

心拍変動解析による自律神経活動 モニタリングの臨床応用

木村智政* 小松 徹*
杉山文彦* 島田康弘*

1. はじめに

心拍動は自律神経を介した神経性調節により各種のフィードバック制御をうけており、一定のリズムをもって拍動している。心拍変動はその周期の時間的な差から、呼吸に一致して生じる呼吸性洞性不整脈と、血圧変動で第3級変動と呼ばれている Mayer wave に相当する比較的ゆっくりとした周期の変動がよく知られている。これらの心拍変動の周期解析のために、近年コンピュータを用いて周波数解析をおこない、自律神経を介した循環の神経性調節能を評価する試みがなされてきている。麻酔科領域においても心拍変動に関する報告が近年増加しており、著者らも本誌にて発表してきた¹⁾。今回その後の臨床研究から得られた結果を中心に、文献的考察も加えて報告したい。

2. 解析方法

心拍動の周期解析のためには、PP 間隔測定により洞調律を計測する必要があるが、PP 間隔変動と RR 間隔変動はほぼ一致している²⁾。そこで信号としてとらえ易い R 波を検出し、ユニバーサルカウンターボード（コンテック社、UCM-4398BPC）を用いて、1 msec の精度で RR 間隔を測定している。なお最近の心電計のモニター出力は、本体内でコンピュータ処理を受けて周波数特性が変化したり時間遅れが生じていることがあり、RR 間隔の測定には注意が必要である。

測定継続時間は低周波領域の精度を確保するた

め256秒間としている。スペクトル解析を行なう際には定常状態のデータが必要であるが、256秒間にわたる定常状態のデータを臨床患者で測定することは極めて困難である。そこで256秒間のデータに 0.02 Hz のハイパスデジタルフィルターをかけて低周波ドリフトを除外するか128秒間のデータをサンプリングして低周波領域の精度を 0.078 Hz 以上と簡略化して周波数解析する方法が考えられる。著者らはハイパスフィルターを用いて、得られた周波数解析結果の低周波領域の雑音成分を軽減させ、さらに実際に計測対象とする周波数の下限を 0.04 Hz としている。

心拍変動の研究は初期の段階では心拍変動解析におけるデジタル信号処理の実際的な改善に費やされてきた。その理由として RR 間隔の測定はパルス間隔の測定技術の応用により比較的容易に可能であるが、高速フーリエ変換をおこなう際に必要な一定時間毎にサンプリングし直されたデータへの変換に工夫が必要であり、またデータ変換したときの信号特性に変化がないかどうかの検討が必要である。

これまでに発表されてきた報告の中には、RR 間隔データを均等間隔の心拍数データに変換せずそのまま周波数解析をおこなっている報告も散見される^{3),4)}。しかしこの場合得られたパワースペクトルの横軸が時間軸とならずに cycles/beat となり、直感的にパワースペクトルの結果が理解しにくくなる欠点がある。このため心拍変動を周波数解析するためには、RR 間隔のデータから均等間隔でサンプリングされた心拍数のデータに変換し直し、パワースペクトルの横軸を周波数にした報告が多い。

*名古屋大学医学部麻酔学講座

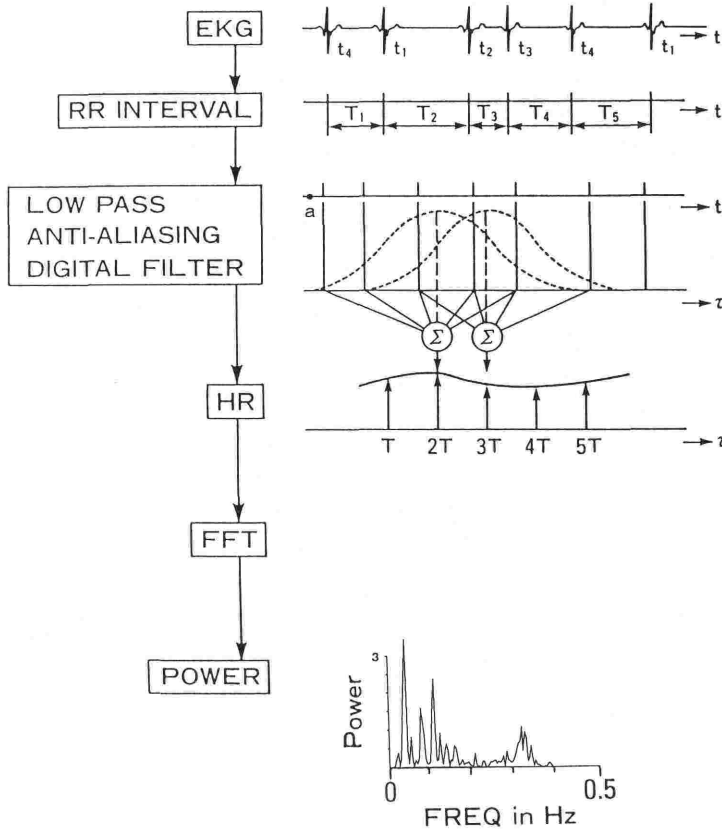


図1 Integral pulse frequency modulation 法を用いた心拍変動の周波数解析方法

著者らはデジタルフィルターを用いた Integral Pulse Frequency Modulation 法 (以下 IPFM と略)⁵⁾ と、瞬時心拍数を心拍の発生時刻においた Instantaneous Heart Rate 法 (以下 IHR と略)⁶⁾ を用いた方法の2つの方法を状況に応じて使い分けている。RR 間隔データから IPFM により均等間隔の心拍変動のデータを求める過程を図1に示した。最上段には心電図のR波のパルス列を示しており心拍変動解析に必要な遮断周波数特性を持ったインパルス応答をあてはめてたたき込み積分をおこない、均等間隔にサンプリングされた心拍数のデータを求めている。

ハード上の処理を併用した IHR による解析システムは、心拍変動の連続モニタリングの際に使用している。この方法では 250 msec 毎に瞬時心拍数を PC9801 (日本電気) の特注演算ボード (ミトナ医科) 上にて算出し、アナログ信号として一定時間の遅れをもって連続的に階段波形で心拍数

のデータを出力している。この信号をパーソナルコンピュータ (IBM 社, AT286) を用いて AD 変換し (Data traslation 社, DT2801), 256秒間のパワースペクトラムを求めて30秒ごとにグラフ表示してパワーアレーを求めた。この心拍数の連続演算ボードでは、心拍抜けと心電図信号に混入した電気的雑音による偽のR波とを感知してキャンセルする回路が組み込まれており、手術中の患者でも長時間にわたって安定したサンプリングが可能となっている。また IHR 法による解析システムではデータ処理とグラフ表示のために、信号処理用言語として ASYST (Keithley 社) を IBM コンピュータ上で用いた。

このようにして求めた IPFM と IHR のデータを比較した結果を図2に示した。呼吸性の高域周波数成分は IHR の方がやや低い傾向が認められたが、麻酔覚醒に伴う低周波成分の回復についてはほぼ同様の結果が得られ、IHR を用いた方法

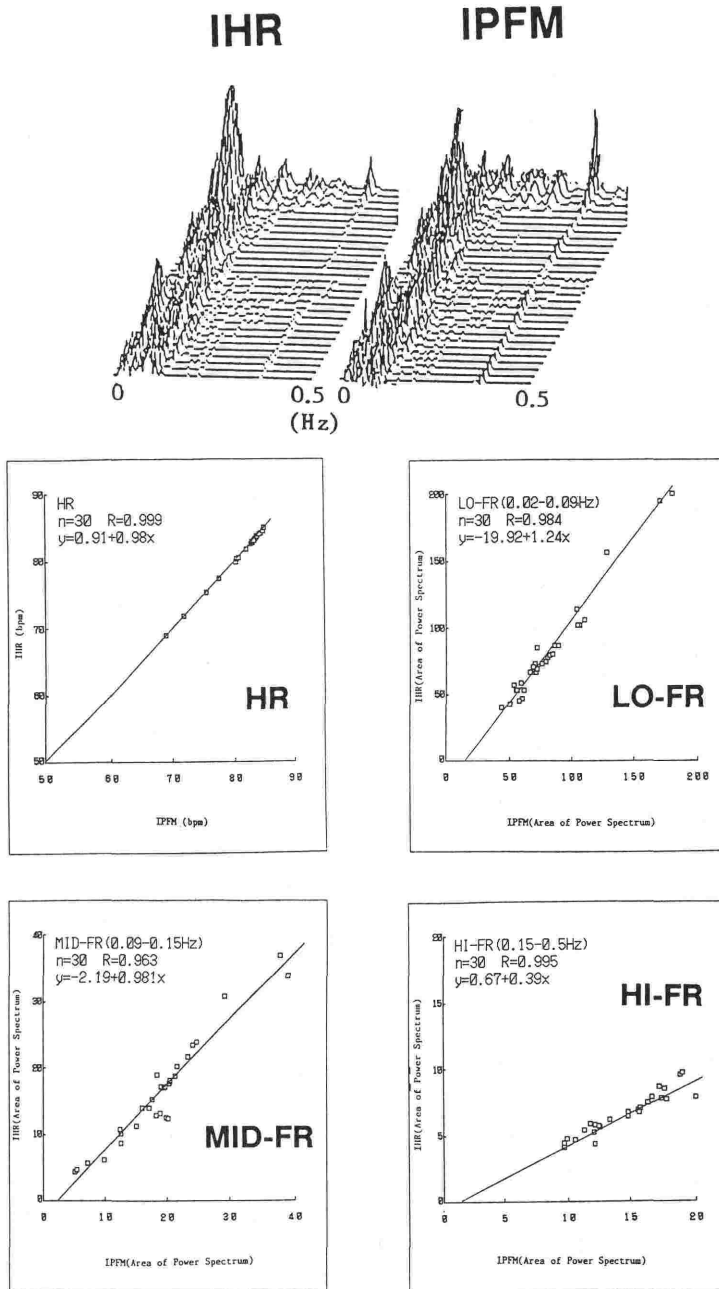


図2 Instantaneous heart rate (IHR) 法と integral pulse frequency modulation (IPFM) 法の2法による麻酔覚醒時のスペクトルアレーの比較
 下段に心拍数 (HR), 低減 (LO-FR), 中域 (MID-FR) および高域周波数成分 (HI-FR) のスペクトルの各面積を IHR 法と IPFM 法とで比較した。IHR 法では HI-FR のみが IPFM 法と比較して値が小さかった。

でも IPFM と同様に十分臨床応用が可能と考えられた。

3. 臨床応用

術中に自律神経活動を評価する意義として、①麻酔薬や術中使用薬剤の多くは自律神経系に作用する、②麻酔深度は自律神経活動の調節を受けている血圧や心拍数の変化から臨床的に判断されることが多い、③自律神経活動の過緊張は高血圧や徐脈を生じて危険、④多くの疾患で自律神経活動の異常を合併する、などがあげられる。

麻酔科領域での心拍変動に関する研究としては、①麻酔薬によって特有な心拍変動の変化はあるか、②麻酔深度の指標として利用可能か、③脳幹部の循環中枢の機能評価、④脊椎ないしは硬膜外麻酔のレベル判定、などを研究対象としておこなわれてきた。

(1) 正常値

心拍変動の正常値に関しては未だ報告は少ない。心拍変動は年齢に応じて減少していくことが知られており⁷⁾、各年齢ごとの正常値を求めるこ

とが必要である。影山らは100個の RR 間隔の変動係数を測定し年齢毎の正常値を求めて報告している⁸⁾。今後多人数の心拍変動のデータを集積し、各年齢ごとの正常値を求める必要があるだろう。

周波数解析する際には各周波数毎にスペクトルのピークが生じるが、その周波数帯域の区分に関しても研究者によりまちまちであり、各論文ごとの比較が困難である。今後国際的な心拍変動の解析、処理に関する規格づくりが必要であろう。

(2) 麻酔中に使用する薬物の影響

麻酔中に使用する薬物の心拍変動に及ぼす影響に関する報告を表1にまとめた。麻酔薬投与下での心拍変動の周波数解析について報告したのは Komatsu らの報告が最初と思われる¹³⁾。この報告では、大量フェンタニール麻酔では低域および高域周波数成分の両者とも減少しており、心拍変動の連続モニタリングによりフェンタニールの至適追加時期の判定などへの応用が考えられる。

吸入麻酔薬のなかでセボフルレンは吸入濃度を増しても自律神経活動に及ぼす影響は少ないとされており²²⁾、他の吸入麻酔薬とは著しく異なっ

表1 各種麻酔関連薬物の心拍変動に及ぼす影響

薬物名	投与量, 吸入濃度	解析方法	結果	発表者
前投薬				
硫酸アトロピン	0.03 mg/kg 静注	周波数解析	LO, HI 低下	Pomeranz ⁹⁾
ディアゼパム	10 mg 経口	周波数解析	変化無し	Komatsu ¹⁰⁾
ミダゾラム	5 mg 筋注	周波数解析	MID, HI 低下	Komatsu ¹⁰⁾
クロニジン	5 μg/kg 経口	周波数解析	LO, MID 低下	杉山 ¹¹⁾
静脈麻酔薬				
サイアミラルール	3-4 mg/kg 静注	変動係数	低下	佐久間 ¹²⁾
フェンタニール	50-70 μg/kg 静注	周波数解析	HI, LO 低下 H/L 増加	Komatsu ^{13, 14)}
プロポフォール	2 mg/kg 静注	RRトレンドグラフ	一過性に頻脈後 LO 増加	Galletly ¹⁵⁾
吸入麻酔薬				
ハロセン	0.7%	周波数解析	LO, HI 低下	Kimura ¹⁶⁾
エンフルレン	1.7, 2.6%	RRトレンドグラフ	1.7%で低下 2.6%で burst 状に増加	Yli-Hankala ¹⁷⁾
	1, 1.9%	変動係数, 周波数解析	1.9%では LO, HI 低下 1%では LO は回復傾向	志茂田 ¹⁸⁾
セボフルレン	1 MAC	周波数解析	LO, MID, HI 低下	Ishikawa ¹⁹⁾
	1.5 MAC	周波数解析	LO, MID, HI 低下	藤原 ²⁰⁾
イソフルレン	2 MAC	周波数解析	HI 低下	Donchin ²¹⁾
	1.5 MAC	周波数解析	LO, MID, HI 低下	藤原 ²⁰⁾

LO:低域周波数成分, MID:中域周波数成分, HI:高域周波数成分, MAC:最小肺胞内濃度

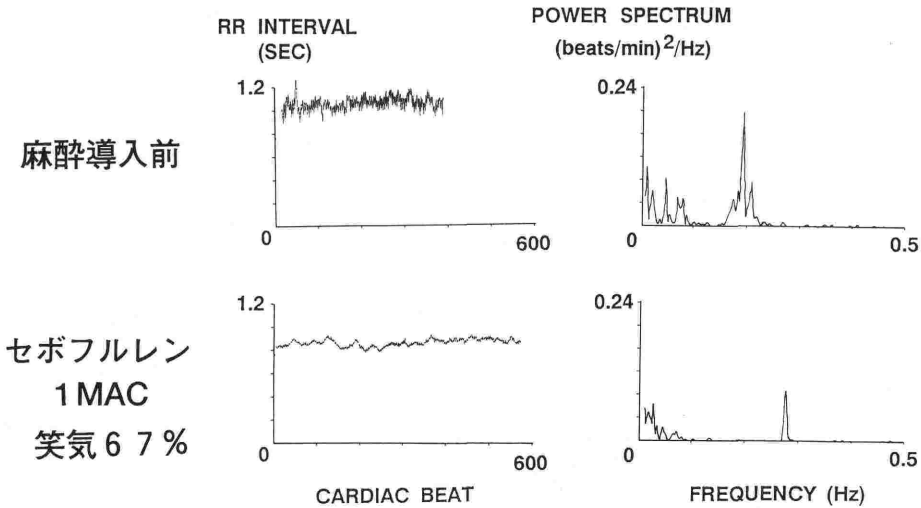


図3 セボフルレン麻酔の心拍変動におよぼす影響

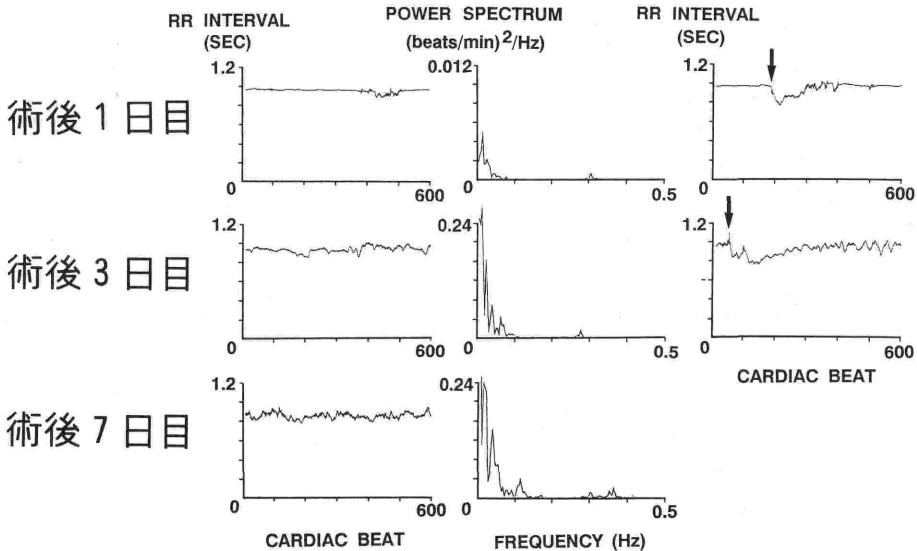


図4 急性脊髄麻痺症例の心拍変動
矢印の時点で気管内吸引施行

いる。しかし Ishikawa らはセボフルレン吸入により心拍変動の低域、中域および高域周波数成分の全ての成分が低下すると報告している¹⁹⁾。図3にその典型例を示した。

イソフルレンとセボフルレンでは自律神経活動に及ぼす影響が異なると思われる。しかし 1.5 MAC のセボフルレンとイソフルレンの心拍変動に及ぼす影響を比較した報告では、両者ともに心拍変動を低下させるが、セボフルレンとイソフルレンの両者間でも有意差は認められなかった²⁰⁾。

心拍動は自律神経心臓枝による調節以外に各吸入麻酔薬の洞結節への直接作用があり、さらに麻酔前投薬や笑気の併用効果と手術侵襲の影響が加わるため心拍変動は遠心性の自律神経活動の変化とは必ずしも一致していないものと推測された。

(3) 脊髄損傷と心拍変動

急性の脊髄損傷患者では胸部交感神経起始核に影響を及ぼして心拍変動が低下すると報告されている^{23,24)}。図4は頸椎の Laminoplasty 後に術後血腫による急性脊髄麻痺を生じた症例の心拍変動

の変化を示した。上段は術後一日目で C4 以下の麻痺が認められた。心拍変動は縦軸のスケールを通常の20倍に拡大したが、殆ど消失していることがわかる。気管内吸引による侵害刺激時の RR トレンドグラフの変化を上段右に示したが、一過性に頻脈を示した後すぐに心拍変動は消失しており、循環の神経性調節能が著しく低下しているものと推測された。中段に術後3日目の心拍変動を示した。麻痺の範囲は T4 まで回復しそれに伴って心拍変動が改善し、気管内吸引による頻脈傾向も認められるようになってきた。下段は術後7日目で T7 まで回復し心拍変動もさらに改善していることがわかる。このように急性の脊髄麻痺の重症度と心拍変動はよい相関を示していた。

脊髄障害患者の心拍変動低下の機序としては、胸部脊髄の交感神経起始核の急性障害により交感神経関与の低域周波数成分が低下するものと推測された。さらに副交感神経由来の高周波成分も低周波成分と同様に低下しているのは、副交感神経の遠心性活動のリズム形成に必要な脊髄を介した末梢からの求心性の感覚情報が、脊髄障害により低下したためと推測された。

陳旧性の脊髄障害の症例では、健常人よりもむしろ RR 間隔の変動幅と心拍変動のパワーの両者とも増加していた症例を経験しており、この理由として長期間の脊髄障害によりカテコラミン受

容体の up regulation を生じ、微量の血中カテコラミン濃度の変化に過剰な心拍変動変化をきたすものと考えられた。つまり脊髄障害の確病期間の差により心拍変動が異なる可能性があるものと推測された。脊損患者では術中高血圧を示す症例が報告されており²⁵⁾、心拍変動を術前測定することにより、あらかじめ術中高血圧をきたしやすい症例をスクリーニングできる可能性がある。

脊髄以外に脳に局所麻酔薬を作用させた全脊髄麻酔（以下全脊麻と略）時に心拍変動が低下することが知られている^{26,27)}。全脊麻患者では心拍変動のパワーは殆ど消失するが、時間経過とともに副交感神経由来の高周波成分が徐々に回復し、次いで低周波成分が回復して交感および副交感神経活動のバランスが正常化すると報告されている²⁸⁾。全脊麻の回復時に高度の徐脈を経験することがあるが、全脊麻で生じた交感および副交感神経遮断の回復期に相対的に副交感神経優位になる時期があり、循環変動を引き起こすものと推測された。

(4) 意識障害患者

意識障害患者では、図5に示すように心拍変動は低下している²⁹⁾。右上および左下の症例ではいずれも意識レベルは Japan coma scale で300と判定された。これらの症例では、心拍変動の低域および高域周波数成分はわずかに残っていた。しか

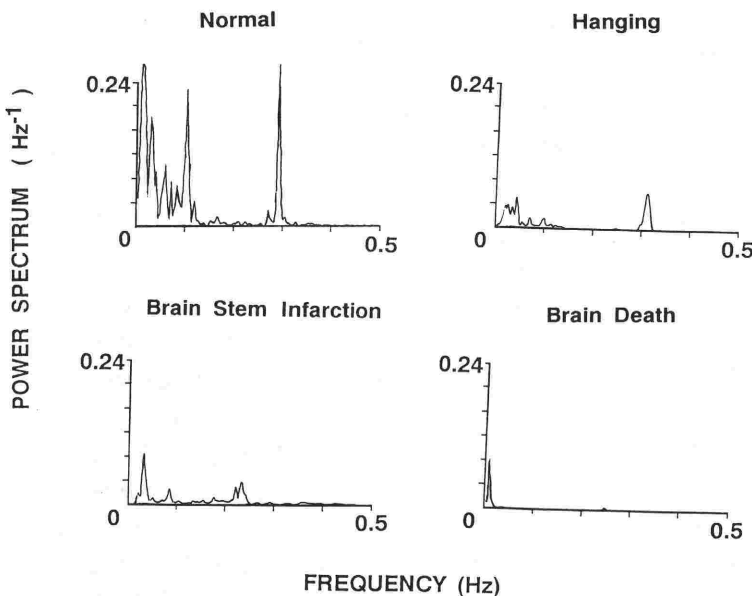


図5 意識障害患者（3例）の心拍変動

し右下に示した脳死状態の患者では心拍変動は殆ど消失しており、植物状態の患者と脳死患者では心拍変動にあきらかな違いが認められた。このように脳死の前後では心拍変動に差が生じる可能性があり、脳死判定の一助になるものと思われる。

脳死患者や全脊椎麻酔の症例でも呼吸性洞性不整脈は残存している。これは心臓移植患者と同様に³⁰⁾、自律神経を介した心臓の神経性調節は失われても呼吸運動に伴う静脈還流の変化にともない右心系に容量変化が生じ、心筋壁の進展による心臓内反射を介して洞結節の興奮性に変化を来すためと推測される。

(5) 食道癌患者

3領域郭清後の食道癌根治術患者では胸腔内と頸部におけるリンパ節郭清の手術侵襲により自律神経活動を介した循環の神経性調節能が低下して、術後長期間心拍変動が消失し、同時に心房細動などの頻脈型不整脈が生じる³¹⁾。そこで術後認められる心調律異常の原因を心拍変動を解析することにより検討した。その結果各周波数成分とも術後2週間目までは回復が見られず、Denervation supersensitivityにより徐々に心拍変動が回復するが、約1カ月後でも心拍変動が十分回復していない症例が多く、食道癌根治術後の心調律異常の原因の一つと考えられた。

(6) 将来展望

心拍変動の臨床応用の将来展望として、①循環の神経性調節能の新しい術中モニタリング、②自律神経作動薬の非侵襲的な薬理学的効果判定、③生理的な心拍変動をもったペースメーカーのリズム調節への応用、④自律神経異常疾患の病態生理の解明、⑤自律神経を温存した外科手術への利用、⑥Day care surgeryの患者の麻酔覚醒の判定に用いる、⑦不整脈による突然死の予測、など麻酔科領域以外にも内科および外科領域での応用が考えられ、今後ますます心拍変動の応用が広まるものと思われる。

本論文の要旨は第12回日本循環制御医学会総会(東京)にて発表した。本研究は文部省科学研究費試験研究B (No. 2557060)により支持されている。

参考文献

- 1) 木村智政, 劔物 修: 心拍変動の信号処理. 循環制御 8: 219-226, 1987.
- 2) 上藤哲郎, 小栗顕二: 重症患者における心電図 R-R 間隔の変動. ICU と CCU 12: 677-683, 1988.
- 3) Baselli, G., Cerutti, S., Civardi, S., et al.: Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals. Computers and biomedical research 19: 520-534, 1986.
- 4) Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. Circ. Res. 59: 178-193, 1986.
- 5) Rompelman, O.: The assessment of fluctuations in heart-rate, The study of heart-rate variability, edited by Kitney, R. I. and Rompelman, O., Clarendon Press, Oxford, pp. 59-77, 1980.
- 6) Womack, B. F. The analysis of respiratory sinus arrhythmia using spectral analysis and digital filtering. IEEE Trans. BME-18: 399-409, 1971.
- 7) Hrushesky, W. J. M., Fader, D., Schmitt, O., et al.: The respiratory sinus arrhythmia: a measure of cardiac age. Science 224: 1001-1004, 1984.
- 8) 影山 茂: 心電図 R-R 間隔変動を用いた自律神経機能検査法. 脳神経 36: 433-439, 1984.
- 9) Pomeranz, B., Macaulay, R. J. B., Caudill, M. A., et al.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am. J. Physiol. 248: H151-H153, 1985.
- 10) Komatsu, T., Kimura, T., Sugiyama, T., et al.: Effect of diazepam and midazolam on heart rate variations. Anesth. Analg. 74: S168, 1992.
- 11) 杉山文彦, 木村智政, 小松 徹, ほか: 麻酔前投薬としてのクロニジンが心拍変動に及ぼす影響について. 第39回日本麻酔学会総会抄録集(福岡), p. 452, 1992.
- 12) 佐久間泰司, 上田 裕, 小田正治: 全身麻酔中 R-R 間隔変動と自律神経機能-サイアミラル・リバースの影響を中心に-. 麻酔 34: 223-227, 1985.
- 13) Komatsu, T., Kimura, T., Sanchala, V. et al.: Evaluation of spectrum analysis of heart rate variations during anesthesia. Anesthesiology 65: A139, 1986.
- 14) Komatsu, T., Kimura, T., Sanchala, V., et al.: Effects of fentanyl-diazepam anesthesia on heart rate variability: a spectral analysis. J. Cardiothoracic. Vasc. Anesth. in press, 1992.
- 15) Galletly D. C., Corfiatis, T., Westenberg, A. M., et al: Heart rate periodicities during induction of propofol-nitrous oxide-isoflurane anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 68: 360-364, 1992.
- 16) Kimura, T., Goda, Y., Kemmotsu, O.: Spectrum analysis of heart rate and peripheral blood flow variations during anesthesia. Circulation control

- suppl. 8:** 286-287, 1987.
- 17) Yli-Hankala, A., Heikkilä, H., Varri, A., et al.: Correlation between EEG and heart rate variation in deep enflurane anaesthesia. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* **34:** 138-143, 1990.
 - 18) 志茂田治, 可能龍彦, 伊井千景, ほか: 心拍変動解析による笑気-酸素-エンフルレン麻酔中の自律神経活動評価. *麻酔* **39:** 301-307, 1990.
 - 19) Ishikawa, T., Kimura, T., Kemmotsu, O.: Spectral analysis of heart rate in sevoflurane/nitrous oxide anaesthesia. *Anesthesiology* **71:** A98, 1989.
 - 20) 藤原祥裕, 下起 明, 杉山文彦, ほか: 第39回日本麻酔学会総会抄録集 (福岡), p. 362, 1992.
 - 21) Donchin, Y., Feld, J. M., Porges, S. W. : Respiratory sinus arrhythmia during recovery from isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Anesth. Analg.* **64:** 811-815, 1985.
 - 22) Kurosawa, M., Meguro, K., Nagayama, T. et al.: Effects of sevoflurane on autonomic nerve activities controlling cardiovascular functions in rats. *J. Anesth.* **3:** 109-117, 1989.
 - 23) Inoue, K., Miyake, S., Kumashiro, M., et al.: Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans. *Am. J. Physiol.* **258:** H1722-H1726, 1990.
 - 24) Kimura, T., Takezawa, J., Komatsu, T., et al.: Spectrum analysis of heart rate variations as a marker of spinal cord damage. *Crit. Care Med.* **19:** 127-128, 1991.
 - 25) Lambert, D. H., Deane, R. S., Mazuzan, J. E. Anesthesia and the control of blood pressure in patients with spinal cord injury. *Anesth. Analg.* **61:** 344-348, 1982.
 - 26) 合田由紀子, 木村智政, 後藤康之, ほか: 全脊椎麻酔下の心拍および皮膚血流変動の周波数解析. *麻酔* **38:** 1275-1281, 1989.
 - 27) Kimura, T., Goda, Y., Kemmotsu, O., et al.: Regional differences in skin blood flow and temperature during total spinal anaesthesia. *Can. J. Anaesth.* **39:** 123-127, 1992.
 - 28) 山下明子, 木村智政, 小松 徹, ほか: 第25回日本ペインクリニック学会総会報告 (群馬), 1991.
 - 29) Shimada, Y., Nishiwaki, K., Kimura, T., et al.: Non-invasive monitoring in ICU, Intensive and critical care medicine, edited by Aochi, O., Amaha, K., Takeshita, H. Elsevier science publishers B. V., Amsterdam, pp. 339-342, 1990.
 - 30) Bernardi, L., Keller, F., Sanders, M., et al.: Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. *J. Appl. Physiol.* **67:** 1447-1455, 1989.
 - 31) Kimura, T., Komatsu, T., Takezawa, J., et al.: Absence of heart rate variability in esophagectomized patients: probability of autonomic denervation of the heart. *Anesthesiology* **75:** A89, 1991.