

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06844

研究課題名(和文) 体液上方変位と高二酸化炭素血症が脳血流調節機能に与える複合影響の用量依存性

研究課題名(英文) Dose-dependent effects of head-ward fluid shift with hypercapnia on cerebral blood flow autoregulation

研究代表者

岩崎 賢一 (IWASAKI, Kenichi)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：80287630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：20例の実験対象者において、3段階の頭低位(5度、15度、30度)と3%二酸化炭素負荷の複合の負荷を10分間おこなった。そして、血圧と脳血流波形を解析し脳血流調節能を評価した。その結果、「頭低位と二酸化炭素の複合負荷で、脳血流調節機能が低下すること」「頭低位の角度が大きいと脳血流調節機能の低下が大きくなること」などを捉えた。

一方、脳血流については関連実験から、「30度以下の頭低位単独負荷では影響を受けないこと」「健康成人では頭部位置の違いが脳灌流圧等に差を与えても脳血流には影響しにくいこと」「頭低位で脳内酸素飽和度が予想に反して上昇する」という追加の知見も得て、学会発表や論文発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

宇宙飛行や頭低位状態で行う腹腔鏡手術の広まりにより人類は体液上方変位の状態に曝される機会が多くなってきた。また、国際宇宙ステーションでは環境中の二酸化炭素濃度が高く重力による空気による自然対流もなく呼気の高濃度二酸化炭素が停滞しやすく、腹腔鏡手術では二酸化炭素ガスを注入し腹腔を膨らませ軽度の高二酸化炭素血症になる。これらの状態に関連した視機能変化や頭部臓器の合併症リスクが捉えられている。今回の研究で得られた知見は、宇宙飛行士の健康管理や頭低位腹腔鏡手術患者の合併症リスク軽減のために応用可能であり、体液シフト予防対策や頭低位角度を浅くすること、二酸化炭素濃度の上昇を抑えることなどが重要と示唆できる。

研究成果の概要(英文)：We evaluated cerebral autoregulation during 10-min combined exposure to three angles of head-down tilt (HDT) and 3% CO₂ inhalation (5° HDT+CO₂, 15° HDT+CO₂, and 30° HDT+CO₂), on twenty healthy participants. Arterial pressure and cerebral blood flow (CBF) waveforms were obtained. Cerebral autoregulation was evaluated by transfer function analysis between waveforms. One of the cerebral autoregulation indexes (Gain) increased significantly with 15° HDT+CO₂ and 30° HDT+CO₂, but not with 5° HDT+CO₂. These results suggest weakened dynamic cerebral autoregulation with the combination of moderate cephalad fluid shift and mild hypercapnia. We also reported following findings from related our experiments. CBF would maintain with 30° HDT alone. Contrary to our expectation, regional cerebral oxygen saturation increased by HDT. There are no major differences in CBF between head positions with neck flexion and extension despite the difference in the cerebral perfusion pressure

研究分野：環境医学、宇宙医学

キーワード：体液シフト 高二酸化炭素血症 脳血流調節 頭低位

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 人類は二足歩行をして手が自由になり、知能や技術を手に入れたと言われる。一方で、四足歩行の動物が水を飲む際などに頭を下げた時のように心臓より下の位置まで頭部を下げた状態にヒトになることは日常生活では少ない。つまり、頭部方向に血液や体液が変位してしまうことに対応する機能を働かせる機会が少ない。しかし近年、宇宙飛行や頭低位状態で行うロボット支援下腹腔鏡手術の広まりによって、人類にとっては特殊な体液上方変位の状態に曝される機会が多くなってきた。より具体的には、宇宙飛行中には下肢方向への重力が無いために、体液の分布が地上にいる時より頭部方向に移動する状態になる。また、下腹部の腹腔鏡手術の際に手術野を見やすくするために患者が仰臥しているベッドを傾斜させ頭側を下げる頭低位の状態にすると、重力の影響で血液などが頭部方向に移動することになる。

(2) 上記の体液上方変位の状態に加えて、国際宇宙ステーションでは環境中の二酸化炭素濃度が地上に比べ10倍ほど高く、さらに、宇宙の無重力環境では重力による空気の自然対流はないため呼気の高濃度二酸化炭素が一か所に停滞しやすく、それを宇宙飛行士が吸気してしまうリスクがある。実際に、国際宇宙ステーションでの二酸化炭素濃度と関連症状についての報告や(引用文献1) 宇宙飛行士の呼気の二酸化炭素濃度が地上に比べて約6 mmHg 高いという報告がある(引用文献2)。腹腔鏡手術では手術野の視界確保のために頭低位に加えて二酸化炭素ガスを腹腔に注入して膨らませるが、そのために軽度の高二酸化炭素血症状態で患者の人工呼吸の管理が行われる場合がある。

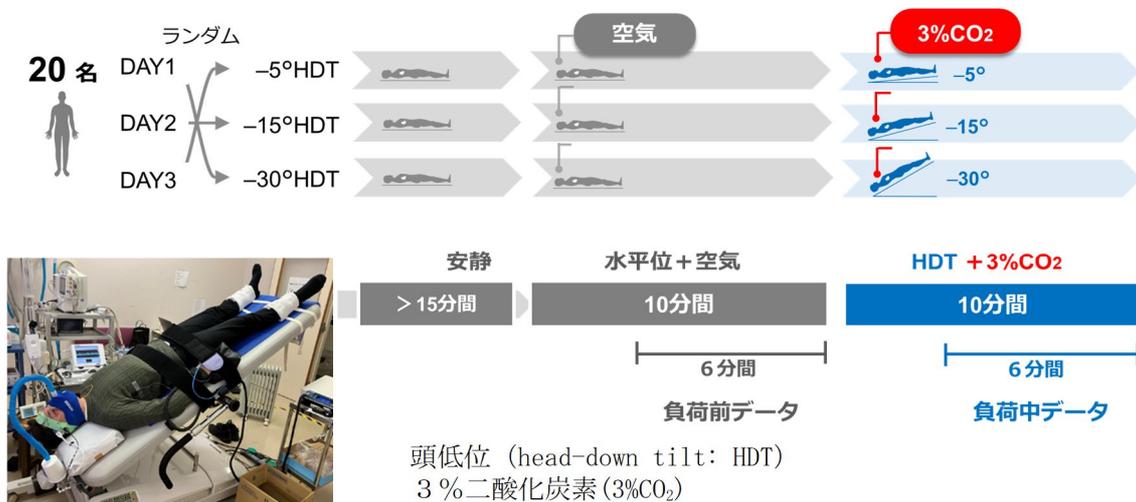
(3) このような体液上方変位と高二酸化炭素の複合曝露により、目や脳など頭部の臓器で障害や合併症を起こすリスクが宇宙飛行士や手術患者において捉えられてきた。また、我々や他のグループが行った研究においても、単独の負荷では影響を示さない程度の体液の上方変位と血中二酸化炭素濃度の増加を合わせて同時に負荷すると、血圧変動に対して脳血流を一定に保つ脳血流調節機能や、頸静脈血液量などに影響を示すことが判明してきた(引用文献3、引用文献4)。そして、この影響は体液の上方変位の程度が増すほどに大きくなる「用量依存性」を示す可能性が考えられるが、ヒトの生理機能として重要な脳血流調節機能に関して、まだ明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

本研究課題の申請時における当初の研究目的は、体液上方変位と高二酸化炭素血症が脳血流調節機能に与える複合影響について、頭低位の角度を変えて体液上方変位の程度を増した際に影響の程度が増す用量依存性が認められるかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 20例の実験対象者において、3段階の頭低位(-5度、-15度、-30度)負荷と3%二酸化炭素負荷の複合の負荷を10分間おこなった。まず、水平の電動傾斜ベッド上の被験者にマスクを装着してダグラスバックから空気(通常大気)を吸入させた。経頭蓋ドプラ血流計と非観血的連続血圧計を装着し中大脳動脈の血流速度波形と血圧波形を記録した。またカプノメータにより呼気終末二酸化炭素濃度を測定した。続いてベッドを傾け頭低位(-5度、-15度、-30度をランダムに日を変えて実施)とし頭部方向への体液変位を起こし、同時に呼吸分付きマスクより3%二酸化炭素含有ガスを吸入させ10分間持続した(下図)。

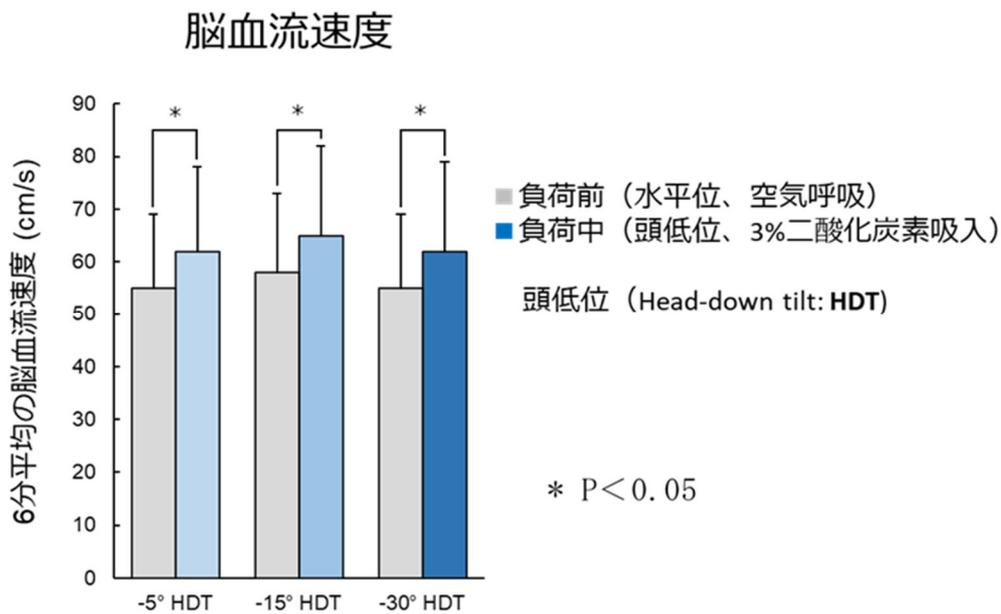


(2) 脳血流調節機能の評価においては、区間平均の脳血流速度の変化だけでなく、急速な血圧変動に対する脳血流の調節能力についても検討した。具体的には、血圧と脳血流を非侵襲的に測定し、それらの変動波形に周波数解析および伝達関数解析を施すことで、血圧変動の速さの違いにより異なる脳血流調節機能を評価した。

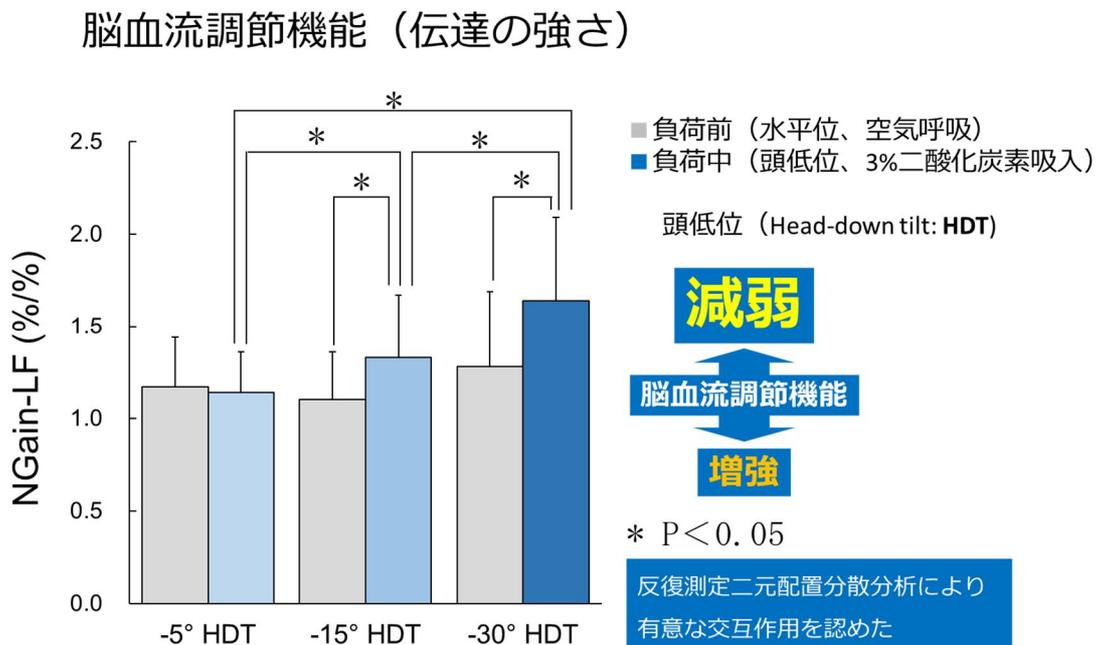
(3) 別途、頭低位単独の負荷実験(空気呼吸の状態、水平位と-10度頭低位、-30度頭低位において脳血流速度波形と血圧波形を測定した実験)、頭部位置の違いの実験(座位での前屈、後屈において脳血流速度波形と血圧波形を測定した実験)などでの脳血流速度や頭蓋内圧、近赤外分光計による脳内酸素飽和度の変化の実験結果についても本研究の更なる進展のために解析した。

4. 研究成果

(1) 区間平均の脳血流速度は、いずれの頭低位角度でも同様に有意な増加を示した。この結果から、脳血流については、頭低位角度より3%二酸化炭素負荷による増加効果が主体であることが考えられた(下図)。



(2) 一方、脳血流調節機能の指標(低周波数帯のゲイン: Gain-LF)は、頭低位-5度では水平位の空気呼吸に対して変化を認めず、-15度、-30度では有意な増加が認められた(下図)。さらに、特に-30度で増加の程度が最も大きくなった。



これらの結果から、-5度の頭低位と3%二酸化炭素吸入の複合負荷では脳血流調節機能が大きな変化を示さないが、更に頭低位の角度を増すと3%二酸化炭素吸入との複合負荷によって脳血流調節機能が低下し、その脳血流調節機能の低下の程度は頭低位の角度に依存して大きくなる用量依存性の可能性が示唆された。

(3) その他の結果

空気呼吸下において、水平位、-10度頭低位、-30度頭低位の負荷を行い脳血流速度波形と血圧波形を測定した実験からは、頭低位単独負荷により頭蓋内圧推定値が上昇しても(下図A)、脳血流速度(下図B)や脳血流調節機能の指標(下図C)には影響しにくいことを捉えることができ、学会発表や論文発表(引用文献5)した。

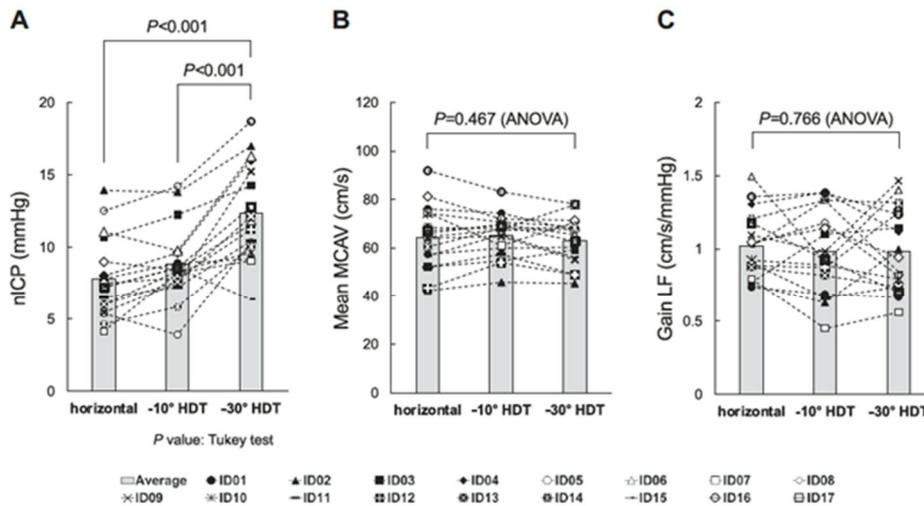


Figure 2. Group averages and individual changes in noninvasive intracranial pressure (nICP), mean cerebral blood velocity, and transfer function gain in the low-frequency range during head-down tilt (horizontal (0° HDT), -10° HDT, and -30° HDT). nICP (A); mean cerebral blood velocity in the middle cerebral artery (mean MCAV; B); and transfer function gain in the low frequency range (Gain LF; C). One-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA; $n = 17$; nICP, $P < 0.001$; mean MCAV, $P = 0.467$; Gain LF, $P = 0.766$) and the Tukey's test were used to determine significant differences (nICP: horizontal vs. -30° HDT, $P < 0.001$; -10° HDT vs. -30° HDT, $P < 0.001$).

(引用文献5より図2を引用)

他にも、健常成人では頭部位置の違いが脳灌流圧等に差を与えても脳血流には影響しにくいという追加の知見も得て、学会発表や論文発表(引用文献6)を行った。

更に、-30度の頭低位負荷を開始した直後の脳血流速度と脳内酸素飽和度(近赤外分光計にて測定)の経時変化を検討した結果、脳内酸素飽和度が予想に反して上昇するという追加の知見も得て学会発表を行った。

(4) 研究成果を総合的に見た学術的意義や社会的意義

背景の項目で説明したごとく、宇宙飛行や頭低位状態で行う腹腔鏡手術の広まりにより人類は体液上方変位の状態に曝される機会が多くなってきた。また、国際宇宙ステーションでは環境中の二酸化炭素濃度が高く重力による空気の流れもなく呼気の高濃度二酸化炭素が停滞しやすく、腹腔鏡手術では二酸化炭素ガスを注入し腹腔を膨らませ軽度の高二酸化炭素血症になる。これらの状態に関連した視機能変化や頭部臓器の合併症のリスクが捉えられている。

今回の研究で初めて、「体液上方変位」と「高二酸化炭素血症」の複合曝露においては、体液シフト強度が大きくなると用量依存性に脳血流調節機能が減弱する可能性が示された。特に、伝達の強さの指標において、傾斜角度-5度の頭低位では脳血流調節機能が比較的保たれるが、傾斜角度-15度と-30度の頭低位では脳血流調節機能が有意に減弱すると示されたことから、血圧変動から脳血流変動への伝達の割合を抑制する脳血流調節機能に関しては、傾斜角度-5度と-15度の間に閾値が存在することが示唆された。本研究結果より、頭低位で行うロボット支援下腹腔鏡手術において、頭低位の傾斜角度が大きくなると、頭部臓器障害のリスクが増加する可能性が考えられる。また、先行研究から宇宙滞在に伴う体液シフトの程度には個人差があることが示唆されており、今回の研究成果から考えると、体液シフトが大きい宇宙飛行士ほど頭部臓器の変化のリスクが高い可能性が考えられる。これらの可能性を今後、実際の臨床医療において研究したり、宇宙飛行士対象の宇宙医学実験においては研究したりしていく必要があると考えられる。それらによって更に具体的な知見が得られれば、宇宙飛行士の健康管理や頭低位で行うロボット支援下腹腔鏡手術患者の合併症リスク軽減のために実際に応用できると考えられる。つまり、宇宙飛行士の健康管理においては、下半身陰圧負荷装置などによる体液シフト予防対策を充実

させることや宇宙船内の二酸化炭素濃度のより適切な管理を行うことなどが考えられ、また、頭低位で行うロボット支援下腹腔鏡手術においては、頭低位角度を浅くすることや、全身麻酔下の人工呼吸管理において血中二酸化炭素濃度の上昇を厳密に抑えることなどが考えられる。

<引用文献>

1. Law J, Van Baalen M, Foy M, Mason SS, Mendez C, Wear ML, Meyers VE, Alexander D. Relationship between carbon dioxide levels and reported headaches on the international space station. *J Occup Environ Med* 56: 477-483, 2014
2. Hughson RL, Yee NJ, Greaves DK. Elevated end-tidal PCO₂ during long-duration spaceflight. *Aerosp Med Hum Perform* 87:894-897, 2016
3. Kurazumi, T., Ogawa, Y., Yanagida, R., Morisaki, H., Iwasaki, K.. Dynamic cerebral autoregulation during the combination of mild hypercapnia and cephalad fluid shift. *Aerosp Med Hum Perform*. 88:819-826, 2017
4. Marshall-Goebel K, Stevens B, Rao CV, Suarez JI, Calvillo E, Arbeille P, Sangi-Haghpeykar H, Donoviel DB, Mulder E, Bershad EM. Internal Jugular Vein Volume During Head-Down Tilt and Carbon Dioxide Exposure in the SPACECOT Study. *Aerosp Med Hum Perform*. 89:351-356, 2018
5. Kato T, Kurazumi T, Konishi T, Takko C, Ogawa Y, Iwasaki K. Effect of -10° and -30° head-down tilt on cerebral blood velocity, dynamic cerebral autoregulation, and noninvasively estimated intracranial pressure. *J Appl Physiol* 132:938-946, 2022
6. Kato T, Konishi T, Kurazumi T, Ogawa Y, Iwasaki K. Steady-state cerebral blood flow and dynamic cerebral autoregulation during neck flexion and extension in seated healthy young adults. *Physiol Rep* 11(4):e15622, 2023

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kato Tomokazu, Konishi Toru, Kurazumi Takuya, Ogawa Yojiro, Iwasaki Ken ichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Steady state cerebral blood flow and dynamic cerebral autoregulation during neck flexion and extension in seated healthy young adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15622
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14814/phy2.15622	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kato Tomokazu, Kurazumi Takuya, Konishi Toru, Takko Chiharu, Ogawa Yojiro, Iwasaki Ken-ichi	4. 巻 132
2. 論文標題 Effects of -10° and -30° head-down tilt on cerebral blood velocity, dynamic cerebral autoregulation, and noninvasively estimated intracranial pressure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 938 ~ 946
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jappphysiol.00283.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤智一, 小西透, 小川洋二郎, 岩崎賢一
2. 発表標題 高強度頭低位負荷の開始直後の脳血流と脳内酸素飽和度の経時変化
3. 学会等名 第68回日本宇宙航空環境医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤智一, 小川洋二郎, 岩崎賢一
2. 発表標題 高二酸化炭素血症と体液シフトが脳血流に与える複合影響の用量依存性
3. 学会等名 第93回 日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤智一, 田子智晴, 小川洋二郎, 岩崎賢一
2. 発表標題 高二酸化炭素血症と体液頭側シフトが脳血流に与える複合影響の用量依存性
3. 学会等名 第67回日本宇宙航空環境医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川洋二郎, 加藤智一, 田子智晴, 小西透, 大屋直子, 柳田亮, 岩崎賢一
2. 発表標題 国際宇宙ステーションの船内環境曝露（模擬）が循環調節に与える影響
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小川 洋二郎 (OGAWA Yojiro) (60434073)	日本大学・医学部・准教授 (32665)	
研究分担者	加藤 智一 (KATO Tomokazu) (10786346)	日本大学・医学部・助教 (32665)	
研究分担者	田子 智晴 (TAKKO Chiharu) (70780229)	日本大学・医学部・助手 (32665)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------