

依頼論文

自律神経活動と心疾患 — 特に不整脈発生との関連 —

川村 祐一郎*

【要 旨】

自律神経系はさまざまな循環病態と関連するが、特に不整脈においては修飾因子としてその関与が大きい。心拍変動パワースペクトル解析は心拍の「ゆらぎ」を解析して、副交感神経系の指標として高周波成分 (HF)、交感神経系の指標として、低周波成分 (LF) と HF の比 (LF/HF) を求め、様々な生態現象への自律神経系の関与を検討する、簡便かつ非侵襲的な方法で、不整脈を含めた種々の病態のメカニズム・治療効果の解析に臨床に広く用いられるに至っている。経皮的カテーテル心筋焼術 (カテーテルアブレーション) は不整脈基質そのものを焼灼し根治せしめる心臓カテーテル手技であり、近年飛躍的に進歩を遂げているが、本術式の心臓自律神経機能に与える影響は少なくないと考えられ、治療効果・合併症の両面から今後検討を重ねていくべき問題である。

キーワード 自律神経系、不整脈、心拍変動

はじめに

自律神経系 (交感神経系ならびに副交感神経系) は、日常の循環動態の調節に関与するほか、さまざまな循環器疾患においてその発生、病態、治療、予後に密接に関係している¹⁾。なかでも不整脈は、多くの循環器疾患において自覚症状の主たる要因となりうるのみならず、心室頻拍・心室細動など生命に直接影響を及ぼすものも存在する。この不整脈発生における自律神経系の関与は、他の循環病態にも増して大きなものである。本稿では、自律神経系と不整脈発生の関連について総括するとともに、この方面における筆者らの研究の一部を紹介する。

自律神経系受容体の機能と細胞内情報伝達系

交感神経は α と β 受容体を介して心臓・血管機能の調節をつかさどっている。 α 受容体は α_1 と α_2 受容体のサブタイプ、 β 受容体は β_1 から β_3 までのサブタイプに分類される。 α_2 および β_3 の受容体の存在は心臓では認められていない。一方副交感神経系はニコチン

性受容体 (神経性・筋肉性) とムスカリン性受容体に分けられ、後者のうち M_2 受容体が心臓に分布している¹⁾。

図1は交感神経系 β_1 受容体にノルエピネフリン (NE) が結合した際の細胞内情報伝達機構を示したものである。NE の結合により促進性 G 蛋白 (Gs) を介して細胞膜の内側にある adenylyate cyclase を活性化し

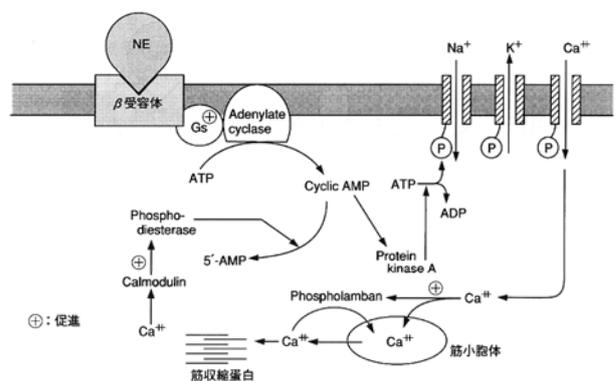


図1 交感神経系 β_1 受容体にノルエピネフリンが結合した際の細胞内情報伝達機構 (文献1) より引用)。

*旭川医科大学保健管理センター

て ATP から cyclic AMP を作り、これが protein kinase A を介して膜にある各種イオンチャネルをリン酸化して Ca イオンの細胞内流入などを促す。その結果心筋収縮力増加、心拍数増加などの現象が発現される。一方 NE は交感神経終末への再取り込み、血流による拡散、酵素 [monoamine oxidase (MAO), catechol - o - methyl transferase (COMT)] による代謝により効果が消褪する。このように、交感神経系効果発現のためにはセカンドメッセンジャー (cyclic AMP) を介する酵素反応を経なければならず、また COMT の活性が低いなどの理由から、効果発現・消褪に時間がかかる。そのため、交感神経系による迅速な循環動態の調節は困難である。

一方、図 2 は副交感神経系 M₂ 受容体にアセチルコリン (ACh) が結合した際の細胞内情報伝達機構を表している。ACh の結合により抑制性 G 蛋白 (G_i) を介して K チャネルの開口および adenylyate cyclase 活性の抑制が生じる。ACh の結合による K チャネルの開口は即時的であり、また ACh を分解するアセチルコリンエステラーゼは細胞外に高濃度に存在するため分解も直ちに生じる。したがって副交感神経系の効果発現・消褪に要する時間は交感神経系のそれとは異なり短く、2 ~ 3 拍ごとの動的な心拍数の調節が可能である。

このように、交感神経系による循環動態調節には時間を要し、副交感神経系によるそれは迅速であることは、自動車の運転におけるアクセルとブレーキの関係になぞらえられる。アクセルを踏んでも直ちに時速 60km が 100km にならないように、交感神経系が作動したとしても心拍数がたとえば 60/分から 100/分に到達するには時間がかかり漸増的である。これに対し、

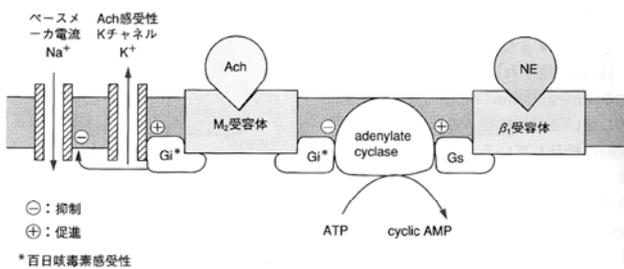


図 2 副交感神経系 M₂ 受容体にアセチルコリンが結合した際の細胞内情報伝達機構 (文献 1) より引用)。

ブレーキ (副交感神経系) は踏むと直ちにスピードが低下する。このことは自律神経系による循環動態を理解する上で重要である。

心拍変動パワースペクトル解析による自律神経系機能の解析

生理的現象にせよ病的現象にせよ、それに対する自律神経系の関与を検討しようとする場合、交感神経系のトーンと副交感神経系のトーンを独立して測定することが望ましいが、これは容易なことではない。例えば血圧や心拍数は交感・副交感のバランスの産物であり、血中カテコラミンの測定は交感神経副腎髄質系 (sympathetico - medullar system) 全体の活性を現しているものの、純粋な交感神経活動の指標とはいえない。

正常人の安静時の心拍や血圧は一見規則正しいリズムを維持しているようであるが、実は様々の「ゆらぎ」が存在する。このゆらぎを心拍変動とよぶ。心拍変動は様々の要因による心拍のゆらぎの総和であり、各々の要因を分析することは必ずしも容易ではない。しかし 1980 年代頃より、心拍変動に限らず生体に生じる変動現象を周波数に分けて分析する方法 (スペクトル解析) が開発されてきた^{2,3)}。これは、あたかも光の成分 (色) をプリズムによって分けるが如く、複数の波からなる変動をその成分 (周波数 = スペクトル) に分解し各成分の強さ (振幅 = パワー) として表わす方法である (図 3)。

心拍変動のスペクトル解析は、ある程度長時間の心拍媒体、すなわち临床上よく用いられる 24 時間心電図 (Holter 心電図) 記録などを用いて行うことができ

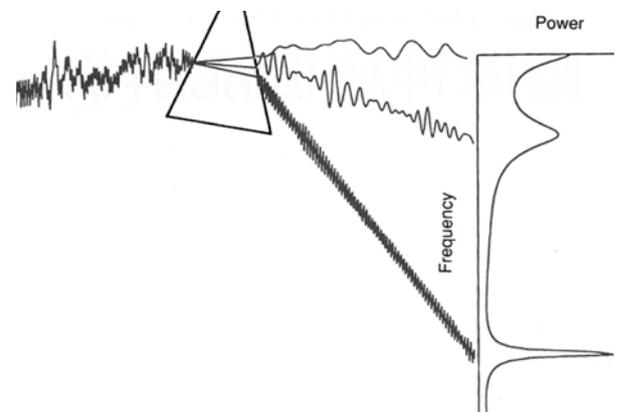


図 3 スペクトル解析の原理。

る。これらのデータベースに高速フーリエ変換、最大エントロピー法などの操作を行い、スペクトルごとのパワーを求める（心拍変動パワースペクトル解析）。その詳細は成書にゆずるが、いずれにせよ、ヒトの心拍変動には2つの周波数に主要なピークが存在することが多くの研究により明らかとなった^{3,4)}。その1つは0.04-0.15Hz, 多くは0.10Hz 近傍にピークを持つ低周波成分 (Low frequency : LF) で、いま1つは0.15-0.40Hz, 多くは0.25Hz 近傍にピークを持つ高周波成分 (High frequency : HF) である。図4は臨床例において記録した心拍変動パワースペクトル解析の実図であり、LF および HF のピークが明瞭に示されている。それではこの2つの成分のメカニズムは何であろうか。

A : HF の発生機序 (図5)

迷走神経 (V) の心臓への遠心路の活動は、呼吸中枢

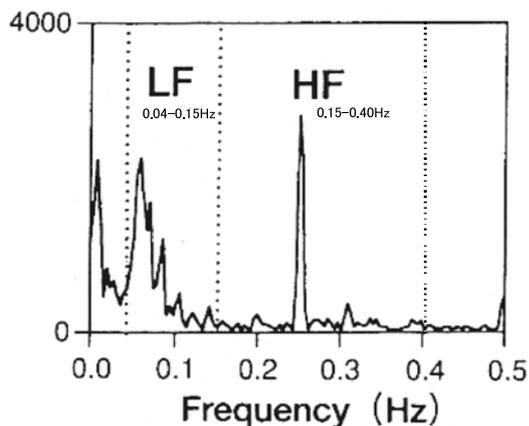


図4 心拍変動パワースペクトル解析の実図。

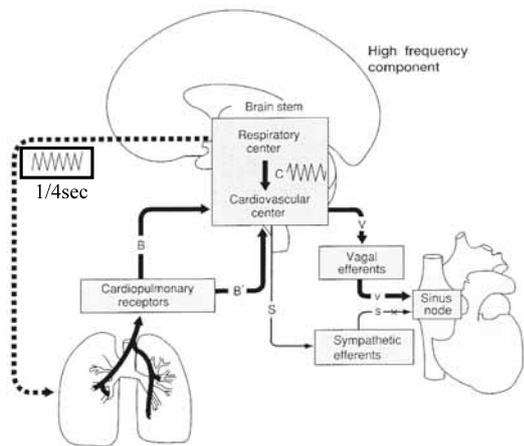


図5 HF の発生機序 (文献5) より改変)。

からの干渉(C)と末梢からの反射性入力(B, B')によって呼吸性変動を示し、それが洞結節に伝えられて HF となる。よって HF は古典的には respiratory sinus arrhythmia : RSA とも呼ばれる⁵⁾。HF のピークが0.25Hz 近傍であるということは、要するにヒトの安静時呼吸数が概ね 15 回/分、つまり 4 秒に 1 回 (0.25 回/秒) であることと相同である。もちろん交感神経 (S) 活動にも呼吸性変動はあるが、前述のアクセルとブレーキの比喻で示した如く、交感神経系は迅速な変動を伝達しえない。よって HF のピークの振幅 (= パワー) はほぼ純粋に迷走神経系 (副交感神経系) のトーンスを表わしていると考えてよい。

B : LF の発生機序 (図6)

古くから、血圧の変動には Mayer wave (いわゆる 10 秒リズム) という 10 秒周期の変動がみられることが知られている^{6,7)}。すなわち 0.1 回/秒 (0.10Hz) のリズムで、これが圧受容体の求心路 (A, A') を介して迷走神経 (V) および交感神経 (A) の洞結節への遠心路の活動に反映され、LF となる。従って LF は古典的には Mayer wave sinus arrhythmia : MWSA とも呼ばれる。Mayer wave の発生機序には諸説があるが、血管運動性交感神経活動による血管収縮反応の振動であることは確認されている。すなわち LF の原動力は交感神経活動ではあるが、洞結節への伝達においては繰り返し述べる如く迷走神経 (V) の活動が優位であるので、LF のパワーは交感・迷走の混合成分であると一般には考えられている。

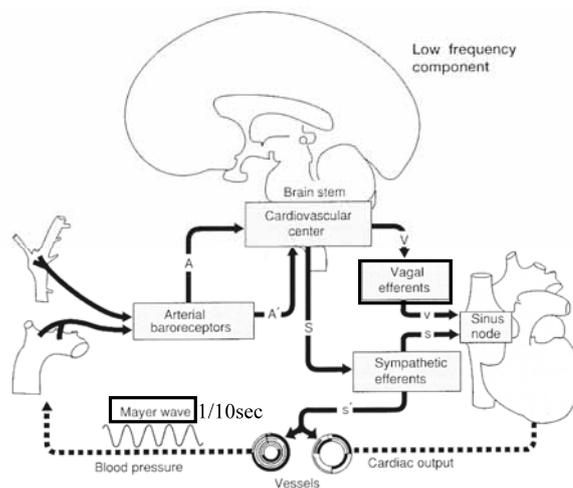


図6 LF の発生機序 (文献7) より改変)。

以上述べてきた如く、HFは生体におけるほぼ純粋な副交感神経系のトーンスを表わしているものと考えられ、これを抽出できたことは画期的と思われる。一方LFは主に交感神経系のトーンスを表わすが、上述のごとく「混合成分」でもあるので、LFをHFで除する(LF/HF)という操作を行い、これを交感神経系活動の指標とすることが多い。これらHFおよびLF/HFを臨床上の自律神経活動のGolden standardとすることには異論を唱える向きもある。そもそも洞結節の変動が果たして心臓以外の臓器への自律神経活動をも表わしているかという点では疑問もある。しかしながら前述のごとく、心拍変動パワースペクトル解析はHolter心電図という全く非侵襲的な方法により反復測定が可能であり、また優れたソフトウェアも開発されていることから、臨床に広く用いられるに至っている。

心室頻拍発生への自律神経の関与と、薬物の効果

図7は、致死的不整脈の1つとしてよく知られる心室頻拍(ventricular tachycardia: VT)の心電図である。こういった不整脈の発生には、1) 不整脈発生の基質、2) 引き金、とともに3) 修飾因子(環境因子と言い換えても良い)の3つの要因が相互に関連している(図8)。1)の例としては心筋梗塞のような虚血性心疾患における傷害心筋、2)の例としては期外収縮のような異常活動電位があげられる。そして3)は言い換えればホメオスタシスの障害であるが、その代表として電解質異常などとともに自律神経系の破綻があげら

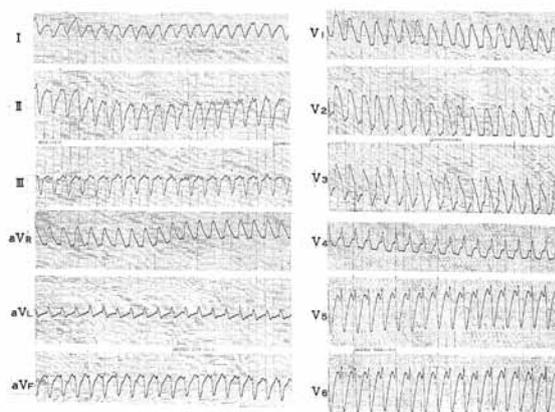


図7 心室頻拍(VT)の心電図。

れる。この3要素がいかなる割合で相互関連しているかは個々の症例により異なる。

筆者らは、24時間心電図記録中に偶然VTが記録された例において、その発生直前のパワースペクトル解析を行った⁸⁾。その結果、多くの例で、HFの著しい減少ないしは消失に引き続いてVTが出現していることが明らかとなった(図9)。心拍数を早め、酸素消費量を増し、不整脈発生に促進的に(アクセルの如く)働く交感神経系に対し、副交感神経系(迷走神経)は、抑制的に(ブレーキの如く)言い換えれば保護的に働く系なので、そのトーンスを現すHFの低下は保護系の破綻を意味し、不整脈発生につながるということは容易に理解できる。

こういった症例の治療法としては、抗不整脈薬の投与とともに、交感神経 β_1 遮断薬の使用が一般的である。すなわち薬剤で副交感神経系のトーンスを高めることは困難なので、逆に攻撃因子(交感神経系)をブロックしようという考えである。しかしながら興味深いことに、前述のようなHF低下に伴いVTが出現する症例では、 β_1 遮断薬の使用によりHFの日内変動の振幅が減少、すなわちHFの極端な低下が抑制され、これも治療効果の発現(VTの消失)に関連することが明らかになった(図10)⁸⁾。

以上示した如く、不整脈発生の3要因のうち、3)の修飾因子としての自律神経系の関与が大きい場合には、これに対する薬物的介入はきわめて有効である。

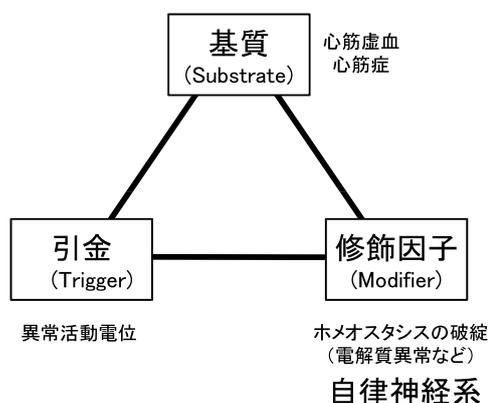


図8 不整脈発生に関わる3つの要因。

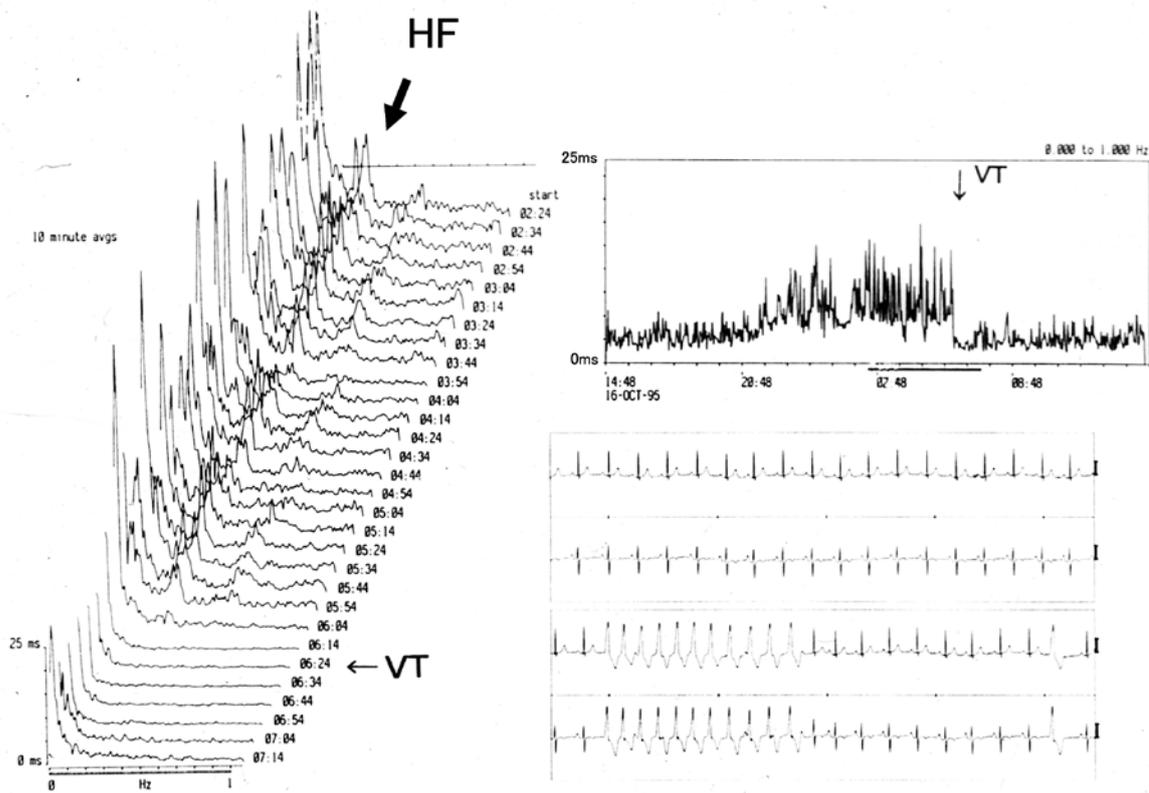


図9 24時間心電図記録中のVT発生。左図で、10分ごとのパワースペクトル解析において、6時14分に急速にHFが低下しVTが生じた。右上図はこれをグラフ化したもの。右下図は実際に記録されたVTの心電図。

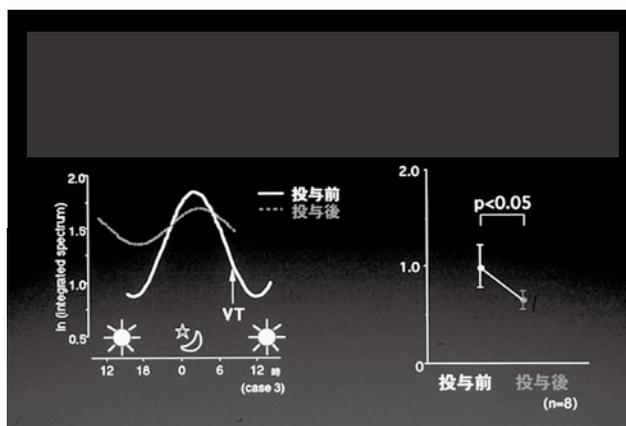


図10 β_1 遮断薬の有効性を示す臨床例。左図で、薬剤投与前にはHFの日内変動の振幅が極めて大きく、早朝の著明な落ち込みに伴いVTが出現したが、投与後は振幅が減少し落ち込みも小さくなり、VT発生は抑制された。右図は β_1 遮断薬が有効であった8例の検討で、投与後HF日内変動の振幅は有意に減少している。

心房細動のカテーテルアブレーションに伴う自律神経機能障害

しかしながら、最も本質的・理想的な不整脈の治療は1)の不整脈発生の基質に対する治療すなわち「不整脈の発生源そのものを除去してしまうこと」に他ならない。そのため不整脈基質に対する手術療法が発展を遂げてきた。近年、開胸を伴わず、心臓カテーテルを用いて不整脈基質を約50℃前後の熱で焼灼して根治する経皮的カテーテル心筋焼術（カテーテルアブレーション）が飛躍的に発展を遂げており、旭川医科大学病院でも、循環器内科において筆者らのグループを中心に実績を上げてきている。本術式は当初、発作性上室性頻拍など比較的根治の容易な不整脈の治療に限定されていたが、近年、三次元マッピング装置の普及により不整脈基質の同定がより正確となり、上述のVTや心房細動 (atrial fibrillation : AF) など複雑な不整脈への応用が可能となった。

AFは高血圧・肥満などの生活習慣病の進展や人口

の高齢化に伴い罹患率がしだいに増加している不整脈である(図11)。心不全の原因となり、また左心房内血栓の形成から脳梗塞に代表される動脈血栓塞栓症を引き起こすことでも臨床上重要である。近年の心臓電気生理学の発展により、AFは高率(約80%)に肺静脈を起源とすることが明らかとなってきた⁹⁾。したがって4本の肺静脈の周囲にカテーテルアブレーションを施す「肺静脈隔離術」がAFの標準的根治術として確立されつつある。

しかしながら、どの手術手技にも言えることではあるが、カテーテルアブレーションにも低頻度ながら合併症の可能性はある。その一つに自律神経障害があげられる。図12はイヌ心を前面(A)および後面(B)から俯瞰した図であるが¹⁰⁾、心臓に分布する迷走神経系のシナプス(神経節)は古典的にはここに示される3か所すなわち上大静脈—大動脈間(SVC-Ao)、右肺静脈(RPV)および下大静脈—左心房間(IVC-LA)の脂肪体(fat pad: FP)内に存在するとされる。このうち右肺静脈脂肪体(RPVFP)はもっぱら洞結節に節後線維を送っているとされ、ためにこれの障害は洞調律への迷走神経コントロールの破綻を来す可能性がある。前述のごとくAFに対する肺静脈隔離術は肺静脈周囲へのカテーテルアブレーション手技であり、洞結節支配迷走神経線維の傷害が合併症としておきる可能性がある。このことを検証するため、筆者らはイヌ左心房肺静脈近傍にカテーテルアブレーションを施行し、その前後での迷走神経機能を比較した¹¹⁾。迷走神経機能の指標としては、これまで述べてきたパワースペクトル解析におけるHFは実験系の安定性などの問題から適用が困難であったため、頸部迷走神経幹の電気刺激による洞周期の延長(洞停止)の程度を指標とした。結果は図13、14に示したごとくで、頸部迷走神経幹刺激により得られた洞周期の延長(洞停止時

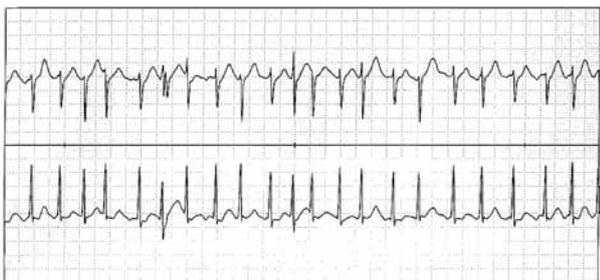


図11 心房細動(AF)の心電図。

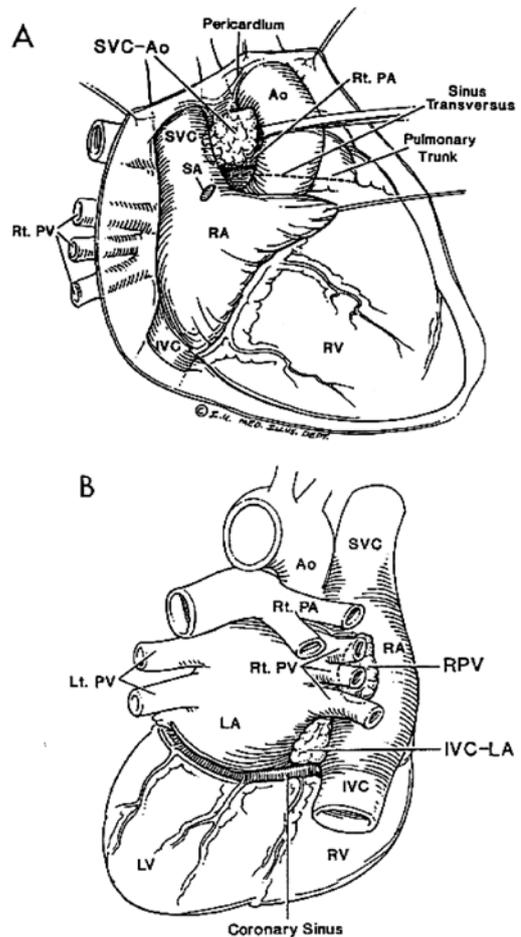


図12 イヌ心迷走神経節を含む脂肪体(fat pad)の位置(SVC-Ao, RPV, IVC-LA)を示した模式図(文献10)より引用)。

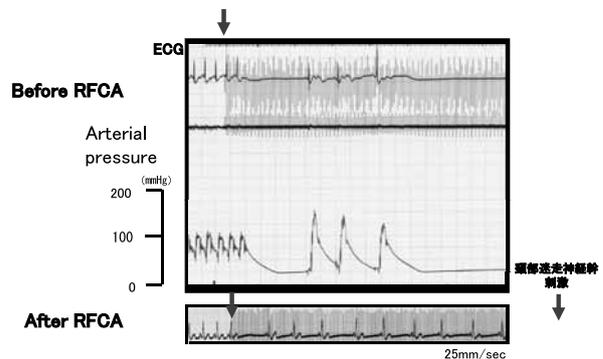


図13 右肺静脈アブレーションによる、頸部迷走神経幹電気刺激効果の変化を示す実図。アブレーション前(Before RFCA)にみられた洞停止は、アブレーション後(After RFCA)に著明に減弱している(文献11)より改変)。

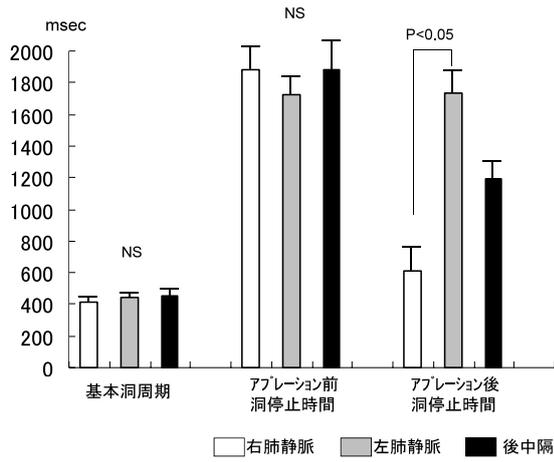


図 14 3つの異なった部位へのアブレーション前後での、頸部迷走神経幹刺激により得られた洞停止時間の差異 (各群 n=7)。右肺静脈アブレーション後の洞停止抑制は左肺静脈アブレーション後 (ほとんど抑制されていない) に比し有意に大であった。しかしながら完全な抑制すなわち基本洞周期のレベルには到達していない (文献 11) より改変)。なお「後中隔」は発作性上室性頻拍を模して右心房後中隔へアブレーションを施した結果であり、右肺静脈と左肺静脈の中間的な迷走神経障害が示されている。

間)は、右肺静脈アブレーション後著しく抑制される一方、左肺静脈アブレーションにはほとんど影響を受けなかった。すなわち主として右肺静脈アブレーションにおいて洞結節支配迷走神経系の障害が生じることが明らかとなった。このことにはおそらく解剖学的に RPVFP が右肺静脈に近接していることが関係している。しかしながらここで、洞停止時間は著しく抑制されたものの完全ではない (図 14 の白抜き棒の、「基本周期」と「アブレーション後」の比較; わずかに後者が高い) ことは注目すべきで、これはアブレーションの不完全性を示している可能性もあるが、この後 RPVFP に hexamethonium を注入し、完全に節遮断を行った後にもこの差は消失しなかったことから、RPVFP を経由する経路以外にも洞結節支配迷走神経系の経路が存在する可能性が考えられる。この結果は古典的概念にはやや反する。しかし臨床的にはカテーテルアブレーションにより迷走神経が刺激されていると考えられる箇所は図 15 のごとく意外に多数存在することも知られてきており¹²⁾、ヒトとイヌの解剖学的差異という問題は別にしても、迷走神経節は従来知られているよりも広範に心表面に分布している可能性は高い。この分野における未知の部分は大きく、今後の研究の累積が待たれる。

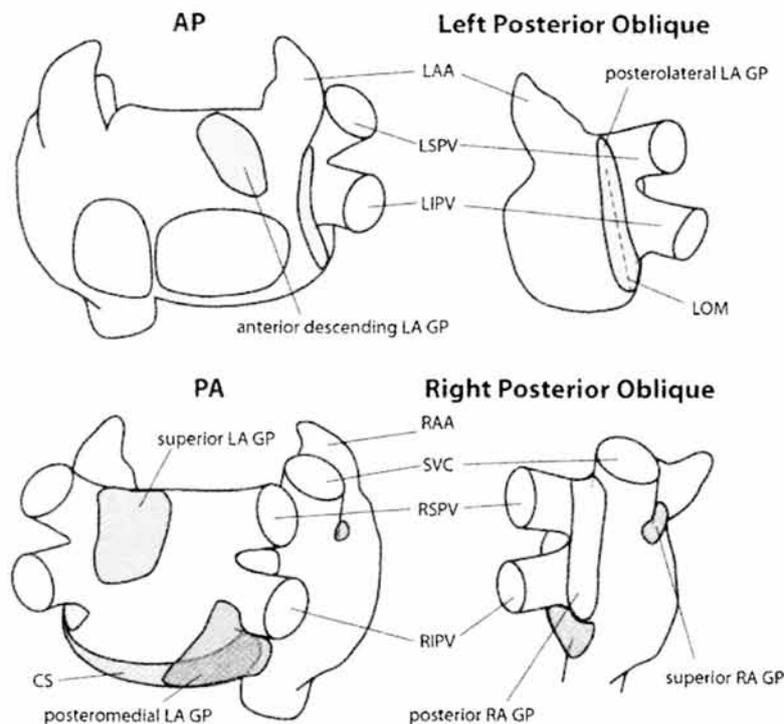


図 15 ヒトにおける心外面の迷走神経節の分布 (臨床電気生理学的検討に基づく推定) (文献 12) より引用)。

おわりに

自律神経活動と心疾患、特に不整脈疾患との関連につき、筆者らの研究結果も交えて概説した。心臓に対し、交感神経系は促進的（攻撃的）に、副交感神経系（迷走神経系）は抑制的（保護的）に働く系である。あたかも自動車におけるアクセルとブレーキのごとく、両者が正しいバランスを保つことにより生理的状态が維持される。迷走神経系の破綻は重症不整脈をはじめとする種々の心臓発作に修飾因子として関与する。心拍変動パワースペクトル解析の指標である HF は非侵襲的な手技により心臓迷走神経活動を単独に抽出する画期的なパラメーターであり、心臓疾患の予後、易発作性、薬物効果などの推定・判定がある程度可能である。カテーテルアブレーションは近年飛躍的に進歩を遂げている不整脈根治術であるが、本術式と自律神経機能との関連も、合併症の問題も含め今後検討を重ねていく必要がある。

参考文献

- 1) 井上博：循環器疾患と自律神経機能. 医学書院、1996
- 2) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213 : 220-222, 1981
- 3) Pomeranz B, Macauley RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 248 : H151-H153, 1985
- 4) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59 : 178-193, 1986
- 5) Bernston GG, Cacioppo JT, Quigley KS. Respiratory sinus arrhythmia: Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 30 : 183-196, 1993
- 6) Penaz J. Mayer waves : History and methodology. *Automedica* 2 : 135-141, 1978
- 7) Madwed JB, Albrecht P, Mark RG, et al. Low-frequency oscillation in arterial pressure and heart rate : A simple computer model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 256 : H1573-H1579, 1991
- 8) 川村祐一郎、赤坂和美、横山亜由美、他：発作直前に心拍変動の低下を示し、 β 遮断薬が有効であった特発性心室頻拍の1例. *循環科学* : 17;1110-1113, 1997
- 9) Haisaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats origination in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339 : 659-666, 1998
- 10) Ardell JL, Randall WC. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 251 : H764-H773, 1986
- 11) Kamada S, Kawamura Y, Iida Y, et al. An experimental study on the site dependency and mechanism of vagal denervation following radiofrequency catheter ablation for supraventricular arrhythmias including atrial fibrillation. *Int heart J* 49 : 493-506, 2008
- 12) Nademanee K, Lockwood E, Oketani N. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *Journal of Cardiology* 55 : 1-12, 2010

Autonomic Nervous System and Cardiovascular Disorder

KAWAMURA Yuichiro, MD.*

Summary

Autonomic nervous system plays several significant rolls on controlling cardiovascular system, especially in the mechanism of cardiac rhythm disorder. Spectral analysis of heart rate variability is a popular and non-invasive strategy to investigate the magnitude of sympathetic and parasympathetic power affecting on the occurrence of life-threatening arrhythmias and other cardiovascular events. Radiofrequency catheter ablation is a promising radical therapy for several arrhythmias with a clinical significance. However, this strategy could have both beneficial and disadvantageous effect on the cardiac autonomic nervous system, for which further experimental and clinical research are needed.

Key words Autonomic nervous system, heart rate variability, arrhythmias

* Health Administration Center