

## 司会の言葉

大塚 邦明\*

### はじめに

心血管系は生体内の多くの組織・器官の中で、その機能調節系がもっとも発達している器官である。調節系の中でもっとも重要な位置をしめているのが自律神経系である。これには交感神経機能と副交感神経機能の2つがある。心臓を支配する神経は、交感神経幹から分かれる心臓神経と迷走神経からの心臓枝からなる。交感神経は第7頸椎から第5胸椎にある脊髄前根を通して、交感神経幹を構成する脊椎傍神経節（頸部神経節、星状神経節、上胸部神経節）に達し、ここで神経線維を節前線維から節後線維に乗り換える。これらの神経は迷走神経下節状神経節と脊髄神経節に細胞体をおく知覚神経とともに、大動脈弓と肺動脈基部周囲で吻合して心臓神経叢を構成したのち、多数の神経線維を心臓に送る。副交感神経は延髄の迷走神経背側核と疑核に細胞体をおく副交感神経節前線維が、迷走神経幹を下降し、心臓神経叢や心臓内の内在性神経節に中継した後、心臓壁に分布する。

心臓神経叢内には大小の神経節があり、心房背面・心耳・大血管起始部・房室間溝・心房中隔の心外膜下組織内、洞房・房室結節近傍の神経線維束内には小さな神経節が散在している。心臓の前面にある部分（右房、右室、左室前壁、洞結節等）には右側の自律神経からの分布が豊富で、心臓の後面にある部分（左房、左室後壁、房室結節等）には左側の自律神経からの分布が主体を占める。自律神経の分布は、心室筋に比し心房筋で大きく、左房に比し右房で、また左室に比し右室で大きい。また心尖部に比し心基部で大きい。

刺激伝導系への自律神経の分布は、固有心筋に比し豊富である。洞結節への神経支配は一般的には交感性と副交感性の二重支配を受けているが、副交感神経の密度の方が高い。房室結節内への神経終末は洞結節に比べてやや少ないものの、基本的には交感性と副交感性の二重支配を受けている。房室結節においてもコリン作働性神経の密度が高い。プルキンエ線維の末梢へと刺激伝導系を下降するにつれて密度は減少する。

迷走神経は房室弁輪部では心表面を走るが、左室では心内膜直下に潜り、心内膜直下を走り末梢に分布すると考えられている。一方、左室への交感神経の経路は、太い冠動脈枝に沿って心表面（心外膜直下）を走った後、心筋内に潜って末梢に分布すると考えられている。右室については右冠動脈・左冠動脈前下行枝に沿って心外膜直下を走り、左室と同様であるが、右室流出路では心筋内層を走る線維の存在が報告されている。この通り、自律神経の走行にはいくつかの特徴がある。自律神経反射における心行動態の変化を理解するためにも、また心筋虚血にともなう不整脈発現の機序を推測するためにも、自律神経の分布と経路を知っておくことは重要と思われる。

### 生体リズムと時間生物学

時間の概念をとりいれた医学研究は、1943年 Pincus により、健常男児の 17-OHCS・17-KS 排泄に昼と夜の差があることの発見に始まるとされている。この時間医学研究を体系化したのは、ミネソタ大学時間生物学研究室教授の Franz Halberg 博士である。1919年7月5日に Romania の Bistritz に誕生した Franz Halberg は、1950年に好酸球が規則正しい24時間変動を示していることを見だし、1953年には24時間の周期性が、生理学・

\*東京女子医科大学第二病院内科

臨床医学分野に、普遍的に存在する現象であることを指摘した。1959年に、論文の表題に初めて circadian という言葉を用いた。1959年を、時間生物学元年と言わしめるほどの影響を及ぼした論文であったが、homeostasis が基本概念であった当時の西洋医学には受け入れられ難く、10年間の曲折を経て、1969年にはじめて、新しい分野の医学として認められ、時間生物学 (chronobiology) と称されるようになった。時間生物学こそが健康管理と健康維持するための最良の手法であること、今後、如何に臨床応用して行くべきかを "Quo Vadis Basic and Clinical Chronobiology: Promise for Health Maintenance" の主題で著している。

さて、1972年は、生体時計が視床下部視交叉上核に存在することが発見された節目の年である。1997年にボストンで、その25周年記念学術集會が開催された。この1997年は、哺乳動物の時計遺伝子 (clock gene) がクローニングされた年でもあり、時計遺伝子元年とも呼ばれている。1997年を境に、生体リズム研究は生理学の時代から生化学の時代へ移行・発展していくことになった。

臨床医学の立場からの生体リズム研究は、1966年、Halberg らにより、血圧変動に概日リズム (circadian rhythm) が存在することが発見されたことに始まる。以来、生体リズム研究は循環生理・神経精神生理・内分泌医学の分野を中心に発展し、循環器・内分泌・精神神経・呼吸・消化器・産科を問わず、ほとんど全ての臨床医学の分野に、急速に普及することになった。

### 時間循環器学 Chronocardiology

突然発症することの多い循環器疾患の発症にもサーカディアンリズムがみられる。このことは、すでに1960年頃から知られていたが、Smolensky らは1972年に、死因が確認された432,892例の死亡統計を用いて、成人の心臓死が午前10時08分にピーク (頂点位相) の概日リズムを示すことを、統計上はじめて明らかにした。残念ながらその後、この発見はしばらく埋もれた形になっていたが、1985年のMuller らの発表以来、生体リズムの立場から循環器医学を追究する姿勢が急速に普及していった。心筋梗塞発症が何故早朝に多いのか、その概日変動性をもとに如何に発症を予防すべきか、どのような治療が最適であるか等が注目され

るようになった。循環器医学の分野においても、リズムの立場からの治療のあり方を考慮する時間治療の時代の幕が開けられたことになる。

心臓突然死の発症頻度の日内変動に、急性心筋梗塞と同様に午前のピークがある。1995年、Mallavarapu らは ICD (植え込み型除細動器) を植え込んだ390名の患者の作動メモリーから心室頻拍・心室細動発生のサーカディアンリズムを再確認した。平均628日の経過観察期間中2692回の発作が観察され、午前10時から11時に最も頻度が高く、午前2時から3時に最低となる、正弦波様の発生日内様式が記載されている。このサーカディアンリズムは年齢、性、左室駆出率、心室頻拍の心室レートに関係なく認められる。Kong らは、(1)心室の有効不応期にサーカディアンリズムが観察されること、(2)心臓突然死の発症頻度が最も高い早朝の時間帯に有効不応期が最も小さくなること、そして(3)このサーカディアンリズムがβ遮断薬の投与で消失することから、β受容体緊張のゆらぎが心臓突然死のサーカディアンリズムの発現に関わっていると推測したが、この報告に対してFriedman は、中枢性の自律神経系の関与も重要な要因ではないかとコメントしている。自律神経機能の異常が何らかの形で関与していることに異論はないが、その正確な機序についてはまだ十分には解明されていない。

### 早朝の魔の時間帯

心事故は早朝に多発する。その背景には、起床後身体活動量と精神活動量の急激な増大が関与している。Krantz らは、身体活動量の関わりが大きいと報告した。一方、Brown は Loma Prieta 地震 (San Francisco Bay Area 17:04, 1989年10月) と、Northridge 地震 (Los Angeles 04:31, 1994年1月) を比較し、早朝 (04:31) に発生した Northridge 地震でのみ、急性心筋梗塞の発症頻度が約2倍に増大した事実注目した。早朝 (04:3) に精神的驚愕・恐怖が重畳することの重大性を指摘している。

心事故が早朝に多発する理由の一つとして、生体リズムをつかさどっている時計遺伝子 (circadian clock gene) に関する興味深い報告がある。1996年、Gillette は視床下部視交叉上核に存在する生体時計の second messengers の連絡様式から、

24時間を夜 (nighttime domain) と昼 (daytime domain) の2つではなく、薄暮 (dusk domain) と夜明け (dawn domain) を加えた、4つの時間帯に分類されるべきだと提唱した。心事故が早朝に多いことは疫学的に証明されているが、Gilletteはその背景が生体時計における生化学レベルでも存在することを示した興味深い論文である。とりわけ、薄暮 (dusk domain) の概念は興味深い。これまで報告されてきた心筋梗塞や心臓性急死発現の日内変動様式には、早朝とともに夕刻にもなだらかなピークが見られる。今後、"dawn domain"に、どのような謎が隠されているのか、分子遺伝学的に今後どのように解明されて行くのか、その展開が楽しみである。

### 生体リズムの時間構造 (Time Structures) と Chronorisk

生体リズムには多重の時間構造 (Time Structures) がある。Kleitman は、1961年、REM 睡眠の90分周期 (1.5 hour rhythmicity) に注目し、Basic Rest-Activity Cycle (BRAC) と称した。1.5時間周期は NREM-REM 周期に限らず、oral behavior, hand-mouth behavior, 関連周期、排尿周期、カテコラミン・レニン活性・コーチゾル等の内分泌周期、心血管系諸指標、認知機能等、生命維持のための生体の基本活動の周期に見出されている。その生理学的意義ははまだ十分には明らかにされていないが、サーカディアンリズムの保持と強化に関連しているのであろうと推測されている。

最近、8時間の周期性 (circaoctohoran rhythmicity) が注目されている。明暗条件を含む日常生活リズムの、24時間周期を取り除いた環境下では、ET-1, Neuropeptide Y, substance P の血中濃度には、circadian rhythm はみられず8時間周期が見出されることが明らかにされた。1975年、Li & Yorke は "Period Three implies Chaos 三周期はカオスを意味する" という論文を発表している。この論文は、カオスという言葉が数学の言葉として発表された、歴史上初めての論文である。上述の8時間は、24時間を3等分した周期に相当する故、生体現象におけるリズムとカオスの接点として、ET-1, Neuropeptide Y, substance P の8時間周期の臨床的意義が注目される。

生体信号には、その他、7日 circaseptans, 30

日 circatrigintans, 1年のリズム circannuals 等の存在が知られている。生体における諸現象は、秒単位・分単位・時間単位・概日・概週・概月・概年周期の変動性が多重性に存在し、あたかも、ロシアの入れ子人形のような時間構造を呈している。この現象はフラクタル構造と呼ばれている。1999年 Zipes は、心筋梗塞の再発の時間帯にも同様のフラクタル構造が見られると報告した。心血管系事故の診断・予防・治療には、朝の危険時間帯だけではなく、多重の危険時間帯 (chronorisk) が存在することを認識しておくことが肝要である。

### 時間医学とヤヌス医学

フラクタルは、カオスの持つ特徴の1つである。ある部分が全体の形の特徴を表している (自己相似性) という性質である。自己相似 (フラクタル) の形態を持つ組織解剖や機能は生体内至るところに存在する。心臓刺激伝導系の枝分かれや、脳におけるニューラルネットがその代表例である。最近、心拍変動のフラクタルの指標が、生命予後の指標になるとの論文が見られるようになり、通常的心拍変動に比べて、どのように優れているかが、注目されている。

生体リズムの時間構造は、このように線形性 (周期性) と非線形性 (カオス性) の2つの顔を持っており、そのため司会者は、時間医学をヤヌス (Janus) 医学と呼んでいる。Endothelin-1, Neuropeptide Y, Substance P に見られるこの8時間周期の存在は、血管内皮が生体に同居する線形性 (周期性) と非線形性 (カオス性) を繋ぐ接点の役を担っていると推測している。

### 生体現象に観察される multifractals

生体現象を1つだけのフラクタル次元で表すことが、適当でないことは多い。ある1つのアトラクターは、局所的なフラクタル性の集合として理解されることの方が妥当であろう。またフラクタルでない図形との混合であることも多い。高安はこのような概念をマルチフラクタル (multifractal) あるいは大域的スペクトラム (global spectrum) と呼んだ。また生体現象を、リアプノフ数が1個という自由度の少ないカオスと考えるよりも、正のリアプノフ数が複数個存在する、多自由度のカオスと考えることの方が妥当とも推測される。空

間的にも時間的にも、多自由度のカオスの方がはるかに多いことであろう。Ivanovらはこれらの複雑的なフラクタル性を、あらためて multifractality と称し、心拍変動に観察される multifractality の評価により、心不全患者の生命予後が判定できることを提唱した。

1980年代には自然界における数多くの複雑系が、フラクタル次元・リアプノフ指数・KS エントロピー等で表現される、低次元非線形モデルで表現されることが報告され注目された。しかし、生体時系列データは低次元カオスというよりも、もっと複雑な構造を呈しているとの考え方がある。高次元の要素を取り込んだ解析法として、Kurthsらは symbolic dynamics の概念を提唱した。この概念に基づいた解析指標が、Shannon・Renyi エントロピー等の非線形解析諸指標である。

さて、スペクトル帯域の違いによる  $1/f$  勾配 ( $\beta$ ; slope of log on log) の circadian rhythm の位

相のずれ、あるいは相関次元と box-counting から計測したフラクタル次元の位相のずれを、どのように解釈すれば良いのであろうか。n次元空間におけるアトラクターの投影写像が、12時間の位相のずれとして描かれた可能性、あるいは心拍変動の multifractal を表現している可能性等が推測される。その是非は定かではないが、これらの非線形解析を臨床の場に応用する場合に、注意しておかねばならない一面と言えるであろう。

### おわりに

ここに企画されたシンポジウムでは、「自律神経評価法の有用性と限界」を主題として、本邦における自律神経系の医学の奥を最も心得た先生方に出席戴いた。循環制御に関わる自律神経系の役割を様々な視点から議論していただくことにより、未来像を含めた自律神経学のあり方が、奥深く展開されるものと期待している。