

## 第 2 章 序 論

交感神経機能の評価法は、心拍変動、筋交感神経活動測定など電気生理学的方法が一般的であるが、これらは心臓または骨格筋の一方だけの測定に限られる。Metaiodobenzylguanidine (MIBG) による核医学的検査法は、画像による心臓の交感神経機能の評価を可能にした。本法によれば、心臓のみならず骨格筋の交感神経機能の解析も可能である。

本章では、本研究に使用した交感神経機能イメージングおよび血管疾患領域に広く応用されている非侵襲性検査法である近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) について言及したい。

### I. 交感神経機能イメージング

心臓にはノルエピネフリン (NE) を情報伝達物質とする交感神経節後線維が密に分布する。中枢からの神経興奮は同神経終末からの NE 放出とその交感神経受容体への結合を介して心筋細胞に伝達され、心拍数、心興奮性、心収縮性などの生理機能調節に関わる。NE は神経終末で生合成され顆粒小胞内に貯えられており、神経活動に応じて放出される。神経終末と心筋細胞の間隙に放出された NE は、心筋細胞の交感神経受容体に結合し生理作用を発現する。しかし、放出された NE の大部分は uptake-1 機構 (ATP 依存性、 $\text{Na}^+$  と共役した担体輸送) によって神経終末内に再吸収される。再吸収ならびに受容体結合しなかった NE は、一部が神経外組織に取り込まれるが (uptake-2)、残りは血液中に spillover する<sup>21)</sup> (Fig. 2-1)。

心機能の生理的調節における交感神経活動の役割が明確になるとともに、心臓病の病態に関わる交感神経障害の特徴が明らかになってきた。このような病態を診断解析する目的で、新しい交感神経機能診断法の開発が促進されてきた。そして、臨床応用可能な NE トレーサの開発が行われ、1980 年に Wieland ら<sup>22)</sup> によって放射性ヨウ素標識製剤がつけられた。Iodine-123-metaiodobenzylguanidine (以下 <sup>123</sup>I-MIBG) は交感神経遮断薬であるグアネチジン (guanethidine) の類似物質で NE と同じ機序で交感神経に取り込まれる (uptake-1) 放射性トレーサーである (Fig. 2-2)。また、交感神経以外の非特異的集積 (uptake-2) も存在し、uptake-1 成分はその洗い出し (washout) がきわめて遅いため 3~4 時間後までほぼ一定の濃度を維持するが、uptake-2 の成分は washout が非常に早く 3~4 時間後にほとんど消失する。これにより、<sup>123</sup>I-MIBG による交感神経機能画像の評価は一般的に後期 (3~4 時間後) 像が利用される<sup>23)</sup>。正常例では早期像と後期像で良好な心臓集積が認められる。異常所見として、無集積や集積低下および早期像から後期像への洗い出し亢進などがある。洗い出し亢進と後期像における集積低下所見は心不全患者に特徴的な所見で、交感神経活動の亢進状態を反映する<sup>24, 25)</sup>。本研究はこの <sup>123</sup>I-MIBG を使用し、心臓および骨格筋の交感神経機能を測定した。

## II. 近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS)

NIRS は 1970 年に Jöbsis<sup>26)</sup> が近赤外線光を動物組織に使用して以来、最初は脳内酸素動態の測定に用いられ、その後、骨格筋にも臨床応用されている非侵襲性検査法である。

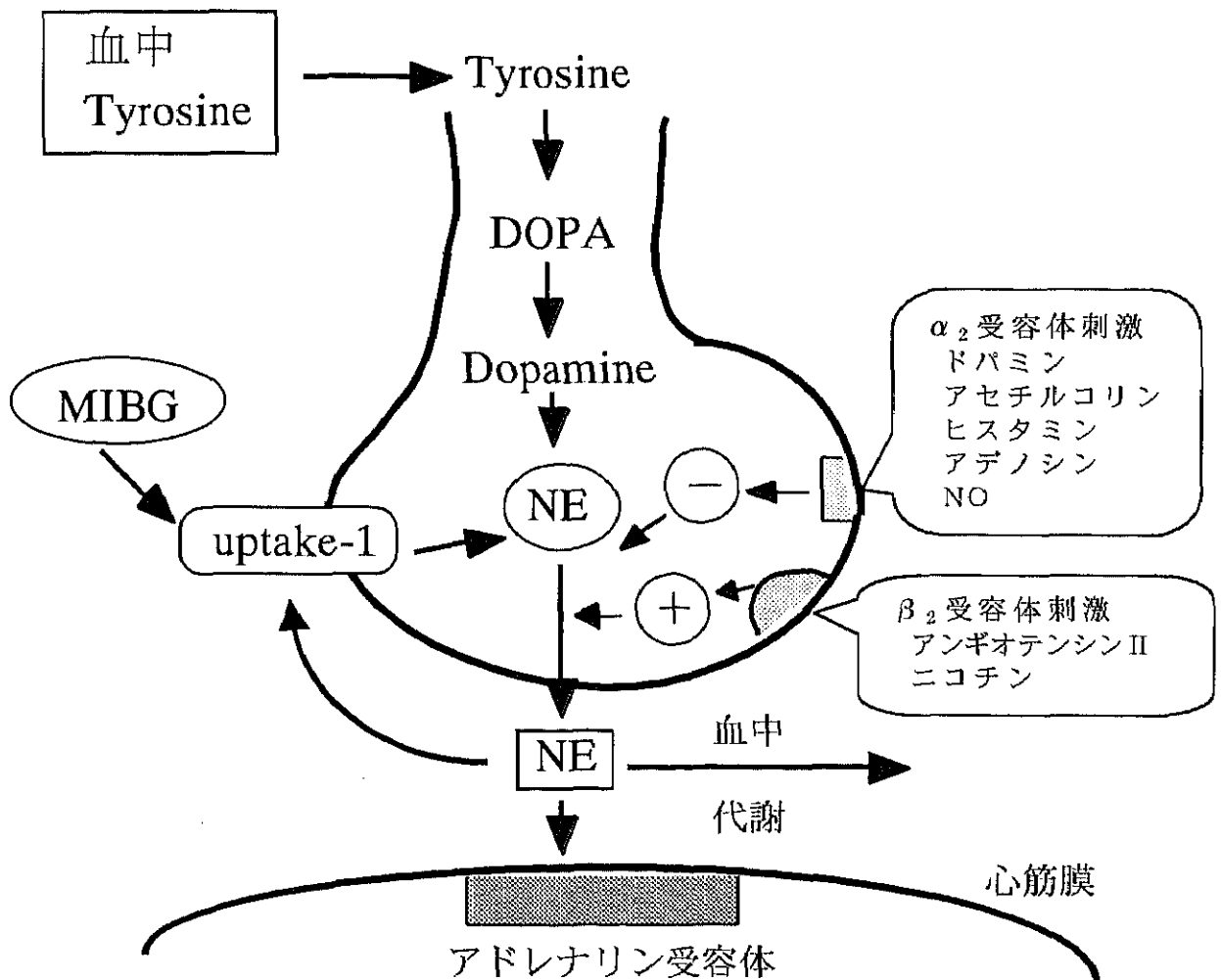


Fig. 2-1 交感神経終末におけるノルエピネフリン(NE)動態<sup>1より改変</sup>

血中より摂取されたチロシンがドーパからドパミンへと変換され顆粒小胞内に取り込まれ、NEに変換される。NOやアデノシンは運動中に増加し、NEの放出を抑制する。神経終末と心筋細胞の間に放出されたNEは、心筋細胞の交感神経受容体に結合し生理作用を発現する。放出されたNEの大部分はuptake-1機構によって神経終末内に再吸収される。

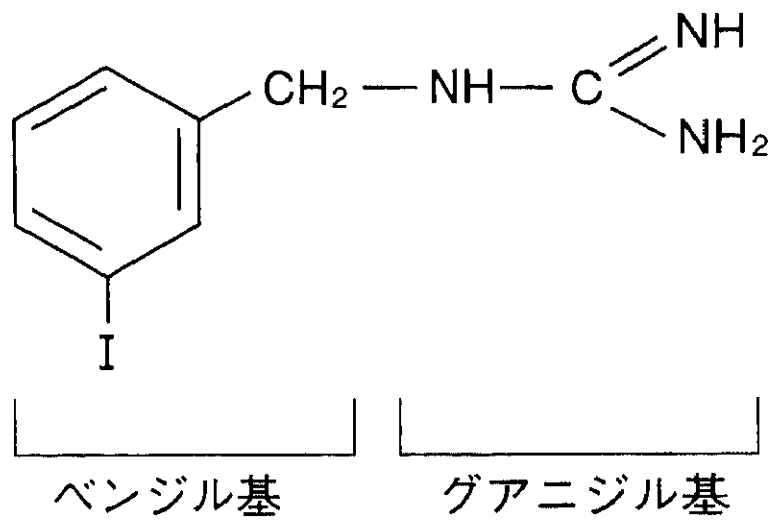


Fig. 2-2  $^{123}\text{I}$ -MIBG の化学構造式

$^{123}\text{I}$ -MIBG はノルエピネフリン (NE) のアナログであり、NE と同様の機序で交感神経終末に集積する。

近赤外線光は可視光よりやや波長の長い（約 700～3000nm）電磁波で、このうち生体応用されているのは 760～900nm 付近の近赤外光である。この領域の近赤外光は生体組織による散乱と水分などによる吸光が少なく、生体を透過しやすい。そして、この光が生体内においてはヘモグロビンやミオグロビンなど酸素代謝に関連した物質のみ吸収される特徴を利用して生体内の酸素動態を測定する。測定用のプローブには光源と受光部が組み込まれていて、光源から発せられた光は皮膚を透過して筋組織など測定対象組織に達し、血管内ヘモグロビンや筋肉中のミオグロビンにより一部吸収された後、受光部に戻ってくる。酸素化ヘモグロビン（Oxy-Hb）と脱酸素化ヘモグロビン（Deoxy-Hb）は近赤外光の吸収スペクトルが異なるため、この光量を測定することによりそれらの濃度測定が可能となる（Fig. 2-3）。

本研究ではこの NIRS を利用し、運動中の総ヘモグロビン（Total-hemoglobin: Total-Hb）すなわち血液量の変化とその増加度を求め、運動中の運動筋血液量の増加を運動中の血管拡張能の指標とした。なお、本研究では島津製作所製 OM-200 を NIRS 装置として用いた。本装置では Hb 量を絶対値（ $\mu\text{mol}/\ell$ ）として測定可能であるが、生体組織の不均一性などにより、必ずしも均一な溶血内の濃度と一致しない可能性があるため、本 dissertation では測定単位を  $\mu\text{mol}/\ell$  ではなく、A.U.（Arbitrary Unit：暫定単位）と表記した。

また、血管拡張性のもう一つの指標として下肢の阻血後の反応性の充血効果による変化を測定した。この反応性充血は、大腿上部に阻血用カフを巻き、収縮期血圧プラス 50mmHg にて

5 分間、圧迫阻血し、その後速やかに 60mmHg に減圧、阻血解除直後からの下腿の動脈血流入量を、NIRS を用いて、連続的に測定した。正常肢では、阻血解除後、わずかな時間で血流は最大となり、安静時の 5~10 倍に達する (Fig. 2-4)。本研究では、反応性充血後の最大血流量および最大流入速度を血管拡張能の指標として使用した (Fig. 2-5)。

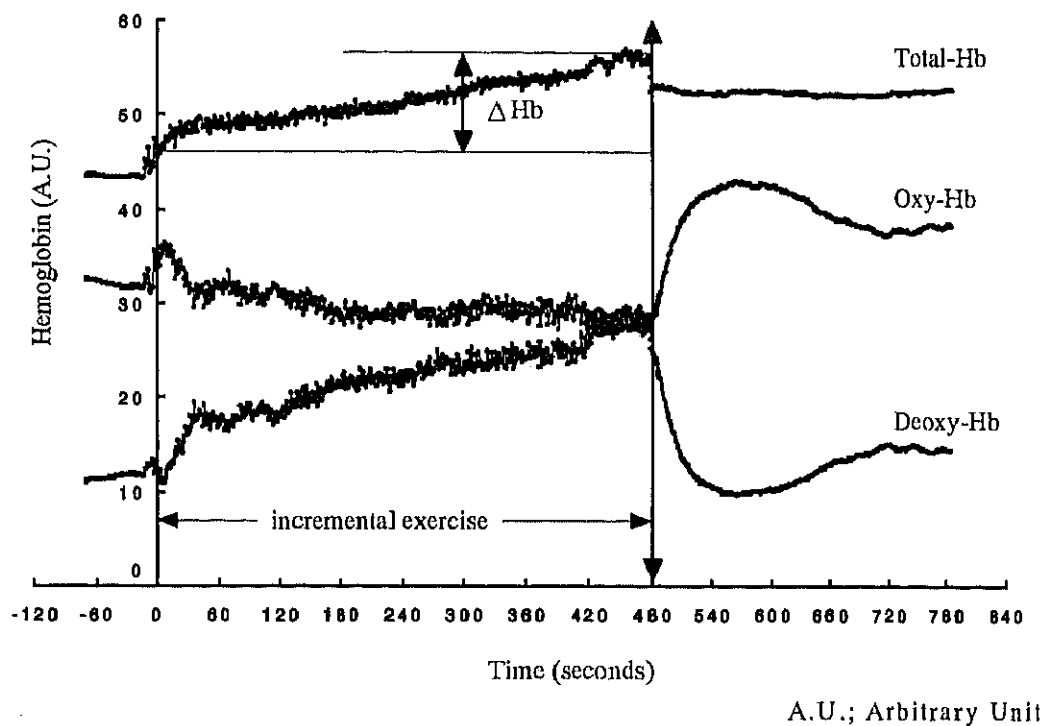


Fig. 2-3 近赤外線分光法(near-infrared spectroscopy: NIRS) を利用した運動負荷試験における経時的血液量変化

酸素化ヘモグロビン (Oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (Deoxy-Hb) は近赤外光の吸収スペクトルが異なるため、この光量を測定することによりそれらの濃度測定が可能となる。この NIRS を利用し、運動中の総ヘモグロビン (Total-hemoglobin: Total-Hb) すなわち血液量の変化とその増加度を求めた。

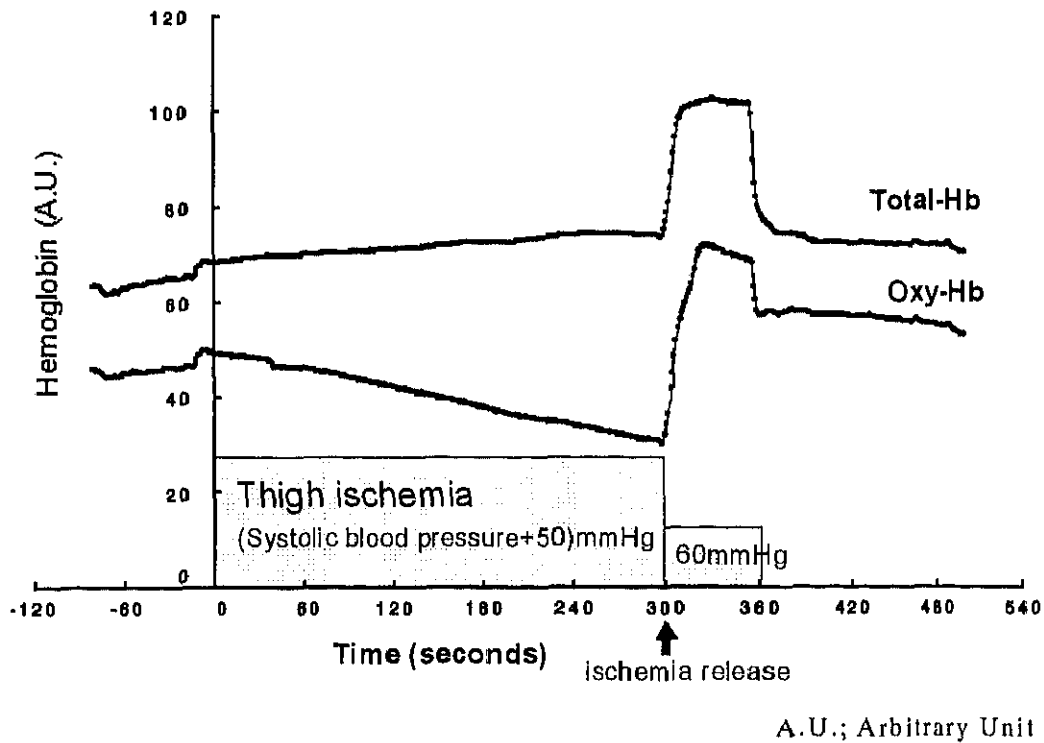
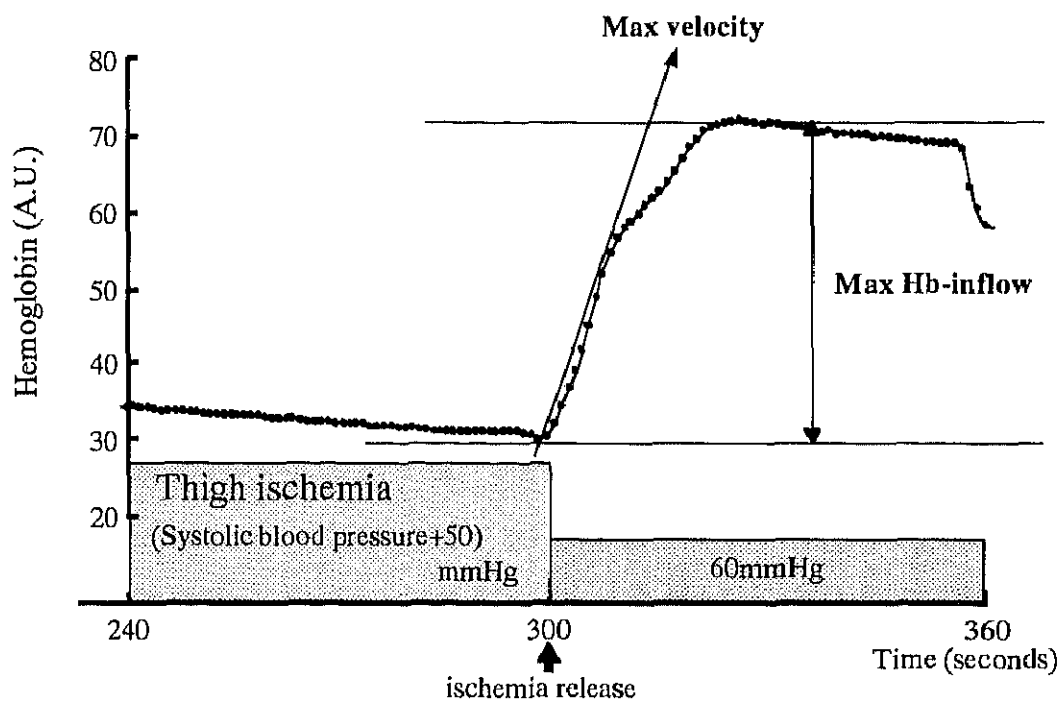


Fig. 2-4 近赤外線分光法(near-infrared spectroscopy: NIRS) を利用した反応性充血における経時的血液量変化

静脈閉塞 NIRS による反応性充血は、大腿上部に阻血用カフを巻き、収縮期血圧プラス 50mmHg にて 5 分間、圧迫阻血し、その後速やかに 60mmHg に減圧、阻血解除直後からの動脈血流入量を、NIRS を用いて、連続的に測定した。下肢阻血後の反応性充血による変化を血管拡張能のもう一つの指標とした。





A.U.; Arbitrary Unit

Fig. 2-5 反応性充血における最大流入量(Max Hb-inflow)および最大流入速度(Max velocity)の算出

反応性充血のヘモグロビン動態を示す。本研究では、大腿阻血5分後の反応性充血をNIRSにより測定し、阻血解除のヘモグロビンの最大流入量および阻血解除直後の動脈血流入開始時速度（最大流入速度）を血管拡張能の指標として使用した。