

氏 名 (本籍)	おお つか けい じ 大 塚 敬 二
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 第 2398 号
学位授与年月日	平 成 4 年 2 月 26 日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当
最 終 学 歴	昭 和 59 年 3 月 24 日 愛媛大学医学部医学科卒業
学位論文題目	Fluctuations of Sympathetic-Dependent Vasomotor tone (交感神経活動評価法としての末梢血管抵抗の ゆらぎ)
論文審査委員	(主 査) 教授 瀧 島 任 教授 吉 永 馨 教授 平 則 夫

論文内容要旨

【目 的】

近年、心拍リズムの周波数解析による自律神経系の活動の評価が試みられているが、心拍リズムのゆらぎは、交感・副交感両神経の影響を受けているため交感神経活動のみを評価し得ない。そこで、 α 収縮線維のみの支配を受けている四肢末梢血管抵抗のゆらぎを、指動脈圧と橈骨動脈血流速度から非観血的・連続的に求めるシステムを開発し、末梢血管抵抗のゆらぎが交感神経活動を反映するものであるか否か、さらに末梢血管抵抗のゆらぎの周波数解析が交感神経活動をより精密に評価し得る方法か否かを検討する。

【対象・方法】

健康成人男子10例（年齢25才～40才：平均31.5才）を対象とした。安静臥位において、指動脈圧は、左手第Ⅱ指に容積補償型連続指動脈圧測定装置（フィナプレス）を装着して測定した。また、同側の前腕屈側に8MHzのドップラー血流測定装置を装着して橈骨動脈血流速度を測定し、CC₅誘導の心電図と同時に磁気テープに記録した。その後、パソコンを用いて一心拍ごとのR-R間隔、平均指動脈圧、平均橈骨動脈血流速度を求め、 $(\text{平均指動脈圧}) / (\text{平均橈骨動脈血流速度})$ を末梢血管抵抗指数（Resistance Index：RI）と定義して、一心拍ごとに算出し、R-R間隔とRIのトレンドをそれぞれ高速フーリエ交換（FFT）を用いて周波数解析した。次に、交感神経系の活動のみを検討する目的で、5例にアトロピンを0.03mg/kg静注して同様の解析を行なった。さらに、別の日に、四肢末梢血管の α -constrictor toneをしゃ断する目的で、5例に α しゃ断薬フェントラミンを投与し（4mg静注後、0.4mg/分の持続静注）、フェントラミン投与前後での末梢血管抵抗指数の変化を検討した。また、異なった交感神経緊張状態を得るために、-10、-20、-30mmHgの3段階のLBNP（Lower Body Negative Pressure）をそれぞれ6分間負荷し、各段階での末梢血管抵抗指数のゆらぎを周波数解析すると共に、その時の血中カテコラミン、レニン及びアンジオテンシンを測定した。FFTによる周波数解析のあと、交感神経活動を数値化するために、周波数帯域0.03～0.15Hzのパワースペクトル密度（PSD）を求めた。

【結 果】

(1)フェントラミン投与により安静臥位時に見られた末梢血管抵抗指数のゆらぎは著明に減弱した。(2)末梢血管抵抗指数のゆらぎの周波数帯域は、0.15Hz以下の低周波成分のみであり、この周波数帯域は、アトロピンによる影響を受けず、アトロピン投与後も同一の周波数帯域を示した。

また、アトロピン投与前には一致しなかった末梢血管抵抗指数のゆらぎの周波数成分と心拍リズムのゆらぎの低周波成分は、アトロピン投与後は一致した。一方、末梢血管抵抗指数のゆらぎのパワースペクトル密度 (PSD) は、心拍リズムのゆらぎの低周波成分の PSD と直線的相関を示した。(r=0.87, p<0.05) (3)さらに、末梢血管抵抗指数は、LBNP の陰圧増加に伴い、その大きさとゆらぎが共に増大した。即ち、末梢血管抵抗は、LBNP の陰圧増加に伴いそのゆらぎを大きくしながら、その抵抗値が増大した。一方、ノルエピネフリン (NE) は、-30mmHg 以外の LBNP 負荷では、有意に増加しなかった。エピネフリン、レニン、アンジオテンシンは、LBNP の各段階で有意な変化を示さなかった

【考 案】

本研究の新しい点は、四肢末梢血管抵抗の変化を非観血的・連続的にモニターする方法を開発し、そのゆらぎを周波数解析したことである。結果(1)より、末梢血管抵抗指数のゆらぎが、 α -sympathetic constrictor tone の活性を反映していることが示唆された。また、結果(2)より、末梢血管抵抗指数のゆらぎが、central sympathetic outflow を反映するものであると考えられ、末梢血管抵抗指数のゆらぎの周波数解析によって、交感神経のみの活動を評価しうることが示唆された。さらに、結果(3)の交感神経緊張亢進に伴い、末梢血管抵抗の大きさのみならず、ゆらぎも増大したことより、末梢血管抵抗指数のゆらぎの周波数解析が交感神経の活動を数値化しうる可能性が示された。また、末梢血管抵抗指数の変化は、NE が増大しないレベルでの交感神経緊張状態でも、敏感に反応し、交感神経活動のより鋭敏な指標となりうると考えられる。しかし、慢性心不全や血管拡張剤を投与された状態でも同様のことが言えるか否かは、今後の検討を待たねばならない。

審査結果の要旨

近年心拍のゆらぎ解析が心臓自律神経活動の評価法として確立されつつあり、心不全や虚血性心疾患において心臓交感神経系の活動性亢進が示唆されている。しかし低域のゆらぎを交感神経性、高域のゆらぎを副交感神経性とする現在の方法には問題があり、臥位においては交感、副交感の両者が低域のゆらぎに等しく関与することがすでに報告されている。著者は純粹に交感神経依存性のゆらぎを観察する目的で、四肢末梢の皮膚血管が血管拡張線維を欠き α 収縮線維によるのみ支配されていることに着目し、手動脈血管抵抗のゆらぎにつき解析した。

非侵襲的連続的に手動脈血管抵抗を測定するため、プレート型ドップラー血流計プローブを左手関節部橈骨動脈上に固定し血流速度を連続的に計測するとともに、観血的橈骨動脈圧の代用として左第二指の指動脈圧を容積補償型の連結指動脈圧測定装置を用いて計測した。コンピューターを用いて平均血流速度と平均指動脈圧の比を一拍ごとに求め、これを Resistance Index と定義し、血管抵抗の第一次近似として連続的に求めた。次いで FFT 解析により Resistance Index のゆらぎと心拍のゆらぎを別個に求めた。

10人の健常成人を対象とし安静臥位時のゆらぎを求めた後以下の三つの検討を行なった。(1)フェントラミンを投与し、橈骨動脈支配領域の血管床が、 α 収縮線維によるのみ変動しているののか否かにつき検討する。(2)アトロピン投与により交感神経由来の心拍のゆらぎを求め、Resistance Index のゆらぎと比較検討する。(3)末梢血管支配の交感神経のみが選択的に緊張するとされる下半身陰圧負荷試験において、陰圧増大による Resistance Index のゆらぎの変化を検討する。

その結果安静臥位時の Resistance Index は0.15Hz 以下の低域のゆらぎのみを有していた。フェントラミンは、そのゆらぎを殆んど消失せしめた。心臓交感神経由来の心拍のゆらぎと Resistance Index のゆらぎは周波数帯域が一致したばかりでなく、ゆらぎの大きさを示す power spectral density は両者の間に高い直線的相関関係を有していた ($r=0.84$)。下半身陰圧負荷試験では陰圧増大に伴ない Resistance Index のゆらぎは増大した。

以上の結果より手動脈血管抵抗は0.15Hz 以下の低い周波数でゆらいでおり、それは α -交感神経由来であること、交感神経緊張に伴ないゆらぎが増大することが明らかとなった。また安静臥位の状態では、心臓交感神経由来の心拍のゆらぎと手動脈血管抵抗のゆらぎが高い相関を有することが明らかとなった。

従来人の血管抵抗を非侵襲的連続的に求めた報告は無く本研究の結果は新しい知見である。また心臓血管系の神経性制御の新しい評価法としての基礎的研究であり、本論文は博士論文に値すると考えられる。