ホルター心電図における自律神経機能研究面から

矢永尚士*

最近, Holter 心電図の R-R 間隔時系列変化のスペクトル解析により, 自律神経活動評価を行う試みが盛んである。これは, 心臓が自律神経の影響を受け, R-R 間隔変動は自律神経活動の表現と考えられることに基づいている。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すと考えられている。しかしスペクトル解析の成績は, サンプリング領域・速度, 不整脈やノイズの処理法, 窓関数などの工学的条件, 体位, 覚醒・睡眠, 食事などの生物学的条件により左右される。さらに R-R 間隔は自律神経, 受容体, 血圧, 末梢血管抵抗, 心拍出力, 圧反射, 呼吸, 中枢を含む心臓血管調節回路の一要素であり, 洞結節自体の異常によっても変動する。したがって R-R 間隔変動による自律神経活動評価は, 心臓血管調節回路の機能の評価でもある。

(心電図12: No. 1, 59~66, 1992)

I. はじめに

心臓が自律神経の影響を受け, 自律神経機能が日内変動を示すことから, Holter 心電図を解析することにより, 心臓に対する自律神経のダイナミックな変動を知る一手段となることは, 容易に推測されるところである。環境変化に対してホメオスタシス維持のため最初に作動する生体防御機構は自律神経性調

節機構である。この機構は交感神経と副交感神経の二重支配よりなっている。もし交感神経と副交感神経活動を分離・定量し, そのバランスの良否を評価できれば, 生体の環境変化に対する防御能を知る上で有用と考えられる。最近, Holter 心電図の R-R 間隔の分析が自律神経機能評価の目的で盛んに行われているが¹⁾, 本稿ではその有用性と限界について論じたい。

Key Words

- スペクトル解析
- 自律神経機能
- 急死
- R-R インターバル
- 自己回帰分析

* 九州大学生体防御医学研究所気候内科
(〒874 別府市鶴見原4546)

II. R-R 間隔の分析法

R-R 間隔の時系列変化の分析法は, 非スペクトル解析とスペクトル解析に分けられる。

非スペクトル解析(nonspectralあるいはtime domain analysis)には次のようなものがある²⁾。すなわち mean RR(平均 R-R 間

図1 心室性期外収縮数と CV 値, RR_{50} との関係
1 分間の心室期外収縮 (VPC) 数と CV 値, RR_{50} との関係を示した。

隔), S.D.RR (平均 R-R の 24 時間の標準偏差), SDANN (5 分ごとの平均 R-R 間隔の標準偏差), SD(R-R 間隔の 5 分ごとの標準偏差の平均), RR_{50} (単位時間について連続する心拍 R-R 間隔の差が 50msec 以上示す個数) などである。本邦では CVRR (連続する 100 拍の R-R 間隔について $(SD/\text{平均 R-R}) \times 100\%$) がしばしば用いられる³⁾。その意義は RR_{50} とほぼ同様である (図 1)。

RR_{50} は Ewing (1984) により初めて報告されたもので、その正常値は覚醒時 150~250、睡眠時 350~450 であるが、副交感神経活動低下を伴う糖尿病や心移植患者では著しい低値を示す⁴⁾。Ewing は最近、 RR_{50} が副交感神経活動の信頼ある指標であり、スペクトル解析より不整脈の処理に関して優れていると述べている⁵⁾。

スペクトル解析 (spectralあるいは frequency domain analysis) は、R-R 間隔の時系列変化をフーリエ変換し、主なる周波数分布を求めるものである。フーリエ変換に際し連続量を離散量とし特殊の工夫をすれば計算を大幅に短縮できる。これが fast fourier transformation (FFT) である。主なる周期を特に知りたいときは自己相関関数を求めることが有用である (MEM: maximal entropy

method)。自己相関関数と波素分析を併用すれば、低周波成分 (LF: low frequency component) と高周波成分 (HF: high frequency component) の分離・定量が容易となるとされている。

FFT に際しては、まず分析対象領域を選択し、ついで分析条件の設定を行う (例: Fukuda Denshi システム)。設定項目は不整脈処理、データ前処理、DC 成分の除去、窓関数などがある。不整脈処理法は不整脈の単なる削除、補間、不整脈を含んだまま利用の 3 種がある。データ前処理とは FFT を行うには等間隔データ列にする必要があるが、その方法に、スプライン補間を用いて滑らかな曲線で結び等間隔で再サンプリングする方法と、不等間隔データ列を単純に等間隔に並べる方法がある。DC 成分の除去とは、FFT 分析前に対象領域内データの平均 R-R からの変化分を新たなデータとする。窓関数とは FFT 分析を行うときにかける重み関数のことで方形窓、Hanning 窓、Hann 窓などがある。

通常、低周波成分は 0.04~0.15Hz、高周波成分とは 0.15~0.40Hz を指している。スペクトル解析に際しては分析対象領域を選択する場合と (例: Fukuda Denshi System, Nihon Konden System, Zymed System), 0.01

～1.00Hz にわたりすべての周波数について、1時間ごとと24時間にわたり表示する場合がある(例: Marquette System)。市丸⁹⁾は、Holter 心電図記録テープを用いて1.2msecでサンプリングし、一次補間により等間隔とし、高速フーリエ解析を行い、10分ずつ24時間にわたって表示している。

早野⁷⁾は厳密な設定条件下で自己回帰スペクトル分析を行っている。すなわち、(1)一定呼吸下(15回/分、仰臥位安静状態)で心電図記録、(2)10分間の心電図を1msecでA-D変換、R-R間隔記録、(3)自己回帰スペクトル分析、(4)波素分析を行いスペクトル成分の大きさの算出を行っている。

谷ら⁸⁾は、発作時心電図記録器(ME-300)を24時間装着し、ICカードに記録されたR-R間隔時系列データを15分ごとのトレンドグラムとして表示し、このトレンドグラムから、不整脈やアーチファクトのない、安定した変動を示す256心拍の区間を選択し、この区間データに対して自己回帰法と波素分析によるR-R間隔の周波数解析を行っている。

以上、周波数分析に際してFFTか、MEMか、波素分析を加えた自己回帰法のいずれを用いるかにより成績は異なる。さらに不整脈の処理法は成績を著しく左右する。MEMあ

るいは自己相関モデルを用いるときは、次数をいかに決めるかも問題である。

上記の工学的条件のみならず生物学的条件も成績を左右する。生物学的条件としては年齢、呼吸数、日常生活行動(体位、食事、情動、運動、覚醒・睡眠)があげられる。Holter心電図は日常生活での記録であり、ノイズの混入も避けられないので、その解釈には注意が必要である。表1はスペクトル解析の成績を左右する要因をまとめたものである。

III. 急死例におけるスペクトル解析の応用

病態におけるスペクトル解析の応用としては、高血圧、虚血性心臓病、心移植、うっ血性心不全、糖尿病性神経障害における自律神経異常の診断があげられる。Kleigerら⁹⁾は急性心筋梗塞後、平均31ヵ月観察の結果、SDが50msec以下のものは100msec以上のものに比し、3.5倍の死亡率を報告している。心拍変動性の低下は副交感神経緊張低下あるいは交感神経緊張亢進を示し、心室細動への移行のしやすさを示唆する所見と考えている。

市丸ら¹⁰⁾は38歳、男、無識例を対象としフーリエ解析を行った。本例は一過性意識消失を主訴として他の病院に入院したが、入院中夜間に突然心房細動を起こし、それが心室細動

表1 スペクトル解析の測定条件

1. テープの質	ノイズ、不整脈
2. 条件設定	
1) FFT, MEM, ARモデル(波素分析を伴う)	
2) DC成分の除去	: ON OFF
3) ハイカットフィルタ	: ON OFF
4) データ前処理法	: スプライン OFF
5) 不整脈処理方法	: V削除 V補間 OFF
6) 窓関数	: 方形 ハミング ハン
7) 波素分析	: ON OFF
8) モデル次数	: 次
3. 記録条件	
呼吸数、体位、年齢	

に移行するとともに失神するのが認められた。普通心電図でV₂で非特異的ST上昇以外、ルーチンの検査では異常を認めなかった。本例は6月3日に急死したが、死を前にたまたま4回、Holter心電図記録を行っていた。そこで1ヵ月前と1週間前の2本について分析した。1ヵ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らかであるが、1週間前にはこの呼吸成分は認められず、また日内変動もみられなかった。

同じ記録テープについてSCM280, 心拍変動スペクトル解析プログラム(Fukuda Denshi System)を用いて4週間前と1週間前を比較したのが図2である。この際DC成分は除去し、VPC除去、スプライン補間、Hanning窓を用いた。1時間ごとに表示し、不整脈・基線動揺を認めない部分を選択し、512ビートについてFFTを行った。その結果、急死4週間前と比較して1週間前は、HF成分の減少を認め、市丸らの報告とほぼ一致した。LFについては差を認めなかったが、LF/HF比は4週間前と比較して1週間前は上昇した。表2は各周波数成分の平均値について比較したものであるが、4週間前に比し、CV、LFには差を認めなかったが、HFは有意に減少、LF/HF比は有意に増加した。表3は各指標間の相関をみたものであるが、4週間前はCVとLF、LFとHFは有意の相関を示し、1週間前はCVとLF、CVとHF、LFとHFとの間に有意の相関がみられた。CVとLF/HFとの間には相関は認められなかった。

同じテープをMarquette Systemを用いて分析を行った。その結果、4週間前に比し1週間前は夜間におけるHF成分の減少が明らかで、市丸らの成績、Fukuda Denshi Systemを用いた成績と同様の傾向が得られた。Fukuda Denshi SystemとMarquette Systemにより測定された各周波数成分値間の相関を検討したところ4週間前は、LFは $r=0.3236$ (N.S., $n=24$), HFは $r=0.7633$ ($p<0.01$), LF/HF比は 0.6022 ($p<$

図2 急死の1例におけるスペクトル解析(SCMシステムによる分析)

37歳、男、6月10日、朝3時45分、突然の心室細動により死亡。

急死1ヵ月前(●—●)と1週間前(○---○)の比較。

縦軸の単位はパワー($\times 10^3 \text{msec}^2/\text{Hz}$)を示す。

上段はLF、中段はHF、下段はLF/HFの比較を示す。

LF: low frequency component, 低周波成分

HF: high frequency component, 高周波成分

0.01)であり、1週間前はLFは $r=0.1250$ (N.S.), HFは $r=0.3278$ ($p<0.01$), LF/HF比は $r=0.4954$ ($p<0.01$)でLFを除き、有意の相関を示した。以上、本例では急死1週間前にHFの減少、L/H比の増加が明

表 2 急死 1 ヶ月前と 1 週間前の各周波数成分の比較 (図 2 と同一症例)

	May 12, 1983	June 3, 1983	P
C V	10±3.22	8.56±3.26	N. S.
L F	2090±1048	1640±1925	N. S.
H F	2052±1547	874±1542	P<0.01
L F / H F	1.74±1.26	3.50±1.94	P<0.01

表 3 CV 値と LF, HF の相関 (図 2 と同一症例)

	May 12, 1983	June 3, 1983
C V vs L F	0.5858**	0.6030**
C V vs H F	0.1948	0.5438**
L F vs H F	0.4451*	0.9773*
C V vs L F / H F	-0.1349	-0.1247

n = 24 * 0.02<P<0.05 ** P<0.01

May 12, 1983 (急死 1 ヶ月前) と June 3, 1983 (急死 1 週間前) の比較

CV : coefficient of variation

LF : low frequency component

HF : high frequency component

らかとなった。本例では洞性不整脈以外、不整脈を認めなかったが、急死直前ないし数時間前に不整脈を認めるときは FFT 解析は困難と推測される。

急死の原因・誘因にいろいろなものが関係している。すなわち、器質的心疾患の有無、電気的不安定性(不整脈、ST-T 変化)、誘因(精神的ストレス、自律神経緊張異常、電解質異常)、早朝など急死の好発時間帯、気象変化などである。Holter 心電図で得られるのは不整脈、ST-T 異常、日内変動、そして心拍変動性であるが、不応期の変動など測定できないので、その結果の解釈には注意が必要である。

IV. 各周波成分の意義

R-R 間隔の時系列変化の周波数分析によ

り、低周波領域と高周波領域に山がみられることが明らかとなった。これらの各周波数成分の意義について 1981 年、Akselrod¹¹⁾は犬を用いて心拍時系列変化の周波数分析を行い、三つの周波数成分、すなわち low frequency, mid frequency, high frequency 成分を認め、high frequency はアトロピンで抑制され、low および mid frequency はアトロピンとプロプラノロール併用により抑制されるのをみた。1985 年に Pomeranz ら¹²⁾はヒトでメトロノーム呼吸(15回/分)下に FFT を行い、HF はアトロピンで抑制され、LF はアトロピンと β -遮断剤の併用で抑制されることを報告している。これらの報告は low あるいは mid frequency 成分は副交感神経に修飾された交感神経活動が、high frequency 成分は副交感神経活動が関与することを示唆している。

Penaz¹³⁾はLF, すなわち Mayer wave の成因について中枢説(central theory), 筋原説(myogenic theory), フィードバック説(feedback theory), 共鳴説(resonance theory)の4説をあげている。Haxhiu ら¹⁴⁾は延髄の交感神経の中枢と考えられる領域(延髄背側核の隣接領域)に, 興奮性の物質[N-methyl-D-aspartate, cholinergic agonists, neuropeptide(substance P, neurokinin A, neurotensin)]を塗布すると血圧の非呼吸性周期性変動(Mayer wave)と同様の周波数の神経活動がみられることから, LF 領域の振動が中枢性に生じる可能性を示唆した。

0.05サイクルより遅い LF 領域には, 体動や体温調節に関連した末梢血管の収縮, 拡張による変動も関与する。

DeBoer ら¹⁵⁾は数学的モデルで研究を行い, 圧反射回路は一種の共振回路であり, その共振周波数が約0.1Hz であると報告した。このモデルの回路には心拍数, 圧反射, 末梢血管抵抗, 心筋収縮能, 全身血管枝の Windkessel 性質, 血圧に対する呼吸の機械的效果を含む。

早野¹⁶⁾は正常者について, 波素分析を加えた自己回帰スペクトル分析による心拍変動成分の定量的測定の結果, 呼吸性洞不整脈成分(RSA)と血圧の Mayer wave に関連した洞性不整脈成分(MWSA)を認めた。さらに RSA の大きさが呼吸数の増加または1回換気量の減少によって減少することから, RSA の大きさを自律神経活動の指標として用いるには, 呼吸状態の標準化が必要としている。MWSA の大きさは加齢によって減少し, 中高年齢層では体位による変化は減少する。その理由として MWSA の大きさが動脈圧の Mayer wave の大きさと, 圧受容体感受性の積に比例し, 加齢による圧受容体感受性, 交感神経活動, 血管自体の運動能低下をあげている。早野¹⁶⁾は冠動脈疾患における心拍変動性低下について報告し, その機能として虚血による血管圧変化, 長期臥床による自律神経の変化, 薬物の自律神経への影響, 洞結節の

虚血・受容体・神経の虚血による障害などの可能性をあげ, 副交感神経機能低下と冠動脈硬化の関連を指摘している。

一方, 田中¹⁷⁾は薬理学的自律神経機能検査法を開発し, 自律神経機能の検討は, (1)神経活動, (2)受容体感受性, (3)表現型, (4)非自律神経性の器官自動能, (5)自律神経反射機能の五つの観点から論ずることの重要性を指摘している。田中によれば心拍変動数は, 刺激感受性, 求心路, 自律神経中枢機能, 交感または副交感遠心路, 標的器官感受性などの反射弓全体の機能に依存しており, 反射機能の高低から自律神経基礎活動の高低を議論する根拠は全くないと述べている。また迷走神経反射機能を示す心拍 R-R 変動係数と迷走神経基礎活動を示すと思われる $\Delta\text{HR atrop}$ との相関を, 健常者48名で検討しているが, 両者間には $r=0.4$ の相関しかなく, 迷走神経系においても反射機能からの基礎活動を論ずることは困難としている。

心拍数は基本的には洞結節の自動能に規定される。洞結節の自動興奮の頻度は, 静止変位, 閾値および緩徐脱分極の三つのパラメータにより決まる。これらのパラメータに影響するのは各種のイオン, 温度, pH, 代謝物質, ホルモン, そして自律神経である。一方, 生体内では心拍数に影響を与える主な経路は, 圧反射系, 中枢神経系, 末梢血管を介するものである。血圧の変動は圧反射経路を通じて圧反射中枢に伝えられ自律神経を通じて心拍数, 心拍出量, 末梢血管抵抗に影響する。血圧調節は閉鎖回路を形成しており, この回路に呼吸, 体位変化, 情動, レニン-アンジオテンシン系が作用して心拍数, 血圧が変動する。したがって R-R 間隔変動の分析は自律神経機能のみならず, 心拍調節回路自体ないし全体の検討でもある。

最近, Malliani ら¹⁸⁾も心拍パワースペクトルに関する総説のなかで, 各成分が副交感神経活動や交感神経活動を表すというよりか, 低周波数成分と高周波数成分のバランスに注

意することが大切で、心拍・血圧・中枢を含む調節回路の反映であるとしている。すなわち、feedback theory に合致した考えと思われる。

Holter 法による日常生活での R-R 間隔変動の記録は、呼吸数、体位など一定の条件下に記録されたものではない。また自律神経活動による心拍変動と不整脈による心拍変動も厳密に区別できない。したがって Holter 法による自律神経機能評価は、その価値と限界を考えて行うべきであろう。最近、スペクトル解析の別の応用として、市丸¹⁹⁾は心不全を伴う Cheyne-Stokes 呼吸について低周波成分を分析し、この成分の増加を定量化することにより Cheyne-Stokes 呼吸の診断論理を作成した。

不整脈時における自律神経機能評価を行うことは困難であるが、最近、精神性発汗連続記録装置が開発され、われわれは外来で心電計と併行してこの装置を拇指球に装着し、深呼吸停止、暗算、痛み刺激、ハンドグリップ、立位の条件のもとに記録を試みた。その結果、不整脈の誘発率は深呼吸停止 23.1% (n=119)、暗算 7% (n=57)、痛み刺激 1% (n=50)、HG 8.9% (n=67)、立位 5% (n=84) であり、発汗量は暗算>痛み刺激>HG>深呼吸停止の順で、徐脈性不整脈に少なく頻脈性不整脈に多い傾向が認められた。16例中 4 例において簡易不整脈誘発法が Holter 心電図にみられる複雑不整脈の予測に有用であった。

スペクトル解析は不整脈時には、信頼性あるデータを得ることが困難であり、心拍変動が自律神経活動の直接の反映でないことを考えれば、現在なお発汗の連続記録は不可能であるが、今後のスペクトル解析と発汗の連続記録の併用により自律神経機能評価を行うことも、検討の価値があると思われる。

V. 総 括

多くの研究は心拍変動のスペクトル解析が自律神経機能評価に有用であることを示して

いる。一方、自律神経の緊張・不整脈・洞結節自体の異常・ノイズによる心拍変動は厳密に区別できないので、その解釈には注意が必要である。記録・分析条件、本法自体の価値と限界を考えて使用すれば、Holter 法による自律神経機能評価は有用と考えられる。

【文 献】

- 1) Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ: Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music?. JACC 14: 1139, 1989
- 2) Singer DH, Martin DJ, Magid N, Weiss JS, Schaad JW, Kehoe R, Zheutlin T, Fintel DJ, Hsieh AN, Lesch M: Low heart rate variability and sudden cardiac death. J Electrocardiol (Suppl): S46, 1988
- 3) 景山 茂, 相原一夫, 谷口郁夫: 心電図 R-R 間隔変動. 内科 55: 242, 1985
- 4) Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. Br Heart J 52: 396, 1984
- 5) Ewing DJ, Neilson JMM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W: Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. Br Heart J 65: 239, 1991
- 6) Ichimaru Y, Kodama Y, Ichimaru M, Sato Y, Yanaga T: New system for the assessment of autonomic nervous activity during 24-hour period by spectral analysis of the heart rate. Ann Physiol Anthropol 6: 231, 1987
- 7) 早野順一郎: 心拍変動の自己回帰スペクトル解析による自律神経機能の評価—RR 間隔変動係数(CV-RR)との比較. 自律神経 25: 334, 1988
- 8) 谷 明博, 石田良雄, 両角隆一, 山崎義光, 堀正二, 北畠 顕, 鎌田武信, 武田 裕, 井上通敏, 和田善博: IC カード記録携帯型心電計(ME-300)を用いた心拍変動の周波数解析—心不全患者における自律神経活動の日内変動. Jpn Soc ME & BE 29(Suppl): 238, 1991
- 9) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 59: 256, 1987

- 10) Ichimaru Y, Kodama Y, Yanaga T : Circadian changes of heart rate variability. *IEEE Comput Cardiology* Sept 25 : 315, 1981
- 11) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ : Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213 : 220, 1981
- 12) Pomeranz B, Macaulay RJB, Coudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H : Assessment of autonomic function in human by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248 : H151, 1985
- 13) Penaz J : Mayer waves : History and methodology. *Autonomica* 2 : 135, 1978
- 14) Haxhiu MA, Lunteren EV, Cherniac NS : Role of the ventral surface of medulla in the generation of Mayer wave. *Am J Physiol* 257 : R804, 1989
- 15) DeBoer RW, Karemaker JM, Strackee J : Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans : a beat-to-beat model. *Am J Physiol* 253 : H680, 1987
- 16) Hayano J, Sakakibara Y, Kodama M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K : Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 81 : 1217, 1990
- 17) 田中信行, 日吉俊紀, 川平和美, 堀切 豊 : 自律神経活動の調和と病態. *ホルモンと臨床* 39 : 65, 1991
- 18) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S : Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84 : 482, 1991
- 19) Ichimaru Y, Yanaga T : Frequency characteristics of the heart rate variability produced by Cheyne-Stokes respiration during 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Comp Biomed Res* 22 : 225, 1989