

心臓への迷走神経機能の加齢に伴う経時的リズム変動の意義

Time-sequential changes of vagal activity with aging

桜林 耐
沢登 貴雄
石井 博之
吉崎 哲世
田村 康二

Tai SAKURABAYASHI
Takao SAWANOBORI
Hiroyuki ISHII
Tetsuyo YOSHIZAKI
Kohji TAMURA

Summary

We examined the correlation of the time-sequential variability of vagal activity with the heart, and then the circadian rhythm of vagal activity and its changes with aging were investigated. The subjects consisted of 154 healthy volunteers, 90 males and 64 females whose ages ranged from 12 to 83 years. Holter monitoring was performed continuously for 24 hours. RR interval and RR₅₀ were measured using Ewing's method. Least square-fit of a cosine curve in a period of 24 hours of these parameters was calculated, and MESOR (midline estimating statistic of rhythm), amplitude and acrophase were determined.

The results were as follows:

1. In all subjects, the circadian rhythms of the RR interval were significantly noted. MESOR, amplitude and acrophase of the RR interval were 0.83 ± 0.07 sec (mean \pm SD), 0.16 ± 0.06 sec and 19.6 ± 33.8 degrees. MESOR and acrophase were not changed significantly by aging. Amplitude was significantly decreased by aging ($r = -0.23$, $p < 0.01$).

2. The circadian rhythm of RR₅₀ was dominantly and significantly noted in 92 of 154 cases. MESOR of RR₅₀ were 477 ± 301 counts/hr and the amplitudes of RR₅₀ were 319 ± 209 counts/hr. These indices were significantly changed by aging (MESOR: $r = -0.69$, $p < 0.01$; amplitude: $r = -0.51$, $p < 0.01$).

3. Acrophase of RR₅₀ was 30.0 ± 47.8 degrees, and it became delayed by aging ($r = 0.32$, $p < 0.01$).

In conclusion, 1) based on the cosinor analysis of time sequential changes of RR₅₀, the circadian rhythm of cardiac vagal activity was validated. 2) Heart rate is determined chiefly by the intrinsic heart rate and the autonomic nervous system. At rest vagal activity to heart rate is dominant over sympathetic activity, and the intrinsic heart rate decreases by aging. So the fact that MESOR of RR interval was not changed by aging and that MESOR of RR₅₀ decreased by aging indicated that vagal activity to the heart decreased with aging. 3) Vagal activity accelerated during the time between midnight and early morning.

Key words

Vagal activity Chronobiology Circadian rhythm RR₅₀ Aging

山梨医科大学 第二内科
山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110 (〒409-38)

The Second Department of Medicine, Yamanashi
Medical College, Shimokato 1110, Tamaho-cho,
Nakakoma-gun, Yamanashi 409-38

Received for publication August 1, 1991; accepted April 4, 1992 (Ref. No. 37-PS109)

はじめに

生物現象は経時的に常に変動するので、ある一つの時点での測定だけでは、結果の評価に限界がある^{1,2)}。そこで新しく、時間生物学では、時刻とともに non-random (cyclic) に変動する生物変量に対する評価法として、時系列全体に合致する適切な数学的モデルを用いてリズム計測を行ない、数量化してこの変化を認識しようとしている³⁾。脈拍、血圧、ならびに体温などには既に概日リズム (circadian rhythm) を含む各周期のリズムが存在することが証明されている^{4,5)}。さらに血球成分、血液生化学物質、ホルモンなどの体液成分にも、リズムの主要周期として概日リズムが存在することが認められている^{5,6)}、迷走神経系の概日リズムに関する検討はまだ報告されていない。

迷走神経は心臓に対し変時ならびに変伝導作用を持っており、心疾患の病態に重要な役割を演じている。この機能の解析法の一つとして心拍変動の分析が有用である。Ewing ら⁷⁾は連続する二つの RR 間隔の差の大きさを一定時間 (50 msec) で判別し、迷走神経機能の指標として用いた (RR₅₀)。その結果、この“Ewing 法”が心臓の迷走神経機能の解析に有用であると示した。

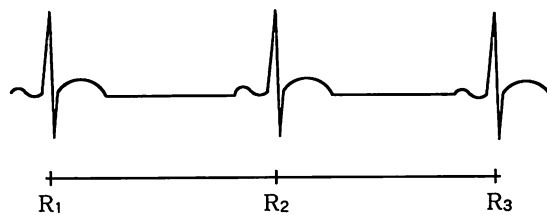
本研究の目的は、Holter 心電図によって 24 時間内の経時的心拍数変動と、RR₅₀ による、心臓に対する迷走神経機能の経時的リズム変動の検討を行なって、1) これらの概日リズムについての解明、および 2) 加齢に伴うこれらのリズム変動の変化を解明することである。

対象と方法

対象は健康人 154 名で、男性 90 名、女性 64 名、年齢は 12-83 歳 (平均 44 歳) で、その年齢分布は Table 1 に示すごとくである。ここで健康人とは、通常の臨床身体所見に異常なく、既往に心肺疾患がなく、また現在その訴えない者と定義した。Holter 心電図は、Avionics 製 (米国) Model 447, 453 ならびに 445A を使用して 24 時間の連続記

Table 1. Ages of the subjects

Age (yrs)	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71≤
Number	9	19	37	33	35	18	3



$$|(R_1 - R_2) - (R_2 - R_3)| \geq 50\text{msec} \rightarrow 1 \text{ count}$$

$$|(R_1 - R_2) - (R_2 - R_3)| < 50\text{msec} \rightarrow 0 \text{ count}$$

Fig. 1. Measurement method of RR₅₀ value (Ewing).

録を行なった。対象者には通常の日常生活を送ってもらい、日誌として起床時刻、就床時刻などを記録した。解析は Avionics 製 Trendsetter II を用い、得られた RR 間隔の処理の演算には、NEC 製マイクロコンピュータ 9801-RA を使用した。さらに自家製のソフトウェアを用い、1) 1 時間ごとの平均 RR 間隔と、2) RR₅₀ を 24 時間にわたって算出した。

Ewing の方式⁷⁾による RR₅₀ の算出方法を Fig. 1 に示す。連続する RR 間隔、すなわち R₁-R₂ と R₂-R₃ の差の絶対値が 50 msec 以上である時これを 1 点、50 msec 以下では 0 点とし、これらを 1 時間にわたり積算した値が、求める RR₅₀ である。RR₅₀ の計測上、心房性期外収縮とペースメーカー移動が問題となるため、Holter 心電図は CM5, NASA の 2 誘導で記録し、解析は 60 倍速でのオシロスコープと、25 mm/秒、10 mm/1 mV の記録紙で心房波を確認し、上記不整脈は減算した。さらに、心室性期外収縮が 1 時間に 5 個以上のものは、Ewing の報告と同様に先に除外した。

この平均 RR 間隔と RR₅₀ の経時的リズム変動

に対して、コサイナー法によるリズム解析を行なった。Nelson ら¹⁾のコサイナー法では、生物リズムの数式モデルとして、次に示すようなコサイン関数を使用する。

$$f(t) = M + A \cos(\omega t + \phi)$$

ここで、 $f(t)$ は時刻 t における M (MESOR: midline estimating statistic of rhythm: コサイン変動波の平均値), A (amplitude: コサイン波の最低値と最高値の差の半分), ω (angular frequency: 度/単位時間, 全周期は 360 度), ϕ (acrophase: 認定した零点から, コサイン波の振幅の最高値の時間的遅れ, 度) の関数を用いて表わされる。

今回の検討では、周期の長さは通常の規則的な 1 日の生活を送る個人に対するものとして、24 時間の概日リズムを取り上げた。指標 M , A , ϕ は、実測値と余弦曲線の差の自乗の合計が最小になるように決定した (最小自乗法による余弦関数回帰)。この推定した余弦関数が、zero-amplitude test, sinusoidality test を満たした時、有意な概日リズムがあると判定した。そして、算出した M , A , ϕ を概日リズムの経時的変数とし、リズム変動とその加齢に伴う変化を検討した。

また、対象例のうち 12 例 (男性 10 名, 女性 2 名, 年齢 25-41 歳) では 1 ヶ月以内に検査を 2 回施行し、概日リズムの時間生物学的指標の日差変動を検討した。

結 果

1. 解析の代表例

24 歳, 男性例 (Fig. 2) を示す。上段に 1 時間ごとの平均 RR 間隔, 下段に RR_{50} の日内変動が示してある。最小自乗法により求めた余弦関数を図内に示し, 曲線を重ねて表示した。この例では RR 間隔, RR_{50} ともに余弦関数が zero-amplitude test, ならびに sinusoidality test を満たしており, 有意の概日リズムがあると判定された。RR 間隔の M は 0.83 秒, A は 0.23 秒, ϕ は 31.7 度となり, RR_{50} の M は 202 個/1 時間, A は 197

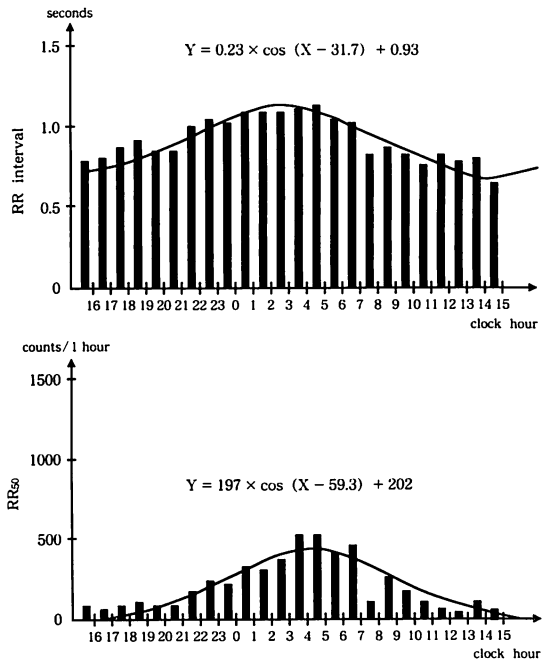


Fig. 2. Circadian rhythm of RR interval and RR_{50} .

Upper panel: circadian rhythm of RR interval. Each bar represents the mean value of RR interval in each hour. Cosine formula and cosine curve are demonstrated.

Lower panel: circadian rhythm of RR_{50} . Each bar represents the mean value of RR_{50} in each hour. Cosine formula and cosine curve are demonstrated.

Table 2. Cosinor data of circadian rhythm of RR interval and RR_{50}

	RR interval	RR_{50}
MESOR	0.83±0.07 sec	477±301 counts/hr
Amplitude	0.16±0.06 sec	319±209 counts/hr
Acrophase	19.6±33.8 degrees	30.0±47.8 degrees

個/1 時間, ϕ は 59.3 度となった。

2. RR 間隔の概日リズム

対象例全例で、1 時間ごとの平均 RR 間隔の日内変動に、有意の概日リズムが認められた (Table 2)。MESOR は 0.83±0.07 秒 (平均±標準偏差), amplitude は 0.16±0.06 秒, acrophase は 19.6±

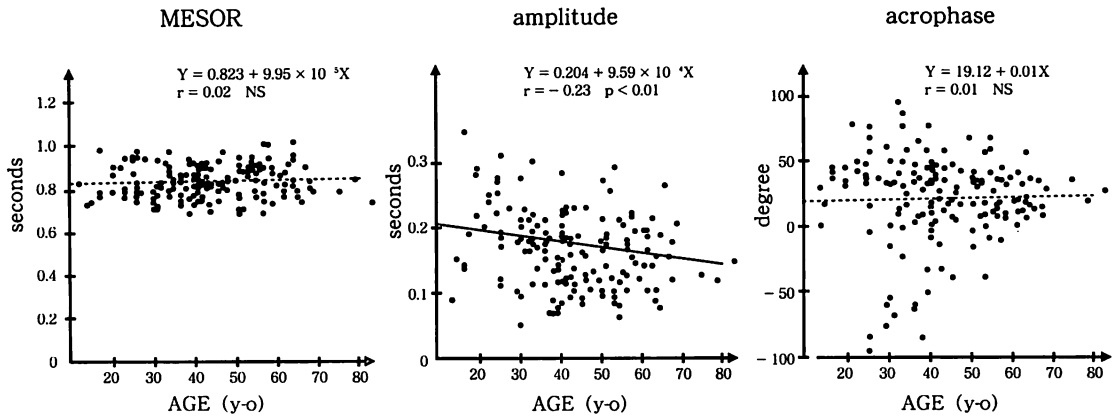


Fig. 3. Relationship between age and indices of circadian rhythm of RR interval.
Amplitude was significantly decreased by aging. MESOR and acrophase were not changed by aging.

33.8 度であった。

これらの指標の加齢に伴う変化を検討した。年齢との一次直線回帰の相関係数は、amplitude で -0.23 , MESOR で 0.02 , acrophase で 0.01 となり, M, ϕ には加齢に伴う変化は認められなかったが, amplitude は加齢に伴って有意に減少した ($p < 0.01$) (Fig. 3).

3. RR₅₀ の概日リズム

154 例中 113 例 (73%) で RR₅₀ の日内変動に有意な概日リズムを認めた。対象例の年齢別ヒストグラムでは, RR₅₀ の概日リズムは若年者でより高率に認められた (Fig. 4)。また, 高年者群 (61 歳以上), 中年者群 (41-60 歳), 若年者群 (40 歳以下) で概日リズムの認められる割合を比較すると, 若年者群はそれぞれ中年者群, 高年者群に比べ高くなった (Table 3)。

Table 2 に示すように, RR₅₀ の MESOR は 477 ± 301 個/1 時間, amplitude は 319 ± 209 個/1 時間であった。年齢との相関は, MESOR では一次直線回帰の相関係数 $r = -0.69$ ($p < 0.01$), amplitude では $r = -0.51$ ($p < 0.01$) で, 両者とも加齢に伴って減少する傾向にあった (Fig. 5)。また, RR₅₀ の MESOR と amplitude の相関を検討すると, $r = 0.65$ ($p < 0.01$) の一次相関を示した (Fig. 6)。

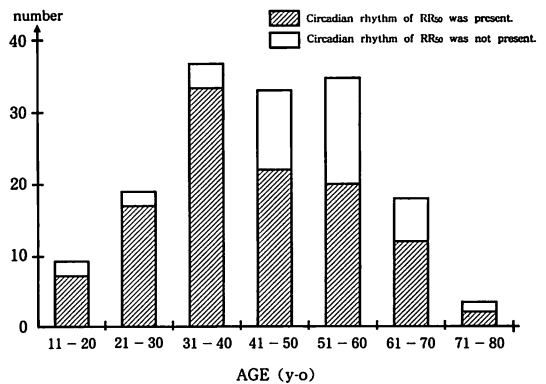


Fig. 4. Presence of circadian rhythm of RR₅₀ in each decade.

Table 3. Rate of presence of circadian rhythm of RR₅₀

12-40 yrs	41-60 yrs	61 yrs ≤
57/65 (88%)	44/68 (65%)	14/21 (68%)
p < 0.005		NS
p < 0.05		

RR₅₀ の acrophase は 30.0 ± 47.8 度であり, 相関は軽度であったが ($r = 0.32, p < 0.01$), 加齢とともに時計時間的に遅れる傾向にあった (Fig. 7)。

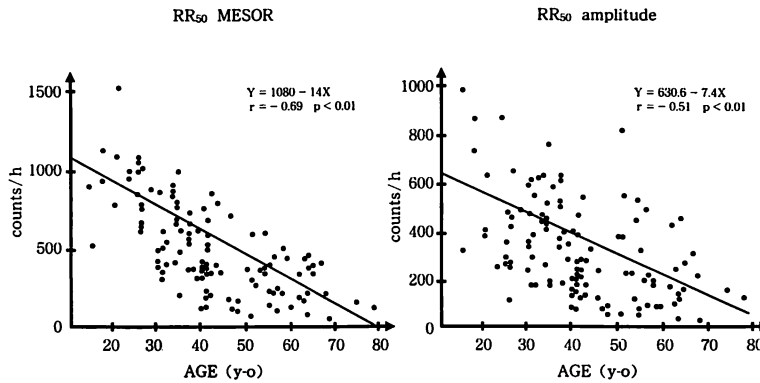


Fig. 5. Relationship between age and indices of circadian rhythm of RR₅₀ (1). MESOR and amplitude of RR₅₀ were significantly decreased by aging.

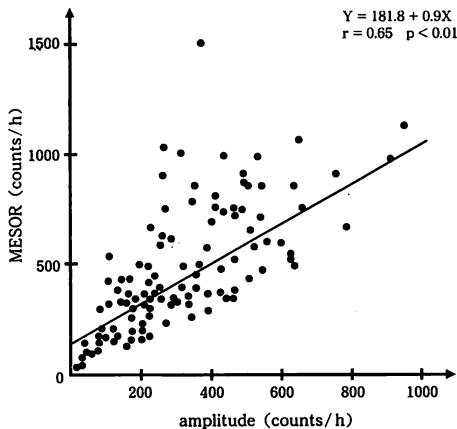


Fig. 6. Relationship between MESOR of RR₅₀ and amplitude of RR₅₀. Coefficient of correlation was 0.65.

若年者群, 中高年者群の比較では有意差が認められた (Table 4). 各個人の生活に対する時刻補正を行なう目的で, RR₅₀ の acrophase と日誌による起床時刻との差 (corrected acrophase: C.φ), また, RR 間隔の acrophase と RR₅₀ の acrophase の差 (individual acrophase: I.φ) を求めた (Fig. 7). C.φ では, 有意な加齢による変化は認められたが, 年齢との相関は低くなった ($r = 0.27, p < 0.01$). I.φ では相関が良くなり ($r = 0.38, p < 0.01$), 加齢とともに RR 間隔の acrophase と RR₅₀ の acrophase の差が増大する傾向

を認めた. 若年者群, 中高年者群の比較でも有意差が認められた (Table 4).

4. RR 間隔, RR₅₀ の概日リズムのリズム計測値の男女差

RR 間隔, RR₅₀ の概日リズムのリズム計測値の男女差を検討した (Table 5). しかし, それぞれの MESOR, amplitude, acrophase ともに有意な男女差は認められなかった.

5. RR 間隔, RR₅₀ の概日リズムの時間生物学的指標の日差変動 (Fig. 8)

対象例のうち12例で, 1ヵ月以内に2回のHolter心電図法を施行した. RR 間隔, RR₅₀ の各々の MESOR, amplitude, acrophase ともに, 1回目, 2回目の一次直線回帰を求めると, 相関係数は0.83以上で, 直線の傾きは0.82から0.98となった. すなわち, これらの指標の日差変動は少なかった.

考 按

時々刻々に変化する生物現象をある時刻だけの, いわば1回だけの計測で評価するのでは, その意義にはおのずと限界がある. しかし, 近年注目されている時間生物学では, 時刻とともに non-random (cyclic) に変動する生物変量に対する評価法として, 計測値の時系列全体に合致する適切な数学的モデルを用い, リズムの特徴を示す

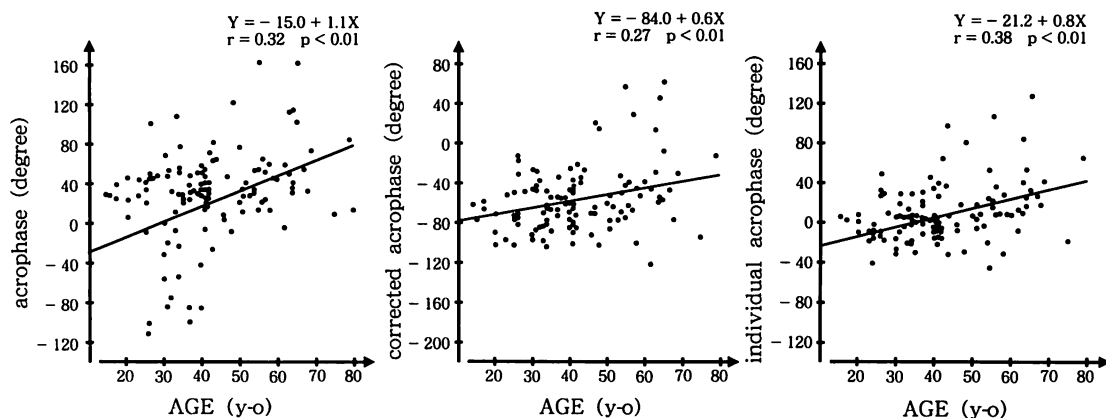


Fig. 7. Relationship between age and indices of circadian rhythm of RR_{50} (2).
Acrophase of RR_{50} , corrected acrophase and individual acrophase of RR_{50} were significantly shifted to late time by aging.

Table 4. Acrophase of circadian rhythm of RR_{50} , $C. \phi$ and $I. \phi$

	Acrophase		$C. \phi$		$I. \phi$
12-40 yrs	$13.4 \pm 52.2^\circ$	**	$-65.4 \pm 22.7^\circ$	*	$2.3 \pm 19.6^\circ$
41-60 yrs	$40.1 \pm 32.0^\circ$		$-57.6 \pm 30.4^\circ$		$14.2 \pm 30.4^\circ$
61 yrs \leq	$63.3 \pm 44.6^\circ$		$37.5 \pm 49.2^\circ$		$36.9 \pm 37.0^\circ$

*, **: $p < 0.05, 0.01$ by analysis of variance.

$C. \phi$ = corrected acrophase; $I. \phi$ = individual acrophase.

Table 5. Value of circadian rhythm of RR interval and RR_{50} of each gender

	RR interval			RR_{50}		
	MESOR (sec)	Amplitude (sec)	Acrophase (degrees)	MESOR (counts/hr)	Amplitude (counts/hr)	Acrophase (degrees)
Male	0.83 ± 0.07	0.17 ± 0.06	16.9 ± 41.2	454 ± 273	331 ± 159	275 ± 56.8
Female	0.83 ± 0.07	0.16 ± 0.06	23.4 ± 19.6	507 ± 341	372 ± 261	33.9 ± 30.1

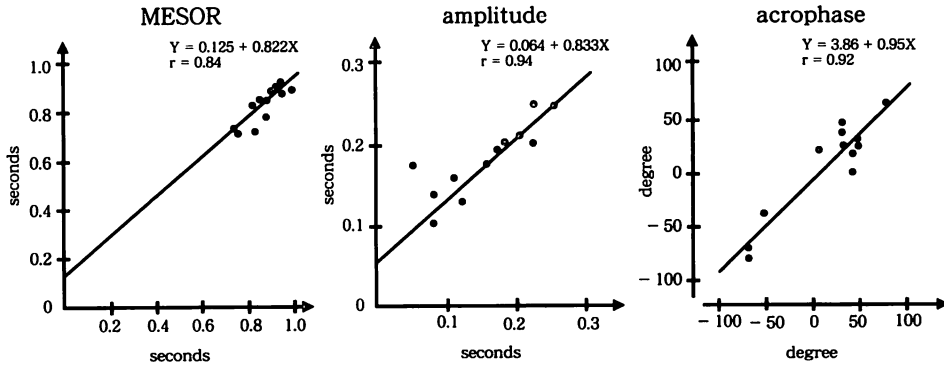
Each value was not significantly varied between male and female.

方法を提唱している¹⁾。

Halberg⁵⁾は、人体の生物現象である脈拍数、血圧、体温などの vital signs だけでなく、精神活動、肉体活動の反応性、さらに血球成分、血液生化学物質、ホルモンなどの体液成分にも概日リズムがあることを実証した。Nelson ら¹⁾は、コサイナー法を用いてリズム解析を行なっている。こ

れは生物現象のうちの non-random (cyclic) な変動を種々の周期の余弦関数の合成であると考え、数学的モデルで分析し、その指標として、余弦関数の周期長、中心線、振幅、最高値を示す時相などでリズムの特徴を表わす方法である。このコサイナーリズム解析法の利点は、1) 漠然としていた生物現象の変動に対して、これが random か

RR interval



RR₅₀

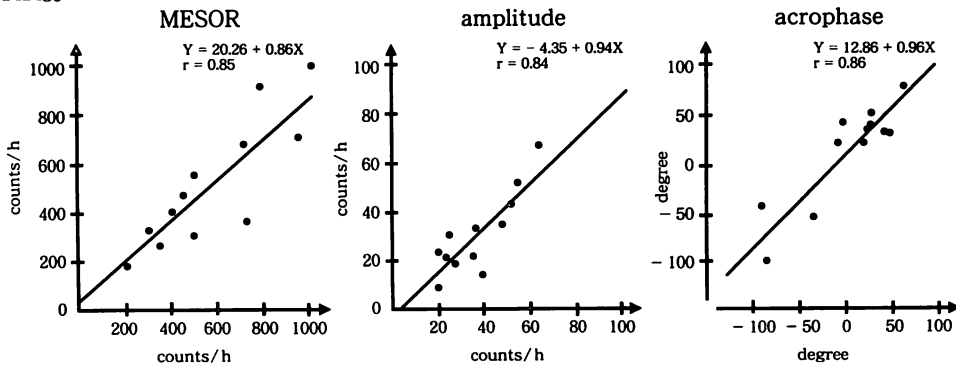


Fig. 8. Day-to-day variation of indices of circadian rhythm of RR₅₀.

As to RR interval and RR₅₀, there were no significant day-to-day variations of MESOR, amplitude and acrophase.

non-random か、すなわちリズムの有無を統計的に検討できること、2) リズムの特徴を余弦関数として表示できること、3) 様々なリズムを持つ生物現象の相互の関連を、各々の時相の比較から推定することができることである。

心臓に対する迷走神経機能の概日リズムを検討した研究はない。迷走神経は環境の変化に極めて迅速に反応し、その機能の連続的な計測はヒトの生体を対象としては難しいため、迷走神経機能の評価は今までは日中あるいは夜間の短時間の検討で行われてきた^{8,9)}。

ところで迷走神経機能の評価には心拍変動の分析が用いられている⁹⁾。心調律は洞結節の自動能

によるが、同時に交感神経や迷走神経などの調節を受けている¹⁰⁾。迷走神経は絶えず心臓に刺激を送り、一拍ごとの心拍に影響している¹¹⁾。また、安静臥床時での呼吸性心拍変動は交感神経がほとんど関与せず迷走神経のみを評価できる¹²⁾。この心拍解析による迷走神経機能の推定方法としては、従来から RR 間隔の standard deviation¹³⁾ や coefficient of variation¹⁴⁾ が用いられているが、Ewing らは迷走神経機能の推定に、24 時間にわたり連続する RR 間隔の差を一定の値で判別して、RR 間隔の変動の大きさを判定する簡便な方法で、良好な成績を得ている⁷⁾。この報告の中で、Ewing らは、内科的除神経状態の糖尿病症

例と外科的除神経状態の心臓移植症例を対照として, また β 遮断剤投与下との比較で, 彼らの方法が心臓に対する迷走神経機能の指標となることを示している. さらに, McAreavey ら¹⁵⁾は, 心筋梗塞症例の予後を心拍変動から検討した報告で, atropine に対する“Ewing法”の検討を行ない, 心拍数に関係なく atropine の影響を受けることから, 心臓に対する迷走神経機能指標として有用であることを示した. 足立ら¹⁶⁾は RR₅₀ の心拍依存性を認めたが, 糖尿病患者での減少, 年齢依存性があり, 迷走神経緊張の程度の推定に有用な手段であると報告した. 今回我々は, Holter 心電図法を24時間施行し, RR 間隔と RR₅₀ を算出し, コサイナー法を用いて心臓に対する迷走神経機能の日内変動を解析し, 概日リズムの有無とその特徴について検討した.

1. RR 間隔の概日リズム

RR 間隔の日内変動には全対象例で概日リズムが認められた. 通常の rest-activity の概日生活をなすヒトでは, RR 間隔は概日リズムを有していることがわかった. Acrophase は午前1時頃(23時から3時)であった.

現在まで, 脈拍数の概日リズムに関する検討はなされている. Halberg⁵⁾や川崎ら¹⁷⁾も, 脈拍数に概日リズムを認めていたが, acrophase は14時から20時頃であった. 一方, 石井ら¹⁸⁾の検討では acrophase は13時から16時であった. RR 間隔と脈拍数は逆数であるので, 今回の検討結果は後者と一致した. しかし, これらは1日数回から数十回の測定を基にしており, Holter 心電図による概日リズムの検討はない.

一方, Holter 心電図により心拍数の日内変動を検討した報告は多い. Clerke ら¹⁹⁾は明瞭な日内変動を認め, 田辺ら²⁰⁾も同様の報告をし, 心拍数の日中の増加と夜間の減少に対して考察している. 今回我々は, 健常人154名に対して行なった Holter 心電図記録から, すべての心拍を計測し, コサイナー法を用いて概日リズムを検討した.

RR 間隔の MESOR は加齢による変化が認め

られなかった. Jose²¹⁾は洞結節自動能の加齢による変化を検討しているが, atropine, propranolol 投与による除神経後の intrinsic heart rate は加齢とともに減少していく. 今回は心肺機能に異常のないヒトを対象にしているが, 加齢による RR 間隔の増加はみられなかった. 一方, 交感・迷走両神経の遮断により安静時では心拍数は増加することから, 迷走神経の心拍抑制効果の方が有意であることが示されている¹⁰⁾. すなわち, 自動能の減少と迷走神経機能の低下が相対することにより, RR 間隔の加齢による変化は小さいものになったと考えられた. これに対し, RR 間隔の amplitude は加齢に伴って減少する傾向があった. 上記のように MESOR の変化はないため, 若年者に比べ高年者では夜間の心拍数は多く, 昼間の心拍数は少ないのであるが, これらは, 田辺らの成績²⁰⁾と一致する結果であり, コサイナー法によるリズム解析法でも確認することができた. この原因について田辺らは, 日中の活動程度の差や, 若年者ほど, 睡眠後の交感神経緊張が低いこと, 高年者ほど動脈硬化などによる迷走神経機能低下による洞結節の反応性が低下すること, 高年者ほど, 若年者に比べ, 睡眠深度が浅いことなどを推定している.

2. RR₅₀ の概日リズム

RR₅₀ には日内変動があり, 対象の7割以上に概日リズムが認められた. Acrophase は平均すると午前2時頃であるが, 23時から7時までの広い範囲にわたり, 深夜から早朝にかけての時間帯であった. コサイナー法による判定では, 若年者には概日リズムが高率に認められたが, 中, 高年者では少なくなった. 40歳頃を境に概日リズムの有無に有意差がみられた. これは, 1) 次に述べる RR₅₀ の amplitude の加齢に伴う低下により, zero-amplitude test の検定合格率が高年者ほど低下したこと, 2) 中, 高年者では, 24時間以上の周期の長いリズムが存在する可能性が原因として推定された.

RR₅₀ の MESOR と amplitude は加齢に伴っ

て減少する傾向を認めた。連続する心拍変動の大きさは、洞結節自体の機能と洞結節に分布する迷走神経機能によって決定されている。そのため、RR₅₀ の MESOR の低下は、1) 洞結節の迷走神経刺激に対する反応が加齢に伴って減弱してくることと、2) 心臓に対する迷走神経機能自体が加齢に伴って低下してくることがその原因であると考えられる。この両者のうちどちらがより大きな因子であるかを考えると、RR₅₀ の amplitude も加齢に伴って減少する傾向にあり、また MESOR と amplitude の値には正の相関が認められた。このように amplitude の加齢による変化が MESOR の加齢による変化と一致して起こるが、洞結節の迷走神経に対する反応性の概日リズムが、これ程大きく amplitude の加齢による変化を起こすとは考えにくい。ため、MESOR の加齢に伴う低下は、迷走神経機能自体の加齢に伴う低下が大きな因子になっていると推定された。

以上のように、健常者においては、多数例の解析から、心臓に対する迷走神経機能には概日リズムがあり、その機能は加齢とともに減弱すると考えられた。同時に catecholamine の測定を行なうか、 β 遮断剤、atropine 投与後の Holter 心電図を比較すれば、さらに詳細な検討ができると思われる。

RR₅₀ の acrophase は深夜から早朝の時間帯にある。今回の検討では acrophase は加齢により後方に変化する傾向がみられた。若年者群と中高年者群を比べると、有意差を認め、加齢により迷走神経機能はそのピークが深夜から早朝の方へ変位する傾向があった。また各個人の生活様式に対する時刻補正を行なうと、起床時刻との差では加齢との相関はより軽度になった。これは、RR₅₀ の概日リズムに対して加齢よりも覚睡の影響がより大きいことを示している。さらに、RR 間隔の acrophase と RR₅₀ の acrophase の差を検討したところ、年齢との相関係数はやや改善し、また、若年、中高年者群では有意差が認められた。これは、加齢に伴い、RR 間隔の概日リズム (cate-

cholamine, 交感神経系などのリズムを表わす) と RR₅₀ の概日リズム (迷走神経系のリズムを表わす) の位相のずれが生じ、大きくなっていくのではないかと推定された。

RR 間隔、RR₅₀ の概日リズムの時間生物学的指標の男女差を検討した。しかし、いずれの指標とも男女差は認められなかった。若年、中高年者群に分けての検討も行なったが、有意差はなかった。Clerke ら¹⁹⁾ は、年齢をコントロールした検討での 24 時間 Holter 心電図記録において、心拍数は女性で男性より多かったとしている。心血管疾患の発症は女性に比べ男性に多く、特に閉経前の年代ではその傾向が大であるから、心臓に対する迷走神経機能にも男女差があると予想したが、健常者を対象とした今回の検討では有意差は認められなかった。

RR 間隔、RR₅₀ の概日リズムの日差変動も同一個人に再検査することにより検討した。1 ヶ月以内の検討では日差変動はなかったが、週内、季節間変動については後の検討が必要である。

3. 解析方法の問題点

以上のように心拍変動の解析から心臓に対する迷走神経機能の概日リズムを検討してきたが、この方法にはいくつかの問題点がある。1) 本来迷走神経系の洞結節に対する影響は、S-S 間隔が測定できないため、P-P 間隔で行なうのが正しいが、RR 間隔の計測では PQ 間隔の変動は無視している。しかし、これは現在の Holter 解析機器の限界があり、特性の改善や加算法によって P-P 間隔の計測を行なう必要がある。2) RR 間隔の変動を 50 msec という一定の値で判別してしまうことは不合理である可能性がある。今回の検討では RR₅₀ に留まっているが、さらに RR 間隔の CV, spectrum analysis を用いて今回の結果の検証を行なう必要がある。3) 今回は、概日リズムだけを検討したが、迷走神経機能は食事による変化も加わるなど、24 時間以下の、また高齢者に予想された 24 時間以上の周期のリズムも検討を加える必要があると考えられた。

結 論

Holter 心電図法により 24 時間内の経時的心拍数変動, ならびに RR_{50} を計測し, コサイナー法を用いて心臓への迷走神経機能の概日リズムについての解明, およびその加齢に伴う変化を検討した.

1. RR 間隔と RR_{50} をコサイナー法により解析することによって, 心拍数と心拍変動に 24 時間周期のリズムが認められた.

2. 心臓に対する迷走神経機能を RR_{50} から推定すると, 概日リズムが認められ, そのピークは深夜から早朝の時間帯にあった. また加齢に伴って減弱し, その概日リズムの振幅も減少する傾向にあった. さらに, 加齢に伴い, 位相は時間的に遅れた.

要 約

心臓に対する迷走神経機能の経時的変化を調べ, その概日リズムを推定し, 併せて加齢に伴う変化を検討した. 健常者 154 名 (12-83 歳, 男性 90 名, 女性 64 名) を対象に Holter 心電図法を 24 時間施行し, RR 間隔と RR_{50} (Ewing 方式) を算出した. この値に対し, 最小自乗法による余弦関数 (コサイナー法) により, 24 時間周期の時間生物学的解析を行なって, 各々の MESOR (midline estimating statistic of rhythm), amplitude, acrophase を算出した.

1. 対象例全例で RR 間隔に概日リズムが認められた (MESOR = 0.83 ± 0.07 秒 (mean \pm SD), amplitude = 0.16 ± 0.06 秒, acrophase = 19.6 ± 33.8 度). MESOR, acrophase には加齢による変化は認められなかったが, amplitude は加齢に伴い減少した ($r = -0.23$, $p < 0.01$).

2. 154 例中 92 例で RR_{50} に概日リズムが認められた. RR_{50} の MESOR は 477 ± 301 個/1 時間, amplitude は 319 ± 209 個/1 時間で両者とも加齢に伴って減少する傾向にあった (MESOR: $r = -0.69$, $p < 0.01$; amplitude: $r = -0.51$, $p <$

0.01).

3. RR_{50} の acrophase は 30.0 ± 47.8 度で相関は軽度であるが ($r = 0.32$, $p < 0.01$), 加齢に伴い時間的に遅くなる傾向があった.

以上の結果から次の結論が得られた.

1. RR_{50} の時間生物学的解析を行なうことによって心臓に対する迷走神経機能に概日リズムが確認された.

2. 本来心拍数は, 加齢に伴って減少する intrinsic heart rate と迷走神経優位の自律神経支配によって主に決定されているが, RR 間隔の MESOR の加齢による変化がなかったこと, RR_{50} の MESOR の加齢による減少がみられたことから, 心臓への迷走神経機能は加齢に伴って減弱すると推定された.

3. RR_{50} の acrophase は深夜から早朝の時間帯にあり, 加齢に伴って時間的に遅れてくることが推定された.

文 献

- 1) Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F: Method for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia* 6: 305-323, 1979
- 2) 田村康二: 時間生物学的医学に関する知見. *山梨医大誌* 4: 107-118, 1989
- 3) Halberg F, Cornelissen G, Halberg E, Halberg J, Delmore P, Bakken E, Shinoda M: Chronobiology of human blood pressure. *in* Medtronic Continuing Education Seminars. 2nd ed, 1987
- 4) Tamura K: Chronobiologic assessment of heart rate and rhythm disorders, presented at Second Annual IEEE Symposium for Computer Based Medical System, Minnesota USA, June 26-27, 1989
- 5) Halberg F: Quo vadis basic and clinical chronobiology: Promise for health maintenance. *Am J Anatomy* 168: 543-594, 1983
- 6) Haus E, Nicolau GY, Lakatau D, Lundoon LS: Reference values for chronobiology. *Ann Rev Chronopharmacol* 4: 333-424, 1988
- 7) Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 52: 396-402, 1984
- 8) Wheeler T, Watkins PJ: Cardiac denervation in

- diabetes. *Br Med J* **8**: 584-586, 1973
- 9) Bennet T, Farquhar IK, Hosking DJ, Hampton JR: Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* **27**: 1167-1174, 1978
 - 10) Glick G, Braunwald E: Relative role of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the reflex control of heart rate. *Circ Res* **16**: 363-375, 1965
 - 11) 二宮石雄: 心拍出量の神経性調節. *日本臨床* **33**: 2330-2336, 1975
 - 12) Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, Tice D, Reenan A, Swedine S, Halter JB, Porte D: Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* **31**: 339-345, 1982
 - 13) Cambel IW, Ewing DJ, Clark BF: Tests of cardiovascular reflex function in diabetic autonomic neuropathy. *Horm Metab Res* **9** (Suppl): 61-68, 1980
 - 14) 影山 茂, 持尾総一郎, 阿部正和: 定量的自律神経機能検査法の提唱: 心電図 R-R 間隔の変動係数を用いた非侵襲的検査法. *神経内科* **9**: 594-596, 1978
 - 15) McAreavey D, Neilson JMM, Ewing DJ, Russel DC: Cardiac parasympathetic activity during the early hours of acute myocardial infarction. *Br Med J* **62**: 165-170, 1989
 - 16) 足立みちる, 市丸雄平, 児玉泰幸, 矢永尚士: ホルター心電図記録による自律神経機能の推定: 1) RR 50 についての検討. *心電図* **8** (Suppl): 1-9, 1988
 - 17) 川崎晃一, 上野道雄, 尾前照雄, 松岡 緑: 多変量回帰分析 (cosinor 法) による健康女性の血圧, 体温, 脈拍のリズム分析. *日内会誌* **69**: 1293-1298, 1980
 - 18) 石井博之, 岩崎康一, 沢登貴雄, 駒谷隆雄, 向山茂雄, 田村康二: 携帯型自動血圧計による健常者 334 例の連続 48 時間の血圧並びに心拍数変化についての時間生物学的評価. *脈管学* **30**: 309-318, 1990
 - 19) Clerke JM, Harmer J, Shelton JR, Taylor S, Venning GR: The rhythm of the normal human heart. *Lancet* **4**: 508-512, 1976
 - 20) 田辺晃久, 兼本成斌, 玉地寛光, 友田春夫, 笹本 浩: 心拍および心室性期外収縮の変動と加齢: Holter 心電計および運動負荷試験による検討. *日胸疾患会誌* **55**: 205-210, 1980
 - 21) Jose AD: Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiovascular function in man. *Am J Cardiol* **18**: 476-478, 1966