

## 平成 24 年度 足三里穴への鍼刺激による心拍変動の変化の検討

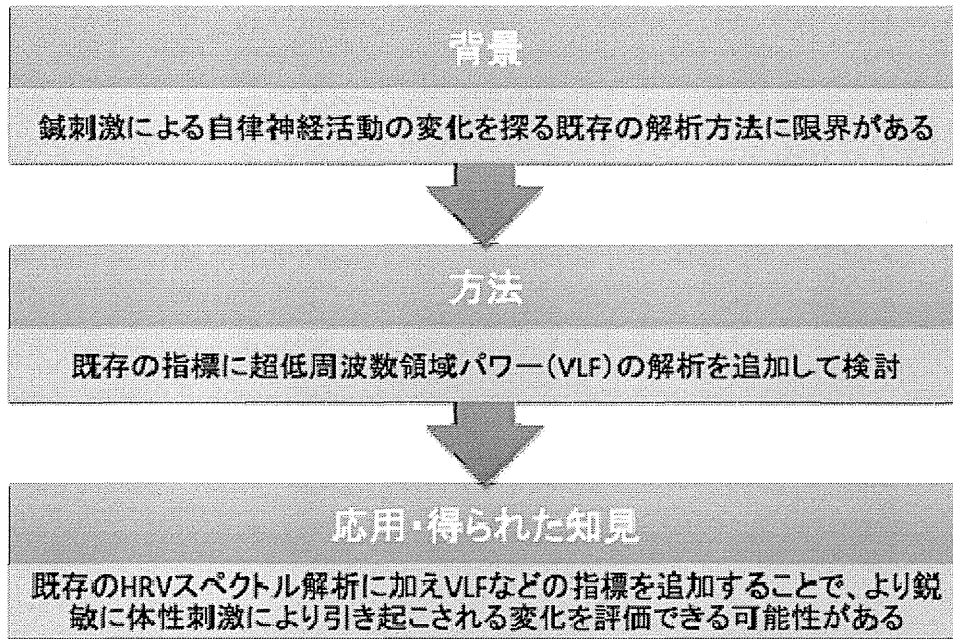


図 11. 平成 24 年度の研究の全体像

### F. 研究目的

ヒトにおいて鍼刺激を行った際の自律神経活動の変化を探る既存の解析方法には限界があるとされる。上腸間膜動脈の血流量を増やす足三里穴に鍼刺激を行ったときの自律神経活動を非侵襲的な心拍変動 (HRV) スペクトル解析法を用いて解析する。その際に、一般に行われる総パワー (TP)、低周波数領域パワー (LF)、高周波数領域パワー (HF)、LF/HF などの指標に超低周波数領域パワー (VLF) の解析も追加し検討する。

### G. 研究方法

健常者 13 名に両側の足三里穴に鍼刺激を行ない、鍼刺激前、鍼刺激後の 10 分、20 分、30 分における心拍数、血圧および HRV の変化について解析を行った。

### H. 研究結果

全身の血行動態に関し、心拍数は安静時に比べ足三里穴刺激後 20 分に有意に低下した ( $p=0.041$ )。血圧について、収縮期血圧は安静時に比べて足三里穴刺激後 20 分に減少傾向を見せたが有意な変化を示さなかった ( $p=0.053$ )。拡張期血圧は安静時に比べて、足三里穴刺激後 10 分と 20 分の時点で有意に低下を示した ( $p=0.014$ ,  $p=0.011$ ) (図 14)。

HRV の各周波数領域解析は、TP および VLF は、安静時と比べて足三里穴への鍼刺激後 30 分に有意に増加した ( $p=0.048$ )、( $p=0.016$ )。また、LF、HF および LF/HF は、増加傾向がみられたものの有意な変化を示さなかった (図 14)。また、低周波数領域および高周波数領域を (TP-VLF) で除して表す normalized units (LFnorm、HFnorm) に関しても有意な変化は見られなかった。

### I. 考察

足三里穴への鍼刺激により心拍数が低下し、拡張期血圧は低下し、超低周波数領域パワーは増加するという結果が得られた。

### E. 結論

足三里穴への鍼刺激は、心拍数や拡張期血圧の減少、VLF パワーの上昇を引き起こした。これまでに行ってきた、鍼刺激による臓器血流量への影響や既存の HRV パラメータ解析に加え、VLF などより鋭敏に体性刺激の影響を反映する可能性がある指標を盛り込むことで、生体反応を詳細に評価できる可能性があると考えられる。

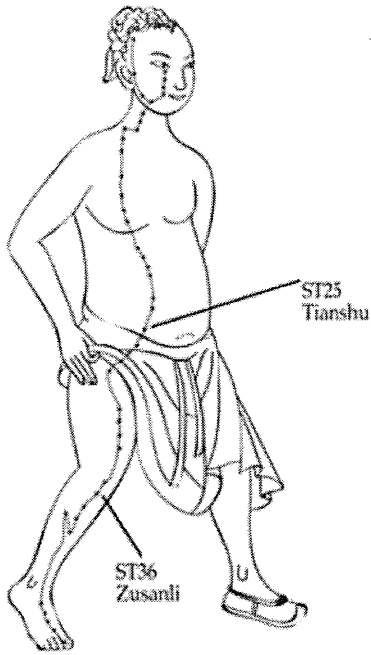


図 12. 胃経と足三里穴 (ST36) の位置。[Takashi Seki, Masashi Watanabe, and Shin Takayama, Acupuncture-Concepts and Physiology, 2011, pp 102.より改変]

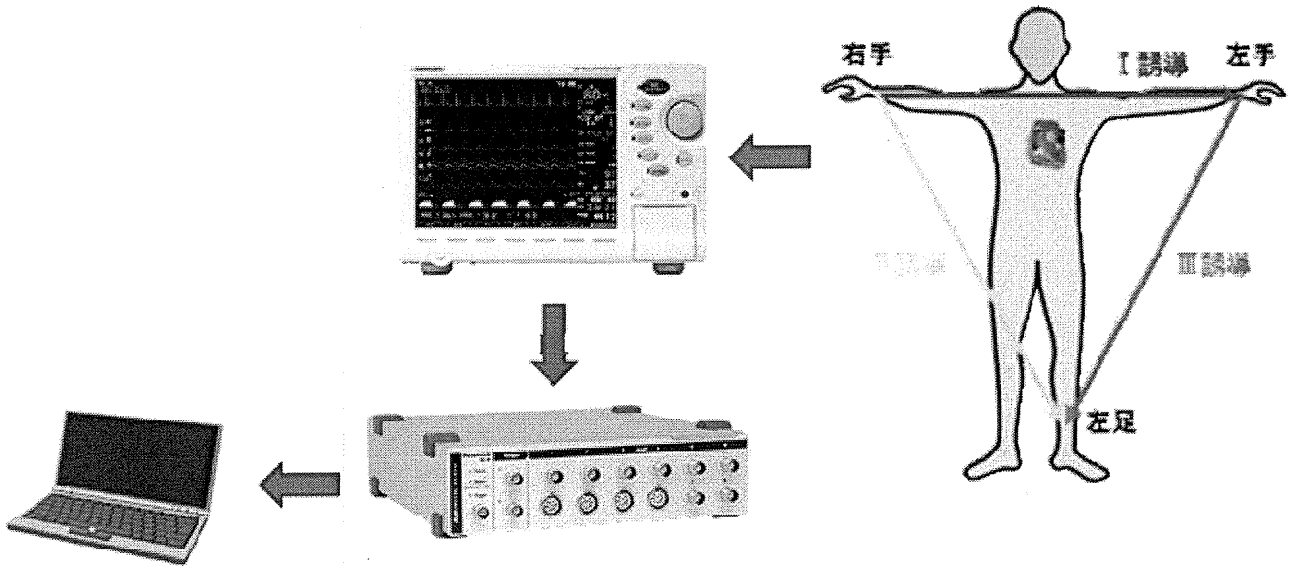


図 13. HRV 解析のための機材。標準肢誘導により得られた心電図データはオシロメーターBP-608 Evolution II®と AD 変換システム PowerLab を介してパーソナルコンピューター内に記録する。記録されたデータを各時間帯の 3 分間を抽出し付属解析ソフト LabChart を用いて HRV を解析した。

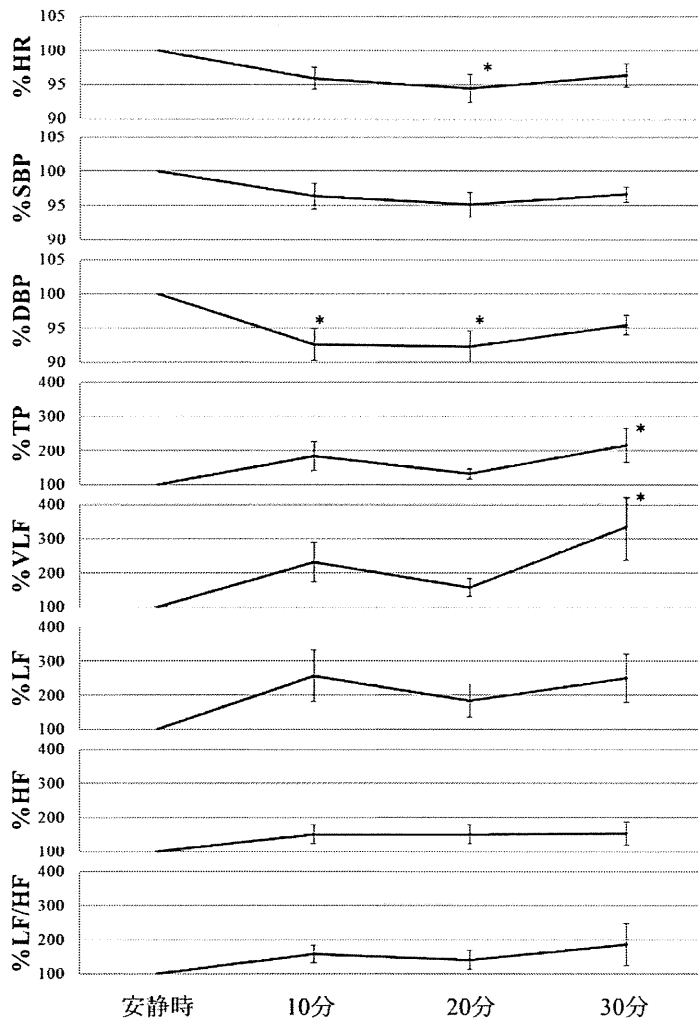


図 14. 安静時および足三里穴鍼刺激後 10 分、20 分、30 分における心拍数 (HR)、収縮期 (SBP) および拡張期 (DBP) 血圧と各周波数領域のパワー (TP、VLF、LF、HF、LF/HF) を変化率で表す (平均値±標準誤差) \*は安静時と比較して有意な変化を表す (p<0.05)

平成 23 年度 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 -

平成 24 年度 足三里穴への鍼刺激による上腸間膜動脈血流および眼球後動脈血流の変化の検討  
- カラー Doppler 法による複数臓器の同時血流評価 -

研究分担者 高山 真 東北大学医学系研究科 准教授

## 研究要旨

Quantitative sensory testing (QST) はヒトの知覚に関する情報を総合的かつ定量的に評価する標準化された方法であり、しばしば実験や臨床試験では、人体各所において連続して QST を行うことがある。しかしながら QST の持ち越し効果については十分な検討がなされていない。そのため QST 検査自体が刺激となりうるかどうかを検討した。

健常者に計 5 回 (QST として 7 回) の検査を 10 人の健常人に行った。対側性同脊髄分節性の QST の効果と同側性異脊髄分節性の QST の効果を調べた。

QST 検査により皮膚に与えられる刺激は、Cold detection threshold において、短期的に脊髄同分節の反対側に対して影響を与えた。QST 検査により皮膚に与えられる刺激は、異分節性には影響を与えないように見える。また、毎週行なう QST 検査には持ち越し効果がありそうである。実験および臨床において、QST による評価を用いる際には、十分にプロトコルを検討して行なう必要性が示唆された。

また、我々はこれまでに鍼灸治療が、上腸間膜動脈、橈骨動脈、上腕動脈、眼球後動脈などの血行動態への影響を報告してきた。今年度は足三里穴への鍼刺激により消化管への血流増加をきたす一方、眼球血流は変化しないことを観察した。このことはひとつの経穴への鍼刺激が、異なる臓器へ異なる反応を示すことを示唆する。

## 研究協力者

東北大学大学院医学系研究科 先進漢方治療医学講座  
楠山寛子、渡部正司

東北大学病院 漢方内科  
神谷哲治、平野篤

## 平成 23 年度 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—

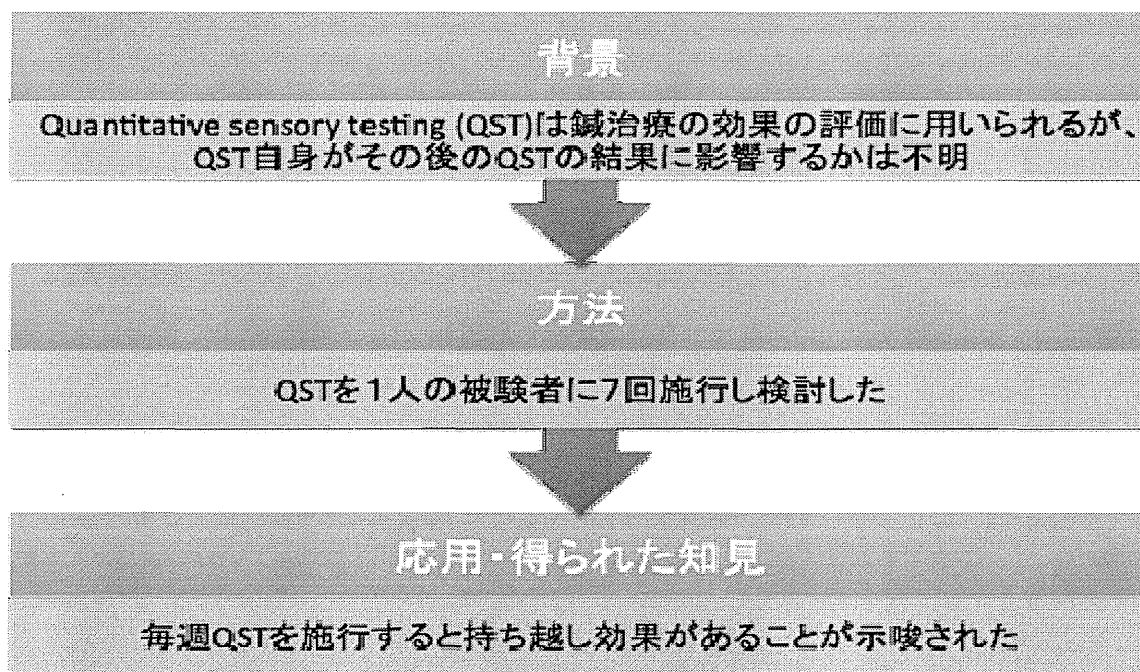


図 1. 平成 23 年度の研究の全体像

### A. 研究目的

QST は一般的感覚に関連した、寒冷刺激域値、温熱刺激域値、寒冷痛域値、温熱痛域値、触覚感覚域値、機械的痛域値、振動覚、圧痛域値などを網羅的に評価する手法として用いられてきており、今後鍼治療などの評価にも用いられると考えられる。しかし、QST の検査自体の刺激がその後の QST の結果に影響を与えるかどうかは明らかになっていないため、QST 検査自体が刺激となりうるかどうかを検討した。

### B. 研究方法

健常者に計 5 回 (QST として 7 回) の検査を 10 人の健常人に行った。対側性同脊髄分節性の QST の効果を調べるためにまず、day 1 に利き腕側の upper limb に、day 2 に利き腕と反対側の upper limb と引き続いて利き腕の upper limb に QST を行った。さらに、同側性異脊髄分節性の QST の効果を調べるために day 3 に効き足でない側の lower limb に QST を行い、day 4 では効き足でない側の upper limb に QST を行った後に、引き続いて効き足でない側の lower limb に QST を行った。全体のシリーズ効果を調べるために、day 5 では利き腕でない側の upper limb に QST を行った。洗い出し期間は、day 1-5 までの間を各々 1 週間以上とした。

### C. 研究結果

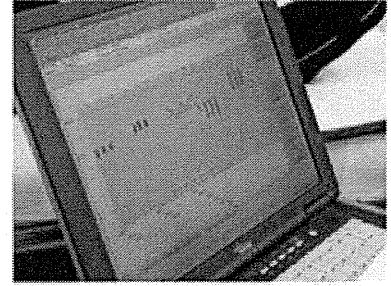
利き腕側の upper limb において、day 1 と比較し day 2 において Cold detection threshold は有意に低下した ( $P=0.01$ )。利き足と反対側の lower limb における知覚パターンは、day 3 と day 4 の間で有意な変化を示さなかった。また、利き腕側の upper limb において、Warm detection threshold と Heat pain threshold は day 1 と比較し day 5 の方が有意に低かった ( $P=0.02$ )。その他の知覚パターンでは、有意な差は見られなかった。

### D. 考察

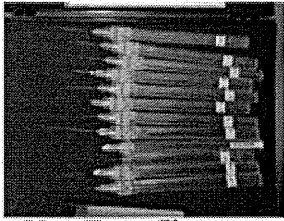
QST 検査により皮膚に与えられる刺激は、Cold detection threshold において、短期的に脊髄同分節の反対側に対して影響を与える。QST 検査により皮膚に与えられる刺激は、異分節性には影響を与えないようである。また、毎週行なう QST 検査には持ち越し効果がありそうである。

### E. 結論

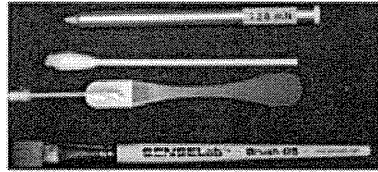
QST を鍼治療などの評価に用いる際には、十分にプロトコルを検討して行なう必要がある。



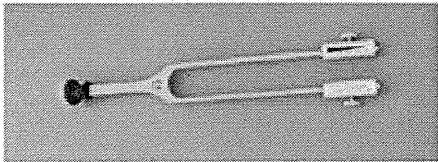
Peltier-based computerized thermal stimulator



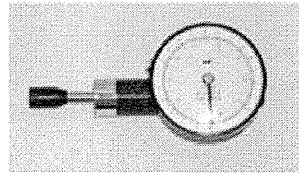
Von Frey filaments



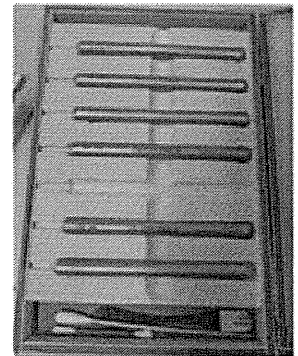
Cotton wisp, Cotton wool tip, Brush



Rydel-Seiffer tuning fork (64 HZ)



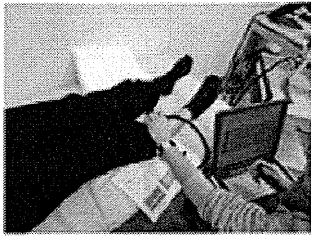
Pressure algometer



Punctate mechanical stimulators

図 2. QST を行なう実験機器

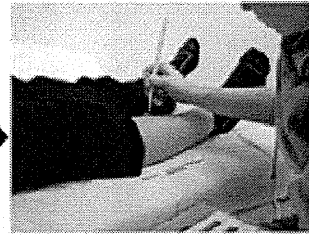
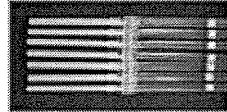
## QST measurement



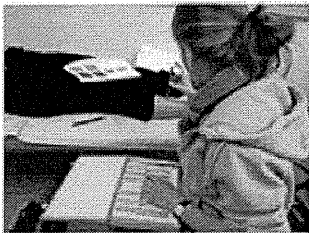
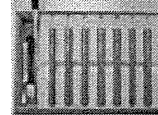
Cold detection threshold  
Warm detection threshold  
Paradoxical heat sensation  
Cold pain threshold  
Heat pain threshold



Mechanical detection threshold



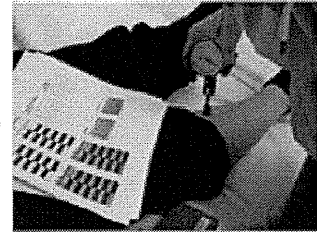
Mechanical pain sensitivity  
Dynamic mechanic allodynia



Mechanical pain threshold  
Windup ratio



Vibration detection threshold



Pressure pain threshold

図 3. 実際の QST の様子

平成 24 年度 足三里穴への鍼刺激による上腸間膜動脈血流および眼球後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-

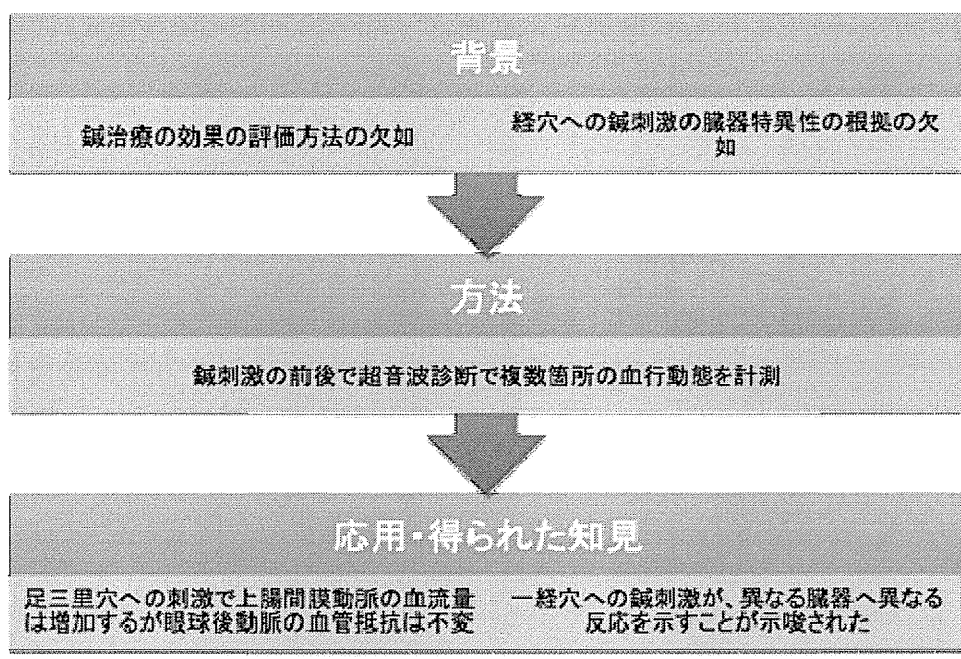


図 4. 平成 24 年度の研究の全体像

**A. 研究目的**

東アジア伝統医学では、「胃」は消化機能に関係するとされ、胃の経絡上の経穴は古くから消化器症状一般の治療に用いられてきた。さらに、胃経の起始部は眼窩直下であることから胃経上の経穴は、眼の治療にも応用されることもある（図 5）。

**B. 研究方法**

健常 13 人を対象に足三里穴に鍼刺激を行い、超音波診断装置のカラードプラーイメージング法 (CDI) を用いて眼球後動脈と上腸間膜動脈の血流を同時に測定した。

**C. 研究結果**

刺激後には上腸間膜動脈血流量の有意な増加を認めたものの、眼球後動脈の血管抵抗の有意な変化は見られなかった。CDI による定量的評価法により、足三里穴への鍼刺激は消化管への血流増加をきたす一方（図 6）、眼球血流は変化しないこと（図 7）が観察された。

**D. 考察**

上腸間膜動脈のように太い血管では、血管径と血流速度から血流量を測定可能であるが、眼球後動脈等の細い血管では、血管径の正確な測

定が難しいため、血流量を測定するのが困難である。そのため測定ポイントよりも末梢側の血管抵抗の情報として血流速度波形から計算される RI 値をもちいる。RI 値は介入により変化が見られる場合でもその変化は小さいものであるため、統計学的な差を検出するためには被験者数が多く必要とされる。この点において、本研究における被験者数は不十分な可能性があり、今後も研究を継続し被験者数を増やしていくことを予定している。

**E. 結論**

足三里穴への鍼刺激は、消化管への血流量を増加させる一方、眼球への血流には影響を及ぼさない可能性が示唆された。古くからいわれる足三里穴と消化管との関わりについて、CDI を用いた定量的評価方法によりその一生理的側面が明らかとなった。



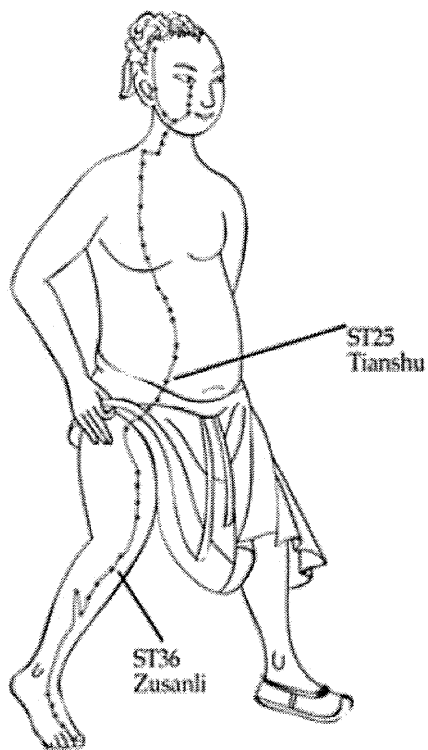


図5. 胃の経絡と足三里穴 (ST36; Zusanli) の位置

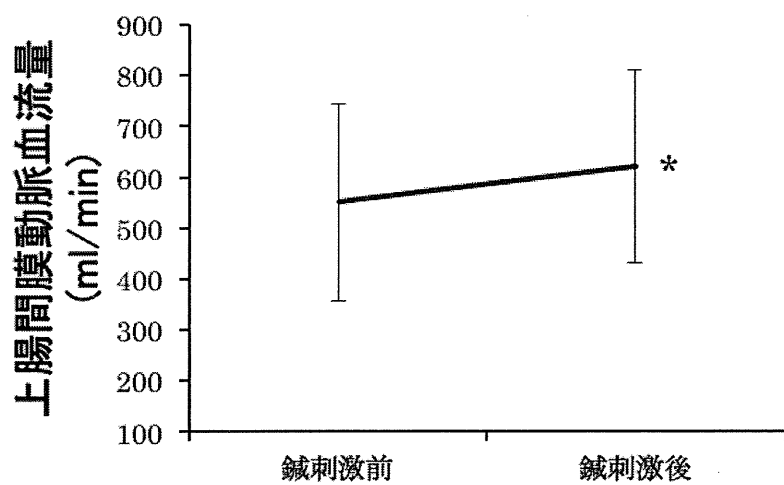


図6. 足三里穴鍼刺激前後における上腸間膜動脈血流量の変化。平均±標準偏差表示 \*P<0.05

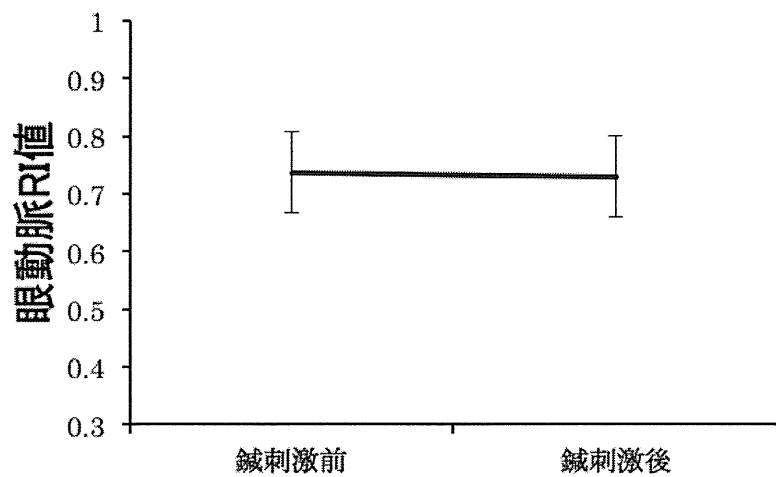


図7. 足三里穴鍼刺激前後における眼球後動脈血管抵抗の変化 RI:血管抵抗係数

平成 22-23 年度 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

研究分担者 金野 敏 東北大学医工学研究 非常勤講師

**研究要旨**

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。

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。

本研究では、大建中湯および黄連解毒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。

今回の実験結果は大建中湯投与後の上腸間膜動脈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。

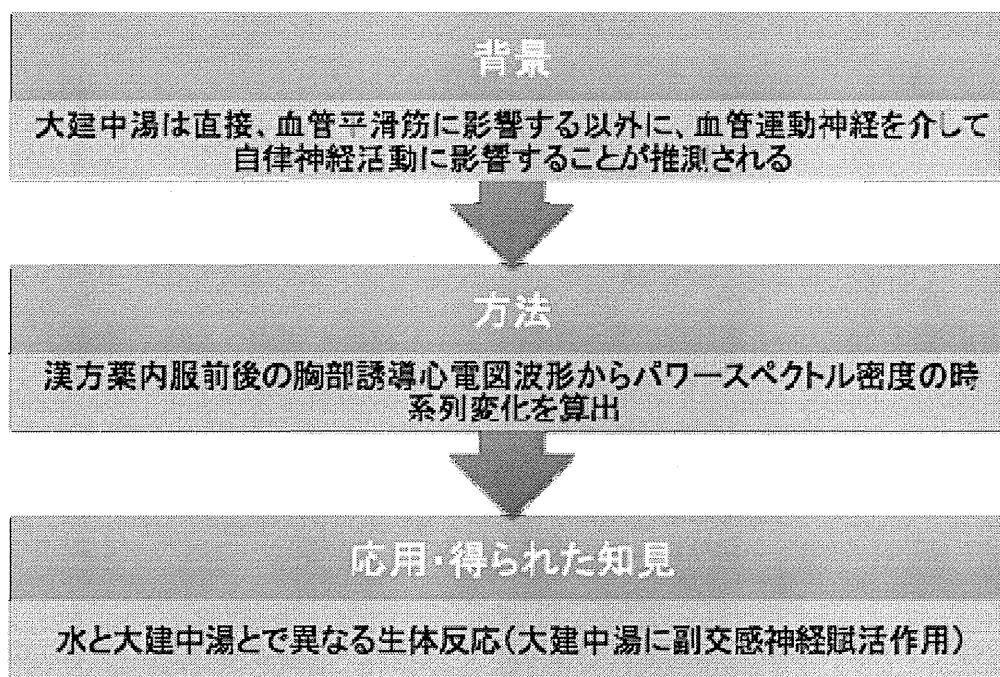


図 1. 平成 22 年度の研究の全体像

#### A. 研究目的

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。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 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 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 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 を用いて RR 間隔データに変換したのち、memcalc for Windows ver. 2.0 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 を用いてノンパラメトリック検定により統計処理を実施した。

#### C. 研究結果

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。水投与群では有意な変化は認められなかった (図 2)。水投与群 (Water) では HF の推移に大き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た (図 3)。

#### D. 考察

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。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。

### K. 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。

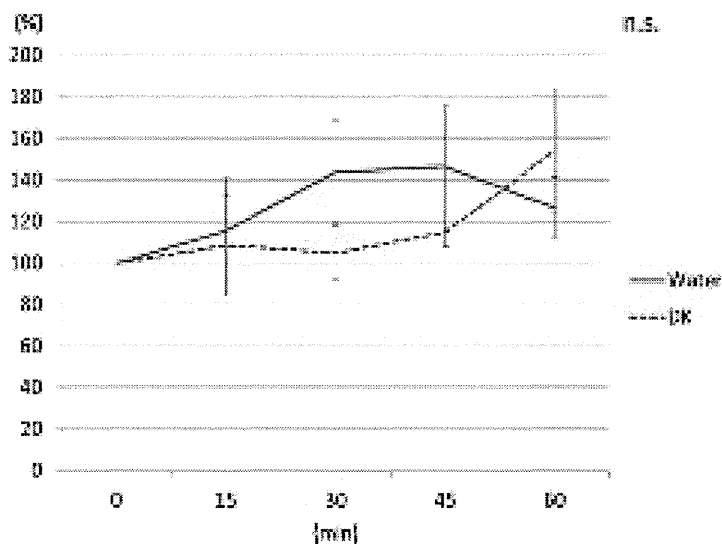


図2. 水および・大建中湯投与後における normalized HF (=HF/TF) の変化

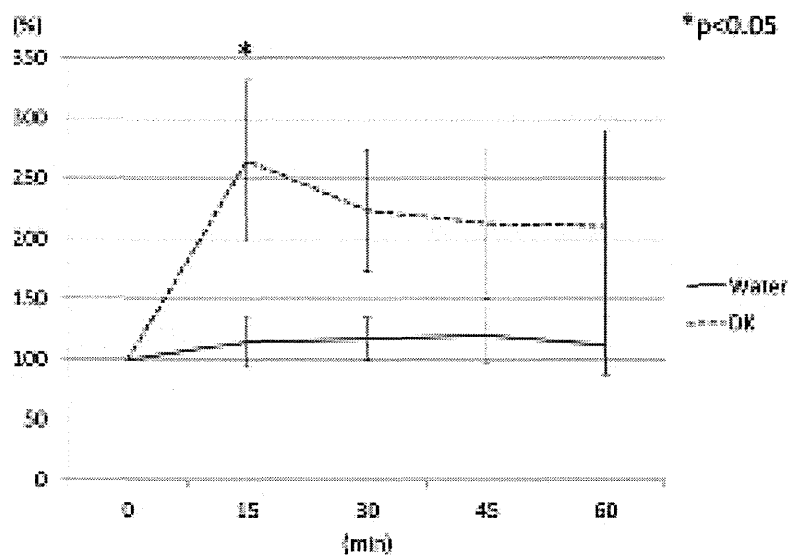


図3. 水および・大建中湯投与後における LF/HF の変化

## 平成 23 年度 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

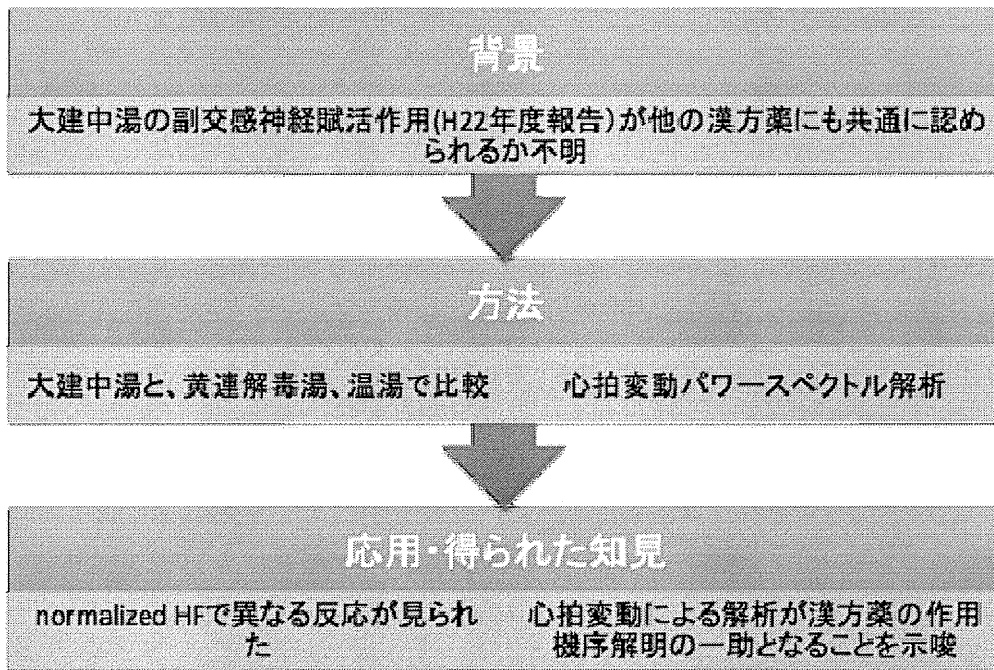


図 4. 平成 22 年度の研究の全体像

### A. 研究目的

平成 22 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。しかし、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

健常男性 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。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それぞれの実験を 1 週間以上の間隔を設けて施行した。データ取得および解析は平成 22 年度と同様におこなった。

### C. 研究結果

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 5)。

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 ± 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 6)。

#### D. 考察

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。

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は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的な作用による自律神経活動への影響が推測された。

#### 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。

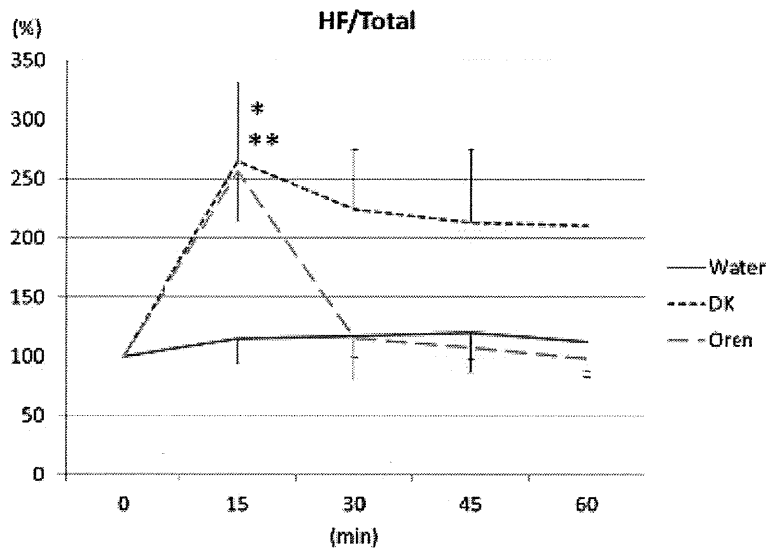


図5. 水、大建中湯および黄連解毒湯投与後における normalized HF の変化

\* 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)

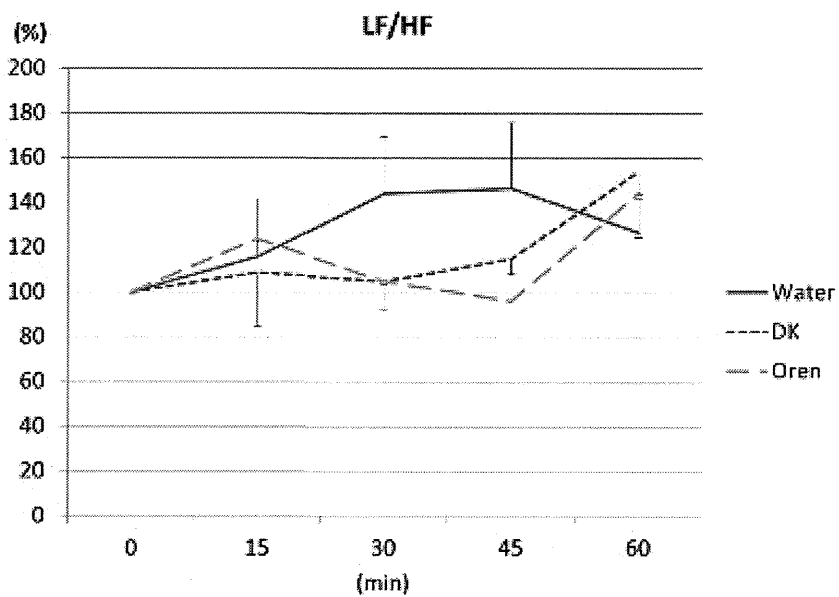


図6. 水、大建中湯および黄連解毒湯投与後における LF/HF の変化



平成 23 年度 超音波計測融合シミュレーションによる血行動態解析

平成 24 年度 鍼治療による血行動態変化の数値流体力学的検証

研究分担者 早瀬 敏幸 東北大学流体科学研究所 教授

研究要旨

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いるが、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。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。

当分担研究では、針刺激時の血行動態をコンピュータシミュレーションモデルにより検討する。さらに血行動態の変化に注目して、数値流体力学モデルによりそのメカニズムを検討する。

研究協力者

東北大学流体科学研究所

白井 敦、 船本健一

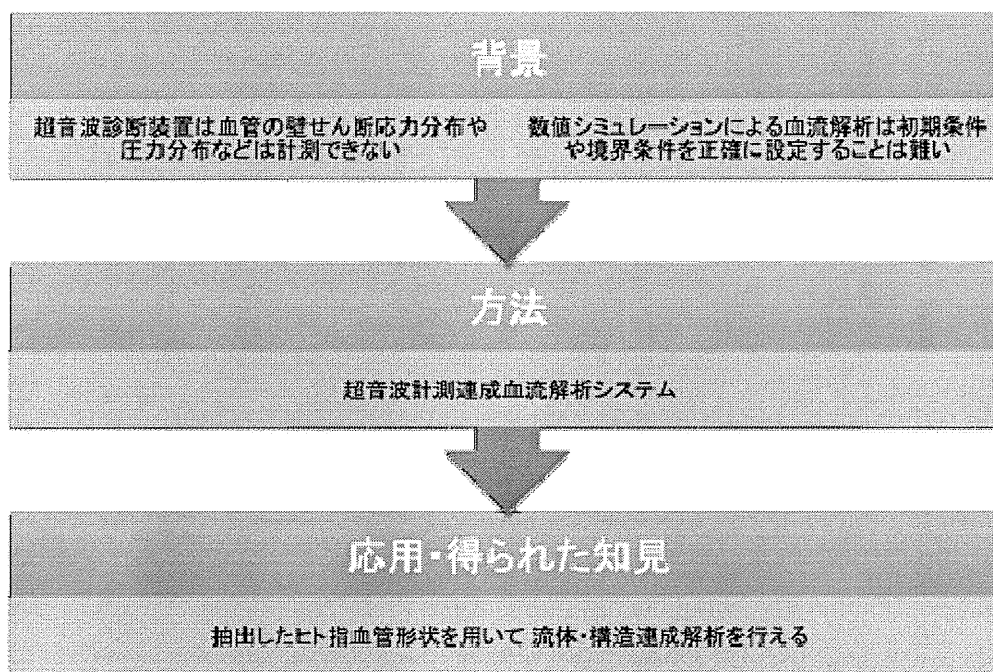


図 1. 平成 23 年度の研究の全体像

#### A. 研究目的

超音波計測連成血流解析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

小動物用超音波計測装置と 6 軸位置入力装置がシステム制御用パソコンとサーバに繋がれている。超音波プローブは電子走査式のプローブを用いた。超音波計測装置の B モードおよびカラー Doppler 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。

#### C. 研究結果

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 3 に示す。図 3 (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。

#### D. 考察

B モードエコー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 とし解析を行う事とした。

#### E. 結論

本研究で抽出した微細なヒト薬指動脈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。

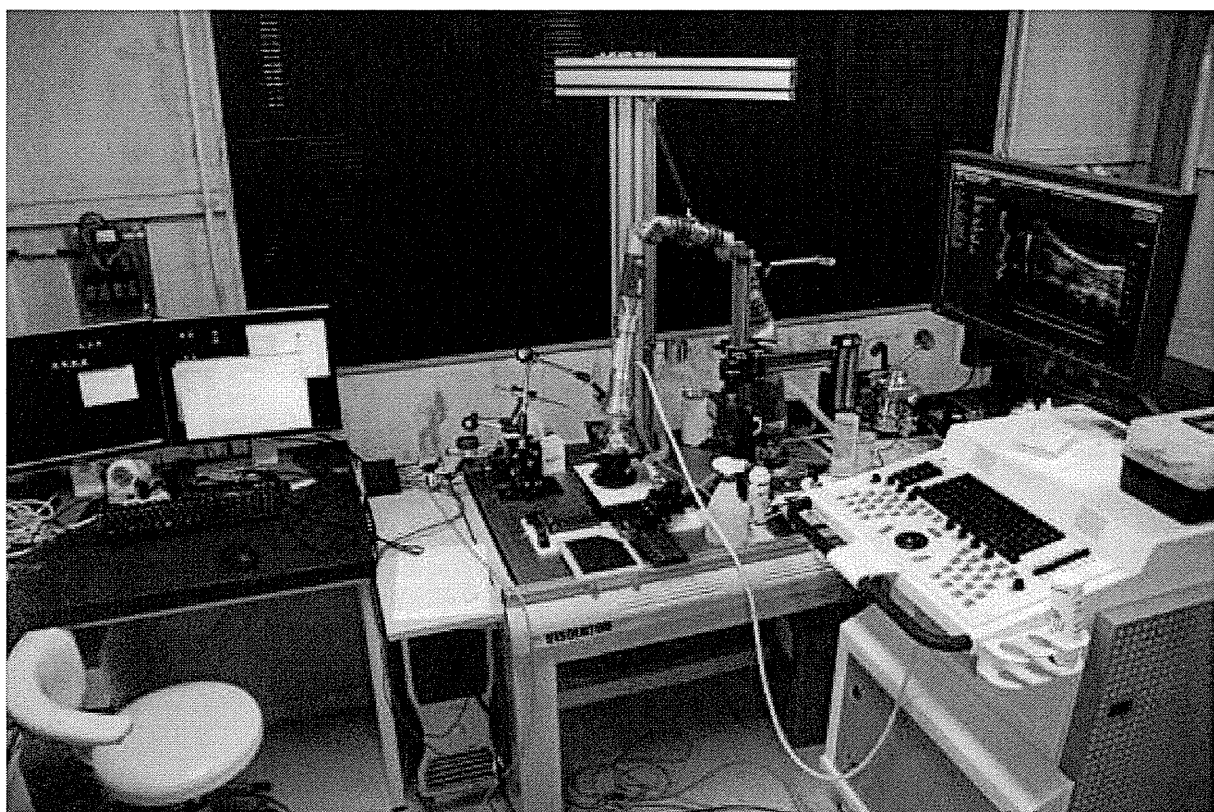
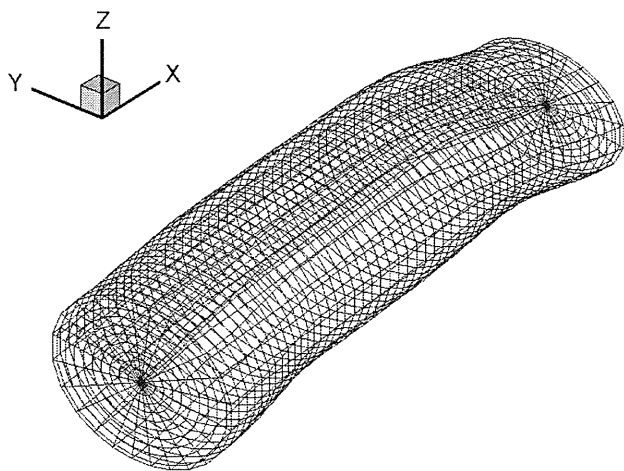
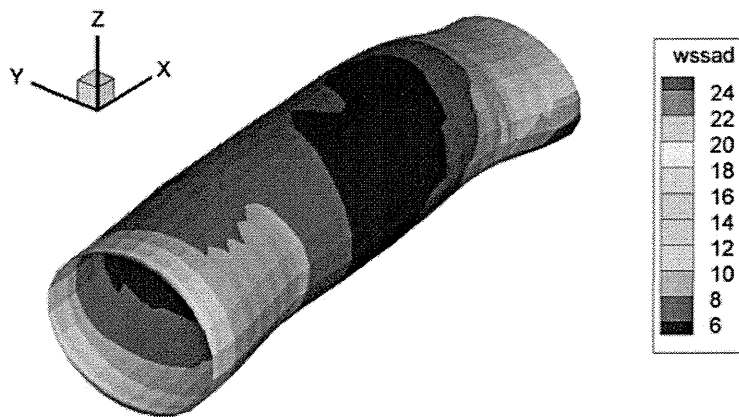


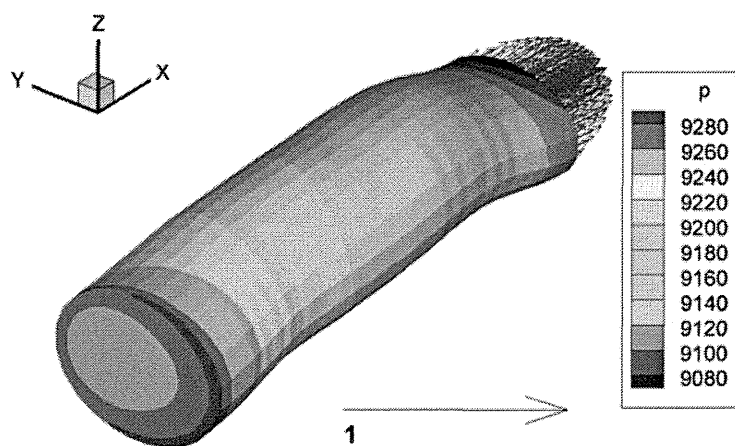
図 2. 超音波計測連成血流解析システム



(a) 計算格子



(b)壁せん断応力分布



(c)圧力分布と速度ベクトル

図 3. 流体・構造連成解析結果の例