性周期が自律神経活動と QT dispersion に及ぼす影響

堤 由美子*¹ 古川かおり*² 菅野有紀*² 丸山良子*²
佐藤 廣*¹ 山本真千子*²

閉経後の女性において虚血性心疾患、心臓突然死の発生率が増加することはよく知られている。この際自律神経活動にも変化をきたすと考えられているが、詳細は明らかにされていない。今回我々は、このメカニズム理解の一助として、閉経前女性の正常性周期における性ホルモンの分泌変化が自律神経活動、および心電図所見に及ぼす影響について検討した。正常性周期をもつ若年女性において、卵胞期と黄体期に、QTc、QT dispersion (QTD)、心拍変動解析を行い、2 期を比較した。

黄体期には心拍数、収縮期血圧が上昇し、高周波成分パワーが減少した。また、QTc が不変であったにも関わらず、QTD が延長した。以上より、若年女性の性周期においても、黄体期には迷走神経活動が衰退し、心室内再分極過程のばらつきが増大することがわかった。この結果は、閉経後の女性において虚血性心疾患、心臓突然死の発生率が増加することの理解に有用と思われた。

(心電図, 2003 ; 23 : 207 ~ 212)

I. はじめに

欧米では虚血性心疾患が女性の死亡率の第1位を占め、近年、日本でも生活習慣の変化とともに女性の動脈硬化性疾患が増加しつつある¹⁾。動脈硬化性

疾患の発生率は、男女間で異なり、女性の発生率は閉経前には低く、閉経後に上昇するが、これには閉経に伴う女性ホルモン、特にエストロゲンの低下が関与していると言われている¹⁾。閉経後女性に対するエストロゲン補充療法は、虚血性心疾患の発生率を低下させるとされ^{2)~5)}、また、このホルモン補充療法は更年期女性の自律神経機能の改善にも有効であるという報告^{6), 7)}がある。

自律神経と虚血性心疾患、および心臓突然死リスクは密接な関係があるとされ、虚血性心疾患の発症には自律神経が大きく関与し、かつ、突然死をもた

Keywords

- 性周期
- 自律神経活動
- QT dispersion

*1 心臓血管研究所

(〒106-0032 東京都港区六本木7-3-10)

*2 宮城大学看護学部

Influence of normal menstrual cycle on autonomic nervous activity and QT dispersion

Yumiko Tsutsumi, Kaori Furukawa, Yuki Kanno, Ryoko Maruyama, Hiroshi Sato, Machiko Yamamoto

2002年10月9日 原稿受領 / 2003年1月8日 掲載承認

らす重要な誘因は自律神経のインバランスにあると考えられている。このような観点から欧米において ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) という多施設共同研究が行われており、おもに自律神経のバランスの指標を心拍変動スペクトル解析 (Heart Rate Variability: HRV) 等から求め、その低値を示すものが突然死のリスクが高く、予後が悪いという報告が出された⁸⁾。

一方 QTc dispersion は心室内再分極過程のばらつきを簡便に評価する方法として広く用いられている⁹⁾。心室再分極過程のばらつきの増大は致死性不整脈の発生に関与することが知られており^{10), 11)}、QTc dispersion が各種心疾患で増大することはその予後と密接な関係があると言われている^{10), 12), 13)}。また、心臓電気現象が自律神経活動の影響を強くうけることから、QTc dispersion も自律神経により修飾されるということが報告されている¹⁴⁾。

これらの2つの指標を用いて、閉経後女性の虚血性心疾患の発症率、心臓突然死リスクが上昇するというメカニズムの理解とそれを予防、阻止する対策の一助として、閉経前女性の正常性周期における女性ホルモンバランスの変化が自律神経系活動、および QTc dispersion に及ぼす影響について検討した。

II. 対 象

健康診断にて異常が認められず、排卵性正常月経周期をもち、本研究の主旨を理解し、同意を得た女子大学生12名(平均年齢20.8歳)を対象者とした。対象者は不整脈を有する者、正常月経周期を示さなかった例は除外した。正常月経周期の判定は、対象者全員が早朝覚醒時、舌下にて体温を測定し、記録した Premenstrual Syndrome (PMS) メモリーを基に、高温相と低温相の2相性を有するか否かで行った。2相性の定義は、高温相と低温相の体温差が約0.4℃であることとし、平均正常周期は25～38日とした¹⁵⁾。

III. 方 法

前述の対象者に対して卵胞期、黄体期に、ベッド

上安静仰臥位にて標準12誘導心電図を測定した。そのうち、心電図モニターシステム(日本光電社製 STU-1100)、トノメトリー(日本コーリン社製 JENTOW7700)を用いて連続的に心電図(胸部双極誘導: CM-5)、血圧をモニターした。なお、トノメトリーは右手首橈骨動脈上に装着し、右前腕が固定された状態で測定した。脈波・血圧・心拍が安定したことを確認した後、測定を開始した。データの測定は、安静仰臥位にて15分以上行い、測定したデータのうち最も安定した5分間のデータを心拍、血圧、HRVの解析に使用した。測定時間は、自律神経の日内変動を考慮したうえで午前10時～午後3時の時間帯とし、被験者は前日は十分な睡眠をとる、当日はカフェインなどの刺激物は摂取しない、食事は3時間前までに取るなど、条件を一定にした。また室温などほぼ同一環境のもとで施行した。

1. QTc

標準12誘導心電図は25mm/sec, 50mm/secの2種類のスピードで記録し、計測は同一計測者が25mm/secで記録した心電図を参考にしながら50mm/secで記録したものを計測した。測定した心電図から12誘導すべてのQ-T間隔を計測し、Bazetteの補正式よりQTc時間を求め、第II誘導のQTcを各例におけるQTcとした。

2. QTc dispersion (QTD)

全12誘導で求められたQTcの最大QTcと最小QTcの差を各例におけるQTDとした。

3. 心拍(HR)

前述の5分間のR-R間隔より平均心拍数を求めた。

4. 収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)

トノメトリーから得られた前述の安定した5分間のデータを平均してSBP・DBPを求めた。

5. 心拍変動スペクトル解析(HRV)

心電図モニターから得られた5分間のR-R間隔時系列をFFT法にて解析し、0.04～0.15HzをLow frequency(LF)、0.15～0.5HzをHigh frequency(HF)とし、LF、HFの比を算出した。迷走神経活動の指標をHF、交感神経活動の指標をLF/HFとした¹⁶⁾。

図1 卵胞期, 黄体期における心拍数, 血圧の変化

図2 卵胞期, 黄体期におけるHRV指標の変化

得られたデータより卵胞期と黄体期における心拍, 血圧, QTc, QTD, LF, HF, LF/HFについて比較・検討した. 各々の測定値は平均値±標準偏差で表し, 統計処理は t 検定 (paired t test) を用い, 危険率5%未満を有意とした.

IV. 結 果

1. 心拍数, 血圧

心拍数 (HR) は卵胞期では 64 ± 5 bpm, 黄体期では 68 ± 6 bpm であり, 卵胞期に比べ黄体期において, 有意に ($p < 0.05$) 増加した. SBP は, 卵胞期には

93 ± 11 mmHg, 黄体期には 106 ± 10 mmHg であり卵胞期に比べ黄体期において有意に ($p < 0.01$) 上昇した. また, DBP は卵胞期には 58 ± 9 mmHg, 黄体期には 63 ± 7 mmHg であり卵胞期と黄体期の間に有意差はなかった (図1).

2. HRV

LF は卵胞期では 532 ± 559 msec², 黄体期では 478 ± 502 msec² であり, 卵胞期と黄体期の間に有意差がなかった. HF は卵胞期では 901 ± 451 msec², 黄体期では 602 ± 293 msec² であり, 卵胞期に比べ黄体期では有意に ($p < 0.05$) 減少した. LF/HF は卵胞

図3 卵胞期，黄体期におけるQTc，QTDの変化

期では 0.5 ± 0.4 ，黄体期では 0.8 ± 0.6 であり黄体期でやや上昇するものの，有意差はなかった(図2)。

3. QTc, QTD

QTcは卵胞期では 394.8 ± 23.3 msec，黄体期では 396 ± 21.8 msecであり，卵胞期と黄体期の間に有意差がなかった．QTDは卵胞期では 38.7 ± 13.6 msec，黄体期では 56.2 ± 9.8 msecであり，卵胞期に比べ黄体期においてQTDは有意に($p < 0.05$)増大した(図3)。

V. 考 察

虚血性心疾患(CHD)は男性において発症頻度が高く，加齢に伴い増加する．Framingham研究ではCHDの発症率の男女比は若年層では男性優位であるが，加齢に伴いその差が縮小し，特に55歳以降でその傾向が強まると報告している¹⁾．女性高齢者におけるCHDは閉経が大きく影響し，冠攣縮や微小循環障害(microvascular angina)の関与が推定されている¹⁾．

近年，女性ホルモンの心血管系に対する保護作用が注目されており，特にエストロゲンは脂質代謝，血圧，糖代謝といった冠危険因子に対する作用に加えて，心血管系に直接作用する．エストロゲンはNO産生を増加させ内皮依存性に血管を拡張させる¹⁾．

また，閉経後女性におけるホルモン補充療法が虚血性心疾患の発症率を低下させ，それと同時に自律神経活動も改善するといわれている^{2)~5)}．

そこで今回閉経後女性の虚血性心疾患，心臓突然死リスクが上昇するメカニズムを理解するために，閉経前女性の性周期による自律神経系およびQT dispersionの変化を検討した．自律神経活動は心疾患患者の予後，心臓突然死と密接な関係があり⁸⁾，QT dispersionの延長は心室再分極相のばらつきを表し，致死性不整脈の指標とされている．かつ，このQT dispersionは自律神経活動により修飾される¹⁴⁾．

その結果，卵胞期に比べ，黄体期では心拍数が増加，収縮期血圧が上昇し，QT dispersionが延長，HFが減少することが明らかとなった．卵胞期に比べ黄体期において心拍数が増加した理由として2つのことが考えられる．1つには黄体期において，熱産生作用をもつプロゲステロンが間脳の温度中枢にフィードバックするために¹⁷⁾体温が上昇し，体温が上昇することで心拍数が増加したであろうこと．もう一方で，HFの減少にみられるように，迷走神経活動が衰退したことにより心拍数が増加したことが理由であると考えられた．また，黄体期での収縮期血圧の上昇については迷走神経の衰退の他に，エス

トロゲンの減少による血管拡張作用の減弱が理由であると考えられる。さらに、QTcは卵胞期と黄体期において不変であったが、黄体期においてQT dispersionは増大した。QT dispersionは自律神経活動に影響をうけるので、黄体期の迷走神経活動衰退が一因であると考えられる。また、QT dispersionは冠攣縮性狭心症患者で臨床的に狭心症発作のない無症候状態にすでに増大しており、ISDN投与で短縮するという報告があるが、これは、非発作時においても自律神経異常や、血管内皮障害による軽度の血管収縮が存在しているためと考えられている¹⁸⁾。閉経前女性の冠攣縮性狭心症患者の自然発作頻度はエストロゲンが減少する黄体期後期から月経期にかけて増加するという報告もあるが¹⁾、黄体期のQT dispersionの増大の理由の1つにエストロゲンの減少に伴う血管拡張作用の減弱に起因するものもあるのではないかと考えられる。閉経後女性にみられるsyndrome Xは冠微少血管病変における心筋虚血が原因であると考えられているが、エストロゲン欠乏の女性に多く見られるという報告がある¹⁾。syndrome Xの発生機序はエストロゲンの欠乏による冠微少血管の拡張不全、特に内皮依存性拡張反応の低下、左室壁内における不均一な血管拡張に起因する盗血現象、冠血管攣縮が考えられている¹⁾。心筋の血流量が不均一であれば、心筋細胞の活動電位持続時間のばらつきも増大すると考えられ、これがQT dispersionの増大となって現れると考えられる。今回の若年女性における黄体期のQT dispersionの増大は、黄体期のエストロゲンの低下が同様の現象を引き起こすと考えられないだろうか？

今回の研究は血中女性ホルモン濃度の測定を行っていないため、以上の考察は推測の域を出ない。また、非侵襲的かつ簡便に心室再分極過程を評価する方法として今回QT dispersionを用いたが、QT dispersionには再現性、測定者間の誤差¹⁹⁾、誘導法(肢誘導を用いるか否か)²⁰⁾などの問題点があり、より適した方法を模索する必要があると考える。今後はこれをふまえて、心疾患のある女性、閉経前後の

女性においても検討し、女性と心疾患の関係を明らかにしていきたい。

〔文 献〕

- 1) 村山正博監修：女性における虚血性心疾患：天野恵子，大川真一郎編集，第1版．医学書院，東京，2000；P1～2，P29，P43，P55～65，P67～85
- 2) Belchetz PE：Hormone treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1994；330：1062～1071
- 3) O'Keefe JH Jr, Kim SD, Hall RR, Cochran VC, Lawhorn SR, McCallister BD：Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol*, 1997；29：1～5
- 4) Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH：Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1996；335：453～461
- 5) Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR：Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 1992；117：1016～1037
- 6) 中野由紀子，大島哲也，小園亮次：エストロゲン補充が自律神経活動およびQT時間に及ぼす影響．*Circ J*, 1999；63(1)：552
- 7) 田中 修，三宅良彦，田中麻里子：ホルモン補充療法による更年期女性自律神経機能の改善．*Circ J*, 1999；63(1)：552
- 8) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Camm AJ, Hohnloser SH, Nohara R, Scheartz PJ, On behalf of the ATRAMI Investigators：Prognostic value of depressed baroreflex sensitivity the ATRAMI study. *Circulation*, 1995；92(Abstr Suppl)：I 77～I 91
- 9) Day CP, McComb JM, Campbell RW：QT dispersion：an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J*, 1990；63(6)：342～344
- 10) Zareba W, Moss AJ, Cessie S：Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1994；74(6)：550～553
- 11) Higham PD, Furniss SS, Campbell RW：QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br Heart J*, 1995；73(1)：32～36
- 12) Zaidi M, Robert A, Fesler R, Derwael C, Brohet C：Dispersion of ventricular repolarization in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 1997；18(7)：1129～1134
- 13) Zaidi M, Robert A, Fesler R, Derwael C, Brohet C：Dispersion of ventricular repolarization：a marker of

- ventricular arrhythmia in patients with previous myocardial infarction. *Heart*, 1997 ; 78(4) : 371 ~ 375
- 14) 横山亜由美, 佐藤伸之, 赤坂和美 : 健常人における QT, QT dispersion の概日リズムと心拍変動との関係. *心電図*, 1999 ; 19(5) : 579
 - 15) 松岡 恵 : 母性看護学. 日総研出版, 1997 ; P19
 - 16) Yamamoto Y, Hughson RL : Coarsegraining spectral analysis : new method for studying heart rate variability. *J Appl Physiol*, 1991 ; 71 : 1143 ~ 1150
 - 17) 小坂樹徳 : 新版看護学全書 34 母性看護学 1, メヂカルフレンド社, P16 ~ 17
 - 18) 西崎光弘, 鈴木 誠, 足利貴志, 山分規義, 平岡昌和 : 冠スパズムの QTc dispersion. *心臓*, 1999 ; 31(4) : 270 ~ 277
 - 19) 齊藤寛和, 野村敦宣, 加藤貴雄, 小野卓哉, 松本 真, 緒方憲一, 遠藤康実, 小林義典, 新 博次, 岸田 浩, 長澤紘一, 早川弘一 : QT 間隔及び QT dispersion の再現性と inter-observer variation. 第 2 報. *心電図*, 1997 ; 5 : 573
 - 20) Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ : QT dispersion. Problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994 ; 5 : 672 ~ 685