原 著

段階的受動起立時の動的脳血流自動調節作用の変容

塩沢友規¹ 五味慎太郎² 古幡 博³ 高田宗樹⁴ 岩瀬 敏⁵ 神谷厚範⁶
 川崎仁志² 平柳 要¹ 岩崎賢一¹ 山口喜久¹ 谷島一嘉⁷

¹ 日本大学医学部社会医学講座衛生学部門

² 青山学院大学保健管理センター

³ 東京慈恵会医科大学 ME 研究室

⁴ 名古屋大学大学院工学研究科

⁵ 愛知医科大学第二生理学教室

⁶ 国立循環器病センター研究所先進医工学センター循環動態機能部

⁷ 佐野短期大学

Changes in Dynamic Cerebral Autoregulation During Graded Orthostatic Stress in Humans

Tomoki Y. SHIOZAWA¹, Shintaro GOMI², Hiroshi FURUHATA³, Hiroki TAKADA⁴, Satoshi IWASE⁵, Atsunori KAMIYA⁶
 Hitoshi KAWASAKI², Kaname HIRAYANAGI¹, Kenichi IWASAKI¹, Nobuhisa YAMAGUCHI¹, Kazuyoshi YAJIMA⁷

¹ Department of Environmental Health and Preventive Medicine, Nihon University School of Medicine

² Health Administration Center, Aoyamagakuin University

³ Medical Engineering Laboratory, Jikei University School of Medicine

⁴ Nagoya University Graduate School of Engineering

⁵ 2nd Department of Physiology, Aichi Medical University

⁶ Department of Cardiovascular Dynamics, Advanced Medical Engineering Center, National Cardiovascular Center Research Institute

⁷ Sano College

To investigate the influence of orthostatic stress on dynamic cerebral autoregulation (DCA), thirteen healthy subjects underwent graded head-upright tilt (HUT; 0, 15, 30, 45, 60, 90° (degrees)) stress. Dynamic cerebral autoregulation was evaluated by transfer function gain (TFG) and coherence function (CF) between blood pressure (BP) fluctuation (input) measured by photoplethysmography (Finapres) and cerebral blood flow (CBF) velocity fluctuation (output) in the middle cerebral artery measured by transcranial Doppler. In the very-low-frequency range (0.02~0.07 Hz), many (33.3%) of the CF values were under 0.5, and the average CF value did not change significantly during the graded HUT stress. CF values in the low-frequency (LF: 0.07~0.2Hz) and high-frequency (HF: 0.2~0.3Hz) ranges were always over 0.5. TFG in the LF and HF ranges decreased significantly at HUT 45° and 90° and during HUT 45~90° simultaneously. These results suggest that HUT stress generally activates DCA, although the modes of activation differ according to the frequency range of BP and CBF fluctuations.

Key words : cerebral blood flow, hemodynamics, head-up tilt, autoregulation, ultrasonics

はじめに

血圧或いは脳灌流圧が急速に変化する際、瞬間的には、いわゆる脳血流自動調節能の許容範囲を超えて脳血流量も同調して変化するということが、以前より観察されている^{2,26)}。この一時的な脳血流変動 (cerebral blood flow fluctuation: CBFF) を抑制しようという自動調節の働きは、動的脳血流自動調節作用 (dynamic cerebral autoregulation: DCA) と呼

ばれている^{27,30,42)}。

DCA の評価法としては、かつて、高速フーリエ変換 (fast Fourier transform: FFT) 解析による生理的な血圧変動 (blood pressure fluctuation: BPF) パワーと CBFF パワーの比較から推測するもの⁶⁾、また、大腿カフの急速な解除により急激な血圧低下を人為的に作り、これに対する CBFF の影響を検討するもの²⁾等が報告されていた。近年では、自然発生的な生理的 BPF が CBFF に及ぼす影響度合につき伝達関数解析を

Reprint request

塩沢友規: 〒155-0033 東京都世田谷区代田 3-51-7 日本大学医学部社会医学講座衛生学部門

Tomoki Y. SHIOZAWA: Department of Environmental Health and Preventive Medicine, Nihon University School of Medicine, 3-51-7 Daita, Setagaya-ku, Tokyo 155-0033, Japan [Received February 15, 2006; Accepted May 10, 2006]

用いて定量する手法^{27,30,42)}が、簡易で被験者負担が少なく、且つ信頼性あるものとして、主流になっていきている。

これまで、同手法を用いた受動起立時のDCAの検討については、複数の報告に於いてデータが開示されている^{4,8,27,29,30,41,44,45)}が、何れも断片的な開示に留まり、未だ一定の結論が得られていないというのが現状である。これは、殆どの報告が、正常被験者での起立負荷強度の影響を定量するという基礎的な側面には着眼しておらず、且つ、当該データが各々全く別の目的で行われた実験結果の一部に過ぎないために、実験に採用された受動起立負荷の方法や強度が報告毎に異なっていたり、検討されたCBFFの周波数帯がまちまちであったりするためと思われる。

我々は、既に、受動起立時の脳循環動態につき検討し、受動起立によってCBFFは、ある特定の周波数帯において、BPFほどに変動を増大させない可能性を報告した³¹⁾。しかし、この報告は、FFT解析による変動パワーの比較から推測した定性的な次元にとどまり、DCAが受動起立過程において如何なる変容をきたし得るのかにつき定量する、詳細な検討ではなかった。

本研究の目的は、自然発生的な生理的BPFからCBFFへの伝達関数解析を行うことで、受動起立負荷の増強に従ってDCAの働きが如何なる変容を呈するかということをつまらかにすることである。その際、より詳細な結果を得るために、受動起立負荷法として、段階的なヘッドアップティルト(head-up tilt: HUT)を導入した。

対象・方法

1) 対象

対象は、健康成人13例(男性10例、女性3例)で、年齢 29.2 ± 4.6 歳、身長 168.9 ± 7.2 cm、体重 66.4 ± 11.7 kg(平均 $\pm$ SD)であった。被験者には、書面および口頭で実験の主旨、内容、危険性を説明し、いつでも被検者自身の意思で、実験を速やかに辞退できることを伝え、署名、捺印の上、同意を得た。

2) 測定項目と機器

心拍数を、CM5誘導心電図より求めた。呼吸数および呼吸終末二酸化炭素濃度(endtidal CO₂: EtCO₂)を、呼吸二酸化炭素モニタを用いて測定した。連続動脈血圧を、フォトプレチスモグラフィ(Finapres, Ohmeda社製)を用いて常に心臓の高さで測定した。脳血流は、中大脳動脈(middle cerebral artery: MCA) M1部の脳血流速度(cerebral blood flow velocity: CBFV)を、経頭蓋ドプラ(transcranial Doppler: TCD)(WAKI 2-TC, Atys Medical社製)を用いて測定した。TCDのプロローブは、出力周波数2MHzのものを用いた。プロローブは、Aaslidが提唱する手法¹⁾に基づき、側頭骨ウィンドウの頭皮上から一定の角度で一定の部位の流速信号が得られるよう固定した。この際、頭蓋骨とプロローブの位置関係を確実に固定する目的で、先行研究⁹⁾に習い、歯科用印象剤(Extrude Medium, KERR社製)を用いて、事前に被験者

個々のために専用の固定具を作成し、これを弾性バンドで側頭部に固定する手法を導入した。この手法を用いると、HUT過程に於いても、常に全く同じ角度で同じ部位の測定が保障され⁴¹⁾、体位を変換した際も、プロローブの入射角度を微調整することなく安定した血流ソノグラムを取得し続けることが出来る。

3) 方法

被験者には、実験前日より、喫煙、飲酒、カフェイン摂取、薬物摂取を一切禁止し、実験前夜は十分な睡眠を取らせた。実験3時間前より、禁食とした。実験室温は、24℃にコントロールした。

データ取得は、開眼、覚醒状態で行った。足台付きティルトベッド(初期条件は水平位0°)上に被験者を仰臥位にし、30分間の安静の後、段階的HUT負荷(0→15→30→45→60→90°の順で上昇)をかけた。各々の角度で、HUTの角度を変えた直後、2～3分間待機し、取得データが定常化していることを確認した後の6分間のデータを解析に供した。

4) データ解析

血圧およびCBFVのデータを、サンプリング1kHzでデジタル化し、コンピュータに取り込んだ。ここから、1心拍毎の血圧曲線およびCBFV曲線を抽出し、各波形の積分値より、1心拍毎の血圧平均値およびCBFV平均値の時系列データを得た。この時系列データを補間し、0.5秒おきに再サンプリングした時系列データを得、そこから三次元近似曲線による平均値を引き、その時系列データを、以下3種の解析に供した。

①FFT解析: 上記した血圧平均値およびCBFV平均値の時系列変動データを、各々FFT解析にかけ、超低周波数帯(very low frequency: VLF; 0.02～0.07Hz)、低周波数帯(low frequency: LF; 0.07～0.2Hz)、高周波数帯(high frequency: HF; 0.2～0.3Hz)に分類し⁴²⁾、各周波数帯のBPFパワー(mmHg²)、CBFFパワー(cm²/sec²)を求め、変動の大小の指標とした。

②コヒーレンス(Fig.): 上記各周波数帯に於いて、2変数BPFおよびCBFFの間のコヒーレンスを求めた^{18,42)}。ここでいうコヒーレンスとは、一種の線形相関係数であり¹⁸⁾、2変数間の線形相関性(0～1の値)の評価指標となる^{18,42)}。コヒーレンス=0(ゼロ)では両者の線形相関性が全くなく、コヒーレンス=1では両者は完全な線形関係にあると考える¹⁸⁾。本研究では、コヒーレンスが0.5以上の際に両者に線形相関性が存在し、以下に記す伝達関数ゲイン(transfer function gain: TFG)による評価の信頼性が高くなるものとみなした⁴²⁾。ここで、両者の間に線形相関性が存在するということは、ある程度以上のBPFの影響力をCBFFが受けて同調していると解釈することもできる。逆に、DCAが十分に作用している際には、CBFFに対するBPFの影響が弱く、両者に線形相関性は得られ難くなるため、一般にコヒーレンスは低い値を示すことになる。

Fig. Representative examples of the distributions of coherence function (A) and transfer function gain (B) between beat-to-beat mean arterial pressure fluctuation and cerebral blood flow velocity fluctuation.

According to a former study⁴²⁾, the average value of the coherence function in the very-low-frequency range (under 0.07 Hz) is generally below 0.5. In our study, most of the coherence function values at 0.07 Hz exceeded 0.5 (A), although 33.3% of all the average values of the coherence function in the very-low-frequency range were below 0.5. Transfer function gain usually increases gradually along with the increase of frequency value in the low-frequency range (0.07~0.2 Hz), and transfer function gain is generally high in the high-frequency range (0.2~0.3 Hz) (B).

③ TFG (Fig.) : コヒーレンスが0.5以上の際に、BPF (入力) と CBFF (出力) をパラメータとする伝達関数解析^{10,42)}により、TFGを算出した。TFGは、値が低い程、変動入力 (BPF) に対し、変動出力 (CBFF) が小さいこと³⁾、つまり DCA がより強く働いていることを意味し、本研究での単位は、cm/sec/mmHg である。

また、上記3種の解析データとは別に、1心拍毎の血圧曲線の収縮期血圧値、拡張期血圧値、平均血圧値から、1心拍毎の pulsatility index (PI) を求め、各測定6分間の平均値を求め、これ等を各判定の際の PI 値とした。

5) 統計学的分析

得られた各パラメータに関し、HUT 負荷の段階を因子とした一元配置の分散分析を行った。そこで有意差が得られた場合、HUT 負荷の段階につき、水平仰臥位 (HUT 0°) を基準とした多重比較 (Dunnett) 検定を行った。その際、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

HUT 負荷中に、起立不耐症状を訴える被験者はいなかった。呼吸循環系の基礎的データを、Table 1 に示した。PI 値は、HUT 負荷増強とともに上昇する傾向を認めたが、有意な変化ではなかった。

BPF パワー (Table 2) : HUT 負荷増強とともに、VLF、LF および HF の値は、HUT 0° に対して何れも増大傾向を示し、VLF 値は HUT 60° で、LF 値および HF 値は HUT 60° 以上で、有意に増大した。

CBFF パワー (Table 2) : VLF 値は、減少傾向だったが、有意な変化ではなかった。LF 値および HF 値は、ともに増大傾向で、LF 値は HUT 60° 以上で有意に増大したが、HF 値は有意な変化を示さなかった。

コヒーレンス (Table 2) : VLF 値は変化を認めず、平均値は何れも 0.5 以上だったが、総データ数の 33.3% が 0.5 未満を示し、全体として、TFG の評価対象にはならないと判断した。LF および HF の値は上昇傾向で、HUT 60° 以上で有意に上昇した。LF、HF のコヒーレンスは全て 0.5 を超え、TFG の評価対象となった。

TFG (Table 2) : LF 値および HF 値は、ともに全般的に低下傾向であった。LF 値は HUT 45° で有意に低下した後、HUT 60° で一旦上昇に転じ有意差を失い、更に HUT 90° で再び有意な低下を示した。HF 値は HUT 45° 以上で有意に低下した。

考 察

BPF から CBFF への伝達関数解析を行うことで、HUT 負荷増強過程の DCA の変容を、定量的に検討した。その結果、受動起立負荷が強くなるに従い、DCA は、総じてその作用を増強させる方向に働くが、負荷増強過程に於ける DCA の変容様式は、CBFF の変動周波数帯により若干異なるものである、ということが明らかとなった。

HUT 負荷が増すに従い、BPF パワーは、全ての周波数帯において増大し、この際、CBFF パワーは、LF、HF において増大した。また、BPF・CBFF のコヒーレンスは、LF、HF で上昇し、VLF で不変であり、このときの TFG は、LF、HF で低下した。これは、LF 以上の周波数帯では、受動起立により増大した BPF の影響力が脳血流に及び CBFF を同調的に増大させるが、一方で、BPF (入力) 振幅の増大に対する CBFF (出力) 振幅の増大の度合は抑制される、ということが示されたデータである。言い換えれば、起立によって増大した BPF が、機械的・物理的に CBFF に影響を与え同調させるが、脳血管の生理的働きとして、CBFF の変動幅の増大を抑制させる作用が強まると解釈できるものである。更に、VLF に於いては、BPF パワー増大、CBFF パワー不変 (低下傾向)、コヒーレンス不変との結果から、CBFF は、HUT 負荷増強による BPF 増大の影響力に同調することなく強く抑制される、つまりこの周波数帯では、他の周波数帯

Table 1 Circulatory and respiratory states during graded head-up tilt

HUT	0°	15°	30°	45°	60°	90°
HR (beats/min)	62.7 ± 2.0	65.5 ± 2.4	70.5 ± 2.6 *	75.2 ± 2.5 *	82.0 ± 2.5 *	86.6 ± 2.6 *
RR (breaths/min)	14.9 ± 1.1	16.2 ± 0.8	15.6 ± 1.0	15.6 ± 1.1	15.2 ± 1.0	15.6 ± 1.2
EtCO ₂ (mmHg)	41.6 ± 0.9	41.0 ± 1.0	40.7 ± 1.1	40.0 ± 1.3	38.6 ± 1.3 *	37.9 ± 1.0 *
MBP (mmHg)	84.2 ± 2.4	79.2 ± 3.4 **	76.8 ± 2.8 **	83.3 ± 2.8	90.7 ± 3.6 **	98.7 ± 3.5 **
MV-mca (cm/sec)	76.7 ± 3.2	74.3 ± 3.4	68.7 ± 3.0 *	62.9 ± 3.1 *	60.9 ± 2.5 *	59.2 ± 2.4 *
PI	0.76 ± 0.03	0.76 ± 0.03	0.78 ± 0.03	0.81 ± 0.03	0.82 ± 0.04	0.81 ± 0.03

HUT, head-up tilt; HR, heart rate; RR, respiratory rate; EtCO₂, end tidal CO₂; MBP, mean blood pressure;

MV-mca, mean cerebral blood velocity measured in middle cerebral artery; PI, pulsatility index.

Values are means±SE (n=13). *p<0.05, **p<0.01 (vs. HUT 0°).

Table 2 Spectral powers, coherence values and transfer function gains during graded head-up tilt

HUT	0°	15°	30°	45°	60°	90°
BPF power (mmHg ²)						
VLF	5.3 ± 1.0	5.9 ± 1.0	5.2 ± 0.8	6.6 ± 1.1	8.8 ± 1.7 *	7.0 ± 0.9
LF	2.9 ± 1.0	3.3 ± 1.2	5.5 ± 2.8	7.7 ± 3.3	9.9 ± 4.4 **	10.5 ± 3.7 **
HF	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.6 ± 0.2 **	0.6 ± 0.2 **
CBFF power (cm ² /sec ²)						
VLF	7.4 ± 1.7	7.9 ± 2.3	5.5 ± 1.4	5.8 ± 1.3	5.6 ± 1.2	4.5 ± 0.9
LF	3.1 ± 1.0	3.6 ± 1.3	4.8 ± 2.4	6.3 ± 3.0	6.9 ± 2.7 *	7.5 ± 2.3 **
HF	0.37 ± 0.11	0.32 ± 0.07	0.40 ± 0.12	0.63 ± 0.27	0.80 ± 0.23	0.79 ± 0.26
Coherence						
VLF	0.57 ± 0.05	0.57 ± 0.05	0.53 ± 0.04	0.55 ± 0.03	0.59 ± 0.04	0.54 ± 0.03
LF	0.70 ± 0.04	0.69 ± 0.03	0.68 ± 0.03	0.77 ± 0.04	0.83 ± 0.02 **	0.86 ± 0.02 **
HF	0.73 ± 0.04	0.71 ± 0.03	0.72 ± 0.04	0.78 ± 0.04	0.83 ± 0.03 *	0.83 ± 0.04 *
Gain (cm/sec/mmHg)						
VLF	—	—	—	—	—	—
LF	1.01 ± 0.08	1.00 ± 0.07	0.89 ± 0.05	0.83 ± 0.05 *	0.90 ± 0.05	0.84 ± 0.04 *
HF	1.26 ± 0.08	1.30 ± 0.07	1.25 ± 0.10	1.08 ± 0.06 *	1.04 ± 0.06 **	1.00 ± 0.05 **

HUT, head-up tilt; BPF, mean blood pressure fluctuation; CBFF, mean cerebral blood flow velocity fluctuation.

VLF, very low frequency range (0.02-0.07Hz); LF, low frequency range (0.07-0.20Hz); HF, high frequency range (0.20-0.40Hz).

Values are means±SE (n=13). *p<0.05, **p<0.01 (vs. HUT 0°).

よりも DCA がより効果的に働く可能性が示されたものと思われる。

本研究は、HUT による段階的な受動起立負荷過程に於ける DCA に着眼し、正常被験者を対象に、生理的 BPF・CBFF の伝達関数解析によって、その負荷依存性を定量的に検討した最初の報告である。受動起立負荷時の DCA のデータを、その一部として断片的に開示している報告は散見される。しかし、何れも研究目的がまちまちであることから、負荷の方法や強度、検討した変動周波数帯等が各々異なるため、これまで一定の見解が得られていなかった。

Schondorf 等は、DCA に関する起立性調節障害患者と健康者との比較を目的とする報告の一部で、健康者の LF の TFG が HUT 80° で低下するデータを載せている²⁷⁾。一方、Serrador 等は、過重力負荷³⁰⁾及び一過性微小重力暴露²⁹⁾の DCA に対する影響に関する報告の一部で、同じく HUT 80° 負荷での検討を行い、VLF のコヒーレンス上昇²⁹⁾、LF の TFG 不変³⁰⁾、とのデータを公表している。これらの LF の TFG の結果は、互いに矛盾している。これは、HUT 80° は限りなく垂直立位に近い場合、下腿筋ポンプ作用が働き³³⁾、被験者や諸々の条件によっては HUT 45~60° 周辺よりも静脈還流が回復し、DCA が影響を受け⁷⁾、一定の知見が得られなくなる可能性があるためと考えられる。また、VLF のコヒーレンス上昇は、本研究結果と一見合致しないが、本研究で

は HUT 80° の負荷は行っておらず、また、検討した周波数帯も若干異なるため、現段階では、その原因は不明といわざるを得ない。何れにせよ、彼等の検討対象は HUT 80° のみであり、健康者の受動起立負荷が DCA に与える影響を明らかにするための実験として、十分な検討が行われたとはいえない。

Edwards 等は、血中二酸化炭素 (CO₂) 濃度の DCA に対する影響に関する報告の一部で、HUT 45° の状態で、TFG は HF で低下し、LF では変化しない、というデータを公表している⁸⁾。彼等の LF の結果は、我々のそれと異なっている。彼等の実験では、血中 CO₂ 濃度をコントロールする目的で、HUT 中の EtCO₂ が仰臥位のそれと同値になる様、統制呼吸が施されている。HUT 時には、肺の換気血流不均等分布が悪化するため、非統制の自然呼吸状態に於いては、EtCO₂ 値は一般に血中 CO₂ 濃度実測値とは乖離して低下する、ということが知られている³⁸⁾。Edwards らの報告では、起立時の血中 CO₂ 濃度実測値は EtCO₂ 値よりも高くなっていた可能性があり、DCA が影響を受け²⁵⁾本研究結果と異なる結果が出た可能性が否定できない。

Blaber 等は、起立性調節障害患者と健康者との比較の中で、健康者の LF の TFG は、HUT 30° および 60° では低下しなかった、と述べている⁴⁾。この結果は、我々の結果と矛盾しないが、今回 LF の TFG が低下を示した HUT 45° および 90°

は、彼等の報告では検討されていない。

Zhang 等は、血中一酸化窒素濃度の DCA への影響に関する検討の中で、HUT 60° 負荷では、HF のコヒーレンスは上昇し TFG は低下し、LF では何れも変化しない、とのデータを出している⁴¹⁾。この TFG の結果は我々の実験結果と一致するが、コヒーレンスの結果は一致していない。現段階に於いては、その原因は不明である。

Zhang 等はまた、健常被験者に対し、模擬受動起立である下半身陰圧 (lower body negative pressure : LBNP) 負荷をかけた際、LF のコヒーレンスは上昇し⁴⁴⁾、TFG は LF で上昇し HF で上昇傾向⁴⁵⁾とのデータを出している。この TFG の結果は、我々や他の HUT による実験の結果^{8,27,41)}に明らかに反している。HUT と LBNP は、何れも下半身への体液シフトという点では同義の受動起立負荷である。しかし、両者の間には、HUT では実際の体位変換を伴い、LBNP では伴わない、という大きな相違点がある。体位変換に伴い発生する何らかの入力 (即ち、視覚・前庭系、深部覚等の体性感覚、各種圧受容器の静水圧勾配較差変化を感知する機構等からの刺激或いは情報入力) 或いは静水圧勾配較差の物理的作用自体および頭蓋内圧 (Intracranial pressure : ICP) の変化が、DCA に有利に働きかける可能性がある。特に、視覚・前庭系入力との関与の可能性については、遠心負荷機を用いた一過性過重力による前庭系入力が脳血流自動能に影響を及ぼし得るとの報告³⁰⁾がある他、前庭神経活動^{15,37,40)}や視覚入力³⁸⁾の自律神経活動への影響に関する報告があり、何れも、その関与の強さを示唆するものと考えられる。

LF に於ける DCA の特異な変容：今回の実験では、HUT 45° から HUT 60° に移行する段階で、LF の TFG が、低下の傾向を一旦止め、一時上昇に転じている。この点を指摘した報告は過去には存在しないが、実はこれは、上に挙げてきた過去の報告に掲載される断片的なデータの何れにも基本的に矛盾していない。この様な現象は、HUT 負荷増強に伴う BPF の増大が DCA の許容を上回り、CBFF 増大を抑制する自動調節作用が及ばなくなるという、DCA の破綻とも解釈できる変換点が、HUT 60° 周辺に存在する可能性を示唆するものである。起立負荷増強時には交感神経活動が亢進し^{14,34)}、その影響は主に LF に於いて BPF 増大として反映される^{21,24)}。一方、DCA は、VLF に於いて、交感神経を含む自律神経からの自動制御を受けている⁴³⁾。LF に於ける DCA の特異な変容には、この自律神経支配の周波数依存性の BPF・CBFF 間の乖離が関与している可能性がある。

この様な DCA の破綻と思われる現象は、ヒトにとっておよそ都合の良い生理現象ではない。しかし、HUT 60° という姿勢は、日常生活の中では通常ありえない体位である。実際、ごく日常的な体位である HUT 90° (垂直立位) に移行した段階で、TFG は再び低下に転じている。この現象が起きた要因としては、垂直立位姿勢を保持する際に働く下腿筋ポンプ作用が静脈還流量・心拍出量回復をもたらした^{21,30)}ことで、DCA が維持されたこと⁷⁾が、一つの可能性として挙

げられる。

VLF に於ける DCA の特異な変容：VLF に於いては、HUT 負荷の増強と共に BPF は増大するが、CBFF は、他の周波数帯とは異なり、BPF 増大に対して非同調的な、寧ろ減少する傾向を示し、何らかの作用が CBFF を強く抑制しているということが分かる。また、このときのコヒーレンスは上昇傾向を示さず、何れの負荷段階に於いても BPF と CBFF との間の十分な線形相関性は得られなかった。これらは、TFG による定量的な評価ではないが、起立負荷時には、VLF では、他の周波数帯に比べ、DCA が、より効果的に働き得ることを示す所見である。上述の如く、DCA は、VLF に於いて、自律神経制御性の自動調節を受けている⁴³⁾。HUT では交換神経系を中心に自律神経活動が亢進する^{14,32)}ので、CBFF の VLF 成分の DCA として、この自律神経活動が作用している可能性がある。

体位変換による ICP 変化の影響：本研究では、ICP の測定は行っていない。しかし、先にも述べた通り、HUT 等の体位変換と共に ICP は変化している^{5,12,17,19,20,22)}筈である。ICP の変化は脳血管の抹消部分の血管径・血管抵抗に影響し、DCA にも何らかの影響を及ぼしている可能性がある。HUT により仮に ICP が低下^{12,17,20,22)}すれば脳抹消血管抵抗は減弱させられ、ICP が上昇すれば抵抗は増強させられると思われる。

測定部位より抹消部の血管抵抗を表すとされる PI 値は、有意な変化ではなかったが HUT 負荷増強と共に上昇傾向を示し、脳血管抵抗の増強が示唆された。この変化には、上述してきた自律神経活動や ICP 等の変化の抹消血管抵抗への影響が関与していると思われる。しかし、PI には測定部位より中枢側での循環動態変化に影響され得る³⁶⁾という性質もあるため、全身の血液循環バランスや心拍出量を変化させる受動起立負荷の際は、PI 値の変化の解釈には慎重にならなければならない。

何れにせよ、健常人を対象に DCA に対する ICP 変化の影響を検討した報告はなく、現状では、今回の DCA の変容に対する ICP の影響につきこれ以上の解釈を加えることは困難といわざるを得ない。しかしながら、この問題は、今後の研究課題として重要である。

また、生理的血压・ICP 変動の次元では、ICP 変動は血压変動の影響を強く受ける³²⁾ことから、HUT による血压変動増大時の血压上昇或いは低下時には ICP も上昇或いは低下を増し、ICP は脳血管抵抗を増強或いは減弱させる様作用し、結果として脳血流変動の増大に対し抑制性の作用が加えられている可能性がある。つまり、血压の上昇或いは低下時には、血压変化の直接的影響で脳血流は増大或いは減少する傾向となるが、一方で、血压変動の影響は ICP を介し間接的に脳血管に働き、脳血流の増大或いは減少を抑制している可能性がある。

実験方法上の制限：本実験では、脳血流量の変動を、MCA 流速の変動で代用している。MCA 流速は、その血管径が一

定であると仮定されている場合に、脳血流量に比例し得ると考えられる。この点については、脳血管造影¹³⁾や脳外科手術中¹¹⁾、MRIを用いた検討²⁸⁾等により、MCA-M1部の血管径は、相当に過酷な条件下でも殆ど変化しない、ということが分かっている。また、この他にもTCDによるMCA流速が脳血流と相関するとの報告^{16,23)}があり、脳血流速度変動をCBFFの代用として用いても大きな問題はないと考えられる。

HUT過程に於いて、脳の移動に伴い目的血管部位が移動することで、超音波ビームと流速ベクトル間に微妙な誤差が生じている可能性がある。しかし、今回方法に述べたプローブ固定法⁹⁾を用いたことで、ソノグラムは常時良好に保たれ、目的血管は常時サンプルボリューム内に観察されていた。側頭骨アプローチでMCA流速を測定する場合、基本的にはサンプルボリュームは超音波波動様式のうち平面波³⁵⁾の領域内に入ると思われ、脳血管の移動様式が平行性の移動と仮定できれば、理論的には測定誤差は生じ得ない。また、仮にサンプルボリュームが平面波の範囲を超え球面波³⁵⁾の領域に存在した場合は、プローブから測定部位までが相応の距離となり、血管移動距離も相応に大きくなれば測定誤差として考慮すべき程度にはなり難い。更に、測定血管の移動に回転性要素が含まれたと仮定する場合には、脳実質の歪みを伴うことを意味するため、考慮すべき程の回転にはなり難いと思われる。何れにせよ、本実験は脳萎縮が殆どないと想定される若年者を対象としており、脳血管の移動は僅かな範囲にとどまる可能性が高く、上述の理由を併せると、測定上の誤差も考慮すべき程度にはなり難いものと思われる。しかしながら、体位変換による脳血管の移動に関する知見は、未だ報告されたことがないことも事実である。例えば本実験のゲインは対象データから15%程度の变化で有意差を示したが、上述の理論を踏まえた上で仮にこのデータ変化に影響を及ぼす程度の血管移動が起きた場合には、データの精度が著しく低下する危険性があるということは念頭に置かなければならない。また同様の点から、今後、高齢者など脳萎縮が相当に存在する被験者を対象に同様の検討を行う場合には、当然その評価は慎重に行わなければならない。

今後の展望：今回の実験系におけるHUT負荷変化は、60°から90°以外は、15°刻みの緩徐なものであった。一方、臨床上、起立性低血圧等で問題となるのは、急激な体位変換を加えた場合であり、水平仰臥位からの急激な体位変換負荷を加えた際のDCAは興味あるところである。しかし、本研究結果は、HUT 45°、60°において、緩徐な負荷変化採用していない上記各報告と矛盾していない。これは、何れの報告も解析過程にFFTを採用している関係上、体位変換後に測定データが定常状態に復していることを前提としており、結果的に本研究の如く緩徐な負荷変化に対する反応と同等な現象を観察しているためと考えられる。急激な変化の際のDCAの挙動を追うことを目的とする場合には、周波

数解析法として、FFTではなく、最大エントロピー法等の短時間変化の評価に適した解析法を導入した上で、DCAを求めるためのアルゴリズムを改めて構築し直し、これを用いて定常状態に復する前のデータの検討を行う必要がある。

また、HUT 60°付近でのDCA破綻という現象には、特別な意味が存在する可能性がある。今後、例えば仮にHUTの反復負荷等によりこの変化が小さくなることが明らかになれば、離床前訓練としてのHUT負荷に客観的意義付けが出来ることとなり、重要な意味を持つことになる可能性がある。

結 語

HUT負荷では、立位に近づくにつれ、BPFは全ての周波数帯において増大する。LF以上の周波数帯に於いては、このBPF増大に機械的・物理的に同調させられて、CBFFも変動幅を増やす。しかしその際、立位に近づけば近づく程、CBFFの変動幅の増大を抑制させようというDCAが働くと考えられた。また、VLFに於いては、このBPF増大への機械的・物理的同調の段階で、CBFF幅を逆に減少傾向にさせ得る強いDCAが作用していると考えられた。受動起立時のDCAには、起立による体位変換を起因とする何らかの入力や、下腿筋ポンプ作用、CBFF・BPFへの自律神経支配、更には頭蓋内圧の変化が関与している可能性があり、本研究の結果は、今後、これ等の要因に関する検討を加えてゆく必要性を示すものであったと考えられる。

謝 辞

本研究の概要は、第23回日本脳神経超音波学会（久留米2004年）において公表された。その際本学会誌への投稿をご推薦頂いた座長先生、また、本論文投稿時に大変貴重なお意見を頂いた査読委員の先生方、ならびに本研究の実験の一部に協力頂いた日本大学 金慧徳先生・柴田茂貴先生に、この場をお借りして深謝申し上げたい。

文 献

- 1) Aaslid R: Transcranial Doppler examination techniques, in Aaslid R (ed): Transcranial Doppler sonography, Wien-New York: Springer-Verlag, 1986, pp39-59
- 2) Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H: Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 20: 45-52, 1989
- 3) Bendat JS, Piersol AG: Engineering Applications of Correlation and Spectral Analysis. 2nd ed, New York: Wiley Interscience, 1993
- 4) Blaber AP, Bondar RL, Stein F, Dunphy PT, Moradshahi P, Kassam MS, Freeman R: Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients. *Stroke* 28: 1686-1692, 1997
- 5) Brosnan RJ, Steffey EP, LeCouteur RA, Imai A, Farver TB, Kortz GD: Effects of body position on intracranial and

- cerebral perfusion pressures in isoflurane-anesthetized horses. *J Appl Physiol* 92(6): 2542-2546, 2002
- 6) Chern CM, Kuo TB, Sheng WY, Wong WJ, Luk YO, Hsu LC, Hu HH: Spectral analysis of arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity during supine rest and orthostasis. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 1136-1141, 1999
 - 7) Claydon VE, Hainsworth R: Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 43: 809-813, 2004
 - 8) Edwards MR, Shoemaker JK, Hughson RL: Dynamic modulation of cerebrovascular resistance as an index of autoregulation under tilt and controlled PETCO₂. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283: R653-662, 2002
 - 9) Giller CA: A new method for fixation of probes for transcranial Doppler ultrasound. *J Neuroimag* 7: 103-105, 1997
 - 10) Giller CA: The frequency dependent behavior cerebral autoregulation. *Neurosurgery* 27: 362-368, 1990
 - 11) Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W: Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 32: 737-741, 1993
 - 12) Hargens AR, Watenpaugh DE: Cardiovascular adaptation to spaceflight. *Med Sci Sports Exerc* 28(8): 977-982, 1996
 - 13) Huber P, Handa J: Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. *Invest Radiol* 2: 17-32, 1967
 - 14) Iwase S, Mano T, Nakamura M: Effects of head-up/down tiltings on muscle sympathetic activities in man. *Environmental Medicine* 28: 27-36, 1984
 - 15) Kerman IA, McAllen, Yates BJ: Patterning of sympathetic nerve activity in response to vestibular stimulation. *Brain Res Bull* 53: 11-16, 2000
 - 16) Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM: Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke* 25: 1985-1988, 1994
 - 17) Loman J, Myerson A, Goldman D: Effects of alterations on the cerebrospinal fluid pressure. *Arch Neurol and Psychiat* 33: 1279-1295, 1935
 - 18) Marmarelis VZ: Coherence and apparent transfer function measurements for nonlinear physiological systems. *Ann Biomed Eng* 16: 143-157, 1988
 - 19) Maurel D, Ixart G, Barbanel G, Mekaouche M, Assenmacher I: Effects of acute tilt from orthostatic to head-down antiorthostatic restraint and of sustained restraint on the intra-cerebroventricular pressure in rats. *Brain Res* 736(1-2): 165-173, 1996
 - 20) Mayer JS, Shimazu K, Okamoto S, Koto A, Ohuchi T, Sari A, Ericsson AD: Effects of alpha adrenergic blockade on autoregulation and chemical vasomotor control of CBF in stroke. *Stroke* 4: 187-200, 1973
 - 21) Mukai S, Hayano J: Heart rate and blood pressure variabilities during graded head-up-tilt. *J Appl Physiol* 78: 212-216, 1995
 - 22) Murthy G, Marchbanks RJ, Watenpaugh DE, Meyer JU, Eliashberg N, Hargens AR. Increased intracranial pressure in humans during simulated microgravity. *Physiologist* 35(1 Suppl): S184-185, 1992
 - 23) Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR: Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 25: 793-797, 1994
 - 24) Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK: Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 95: 1441-1448, 1997
 - 25) Panerai RB, Deverson ST, Mahony P, Hayes P, Evans DH: Effects of CO₂ on dynamic cerebral autoregulation measurement. *Physiol Meas* 20: 265-275, 1999
 - 26) Paulson OB, Strandgaard and Edvinsson L: Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 2: 161-192, 1990
 - 27) Schondorf R, Stein R, Roberts R, Benoit J, Cupples W: Dynamic cerebral autoregulation is preserved in neurally mediated syncope. *J Appl Physiol* 91: 2493-2502, 2001
 - 28) Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL: MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* 31: 1672-1678, 2000
 - 29) Serrador JM, Shoemaker JK, Brown TE, Kassam MS, Bondar RL, Schlegel TT: Cerebral vasoconstriction precedes orthostatic intolerance after parabolic flight. *Brain Res Bull* 53: 113-120, 2000
 - 30) Serrador JM, Wood SJ, Picot PA, Stein F, Kassam MS, Bondar RL, Rupert AH, Schlegel TT: Effect of acute exposure to hypergravity (G_x vs. G_z) on dynamic cerebral autoregulation. *J Appl Physiol* 91: 1986-1994, 2001
 - 31) 塩澤友規, 岩崎賢一, 金 慧徳, 谷島一嘉: ヒト脳血流自動調節機能に対する重力負荷の影響. *日大医学雑誌* 59: 476-483, 2000
 - 32) Steinmeier R, Bauhof C, Hubner U, Hofmann RP, Fahlbusch R: Continuous cerebral autoregulation monitoring by cross-correlation analysis: evaluation in healthy volunteers. *Crit Care Med* 30(9): 1969-75, 2002
 - 33) Stewart JM, Medow MS, Montgomery LD, McLeod K:

- Decreased skeletal muscle pump activity in patients with postural tachycardia syndrome and low peripheral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H1216-1222, 2004
- 34) Tsunoda S, Shindo K, Shiozawa Z, Mano T: Comparison between muscle sympathetic nerve activity and calf vascular resistance with head-up tilting in humans. *J Auton Nerv Syst* 33: 277-281, 1991
- 35) 堤 裕: 超音波学の基礎, 金谷晴之, 高倉公朋 (監): TCD マニュアル—経頭蓋超音波診断, 東京: 中外医学社, 1996, pp20-25
- 36) 和田高士: TCD 計測値と循環パラメータ, 金谷晴之, 高倉公朋 (監): TCD マニュアル—経頭蓋超音波診断, 東京: 中外医学社, 1996, pp41-45
- 37) Wattenpaugh DE, Cothron AV, Wasmund SL, Wasmund WL, Carter RIII, Muentner NK, Smith ML: Do vestibular otolith organs participate in human orthostatic blood control? *Auton Neuro Sci* 100: 77-83, 2002
- 38) Williams JS and Babb TG: Differences between estimates and measured PaCO_2 during rest and exercise in older subjects. *J Appl Physiol* 183: 312-316, 1997
- 39) Wood SJ, Ramsdell CD, Mullen TJ, Oman CM, Harm DL, Paloski WH: Transient cardio-respiratory responses to visually induced tilt illusions. *Brain Res Bull* 53: 25-31, 2000
- 40) Yates BJ, Holmes MJ, Jian BJ: Adaptive plasticity in vestibular influences on cardiovascular control. *Brain Res Bullet* 53: 3-9, 2000
- 41) Zhang R, Wilson TE, Witkowski S, Cui J, Crandall GG, Levine BD: Inhibition of nitric oxide synthase does not alter dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H863-869, 2004
- 42) Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD: Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol* 274: H223-241, 1998
- 43) Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, Wilson TE, Crandall CG, Levine BD: Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation* 106: 1814-1820, 2002
- 44) Zhang R, Zuckerman JH, Levine B: Deterioration of cerebral autoregulation during orthostatic stress: insights from frequency domain. *J Appl Physiol* 85: 1113-1122, 1998
- 45) Zhang R, Zuckerman JH, Pawelczyk, Levine BD: Effects of head-down-tilt bed rest on cerebral hemodynamics during orthostatic stress. *J Appl Physiol* 83: 2139-2145, 1997