

## 筋交感神経活動を用いた慢性心不全の病態解析

麻野井 英次\*

## はじめに

交感神経活動の亢進は心不全の重要な増悪要因である。筋交感神経活動 (MSNA) は中枢からの交感神経活動の流出を直接評価できるだけでなく、その動態を連続的に追跡できる点に特徴がある。これまで MSNA は一分間あるいは100心拍に対するバーストの数により定量されてきた。これは神経バーストの振幅を、個人間あるいは日を変えて測定した同一個人で比較できないことに起因する。バースト数による交感神経活動の病態解析の限界は、心不全が重症化するにつれてバースト数が心拍数に近づき頭打ちとなること、他の循環指標との動的連携を同時系列信号として解析できない点にある。今回、患者間比較に应用できる新しい MSNA の定量法と、MSNA の時系列信号を用いた慢性心不全の病態解析について報告する。

## バーストパワーによる MSNA の定量化

一般に交感神経活動が亢進した場合、MSNA のバースト数の増加だけでなくその振幅も増大し、バースト間の振幅の違いが小さくなるのが特徴である。この点に着目し Sværriðottir ら<sup>1,2)</sup>は全てのバーストを最大振幅 (100%) で規格化し、全バーストの振幅のヒストグラムからその中央値をもって交感神経活動の指標とした (burst distribution)。交感神経活動の亢進した症例では振幅が一様になるため、振幅が100%に近いバーストの割合が増加する。その結果、ヒストグラムの中央値は大きい値をとる。一方交感神経活動が低い症例では、様々な振幅のバーストが混在するため、振幅のヒストグラムの中央値は小さくなる。この方法の利

点は異なった患者間で MSNA を比較する場合でも、バーストの絶対値に依存せずに交感神経活動を比較できることである。一方、この方法の欠点は、ヒストグラムの中央値は最大バーストの同定に完全に依存するため、設定した最大値の違いにより値が大きくなり変化してしまうことである。この影響をできるだけ小さくするため、長時間のデータから最大振幅の範囲を設定する方法が用いられている<sup>3)</sup>。今回著者らは、バーストの振幅に依存せず、従って個人間比較ができる MSNA の指標を検討した。著者らの方法は burst distribution の弱点である最大値の設定が不要で、短時間の記録 (1分間) から評価することができる点が優れている。図1のように、1000 Hz で収集した筋交感神経活動を高速フーリエ変換によりスペクトル成分に分解すると、種々の周波数成分が得られる。通常、心拍同期成分、0.25 Hz 付近の呼吸同期成分、及び0.1 Hz 付近の低周波成分 (図1では低周波成分は除去してある) が認められ<sup>4)</sup>、心拍同期

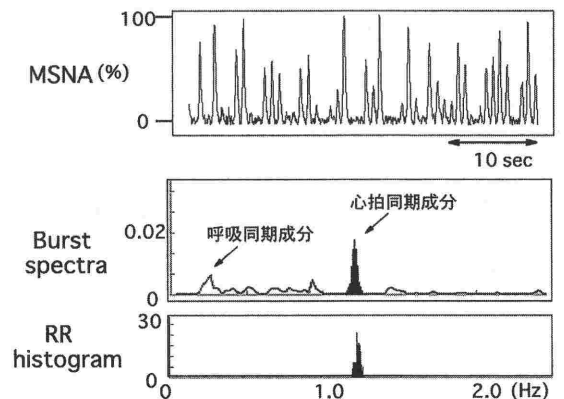


図1 筋交感神経活動 (MSNA) の心拍同期成分。MSNA の基線の動揺は除去されている。

\*富山医科薬科大学第二内科

成分が交感神経バーストに相当する。交感神経活動が全く認められない場合にはノイズ成分のみとなるため、広域で平坦なスペクトル成分だけとなる。交感神経活動が低い場合には、心拍に同期したバーストがまばらに出現しその振幅も様々であるため、心拍同期成分以外にも種々の周波数の成分が観察される。交感神経活動が亢進すると、バースト数が増加し吸気時のみバーストが消失するようになる。スペクトル成分は心拍同期成分と呼吸成分に絞られてくる(図1)。交感神経活動がさらに亢進すると全心拍に同期してバーストが出現し次第に振幅がそろってくるため、スペクトル成分は心拍同期成分のみとなる。これらの現象を定量化するために、2.5 Hzまでの全周波数成分に対する心拍同期成分の割合を交感神経バーストパワーとして定量化した。この方法で求めたバーストパワーは、5分収集データと1分収集データで差が無く、短時間データで解析が可能であることが分かった。本法ではバーストの振幅の最大値を決める必要が無く、バーストパワーは心拍同期成分の割合で定量化しているため振幅の絶対値に依存せず、個人間でも比較することができる。またバースト数は心拍数が上限となるのに対して、バーストパワーは全心拍に同期してバーストがでている場合でも、振幅の違いがパワーに反映される点が優れている。事実、バースト数が80/100 bpm以下ではバースト数とバーストパワーは並行して増加するが、それ以上では同程度のバースト数でもバーストパワーには大きな違いが認められる(図2)。バーストパワーによる交感神経活動の評価法における重要なポイントは、コンピュータによるバーストの基線変動の除去である。バーストの積分波形にはノイズに起因する大小の基線変動が含まれている。従ってそのままスペクトル解析を適用すると、心拍同期成分の他に基線変動によるスペクトル成分が表れ、バーストパワーが過小評価されてしまう。バーストパワーはバースト数や血漿ノルエピネフリン濃度に比べ、心不全重症度による違いや中枢に対する交感神経遮断の影響をより鋭敏に反映する。

**慢性心不全における交感神経活動の呼吸制御**

慢性心不全における交感神経活動の亢進機序はまだ十分解明されていない。健常者では呼吸周期

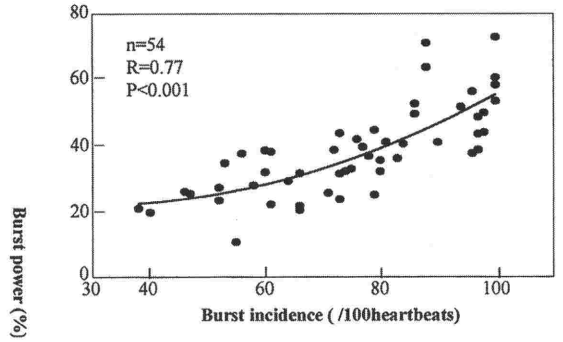


図2 筋交感神経活動のバースト数とバーストパワー  
バースト数が80/100 heartbeats 以上で頭打ちとなるが、バーストパワーには違いが見られる

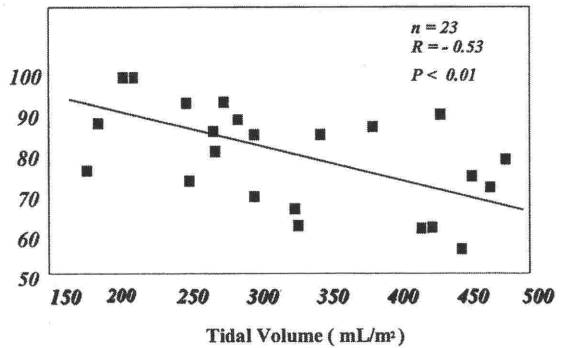


図3 慢性心不全患者の一回換気量と筋交感神経活動 (MSNA)。  
一回換気量が少ない患者ほど交感神経活動が亢進している(文献<sup>7)</sup>)

に伴い交感神経活動が変動することが知られている<sup>5,6)</sup>。著者らは心不全患者に高頻度に出現する呼吸様式の異常に注目し、MSNAの呼吸制御の動態から交感神経活動の亢進機序を検討した<sup>7)</sup>。心不全患者では健常者に比べ一般に浅く速い呼吸様式をとることが多い。これは肺うっ血による肺のコンプライアンスの低下や中心血液量の増加と関連する。図3は安静時の一回換気量とMSNAとの関係を示す。一回換気量が少ない症例ほど交感神経活動が亢進していることが分かる。ただこの成績からは、交感神経の賦活と呼吸様式の異常が重症化に伴う偶然の事象かそれとも直接的関係かを知ることができない。そこで呼吸様式と交感神経活動との直接的な関連性をみるために、呼吸曲線とMSNAを同時記録し比較した。図4上段

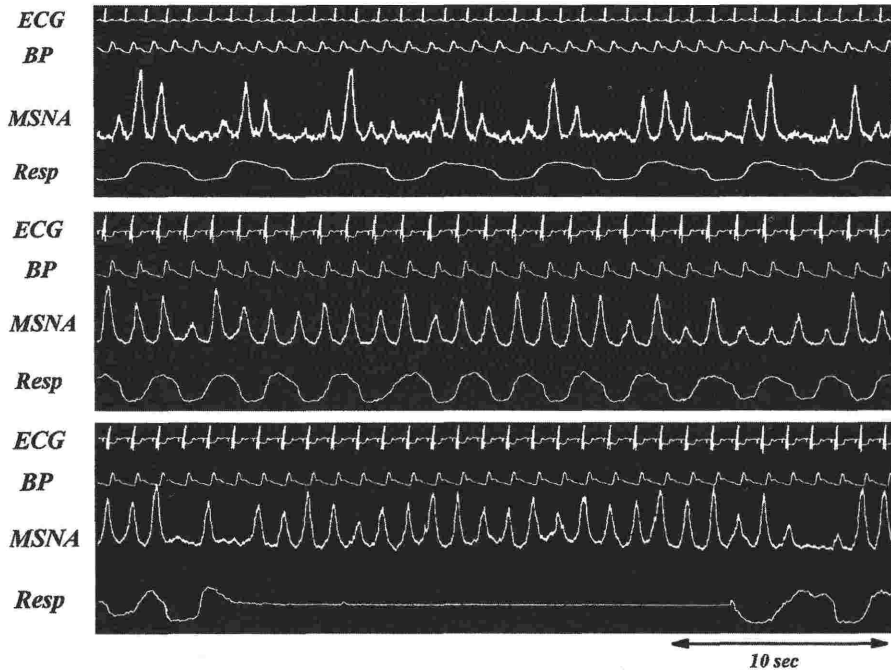


図4 筋交感神経活動 (MSNA), 呼吸曲線 (Resp), 血圧 (BP), および心電図 (ECG) の同時記録

上段の心不全患者では吸気に一致して MSNA が抑制されている。中断の心不全患者は浅く速い呼吸様式を示し MSNA の呼吸性の抑制がみられない。しかし中断の患者でも呼吸停止後の大きな呼吸により MSNA は抑制されている。

の深くゆっくりな呼吸をする症例では、吸気に一致して MSNA バーストが消失していた。一方、図4中段の浅く速い呼吸をする患者では MSNA バーストが消失する部分が見られず、バースト数が明らかに多かった。しかし中段の患者でも下段に示すように、呼吸停止後の大きな呼吸によりバーストが明瞭に抑制された。このとき血圧はほぼ一定なので、交感神経の抑制は圧反射を介するものでなく肺の膨張に直接関連していると考えられる。心不全患者にランダムな間隔 (0.06 - 0.5 Hz) のピープ音に合わせて呼吸をさせた時の、肺換気量から MSNA への相互相関関数を図5に示す。ラグタイムがプラス側1.5秒において明らかに負の相関を認めることから、肺の伸展に1.5秒遅れて MSNA が抑制されたと考えられる。ランダムな呼吸中の種々の一回換気量とそれぞれに対応する MSNA バーストの振幅をプロットしたのが図6である。同一症例においても一回換気量が小さいほどバーストの振幅が大きくなるのがわかる。しかしここに示すように一回換気量一

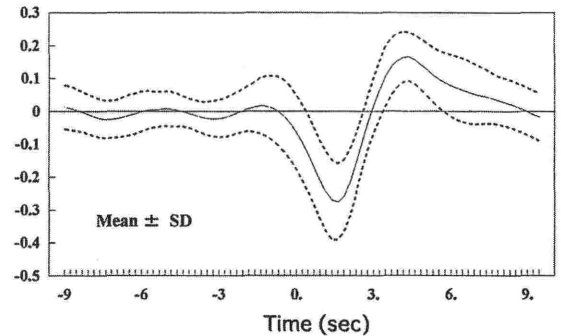


図5 瞬時肺換気量と筋交感神経活動の相互相関関数  
換気に1.5秒遅れて交感神経活動が抑制されていることがわかる (文献<sup>7)</sup>)。

MSNA 曲線は患者により異なる点が注目される。呼吸による交感神経の抑制は換気量の大きさだけでなく、同程度の換気量でも抑制効果に違いのあることがわかる。かかる成績は心不全の重症化に伴う交感神経活動の亢進に、肺伸展反射を介する交感神経抑制効果の減弱が関与している可能性を示唆する。

### 二酸化炭素化学反射と交感神経活動

低酸素血症や高二酸化炭素血症により換気は亢進し交感神経活動が賦活化される<sup>8)</sup>。心不全患者では1) 頸動脈体の酸素化学受容器反射および呼吸中枢の二酸化炭素化学受容器反射が亢進しており、2) 化学受容器感受性と運動時の分時換気量・二酸化炭素排泄量関係の傾き (VE-VCO<sub>2</sub> slope) は有意な正相関を示すことが知られている<sup>9,10)</sup>。これらの成績は、中枢および末梢化学受容器反射の亢進が心不全患者の運動時代償性過換気や交感神経活動の亢進に関与していることを示唆する。運動や無呼吸などにより血中二酸化炭素濃度が上昇すると呼吸中枢の化学反射を介して換気が増大するが、一方で血管運動中枢を介して交感神経が賦活される。二酸化炭素負荷時の交感神経活動は、化学反射を介する亢進と換気増大による肺伸展反射を介する抑制の二重支配を受けている。心不全患者では化学受容器感受性の増大と肺伸展反射の減弱がともに交感神経活動の亢進を助長している可能性がある。図7は無症候性心機能障害患者と症状のある心不全患者の化学感受性を測定した

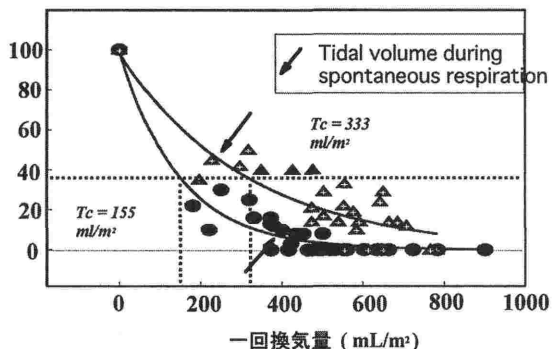


図6 心不全患者2症例(▲と●)にランダムな時間間隔で呼吸をさせ、種々の一回換気量に対応する筋交感神経 (MSNA) バーストの振幅をプロットした。いずれの症例も一回換気量が増すほどバーストの振幅は低下している。矢印は通常の呼吸における一回換気量とMSNAバーストの振幅を表す。TcはMSNAバーストの振幅が63%抑制されるのに必要な一回換気量の大きさを表す。▲の症例では通常の呼吸における一回換気量が少ないだけでなく、同一換気量と比較しても●の症例より交感神経活動の抑制の程度が小さい(文献<sup>7)</sup>)。

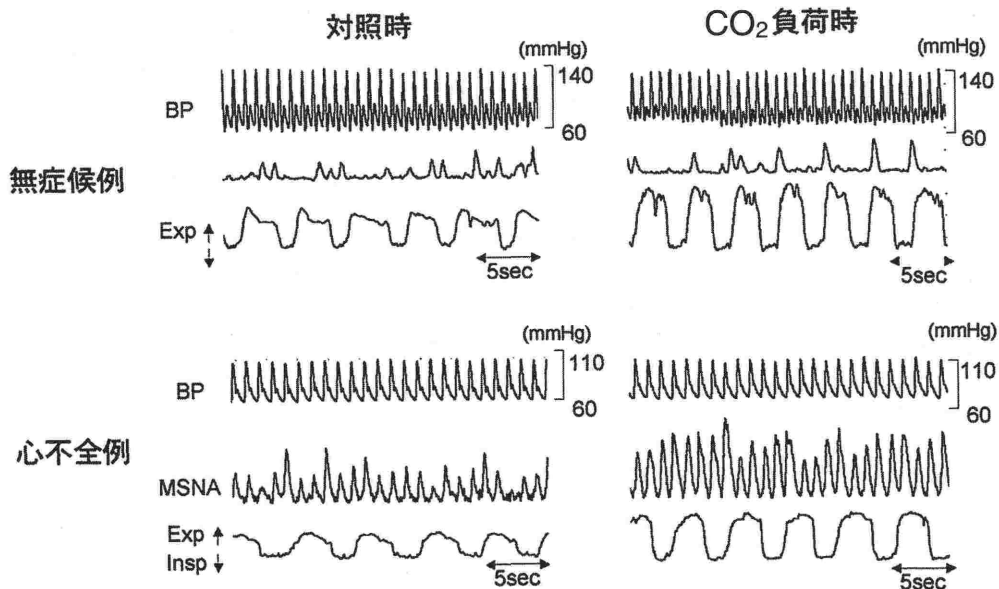


図7 二酸化炭素負荷時の筋交感神経活動 (MSNA) の変化  
上段の無症候例では二酸化炭素負荷により換気は増大しているがMSNAは吸気に一致して抑制されており増加の程度は小さい。下段の心不全例では、二酸化炭素負荷により換気のみならずMSNAの振幅が増大し、呼吸によるMSNAの抑制が小さい。

際、同時に MSNA を記録した成績である。無症候例では二酸化炭素吸入により換気が増大しているが、吸気時に MSNA バーストが消失しておりバースト数の増加は少ない。一方心不全患者では、バーストの振幅が増大し呼吸による抑制が十分機能していないことが分かる。現在、化学受容器感受性の変化が心不全における交感神経活動の持続的な亢進にどれだけ関わっているかはまだ結論がでない<sup>11)</sup>。動脈圧反射は化学受容器反射に抑制的に作用しており、血圧を上昇させると末梢の化学受容器反射の感度が低下することが報告されている<sup>12)</sup>。延髄における動脈圧反射の神経経路は末梢の化学受容器からの神経経路と近接しており、圧反射の影響を受けやすいとされる<sup>13)</sup>。心不全では動脈圧反射が障害されることにより、延髄において直接的に、あるいは交感神経活動の亢進を介して末梢化学受容器の感受性を亢進させている可能性がある。逆に、圧反射の障害が化学反射の亢進に起因する可能性も否定できない<sup>14)</sup>。

### おわりに

MSNA は中枢からの交感神経活動の流出を直接反映するだけでなく、時系列信号として時間変動する呼吸・循環指標との同時記録できるところに最大の特徴がある。これにより循環系の挙動と連携した交感神経活動の動的な役割を明らかにすることができる。以上、MSNA に信号処理技術を応用することにより、臨床における新しい慢性心不全の病態解析が可能と考えられる。

### 文 献

- 1) Sverrisdottir YB, Rundqvist B, Elam M : Relative burst amplitude in human muscle sympathetic nerve activity: A sensitive indicator of altered sympathetic traffic. *Clin Auton Res* 8 : 95-100, 1998
- 2) Sverrisdottir YB, Rundqvist B, Johannsson G, et al : Sympathetic neural burst amplitude distribution: a more specific indicator of sympathoexcitation in human heart failure. *Circulation* 102 : 2076-2081, 2000
- 3) Sundlof G, Wallin BG : The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J Physiol* 272 : 383-397, 1977
- 4) Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, et al : Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol* 256 : H713-721, 1990
- 5) Seals DR, Suwarno O, Joyner MJ : Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in intact and lung denervated humans. *Circ Res* 72 : 440-454, 1993
- 6) Croix CM, Satoh M, Morgani BJ : Role of respiratory output in within-breath modulation of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circ Res* 85 : 457-469, 1999
- 7) Goso Y, Asanoi H, Ishise H, et al : Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 104 : 418-423, 2001
- 8) Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne P, et al : Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation* 100 : 262-267, 1999
- 9) Chua TP, Clark AL, Amadi AA, et al : Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27 : 650-657, 1996
- 10) Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, et al : Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 29 : 147-152, 1997
- 11) Borne P, Oren R, Anderson EA, et al : Tonic chemoreflex activation does not contribute to elevated muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Circulation* 94 : 1325-1328, 1996
- 12) Somers VK, Mark AL, Abboud FM : Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest* 87 : 1953-1957, 1991
- 13) Miura M, Reis DJ : The role of the solitary and paramedian reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors. *J Physiol* 223 : 525-548, 1972
- 14) Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al : Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation* 96 : 2586-2594, 1997