

正常血圧者および本態性高血圧患者における体位変換時の心電図 RR 間隔変動係数と交感神経活性の変動について

Correlations between the coefficient of variation of RR intervals and sympathetic nerve activity following superior tilting in normotensive subjects and in patients with essential hypertension

島崎 優
菊池健次郎
山地 泉
小早川 洋
山本真根夫
工藤 千佳
和田 篤志
向 博也
飯村 攻

Masaru SHIMAZAKI
Kenjiro KIKUCHI
Izumi YAMAJI
Hiroshi KOBAYAKAWA
Maneo YAMAMOTO
Chika KUDO
Atsushi WADA
Hiroya MUKAI
Osamu IIMURA

Summary

The relationship between changes in sympathetic nerve activity and those in parasympathetic tone with a change in position was investigated in patients with essential hypertension using the coefficient of variation of RR intervals on electrocardiograms (CV_{RR}). Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), plasma noradrenaline concentration (pNA) and CV_{RR} were measured in a supine position at rest and 20 min after having the head tilted 60° superiorly in 10 normotensives (NT: 51.9 ± 3.0 yrs) and 7 essential hypertensive patients (EHT: 51.0 ± 2.8 yrs).

After changing the position, CV_{RR} decreased significantly in the NT, but not in the EHT; whereas, significant increases of both HR and pNA without significant changes in MAP were shown in both groups. A significant negative correlation between percentage changes in CV_{RR} ($\% \Delta CV_{RR}$)

札幌医科大学 第二内科
札幌市中央区南1条西16丁目(〒060)

The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College, W-16, S-1, Chuo-ku, Sapporo 060

Received for publication August 16, 1990; accepted November 10, 1990 (Ref. No. 37-PS11)

and pNA (% Δ pNA) were observed in the NT, but not in the EHT. However, there was no relationship of % Δ CV_{RR} to % Δ MAP or to % Δ HR in either group.

It was suggested from the changes in CV_{RR} that suppression of the parasympathetic tone, which occurs in the NT group corresponding to sympathetic augmentation to present a decrease in blood pressure with a change in position, may be impaired in the EHT group.

Key words

Parasympathetic nerve activity RR interval variation Sympathetic nerve activity Head-up tilt
Essential hypertension

はじめに

循環器疾患例における自律神経機能を把握する上で、副交感神経機能の評価は不可欠である。本態性高血圧症の発症・昇圧維持機転に寄与する交感神経系の役割については、これまで多くの報告が集積されてきた。しかし、本症の病因や病態形成に対し、副交感神経系がどのように関わっているかについての検索は極めて少ない。最近には副交感神経活性の臨床的指標として、心電図 RR 間隔の呼吸性変動の有用性が報告¹⁻⁸⁾されている。我々は既に正常血圧者と本態性高血圧患者の副交感神経機能について、心電図 RR 間隔変動係数 (coefficient of variation of RR interval, CV_{RR} と略す) の面から検索し、本態性高血圧患者では安静時の CV_{RR} から推察される副交感神経活動が低下している可能性を報告⁹⁾してきた。本研究では head-up tilt による体位変換時の交感神経と副交感神経活動の変動を、それぞれ血漿ノルアドレナリン濃度 (pNA) と CV_{RR} とを用いて測定し、両系の相互関連性を本態性高血圧患者と正常血圧者間で対比検討した。

対象ならびに方法

対象は脳、心、腎、内分泌機能に異常がなく、当科入院一定食 (Na; 120 mEq, K; 75 mEq/day) 摂取下の正常血圧者 (正常群) 10 例 (男 2 例, 女 8 例), および WHO I, II 期本態性高血圧患者 (高血圧群) 7 例 (男 4 例, 女 3 例) で、平均年齢はそれぞれ 51.9 \pm 3.0 歳, 51.0 \pm 2.8 歳である。

全例、検査日前日の午後 9 時以降、飲食を禁止し、検査当日は午前 8 時よりベッド上安静臥位を保持させ、同時に肘静脈に翼状針を留置した。午前 9 時に血圧 (聴診法による前腕動脈血圧)、心拍数 (HR: 心電図より算出) を反復測定し、血圧が安定していることを確認後 CV_{RR} を計測し、同時に、留置翼状針から pNA 測定用の採血を行なった。ついで tilting bed を用いて 60° head-up tilt (tilt) を 20 分間施行し、その終了直前に血圧、HR、CV_{RR} 測定と pNA 測定用の採血を行なった。拡張期血圧 + 1/3 脈圧から平均血圧 (MAP) を算出した。CV_{RR} は日本光電製心電図記録装置 (ECG-8210 system) を用い、連続する安静呼吸時の 100 心拍の RR 間隔から算出した。すなわち、100 心拍の RR 間隔の標準偏差をそのまま平均値で除し、100 を乗じて得られた係数を % 値として、以下のごとく表示した。

$$CV_{RR} = \frac{100 \text{ 心拍の RR 間隔の標準偏差}}{\text{同 平均値}} \times 100(\%)$$

pNA は高速液体クロマトグラフィーに THI 法を応用した全自動カテコールアミン測定装置¹⁰⁾ (HLC-825CA TOYO-SODA 製) にて測定した。

測定値は平均値 \pm 標準誤差 (mean \pm SEM) で表わした。推計学的有意性の検討には、tilt 前後の諸量の変動に paired t-test, 正常群、高血圧群間の差の検定に non-paired t-test, 諸量の相関関係には Student's t-test を用いて行ない、危険率 5% 以下をもって有意と判定した。

結 果

1. 安静臥床下の成績 (Table 1, Figs. 1, 2)

平均血圧は正常群に比し高血圧群で有意 (p < 0.05) な高値を, pNA は推計学的に有意ではないが, 高血圧群で高値の傾向を示した. 一方, 心拍数は両群間に差をみず, CV_{RR} は今回の比較的少ない対象例では, 両群間に明らかな差異を認めなかった.

2. Tilt による平均血圧, 心拍数の変動

平均血圧, 心拍数の変化は Fig. 1 に示すごとくで, tilt 後, 心拍数は両群のいずれにおいても有意に増加したが, 平均血圧は両群ともに有意な変動を示さなかった. Tilt 中に fainting を生じ, 検査を中止しなければならないような症例はなかった.

3. Tilt による pNA と CV_{RR} の変動 (Table 1, Fig. 2)

pNA は正常群, 高血圧群の両群で tilt 後有意 (p < 0.05) に増加し, その際の増加率 (%ΔpNA) は正常群に比し高血圧群で大なる傾向がみられた. 一方, CV_{RR} は正常群では tilt 後有意 (p < 0.05) に減少したのに対し, 高血圧群では平均値が僅かに減少したが, その程度は有意ではなかつ

Table 1. Changes of mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), plasma norepinephrine concentration (pNA) and coefficient of variation of RR intervals (CV_{RR}) following 60° head-up tilt in normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT)

		NT n=10	EHT n=7
Age (yrs)		51.9±3.0	51.0±2.8
MAP (mmHg)	Supine	80.8±3.2	109.9±3.3*
	Tilt	85.6±1.6†	109.0±8.4*
	%Δ	7.0±3.4	1.3±2.8
HR (bpm)	Supine	62.2±2.0	58.6±5.5
	Tilt	79.4±2.8††	78.7±4.8††
	%Δ	17.5±3.9	38.9±6.4
pNA (pg/ml)	Supine	75.6±7.2	108.7±25.8
	Tilt	213.3±23.9††	283.5±34.8††
	%Δ	158.5±27.9	202.2±35.4
CV _{RR} (%)	Supine	3.43±0.40	3.33±0.36
	Tilt	2.58±0.31††	2.94±0.26
	%Δ	-21.48±7.53	-7.52±9.72

%Δ=percentage change of parameter.

* p < 0.05 vs NT; † p < 0.1 vs corresponding supine value; †† p < 0.05 vs corresponding supine value.

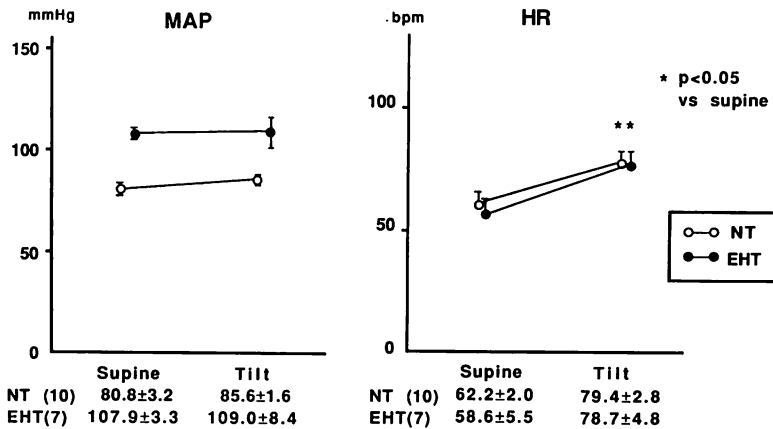


Fig. 1. Changes in mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) following 60° head-up tilt in normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT).

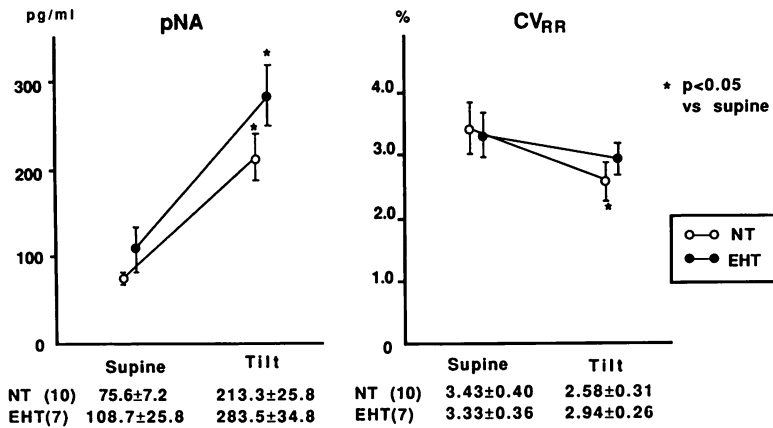


Fig. 2. Changes in plasma noradrenaline concentration (pNA) and coefficient of variation of RR intervals (CV_{RR}) following 60° head-up tilt in normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT).

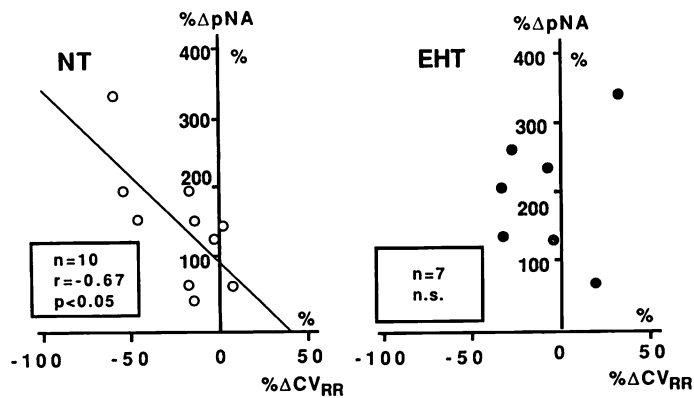


Fig. 3. Correlation between percentage changes in coefficient of variation of RR intervals (%ΔCV_{RR}) and plasma noradrenaline concentration (%ΔpNA) following 60° head-up tilt in normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT).

た。

4. 諸量の tilt 前後の % 変化率の相互関係

%ΔCV_{RR} と %ΔpNA との間に、正常群においてのみ有意な負相関関係を認めた (Fig. 3)。なお、正常群、高血圧群のいずれにおいても、%ΔMAP や %ΔHR と %ΔpNA, %ΔCV_{RR} 間には明らかな相関関係は認められなかった。

考 察

高血圧症の発症や昇圧機序に対し、昇圧系とし

ての交感神経系の作動異常が関与するであろうことは、古くから着目され、多大の業績が集積されてきた。これに反して、高血圧の病因や病態に関わる副交感神経系の意義については、方法論上の困難性や制約もあり、その検討は極めて少ない。高血圧自然発症ラット (SHR) の心筋内アセチルコリン (ACh) およびノルアドレナリン (NA) 濃度を検討した Tsuboi らの成績¹¹⁾では、高血圧発症初期には血圧の上昇に並行した心筋内 NA 濃度の上昇、すなわち交感神経系の亢進があり、同

時にこれに拮抗すべく心筋内 ACh 濃度も増加、つまり、副交感神経活性の増大が認められるという。一方、ヒトにおいては、本態性高血圧症の前段階とも考えられる境界域高血圧者において、薬理学的自律神経遮断を用いた Julius らの検討^{12,13)}がある。これによると、境界域高血圧者では交感神経活性の亢進に加え、血管拡張性に作用する副交感神経活性低下の可能性が指摘され、SHR の成績とは必ずしも合致していない。またこれ以外には、本態性高血圧症の病因や病態形成に関わる副交感神経機能を詳細に検討した報告はない。

一方、近年、心電図 RR 間隔の呼吸性変動を用い、副交感神経機能を評価しようという試みが Wheeler & Watkins¹⁾により提唱されている。すなわち、心電図 RR 間隔の呼吸性変動 (CV_{RR})は硫酸アトロピン投与による副交感神経遮断により消失し、 β 遮断薬であるプロプラノロール投与によっては影響を受けないことから、この心拍の変動は主に迷走神経心臓枝の遠心性発射活動に依存する^{1,3,5)}とするものである。また、この際の心電図 RR 間隔の変動は、安静臥位下の自然呼吸時の CV_{RR} をもって表現されるという。

他方、 CV_{RR} は心肺圧受容体・迷走神経求心路・自律神経中枢・迷走神経遠心路からなる反射弓の機能の影響を受けるので、 CV_{RR} の測定値のみから直ちに副交感神経活性を評価するのは難しいとする報告^{4-6,16)}もある。しかし、副交感神経の“反射機能”を総括的に把握するには、 CV_{RR} は有用であるとする見解⁴⁾が強い。そして最近では、 CV_{RR} は糖尿病性神経障害や脳血管障害等を有する患者の自律神経機能検査の一つに加えられ、臨床使用されるようになった^{3-5,8)}。

本研究では CV_{RR} を用い、本態性高血圧症の副交感神経機能の検討をした。我々は既に本態性高血圧患者(高血圧群)では同年代の正常血圧者(正常群)に比し、安静臥床下の CV_{RR} から推測される副交感神経機能の低下の可能性を示した⁹⁾。また、受動的体位変換(tilt)による静脈還流減少

時の交感神経系の変動を両群間で年齢区分ごとに検討し、中年(40-59歳)、老年(≥ 60 歳)高血圧群では、若年(40歳未満)高血圧群や同年代の正常群に比し、tilt 時の pNA の変動から推察される交感神経系の作動が减弱していることを報告^{14,15)}している。本研究ではさらに、両群における tilt 時の交感神経活動に加え、副交感神経活性の変動と両系の相互関連性を pNA と CV_{RR} の面から対比検討した。しかも本研究では加齢による影響を除外すべく、両群の年齢を対応させている。

その結果、安静時の CV_{RR} は正常群に比し高血圧群で低値を示したが、推計学的な有意差を得るには至らなかった。これには本研究の対象例数が少なかったことが一因であると考えられる。

一方、tilt 時に正常群では有意に pNA が上昇、 CV_{RR} は低下した。これは tilt による静脈還流の減少による心拍出量低下を代償すべく、心肺圧受容体を介して交感神経活性が亢進、副交感神経活性は逆に减弱したためと考えられる。しかし、高血圧群では tilt 時の pNA の増加率は正常群とほぼ同程度ないしはやや高値であったが、 CV_{RR} には明らかな抑制をみず、正常群と趣を異にした。以上より、高血圧群では tilt による体位変換時、心肺圧受容体を介して起こる交感神経活動亢進に対し、それに呼応して生じる筈の副交感神経活動の抑制反応に異常のあることが強く示唆される。

また、tilt 時の pNA と CV_{RR} の変化率の相関で、正常群では両者間に有意な負相関を認めたが、高血圧群ではかかる相関関係を見出し得なかった。この成績もまた、前述した高血圧群における tilt 時の交感神経、副交感神経両系間の調節機構の変調の存在を支持するものといえよう。

結 論

正常血圧者(正常群; 51.9 ± 3.0 歳)および WHO I, II 期本態性高血圧患者(高血圧群; 51.0 ± 2.8 歳)における、20分間の 60° head-up tilt による体位変換時の交感神経系と副交感神経系の変動を、血漿ノルアドレナリン濃度(pNA)と心電図 RR 間

隔変動係数 (CV_{RR}) の面から検索し, さらに両系の相互関連性を検討し以下の成績を得た.

1. Tilt により, 平均血圧 (MAP) は正常群, 高血圧群のいずれにおいても有意な変動を示さなかったが, 心拍数 (HR), pNA は両群とも有意に増加した.

2. Tilt により CV_{RR} は正常群では有意に減少したが, 高血圧群では有意な変動を示さなかった.

3. Tilt 前後の $\% \Delta CV_{RR}$ は正常群では $\% \Delta pNA$ と有意に負の相関を示したが, 高血圧群ではかかる相関を認めなかった. またいずれの群においても, $\% \Delta CV_{RR}$ と $\% \Delta MAP$ あるいは $\% \Delta HR$ との間には明らかな相関を認めなかった.

以上より, 正常群では tilt による静脈還流減少時には交感神経活性の亢進に加えて, 副交感神経活性は抑制され, 血圧低下が防止されると考えられる. 一方, 高血圧群では tilt 時の交感神経活性の上昇に呼応した副交感神経活動の抑制はみられず, 高血圧群の血圧調節に関わる副交感神経活動の異常が強く示唆された.

要 約

本態性高血圧患者(高血圧群)における体位変換時の交感神経系と副交感神経系の変動の相互関連性を, 心電図 RR 間隔変動係数 (CV_{RR}) を用いて検討した. 正常血圧者(正常群) 10 例 (51.9±3.0 歳), 高血圧群 7 例 (51.0±2.8 歳) を対象に, 安静臥床時と, それに引き続く 20 分間の 60° head-up tilt 施行後に, それぞれ平均血圧, 心拍数, 血漿ノルアドレナリン濃度 (pNA) および CV_{RR} を測定した.

Tilt 後, CV_{RR} は正常群で有意に減少したが, 高血圧群では有意な変動を示さなかった. 一方, 両群とも平均血圧は有意な変動を示さなかったが, 心拍数, pNA は有意に増加した. $\% \Delta CV_{RR}$ は $\% \Delta pNA$ と正常群で有意な負相関を示したが, 高血圧群ではかかる相関をみなかった. しかし, 両群ともに $\% \Delta CV_{RR}$ と $\% \Delta MAP$ あるいは $\% \Delta HR$

との間に明らかな相関を認めなかった.

以上より, 正常群では, tilt 時には血圧低下を防止すべく交感神経活性の亢進に呼応して, CV_{RR} の変動から推測される副交感神経活性は抑制されると考えられるが, 高血圧群ではこの際の血圧調節に関わる副交感神経活性の変動に異常のあることが強く示唆された.

文 献

- 1) Wheeler T, Watkins PJ: Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 4: 584-586, 1973
- 2) Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, Tice D, Reenan A, Swedine S, Halter JB, Porte D Jr: Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 31: 339-345, 1982
- 3) Taylor EW, Butler PJ: Nervous control of heart rate: Activity in the cardiac vagus of the dogfish. *Resp Environ Exercise Physiol* 53: 1330-1335, 1982
- 4) 日吉俊紀, 田中信行: 心電図 RR 間隔の変動係数と交感および副交感神経活動の関係. *医学のあゆみ* 127: 201-202, 1983
- 5) 景山 茂: 心電図 RR 間隔変動を用いた自律神経機能検査法. *脳神経* 36: 433-439, 1984
- 6) Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, Trazzi S, Rienzo MD, Mancia G: Role of heart rate variability in the production of blood pressure variability in man. *J Hypertension* 5: 557-560, 1987
- 7) 黒岩義之, 和田知子, 東儀英夫: 各種神経疾患における心電図 RR 間隔 variation の測定とその意義. *自律神経* 23: 260-265, 1989
- 8) 菊池範行, 吉見輝也: 自律神経機能検査. *総合臨床* 35: 254-258, 1986
- 9) 島崎 優, 菊池健次郎, 小早川 洋, 山本真根夫, 工藤千佳, 和田篤志, 坂本孝志, 沢井仁郎, 向 博也, 飯村 攻: 本態性高血圧患者の心電図間隔変動係数について: 加齢, 血行動態および交感神経・副腎髄質機能との関連より. *日老医誌* 28: 640-645, 1991
- 10) Yamatodani A, Wada H: Automated analysis for plasma epinephrine and norepinephrine by liquid chromatography, including a sample clean up procedure. *Clin Chem* 27: 1983-1987, 1981
- 11) Tsuboi H, Ohno O, Ogawa K, Ito T, Hashimoto H, Okumura K, Satake T: Acetylcholine and norepinephrine concentrations in the hearts of spontaneously hypertensive rats: A parasympa-

- thetic role in hypertension. *J Hypertension* **5**: 323-330, 1987
- 12) Julius S, Pascual AV, London R: Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic form of borderline hypertension. *Circulation* **44**: 413-418, 1971
- 13) Julius S, Hansson L, Andrén L, Gudbrandsson T, Sivertsson R, Svensson A: Borderline hypertension. *Acta Med Scand* **208**: 481-489, 1980
- 14) Imura O, Kikuchi K, Satoh S: Plasma noradrenaline concentration and pressor response to infused noradrenaline in patients with borderline hypertension, and mild or moderate essential hypertension. *Jpn Circ J* **48**: 159-167, 1984
- 15) Satoh S, Kikuchi K, Miyama A: The significance of sympathetic nerve activity in the hypertensive mechanism of essential hypertension: With special reference to the effect of aging and renal noradrenaline clearance on plasma noradrenaline concentration. *Sapporo Med J* **59**: 403-415, 1990 (in Japanese)
- 16) 二宮石雄, 佐田孝治, 本田俊弘: 副交感神経系と交感神経系の相互関係. *日本臨床* **43**: 894-901, 1985