

201114032A

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

自律神経指標と末梢循環の計測による統合医療の
科学的評価方法の確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 関 隆志

(東北大学医学系研究科先進漢方治療医学講座)

平成24(2012)年 4月

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

自律神経指標と末梢循環の計測による統合医療の
科学的評価方法の確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 関 隆志

(東北大学医学系研究科先進漢方治療医学講座)

平成24(2012)年 4月

目次

I. 総括研究報告		
自律神経指標と末梢循環の計測による統合医療の科学的評価方法の確立に関する研究		
関 隆志	-----	1
(資料)平成24年度臨床研究推進研究事業ヒアリング報告書	-----	7
II. 分担研究報告		
1. 経穴の違いにより腎血流に及ぼす影響の差の定量的検討		
関 隆志	-----	17
2. 重症筋無力症に対する鍼治療の作用と末梢循環に及ぼす影響の検討		
関 隆志	-----	35
3. 太衝穴への鍼刺激による眼球後動脈血流および上腸間膜動脈血流の変化の検討		
-カラードプラ法による複数臓器の同時血流評価-		
仁田新一	-----	53
4. 橈骨動脈血流量のゆらぎ解析		
吉澤 誠	-----	71
5. 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研究		
金野 敏	-----	85
6. 超音波計測融合シミュレーションによる血行動態解析		
早瀬敏幸	-----	95
7. 自律神経パラメータ計測による統合医療の科学的評価		
山家智之	-----	109
8. 鍼治療の鎮痛効果に関するQuantitative Sensory Testing (QST)による評価 —対側性脊髄同分節および同側性脊髄異分節領域へのQSTによる刺激効果の影響—		
高山 真	-----	147
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	159
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	161

I. 総括研究報告

自律神経指標と末梢循環の計測による統合医療の科学的評価方法の確立に関する研究

研究代表者 関 隆志 東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学講座 講師

研究要旨

当研究班では、超音波診断装置を用いた局所血行動態指標に心電図解析による自律神経指標を組み合わせて、統合医療の定量的評価指標の中心となる技術の開発を行ってきた。本年度は更に、コンピュータシミュレーションや Quantitative Sensory Testing などの技術を導入した。

その結果、我々のアプローチは、単に統合医療の有効性の有無を検証するツールとして使えるだけでなく統合医療の作用機序の解明、さらには、いままで知られることのなかった新しい生理学的知見や治療方法の創出につながることが示唆された。

東日本大震災という未曾有の危機に直面し、特に被災地での統合医療に対するニーズは大きく、この点からもさらなる研究の継続が求められる。

研究分担者（50音順）

金野 敏

東北大学医工学研究科 非常勤講師

高山 真

東北大学医学系研究科先進漢方治療医学講座 講師

仁田新一

東北大学加齢医学研究所 名誉教授

早瀬敏幸

東北大学流体科学研究所 教授

山家智之

東北大学加齢医学研究所 教授

吉澤 誠

東北大学サイバーサイエンスセンター 教授

A. 研究目的

統合医療はその全容が把握できず、また個々の「医療」の定量的な評価が困難であるために、安全性の担保や危険からの回避といったマイナス面を払拭することと同時にその「医療」がもっている可能性を引き出すことが困難な現状にある。

当研究班では、これらを解決するために統合医療の定量的な評価指標の開発および評価を行ってきている。評価指標の開発は

図 1 に示すごとく、単に統合医療のマイナス面を回避するのみならず、人体の生理学的・病理学的な新たな知見の発見、疾病の新たな予防方法と治療方法の開発をもたらすものであり、オーソドックスな医学そのものを前進させる一つの起爆剤になると思われる。

定量的評価指標となりうるコア技術の開発と健常人及び疾患患者への応用評価を当研究の目的としている。

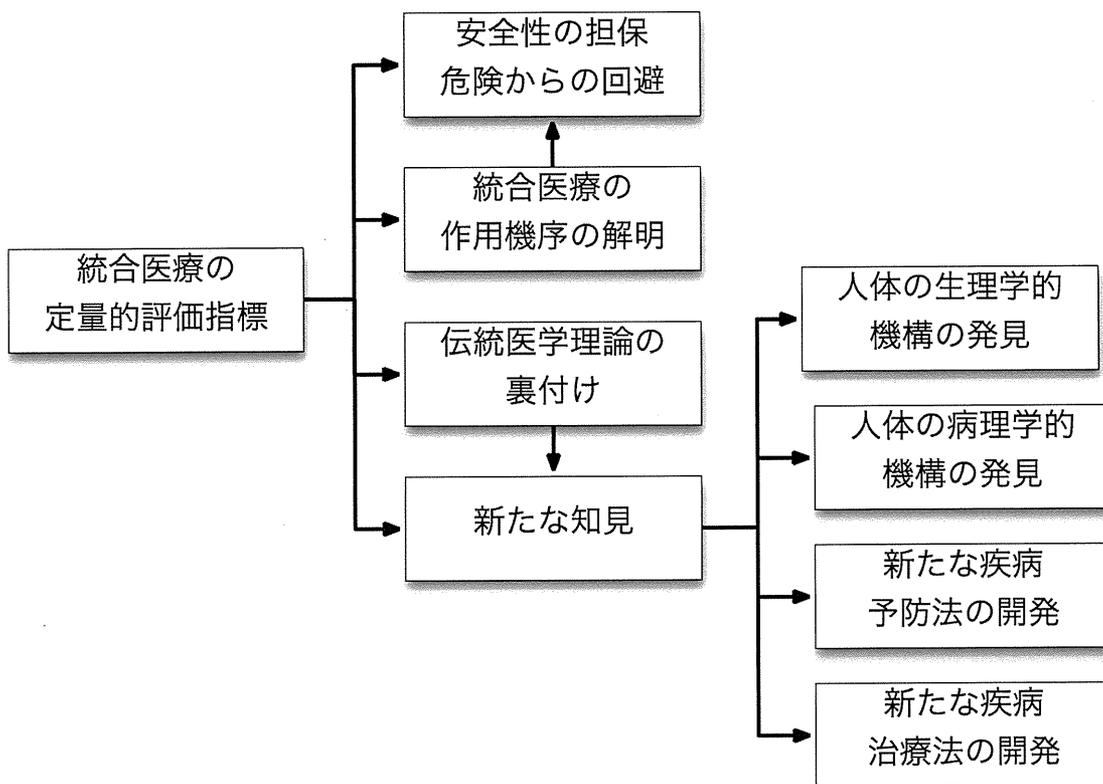


図 1. 評価指標開発の意義

B. 研究方法

図 2 は現在当研究班において開発・評価を行っている、統合医療評価指標開発のためのコア技術である。それぞれの技術が組み合わされることで統合医療で起こる生体の反応のみならず、その機序の解明にも寄与するものと考えている。

ここに示すように、超音波診断装置を用いたドップラー法による臓器・組織の血行動態の評価手法、超音波診断装置の利用を正確・簡便にすることができる超音波診断

装置データキャプチャ技術、心電図や血行動態データのスペクトル解析とそのためのソフトウェア開発、コンピュータシミュレーションを用いて超音波計測データより血管形状を再構築する技術の開発、血圧反射機能を推定する技術の開発、網羅的感覚機能評価による皮膚刺激による知覚情報の伝達機序の解明を行ってきている。

同時に、健常人のみならず緑内障、重症筋無力症患者に統合医療（鍼治療、漢方薬）をおこなったときの評価をおこなう。

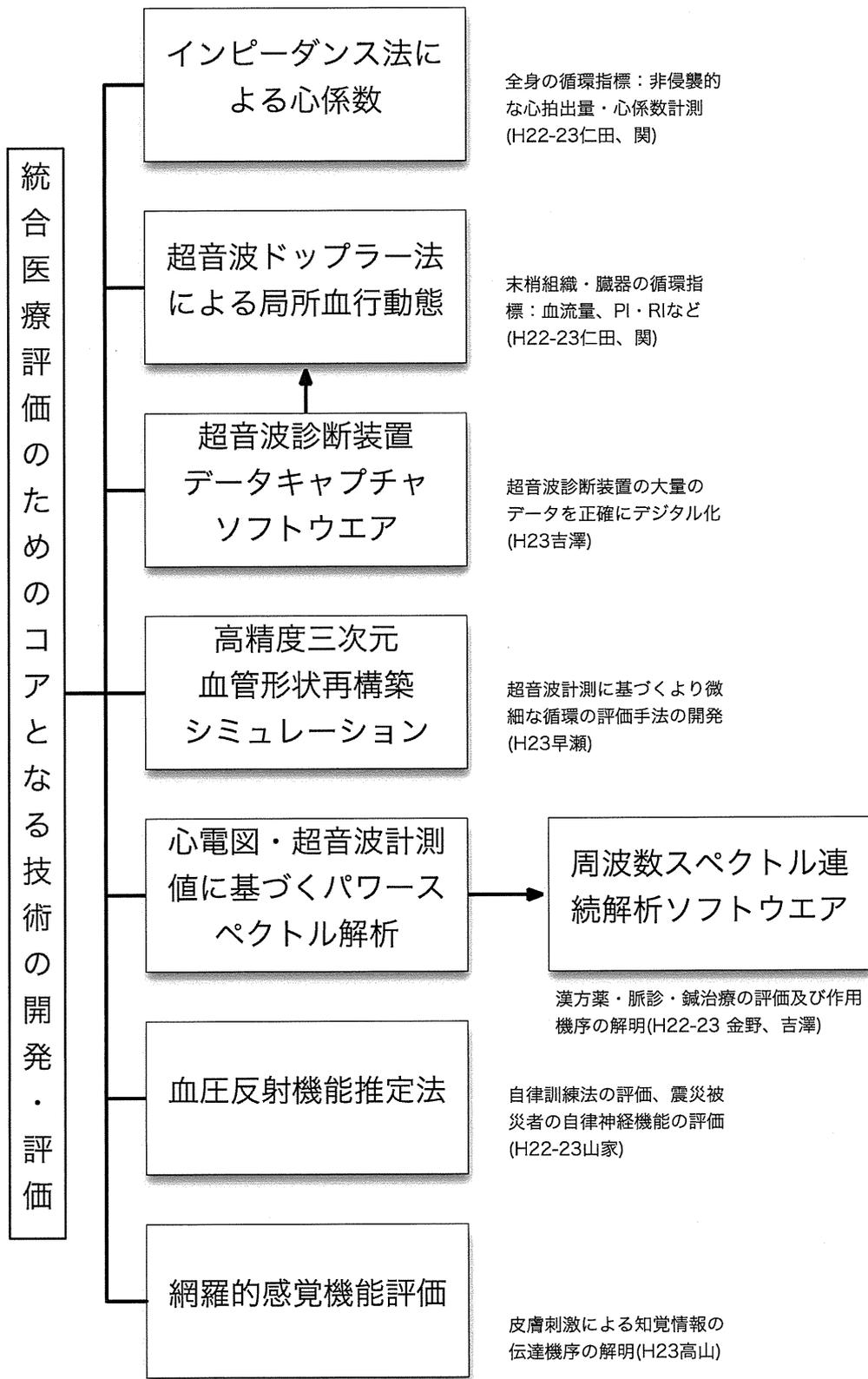


図 2. 統合医療評価指標のコアとなる技術の開発

C. 研究結果

それぞれの手法において、次のような成果が得られている。

超音波診断装置を用いた局所の血行動態指標とインピーダンス法による非侵襲的な心係数の測定手法を活用し、鍼治療時の腎臓、眼球、上腸間膜動脈、上腕動脈の血行動態を検討した。そこで見いだされたものは、古来「経穴（けいけつ、つぼ）」と呼ばれ、それぞれに特徴的な効果があると言われてきたものに、実際に部位の特異性があることである。経穴の場所が異なれば、血流量や血管抵抗が変化する組織や臓器が異なることを見いだした（平成 22 年度、23 年度報告書；関、仁田）。これは、伝統医学で伝承されてきた理論を裏付けるものである。その一方で、「肝」の経穴とされる「太衝」への刺激が、腎臓の葉間動脈の血管抵抗を減弱させるという、伝統医学理論とは異なる（平成 23 年度報告書：関）事象も観察された。これは、我々の評価手法を用いることにより、伝統医学などの統合医療を全く新しい観点で評価し、それを新たな治療方法や予防方法の開発に生かすことができる可能性を示唆するものである。

関・仁田らが用いた超音波診断装置は 2 次元の計測用のものであり、細い血管の同定は容易ではない。そのため、超音波ドップラー法による局所血行動態の測定においては、熟練した手技が要求されると共に、検査に時間をかけても被験者のコンディションなどにより、正確なデータが取得できない場合も少なくない。現在市販されている 3D 超音波診断装置では、評価に必要な細い血管を描出することはできない。早瀬ら（平成 23 年度報告書）は超音波計測による高精度三次元血管形状再構築シミュレーションに成功している。また、超音波診断装置では取得できるデータが多量にあるにもかかわらず、それを直接デジタル情報として取り出すことができない。吉澤ら（平成 23 年度報告書）は、超音波診断装置で取得したデータをモニター画像からデジタル化するソフトウェアを開

発している。これらの成果は、当研究班の研究を更に押しすすめるものと期待される。

金野、吉澤らの心電図及び超音波計測値に基づくパワースペクトル解析、周波数スペクトル連続解析を可能にするソフトウェアの開発は、世界の主要な伝統医学で用いられている基礎的診断技術である「脈診」を定量的に評価する手段となり、同時に、漢方薬や鍼治療などの統合医療の作用機序の解明にも大きく寄与するものと期待できる。（平成 22 年度、23 年度報告書；金野、吉澤）

高山らの網羅的感覚機能評価は、統合医療でよく用いられている、鍼治療や指圧・マッサージなどによる皮膚刺激が、どのように知覚情報として伝達されていくかを解明するものであり、統合医療の作用機序の解明に寄与するシズとして有望である。

疾病に対する統合医療の効果の評価では、仁田ら（平成 22 年度報告書）が開放隅角緑内障に対する鍼治療時の球後の血行動態の評価を、関（平成 23 年度報告書）らが重症筋無力症に対する鍼治療時の上腕の血行動態の評価を報告した。いずれも難治性の疾患であり、統合医療のニーズは大きい。いままでも、定量的な統合医療の評価方法がなかった。当研究班の評価手法が、こうした疾病に対する統合医療の効果の評価に大きな役割を果たすことが期待される。

D. 考察

東日本大震災による物理的な実験の中断、実験助手の離散などにより当研究班の研究は予定より遅れている部分がある。しかしながら、この 2 年間で得られた知見は、当研究班の研究遂行にとり大きな推進力となるものと考えられる。

今後、当研究班が開発検証しているコア技術により、多くの知見が生み出されるものと確信する。平成 24 年度は、さらに検討を進め、以後の研究の礎を築きたい。

E. 結論

当研究班は、自律神経指標と末梢循環の計測をもとに、統合医療の科学的評価方法を開発している。

東日本大震災の被災地における統合医療のニーズは大きい。震災直後は、電気・ガス・水道などのライフラインのみならず、物流が途絶え、医療スタッフ・医薬品などが被災地には無い状態が続いた。そのとき、指圧・マッサージ、鍼治療、漢方薬治療がボランティアの手により行われ、このような危機的状況下で、被災者を支えたと報告されている¹⁻³。震災から1年以上を経た現在も、34万人が避難所生活を強いられ、精神的なストレスは計り知れないものがある。そのような状況にこそ、統合医療を客観的、定量的に評価できる指標を確立することが求められていると言えよう。

引き続き、同テーマの研究開発が必要とされていると言えよう。

参考文献

1. 関隆志. 宮城県名取市における東日本大震災被災者に対する伝統医学によるメンタルケアの報告. In: 第60回東北公衆衛生学会; 2011

平成23年7月22日; 福島市; 2011.

2. 神谷哲治, 高山真, 渡部正司, 平野篤, 松田綾音, ほか. 東日本大震災における鍼灸マッサージ治療による災害時医療活動報告. 中医臨床 2011;32.

3. 高山真, 沖津玲奈, 岩崎鋼, 渡部正司, 神谷哲治, ほか. 東日本大震災における東洋医学による医療活動. 日本東洋医学会雑誌 2011;62:621-6.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
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

平成24年度臨床研究推進研究事業

自律神経指標と末梢循環の計測による 統合医療の科学的評価方法の確立

研究代表者: 関 隆志¹⁾

分担研究者: 高山 真¹⁾、山家智之²⁾、金野 敏³⁾、吉澤 誠⁴⁾、
早瀬敏幸⁵⁾、仁田新一²⁾

研究協力者: 中澤 徹¹⁾、渡部正司¹⁾、楠山寛子¹⁾、
神谷哲治¹⁾、杉田典大⁶⁾、白井 敦、船本健一⁵⁾

1)東北大学大学院医学系研究科 2)東北大学加齢医学研究所

3)東北労災病院 4)東北大学サイバーサイエンスセンター

5)東北大学流体科学研究所 6)東北大学工学研究科

進行中の研究の全体像

- 超音波によるカラー・ドップラー・イメージング
(Color Doppler Imagine; CDI)
 - 血流量
 - Pulsatility Index, Resistive Index
 - ゆらぎ
- 血行動態コンピュータ・シミュレーション
- 自律神経指標
 - 心拍変動

伝統医学の理論の例(経穴)

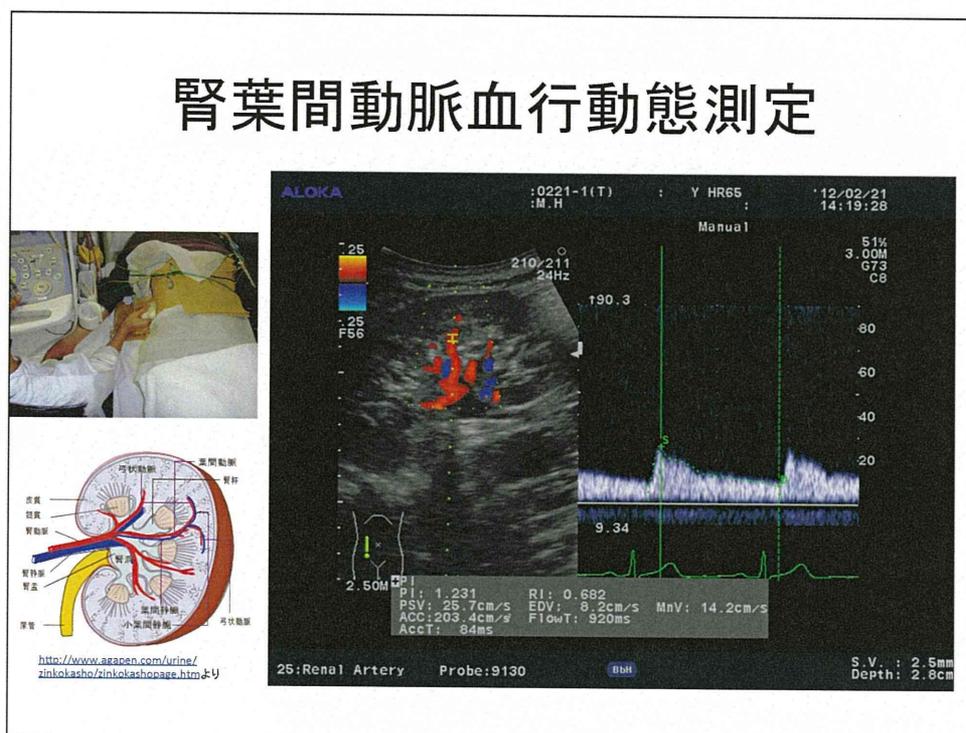
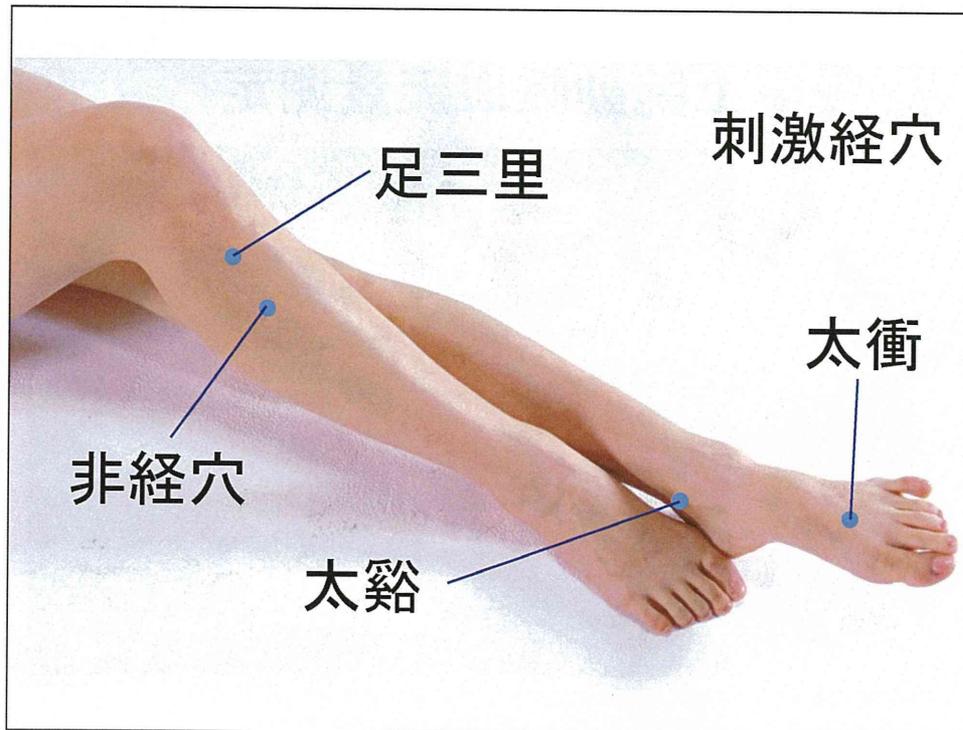
- 足三里(あしさんり)
 - 胃の経絡上にある経穴で、消化器症状などを改善する
- 太衝(たいしょう)
 - 肝臓の経絡上にある経穴で、手足の冷え性、眼の症状などを改善する
- 太谿(たいけい)
 - 腎臓の経絡上にある経穴で、泌尿器症状、不妊症、浮腫などを改善する

研究に用いた鍼灸針と鍼刺激

針:
ステンレス製
単回使用毫針
直径 0.16mm
長さ 40mm
(セイリン社製)

鍼刺激:
垂直に
深さ10mm刺入後
用手捻転(18秒間)





上腕動脈血流量測定

超音波診断装置
プローブ
プローブホルダー

上腕動脈
ドップラーフロー
トラッキングゲート
血流速度
血管径
心電図

ALOKA :ZA11 Y HR73 '09/10/20 19:27:14
Rt-RA 70% 5.00M 3.0 064 C18 A4
1/1 22Hz
31 F90
0.25
5.00M R3.0 G47 C18 A4
LATEST 3.97 3.89
19:Brachial FMD Probe:5412 S.V.: 4.0mm Depth: 0.8cm

<http://edutice.u-tohoku.ac.jp/cos/3year/system/histology/cos/3year/system/anatomy/back/3C2.htm>より

上腸間膜動脈血流量測定

超音波診断装置
プローブ
プローブホルダー

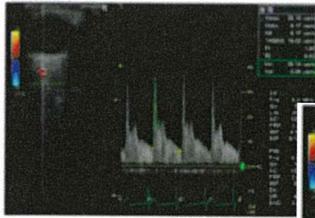
上腸間膜動脈
ドップラーゲート
ドップラーフロー
心電図

ALOKA Y HR61 '11/02/09 11:01:52
PK-18dB 46% 3.00M 60 062 C5
82/83 10Hz
↑ 361
350
-300
250
250
-100
50
37.4
2.50M R10.0 G54
PI: 2.872 RI: 1.000
PSV: 123.2cm/s EDV: 0.0cm/s MnV: 45.0cm/s
VTI: 29.5cm FlowT: 667ms
AccT: 112ms
16:Abdomen Probe:9130 S.V.: 3.0mm Depth: 4.0cm

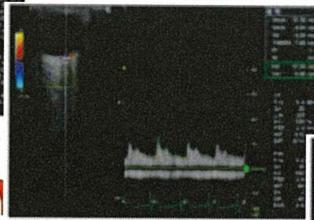
http://ja.wikipedia.org/wiki/Superior_mesenteric_arteryより

球後動脈血行動態測定

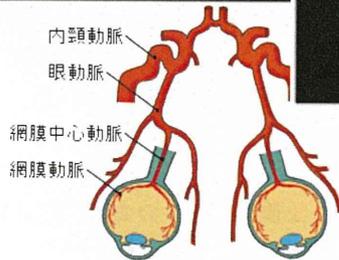
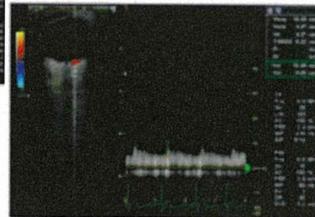
眼動脈



網膜中心動脈



短後毛様体動脈



<http://www.skk-health.net/me/06/index.html>より

太衝穴(と太谿穴)への鍼刺激で腎臓の葉間動脈の血管抵抗が減少

対象: 健康者

control群 20名(男13, 女7; 23±5才)

太谿群 20名(男13, 女7; 24±6才)

太衝群 15名(男10, 女5; 24±6才)

鍼刺激: 直径0.16mmステンレス製単回使用毫針を1cmの深さに直刺し、18秒間用手捻転

プロトコル

対象を仰臥位とし、鍼刺激前、鍼刺激3, 10, 20, 30, 60分後に腎の血行動態(Resistive Indexなど)を計測。同時に、心係数、血圧を測定。

刺激部位と鍼治療理論

control群: 刺激なし(横臥のみ)

太谿群: 太谿(たいけい; K3)

部位: 内頰とアキレス腱の間

性質: 腎の経絡上の主要な経穴

適応: 泌尿器症状、気管支喘息、耳鳴、など

太衝群: 太衝(たいしゅう; LR3)

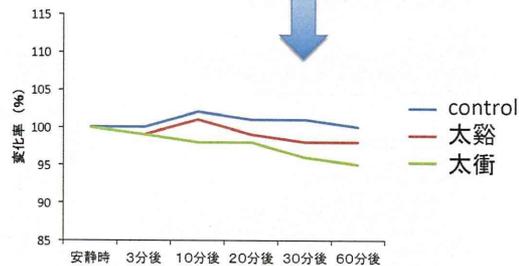
部位: 足背

性質: 肝の経絡上の主要な経穴

適応: 手足の冷え性、眼の症状、肝障害、など

control vs. 太衝 $p = .045$

control vs. 太谿 $p = .084$



鍼刺激前後の腎臓葉間動脈のResistive Indexの変化率

無刺激では腎臓の葉間動脈の血管抵抗は不変

太衝穴への鍼刺激で 眼動脈と短後毛様体動脈の血管抵抗が減少

対象: 健康者
10名(男8, 女2; 35±10才)

鍼刺激: 直径0.16mmステンレス製単回使用毫針を
1cmの深さに直刺し、18秒間用手捻転

プロトコール

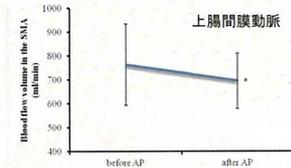
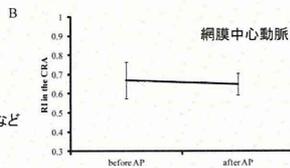
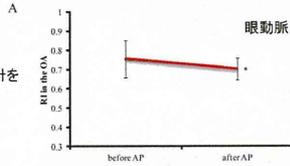
対象を仰臥位とし、鍼刺激前、鍼刺激10分後に
眼動脈、網膜中心動脈、短後毛様体動脈、
上腸間膜動脈の血行動態(Resistive Indexなど)
を計測。同時に、心係数、血圧を測定。

刺激部位と鍼治療理論
太衝(たいしゅう; LR3)

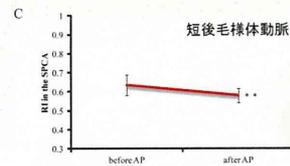
部位: 足背

性質: 肝の経絡上の主要な経穴

適応: 手足の冷え性、眼の症状、肝障害、など



鍼刺激前後の血流量



鍼刺激前後のResistive Index

太衝穴への鍼刺激で
上腸間膜動脈の血管抵抗が増加
して血流量が減少

太衝穴への鍼刺激で 上腕動脈の血流量が増加

対象: 健康者

非刺激群 25名(男15, 女10; 28±9才)

非経穴部位群 25名(男15, 女10; 33±8才)

足三里群 25名(男15, 女10; 31±10才)

太衝群 25名(男15, 女10; 36±8才)

鍼刺激: 直径0.16mmステンレス製単回使用毫針を
1cmの深さに直刺し、18秒間用手捻転

プロトコール

対象を仰臥位とし、鍼刺激前、鍼刺激10, 20, 30,
60分後に上腕動脈の血行動態(血流量など)
を計測。同時に、心係数、血圧を測定。

刺激部位

非刺激群: 刺激なし(横臥のみ)

非経穴部位群

足三里(あしのさんり; ST36)

部位: 膝下の外側

性質: 胃の経絡上の主要な経穴

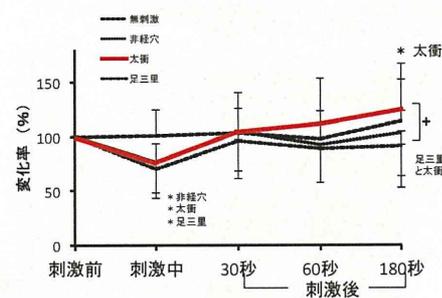
適応: 消化器症状、片麻痺、坐骨神経痛、など

太衝群: 太衝(たいしゅう; LR3)

部位: 足背

性質: 肝の経絡上の主要な経穴

適応: 手足の冷え性、眼の症状、肝障害、など



鍼刺激前後の上腕動脈の血流量の変化率

足三里穴・非経穴への鍼刺激および無刺激で
上腕動脈の血流量は有意な変化なし

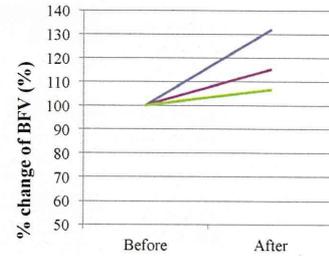
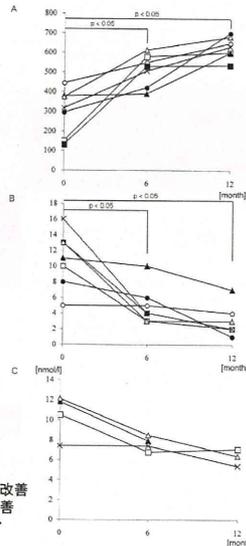
重症筋無力症の鍼治療でQOL・ADLが改善し、 上腕動脈の血流量が増加(症例報告)

対象:
中等度の全身型重症筋無力症患者 7名
(男1, 女6; 55±14才)
平均罹病期間 12±7年

鍼刺激: 直径0.16mmステンレス製単回使用
毫針を
1cmの深さに直刺し、そのまま鍼
仰臥位と腹臥位でそれぞれ15分間置鍼し
た

プロトコル
最初の3ヶ月間: 週2回の治療
4ヶ月目以降: 週1回の治療

刺激部位
足三里(あしのさんり; ST36)、太衝(たい
しょう; LR3)、三陰交(さんいんこう; SP6)、太
谿(たいけい; K3)、太白(たいはいく; SP3)、腎
俞(じんゆ; BL23)



鍼治療の前後の上腕動脈血流量の変化率

- A. MOS SF-36(QOLの指標)が6,12ヶ月後に有意に改善
- B. MG-ADL(ADLの指標)が6,12ヶ月後に有意に改善
- C. 抗アセチルコリンレセプター抗体が有意に減少

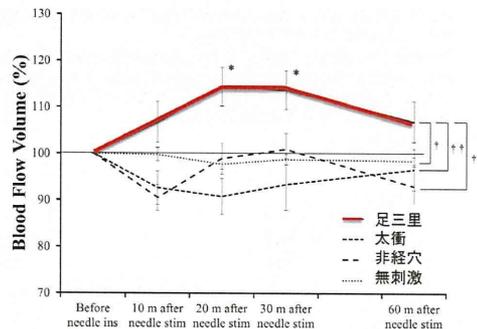
足三里穴への鍼刺激で 上腸間膜動脈の血流量が増加

対象: 健康者
30名(男15, 女15; 29±10才)

鍼刺激: 直径0.16mmステンレス製単回使用毫針を
1cmの深さに直刺し、18秒間用手捻転

プロトコル
対象を仰臥位とし、鍼刺激前、鍼刺激10, 20, 30,
60分後に上腸間膜動脈の血行動態(血流量など)
を計測。同時に、心係数、血圧を測定。

刺激部位
非刺激群: 刺激なし(横臥のみ)
非経穴部位群
足三里(あしのさんり; ST36)
部位: 膝下の外側
性質: 胃の経絡上の主要な経穴
適応: 消化器症状、片麻痺、坐骨神経痛、など
太衝群: 太衝(たいしょう; LR3)
部位: 足背
性質: 肝の経絡上の主要な経穴
適応: 手足の冷え性、眼の症状、肝障害、など



鍼刺激前後の上腸間膜動脈の血流量の変化率

太衝穴・非経穴への鍼刺激および無刺激で
上腸間膜動脈の血流量は不変

鍼治療理論と現時点の研究結果

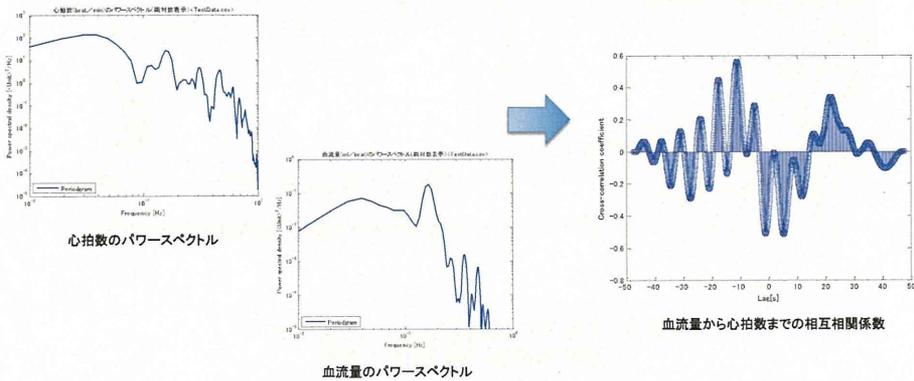
経穴	古典の適応	眼球 球後動脈	上肢 上腕動脈	大腸 上腸間膜動脈	腎臓 腎臓葉間動脈
太衝(たいしょう; 肝臓の経穴)	手足の冷え性 眼の症状、肝 障害、など	血管抵抗↓	血流量↑	血流量↓	血管抵抗↓
足三里(あしさん; 胃の経穴)	消化器症状、 片麻痺、坐骨 神経痛、など	未試験	血流量不変	血流量↓	未試験
太谿(たいけい; 腎臓の経穴)	泌尿器症状、 気管支喘息、 耳鳴、など	未試験	未試験	未試験	血管抵抗↓

古典理論には
ない?

 血流増加
 血流不変
 血流減少

橈骨動脈血流量のゆらぎ解析

- 伝統医学の脈診の対象部位である橈骨動脈における血流量の変動の周波数スペクトルを求め、自律神経からみ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わかった。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不帰還の作用を示唆するものであり、今後、脈診がおこなわれてきた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正反射系の特性が定量化できる可能性を意味する。



指動脈血行動態シミュレーション

三次元血管形状の高精度再構築

一般の超音波診断装置では微細な血管の血行動態を困難である。

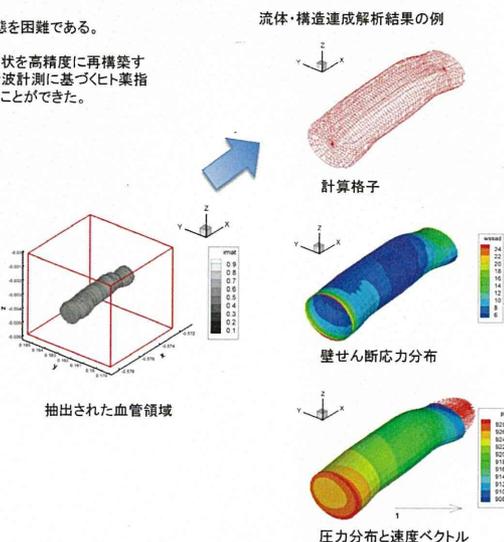
血流解析において重要な課題である三次元血管形状を高精度に再構築する手法の確立を目的として検討を行った結果、超音波計測に基づくヒト薬指動脈の血管形状の再構築と血行動態の再現を行うことができた。



超音波計測連成血流解析システム



実験の様子



ここまでの研究のまとめ

- いままで、伝統医学では、経穴に個別の作用があるとされてきたが、それを立証するエビデンスは、我々の知りうる限り、ほとんど存在しなかった。
- 我々は、個別の経穴を刺激したときに、複数の臓器・組織の動脈血行動態を超音波カラードップラーイメージング法を用いて解析している。
- 現時点までに、伝統医学の古典の治験を裏付けるデータ(消化器症状を改善する足三里への刺激が大腸の血流を改善、眼や四肢の症状を改善する太衝穴が眼や上肢の血流を改善)がえられたと共に、古典では考慮されなかった現象もとらえることに成功しつつある(前出の太衝穴が腎臓の血流を改善)。
- この様な定量的な評価手法が、伝統医学などの統合医療を客観的に評価するのみならず、全く新しい治療方法(腎血流を改善する高血圧治療など)を開発するためのシーズとなり得る情報を提供する可能性を示していると言える。
- 重症筋無力症患者に鍼治療をおこなったときに上肢の血流量の増加がみられ、ADLやQOLの改善に寄与していることが示唆された。
- また、伝統医学で脈診がおこなわれる橈骨動脈の血流量のゆらぎ解析により、血流量と心拍数を解析することが自律神経系の新しい評価方法の確立につながることを示唆された。
- 同時に我々は、超音波計測連成血流解析システムをもちいて、通常の超音波診断装置では不可能だった指動脈のコンピュータシミュレーションによる形状と血行動態の再構築に成功した。この成果により、当該研究のさらなる進展が期待される。
- 次年度は、これらの研究を継続しつつ漢方薬の効果の検討などもおこなっていく。

II. 分担研究報告