

## ●特別講演

## 鼓動のリズムバランスを感じ診る

新潟大学医学部大学院保健学研究科 池主雅臣・齋藤 修・奥田明子

## はじめに

心拍数の上昇または低下、期外収縮などによる心周期の突然の変化は不整脈発症の契機となる。自律神経興奮は心拍数の変化、期外収縮の発症に深く関わっているが、同じ心拍数(心周期)であっても交感神経と副交感神経の緊張バランス、強度、変化のダイナミクスはそのつど異なっている。これは心拍数(心周期)の絶対値だけから不整脈の発症を予測することが難しいことと関係する。

本研究会で自律神経興奮と不整脈についての研究成果を発表した際の要旨を記す。

## 1 心拍変動と自律神経興奮

動物実験で星状神経節を電気刺激して交感神経興奮優位の状態を誘導すると、刺激開始15～30秒後から血圧と心拍数の上昇が生じる(図1A)。刺激強度を増大させると心室性期外収縮、非持続性心室頻拍も誘発される(図1A)。上昇した血圧と心拍数は電気刺激を中止すると数分でベースラインの値に復する。一方、副交感神経興奮優位の状態を誘導するため頸部迷走神経管を電気刺激すると心周期は刺激直後に延長する(図1B)。刺激を中止すると心拍数は一旦速脈化を呈し、その後ベースラインに復する。

われわれはこのような心拍血圧変動時の交感神経興奮と副交感神経興奮を、心拍変動のスペクトラム解析(MemCalc法)を行って評価している<sup>1,2)</sup>。すなわち、デジタル記録した心電図の周波数領域から高周波成分(HF：0.15–

0.40Hz)と低周波成分(LF：0.04–0.15Hz)を抽出し、それぞれのパワー値[HF-amp：(2・HF component)<sup>1/2</sup>], [LF-amp：(2・LF component)<sup>1/2</sup>]を測定して、HF-ampを副交感神経興奮の指標、LF/HFを交感神経興奮の指標として用いる<sup>3)</sup>。

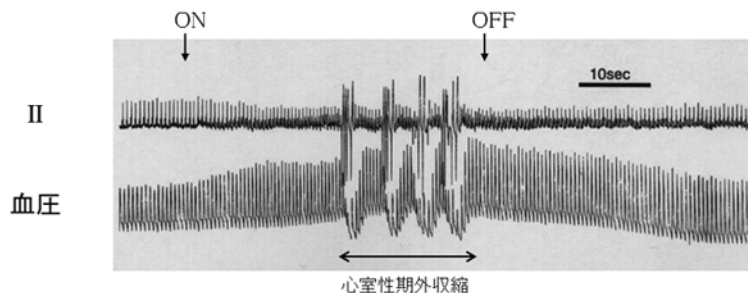
先の星状神経節と頸部迷走神経管の電気刺激による血圧と心拍数の変化を、自律神経興奮の指標とともにみると、星状神経節刺激でHFは低下し、LF/HFが上昇することから交感神経興奮が亢進していることがわかる(図2)。頸部迷走神経管を電気刺激した際には、HFが上昇しLF/HFは低下している(図2)。電気刺激中止後に誘導される一過性速脈では星状神経節を直接電気刺激した時よりもむしろ大きなLF/HFが観察されている。心拍数(心周期)の絶対値だけで自律神経興奮の強度・ダイナミクスを評価することができないことを支持する所見と考える。

血管迷走神経失神を生じた症例のホルター心電図を図3に示す。洞停止によるイベント発症前には、心拍数の上昇と低下が繰り返し生じており、交感神経興奮と副交感神経興奮が短時間に大きく変動し、最終的には両者の興奮がバランスを逸して失神発作に至ったことが感じ取られる。

## 2 特発性心室細動と自律神経興奮

先天性QT延長症候群(LQTS)は遺伝子型によって自律神経興奮の功罪に相違があることが知られている<sup>4)</sup>。すなわち、LQTS-type 1と

A：星状神経節刺激



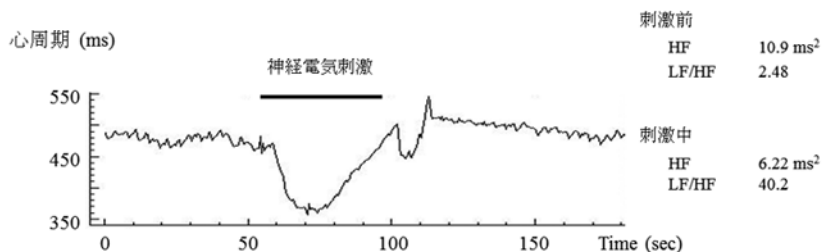
B：頸部迷走神経管刺激



図1 星状神経節と頸部迷走神経管の電気刺激

動物実験モデルでの検討。星状神経節を電気刺激すると血圧と心拍数は徐々に上昇し、心室性期外収縮も誘発された(パネルA)。頸部迷走神経管を電気刺激すると心拍は直ちに低下し、刺激を中止すると速やかに回復した(パネルB)。

A：星状神経節刺激



B：頸部迷走神経管刺激

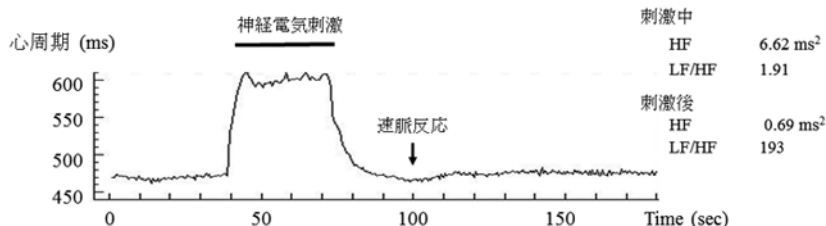


図2 星状神経節と頸部迷走神経管の電気刺激

動物実験モデルでの検討。星状神経節を電気刺激すると心周期の短縮に伴ってHFの低下とLF/HFの上昇がみられる(パネルA)。頸部迷走神経管を電気刺激するとHFの増大とLF/HFの低下が観察される。刺激中止後に誘発される速脈反応の際は、LF/HFが大きく増加している(パネルB)。

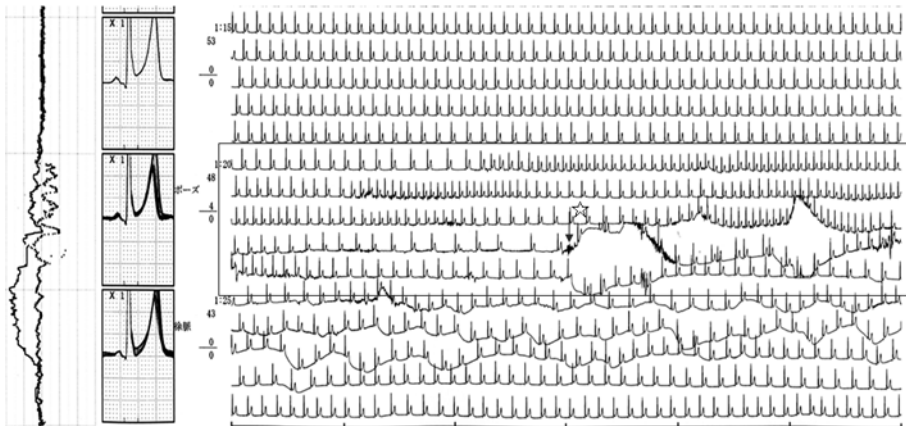


図3 血管迷走神経反射による失神

洞停止による失神発作(↓☆)直前には、大きな心拍変動が繰り返し記録されている(ボックス内)。

LQTS-type 2の症例は交感神経緊張が不整脈イベントに関与するため、ハイリスク症例に $\beta$ 遮断薬が推奨される<sup>4)</sup>。一方、LQTS-type 3の症例は安静時に不整脈イベントが多いため、ハイリスク症例の薬物療法は $\beta$ 遮断薬ではなくメキシレチンが候補にあげられる<sup>4)</sup>。とはいえLQTSの遺伝子検査が臨床応用されるまでは、遺伝子型に関わらずハイリスク症例には $\beta$ 遮断薬が用いられていた。交感神経緊張はLQTS-type 3症例に不整脈イベントを惹起する可能性はないのだろうか？ 適度な交感神経緊張で心拍数が徐々に上昇した場合、心室再分極時間の短縮(QT間隔の短縮)とともに心室再分極分布の不均一性が是正されて不整脈源性は減弱する。しかし、過度の交感神経緊張が短時間に生じた場合、不応期分布の不均一性が残る心室で期外収縮を契機に心室細動が発症する可能性は否定できない。われわれのLQTS-type 3実験モデルを用いた検討では、中等量のエピネフリン( $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ )負荷は抗不整脈効果を示したが、高用量のエピネフリン( $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ )を負荷すると期外収縮を契機に心室細動が誘発された(図4)<sup>5)</sup>。なお $\beta$ 遮断薬で前処置すると、高用量のエピネフリンを用いても心室細動は誘発されなくなった。

Brugada症候群の臨床例でも類似した経験を

している。Brugada症候群では心室細動の治療にイソプロテレノールが用いられる<sup>4)</sup>。これはイソプロテレノールで内向きカルシウム電流が増幅し、心外膜活動電位第1相のノッチ形成が阻止され、phase 2リエントリー成立を阻止するとともに、心室再分極分布の不均一性は是正されるためと説明されている<sup>4)</sup>。しかし、先のLQTS-type 3実験モデルと同様、心室再分極分布の不均一性が是正される前にイソプロテレノールで期外収縮が生じた場合などは、イソプロテレノールの治療効果は限定的となるかもしれない。われわれの経験した症例は、繰り返す心室細動発作にイソプロテレノールを用いたところ、前胸部誘導のST上昇は減高したものの、心室細動発作の頻度がむしろ増加した<sup>6)</sup>。

### 3 自律神経修飾による心室頻拍の治療

器質的心疾患を有する症例の心室性不整脈の治療は植え込み型除細動器が基本であるが、不整脈発作が頻回でelectrical storm(ES)の状態となった場合には何らかの治療介入が必要となる<sup>7)</sup>。この場合、自律神経は重要な介入ポイントとなり、さまざまな方法で交感神経緊張の抑制が行われる。実際に鎮静、麻酔、 $\beta$ 遮断薬がES抑制の初期治療に用いられており、一定の成果を上げている。重症例の場合、短期作用

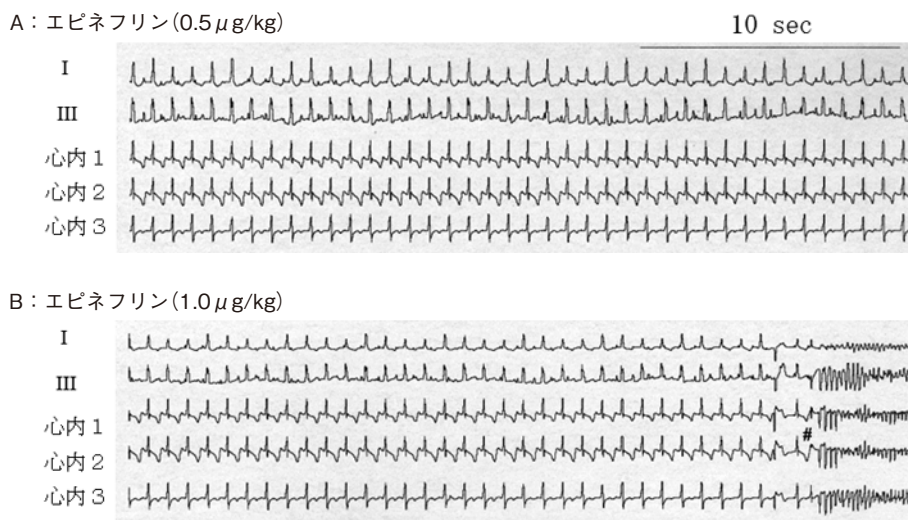


図4 エピネフリン負荷

動物実験モデル(LQTS-type 3)での検討。中等量のエピネフリン負荷(パネルA)で心拍は徐々に上昇し、不整脈の発症はみられなかった。高用量のエピネフリン負荷(パネルB)を行うと心室性期外収縮を契機(＃)に心室細動が発症した。

Chinushi M, et al. Europace 2008;10(2):249-55. © Masaomi Chinushi, et al. 2008, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

型 $\beta$ 遮断薬の静注、交感神経節のブロックと切除、腎動脈アブレーション、硬膜外ブロックが有効であったとする報告もある。

ここでは腎動脈アブレーションに関する知見を紹介する。腎動脈アブレーションは腎動脈内からのカテーテルを介した高周波通電で腎動脈周囲に分布する自律神経を焼灼する新しい非薬物療法である<sup>8)</sup>。交感神経緊張を減弱させる効果が期待できることから、難治性高血圧、糖尿病、腎障害、不整脈の治療に応用できる可能性が報告されている。腎動脈周囲の求心性神経が刺激されると、脳中枢を介して全身の交感神経興奮が亢進して血圧が上昇する<sup>9)</sup>。一方、遠心性に交感神経が刺激されると、レニン分泌増加、ナトリウム再吸収亢進、腎血流量低下を介して昇圧の機転となる<sup>9)</sup>。

われわれは動物実験モデルを用いた検討を行い、以下の知見を報告している<sup>10)</sup>。すなわち、①腎動脈内からの神経電気刺激で血圧上昇と速脈化が生じる(図5)。この昇圧速脈反応には心拍変動解析のLF/HFと血中カテコラミンの上

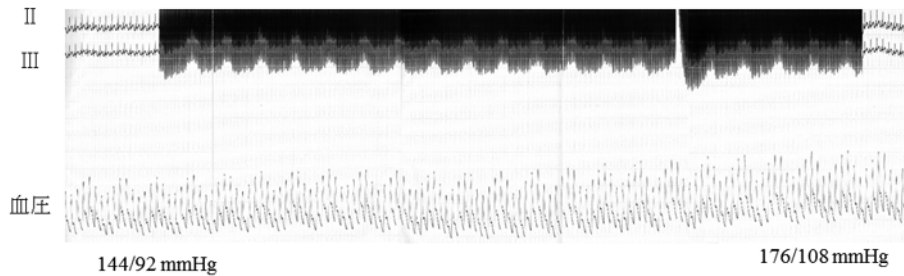
昇が伴っており、全身の交感神経緊張が亢進していることが示された。一部の実験では昇圧速脈に伴って心室性期外収縮も誘発される。②腎動脈内に挿入したカテーテルから高周波通電を行って腎動脈アブレーションを行うと、神経電気刺激による昇圧速脈反応は著明に抑制され(図5)、LH/HFと血中カテコラミンの上昇、心室性期外収縮誘発もみられなくなった。不整脈基盤を有する症例では、心室性期外収縮が心室頻拍・心室細動の契機となりうる。腎動脈アブレーション後に心室期外収縮が誘発されなくなったことは、腎動脈アブレーションがES等の重症不整脈の治療オプションとなりうることを支持した所見と考えている。

## まとめ

本稿で紹介した事例と成績は、一般的とはいえないもの、研究段階であるものも多く含まれている。しかし、不整脈の発症において自律神経興奮は単純な一方向性効果を示すものではなく、強度・バランス、変化のダイナミクス等に



A：アブレーション前



B：アブレーション後

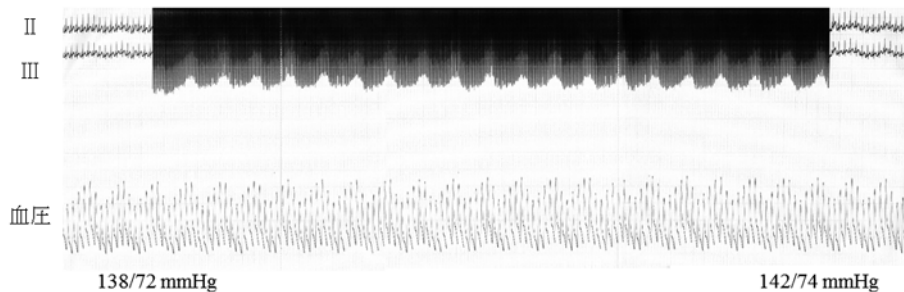


図5 腎動脈アブレーション

動物実験モデルでの検討。腎動脈内に挿入したカテーテルから神経電気刺激を行うと血圧上昇が観察された(パネルA)。腎動脈アブレーション後に同様の神経電気刺激を行ったが、昇圧反応は誘発されなくなった(パネルB)。

よって、多様に関与しうる可能性を感じて診療にあたることは重要と考えている。

## 文 献

- 1) Sawada Y, Ohtomo N, Tanaka Y, et al. New technique for time series analysis combining the maximum entropy method and non-linear least squares method: Its value in heart rate variability analysis. *Med Biol Eng Comput* 1997;35:318-22.
- 2) Murasato Y, Hirakawa H, Harada Y, et al. Effects of systemic hypoxia on R-R interval and blood pressure variabilities in conscious rats. *Am J Physiol* 1998;275:H797-804.
- 3) Sugiura H, Chinushi M, Komura S, et al. Heart rate variability is a useful parameter for evaluation of anticholinergic effect associated with inducibility of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28:1208-14.
- 4) 日本循環器学会. QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン(2012年改訂版).
- 5) Chinushi M, Izumi D, Iijima K, et al. Antiarrhythmic vs. pro-arrhythmic effects depending on the intensity of adrenergic stimulation in a canine anthopleurin-A model of type-3 long QT syndrome. *Europace* 2008;10:249-55.
- 6) Chinushi M, Iijima K, Sato A, Furushima H. Short-coupling premature ventricular complexes from the left ventricle triggered isoproterenol-resistant electrical storm in a patient with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2013;10:916-20.
- 7) 日本循環器学会. 不整脈の非薬物治療ガイドライン(2011年改訂版).
- 8) Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-81.
- 9) Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 2031-45.
- 10) Chinushi M, Izumi D, Iijima K, et al. Blood pressure and autonomic responses to electrical stimulation of the renal arterial nerves before and after ablation of the renal artery. *Hypertension* 2013;61:450-6.