

氏 名 (本籍) はし 橋 もと 本 じゅん いち ろう 潤 一 郎

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 博 第 1175 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 5 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
(博 士 課 程) 病 態 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 Assessment of neural control of the short-term
oscillations in R-R interval and blood pressure.

(R-R 間隔および血圧における短期的変動の神経性調節に関する評価)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 平 則 夫 教 授 西 山 明 徳

教 授 白 土 邦 男

論文内容要旨

【目 的】

近年、心拍数及び血圧の短期的変動を解析し、心血管系の調節機構を明らかにしようとする試みがなされている。これらの短期的変動は、心血管系のホメオスタシスに対する生理的動揺と、その調節機構の2つを反映していると考えられ、自律神経系がその調節因子のひとつであると推測されている。power spectral analysisを用いた研究から、心拍数の変動には様々な周波数をもった変動が存在し、これらに交感神経系及び副交感神経系が異なる形で関与することが示唆されている。これに対し、血圧の短期的変動とその自律神経性調節に関しては、未だ十分に解明されていない。また、血圧の短期的変動を、血管系を支配する交感神経活性の指標として評価する際、血圧のパラメータとして何を用いるのが最適であるかについては検討されていない。そこで今回、覚醒ラットのR-R間隔(RRI)及び収縮期、拡張期血圧(SBP, DBP)の短期的変動をpower spectral analysisを用いて評価し、自律神経遮断の影響を調べ、これらの変動における自律神経系の関与を検討した。

【方 法】

エーテル麻酔下にLong-Evansラットの大腿動脈、静脈をcannulationし、それぞれ血圧測定、薬物投与に用い、また胸部皮下に3つの心電図用電極を埋め込んだ。2日間以上の回復期をおいたのち、無麻酔、無拘束下で、RRI, SBP, DBPを一拍毎に測定した。データの記録は、methylatropine, propranolol, phentolamine(それぞれ1 mg/kg)の静脈内投与の前後で2分間ずつ施行した。このうちの安定な102.4秒間のデータを100ミリ秒ごとに補間し、512ポイントごとの2つの連続的な記録部分を別々に分析した。直線的なtrend成分を最小二乗法で除去し、Hanning windowを用いて不連続接点の影響を軽減した後、高速フーリエ変換(FFT)に基づくpower spectral analysisを施行した。個々の条件下のデータは、2つの記録部分より得られるspectral powerの平均値として算出した。RRI及び血圧のpower spectrumには3つの構成成分、すなわちvery low-frequency(VLF, 0.02-0.08Hz), low-frequency(LF, 0.10-0.74Hz)及びhigh-frequency(HF, 0.76-2.50Hz)の各成分が認められた。これら各周波数帯におけるspectral powerの合計を求め、その平方根を各変数(RRI, SBPまたはDBP)の平均値で除したmodulusを算出した。自律神経遮断の効果は、薬物投与前後における各周波数帯のmodulusを比較して検討した。

【結 果】

methylatropine 投与により、RRI は著明に減少し、その変動係数 (CV) も低下した。周波数分析でみると、RRI 変動は全ての周波数帯で顕著に減少していた。血圧変動の HF 成分は methylatropine によって有意に増加したが、VLF、LF 帯における血圧変動は影響を受けなかった。propranolol は、RRI を増加させ、その CV を減少させた。RRI 変動の減少は、LF 成分においてのみ認められ、VLF、HF 成分は不変であった。血圧変動には、いずれの周波数帯においても propranolol による有意な変化は認められなかった。phentolamine の投与では、有意な SBP の低下と RRI の減少がみられた。RRI の CV は phentolamine の影響を受けず、RRI 変動はいずれの周波数帯でも変化が認められなかった。SBP の CV は phentolamine 投与で不変であったのに対し、DBP の CV は有意に減少した。また、SBP 変動は LF 帯で低下し、VLF 帯で不変であったのに対して、DBP 変動は VLF、LF の両周波数帯で顕著に抑制された。さらに、phentolamine による LF 変動の減少は、SBP に比較して DBP において有意に著しかった。血圧変動の HF 成分は、phentolamine により増大する傾向が認められた。

【考 察】

今回の研究では、覚醒ラットの RRI 及び血圧の変動には 3 つの周波数成分が認められ、各周波数帯の変動における自律神経系の役割を、各種の自律神経遮断薬を用いて検討した。その結果、副交感神経遮断により RRI 変動は全ての周波数帯で減少し、一方 β 遮断では LF 帯の変動のみが減少した。従って、LF 帯における RRI 変動は、副交感神経系及び β 受容体を介する交感神経系の両方により調節され、一方、HF 帯の変動は副交感神経のみにより調節されることが示唆された。また、血圧変動の LF 成分は α 遮断によって有意に減少し、この周波数帯の変動は、 α 受容体を介する交感神経系による vasomotor tone の調節と密接に関連していると推測された。さらに、 α 遮断による LF 変動の減少は、SBP に比較して DBP で有意に顕著であったことから、DBP の LF 変動が交感神経系の血管系調節のより重要な指標となると考えられた。

【結 論】

power spectral analysis を用いて、拡張期血圧の低周波変動は、血管系の交感神経性調節の有用な指標となることを実証した。今後、心血管疾患の病態解明、特に神経性因子の関与の評価に、この手法が役立つことが期待される。

審査結果の要旨

本論文は心拍数及び血圧の、短期的変動に関する自律神経系調節機構を明らかにするため、覚醒ラットの R-R 間隔 (RRI), 収縮期, 拡張期血圧 (SBP, DBP) の短期的変動を power spectral analysis を用いて解析し, 薬理的自律神経遮断薬の影響を検討したものである。

本研究では, Long-Evans ラットを用い大腿動静脈を cannulation し, 胸部皮下に心電図用電極を埋め込み, 回復期をおいたのち, 無麻酔, 無拘束下で RRI, SBP, DBP を一拍毎に測定した。データの記録は, methylatropine, propranolol, phentolamine (それぞれ 1 mg/kg) の静脈内投与前後に施行した。個々のデータは, 高速フーリエ変換に基づく power spectral analysis により評価し, very low-frequency (VLF, 0.02–0.08Hz), low-frequency (LF, 0.10–0.74Hz) 及び high-frequency (HF, 0.76–2.50Hz) の 3 つの周波数帯における modulus を, 各薬剤の投与前後で比較した。その結果, methylatropine の投与により RRI 変動は, VLF, LF, HF のすべての周波数帯で顕著に減少した。血圧変動の HF 成分は methylatropine によって有意に増加したが, VLF, LF 帯における血圧変動は影響を受けなかった。propranolol 投与では, RRI 変動が LF 帯においてのみ減少し, VLF, LF 帯では不変であった。血圧変動は, いずれの周波数帯でも propranolol により有意な影響を受けなかった。phentolamine の投与では, RRI 変動に有意な変化はみられなかったが, 血圧変動において有意な影響が認められた。すなわち, LF 帯の変動は SBP, DBP のいずれにおいても有意に減少し, VLF 帯における DBP 変動も有意に抑制された。また, phentolamine による LF 帯における変動の減少は, SBP に比較して, DBP において顕著であった。血圧変動の HF 成分は, phentolamine によって増大する傾向がみられた。

以上, 本研究は R-R 間隔及び SBP のみならず, DBP の短期的変動を power spectral analysis を用いて評価したもので, phentolamine 投与時の DBP の LF 変動の低下は, SBP の LF 変動の低下より有意に大きく, このことは DBP の LF 変動は, SBP のそれよりも vasomotor tone の神経性調節をより正確に反映することを示している。従って, 収縮期血圧よりむしろ拡張期血圧の低周波変動が交感神経性の血管系調節のより重要な指標となることを明らかにしたもので, 学位に値するものとする。