

パルス磁気刺激によるラットの自律神経及び動脈圧受容器への影響

Influence of Pulsed Magnetic Stimulation on the Autonomic Nerve System and BRS in Rats

B. Hong, 周 起煥*, 伊良皆 啓治, 熊田 衛**, 上野 照剛

東京大学大学院医学系研究科医用生体工学講座, 東京都文京区本郷7-3-1(〒113-0033)

*東京大学大学院医学系研究科細胞機能生物学講座, 東京都文京区本郷7-3-1(〒113-0033)

**聖路加看護大学, 東京都中央区明石町10-1(〒104-0044)

B. HONG, K. JU*, K. IRAMINA**, M. KUMADA, S. UENO

Department of Biomedical Engineering, Graduate School of Medicine, University of Tokyo,

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033

*Department of Physiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo,

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033

**St. Luke's College of Nursing, 10-1 Akashicho, Chuo-ku, Tokyo, 104-0044

(2000年10月6日受理, 2001年1月24日採録)

The purpose of the present study is to evaluate the physiological effects of pulsed magnetic stimulation of the brain in spontaneously hypertensive rats (SHR) and normotensive Wistar-Kyoto (WKY) rats. We observed and compared changes in heart rate, arterial blood pressure, the coefficient of variation, and two frequency components reflecting cardiac sympathetic and parasympathetic activities and vasomotor sympathetic tone from autoregressive (AR) power spectra of pulse interval (PIV) and systolic blood pressure variabilities (SPV) in three periods, i.e. control, pulsed magnetic stimulation-response, and recovery. We also calculated the baroreflex sensitivity (BRS) from spontaneous changes in blood pressure and pulse interval. In our results, SHR showed a decrease in arterial blood pressure and sympathetic activity compared with those in the control group, but no changes in WKY rats. Our conclusion is that pulsed magnetic stimulation may be used as an effective control tool for essential hypertension.

Key words: pulsed magnetic stimulation, autonomic nervous system, baroreflex sensitivity

1. はじめに

磁気刺激は無侵襲で脳を刺激できる新しい手法で最近盛んに研究されている^{1)~5)}。しかし、人間や動物の脳を磁気刺激することで、生体内の心血管系や自律神経機能への生理学的な効果についてはあまり研究されていない。本研究では、自然発症高血圧ラット(SHR)とその対象群として正常血圧ウィスター京都ラット(WKY)の後頭部に対す

る磁気刺激が、心血管系や自律神経活動及び動脈圧受容器にどのような影響を及ぼすかを調べることを目的としている。心拍変動(HRV, PIV)や収縮期血圧変動(SPV)のパワースペクトル解析手法は、心臓や血管運動性交感神経と迷走神経活動を推定するのに広く使われている⁶⁾。ラットのHRVやSPVには高周波数成分(HF, 0.75-2.5Hz)と低周波数成分(LF, 0.04-0.75Hz)の二つの変動リズムを持つ。心拍変動のHFのパワーが呼吸変動及び心臓迷走神経活動を反映し、LF/HFは心臓交感神経活動を、そしてSPVのLFパワーは血管収縮運動性交感神経活動を示すことに着目し評価した。一方、短期的な血圧調節機構として重要な神経調節反射である動脈圧受容器反射機能を調べるために、収縮期血圧とパルスインターバルを用いた動脈圧受容器の感受性(BRS)を調べた。

2. 実験方法

2.1 刺激装置

磁気刺激は、動物実験用の刺激装置(日本光電; AAA)を用いた。これは、強度100%設定時に中心最大磁束密度が3.75 Tで、立ち上がり時間は100 μ sである。今回用いた刺激コイルは内径22.2mm, 外径71.0mmの円形コイルであった。

2.2 動物及び刺激条件

使用した動物は、体重200-260g, 生後10~15週目のSHR(n = 28)とWKY(n = 20)を用いて10%ウレタン麻酔

下で実験を行った。本研究では磁気刺激とクリック音刺激の二通りの実験を行い、それぞれSHR(n = 14)とWKY(n = 10)が用いられた。実験の順序はコントロール、磁気刺激(又はクリック音刺激)、刺激後という3つのステージで行った。

各ステージは10分間であった。刺激条件は、強度0.75T, bi-phasic400 μ s, 周波数20Hz, 刺激時間4.98secであった。

刺激コイルは、磁気刺激実験にはSHRの後頭部の上に無接触(5mm)で置き、クリック音刺激の際にはラット頭部より10cm離れた所に固定された。

2.3 データ解析

得られた信号は連続的な動脈血圧であり、大腿部動脈にカテーテルを挿入し、圧カトランスデューサを通して血圧信号を測定した。すべての血圧及び心電信号はサンプリング周波数1kHzにてA/D変換後、時間領域及び周波数領域での変動をコンピューターで解析した。20Hzの刺激中には心電図が測定できないことから、収縮期血圧信号のピーク値からパルスインターバル(PI)による心拍を求めた。時間的な領域での変動パラメータはPI間隔の平均値に対する標準偏差値である変動係数(CVpi), 周波数領域での変動パラメータとして、最大エントロピー法による心拍と血圧変動のパワースペクトルから低周波数成分と高周波数成分、そしてその比率を求めた。収縮期血圧の変動に対する2-7拍後のパルスインターバルの関係直線を求め、相関係数0.8以上の回帰直線の傾きを動脈圧受容器の感受性(BRS)として示した。

3. 結果

Table 1には、パルス磁気刺激における、心拍数(HR),収

縮期血圧(SBP), 拡張期血圧(DBP)の変化を示す。WKYの場合、血圧と心拍の変化は認められなかったが、SHRにおいては、血圧と心拍がコントロールに比べて刺激中及び後に有意に($p < 0.05$)下がることが分かった。迷走神経活動の変化の指標として使われている変動係数(CVpi)と心拍変動の高周波成分(PIV-HF)は、WKYの場合は、CVpi(1.94 ± 0.09 vs. 1.84 ± 0.07 %)とPIV-HF (78.64 ± 2.80 vs. 80.95 ± 2.28)で刺激による変化は見られなかった。SHRの迷走神経活動においてもWKYと同じような傾向が見られ、それぞれCVpi (1.30 ± 0.17 vs. 1.40 ± 0.11 %), PIV-HF (66.15 ± 3.51 vs. 61.75 ± 3.38)となり有意な変化が無かった。Fig.1には、磁気刺激時の心拍や収縮期血

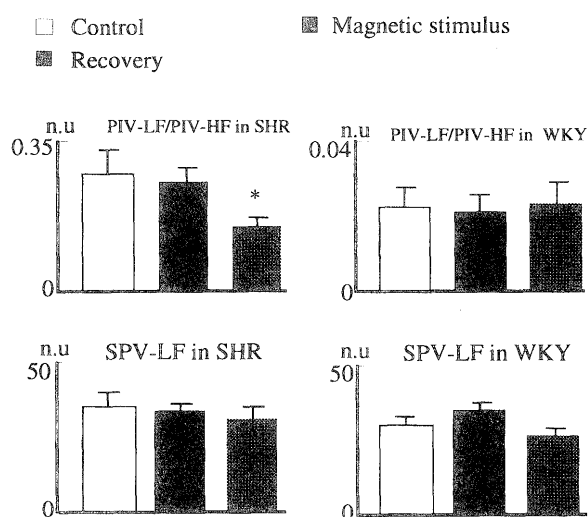


Fig. 1. Changes in LF/HF from PIV and LF from SPV of SHR and WKY in control, magnetic stimulus, and recovery periods. Each set of data was normalized by the total variance. * $p < 0.05$ compared with the control group.

Table 1. Mean values of heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and the coefficient of variation in the pulse intervals (CVpi) for SHR and WKY. Values are mean $\pm$ SE. * $p < 0.05$ compared with control.

Parameters	SHR (n=14)			WKY (n=10)		
	Control	Magnetic stimulus	Recovery	Control	Magnetic stimulus	Recovery
HR, beats/min	414 $\pm$ 6	394 $\pm$ 8*	374 $\pm$ 8*	343 $\pm$ 5	342 $\pm$ 5	342 $\pm$ 5
CVpi, %	1.3 $\pm$ 0.17	1.4 $\pm$ 0.11	1.46 $\pm$ 0.1	1.94 $\pm$ 0.09	1.84 $\pm$ 0.07	1.88 $\pm$ 0.1
SBP	188 $\pm$ 2	176 $\pm$ 3*	171 $\pm$ 3*	118 $\pm$ 3	114 $\pm$ 2	117 $\pm$ 2
DBP	114 $\pm$ 2	107 $\pm$ 3*	102 $\pm$ 3*	69 $\pm$ 1	67 $\pm$ 1	69 $\pm$ 1

Table 2. Mean values of heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and the coefficient of variation in the pulse intervals (CVpi) for SHR and WKY. Values are mean $\pm$ SE.

Parameters	SHR (n=14)			WKY (n=10)		
	Control	Sham	Recovery	Control	Sham	Recovery
HR, beats/min	379 $\pm$ 4	381 $\pm$ 6	386 $\pm$ 4	331 $\pm$ 5	332 $\pm$ 5	342 $\pm$ 5
CVpi, %	1.4 $\pm$ 0.06	1.4 $\pm$ 0.11	1.6 $\pm$ 0.06	1.7 $\pm$ 0.08	1.83 $\pm$ 0.09	1.87 $\pm$ 0.12
SBP	161 $\pm$ 2	160 $\pm$ 3	171 $\pm$ 3	111 $\pm$ 2	110 $\pm$ 2	117 $\pm$ 2
DBP	88 $\pm$ 2	88 $\pm$ 1	91 $\pm$ 1	63 $\pm$ 2	63 $\pm$ 2	67 $\pm$ 2

圧変動のパワースペクトル解析結果を示した。心臓交感神経活動を示す心拍変動の低周波数成分と高周波数成分の比(PIV-LF/PIV-HF)は、SHRは磁気刺激後に有意に($p < 0.05$)低下した。しかし、血管収縮運動性交感神経活動を示す収縮期血圧変動の低周波数パワー(SPV-LF)はコントロールに比べて有意的な差が見られなかった。Table 2にはクリック音刺激時の血圧や心拍の変化を示す。SHRとWKYともに心拍と血圧の下降が認められない。Fig.2にはクリック音刺激時の迷走神経活動(PIV-HF)と血管収縮運動性交感神経活動(SPV-LF)を示した。SHRのみ、迷走神経活動を示すPIV-HFがコントロールに比べてクリック音刺激後に、有意に下がることが分かった。Fig. 3 には、磁気刺激実験時に得られた動脈圧受容器の感受性(BRS)を収縮期血圧の変動に対するパルスインターバルの変動の傾きとして表す。Table 3には、磁気刺激とクリック音刺激による動脈圧受容器の感受性(BRS)を示す。SHRにおける磁気刺激時のBRSは、コントロールに比べて、74%の上昇を示した。しかし、クリック音刺激によってはBRSは14%の上昇に留まった。WKYは磁気刺激及びクリック音刺激に対して、BRSが各々12%と6%と有意に下がっている。

4. 考察

磁気刺激は無侵襲かつ少ない痛みで神経を刺激できる新しい脳機能研究の手段として臨床応用への期待が高まっている。将来的には、神経生理学において幅広い応用が見込まれる。多くの人間や動物を用いた実験をとおして、磁気刺激は安全で脳機能に影響されないことが証明されている^{7)~10)}。人間を対象にした他の研究でも本研究と似たような結果が報告されている¹¹⁾。一時的に血圧下降が見られたという。磁気刺激は単に神経を刺激し、その反応をみるだけでなく、神経の再生や痛んだ神経のリハビリ¹²⁾などの治療

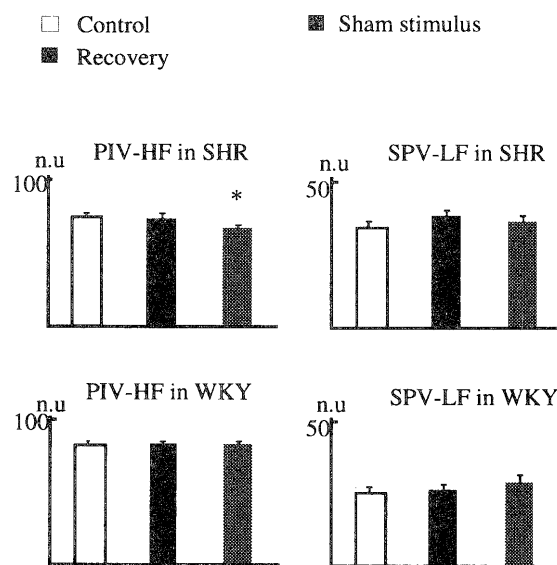


Fig. 2. Changes in HF from PIV and LF from SPV of SHR and WKY in control, sham stimulus, and recovery periods. Each data item was normalized by the total variance. * $p < 0.05$ compared with the control group.

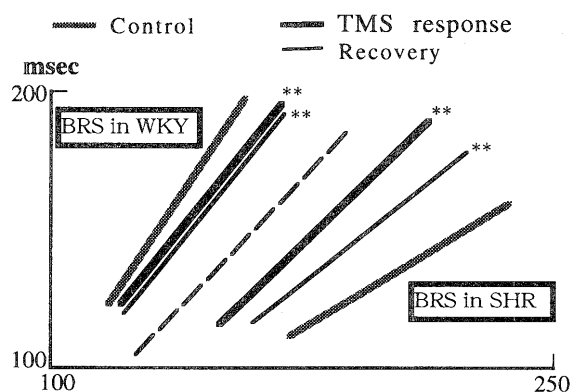


Fig. 3. Data are shown as averages $\pm$ SE of the mean data obtained in each rat. ** $p < 0.01$ compared with the control group.

Table 3. Comparison of the baroreflex sensitivity from spontaneous changes in systolic blood pressure and pulse interval. Values are mean $\pm$ SE. * $p < 0.01$ compared with the control group.

Experiment	SHR (n=14 in each experiment)			WKY (n = 10 in each experiment)		
	Control	Stimulus	Recovery	Control	Stimulus	Recovery
Magnetic stimulus	0.66 $\pm$ 0.02	1.15 $\pm$ 0.03**	0.97 $\pm$ 0.02**	1.76 $\pm$ 0.06	1.54 $\pm$ 0.05**	1.54 $\pm$ 0.07**
Sham	0.79 $\pm$ 0.02	0.90 $\pm$ 0.02**	0.69 $\pm$ 0.02**	1.48 $\pm$ 0.05	1.37 $\pm$ 0.04**	1.20 $\pm$ 0.03**

効果や脳の認知機能をはじめ学習機能や記憶能力の測定及び調節できる可能性もある¹³⁾。本研究では、磁気刺激の心血管系や自律神経活動への影響を調べた。磁気刺激は生体の神経を無侵襲で刺激できるため、この実験によって自律神経活動をコントロールすると言われている延髄や血圧調節機構である動脈圧受容器が刺激でき、自律反応を起こした可能性がある。しかし、WKYにおいては変化が無かった理由は不明である。本研究では、ラットの大腿部動脈にカテーテル挿入の際にウレタン麻酔をかけたため、その影響も無視できない。ウレタン麻酔によってラットの平均血圧が有意に下がることは既に報告がなされている¹⁴⁾。本研究でも、WKYは麻酔によって、平均約10-20mmHg位血圧が下がるのに対して、SHRは平均30-40mmHg位まで下がることが観察された。磁気刺激とクリック音刺激に対する反応もWKYとSHRは明白な違いがある。つまり、SHRは磁気とクリック音の両刺激に対して反応があるのに対して、WKYはあまり反応を示さなかった。その理由は、SHRとWKYは麻酔に対する反応の違いと同じように、外部刺激に対して違う神経感受性を持つことが示唆される。今後引き続き検討したい。

文献

- 1) A. T. Barker, R. Jalinous, and I. L. Freeston: *Lancet*, **i**, 1106-1107 (1985)
- 2) S. Ueno, T. Tashiro, K. Harada: *J. Appl. Phys.*, **64**, 5862-5864(1988)
- 3) S. Ueno, T. Matsuda, and M. Fujiki: *IEEE Trans. Magn.*, **26**, 1539-1544(1990)
- 4) A. T. Barker: *J. Clin. Neurophysiol.*, **8**, 26-37(1991)
- 5) D. Ben-Shachar, R. H. Belmaker, N. Grisaru, and E. Klein: *J. Neural Transm.*, **104**, 191-197(1997)
- 6) C. A. Merphy, R. P. Sloan, and M. M. Myers: *J. Auton. Nerv. Syst.*, **36(3)**, 237-250(1991)
- 7) L. G. Cohen and M. Hallett: *Ann. Neurol.*, **21**, 512-513 (1987)
- 8) S. L. Bridgers and R. C. Delaney: *Neurology*, **39**, 417-419(1989)
- 9) J. A. Eyle, P. A. Flecknell, B. R. Kenyon, T. H. H. G. Koh, and S. Miller: *J. Neurosurg. Psychiatry*, **53**, 507-513(1990)
- 10) H. Yamada, T. Tamaki, K. I. Wakano, A. Mikami, and E. E. Transfeldt: *EEG and Clin. Neurophysiol.*, **97**, 140-144(1995)
- 11) A. Foerster, J. M. Schmitz, S. Nouri, and D. Claus: *EEG and Clin. Neurophysiol.*, **104**, 207-212 (1997)
- 12) A. Pascal-Leone, F. Tarazona, J. Keenan, J. M. Tormos, R. Hamilton, M. D. Catala: *Neuropsychologia*, **37(2)**, 207-217 (1999)
- 13) J. Grafman, E. Wassermann: *Neurophysiologia*, **37(2)**, 159-67(1999)
- 14) T. Smith and P. Hutchins: *Am. J. Physiol.*, **238 (4)**, H539-44 (1980)