

## 特集

## 呼吸性洞性不整脈はなぜ心臓迷走神経活動と関連するのか？

早野 順一郎\*

## はじめに

心拍変動は心臓の拍動間隔に観察される生理的かつ自発的なゆらぎで、心電図では生理的洞性不整脈による R-R 間隔の変動として観察される。心拍変動は自律神経機能指標として用いられ、その妥当性は多くの事実によって証明されている<sup>1)</sup>。しかし、そのような先入観を捨てて、R-R 間隔のストレスや疾患に対する反応を眺めると、制御工学の常識に反した部分があることに気づく。

図1は、仰臥位安静、精神的ストレス（暗算負荷）、身体的ストレス（エルゴメータ運動）時の健常者、仰臥位安静時のうっ血性心不全患者（NYHA class 4）から記録した2分間の R-R 間隔変動である。R-R 間隔は安静時に最も激しくゆらいでおり、ストレス時には一定化する。また、うっ血性心不全では、安静時でも R-R 間隔はほとんどゆらぎが非常に安定している。生体は安静時に積極的に心拍のゆらぎを生成し、ストレス時や重症心不全などの疾患ではその機能を抑制するように見える。心拍のゆらぎは調節系の誤差や副産物とは考えにくく、それ自体が能動的な役割を担っている可能性がある。

## 心拍変動の構成成分

スペクトル分析などによる詳細な分析を行うと、心拍変動から周波数の異なる2種類のリズム（律動的変動）が抽出される<sup>1)</sup>。一つは、呼吸に同期した変動、すなわち呼吸性洞性不整脈（RSA）を反映する高周波数（HF, 0.15 - 0.45 Hz）成分、

もう一つは血圧の Mayer 波と関連する低周波数（LF, 0.04 - 0.15 Hz）成分である。これらの成分のうち、RSA（HF 成分）の大きさ（振幅）は純粋な心臓迷走神経機能の指標として広く受け入れられている。

## RSA の発生機序

RSA は、洞調律の R-R 間隔が吸気時に短縮し、呼気時に延長する現象で、心拍と呼吸との協調活動を反映する現象である。RSA に類似した現象は脊椎動物全体に見られる<sup>2)</sup>。サメなどの魚類では安静時にエラ運動と心拍とが 1:1 で対応する現象が観察される。鳥類では哺乳類と同様な RSA が観察される。RSA は進化の過程で高度に保存されてきた形質と言える。

RSA の発生には主に二つの機序が関与する<sup>3)</sup>。一つは、呼吸中枢による迷走神経節前ニューロンへの直接干渉、もう一つは、肺の伸展受容体からの入力による迷走神経刺激性入力の gating である。これらの機序によって、心臓迷走神経節前ニューロンからの出力は呼気時に増大し吸気時に抑制される。このリズムが洞結節の興奮周期に反映されたものが RSA である。これらの事実は、RSA が生体にとって重要な機能を担っていることを示唆する。

## RSA の肺ガス交換効率改善機能

RSA の役割は肺のガス交換の最適化にあるのかも知れない<sup>4)</sup>。図2は、顕著な RSA を示す動物と言われるイヌの安静覚醒時の心電図と動脈圧および換気量の記録である。心拍動は RSA によって吸気時に集中し、呼気時には抑制される。

\*名古屋市立大学大学院医学研究科共同研究教育センター

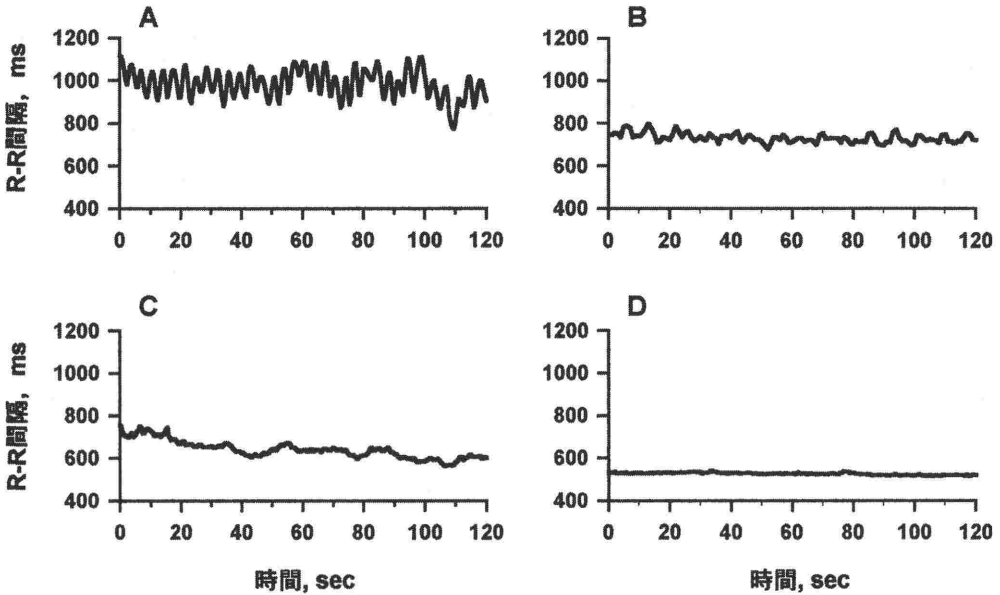


図1 様々な状態における R-R 間隔のゆらぎ

健常者の仰臥位安静時 (A), 精神的ストレス (暗算負荷) 時 (B), 身体的ストレス (エルゴメータ運動) 時 (C), 重症うっ血性心不全患者 (NYHA class 4) の仰臥位安静時 (D) の2分間の心電図から, 1拍毎の R-R 間隔をトレンドグラムとして表した.

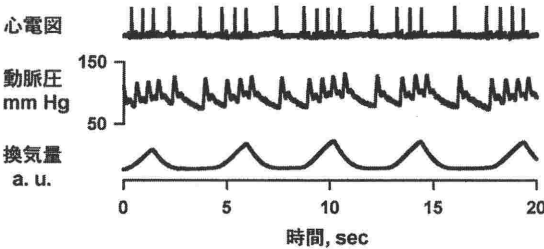


図2 安静覚醒犬の RSA

イヌは RSA が最も顕著な動物と言われる。安静覚醒状態のイヌで、心電図、テレメトリによる動脈圧および慢性気管支切開による換気量を測定した。RSA によって心拍動は吸気時に集中し、呼気時には抑制される。それに伴って、動脈圧 (特に拡張期圧) も吸気時に上昇している。a.u.=arbitrary unit

この時、動脈圧 (特に拡張期圧) も吸気時に上昇することから、心拍出量も増加することが示唆される。肺血流量も同様な呼吸性変動を示すと仮定すると、RSA は、肺胞気量とガス交換血液量との関係に対して図3左のような効果を持つことが推測される。つまり、RSA によって、肺胞気量と肺血流量の比が呼吸周期を通じて一定化し、無効換気による機能的死腔や無効血流による肺内

シャント率が減少し得る。肺循環には全血液量の10%が分布し、その内の10%が肺の毛細血管床に分布する。つまり、成人では数10 mlの血液が各瞬間にガス交換に関与しており、この量は心臓の1回拍出量に近い。つまりガス交換を行う赤血球は1心拍毎に入れ替わることになり、各呼吸周期内の心拍の時間的分布が、ガス交換効率にとって無視できない要因となる。

この仮説を検証するために、横隔膜パージングによる生理的陰圧人工呼吸下の麻酔イヌで、頸部迷走神経刺激によって3つの RSA モデルを作った (図4)<sup>4)</sup>。つまり、心拍が吸気時に増加する人工 RSA モデル、心拍が吸気時に減少する逆 RSA モデル、そしてそれらと同じ平均心拍数で心拍のゆらぎがない対照 (無 RSA) モデルである。ここで、逆 RSA モデルでは図3右のような現象が起これ、生理的死腔や肺内シャントが増加することが期待される。実験の結果、対照 (無 RSA) モデルに比べて、RSA モデルでは生理的死腔率が10%、肺内シャント率が51%低下し、逆 RSA モデルでは、生理的死腔率が14%、肺内シャント率が64%増大した (図5)。つまり、RSA は肺のガス交換効率を改善する効果を持つ。

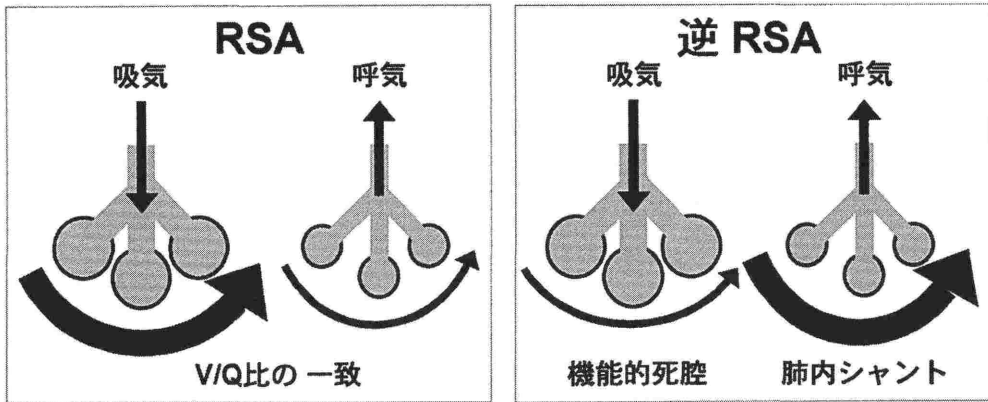


図3 RSAが肺のガス交換に与える効果の概念図

RSAは肺胞のガス交換容量と肺毛細血管血流の間の時相関係を一致させ、各呼吸周期内の換気/血流比を改善する(左)。呼吸と心拍の関係をRSAと反転した逆RSAでは、換気/血流比が悪化し、生理的の死腔率および肺内シャント率が高くなる(右)。

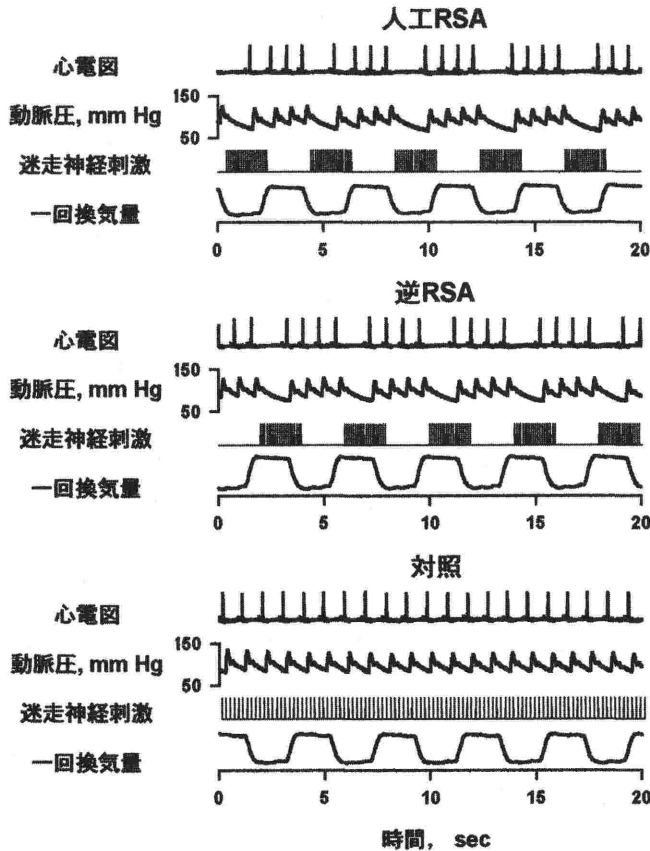


図4 麻酔イヌによる人工RSA, 逆RSA, 無RSA(対照)モデル

横隔膜パッシングによる生理的陰圧人工呼吸下の麻酔イヌで、頸部迷走神経刺激によってRSAに關する3つのモデルを作成した。上段から、心拍が吸気時に増加する人工RSAモデル、心拍が吸気時に減少する逆RSAモデル、それらと同じ平均心拍数で呼吸による心拍のゆらぎがない対照(無RSA)モデルを示し、それぞれのモデルにおける、心電図、動脈血圧、迷走神経に対する刺激、換気量を示す。

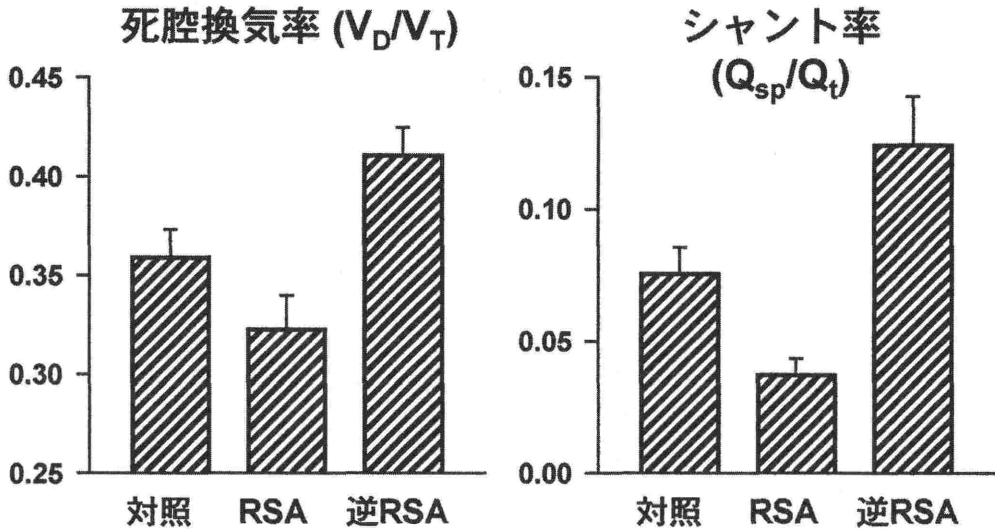


図5 肺のガス交換効率に対する RSA の効果

人工 RSA および逆 RSA モデルで測定された生理的死亡率 ( $V_D/V_T$ ) および肺内シャント率 ( $Q_{sp}/Q_t$ ) を対照条件と比較した。対照 (無 RSA) に比し、RSA モデルでは死亡率が10%、シャント率が51%減少し、逆 RSA モデルでは、それぞれ14%および64%増加した。モデル間の測定値の差は全て有意 ( $P < 0.05$ ) である。Error bar は標準誤差。

### 心肺系の休息機能としての RSA

ガス交換効率の改善機能という観点から RSA についての知見を見直すと、RSA は心肺系の休息機能ではないかという仮説が導かれる。

まず、RSA は安静時に増大し緊張時に低下する。RSA は仰臥位で増加し立位で減少する<sup>5,6)</sup>。睡眠中には著しく増加し (図6)、特に non REM 睡眠期に著増する<sup>7)</sup>。さらに、リラクゼーションで増大し、ストレスや運動で減少する<sup>8,9)</sup>。

次に、RSA のガス交換効率改善効果は、酸素需要が減少する休息時にメリットが大きい。安静時や睡眠時の生体機能はエネルギー消費を抑制する方向に向かう。酸素需要の減少に応じて呼吸数と心拍数も減少するが、呼吸数の減少は、呼気位での呼吸停止期間を延長させ、吸気位での肺容量の増加期間を短縮する。この時、RSA はガス交換に有効な換気や心拍を残し、無効なものだけを減らすことで、ガス交換を犠牲にすることなく呼吸と循環のエネルギーを節約する。RSA は休息時のエネルギー消費を能動的に節約する機能と言える。一方、緊張や運動によって酸素需要が増加すると、RSA のメリットは減少する。酸素摂取量を最大化するには、心室充満が得られる限り心

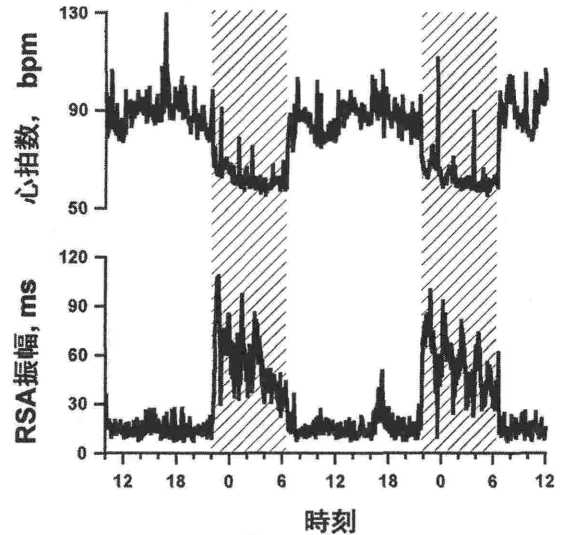


図6 RSA 振幅の日内変動

連続48時間のホルター心電図記録から計算した心拍変動。左は5分ごとのR-R間隔のパワースペクトル。右は complex demodulation によって LF および HF 成分の周波数および振幅を連続測定したものの、夜間睡眠中 (網掛け部分) には心拍数 (HR) が減少すると共に、RSA を反映する HF 成分の振幅が増大し、睡眠周期によると思われる変動が見られる。

拍数を増加させる必要があり、心周期のゆらぎは不利な要素となる。また、呼吸数が増大すると肺

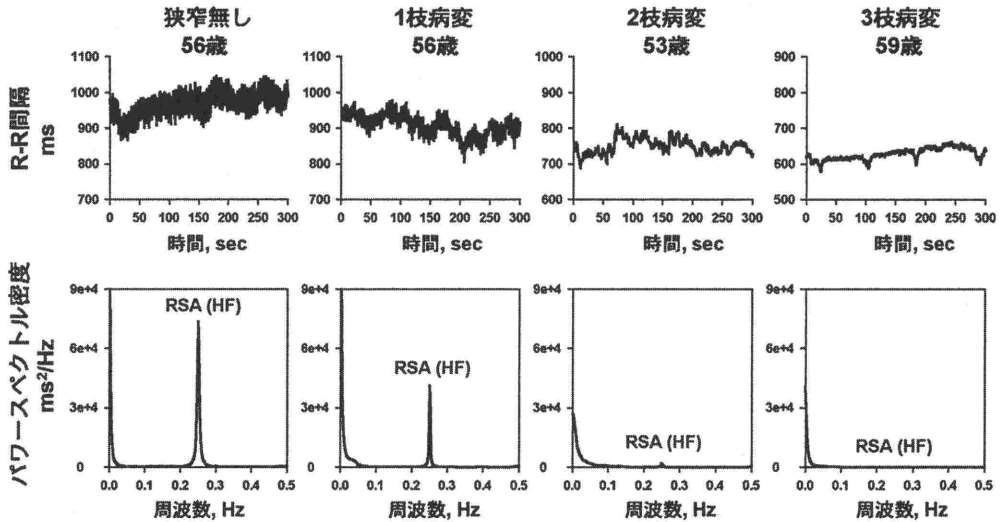


図7 RSAと冠動脈硬化

冠動脈狭窄枝数の異なる50歳代の男性4名のR-R間隔とその自己回帰スペクトル。全例、狭心症状のための冠動脈造影受検例であるが、心筋梗塞の既往はない。15回/分の呼吸数調節下で、仰臥位安静5分間の心電図を記録し、R-R間隔の自己回帰スペクトルを計算した。冠動脈狭窄枝数の多い例ほど、RSA(HF成分)のピークの高さが低下している。

胞気組成の飽和による肺内シャントは起こりにくくなり、肺気量と肺血流の時相を一致させるメリットも減少する。

最後に、RSAが心肺系の休息機能であることを示唆するもう一つの現象は、安静時のRSAが加齢や心疾患によって減少することである<sup>1)</sup>。重症心不全では安静時でもRSAがほぼ消失している<sup>10)</sup>。冠動脈疾患では冠動脈狭窄枝数の増加と共に安静時のRSAが減少する(図7)<sup>11)</sup>。これらの現象は、予備能が低下した心肺系は、安静時においても休息モードに移行できないことを示唆する。

### RSAと迷走神経活動の関連は生理学的必然か？

RSAは、心拍変動のHF成分として心臓迷走神経機能の指標として用いられている<sup>1,12)</sup>。RSAの大きさは心臓への迷走神経出力の呼吸性変動の程度に依存する。したがって、RSAが心臓迷走神経の平均活動レベル(vagal tone)を反映するためには、迷走神経中枢において両者が連動して調節される必要がある。

しかし、最近、両者は独立にコントロールされており、両者が乖離することを示す知見が得られ

ている<sup>13,14)</sup>。Phenylephrineによる昇圧時には、圧受容器反射性の迷走神経緊張により徐脈が起こるが、この時、RSAは逆に減少する<sup>13)</sup>。つまり、迷走神経活動の平均活動レベルを亢進させる刺激は、必ずしも迷走神経活動の呼吸性変動の亢進をもたらさない。さらに、hypercapniaは心血管系の自律神経活動に変化を起ささない程度であっても、RSAを増大させる<sup>14)</sup>。このRSAの増加は、心臓迷走神経の平均活動レベルの増加や呼吸数、1回換気量の変化によるものではなく、 $Paco_2$ の中枢化学受容器に対する直接作用を介するものである<sup>15)</sup>。

これらの知見は、RSAの発生機構が迷走神経活動の平均レベルとは独立にコントロールされていることを示唆する(図8)。興味深いことに、哺乳類では迷走神経の出力ニューロンにtonicな活動を示すものと、phasicな活動を示すものの2群があり、それぞれ迷走神経背側核と擬核に分かれて分布する<sup>16)</sup>。迷走神経背側核の節前C線維は比較的規則正しい基礎活動を示すのに対し、擬核のものは呼吸に同期した活動を示す。さらに、この2群のニューロンの分離は胎生期に起こり、擬核を形成するニューロン群は背側核を形成するニューロン群から離れて腹方に移動する<sup>17)</sup>。両生

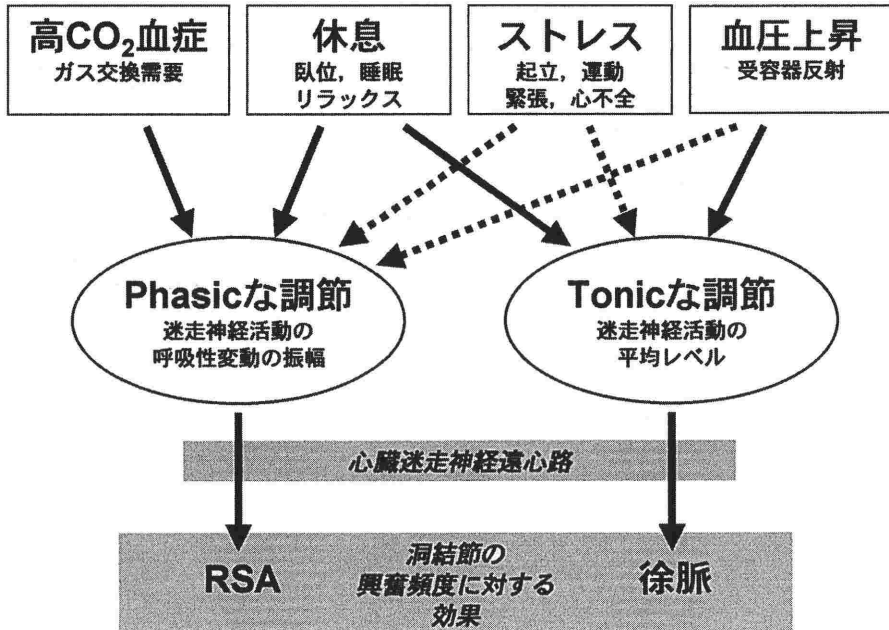


図8 迷走神経活動の2調節系モデル

RSA 振幅は迷走神経活動の呼吸性調節の程度によって調節され (phasic な調節), 徐脈反応の強さは迷走神経活動の平均レベル (vagal tone) によって調節される (tonic な調節). このモデルでは両調節系は独立しており, 互いに異なった刺激によって抑制または促進される. また, 生体の休息 (緊張) レベルの変化に対しては, 両調節系が同じ方向に変化するために, 両調節系が連動するよう見える.

類 (サンショウウオ) では, この移動が, 肺呼吸の開始する変態に伴って起こる<sup>18)</sup>. ヒトの新生児では, RSA は胎生33週以降に生まれた子供に見られる<sup>19,20)</sup>. RSA を生成する迷走神経活動の呼吸性変動と, 徐脈を導く tonic な活動とは機能的にも解剖学的にも分離しているのかも知れない.

それにも関わらず, RSA の大きさと心臓迷走神経活動との間の相関は, 多くの生理的状态で観察される. この理由は, 心臓迷走神経活動が心肺系の休息レベルに対応した変化を示す限り, RSA がそれと同じ方向に変化することによるのかも知れない. 休息時の生体は, エネルギー消費を節約するために, 心拍数と呼吸数を抑制するが, RSA によってガス交換効率を高めることで, エネルギー効率をさらに改善できる. 一方, 休息時の徐脈反応は心臓迷走神経の平均活動レベルの増加によって媒介される. この時, 休息レベルの深さと徐脈の程度, そして RSA が連動することは合理的である.

### おわりに

心拍変動の HF 成分である RSA は, 生体が固有の神経機構によって能動的に生成している機能であり, 固有の調節機構と固有の生理学的役割を持っている. RSA の役割は呼吸と循環の連携と考えられ, 各呼吸周期内で肺胞気量と肺血流量をマッチさせることによって, 肺のガス交換効率を高める. また, RSA は安静時に呼吸と循環のエネルギー消費を節約するのに役立つ. RSA は HF 成分として心臓迷走神経の平均活動レベルの指標として使われているが, 両者は独立にコントロールされている可能性がある. 両者の関連は, 心肺系の休息レベルの変化に対して両者が同じ方向に変化することによる間接的なものかも知れない. これらの知見は心拍のゆらぎ自体に生物学的役割が存在すること, そして RSA は心臓迷走神経活動の指標と言うよりも, 心肺系の休息活動の指標と考えるのがより適切であることを示唆する.

## 文 献

- 1) Camm AJ, Malik M, Bigger JT Jr, et al : Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93 : 1043-1065, 1996
- 2) Taylor EW, Jordan D, Coote JH : Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev* 79 : 855-916, 1999
- 3) Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS : Respiratory sinus arrhythmia: Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 30 : 183-196, 1993
- 4) Hayano J, Yasuma F, Okada A, et al : Respiratory sinus arrhythmia - Phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation* 94 : 842-847, 1996
- 5) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al : Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248 : H151-H153, 1985
- 6) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al : Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59 : 178-193, 1986
- 7) Bonnet MH, Arand DL : Heart rate variability : Sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 102 : 390-396, 1997
- 8) Hayano J, Taylor JA, Mukai S, et al : Assessment of frequency shifts in R-R interval variability and respiration with complex demodulation. *J Appl Physiol* 77 : 2879-2888, 1994
- 9) Taylor JA, Hayano J, Seals DR : Lesser vagal withdrawal during isometric exercise with age. *J Appl Physiol* 79 : 805-811, 1995
- 10) Saul JP, Arai Y, Berger RD, et al : Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 61 : 1292-1299, 1988
- 11) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al : Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: Its relation to angiographic severity. *Circulation* 81 : 1217-1224, 1990
- 12) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al : Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 67 : 199-204, 1991
- 13) Goldberger JJ, Ahmed MW, Parker MA, et al : Dissociation of heart rate variability from parasympathetic tone. *Am J Physiol* 266 : H2152-H2157, 1994
- 14) Yasuma F, Hayano J : Augmentation of respiratory sinus arrhythmia in response to progressive hypercapnia in conscious dogs. *Am J Physiol* 280 : H2336-H2341, 2001
- 15) Sasano N, Vesely AE, Hayano J, et al : Direct effect of P<sub>ACO2</sub> on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. *Am J Physiol* 282 : H973-H976, 2002
- 16) Jones JFX, Wang Y, Jordan D : Activity of C-fiber cardiac vagal efferents in anaesthetized cats and rats. *J Physiol (Lond)* 507 : 869-880, 1998
- 17) Windle WF : Neurofibillar development in the central nervous system of cat embryos between 8 and 12 mm long. *J Comp Neurol* 58 : 643-723, 1933
- 18) Ihmied YM, Taylor EW : Relocation of preganglionic vagal motoneurons in the brain stem of the axolotl at metamorphosis. *J Physiol (Lond)* 446 : 165P, 1992
- 19) Thompson CR, Brown GS, Gee H, et al : Heart rate variability in healthy term newborns: the contribution of respiratory sinus arrhythmia. *Early Hum Dev* 31 : 217-228, 1992
- 20) Taylor EW : The evolution of efferent vagal control of the heart in vertebrates. *Cardioscience* 5 : 173-182, 1994