

図 8 心拍数の時間周波数解析 (dB 表示)

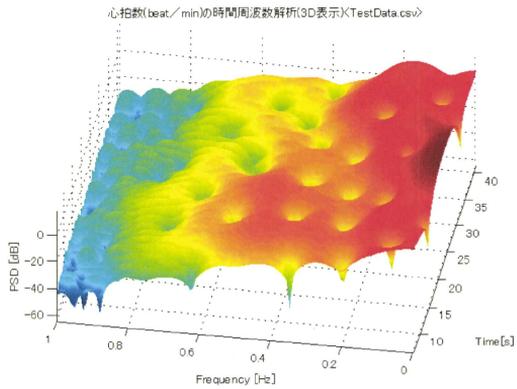


図 9 心拍数の時間周波数解析 (3D 表示)

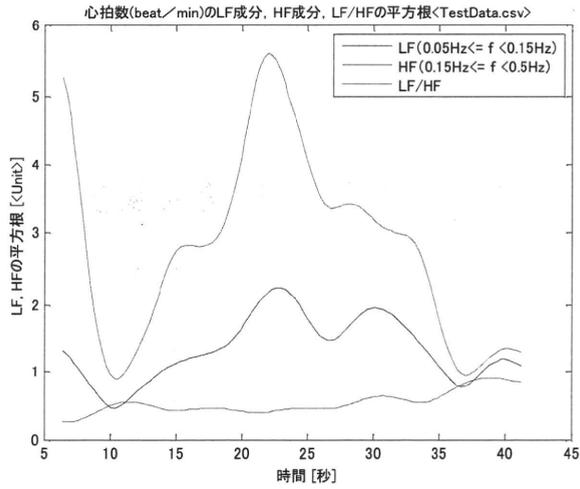


図 10 心拍数の LF 成分, HF 成分, および LF/HF

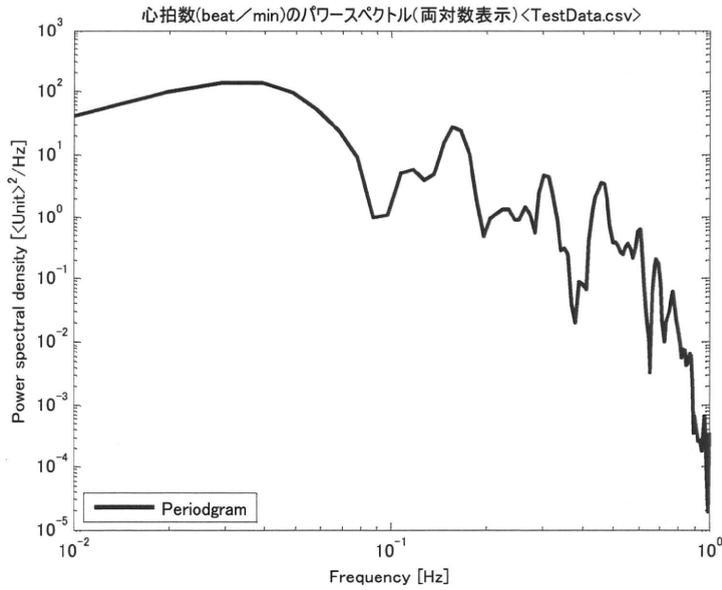


図 11 心拍数のパワースペクトル

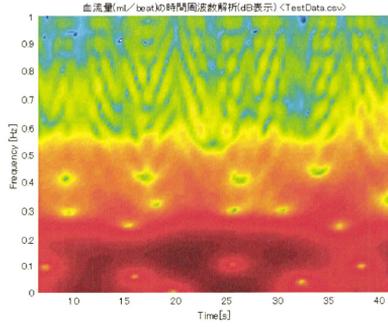


図 12 血流量の時間周波数解析 (dB 表示)

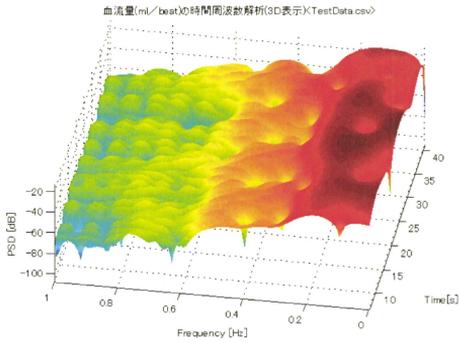


図 13 血流量の時間周波数解析 (3D 表示)

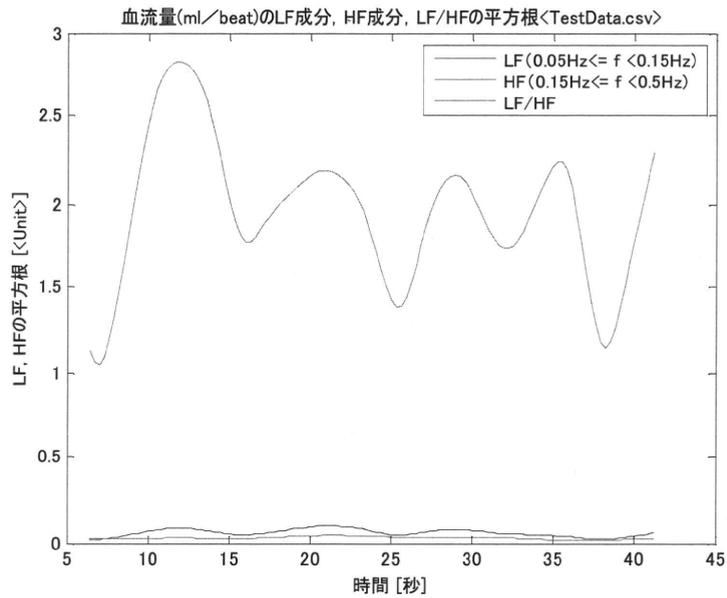


図 14 心拍数の LF 成分, HF 成分, および LF/HF

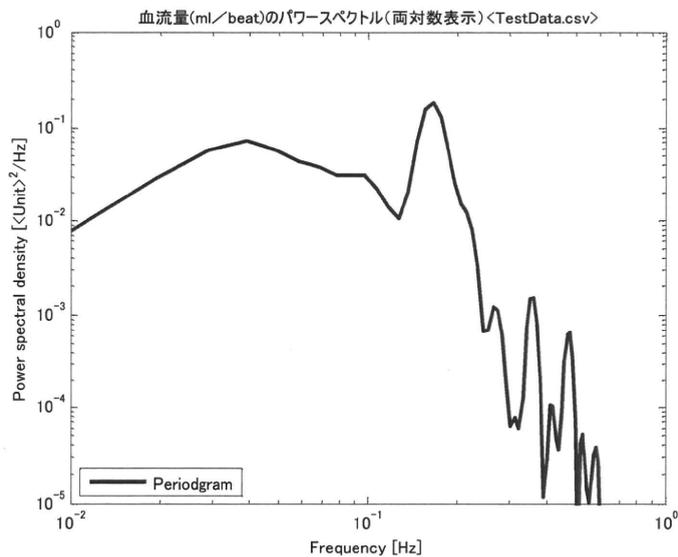


図 15 血流量のパワースペクトル

D. 考察

図 5 および図 6 から判断して, 正弦波のような線スペクトルの推定をすることが目的の場合, AR モデルの当てはめをするようなパワ

ースペクトルの推定法よりも, FFT の結果をそのまま使う periodgram を用いたほうがよいことがわかる. ただし, periodgram は分散が大きいことが知られており, 今回の例のよう

な 1 分程度のデータ長の場合、推定精度が低くなる可能性がある。

図 7～図 15 を総合すると、心拍数はやや複雑な周波数構造を持っているのに対し、血流量はほぼ 0.15Hz の単一正弦波に近いことが確認できた。心拍数と血流量のパワースペクトルにはこの正弦波に対応する 0.15Hz のピークが共通して存在する。この周波数は Mayer 波と呼吸性洞性不整脈の境界付近の周波数であるが、心拍数のスペクトルには呼吸性洞性不整脈に対応すると思われる 0.3Hz 前後にもピークがあるので、0.15Hz のピークは Mayer 波であると思われる。

このことは、心拍数には副交感神経活動に対応すると言われている呼吸性洞性不整脈が含まれるが、血流量には呼吸性洞性不整脈が含まれず、血管運動に関係すると思われる。

Mayer 波の成分だけがあると考えられる。

血流量の変動は血管運動に依存する機械的なものであるのに対し、心拍数にはこれと同じ周波数成分が含まれるが、圧反射系を經由した後にいくらか遅れて現れる変動である可能性がある。

そこで、血流量から心拍数までの相互相関係数を計算すると図 16 のようになり、約 5 秒遅れて負の相関がある。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があることを示唆している。このことは、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ことを意味する。

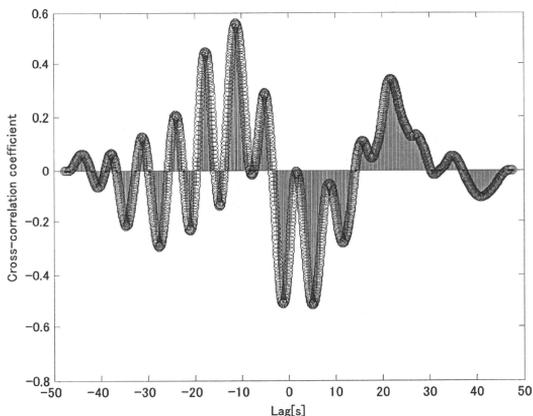


図 16 血流量から心拍数までの相互相関係数

E. 結論

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徴が定量化できる可能性を意味する。

参考文献

- [1] 秋元恵美, 小林博子, 嶋津秀昭, 伊藤寛志, 木下晴都: 無侵襲的連続血圧測定装置を用いた洞刺による降圧効果の評価. 全日本鍼灸学会雑誌 38(4): 409-415 (1988)
- [2] Sugiyama Y, Xue YX, Mano T: Transient increase in human muscle sympathetic nerve activity during manual acupuncture. Japanese J Physiology 45: 337-345 (1995)
- [3] 小林聡, 野口栄太郎, 大澤秀雄, 佐藤優子, 西條一止: 鍼刺激によるラット心拍数減少反応の反射機序の検討. 全日本鍼灸学会雑誌 48(2): 120-129 (1998)
- [4] Haker E, Egekvist H, Bjerring P: Effect of sensory stimulation (acupuncture) on sympathetic and parasympathetic activities in healthy subjects. Journal of the Autonomic Nervous System 79: 52- 59 (2000)
- [5] Middlekauff HR, Yu JL, Hui K: Acupuncture effects on reflex responses to mental stress in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 280: 1462-1468 (2001)
- [6] 久光 正, 佐藤孝雄: 鍼刺激による自律神経機能の修飾. Clinical Neuroscience 21(12): 1393-1395, (2003)
- [7] Syuu Y, Matsubara H, Hosogi S, Suga H: Pressor effect of electroacupuncture on hemorrhagic hypotension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 285: 1446-1452 (2003)
- [8] 佐藤昭夫: 鍼の科学的解明に向けて～体性自律神経反射を中心に～. 医工学治療 16(4): 221-226, (2004)
- [9] Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno Y, 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(1): H318-H326 (2006)
- [10] 吉澤 誠, 関 隆志, 杉田典大, 阿部 誠, 田中 明, 金野 敏, 川田 浩, 山家智之, 仁田新一: 工学的アプローチによる統合医療の評価—自律神経系指標 ρ_{max} の適用例—. 統合医療 4(1/2): 60-64(2007)
- [11] 金野 敏, 川田 浩, 仁田新一, 杉田典大, 吉澤 誠: 相補・代替医療の研究③ (医工学から). 治療 89(3): 700-707 (2007)
- [12] 仁田新一: 代替医療、とくに漢方および鍼灸における多角的な科学的評価手法の研究. 科学技術振興調整費成果報告書データベース, [http:// www.jst.go.jp/shincho/ db/ seika/ 2006_s/ 2006_s_1/ 2006_s_1_3_kanpou/](http://www.jst.go.jp/shincho/db/seika/2006_s/2006_s_1/2006_s_1_3_kanpou/)

- 2006_s_1_3_kanpou_2_3.pdf (2007)
- [13] Pagani M, Federico L, Stefano, Ornella R, Raffaello F, Paolo P, Gabriella S: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* **59**: 178-193, 1986
- [14] Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ: Hemodynamic regulation by spectral analysis. *Am J Physiol* **249**: 867-875, 1985
- [15] Hayano J, Yasuma F: Hypothesis: respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system. *Cardiovasc Res* **58**(1): 1-9, 2003
- [16] Taylor JA, Eckberg DL: Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circ* **93**: 1527-1532, 1996
- [17] Cooley RL, Montano N, Cogliati C, van de Borne P, Richenbacher W, Oren R, Somers VK: Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability. *Circ* **98**(6): 556-61, 1998
- [18] Ottesen JT: Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay. *J Mathemat Biol* **36**: 41-63, 1997
- [19] Cavalcanti S, Belardinelli E: Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation. *IEEE Trans Biomed Eng* **43**(10): 982-989, 1996
- [20] Myers CW, Cohen MA, Eckberg DL, Taylor JA: A model for the genesis of arterial pressure Mayer waves from heart rate and sympathetic activity. *Autonom Nerosci: Basic Clinic* **91**: 62-75, 2001
- [21] Cohen MA, Taylor JA: Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modeling the physiologies. *J Physiol* **542**(3): 669-683, 2002
- [22] 吉澤 誠, 杉田典大, 阿部 誠, 田中明, 山家智之, 仁田新一: 多変数制御装置としての循環中枢—心拍数調節と血管抵抗調節の役割分担—, *臨床脳波*, **36**(7), 347-353, 2008

F.健康危険情報

該当なし。

G.研究発表

G-1.論文

- 1) Shin Takayama, Takashi Seki, Norihiro Sugita, Satoshi Konno, Hiroyuki Arai, Yoshifumi Saijo, Tomoyuki Yambe, Nobuo Yaegashi, Makoto Yoshizawa, Shin-ichi Nitta: Radial Artery Hemodynamic Changes Related to Acupuncture, *EXPLORE*, **6**(2), 100-105, 2010
- 2) Noriyasu Homma, Shinpei Kato, Takakuni Goto, Ivo Bukovsky, Ryuta Kawashima, and Makoto Yoshizawa: How Can Brain Learn to Control a Nonholonomic System, *Journal of Robotics*, 2010(919306), 1-7, 2010.
- 3) Norihiro Sugita, Makoto Yoshizawa, Masanori Murakoshi, Makoto Abe, Noriyasu Homma, Tomoyuki Yambe, and Shinichi Nitta: "Extraction of the Mayer wave component in blood pressure from the instantaneous phase difference between electrocardiograms and photoplethysmograms," *Artificial Life and Robotics*, vol. 15, (2010), pp. 522-525.
- 4) 阿部 誠, テルマ・ケイコ・スガイ, 吉澤 誠,

山家 智之, 清水 一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川 賢二: 重回帰分析を用いた致死性不整脈検出アルゴリズムに関する検討, 生体医工学, 48 巻, 6 号, (2010), 577-583.

G-2.学会発表

- 1) Ivo Bukovsky, Kei Ichiji, Noriyasu Homma, Makoto Yoshizawa, and Rodriguez Ricardo: "Testing Potentials of Dynamic Quadratic Neural Unit for Prediction of Lung Motion during Respiration for Tracking Radiation Therapy," Proc. IJCNN 2010, (2010), pp. 1-6.
- 2) 吉澤 誠, 杉田典大, 阿部 誠, 山家智之: 脈波信号に基づく自律神経機能評価システムによる習慣的運動の効果判定, 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会WWLS 2010, CD-ROM (2010)

G-3.新聞報道

該当なし.

H.知的所有権の取得状況

該当なし

自律神経指標と末梢循環解析による血圧反射機能推定

分担研究者 山家智之 東北大学加齢医学研究所 教授

研究要旨

高血圧や心不全患者では自律神経機能の障害が観測されており、自律神経機能の定量診断は重要なフォローアップのパラメータになる。東北大学は、心拍数だけでなく、動脈系、心収縮力の血圧反射機能の感受性を定量的に診断することができる全く新しい血圧反射機能測定装置を発明し、特許申請を行った(特願 2006-271105)。これまで血圧反射機能の感受性については、血圧変化に対する心拍数の反応における回帰直線の傾きなどで診断を行ってきたが、この方法では心臓の反応は計測できるが、血管や動脈系、左室の収縮性の血圧反射機能については診断することができない。そこで新しく発明された診断装置では、血圧の変動と、動脈の弾性を計測することで、回帰直線から血管の血圧反射の反応性を定量的に診断することができる方法論により動脈血圧反射機能の感受性の定量診断を具現化した。更にインピーダンス法により心拍出量を計測することで、心収縮性の血圧反射機能の定量診断も具現化している。発明の代表的な実現の形態においては、心電図、あるいは心音図、及び、各動脈の脈波などによる脈波伝播速度の計測を行い、血管の弾性を診断し、血圧の変動に対する血管弾性の変動の反応を計測し、その回帰直線から血管の血圧反射機能を定量的に診断するシステムである。更に、インピーダンス法で心拍出量をモニターすることで、心収縮力の左室支配血圧反射の機能診断も具現化している。倫理委員会を経た臨床試験において健康者に比べ、高血圧を持つ症例においては、心臓の血圧反射機能と動脈の血圧反射の感受性が共に低下している傾向が観測されており、高血圧の病態を形成する一部になっている可能性が考えられた。自律神経機能の改善のために、自律訓練法などの応用も提案されている。そこで急性効果の確認のために血圧反射機能の比較を行ったが、自律訓練法の訓練中にむしろ交感神経の賦活化が観測される結果になった。今後、高血圧だけでなく脳神経疾患、自律神経疾患、糖尿病などに伴う自律神経障害、循環器疾患等の精密な診断と治療に幅広い応用が期待できる。

キーワード；動脈血圧反射、血圧反射感受性、脈波伝播速度、自律神経反射、脈波伝播時間

1、 緒言

うっ血性心不全の症例には自律神経機能の障害が認められることが知られており、心拍変動は、心不全の病態を反映する最も重要なパラメータの一つである。従って重症度の定量的な診断のために、循環動態のゆらぎについての確に診断をしていけば、医学的に精密なフォローアップや、リハビリテーションを施行できることになる。心拍変動や、循環動態のゆらぎのパラメータについてはいくつかの方法論について報告が行われているが、周期性のゆらぎ成分については、呼吸性周期のゆらぎ成分と、より低周波のゆらぎ成分として0.1 Hz前後のゆらぎ成分の存在が重要である。この10秒前後の周期のゆらぎ成分は、血圧反射機能の発振によって発生するという仮説が提唱されている。

血圧反射機能は、生体の恒常性を維持する最も重要な制御機構であり、本態性高血圧患者の一部においては、この血圧反射制御の感受性が障害され、血圧が上昇しても自律神経を介した制御機構が働かず、血圧が上昇したまま維持されることが知られている(1-6)。特に若年性の高血圧では、この自律神経制御機構の破綻が、本態性高血圧症の病態において、極めて重要な役割を担っていることが報告されている(7-10)。

これまで、心臓の血圧反射機能の感受性については、血圧を変化させる薬剤などを投与することによる血圧変動に対する反応性の心拍数の変化を計測し、血圧の変動量に対する心拍数の変動量から最小二乗法を用いた回帰直線の傾きを計算することにより、診断が行われてきた(1-10)。しかし

ながら、心拍数の変動を観測するだけでは、心臓を支配する自律神経に関する反応性を診断することができるが、動脈系の血管抵抗を支配する自律神経の反応性に関しては診断することはできない。

生理学の教科書にもあるように、例えば、交感神経の緊張時には、心臓交感神経の反応で、心拍数は増加するが、血管系に関しては抵抗血管の拡張などにより、血流量を増加させる方向へ働く(11)。更に、血管の反応性も臓器ごと、部位ごとに異なる。このように、自律神経系に関しては、地域性の反応があることが知られており、人体の臓器ごと、領域ごとに異なる反応を呈することも多く、心臓の反応だけで、全体を診断することは必ずしも正しくない。神経変性疾患や糖尿病などで自律神経障害をきたす場合には、自律神経障害の程度は、部所により様々な度合いを示すので、心臓と血管の自律神経障害は独立に診断する必要がある。更に動脈硬化などにより血管弾性が変化すれば、動脈系の反応性も低下するので、これも、心臓とは独立に診断しなければならない。

しかしながら、これまでに、動脈系の血圧反射機能を診断する方法論に関しては、その方法論自体、報告されておらず、メドラインで国際医学文献を渉猟しても検索できず、特許庁の特許検索、アメリカ・ヨーロッパの特許検索においてもこのような方法論の特許は過去に申請されていない。また、心臓の血圧反射には、心拍変動だけでなく、心臓の収縮性についても自律神経機能の支配が報告されているが、心臓の収縮性についての血圧反射特性については、過

去に報告は行われていない。

つまり現在まで行われてきた心拍数だけを計測する血圧反射機能の診断法では、洞結節を支配する自律神経機能は診断できるが、血管支配の自律神経、心収縮力を支配する自律神経は診断することができない。

そこで、東北大学加齢医学研究所及び関連病院群、サイバーサイエンスセンター、大学院医学系研究科、フクダ電子、福島大学などの研究チームは、新しく動脈系の血圧反射機能を発明し、特許の申請を行い、開発を進めている。

2、血圧反射機能診断装置の概略

動脈系を支配する自律神経の反応は、必ずしも全く心臓の自律神経反応と完全に同じ方向に反応するわけではなく、様々な外乱や病態の変化に応じて、様々な対応を行ってホメオスタシスを維持している(12-14)。そこで、血圧反射機能における心臓の反応性だけではなく、動脈の反応性を計測する装置を発明した(15)。

発明の代表的な実現の形態においては、心電図、あるいは心音図、及び、各動脈の脈波などによる脈波伝播速度の計測を行い、動脈の弾性を診断し、血圧の変動に対する動脈弾性の変動の反応を計測し、その回帰直線から血管の血圧反射機能を定量的に診断するシステムである。この代表例では、心電図と脈波のみの極めて安価で簡便な計測で、血管の血圧反射機能の診断を具体化している。

すなわち、心電図の R 波の発生、あるいは、心音図の II 音の発生により、心臓の収縮開始時点を規定する。心臓収縮の開始時点は、心電図、心音図のほか、超音波によ

る心臓断層法、ドプラ法による血流計測なども応用できるが、これらの方法論にのみ限定されることはない。更に、上腕、手首、指先、大腿部、あるいは足首などで計測された脈波の立ち上がり時点から、脈波が心臓から到達した時点を計測する。脈波の波形における立ち上がり時点の決定法は、最小脈波からの立ち上がり点による計測、波形の一次微分や二次微分による計測などが考えられるが、これらの方法論にのみ限定されることはない。また、脈波の計測部位は体外から非侵襲的に計測できるところならどこでも可能であり、更に超音波による血管断層から計測される方法や、ドプラによる動脈波の計測を用いてもよく、MRI の血流波形や、CT による断層像を用いても良いが、これらの方法論に限定されることはない。これらの方法論により、脈波伝播時間の連続計測を行い、血圧の変動に対する反応性の脈波伝播時間の変動を計測する。これと同時に、血圧の変動に対する心拍の変化を、計測することにより、血管の血圧反射機能と同時に、心拍の血圧反射機能も計測することができる原理になる。更に、インピーダンス法により一回拍出量をモニターすれば、心拍変動だけでなく、心収縮性の血圧反射機能定量診断も行うことができる。

さて、脈波伝播速度を使って血圧反射機能を診断することは可能だろうか？

臨床試験に入る前に動物実験によりこの問題について研究を行った。健康な山羊を使って実験を行った。図 1 に提示するように血圧を薬剤性に突然上昇させると、反射性に心拍数は低下し、脈波伝播時間は延長する。ところが、薬理学的に自律神経を遮

断すると、この血圧反射による反応は消失する。すなわち、心拍数、脈波伝播時間に現れる血圧反射機能は、明らかに自律神経系によって制御されていることがわかる。自律神経を介した血圧反射機能は心拍、及び脈波伝播時間に発現しているため、これを計測すれば、自律神経系の定量診断が具現化する可能性が示唆されたことになる。これらの結果から、心拍、脈波伝播時間から、心臓と、動脈の血圧反射機能を同時に診断することができることが判明したので、臨床への展開を試みた。

本研究におけるデータ計測においては、健康ボランティア並びに血圧の高いボランティアなどに対し、倫理委員会認可後インフォームドコンセント採取の後、計測を行った。対象に心電図モニターを行い、及び橈骨動脈に置いた脈圧センサで、脈波の計測を試みた。心電図計測、脈波計測は、比較的簡単に具現化できる汎用性の高いシステムである。図3に代表的な計測システムを提示する。このシステムに、インピーダンス法による心拍出量計測を加えれば、心収縮性の血圧反射機能も計算することができる。

さて、体表からの脈波計測により、本当に、対象の動脈に伝播される脈動を計測することができるのであろうか？

これを評価するためには、対象となる動脈自身の脈動をリアルタイム計測して観測する必要がある。そこで超音波診断法を用いて対象となる動脈の内径をオートトレースして時系列変化を観測した。図4に提示するように、検査される動脈内径の時系列変動は、ほぼ体表からのセンサによって観測される動脈圧の変動と同様の形態であり、

大動脈弁閉鎖による *dictoric notch* も観測されている。従って、簡便な体表からの圧センサにより、動脈の脈動は観測し得るものと推測された。

これらの基礎実験に則り、動脈の血圧反射機能測定においては、心電図及び脈圧データを、AD コンバータを介してパーソナルコンピュータに入力し、心拍変動と血圧変動、脈波伝播時間の時系列に対してスプライン補間を用いた方法論により、再サンプリングを行い、離散データとしてデジタル化した後に、平均、標準偏差などの統計量解析を行った。遅れ時間の決定のためには相互相関関数の数学的方法論を応用し、血圧の変動と、脈波伝播時間の変動の相互相関関数における最大値を遅れ時間のポイントとして採用した。また、血圧の変動と、心拍変動の相互相関関数における最大値を遅れ時間のポイントとして採用した。更に、呼吸性の変動成分を除くために、周波数のバンドパスフィルターを応用し、低周波領域の帯域を抽出して解析に供した。

血圧の変動量を X 軸に取り、これに対する脈波伝播時間の変化を、相互相関関数によって計算された遅れ時間の後の脈波伝播時間を計測して Y 軸に取り、得られた 2 次元グラフより最小二乗法を用いて回帰直線を計算し、直線の傾きから血管の血圧反射機能を計算する。

血圧の変動量を X 軸に取り、これに対する心拍数の変化を、相互相関関数によって計算された遅れ時間の後の心拍数を計測して Y 軸に取り、得られた 2 次元グラフより最小二乗法を用いて回帰直線を計算し、直線の傾きから心拍の血圧反射機能を計算する。

更に、計測された時系列の周波数解析を行い、低周波ゆらぎ、高周波ゆらぎなどをスペクトル解析結果から算出することが出来るシステムを構築した。これらの計算により、自律神経機能の推定を行うことが出来るだけでなく、低周波領域の伝達関数から、 ρ マックスを推定し、線形性の推定も行うことが出来る (16-18)。

この動脈圧反射機能を定量診断する方法論について評価するために、自律神経機能を改善する方法論として定評があるシュルツによる「自律訓練法」に関して、血圧反射機能の観点から解析を試みた。

3、結果

成人男子の計測データの一例を図4に提示する。右上段の時系列データは、再サンプリング後の時系列曲線であり、座位と仰臥位における心拍、血圧、脈波伝播時間の時系列を提示している。統計処理により座位と臥位の平均値心拍変動 RR50, CVRR などが自動計算されると同時に、スペクトル解析によるゆらぎの解析が行われ、交感神経機能、副交感神経機能のバランスの診断が具現化しており、心拍変動のスペクトル解析、血圧変動のスペクトル解析を行うことが出来るが、脈波伝播時間のスペクトル解析は新しい方法論であり、世界に過去の報告がないので、動脈系を支配する自律神経機能を診断する新しい方法論として今後の症例の蓄積による研究の進展が待たれる。

脈波伝播時間のスペクトル解析により血管運動性の自律神経機能の診断が具現化する可能性があるものと期待される。二つの時系列信号の間の相互相関関数が計算され、遅れ時間の決定から血圧反射機能の感受性

が計算できる。

本発明における血圧反射感受性計測システムにおいては、心臓の血圧反射機能だけでなく、動脈の血圧反射機能も計測できる点に最大の特徴がある。相互相関関数による遅れ時間の設定の後、血圧の上昇に対する、脈波伝播時間の変動を求め、血管の血圧反射機能における感受性の評価を行う。その1例を提示する。

血圧反射機構のメカニズムを考察すれば、血圧が増加すると、反射的に血圧を低下させるために血管が緩み、血管の弾性が柔らかくなる方向へ向かうので、脈波伝播時間は増加する方向へ向かう理論である。そこで相互相関関数の計算結果から反射機能の遅れ時間を計算し、血圧変動に対する血管の弾性の反射性の反応を計算したところ、図に提示するように、時系列にゆらぎが存在するためにばらつきは認めるものの、血圧が増加すると脈波伝播時間は増加する傾向を明らかに認め、有意の正相関が観測されているのがわかる。倫理委員会の審査を経て本研究において計測した症例においては、安定した計測が可能な例では、ほぼ全ての症例で正相関が観測される傾向を認めた。従って、血圧変動と、脈波伝播時間変動の、最小二乗による回帰直線の傾きから、動脈系の血圧反射機能が計算できる原理になる。動脈血圧反射機能の感受性を示す傾きの計算に当たっては、周波数フィルターを用いて相互相関から計算される周波数帯域をバンドパスフィルターで選択して解析に供した。図6に結果の一例を提示する。

方法論の確立ののちシュルツの「自律訓練法」に関して実験を試みた。被験者は13例の健康成人男子であり、インフォーム

ドコンセントを書面で採取。20分間の安静の後、シュルツのプロトコールに則り、自律訓練法を試みた。症例は全て自律訓練法の経験のない初回検査である。血行動態の時系列曲線に有意な変動は観測されなかったが、初回のためか、自律訓練法の試行中にLF/HFの増大傾向を認め、交感神経の賦活する傾向がある可能性を認め、また、脈波伝播時間に診る動脈の血圧反射機能に関しては、自律訓練法の試行中は安静時に比較して感受性が増加し、訓練後に低下する傾向を認めている。

このように、自律訓練法には、血圧反射機能を介した自律神経機能に対する効果があるのかもしれない。

4、考察

言うまでもなく、本態性高血圧症の発症において、血圧反射機能は最も重要な循環動態制御機構の一つであり、これまでに膨大な様々な方向性からの研究が行われてきている。生理学の教科書には、血圧の上昇に対する血圧反射を介した心拍数の減少が、ホメオスタシスの概念を説明する代表例として取り上げられている。

これらの研究は全て血圧制御における心拍の関与を提示したデータであり、血圧反射制御系における血管の要因の関与について報告した論文はほとんどなく、また、血管の弾性に血圧反射制御の感受性を計測する方法論の診断機器は、過去の特許文献を検索しても、日本、米国、EU特許には、ひとつもない。

最近、本邦で開発され普及しつつある腕と足首の脈波計測による脈波伝播速度の簡

便な計測装置は、臨床最前線における血管弾性の簡便な計測を具現化した。動脈硬化などで障害される血管弾性のパラメータとして急速に普及している(19-22)。この方法論を応用すれば、世界で初めて、生体の血圧反射制御機構の血管反応性に注目した血圧反射感受性が計測できる原理となるので、新しい知的財産として特許を申請した(15)。

本システムにより、心拍変動のパラメータや、心拍変動、血圧変動のスペクトル解析による自律神経機能評価だけでなく、脈波伝播時間のスペクトル解析も行うことが出来る。動脈系のゆらぎ解析は過去に報告がなく、地域性反応がある自律神経系における新しい機能診断として将来性が注目される。

この新しいシステムは、心拍に現れる心臓血圧反射機能だけでなく、動脈の血圧反射機能感受性も計測することができるので、新しい方法論として、脳神経系に疾患を持つ患者や、自律神経疾患を持つ患者、糖尿病の自律神経機能障害、循環器疾患の患者や、高血圧患者などにおける適切なフォローアップなどへ幅広い応用が期待される。すなわち、脳神経系の機能障害や自律神経機能障害では、心臓だけでなく血管系の精密な自律神経機能を行うことでより精密な診断と治療が具現化することが期待できる。

結語

心臓の血圧反射を診断する方法論についてはこれまで様々なアプローチが試みられてきたが、血管系の血圧反射機能を診断する方法論は、現在、世界中に一つも存在しない。心臓だけでなく動脈系の自律神経機能を精密に定量的に診断することで、より

正確な自律神経機能の診断が具現化するものと大きく期待される。

研究協力者

東北大学加齢医学研究所

白石泰之

東北大学大学院医学系研究科

上月正博

東北大学サイバーサイエンスセンター

杉田典大

福島大学理工学部

田中明

東北厚生年金病院循環器センター

山口済、片平美明

宮城社会保険病院循環器科

秋野能久

宮城県立循環器呼吸器病センター

柴田宗一、渡辺誠、三引義明、大沢上、

佐藤尚

文献)

1. Alexander N, DeCuir M. Sinoaortic baroreflex system and early pressure rise in renal hypertensive rabbits. *Am J Physiol.* 1967 Sep;213(3):701-5.
2. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. R Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation.* 1969 Jan;39(1):48-54.
3. Hesse C, Charkoudian N, Liu Z, Joyner MJ, Eisenach JH. Baroreflex Sensitivity Inversely Correlates With Ambulatory

Blood Pressure in Healthy Normotensive Humans. Hypertension. 2007 May 14; [Epub ahead of print]

4. Ormezzano O, Baguet JP, Francois P, Quesada JL, Pierre H, Mallion JM. Is there any real target organ damage associated with white-coat normotension? *Clin Auton Res.* 2004 Jun;14(3):160-6.
5. Lantelme P, Khettab F, Custaud MA, Rial MO, Joanny C, Gharib C, Milon H. Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? *J Hypertens.* 2002 May;20(5):935-44.
6. Lantelme P, Milon H, Gharib C, Gayet C, Fortrat JO. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension.* 1998 Apr;31(4):1021-9.
7. Eckberg DL. Carotid baroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation. *Circulation.* 1979 Apr;59(4):632-6. :
8. Welsh K, Ward A, Hanson P. Exercise blood pressure and baroreflex function in borderline hypertensive and normotensive young men. *Clin Sci (Lond).* 1985 Jun;68(6):631-8.

9. Iwase N, Takata S, Okuwa H, Ogawa J, Ikeda T, Hattori N. Abnormal baroreflex control of heart rate in normotensive young subjects with a family history of essential hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1984 Dec;2(3):S409-11.
10. Labrova R, Honzikova N, Maderova E, Vysocanova P, Novakova Z, Zavodna E, Fiser B, Semrad B. Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. *Physiol Res.* 2005;54(6):593-600.
11. 血管の神経性調整と液性調節、鈴木泰三、星猛；編、新生理学講義、1980, pp191-198,
12. Reid JL, Dollery CT. Central and peripheral catecholamine mechanisms in circulatory control. *Cardiology.* 1976;61 suppl 1:113-24. Review.
13. Monahan KD. Effect of Aging on Baroreflex Function in Humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Apr 18; [Epub ahead of print]
14. Leotta G, Rabbia F, Milan A, Mulatero P, Veglio F. Effects of birth weight on spontaneous baroreflex sensitivity in adult life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 May;17(4):303-10.
15. 特許出願2006-271105、発明者；山家智之、吉澤誠、仁田新一他、出願人；東北大学、福島大学、フクダ電子、「血管血圧反射機能診断装置」
16. Sugita N, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe KI, Chiba S, Yambe T, Nitta SI. Evaluation of the Effect of Visual Stimulation on Humans by Simultaneous Experiment with Multiple Subjects. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005;5(1):5572-5575.
17. Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Masuda T, Abe K, Chiba S, Yambe T, Nitta S. Assessment of emotional reaction induced by visual stimulation based on cross-correlation between pulse wave transmission time and heart rate in the Mayer wave-band. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004;4:2411-4.
18. Sugita N, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Chiba S, Yambe T, Nitta S. Related Articles Quantitative evaluation of the effect of visually-induced motion sickness using causal coherence function between blood pressure and heart rate. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*

- 2004;4:2407-10.
19. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res.* 2002 May;25(3):359-64.
20. Yambe T, Kovalev YA, Milyagina IA, Milyagin VA, Shiraishi Y, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S. A Japanese-Russian collaborative study on aging and atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2004 Oct;58:S91-4.
21. Otsuka K, Norboo T, Otsuka Y, Higuchi H, Hayajiri M, Narushima C, Sato Y, Tsugoshi T, Murakami S, Wada T, Ishine M, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Chogyal T, Angchuk D, Ichihara K, Cornelissen G, Halberg F. Chronoecological health watch of arterial stiffness and neuro-cardio-pulmonary function in elderly community at high altitude (3524 m), compared with Japanese town. *Biomed Pharmacother.* 2005 Oct;59 Suppl 1:S58-67.
22. Yambe T, Meng X, Hou X, Wang Q, Sekine K, Shiraishi Y, Watanabe M, Yamaguchi T, Shibata M, Kuwayama T, Maruyama M, Konno S, Nitta S. Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation. *Biomed Pharmacother.* 2005 Oct;59 Suppl 1:S177-9.

図1 薬剤性の血圧変動に対する血圧反射の時系列記録。メトキサミンの投与により収縮期血圧が上昇し、血圧反射によって心拍出量が減少し、血管が拡張するので、血圧反射によって心拍数が減少し、脈波伝播速度は増大する。

Drug administration (110 → 160mmHg)

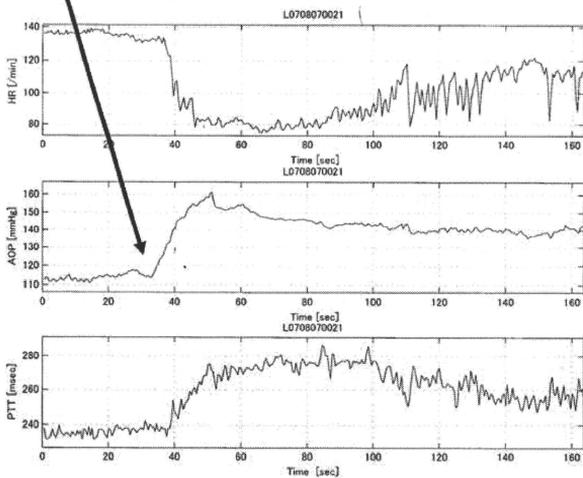


図2、自律神経遮断後の血圧上昇に対する血圧反射の消失の時系列記録。薬剤性の自律神経遮断により、血圧反射に対する心拍数、脈波伝播時間の反射性変化が消失している。

Drug administration (115 → 167mmHg)

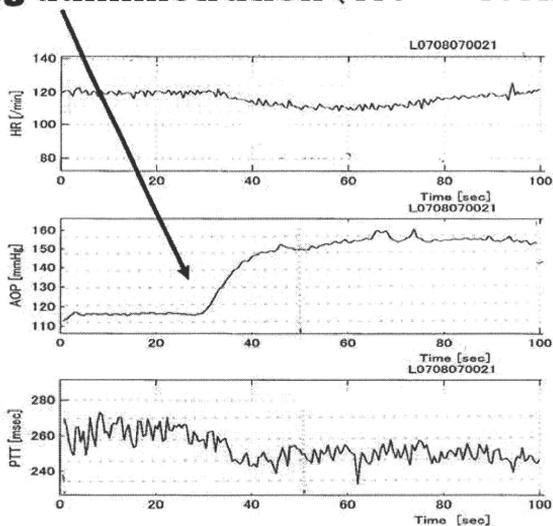


図3 動脈の血圧反射機能診断装置の測定システムの一形態。心電図のR波から、橈骨動脈の脈波の立ち上がりまでの時間遅れまでのタイムラグにより、脈波伝播時間 (Pulse wave transmission time ; PTT) が計算される。

