老年者における痴呆及び寝たきり状態が 心拍数概日リズムに及ぼす影響

島本 順子 島本 博幸* 中村 英雄

＜要 約＞ 器質的心疾患を認めない高齢者入院患者88名（70～98歳，男28，女60）を痴呆，寝たきりの有無により4群に分け，24時間連続心電図記録を行った．この1時間当りの平均分時心拍数より最小自乗スペクトル法にて回帰余弦曲線を算出し，痴呆及び寝たきり状態の有無が心拍数概日リズムに及ぼす影響について検討し，以下の結論を得た．

- 1) 心拍数概日リズムは全例，相関係数0.750以上と有意に余弦曲線表示し得た（ $p < 0.001$ ）．
- 2) 平均心拍数である mesor には4群間で有意差を認めなかった．
- 3) amplitude で表される「日差」は痴呆の有無にかかわらず，寝たきり（－）は寝たきり（＋）に比し，有意に大であった．寝たきり状態では daily activity 低下に伴い自律神経，特に交感神経緊張の減退を示すものと推定された．
- 4) acrophase は痴呆群で有意に大であり最大心拍数時相の遅れとして，痴呆と心拍数概日リズムを司る自律神経中枢変化との間に何らかの関係を示唆するものと考えられた．

Key words：高齢者，24時間連続記録心電図，心拍数概日リズム，痴呆，寝たきり状態

老年者医療に対する関心は年々高まりつつあり，入院患者も痴呆或は何等かの基礎疾患を基に寝たきりとなる症例が増加傾向にある．老化による自律神経系の変化についての報告が散見されるが，方法的困難さのため痴呆患者における自律神経異常の有無についての検討は乏しい．また，寝たきり老人でみられる症状は自律神経系，内分泌，代謝調節機構の変化を巻き込んだ全身的な代謝性コントロールの異常と考えられている¹⁾．これまで，我々は心肺に異常を認めない老年者に心拍数日内リズムが存在することを認めており²⁾，今回，痴呆及び寝たきり状態の有無が循環調節機能に及ぼす影響を心拍数概日リズムの面より評価検討した．

対象・方法

対象は当院入院中で胸部レ線検査，心電図，断層心エコー図にて器質的心疾患を認めず，24時間連続記録心電図にて全例洞調律かつ24時間各1時間当りの総心拍数に対する期外収縮数が1％以下であった高齢者88名（年齢70～98歳，男28，女60）である．対象を痴呆及び寝たきり状態の有無により，A群：痴呆（－），寝たきり（－）30名，B群：痴呆（＋）寝たきり（－）

13名，C群：痴呆（－），寝たきり（＋）15名，D群：痴呆（＋），寝たきり（＋）30名の4群に分類した．痴呆の有無は長谷川式簡易痴呆評価スケールを用い，スコア10点以下を痴呆（＋）群，22点以上を痴呆（－）群とした．また，寝たきり状態とは，脳血管障害後遺症，骨粗鬆症，慢性関節リウマチ，骨折による運動機能障害のために6カ月以上寝たきり状態が持続し介助なくベッドより離床不能である症例を寝たきり（＋）群，介助なく立位，歩行可能例を寝たきり（－）群と定義した．痴呆（＋）の症例は Alzheimer 型老年痴呆，脳血管痴呆，混合型痴呆のみを対象とし，甲状腺疾患等の代謝性疾患，脳腫瘍，頭部外傷，感染による痴呆例は除外した．また，脳血管障害以外の糖尿病，パーキンソン病，慢性アルコール中毒等の自律神経機能に異常をきたしうる疾患例も対象より除外した．薬剤として各種降圧剤，向精神薬等の自律神経機能に影響を及ぼしうる薬剤投与は，検査の4週間以上前に中止した．

24時間連続記録心電図（以下ホルター心電図）記録はフクダ電子社製 SM-26を用い，解析には同社製 SCM-270system を使用して全波形書き出しをもとに各1時間毎の平均分時心拍数を算出した．期外収縮は RR 間隔が先行16心拍の平均 RR 間隔の70％以下になるときと定義した．

Y. Shimamoto, H. Nakamura：中村病院内科

*H. Shimamoto：広島大学医学部第一内科

受付日，1987. 11. 4：採用日，1988. 1. 29.

ホルター心電図記録日は午前6時起床、午後9時消灯とし日常生活は食事時間を一定（8：30、12：30、16：30）、昼間はトイレ、歩行は自由とし、運動療法、作業療法および整形外科的 rehabilitation は施行しなかった。

心拍数概日リズムを評価するために、時系列1時間毎に単位時間平均分時心拍数を基に最小自乗スペクトル法を用いて24時間周期の回帰余弦曲線を以下の如く算出した（Fig. 1）。

$$Y=M+A \cos \omega(t-\phi)$$

M=mesor (heart beats/min)

A=amplitude (heart beats/min)

ϕ =acrophase (clock hr)

$$\omega=\pi/12 (/hr)$$

F-test によりその相関係数 r の有意性を検定した。これら3つのパラメータである mesor, amplitude, acrophase を A～D 群の4群間にて Wilcoxon U 検定を用いて比較し、危険率5%以下を有意差ありと判定した。尚、本文中及び図に用いた統計量は平均値±

Fig. 1 Cosine curve by the statistical technique of least squares.

標準偏差を示した。

成績

1) 全例、心拍数概日リズムは相関係数0.750以上と有意に余弦曲線表示し得た ($p<0.001$)。各4群における mesor, amplitude, acrophase を示した (Table 1)。

2) 各群の mesor は4群間にて有意差は認められなかった (Fig. 2)。

3) amplitude は寝たきり (－) の A 群、B 群は、寝たきり (＋) の C 群、D 群に比し各々有意に大であった ($p<0.01$)。しかし、寝たきり (－) の A 群と B 群間、及び寝たきり (＋) の C 群と D 群間には有意差を認めなかった (Fig. 3)。さらに A、B 両群を寝たきり (－) 群、C、D 両群を寝たきり (＋) 群とすると、寝たきり (－) 群 10.09 ± 2.67 heart beats/min、寝たきり (＋) 群 6.65 ± 2.74 heart beats/min であり、有意に寝たきり (－) 群が高値を示した ($p<0.01$)。

1日最大心拍数=mesor+amplitude、1日最小心拍数=mesor－amplitude と定義すると、A、B 両群の寝たきり (－) 群では各々 80.37 ± 10.51 、 60.18 ± 8.36 heart beats/min、C、D 両群の寝たきり (＋) 群では

Fig. 2 Comparison of mesor among four groups. Mean±S.D.

Table 1 Comparison of circadian rhythm of heart rate among four groups. Mean±S.D.

	痴呆	寝たきり	n	mesor (heart beats/min)	amplitude (heart beats/min)	acrophase (clock hour)
A 群	－	－	30	71.91±9.68	9.79±2.50	14.98±1.12
B 群	＋	－	13	66.51±6.50	10.79±3.00	15.98±0.82
C 群	－	＋	15	66.79±9.13	5.96±1.98	14.98±2.16
D 群	＋	＋	30	68.55±11.05	7.00±3.02	16.30±2.94

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Fig. 3 Comparison of amplitude among four groups. Mean $\pm$ S.D.

各々 74.39 ± 11.37 , 61.32 ± 9.47 heart beats/min となり, 1日最大心拍数は寝たきり(ー)群で有意に(+)群よりも大であったが ($p < 0.05$), 1日最小心拍数には有意差を認めなかった。

4) acrophase は寝たきり(ー)群の A, B 群間にて痴呆(+)の B 群が有意に大であり ($p < 0.01$), また, 痴呆, 寝たきり共に(ー)の A 群より, 共に(+)の D 群が有意に大であった ($p < 0.05$) (Fig. 4). 更に A, C 両群を痴呆(ー)群, B, D 両群を痴呆(+)群として比較すると, 痴呆(ー)群 14.98 ± 1.52 clock hour, 痴呆(+)群 16.20 ± 2.49 clock hour であり, 痴呆(+)群が有意に大であった ($p < 0.01$). F 分布検定により等分散の有無を検定したところ AB 群間, CD 群間は等分散と推定されたが, AC 群間, BD 群間では C 群は A 群に比し, D 群は B 群に比し分散が有意に大であった ($p < 0.01$). したがって, 痴呆の有無にかかわらず寝たきり状態(+)群では(ー)群に比し acrophase の散らばりの度合が有意に大であった ($p < 0.01$).

考 察

寝たきり状態は単に運動機能障害のみならず, 進行的な中枢神経系の循環障害からくる機能低下, 動脈硬化による各器官の循環障害, 低酸素血症による機能低下, これらによる痴呆, 食欲低下, 栄養不全を基盤とする退行性の重篤な変化であり, 自律神経系, 内分泌, 代謝調節機構異常と考えられる¹⁾.

一方, 痴呆とは知能機能の後天的障害で意識障害を除いた状態であり, 言語, 記憶, 視空間機能, 人格, 認識の5つの機能のうち少なくとも3つが後天的かつ持続的に障害される症候群と定義される³⁾. 老年痴呆

Fig. 4 Comparison of acrophase among four groups. Mean $\pm$ S.D.

患者の増加に伴い, 老年痴呆と神経伝達物質の変化を含めた自律神経系異常との関連が注目されてきている。脳内の主要な神経伝達物質のうち, 脳内ノルエピネフリン作動系の指標と考えられる髄液 dopamine- β -hydroxylase (DBH) 活性は, 多発梗塞痴呆では正常範囲にあったが, Alzheimer 型老年痴呆では低値を示したと報告されている。また, 血清 DBH 活性は末梢性交感神経機能を反映すると考えられており, 多発性梗塞痴呆や65歳以上発症の老年痴呆では正常値であるが, 65歳未満発症の Alzheimer 病では有意に低値であり神経節を含めた末梢性交感神経の機能不全を伴うことが示唆されている^{4)~6)}。一方, 主に副交感神経系の指標と考えられている心電図 R-R 間隔変動係数を用いた検索によると, Alzheimer 型老年痴呆では対照群に比して有意に低値を示し自律神経障害の存在が考えられている⁶⁾。さらに睡眠脳波の検討では老年者は睡眠が浅く, これは自律神経機能低下と関係があり, 痴呆の程度が高度なほど睡眠障害が高頻度と報告されている⁷⁾。

健康成人に於て心拍数が概日リズムを示し自律神経を介する生体リズムにより調節されていることは広く知られているが, 著者らが既に報告したごとく老年者にも心拍数概日リズムが存在し, ホルター心電図を用いた最小自乗スペクトル法による解析が再現性ある方法として臨床的に有用である²⁾。今回, この方法を用いて老年者における痴呆, 寝たきり状態が心拍数概日リズムに及ぼす影響を検討し, 自律神経系の変化を推

測した。痴呆、寝たきりの有無により mesor である平均心拍数には有意差を認めなかった。amplitude $\times$ 2で表される最大心拍数と最小心拍数の差である“日差”は、痴呆の有無にかかわらず寝たきり状態で有意に小であった。一般に昼間は活動に適した交感神経緊張、夜間は睡眠に適した副交感神経緊張という律動的变化が心拍数概日リズムに強く関連しているが⁸⁾、寝たきり状態では daily activity 低下により交感神経緊張が低下を来し、amplitude や最大心拍数が有意に低下したものと考えられた。しかし、最小および平均心拍数は寝たきり状態による有意な変化はなく副交感神経活動の関与は少ないものと考えられた。

acrophase で表される最大心拍数時相は寝たきり(一)群のうち、痴呆(+)群は(一)群に比し有意に遅れ位相変位を示した。種々の実験成績から日内リズムの中枢は鳥や哺乳類では視交叉上核、松果体、間脳、下垂体にあるとされ、痴呆(+)群では日内リズム中枢に血管性変化或は変性等の影響が及び、位相変位は中枢の変化を反映したものと推定される。また、本研究の対象とした寝たきり(一)群のうち痴呆(+)では痴呆(一)に比し夜間不穏、徘徊例が多く存在していた。一般に老年者における不眠を含めた夜間行動異常は痴呆状態や器質的障害と関連性が高く、44%に脳血管障害が存在するとの報告もあり⁹⁾、このような夜間精神、行動異常が痴呆による日内リズム中枢の位相変位の原因となる可能性、また逆に位相のずれの結果夜間精神行動異常の引金になるとも考えられる。

一方、acrophase は寝たきり(+)群では(一)群に比してばらつきの度合が有意に大であった。一般にヒトにおける心拍数の日内変動の因子として、自律神経緊張の他に反射、情動状態、代謝因子、化学媒体、薬物が挙げられている⁸⁾。痴呆の有無にかかわらず寝たきり(+)では、日内変動を規定する最大要因である自律神経緊張、特に昼間交感神経活動の低下のために、心拍数概日リズムに影響を及ぼす自律神経緊張以外の要因による作用が不均一に顕在化したためとも考えられる。

今回の検討で痴呆、寝たきり状態は心拍数概日リズム変化を来すことが示され、主に自律神経異常が表現されたものと考えられた。しかし、その原因は不明で

あり、特に位相変位のメカニズムは多要因性と推定され、今後、さらに各要因の検討が必要と考えられる。

本研究の要旨は第29回日本老年医学会総会(1987年、大阪)にて発表した。

文 献

- 1) 藤田拓男：老年者の内分泌疾患の見方とその特徴、臨床老年医学大系、9巻、村上元孝、太田邦夫、今堀和友(編)、情報開発研究所、東京、1983、219—242。
- 2) 島本順子、島本博幸、坂田省吾、中村英雄：24時間連続記録心電図を用いた高齢者心拍数概日リズムの検討。広島大学医学雑誌 35: 943—947, 1987。
- 3) Cummings JL, Benson DF, LoVerme S Jr: Reversible dementia. JAMA 243: 2434—2439, 1980。
- 4) 中村重信、宮田 学、亀山正邦：不随意運動疾患における血清 dopamine- β -hydroxylase, glutamic acid decarboxylase, L-aromatic amino acid decarboxylase について。臨床神経 19: 511—514, 1979。
- 5) Miyata S, Nagata H, Yamano S, Nakamura S, Kameyama M: Dopamine- β -hydroxylase activities in serum and cerebrospinal fluid of aged and demented patients. J Neurol Sci 63: 403—409, 1984。
- 6) 三森康世、三森 倫、貞包典子、北澄忠雄、嶋田和幸、齊藤 昇、小沢利男、宮田 学、山尾 哲、中村重信、亀山正邦：老年痴呆患者における自律神経異常(抄)。日老医誌 22: 88, 1985。
- 7) 東京都老人総合研究所精神医学研究室：東京都における在宅ばけ老人の社会精神医学的実態。東京都老人総合研究所、1981。
- 8) 木戸又三、雨宮克彦、守屋国光：老年病患者と夜間の行動障害(老人病院における実態調査を中心として)。精神神経誌、78: 676—682, 1976。
- 9) 加地正邦、矢永尚士：発病のタイミング。時間生物学、佐々木隆、千葉喜彦(編)、朝倉書店、東京、1978、294—311。

Abstract

The Influence of Dementia and Physical Disability on the Circadian Rhythm of Heart Rate in the Elderly

Yoriko Shimamoto, Hiroyuki Shimamoto* and Hideo Nakamura

The circadian rhythm of heart rate was assessed using 24 hour electrocardiographic recordings in 88 hospitalized elderly patients without any organic heart diseases. To investigate the factors influencing the diurnal variation of heart rate, patients were classified on the basis of dementia and physical disability into four groups. To determine if heart rate fluctuates rhythmically with a circadian period, mean hourly heart rate in 24 hour electrocardiographic recordings was used to fit cosine curves by the statistical technique of least squares, and three parameters of the rhythm—designated the mesor, amplitude, and acrophase—were estimated. 1) The cosine curves were fitted with a P value of 0.001 or less in all patients. 2) The mesor represented the rhythm-adjusted mean of heart rate. An analysis of the mesor revealed no significant difference

in each group. 3) The amplitude values were derived from one half of the total diurnal variation of heart rate. The amplitude was significantly larger in patients without physical disability than in those with physical disability, regardless of accompanying dementia. This finding is a probable result of diminished autonomic nervous system activity, especially sympathetic nervous system activity in patients with physical disability. 4) The acrophase indicated the time when heart rates were at their peak above the mean. The acrophase showed a significant delay in patients with dementia, compared with that of patients without dementia. This result suggests that impaired central autonomic nervous system which regulates the acrophase of periodicity is present in patients with dementia.

key words: *the elderly, 24 hour electrocardiographic recording, circadian rhythm of heart rate, dementia, physical disability*

(Jpn J Geriatr 25: 408—412, 1988)

Department of Internal Medicine, Nakamura Hospital

* First Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine