

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460915

研究課題名(和文)非侵襲的自律神経評価方法の開発と臨床応用

研究課題名(英文)Development and clinical application of noninvasive detection method for autonomic nerve activity

研究代表者

羽野 卓三 (Hano, Takuzo)

和歌山県立医科大学・医学部・学長特命教員(特別顧問)

研究者番号：90156381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：高血圧患者でのアムロジピン(AM)、シルニジピン(CL)、アゼルニジピン(AZ)による運動時の交感神経活動を瞳孔機能により評価した。CL群とAM群との比較では瞳孔収縮速度(VC)は両群とも負荷後に有意に上昇したが、その変化度はCL群よりAM群の方が大きかった。瞳孔拡張速度(VD)はCL群では変化しなかったがAM群で有意に上昇した。AZとAM群の比較ではVCは、等尺性運動負荷後にAM群では有意に亢進し、AZ群では変化を認めなかった。VDは、AM群では亢進を示したが、AZ群では変化しなかった。健常者では加齢により交感神経が抑制された。日差変動は、自律神経調節機能が保たれていると小さかった。

研究成果の概要(英文)：The influence of amlodipine(AM), cilnidipine(CL), azelnidipine(AZ) on sympathetic nervous activation during exercise was evaluated by pupil function test for hypertensive patients. In comparison between CL and AM group, the pupil contraction velocity (VC) significantly increased after isometric exercise load in both groups, but the degree of change was greater in the amlodipine group than in the CL group. Pupil dilation rate (VD) did not change in CL group, but it increased significantly in AM group. In the comparison between azelnidipine and amlodipine group, VC was significantly elevated in AM group after load, but not changed in AZ group. VD showed elevated in the AM group but did not change in the AZ group. In the healthy subjects with isometric exercise load, the parasympathetic nerve was increased with age. The day-day variation of blood pressure was lower as the autonomic nerve regulating function was maintained.

研究分野：高血圧

キーワード：自律神経 瞳孔機能検査 高血圧 カルシウム拮抗薬 加齢 血圧変動

1. 研究開始当初の背景

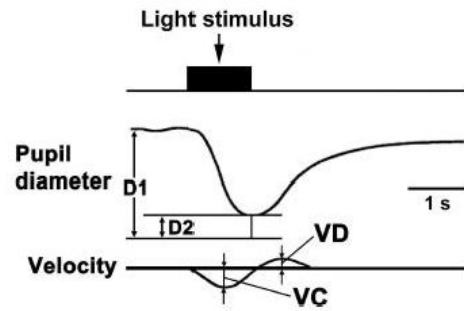
高血圧による血管障害には、血圧の上昇による物理的な障害と交感神経やレニン・アンジオテンシン系の亢進による内分泌的な障害が関与する。また、労作やストレスによる交感神経の活性化についても年齢や病態、降圧薬の種類により差があると考えられる。しかし、交感神経機能を簡便に繰り返し利用できる指標はなく、これらの疑問を十分に証明するに至っていない。本研究は、自律神経の機能評価に用いる瞳孔機能検査を用いることで非侵襲的に簡便に負荷時の交感神経機能、副交感神経機能を評価するとともに、年齢や病態に応じた高血圧の交感神経機能を評価する。また、本邦では高血圧患者に投与させる降圧薬としてカルシウム拮抗薬とレニン・アンジオテンシン系抑制薬のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が約 7 割を占めている。カルシウム拮抗薬のなかでほとんどを占めるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は降圧に伴う反射性交感神経亢進が示すことが知られている。一方、交感神経を抑制するとされる一部のカルシウム拮抗薬ではメンタルストレスによる皮膚血流の変化が抑制される成績がある。

2. 研究の目的

高血圧患者に対して、交感神経への影響が少ないアムロジピン、交感神経への抑制効果が強いとされるシルニジピン、アゼルニジピンなどのカルシウム拮抗薬による等尺性運動負荷時の交感神経変動への影響を瞳孔機能検査により評価することを目的とする。さらに、高齢者においては交感神経機能が低下していることが知られているが、一方で血圧変動が大きいことも知られていることから、高齢者において、ストレスによる循環応答および交感神経への影響を検討する。さらに、血圧の日内、日差変動には交感神経が関与する可能性もあることからこの点についても明らかにする。

3. 研究の方法

本態性高血圧患者を対象に、等尺性運動により惹起される自律神経活動変化に及ぼすジヒドロピリジン(DHP)系カルシウム拮抗薬のアムロジピンと N 型 Ca チャンネルを介して交感神経を抑制するとされるシルニジピンおよび交感神経抑制作用があるが機序について明らかでないアゼルニジピンの影響を、瞳孔機能計を用いて検討した。等尺性運動負荷は、15 分間の安静後に血圧や脈拍、瞳孔機能測定および脈波解析を同時に実施し、その後 1 分間の最大握力の 70% でのハンドグリップ負荷終了直後に安静時と同様の測定を行った。図に示すように光刺激で得られる瞳孔径の変化から縮瞳速度 (VC) と散瞳速度 (VD) を算出し、それぞれを副交感神経機能と交感神経機能の指標とした。また脈波解から低周波成分と高周波成分の比 (LF/HF) を算出し、これを交感神経機能の指標とした。



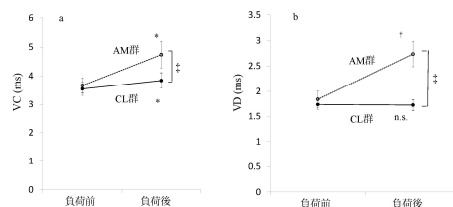
4. 研究成果

(1) シルニジピンについての研究

収縮期血圧はアムロジピン群が有意に上昇した ($p < 0.01$)。脈拍は両群とも負荷後に有意に上昇した ($p < 0.001$, $p < 0.05$) が、拡張期血圧はアムロジピン群のみで有意に上昇した ($p < 0.001$)。VC は両群とも負荷後に有意に上昇したが ($p < 0.05$)、その変化度はシルニジピン群よりアムロジピン群の方が有意に大きかった。VD はシルニジピン群では変化しなかったがアムロジピン群で有意に上昇した ($p < 0.01$)。LF/HF もシルニジピン群では変化しなかったがアムロジピン群では有意に上昇した ($p < 0.05$) (表、図)。以上よりシルニジピンは交感神経末端に分布する N 型チャネルを阻害する割合がアムロジピンより大きいことが示唆された。LF/HF の上昇もシルニジピン群で抑制されたことはこの結果と合致する。このことからシルニジピンの交感神経活動抑制作用がハンドグリップ負荷による拡張期血圧の上昇を抑制したと結論づけた。

	Amlodipine (AM)		Cilnidipine (CL)	
	Baseline	After IHG	Baseline	After IHG
SBP (mmHg)	134.66 ± 2.59	145.83 ± 3.06*	128.12 ± 3.12	147.8 ± 3.18
MBP (mmHg)	99.66 ± 1.85	110.83 ± 3.21*	95.62 ± 2.32	111 ± 2.92*
DBP (mmHg)	75.88 ± 2.04	84.22 ± 2.65*	78.00 ± 3.04	83.43 ± 2.48
PR (min)	67.05 ± 1.90	71.88 ± 2.25*	67.88 ± 1.88	74.44 ± 2.73*

Values are shown as means ± SEM.
 DBP, diastolic blood pressure; IHG, isometric handgrip exercise; MBP, mean blood pressure; PR, pulse rate; SBP, systolic blood pressure.
 Significantly different from resting values: * $p < 0.05$; † $p < 0.01$; ‡ $p < 0.001$ (baseline vs. after IHG).



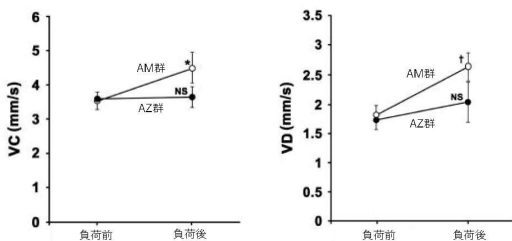
(2) アゼルニジピンについての研究

収縮期血圧はアムロジピン群で等尺性運動負荷後に有意に上昇したが ($p < 0.001$) アゼルニジピン群では変化を認めなかった。拡張期血圧は両軍で上昇した。脈拍はアムロジピン群で負荷後に増加したが ($p < 0.001$)、ア

ゼルニジピン群では変化を認めなかった。脈拍はアムロジピン群で有意に増加していたが(p<0.001)、アゼルニジピン群では変化を認めなかった。副交感神経の指標となる縮瞳率とVCは、等尺性運動負荷後にアムロジピン群では有意に亢進し(p<0.01)、アゼルニジピン群では変化を認めなかった。交感神経機能の指標であるVDは、アムロジピン群では、有意に亢進を示したが(p<0.001)、アゼルニジピン群では、変化を認めなかった。また、交感神経の指標となるLF/HFはアムロジピン群では2.22±0.45から4.94±0.91へと優位に増加したが(p<0.01)、アゼルニジピンでは3.51±0.60から3.13±0.51へと変化しなかった。以上より、アゼルニジピンは、高血圧における交感神経と副交感神経を抑制していることが明らかとなった。

	Amlodipine (AM)		Azelastipine (AZ)	
	Baseline	After IHG	Baseline	After IHG
SBP (mmHg)	133.3±2.5	144.6±2.9 [†]	136.5±2.6	141.9±3.4
MBP (mmHg)	99.2±1.7	109.6±3.1 [†]	101.4±2.3	108.8±3.1 [*]
DBP (mmHg)	76.2±1.9	83.9±2.4 [†]	77.6±1.5	82.4±2.3 [†]
PR (min)	67.6±2.1	72.7±2.2 [†]	66.4±1.8	68.1±2.1

Values are shown as means ± SEM.
 DBP: diastolic blood pressure; IHG, isometric handgrip exercise; MBP: mean blood pressure; PR: pulse rate; SBP: systolic blood pressure.
 Significantly different from resting values: [†]p < 0.05; ^{*}p < 0.01; ^{††}p < 0.001 (baseline vs. after IHG).



(3) 加齢による交感神経への影響

加齢に伴い交感神経活性は抑制されることが知られているが、高血圧患者と正常者において交感神経の変化が量的変化にとどまるのか、質的变化を伴うかは明らかでない。そこで、健常者と交感神経への影響の少ないカルシウム拮抗薬であるアムロジピンを服用している高血圧患者にハンドグリップ試験を行い自律神経各パラメーターの変化が年齢とどのように関連するかを明らかにした。安静時の収縮期血圧は健常者群 110.4±12.5 (平均±SD) mmHg、高血圧患者群 133.3±11.2mmHg と高血圧患者群で有意に高かった。負荷後は健常者群 126.6±18.4mmHg、高血圧患者群 144.6±12.9mmHg であり、上昇率には両群で差がなかった。安静時の脈拍は健常者群 66.3±9.2 分、高血圧患者群 67.6±9.4/分、負荷後の脈拍は健常者群 72.9±6.4/分、高血圧患者群 72.7±10.0/分と両群で有意な上昇を示したが両群で差がなかった。縮瞳速度は安静時健常者群 3.9±1.1ms、高血圧患者群 3.5±1.2ms であ

り健常者群では負荷により変化しなかったが、高血圧患者群では有意に増加した (p=0.009)。散瞳速度は安静時健常者群 2.1±0.9ms、高血圧患者群 1.8±0.7ms であり、健常者群では負荷により変化なく、高血圧患者群では有意に上昇した (p<0.001)。FFT LF/HF は健常者群では有意な変化がなく、高血圧患者群では有意に上昇を示した (p=0.009)。各指標の%変化率と年齢との単相関では、健常者群では脈拍が有意な負の相関(p=0.017)、縮瞳率が正相関(p=0.03)、FFT LF/HF が負の相関 (p=0.03) を示した。一方、高血圧患者群では散瞳率が正相関 (p=0.043)、FFT LF/HF が正相関(p=0.05)を示した。

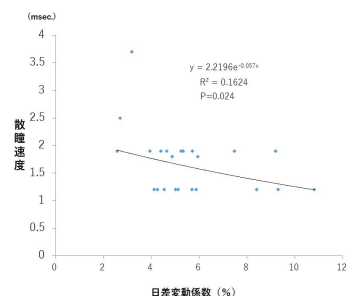
	健常者	健常者 年齢との相関	高血圧 治療群	高血圧治療群 年齢との相関
収縮期血圧	↑		↑	
拡張期血圧	↑		↑	
脈拍	↑	負	↑	
縮瞳速度(VC)	⇒	正	↑	
散瞳速度(VD)	⇒		↑	正
血管年齢	↑		⇒	
FFT LF/HF	⇒	負	↑	正

た。

(4) 日差変動に対する影響

血圧の日差変動には交感神経の関与が示唆されるが、直接交感神経機能の指標との関連をみた報告は少ない。

そこで、家庭血圧における早朝血圧の2週間の日差変動と安静時の瞳孔機能、等尺運動負荷後の瞳孔機能と比較を行い、交感神経との関連を明らかにした。その結果、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍の日差変動は 5.6±2.1%、6.8±2.9%、6.8±2.8%であった。収縮期血圧の変動係数は安静時散瞳速度と負の相関を示した(線形回帰 p=0.055、指数回帰 p=0.024)。収縮期血圧の変動係数はハンドグリップ負荷後の縮瞳速度と負の相関を示した(線形回帰 p=0.067、指数回帰 p=0.013)。拡張血圧の日差変動は瞳孔機能とは有意な相関は示さなかった。心拍数の日差変動も瞳孔機能との相関はみられなかった。以上の結果より、早朝安静時の血圧の変動は、瞳孔機能検査からみた安静時の自律神経機能とは負の相関を示しており、自律神経調節機能が保たれているものほど、日差変動が少ない傾向が明らかとなった。



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)

[雑誌論文](計5件)

Hiromi Shinya, Naomi Iwane, Takuzo Hano
Effects of Antihypertensive Drugs on Skin
Blood Flow as an Indicator of Sympathetic
Responses to Mental Stress in Hypertensive
Patients Health vol9 No3, 2017 DOI:
10.4236/health.2017.93040

Naomi Iwane, Yumi Koike, Takuzo Hano
Altered Calcium Handling in Peripheral
Nerve Terminals and Blood Vessels in
Spontaneously Hypertensive Rats Health
Vol.9 No.2, February 2017 DOI:
10.4236/health.2017.92022

Koike Y, Kawabe T, Nishihara K, Iwane
N, Hano T. Effects of amlodipine and
amlodipine on exercise-induced
sympathoexcitation assessed by
pupillometry in hypertensive patients.
Hypertens Res. 2016 Dec; 39(12):863-867.
doi: 10.1038/hr.2016.94.

Koike Y, Kawabe T, Nishihara K, Iwane N,
Hano T Cilnidipine but not amlodipine
suppresses sympathetic activation
elicited by isometric exercise in
hypertensive patients. Clin Exp Hypertens.
2015; 37(7):531-5. doi:
10.3109/10641963.2015.1025959.

Naomi Iwane, Takuzo Hano, Yumi Koike,
Kanami Nishihara: Hemodynamic Response
during Japanese-Style Bathing in Elderly
Disabled Subjects. Health
2014, 6, P2999-3004
doi.health.2014.621337

[学会発表](計5件)

Takuzo Hano: N-type Ca Channel in
sympathetic nerve terminals and 1A
linked Ca Channel are contributed to
increased vascular tone but
mobilization size from ER is reduced in
SHR. The17th International SHR
Symposium. 2016.9. Tokyo

小池有美、川邊哲也、羽野卓三:加齢に伴
うハンドグリップ負荷時の自律神経応
答の変化-若年正常者と高齢健常者の比
較.第58回日本老年医学会学術集
会,2016.6.金沢

Takuzo Hano, Naomi Iwane, Noriko
Miyoshi, Yumi Koike: Chronic
Treatment of Taurine Improves Altered
Renal Blood Flow Distribution in SHRSP.
Cardiovascular Genetics Satellite
The16th International SHR Symposium,
2014. 6, Rome

小池有美、羽野卓三:家庭血圧の日差変動
への交感神経・副腎系の関与.第56回日
本老年医学会学術集会, 2014.6.福岡

小池有美、岩根直美、川邊哲也、羽野卓
三:カルシウム拮抗薬は瞳孔機能からみ
た自律神経機能と血圧日差変動の係
に影響するか? 第37回日本高血圧学
会総会, 2014.10. 横浜

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

羽野卓三 (HANO, Takuzo)
和歌山県立医科大学・医学部・学長特命教
員(特別顧問)
研究者番号: 90156381

(2)研究分担者

水越正人(MIZUKOSHI Masato)
和歌山県立医科大学・保健・看護学部・教
授
研究者番号: 90254531

川邊哲也 (KAWABE Tetsuya)
和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 60508034

(3)連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

岩根直美(IWANE Naomi)
新屋博美(SHINYA Hiromi)
小池有美(KOIKE Yumi)