定量的結果を得るのは容易ではない。

一方、心拍数の周波数スペクトルは自律神経系活動を反映することが、薬理学的な実験により明らかになっている。ただしこれまでは、心拍数以外で非侵襲的な計測が可能なパラメータとして血圧がスペクトル解析の対象であった。この点、自律神経系が支配する循環制御系のパラメータのうち血流量は、心拍数および血圧とならび重要な因子であるにもかかわらず、その計測の困難さから解析の対象となることが少なかった。

そこで本研究では、脈診の対象部位である橈骨動脈における血流量を超音波診断装置により非侵襲的に計測し、その周波数スペクトルを求めることにより、自律神経系から見た脈診の科学的評価の可能性を検討した。

## B. 研究方法

### B-1. 循環系パラメータの振動成分

健常な被験者において拍毎に心拍数と平均血圧を計算し、プロットすると図1のようなものが得られる。この例では、座位安静で、点線の枠の区間では片手にダンベルを把持する筋肉負荷を課している。この波形から明らかなように、心拍数や血圧にはゆっくりとしたゆらぎと細かいゆらぎが含まれていることがわかる。

これら2つのゆらぎに対応して、心拍数や血圧のパワースペクトルには、図2のような、主に2つの調和振動成分が含まれている。一つは呼吸運動に同期した0.3Hz前後の呼吸性洞性不整脈(HF成分)であり、もう一つはMayer波と呼ばれる約10秒を周期(周波数0.1Hz)とする振動成分(LF成分)である。

薬理学的な実験などにより、HF成分は副交感神経活動を反映し、LF成分は副交感神経活動と交換神経活動の両方を反映すると言われている。これに基づき、HF成分に対するLF成分の比であるLF/HFを指標とすれば、副交感神経活動で規格化された交感神経活動の評価ができるのではないかと考えられてきた[13,14]。このような規格化により単位の無次元化ができ、心拍数変動の強さのばらつきに

起因する個人差も吸収できる可能性がある。

しかし実際には、HF成分やLF成分ばかりでなくLF/HFの個人差も非常に大きいばかりでなく、呼吸や姿勢の変化に敏感であるなど、同一個人においても再現性が低いため、心理的・精神的状態を定量化する指標として十分ではない。

これらを利用するにあたり、振動的成分がそもそもどのような理由で生起するのかを考えておく必要がある。

心拍数のHF成分は、心拍数が副交感神経系の支配を受けて呼吸に同期するために生じる。Hayanoら[15]は、心拍数が呼吸に同期する理由が、吸気相と呼気相に応じて心拍数を変化させることによって肺におけるガス交換の効率を高めるためであるという仮説を唱えている。ただし、HF成分は老化に伴って減衰したり運動時に消失する場合がある。

一方、Mayer波(LF成分)の成因に関しては、それが血管運動を支配する中枢性の振動であるという説[16],[17]、血圧-心拍数間の閉ループ系の共振特性によって生起するという説[18],[19]、およびそれらを折衷した説[20]などがあるが、未だ確定していない[21]。

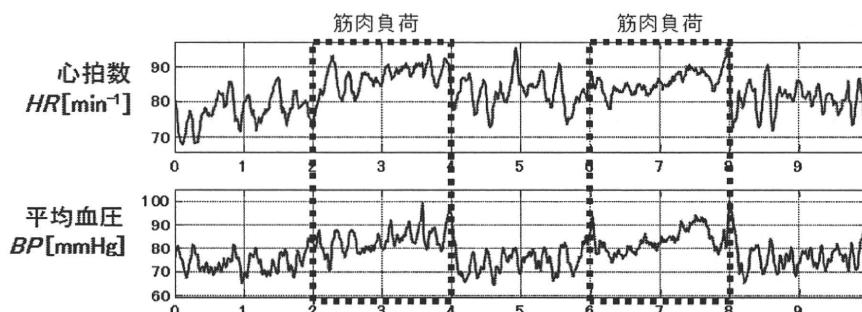


図1 心拍数変動と血圧変動の例

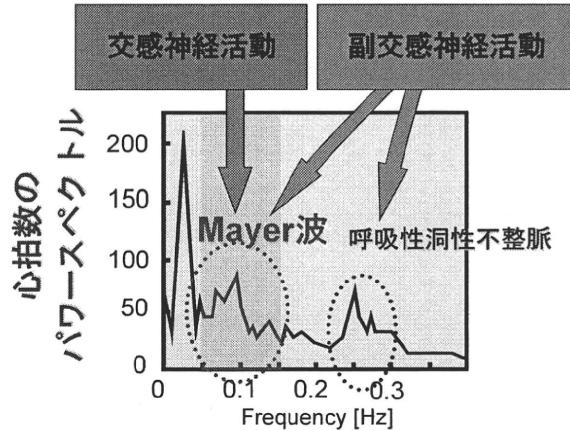


図 2 心拍数変動のパワースペクトルの例

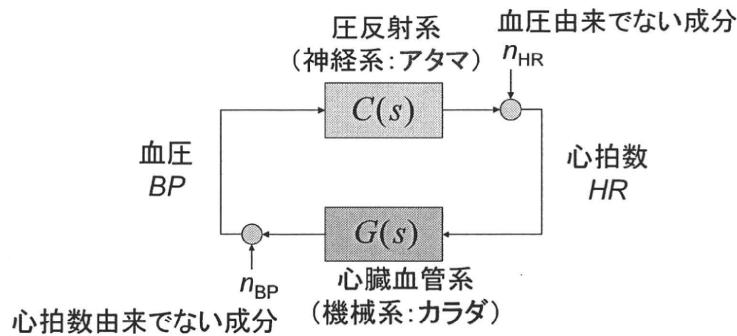


図 3 循環制御系の最も簡単な 1 入力-1 出力系モデル

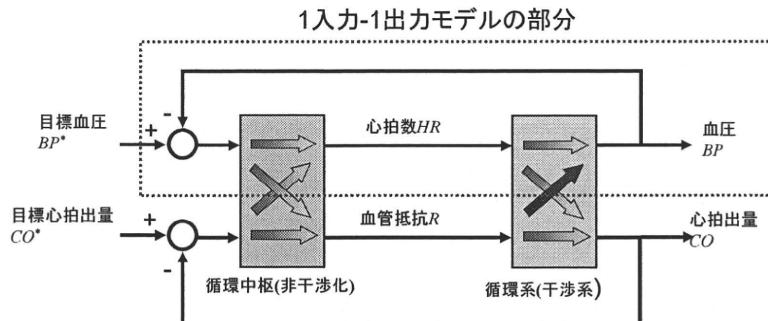


図 4 循環制御系の 2 入力-2 出力系モデル[22]

## B-2. 循環制御系のモデル

循環制御系のモデルで最も簡単なものは、図 3 のようなものである。すなわち、 $G(s)$  は

心臓血管系であり、心拍数( $HR$  [bpm])を変動させると血圧( $BP$  [mmHg])が変動する働きを表わす。 $C(s)$  は自律神経系の圧反射機能を表

わし,  $BP$  を調整するように  $HR$  を操作する働きを表わす。

一方, 図 4 は, 心臓血管系を, 心拍数  $HR$  と血管抵抗( $R$  [mmHg min/L])を入力とし, 血圧  $BP$  と心拍出量( $CO$  [L/min])を出力とする 2 入力-2 出力系とみなすようなモデルである[22]. このとき, 圧反射系は,  $BP$  と  $CO$  の両方を独立に調整するように  $HR$  と  $R$  の両方をそれぞれ操作するものと考えている。

図 3 の 1 入力-1 出力モデルにおいては,  $BP$  が主として  $HR$  で決定されるとみなしている. 安静時には血管抵抗  $R$  があまり変化しないため, このことはほぼ正しい. しかし, 姿勢が変化した場合や運動時には,  $R$  も変化するため, 図 3 より図 4 のモデルの方が実際の循環制御系に近い.

しかしながら, これまで心拍出量あるいは血流量については, 計測の困難さから周波数スペクトル解析の対象とされることが少なかった. そこで本研究では超音波診断装置の流量計測機能を使用することにより, 脈診の対象部位である橈骨動脈における血流量を非侵襲的に計測し, その周波数スペクトルを求めることにより, 自律神経系から見た脈診の科学的評価の可能性を検討する.

### B-3. 解析方法

本研究では, 超音波診断装置 (アロカ製 Prosound α 10) のドプラー流速計測機能等を使用して, 対象となる血管の次の量を 1 拍毎に計測する.

- 心拍数[bpm]
- 収縮期血管径[mm]
- 拡張期血管径[mm]
- 平均血流速度[cm/s]
- 血流量[ml]

これらは, 拍毎に得られるためサンプリングが不等間隔である. これを等間隔データに変換するため, 各データにつき 3 次のスプライン補間を使って連続関数に直し, これを 0.05 秒 (20Hz) 毎に再サンプリングすることにより等間隔データを得る.

次に, 信号の超低周波成分を除去するため線形トレンド成分を除去する.

また, 12.8 秒 (256 点) のデータを Hamming 窓で切り出し, これに対して FFT を行ってパワースペクトル (periodgram) を求めこれを 0.3 秒ずつずらしていくことで時間周波数解析を行う.

さらに, LF 成分の周波数範囲を 0.05Hz~0.15Hz とし, HF 成分の周波数範囲を 0.15Hz~0.5Hz と設定し, この区間にわたるパワースペクトルの平均値の平方根を求め, それぞれ, LF 成分および HF 成分とする. 両者の比を LF/HF で表す.

### C. 結 果

シミュレーションとして, 0.1Hz の正弦波 60 秒分を 0.05 秒 (20Hz) 毎にサンプリングしたものパワースペクトルを求める図 5 のようになった. 比較のために, periodgram の他に, Welch 法 (periodgram の周波数領域での加算平均), Yule-Walker 法 (AR モデルの当てはめ), Burg 法 (最大エントロピー法) によるパワースペクトルも計算した. また, 振幅が同じで周波数が 0.1Hz と 0.4Hz の 2 つの正弦波を加算した信号に対して同様にパワースペクトルを求める図 6 のようになった.

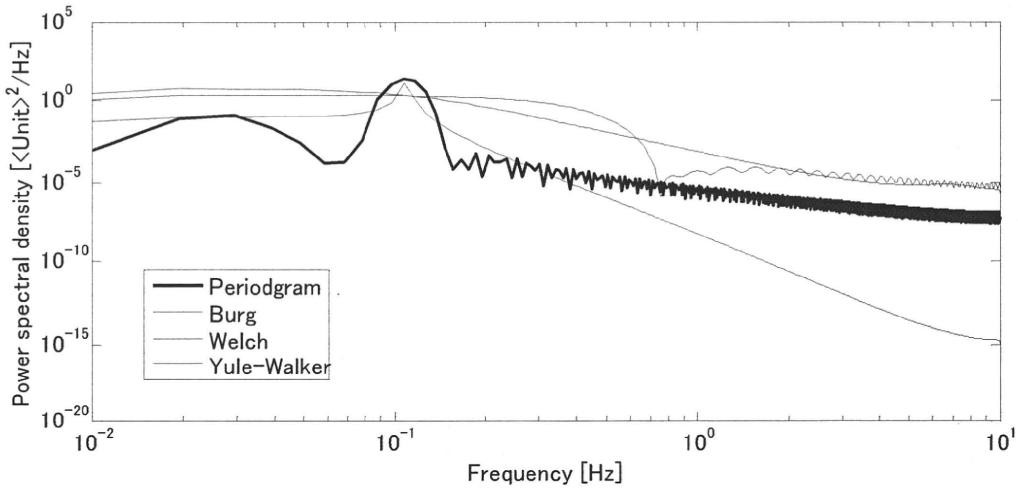


図 5 0.1Hz の単一正弦波のパワースペクトル

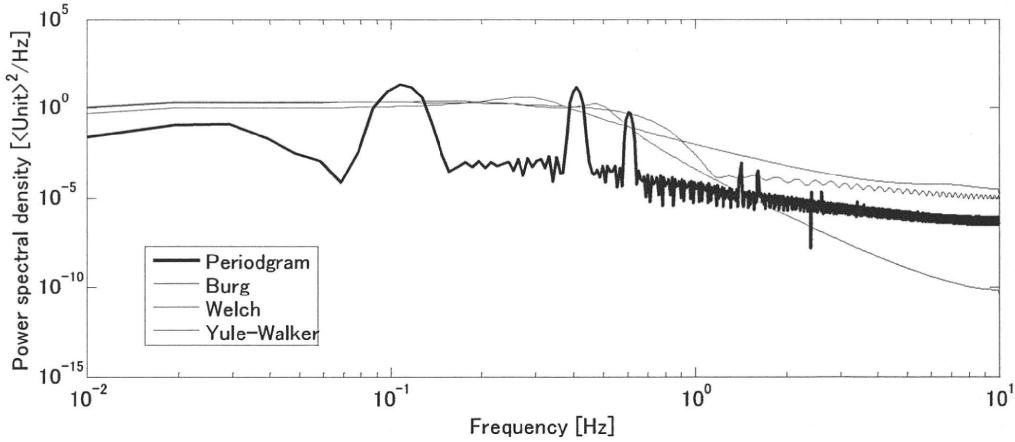


図 6 0.1Hz と 0.4Hz の 2 つの正弦波を加算した信号のパワースペクトル

図 5 から、0.1Hz の線スペクトルに対応する部分を正しく表示できているのは periodgram と Burg 法である。Welch 法および Yule-Walker 法ではピーク位置を正確に表示していない。図 6 では、0.1Hz と 0.4Hz に対応する周波数にピークを作っているのは periodgram だけであった。

図 7 は、ある健常な被験者的心拍数[bpm]、収縮期血管径[mm]、拡張期血管径[mm]、平均血流速度[cm/s]、血流量[ml/b]の時系列を示し

ている。心拍数の時系列信号は、このデータの場合、約 20 秒から約 30 秒の間で振幅が小さく平坦な部分が見られ、それより後半では約 5 秒周期のゆらぎが見られる。これに対して、血流量の時系列では、全区間で約 5 秒周期のゆらぎが見られ、それより高い周波数成分が少ないよう見える。

図 8~図 11 は、図 7 の被験者的心拍数の時間周波数解析結果 (dB 表示)、時間周波数解析結果 (3D 表示)、LF 成分・HF 成分・LF/HF、

およびパワースペクトル (periodgram) を示すものである。また、図12~図15は、血流量について同様な量を求めたものである。

上記の時間領域の性質が LF 成分・HF 成分・LF/HF およびパワースペクトルの図にも現れている。すなわち、心拍数の LF/HF は 1 ないし 6 であり、25 秒のところで最も大きく

なっており、パワースペクトルは 0.05Hz, 0.15Hz, 0.3Hz にピークを持っているのに対して、血流量の LF/HF は 1 ないし 3 であり、全区間で 2 度程度であり、パワースペクトルは 0.15Hz だけに大きなピークを持っている。

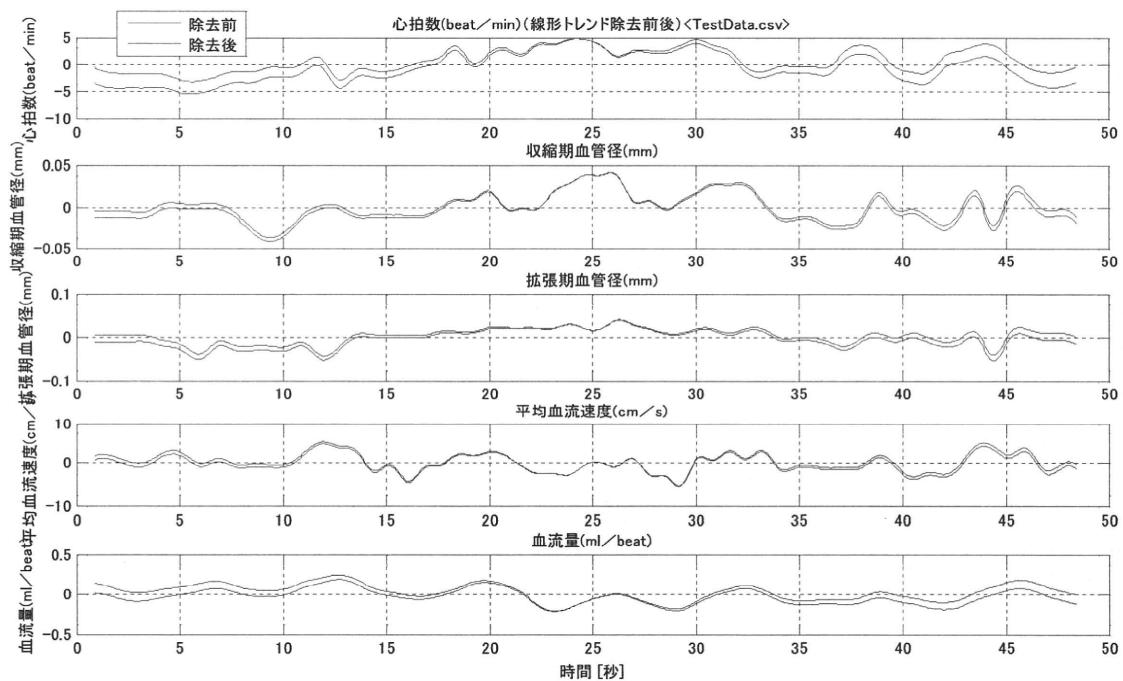


図 7 各計測量の時系列。青は元の信号、赤は線形トレンド除去後。