

氏 名（本籍）	南 ^{なん} 家 ^か 俊 ^{しゅん} 介 ^{すけ}
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 5 1 0 号
学位授与年月日	平 成 11 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系研究科 （博士課程）内科学系専攻
学 位 論 文 題 目	完全人工心臓制御のための覚醒下迷走神経活動電位の定量的解析
論文審査委員	(主 査) 教授 仁 田 新 一 教授 田 林 暁 一 教授 白 土 邦 男

論文内容要旨

【目 的】

循環動態の変化に対する迷走神経活動の変化に関する覚醒下での研究は未だほとんど行われておらず、迷走神経による人工心臓の神経制御に関する研究は未だ行われていない。本研究は将来神経電位を用いて完全人工心臓を適切に制御する事を目的に、心臓の支配的な自律神経である迷走神経活動の変動特性について基礎的な研究を行ったものである。

【方 法 と 結 果】

7頭の成山羊の覚醒下に各種循環パラメーターと左迷走神経活動電位の計測が行えた。さらに3頭では迷走神経切断によるの遠心路神経電位も計測できた。立位座位での変化と薬物負荷時の変化を計測した。立位と座位での変化及び薬物負荷時の迷走神経活動と循環動態の変化について1. 平均値と変化率に基づく定量化。2. 移動平均の計算による時間的変化の検討。3. フラクタル次元解析による高次中枢のダイナミックスの定量化を試みた。第一に6拍ごとの平均値による定量化を試みた。迷走神経切断前後で大動脈圧と薬物負荷前の値で規格化した神経電位の変化率とを計算した。神経電位変化率の対数は、迷走神経切断前後ともメトキシアミン群とニトログリセリン群の間にはペア- t 検定で危険率5%以下（切断前： $p=0.49$ ，切断後： $p=0.29$ ）で有意差が認められた。この結果は迷走神経活動電位をモニターすることで大動脈圧が大きく変化したときにその変化をとらえられることを示すものである。第二に迷走神経活動の変化と大動脈圧、体血管抵抗の変化の時間的な関係をみるために2秒間の移動平均を計算した。自発的な起立動作において、起立に先立って迷走神経活動が急速に増大していく現象が観察されている。実際の起立動作が始まると迷走神経の興奮は急速に減少して行く。起立動作の開始と、迷走神経活動のピークには時間的なズレが認められなかった（0.5秒以下）。また迷走神経活動電位の急速な立ち上がりから起立動作の開始までのズレは約3.0秒と約2.0秒であった。起立開始を迷走神経電位から予測することは可能であると思われる。第三に迷走神経活動電位積分波形約300拍分を用いてフラクタル次元を解析した。立位と座位を比較すると迷走神経切断前後とも立位で迷走神経活動電位のフラクタル次元が低下する傾向が見られた。一方薬物負荷試験では迷走神経切断前はフラクタル次元は有意差は見られなかった。しかし迷走神経切断後のフラクタル次元はコントロール1.25、メトキシアミン負荷0.95、ニトログリセリン負荷1.39であり、メトキシアミン負荷時とニトログリセリン負荷時には危険率5%以下で有意差が見られた。フラクタル次元の変化はより高次の制御中枢の力学的構造が変化したことの反映であると考えられる。このように循環動態の大幅

な変化に対して中枢での循環制御のダイナミックスに何らかの修正が加えられたことをフラクタル次元の変化として検知できる可能性がある。次元に応じた制御法を用いることでより生理的な人工心臓による循環制御が実現できる可能性を初めて明らかにした。

【結 論】

理想的な完全人工心臓の制御方法の開発のために、初めて覚醒下に山羊の迷走神経電位を計測し、大動脈圧の変化との関連を検討した。実験結果から迷走神経電位変化率によって大動脈圧の変化の方向を判別できること、迷走神経活動電位移動平均により起立などの予想制御が行える見込みがあることが判明し、また迷走神経電位のフラクタル次元解析により状況に応じた、より生理的な人工心臓による制御が可能になることが示唆された。以上の3点から、人工心臓の神経制御という新しい分野の先駆となるべき知見が得られた。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は将来完全人工心臓を適切に制御する事を目的に、心臓の支配的な自律神経である迷走神経活動の変動特性について基礎的な研究を行ったものである。

7頭の成山羊の覚醒下に各種循環パラメーターと左迷走神経活動電位の計測を試みた。うち5頭で迷走神経電位の計測が行えた。さらに3頭では迷走神経切断による遠心路神経電位も計測できた。立位座位での変化と薬物負荷時の変化を計測した。

立位と座位での変化及び薬物負荷時の迷走神経活動と循環動態の変化について1. 平均値と変化率に基づく定量化。2. 移動平均の計算による時間的変化の検討。3. フラクタル次元解析による高次中枢のダイナミックスの定量化を試みた。

第一に6拍ごとの平均値による定量化を試みた。薬物負荷前の値で規格化した大動脈圧と神経電位の変化率を計算した。迷走神経切断前後ともメトキシアミン群とニトログリセリン群の間にはペアー t 検定で危険率5%以下（切断前： $p=0.49$, 切断後： $p=0.29$ ）で有意差が認められた。この結果は迷走神経活動電位をモニターすることで大動脈圧が大きく変化したときにその変化をとらえられることを示すものである。

第二に迷走神経活動の変化と大動脈圧、体血管抵抗の変化の時間的な関係をみるために2秒間の移動平均を計算した。自発的な起立動作において、起立に先立って迷走神経活動が急速に増大していく現象が観察されている。実際の起立動作が始まると迷走神経の興奮は急速に減少して行く。起立動作の開始と、迷走神経活動のピークには時間的なズレが認められなかった（0.5秒以下）。また迷走神経活動電位の急速な立ち上がりから起立動作の開始までのズレは約3.0秒と約2.0秒であった。起立開始を迷走神経電位から予測することはこの結果を見る限り不可能では無いと思われる。

第三に迷走神経活動電位積分波形約300拍分を用いてフラクタル次元を解析した。迷走神経切断後にメトキシアミン負荷によってフラクタル次元は低下し、ニトログリセリン負荷によって高くなる傾向が見られた。メトキシアミン負荷時とニトログリセリン負荷時には危険率5%以下で有意差が見られた。より高次の中枢性制御が変化したことを定量化したものと考えられる。

理想的な完全人工心臓の制御方法の開発のために、初めて覚醒下に山羊の迷走神経電位を計測し、大動脈圧の変化との関連を検討した。実験結果から迷走神経電位変化率によって大動脈の変化の方向を判別できること、迷走神経電位移動平均により起立などの予想制御が行える見込みがあることが判明し、また迷走神経電位のフラクタル次元解析により状況に応じた、より生理的な人工心臓による制御が可能になることが示唆された。

以上の3点から、人工心臓の神経制御という新しい分野の先駆となるべき知見が得られ、これは学位論文に値するものと考えられる。