

微重力状態における循環動態

山崎 元，大西祥平

当センターが発足して1年経過した平成2年に、三菱総合研究所の人間環境研究室長と慶應義塾大学スポーツ医学研究センター所長との間で、業務委託契約がなされた。内容は「宇宙飛行士の健康管理手法の調査」であり、成果を提出することが契約内容に盛り込まれた。この話は、その後NASAで2度の宇宙飛行を行なった宇宙開発事業団向井千秋君の橋渡しによるものである。山崎が微重力microgravity下の循環動態の文献調査を行ない、その結果報告書を平成2年に三菱総研へ提出した。その報告書は資料として宇宙開発事業団に保存されている。しかし、一般の人達の目に触れることはない。よって、ここにその全文を記録として残すこととした。報告書は10年前のものであるが、内容は十分に現在でも通用するものであると信じている。

宇宙飛行士の健康管理手法の調査

宇宙飛行士の健康を管理し職務遂行をより効果的にするためには、宇宙飛行によって起こる心血管系の反応、とくに無(微)重力環境下における循環動態の変化を解明することが重要な課題となっている。宇宙飛行もスペースシャトル時代に入り過去の経験と今後の展開を考えて、ここでは、NASAが挙げた現時点で考えられている循環系の評価手段(下記A:文献1)が、無重力でみられるとされる循環系の反応(下記B-1:文献2)や飛行後の起立耐性の問題(下記B-2:文献2)の解明にいかに関与するかについて調査を行なった。循環系の反応については研究者の間では異なった見解がある。つまり、実際の飛行や地上でのシミュレーション実験において必ず認められる現象ではない。一方、ここに挙げた評価手段の多くは

FMPTによる医学選抜の第2次(医学検査)、第3次(特殊医学検査)に含まれているものである。なお原文中で言葉が不足していると思われる部分は文中に補足し、さらに新しい知見などを加えた調査内容はコメントとして述べた。

A. 評価手段

1. 手段

心電図法: 医療で用いられている長時間心電図記録や運動負荷心電図も含まれる。

動脈圧測定・静脈圧測定: 中心静脈圧(CVP)、末梢静脈圧(PVP)の測定を意味する。前者については従来のvenous stop flow法といった非観血的な方法も開発されている。

心断層エコー法: 飛行中とその前後の心血管系の各種の機能や形態指標を測定するのに用いる

下肢プレチスモグラフィ(体積変動記録法): 下半身肢陰圧法など負荷と併用により静脈系のコンプライアンスの測定に用いる。

バリストカルデイオグラフィ(心弾動記録法): 理論的には微重力環境では心機能評価に精度が期待できるが、方法論的な限界がある。

インピーダンス心電図法: 電磁波による胸腔内血液量測定にすでに用いられている。

末梢血管ドブラー法: 脳血管や局所の血流測定に用いられたことがある。

再呼吸による心拍出量測定法: 観血的なスワンガンツカテーテル法が行なわれるまでの間は非観血的な心拍出量測定の最も精度が高い方法である。ただし座位あるいは立位でのみ可能。

2. 生理的負荷検査

運動負荷テスト: 飛行中の運動を目的としているトレッドミルではbungee cordsで身体の固定を必要とし自転車エルゴメータでも同様に足首

や身体の固定を必要とする。

下半身陰圧テスト(Lower Body Negative Pressure Testing: LBNP): 帰還後に起こる起立性低血圧の評価と対策に現時点で最も期待できる方法であると考えられている。

頸動脈洞圧伸展反射: 帰還時や飛行中の船外行動の対策として用いられる。

3. 飛行前後のルチーンテスト

段階的運動負荷試験: 心血管系の予備能の評価や有酸素能力あるいは負荷による不整脈出現の判定に用いる。

起立テスト: 帰還時の起立能の評価に用いられている。

コメント

断層心エコーについては、超音波ドプラー法の併用が確立され心室への血液流入・流出速度あるいは静脈還流量などの半定量化が可能となり、心機能、循環動態の解明の有力な手段になっている。また、評価手段は非観血的方法が原則であるが、今後NASAライフサイエンスミッション(SLS-1)ではカテーテル法によるCVPの測定も計画され、後述するような飛行に伴う体液シフトやその調節機構の解明に役立つものと期待される。

上記以外に臨床の場で有用性が確立した循環系の比較的新しい非観血的评价手段がいくつかある。RI(Radio-Isotope), CT(Computed Tomography)そしてMRI(Magnetic Resonance Imaging)である。これらは装置の大きさや操作の問題から宇宙船に搭載させることは現時点では不可能である。しかし飛行前後の変化の観察には役立つものである。なかでもMRIは、³¹Pなどの水素以外の核種の分布や化学的状態の情報を得ることによって代謝を画像化できる可能性が期待される。

B-1. 無重力(あるいはそのシミュレーション)

におけるヒトの循環系の反応

- a: 既に知られている機序
- b: 想像される機序
- c: まだわかっていない機序

#1. 血管内液, 間質液の上半身への急激なシフト

- a. 静水学的(重力的)圧較差の消失
- b. 血管のコンプライアンスand/or容量の変化: 心拍出量と血流分布の変化: 慢性の適応下でのホルモン・腎の変化
- c. 下記のものへの急性および慢性的な影響
右房圧, 肺内血液とガスの容量と流量, 左房圧, 心室の形態と圧-容量動態, 横隔膜の形と位置, 内臓と脳の血液量と圧と血流分布, 圧と容量の受容体

#2. 長期滞在でみられる左室容積の減少(エコー上25%減)

- a. hypovolemia
- b. 末梢抵抗, 拡張期血圧および平均血圧の低下と心仕事量の減少
- c. 心筋重量の減少は起こるのか

#3. 最初の24-48時間にみられる利尿とNa利尿

- a. 心房の圧受容体を介するADH分泌抑制(浸水やベッドレスト)
- b. 無重力下のGauer-Henry reflex? 脳脊髄液の圧・神経体液性成分の変化?
- c. 0-Gで本当に起こるのか? 上記の脳脊髄液の変化は生理的に有意なものか? ADHとアルドステロンへの影響は?

#4. 最初の24-48時間で起こる300-500ccのhypovolemia

- a. 利尿と毛細血管を通した下半身からの水分のシフト
- b. 水分の頭部へのシフトが容量または低圧受容体を刺激する, 体動制限, 水分の摂取と排泄のインバランス
- c. 上記受容体とは無関係にhypovolemiaが起こるのか?, 精神的なストレスが神経内分泌系, 例えば交感神経-腎系を介して水分のシフト, 利尿を起こすか?, 右房圧, 肺内血液量, 肺血流量, 左房圧, 心房心室の位置や形や圧容量関係, 心拍出量と交感神経系的作用, 全身血管抵抗などはどうなっているか

#5. Skylab飛行では心拍数, 収縮期血圧, 脈圧が増し, 拡張期圧, 平均血圧が下がった

- a. 上半身の比較的hypovolemiaによって容量

- および低圧受容体が刺激される
- b. 心拍数増加に伴う脈圧の増大は心拍出量の増大と末梢血管抵抗の減少を意味する
 - c. 飛行中あるいはシミュレーション無重力時の心血管系反射の状態は？
- #6. head down tiltでは最初の24時間で左室拡張末期径 (LVEDV), 収縮末期径 (LVESV) は増す, 一回拍出量と心拍出量は変わらない
- a. EDVが増し一回拍出量が変わらないことはESVが大きいことを意味する
 - b. 心収縮性の減少, ただし収縮期圧の上昇は左室後負荷の増加を示唆する
 - c. より正確なデータ
- #7. 2週間のベッドレストでは, 前値と比較して, LVEDVと一回拍出量の減少がある, 心拍出量は不変もしくは減少: この反応はとくに女性に顕著
- a. 頻脈とともに起こるhypovolemiaと動脈圧の減少
 - b. LVEDVの減少は駆出率の増加と頻脈で補正される
 - c. 研究者によって結果が異なる点に関して説明することが必要
- #8. ソ連からの報告では一回拍出量, 心拍出量は増加する, これら所見はhead down tiltでは6-9日目, 飛行2-3週目で最も顕著
- a. 体液の頭部への移動が左室充満圧を増しスターリング効果
 - b. 末梢血管抵抗の減少が心仕事量を減らす
 - c. EDV, ESVを含んで上記1と同様, 心拍出量と圧データを正確に
- #9. ソ連からの報告では飛行中の末梢血管抵抗と動脈圧が減る
- a. 低圧受容体への刺激: 脈圧の上昇が高圧受容体を刺激する
 - b. 血管内圧の変化が起こり圧受容体を刺激する: 末梢交感神経機能を変える, norepinephrine放出を抑える
 - c. 上記8と同じ, 身体各部での血管抵抗はどう変化しているか
- #10. 5度head down tiltでは中心静脈圧が一過性に上がる(平均2.7mmHg), 持続は90min: 最近のソ連の報告では否定的
- a. 体液の頭部への移動: Na利尿と利尿
 - b. 血漿量の減少: 容量血管のストレス弛緩
 - c. 上記1と同じ
- #11. ソ連からの報告では飛行中, 中心静脈圧が持続的に高い, またレオグラフィーで評価すると飛行後3-4ヵ月間は脳血流量が増加している
- a. 血液の頭部への移動, 0-Gでは血管内圧には垂直方向に圧較差はない
 - b. 体動制限, 下肢の廃用萎縮(disuse), muscle pumpの喪失
 - c. 上記1に同じ, 一部の者では脳血流量が徐々に正常化する?, 中心静脈圧は持続的に高いのか?, 血液再分布の様子を明確にすること
- #12. 飛行中のLBNP testは飛行中の安静時に比較して下記の変化を来す
- 増加するもの: 心拍数, 末梢血管抵抗, 動脈平均圧, 拡張期圧, 脈波の波及, 下肢の血液プール(これのみ飛行前と比較して)
- 減少するもの: 収縮期血圧, 脈圧, 一回拍出量, 心拍出量
- a. 血液量の減少にともなう神経を介しての反応, 下肢の間質液の減少, 血管トーンの減少, muscle pumpを含めて静脈還流の減少
 - b. 動脈圧受容体の活動の減少, 血管運動中枢の活動の増加, アドレナリンに対する血管平滑筋の反応低下, 静脈のcapacitance and/or容量の変化, 骨格筋トーンの減少, 地上に比較して下半身への血液量の増加, 下肢の静脈の伸展性の増加
 - c. より正確なデータ: すなわちLBNPの飛行前, 飛行中のデータ, 全身血管の容量, LBNPによって下半身に溜まる血液量, 高圧および低圧受容体の活動状態, また動脈圧上昇時に末梢血管受容体の活動が低下しているという矛盾点をどう説明するか

#13. 飛行中のLBNPで下肢に血液が著明に溜った際、血管コンプライアンスと容量が変化する

- a. なし
- b. 静脈の受動的な伸展、あるいは伸展性の増加、末梢交感神経機能の変化、血管トーンの減少、血管内外圧、静脈コラプス
- c. 無重力の状態は、一過性あるいは持続的な血管コンプライアンスと容量の変化、血管平滑筋の萎縮、血管系の改築を起こすか？、高圧、低圧受容体反射の役割は？、上半身と下半身の血管について別個の情報が必要

#14. hypovolemiaの程度に並行して赤血球の容積が減少する (Skylab3, 4で観察された)

- a. なし
- b. 赤血球の形態変化が起こるのか？、ヘモグロビン濃度が減り腎への酸素運搬能が落ちるとエリスロポイエチンの放出も減少？
- c. 長期の飛行においては可逆的な反応？、赤血球の喪失は0-Gとは関係ない現象？、赤血球の喪失と形態変化の関係は？、基本的なメカニズムは？

#15. 飛行中には肺活量が約10%減少する

- a. なし
- b. 横隔膜が挙上するため？、体液が胸腔内へ移行するため？、船内の圧の直接的な影響？
- c. 肺内の血液量、ガス量、血液量などの分布状態、横隔膜の形態と位置変化といった観察できる変化がどのような意味を持つか？

#16. ベッドレストではnorepinephrineの尿中排泄量が減る、但しすべての実験で確認できた所見ではない

- a. なし
- b. 交感神経系の機能的変化？、norepinephrineの放出または顆粒への取り込み障害？
- c. 制御機構：研究結果がなぜ一致しないか？、精神的なストレスが影響するか？

#17. Skylab飛行中のホルモン

血漿コルチゾール、angiotensin IIは増加もしくは不変血漿ACTH、insulin、aldosterone

は減少尿中ADH、epinephrine、norepinephrineは減少傾向

- a. なし
- b. 脳圧の亢進は脳神経系が調節しているホルモンの産生に影響を与える：血液や間質液の上半身への移行は血行動態に変化を来しその結果水分や電解質
- c. 代謝のホメオスタシスに影響を与える。
- d. 血漿aldosteroneが高いのに尿中へのナトリウム排泄量が増加していることは明らかに矛盾している、head down ベッドレストが0-G実験モデルとして適当か否かを確認する：0-Gの影響とほかの環境因子や作用因子との関連を比較

#18. Skylab飛行中の電解質

血清ナトリウムは減少
尿中ナトリウム排泄量が増加
血清カリウムは増加傾向
尿中カリウムは増加

- a. なし
- b. 心拍出量の増加または内分泌系の変化が腎に作用する
- c. 血清のカリウムが増し、しかも尿中のカルシウム排泄が増す、このようなカリウムの代謝は身体のどこで起こっている？、内分泌変化の知識を広げる

B-2. 飛行後またはシミュレーション後の起立調節障害のメカニズム

#19. 立位やhead up passive tiltで起こる頻脈：時に失神前状態や失神起立性低血圧：飛行後やシミュレーション後にみられるLBNPに対する耐性低下

- a. hypovolemia、一回拍出量の減少
- b. とくに下肢で血管、筋肉のトーンの著明な喪失、心血管制御反射の異常、下肢静脈の伸展性の増加、下肢組織圧の減少、圧受容体の感受性の減少、立位などでの迷走神経緊張と交感神経反射の存続、心仕事能の減少、内因性norepinephrineの放出障害
- c. 心血管機能にあずかる反射機序の崩壊の内

容と程度：これら機能障害の度合いがhypovolemiaの程度より強いのはなぜか？ 0-Gが下記のものにどう影響するか

(1) 圧受容体の感受性，数，分布，(2) 体温調節，(3) 右房圧，(4) 肺内の血液とガスの圧と流れ，(5)左房圧，(6)心房心室の機能的動態

#20. 立位，臥位での最大，亜最大仕事能の著明な低下

- a. 一回拍出量の減少
- b. 酸素摂取量，換気量，最大心拍数，LVEDV，心室充満圧，心拍出量の減少：身体活動の低下：筋力，筋トーン，pumping actionの低下，心容積と仕事能の低下
- c. 心肺機能を調節する反射機構にどの様にどの程度影響を与えるか：圧受容体への影響：心室の動態機能：飛行中あるいはシミュレーション中の運動の影響

#21. ベッドレストでは多くの場合LBNP testで下肢の血液貯留量は増えない，一方，飛行中には著明に増す

- a. なし
- b. 地上のモデルでは，血管や骨格筋のトーンを維持する因子がある，それは多分重力による静水圧較差：時々うつ伏せから仰臥位へと体位を変換することが多分影響している
- c. 上記#1に同じ

#22. 24時間ベッドレスト後には遠心力訓練を行っている者でも2.5G (eyeballs down) に対する耐性が20%減少する，訓練していない者はもっと顕著

- a. なし
- b. hypovolemiaと下肢の間質圧の減少
- c. 上記#2に同じ

コメント:

上述の循環系の様々な反応のうちLVEDV，LVESVなどの左室の形態と機能（#1，2，4，6，7，8，10，12）に関しては，実際の飛行中あるいは地上において，断層心エコー法に熟練した者が経時的に観察を行なうことにより情報を得ること

が出来る。左房圧（#1，3，4，5，6，7，8，9，10，11，12）は静脈還流量（左房流入量）のみならず左室コンプライアンス，左室拡張末期圧にも影響され観血的な手段以外に現在のところ測定方法はない。しかし超音波ドプラー法により左房流入量を推測することは血行動態の変化を知る上で意義は深い。

長期の宇宙滞在中と帰還後後に左室拡張末期容量の減少（#2）が起こることは研究者の間で一致した見解である。体重や循環血液量が回復した後にも持続することからおそらく飛行中のトレーニングに関係しているものと思われる。しかし1日に2時間のエルゴメータまたはアイソメトリックの運動負荷とLBNPを毎日行ない，地球帰還1-2時間前に塩分と水分の補給を行なっても左室拡張末期容量の減少は防げなかったという（文献3）。この現象は飛行中のトレーニングの意義にもかかわる問題である。今日，断層心エコー図による左室容量の測定の精度には疑問がないことから，機序の解明にはNMRを用いた代謝面からのアプローチも必要と思われる。NMRは骨格筋のdisuse atrophy（#11）の評価にも用い得る。

head down tilt後には立位性の調節障害がみられ，あらかじめhead down tiltを保っていてLBNPを行なうと循環系の反応がより強く現れることが知られている。head down tilt時には，インピーダンス心機図法を用いて測定した胸部の水分量が増加しているにもかかわらず一回拍出量は減少することより，胸腔内の水分量の増加は循環血液量の増加を必ずしも意味するものではない（文献4）。飛行早期あるいはシミュレーション時には下半身から上半身への水分シフトのみならず上半身での血管内から外へのシフトも急速に起こり，肺内水分量と血管内水分量の関係は刻々と変化すると思われる。それにより左室の容積も影響を受け（#1，4，5，6，7，8，9，10，11），同様なことがLBNPでみられる下半身への水分移動にも言える（#19，20，21）。このインピーダンス法は下肢プレチスモグラフィと併用することにより，上半身と下半身との間の水分移動を推察するのに用いている。LBNPを飛行中の無重力状態

で行なうと飛行前に比し下腿周囲長は増すことになる(文献1)。

同じhead down tiltの実験(#10)でも, そのプロトコールによって血行動態に差が出来, また時間的变化も異なってくる(文献5)。すなわち多くの場合5度の傾斜角が用いられているが, 傾斜角をより強くすればより早い反応が見られるものと思われる。さらには地上において行なうRI法は動脈圧測定と併用することにより飛行前後のおおよその心室圧・容量関係(#1, 4, 6, 7, 8, 12)を推察することが可能と思われる。

tegitic planning study committee, June 1988 Operational medicine Sanford JP, Huntoon CL, Bennett L, Linder BJ.

- Tavassoli M: Medical problems of space flight. Am J Med 1986, 81: 850 - 854.
- Greenleaf JE: Energy and thermal regulation during bed rest and spaceflight J Appl Physiol 1989, 67: 507 - 516.

引用文献

- 1) Procedure for investigation and analysis of the effects of space flight on the human cardiovascular system in the space shuttle era. Cardiovascular Laboratory and Flight Group NASA. 1988
- 2) Research opportunities in cardiovascular deconditioning. final report phase I NASA contractor report 3707, contract NASW-3616 July 1983 M. N. Levy and J. M. Talbot
- 3) Bungo MW, Goldwater DJ, Popp RL, Scandler H: Echocardiographic evaluation of space shuttle crewmembers. J Appl Physiol 1987, 62: 278 - 283.
- 4) Tomaselli CM, Kenney RA, Frey MAB, Hoffler GW: Cardiovascular dynamics during the initial period of head down tilt Aviat Space Environ Med 1987, 58: 3 - 8.
- 5) Tomaselli CM; Frey MAB. Kenney RA, Hoffler GW: Effect of a central redistribution of fluid volume on response to lower-body negative pressure. Aviat Space Environ Med 1990, 61: 38 - 42.

参考文献

- Spaceflight deconditioning and physical fitness, conference proceedings 1981
- 1 Loring BR: Cardiovascular adjustments to conditioning and deconditioning
- 2 Hellerstein H: Unique insights into problems of cardiovascular rehabilitation that may relate to spaceflight deconditioning and physical fitness
- Life sciences accomplishments. NASA 1986, 3 - 17. Space physiology and medicine: a research and development program for manned space flight clinical medicine.
- Exploring the living universe, a strategy for space life science report for the NASA life sciences stra-