

論文内容の要旨

論文題目：

心拍変動、血圧変動、圧受容体感受性を用いた神経性食欲不振症患者における自律神経機能の検討

指導教員： 赤林 朗 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 16 年 4 月入学 （平成 20 年 3 月単位取得済退学）

医学博士課程 内科学専攻

氏名： 石澤 哲郎

要旨：

1. 背景・目的

神経性食欲不振症（anorexia nervosa; AN）患者は様々な身体疾患を合併することが知られている。特に循環器系合併症は低血圧・徐脈・不整脈・心筋症などが高率に認められるだけでなく、AN 患者では突然死リスクが高いことも報告されており、その一因として自律神経機能障害の存在が疑われている。一方、近年自律神経機能の非侵襲的な検査指標として心拍変動（heart rate variability; HRV）、血圧変動（blood pressure variability; BPV）、圧受容体感受性（baroreflex sensitivity; BRS）が頻用されているが、AN 患者における先行研究では HRV の周波数解析指標を用いた検討が大半であり、HRV の非線形解析指標に関する報告や、BPV および BRS についての研究は数少ない。また起立前後の自律神経機能変化や起立性障害の合併率について AN 患者と健常者を比較した研究は、過去に行われていない。

本研究では、AN 患者の安静時および起立負荷時の心血管系の自律神経機能について、心拍や血圧の時系列データを用いて評価することを目的とした。具体的には、AN 女性患者と健常女性を対象に、既に先行研究で検討されている HRV に加え、過去に報告のない BPV やクロススペクトル法による BRS を測定することで、AN 患者の自律神経機能（交感神経機能および副交感神経機能）を詳細に評価した。また生命予後との関連が報告されている HRV の非線形解析指標についても合わせて検討した。

2. 研究 1（安静時の自律神経機能の検討）

2-1. 方法

アメリカ精神医学会の作成した DSM-IV-TR の診断基準を満たす 16 歳から 35 歳までの AN 患者 38 名と、年齢を合わせた健常者 58 名を被検者とした。被検者はすべて女性であり 2000 年 6 月から 2007 年 10 月まで募集を行った。データ収集は被検者に心電図および非観血的連続血圧測定計（トノメトリーセンサー）を装着した上で、心電図と血圧を 10 分間自然呼吸下・安静臥位で測定した。HRV および BPV の周波数解析には高速フーリエ変換法を用い、パワースペクトラムのうち自律神経機能を反映する低周波数成分（LF 成分；

0.04-0.15Hz) と高周波数成分 (HF 成分 ; 0.15-0.4Hz) のパワーを算出した。BRS の解析にはクロススペクトル解析を用い、入力に対する出力の大きさである transfer function gain および位相のずれを表す phase shift を算出した。HRV の時系列データの非線形的特性を検討するために、本研究では非線形解析手法の一つである DFA 法(detrended fluctuation analysis) を用いてフラクタル指数 α_1 (short-term scaling exponent)を算出した。統計解析は、正規性が棄却されない場合は unpaired t-test を、棄却された場合は Wilcoxon's rank sum test を用いた (探索的研究であることから、Bonferroni の多重比較を用い有意水準は $p<0.005$ とした)。

2-2. 結果

AN 群で健常群と比較し有意な低体重・低血圧・徐脈を認めた($p<0.001$, $p<0.001$)。HRV の周波数解析では、AN 群で HF 成分が有意に高値、LF/HF 比が有意に低値であった($p=0.002$, $p=0.003$)。それに対し BPV の周波数解析では、LF 成分が AN 群で有意に低値であった ($p=0.003$)。クロススペクトル解析を用いた BRS の指標では、両群間に有意差は認めなかったものの、transfer function gain が AN 群で高値傾向であり、phase shift が AN 群で低値傾向であった($p=0.007$, $p=0.007$)。また HRV の非線形解析では α_1 が AN 群で健常群よりも有意に低値であった($p=0.001$)。

2-3. 考察

HRV の HF 成分は副交感神経機能を反映し、BPV の LF 成分は交感神経機能を反映する。また BRS の transfer function gain は自律神経機能全体の活動性を反映し、HRV の LF/HF 比と BRS の phase shift は交感神経機能と副交感神経機能のバランスを示す指標である (いずれも絶対値が大きいほど交感神経機能優位を示す)。以上を踏まえると、本研究の周波数解析・クロススペクトル解析結果は、いずれも AN 患者における交感神経機能低下と副交感神経機能亢進を示唆する所見であり、AN 患者の臨床所見と合致するものであった。

HRV の非線形解析で α_1 が AN 患者で低値であったことは、AN 患者の心拍のゆらぎが健常者に比べて white noise に近いことを示唆する所見であった。 α_1 低値は一般に心関連死の予後不良予測因子とされており、AN 患者で突然死リスクが高いとする先行研究と合致する所見であると考えられた。

3. 研究 2 (起立負荷時の自律神経機能変化の検討)

3-1. 方法

2006 年 9 月以降に参加した AN 患者 25 名、健常者 39 名を対象とした。研究 1 の結果も踏まえ、「AN 患者では安静時のみではなく起立負荷時にも交感神経機能不全を認めるのではないか」との仮説を立てた上で、安静臥位の測定に引続いて Tilt 台を用いた起立負荷試験を行い、起立 1 分後から 11 分後までの血圧・心拍データを収集した。

起立性障害の合併は自律神経機能に影響を与えることが知られているため、安静時と起立後の平均血圧・心拍数を比較し、起立性障害の診断基準を満たした被検者は、その後の自律神経機能の解析から除外した。起立後のデータは研究 1 と同様に周波数解析およびクロススペクトル解析を行い、HRV、BPV、BRS の各指標を算出した。

統計解析では、まずカイ二乗検定を用いて AN 群と健常群の起立性障害合併率に差を認めるかを検討した。さらに起立負荷による自律神経指標の変化を AN 群と健常群で比較するた

め、2 元配置分散分析を用いて各指標と起立負荷の交互作用について検討した（有意水準 $p<0.05$ ）。また交互作用を認めなかった指標については疾患の有無の主効果についても安静時と起立時に分けて検討した（水準数が 2 のため、有意水準 $p<0.025$ ）。

3-2. 結果

AN 群 25 名中 4 名、健常群 39 名中 8 名（delayed orthostatic hypotension も含めると 9 名）が起立性障害の診断基準を満たした。そのうち起立性障害に伴う自覚症状を認めたため検査を途中で中止した被検者は、AN 群、健常群ともに 1 名ずつであった。両群間で起立性障害の合併率には有意差を認めなかった($p=0.457$)。

起立負荷と各自律神経指標との交互作用の検討では、HRV の HF 成分は起立負荷による減少が AN 群で有意に大きかった($p=0.044$)。また HRV の LF/HF および BPV の LF 成分では、起立負荷による指標の増大が AN 群で有意に小さい値となった($p=0.043$, $p=0.025$)。BRS の transfer function gain は両群間で交互作用を認めなかったが、phase shift は起立負荷による減少が AN 群で有意に大きかった($p=0.935$, $p=0.004$)。

交互作用が有意ではなく、かつ疾患の有無についての主効果が有意であった収縮期血圧、心拍数、および BRS の transfer function gain については、安静時と起立負荷時に分けて各水準における検定を行った。収縮期血圧は安静時のみで有意に AN 群で低値であった（安静時： $p=0.005$ ，起立負荷時： $p=0.034$ ）のに対し、心拍数は安静時と起立負荷時のいずれにおいても AN 群で低値であった（安静時： $p<0.001$ ，起立負荷時： $p<0.001$ ）。また BRS の transfer function gain は起立負荷時のみ AN 群で有意に高値であった（安静時： $p=0.072$ ，起立負荷時： $p=0.013$ ）。

3-3. 考察

本研究では AN 患者と健常者との間に起立性障害合併率の差を認めなかった。先行研究から予想されるよりも合併率は低い値となったが、これは被検者が認知行動療法中であったことや、精神疾患合併例を除外したことなどがその理由と考えられた。

自律神経機能の検討では、HRV の HF 成分、LF/HF 比、BPV の LF 成分、BRS の phase shift で AN 患者と健常者との間に起立負荷時の変化パターンの相違を認めた。本研究結果は、AN 患者において起立負荷時の自律神経機能変化が健常者と比較して①交感神経系の賦活が小さいのに対し、②副交感神経系の抑制が強く働いていることを示唆する所見であり、仮説と一致する結果が得られた。

BRS の transfer function gain の結果は、起立負荷時に AN 患者で圧受容体反射を介した循環調節が強く働いていることを示唆しており、体液量の調整や下肢筋肉のポンプ作用等を介した起立負荷に対する循環調節が働きにくい AN 患者において、健常者よりも圧受容体反射機能が亢進していることを示す所見と考えられた。

4. 結論

AN 患者では体位に関わらず交感神経機能が抑制されており、副交感神経機能優位の自律神経機能調節が行われていることが示唆された。また HRV の非線形解析結果からは、自律神経機能の非線形的な変化が AN 患者の突然死リスクと関連している可能性が示唆された。