

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月1日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07540

研究課題名(和文) 筋ポンプと呼吸ポンプの協関が脳心血管系および心臓自律神経活動に与える影響

研究課題名(英文) Musculo-respiratory interactions on orthostatic cardiovascular and autonomic responses

研究代表者

新関 久一(Niizeki, Kyuichi)

山形大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：00228123

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)：本研究では、筋ポンプと呼吸ポンプの位相関係が循環系および心臓自律神経系にどのような影響を及ぼすか検証することを目的とした。起立時に下腿部へのカフ圧負荷で筋ポンプ作用を模擬するとカフ圧と心拍リズム間に位相カップリングが生じた。カフ圧負荷は起立時の心拍間隔の短縮と一回拍出量の低下を抑制したが、カップリングの強さと相関は認められなかった。呼気開始に合わせた筋ポンプ動作は血圧を上昇させ、心拍の呼吸性変動を減弱させたが、吸気開始に合わせた筋ポンプは心拍間隔を延長させ呼吸性変動を増大させた。筋ポンプ動作時の中枢性司令と呼吸からの求心性情報の相互作用により、循環系指標の応答に異なる影響を及ぼすと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋ポンプ作用は静脈還流量を増し、起立時の心拍出量維持に寄与している。しかし、その機能が呼吸ポンプ作用によってどのように修飾されるのか生理学的実証はなされていない。本研究は、起立時に筋ポンプ動作(踵上げ運動)を吸気開始に行う場合と呼気開始に行う場合で循環系指標の挙動を解析した。呼気時の筋ポンプ動作は血圧を上昇させ、心拍と血圧の呼吸性変動を減弱させるが、吸気時の筋ポンプ動作は逆に呼吸性変動を増大させ、心拍間隔を延長させた。吸気のタイミングで行う筋ポンプ動作は迷走神経活動を亢進させることが示唆され、起立不耐性を示す患者に有効な対処療法となり得ると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to determine whether phase coupling occurs between heartbeats and rhythmic lower-leg cuff inflation (RCI) which mimics muscle pump function, and to investigate the effect of the timing of muscle pump with respect to respiration on orthostatic cardiovascular autonomic responses. A periodic phase coupling occurred between heartbeats and RCI during quiet standing (QS). The RCI led to increase in stroke volume (SV) and lengthening of R-R intervals (RRI), however, these were not related with the strength of phase coupling. Reduction in SV and an increase in total peripheral resistance observed in QS were suppressed by repetitive heel up (HUP) maneuver. When HUP was initiated at expiration, blood pressure (BP) was increased and when initiated at inspiration, respiratory modulation in RRI was increased. These results indicate that orthostatic cardiovascular and autonomic responses are influenced by the timing of muscle pump with respect to respiration.

研究分野：生体生理学

キーワード：起立 心拍出量 血管抵抗 位相同期

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筋ポンプは運動時には静脈還流量を増加させ心拍出量制御に寄与する。また、起立時の下半身への静脈貯留を低減する上で重要な役割を担っているとされる。起立姿勢を保つと血液は腹部や下肢の末梢静脈に貯留し、静脈還流量が減少、心充満圧を下げて動脈血圧の低下をもたらす。その結果、心拍出量は減少し心肺圧受容器や動脈圧受容体への刺激も低下する。正常なら圧受容器反射由来の調節反射が働いて交感神経が亢進し、心拍数の増加や末梢血管抵抗が高められ、脳血流が維持される。日常生活において起立姿勢を維持する場面は多々あり、神経変性疾患患者や高齢者ではしばしば起立性低血圧を生じて姿勢が安定しないことが指摘されている。また健常者でも激しい運動後にはしばしば起立性低血圧を生じる。起立時の血圧低下を防ぐカウンター動作の研究は古くから行われており、leg-crossing, muscle tensing, squat 動作などが効果的とされているが、どの程度の筋緊張でどの程度の頻度や時間で行えばいいのか定量的な実証はなされていない。また、近年筋ポンプ(筋活動)が自律神経活動へ与える影響が注目されており、静脈還流量を変化させる呼吸ポンプとの相互作用の影響も考慮して筋ポンプの循環系指標や自律神経に与える効果をシナジー効果の観点から研究した報告は見られない。

2. 研究の目的

筋ポンプ作用は静脈還流量を増し、運動時の心拍出量増加や起立負荷時の脳血流維持に寄与している。しかし、その機能が呼吸ポンプ作用によってどのように修飾されるのか生理学的実証はほとんどなされていない。筋ポンプによる心拍出量増加は心収縮リズムとの協調効果によってもたらされると推察され、一方、心拍は呼吸によって強い影響を受けると同時に呼吸ポンプによる胸腔内圧変化で静脈還流量も変化する。したがって、下腿からの血液還流のタイミングが呼吸および心収縮と適応的な協働を生じている可能性があり、筋ポンプ動作によって筋収縮リズム、呼吸リズム、循環系リズム間にカップリングが生じているのではないかと推察した。本研究では、下腿部への周期的なカフ圧負荷(RCI)で筋ポンプを模擬し、心拍-カフ圧リズム間のカップリングと循環系動態との関連を調査した。また、筋ポンプと呼吸ポンプの位相関係が循環系および心臓自律神経系にどのような影響を及ぼすか実験的に検証することを目的とした。具体的には、起立時に呼吸リズムと一定の関係で筋ポンプ作用を働かせることによる呼吸循環系指標(心拍間隔、収縮期血圧、一回拍出量、心拍出量、総末梢血管抵抗、心臓自律神経活動、脳血流速度)の挙動から、筋ポンプと呼吸ポンプ協働の生理機能を明らかにする。

3. 研究の方法

平成 28 年度～平成 29 年度

起立時の筋ポンプと心活動のリズム間カップリングが循環系応答にどのような影響をもたらすか検討するために、下腿部への RCI を周期 6 秒(RCI6)、8 秒(RCI8)、10 秒(RCI10)の 3 種類で行い、静止起立(QS)を対照として比較した。若年健康成人 16 名(平均年齢 23 ± 0.8 、男性 13 名)を対象とした。被験者は実験前に実験内容の説明を十分に受け、インフォームドコンセントに同意した。研究計画は山形大学医学部倫理審査委員会の承認を得た。被験者は 3 分間安静座位を保った後、起立し、起立直後から RCI を行った。カフ圧は 120mmHg に設定した。計測中、呼吸は 0.2Hz に統制し、胸部双極心電図、容積補償法による血圧、呼吸流速、超音波ドプラ法による中大脳動脈(MCA)の血流速度を連続計測した。心電図から心拍間隔(RRI)、血圧波形から最高血圧(SBP)と Pulse Contour 法による一回拍出量(SV)、心拍数(HR)と SV の積から心拍出量(CO)、平均血圧と CO の比から全末梢血管抵抗(TPR)を算出した(図 1)。また、中大脳動脈の平均血流速度(MCAV)を求めた。心拍とカフ圧リズムの瞬時位相から位相差を求め、シンクログラムを作成して 10 秒窓で位相同期指標(λ)を、 $\lambda = |\sin(\psi)|^2 + |\cos(\psi)|^2$ で求めた。ここで ψ は心拍とカフ圧の瞬時位相差である。その際、カフ圧リズム一周期に対して心拍 n 個($n=6 \sim 17$)のリズム比で λ を算出し、起立時間帯の λ の平均値が最も高い値を代表値とした。RRI と SBP については周波数解析を行い、パワースペクトル密度の呼吸周波数帯域(0.15～0.4Hz)を積分して副交感神経活動とした。

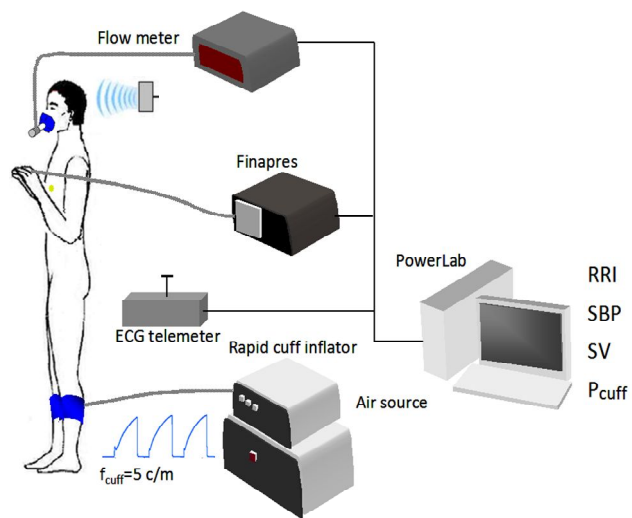


図 1. 実験概要図

平成 29 年度～平成 30 年度

起立時の筋ポンプと呼吸ポンプの相互作用を解明するために、呼吸開始時の踵上げ(Heel UP; HUP)と吸気開始時の HUP による循環系指標の応答を比較した。若年健康成人 20 名(平均年齢

22.5±0.7 才；男性 18 名)を対象とした。被験者は 3 分間座位で安静を保った後起立し、(1)6 分間起立静止を保つ(QS)、(2)6 分間呼気開始に合わせて HUP(HUP_{exp})を行う、(3)吸気開始に合わせて HUP(HUP_{insp})を行う、の 3 種類のプロトコルを同一日に行った。呼吸は 3 秒吸息 3 秒呼息の 6 秒周期に統制し、HUP も 6 秒周期で行った。実験中、胸部双極心電図、容積補償法による 呼吸流速、下腿筋電図を連続計測した。心電図から RRI、呼吸波形から SBP と Pulse Contour 法による SV、HR と SV の積から CO、平均血圧と CO の比から全末梢血管抵抗(TPR)を算出した。1 呼吸毎に各循環系指標の応答をアンサンブル平均し、呼吸周期に対する循環系諸指標の位相応答を求め、QS、HUP_{exp}、HUP_{insp} で比較した。また、RRI、SBP および SV の周波数解析を行い、呼吸性変動のパワーを算出してプロトコル間で比較した。

4. 研究成果

平成 28 年度～29 年度

心拍と RCI の位相同期解析の一例を図 2 に示す。RCI6 では心拍：カフ圧リズムの比が 7:1 で位相同期が見られ、 λ の平均値は 0.402、RCI8 では 9:1 が主な同期比率で λ は 0.522、RCI10 では 12:1 の同期比が主要であり、 λ の平均は 0.441 であった。全被験者の λ の平均は RCI6、RCI8、RCI10 でそれぞれ、 0.373 ± 0.132 、 0.408 ± 0.091 、 0.427 ± 0.115 であり(図 3A)、全ての RCI プロトコルで心拍とカフ圧リズム間に 6:1～17:1 のカップリング比で同期が認められたが、 λ の値にプロトコル間の有意差が認められなかった。

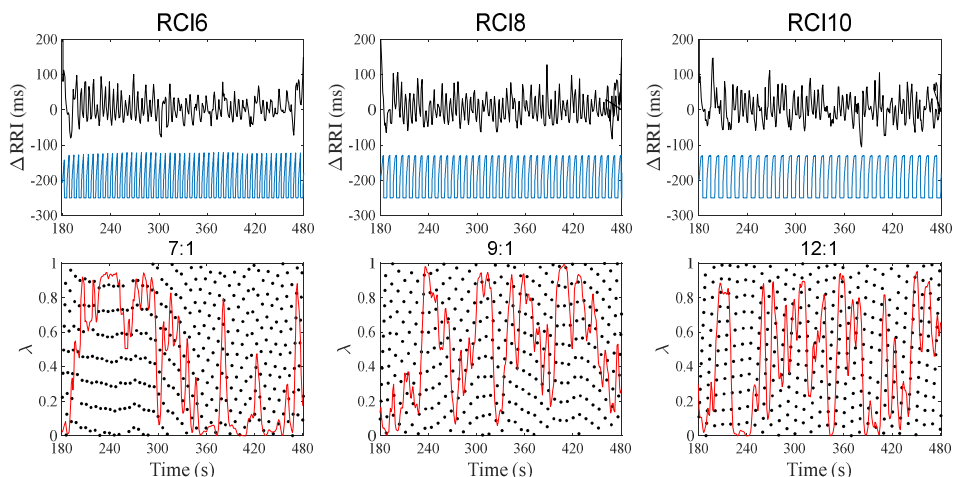


図 2. 心拍リズムとカフ圧リズムの位相同期解析例
上段図の青線はカフ圧変化、下段図の赤線は λ の変化を示す

座位から起立すると QS では RRI の短縮や SV の低下を示したが、RCI は RRI の短縮を有意に抑制し、起立時の SV 低下を抑制した。QS では座位時の SV を 100%にすると起立時の SV は平均 $82.5 \pm 9.5\%$ のレベルまで低下したが、RCI6 では $93.5 \pm 9.9\%$ 、RCI8 では $93.8 \pm 7.6\%$ 、RCI10 では $92.1 \pm 7.3\%$ レベルに維持された(図 3B)。RCI プロトコル間の SV 低下の抑制効果に有意差は認められなかった。また MCAV は QS では立位時に $8.7 \pm 1.3\%$ 低下したのに対し、RCI6 では $3.7 \pm 3.8\%$ 、RCI8 では $6.3 \pm 3.0\%$ 、RCI10 では $3.2 \pm 2.1\%$ の低下が見られた。

QS では起立時の副交感神経活動が $34.8 \pm 14.9\%$ まで低下したが、RCI6 では $53.5 \pm 20.6\%$ 、RCI8 では $56.6 \pm 27.4\%$ 、RCI10 では $57.2 \pm 22.3\%$ の低下にとどまった。カップリング指標 と起立時の SV 低下抑制との相関関係は認められなかったが RCI による副交感神経活動低下の抑制は SV の増加と関連していた。静脈還流量の増加は循環中枢に対する心肺圧受容器からの求心性入力を増加させ、遠心性交感神経活動の抑制と迷走神経活動の亢進を誘導すると推察される。

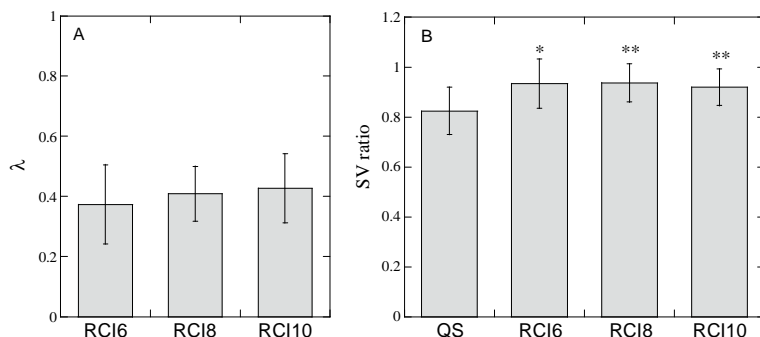


図 3. RCI プロトコルにおけるカフ圧リズムと心拍の同期指標 λ (A)と座位から起立への SV 変化の割合(B) * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. QS

平成 29 年度 ~ 30 年度

図 4 に QS, HUP_{insp} および HUP_{exp} における起立時の循環系諸指標の応答例を示す。QS では起立時に RRI の短縮, SV と CO の漸減が見られ, TPR は上昇した。一方, HUP は QS に比べて起立時の SV と CO の低下および TPR の上昇を抑制した。HUP_{insp} は起立時の RRI 短縮を抑制したが HUP_{exp} では RRI は QS に比べ変化が見られなかった。また, HUP_{exp} では SBP が増大した。

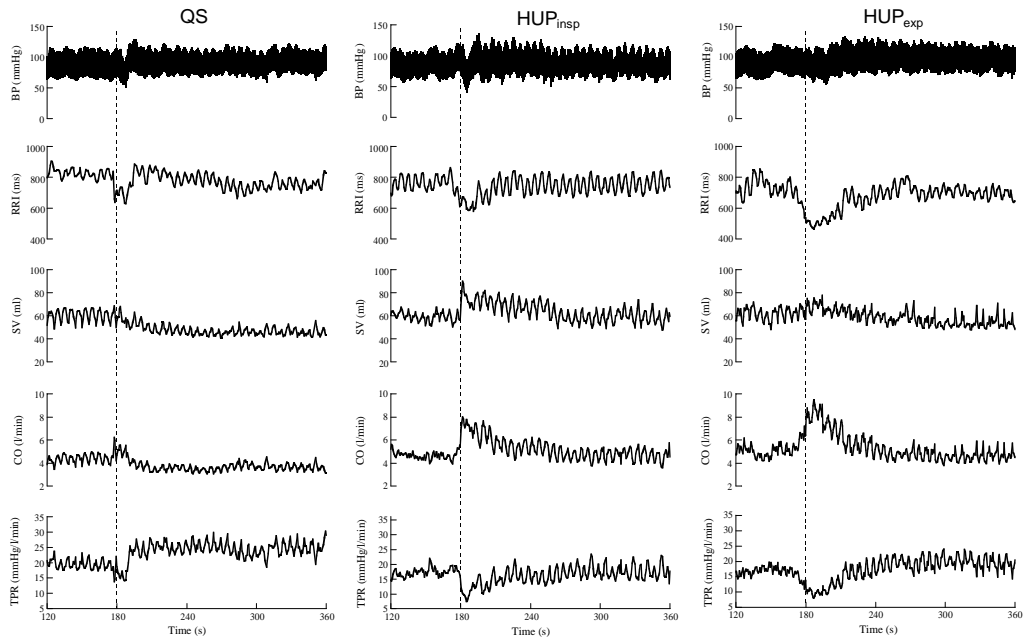


図 4. QS, HUP_{insp}, HUP_{exp} における起立時循環系応答の典型例

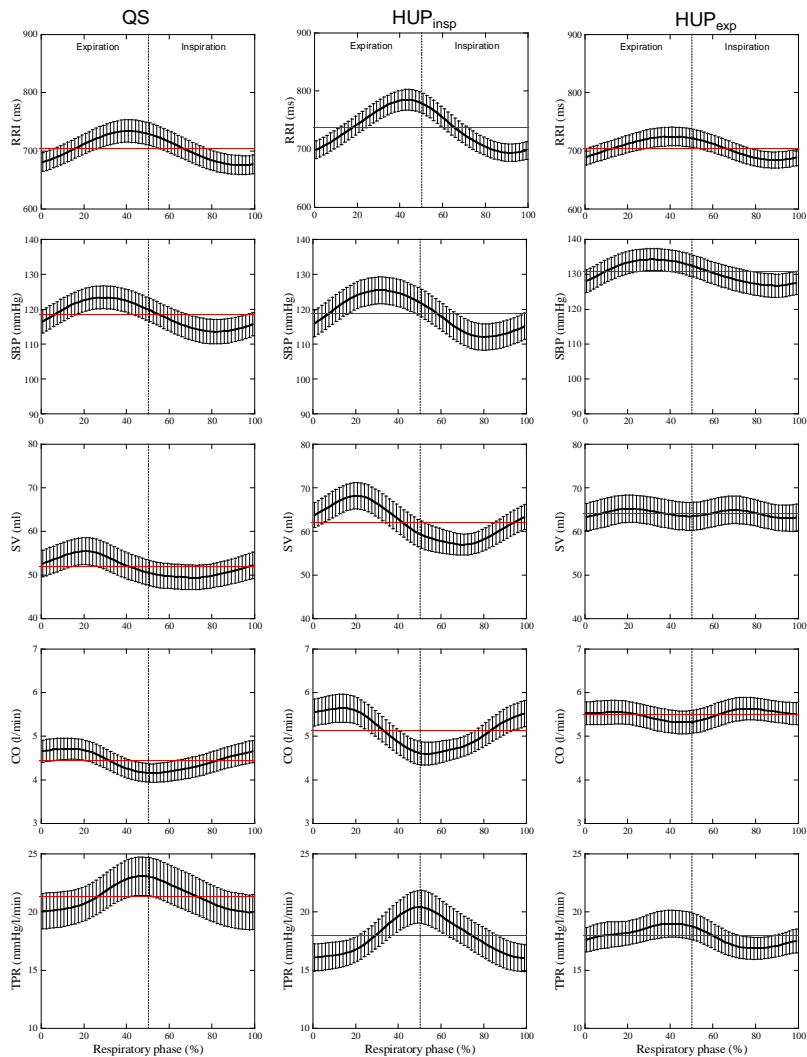


図 5. QS, HUP_{insp} および HUP_{exp} における呼吸位相に対する循環系諸指標の変化
赤線は平均を示す

呼吸位相に対する循環系諸指標の平均応答を図5に示す。QSではSBPとSVの最大値は呼気相の中間に見られ、最小値は吸気相に見られた。RRIは呼気終了時に最も延長し、吸気終了時に最も短縮する。その結果、HRとSVの積であるCOは呼気終了時に最小値を示し、TPRはその位相で最大値を示す。HUP_{insp}ではQSにおける呼吸位相に依存した循環系諸指標の変化が増大し、HUP_{exp}では逆に呼吸位相における変化が减弱した。

循環系諸指標に対する筋ポンプの正味の影響を調べるため、HUP時の応答をQSの応答で正規化し、HUP開始時点ゼロとすると(図6) HUP_{insp}とHUP_{exp}ともにHUP動作開始から約4.2秒後にSVとCOが最大値を示した。筋ポンプによる静脈還流量増加がSV増加に反映されるまで4秒ほどかかると想定される。HUP_{exp}では一呼吸周期中におけるSBPの平均値と最小値が有意に増大し(それぞれP=0.047, P=0.05)、最大値も増大する傾向が見られた(P=0.064)。また、HUP_{exp}ではRRIの最大値がHUP_{insp}に比べて短縮し(P=0.036)、COの最大値は増大した(P=0.042)。

RRIとSBPのパワースペクトル密度を求めてみるとHUP_{insp}条件ではQSとHUP_{exp}条件に比べてRRIとSBPの呼吸性変動が有意に増大した(図7)。随意的なHUP動作に伴うセントラルコマンドが循環中枢に影響を及ぼし、HUP_{exp}条件では、呼息時の迷走神経活動の亢進を抑制したものと推察された。一方、HUP_{insp}条件では吸息開始とHUP動作が同期しており、吸息時には呼吸中枢からの入力とセントラルコマンドの入力が重畳して迷走神経活動を抑制するが、呼息時には迷走神経を抑制する入力がない。したがってHUP_{insp}条件では呼吸周期内での迷走神経活動の変化が増大したものと推察された。SBPは胸腔内圧の影響を受け、呼息時に高くなるが、HUP_{exp}では呼息時に迷走神経活動の一過性の抑制が加わり、SBPの平均値が高くなったと推察された。以上の結果は、呼吸位相に対する筋ポンプの動作タイミングが循環系諸指標の応答と自律神経活動に影響を与えることを示す。

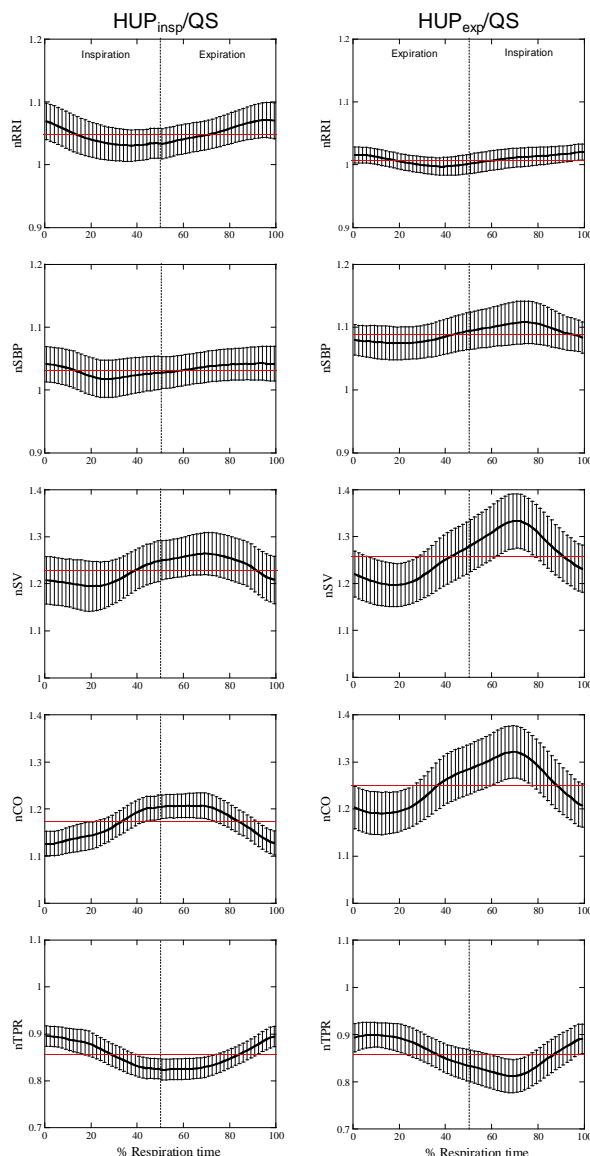


図6. QS条件の応答で正規化した、HUP_{insp}およびHUP_{exp}の循環系諸指標の変化。赤線は平均を示す。

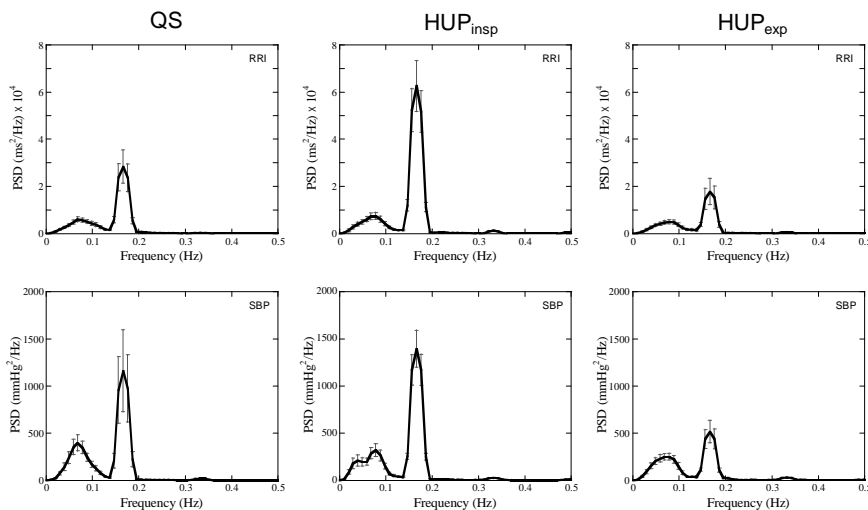


図7. RRIとSBPの平均パワースペクトル密度

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Ukawa N, Saitoh T, Niizeki K., Interaction between respiratory and muscle pumps on orthostatic cardiovascular responses (Japanese), Trans. Med. Biol. Eng. 54:218-224, 2016.
(査読有)

〔学会発表〕(計2件)

菅原裕貴, 鵜川成美, 齊藤 直, 新関久一, 起立時の心拍一筋ポンプ間カップリングと循環動態の解析, 第56回日本生体医工学会大会 2017年5月3日~5日, 東北大学医学部キャンパス(宮城県仙台市).

鵜川成美, 齊藤 直, 新関久一, 起立時の循環系調節に及ぼす筋ポンプと呼吸ポンプの相互作用, 生体医工学シンポジウム2016年9月17日~18日, 旭川大雪クリスタルホール(北海道旭川市).

〔その他〕

ホームページ等

<http://belab-yzsc.yz.yamagata-u.ac.jp>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

新関 久一 (NIIZEKI, Kyuichi)

山形大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：00228123