

# 受動起立過程における動的脳血流自動能変遷の数理的検討

塩 沢 友 規<sup>†</sup> 高 田 宗 樹<sup>††,†††</sup>

健康成人 13 例を対象に、段階的受動起立過程における動的脳血流自動能 (DCA) の変化を検討した。ヘッドアップティルト (HUT; 0, 15, 30, 45, 60, 90°; 各 6 分間測定) 過程における 1 心拍ごとの血圧および中大脳動脈血流速度 (MCAV) の平均値の変動周波数を、低周波数帯 (LF; 0.07 ~ 0.20 Hz), 高周波数帯 (HF; 0.20 ~ 0.50 Hz) に分類し、血圧変動から MCAV 変動への伝達関数ゲインを求めた。伝達関数ゲインの各 HUT 段階における変遷過程を、非斉次一階常微分方程式を用いて数理的に表現した。その結果、体軸下方向重力加速度の変化後に、DCA をより迅速にセットする能力を意味する、新しい脳血流自動能の概念を導き出した。

## A Mathematical Expression in Transitions of Dynamic Cerebral Autoregulation during Graded Orthostatic Stress in Humans

TOMOKI Y. SHIOZAWA<sup>†</sup> and HIROKI TAKADA<sup>††,†††</sup>

The purpose of the present study is to express the transition of dynamic cerebral autoregulation (DCA) during orthostatic stress in humans using first-order differential equations. Thirteen healthy subjects underwent a graded head-up tilt test (HUT; 0, 15, 30, 45, 60, 90 degrees 6 minutes each). The velocity of the middle cerebral arteries (MCAV) [cm/s] and the blood pressure (BP) [mmHg] were measured. Transfer function analysis was implemented with the beat-to-beat values of BP (input) and MCAV (output). Transfer function gain [(cm/s)/mmHg] of low frequency (LF: 0.07–0.20 Hz) and high frequency (HF: 0.20–0.40 Hz) were calculated from the integration of those data. The transition of the gain at each HUT degree was mathematically expressed using non-homogeneous first-order differential equations and a new concept of cerebral autoregulation was discovered. This type of cerebral autoregulation rapidly leads DCA to a different stationary state after exposure to a sudden change in the gravitational load.

### 1. はじめに

脳血流量は、古典的には、動脈血圧あるいは脳灌流圧がある一定範囲であれば、その圧変化に影響されず、流量は一定不変であると考えられてきた。これは、脳血流自動能と呼ばれ、医学の常識として非常に古くから強く信じられてきたことである<sup>1)</sup> (図 1)。

ところが十数年前より、血圧あるいは脳灌流圧が変化した際、瞬間的には脳血流量も同調して一時的に変

化するということが分かり、注目されるようになった (図 2)<sup>2)</sup>。たとえば、ヒトにおいては、急激な起立動作等の際、一時的に血圧が低下する。通常はこの程度の血圧低下は問題にはならないが、健康人においても、風呂上がり等には時として立ち眩み症状を生じることがある。これは、一時的な血圧低下が脳循環の低下をもたらし、前失神症状をきたしているものである。このような脳血流の変化は、ヒトにとってはきわめて不都合な現象である。この一時的な脳血流量変化を抑制する自動能というものが存在すると思われ、これは、動的脳血流自動能 (dynamic cerebral autoregulation; DCA) と呼ばれている<sup>2)~4)</sup>。近年、起立不耐症状を訴える患者の DCA の低下が報告され<sup>5)</sup>、この DCA の破綻自体が起立耐性に関与する一要因である可能性が指摘され<sup>5)</sup>、注目されてきている。DCA には変動の周波数依存性が存在すると考えられており<sup>2),3)</sup>、生理的血圧変動あるいは脳灌流圧変動を入力とし脳血流量を出力とした伝達関数解析により求めることができる<sup>3)~7)</sup>。

<sup>†</sup> 日本大学医学部社会医学講座衛生学部門  
Department of Environmental Health and Preventive Medicine, Nihon University School of Medicine

<sup>††</sup> 名古屋大学大学院工学研究科計算理工学専攻  
Department of Computational Science and Engineering, Graduate School of Engineering, Nagoya University

<sup>†††</sup> 岐阜医療科学大学保健科学部放射線技術学科  
Department of Radiological Technology, Gifu University of Medical Science

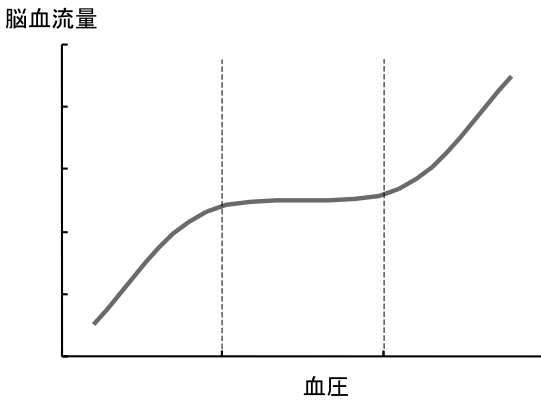


図 1 血圧がある一定の範囲内で変化する場合には、脳血流自動能が働き、脳血流量は一定に保たれる

Fig.1 As long as the fluctuation of the blood pressure is within a permissible range, the static cerebral autoregulation usually functions effectively and the cerebral blood flow volume can be kept constant.

一方、リハビリテーション分野における起立訓練法に、ヘッドアップティルト (head-up tilt; HUT) 法というものがある。これは、患者を足台付きベッドに横たわせ、ベッドの頭側を徐々に起こしていくことで、段階的受動起立負荷 (体軸下方向重力負荷を徐々に増大させる負荷) により起立姿勢に徐々に慣らしてゆくことを狙うものである。対象となる患者には、長期臥床等による起立性調節障害を有し、急な起立を行うと失神する可能性がある者等が含まれる。あるいは、HUT は、神経変性疾患を原因とする起立性低血圧患者の起立耐性の検査目的や、段階的起立負荷を行うことで起立時の自律神経調節や失神メカニズムを解明する等の研究目的で用いられている。起立負荷時、特に上記段階的 HUT 負荷時における DCA の検討に関して詳細な検討を行うことは、起立訓練上あるいは失神メカニズムを解明する研究に基礎的データを提供するという意味で、非常に重要である。

受動起立負荷法には、このほか、下半身陰圧 (lower body negative pressure; LBNP) 法が存在する。LBNP は、起立体位変換を行わず、下半身に陰圧をかけることで起立時の体液シフトのみを作り出す、循環系の実験のための模擬受動起立法である。LBNP は体位変換をとまなわないため、実験が行いやすく、実験者にとって好都合ではある。しかし、LBNP では、体位変換を感知する視覚・前庭系や体性感覚からの入力、体位変換による血管内静水圧勾配較差拡大による入力や頭蓋内圧の変化等をとまなわないために、これらのファクタの脳循環への影響が加味されず、脳循環系の評価として正しい知見が得られない可能性がある<sup>8)</sup>。

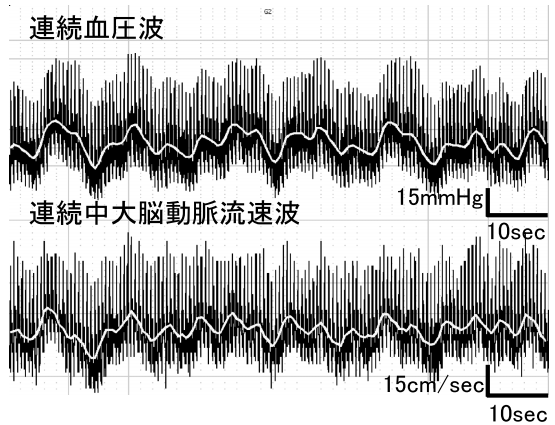
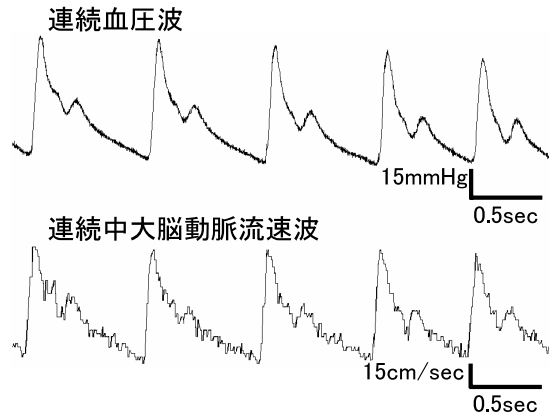


図 2 脳血流は瞬間的な血圧変動の影響を受け、同調性的変動をする。

Fig.2 Cerebral blood flow tends to follow the sudden and instantaneous fluctuation of blood pressure and the similar fluctuation of cerebral blood flow volume can be made.

一方、HUT による起立負荷時の動的脳血流自動能の変化を検討した報告は、この約 10 年間で散見されてはいる<sup>9)-13)</sup> もの、健常者を対象に HUT 過程を詳細に検討した報告はない。これには、① 実験にかかる手間とコストの問題、② DCA を解析する技術を有する研究者が少ないということ、③ 失神という、健常人においても条件さえ揃えば日常的に起こりうるありふれた現象に興味を示す研究者が現状ではほとんどいないということ、等が原因していると思われる。

しかしながら、近年の厚生省人口動態統計データを基とする推測<sup>14),15)</sup> によれば、高齢者の風呂場の突然死者数は高齢者の交通事故のそれをはるかに凌ぐとされている。その中には、急な血圧変動による失神で溺死しているケースが多く含まれるとも考えられており、上記のように失神メカニズム解明が遅々として進まない現況は、専門家間で深刻視されている。

このような背景のもと、これまで我々は、段階的

HUT 負荷時の DCA の検討を行ってきた<sup>8),16),17)</sup>。そこで現在問題となっているのは、HUT 負荷に変化を加えたのち、起立性調節障害の原因となりうるとされる DCA<sup>5)</sup> が変化するが、その際 DCA がどれだけ速やかに定常化し、起立耐性維持のために必要とされる均衡値が得られるのかという、DCA 定常化の能力を評価することの必要性である。

しかしながら、DCA そのものに直接関与する生理学的因子は現状では測定困難であり、さらに、現状では DCA の定常化に關する因子を決定づけるエビデンスがほとんど存在しないため、当面の解決手段として、この人体相互作用をブラックボックスとして扱い、これを数理的に表現することを考えた。

本研究は、HUT という体軸下方向重力負荷を変化させた際の DCA の定常化過程を非斉次一階常微分方程式によって表現することにより、この過程を動学的にとらえ、体軸下方向重力負荷変化時の DCA 定常化能力を評価しうる指標を模索するものである。

## 2. 材料と方法

### 1) 対象

対象は、健常成人 13 例（男性 10 例、女性 3 例）で、年齢  $28.8 \pm 4.6$  歳、身長  $168.8 \pm 7.5$  cm、体重  $65.8 \pm 12.0$  kg（平均  $\pm$  SD）であった。13 例の被験者は、一般公募から無作為に抽出した。

実験は、2000 年の 7 月から 9 月の 3 カ月間の午前中、軽い朝食を摂取した後、飲水以外の経口摂取を禁止し、2~3 時間程度経った時間帯に行われた。被験者には、前日の夜は十分に睡眠をとらせ、実験 24 時間前から、アルコール、カフェインの摂取、喫煙を禁止した。当日、倦怠感をはじめとする何らかの体調不良を訴える者、その他バイタルサイン（呼吸、心拍、血圧、体温）や一般身体所見に異常を認める者、薬物を内服している者は、除外した。実験室の空調は、エアコンディショナによりコントロールし、室温はつねに  $24^{\circ}\text{C}$  に維持した。

### 2) 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言（1964 年採択、1996 年修正）の精神に則り行われた。被験者全員に書面および口頭で実験の主旨、内容、危険性を説明し、いつでも被験者自身の意思で、実験を速やかに辞退できること、また、辞退することで不利益を与えられることがないことを伝え、署名、捺印のうえ、同意を得た。

### 3) 測定項目と機器

心拍数を、CM5 誘導心電図より求めた。呼吸数および呼吸終末期二酸化炭素濃度（End tidal  $\text{CO}_2$ ;

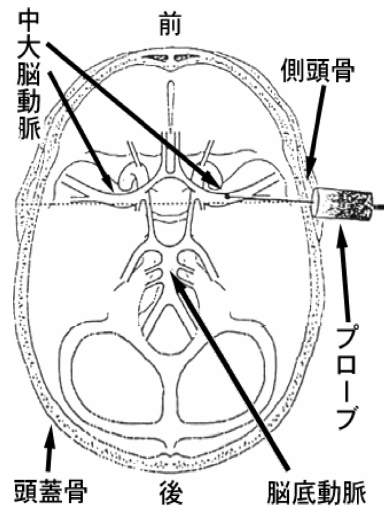


図 3 経頭蓋ドプラによる脳血流速度の測定。側頭骨ウィンドウよりプローブをあて、中大脳動脈流速を測定する

Fig. 3 Measurement of cerebral blood flow velocity by transcranial Doppler (TCD). The probe of TCD was set on the temporal windows and the velocities of middle cerebral arteries were to be measured transcutaneously and transcranially.

Et $\text{CO}_2$ ) を、呼吸炭酸ガスモニタ (Microstream, Nellcor Puritan Bennett) を用いて呼気ガスから測定した。

連続血圧：動脈血圧を、左第 3 指より photoplethysmography (Finapres, Ohmeda) を用いて 1 心拍ごとに連続測定した。左第 3 指は、常時、心臓の高さに維持した。

脳血流速度：経頭蓋ドプラ装置 (transcranial Doppler; TCD, WAKI) により、大脳の最も太い血管 (大脳半球の 80% を栄養する) である中大脳動脈 (middle cerebral artery; MCA) 血流速度を連続測定した<sup>18)</sup>。プローブは、2 MHz を使用した。プローブは、Aaslid が提唱する手法<sup>19)</sup> に基づき、側頭骨ウィンドウの頭皮上から一定の角度で一定の部位の流速信号が得られるよう固定した。この際、頭蓋骨とプローブの位置関係を確実に固定する目的で、先行研究<sup>20)</sup> にならい、歯科用印象剤 (Extrude Medium, KERR) を用いて事前に被験者個別の固定具を作成し、これを弾性バンドで側頭部に固定する手法を導入した。この手法を用いると、HUT 過程においても、つねにまったく同じ角度で同じ部位の測定が保障される<sup>13),20)</sup> (図 3)。

### 4) 測定プロトコル

ティルトテーブルを用い、段階的 HUT 負荷 (00→15→30→45→60→90° の順で上昇) をかけた (図 4)。各々の角度で、HUT の角度を変えた直後、2~3 分間待機し、呼吸、心拍数、血圧値、MCA 流速

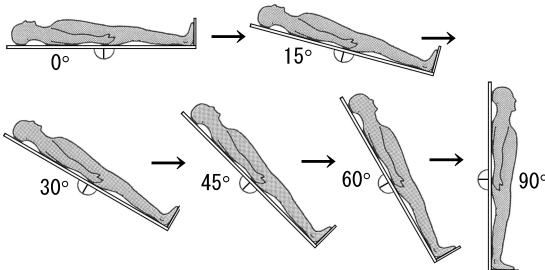


図4 受動起立 (head-up tilt). 写真のような電動式テイルトベッドに被験者を乗せ、受動的な起立負荷を加えた

Fig.4 Head-up tilt. The subjects were laid on the electrical-powered tilt table in supine position and were underwent graded passive standings.

値等の取得データが定常状態に復していることを確認した後の6分間のデータを解析に供した。

#### 5) データ解析

フーリエ解析：血圧および脳血流速度の連続データから、1心拍ごとの収縮・拡張期血圧と収縮・拡張期脳血流速度を抽出し、1心拍ごとの血圧曲線および脳血流速度曲線の積分値より、1心拍ごとの血圧平均値および脳血流速度の平均値を算出した。血圧平均値および脳血流速度平均値の変動データを各々フーリエ変換解析にかけ、スペクトルを得た。これを、先行研究<sup>3),6)</sup>にならひ、低周波数帯 (low frequency range; LF; 0.07 ~ 0.20 Hz), 高周波数帯 (high frequency range; HF; 0.20 ~ 0.40 Hz) に分類し、各々のパワー値 (血圧 [mmHg<sup>2</sup>], 脳血流速度 [(cm/sec)<sup>2</sup>]) を求め、変動の大小の指標とした。この際の LF 未満の周波数帯では、後述するコヒーレンスが低くなり、後述するゲイン評価の対象外になるため、同周波数帯はゲイン値評価の対象外の周波数帯として位置づけられている<sup>3),6)</sup>。また、LF の範囲では、同周波数帯範囲内で周波数が上がるとともにゲインが上昇していくとされている<sup>3),6)</sup>。さらに、HF は、ゲインの上昇がプラトーに達した周波数帯以上の範囲として分類されている<sup>3),6)</sup>。

伝達関数解析<sup>21)~23)</sup>：動脈血圧と脳血流速度の関係 (DCA) を定量化するために、各周波数帯において、入力パラメータを動脈血圧とし、出力パラメータを脳血流速度とする伝達関数解析により、コヒーレンスとゲインを算出した。

動脈血圧と脳血流速度の伝達関数  $H(f)$  は、

$$H(f) = S_{pv}(f)/S_{pp}(f)$$

として定義した。このとき、 $S_{pp}(f)$  は、動脈血圧のオートスペクトル、そして、 $S_{pv}(f)$  は、動脈血圧と脳血流速度の信号の間のクロススペクトルである。

伝達関数のゲインとなる  $|H(f)|$  は、 $H(f)$  の実数部分  $\text{Re } H(f)$  と虚数部分  $\text{Im } H(f)$  から以下のように導いた。

$$|H(f)| = [\text{Re } H(f)^2 + \text{Im } H(f)^2]^{1/2}$$

$|H(f)|$  は、動脈血圧から脳血流速度への信号の伝達の割合を反映し、単位は (cm/sec)/(mmHg) で表される。

コヒーレンス (magnitudesquared coherence function: MSC) は、以下のように定義づけた。

$$\text{MSC}(f) = |S_{pv}(f)|^2/[S_{pp}(f)S_{vv}(f)]$$

このときの  $S_{vv}(f)$  は脳血流速度のオートスペクトルである。コヒーレンスは、当該周波数帯において、値が1に近づくにつれ動脈血圧と脳血流速度の関係が一次関数的な高い関連性を持つ関係に近づくことを意味する。また、コヒーレンスの値が0 (ゼロ) に近づくことは、評価のうえでは、低い関連性を指すことになる。本研究では、コヒーレンス > 0.5 の場合に、両者に関連性が存在すると見なし、その際に伝達関数ゲインの評価を行った。ゲインは、値が高いほど、変動入力に対し、変動出力が大きいことを意味し、動的自動能が低いものとして評価した。

#### 6) 統計学的分析<sup>24)~26)</sup>

測定、解析により得られた各パラメータに関し、正規分布と等分散性を確認し、HUT 負荷の段階を因子とした反復測定分散分析を行った。そこで有意差が得られた場合、HUT 負荷の段階につき、水平仰臥位 (HUT 0°) をコントロールとした多重比較検定 (Dunnett) を行った。その際の有意水準を、 $p < 0.05$  とした。

また、正規分布あるいは等分散性が確認されない場合は、HUT 負荷の段階を因子としたノンパラメトリックの Friedman 検定を行い、そこで有意差が得られた場合、HUT 負荷の段階につき、多重比較検定 (Steel-Dwass) を行った。その際の有意水準も、 $p < 0.05$  とした。

### 3. 成績

#### 1) 呼吸・循環動態

HUT 過程の呼吸・循環動態を (表1) に示した。

#### 2) 血圧・脳血流変動パワー

HF, LF とともに、HUT 負荷が増すに従い、上昇する傾向であった (図5)。

表 1 Head-up tilt 負荷中の循環動態と呼吸状態

Table 1 Circulatory and respiratory states during graded head-up tilt.

Head-up tilt 負荷	心拍数 (beats/min)	呼吸数 (/min)	EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	平均血圧 (mmHg)	Vel.mean (cm/sec)
0	63 ± 2	15 ± 1	41.3 ± 0.9	84 ± 3	77 ± 3
15	65 ± 3	16 ± 1	40.9 ± 1.0	80 ± 3	75 ± 4
30	71 ± 3*	15 ± 1	40.5 ± 1.2	85 ± 3	69 ± 3*
45	75 ± 3*	16 ± 1	39.9 ± 1.3	87 ± 3	63 ± 3*
60	82 ± 3*	15 ± 1	38.5 ± 1.3*	88 ± 4	61 ± 3*
90	87 ± 3*	16 ± 1	37.9 ± 1.1*	93 ± 4*	59 ± 3*

mean ± SE; n=13, \*p<0.05 (vs. 0°値). Vel.mean: 平均中大脳動脈血流速度. Et CO<sub>2</sub>: 呼吸終末期炭酸ガス濃度.

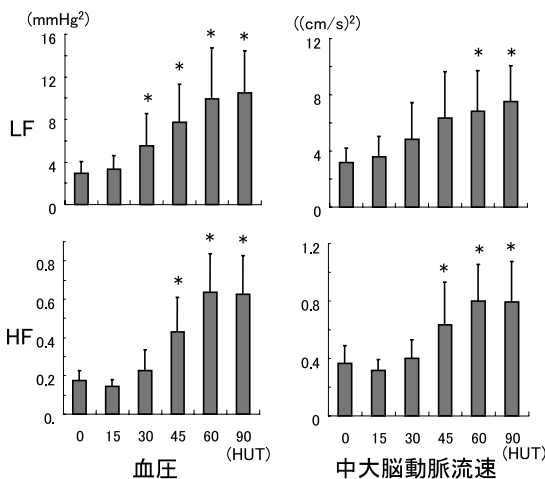


図 5 血圧・脳血流変動パワー. 上段;低周波数帯 (LF), 下段;高周波数帯 (HF),  $n = 13$ , mean ± SE, \* $p < 0.05$  (vs. 0° 値). 取得データが定常化した後の 6 分間のデータを解析に供した

Fig. 5 Transitions in spectral powers of the fluctuations of blood pressure and cerebral blood flow velocity during graded head-up tilts. The upper row; low frequency range (LF), the lower row; high frequency range (HF), the left side; blood pressure, the right side; velocity of middle cerebral arteries,  $n = 13$ , mean ± SE, \* $p < 0.05$  (vs. 0° value). The data which were to be analyzed were taken for six minutes during the stationary phase.

### 3) コヒーレンス

LF および HF では、いずれの例においても、いずれの受動起立段階の値とも、0.5 以上となり、ゲインの評価対象となった。

### 4) ゲイン

HUT 負荷が増すに従い、LF, HF とともに低下傾向で、LF は HUT 45°, 90° で、HF は HUT 45° 以上で、HUT 0° に比べ、有意に低下した (図 6)。

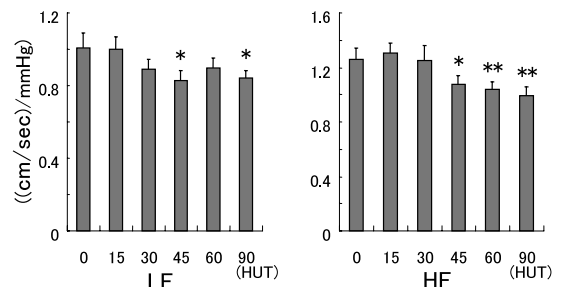


図 6 伝達関数の Gain と受動起立負荷の関係.  $n = 13$ , mean ± SE, \* $p < 0.05$  (vs. 0° 値), \*\* $p < 0.01$  (vs. 0° 値) 取得データが定常化した後の 6 分間のデータを解析に供した

Fig. 6 Transitions in transfer function gains from the fluctuations of blood pressures to the fluctuations of cerebral blood flow velocities during graded head-up tilts. The left side; low frequency range (LF), the right side; high frequency range (HF),  $n = 13$ , mean ± SE, \* $p < 0.05$  (vs. 0° value). The data which were to be analyzed were taken for six minutes during the stationary phase.

## 4. 考 察

ゲインは、HUT 負荷の増強とともに低下する傾向を示した。これは、受動起立によって、血圧変動 (入力) の増大に対する脳血流変動 (出力) の増大の度合は抑制される、つまり、体軸下方向重力負荷が増大するに従い、DCA が強く働きかけるようになることを意味するもの、と考えられる。

各呼吸循環パラメータと DCA :

今回同時に測定した、EtCO<sub>2</sub>, 心拍数, 平均血圧値, 血圧変動パワー値は、HUT 負荷の変化に従い脳血流のデータとともに変化している。EtCO<sub>2</sub> 値に関しては、受動起立による換気血流不均分布の増大<sup>27),28)</sup> や生理学的死腔の増大<sup>28)</sup> の結果であり、血中炭酸ガス濃度を反映しない見かけ上の変化と考えられている<sup>8),28)</sup>。心拍数に関しては、起立による静脈還流低下を補うた

め、心拍出量を増大させる反応として上昇するもの<sup>28)</sup>で、古典的脳血流自動能(静的脳血流自動能)を補佐する反応と考えられる<sup>8)</sup>。この反応はDCAにも何らかの影響を及ぼしている可能性はあるが、心拍数の上昇により起立耐性が低下することもある<sup>29)</sup>ため、補助的に影響しているか拮抗的に影響しているかは不明である<sup>8)</sup>。平均血圧値の上昇は、心拍出量の上昇と交感神経活動亢進の結果引き起こされるもの<sup>28),30)</sup>であり、静的脳血流自動能を補佐していると考えられる<sup>8)</sup>が、交感神経活動の亢進は血圧変動の増大を招き<sup>31)</sup>、必ずしもDCAに補佐的であるとは限らず、拮抗的作用を及ぼしている可能性もある<sup>8)</sup>。血圧変動の増大は、上記のようにDCAには不都合な要因である<sup>8)</sup>。

Zhangらは、HUTではなく模擬受動起立であるLBNP負荷をした際のDCAの動きを報告している<sup>7)</sup>。LBNPは、体位変換なく下半身に陰圧をかけ、起立状態と同等の体液シフトを人工的に誘発するものである。体位変換がないために実験が行いやすく、循環系の起立模擬として頻用されている。実際、LBNP負荷の際には、EtCO<sub>2</sub>や心拍・血圧等、呼吸・循環系のパラメータは、いわゆるHUT等の受動起立と同様の変化をきたす。しかし、ZhangらによるLBNPを用いた模擬起立負荷の報告では、呼吸・循環系パラメータの動きにもかかわらずDCAは変化しないか逆に悪化する、と報告されている。

このLBNPの結果と我々の実験結果とは、明らかに乖離している。HUT負荷では体位変換にともない発生する何らかの入力(すなわち、視覚<sup>32)</sup>・前庭系<sup>12),33)~35)</sup>、深部覚等の体性感覚、各種圧受容器の静水圧勾配較差変化を感知する機構等からの刺激あるいは情報入力、あるいは静水圧勾配較差の物理的作用自体および頭蓋内圧の変化<sup>36)~39)</sup>)が、DCAに有利に働きかける可能性がある。この中でも、視覚・前庭系入力の関与の可能性については、遠心負荷機を用いた一過性過重力による前庭系入力に脳血流自動能に影響を及ぼしうるとの報告<sup>12)</sup>があるほか、前庭神経活動<sup>33)~35)</sup>や視覚入力<sup>32)</sup>の自律神経活動への影響に関する報告があり、いずれも、その関与の強さを示唆するものと考えられる。

数理表現：

我々がここで提示するのは、最も単純な動学方程式モデルで、人体にある一定の制御を加えた場合に、人体のある機能(この場合、血圧や脳血流)に一定の時間を経て影響を及ぼすその過程を、単純な微分方程式モデルとしてとらえるものである。

制御変数の値を変えたときに、人体の様々な機能の

変化や相互作用によって、分析対象である変数(血圧、脳血流等)に影響を及ぼすが、その正確なプロセスは、分析できればそれにこしたことはないが、通常解析不可能であるため、一種のブラックボックスを通して見る形となる。つまり、制御変数というインプットの変化が、測定しようとする変数にアウトプットとして出てくる過程を、動学的にとらえようとするものである。

インプット → ブラックボックス → アウトプット  
(人体相互作用)

そのインプットとアウトプットの間には、時間の経過が必要である。具体的には、本稿で分析しようとするアウトプットを示すDCA(ここではtransfer function)を $T$ とする。 $T$ を表現する場合、制御変数として、体軸下方向重力ベクトル成分の変化を $u$ 、血圧の揺らぎ周波数帯の違いを示すパラメータを $\alpha$ で示すとする。一般的に、 $u(t)$ は、 $t$ 期におけるコントロール(あるいはインプット) $u$ の値であるから、これによりアウトプット $T(t)$ は、

$$T(t) = F(u(t), \alpha, t) \quad (1)$$

で表現される。

コントロール変数インプット $u(t)$ が、DCAアウトプット $T(t)$ に対し、動学的に、人体の反応(ブラックボックス)を通して作用する動学方程式を示せば、

$$a \cdot dT(t)/dt + b \cdot T(t) = u(t) \quad (2)$$

という非斉次一階常微分方程式として表現される。

ここで、上記の式(2)の特殊ケースとして、本稿の実験に使用した $u(t)$ がステップ関数の場合を考察する。すなわち、コントロール(インプット) $u(t)$ がある一定期間コンスタントの値をとり、この値が一定期間の経過後に次のコンスタントの値に変化するケースである。これは、以下の式に表される。

$$\begin{aligned} a \cdot dT(t)/dt + b \cdot T(t) &= u_1 \quad (t_0 < t \leq t_1) \\ &= u_2 \quad (t_1 < t \leq t_2) \\ &= u_3 \quad (t_2 < t \leq t_3) \\ &\quad \vdots \\ &= u_n \quad (t_{n-1} < t \leq t_n) \end{aligned} \quad (3)$$

(ここで、 $a > 0$ 、 $b > 0$ 。  $u_1, u_2, u_3, \dots, u_n$  は各々一定値である)

として示される。ここで、 $a$ および $b$ は、既知の諸々の外的条件を示すパラメータ群(LF, HF等)の関数にする。

つまり、

$$a = a(\alpha, \dots), \quad b = b(\alpha, \dots) \quad (4)$$

である。

動学方程式の解は、式(1)と一致するはずで、その

解を求めると、特解 (particular solution) と補助解 (complimentary solution) あるいは移行解 (transitional solution) からなっている<sup>40)</sup>。  $u$  が一定値となるステップ関数であるから、特解は定常解 (stationary solution) となり、定常解は、 $dT/dt$  が終局的に達成する値であるから、これを均衡解 (equilibrium solution) と呼ぶこともできる<sup>40)</sup>。

定常解すなわち均衡解  $T_i^*(u_i)$  は、方程式 (2) によって、

$$a \cdot dT_i^*/dt + b \cdot T_i^* = u_i \quad (5)$$

を満足しなければならない。しかし、定常あるいは均衡状態においては、 $dT_i^*/dt = 0$  であるから、定常 (均衡) 状態では、

$$b \cdot T_i^* = u_i$$

$$\therefore T_i^* = u_i/b \quad (6)$$

である。

さて、補助解あるいは移行解は、

$$a \cdot dT_i^c/dt + b \cdot T_i^c = 0 \quad (7)$$

の解より、

$$T_i^c = C \cdot e^{-\lambda t} \quad (8)$$

であるから、

$$a \cdot C \cdot de^{-\lambda t}/dt + b \cdot C \cdot e^{-\lambda t} = 0$$

$$a \cdot C \cdot \lambda \cdot e^{-\lambda t} + b \cdot C \cdot e^{-\lambda t} = 0$$

$$a \cdot \lambda + b = 0$$

$$\therefore \lambda = -b/a \quad (9)$$

となり、式 (8) より、

$$T_i^c = C \cdot e^{-(b/a)t} \quad (10)$$

(ただし、 $C$  は、初期条件によって決定される値である) を、求めることができる。ここで、人体は、均衡保存的であるから、式 (3) の仮定より、 $b/a$  は正の値をとる。終局の脳血流自動能アウトプットは、定常 (均衡) 状態と補助 (移行) 状態との合計であるから、

$$T_i = T_i^* + T_i^c = u_i/b + C \cdot e^{-(b/a)t} \quad (11)$$

で示される。時間  $t$  が経つに従って、 $T_i^c$  はゼロに近づき、終局的には、 $T_i$  は現実のアウトプット均衡値  $T_i^*$  に近づく。これを表せば、

$$\lim_{t \rightarrow \infty} T_i = T_i^* = \frac{u_i}{b} \quad (12)$$

となる。

実験においては、 $T_i$  の測定は、 $u_i$  が与えられてから約 2~3 分 ( $t = 2 \sim 3$  分) とし、 $T_i$  の測定は約 6 分間程度行って、その値が変化しないことを確かめた。これを模式化したものを、図 7 に示す。

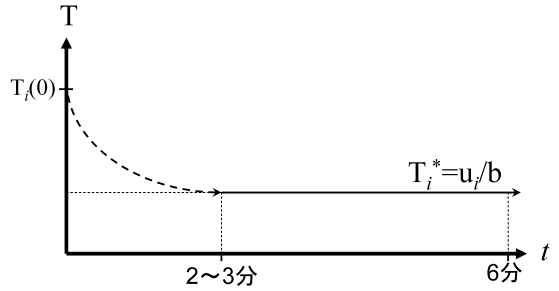


図 7  $T_i$  測定時の収束。取得データは負荷変化後 2~3 分間に定常化し、定常化後の 6 分間のデータが解析に供された

Fig. 7 Schematic diagrams of a transition in transfer function gain in a step of gravitational stress along the downward vector of the axis of the human body (Gz load). The shifting datum usually got into the stationary phase in 2 to 3 minutes after the change of Gz load and the data which were to be analyzed were taken for six minutes during these stationary phases.

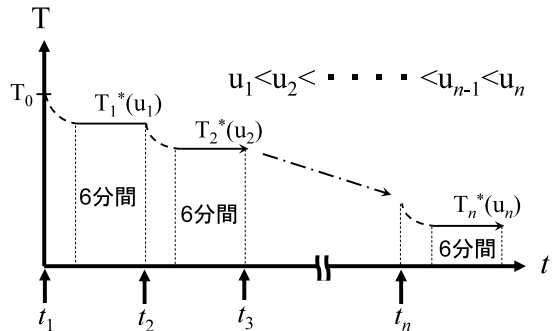


図 8  $T$  の各段階における収束。取得データは負荷変化後 2~3 分間に定常化し、定常化後の 6 分間のデータが解析に供された

Fig. 8 Schematic diagrams of the transitions in transfer function gain in the different steps of the gravitational stresses along the downward vector of the axis of the human body. Each shifting datum usually got into the stationary phase in 2 to 3 minutes after the change of Gz load and the data which were to be analyzed were taken for six minutes during these stationary phases.

こうしたプロセスを、 $u_1$  から  $u_n$  まで繰り返した、その定常状態を模式化したものを、図 8 に示す。

均衡においては、係数  $b$  の値は各重力段階 (重力加速度の体軸下方向ベクトル成分 =  $1G \cdot \sin \theta$ ;  $\theta$  は HUT の角度) からの上昇変化とともに上昇し続ける傾向を認めた (図 9)。これはつまり、体軸下方向の重力段階の上昇とともに、補助解  $T_i^c$  を、より早期に 0 (ゼロ) に収束させる能力が上昇することを意味する。これは、体軸下方向の重力負荷が変化した際に動的自動能を必要なレベルにより迅速にセットする能力を意味するもので、新しい脳血流自動能の概念を提示

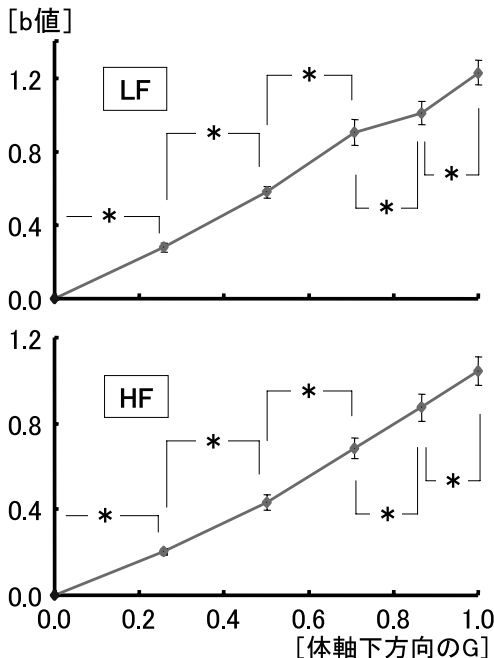


図9 体軸下方向のGとb値との関係。Mean  $\pm$  SE,  $*p < 0.05$ ,  $1G = 980 \text{ cm/sec}^2$  分散分析: Friedman. 多重比較: Steel-Dwass<sup>25),26)</sup>

Fig.9 Relationship between the gravitational stress along the downward vector of the axis of the human body and the coefficient  $b$  values.  $n = 13$ , mean  $\pm$  SE,  $*p < 0.05$ ,  $1G = 980 \text{ cm/sec}^2$ . Statistical analysis: ANOVA; Freedman test, multiple comparison; Steel-Dwass<sup>25),26)</sup>.

するものと考えられる。

係数  $b$  を決定づける因子:

今回, HUT の変化とともに表1と図5に示した循環系パラメータが変化したが,  $b$  がDCAの定常化能力を意味していることから,  $b$  を決定づける因子は, これらの循環系パラメータそのものというよりも, これらのパラメータの変化を定常化させる能力が関与していると考えた方が理解しやすい。さらに述べれば, 上記項目『各呼吸循環パラメータとDCA』に示したように, DCAの変化には, これらの循環系パラメータよりも, 体位変換による視覚・前庭覚等の感覚入力を基とする自律神経応答や血管内静水圧勾配較差や脳圧変化に対する反応等別の因子の関わりの方が強い可能性が高いことから, これらの要因を定常化させる能力といった特異な生理的作用が, より深く関与していると考えられる。

しかしながら, これらの特殊な要因は, 現状では測定評価困難であり, さらにこれらの要因を定常化させるための要因については, 測定困難であるばかりかそのメカニズムについても不明なことが多い。さらに付

け加えれば, DCA定常化のための要因として, ここにあげた要因とはまったく別の未知なる力が働いている可能性も現状では否定ができない。したがって, 今回提示した  $b$  が, どのような生理学的制御を受けており, どのような要因によりその能力が決定されているか, ということに関しては, 現段階においては, これ以上の解釈を加えることは困難であるといわざるをえない。また, 本研究では, このような不明な要因が多いという背景をふまえ, そこに存在すると考えられる人体相互作用をいわゆる『ブラックボックス』として扱い, 数理的検討を加えたものである。

測定技術上の制限:

1 心拍ごとのヒト脳血流量を検査する実験において, 安全かつ非侵襲的な条件を満たす手法として, TCD<sup>18)</sup>により経皮, 経側頭骨的にMCA流速を検査した。単位時間あたりの脳血流量の変動を, MCA流速変動で代用したものであるが, これは, MCA径が種々の環境変化によってもほとんど変化せず<sup>41),42)</sup>, MCA流速は脳血流を反映するという報告<sup>43),44)</sup>に基づいている。

TCDでは, 超音波ビームは脳血管に対し各個体別に様々な角度で照射されるため, 血流と超音波ビームのベクトル角度が大きいほど, 実測速度は実際値より低値となる。多くの場合, 脳血流速度の実測値は, 実際の実測値以下になるため, 今回検討した血流速度変動は実際の変動より低く評価されている。超音波ビームの入射角は個体により異なるため, 実測値と実際値との較差は個体によって異なる。そのため, TCDによる血流速度の比較は, 個体間の比較を行う場合には適さない。しかし, 本研究の目的は, 同一個体の反復測定によるHUT負荷の段階別の比較を行うことであり, これらの問題は無視しうるものと考えられる。

本研究の将来的展望:

本研究では, 脳血流自動能の新しい概念となりうる係数  $b$  を導出した。 $b$  を求めることで, これまでになかった側面から脳血流自動能を評価し, 将来的には, 様々な病的な状態, たとえば神経変性疾患患者や自律神経機能障害患者の起立不耐症状の程度や, これらの患者に対する薬物治療の効果判定等が, より詳細に評価可能になる可能性がある。また, 別の分野では, 宇宙飛行後の起立耐性低下のメカニズム解明の一助にもなりうると思われる。

しかしながら, 上述したように, 今回提示した  $b$  が, どのような生理学的制御を受けており, どのような要因によりその能力が決定されているか, ということに関しては, その解釈の補助となるエビデンスがほとんど得られていないため, 現段階ではそのほとんどが不



明であるといわざるをえない。また、今回得られた心拍数、血圧値、血圧変動そしていわゆる DCA と、いかなる因果関係にあるかということに関しても、同様に不明である。

本研究は健常人における基礎的データをとらえたもので、今後の一連の研究の導入部として位置付けられるものである。このため、実験方法としても最も簡易で日常診療に頻用される段階的 HUT 負荷を導入した。今後、次なるステップとして、0° 仰臥位から直接各 HUT 段階へ変化させた場合の検討や、明らかに DCA に障害を持つと思われる患者<sup>5)</sup> や、アルツハイマー病等をはじめとする特定の神経伝達物質と関係の深いニューロンが障害を受ける疾患を対象とする検討を進めることで、 $b$  のより詳細な意義を明らかにしていくことができる可能性がある。

また、係数  $a$  については、その性質はおそらく  $b$  とは正反対のものであり、動的自動能がより迅速にセットされることを妨げる要素、つまり DCA の定常化に拮抗する働きを意味する働きを有するものと考えられる。上述したように、DCA の定常化に關与する要因が不明である現状においては、 $a$  の生理学的意義解釈はさらに困難と思われ、 $b$  との相互関係も含め、今後の研究課題としたい考えである。

## 5. ま と め

青年男女 13 例を対象に、受動起立過程の血圧変動と脳血流速度変動を検討した。ここで得られたデータから、血圧変動から脳血流変動への伝達関数ゲインを求めることで、体軸下方向重力負荷の増強過程の動的脳血流自動能の推移を求めた。この動的自動能の各段階における重力負荷後の変遷過程を非斉次一階常微分方程式により表現した。その結果、体軸下方向重力加速度の変化後に、動的自動能をより迅速にセットする能力を意味する、新しい脳血流自動能の概念を導き出した。しかしながら、この能力の制御因子は現段階では不明であり、この問題は、今後の研究課題として位置づけられるものである。

謝辞 この研究は、2001 年度日本大学学術研究助成金〔奨励研究〕によって行われた。なお、本稿を執筆するにあたり、査読委員の先生方から非常に多くの有難い助言をいただいた。この場をお借りして深謝申し上げます。

## 参 考 文 献

1) Paulson, O., Strandgaard, B. and Edvinsson, L.: Cerebral autoregulation, *Cerebrovasc*

- Brain Metab. Rev.*, Vol.2, pp.161–192 (1990).
- 2) Giller, C.A.: The frequency dependent behavior cerebral autoregulation, *Neurosurgery*, Vol.27, pp.362–368 (1990).
- 3) Zhang, R., Zuckerman, J.H., Giller, C.A. and Levine, B.D.: Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans, *Am. J. Physiol.*, Vol.274, pp.H223–241 (1998).
- 4) Panerai, R.B., Deverson, S.T., Mahony, P., Hayes, P. and Evans, D.H.: Effects of CO<sub>2</sub> on dynamic cerebral autoregulation measurement, *Physiol. Meas.*, Vol.20, pp.265–275 (1999).
- 5) Jacob, G., Atkinson, D., Jordan, J., Shannon, J.R., Furlan, R., Black, B.K. and Robertson, D.: Effects of standing on cerebrovascular resistance in patients with idiopathic orthostatic intolerance, *Am. J. Med.*, Vol.106, pp.59–64 (1999).
- 6) Zhang, R., Zuckerman, J.H. and Levine, B.: Deterioration of cerebral autoregulation during orthostatic stress: Insights from frequency domain, *J. Appl. Physiol.*, Vol.85, pp.1113–1122 (1998).
- 7) Zhang, R., Zuckerman, J.H., Pawelczyk and Levine, B.D.: Effects of head-down-tilt bed rest on cerebral hemodynamics during orthostatic stress, *J. Appl. Physiol.*, Vol.83, pp.2139–2145 (1997).
- 8) 塩澤友規, 岩崎健一, 金 慧徳, 谷島一嘉: ヒト脳血流自動調節機能に対する重力負荷の影響, *日大医学雑誌*, Vol.59, pp.476–483 (2000).
- 9) Blaber, A.P., Bondar, R.L., Stein, F., Dunphy, P.T., Moradshahi, P., Kassam, M.S. and Freeman, R.: Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients, *Stroke*, Vol.28, pp.1686–1692 (1997).
- 10) Edwards, M.R., Shoemaker, J.K. and Hughson, R.L.: Dynamic modulation of cerebrovascular resistance as an index of autoregulation under tilt and controlled PET (CO<sub>2</sub>), *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, Vol.283, pp.R653–662 (2002).
- 11) Schondorf, R., Stein, R., Roberts, R., Benoit, J. and Cupples, W.: Dynamic cerebral autoregulation is preserved in neurally mediated syncope, *J. Appl. Physiol.*, Vol.91, pp.2493–2502 (2001).
- 12) Serrador, J.M., Wood, S.J., Picot, P.A., Stein, F., Kassam, M.S., Bondar, R.L., Rupert, A.H. and Schlegel, T.T.: Effect of acute exposure to hypergravity (Gx vs. Gz) on dynamic cerebral autoregulation, *J. Appl. Physiol.*, Vol.91, pp.1986–1994 (2001).

- 13) Zhang, R., Wilson, T.E., Witkowski, S., Cui, J., Crandall, G.G. and Levine, B.D.: Inhibition of nitric oxide synthase does not alter dynamic cerebral autoregulation in humans, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol.286, pp.H863-869 (2004).
- 14) <http://home.tokyo-gas.co.jp/ondo/html/data2.2main.html>
- 15) <http://www.fukushi.com/news/2001/01/15nyuuyo.html>
- 16) 塩澤友規, 金 慧徳, 谷島一嘉, 岩崎賢一: 受動起立と動的脳血流自動調節能の関係, 宇宙航空環境医学, Vol.38, No.4, p.148 (2001).
- 17) 塩澤友規, 五味慎太郎, 川崎仁志, 古幡 博, 高田宗樹, 岩瀬 敏: 段階的受動起立時の動的脳血流自動調節作用の変容, *Neurosonology*, Vol.17 (Suppl), p.70 (2004).
- 18) Aaslid, R., Markwalder, T.M. and Nornes, H.: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries, *J. Neurosurg.*, Vol.57, pp.769-774 (1982).
- 19) Aaslid, R.: Transcranial Doppler examination techniques, *Transcranial Doppler sonography*, Aaslid, R. (Ed.), pp.39-59, Springer-Verlag, Wien-New York (1986).
- 20) Giller, C.A.: A new method for fixation of probes for transcranial Doppler ultrasound, *J. Neuroimag.*, Vol.7, pp.103-105 (1997).
- 21) Welch, P.D.: The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms, *IEEE Trans. Audio Electroacoust.*, AU-15, pp.70-73 (1967).
- 22) Carter, G.C., Knapp, C.H. and Nuttall, A.H.: Estimation of the magnitude-squared coherence function via overlapped fast Fourier transform processing, *IEEE Trans. Audio Electroacoust.*, AU-21, pp.337-344 (1973).
- 23) Marmarelis, V.Z.: Coherence and apparent transfer function measurements for nonlinear physiological systems, *Ann. Biomed. Eng.*, Vol.16, pp.143-157 (1988).
- 24) 石村貞夫: 分散分析のはなし, 東京図書, 東京 (1992).
- 25) 永田 靖, 吉田道弘: 統計的多重比較法の基礎, サイエティスト社, 東京 (1997).
- 26) 平柳 要: 医学統計の盲点 統計手法を正しく適用するために, 日大医誌, Vol.65, No.3, pp.180-186 (2006).
- 27) Williams, J.S. and Babb, T.G.: Differences between estimates and measured PaCO<sub>2</sub> during rest and exercise in older subjects, *J. Appl. Physiol.*, Vol.183, pp.312-316 (1997).
- 28) Rowell, L.B.: Mechanical adjustments to orthostasis, *Human Cardiovascular Control*, Rowell, L.B. (Ed.), Oxford University Press, New York (1993).
- 29) Low, P.A., Novak, V., Spies, J.M., Novak, P. and Petty, G.W.: Cerebrovascular regulation in the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), *Am. J. Med. Sci.*, Vol.317, No.2, pp.124-133 (1999).
- 30) Fiorica, V. and Kem, D.: Plasma norepinephrine, blood pressure and heart rate response to graded change in body position, *Aviat Space Environ Med.*, Vol.56, pp.1166-1171 (1985).
- 31) Pagani, M., Montano, N., Porta, A., Malliani, A., Abboud, F.M., Birkett, C. and Somers, V.K.: Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans, *Circulation*, Vol.95, pp.1441-1448 (1997).
- 32) Wood, S.J., Ramsdell, C.D., Mullen, T.J., Oman, C.M., Harm, D.L. and Paloski, W.H.: Transient cardio-respiratory responses to visually induced tilt illusions, *Brain Res. Bull.*, Vol.53, pp.25-31 (2000).
- 33) Kerman, I.A., McAllen and Yates, B.J.: Patterning of sympathetic nerve activity in response to vestibular stimulation, *Brain Res. Bulletin*, Vol.53, pp.11-16 (2000).
- 34) Wattenpaugh, D.E., Cothron, A.V., Wasmund, S.L., Wasmund, W.L., Carter, R. III, Muentner, N.K. and Smith, M.L.: Do vestibular otolith organs participate in human orthostatic blood control? *Auton. Neuro Sci.*, Vol.100, pp.77-83 (2002).
- 35) Yates, B.J., Holmes, M.J. and Jian, B.J.: Adaptive plasticity in vestibular influences on cardiovascular control, *Brain Res. Bulletin*, Vol.53, pp.3-9 (2000).
- 36) Brosnan, R.J., Steffey, E.P., LeCouteur, R.A., Imai, A., Farver, T.B. and Kortz, G.D.: Effects of body position on intracranial and cerebral perfusion pressures in isoflurane-anesthetized horses, *J. Appl. Physiol.*, Vol.92, No.6, pp.2542-2546 (2002).
- 37) Hargens, A.R. and Watenpaugh, D.E.: Cardiovascular adaptation to spaceflight, *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol.28, No.8, pp.977-982 (1996).
- 38) Maurel, D., Ixart, G., Barbanel, G., Mekaouche, M. and Assenmacher, I.: Effects of acute tilt from orthostatic to head-down antiorthostatic restraint and of sustained restraint on the intra-cerebroventricular pressure

- in rats, *Brain Res.*, Vol.736, No.1-2, pp.165-173 (1996).
- 39) Loman, J., Myerson, A. and Goldman, D.: Effects of alterations in posture on the cerebrospinal fluid pressure, *Arch. Neurol. Psychiat.*, Vol.33, pp.1279-1295 (1935).
- 40) Chiang, A.C.: Fundamental methods of mathematical Economics, McGraw-Hill Co., Singapore (1984).
- 41) Huber, P. and Handa, J.: Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries, *Invest. Radiol.*, Vol.2, pp.17-32 (1967).
- 42) Giller, C.A., Bowman, G., Dyer, H., Mootz, L. and Krippner, W.: Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy, *Neurosurgery*, Vol.32, pp.737-741 (1993).
- 43) Larsen, F.S., Olsen, K.S., Hansen, B.A., Paulson, O.B. and Knudsen, G.M.: Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation, *Stroke*, Vol.25, pp.1985-1988 (1994).
- 44) Newell, D.W., Aaslid, R., Lam, A., Mayberg,

T.S. and Winn, H.R.: Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans, *Stroke*, Vol.25, pp.793-797 (1994).

(平成 17 年 11 月 22 日受付)

(平成 18 年 5 月 4 日再受付)

(平成 18 年 5 月 17 日採録)



塩沢 友規

日本大学医学部社会医学講座衛生学部門医局長・医学博士・日本神経学会認定神経内科専門医・日本内科学会認定医・日本人間工学会評議員・日本宇宙航空環境医学会評議員・日本栓子検出と治療学会評議員。



高田 宗樹

前名古屋大学大学院工学研究科 COE 研究員・現在岐阜医療科学大学保健学部助教授・理学博士・形の科学会英文誌編集委員。