

遠心力による低強度過重力負荷中の
動脈圧受容器心臓反射機能の変化

日本大学医学部社会医学系衛生学分野

柳田 亮

申請年 2015 年

指導教員 岩崎 賢一

遠心力による低強度過重力負荷中の
動脈圧受容器心臓反射機能の変化

日本大学医学部社会医学系衛生学分野

柳田 亮

申請年 2015 年

指導教員 岩崎 賢一

目次

1.	概要	1
2.	緒言	4
3.	対象と方法	16
4.	結果	23
5.	考察	25
6.	まとめ	33
7.	謝辞	34
8.	表	35
9.	図	38
10.	図説	47
11.	引用文献	51
12.	研究業績目録	59

1. 概要

【背景】長期の宇宙滞在においては、微小重力環境の影響を受けて、心循環系の機能低下、筋萎縮、骨密度の減少などの様々な宇宙デコンディショニングが問題となる。遠心人工重力装置を用いて、頭から下肢（Gz 方向）へ低強度の過重力を繰り返し負荷しトレーニングすることで、その微小重力環境の悪影響を効率的に予防することができると期待されている。そのため、低強度の過重力の「繰り返し負荷後」に動脈圧受容器反射機能が亢進することを検証した研究等が多く行われてきた。

一方、遠心人工重力装置による「過重力負荷中」は、過重力が低強度（1 Gz < Target Gz < 2 Gz）であっても、血液分布が下肢方向にシフトすることで中心血液量が減少し、その結果、動脈圧受容器心臓反射機能が減弱する可能性がある。しかし、「過重力負荷中」に動脈圧受容器心臓反射機能の変化を評価した研究は行われていない。

【目的】本研究では、低強度の「過重力負荷中」に動脈圧受容器心臓反射機能が減弱するという仮説の検証のため、1.5 Gz（地球重力の 1.5 倍）の「過重力負荷中」に動脈圧受容器心臓反射機能の変化を評価した。

【方法】健康男性被験者 16 名を対象とし、心電図、非観血的連続血圧計、カプノメーターを装着し、心電図波形、動脈圧波形、カプノグラムを記録した。一

回心拍出量を Model Flow アルゴリズムにより算出した。また、動脈圧受容器心臓反射機能を血圧と心拍の自発変動から伝達関数解析とシーケンス法を用い算出した。遠心人工重力装置（半径 1.7m）のキャビン内にて 15 分間の座位安静後にそのままの状態をベースラインデータ（1 Gz）を 6 分間測定した。その後、回転（24.24 回転/分）を開始し、1.5 Gz の過重力を 21 分間負荷し、負荷中の最後の 6 分間を過重力負荷中データとして解析した。

【結果】伝達関数解析とシーケンス法で得られた動脈圧受容器心臓反射機能の全ての指標はベースラインデータと比較して、1.5 Gz では有意に低下した（Transfer function gain in low frequency, GainLF: $14.4 \pm 2.2 \rightarrow 10.1 \pm 1.1$ ms/mmHg, $P=0.004$; Transfer function gain in high frequency, GainHF: $22.2 \pm 7.5 \rightarrow 12.4 \pm 3.5$ ms/mmHg, $P<0.001$; Up slope: $18.6 \pm 2.3 \rightarrow 12.7 \pm 1.6$ ms/mmHg, $P<0.001$; Down slope: $19.0 \pm 2.5 \rightarrow 13.2 \pm 1.8$ ms/mmHg, $P=0.002$ ）。さらに、一回心拍出量はベースラインデータと比較して、1.5 Gz では有意に減少した（ $88 \pm 5 \rightarrow 80 \pm 6$ ml, $P=0.025$ ）。

【考察】Gz 方向の過重力負荷で一回心拍出量が減少したことから、中心血液量は減少したと考えられた。それに伴い、仮説の通り、動脈圧受容器心臓反射機能が減弱することが伝達関数解析、シーケンス法の両手法で示された。よって、たとえ 1.5 Gz と低強度であっても「過重力負荷中」は、中心血液量の減

少と動脈圧受容器心臓反射機能の減弱が起きており、急激に低血圧が発生して眩暈や失神等の偶発症を招くリスクが高まると考えられる。そのため、「過重力負荷中」のこのリスクに対する予防対策として、負荷開始直前の経口補水液の飲用、弾性ストッキングの着用や α 作動薬の前投与などが有用と思われた。

【結論】 低強度の「過重力負荷中」に動脈圧受容器心臓反射機能を評価した。本研究の結果から、遠心人工重力装置を使った 1.5 Gz の「過重力負荷中」には、動脈圧受容器心臓反射機能が減弱することが示唆された。

2. 緒言

【微小重力環境の影響】

近年、国際宇宙ステーション (International Space Station : ISS) が運用され、ヒトが長期に宇宙滞在することが可能になった。しかしながら、ヒトは進化の過程で、地球の重力環境に適した構造と機能を獲得してきたので、長期に宇宙の微小重力環境 (microgravity) に曝露されると、様々な影響を受ける (Ohshima et al., 2006)。

地上においてヒトは立位になる際、下肢に血液が貯まり血圧が下降するのを防ぐため、地球の重力 (1 Gz) に逆らい血液を下肢から頭部方向へ押し上げる機構を有している。その代表的な機構は、「筋ポンプ作用」と「下肢の血管収縮作用」である。しかし、微小重力環境に曝露された場合、下肢方向への重力がなくなったにもかかわらず、この作用が働くために、血液の頭部方向への移動が起こり、上半身により多くの血液が分布するようになる。その中心血液量 (心臓周囲に分布する血液量) の増加に対し、人体は中心血液量を地上と同等な状態に戻すように総血液量を減少させる適応を行う。急性期であれば、尿量の増加と飲水欲求の抑制が起こり、長期宇宙滞在になると血球成分が減少するなど、循環血液量は減少していく (Alfrey et al., 1996: Diedrich et al., 2007: Smith, 2002)。

さらに、微小重力環境においては、物を移動させる際にも、自身が移動する場合にも、大きな力を必要としない。つまり身体活動度の減少がおこり、運動トレーニングを行わなければ、運動不足と類似した状態が持続することになる。そのような状態が持続すると、骨格筋の萎縮や(Akima et al., 2000: LeBlanc et al., 1995)、心筋の萎縮(Perhonen et al., 2001)、骨密度の減少などの影響がでる(Lang et al., 2004: LeBlanc et al., 2000)。これらは、宇宙における船内・船外活動に支障をきたす可能性や、地球への帰還時の緊急脱出、帰還後の社会生活復帰に影響する可能性がある(Ohshima et al., 2006)。

【過重力の繰り返し負荷の効果】

国際宇宙ステーションのほかにも、月面基地や火星進出計画など、ヒトは今後の宇宙開発で、より長期に微小重力環境に曝露される可能性がある。現在、国際宇宙ステーション滞在中はその微小重力環境による障害の予防策として、1日 2.5 時間の運動を週 6~7 日行う運動処方を推奨している(Ohshima et al., 2006)。しかし、この運動処方は時間もかかって非効率的であり、また骨・筋の機能維持が不十分な場合もある(Rhatigan et al., 2005)。そこで、より効率的かつ効果的な予防対策として遠心人工重力装置の利用が検討されている(Caiozzo et al., 2009: Clément and Pavy-Le Traon, 2004: Iwasaki et al.,

1998, 2001, 2005: Smith et al., 2009)。遠心人工重力装置は回転により発生する遠心力を利用し、搭乗したヒトに対し人工的に過重力負荷を加えることが出来る装置である。当教室が所有する遠心人工重力装置 (図 1-(A)) は、アームの先端にヒトが座るキャビンの付いた小型 (半径 1.8m 以下) のものである (Iwasaki et al. 2012)。当教室では、この小型遠心人工重力装置などを用いて、過重力の「繰り返し負荷後」におきる様々な生理学的な変化の研究が長年行われてきた (Iwasaki et al., 1998, 2001, 2005)。まず、この装置を使って健康成人を対象に毎日 1 時間の 2 Gz (地球重力の 2 倍) の過重力負荷を連日 1 週間行った実験では、1 週間の「繰り返し負荷後」に心循環調節機能が増強することが示された (Iwasaki et al., 1998)。次に、4 日間の -6 度ヘッドダウンベッドレスト実験では、1 日に 30 分以下×2 回の 2 Gz を繰り返し行ったグループでは、「繰り返し負荷後」に対照群と比較して、心循環調節機能の減弱や脱水に対する予防効果が認められた (Iwasaki et al., 2001)。さらに、数週間の宇宙飛行を模擬した -6 度ヘッドダウンベッドレスト実験で、運動負荷を組み合わせた効果が検討された。この実験においては、1.2 Gz の遠心人工重力と運動負荷 (エルゴメーター : 60 watt) の組み合わせを 1 日 30 分間行ったグループでは、「繰り返し負荷後」に対照群と比較して、心循環調節機能の減弱や脱水、さらに骨吸収亢進に対する予防効果が認められた (Iwasaki et al., 2005)。以上のように

に、当教室の地上実験では、小型遠心人工重力装置による過重力の繰り返し負荷の効果として、長期間宇宙滞在によって生じる宇宙デコンディショニングを予防する可能性が示された。また、他のグループの研究も、一回当たり 5～30 分、1～2G の過重力の繰り返し負荷の効果をベッドレスト実験で検討している (Linnarsson et al., 2015)。長期宇宙滞在中で小型遠心人工重力装置を利用する際には、このような低強度 (1～2 Gz) で一回当たり 5～60 分間の過重力負荷がプロトコールとして考えられる。

【過重力負荷中の変化】

一方、「過重力負荷中」は、血液分布は下肢方向にシフトし、心臓への静脈還流量や中心血液量は減少し、フランク・スターリングの法則に従い、一回心拍出量が減少する (Pendergast et al., 2012; Rohdin et al., 2004; Vettes et al., 1980)。そして、それに伴って、血圧調節に重要な動脈圧受容器心臓反射機能が減弱し、急激に低血圧をきたして失神などの偶発症を引き起こすリスクが高まっている可能性がある。しかし、「過重力負荷中」に動脈圧受容器心臓反射機能の変化を評価した研究は行われていない。

よって、将来の長期宇宙滞在中での利用が検討されている小型遠心人工重力装置による低強度の「過重力負荷中」の動脈圧受容器心臓反射機能の変化を把握

することが重要な課題として残っていると考えられる。そして、これらの実験を行い基礎的なデータを得ることで、将来小型遠心人工重力装置を利用する際の安全対策も検討できると思われる。

【動脈圧受容器心臓反射機能】

動脈圧受容器心臓反射機能は血圧変化を感知し、心拍数を変化させることで血圧を維持する心循環調節機能の 1 つであり、起立時や体位変換など、血圧の変化が起こる際に血圧の維持機構として重要な役割を果たしている。例えば、血圧が下降した場合には、その血圧の下降を頸動脈洞や大動脈弓にある圧受容器が感知し、その情報が舌咽神経や迷走神経を介して中枢（延髄）へ伝わる。その結果、交感神経や迷走神経を介して心臓交感神経活動の亢進と心臓副交感神経活動の抑制が起こり、心拍数を上昇させ血圧を維持する（図 2）。このような動脈圧調節機能があるゆえに、ヒトは起立時などにも血圧を維持している。

【動脈圧受容器心臓反射機能の解析方法】

動脈圧受容器心臓反射機能の評価には、侵襲的方法と非侵襲的方法がある。侵襲的方法としては、伝統的にオックスフォード法や(Bennett et al., 1976: Bristow et al., 1969: Charkoudian et al., 2005)、ネックチャンバー法が用

いられてきた (Convertino and Reister, 2000: Creager et al., 1991: Fritsch-Yelle et al., 1994)。オックスフォード法は心臓に直接的に影響を及ぼさない血管作動薬であるフェニレフリンやニトロプルシドを投与し血圧を15-20mmHg 上昇または下降させた際の心拍数 (R-R 間隔) の反応を評価する方法である (Bennett et al., 1976: Bristow et al., 1969: Charkoudian et al., 2005)。また、ネックチャンバー法は頸動脈洞の圧受容器を物理的に刺激して動脈圧反射を惹起する方法である (Convertino and Reister, 2000: Creager et al., 1991: Fritsch-Yelle et al., 1994)。しかしながら、両手法ともに動脈圧受容器心臓反射機能に入力される血圧を変化させるために、侵襲的に外的な負荷を加えなければならないという欠点がある。

一方近年、外的な負荷を与えない非侵襲的な方法として、「周波数解析を応用した伝達関数解析」と「シーケンス法」がある。これらは安静状態での心拍や血圧の「揺らぎ」に着目する方法である (Bertinieri et al., 1988: Iwasaki et al., 1998, 2001, 2003, 2005, 2006: Laude et al., 2004: Parati et al., 1988: Persson et al., 2001: Saitoh et al., 2008: Saul et al., 1991: Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996: Zhang et al., 2002)。

周波数解析は、血圧や心拍の揺らぎ (波) を、周波数ごとに (速さごとに)

に分けて情報を得る解析方法である (Parati et al., 2006: Saul et al., 1991: Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996: Zhang et al., 2002)。心電図波形や連続動脈血圧波形から得られた心拍数や血圧は、安静状態で記録したものであっても、比較的急速に揺れ動いていることがわかる (図 3-(B)、図 4-(B))。このような心拍や血圧の揺らぎは、それぞれ心拍変動や血圧変動と呼ばれる。この心拍変動や血圧変動に周波数解析 (高速フーリエ変換) を施すと、一見複雑な自発変動波形を“遅い波 (低周波数帯: Low Frequency、LF)”と“速い波 (高周波数帯: High Frequency、HF)”に分けることができる (図 3-(C)、図 4-(C)) (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)。

伝達関数解析は心拍変動および血圧変動の周波数解析を応用し、血圧変動から心拍変動への「伝達の程度: Gain」を周波数帯ごとに解析することで、動脈圧受容器心臓反射機能を評価することが出来る (Iwasaki et al., 1998, 2001, 2003, 2005, 2006: Saul et al., 1991: Zhang et al., 2002)。伝達関数解析による評価指標の一つである伝達の程度: Gain (ms/mmHg) は血圧の変動量に対し心拍がどの程度変動したかを、血圧の変動量 1 (mmHg) に対する心拍 (R-R 間隔) の変動量 (ms) として表す。つまり、動脈圧受容器心臓反射機能を最も端的に反映

しており、値が小さいほど、動脈圧受容器心臓反射機能が減弱したと解釈できる。また伝達関数解析においては、伝達の程度 (Gain) のほかに、相関の強さ : Coherence や位相 : Phase が評価指標として求められる。相関の強さ : Coherence (units) は血圧と心拍の相関性の評価に用いられ、0~1 の値で示され、その値が 1 に近づくほど血圧と心拍が高い相関性を持つことを意味する。一般的に Coherence が 0.5 以上の場合に、伝達の程度 : Gain を評価指標として用いることの信頼性が高いとみなされる (Saul et al., 1991)。一方、位相 : Phase (radians) は両変動の時間的なズレを表しており、Phase の値が負であれば、血圧変動 (入力) が心拍変動 (出力) に先行していることを意味している (Saul et al., 1991)。

動脈圧受容器心臓反射機能において、血圧変動を入力として、心拍変動を出力として捉え、その入力と出力の関係を周波数解析と伝達関数解析による評価手順に当てはめ模式化すると図 5 のごとくなる。①血管運動 (低周波数帯における収縮期血圧変動のパワー: Power in the low frequency range of systolic arterial pressure variability、LFSAP) や呼吸の影響 (高周波数帯における収縮期血圧変動のパワー: Power in the high frequency range of systolic arterial pressure variability、HFSAP) によって血圧が変動する。血管運動性の血圧変動の周期は約 10 秒であり、Mayer 波とよばれ、抵抗血管を支配する

交感神経の周期的な活動により生じ、低周波数帯における収縮期血圧変動の主成分とされる (Pagani et al., 1997)。そのため、この指標は、特に筋交感神経活動と関連している (Pagani et al., 1997)。また、呼吸性の血圧変動の周期は 3 秒から 4 秒程度で、主に静脈還流量の変動による前負荷の増減により生じており、高周波数帯の血圧変動の主成分と考えられている (Zhang et al., 2002)。

②血管運動や呼吸の影響による血圧の変動を頸動脈洞や大動脈弓に存在する圧受容器が感知し、受容器からの信号が副交感神経経路で中枢（延髄）に届けられる。③中枢は交感神経および副交感神経を介して心臓に信号（遅い信号、速い信号）を送り、心拍数を変動させる（低周波数帯における R-R 間隔変動のパワー: Power in the low frequency range of R-R interval variability、LF_{RRI}）、（高周波数帯における R-R 間隔変動のパワー: Power in the high frequency range of R-R interval variability、HF_{RRI}）。以上のように、入力である血圧変動 (LF_{SAP}、HF_{SAP}) と出力である心拍変動 (LF_{RRI}、HF_{RRI}) の関係を周波数帯域ごとに伝達関数解析を施すことで、動脈圧受容器心臓反射機能を“周波数帯別”に評価することが出来る (Iwasaki et al., 1998, 2001, 2003, 2005, 2006; Saul et al., 1991; Zhang et al., 2002)。つまり、本法によって、“緩徐（十数秒）”な血圧変化に対する動脈圧受容器反射機能 (Transfer function gain in low frequency, Gain_{LF}) と“急速（数秒）”な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能

(Transfer function gain in high frequency, GainHF)を評価することが可能となる。

シーケンス法は血圧変化（上昇/下降）が起きた際に心拍数が反射的に変化（下降/上昇）する動脈圧受容器心臓反射のシーケンスを捉えて評価する方法である(Bertinieri et al., 1988: Laude et al., 2004: Parati et al., 1988: Persson et al., 2001: Saitoh et al., 2008)。本法では、血圧と心拍の時系列データにおいて、3心拍以上で1心拍につき1 mmHg以上の血圧上昇が続いた時にR-R間隔が1心拍毎に4ms以上延長する（図6）、もしくは3心拍以上で血圧下降が続いた際にR-R間隔が合わせて短縮する事（図7）を動脈圧受容器心臓反射による調節が起きたシーケンスとして捉え、その傾きを Sequence Slope (ms/mmHg) とする。シーケンス法で抽出された中で最も頻出する3拍長のシーケンスは、神経伝達の速い迷走神経を介したものとされている(Persson et al., 2001)。そのため、Sequence Slope (ms/mmHg) は、急速な血圧の変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能を主に反映していると考えられている。

また、Sequence Slope (ms/mmHg) は、血圧が上昇した際のR-R間隔の延長（心拍数の下降）の昇圧徐脈作用：Up Slope (ms/mmHg)（図6）と、血圧が下降した際のR-R間隔の短縮（心拍数の上昇）の降圧頻脈作用：Down Slope (ms/mmHg)（図7）からなり、併せて評価する場合と、別々に評価する場合がある

(Bertinieri et al., 1988; Parati et al., 1988)。Up Slope と Down Slope は、状況によっては変化に相違がある。たとえば、ベースラインの血圧が高く既に徐脈な状況では、さらに血圧が上昇した場合の昇圧徐脈作用 (Up Slope) は鈍いことが多いが、血圧が下降した場合の降圧頻脈作用 (Down Slope) は鈍ってはいないことが多い。

伝達関数解析とシーケンス法の着眼点や特徴に相違はあるものの、両手法による動脈圧受容器心臓反射機能の評価指標の結果が相関することを示唆する研究がある (Blaber et al., 1995; Laude et al., 2004; Parati et al., 1988; Persson et al., 2001; Saitoh et al., 2008)。つまり両手法を用いることで、動脈圧受容器心臓反射機能を同時に評価することができ、両手法で同様な結果が得られた場合、結果の信頼性が高くなると考えられる。

【動脈圧受容器心臓反射機能と中心血液量】

当教室では、中心血液量と動脈圧受容器心臓反射機能との間の関係 (量影響関係) を明らかにする研究が行われてきた (Iwasaki et al., 2000; Saitoh et al., 2008; 齊藤 他, 2008)。それらの実験では、中心血液量を減少させる方法として、下半身陰圧負荷 (Lower Body Negative Pressure: LBNP)、利尿薬投与による脱水、宇宙空間を地上で模擬したベットレストが用いられた (Iwasaki et al.,

2000: Saitoh et al., 2008: 齊藤 他, 2008)。そして、これらによる中心血液量の減少は、動脈圧受容器心臓反射機能を減弱させることが明らかとなり、中心血液量の減少量と動脈圧受容器心臓反射機能の低下の程度は線形であることが示された。

【仮説と検証】

これまで述べた背景から、低強度であっても「過重力負荷中」には、体液分布は下肢方向にシフトし、静脈環流量、中心血液量は減少すると予想される。そのため先行研究と類似する反応により、動脈圧受容器心臓反射機能の減弱が起こると予想される。そこで本研究では、低強度の「過重力負荷中」に、動脈圧受容器心臓反射機能が減弱するという仮説を立てた。その仮説を検証するために、遠心人工重力装置による 1.5 Gz の「過重力負荷中」の動脈圧受容器心臓反射機能の変化を評価した。動脈圧受容器心臓反射機能の解析・評価は、心拍と血圧の自発変動から伝達関数解析及びシーケンス法を用いることで行った。

3. 対象と方法

【被験者】

本研究はヘルシンキ宣言に則り、かつ日本大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。実験に際し、事前に研究計画書を用いて説明し同意を得た健康成人男性 16 名に対し、既往歴、心電図、血圧測定、身体所見によるスクリーニングを実験にエントリーする前に行った。実験に参加した 16 名の被験者の平均年齢は 24.6 ± 0.6 歳、平均身長 171.0 ± 1.3 cm、平均体重 65.5 ± 1.3 kg (平均値 \pm 標準誤差) であった。被験者は実験 24 時間前よりカフェインやアルコールを含んだ食品・飲料の摂取、激しい運動を禁じ、実験前 2 時間は絶食とした。

【小型ヒト用遠心人工重力装置】

当教室が所有する遠心人工重力装置を使用した。今回は半径 1.7 m の所にヒトが 1 人搭乗できるキャビンセットした (図 1-(A))。キャビン内には 1 人用バケット型チェアが中央に設置され、被験者は外側を向き座位をとる。また、キャビンには取り外しが可能な扉がついている。人工重力負荷中にキャビンが傾くことで、被験者の心臓レベルで地球重力と遠心力の合成 G が、体軸方向 (Z 軸) に負荷される (図 1-(B))。

人工重力負荷の加速・減速は 0.5 Gz/min の速度で行った。人工重力装置の回転数を 24.24 回/分に設定することで、被験者には心臓レベルで 1.5 Gz の過重力を負荷した (図 1-(B))。また、加速度計にて人工重力が 1.5 Gz になっていることを確認した。人工重力負荷中はキャビン内に設置した CCD カメラと小型マイクの画像と音声により、外部から被験者をモニターした。また、被験者の収縮期血圧が持続して 80 mmHg 未満になった場合や、失神発作、嘔気、グレイアウト症状 (視野が暗くなり色調を失う) を訴えた場合には、人工重力負荷を中止する基準を設けた。ただし、以上のような症状を訴えた被験者はおらず、本研究では、参加した全ての被験者は過重力負荷プロトコールを完遂した。

【データ測定】

被験者は、測定環境をコントロールされた実験室内 (室温 23 °C~25°C) に設置した人工重力装置のキャビン内で座位となり、心電図 (Life scope BSM-2101; 日本光電, 東京, 日本)、鼻カプノメーター (OLG-2800; 日本光電, 東京, 日本) を装着した。さらに、トノメトリ法による非侵襲的連続血圧計 (JENTOW 7700; 日本コーリン, 愛知, 日本) を装着し、心臓の高さに合わせた橈骨動脈から動脈圧波形を測定した。その際、上腕動脈に巻いたオシレーション法の自動血圧計によりキャリブレーションを実施した。連続血圧、心電図、カプノグラフの波形

は市販のソフトウェア (Notocord-hem 3.3, Notocord, Paris, France) を用いて 1 kHz のサンプリング周波数で記録した。

ベースライン(1 Gz)のデータ測定は、モニターが装着された被験者を座位での 15 分間安静にした後に、そのままの状態 で 6 分間施行した。ベースラインのデータ測定直後から過重力負荷を開始し、過重力負荷 15 分後からの 6 分間を過重力負荷データ(1.5 Gz)とした (図 8)。

6 分間のデータ測定は自発呼吸下で施行し、連続血圧波形については血圧の急激な下降や連続血圧計のトランスデューサのズレ、心電図波形については体動や過重力負荷による急激な波形の乱れがないかを実験者がモニターした。一心拍ごとの R-R 間隔から心拍数、動脈圧波形から収縮期血圧、拡張期血圧、カプノグラフから呼気終末二酸化炭素濃度、呼吸数を 6 分間の区間平均値として求めた。

【解析法】

動脈圧受容器心臓反射機能の評価のため、6 分間記録した心電図および動脈圧波形に対し、周波数解析、伝達関数解析およびシーケンス法を行った。動脈圧および心電図の 6 分間の連続記録波形から得た一心拍毎の収縮期血圧と R-R 間隔を、0.5 秒毎に線形補間を用いて再サンプリングし時系列データとした。

～伝達関数解析～

その時系列データから三次近似曲線の値を引き、血圧変動量と心拍変動量を求めた。解析の際、1 区間 256 ポイント (128 秒) を 50%重複させることで、6 分間のデータを 5 区間に分割した。各区間に Hanning の窓関数を適応し高速フーリエ変換を施し、5 区間の平均により収縮期血圧と R-R 間隔のパワースペクトル密度を求めた(最小解像度 : 0.0078 Hz) (図 9-(A)、(B))。その際、低周波数帯 (0.05~0.15 Hz : 6.7~20 秒/サイクル) と高周波数帯 (0.15~0.50 Hz : 2~6.7 秒/サイクル) を定義し、各周波数帯において積分によりスペクトルパワーを算出し (Parati et al., 1995: Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)、低周波数帯における収縮期血圧変動のパワー (LF_{SAP}) および高周波数帯における収縮期血圧変動のパワー (HF_{SAP})、低周波数帯における R-R 間隔変動のパワー (LF_{RRI}) および高周波数帯における R-R 間隔変動のパワー (HF_{RRI}) を求めた。また心臓自律神経バランスの指標として、R-R 間隔変動の低周波数帯における変動パワーと高周波数帯における変動パワーの比 (LF/HF ratio) を求めた。さらに、全周波数帯の R-R 間隔変動パワーに対する低周波数帯の R-R 間隔変動パワーの割合 (NormoLF_{RRI})、および、高周波数帯の R-R 間隔変動のパワーの割合 (NormoHF_{RRI}) を求めた。

次に、血圧変動と心拍変動の両スペクトル間の Coherence、Gain、Phase を、伝達関数解析により求めた (Saul et al., 1991; Iwasaki et al., 2000) (図 9-(C))。その際、周波数帯の定義に関しては、これまでの研究と同様に、被験者の呼吸周期の周波数帯域を考慮した (Ogawa et al., 2006; Saitoh et al., 2008)。伝達関数解析の特性上、呼吸周波数帯域より高い周波数においては、入力としての血圧変動パワーが少なく Coherence が 0.5 以下になることが多いため、Gain の信頼性は低くなる可能性がある。そこで高周波数帯における Gain の信頼性を向上させるために、最高周波数を 0.30 Hz とした。その結果、低周波数帯 (LF) は 0.05~0.15 Hz (6.7~20 秒/サイクル) と高周波数帯 (HF) は 0.15~0.30 Hz (3.3~6.7 秒/サイクル) とした。Coherence、Gain、Phase は、各周波数帯の平均値として求めた。

～シーケンス法～

3拍以上血圧と R-R 間隔が共に上昇ないしは下降している部分について線形回帰分析を行い、相関係数が 0.80 以上のものを「血圧変動を入力とし、R-R 間隔を出力とした動脈圧受容器反射機能のシーケンス」とみなした (Bertinieri et al., 1985, 1988; Saitoh et al., 2008)。そして、昇圧徐脈作用 : Up Slope (ms/mmHg) と降圧頻脈作用 : Down Slope (ms/mmHg) の 2 つの Slope に分けて、それぞれベースラインデータ (1 Gz) および過重力負荷データ (1.5 Gz) の 6 分間

の区間平均値を算出した。

【一回心拍出量の解析】

記録した動脈圧波形を基に、解析ソフトウェア (Beatscope 1.1a, TNO-TPD Biomedical Instrumentation, Amsterdam, Netherlands) を用いて Model flow アルゴリズムにより、一回心拍出量 (Stroke Volume) の推定を一心拍ごとに連続的に行った。Model flow アルゴリズムは、大動脈インピーダンス、コンプライアンス、血管抵抗を考慮した three-element モデルに基づいて計算される (Wesseling et al., 1993)。この手法を用いて、ベースラインデータ (1 Gz)、過重力負荷データ (1.5 Gz) の各 6 分間における一回心拍出量 (ml) の区間平均値を算出した。

【統計解析】

統計学による検討には Kolmogorov Test を用い正規分布に従っているか確認し、ベースラインデータ (1 Gz) と過重力負荷データ (1.5 Gz) の値を対応のある t 検定を用い比較した。正規分布を示さなかった低周波数帯における収縮期血圧変動のパワー (LF_{SAP})、高周波数帯における R-R 間隔変動のパワー (HF_{RRI})、高周波数帯において標準化した R-R 間隔変動のパワー (NormoHF_{RRI})、伝達関数解

析で得られた急速な血圧変動に対する動脈圧受容器心臓反射機能の指標 (GainHF) の値については Wilcoxon Signed Rank Test にて統計を行った。検定の有意水準を 0.05 とした。なお、以上の統計学検討には市販のソフトウェア (SigmaStat, Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA) を用いた。データは全て平均値±標準誤差として表した。

4. 結果

ベースラインデータ (1 Gz) と過重力負荷 (1.5 Gz) 中に測定した心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、呼気終末二酸化炭素濃度、一回心拍出量を表 1 にまとめた。心拍数はベースラインデータと比較して過重力負荷中では有意に上昇した ($P=0.001$)。収縮期血圧は変化を認めなかったが、拡張期血圧は過重力負荷中に有意に上昇した ($P=0.020$)。呼吸数は過重力負荷中に有意に上昇し ($P=0.024$)、呼気終末二酸化炭素濃度は有意に下降した ($P<0.001$)。一回心拍出量は過重力負荷中に有意に減少した ($P=0.025$)。

ベースラインデータ (1 Gz) と過重力負荷 (1.5 Gz) 中における心拍変動、血圧変動の周波数解析の結果を表 2、図 9-(A)、(B) に示した。低周波数帯における収縮期血圧変動のパワー (LF_{SAP} , $P=0.003$)、高周波数帯における収縮期血圧変動のパワー (HF_{SAP} , $P=0.015$) は共に過重力負荷中に有意に増加した。しかしながら、低周波数帯における R-R 間隔変動のパワー (LF_{RRI}) は有意な変化を示さず、高周波数帯における R-R 間隔変動のパワー (HF_{RRI}) は過重力負荷中に有意に減少した ($P<0.001$)。さらに、低周波数帯において標準化した R-R 間隔変動のパワー ($NormoLF_{RRI}$) は有意な変化を示さず、高周波数帯において標準化した R-R 間隔変動のパワー ($NormoHF_{RRI}$) は過重力負荷中に有意に減少した ($P=0.003$)。心拍変動の低周波数帯パワー/高周波数帯パワーの比である LF/HF ratio は上昇

したが、有意な差ではなかった。

ベースラインデータ (1 Gz) と過重力負荷 (1.5 Gz) 中における動脈圧受容器心臓反射機能の指標を表 3、図 9-(C) に示した。伝達関数解析において、緩徐な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射の指標である GainLF ($P=0.004$) と急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能の指標である GainHF ($P<0.001$) は共にベースラインデータと比較して過重力負荷中では有意に低下した。さらに、シーケンス法によって得られた急速な血圧の変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能の評価指標である Up Slope ($P<0.001$) と Down Slope ($P=0.002$) も共に過重力負荷中では有意に低下した。血圧と心拍の相関性の評価指標である Coherence はベースラインデータと過重力負荷中において、すべての条件で 0.5 より大きい値を示した。血圧変動と心拍変動の位相を表している Phase はベースラインデータの高周波数帯での位相 : PhaseHF のみで正の値を示したが、その他の条件では負の値であった。

5. 考察

本研究では、小型ヒト用遠心人工重力装置による 1.5 Gz の「過重力負荷中」の動脈圧受容器心臓反射機能の変化を評価した。動脈圧受容器心臓反射機能の 4 つの指標 (GainLF、GainHF、Up Slope、Down Slope) は、過重力負荷 (1.5 Gz) 中にベースラインデータ (1 Gz) と比較してそれぞれ、-30%、-44%、-32%、-30% と統計学的に有意に低下した。

今回、動脈圧受容器心臓反射機能は血圧変動と心拍変動の関係から伝達関数解析とシーケンス法を用いて評価した。両手法による動脈圧受容器心臓反射機能の評価指標が相関するという研究もあるが、それぞれに結果の解釈には議論の余地がある (Blaber et al., 1995; Iwasaki et al., 2006; Laude et al., 2004; Persson et al., 2001; 齊藤 他, 2008)。実際に本研究結果では、血圧変動と心拍変動の位相を表している Phase において、ベースラインデータにおける高周波数帯の Phase (PhaseHF) の値が正の値を示した。Phase の値は負であれば、血圧変動 (入力) が心拍変動 (出力) に先行していることを意味しているので (Saul et al., 1991)、ベースラインデータの PhaseHF の結果の解釈には疑問が残ることになる。しかし、ベースラインデータにおける PhaseHF の値は限りなく 0 に近く、呼吸による血圧変動と心拍変動がほぼ同時に起こっていた可能性がある。また、本研究においては、伝達関数解析とシーケンス法によ

る動脈圧受容器心臓反射機能の指標は、いずれも「過重力負荷中」に低下を示した。また、血圧と心拍の相関性の評価指標である Coherence はすべての条件で 0.5 より大きい値を示し、伝達の程度 (Gain) を評価するにあたり信頼性が高いと判断出来た。これらのことから考えて、「低強度の過重力負荷中に動脈圧受容器心臓反射機能は減弱する」という本研究結果の解釈の信頼性を高めたと思われる。

遠心人工重力装置による頭から下肢 (G_z 方向) への過重力負荷は、横隔膜を G_z 方向に移動させ、さらに肺における血流の肺尖部と肺底部の偏りを大きくするので、機能的残気量と換気血流不均等の増加を起こす。それを代償するために、呼吸回数と一回換気量が上昇すると考えられている (Gisolf et al., 2004)。本研究結果はこれと矛盾せず、呼吸回数はベースラインデータと比較して、過重力負荷中は有意に上昇し、さらにそれに伴って、呼気終末二酸化炭素濃度は有意に下降した。

また、高周波数帯の血圧変動パワー (HFSAP) は、主に呼吸運動による機械的作用により生じていることから (Parati et al., 1995)、このような呼吸換気量の増加が、「過重力負荷中」に HFSAP を増加させたと考えられた。

さらに、低周波数帯の血圧変動パワー (LFSAP) は、主に血管運動性交感神経活動により生じており、過重力負荷中に血圧を維持するために、その活動が賦

活化し、その結果、「過重力負荷中」に LFSAP が増加したと考えられた。

高周波数帯の心拍変動パワー (HFRR1) は、硫酸アトロピン (副交感神経遮断薬) 投与で減少し (Iwasaki et al., 1997)、睡眠中に増加することから (Parati et al., 1995: Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)、心臓副交感神経活動を反映するとされている。本研究結果では、「過重力負荷中」に HFRR1 は有意に減少していたことから、心臓副交感神経活動は抑制されていたと考えられた。

ただし、これら血圧変動パワーや心拍変動パワーは、複雑なシステムである自律神経系の活動を、心臓や動脈血管等の標的臓器の変化を通して評価したもので、間接的な指標に過ぎないことは念頭におく必要がある。

今回の実験において、一回心拍出量は、低強度の過重力負荷中に有意に減少した。過重力負荷によって血液分布が頭から下肢方向にシフトした結果、心臓への静脈還流量は減少し、さらに心室の拡張末期容量は減少することから、一回心拍出量が減少したと考えられる。また、このような中心血液量の減少は心肺圧受容器反射機能にも影響を及ぼした可能性がある。心肺圧受容器は心房と肺静脈にある低圧系の圧受容器である。中心血液量の減少によって、心肺圧受容器のインパルスが減少すると、その情報は迷走神経を介して延髄に伝えられ、

下垂体後葉からバソプレシン（抗利尿ホルモン）が分泌し、尿量を減らし、血液量を増やそうとする。さらに心肺圧受容器反射機能の神経反射経路においては、遠心性の反射経路や効果器が動脈圧受容器心臓反射機能と同じであり、心肺圧受容器反射機能が血圧を維持する循環調節機能として働いたことを考慮しなければならない。したがって、心肺圧受容器反射機能の変化が本研究結果における動脈圧受容器心臓反射機能の変化に影響を及ぼした可能性もある。また、過重力負荷中の心拍数の上昇が直接、動脈圧受容器心臓反射機能を減弱させた可能性もある。さらに、過重力負荷によって末梢の動静脈の血液量が増加した結果、血管交感神経からのポジティブフィードバックが起こり、動脈圧受容器心臓反射機能を減弱させた可能性も考えられる。

本研究の限界として、遠心人工重力装置による回転の影響が挙げられる。本研究ではゴンドラタイプの人工重力装置を用いて、過重力を発生させた。そのために人工重力装置による回転が前庭系の三半規管（回転加速度の受容器）を刺激し、自律神経系にも影響した可能性は否定出来ない。ただし、1.5 Gz の過重力負荷中のデータ測定の際は、回転数を 24.24 回/分の定常状態に保っていたこと、ゴンドラには扉が付いており、被験者は視覚的に回転していることがわからないこと、さらに前庭系の三半規管に刺激がいかないように過重力負荷中は頭を動かさないように被験者に注意していた。そのため、過重力負荷のデー

データを測定している間は、眩暈や吐き気を呈する被験者はなく、回転による三半規管への影響は少なかったと予想出来る。ただし、過重力負荷中のデータを測定した後に人工重力装置を減速し回転数を落とす際には、被験者によっては不快感を訴えた例があった。

一方、z 軸方向の過重力負荷が前庭系の耳石器（直線加速度の受容器）を刺激し、前庭心血管反射をおこし、自律神経系に影響した可能性もある。この反射は z 軸方向の重力が変化した直後から迅速に働くが持続時間は短く（<30 秒）Feedforward 的な調節機構である (Tanaka et al., 2009)。そのため Gz 負荷の開始直後にこの反射が働いた可能性は高い。一方、本研究における過重力負荷中のデータ測定は、負荷開始から 15 分後に行っており、Gz 負荷強度は一定であることから、その時点では、この前庭心血管反射の影響が持続していた可能性は低いと予想される。

次に、当研究で使用した遠心人工重力装置を実際に宇宙の微小重力環境にて運用する場合、地上実験との違いを考慮に入れなければならない。例えば、微小重力環境では地球重力 (1 Gz) がないので、同強度の Gz 負荷を得るためには、遠心人工重力装置の回転数をより高く設定する必要がある。また、宇宙に長期滞在していると脱水傾向になっている可能性もある。さらに、過重力負荷の開始時点で地上では 1 Gz であるが、微小重力環境では、0 Gz が開始の重力となり、

Gz の変化量は宇宙の方が大きくなる。このように地上と宇宙の微小重力環境では様々な違いがあるので、過重力負荷中の生理学的影響が本研究結果と異なる可能性がある。本研究は、微小重力環境の完全なシミュレーションは出来ていないわけではなく、これらの実験上の限界点を含んでいるが、将来長期宇宙滞在中で過重力負荷を利用することを想定し、地上にて基礎となる情報を得ておくことが必要と考え、実験を行った。

次に、被験者の数が少なかったことも本研究の限界として挙げられる。そのために統計学的検討において Type II error が発生し、結果に影響を及ぼしていた可能性は否定出来ない。ただし、GainLF、Up Slope、Down Slope における post hoc power はそれぞれ 0.873、0.994、0.922 と高い値を示した。よって、被験者の数が少なかったことが「過重力負荷中に動脈圧受容器心臓反射機能が減弱した結果」に与えた影響は小さかったと考えられる。

最後の本研究の限界として、過重力負荷がトノメトリ法による連続動脈圧測定に影響を及ぼし、動脈圧の測定精度が落ちた可能性が挙げられる。トノメトリ法は、動脈を扁平部ができる程度に押し当て、動脈内圧と外圧のバランスを取り、非侵襲的に血圧を測定する方法である。そのためにトノメトリ法で動脈圧を正確に測定するには、動脈の背面が硬い骨などで支えられている部位で、動脈を潰しきらずに適切な圧力で押さえる必要がある。また圧力センサーが動

脈上に正確に置かれ、垂直に圧迫されていなければならない。それゆえに本研究では過重力負荷により、圧力センサーがずれ、動脈圧の測定に影響を及ぼした可能性は否定出来ない。そのため圧力センサーがずれないように、連続血圧計を装着した被験者の腕は装具により固定し、さらに被験者には腕を動かさないように事前に説明していた。また、データ測定中はモニター上で動脈圧波形が変化していないことを確認することで、正確に動脈圧が測定出来るように努めた。

本研究の臨床的意義としては、小型ヒト用遠心人工重力装置の運用上の注意点を示したことがあげられる。遠心人工重力装置による低強度の過重力の繰り返し負荷は、長期宇宙滞在による心循環系の機能低下、筋萎縮、骨密度の減少などの様々な宇宙デコンディショニングを効率的に予防する方法として期待されている。また遠心人工重力装置による低強度の過重力負荷は、地上における長期臥床により生じる悪影響を予防する手段として、リハビリテーション医学にも応用出来る可能性もある。しかしながら、本研究結果で示されたように、たとえ 1.5 Gz と低強度であっても「過重力負荷中」は、中心血液量の減少と、動脈圧受容器心臓反射機能の減弱が起こる可能性がある。つまり、「過重力負荷中」に急激に低血圧をきたし、眩暈、ふらつき、失神等の偶発症を招くリスクが高まると予想される。よって遠心人工重力装置運用の際には、低強度の過重

力であっても循環動態の変化に注意が必要であり、安全予防対策を実施することも考慮しなければならないと思われる。例えば、①遠心人工重力装置の搭乗前に被験者が脱水になっていないか確認して、必要なら経口補水液等を飲ませ補正する。②さらに脱水になっていなくとも、積極的に経口補水液等を飲ませて、循環血漿量を増加させる。③連続モニターを装着し、心拍数や血圧などの循環動態を把握する。④下肢方向に体液がシフトしないように弾性ストッキングを着用する。⑤ α 作動薬などを前投薬として活用する。以上のような予防対策を実施することで、遠心人工重力装置を運用する際の安全性の向上をはかることが出来ると思われる。

6. まとめ

本研究では、低強度であっても「過重力負荷中」に動脈圧受容器心臓反射機能が減弱するという仮説を立て、その検証のため、1.5 Gz の「過重力負荷中」の動脈圧受容器心臓反射機能を評価した。

1.5 Gz の過重力負荷で一回心拍出量は減少したことから、中心血液量は減少したと考えられた。それに伴い、伝達関数解析およびシーケンス法による動脈圧受容器心臓反射機能の4つの指標が、すべて低下した。それらの結果から、遠心人工重力装置を使った1.5 Gz の「過重力負荷中」は、動脈圧受容器心臓反射機能が減弱することが示唆された。

7. 謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導を頂いた社会医学系衛生学分野主任教授岩崎賢一先生に感謝いたします。

また、実験やデータ解析に際しご指導を頂いた社会医学系衛生学分野小川洋二郎助教、青木健助教並びに社会医学系衛生学分野スタッフの皆様に感謝いたします。

最後に実験の際に被験者を快く引き受けてくださった皆様に感謝し、謝辞とさせていただきます。

8. 表

表 1 : 循環および呼吸状態の区間平均値

	ベースライン (1 Gz)	過重力負荷 (1.5 Gz)	P
HR (beats/min)	64 ± 3	69 ± 3*	0.001
SAP (mmHg)	115 ± 5	120 ± 4	0.160
DAP (mmHg)	57 ± 4	66 ± 4*	0.020
Resp-R (breaths/min)	14 ± 1	15 ± 1*	0.024
ETco ₂ (mmHg)	38 ± 1	33 ± 1*	<0.001
Stroke volume (ml)	88 ± 5	80 ± 6*	0.025

データは全て平均値 ± 標準誤差で示した。

HR (Heart rate) : 心拍数

SAP (Systolic arterial pressure) : 収縮期血圧

DAP (Diastolic arterial pressure) : 拡張期血圧

Resp-R (Respiratory Rate) : 呼吸回数

ETco₂ (End-tidal carbon dioxide) : 呼気終末二酸化炭素濃度

Stroke volume : 一回心拍出量

* : P < 0.05 vs ベースライン (1 Gz)

表 2 : 周波数帯解析による血圧変動および心拍変動の指標

	ベースライン (1 Gz)	過重力負荷 (1.5 Gz)	P
LF _{SAP} (mmHg ²)	10.4 ± 4.8	20.2 ± 10.6*	0.003
HF _{SAP} (mmHg ²)	1.92 ± 0.5	3.1 ± 0.7*	0.015
LF _{RRI} (ms ²)	2316.2 ± 1048.3	2345.6 ± 1167.6	0.857
HF _{RRI} (ms ²)	1180.9 ± 407.0	704.1 ± 259.5*	<0.001
LF/HF ratio	7.55 ± 5.5	13.3 ± 9.9	0.219
NormLF _{RRI}	0.39 ± 0.04	0.39 ± 0.05	0.817
NormHF _{RRI}	0.26 ± 0.04	0.17 ± 0.04*	0.003

データは全て平均値 ± 標準誤差で示した。

LF_{SAP} (Power in the low frequency range of systolic arterial pressure variability)

: 低周波数帯における収縮期血圧変動のパワー

HF_{SAP} (Power in the high frequency range of systolic arterial pressure variability)

: 高周波数帯における収縮期血圧変動のパワー

LF_{RRI} (Power in the low frequency range of R-R interval variability)

: 低周波数帯における R-R 間隔変動のパワー

HF_{RRI} (Power in the high frequency range of R-R interval variability)

: 高周波数帯における R-R 間隔変動のパワー

LF/HF ratio (The ratio of low- and high- frequency power of R-R interval variability) : R-R 間隔変動の低周波数帯パワー/高周波数帯パワーの比

NormLF_{RRI} (Normalized power in the low frequency range of R-R interval variability) : 低周波数帯における標準化した R-R 間隔変動のパワー

NormHF_{RRI} (Normalized power in the high frequency range of R-R interval variability) : 高周波数帯における標準化した R-R 間隔変動のパワー

* : P< 0.05 vs ベースライン (1 Gz)

表 3 : シークエンス法と伝達関数解析による動脈圧受容器心臓反射機能の指標

	ベースライン (1 Gz)	過重力負荷 (1.5 Gz)	P
Up slope (ms/mmHg)	18.6 ± 2.3	12.7 ± 1.6*	<0.001
Down slope (ms/mmHg)	19.0 ± 2.5	13.2 ± 1.8*	0.002
GainLF (ms/mmHg)	14.4 ± 2.2	10.1 ± 1.1*	0.004
GainHF (ms/mmHg)	22.2 ± 7.5	12.4 ± 3.5*	<0.001
CoherenceLF (unit)	0.7 ± 0.0	0.7 ± 0.0	0.099
CoherenceHF (unit)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.577
PhaseLF (radian)	-0.8 ± 0.1	-0.8 ± 0.1	0.952
PhaseHF (radian)	0.02 ± 0.1	-0.2 ± 0.1*	0.015

データは全て平均値 ± 標準誤差で示した。

Up slope : シークエンス法による昇圧徐脈作用の急速な動脈圧受容器心臓反射機能の指標

Down slope : シークエンス法による降圧頻脈作用の急速な動脈圧受容器心臓反射機能の指標

GainLF (Transfer function gain in the low frequency range)

: 伝達関数解析による緩徐な血圧変動に対する動脈圧受容器心臓反射機能の指標

GainHF (Transfer function gain in the high frequency range)

: 伝達関数解析による急速な血圧変動に対する動脈圧受容器心臓反射の指標

CoherenceLF (Coherence in the low frequency range)

: 伝達関数解析で得られた低周波数帯の相関の強さ

CoherenceHF (Coherence in the high frequency range)

: 伝達関数解析で得られた高周波数帯の相関の強さ

PhaseLF (Phase in the low frequency range)

: 収縮期血圧と R-R 間隔の低周波数帯での位相

PhaseHF (Phase in the high frequency range)

: 収縮期血圧と R-R 間隔の高周波数帯での位相

* : P < 0.05 vs ベースライン (1 Gz)

9. 図

図1：小型ヒト用遠心人工重力装置
(A)



(B)

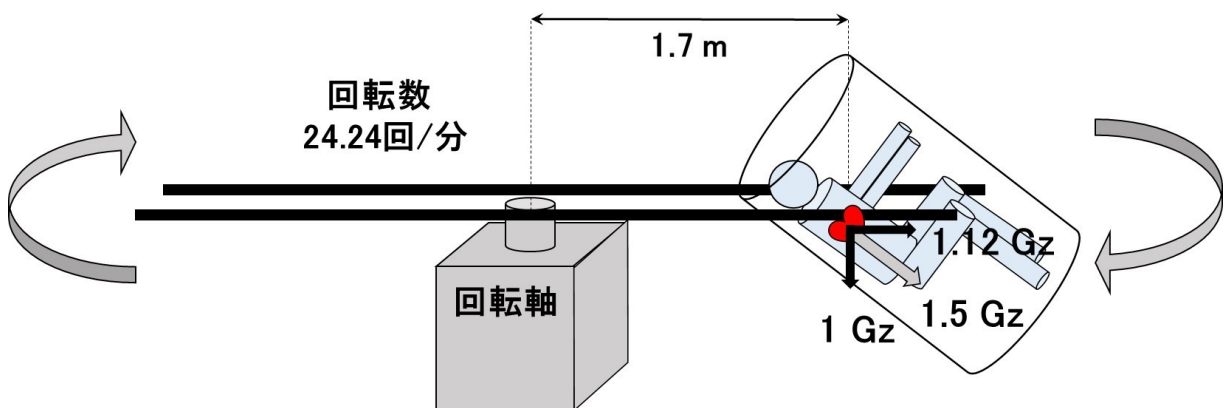


図 2 : 動脈圧受容器心臓反射機能の模式図

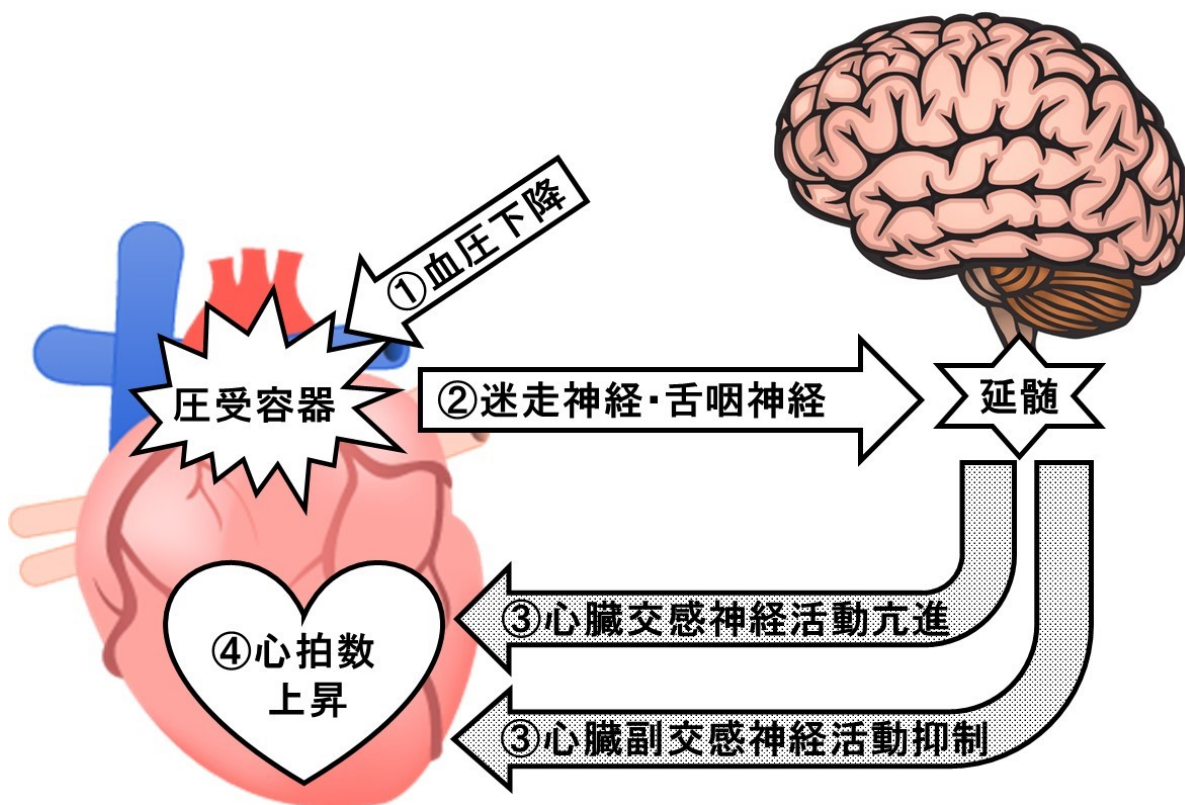
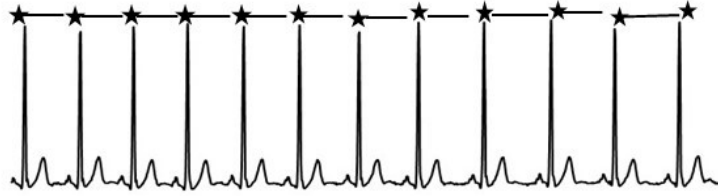
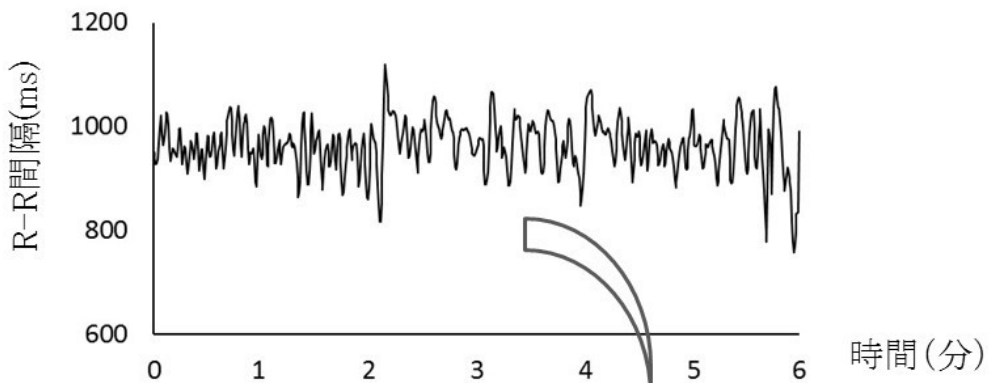


図 3： 心拍（R-R 間隔）変動に対する周波数解析の手順

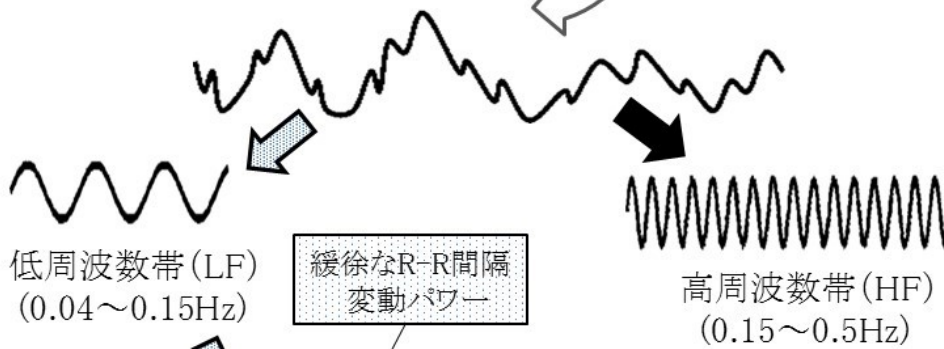
(A) 心電図



(B) 心電図波形から一心拍ごとにR-R間隔を6分間プロットした時系列波形



(C) R-R間隔の時系列波形 (模式図)



(D)

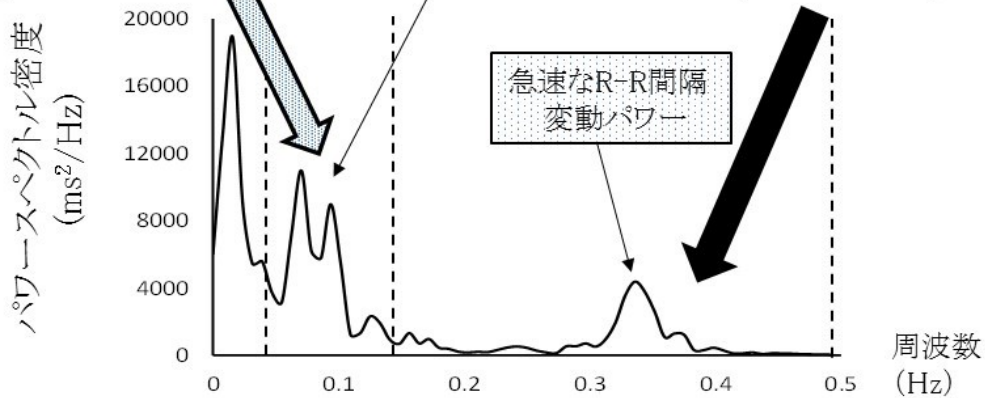
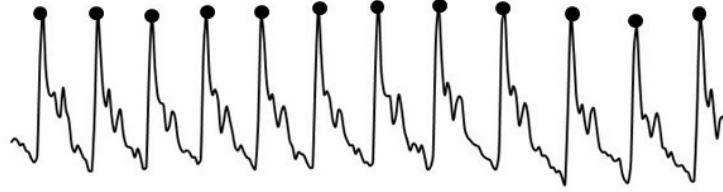
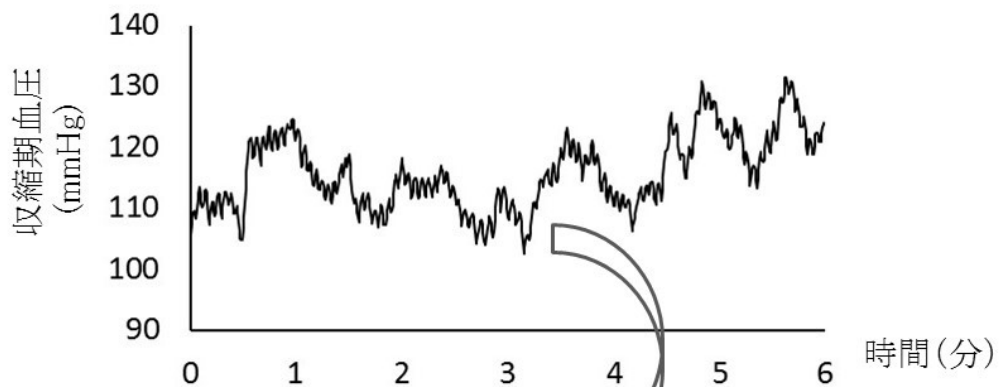


図 4： 血圧変動に対する周波数解析の手順

(A) 動脈圧波形



(B) 動脈波形から一心拍ごとに収縮期血圧を6分間プロットした時系列波形



(C) 収縮期血圧の時系列波形(模式図)

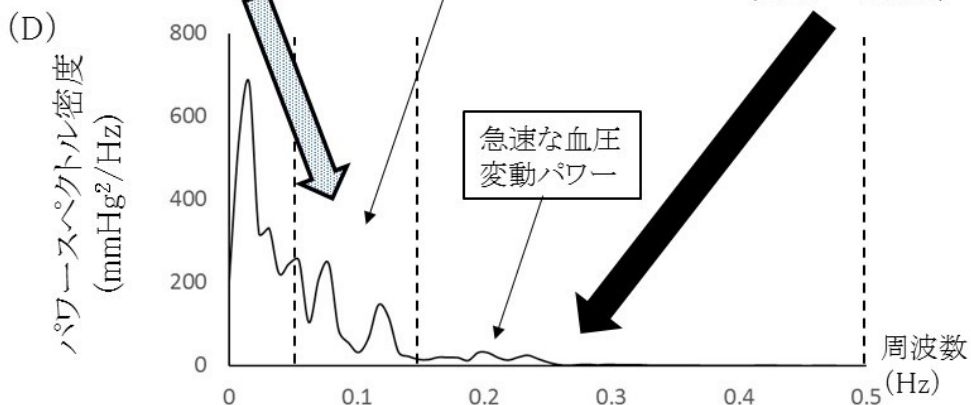
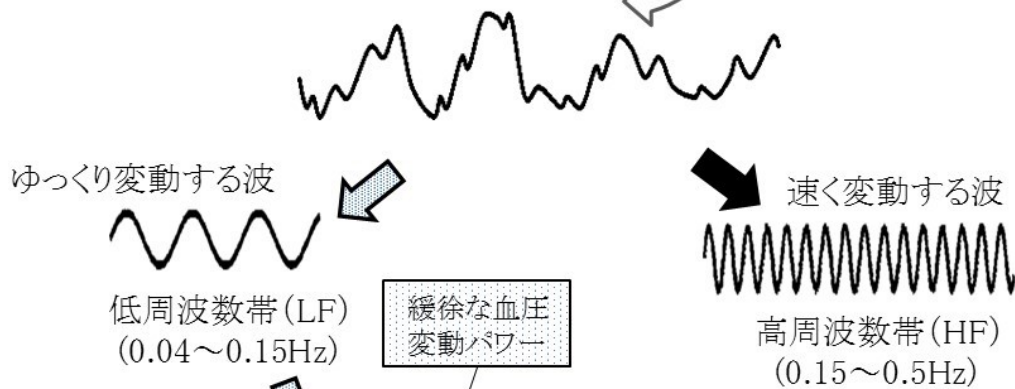
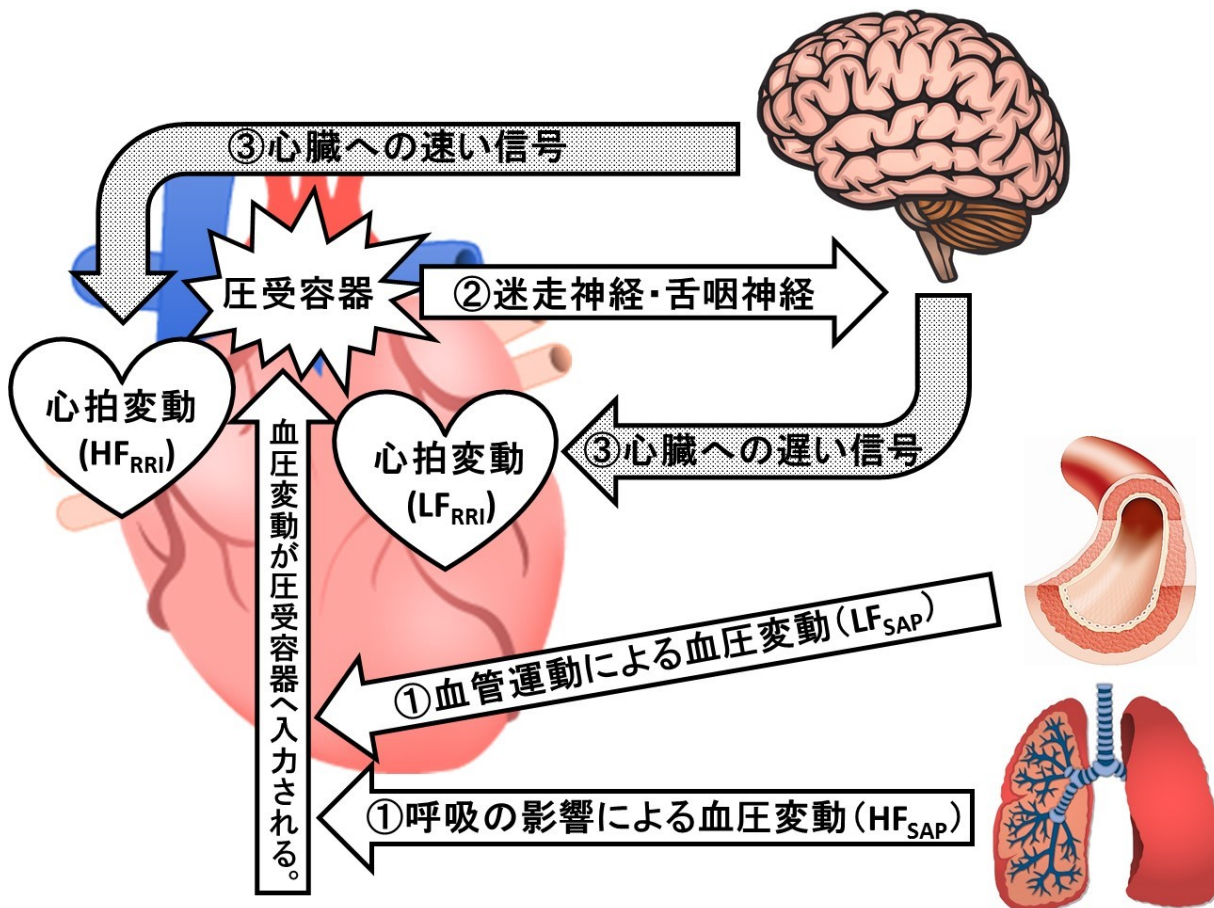


図 5：周波数解析・伝達関数解析による動脈圧受容器心臓反射機能の評価法



LF_{SAP} (Power in the low frequency range of systolic arterial pressure variability)

：低周波数帯における収縮期血圧変動のパワー

HF_{SAP} (Power in the high frequency range of systolic arterial pressure variability)

：高周波数帯における収縮期血圧変動のパワー

LF_{RRI} (Power in the low frequency range of R-R interval variability)

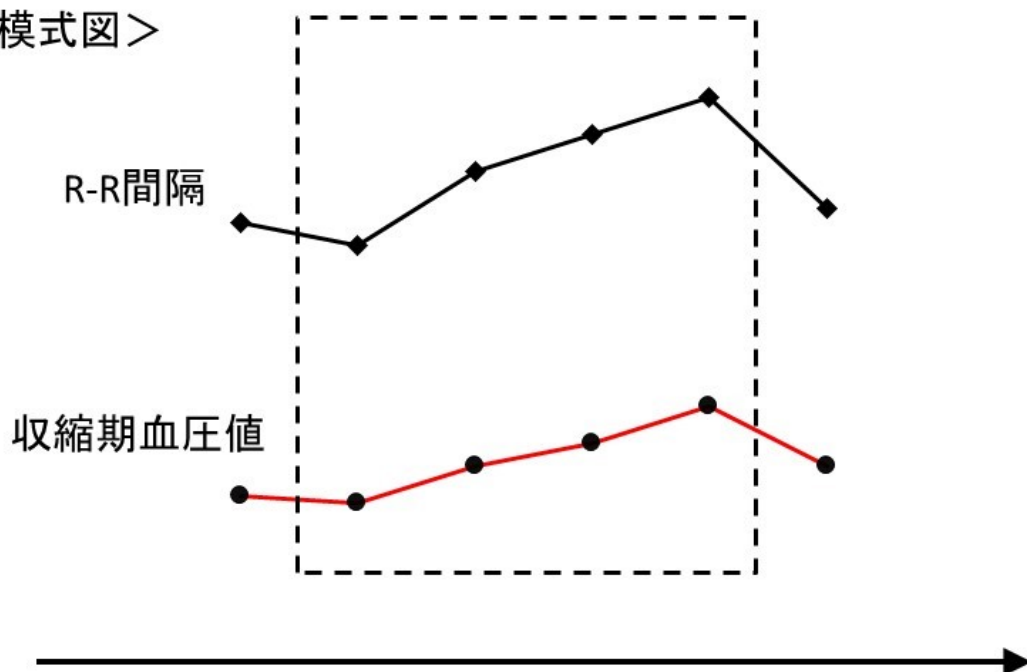
：低周波数帯における R-R 間隔変動のパワー

HF_{RRI} (Power in the high frequency range of R-R interval variability)

：高周波数帯における R-R 間隔変動のパワー

図 6 : シークエンス法による昇圧徐脈作用 : Up Slope (模式図、实例)

<模式図>



<实例>

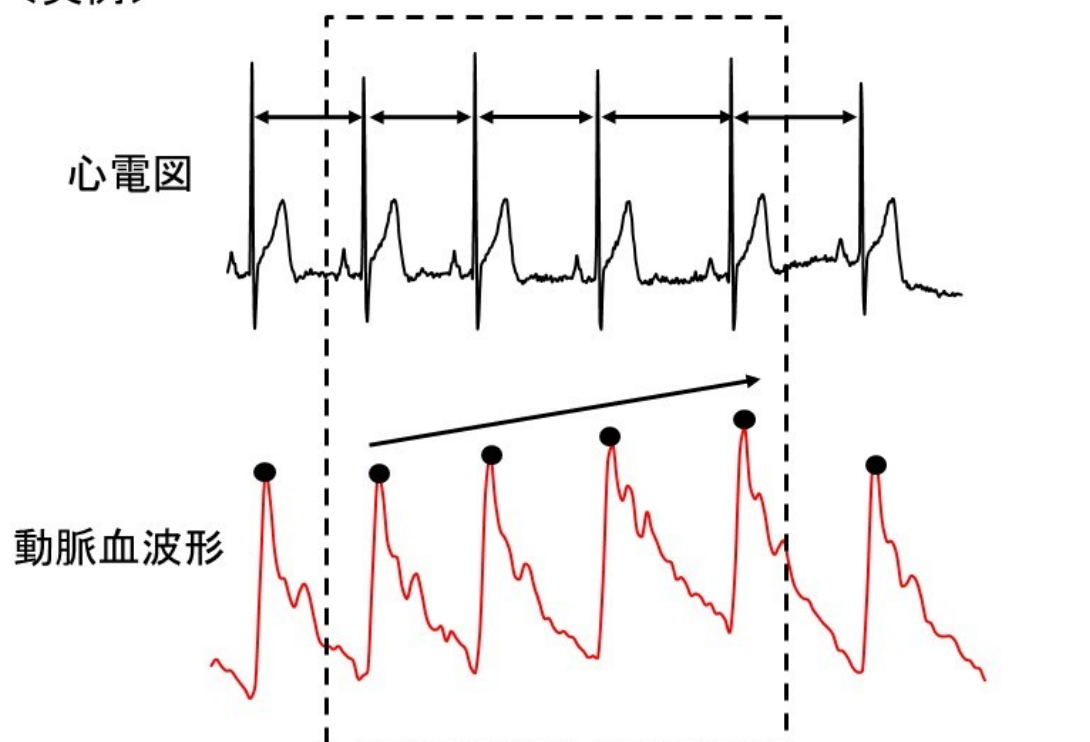
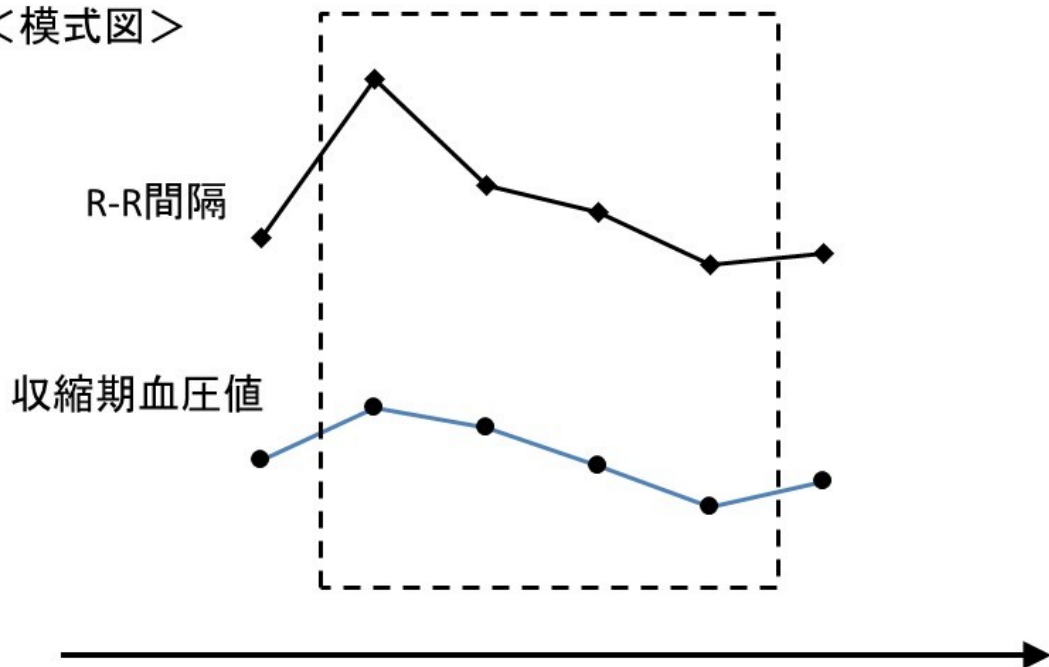


図 7：シーケンス法による降圧頻脈作用：Down Slope（模式図、実例）

<模式図>



<実例>

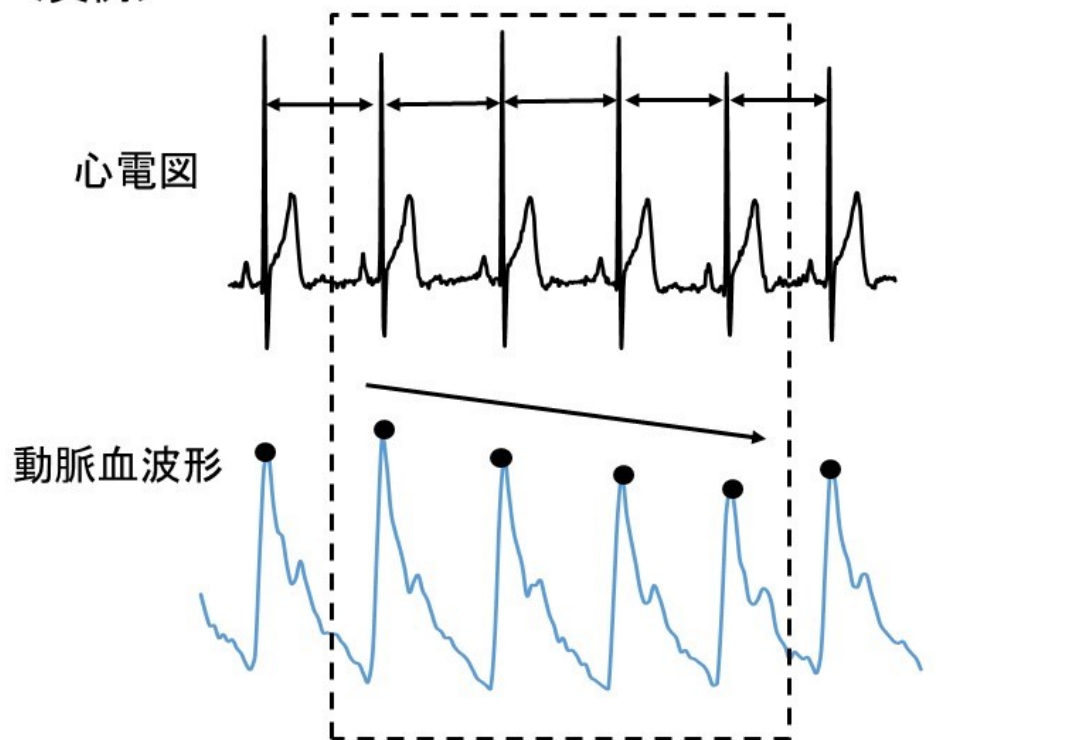


図 8 : 本研究におけるプロトコール

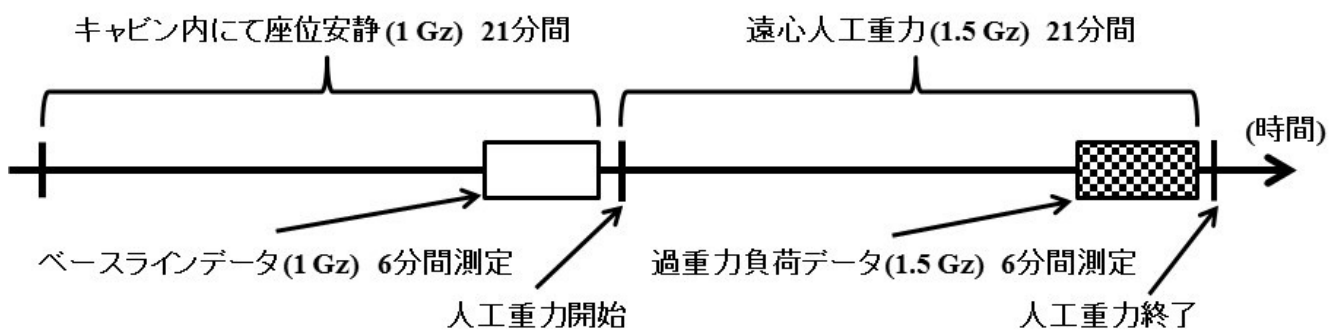
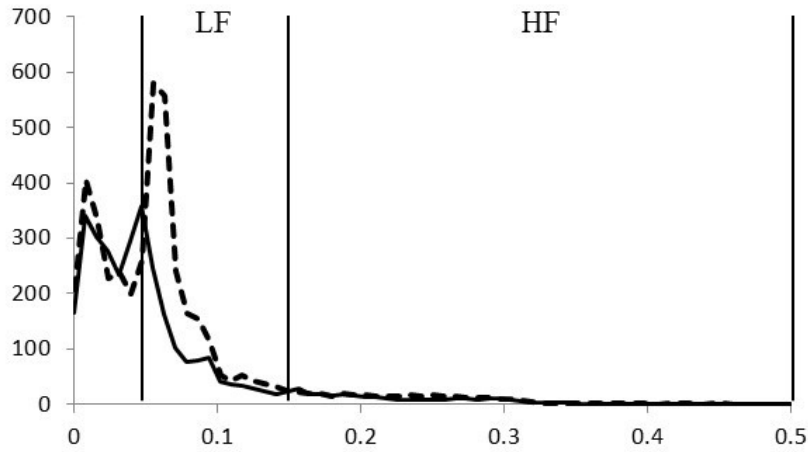
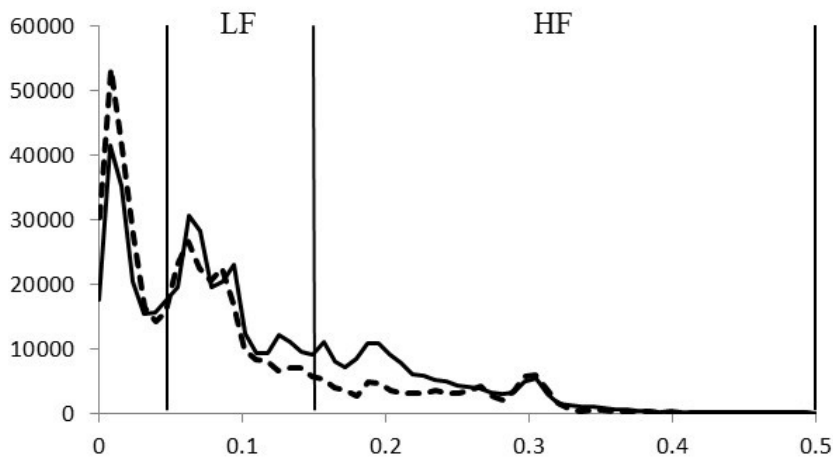


図 9 : パワースペクトラル密度と伝達関数解析

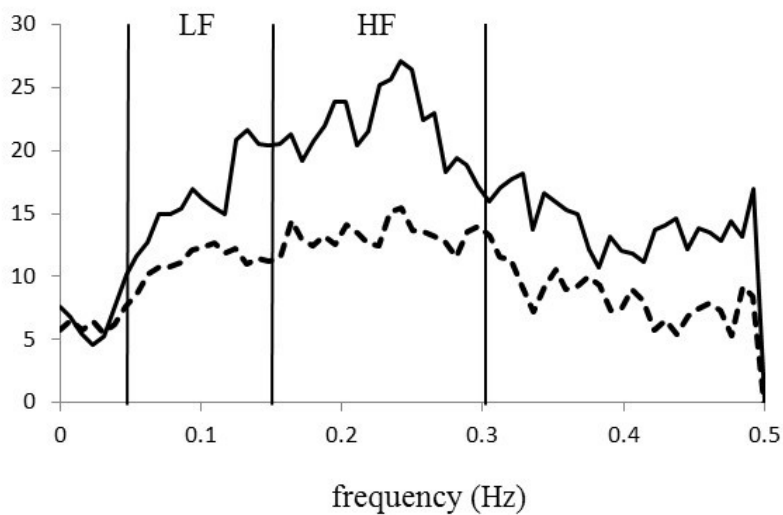
(A) 収縮期血圧変動のパワースペクトル密度 (mmHg²/Hz)
 ——— ベースライン (1 Gz)
 - - - 過重力負荷 (1.5 Gz)



(B) 心拍(R-R間隔)変動のパワースペクトル密度 (ms²/Hz)



(C) 伝達の程度: Gain (ms/mmHg)



10. 図説

図1 (A) : 小型ヒト用遠心人工重力装置 (写真)

(B) : 小型ヒト用遠心人工重力装置 (模式図)

人工重力装置の回転数を 24.24 回/分に設定することで、被験者の心臓レベルで 1.5 Gz の過重力を負荷した。

図2 : 動脈圧受容器心臓反射機能の模式図

動脈圧受容器心臓反射機能とは、血圧の変化を大動脈弓や頸動脈洞にある圧受容器が感知し、心拍数を変化させることで血圧を維持する循環調節機能である。例えば、①血圧が下降した場合には、その血圧の下降を頸動脈洞や大動脈弓にある圧受容器が感知し、②その情報が舌咽神経や迷走神経を介して中枢（延髄）へ伝わる。その結果、③交感神経や迷走神経を介して心臓交感神経活動の亢進と心臓副交感神経活動の抑制が起こり、心拍数を上昇させ血圧を維持する。

図3 : 心拍 (R-R 間隔) 変動に対する周波数解析の手順

(A) 心電図

(B) 心電図から求めた一心拍毎の R-R 間隔を 6 分間プロットした時系列波形。

(C) R-R 間隔の時系列波形 (模式図) に周波数解析を施し、遅い波 (低周波数帯) と速い波 (高周波数帯) に分離・抽出したイメージ図。

(D) 実際に(B)の時系列データ波形に周波数解析を施し、低周波数帯と高周波数帯に分離・抽出した心拍 (R-R 間隔) のパワースペクトル密度。

図 4： 血圧変動に対する周波数解析の手順

- (A) 動脈圧波形
- (B) 動脈圧波形から求めた一心拍毎の収縮期血圧を 6 分間プロットした時系列波形。
- (C) 収縮期血圧の時系列波形（模式図）に周波数解析を施し、遅い波（低周波数帯）と速い波（高周波数帯）に分離・抽出したイメージ図。
- (D) 実際に(B)の時系列データ波形に周波数解析を施し、低周波数帯と高周波数帯に分離・抽出した収縮期血圧のパワースペクトル密度。

図 5： 周波数解析・伝達関数解析による動脈圧受容器心臓反射機能の評価法

①血管運動（低周波数帯における収縮期血圧変動のパワー:Power in the low frequency range of systolic arterial pressure variability、LFSAP）や呼吸の影響（高周波数帯における収縮期血圧変動のパワー:Power in the high frequency range of systolic arterial pressure variability、HFSAP）によって血圧が変動する。②血管運動や呼吸の影響による血圧の変動を頸動脈洞や大動脈弓に存在する圧受容器が感知し、受容器からの信号が副交感神経経路で中枢（延髄）に届けられる。③中枢は交感神経および副交感神経を介して心臓に信号（遅い信号、速い信号）を送り、心拍数を変動させる（低周波数帯における R-R 間隔変動のパワー:Power in the low frequency range of R-R interval variability、LFRRI）、（高周波数帯における R-R 間隔変動のパワー:Power in the high frequency range of R-R interval variability、HFRRI）。

図 6： シークエンス法による昇圧徐脈作用：Up Slope（模式図、实例）

シークエンス法による昇圧徐脈作用：Up Slope は血圧上昇が起きた際に心拍

数が下降する動脈圧受容器心臓反射の評価指標となる。つまり、血圧と心拍の時系列データにおいて、3拍以上血圧と R-R 間隔が共に上昇している部分について線形回帰分析を行い、相関係数が 0.80 以上のものを昇圧徐脈作用 : Up Slope とする。

図 7 : シークエンス法による降圧頻脈作用 : Down Slope (模式図、实例)

シークエンス法による降圧頻脈作用 : Down Slope は血圧下降が起きた際に心拍数が上昇する動脈圧受容器心臓反射の評価指標となる。つまり、血圧と心拍の時系列データにおいて、3拍以上血圧と R-R 間隔が共に下降している部分について線形回帰分析を行い、相関係数が 0.80 以上のものを降圧頻脈作用 : Down Slope とする。

図 8 : 本研究におけるプロトコール

ベースライン(1 Gz)のデータ測定は、モニターが装着された被験者を 15 分間座位で安静にした後に、そのままの状態でも 6 分間施行し、その直後から過重力負荷を開始し、過重力負荷 15 分後からの 6 分間を過重力負荷データ(1.5 Gz)とした。

図 9 : パワースペクトル密度と伝達関数解析

太実線 : ベースラインデータ (1 Gz)、点線 : 過重力負荷データ (1.5 Gz)、LF (Low Frequency range) : 低周波数帯 (0.04~0.15 Hz)、HF (High Frequency range) : 高周波数帯 (0.15~0.5 Hz もしくは 0.15~0.3 Hz)。

(A) 収縮期血圧変動のパワースペクトル密度

低周波数帯における収縮期血圧変動のパワー (LF_{SAP}, P=0.003)、高周波数帯における収縮期血圧変動のパワー (HF_{SAP}, P=0.015) は共にベースラインデータ (1 Gz) と比較して、過重力負荷中に有意に増加した。

(B) 心拍 (R-R 間隔) 変動のパワースペクトル密度

低周波数帯における R-R 間隔変動のパワー (LF_{RRI}) は有意な変化を示さなかったが、高周波数帯における R-R 間隔変動のパワー (HF_{RRI}) はベースラインデータ (1 Gz) と比較して、過重力負荷中に有意に減少した (P<0.001)。

(C) 伝達の程度 : Gain

血圧変動から心拍 (R-R 間隔) 変動への「伝達の程度」を示す指標。血圧の変動量 1 (mmHg) に対する R-R 間隔の変動量 (ms) として表し、動脈圧受容器心臓反射機能を最も端的に反映している。値は小さいほど、反射機能が減弱したと解釈出来る。緩徐な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射の指標である Gain_{LF} (P=0.004) と急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能の指標である Gain_{HF} (P<0.001) は共にベースラインデータと比較して過重力負荷中では有意に低下した。

1 1 . 引用文献

- Akima H, Kawakami Y, Kubo K, Sekiguchi C, Ohshima H, Miyamoto A, Fukunaga T: Effect of short-duration spaceflight on thigh and leg muscle volume. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:1743-7.
- Alfrey CP, Udden MM, Leach-Huntoon C, Driscoll T, Pickett MH: Control of red blood cell mass in spaceflight. *J Appl Physiol* 1996; 81:98-104.
- Bennett T, Hosking DJ, Hampton JR: Baroreflex sensitivity and responses to the Valsalva manoeuvre in subjects with diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39:178-83.
- Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G: A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl* 1985; 3:79-81.
- Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G: Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1988; 254:H377-83.
- Blaber AP, Yamamoto Y, Hughson RL: Change in phase relationship between SBP and R-R interval during lower body negative pressure. *Am J Physiol* 1995; 268:H1688-93.
- Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS: Diminished baroreflex

sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969; 39:48-54.

Caiozzo VJ, Haddad F, Lee S, Baker M, Paloski W, Baldwin KM: Artificial gravity as a countermeasure to microgravity: a pilot study examining the effects on knee extensor and plantar flexor muscle groups. *J Appl Physiol* 2009; 107:39-46.

Charkoudian N, Eisenach JH, Joyner MJ, Roberts SK, Wick DE: Interactions of plasma osmolality with arterial and central venous pressures in control of sympathetic activity and heart rate in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H2456-60.

Clément G, Pavy-Le Traon A: Centrifugation as a countermeasure during actual and simulated microgravity: a review. *Eur J Appl Physiol* 2004; 92:235-48.

Convertino VA, Reister CA: Effect of G-suit protection on carotid-cardiac baroreflex function. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71:31-6.

Creager MA, Roddy MA, Holland KM, Hirsch AT, Dzau VJ: Sodium depresses arterial baroreceptor reflex function in normotensive humans. *Hypertension* 1991; 17:989-96.

Diedrich A, Paranjape SY, Robertson D: Plasma and blood volume in space. *Am J Med Sci* 2007; 334:80-5.

Fritsch-Yelle JM, Charles JB, Jones MM, Beightol LA, Eckberg DL: Spaceflight alters autonomic regulation of arterial pressure in humans. *J Appl Physiol* 1994;

77:1776-83.

Gisolf J, Wilders R, Immink RV, van Lieshout JJ, Karemaker JM: Tidal volume, cardiac output and functional residual capacity determine end-tidal CO₂ transient during standing up in humans. *J Physiol* 2004; 554:579-90.

Iwasaki K, Suzuki H, Saeki S, Mase K, Ogawa S, Hirayanagi K, Yajima K: Parasympathetic nervous activity after administration of atropine and neostigmine using heart rate spectral analysis. *J Anesth* 1997; 11:22-6.

Iwasaki K, Hirayanagi K, Sasaki T, Kinoue T, Ito M, Miyamoto A, Igarashi M, Yajima K: Effects of repeated long duration +2Gz load on man's cardiovascular function. *Acta Astronaut* 1998; 42:175-83.

Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Pawelczyk JA, Levine BD: Effect of head-down-tilt bed rest and hypovolemia on dynamic regulation of heart rate and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279:R2189-99.

Iwasaki K, Sasaki T, Hirayanagi K, Yajima K: Usefulness of daily +2Gz load as a countermeasure against physiological problems during weightlessness. *Acta Astronaut* 2001; 49:227-35.

Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD: Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: how much training

for what benefit? *J Appl Physiol* 2003; 95:1575-83.

Iwasaki K, Shiozawa T, Kamiya A, Michikami D, Hirayanagi K, Yajima K, Iwase S, Mano T: Hypergravity exercise against bed rest induced changes in cardiac autonomic control. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94:285-91.

Iwasaki K, Ogawa Y, Aoki K, Saitoh T, Otsubo A, Shibata S: Cardiovascular regulation response to hypoxia during stepwise decreases from 21% to 15% inhaled oxygen. *Aviat Space Environ Med* 2006; 77:1015-9.

Iwasaki K, Ogawa Y, Aoki K, Yanagida R: Cerebral circulation during mild +Gz hypergravity by short-arm human centrifuge. *J Appl Physiol* 2012; 112:266-71.

Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, Yu A: Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1006-12.

Laude D, Elghozi JL, Girard A, Bellard E, Bouhaddi M, Castiglioni P, Cerutti C, Cividjian A, Di Rienzo M, Fortrat JO, Janssen B, Karemaker JM, Lefthériotis G, Parati G, Persson P.B, Porta A, Quintin L, Regnard J, Rüdiger H, Stauss HM: Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286:R226-31.

LeBlanc A, Rowe R, Schneider V, Evans H, Hedrick T: Regional muscle loss after short

duration spaceflight. *Aviat Space Environ Med* 1995; 66:1151-4.

LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, West S, Oganov V, Bakulin A, Voronin L: Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2000; 1:157-60.

Linnarsson D, Hughson RL, Fraser KS, Clément G, Karlsson LL, Mulder E, Paloski WH, Rittweger J, Wuyts FL, Zange J: Effects of an artificial gravity countermeasure on orthostatic tolerance, blood volumes and aerobic power after short-term bed rest (BR-AG1). *J Appl Physiol* 2015; 118:29-35.

Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S, Oi Y: Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis. *J Clin Anesth* 2006; 18:87-95.

Ohshima H, Mizuno K, Kawashima S: Effects of Space Flight on Bone and Muscle, and Astronaut Exercise Program. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 2006; 43:186-94.

Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK: Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct

measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997; 95:1441-48.

Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, Pedotti A, Zanchetti A, Mancia G: Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988; 12:214-22.

Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G: Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995; 25:1276-86.

Parati G, Mancia G, Di Rienzo M, Castiglioni P. Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol* 2006; 101:676-8.

Pendergast DR, Olszowka A, Farhi LE: Cardiovascular and pulmonary responses to increased acceleration forces during rest and exercise. *Aviat Space Environ Med* 2012; 83:488-95.

Perhonen MA, Franco F, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG, Zerwekh JE, Peshock RM, Weatherall PT, Levine BD: Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol* 2001; 91:645-53.

Persson PB, DiRienzo M, Castiglioni P, Cerutti C, Pagani M, Honzikova N, Akselrod S, Parati G: Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex

sensitivity. *J Hypertens* 2001; 19:1699-705.

Rhatigan JL, Robinson JA, Sawin CF: Exploration-related research on ISS: Connecting Science Results to Future Missions NASA/TP 213166 NASA, 2005.

Rohdin M, Sundblad P, Linnarsson D: Effects of hypergravity on the distributions of lung ventilation and perfusion in sitting humans assessed with a simple two-step maneuver. *J Appl Physiol* 2004; 96:1470-7.

Saitoh T, Ogawa Y, Aoki K, Shibata S, Otsubo A, Kato J, Iwasaki K: Bell-shaped relationship between central blood volume and spontaneous baroreflex function. *Auton Neurosci* 2008; 143:46-52.

Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ: Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 1991; 261:H1231-45.

Smith SM: Red blood cell and iron metabolism during space flight. *Nutrition* 2002; 18:864-6.

Smith SM, Zwart SR, Heer MA, Baecker N, Evans HJ, Feiveson AH, Shackelford LC, Leblanc AD: Effects of artificial gravity during bed rest on bone metabolism in humans. *J Appl Physiol* 2009; 107:47-53.

Tanaka K, Abe C, Awazu C, Morita H: Vestibular system plays a significant role in

arterial pressure control during head-up tilt in young subjects. *Auton Neurosci* 2009; 148:90-6.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-65.

Vettes B, Vieillefond H, Auffret R: Cardiovascular responses of man exposed to +Gz accelerations in a centrifuge. *Aviat Space Environ Med* 1980; 51:375-8.

Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ: Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* 1993; 74:2566-73.

Zhang R, Iwasaki K, Zuckerman JH, Behbehani K, Crandall CG, Levine BD: Mechanism of blood pressure and R-R variability: insights from ganglion blockade in humans. *J Physiol* 2002; 543:337-48.

斉藤 崇史、小川洋二郎、青木 健、西村 直子、大坪 聖、加藤 智一、賀川 哲夫、岩崎 賢一. 脱水による圧受容器反射機能の低下—伝達関数解析とシークエンス法による検討. *日大医誌* 2008; 67:287-92.

研 究 業 績

柳田 亮

I	発表	① 一般発表	21
		② 特別発表	1
II	論文	① 原著論文	8 (単 0 共 8)
		② 症例報告	0
		③ 総説	0
III	著書		0

I 発表

① 一般発表

1. 小川洋二郎, 青木 健, 柳田 亮, 大屋直子, 曷川 元, 岩崎賢一: 過重力負荷が脳循環調節機能に及ぼす影響, 第56回日本宇宙航空環境医学会大会, 所沢, 2010年11月
2. 青木 健, 小川洋二郎, 柳田 亮, 曷川 元, 岩崎賢一: 温熱負荷中の一過性血圧低下に対する脳循環変化の日内変動特性, 第81回日本衛生学会学術総会, 東京, 2011年3月
3. 曷川 元, 青木 健, 小川洋二郎, 柳田 亮, 徳田雅直, 横山浩康, 飯田祥, 中木哲也, 島添裕史, 山内康太, 岩崎賢一: 集中治療が必要な急性期患者における離床の阻害因子, 第46回日本理学療法学術大会, 宮崎, 2011年5月
4. 篠島亜里, 岩崎賢一, 青木 健, 小川洋二郎, 柳田 亮, 湯澤美都子: ヘッドダウンティルトでの中心窩における脈絡膜厚と網膜厚, 第57回日本宇宙航空環境医学会大会, 筑波, 2011年11月
5. 小川洋二郎, 青木 健, 柳田 亮, 曷川 元, 篠島亜里, 斉藤崇史, 大屋直子, 岩崎賢一: 可変重力と心循環調節変化の量影響関係, 第57回日本宇宙航空環境医学会大会, 筑波, 2011年11月
6. Shinojima A, Iwasaki K, Aoki K, Ogawa Y, Yanagida R, Yuzawa M: Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in transient simulated microgravity. World Ophthalmology Congress 2012, Abu Dhabi, 2012年2月
7. 曷川 元, 青木 健, 小川洋二郎, 柳田 亮, 岩崎賢一: 低酸素血症は脳血流を一定に保つ働きを減弱させる, 第82回日本衛生学会学術総会, 京都, 2012年3月
8. 青木 健, 小川洋二郎, 柳田 亮, 曷川 元, 岩崎賢一: 温熱負荷中の一過性血圧低下に対する心循環応答の日内変動特性, 第82回日本衛生学会学術総会, 京都, 2012年3月
9. 柳田 亮, 青木 健, 小川洋二郎, 曷川 元, 岩崎賢一: モータースポーツ

特殊環境の医学的評価，第82回日本衛生学会学術総会，京都，2012年3月

10. 柳田 亮，小川洋二郎，青木 健，曷川 元，岩崎賢一：遠心人工重力装置によるGz方向の過重力負荷が中心血液量および動脈圧受容器心臓反射機能に及ぼす影響，第58回日本宇宙航空環境医学会大会，豊橋，2012年11月
11. 青木 健，小川洋二郎，柳田 亮，曷川 元，岩崎賢一：軽度寒冷刺激中の一過性血圧低下に対する心循環応答の日内変動特性，第83回日本衛生学会学術総会，金沢，2013年3月
12. 青木 健，小川洋二郎，柳田 亮，曷川 元，岩崎賢一：軽度寒冷刺激に対する圧受容器反射機能の日内変動特性，第83回日本衛生学会学術総会，金沢，2013年3月
13. 柳田 亮，青木 健，小川洋二郎，曷川 元，岩崎賢一：モータースポーツ特殊環境の医学的評価－天候による心拍数の違い－，第83回日本衛生学会学術総会，金沢，2013年3月
14. 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，岡山，2013年11月
15. 青木 健，小川洋二郎，柳田 亮，岩崎賢一：朝における温熱刺激時の起立耐性低下と皮膚血管収縮の減弱との関連，第84回日本衛生学会学術総会，岡山，2014年5月
16. 柳田 亮，倉住拓弥，小川洋二郎，青木 健，岩崎賢一：低酸素運動が圧受容器反射機能に及ぼす影響，第528回日大医学会例会，東京，2014年12月
17. 柳田 亮，小川洋二郎，上田 要，倉住拓弥，青木 健，岩崎賢一：自然脱水による脳循環影響，第528回日大医学会例会，東京，2014年12月
18. 倉住拓弥，小川洋二郎，柳田 亮，青木 健，岩崎賢一：重力・二酸化炭素が脳循環調節に及ぼす影響，第528回日大医学会例会，東京，2014年12月
19. 青木 健，小川洋二郎，柳田 亮，岩崎賢一：温熱刺激中の一過性血圧上

昇に対する心循環応答の日内変動特性, 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015年3月

20. 小川洋二郎, 柳田 亮, 上田 要, 倉住拓弥, 青木 健, 岩崎賢一: 可変重力負荷と脳循環変化の量影響関係, 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015年3月

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

② 特別発表

1. 岩崎賢一, 青木 健, 小川洋二郎, 柳田 亮, 大屋直子, 曷川 元, Benjamin D. Levine: 長期宇宙滞在がヒトの脳循環調節機能に及ぼす影響 (特別シンポジウム: ISS利用ライフサイエンス及び宇宙医学分野の国際公募研究), 第56回日本宇宙航空環境医学会大会, 所沢市, 2010年11月

II 論文

① 原著論文 8 (単 0 共 8)

1. Iwasaki K, Ogawa Y, Aoki K, Yanagida R: Cerebral circulation during mild +Gz hypergravity by short-arm human centrifuge. *J Appl Physiol* 112: 266-71, 2012.
2. Shinojima A, Iwasaki K, Aoki K, Ogawa Y, Yanagida R, Yuzawa M: Subfoveal choroidal thickness and foveal retinal thickness during head-down-tilt. *Aviat Space Environ Med* 83: 388-93, 2012.
3. 柳田 亮, 小川洋二郎, 水落文夫, 鈴木 典, 高橋正則, 岩崎賢一: 高地トレーニング合宿におけるトレーニング効果と圧受容器反射機能の関係, *日本衛生学雑誌*, 67: 417-22, 2012.
4. 曷川 元, 小川洋二郎, 青木 健, 柳田 亮, 岩崎賢一: 軽度低酸素環境曝露による脳血流自動調節の減弱—周波数解析と大腿カフ解除法による検討—, *日本衛生学雑誌*, 67: 508-13, 2012.
5. 小川洋二郎, 青木 健, 柳田 亮, 大屋直子, 岩崎賢一: 急速輸液による脱水からの回復期における脳循環調節応答の変化, *宇宙航空環境医学*, 50: 3-8, 2013.
6. Yanagida R, Ogawa Y, Ueda K, Aoki K, Iwasaki K: Sustained mild hypergravity reduces spontaneous cardiac baroreflex sensitivity. *Autonomic Neuroscience* 185: 123-8, 2014.
7. Ueda K, Ogawa Y, Yanagida R, Aoki K, Iwasaki K: Dose-effect relationship between mild levels of hypergravity and autonomic circulatory regulation. *Aerospace Medicine and Human Performance* 86: 535-540, 2015.
8. Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Yanagida R, Ueda K, Kato J, Ogawa S: The Effects of Flumazenil After Midazolam Sedation on Cerebral Blood Flow and Dynamic Cerebral Autoregulation in Healthy Young Males. *J Neurosurg Anesthesiol* In Press.

② 症例報告 なし

③ 総説 なし

Ⅲ 著書 なし