

生気候学部門

Department of Bioclimatology and Medicine

当部門は循環器系の難治療患者を対象として環境因子、遺伝因子両面から研究を行っている。すなわち、高血圧、狭心症、心筋梗塞、不整脈、心筋症、突然死ならびに癌、遺伝、免疫異常に伴う心血管系異常について、臨床・基礎両面から病因、診断、治療、予後について検討を続けている。環境循環器学的研究ではホルター法を用いた生体リズムからみた循環器疾患の解明が中心であり、遺伝循環器学的研究では心筋症実験モデルについての肥大のメカニズムの研究が中心となっている。

今年度は当部門の主催で第2回別府ハーバーシンポジウムを7月27日（土）に、臨床心電図学の進歩—ホルター法から時間心臓病学まで—をテーマとして大分県医師会館で行った。外人招待者は国際ホルター学会長の Dr.Stern, 副会長の Dr.Kennedy, それに Dr.Henkin であった。それぞれ非症候性心筋虚血、ホルター法の最近の進歩、急死の予知について講演をされた。

人事移動については野替一郎が1月から3月まで医員として勤務した。3月には野替知容が研究生として入局し心筋症の分子生物学的研究を開始した。大分医大第1内科より派遣されていた石田修二医員は6月辞職した。6月には大分医大より舩友一洋が医員として入局した。また心筋の電気生理学的研究に詳しい丸山徹が助手に就任した。さらに畑洋一講師が University of Minnesota より、高血圧に関する生物リズムの研究を終え帰学した。7月には矢野健一助手が、心臓の分子生物学的研究のため University of Manitoba に留学した。

A. 環境循環器学的研究（全員）

a. 気象とからだの関係の解明

動物用人工気象室を用いて家兎について、室温24℃を基準とし10℃上昇の場合と10℃下降の場合（持続1時間）を比較すると心拍数、血清酵素の変化は下降の場合が上昇に比し、1.3～1.5倍大であることがわかった。今後血液凝固、線溶系について検討し、入浴や気象変化の場合にみられる脳血栓症の発症条件と抑制条件を明かにしたいと考えている。

b. 高血圧の温泉治療法の開発

最近、優れた降圧剤が開発されている。しかしできるだけ薬物療法を減らし生活習慣の是正による治療が、副作用の点からも望まれるところである。われわれは入浴、特に人工温泉入浴が確実な急性、一過性の降圧を示すことから、入浴による降圧刺激をくりかえすことにより、遂には昇圧降圧機構がリセットされ、血圧が正常化されるのではないかと考え、入浴法、評価法、メカニズムについて検討を続けている。

B. ホルター法による循環器疾患の研究（全員）

a. 心筋虚血の実態と診断の信頼性

これについては近々、結論が得られる見込みである。

b. 不整脈、狭心症における精神的ストレスの定量法の開発

不整脈、狭心症の発生には基礎疾患、加齢、自律神経体液系が関係している。これまで精神ストレス量を定量することは不可能であった。われわれは新しく開発された精神性発汗量連続測定装置（坂口ら、医用電子と生体工学、1988）を使用し、心室性期外収縮時には精神性発汗量が減少することを始めて見出した。その機序について検討を続けている。

c. ホルター法による急死の予測

R-R 間隔時系列解析を利用した心拍変動性は自律神経機能評価に役立つことが注目されている。一般に心拍変動性の低下は副交感神経機能低下を表わし、スペクトル解析における低周波成分（LF）は副交感神経に修飾された交感神経活動を、高周波成分（HF）は副交感神経活動を、LF/HF 比は両者のバランスを表わすと考えられる。

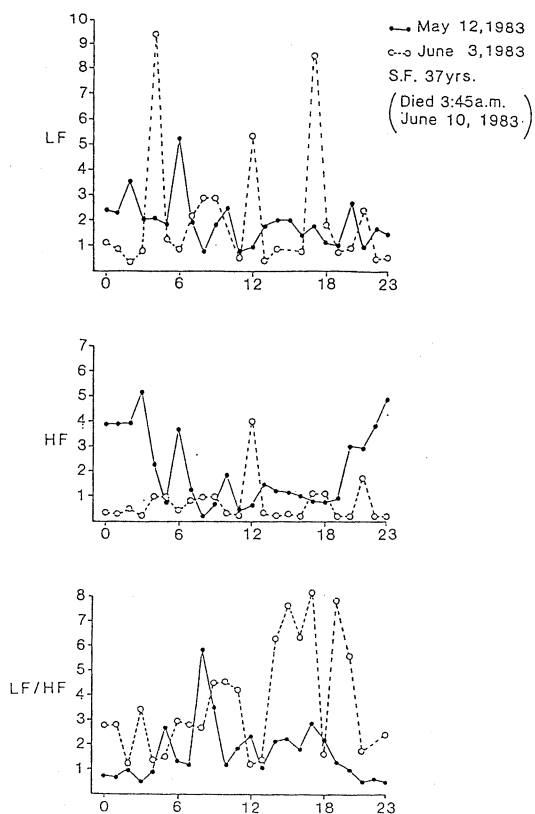


図 1

図1は38才，男，無職，急死例でスペクトル解析が有用であることを示したものである．本例は一過性意識消失を主訴として入院し，6月2日に急死したが，死亡前にたまたま4回ホルター心電図記録を行っていた．そこで急死一か月前と一週間前の2本について分析した．1か月前のパワースペクトルでは睡眠時に0.15～0.4Hz付近の呼吸性不整脈が明かであるが1週間前にはこの呼吸成分は認められず，また日内変動は認められなかった．これは副交感神経活動低下が，心室細動の誘因となることを示唆する．現在，大分大学工学部と共同で，副交感神経活動，交感神経活動の精密な分離定量法について研究中である．

d. 24時間ポリブラックモニタリングによる検討

心電図，呼吸，脳波の長時間連続記録を行ない，虚血性心臓病群（I）や高血圧群（H）では睡眠時ならびにREM睡眠時に，正常群に比しLF，HFの減少を認めた．これはI，H群における自律神経緊張バランスの異常の関与を示す（図2）．

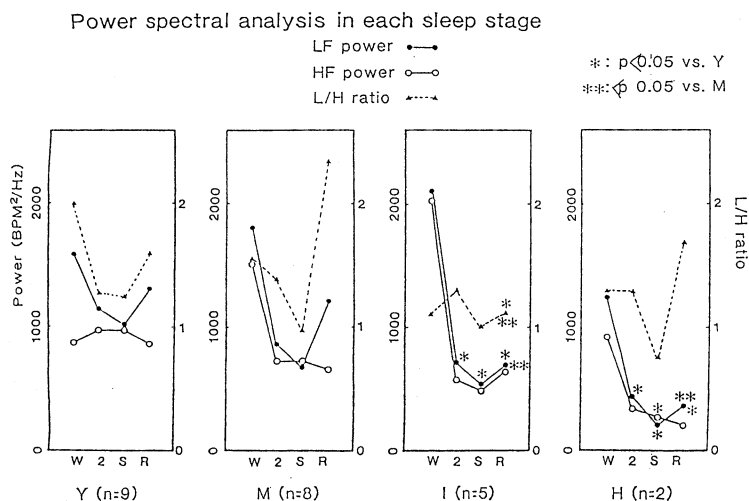


図2

e. 血圧の周期性の検討

長時間血圧測定装置（ABPM-630）を用い，高血圧，虚血性心疾患患者の血圧リズムを検討している．

C. 心筋障害に関する基礎的遺伝学研究

a. 再灌流不整脈および心筋障害に関する研究（矢野健一，畑知二，丸山徹，牧野直樹，矢永尚士）

心筋梗塞後に冠血管の再疎通に伴う不整脈や心筋収縮力の低下について活性酸素の役割が重

要視されている。ラット灌流心および麻酔下での心筋虚血を作成し再灌流後の重症不整脈の発生や心筋障害を確認した。活性酸素消去剤の投与により不整脈の持続時間や心筋収縮力の改善を認めた（表1）。基礎的研究として、心筋細胞が活性酸素により種々の代謝異常を起こす機序について細胞膜成分を単離し、各種ラジカル産生系を用いて研究を行っている。この中でカルシウム輸送機構である Na-Ca^{2+} 交換や Ca^{2+} ポンプ系にこれらラジカルは強く影響を受け、その消去剤により防御されることを確認した。

表1 Hemodynamical and biochemical analysis in heart samples of control, ischemia and reperfused conditions

	Control	Ischemia (30min)	Reperfusion (20min)	
			SOD(-)	SOD(+)
LVP (mmHg)	102±4.2	24±1.6*	78±3.6*	84±4.1*
LVEDP (mmHg)	10±2.1	14±1.2	11±1.0	10±0.81
ATP ($\mu\text{mol/g dry wt.}$)	18±0.92	8±0.31*	11±0.74*	12±0.62*
CP ($\mu\text{mol/g dry wt.}$)	29±1.5	5.1±0.28*	20±0.9*	18±1.0*
$\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ ($\mu\text{mol Pi/mg/h}$)	1.2±0.2	1.0±0.08	0.42±0.03*	0.76±0.04*
MDA (nmol/mg)	0.41±0.21	0.52±0.05	0.88±0.05*	0.51±0.03**

SOD used for study was added in perfusate with Mn-SOD ($5 \times 10^4 \text{U/L}$). Each value shows the mean±S.E. (n=6-8).

* : $p < 0.05$ (vs control), ** : $p < 0.05$ (vs SOD (-))

b. 遺伝的心筋症動物を用いた分子生物学的研究（舩友一洋，野替知容，丸山徹，牧野直樹，矢永尚士）

心筋症動物モデルである B10 14.6, B10 53.58 の系を用いて組織学的所見と心電図変化との対比を行った。これらは $\text{F}\beta$ に比較し炎症細胞浸潤を強く認めた。

上記の動物モデルの細胞外構築蛋白に関する分子生物学的研究を行ない心不全期の両モデルではコラーゲン (Type3) の遺伝子発見異常を確認した。

c. 心筋肥大の成因および退縮効果に関する研究（松井寛輔，舩友一洋，野替知容，牧野直樹，矢永尚士）

ラット大動脈を狭窄し心筋肥大を作成し肥大に伴いアドレナリン受容体の変化，特に α_1 受容体数の増加を認めた。肥大退縮のために各種降圧剤の投与を試み退縮効果は ACE 阻止剤が最も強く，又， α_1 受容体の減少効果を認めた（図3）。一方，肥大の形成や退縮に関し細胞外マトリックス蛋白，特にフィブロネクチン，コラーゲン，ラミニンなどがどのような変遷を示し構造上の異常や機能的障害をもたらすか研究を行っている。

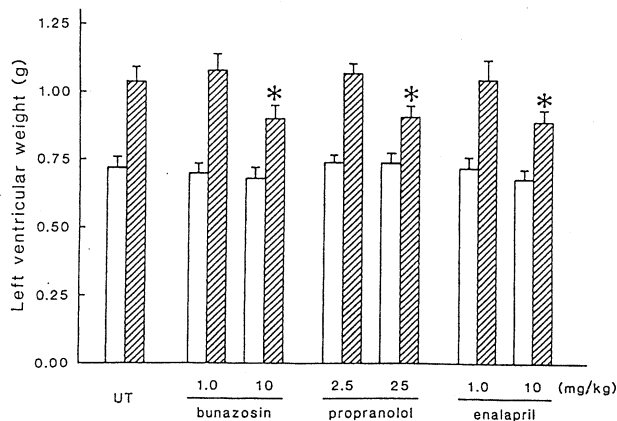


図 3

d. オキシラジカル消去剤に関する分子生物学的研究（野替知容，野替一郎，畑知二，牧野直樹，矢永尚士）

癌細胞においてインターロイキンや腫瘍壊死因などのサイトカトンによりオキシラジカル消去剤であるマンガンSODが発現することが知られている，そこでラットに種々のサイトカインを投与しマンガンSODの遺伝子発現を検討し，6時間後に最も強く，24時間後に蛋白量の増加を認めた．また，上記サイトカンで処理した心臓は虚血一再灌流に伴う心筋障害は非処理群に比し軽減作用を認めた．

原著論文

1. Miyamoto,S., Makino,N., Shimokawa,H., Akazawa,K., Wake,N., Nakano,H.
Chacteristics of sodim transport systems in pregnancy induced hypertension.
J.Hypertension. (in press)
2. Makino,N., Matsui,H., Hata,T., Yanaga,T.
Decrease in alpha-1 adrenoceptors during the regression of cardiac hypertrophy with
angiotensin converting enzyme inhbitor.
Excerpta Medica (in press).
4. Makino,N., Nakanishi,H., Yoshida,S., Matsui,H., Yanaga,T., (1991).
Alterations of heart membrane Ca transport in streptzotocin induced diabetic
cardiomyopathy.
Diabetes and Heart edited by M,Nagano & NS Dhalla,Raven Press. 219-228.
5. 矢野健一，牧野直樹，西村正幸，松井寛輔，仲西廣展，畑知二，矢永尚士.
再灌流心筋障害と不整脈の発生における Mn-SOD の利用.

- 心筋の構造と代謝 13 : 193-198, 1991.
6. Hata,T., Kaneko,M., Beamish,R.E. Dhalla,N.S. 1991.
Influence of oxygen free radicals on heart sarcolemmal $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ exchange.
Coronary Artery Disease, 2 : 397-407.
7. Taira,Y., Hata,T., Ganguly,P.K., Elimban,V., Dhalla,N.D., 1991.
Increased sarcolemmal Ca^+ transport activity in skeletal muscle of diabetic rats.
Am.J.Physiol., 260 : E626-E632.
8. 畑 知二, Dhalla,N.S., 1991.
心筋細胞膜 $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交換に及ぼす Hypochlorous acid の影響とその機序.
心筋の機構と代謝—1991—, 101-106.
9. Maruyama,T., Casio,W.E., Knisley,S.B., Buchanan,J.W.Jr. Gsstes,L.S.
Effects of ryanodine and BAY K 8644 on membrane properties and conduction during
simulated ischemia.
Am J Physiol., 26 : H2008-H2015, 1991.
10. Knisley,S.B., Maruyama,T., Buchanan,J.W.Jr.
Interstitial potential during propagation in bathed ventricular muscle.
Biophys J 59 : 509-515, 1991.
11. 川村熙子, 矢永尚士, 長井克介, 川崎義巳, 1991.
人工芒硝泉浴によるラット心房性ナトリウム利尿ホルモン濃度の変化, 自然発症高血圧ラットにおける変化.
日温気物医誌, 54 : 149-154.
12. Makino,N., Nakanishi,H., Yoshida,S., Matsui,H., Yanaga,T., 1991.
The Diabetic Heart (ed by Makoto Nagao and Naranjan S.Dhalla)
Raven Press, Ltd, New York, 219-228.
13. 牧野直樹, 矢野健一, 矢永尚士.
再灌流不整脈の発生におけるフリーラジカルの役割.
日本心電学会誌, 11 : 159-164, 1991.
14. 田中彰一, 畑 洋一, 横井忠滋, 矢永尚士.
Addison 症の疑われた抗副腎皮質抗体陽性の一例.
内科67(1) : 185-187, 1991.
15. 矢永尚士, 熊埜御堂彰子, 牧野直樹, 1991.
精神性発汗の刺激法に関する検討.
第4回精神性発汗現象に関する研究会.
発表記録, 8-14, スズケン研究開発部, 1991.

16. 矢永尚士, 熊埜御堂彰子, 石田修二, 吉永香織, 矢野健一, 畑 知二, 足立みちる, 畑 洋一, 牧野直樹.
携帯型発作時心電図記録計の使用経験.
臨床と研究68: 129-133, 1991.

総 説

1. 矢永尚士: 特集 無拘束長時間記録 総論.
スズケンメディカル61: 1-10, 1991.
2. 矢永尚士, ホルター心電図レコーダの取り扱い. 保守要領.
総合臨床40(8): 2047-2048, 1991.
3. 矢永尚士, 熊埜御堂彰子, 石田修二, 畑 知二, 矢野健一, 足立みちる, 畑 洋一, 牧野直樹.
ホルター心電図, 臨床と研究68(9): 27-35, 1991.
4. 矢永尚士,
Holter 心電図からみた不整脈の実態.
日本内科学会雑誌80(7): 1031-1036, 1991.
5. 矢永尚士, 西村敏博.
心拍スペクトル解析.
臨床検査35(6): 585-590, 1991.
6. 矢永尚士, 西村敏博.
R-R 間隔変動と自律神経機能.
Medicine 28(1): 158-160, 1991.
7. 牧野直樹, 矢永尚士 (1991).
再灌流にさいしての不整脈.
不整脈学 (南江堂) in press.

著 書

1. 矢永尚士, 1991.
期外収縮.
今日の治療指針1991年版 (日野原重明, 阿部正和, 監修) pp298-300, 医学書院, 東京.
2. 矢永尚士, 1991.
時間生物学からのアプローチ.
心臓病学 (細田瑳一, 杉本恒明, 編集) pp149-154, 南海堂, 東京.
3. 横井忠滋, 矢永尚士, 1991.

発病のタイミング.

時間生物学ハンドブック (千葉喜彦, 高橋清久, 編集) pp430-437, 朝倉書院, 東京.

4. 矢永尚士, 1991.

ホルター心電計使用上の注意点.

虚血性心疾患 Q&A (木全心一編) pp44-46, 日本医事新報社, 東京.

5. 矢永尚士, 1991.

ホルター心電図にみられる ST 低下とそのメカニズム.

虚血性心疾患 Q&A (木全心一編) pp49-52, 日本医事新報社, 東京.

6. 矢永尚士, 生気象学からみた病気, 心筋梗塞, 1991.

気象病と季節病.

気象とからだの関係をさぐる (亀田治男, 松橋 直, 山中学, 加地正郎, 編集) pp86-99, 富士レビオ (株), 東京.

7. Ferrari, R., Shah, K.R., Hata, T., Beamish, R.E., Dhalla, N.S., 1991.

Subcellular Defects in Diabetic Myocardium: Influence of Propionyl L-Carnitine on Ca^{2+} Transport.

The Diabetic Heart (Nagano, M. Dhalla, M.S. 編), pp.167-181, Raven Press.Ltd., New York.

学 会

1. Maruyama, T., Fujino, T., Takahashi, N., Saikawa, T., Ito, M., Arita, M., Cettes, L.S. (1991, 11/11-14)

Further assessment of supernormal and subnormal conduction caused by extracellular ionic alteration.

64th Annunal Meeting of American Heart Association, Anaheim.

2. Hata, T., Masutomo, K., Yano, K., Nakanishi, H., Makino, N., Yanaga, T., Dhalla, N.S. (1991, 6/7-6/8).

Effects of Hypochlorous Acid on Ca^{2+} Transport Activities of Isolated Cardiac Sarcol emma.

The IX th Meeting of the Japanese Section of International Society for HeartResearch, 浜松.

3. Golfman, L.S., Hata, T., Dhalla, N.S. (1991, 5/29-6/2)

Influence of Endothelin on Subcellular Components of the Heart.

1991 American Section of ISHR Meeting, Cincinnati.

4. Hata, T., Masutomo, K., Makino, N., Yanaga, T., Dhalla, N.S. (1991, 6/30-7/5)

- Modulation of Cardiac Sarcolemmal Calcium Transport Activity and Sulfhydryl Group by Hypochlorous Acid.
Regional Meeting of the International Union of Physiological Sciences, Prague.
5. Mine, K., Morimoto, Y., Matumoto, A., Shiraishi, K., Yanaga, T. (1991, 5/7-5/12)
Basic study for a new system of ECG Based on the alternating noise canceling method.
XVI International Conference on Medical and Biological Engineering, Kyoto, Japan.
 6. Adachi, M. (1991, 9/20-9/23)
Assessment of autonomic regulation during sleep by heart rate spectral analysis.
III World Congress on Sleep Apnea and Rhonchopathy, 東京.
 7. 矢永尚士, 畑 洋一, 牧野直樹 (1991, 3/31-4/2).
精神性発汗と不整脈.
第55回, 日本循環器学会学術集会, 京都市.
 8. 児玉泰幸, 矢永尚士, 畑 洋一, 牧野直樹, 伊東盛夫 (1991, 3/31-4/2).
ホルター心電図による心筋虚血診断の限界.
第55回, 日本循環器学会学術集会, 京都市.
 9. 足立みちる, 畑 洋一, 児玉泰幸, 矢永尚士 (1991, 6/20-6/21).
24時間ポリグラフィックモニタリングにより検討したペースメーカー植込み前後の睡眠構築の変化.
第6回心臓ペースメーカー学術大会, 札幌.
 10. 矢永尚士, 畑 洋一, 牧野直樹, 丸山 徹, 野口志郎, 田尻淳一, 笹森 章 (1991, 10/17-10/18).
甲状腺機能亢進症におけるQT時間の自動計測.
第8回日本心電学会学術集会, 岡山.
 11. 足立みちる, 佐藤義則, 矢永尚士 (1991, 10/17-10/18).
心拍変動性による自律神経機能評価.
携帯型24時間ポリグラフィックモニタリングによる検討 指定シンポジウム.
ホルター心電図, 新しい展開.
第8回日本心電学会学術集会, 岡山.
 12. 矢永尚士 (1991, 10/17-10/18).
ホルター心電図における自律神経機能研究面から指定シンポジウム.
ホルター心電図, 新しい展開, コメント.
第8回日本心電学会学術集会, 岡山.
 13. 足立みちる, 佐藤義則, 矢永尚士 (1991, 11/1-11/2).
心拍変動係数から調べた虚血性心疾患患者の自律神経機能の変動性.

- 第44回日本自律神経学会総会.
14. 矢永尚士, 畑 洋一, 長井克介, 川崎義巳 (1991, 4/22-4/23).
人工温泉の不整脈治療における有用性.
第56回日本温泉気候物理医学会, 金沢.
15. 熊埜御堂彰子, 矢永尚士, 牧野直樹, 田尻淳一, 野口志郎 (1991, 2/16).
ホルター心電図 R-R 間隔変動を指標とした甲状腺機能亢進症における自律神経機能の評価.
第212回日本内科学会九州地方会, 福岡.
16. 石田修二, 畑 知二, 牧野直樹, 矢永尚士 (1991, 6/15).
慢性心不全患者のリン球 β 受容体の変化について.
第70回日本循環器学会九州地方会, 福岡市.
17. 熊埜御堂彰子, 石田修二, 足立みちる, 牧野直樹, 矢永尚士, 野口志郎, 田尻淳一, 笹森章, 狩野かおる (1991, 6/15).
日常生活中における QT 時間の自動計測.
第70回日本循環器学会九州地方会, 福岡市.
18. 舩友一洋, 丸山 徹, 牧野直樹, 矢永尚士, 吉川康二, 永野 允 (1991, 12/7).
心筋症動物モデルの心電図と組織変化の対応について.
第71回日本循環器学会九州地方会, 福岡市.
19. 熊埜御堂彰子, 舩友一洋, 丸山 徹, 足立みちる, 畑 知二, 畑 洋一, 牧野直樹, 矢永尚士 (1991, 12/7).
簡易不整脈誘発法の有用性.
第71回日本循環器学会九州地方会, 福岡市.
20. 畑 知二, 牧野直樹, 舩友一洋, 野替一郎, 野替知容, 丸山 徹, 矢永尚士 (1991, 9/20-9/21).
活性酸素産生系と心筋 SH 基の変化について.
第14回心筋代謝研究会, 鹿児島.
21. 足立みちる, 矢永尚士 (1991, 6/29).
24時間ポリグラフィックモニタリングにより検討した夜間睡眠時の副交感神経機能評価法, 加齢による変化.
第12回ホルター心電図研究会, 東京.
22. 熊埜御堂彰子, 矢永尚士, 牧野直樹, 野口志郎, 田尻淳一 (1991, 6/29).
甲状腺機能亢進症の術後における心拍変動性の変化.
第12回ホルター心電図研究会, 東京.
23. 足立みちる, 児玉泰幸, 畑 洋一, 矢永尚士 (1991, 6/29).

24時間ポリグラフィックモニタリングを用いて調べた夜間睡眠時の自律神経機能評価法—
加齢による影響—.

第12回ホルター心電図研究会, 東京.

24. 畑 知二, 牧野直樹, 舩友一洋, 野替一郎, 野替知容, 丸山 徹, 矢永尚士 (1991, 9/20).
活性酸素産生系と心筋 SH 基の変化について.

第14回心筋代謝研究会, 鹿児島.

25. 野替知容, 野替一郎, 舩友一洋, 畑 知二, 丸山 徹, 牧野直樹, 矢永尚士 (1991, 9/21).
再灌流心筋の Mn-SOD 遺伝子発現について.

第14回心筋代謝研究会, 鹿児島.

26. Hata, T., Masutomo, K., Yano, K., Nakanishi, H., Makino, N., Yanaga, T., Dhalla, N.S.
Effects of hypochlorous acid on Ca transport activities of (1991, 6/7) solated
cardiac sarcolemma.

International Society for Heart Research, 浜松.

27. Hata, Y., Wu, J., Hilman, D., Yanaga, T., Cornelissen G and Halberg F : 1991.
Circaseptan readjustment of blood pressure and heart rate chronome after a
transmeridian flight.

International Society for Chronobiologia.

その他

1. 矢永尚士, R-R 間隔変動による自律神経機能評価.

第 9 回心電図信号情報処理ワークショップ.

平成3.11.1 名古屋.

2. 舩友一洋, 心筋症動物モデルの心電図変化と組織所見.

第13回湯布院カンファランス, 1991, 8/18, 湯布院町.

3. 牧野直樹, 高齢者薬物療法について.

大分県医師会移動医学講座, 竹田市.

4. 牧野直樹, 心筋症の基礎と臨床.

第224回ハート会, 別府市.

5. 畑 洋一, 佐藤義則, 江口哲治, 矢永尚士, D, Hillman., J. Wu, G, Cornelissen and F
Halberg, (1991, 8/10).

時差による血圧リズムへの影響: 概日リズムおよび週間リズムの検討.

第 5 回九州血圧変動研究会.

6. 佐藤義則, 畑 洋一, 矢永尚士 (1991, 8/10).

最大エントロピー法および最小自乗法による健常者の血圧周期制についての検討.

第5回九州血圧変動研究会

7. 矢永尚士, 熊埜御堂彰子, 牧野直樹 (1991, 9/13).

精神性発汗の刺激法に関する検討.

第4回精神性発汗現象に関する研究会, 東京.

8. 足立みちる (1991, 7/27).

脳波モニタリング.

第2回別府ハーバー国際シンポジウム, 大分.

9. 矢永尚士 (1991, 7/27).

ホルター心電図による心筋虚血の診断.

第2回別府ハーバー国際シンポジウム, 大分.

10. 畑 洋一 (1991, 7/27).

ホルター法による心事故の予測.

第2回別府ハーバー国際シンポジウム, 大分.

11. 矢永尚士 (1991, 10/12).

自律神経と不整脈—ホルター法による検討—.

愛媛大学医学部第一内科開講十八周年記念講演会.

愛媛県温泉郡.

12. 畑 洋一 (1991, 9/30).

長時間血圧測定と臨床への応用.

大分医師会勉強会, 大分.