

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25514008

研究課題名(和文) 二酸化炭素吸入と微小重力環境がヒトの脳循環・頭蓋内圧に及ぼす影響の医学的検討

研究課題名(英文) Combined effects of CO<sub>2</sub> and cephalad fluid shift on dynamic cerebral 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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：国際宇宙ステーションでは、空気中の二酸化炭素が地上より高めで、さらに無重力であるため空気の自然対流がなく高濃度二酸化炭素の呼気がポケット状に停滞する場合がある。そこで、宇宙で高い二酸化炭素ガスを吸い込んだ際の脳循環の影響を明らかにすることを計画した。無重力で頭側に血液等が集まった状態を模擬するため、頭側を10度下げた体位にして高濃度二酸化炭素を吸入させた。その結果、血圧の変動が脳血流の変動に影響を及ぼすのを抑制できているかを表す脳循環調節機能の指標が悪化した。つまり宇宙空間で高濃度二酸化炭素を吸った際には脳循環調節への悪影響が大きく、宇宙飛行士の健康のため二酸化炭素の管理が重要と思われた。

研究成果の概要(英文)：The air in the International Space Station contains high concentrations of CO<sub>2</sub>. In addition to this, astronauts also face a risk of exposure to higher levels of CO<sub>2</sub> due to the absence of natural air circulation in microgravity. There have been no reports describing the influence of CO<sub>2</sub> on dynamic cerebral blood flow control during microgravity or a microgravity-simulated head-down tilt (HDT) experiment, causing fluid to shift toward the head. We therefore tested the hypothesis that exposure to CO<sub>2</sub> during HDT would greatly impair dynamic cerebral blood flow control. The results indicate that dynamic cerebral blood flow control is impaired by exposure to 3% of CO<sub>2</sub> during HDT. Our findings suggest that exposure to CO<sub>2</sub> during spaceflight would significantly influence cerebral blood flow control compared to that on the earth.

研究分野：宇宙医学、衛生学

キーワード：宇宙医学 衛生 特殊環境 脳循環 二酸化炭素

## 1. 研究開始当初の背景

現在、国際宇宙ステーションでは二酸化炭素濃度が地上より 10 倍程度高めである。さらに、宇宙では微小重力環境であるために比重の差による対流が発生せず、高濃度二酸化炭素を含む呼吸が停滞しポケット状に二酸化炭素がいつそう高い場所が発生するリスクがある。

二酸化炭素は、人体でとりわけ重要な大脳において、末梢血管に強い拡張作用を示すことが分かっている。また、宇宙滞在では、頭から足方向への重力がかからないことにより、頭部方向へ血液や体液がシフトする。これらの現象によって脳循環調節機能の変化や頭蓋内圧の亢進が引き起こされる可能性がある。

一方近年、国際宇宙ステーション滞在中に、眼の視神経乳頭浮腫など、高二酸化炭素血症と頭部方向への体液シフトにより引き起こされた「脳循環の変化や頭蓋内圧亢進」の影響が疑われる症状を呈する宇宙飛行士の例が認められている。そのため、高濃度二酸化炭素吸入や頭部方向への体液シフトが、脳循環や頭蓋内圧に及ぼす影響を検討することが重要な課題となっている。

しかしながら、微小重力環境曝露による頭部方向への体液シフトに、吸気中の二酸化炭素濃度の増加が加わった場合の脳循環の変化は未だ研究されておらず、両因子の相加作用や相乗作用の可能性が危惧される。

## 2. 研究の目的

上記のごとく、微小重力環境曝露による頭部方向への体液シフトに吸気中の二酸化炭素濃度の増加が加わった状況が宇宙飛行士の健康を脅かす因子となっている可能性がある。そこで、頭部方向への体液シフトと高濃度二酸化炭素の吸入が組み合わさった場合に脳循環を悪化させるか検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) プロトコール

健康成人被験者に対して、4 プロトコールを実施した。水平に仰向けになり大気相当の 0.04% 二酸化炭素含有ガスを 10 分間吸入する( プラセボ@仰臥位、Placebo/Supine )、もしくは 3% の二酸化炭素含有ガスを 10 分間吸入する( 二酸化炭素@仰臥位、CO<sub>2</sub>/Supine ) 実験を行った。さらに、10 度ヘッドダウンティルト姿勢で、大気相当の 0.04% 二酸化炭素含有ガスを 10 分間吸入する( プラセボ@ヘッドダウンティルト Placebo/HDT )、もしくは 3% の二酸化炭素含有ガスを 10 分間吸入する( 二酸化炭素@ヘッドダウンティルト、CO<sub>2</sub>/HDT ) 実験を行った。また、10 度ヘッドダウンティルトでの 0.5% の二酸化炭素含有ガス 60 分間吸入も行った。

### (2) 測定

経頭蓋ドプラ計 (WAKI、アチスメディカル)、近赤外分光計 (PocketNIRS、ダイナセンズ) 橈骨動脈血圧計トノメトリー (Jentow、コーリン) 指動脈連続血圧計 (フィノメーター、FMS)、心電図およびガスモニター (BSM-5132、日本光電)などを装着した。脳血流速度、血圧、呼吸二酸化炭素濃度の連続波形を生体情報取得システム (Hem、Notocord) に記録した。

### (3) ドプラプローブ固定具の作成

繰り返し実験において、中大脳動脈の血流速度波形を再現性良く取得するために、経頭蓋ドプラプローブの被験者個々用の固定具を作成した。まず、側頭部のウィンドウを通して、標準的な方法により中大脳動脈の血流速度波形が、最も強いシグナルで、深さ 55mm 近辺で、描出できる位置、確度を検出した。そしてその位置において、歯科用印象剤を用いドプラプローブの周囲から被験者の側頭部、外耳孔までの型を作成した。

### (4) 評価・解析

#### 評価項目:

平均脳血流速度、平均血圧、動的脳循環調節機能 (血圧と中大脳動脈血流速度の伝達関数解析)、頭蓋内圧変化 (Pulsatility Index)、近赤外分光計の酸化ヘモグロビン・還元ヘモグロビン・総ヘモグロビンの相対変化値、呼吸状態 (呼吸終末二酸化炭素濃度、呼吸数)などを評価項目とした。平均脳血流速度、平均血圧は生体情報取得システム (Hem、Notocord) を用いて、リアルタイムで一心拍毎の値を算出し、不整脈やノイズの有無をモニターしながら、記録を行った。

#### 脳循環調節機能の解析:

経頭蓋ドプラ血流計で計測した中大脳動脈平均血流速度を脳血流量の評価指標とし、その変動量の増加の有無で脳循環が不安定になっているか評価した。さらに、一心拍ごとの平均血圧の変動に対する平均血流速度の変動の割合 (ゲイン、Gain) を伝達関数解析にて算出し、その上昇の有無から動的脳循環調節機能が悪化しているか評価した。加えて、血圧変動と脳血流変動の位相を Phase で算出した。

#### 頭蓋内圧の解析:

脳血流速度から Pulsatility Index を算出し、その上昇の有無から頭蓋内圧亢進を評価した。

## 4. 研究成果

脳循環調節機能は、血圧の変動が脳血流の変動に影響を及ぼすのをどれだけ抑制できているかを表すゲインにて評価した。その結果、特に動的脳循環自動調節において重要な低周波数帯 (0.07 ~ 0.2 Hz) において、この

ゲイン値が HDT/CO<sub>2</sub> (模擬微小重力姿勢 + 3%二酸化炭素含有ガス吸入)において他のプロトコルに比べ有意に増加し脳循環調節機能が悪化することが示唆された(図1)。

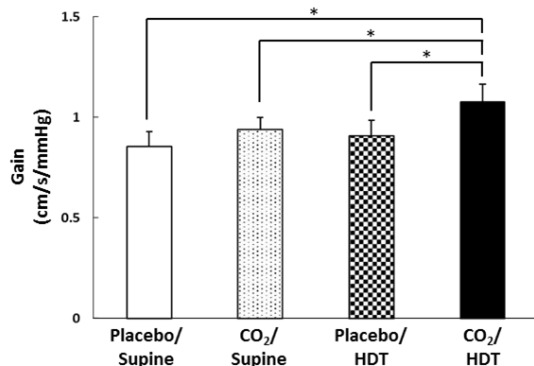


図1: 低周波数帯(0.07-0.2 Hz)の伝達関数解析のゲイン (Gain)

Placebo/Supine: プラセボ@仰臥位、  
CO<sub>2</sub>/Supine: 二酸化炭素@仰臥位、  
Placebo/HDT: プラセボ@ヘッドダウンティルト  
CO<sub>2</sub>/HDT: 二酸化炭素@ヘッドダウンティルト  
\*P<0.05

さらに、同周波数帯において HDT/CO<sub>2</sub>(模擬微小重力姿勢 + 3%二酸化炭素含有ガス吸入)において他のプロトコルに比べ Phase が有意に低下し、脳血流の血圧変動に対する同調性が増し、この指標の変化も脳循環調節機能が悪化することを示唆した(図2)。

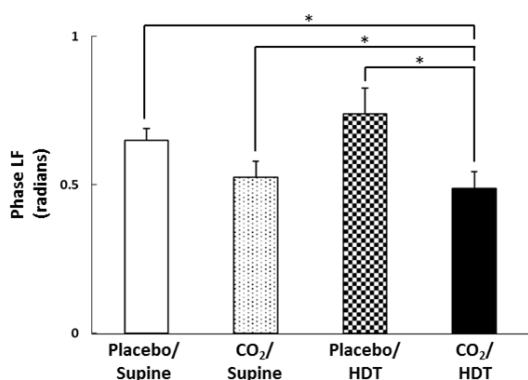


図2: 低周波数帯(0.07-0.2 Hz)の伝達関数解析の位相 (Phase)

Placebo/Supine: プラセボ@仰臥位、  
CO<sub>2</sub>/Supine: 二酸化炭素@仰臥位、  
Placebo/HDT: プラセボ@ヘッドダウンティルト  
CO<sub>2</sub>/HDT: 二酸化炭素@ヘッドダウンティルト  
\*P<0.05

つまり、高濃度二酸化炭素の吸入だけや、ヘッドダウンティルトによる頭部方向への体液シフトだけでは、脳循環調節機能は変化しないにもかかわらず、頭部方向への体液シ

フトと高濃度二酸化炭素の吸入が組み合わさった場合には脳循環調節機能を悪化させることが示唆された。これらのことから、微小重力である宇宙空間では、地上に比べて、高濃度の二酸化炭素を吸った際の脳循環調節への悪影響が大きいと考えられ、宇宙飛行士の健康のために二酸化炭素の管理が重要と思われた。

さらに、日常の地上での臨床に関してこの研究成果の応用を考えると、手術室の腹腔鏡下手術の周術期管理で類似した状況が思い当たる。一部の腹腔鏡下手術では二酸化炭素による気腹に加え、低頭位を必要とし、重篤な合併症として失明が報告されている。その発症機序に脳循環調節の変化が関与していると考えられる。つまり、本研究結果は、ヘッドダウンティルト姿勢時の高二酸化炭素血症では、血圧変動の脳血流への伝達が増強し脳循環自動調節能の減弱することを示唆していたことから、腹腔鏡下手術で低頭位傾斜中は、血中二酸化炭素分圧によって脳循環調節が悪化する可能性がある。しかし、ヘッドダウンティルト姿勢だけなら、血圧変動の脳血流への伝達は変化せず脳循環自動調節能は良好に保たれていたと考えられたので、腹腔鏡下手術で低頭位傾斜中は、血中二酸化炭素分圧の管理を厳密に行うことが、安全な患者管理に重要と考えられた。

一方、中大脳動脈の平均脳血流速度に関しては、プラセボ@仰臥位(57.2±2.8cm/s)とプラセボ@ヘッドダウンティルト(59.7±3.0cm/s)で差はなかった。それらに比べ、二酸化炭素を吸入した二酸化炭素@仰臥位(64.8±3.2cm/s)と、二酸化炭素@ヘッドダウンティルト(69.3±4.2cm/s)で、高い値であった。ただし、この両者間で、二酸化炭素@仰臥位に比べ二酸化炭素@ヘッドダウンティルトは平均脳血流速度が高いものの統計学的な有意差には至らなかった。つまり、頭部方向への体液シフトと高濃度二酸化炭素の吸入が組み合わさった効果が、脳血流速度の増加に関して存在する可能性があるが、今回の実験では被験者数・統計学的パワーの問題で示されなかったことは否定できない。

国際宇宙ステーションの定常状態での二酸化炭素濃度に類似した0.5%二酸化炭素ガスを10度ヘッドダウンティルト姿勢で60分間吸入するプロトコルに関しては、当初予想したような著明な変化はなかった。今後より長時間の曝露の実験を行う必要が考えられた。

また、Pulsatility Index の変化は、頭蓋内圧変化の予想とは逆となり(二酸化炭素@ヘッドダウンティルトにおいて低下した)、頭蓋内圧値より、むしろ脳末梢の細動脈の流れやすさの変化を鋭敏に示している可能性が考えられた。さらに、ヘッドダウンティルトで平均脳血流速度が変化しなかったのに対し、近赤外分光計の総ヘモグロビンの相対

変化値は増加傾向で、脳末梢の毛細血管や静脈系の血液量の増加を示している可能性が考えられた。さらに、眼球の脈絡膜の厚さはヘッドダウンティルトにより増加した。これは脈絡膜の特に静脈系の血液増加によると考えられたが、眼球部位により肥厚の程度に差があることも判明し、さらなる検討も必要と考えられた。

## 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0件)

[学会発表](計6件)

倉住拓弥, 小川洋二郎, 柳田 亮, 森崎浩, 岩崎賢一: 低頭位傾斜と高二酸化炭素血症が脳循環調節に与える影響の実験的検討. 日本麻酔科学会第 63 回学術集会, 2016 年 5 月 26 ~ 28 日 (発表決定) 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

倉住拓弥, 柳田 亮, 小川洋二郎, 青木健, 岩崎賢一: 体液シフトと二酸化炭素吸入が脳循環調節に及ぼす影響. 第 61 回日本宇宙航空環境医学会大会, 2015 年 11 月 19 日 ~ 21 日、慈恵会医科大学 (東京都港区)

Kurazumi, T., Iwasaki, K., Ogawa, Y., Yanagida, R., Aoki, K. Influence of carbon dioxide on dynamic cerebral autoregulation during head-down tilt. 2015 年 7 月 13 日 ~ 15 日、The Fifth International Meeting on Cerebral Haemodynamic Regulation, Southampton, UK

岩崎賢一: 宇宙における循環調節障害の研究と臨床応用の可能性, 第 31 回日本麻酔・集中治療テクノロジー学会, 2013 年 11 月 30 日、東京国際フォーラム (東京都千代田区)

篠島亜里, 岩崎賢一, 青木 健, 小川洋二郎, 柳田 亮, 湯澤美都子: 模擬微小重力による様々な部位の脈絡膜厚の変化. 第 59 回日本宇宙航空環境医学会大会, 2013 年 11 月 22 日 ~ 24 日、川崎医療福祉大学 (岡山県倉敷市)

岩崎賢一: 宇宙での循環管理, 第 23 回日本集中治療医学会九州地方会, 2013 年 7 月 6 日、宮崎 JA アズムホール (宮崎県宮崎市)

## 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

研究者番号: 80287630

(2)研究分担者

小川 洋二郎 (OGAWA, Yojiro)

日本大学・医学部・助教

研究者番号: 60434073

鈴木 孝浩 (SUZUKI, Takahiro)

日本大学・医学部・教授

研究者番号: 60277415

篠島 亜里 (SINOJIMA, Ari)

日本大学・医学部・助教

研究者番号: 60647189

(3)研究協力者

倉住 拓弥 (KURAZUMI, Takuya)