

## 論文の内容の要旨

論文題目 心拍変動長周期ゆらぎの生理学的機序

氏名 青柳直子

ヒトがこの世に生を受けてから死に至るまで、一時も休むことなく絶えず心臓は拍動を続ける。心拍動には1拍毎の変動(心拍変動)があることが知られており、その時系列データをスペクトル解析すると、長周期領域で $1/f^\beta$ 型のパワースペクトルを持ち、フラクタル成分がその領域でのパワーの多くを占めることが報告されている。

心拍変動は、高周波(>0.15Hz; 周期長 6.7 秒以下)、低周波(0.04~0.15Hz; 同 6.7~25 秒)、超低周波(0.04~0.0033Hz; 同 25~303 秒)、極低周波(<0.0033Hz; 同 303 秒以上)帯域の4つの周波数帯域で構成される(Task Force of the North American Society of Pacing and Electrophysiology and the European Society of Cardiology, 1996)。これらのうち、周期長が約30秒までの短周期変動の成因については、呼吸や血圧調節の影響を受けることが知られている。日常生活下において観察される心拍変動には、このような秒単位の周期長の変動以外に、内因性因子(レニン-アンジオテンシンシステム、体温調節作用)や外因性因子(身体運動、食事、睡眠・覚醒などの日常生活行動)に起因する長周期性の変動などが重畳しており、これら多様な時間スケールを持つ複数の制御システムによる影響が反映されると考えられる。

心拍変動の長周期成分については、そのパワーやスペクトル指数 $\beta$ が心疾患患者の予後予測指標として有効であることや、その時間一周波数構造が健常者と心疾患患者とでは異なるといった臨床的有用性を示す報告が近年見受けられる。しかしながら、その成因の生理学的機序は明らかではない。長周期帯域での内因性因子のひとつとして考えられるレニン-アンジオテンシンシステム(血液量の保持と昇圧作用により血液循環を調節する機構)の影響に関しては、その知見の殆どが心疾患患者を対象として得られたものであり、健常者については十分なデータ長に基づく検証がなされていない。同様に、体温調節作用の影響についても統一の見解が得られていない。

一方、身体活動が心拍変動の変化をもたらす影響の大きさを考慮すると、睡眠・覚醒(休息・活動)や食行動などの種々の行動要因は心拍変動の長周期成分の主要な寄与因子のひとつであると考

えられる。しかしながら、心拍変動と行動（身体活動）の長期同時計測に基づく検証はこれまでに  
なされておらず、身体活動の影響については明らかではない。

これらの状況を鑑み、本論文では、新規に開発した携帯型長期生体信号記録機器を用いて、(1)  
心拍変動・身体活動の長期モニタリング下、(2) 行動（身体活動）を含む外因性因子の制限下、(3)  
アンジオテンシン変換酵素阻害剤（カプトプリル）服用時における心拍変動の長周期成分の様相  
について各々観察した。健常者を対象としたこれらの実験結果に基づき、身体活動、体温調節作用、  
レニン-アンジオテンシンシステムが心拍変動長周期成分に及ぼす影響について検討し、心拍変動  
長周期ゆらぎの生理学的機序の解明を試みた。

### (1) 身体活動の影響

若年被検者6名を対象として、日常生活（自由行動）下における心拍変動・身体活動（鉛直方向  
の体幹加速の積分値）を6日間計測した結果、これらに概日周期性があることが確認された。ま  
た、これまで報告されているような呼吸リズムに相当する高周波成分やMayerリズムに相当する低  
周波成分以外には、特徴的な周期的成分は24時間以内すなわちサーカディアン（概日）振動以下  
には存在せず、少なくとも健常者については超低周波（ULF）帯域の振動成分が一様にスケーリ  
ングされている可能性が示唆された（図1）。さらに、概日周期以外にも数時間単位での行動リズムが  
存在し、これが心拍変動の長周期ゆらぎに関与している可能性が示された。

次に、長周期帯域で観察された心拍変動のスケーリング則が、循環調節システムに固有の内因性  
因子に起因するのか、それとも日常生活行動などの外因性因子に起因するのか、という点を明らか  
にするために、コンスタントルーチン法を適用して心拍変動に影響を及ぼすと考えられる外因性因  
子（身体活動、姿勢、食事、睡眠）を約27時間厳密に制限した（対象者；若年男性7名）。その条  
件下での応答を、同被検者を対象とした日常生活（自由行動）下（デイリールーチン）における観  
察結果と比較した（表1）。その結果、デイリールーチンでは、心拍変動と身体活動のパワースペク  
トルは、全周波数帯域においてべき型に一様にスケーリングされていた。一方、コンスタントルー  
チンでは、周期長約1時間に相当する対数周波数  $-3.5\text{Hz}$  までは、心拍変動のパワースペクトルに  
べき型のスケーリングが観察され、それより長周期の帯域では平坦化するという特徴が見られた。  
身体活動のパワースペクトルについては、対数周波数  $-4\text{Hz}$  までのスケーリングとそれ以下の周波  
数帯域においてパワーが減少する傾向がみられた。対数周波数  $-3.5\text{Hz}$  を境界値として、心拍変動  
の長周期帯域におけるパワースペクトルの特徴が顕著に観察されるようになったことから、この境  
界値をもとに長周期帯域を新たに2つに設定（新超低周波帯域；対数周波数  $-1.4\text{Hz} \sim -3.5\text{Hz}$ 、新  
極低周波帯域；対数周波数  $-3.5\text{Hz}$  以下）し、心拍変動のパワースペクトルを比較したところ、両  
ルーチン条件下において新超低周波帯域（周期長25秒 $\sim$ 1時間相当）までは同様にスケーリングさ  
れており、これは身体活動の有無に関わらず示された。この帯域におけるパワーには有意差は認め  
られなかった。これらの結果より、新超低周波帯域における心拍変動の成因は、内因性因子すなわ  
ち循環調節システムの動態を反映したものであることが示唆された。また、それより低周波の領域  
における心拍変動の成因は、日常生活行動などの外因性因子による影響を反映している可能性が示  
唆された。

### (2) 体温調節作用の影響

コンスタントルーチンにおいて、深部体温の差分データのパワースペクトルは広帯域に渡り平坦  
化しており、べき型のスケーリングは観察されなかった。また、深部体温と心拍変動のコヒーレン  
スについては、概日周期性以外では高い相関関係は見られなかったことより、心拍変動の長周期帯  
域におけるフラクタル性は体温調節作用に起因するものではなく、その成因は体温調節作用とは異  
なる可能性があることが示唆された。

### (3) レニン-アンジオテンシンシステムの影響 (表1)

カプトプリルおよびプラセボ服用時における心拍変動には、広帯域に  $1/f^\beta$  型のパワースペクトルが観察された。スペクトル指数には両剤間で変化は認められなかった。カプトプリルの服用により、超低周波 (VLF) 帯域におけるパワーに有意な低下が見られたが、その他の周波数帯域では有意差は認められなかった。これらの結果より、健常者においては、超低周波 (VLF) 帯域の成因としてレニン-アンジオテンシンシステムの間与がある可能性が示唆された。しかしながら、これはスケールリング則には大きな影響を及ぼすものではないと考えられ、レニン-アンジオテンシンシステムの間与がみられなくても、心拍変動長周期成分のフラクタル性は存在するということが示唆された。

本論文において、健常者を対象として、日常生活下における心拍変動と身体活動の長期モニタリング、コンスタントルーチン法、アンジオテンシン変換酵素阻害剤服用実験、時間一周波数解析などの解析手法を組み合わせることにより、心拍変動の長周期ゆらぎの成因として、(1) 約 1 時間より長周期の領域では、行動 (身体活動) 要因の影響を強く受けること、(2) それより高周波の帯域 (周期長 25 秒~1 時間) においては、内因性機構すなわち循環調節システムによる影響を反映し、そのうち周期長 25~303 秒の帯域では、レニン-アンジオテンシンシステムによる血圧調節が関与している可能性があること、(3) 体温調節作用の影響は小さいこと、が示唆された。本論文において新規になされた一連の試みにより、心拍変動長周期ゆらぎの生理学的機序の一部を明らかにすることが出来たと考えられる。

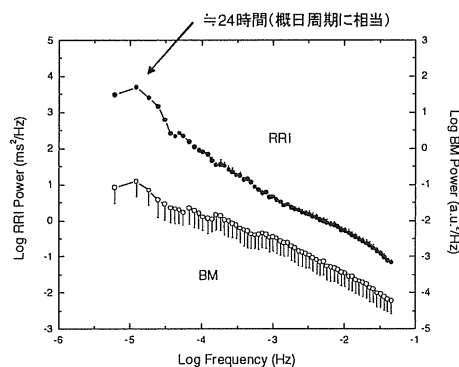


図1 長期測定期間(6日間)中の心拍変動と身体活動の10秒間平均値データから算出したパワースペクトル(n=6)

縦軸をパワースペクトル、横軸を周波数としてパワースペクトルを両対数表示した。図中のプロットは、RRI (心電図RR間隔) 及びBM (身体活動) の平均パワー±標準誤差が示されている。

表1 心拍変動長周期帯域のパワースペクトルに及ぼす  
レニン-アンジオテンシンシステムと身体活動の影響

	レニン-アンジオテンシンシステム (対象:若年男性5名)		身体活動 (対象:若年男性7名)	
	ACE 阻害剤	プラセボ	コンスタントルーチン	デイリールーチン
パワー (ms <sup>2</sup> )				
ULF	5154.82±2871.65	6837.21±4730.43	2564.00±2109.66	8502.41±6083.81
VLF	436.42±167.55	593.56±234.40**	631.01±264.17	418.35±175.20
new ULF	4756.82±2943.38	6274.77±4795.74	2046.35±2158.29	7997.45±5986.87
new VLF	834.42±325.44	1156.01±535.02	1148.66±350.23	923.32±415.63
スペクトル指数 $\beta$				
$\beta$ a	1.10±0.08	1.11±0.06	0.95±0.09	1.14±0.10**
$\beta$ b	1.00±0.13	1.01±0.11	0.97±0.09	1.09±0.13*

\*\* : p<0.01  
\* : p<0.05

VLF: 超低周波帯域(対数周波数 -1.4Hz~-2.48Hz)、ULF: 極低周波帯域(対数周波数 -2.48Hz以下)、new VLF: 新超低周波帯域(対数周波数 -1.4Hz~-3.5Hz)、new ULF: 新極低周波帯域(対数周波数 -3.5Hz以下)、 $\beta$  a: 超低周波帯域以下、及び  $\beta$  b: 新超低周波帯域において算出された回帰直線の傾きの絶対値