

# 第6回日本周術期時間医学研究会

日時:2005年2月26日(土)13:00～

会場:京王プラザホテル 4F 花の間B(第8会場)

会長:花岡 一雄

東京大学大学院医学系研究科

外科学専攻生体管理医学講座麻酔学

## 第6回日本周術期時間医学研究会事務局

---

東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター内

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

TEL 03-5800-9259

FAX 03-5800-9258

E-mail : [jikanigaku-kenkyukai@umin.ac.jp](mailto:jikanigaku-kenkyukai@umin.ac.jp)

---

## 第6回日本周術期時間医学研究会開催にあたって

会長 花岡一雄

(東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学)

第32回日本集中治療医学会学術集会(会長:東京医科大学麻酔科学教室 一色淳教授)の会場をお借りして、2005年2月26日午後、第6回日本周術期時間医学研究会を開催させていただくこととなりました。

将来的に見て、周術期時間医学は重要な概念として治療にも利用される可能性が大いにあります。例えば昼夜の薬物に対する患者の反応や生理状態の違いなどが存在します。それに対して、周術期時間医学の概念を駆使して治療を行えば一層の効果が期待出来るということです。

今回はテーマを『周術期時間医学の現況と展望』とさせていただき、特別講演では東京女子医科大学附属第二病院内科の大塚邦明先生にお話を頂く予定でございます。

本研究会を通して、周術期時間医学の現況と展望についてのご参考になれば幸いです。活発な討論を是非よろしくお願い申し上げます。

◆ 第6回日本周術期時間医学研究会 プログラム ◆

- 13:00-13:05 開会の辞  
第6回日本周術期時間医学研究会会長 花岡 一雄
- 13:05-14:00 特別講演 司会:花岡一雄(東京大学医学部麻醉学教室)……………p 7  
「時間医学とフィールド医学」  
大塚 邦明  
東京女子医科大学附属第二病院内科
- 14:00-15:30 一般演題1 座長:洪 淳憲(蒲郡市民病院麻醉科)……………p13
- 1-1 血管緊張度の連続的測定装置の開発  
佐伯昇 1)、坂根彰 2)、河本昌志 1)、辻敏夫 2)、弓削孟文 1)  
1)広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻醉・蘇生学  
2)広島大学大学院 工学研究科 複雑システム工学専攻生体システム論研究室
- 1-2 重度意識障害患者のバイタリティと情動反応の測定  
——「五感刺激チャレンジ心拍リズム解析法」を用いて——  
後藤幸生 1)、小松徹 1)、堀場清 1)、中川隆 2)、野口宏 2)  
1)愛知医科大学 麻醉科学  
2)高度救命救急センター
- 1-3 心拍変動率 DR による内因性心拍変動評価  
平 久美子、内田 えい子、川真田 美和子  
東京女子医科大学附属第二病院麻醉科
- 15:30-16:30 一般演題2 座長:早野 順一郎 (名古屋市立大学大学院医学研究科共同研究教育センター)  
……………p16
- 2-1 Hypercytokinemia が Heart Rate Variability (HRV) に及ぼす影響の検討  
立石順久 1)、平澤博之 1)、織田成人 1)、森口武史 1)、桑木共之 2)  
1)千葉大学救急集中治療医学  
2)千葉大学自律機能生理学
- 2-2 心拍変動のフラクタル性及び超低周波数成分に対する胸部硬膜外ブロックの影響  
洪 淳憲 1)、日高一郎 2)、武田文秀 3)  
1)蒲郡市民病院麻醉科、  
2)国立循環器病センター研究所循環動態機能部  
3)武田エンジニアリングコンサルタント
- 16:30- 閉会の辞

# 特別講演

## 特別講演 時間医学とフィールド医学

大塚 邦明

東京女子医科大学第二病院・内科

### はじめに

最近、ヒトの生体リズムは時計遺伝子によって発現され、24 時間周期の時計発振は時計遺伝子転写の negative feedback 機構により生み出されていることが明らかにされた。血圧の概日周期変動が、生体時計に由来したリズムであるのか、あるいは睡眠・覚醒周期をはじめとする、生態学的側面に依存した見かけ上のリズム性変動であるのか、まだ議論の多いところであるが、血圧変動も最近の研究から、生体時計に依存するリズムである可能性が大きい。一方、血圧変動には、同調因子 (synchronizer) によるマスキング (masking) の寄与率が高い。一般に、同調因子としては、社会的要因 (仕事スケジュール)、睡眠・覚醒 (臥床・活動) スケジュール、環境の明暗サイクル、食事スケジュール、時刻の認知、気温・気圧・地磁場 (電磁場) サイクル、騒音静寂サイクル等がある。血圧・心拍のゆらぎには、中枢生体時計の関与とともに、日常生活の様々なスタイルが反映されていると考えられる。それゆえ、臨床 (すなわち、時間治療へ) 応用するためには時間生態学 (chronoecology) からのアプローチが大切である。

### 生体リズム研究の最近の進歩

最近、生体リズムは時計遺伝子によって発現されていることが明らかにされ、ヒトでもその染色体座位が明らかにされた。24 時間周期の時計発振は、時計遺伝子の転写の negative feedback 機構により生み出される。時計遺伝子の転写レベルの振動は、細胞・神経核・神経相互関連の各レベルで増幅・安定化が繰り返され、ついには自律神経・内分泌機能をはじめ、睡眠覚醒周期等の各種生理学的行動の生体リズムとして発現される。

Lemmer らが作成した transgenic TGM (mREN2) 27 高血圧ラットでは、血圧の概日変動が身体活動量の概日周期の頂点位相から約 12 時間ずれた血圧日内変動 (すなわち、活動時間帯に血圧が最低となり、睡眠時間帯に最大となる) を呈する。Witte らはこの高血圧ラットにおける、視交叉上核 (SCN) と血圧日内変動との関連を検討し、活動量の circadian rhythm とは相反する昼夜逆転の血圧概日リズムが、SCN 破壊により消失することを観察した。血圧の circadian rhythm が生体時計に依存するリズムであることを証明した実験として注目されている。

### 生体リズムの時間構造 (Time Structures)

血圧変動には概日リズム以外に、多重の時間構造 (Time Structures) が存在する。木曜日に ABP 記録を開始し、その後 7 日間連続して 24 時間 ABP が記録できた 135 名 (平均 57 歳) を対象にして、ABP の日差変動を解析した。その結果、早朝血圧値と起床に伴う血圧上昇 (モーニング・サージ) に、土・日曜に低く月・火曜に高い日差変動 (すなわち月曜高血圧、Monday surge) が観察された。1999 年 Zipes は、心筋梗塞発症の時間生物学的時間構造に触れ、New Zealand で心筋梗塞後の心筋虚血症状の発現が月曜日に多いことを紹介している。血圧に観察される Monday surge との関わりがうかがわれて興味深い。

### フィールド時間医学

健康・疾病と様々な環境因子との関連から、地域に密着した健康管理のあり方を検討することを目的として、フィールド医学調査を行っている。今回は、北海道・高知・Ladakh (3500mの高所)での調査を中心に、これまでの知見を紹介する。

(1) 2000年7月より、北海道U町(高齢化率30%)における75歳以上の地域住民277名を対象に毎年、血圧、BMI、心拍変動(SDNN, VLF, LF, HF, LF/HF, ApEn, Alpha)、baPWV、ABI、ADL機能(Up & Go, Functional Reach, Button test)、認知機能(MMSE, HDSR, Kohs)、頸動脈内膜中膜厚(IMT)、心エコー図(A弁M弁石灰化, E/A, EF, LVMI)、ANP・BNP、ならびに血液尿検査を追跡調査し、Cox比例ハザード回帰にて心脳疾患予後の要因を解析した。2004年11月までの追跡期間1578日の間に30名が死亡し、うち心脳血管死は9名であった。抽出された要因は、年齢( $p<0.05$ )、baPWV( $p=0.0005$ )、MMSE( $p=0.05$ )、HDSR( $p<0.005$ )、心拍変動LF/HF比( $p<0.05$ )で、相対リスクと95%信頼区間は、各々、5歳の加齢で1.859 (1.008-3.427)、baPWVの200 cm/sで1.335 (1.147-1.553)、MMSE3点で0.684 (0.478-0.977)、HDSR3点で0.653 (0.493-0.864)であった。baPWVは年齢ならびにHDSRで補正しても有意であった( $p<0.005$ )。

(2) 2001年4月より、北海道U町40歳以上の地域住民を対象に実施しているHealth Watch調査の結果、1. 血圧変動にmorning surgeとともにMonday surgeが観察された。2. 生活活動の内容に依存して、dipper、non-dipper、extreme-dipperは日毎に変動した。3. BMIは24h-ABPと正相関し( $p<0.0001$ )、飲酒は血圧変動幅・dippingと正相関した( $p<0.01$ )。4. 野菜の摂取量はHR-Amplitudeと正相関し( $p<0.05$ )、みそ汁摂取量はABPと正相関した( $p<0.05$ )。5. うつスコアはABPと正相関し( $p<0.05$ )、幸福のQOLスコア値はDBPと相関した( $p<0.01$ )。6. PWV測定値はBMI( $p<0.0001$ )、飲酒( $p=0.0021$ )、みそ汁( $p=0.0003$ )、うつスコア( $p=0.0026$ )、HR( $p=0.0018$ )、24時間SBP・DBP( $p<0.0001$ )と正相関、睡眠中の血圧降下度(dip)と負相関( $p<0.0001$ )した。血圧管理とともに生活スタイルの改善・抑うつへの対応が動脈壁の硬化の改善に有用であることが示唆される。

(3) チベット高原に隣接するインドLadakh地域(標高3250~4650m)の全住民397名に検診を行った。検診項目は身長・体重・血圧・脈拍数・ヘモグロビン値(Hb)・酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)で北海道地域住民の検診結果と比較した。対照地域(北海道地域住民)では7日間連続血圧(ABP)記録、大動脈脈波速度(PWV)、生活習慣、環境調査(天候、外気温、室温、日照時間、居住地)、うつ・QOLスコア調査を実施し、生活スタイルに映る血圧・心拍のゆらぎと血管の硬さについて解析した。その結果、Ladakh高齢者住民は北海道U町高齢住民に比し、BMIは小さい( $21.3\pm 3.7$ ,  $23.2\pm 3.3$ ,  $p<0.02$ )が、拡張期血圧(DBP)が高く( $87\pm 16$ ,  $74\pm 10$ ,  $p<0.001$ )、頻脈( $79.1\pm 13.6$ ,  $27.2\pm 11.3$ ,  $p<0.05$ )でHbが高かった( $15.2\pm 1.5$ ,  $13.1\pm 1.9$ ,  $p<0.001$ )。また、高地の集落ほどSaO<sub>2</sub>は低くDBP・Hbは高く、Stepwise回帰解析ではDBPはBMI、SaO<sub>2</sub>と有意な関連性を認めた。高所でDBPが高いことの成因として慢性の低酸素血症の関わりが推測された。

### 予測の指標としての心拍変動非線形解析

生体は本来、非線形システムであるが故に、心臓病の発症を予測するには、非線形性からのアプローチが必要である。非線形心拍変動解析の手法として、リアプノフ指数、ApEn、相関次元、detrended fluctuation analysis (DFA)等が報告されている。心室細動直前に心拍変動相関次元 (pD2) が低下すること、心筋梗塞患者では心拍変動  $1/f$  の傾き ( $\beta$ ) が深くなること、ApEn が減少すること等が報告されている。今後の展開が期待される。

### これからの時間医学

宇宙にみられる様々な変動性に調和して、ヒトは生体リズムの発信装置を、生体時計として脳の視床下部に育んだ。生体リズムを研究する学問は時間生物学と呼ばれる。当初、時間生物学はリズムにだけ注目していたが、現在は、signal (信号) と trend (時系列の流れ) と noise の3つの要素を考慮している。signal には、多重構造 (time structures) として存在する周期性 (線形性) とフラクタル性 (非線形性、決定論的カオスに従って変動する信号) が含まれ、trend には加齢・妊娠・疾病・治療等の時間の流れが含まれる。

本来、生体信号は非線形であるため、疾病発症の予測には非線形性解析が優れていると言えるかもしれない。非線形解析の手法が、いっそう普及することが望まれる。一方、ヒトをはじめとする生命は、外界の異変を予知し、それに対応する機構として、時計機構を身につけている。今後、非線形性解析とともに、時計機構に立脚した予測制御 feed-forward の視点で、生命システムを解読する医学体系が構築されれば、心臓突然死が予測可能になる日も来るのではないかと期待される。

血圧・心拍変動が心疾患の生命予後の評価に優れていることはすでに確立されているが、1つの時系列データから疾病予後・生命予後を予測することには、おのずから限界がある。今後、血圧・心電情報とともに身体活動量・精神ストレス等の幅広い情報の同時長時間モニタリングによる“時間診断”が確立され、より良い治療の一つとして“時間治療”が開拓されていくことが期待される。



# 一般演題

## 1-1 血管緊張度の連続的測定装置の開発

佐伯昇 1)、坂根彰 2)、河本昌志 1)、辻敏夫 2)、弓削孟文 1)

1) 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学

2) 広島大学大学院 工学研究科 複雑システム工学専攻生体システム論研究室

血圧は、循環の3要素（血圧・血流・血管抵抗）のうち最も測定が容易であることから、循環管理の代表的な指標となっているが、出血や心不全などの心拍出量低下状態などにおいては、血管収縮により血圧が保たれるため血圧測定のみでは初期の循環状態の変化を捉えにくい。血管の収縮／弛緩状態は組織への血流に強く関与するだけでなく循環治療薬の選択にも重要な情報を与えることから、血管の収縮／弛緩状態（緊張度）を簡便にモニタする方法を開発することより循環管理のさらなる向上が期待できる。

われわれは撓骨動脈圧波形(AP)とプレチスモグラフ波形(PLS)のリサージュ表示により血管コンプライアンス(PLS/AP)を求め、これを心電図トリガにより一回の心拍毎に血管緊張度を表示・更新する連続的表示装置を開発した。さらに、血管インピーダンスモデルを用いて血管の力学的特性（剛性・粘性・慣性）を求め、独自に開発した高精度の確立的ニューラルネットワークを用いて、これら血管の力学的特性を高精度かつ定量的にリアルタイムに識別することに成功した。

本研究会では、胸部交感神経遮断術を対象とした測定において、血管緊張度が麻酔導入・手術侵襲・交感神経遮断に伴い大きく変化すること、さらに、交感神経遮断時の血管緊張度の変化から、臨床医と同等以上の感度で手術成績の術中予測が可能であることなどを紹介する予定である。

## 1-2 重度意識障害患者のバイタリティと情動反応の測定 ——「五感刺激チャレンジ心拍リズム解析法」を用いて——

後藤幸生 1)、小松徹 1)、堀場清 1)、中川隆 2)、野口宏 2)

1) 愛知医科大学 麻酔科学

2) 高度救命救急センター

心臓自律神経による変力、変時、変伝導、変閾作用の複合からなる心拍リズムは、脳が受信した時々刻々の様々の外的刺激に対する素早いレスポンスとして揺れている。従って従来の心拍変動周波数解析法に工夫を凝らせば、これらの反応に含まれる人間の持つ微妙な情動反応をも分析できるとして、これまで遷延性意識障害患者に対する音楽運動療法の検証を通じこれまで報告してきた。

今回は救急・ICU 3～5 日目の重度頭部外傷意識障害群 (PT 群) (その後 50 日間の経過追跡患者も含む) 並びに対照健常群 (NT 群) に音楽聴覚刺激を含む五感刺激チャレンジのうえ、メモリー心拍計 LRR-03 で連続測定し、MemCalc/Win (GMS 社) による心拍変動時系列解析結果を検討した。なお別に何も処置を行わなかった健常群 (NN 群) も対照に加えた。解析方法は約 1 時間連続測定したデータから 1 分間分を 30 秒間隔で順次周波数解析したパワースペクトルを両軸対数変換して、描出された波形を 4 つの周波数範囲別に① 'Ls-Bal-I (0.01-0.4 Hz)'、② 'Hs-Bal-I (0.04-0.7 Hz)'、及び③ 'SV-Bal-I (0.04-0.4 Hz)'、④ 'T-Bal-I (0.01-0.7 Hz)' を算出、これら  $P=f-\beta$  の整数値  $\beta$  を 'Live-balance index' と命名、これに⑤交感 (LF/HF)、⑥副交感神経活動度 (HF/TF) を加えた 6 指標で検討した。

その結果、これら 4 つの指数の健常者と重度意識障害者の間にそれぞれ有意差を認めた。そこでこの指標の意味として '1/f ゆらぎ' の傾きが -1 の時、心地よさを感じると言われることから、われわれの解析結果が測定した時点でそれぞれの外的刺激に対し生体 (患者) がバランスを取るべく調節した結果のバランス状態 (Live-balance index) を示しているといえる。すなわち重症であっても刺激に対するそれなりに自己が有する Living activity のある限りを尽くして反応した response 結果を示すので、Live-balance index 値として得られたデータは、①はそのうちの 'Low level 反応'、②は 'High level 反応' を、そして又③は '無意識の反射反応'、④は '情動機能を含む反応' をそれぞれ意味しているものと考えられる。それゆえにその時点での High level 反応「②Hs—」と Low level 反応「①Ls—」の差は意識回復に伴うレスポンスの良否即ち生命バイタリティの強弱を、また回復に伴う情動反応の出現と単なる無意識反射かの区別は「④T—」と「③SV—」の差の大小でその程度判定等が可能であり、これら指標が臨床的にも有用であると考えられたので、ここに報告する。

### 1-3 心拍変動率 DR による内因性心拍変動評価

平 久美子、内田 えい子、川真田 美和子  
東京女子医科大学附属第二病院麻酔科

【背景】自律神経活動は心拍変動に影響を与えるが、心臓そのものによる内因性心拍変動についてはよく知られていない。

【方法】院内倫理委員会規定によるインフォームドコンセントを得た待期手術予定患者 292 例。うち ASAPS1 前投薬なし群 (1N 群) 48 例、同アトロピン投与群 (1A 群) 89 例、ASAPS 2 or 3 前投薬なし群 (2N 群) 32 例、うち 1 例は心移植後 17 年、同アトロピン投与群 (2A 群) 123 例。アトロピン投与群は、手術室入室 30 分前に硫酸アトロピン 0.5mg 筋注投与された。全例手術室入室後 30 秒間の心電図 II 誘導の記録と LRR03 (GMS 東京) による RR 間隔の記録を行った。各 RR 間隔と次値との差分を  $\Delta RR$ 、各 RR 間隔と次値の比の百分率を DR と名づけた。後日 30 秒間の平均 RR 間隔 (meanRR)、各  $\Delta RR$  の二乗の平均値の平方根 (RMSSD)、 $\Delta RR$  の絶対値が 20msec 以上になった回数の百分率 (PNN20)、各 DR の二乗の平均値の平方根 (RMSDR)、DR の絶対値が 2 以上になった回数の百分率 (PDR2)、30 秒間の  $\Delta RR$  と DR の歪度と尖度をそれぞれ計算した。同時に症例ごとに RR 間隔と DR のトレンドグラムを描き、心電図と共に波形の検討を行った。

【結果】1N 群において RMSDR と PDR2 は RMSSD と PNN20 に比し meanRR に対し統計学的にはほぼ独立であり、 $\ln(\text{RMSDR}) = 0.02 * \text{PDR2}^{1.03} \quad R^2 = 0.94, \text{SD} = 0.22$  の回帰式を得た。式の左辺と右辺の差を D 値と定義した。移植心の D 値は 0.04 だった。1A 群は 1N 群に比べて、RMSDR と PDR2 は有意に低い値であったが、D 値の分散に有意差はなかった。2N 群および 2A 群で有意に多くみとめられた D 値の増加 ( $> +1 \text{SD}$ ) は、正常の洞リズムでないことと関連し、DR トレンドグラムに 6 種類の特徴的なパターンが認められた。

【考察】正常の洞リズムにおける RMSDR と PDR2 の関係は、アトロピンの影響を受けず、移植心においても成立し、洞結節由来の心拍変動の特徴を表すと考えられた。RMSDR と PDR2 は、心拍数と独立でアトロピン投与により減少し、迷走神経緊張の相対的指標として有用で、両者の関係を調べることは不整脈の検出に有用であった。

## 2-1 Hypercytokinemia が Heart Rate Variability (HRV) に及ぼす影響の検討

立石順久 1), 平澤博之 1), 織田成人 1), 森口武史 1), 桑木共之 2)

1) 千葉大学救急集中治療医学

2) 千葉大学自律機能生理学

われわれは、これまでに、septic shock を発症する症例において、発症前に HRV の著明な低下を認め、HRV の推移からショック発症の予測が可能であることを報告してきた。しかし、このような症例において、なにが HRV の低下を引き起こす原因となっているかは未だ不明である。そこで今回われわれは、代表的 cytokine である IL-6 の血中濃度の推移と HRV の推移の相関を検討し、hypercytokinemia が HRV に及ぼす影響について検討した。その結果ひとたび hypercytokinemia が発症すると、hypercytokinemia の改善がみられた後も、長期にわたり HRV の著明な低下が持続することを確認した。このことは cytokine が自律神経系に大きな影響を与えていることを示唆するものと考えられ、従来あまり研究されてこなかった液性因子と自律神経系との相関を考える上で重要な知見と考えられるので報告する。

## 2-2 心拍変動のフラクタル性及び超低周波数成分に対する胸部硬膜外ブロックの影響

洪 淳憲 1)、日高一郎 2)、武田文秀 3)

- 1) 蒲郡市民病院麻酔科、
- 2) 国立循環器病センター研究所循環動態機能部
- 3) 武田エンジニアリングコンサルタント、

心拍変動のフラクタル性の形成には交感神経並びに副交感神経が深く関与していることが知られている。また我々は全身麻酔下でも超低周波数成分が存在することを報告し、この成分の形成には自律神経系とは別の調節系があることを示唆してきた。

今回我々は麻酔科ペインクリニックにおいて、胸部硬膜外ブロックの心拍変動への影響を調べることができたので、若干の考察を加えて報告する。

対象は当院麻酔科ペインクリニックを受診している 5 症例（男 4 人、女 1 人）である。内訳は帯状疱疹後神経痛 4 例、複合性局所疼痛症候群 1 例で、平均年齢は  $60.5 \pm 6.5$  歳ある。

ブロック施行前に約 15 分の安静仰臥位を保った後、左側臥位にて Th4~Th8 までの棘突起間からブロック針を刺入、硬膜外腔に達した後、1%キシロカインを 5cc 投与した。局所麻酔薬投与後、約 1 時間再度仰臥位にて経過観察した。解析対象の心拍変動データはブロック施行前の約 10 分間と、ブロック施行後の約 1 時間とした。

心電図 R-R 間隔データの作成には GMS 社製アクティブトレーサーを用い、フラクタル成分の算出には Coarse Graining Spectral Analysis (以下 CGSA と略す: Yamamoto Y. J. Appl. Physiol 1991, 71:1143) を、さらに超低周波数成分の抽出には物理的ウェーブレット (<http://www.tec21.jp>) を用いた。

結果。平均の R-R 間隔は  $779 \pm 57\text{ms}$  から  $879 \pm 56\text{ms}$  へと有意に増加した。CGSA に関しては各パラメータには統計学的な有意さは見いだせなかったが、%fractal のみは  $88 \pm 5$  から  $76 \pm 6$  ( $P=0.08$ ) と多少減少することを見いだした。また超低周波数成分については、ブロック施行前のコントロールを測定することが不可能であるが、ブロック施行後でもある程度存在し、その中心周波数は  $0.0018\text{Hz}$  付近であった。

今回の調査では症例数が 5 例と少数であり、今後さらなるデータの集積が必要であると思われるが、短時間測定では周期成分の増加を、長時間測定では超低周波数成分の残存を観察することができた。