

図 12 は鍼刺入の前（赤）と後（青）のそれぞれの心拍数のパワースペクトルに対し、21 名について平均したものである。同様なことを血流量について求めたものが図 13 である。さらに図 14 は、同様の血流量のパワースペク

トルを最大値で規格化しない場合のものである。最大値で規格化した図 12 と図 13 では鍼刺入の前後で有意な差はなかったが、図 14 の規格化しない場合の血流量では、0.1Hz で鍼刺入の前より後の方が有意に小さくなった。

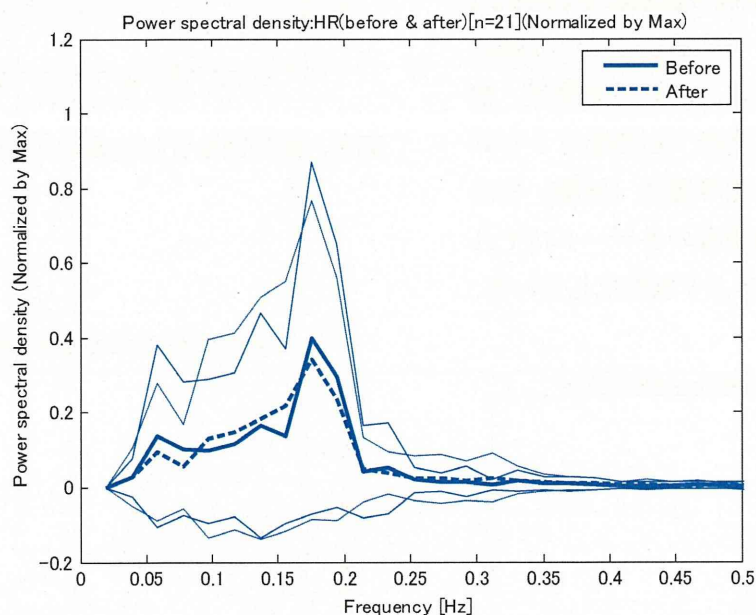


図 12 最大値で規格化した心拍数のパワースペクトルの鍼刺入の前後の比較 (n=21)

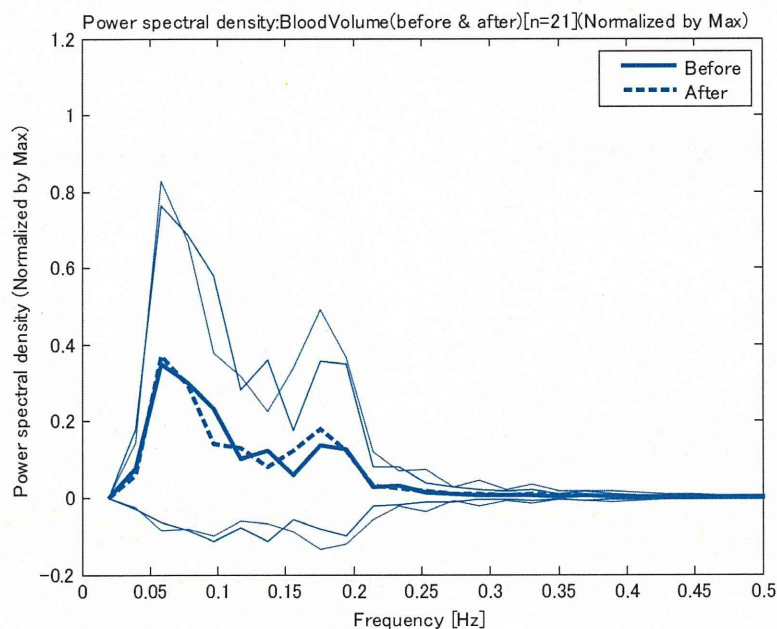


図 13 最大値で規格化した血流量のパワースペクトルの鍼刺入の前後の比較 (n=21)

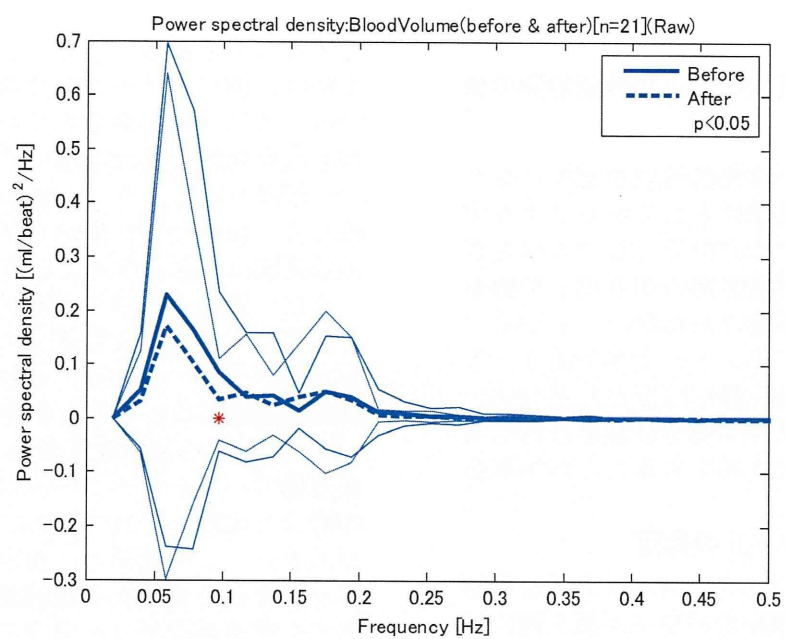


図 14 規格化しない血流量のパワースペクトルの鍼刺入の前後の比較 (n=21)

D. 考 察

D-1. 超音波診断装置による血流量計測の自動化

ディスプレイの映像情報は安定的に見えるが、これを映像信号としてキャプチャする場合には、アナログ信号としてのゆらぎが加わるので、対象区間の切り出しや画素輝度の不安定性が避けられない。しかし、対象は確定的なフォントの文字であり、手書き文字のような任意性はほとんどない。したがって、上記の問題が改善されれば文字の認識率はかなり高くすることができると思われる。

D-2. パワースペクトルの推定

図 7 の心拍数のパワースペクトルを見ると、約 0.15～約 0.2Hz のパワーが最も強い。これは呼吸性洞性不整脈（呼吸性変動成分；RSA）に対応する成分（以下、HF 成分と呼ぶ）であると思われる。一方、約 0.06Hz 付近のピークはいわゆる Mayer 波に対応する成分（以下、LF 成分と呼ぶ）であると思われる。

これに対して、図 8 および図 9 からは、収縮期および拡張期の血管径のパワースペクトルが、心拍数では小さかった LF 成分が大きく、HF 成分と同等の大きさであることがわかる。

血管径変動のスペクトルのパターンが心拍数と異なる理由は次のように考えられる。すなわち、血管径の運動は主として交感神経系によって支配されており、その支配を受ける周波数が 0.05Hz～0.15Hz であるので、0.06Hz 付近の Mayer 波が大きいとともに、呼吸によって変動する胸腔内圧の機械的変動の混入や、心拍数変動のうちの支配的成分である HF 成分の影響によって 0.15Hz から 0.2Hz までの成分が作られているため、両方の周波数領域のパワーがともに大きいと思われる。これに対し心拍数は、自律神経系を制御装置とみなしたとき、制御量である血圧や血流量を調整するように操作される操作量としてふるまう。このため、心拍数変動は LF 成分を抑制するような操作

をするはずである。一方、心拍数の呼吸性変動は、肺におけるガス交換効率を最大化するために、肺が膨らんでいるときに心拍数を高め肺胞の血流を増すために生じるといふ仮説があるように、Mayer 波周波数に比較して、むしろこの RSA の周波数領域の心拍数変動は大きくなることが考えられる。

また、図 8 と図 9 を比較すると、収縮期と拡張期で血管径変動成分のパワースペクトルはほぼ同一である。これは、両者に本質的な差異がないことを示唆する。

図 10 の平均血流速度変動と図 11 の血流量変動のパワースペクトルは、血管径変動の場合と比較して HF 成分より LF 成分の方が大きい。この理由は、血流速度や血流速度と血管径の積である血流量はそれを作り出す心室の運動が LF 成分のゆらぎを持つことに加えて、心室から橈骨動脈に至るまでの血管運動が LF 成分を持つためであると思われる。

図 12 と図 13 から、最大値で規格化した心拍数と血流量のパワースペクトルは鍼の刺入前後で有意差はない。各スペクトルを最大値で規格化すると、たとえ絶対量に変化していても、形が同じ場合には差がないとみなされるため、図 14 のように、最大値で規格化しない場合の血流量のパワースペクトルを求めたところ、0.1Hz において、刺入前より刺入後の平均値が有意に小さかった。このことは、0.1Hz 付近の Mayer 波が小さくなったことを意味し、鍼刺入が交感神経系活動を抑制した可能性を示唆するものである[14-19]。

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、これまで解析の対象となることが少なかった。その理由の一つに計測の困難さがある。そこで本研究では、超音波診断装置からのビデオ信号出力をキャプチャして、画像ファイルとし、この中の対象部分の画素情報に対して自動文字認識を行うことにより、

表示された数値をファイルに自動的に記録するシステムを作成し、作業効率を大幅に向上させた。さらに、この情報に基づいて、血流量の周波数スペクトル解析を連続的に行うプログラムを作成した。以上に基づき、脈診の対象部位である橈骨動脈における血流量の周波数スペクトルに基づいて、自律神経活動から見た鍼刺入の効果を検討した。その結果、血流量のパワースペクトルは、周波数が 0.1Hz において鍼の刺入前より刺入後の平均値が有意に小さかった。このことは、0.1Hz 付近の Mayer 波が小さくなったことを意味し、鍼刺入が交感神経系活動を抑制した可能性を示唆するものである。

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, Sugenoja 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(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/2006_s_1_3_kanpou_2_3.pdf (2007)
- [13] 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
- [14] 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
- [15] Ottesen JT: Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay. J Mathemat Biol 36: 41-63, 1997
- [16] Cavalcanti S, Belardinelli E: Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation. IEEE Trans Biomed Eng 43(10): 982-989, 1996
- [17] 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
- [18] Cohen MA, Taylor JA: Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modeling the physiologies. J Physiol 542(3): 669-683, 2002

- [19] 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一心拍数調節と血管抵抗調節の役割分担一, 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) 阿部 誠, 吉澤 誠, 杉田 典大, 田中 明, 本間 経康, 山家 智之, 仁田 新一, “容積脈波の独立成分分析による圧受容器反射機能の評価,” 電気学会論文誌 C, Vol.131, No.9, pp.1540-1546, 2011.
- 2) Ricardo Rodriguez, Ivo Bukovsky, and Noriyasu Homma: “Potentials of Quadratic Neural Unit for Applications,” Int'l. J. of Software Science and Computational Intelligence, Vol.3, No.3, pp.1-12, 2011.
- 3) Norihiro Sugita, Makoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Makoto Abe, Noriyasu Homma, Shigeru Chiba, Tomoyuki Yambe and Shin-ichi Nitta, “Evaluation of temporal relationship between a physiological index and a subjective score using average mutual information”, Displays, Vol.32, No.4, pp.201-208, 2011.
- 4) 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤 誠, 本間 経康, 杉田 典大, 清水 一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川 賢二, “植込み型除細動器用致死性不整脈検出アルゴリズムの高速・高精度化,” 生体医工学, Vol.49, No.6, pp.932-939, 2011.

G-2.学会発表

- 1) Makoto Yoshizawa, Tomoyuki Yambe, Norihiro Sugita, Telma Keiko Sugai, Makoto Abe, Satoshi Konno, Noriyasu Homma, “Methods for Assessment of Effects of Habitual Exercise on the

Autonomic Nervous Function Using Plethysmogram”, Proc. the 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, (August 2011).

- 2) Telma Keiko Sugai, Akira Tanaka, Makoto Yoshizawa, Atsushi Baba, Yasuyuki Shiraishi, Tomoyuki Yambe, Shin-ichi Nitta, “Modeling of Circulatory Equilibrium during Assistance with Rotary Blood Pumps,” The 50th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, CD-ROM(P2-3-2) (April 2011).
- 3) 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤 誠, 本間 経康, 杉田 典大, 清水 一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川 賢二, “植込み型除細動器用致死性不整脈検出アルゴリズムの高速・高精度化,” 生体医工学シンポジウム 2011, CD-ROM (1-8-8)(September 2011).

- 4) Yusuke Kano, Makoto Yoshizawa, Norihiro Sugita, Noriyasu Homma, Makoto Sakamoto, Tomoyuki Yambe, “Estimation of Blood Pressure Variability Based on Base Line and Amplitude Components of Finger Photoplethysmography,” The 26th Symposium on Biological and Physiological Engineering, pp.299-302 (September 2011)

G-3.新聞報道

該当なし.

H.知的所有権の取得状況

- 1) 山家智之, 丸山満也, 川田浩, 吉澤誠, 田中明, 杉田典大, 金野敏, 仁田新一, 西條芳文, 宗像正徳: 「血圧反射機能測定装置」の発明 (特許第 4789203 号) 平成 23 年 7 月 29 日登録.

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 東北大学医工学研究所 非常勤講師

研究要旨

本研究は、現在の日本の臨床現場において最も普及している統合医療・伝統医療である漢方薬の作用機序を明らかにすることを目的としている。漢方薬は主として単一成分から構成される西洋薬とは異なり、複数の有効成分を含んでおり、またその作用機序の一部に自律神経活動の調節が想定されている。今年度は、前年に引き続いて心拍変動のパワースペクトル解析を用いて黄連解毒湯の投与が自律神経活動に与える影響を評価するとともに、すでに報告している大建中湯を用いた実験結果との比較をおこなうことによって、漢方薬の種類による自律神経活動への影響の相違についても検討した。

A. 研究目的

現在、わが国の臨床医の8割が日常診療で漢方薬を処方しているといわれており、漢方薬は西洋医学で使用される医薬品の作用を補うものとしてすでに臨床現場では欠くことのできないものとなっている。一方で、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。さらに、現在使用されている漢方薬の効能・効果についても多くは長い年月にわたる使用経験から効果が決定されてきた経緯があり、対象となる疾患に対して漢方薬が治療効果を発現するメカニズムについても十分な理解がされていないのが現状である。

多くの伝統医療と同様に、漢方薬の作用機序として対象臓器に対する直接作用のみならず、対象臓器に分布する自律神経活動の賦活や抑制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（Takayama et al., 2009）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作用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と考えられている。我々が前年度に報告した心拍変動解析の結果において、大建中湯の投与により脈拍数の低下および副交感神経活動の上昇が認められていることから、大建中湯が内臓副交感神経活動の賦活化を介して腸管運動に影響を与えている事が強く推測される。

大建中湯は伝統医学では消化管を暖めることによって腸管の運動を促進するとされており、イレウスや便秘、悪心・嘔吐の改善などの目的で頻用される漢方薬である。一方で、黄連解毒湯は大建中湯とは逆に消化管から熱を取り去ることによって炎症を改善する作用があると考えられており、胃炎や胃潰瘍の治療などに用いられる漢方製剤である。

前年度の研究によって示された大建中湯の副交感神経賦活作用は、大建中湯が示す臨床的な効果と一致する所見であるが、これが大建中湯固有のものなのか、あるいは漢方製剤一般にみられる効果なのかについ

ては不明であった。そこで今年度は伝統医学において大建中湯と正反対の作用を持つといわれる黄連解毒湯を用いて、前年度と同様の心拍変動による解析を用いて漢方薬が自律神経活動に与える影響の定量化を試みた。

B. 研究方法

健康男性8名（平均年齢：37.3±6.3歳）を対象として、水、大建中湯および黄連解毒湯それぞれの内服後における安静仰臥位での心電図変化を経時的に計測した。被検者の特性を表1に示す。

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。

同一被験者については、水、大建中湯および黄連解毒湯のそれぞれを内服する実験が相互に影響を与えるのを避けるために1週間以上の間隔を設けた。各被験者について、胸部に心電図電極を装着したのちに5分間の安静臥位を指示し、1) 37度の水50mL（コントロール）、2) 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、3) 37度の水50mLに溶解した黄連解毒湯（ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒）2.5g、のいずれかを内服してからさらに60分間安静臥位

の状態を維持した。生体情報モニタBP608（オムロンコーリン）を用いて胸部誘導心電図を連続的に計測し、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）に入力、サンプリング周波数1kHzでフラッシュメモリに記録した。

記録された心電図波形は信号処理用ソフトウェアmatlab2007（mathworks, USA）を用いてRR間隔データに変換およびスプライン補完をしたうえで再サンプリングを実施した。得られた心拍数の時系列データから、Memcalc for Windows ver. 2.0（GMS）を使用して全領域（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最大エントロピー法によって算出した。これらのデータより内服開始時（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（HR）、normalized HF（HF/TF）およびLF/HFを求め、JMP 9.0 for Windows（SAS Institute Japan）を用いて分散分析およびノンパラメトリック多重検定法（Steel法）による統計解析を実施した。データはすべて平均値±SEMで表示し、P<0.05を有意水準とした。

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った書面での同意を得た上で実施された。

表1. 実験参加者の特性

年齢（才）	37.3±6.3
性別	男性
身長（cm）	168.6±6.4
体重（kg）	65.8±11.8
BMI（kg/m ² ）	21.5±1.0

C. 結果

水、大建中湯および黄連解毒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、投与から15分後、30分後、45分後および60分後の心拍数は投与前(0分)との比較で有意に低下していた。また黄連解毒湯の投与群(Oren)では投与15分後において投与前との比較で有意な低下がみられたものの、その後は再び投与前の水準まで心拍数が上昇していた。

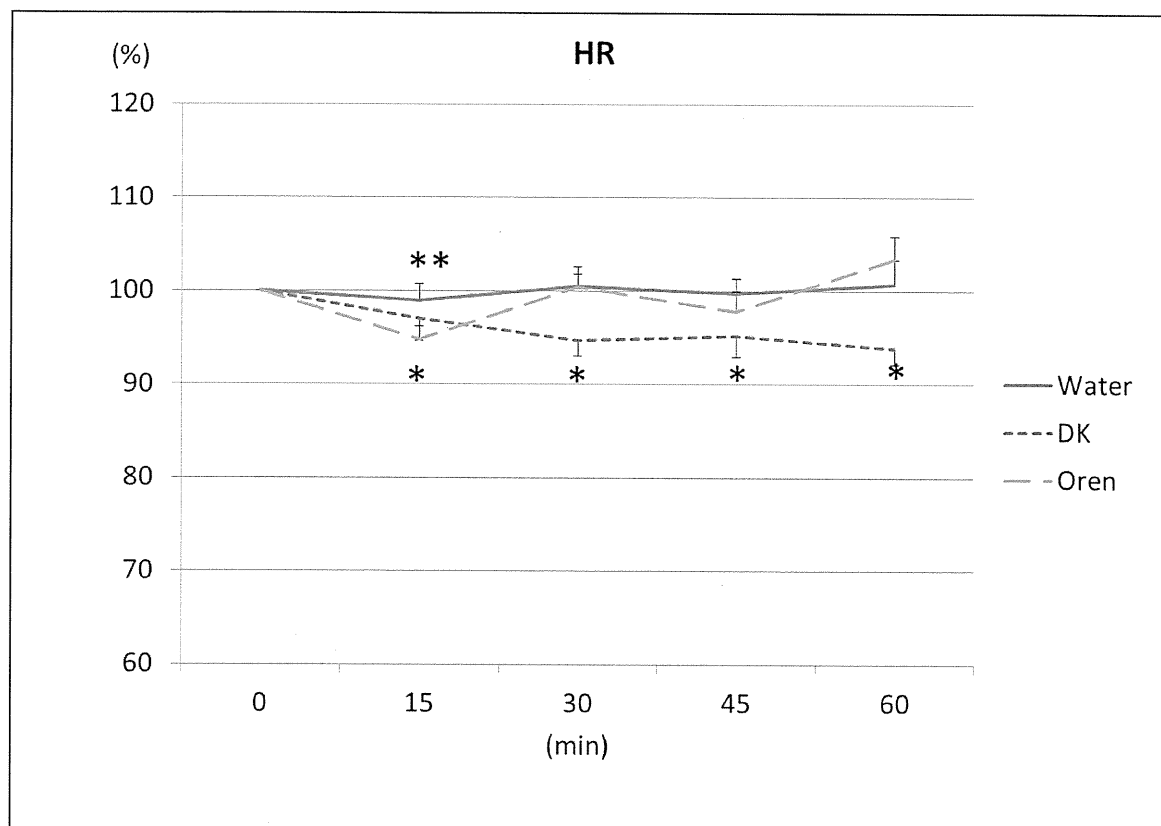


図1：水、大建中湯および黄連解毒湯投与後における心拍数の変化

* DK: $P < 0.05$ by Steel post-hoc test vs. rest (0 min)

** Oren: $P < 0.05$ by Steel post-hoc test vs. rest (0 min)

同様に、水、大建中湯および黄連解毒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）においてはnormalized HFの推移に有意な変化は認められなかったのとは対照的に、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、30分以降も対照群と比較して有意ではないものの高値が持続していた。また、黄連解毒湯の投与群においては内服15分後において有意な上昇がみられたものの、30分後には投与前とほぼ同様の水準に低下している点で大建中湯とは異なる副交感神経活動の変化パターンが認められた。

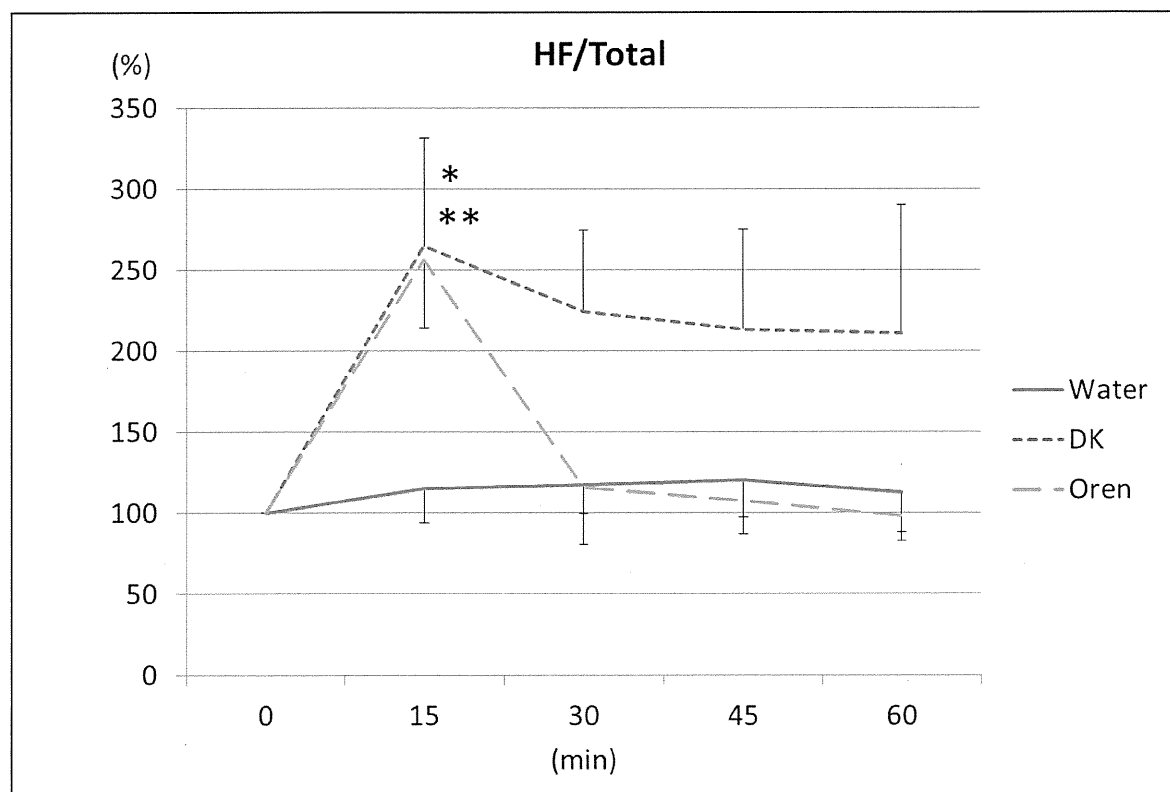


図2：水、大建中湯および黄連解毒湯投与後におけるnormalized HFの変化

* DK: $P < 0.05$ by Steel post-hoc test vs. rest (0 min)

** Oren: $P < 0.05$ by Steel post-hoc test vs. rest (0 min)

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、また大建中湯および黄連解毒湯の投与群では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

かった。しかしながら、漢方薬を投与した2群 (大建中湯および黄連解毒湯投与群) において、対照群とは異なる同様の変動パターンがみられたことは、漢方薬に共通した自律神経活動に対するクラスエフェクトを考える上でも興味深い結果であると考えられる。

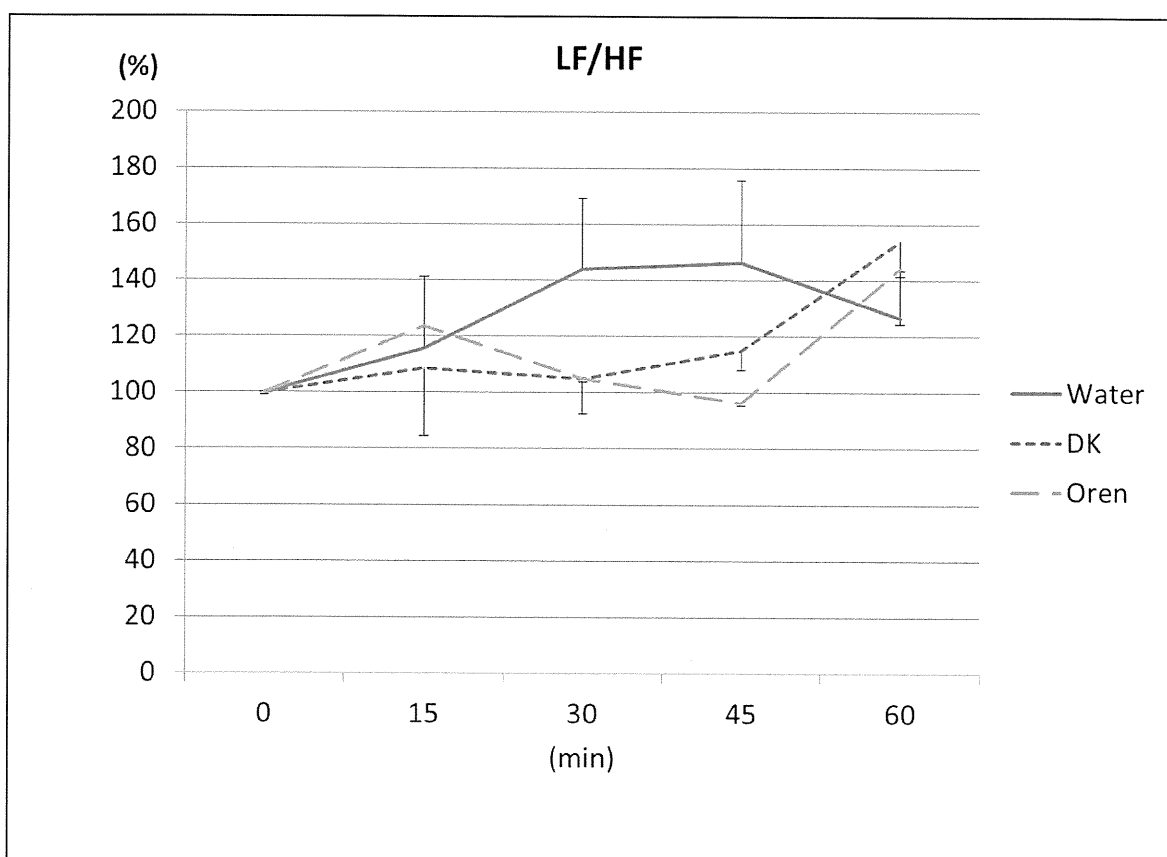


図3：水、大建中湯および黄連解毒湯投与後におけるLF/HFの変化

D. 考察

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、前年度と同様に心拍変動のパワースペクトル解析を用いて漢方薬の投与が自律神経活動に与える影響の解析をおこなった。その結果、水投与群と漢方薬群（大建中湯および黄連解毒湯）投与群とで投与後に異なる生体反応が認められたのみならず、大建中湯と黄連解毒湯の間にも異なる自律神経活動の変動パターンが観察された。

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投与15分後から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。一方で、黄連解毒湯の投与群においては投与15分後に心拍数の低下およびnormalized HFの増加がみられており、30分後には両者とも投与前の水準に回帰していることから、大建中湯が比較的長時間にわたって副交感神経活動を賦活化するのに対して、黄連解毒湯による副交感神経活動の賦活化は一過性のものである可能性が示唆される。

また、漢方薬の効果発現の機序としては独特の味や香りによる味覚や嗅覚を介する作用と、消化管から吸収されたのちの体内における作用が知られているが、今回観察された投与15分後における自律神経活動の変化では比較的是やい時間で効果が発現していることから味覚や嗅覚を介する作用である可能性が考えられる。さらに、大建中

湯投与群では黄連解毒湯の投与群と異なり投与30分後以降も遷延する心拍数の低下およびnormalized HFの上昇が認められることから、大建中湯投与群では消化管からの吸収による薬理学的な作用による自律神経活動への影響が推測された。実際、大建中湯では独特の辛みと甘み、黄連解毒湯では苦みが内服時に感じられることから、味覚や嗅覚などの知覚神経を介した作用もこれらの漢方薬の作用に大きな役割を果たしているものと考えられる。

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。図4および図5は水、大建中湯および黄連解毒湯の投与後における心拍出量（インピーダンス法；Dash 3000, GE healthcare, USA）と収縮期血圧の変化を示したものであるが、これらの変化はいずれも有意なものではなく、大建中湯および黄連解毒湯は全身の循環動態には大きな影響を与えていないことが観察された。

一方で、図6に示すように高解像度超音波診断装置（Prosound α 10、アロカ社、東京）を用いて漢方薬内服後の上腸間膜動脈の血流量の変化を観察したところ、大建中湯の投与群において15分後以降で有意な血流量の増加が認められた。今回の実験で観察された心拍変動の結果と合わせて考えると、大建中湯による上腸間膜動脈の血流量増加はそ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すとともに、全身の循環動態よりも消化管の血流量増加や蠕動亢進などの末梢臓器へ与える効果のほうの主であることが示唆される。

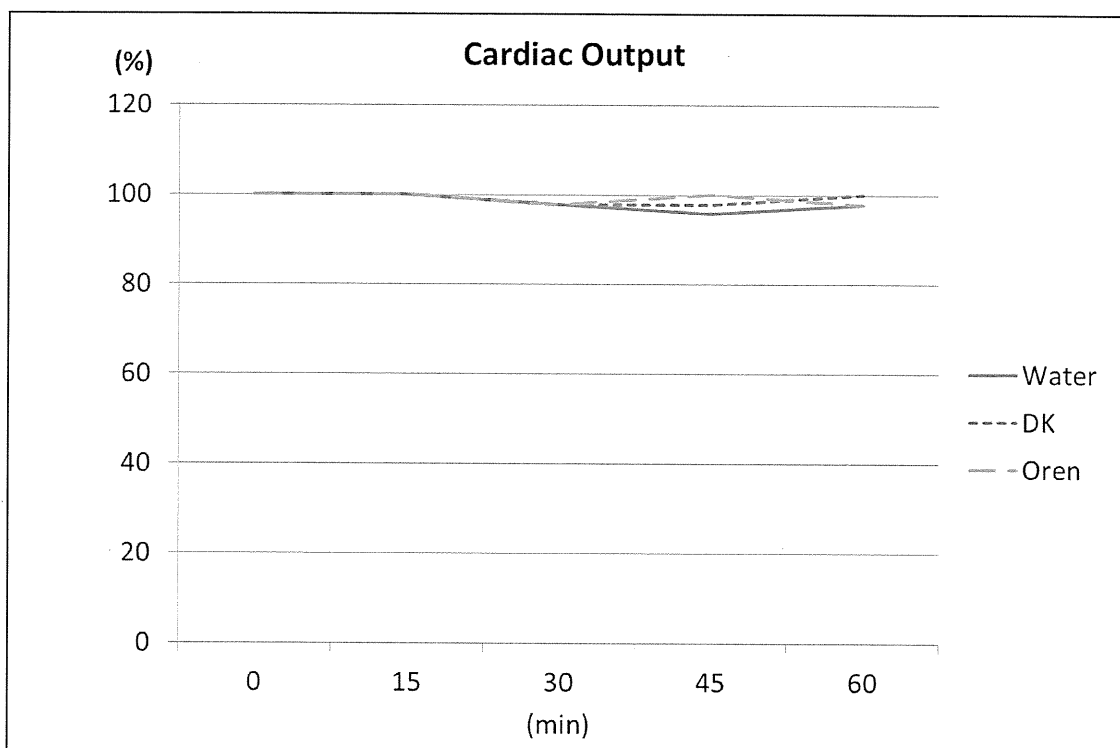


図4：水、大建中湯および黄連解毒湯投与後における心拍出量の変化（文献1より改変）

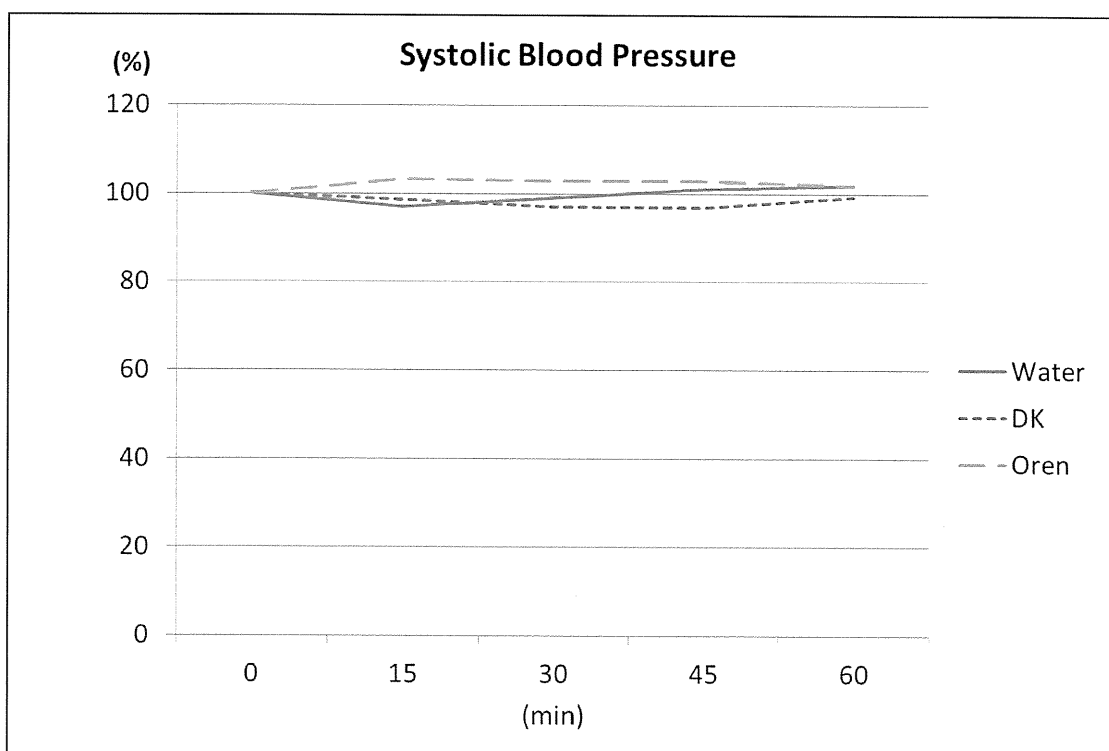


図5：水、大建中湯および黄連解毒湯投与後における収縮期血圧の変化（文献1より改変）

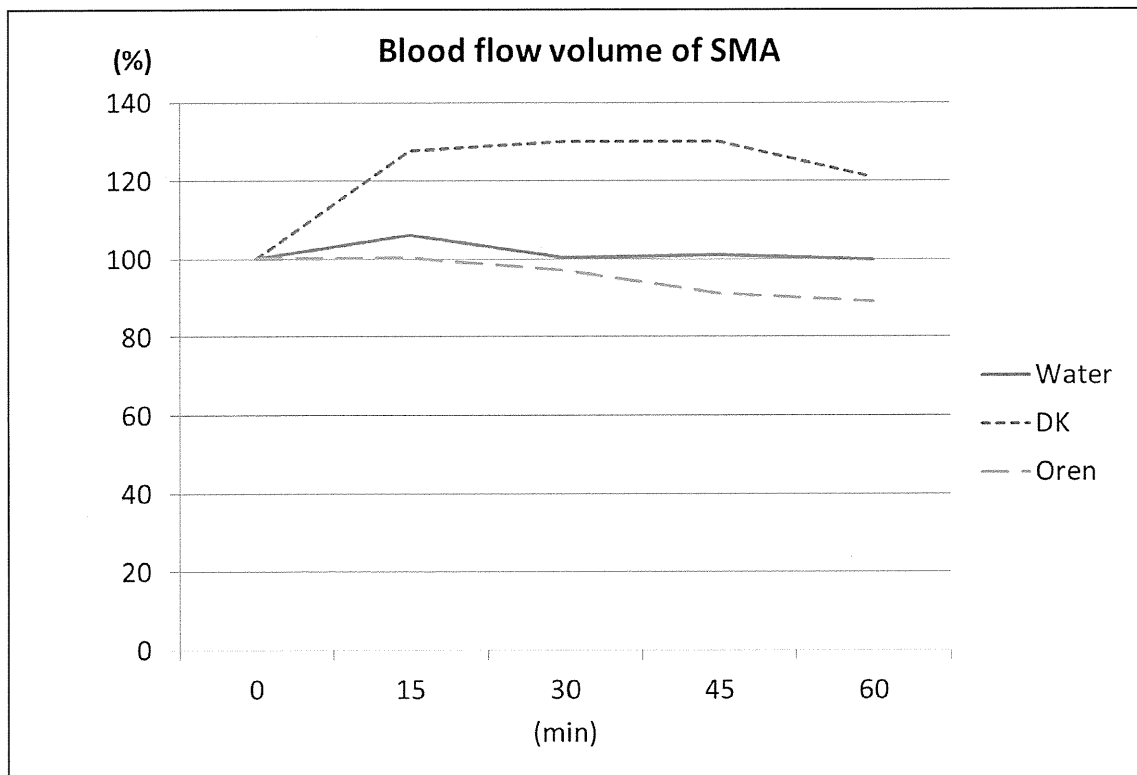


図6：水、大建中湯および黄連解毒湯投与後における上腸間膜動脈血流量の変化（文献1より改変）

以上より今回の実験では、大建中湯の投与群においては持続する副交感神経活動の賦活化がみられたものの、黄連解毒湯の投与群では一過性の副交感神経活動の賦活化が観察されたのみであり、対照群と比較しても漢方薬の種類によって異なる自律神経活動の変容パターンが認められた。しかしながら、伝統医学に伝えられるような大建中湯の「消化管を暖める」、黄連解毒湯の「消化管を冷やす」といった正反対の作用を心拍変動のみでは観察することができなかった。心拍変動による解析が異なる漢方薬の作用メカニズムの解明の一助となる可能性が示されると同時に、本手法のみによる解析の限界も示された結果であると考えられる。

漢方薬の評価試験における問題点としては、以前から漢方薬がもつ独特の風味によって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。今回の実験結果でも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ことが示唆されたが、一方でこのような味覚・嗅覚への影響も漢方薬の重要な薬理作用のひとつであるとする考え方があるのも事実である。

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とともに、心拍変動解析以外の異なる手法による自律神経活動の解析を組み合わせることによってより多面的に漢方薬が生体を与える影響を評価する手法の開発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。

参考文献

1. The herbal medicine Daikenchuto increases blood flow in the superior mesenteric artery. Takayama S, Seki T, Watanabe M, Monma Y, Sugita N, Konno S, Iwasaki K, Takeda T, Yambe T, Yoshizawa M, Nitta S, Yaegashi N. Tohoku J Exp Med. 2009 Dec;219(4):319-30.

超音波計測融合シミュレーションによる血行動態解析

分担研究者 早瀬敏幸 東北大学流体科学研究所 教授

研究要旨

本調査研究は、鍼灸治療及び漢方薬の効果を定量的に評価する基礎的な検討を行いつつ、中途失明の第一の原因である緑内障、腎不全の原因となる糖原病、難治性の神経筋疾患にその評価方法を応用し、相補・代替医療、統合医療の現場ですぐにでも役に立つよう妥当性を検討することを目的とする。上分担研究では、コンピュータシミュレーションモデルにより、針刺激時の血行動態を検討する。本年度は、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流動態の再現を行った。

A. 研究目的

わが国において、循環器系疾患は死因の約3割近くを占める。循環器系疾患の発症や進展には、血流による壁せん断応力や圧力の血行力学が深く関係していると考えられており、小動物を用いた実験⁽¹⁾を始め、多くの研究がなされている⁽²⁾。しかしながら、循環器系疾患の機序に関する詳細は未だ解明されておらず、血管内の血流の正確かつ詳細な情報の取得は、今後の研究の進展において重要な問題である。

生体内の血流の情報を得る方法には、医療用診断機器や数値シミュレーションがある。医療用診断機器の一つである超音波診断装置は、リアルタイムで血管形状や血流動態を表示できるが、血管の壁せん断応力分布

や圧力分布などは計測できない。一方、数値シミュレーションによる血流解析によれば、壁せん断応力や圧力の詳細な情報が得られるが、初期条件や境界条件を正確に設定することは難しく、実際の血流場の再現は困難である。そこで、これらを融合した超音波計測融合シミュレーション（Ultrasonic Measurement Integrated (UMI) Simulation）が船本ら⁽³⁾により開発されている。これは、超音波診断装置と数値シミュレーションにより得られた速度場の情報を比較し、その誤差に応じたフィードバック力をシミュレーションに加えることで、高効率かつ高精度の数値解析結果を得るものである。これまでに、下行大動脈に発症した動脈瘤内の血流を対象とした数

値実験により，その有用性が確認されている⁽⁴⁾．また，臨床応用を目的としたシステム開発も行なわれている⁽⁵⁾⁽⁶⁾．

マウス等の小動物による基礎実験を対象として，上記の超音波計測融合シミュレーションを，血流と血管変形に関する流体・構造連成解析に適用した小動物用超音波計測連成血流解析システムの開発が行われている⁽⁷⁾．

本研究は，本システムをヒト指動脈の血流解析に応用し，針刺激時の血行動態を解明することを目的とする．本年度は，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．

B. 研究方法

超音波計測連成血流解析システムの構成システムの概略図を図 1 に示す．小動物用超音波計測装置(VEVO2100, Visual Sonic 社製)⁽⁸⁾と 6 軸位置入力装置(Platinum Faro Arm, 空間分解能 25 μ m, 時間分解能 1 ms, FARO 社製)⁽⁹⁾がシステム制御用パソコン(DELL Prrecision 690 Xeon Quad Core 2.66 GHz, 4 GB メモリ, DELL 社製)とサーバ(Altix XE500 Xeon Quad Core 2.93 GHz, 48 GB メモリ, SGI 社製)に繋がれている．超音波プローブは電子走査式のプローブ (MS-550D, 中心周波数 40.0 MHz, 周波数範囲 22~55 MHz, 被写界範囲 14.1 mm, Visual Sonic 社製) を用いた．超音波計測装置の B モードおよびカラードプラモード計測で得られたオフラインの情報(ヘ

ッダ, 時刻, 輝度値, ドプラ速度)とオンラインで得られる画面のキャプチャデータ, そして 6 軸位置入力装置から得た超音波プローブの位置・姿勢情報を同期させて制御用 PC からサーバに高速ネットワーク (ギガビットイーサネットまたはリフレクティブメモリ) を介して送信する．サーバでは三次元構造データと三次元流動場データを構築し, それぞれフィードバックをかけながら構造シミュレーション, 流体シミュレーションを行い, 血管の三次元形状抽出, 計算格子生成, 血流解析を行う．計測時の三次元血管形状の概形をリアルタイムで PC 上に表示すると共に, 詳細な解析結果をオフラインで PC 上に可視化する．

カラードプラ計測は 2 回行う．最初はプローブを移動させて三次元血管形状の出力を行い, 2 回目はプローブを固定させて血管形状変化の出力を行う．

流体科学研究所ヒトを対象とする研究に関する倫理委員会の承認を得てヒト指動脈を対象に検証実験を行った．被験者は 30 歳代の健常成人男性ボランティアである．

超音波計測実験条件を表 1 に示す．実験の様子を図 2 に示す．ヒトの薬指を XY 平面状の x 軸に沿うようにテープで実験台に固定し, 超音波プローブを x 軸に沿って XYZ ステージにより手動でスイープさせ, 血管断面を計測するよう, 実験を行う．計測条件はフレームレート約 10Hz, 計測画像枚数 250 枚(計測時間約 25s), スイープ長さ約 5mm である．計測した B モード画像の例を図 3.2 に示す．黒い楕円状の部分が血管

断面であり、画面中心部にある血管について三次元構築を行った。

C. 実験結果と考察

図 4 に計測で得た 250 枚の画像の代表的な画像を示す。k は画像番号、輝度の階調は 0 ～255 である。各画像で血管断面が確認できる。(f) の血管断面では輝度値が上昇しているが、これは、カラー Doppler 計測の影響が出た結果である。(f) 以外の計測でもカラー Doppler 計測を行っているが、ビームの方向が血流とほぼ直交しており、またゲインを下げて表示しているのでキャプチャ画像へは血流速度の影響は無いが、(f) では血管の方向が変化した結果、血流速度が輝度値へ影響し、輝度値が上昇したものと考えられる。

上で得た画像を元に血管形状抽出を行った。最初にパターンマッチング用テンプレートの初期の大きさを、水平方向長さ IR を 25、垂直方向長さ JR を 25 の円形とした場合の、輝度値の閾値 nbmodemax の変化による最大相関値を調べた。輝度値の閾値 nbmodemax を 20 から 100 まで、10 間隔で解析を行った結果、50 付近で最大相関値 gmax が最大となった。この結果より、今後の解析では閾値 nbmodemax を 50 として解析を行う事とした。

次に nbmodemax を 50 とし、初期のテンプレートの IR、JR による最大相関値 gmax の分布を調べた。IR は 20 から 40 まで 5 間隔、JR は 15 から 35 まで 5 間隔で変化させ、パターンマッチングを行った。この結

果 IR が 30、JR が 25 で gmax が最大となり、最も良い結果となった。

図 5 に、gmax が最大となる条件 (IR = 30, JR = 25, nbmode = 50) での血管断面データの抽出結果を示す。k は画像番号、ic は計測面上での血管断面の水平成分中心座標、jc は血管断面の垂直成分中心座標、RI は血管断面の水平成分半径、RJ は血管断面の垂直成分半径、gmax は各画像の相関値、britm0 は各画像の平均輝度値である。図中の赤いプロットは各キャプチャ画像(図 4 参照)から実際に目測した結果を示したものである。水平方向の中心座標 ic の抽出は目測とほぼ同じ結果となったが、垂直方向の中心座標 jc は k が 200 以上で若干の差異がある。また RI は k 全体に渡って差が見られた。画像番号が 200 付近以降では、カラー Doppler の輝度値への影響で相関値 gmax が減少しており、血管断面の抽出精度も低くなっている。

図 6 は血管断面データの抽出結果を基に、直交格子上に血管領域を構築したものである。血管内を 1、血管外を 0 とした imat が 0.5 以上の領域を表す。図 7 は図 6 の図に、抽出した血管情報から B モード断面画像を再構築した画像を加えたものである。brt は輝度値を表し、0 から 255 の階調となっている。また図 8 は直交格子上に再構築された B モードの輝度値を各 XYZ 断面から見た再構築 B モード画像である。血管形状が再構築されている事が分かる。血管の右端部分で輝度値が高い箇所があるが、これは先に述べた超音波計測の際にカラー Doppler

計測の影響で輝度値が高くなった箇所であると考えられ、この影響も再構築の結果にも表れている。

直交格子上の *imat* 値から再構築した血管形状に 20 点中間値フィルタと 20 点平均によるフィルタリングを行った。フィルタリング後の血管形状を基に、流体・構造連成

解析を行った結果を図 9 に示す。図(a)は計算格子を、図(b)は壁せん断応力を、図(c)は圧力分布と速度ベクトルをそれぞれ表す。本研究で抽出したヒト指血管形状を用いて流体・構造連成解析が行える事を確認した。

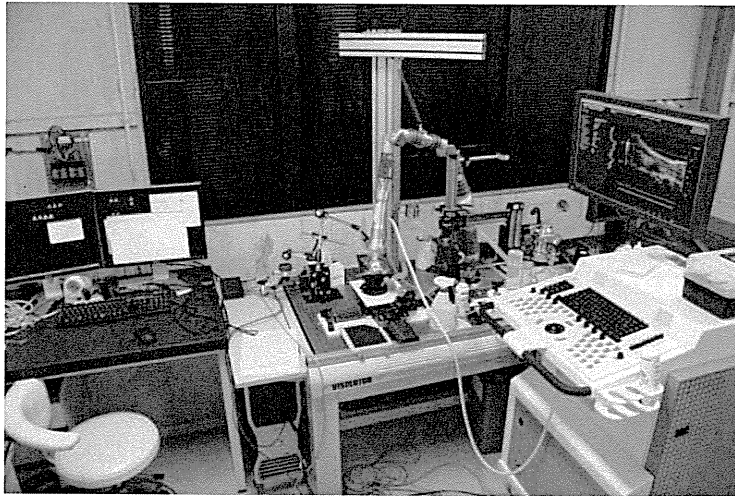


図1 超音波計測連成血流解析システム

表.1 超音波計測条件

Frequency	40MHz
Power	10%
PRF	5kHz
Gate	2
Doppler Gain	31dB
2D Gain	22dB
Frame Rate	30
Width	6.08mm
Beam Angle	0deg
Sensitivity	5
Line Density	full
Persistence	hight
ECG/Resp Gate	off/off
Display Map	G1
Wall Filter	low
Priority	80