

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

自律神経 (1995.04) 32巻2号:93～100.

脳幹部位と心拍変動の連関

佐藤伸之、橋本和季、木村 隆、箭原 修、菊池健次郎

●原 著

脳幹部位と心拍変動の連関

佐藤伸之 橋本和季 木村 隆
箭原 修* 菊池健次郎*

キーワード：心拍変動，自律神経，ホルター心電図，延髄背外側

heart rate variability, autonomic nervous system, Holter ECG, dorsolateral medulla

抄録：心拍変動と中枢神経部位の関係について各種神経疾患患者の心拍変動解析により臨床的に検討した。対象は脳幹梗塞 2 例，Wallenberg 症候群 (Ws) 3 例，橋出血 2 例，視床出血 2 例，Anoxic encephalopathy (AEn) 2 例，多系統萎縮症 (MSA) 8 例で，健常対照群 10 例と比較した。心拍変動はホルター心電図記録より計測し，正常洞調律の RR 間隔について，非スペクトル指標とパワースペクトル指標 (LF (0.04~0.15 Hz)，HF (0.15~0.40 Hz)，LF/HF) を求めた。脳幹梗塞患者，MSA，Ws では全ての非スペクトル解析指標及び LF，HF 成分が低値であった。これに対し視床出血では非スペクトル指標がやや低値である以外は異常なく，AEn では心拍変動は保たれていた。橋出血患者では，病変が背側の者は腹側の者と比較して心拍変動が低下していたが，HF 成分は保たれていた。以上より，延髄背外側が心拍変動に最も深く関与すること，橋背側，視床も心拍変動に一部関与することが示唆された。

(自律神経，32：93~100，1995)

緒 言

近年，心拍変動分析が自律神経機能の評価法の一つとして有用であるとの見解が示され，糖尿病や自律神経機能障害を有する各種疾患において，種々の知見が集積されつつある。

心拍変動の解析法には非スペクトル解析 (time domain analysis) とスペクトル解析 (frequency domain analysis) とがあるが，この中のスペクトル解析を用いることにより交感神経と副交感神経の機能評価が可能となった。即ち，0.10 Hz 前後のパワー (低周波成分，LF) は圧受容体を介した交感神経機能を，0.25 Hz 前後のパワー (高周波成分，HF) は呼吸に関連した副交感神経機能を反映するとされている⁴⁾¹²⁾。一方，交感神経，副交感神経の中樞は脳幹や視床下部にあるとされているが，心拍変動と中枢神経との関わりにつ

いては未だ十分に明らかではなく，臨床的研究は極めて少ない。そこで，本研究では脳幹病変や広範な大脳皮質病変を有する各種中枢神経疾患患者の心拍変動指標を Holter 心電図を用いて調べ，心拍変動と中枢病変との関連について臨床的に検討することを目的とした。

対象及び方法

対象は脳幹梗塞 2 例，Wallenberg 症候群 3 例，橋出血 2 例，視床出血 2 例，Anoxic encephalopathy 2 例，多系統萎縮症 (MSA) 8 例 (計 19 例，58±15 歳) で，年齢のマッチした健常対照群 10 例 (55±13 歳) と比較した。脳血管障害例は Wallenberg 症候群を除き慢性期 (発症 1 カ月以上) の症例を選んだ。また，糖尿病，腎不全など自律神経障害を来す全身疾患を合併した症例は除外した。

方法は薬剤無投与下のホルター心電図記録を Maquett 社製 8000 T 及び同社の Heart rate variability software Ver. 2 にて解析し，正常洞調律の RR 間隔について非スペクトル解析指標とパワースペクトル解析

国立療養所道北病院神経内科

〒078 旭川市花咲町 7 丁目

* 旭川医科大学第一内科

(受付日：平成 6 年 7 月 14 日)

指標を求めた。非スペクトル解析指標の内訳は、mean RR (平均 RR 間隔), s.d. RR (平均 RR の 24 時間の標準偏差), SDANN (5 分間ごとの平均 RR の標準偏差), SD (5 分間ごとの RR 間隔標準偏差の平均), pNN 50 (連続する RR 間隔で 50 msec 以上差のある割合), rMSSD (連続する RR 間隔の差の 2 乗の平均の平方根) である。パワースペクトル解析は RR 間隔データを 2 分毎に 256 点サンプリングし、高速フーリエ変換により 0.01~0.10 Hz の周波数帯における power spectrum density を求めその平方根で表示した。また、各 1 時間のデータの平均値を算出し、0.04~0.15 Hz の低周波成分 (LF), 0.15~0.40 Hz の高周波成分 (HF), およびその比 (LF/HF) を求めた。心拍変動分析にあたっては不整脈が少ない (心室性期外収縮 1,000 個/日以下, 心房期外収縮は 300/日以下) ことを

確認し、かつ期外収縮を除外して解析した。なお、各疾患の症例数が少ないため有意差検定は施行しなかった。

結果

脳幹梗塞(脳幹に多発性の病巣あり)と MSA の心拍変動解析結果を図 1 に示す。両疾患とも全ての非スペクトル解析指標、及びパワースペクトル解析上の LF, HF 成分がほぼ同年齢のコントロール例に比し著明に低下していた (なお、非スペクトル解析値の正常値については Martin, Van Hoogenhuyze, 大塚らの成績¹⁰⁾¹¹⁾¹⁵⁾を用いて評価した)。

anoxic encephalopathy で、主として大脳皮質が障害されたと考えられる症例の解析結果を図 2 に示す。図左の症例では、意識は清明であったが、右の症例で

65yrs. male. Brain stem inf.

SDANN	55ms	mean RR	660ms
SD	19ms	s.d. RR	57ms
rMSSD	21ms	0.01-1.00Hz	13ms
pNN50	0.7%	0.04-0.15Hz	5ms
		0.15-0.40Hz	5ms

72yrs. Male. MSA

SDANN	58ms	mean RR	862ms
SD	17ms	s.d. RR	59ms
rMSSD	18ms	0.01-1.00Hz	11ms
pNN50	1.3%	0.04-0.15Hz	3ms
		0.15-0.40Hz	6ms

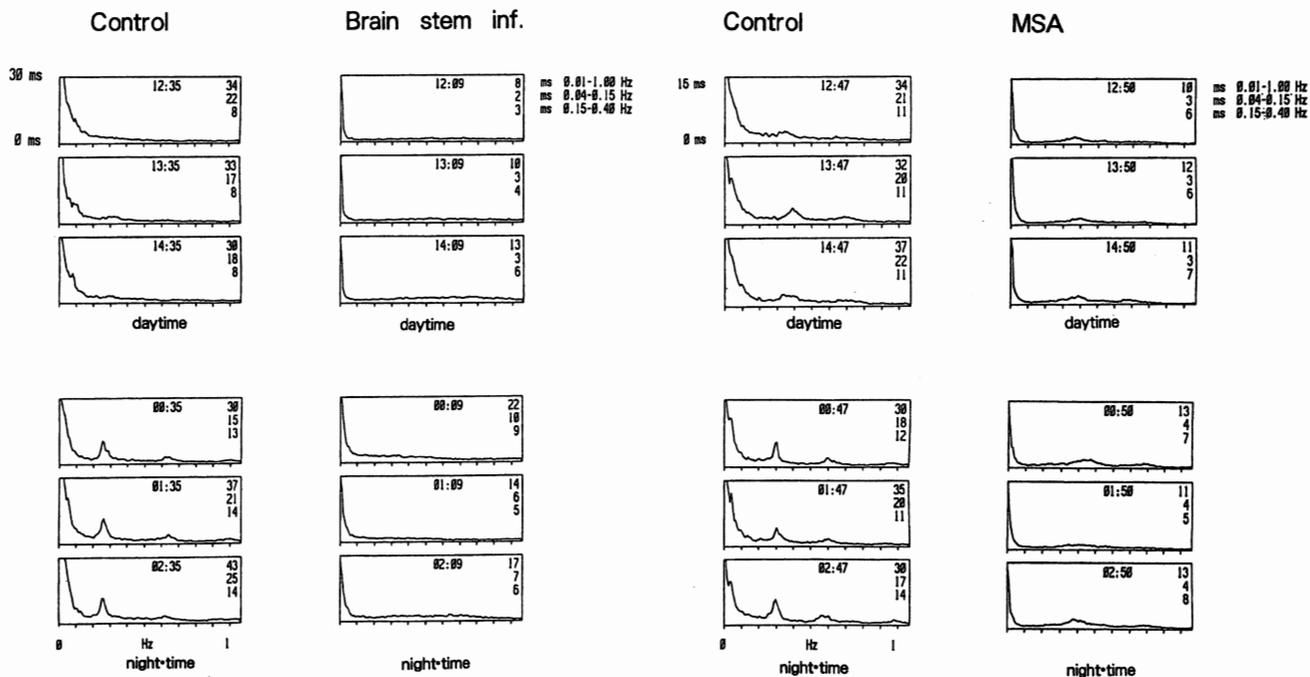


図 1 脳幹梗塞と MSA の心拍変動解析結果

SDANN (5 分間ごとの平均 RR の標準偏差), SD (5 分間ごとの RR 間隔標準偏差の平均), rMSSD (連続する RR 間隔の差の 2 乗の平均の平方根), pNN 50 (連続する RR 間隔で 50 msec 以上差のある割合), mean RR (平均 RR 間隔), s.d. RR (平均 RR の 24 時間の標準偏差), LF (0.04~0.15 Hz の低周波成分), HF (0.15~0.40 Hz の高周波成分)

両疾患とも全ての非スペクトル解析指標、及びスペクトル解析上の LF, HF 成分が著明に低下していた。

54yrs. female. Anoxic encephalopathy

SDANN	316ms	mean RR	947ms
SD	72ms	s.d. RR	317ms
rMSSD	40ms	0.01-1.00Hz	44ms
pNN50	17.3%	0.04-0.15Hz	23ms
		0.15-0.40Hz	17ms

79yrs. male. Anoxic encephalopathy

SDANN	112ms	mean RR	816ms
SD	34ms	s.d. RR	118ms
rMSSD	17ms	0.01-1.00Hz	22ms
pNN50	0.7%	0.04-0.15Hz	13ms
		0.15-0.40Hz	8ms

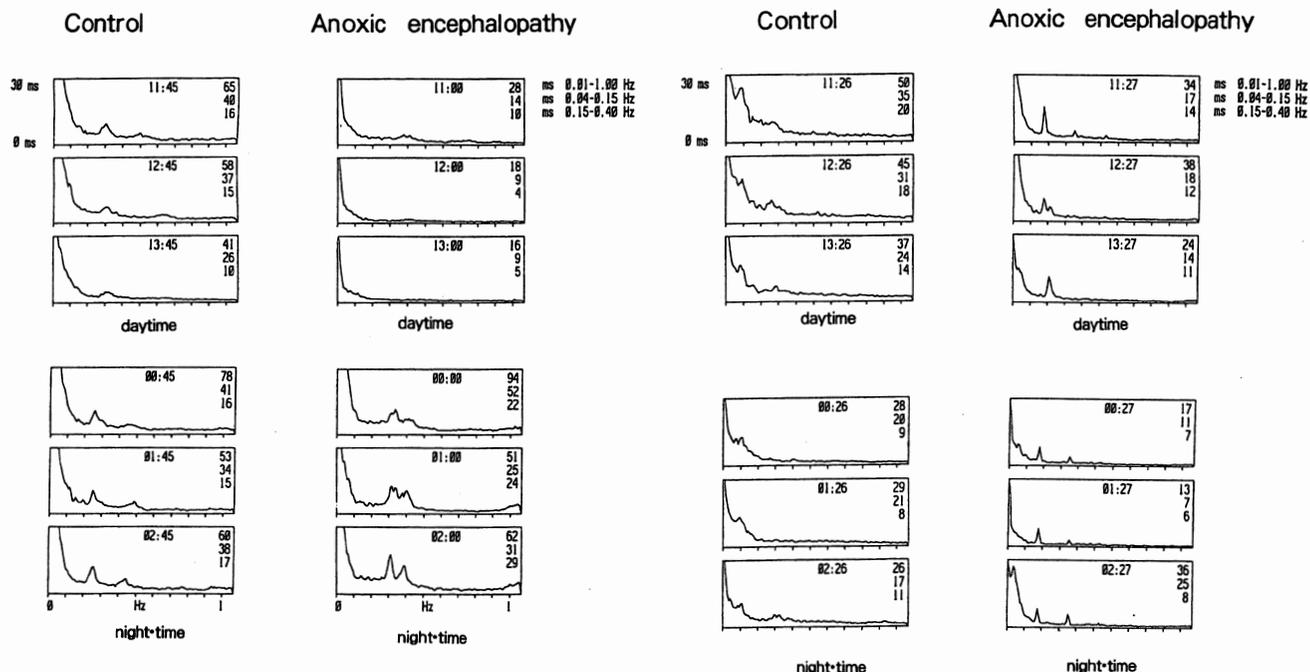


図2 anoxic encephalopathy 症例の心拍変動解析結果。2例とも非スペクトル解析指標。LF, HF 成分に異常はないものと考えられた。

は意識レベルは深昏睡で脳波は徐波が主体であった。2例ともほぼ同年齢のコントロール例と比べ非スペクトル解析指標、スペクトル解析指標ともに差はないと考えられた。

Wallenberg 症候群（発症約1週間後）の解析結果を図3左に示す。本例では、全ての非スペクトル解析指標及びLF, HF成分がコントロール例に比し低値を示した。脳MRI (T₁強調画像) では右延髄外側に T₁ low T₂ high の領域が認められた (図4)。

視床出血の実例を図3右に示す。本例では非スペクトル解析指標は低値の傾向にあったが、スペクトル指標のLF成分, HF成分に異常はないものと考えられた。

橋出血の2例の解析結果を図5に示す。図5左は橋腹側の出血例である。本例では脳幹障害の存在にもかかわらずHF成分は明瞭に認められ非スペクトル指標もほぼ正常に保たれていると考えられた。一方、図右の橋背側出血例では非スペクトル解析指標は低値で、LFが全体に平抵化していた。

図6には橋背側出血のCT写真を示した。なお、図に示さないが、他の症例においても同一疾患では同様の傾向が認められた。

考案

心拍変動は、交感・副交感の両自律神経機能および心拍調節回路全体の機能の反映であり、洞結節自動能、中枢神経、低圧、高圧系の圧反射系、末梢血管系、呼吸、体位変化、レニン・アンジオテンシン等様々な因子の修飾を受ける。この心拍変動の分析法には非スペクトル解析 (time domain analysis) とスペクトル解析 (frequency domain analysis) とがあり、前者は長期的、後者は短期的自律神経調節機能を反映するとされている。また、後者の指標の中でLF成分は圧受容体反射を介した交感神経機能を主に反映するが副交感神経の影響も一部受けるとされ¹²⁾、他方、HF成分は呼吸性洞性不整脈成分と呼ばれ、右心房、肺動脈、左心房などの低圧系の心臓受容体反射、延髄の呼吸中枢および心臓血管中枢、などの副交感神経成分を強く反映す

49yrs. female. Wallenberg syndr.

57yrs. male. Cerebral hemo. (thalamus)

SDANN 95ms mean RR 840ms
 SD 36ms s.d. RR 105ms
 rMSSD 17ms 0.01-1.00Hz 21ms
 pNN50 0.2% 0.04-0.15Hz 12ms
 0.15-0.40Hz 5ms

SDANN 126ms mean RR 1052ms
 SD 41ms s.d. RR 137ms
 rMSSD 25ms 0.01-1.00Hz 24ms
 pNN50 1.2% 0.04-0.15Hz 11ms
 0.15-0.40Hz 8ms

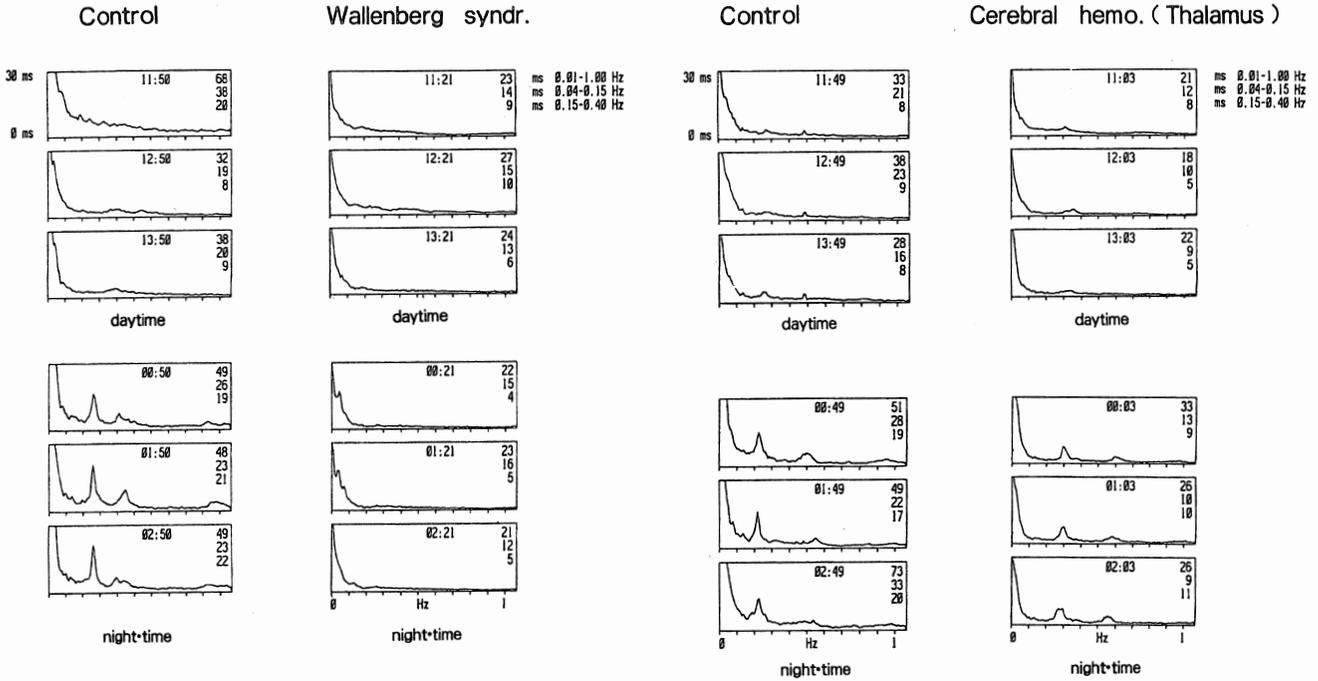


図3 左：Wallenberg 症候群（発症1週間後）の心拍変動解析結果。本例では、全ての非スペクトル解析指標、及びLF、HF成分が低値であった。右：視床出血の心拍変動解析結果。本例では非スペクトル解析指標は低値の傾向にあったが、HF成分のピークは明瞭に認められた。

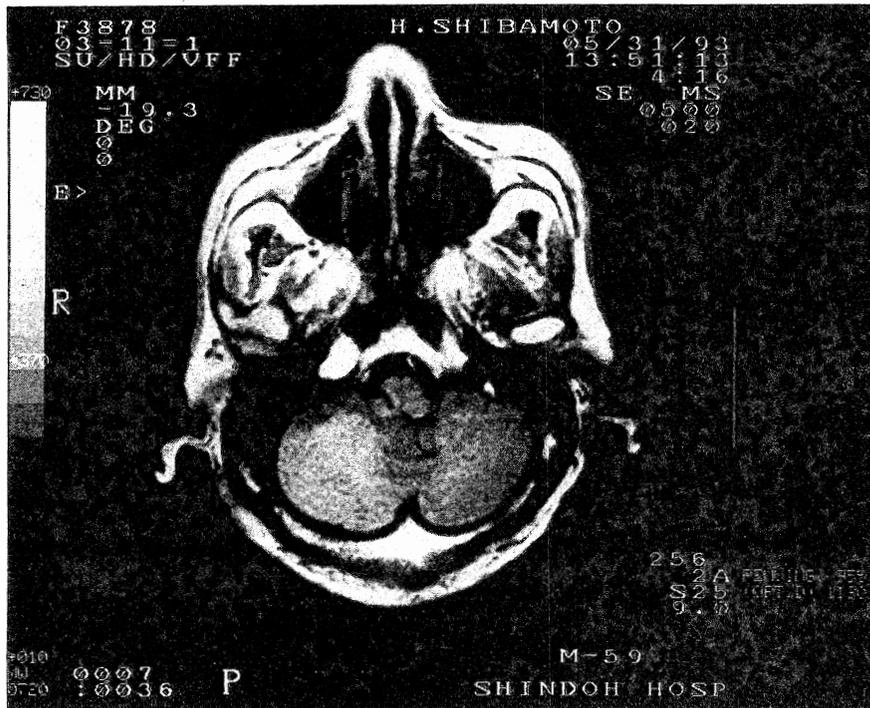


図4 図3の症例の脳MRI写真（T1強調画像）。右延髄外側にT1 lowの領域が認められた。

50yrs. female. Cerebral hemo. (pons)

SDANN	112ms	mean RR	795ms
SD	35ms	s.d. RR	121ms
rMSSD	27ms	0.01-1.00Hz	24ms
pNN50	5.9%	0.04-0.15Hz	12ms
		0.15-0.40Hz	14ms

63yrs. Male. Cerebral hemo. (pons)

SDANN	110ms	mean RR	766ms
SD	34ms	s.d. RR	121ms
rMSSD	17ms	0.01-1.00Hz	20ms
pNN50	1.3%	0.04-0.15Hz	9ms
		0.15-0.40Hz	6ms

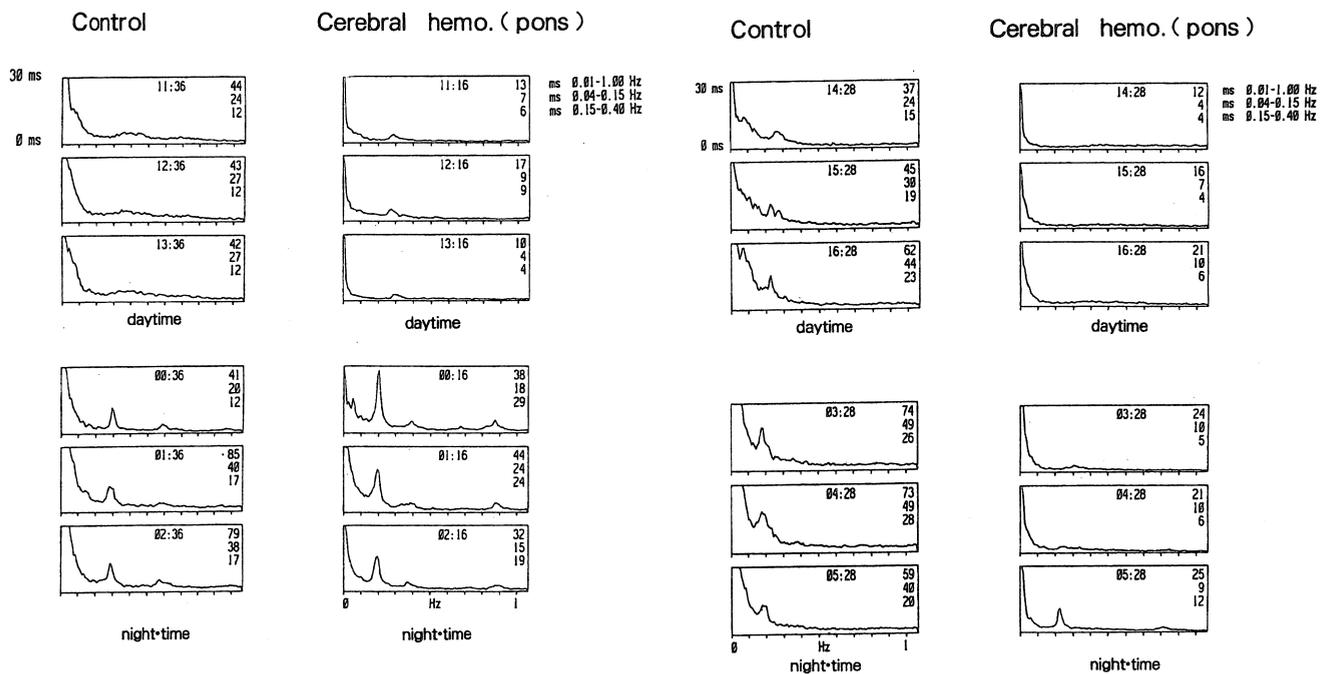


図5 橋出血の心拍変動解析結果。図左は橋腹側の出血例。図右は橋背側出血例。橋腹側の出血例では非スペクトル解析指標、及びスペクトル解析指標に異常はなかった。一方、図右の橋背側出血例では非スペクトル解析指標は低値で、LFのピークも低下していた。

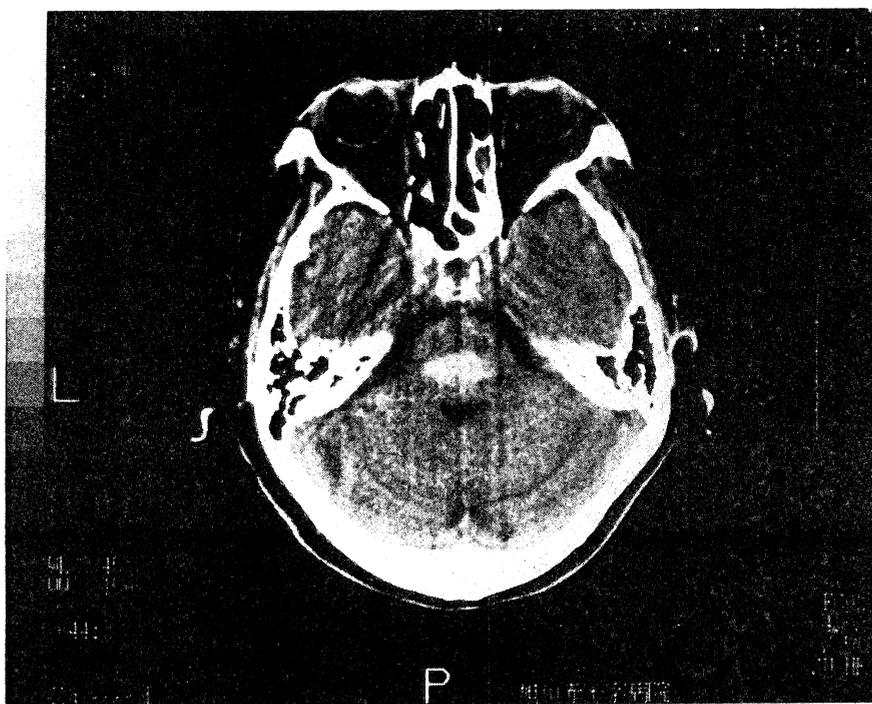


図6 橋背側出血の頭部CT写真

るとされる⁹⁾。さらに、LF/HF比は交感神経と副交感神経の活動比、もしくは主として交感神経活動を反映すると言われている。

本研究結果から、広範な脳幹障害および Wallenberg 症候群（延髄背外側障害）では非スペクトル指標、LF, HF 成分が著明に低下すること、橋背側障害では非スペクトル指標、LF 成分が低下するが、HF 成分は保たれること、大脳皮質障害や橋腹側の障害では非スペクトル指標は低下せず、LF, HF 成分にも異常はみられないこと、視床の障害では非スペクトル指標がやや低値になること、が明らかになった。心拍変動は上述のように心拍変動調節回路全体の機能の反映であるが、今回の対象は中枢神経疾患であり、中枢神経病変が主として結果に反映されていると仮定し脳内を区分けしてみると、延髄背外側、橋背側、視床は非スペクトル指標に影響を与えること、延髄背外側、橋背側はスペクトル指標にも影響すること、即ち橋背側病変では LF が主に低下し、延髄背外側では LF, HF ともに低下することが示唆された。ここで、延髄背外側障害で LF, HF 成分が低下する理由としては延髄背側の交感神経下行路と孤束核がともに障害されることが主因と考えられた。また、橋腹側の障害でスペクトル指標が保たれるのに対し、橋背側の障害で LF 成分が低下する理由としては、背側障害では交感神経下行路が障害されるためと考えられた。

脳幹障害における心拍変動に関しては、いくつかの報告がなされている。即ち、脳幹の広範な機能障害を伴う昏睡例や新生児仮死、乳児突然死症候群では心拍変動は低下し、LF, HF 成分ともに著しく低値になることが報告されている^{3)7)~9)14)}。また、Kita らは最近、脳死状態では植物状態患者に比べ交感神経を反映する収縮期血圧の LF が著しく低下していることからヒトにおいても延髄が交感神経活動に重要な働きをしていることを示している⁷⁾⁸⁾。我々の症例においても広範な脳幹障害を有する患者では非スペクトル指標、パワースペクトル成分の LH, HF ともに著明に低下しており、これらの報告と一致していた。さらに今回我々は、中枢神経障害部位と心拍変動の関係を調べたところ、延髄背外側病変が非スペクトル指標、スペクトル指標の LF, HF 両成分に影響を及ぼし、同部位が交感、副交感神経活動ならびに心拍変動調節に最も強く関与していることが示唆された。また、橋背側は LF 成分に影響すること、視床病変は非スペクトル成分に影響することから橋背側は交感神経活動に関与すること、視床

も心拍調節回路に一部関与する可能性が示唆された。以上のことより、心拍変動に最も影響を及ぼす部位は延髄背外側であり、橋、視床も一部関与する可能性が考えられた。

心臓血管中枢に関しては古くから実験的検討がなされている。即ち、Haxhiu らは延髄の腹側核の隣接領域に興奮性の物質を塗布し、Mayer wave と同様の周波数の神経活動が見られることから LF 領域の振動は中枢性に生じることを提唱した⁶⁾。また、最近の知見によると、交感神経の緊張性放電は延髄腹外側部 (ventrolateral medulla, VLM) に由来することが明らかになった²⁾⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。VLM はさらに頭側部 (rostral ventrolateral medulla, RVLM) と尾側部 (caudal ventrolateral medulla, CVLM) に区分されるが、RVLM は緊張性放電を発生すると共に入力情報の集約を、CVLM は RVLM に抑制性入力を送るとされている¹⁾。さらに延髄孤束核からの 2 次ニューロンは VLM に抑制的に連絡しているとされ¹³⁾、孤束核は圧受容体からの情報を統合し、疑核にも線維連絡を有している。従って、これらの事実を考え合わせると、Wallenberg 症候群では迷走神経、疑核、延髄網様体にある交感神経下行路が直接障害されるとともに、孤束核からの連絡線維も障害されることによって心拍変動の低下を来しているものと推察され、延髄背外側が心拍変動に最も関与する部位と考えられた。このことは心臓血管中枢に関するこれまでの動物実験結果と矛盾しないものと考えられた。

本研究では症例数が限られており、慢性安定期中の中枢神経疾患症例についてのみ検討したが、今後さらに障害部位別の詳細な検討や、経時的变化に関する検討などがなされると心拍変動と中枢神経の連関について、より理解が深まると思われる。

以上、心拍変動と中枢神経部位との連関について報告した。

結 語

①心拍変動の非スペクトル指標、スペクトル指標は、延髄背外側、橋背側病変で低下していたが、橋腹側、広範な大脳皮質障害例では比較的保たれていた。視床ではスペクトル成分がやや低下していた。③以上より、延髄背外側が、交感、副交感神経活動ならびに心拍変動調節に最も強く関係し、橋背側は交感神経活動に関与すること、視床も心拍調節回路に一部関与し得る可能性が示唆された。

§ 文 献

- 1) Cravo, S.L. & Morrison, S.F.: The caudal ventrolateral medulla is a source of tonic sympathoinhibition. *Brain Res.*, **621** : 133-136, 1993.
- 2) Dampney, R.A.L. & Moon, E.A.: Role of ventrolateral medulla in vasomotor response to cerebral ischemia. *Am. J. Physiol.*, **239** : H349-358, 1980.
- 3) Divon, M.Y., Winkler, H., Yeh, S., Platt, L.D., Langer, O. & Merkatz, I.R.: Diminished respiratory sinus arrhythmia in asphyxiated term infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **155** : 1263-1266, 1986.
- 4) Eckberg, D.L., Kifle, Y.T. & Roberts, V.L.: Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. *J. Physiol. (London)*, **304** : 489-502, 1980.
- 5) Feldberg, W. & Guertzenstein, P.G.: Vasodepressor effects obtained by drug acting on the ventral surface of the brain stem. *J. Physiol. (London)*, **258** : 337-355, 1976.
- 6) Haxhiu, M.A. & Lunteren, E.V., Cherniac, N.S.: Role of the ventral surface of medulla in the generation of Mayer wave. *Am. J. Physiol.*, **257** : R804-809, 1989.
- 7) 北 義人, 石瀬 淳, 相沢芳樹, 由雄裕之, 皆川冬樹, 清水賢己, 中林 肇, 竹田亮祐: 脳死症例に見られる緩徐な動脈圧の周期性動揺に関する検討—スペクトル解析を用いて—. *自律神経*, **30** : 105-112, 1993.
- 8) Kita, Y., Ishise, J., Aizawa, Y., Yoshio, H., Minagawa, F., Shimizu, M. & Takeda, R.: Power spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure oscillation in brain-dead patients. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **44** : 101-108, 1993.
- 9) Kluge, K.A., Happer, R.M., Schechtman, V.L., Wilson, A.J., Hoffman, H.J. & Southall, D.P.: Spectral analysis assessment of respiratory sinus arrhythmia in normal infants and infants who subsequently died of sudden infant death syndrome. *Pediatr. Res.*, **24** : 677-682, 1988.
- 10) Martin, G.J., Magid, N.M., Myers, G., Barnett, P.S., Schaad, J.W., Weiss, J.S., Lesch, M. & Singer, D.H.: Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am. J. Cardiol.*, **60** : 86-89, 1987.
- 11) 大塚邦明: 心拍変動の評価法。呼と循, **42** : 125-132, 1994.
- 12) Pomeranz, B., Macaulay, R.J.B., Caudill, M.A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K.M., Barger, A.C., Shannon, D., Cohen, R.J. & Benson, A.H.: Assessment of autonomic functions in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.*, **248** : H151-153, 1985.
- 13) Ross, C.A., Ruggiero, D.A. & Reis, D.J.: Projections from the nucleus tractus solitarii to the rostral ventrolateral medulla. *J. Comp. Neurol.*, **242** : 511-534, 1985.
- 14) 下村千枝子, 松坂哲應, 小出英一郎, 木下節子, 小野靖彦, 辻 芳郎, 川崎千里, 鈴木康之: 心拍変動解析による脳幹機能障害の評価。脳と発達, **23** : 26-31, 1991.
- 15) Van Hoogenhuyze, D., Martin, G.J., Weiss, J.S., Schaad, J., Fintel, D. & Singer, D.H.: Heart rate variability 1989 an update. *J. Electrocardiol.*, **22** (Suppl.) : 204-208, 1989.
- 16) Zhong, S., Huang, Z.S., Gebber, G.L. & Barman, S.M.: The 10-Hz sympathetic rhythm is dependent on raphe and rostral ventrolateral medullary neurons. *Am. J. Physiol.*, **264** : R857-R866, 1993.
- 17) Zhong, S., Huang, Z.S., Gebber, G.L. & Barman, S.M.: Role of the brain stem in generating the 2- to 6-Hz oscillation in sympathetic nerve discharge. *Am. J. Physiol.*, **265** : R1026-1035, 1993.