

平成21年5月18日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590233

研究課題名（和文） 長時間低酸素曝露の各種循環調節機能への影響

研究課題名（英文） Effects of sustained hypoxia on various regulatory system of circulation

研究代表者

岩崎 賢一 (IWASAKI KENICHI)

日本大学・医学部・教授

80287630

研究成果の概要：

酸素濃度が低い環境にヒトが長時間曝露された場合、脳や体の循環調節の機能が、どのように変化するか検討した。低酸素テント内で酸素濃度を、飛行中の航空機内や2400m～2600mの高地に相当する程度に下げ、約5時間の曝露実験を健康な成人に行い、脳の血流速度や、心電図、血圧などを記録した。その結果、曝露2時間後より呼吸量が増加し血液の二酸化炭素濃度が低下、その影響で脳の血流速度も低下した。また、脳の血流は、曝露直後から変動が増加し、これを調節する能力の指標も悪化した。この結果は、この程度の酸素濃度の環境においても、脳の血流量が低下した上、調節力も悪化し、脳への酸素供給が不安定になる可能性を示している。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：衛生学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：脳循環自動調節機能、動脈圧受容器反射、中心循環、末梢循環、調節機能

1. 研究開始当初の背景

低酸素の人体への影響は、産業医学分野での酸欠、低酸素トレーニング、レクリエーション登山、旅客機内での急病人の発生などに関係し、多くの医学的研究がなされてきた。また、軽度の低酸素環境（～12%程度）においても、健常者に失神が発生する頻度は少なくはなく、低酸素下での脳循環自動調節（Buck A, J Cereb Blood Flow Metab 1998; Jansen, Stroke 2000; Moller K, J Cereb Blood Flow Metab 2002; Van Osta, Stroke 2005）や、体循環調節（Blaber AP, J Appl Physiol 2003; Hughson RL, J Appl Physiol 1994）への影響が報告されてきた。このような軽度の低酸素環境下での失神は、過度の酸素欠乏（酸素濃度 10%以下）への曝露中の低酸素血症自体のみによる失神とは違い、脳血流不足も加わることにより生じていることになる。その原因として「血圧を一定に保つための体循環調節機能の異常による血圧の低下や変動の異常増加」、もしくは「脳血流量を一定に維持するための脳循環調節機能の異常による脳血流量の低下や変動の異常増加」のどちらか一方か、その両方によることが考えられる。そこで以前我々は、段階的低酸素曝露中の脳循環自動調節機能（Iwasaki K, J Cereb Blood Flow Metab 2007）と体循環調節機能（Iwasaki K, Aviat Space Environ Med 2006）を周波数解析、伝達関数解析などを用いて評価した。その結果、動脈圧受容器心臓反射機能は変化しないにも関わらず、脳循環自動調節機能が 15%酸素濃度（巡航中の飛行機内や、2400～2600m程度の高山での酸素量に相当）の比較的軽度の低酸素に曝露されるだけで、悪化することを明らかにした（Iwasaki K, J Cereb Blood Flow Metab 2007）。このとき用いた曝露時間は、5～40分という、短時間であった。しかしながら、曝露時間をより長時間にしていくと、短時間曝露で認められた低酸素の影響が、時間とともに変化していく可能性が予想されるのに加え、3時間を超えると呼吸性の変化が顕著となってきた（Dempsey, J. Clin. Invest 1993）、呼吸性に変化した動脈血中二酸化炭素濃度も二次的に循環調節系へ影響を及ぼすと予想された。

また、低酸素曝露初期には変化の小さかった体循環自動調節機能に関しても、曝露時間の延長とともに影響がはっきりと現れてくることも予想された。

今回の研究計画の特色としては、従来主に用いられていた区間平均の心拍や血圧など

の静的パラメーターの変化だけでなく、秒単位より細かい連続データの測定による変動量などの解析から、より詳細な動的循環調節機能を、脳循環自動調節機能、体循環自動調節機能に分けて同時に評価し、低酸素の影響の経時間的変化を統合的に検討するところにあると考えた。

低酸素曝露が圧受容器反射機能や脳循環調節機能に与える影響についての研究は多数有るものの、複数の調節系の動的調節機能に同時に注目して、時間経過を検討した報告は国内外で発表されておらず、今回の研究は国際的にも非常に先進的なものになると考えられた。特に近年、脳循環調節は、ある特定の変動速度に対応した一部の動的機能が変化する場合があることが判ってきており、その重要性が認識され、研究代表者らもその応用を行っている。そこで、今回「低酸素の脳血流自動調節機能への影響」を静的なパラメーターの変化と動的変化の両面から評価しながら、経時間的変化を明らかにすれば、これまでの研究にない知見を生む可能性があると考えられた。

近年、一年に 1000 万人以上が海外旅行をし、旅客機の利用者数は飛躍的に増え、高所に滞在する人の数は莫大となった（Honigman, Ann Intern Med 1993）。そのような状況の中、軽度の低酸素下で健康な人が失神を発症する例が多くあることが明らかになってきた。例えば、ある日本の航空会社の 2000 年の統計では、国際線の数時間に及ぶ飛行においては 1000 フライトあたり 5 人以上の割合で急病人が発生し、そのうち最も多い症状は、全体の約 2 割を占める失神である。また、高齢者のトレッキング中の事故が増加している。このような症例では、重度の立ちくらみという程度ですまずに、転倒によって思わぬ重症や重大事故になった例が含まれている可能性も考えられる。このような低酸素下で健常者に発生する失神に関係する循環調節系の影響とその時間的経過を明らかにしていくことは、社会医学的にも意義があると思い、研究提案に至った。

2. 研究の目的

本研究においては、低酸素曝露の経時的検討から、曝露時間を長くした場合に、時間の経過と共に曝露初期の影響が徐々に大きくなるのか、もしくは、呼吸性適応による低二酸化炭素から二次的に脳循環自動調節機能の回復が認められるのか、さらに、新たに動脈圧受容器反射機能などの体循環調節機能

にも影響が出現するのかを、明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

実験プロトコール：

健康成人被験者を用いて、低酸素テント内 (Hypoxico, NY, USA) で 15%酸素濃度 5 時間の曝露実験を行った。その際、脳循環調節機能の評価のため側頭部に経頭蓋ドップラ (WAKI, Atys Medical, St. Genislaval, France) を装着し中大脳動脈血流速度を連続測定した。また体循環調節機能の評価のために、心電図、連続血圧計 (Finapres 2300, Ohmeda, Louisville, Colorado, USA)などを装着し測定した。さらに、呼吸状態の把握のためには、動脈血酸素飽和度計、呼吸炭酸ガスモニター (現有: NPB75) も装着し記録を行う。大気呼吸下 (酸素濃度 20.9%) で 20 分間以上の座位安静をとったのち、そのままの姿勢で安静時のデータを 6 分間記録した。その後、酸素濃度を下げ (15%)、1 時間おきに低酸素下の測定を曝露 5 時間まで、各々 6 分間行った。多チャンネル生体情報取得システム (新規購入: Hem エボリューション) を用いて、血圧、R-R 間隔、脳血流速度などを同時にリアルタイムで一心拍毎のデータに変換し、不整脈やノイズをモニターしながら記録した (図 1)。

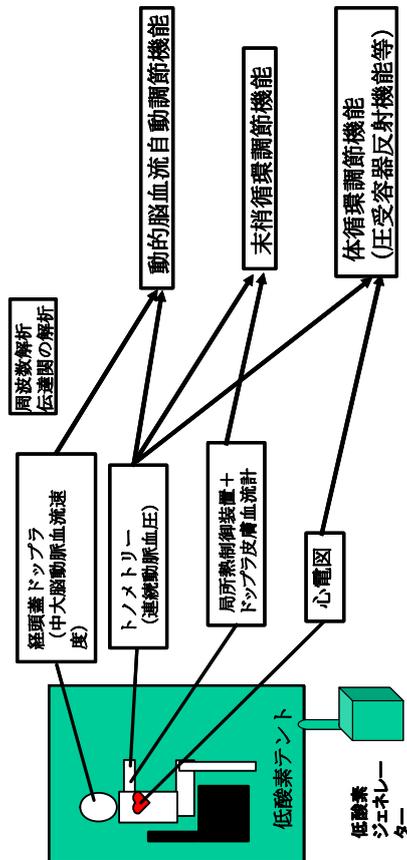


図 1、実験ダイアグラム

コントロール (対照) 実験として、低酸素テント内で 20.9%酸素濃度のまま同様の測定を行った。また、より軽度の低酸素 (17%) 曝露での変化も検討した。

低酸素曝露実験とコントロール実験は、一ヶ月以上を空けて施行し、実験施行の順番が研究結果に影響を与えないようにした。さらに、被験者には、当日の酸素濃度は伏せて実験を行った。

脳循環調節機能の解析：

一心拍ごとの中大脳動脈平均脳血流速度を周波数解析し全脳血流変動量を評価する。また血圧変動に対する脳血流速度の割合を Transfer Function Analysis にて解析する。この場合の Coherence が低い値の場合は、脳血流は血圧からの影響をあまり受けておらず、調節機能が良好であると解釈される。逆に、Coherence が増加した場合は、脳血流は血圧からの影響を受けやすくなり調節機能が悪化したと解釈される。さらに、Coherence がある程度高い値で、その周波数帯の Gain が動的脳血流自動調節能の指標として信頼性があると考えられる場合は、Gain の値が高いほど血圧の変動の影響を受けて脳血流が大きく変動していることになるので、悪化していると解釈することができる。また解析に際しては、先行研究を参考に、血圧変動の速さに対応する脳血流自動調節の特性の違いから、周波数帯を、超低周波数帯 0.02~0.07Hz、低周波数帯 0.07~0.2Hz、高周波数帯 0.2~0.3Hz とした。

体循環調節機能の解析：

一心拍ごとの収縮期血圧と心電図 R-R 間隔などに周波数解析を施し、低周波数帯 (0.04~0.15Hz) と高周波数帯 (0.15~0.5Hz) のスペクトルパワーをもとめ自律神経機能を評価した。心電図 R-R 間隔の高周波数帯域パワーは心臓副交感神経活動をあらわす指標とされ、また、血圧変動の低周波数帯域パワーは血管運動交感神経活動をあらわす指標とされる。さらに、収縮期血圧変動と R-R 間隔変動との間で Transfer Function Analysis を行い各周波数帯の動脈圧受容器心臓反射機能の指標とした。この場合の Transfer Function Gain の解釈としては、値が低下するほど血圧変動に対する心臓反射が鈍っている事を意味することから、自動調節が悪化したと評価できる。また、シーケンス解析によっても動脈圧受容器心臓反射機能の指標を得て、血圧上昇に対する反射機能と、血圧低下に対する反射機能を区別して評価する。

4. 研究成果

15%酸素曝露2時間後より呼気終末二酸化炭素濃度が低下し、それに伴い脳血流速度も低下した。超低および低周波数帯の血圧変動が15%曝露直後より上昇する傾向にあり、血管交感神経活動の上昇などが考えられた。脳血流変動は、超低周波数帯において15%酸素曝露直後から3時間後を除いて対照データに対して有意に大きく(図2)、動的脳循環調節機能を示す超低周波数帯のGainも15%低酸素曝露直後、2及び3時間後において有意に高くなり(図3)、動的脳循環調節機能が悪化し脳血流が不安定な状態が持続したと考えられた。低二酸化炭素血症は、脳血流速度を低下させる作用と動的脳循環調節機能を改善する作用があるが、本研究では後者の効果は明確ではなかった。航空機内や2400~2600mの高地に相当する程度の低酸素への持続曝露により、脳血流量が低下した上、脳循環調節が悪化するため、脳への酸素供給が不安定になる可能性が示唆された。

17%酸素濃度では明らかな変化を示さなかった。

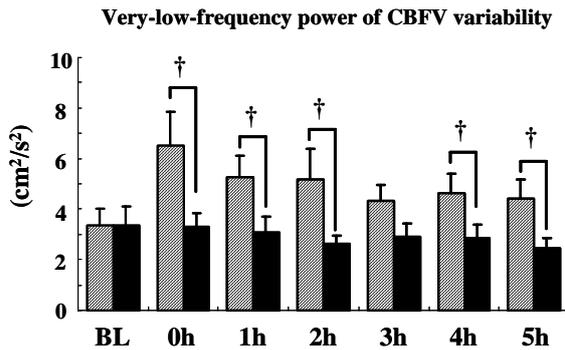


図2、超低周波数帯の脳血流変動の変化

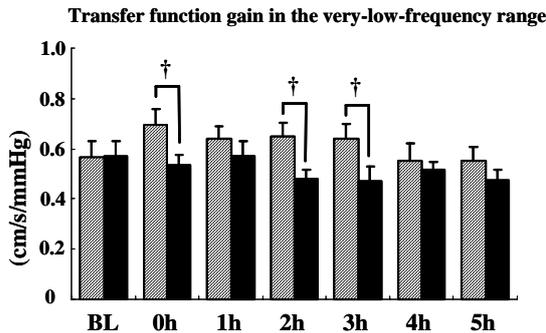


図3、超低周波数帯のGainの変化

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計2件)

①西村直子, 青木健, 小川洋二郎, 斉藤崇史, 曷川元, 岩崎賢一、低酸素(15%)への長時間曝露による脳循環の変化、第79回日本衛生学会学術総会、平成21年4月1日、北里大学白金キャンパス

②西村直子, 小川洋二郎, 青木健, 斉藤崇史, 曷川元, 岩崎賢一、数時間にわたる航空機内相当の軽度低酸素環境における脳循環の変化、第54回日本宇宙航空環境医学会、平成20年11月15日、東京慈恵会医科大学

[その他]

(1) ホームページ

<http://www.med.nihon-u.ac.jp/department/spacemed/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩崎 賢一 (IWASAKI KENICHI)

日本大学・医学部・教授

80287630

(2) 研究分担者

青木 健 (AOKI KEN)

日本大学・医学部・助教

60332938

(3) 連携研究者

なし