

● 一般演題

運動負荷時における最大エントロピー法による
心拍数変動指標 (LF/HF) と血漿カテコラミンの変動防衛医科大学校防衛医学研究センター 栗田 明・松井岳巳・石塚俊晶
防衛医科大学校第一内科 高瀬凡平・里村公生

はじめに

最近ホルター心電図で記録された心拍数変動指標 (heart rate variability: HRV) を用いて心臓自律神経機能を評価し, HRV の値と心臓性突然死を含めた心事故に関する多くの報告がされている¹⁻³⁾。運動負荷試験は虚血性心臓病の診断に欠くことのできない比較的簡単に実施できる診断手技である。しかし運動負荷時の HRV の値から自律神経機能や交感神経の変化について詳細に調べた報告は少ない。

そこで比較的短い時間の HRV の解析に適しているとされる最大エントロピー法を用いた HRV⁴⁾と, 交感神経の代謝産物である血漿カテコラミンの両面から運動負荷時の心臓自律神経系の評価を行った。

1 対象と方法

対象は虚血性心疾患 32 例 (平均年齢は 67±9 歳), 男性 30 例, 女性 2 例であり, 本試験の意義を説明して許可を得た後に, Bruce のプロトコル⁵⁾によりトレッドミル運動負荷試験を行った。運動負荷には Case 12 を用い運動の中止目標は通常の運動負荷試験の中止基準とした。また 1 分ごとに血圧 (BP) を Korotokoff 法により測定し, PRP (HR×Bps mmHg/sec) を算出した。

1) HRV の測定法

Case 12 に諏訪トラスト社製 (Memcalc) に心電図ケーブルを接続して, 負荷前の 20 分間と負荷中および負荷終了後の 20 分間の安静仰臥時

の心電図から HRV を経時的に記録した。図 1 に運動負荷前安静時における最大エントロピー法による解析法を示す。図 1 左上に各時間における RR を示す。図 1 下の横軸に frequency を, 縦軸に PSD (power spectral density) を示す。この図には, 数多くのピークが認められ, その勾配を frequency の値 (領域) に応じて積分した値が, 0~0.0400 Hz では 195.0 (PSD) で, 全体の 40.78% に相当する。HRV の周波数解析に準じて 0.0400~0.1500 Hz を LF (169.2 PSD, 35.38%) に, 0.1500~0.4000 Hz を HF (100.2 PSD, 20.96%) に分類し, その両者の比 LF/HF (169.2/100.2=1.69) を交感神経機能を表す指標として本研究では検討した。

2) 採血法

ベッド上で仰臥位時に 24G のサーフロー針を前腕静脈に挿入固定して, 生理的食塩水で血管のルートを確認した後に前腕をシーネ固定した。次いで運動負荷試験用のベルトに移動した後約 20 ml 採血した。安静時の各パラメーターを記録後負荷を開始し, 一部の症例ではステージ 2 の終了時に約 5 ml 採血した。負荷終了後ただちに 3000 rpm で遠沈し, その血清を酵素法を用いて血漿ノルエピネフィリン (NE) と血漿エピネフィリン (E) を測定した。

2 結 果

1) 運動負荷前後における各パラメーターの変化

表 1 に運動負荷前後に肘静脈から採血するこ

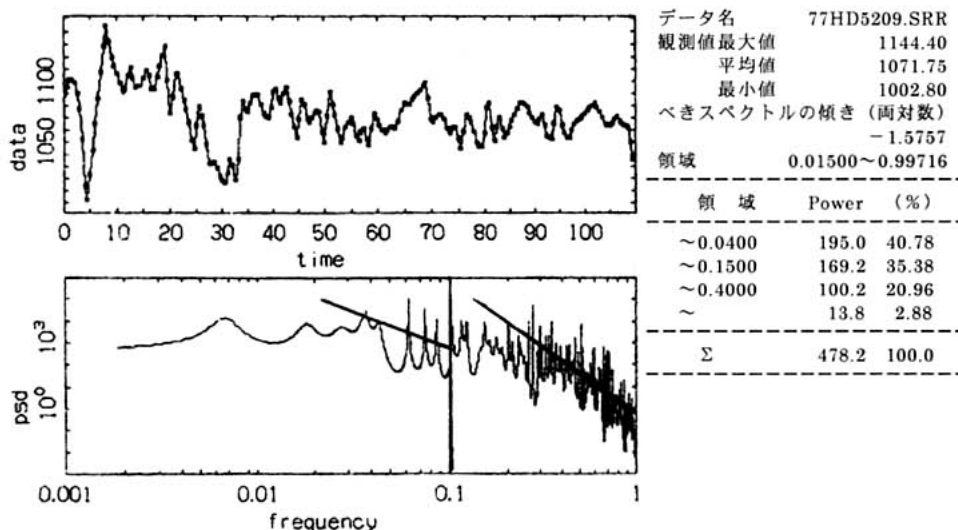


図 1 最大エントロピー法による解析例

表 1 運動負荷前後のカテコラミンと LF/HF

	負荷前	負荷後	
NE	386±220	1124±552	$p < 0.05$
E	43±22	78±41	$p < 0.05$
LF/HF	2.3±1.9	2.2±1.9	NS

表 2 運動負荷前後の HRV とカテコラミンの相関係数

Δ LF/HF	vs Δ NE	$r = 0.04$	$p = 0.8$
Δ LF/HF	vs Δ E	$r = -0.04$	$p = 0.8$
LF/HF 前	vs NE 前	$r = 0.4$	$p = 0.2$
LF/HF 後	vs NE 後	$r = -0.2$	$p = 0.3$
LF/HF 前	vs E 前	$r = 0.4$	$p = 0.02$
LF/HF 後	vs E 後	$r = 0.4$	$p = 0.02$

とにより求めた血漿カテコラミン濃度と運動負荷前後の LF/HF の変化を示す。負荷試験前の NE から約 3 倍, 有意 ($p < 0.05$) に上昇した。E も同様に負荷試験前には 43 ± 22 pg/ml が負荷試験後には 78 ± 41 と有意 ($p < 0.05$) に上昇した。表 1 に示すごとく負荷試験前で LF/HF は 2.3 ± 1.9 が負荷後もほとんど有意な変化は認められなかった。

表 2 に運動負荷前後の HRV と血漿カテコラミンの相関関係を示す。表 2 に示すように運動負荷前後の HRV の負荷試験前後の変化率と NE, E の変化率すなわち Δ NE, Δ E と Δ LF/HF の間に有意な相関は得られなかった。また同様に負荷試験前の LF/HF と NE や E との間にも同様に有意な関係は認められなかった。

2) HRV の低値群と高値群による分析

心事故例の HRV を分析すると HRV の低値

群に多いことが明らかになってきている。そこで Bigger らの報告に従い⁶⁾, LF/HF=1.0 で LF/HF 高値群 ($n=21$) と低値群 ($n=11$) に分類し検討を行った。

表 3 には LF/HF 高値群と低値群の各種パラメーターの一覧を示す。表 3 に示すように両群間に運動負荷時間では有意の差は認められなかったが, Δ NE は HRV 高値群で低値群に比べ増加する傾向 ($p = 0.06$) を示した。また, Δ E は高値群で低値群に比べ有意 ($p < 0.05$) に増加していた。一方, 運動負荷前後の PRP の変化は LF/HF 高値群では低値群に比べて有意に小さかった。なお陳旧性心筋梗塞 (血行再建術を含む) の頻度は, LF/HF の低値群では 11 例中に 7 例認められたのに対し, LF/HF の高値群では

表 3 LF/HF 高値群と低値群の各種パラメーターの一覧

	低値群 (n=11)	高値群 (n=21)	
ΔNE	489.2±316.8	870.9±608	p=0.06
ΔE	19.9±23.1	46.5±33	p<0.05
Ex. time	372.8±130.6	425.6±126.3	NS
ΔPRP	39±38.9	16.3±24.6	p<0.05
OMI (CABG 含む)	7/11 例	4/21 例	p<0.05

LF/HF=1.0 で高値群と低値群に分けたときの各指標

21 例中 4 例のみであり LF/HF の低値群のほうがより重症な冠疾患を有していた。

3 考 察

HRV の解析方法には高速フーリエ変換 (fast fourier transform : FFT)⁷⁾ と最大エントロピー法を用いた周波数解析と時系列解析法が知られている。FFT は心拍数が短時間の間に变化するような運動負荷試験時の HRV の解析には必ずしも適さない。これに比べて、本研究で用いた HRV の解析法は最大エントロピー法であり、その解析には 100 心拍の RR 間隔があれば十分である。また各 frequency の面積を測定し、さらにその比より LF/HF を算出しているので運動負荷時における自律神経機能を評価するにはより適した方法であるといえる。よって以上の理由により本研究では HRV の解析には最大エントロピー法を採用した。しかし運動負荷試験後には血漿カテコラミンの値は有意に上昇しているのに、LF/HF の値はほとんど変化しなかった。このことは、本指標が必ずしも運動負荷試験に伴う自律神経の変化を表す指標として適していないかも知れない。

しかし Bigger らの報告に従い、安静時の LF/HF 値を <1 の低値群と ≥1 の高値群に分けて分析すると、運動負荷時間では両群間に差はなかったのに、LF/HF 低値群で血漿カテコラミンの値の変化は少なかったが、PRP の変化が大きかった。その理由として、LF/HF 低値群は高値群に比べてトレッドミル運動負荷終了時にはより多くの心筋酸素消費量を要しているこ

とが推定される。一般に労作性狭心症の発作時には心筋酸素消費量がより高値であることを考慮すると、この群ではより早期に労作性狭心症の状態に近いことが想定される。しかし本研究で調べた血漿カテコラミンは前腕静脈血であり心臓漏出性の NE, E でないこと、また HRV の分析に最大エントロピー法を用いていることなど考慮しなければならない問題がある。いずれにしても安静時の LF/HF が <1 の症例は ≥1 の症例に比べて約 6 ないし 7 分ぐらいの運動負荷でより多くの心筋酸素を要することが示唆された。PRP は心筋の酸素消費量を表す指標であると考慮すると⁸⁾、LF/HF 低値群では運動負荷後に労作性狭心症が起きやすい状態が生じていると推定された。

文 献

- 1) Takase B, Kurita A, Noritake M, Uehata A, Maruyama T, Nagayoshi H, Nishioka T, Mizuno K, Nakamura H : Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure. *J Electrocardiol* 25 : 79-88, 1992
- 2) Underwood RD, Sra J, Akhtar M : Evaluation and treatment strategies in patients at high risk of sudden death post myocardial infarction. *Clin Cardiol* 20 : 753-758, 1997
- 3) Pozzati A, Pancaldi LG, Di Pasquale G, Pinelli G, Bugiardini R : Transient sympathovagal imbalance triggers "ischemic" sudden death in patients undergoing electrocardiographic Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 27 : 847-852, 1996
- 4) Kohara K : Autonomic nervous function in

- essential hypertension in the elderly : Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Am J Hypertens* **9** : 1084-1089, 1996
- 5) Bruce RA : Exercise testing of patients with coronary artery disease. *Ann Clin Res* **3** : 323-332, 1971
- 6) Bigger JT *et al* : Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* **85** : 164-171, 1992
- 7) Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei RL, Camm AJ, Malik M : Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **27** : 270-276, 1996
- 8) Acanfora D, Vitale DF, Rengo C *et al* : Effect of gallopamil on myocardial microperfusion in patients with stable effort angina : A randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled trial. *Cardiology* **88** : 353-360, 1997