

論文の内容の要旨

論文題目 外部刺激に対する循環器応答抽出手法の開発と
その概日リズム評価への応用

氏 名 沼田 崇志

自律神経は、交感神経と副交感神経の拮抗作用により各臓器を制御し、生体恒常性の維持に重要な役割を担っている。自律神経は、生体恒常性を維持するために、短期・長期的に様々な要因の影響を受けており、身体活動や精神負荷といった要因の影響により変化する。そのため、自律神経活動を評価することは、生理学や臨床医学のみならず、人間工学分野においても有用である。自律神経活動に影響する要因の中で、長期的に自律神経活動を変動させる要因として、概日リズムが挙げられる。概日リズムによって、自律神経活動は約 24 時間周期で変動しており、朝の時間帯は副交感神経活動が優位に働き、昼・夜の時間帯は交感神経活動が優位に働く。このような概日リズムにより、一日の時間帯によって薬剤の副作用の大きさや心臓性突然死の発生頻度が異なることから、薬効制御や心臓性突然死のリスク評価に向けて概日リズムを評価することは有用である。

このような自律神経活動は、循環器の活動に作用しており、自律神経活動の変化に伴って循環器活動も変化する。そのため、循環器活動を計測することで、自律神経活動を推定・評価する研究が多く行われている。加えて、心拍・血圧といった循環器活動は安静時においても絶えずゆらいでおり、そのゆらぎの大きさも自律神経活動の評価指標として有用であるため、循環器活動・変動を用いた自律神経活動評価が行われている。

しかしながら、安静時の循環器活動・変動を抽出することで、精度良く自律神経活動を評価できるとは言い難い。これは、安静時の循環器活動による自律神経活動評価の問題点として、複数の経路を介した自律神経活動の混在した影響を受けていること、および安静時においても外部環境の影響を受けて自発性応答の影響が見られることが考えられる。そのため、自律神経による循環器活動の制御動態を詳細に評価できず、また異なる体内時計の状態においても同様の傾向を示すため、概日リズムの評価へと応用することも困難である。これらの問題点を解決するために、外部刺激に対する循環器の応答を抽出し、自律神

経活動に応用することが考えられる。自律神経活動は、作用する神経活動やその経路により変化に要する時間が異なることが知られているため、外部刺激による循環器応答は、原因となる生理学的機序によって応答に要する時間が異なる。そのため、外部刺激に対する応答に要する時間を参照して、特定の経路の自律神経活動を介する外部刺激に対する循環器応答を抽出できれば、複数経路の作用に影響される安静時に比して詳細な情報を取得できる可能性がある。また外部刺激に対する循環器応答は、外部刺激に対する応答およびその回復過程が大きく見られるため、安静時とは異なり自発性応答の影響を受けにくいといえる。従って、外部刺激に対する循環器応答の抽出手法を開発することで、安静時の循環器活動・変動だけでなく、外部刺激に対する循環器応答を自律神経活動評価に応用し、より精度良く自律神経活動を評価できる。

そこで本研究では、外部刺激に対する循環器応答の抽出手法を開発し、外部刺激に対する循環器応答の抽出とその応用として概日リズムによる自律神経活動評価への有用性を評価した。具体的には、短期的な外部刺激に対する循環器応答を抽出する手法を開発し、開発した手法を用いて循環器応答に要する時間によって区分された、嚙下、呼吸間隔変化、姿勢変化、匂い刺激という4種類の外部刺激に対する循環器応答を抽出した。そして、その応用として、嚙下、呼吸間隔変化、匂い刺激に対する循環器応答については、自律神経活動変化の評価指標を抽出し、概日リズムによる自律神経活動変化の評価に対する有用性を評価した。外部刺激に対する循環器応答の抽出および概日リズム評価への応用について、本研究で得られた結果を以下に述べる。

外部刺激に対する循環器応答の抽出については、嚙下、呼吸間隔変化、姿勢変化、匂い刺激という4種類の外部刺激に対する循環器応答評価を行い、そのうち嚙下、呼吸間隔変化、匂い刺激に対する循環器応答について、概日リズムによる自律神経活動変化の評価指標を抽出した。外部刺激に対する循環器応答評価と概日リズムの影響について、それぞれ本研究で得られた結果を以下に述べる。

第一に、呼吸位相領域解析における解析手法を応用し、嚙下に対する短期の心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を導出した。具体的には、呼吸位相領域から時間領域に還元し、内因的な循環器変動である呼吸性洞性不整脈 RSA (Respiratory Sinus Arrhythmia) や Mayer 波の影響を除去し、外部刺激に対する循環器応答のみを抽出可能な解析手法を開発した。そして本手法により、概日リズムによる循環器活動の違いと嚙下に対する循環器応答を分離できることを示した。その上で、嚙下に対する心拍・血圧応答のうち、一日の時間帯によって嚙下に対する心拍動間隔 RRI (R-R Interval) の減少の大きさ、収縮期血圧 SBP (Systolic Blood Pressure) の上昇ピーク時刻の2つの項目が異なることを示した。

第二に、呼吸位相領域における解析手法を用いて、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答の概日リズムによる影響を導出した。それにより、呼吸間隔の延長に伴い、呼吸間隔 3 秒時から 4 秒時には拡張期血圧 DBP (Diastolic Blood Pressure) の呼吸による循環器変動 RM

(Respiratory induced Modulation) の振幅が減少する様子が見られ、4 秒時から 6 秒時には増大することを示した。また呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答のうち、一日の時間帯によって、呼吸間隔変化に対する SBP の RM 振幅変化の大きさ、DBP の RM 位相変化の大きさ、の 2 項目が異なることを示した。

第三に、呼吸位相領域における解析手法を用いて、断続的な姿勢変化に対する心拍・血圧応答を導出した。それにより、臥位 (0 度) から立位 (60 度) に姿勢変化した場合は、姿勢変化直後から RRI, RSA 振幅の顕著な減少、SBP の低下および DBP の上昇が見られることから、断続的な姿勢変化においても一般的な Head-Up Tilt 試験と同様の変化が見られることを示した。また姿勢変化中の循環器応答は、姿勢変化後よりも姿勢変化前の RRI, RSA 振幅、SBP, DBP に近い値を示す傾向が見られた。従って、このような断続的な姿勢変化に対する心拍・血圧応答において、概日リズムによる影響を評価することで、自律神経活動に有用な指標を抽出できる可能性を示した。

第四に、呼吸位相領域解析および周波数解析を用いて、匂い刺激に対する短期・長期的な心拍・血圧・脳血流応答を導出した。それにより、グレープフルーツの匂い刺激により、短期的な RRI・脳血流量の減少、長期的な DBP の上昇が見られることを示した。また匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答のうち、一日の時間帯によって、短期的な RRI 減少の大きさ、長期的な SBP・DBP 上昇の大きさ、の 3 項目が異なることを示した。

以上のように、外部刺激に対する循環器応答の抽出とその概日リズムによる影響評価を行った上で、嚙下、呼吸間隔変化、匂い刺激の 3 種類の外部刺激に対する循環器応答を用いて概日リズムによる自律神経活動変化を識別した。そして、提示する外部刺激と自律神経活動評価としての有用性の関係を示した。外部刺激に対する循環器応答を用いた概日リズムによる自律神経活動変化の識別について、それぞれ本研究で得られた結果を以下に述べる。

まず、嚙下に対する心拍・血圧応答のうち、概日リズムにより異なる値を示した嚙下に対する RRI の減少の大きさ、SBP の上昇ピーク時刻を用いて、概日リズムによる自律神経活動変化の識別を行ったところ、安静時の循環器活動による識別よりも高い識別率を示した。また自律神経活動変化の識別に用いた上記 2 項目のうち、特に RRI の減少の大きさが高い係数を示し、自律神経活動評価における有用性が高い可能性を示した。

次に、呼吸間隔変化に対する心拍・血圧応答のうち、概日リズムにより異なる変化を示した呼吸間隔変化に対する SBP の RM 振幅変化の大きさ、DBP の RM 位相変化の大きさを用いて、概日リズムによる自律神経活動変化の識別を行ったところ、安静時の循環器活動による識別と同程度の識別率を示し、安静時と刺激応答時のデータを組み合わせることで、安静時のみの識別よりも高い識別率を示した。また自律神経活動変化の識別に用いた上記 2 項目のうち、朝・昼の識別については DBP の RM 位相変化が比較的高い係数、夜の識別については SBP の RM 振幅変化の係数が最も高い係数を示し、それぞれ自律神経

活動評価における有用性が高い可能性を示した。

さらに、匂い刺激に対する心拍・血圧・脳血流応答のうち、概日リズムによる異なる変化を示した匂い刺激に対する短期RRI減少の大きさ、長期SBP・DBP上昇の大きさをを用いて、概日リズムによる自律神経活動変化の識別を行ったところ、安静時の循環器活動による識別よりも高い識別率を示した。また自律神経活動変化の識別に用いた上記3項目のうち、特に長期SBP・DBP上昇の大きさが高い係数を示し、自律神経活動評価における有用性が高い可能性を示した。

最後に、上記の3種類の外部刺激について、外部刺激間の識別率を比較したところ、主成分分析により各評価項目の係数を導出し、その係数により重み付けを行った上で識別する手法を用いて、安静時と嚙下に対する心拍・血圧応答の組み合わせデータの識別を行った際に、最も高い識別率を示す結果が得られた。

以上により、本研究では、概日リズムにより異なる自律神経活動下において、外部刺激に対する循環器応答の評価を行った。それにより、安静時の循環器活動・変動における自発性応答の影響・複数経路の作用の混在を抑制・除去し、本研究で開発した外部刺激に対する循環器応答の抽出手法の有用性を示した上で、その概日リズム評価への有用性を示すことができた。

