

## 自律神経による心拍数調節のシステム解析と逆問題

川田 徹\*, 宮本 忠吉\*\*, 砂川 賢二\*

## はじめに

心臓は交感神経と迷走神経による二重支配を受けており、心拍数の変化は種々の病態における自律神経活動を推定するのに利用されている。ムスカリン受容体遮断薬の投与によって心拍変動パワースペクトルの高周波成分 (HF) が消失することから、HF は迷走神経活動の純粋な指標として利用されている<sup>1,2)</sup>。果たしてそう単純だろうか。

## 自律神経による心拍数制御のシステム解析

一般にシステムの動的な入出力関係は、伝達関数を用いて定量的に記述できる。入力として白色雑音を用いる方法は、広い周波数帯域にわたって伝達関数を推定するのに適している<sup>3)</sup>。私たちは白色雑音法を用いて、交感神経及び迷走神経による心拍数調節の動的な性質を解析した<sup>4,5)</sup>。

麻酔下ウサギにおいて、迷走神経を頸部で切断した後、その遠位端を白色雑音で周波数変調したパルス列で電気刺激し、心拍数応答を記録した。この入出力データをもとに迷走神経刺激から心拍数応答までの伝達関数  $H_V$  を計算した<sup>4)</sup>。図 1 A に典型的な  $H_V$  を示す。横軸は神経刺激の変調周波数を示す。たとえば、0.1 Hz は 10 秒周期で神経刺激の強度が変化することを意味する。ゲイン線図は各周波数における心拍数応答の大きさを表す。周波数が 0.1 から 1 Hz まで変化したときにゲインが約 1/10 に低下することから、 $H_V$  は 1 次の低域濾波特性で近似できる。位相線図は各周波数における入出力の位相差を示す。位相が 0.01 Hz にお

いて  $-180^\circ$  であることは、この周波数において迷走神経刺激と心拍数応答が逆相であること (迷走神経の刺激で心拍数が低下すること) を示す。入出力間の線形性を示すコヒーレンスは人工呼吸による低下 (0.5 Hz 付近) を除いて 1 に近く、この実験条件では  $H_V$  を用いて迷走神経刺激に対する心拍数応答をほぼ正確に予測できた (図 1 B)。また、 $H_V$  の逆フィルタを用いることによって、心拍数の変化から迷走神経の瞬時瞬時の刺激パターンを推定することも可能であった (図 1 C)。

同様の手法を用いて、心臓交感神経刺激から心拍数応答までの伝達関数  $H_S$  を計算した<sup>4)</sup>。図 2 A に典型的な  $H_S$  を示す。 $H_S$  も  $H_V$  と同様に低域濾波特性を示し、遮断周波数もほぼ同じであったが、高周波数領域でのゲインの低下がより顕著で、2 次の低域濾波特性で近似することができた。位相差が 0.01 Hz において  $0^\circ$  に近いことは、この周波数において交感神経刺激と心拍数応答が同相であることを反映している。 $H_S$  を用いて交感神経刺激に対する心拍数応答を予測することができた (図 2 B)。一方、 $H_S$  の逆フィルタを用いた交感神経の刺激パターンの推定については、 $H_V$  による迷走神経活動の推定に比べてばらつきが大きかった (図 2 C)。交感神経刺激の場合は心拍変動の高周波成分が小さいために、高周波領域での刺激パターンの推定精度が低下したものと考えられる。なお、心臓交感神経については神経活動を直接的に記録することが可能であり、麻酔下ウサギにおいて、交感神経の自発活動から心拍数を正確に予測することが可能であった<sup>6)</sup>。

以上のことから、1 入力 1 出力の条件下では、システムの線形解析をもとに、神経活動から瞬時心拍数を予測することや、心拍数から瞬時神経活

\* 国立循環器病センター研究所循環動態機能部

\*\* (財)医療機器センター

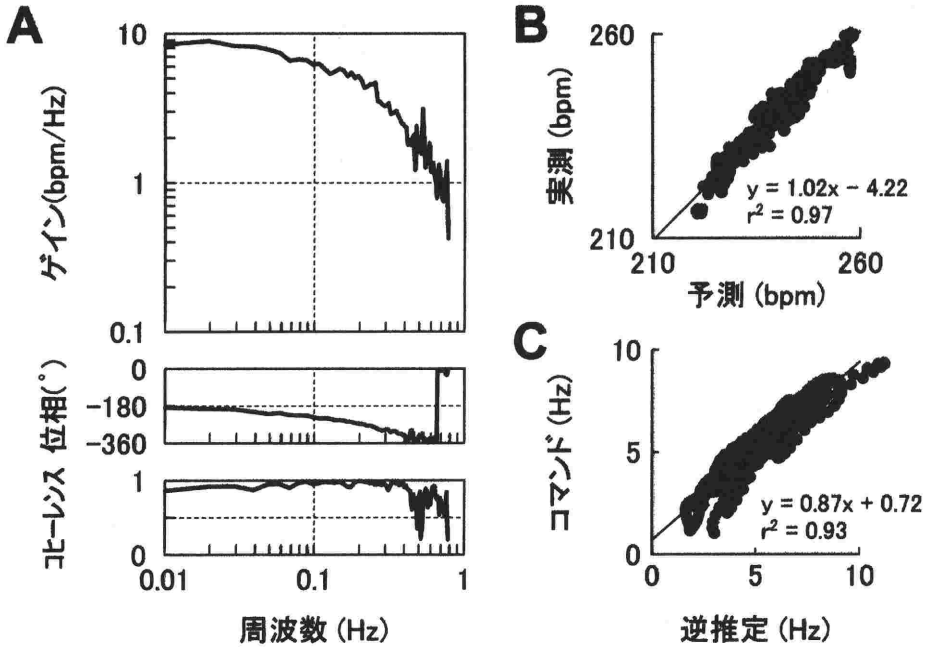


図1 迷走神経刺激に対する心拍数応答のシステム解析

A：迷走神経刺激に対する心拍数応答の伝達関数

B：迷走神経刺激から伝達関数を用いて予測した心拍数応答と実測心拍数との関係

C：心拍数から伝達関数の逆フィルタを用いて推定した迷走神経の刺激頻度と刺激コマンドとの関係

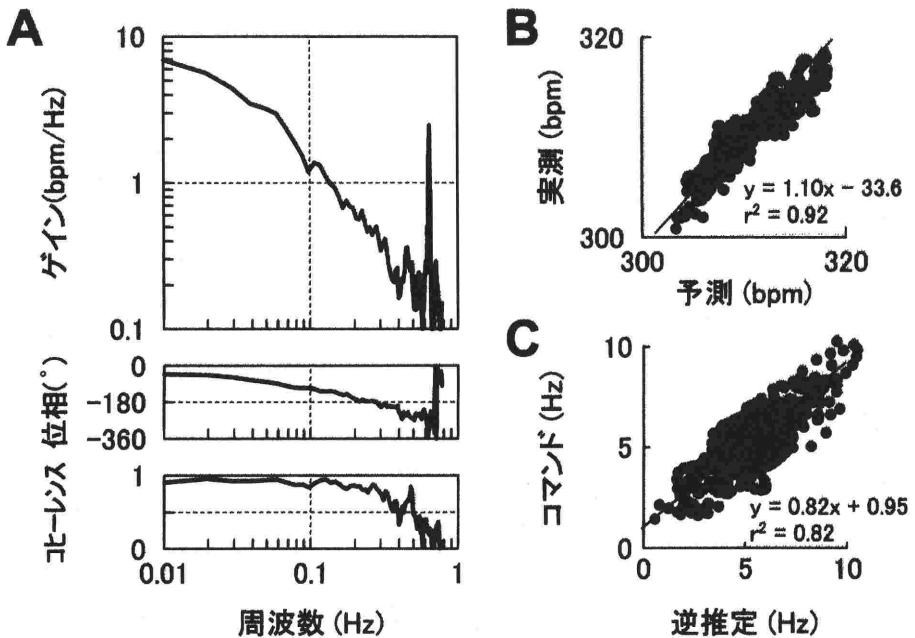


図2 交感神経刺激に対する心拍数応答のシステム解析

A：交感神経刺激に対する心拍数応答の伝達関数

B：交感神経刺激から伝達関数を用いて予測した心拍数応答と実測心拍数との関係

C：心拍数から伝達関数の逆フィルタを用いて推定した交感神経の刺激頻度と刺激コマンドとの関係

動を逆推定することが可能であると考えられる。ただし、迷走神経刺激が心拍数に与える影響は心周期内の時相に依存することが知られており<sup>7)</sup>、白色雑音法によるシステム解析では説明しきれない部分もある。迷走神経の自発活動から心拍数を正確に予測できるかどうかは今後の研究課題である。

### 心拍変動による迷走神経活動の推定とその問題

仮に低周波領域でのゲインが同程度であるとした場合、 $H_v$  に比べて  $H_s$  のほうが高周波領域でのゲインの低下が著しいので、神経活動の変化が心拍変動に反映されにくい<sup>4,8)</sup>。このような心拍数調節の動的な性質の違いを背景に、HF は主に迷走神経活動の指標とされている。しかしながら、古くから交感神経の緊張下に迷走神経刺激に対する心拍数応答が増強することが報告されている (accentuated antagonism)<sup>9)</sup>。私たちはこのような交感神経と迷走神経の相互作用が心拍数の動的な調節についても生じると仮定し、交感神経の定常刺激で  $H_v$  がどのように変化するかを調べた<sup>4)</sup>。その結果、交感神経の定常刺激で  $H_v$  のゲインが

増大することが判明した。このことは、迷走神経刺激が同一であっても交感神経の緊張度によって心拍変動の大きさが変わることの意味し、HF から単純に迷走神経活動を推定することが難しいことを示唆する。

図3はHFによる迷走神経活動の推定がどのような問題を含むかを実証した動物実験の一例である。図3上段の心拍数は0.5 Hzで変動しており、HF解析の考えに従えば、迷走神経の活動が0.5 Hzで揺らいでいることを示唆する。50秒の時点で心拍変動の振幅が減少しているの、50秒目以降は迷走神経活動の0.5 Hz成分が減少したことになる。しかしながら、実際には図3中段に示すように迷走神経は0.5 Hzの変調周波数で一様に刺激され続けており、50秒の時点で迷走神経刺激に変化があったわけではない。種を明かすと図3下段に示すように、交感神経の定常刺激を50秒の時点で停止しただけである。ここで大事なことはこの交感神経刺激には0.5 Hzの周波数成分が含まれていないことである。いかに0.5 Hzの周波数成分に着目したと言えども、当該周波数に対応する神経活動だけで心拍変動の振幅が決定されるわけではな

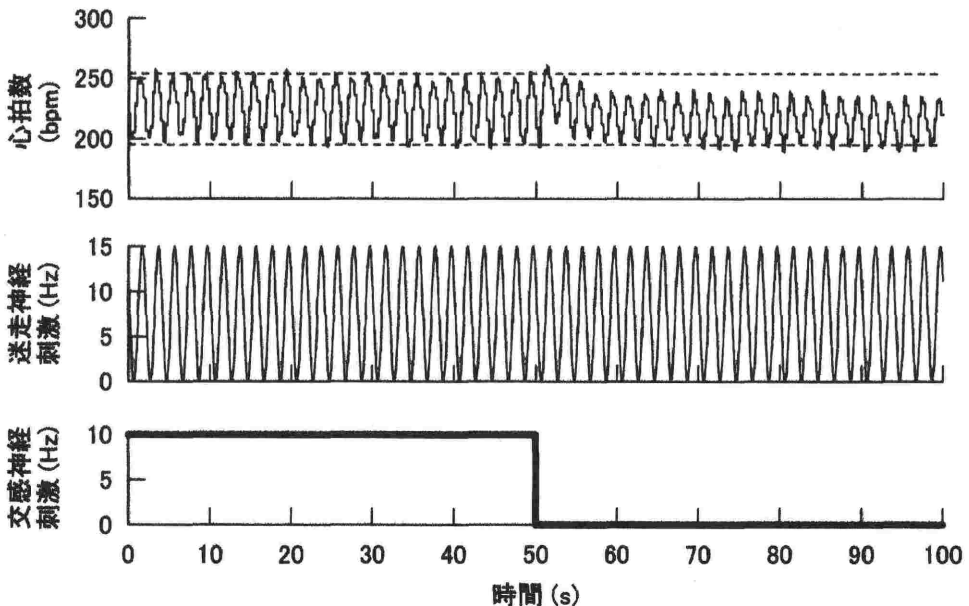


図3 心拍変動の高周波成分を迷走神経活動の指標とする際の問題点

迷走神経刺激の刺激(中段)が同一であっても交感神経の定常刺激(下段)の有無によって、心拍変動(上段)の振幅が変わる。

い。また、この実験で迷走神経を刺激しなければ、0.5 Hzの心拍変動は消失するが、これをもって50秒目以前の心拍変動が交感神経刺激の影響を受けていなかったと結論するのは誤りである。つまり、ムスカリン受容体遮断薬を投与してHFが消失したからといって、HFの決定に交感神経活動が関与していなかったことにはならない。

図3では50秒目以降の平均心拍数が低下しており、迷走神経の平均の活動（直流成分）が上昇した状態、または交感神経の直流成分が低下した状態を示唆する。仮に神経活動における直流成分と交流成分がある程度相関して変化するとすれば、50秒目以降で心拍変動の振幅が減少した原因は、迷走神経活動の直流成分が増加して交流成分が減少したと考えるよりも、交感神経活動の低下のために平均心拍数が低下し、同時に accentuated antagonism の消失によって迷走神経活動に対する動的な心拍数応答が減少したと考えるほうが自然と言える。ただし、迷走神経活動の直流成分が上昇しながら交流成分が減少した状態でも図3と同様の心拍変動が得られることが予測されるので、平均心拍数を加味した心拍変動の解釈が自律神経活動の推定の決定打になるわけではない。今後、交感神経及び迷走神経による心拍数調節の線形・非線形特性を含めたモデルを利用したり、測定可能な交感神経活動を利用したりすることによって、交感神経との相互作用を考慮した上で心拍変動から瞬時迷走神経活動を推定するような研究が必要とされる。

### 交感神経と迷走神経の相互作用のメカニズム

上述のような交感神経と迷走神経の相互作用の一部は、図4に示すような自律神経活動と心拍数応答とのS字曲線状の非線形入出力関係を考えると理解しやすい<sup>4,10)</sup>。迷走神経を過度に刺激すると洞停止に陥るが、その寸前までの刺激強度の範囲で考えると、迷走神経の刺激強度に比例して心拍数が低下するわけではなく、刺激強度が強くなると心拍数の低下は頭打ちになる。交感神経においても同様の飽和現象が存在し、刺激強度が強くなると心拍数は上昇しにくくなる。言い換えると、心拍数が低くなりすぎても高くなりすぎても、神経活動の変化に対する心拍数の応答は小さくなり、ちょうどS字曲線の中央付近（a点）で心拍

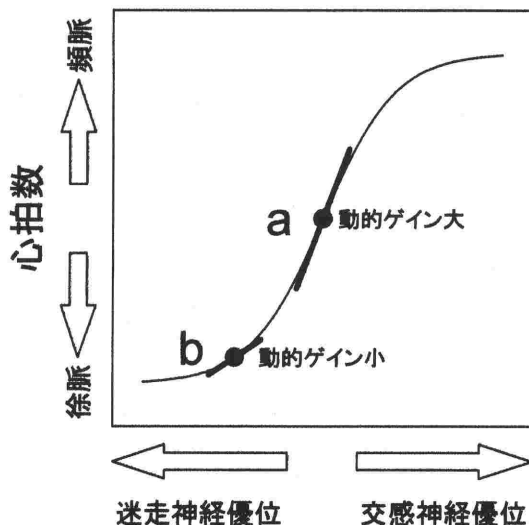


図4 自律神経活動と心拍数との間のS字曲線状の非線形入出力関係

数応答のゲインが最大になる。仮に迷走神経のみが動的に刺激された場合、平均心拍数の低下のために心拍数調節の動作点はS字曲線の下方に移動し、心拍数応答のゲインは小さくなる（b点）。交感神経が同時に刺激されると平均心拍数が上昇するため、動作点がS字曲線の中央付近に復帰し（a点）、迷走神経の動的な刺激に対する心拍数の応答が大きくなると考えられる。

もし、動作点の違いによる心拍数応答の差が交感神経と迷走神経の相互作用に寄与するなら、交感神経刺激以外にも迷走神経刺激中の平均心拍数を低下させないような入力は、 $H_v$ のゲインを増大させると予測される。交感神経活動によって神経終末からノルエピネフリンが放出され、洞結節細胞の $\beta$ アドレナリン受容体が刺激される（図5A）。 $\beta$ アドレナリン受容体の刺激は促進性G蛋白を介してアデニル酸シクラーゼを賦活化し、ATPからcyclic AMPを産生させて種々のイオンチャネルを調節する。cyclic AMPはホスホジエステラーゼによって分解される。

私たちは細胞内cyclic AMPの蓄積に着目し、麻酔下ウサギにおいて $\beta$ アドレナリン受容体作動薬（イソプロテレノール）、アデニル酸シクラーゼ賦活化薬（フォルスコリン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（テオフィリン）を静脈投与して、 $H_v$ がどのように変化するかを調べた<sup>11)</sup>。その結

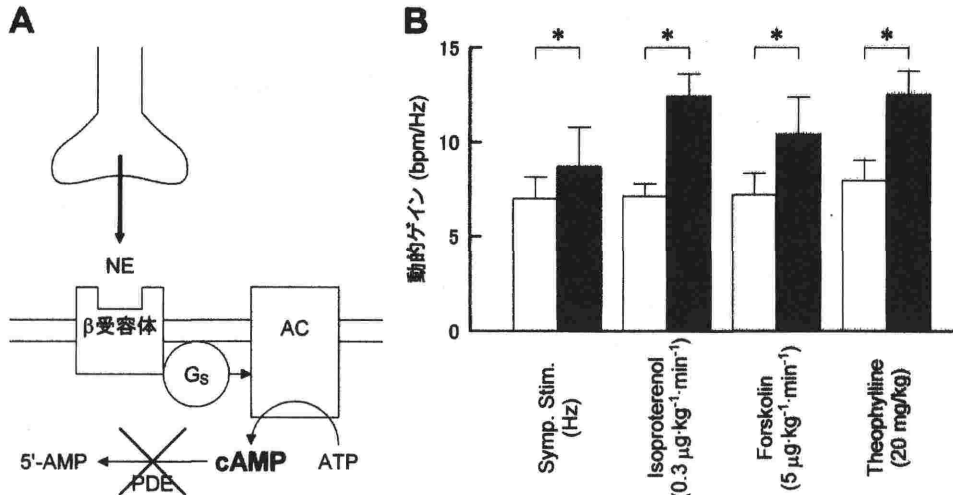


図5 交感神経と迷走神経の心拍数調節における相互作用

A: 洞結節細胞内 cyclic AMP の上昇機構

B: 交感神経刺激 (Symp. Stim.),  $\beta$  受容体作動薬 (Isoproterenol), アデニル酸シクラーゼ賦活薬 (Forskolin), ホスホジエステラーゼ阻害薬 (Theophylline) が迷走神経性心拍数調節の動的ゲインに及ぼす影響. mean  $\pm$  SEM. \* $P < 0.05$ .

NE: ノルエピネフリン, AC: アデニル酸シクラーゼ, GS: 促進性 G 蛋白, cAMP: cyclic AMP, PDE: ホスホジエステラーゼ

果, 図 5 B に示すように, いずれの条件においても  $H_v$  のゲインが増大することが判明した. 洞結節細胞内での cyclic AMP の蓄積によって, 迷走神経刺激中の平均心拍数が上昇し,  $H_v$  のゲインが増大したと考えられる. 迷走神経の刺激は抑制性 G 蛋白を介して cyclic AMP の上昇に拮抗するが, 心拍数調節には cyclic AMP に依存しない  $I_{K-Ach}$  チャネルを介する系も大きく関与している. 恐らく cyclic AMP 濃度の変化によって心拍数調節の動作点が変わるために,  $I_{K-Ach}$  チャネルを介する系のゲインも影響を受けるものと考えられる. 交感神経と迷走神経が心拍数調節において共通経路を持ち, そこに非線形特性が存在する以上, 相互作用の発生は必然と言える.

### 液性因子による迷走神経性心拍数調節の修飾

心不全等の心疾患では交感神経活動の上昇とともに血中ノルエピネフリン濃度も上昇している<sup>12)</sup>. このような状態では, 神経性のみならず液性因子の影響で迷走神経による心拍数調節が修飾される可能性がある. そこで, 麻酔下ウサギにおいてノルエピネフリンを静脈投与し,  $H_v$  がどのように変化するかを調べた<sup>13)</sup>.  $\beta$  アドレナリン受

容体作動薬の投与で  $H_v$  のゲインが上昇したことから (図 5 B), ノルエピネフリンの静脈投与でも  $H_v$  のゲインが上昇することを予測したが, 実際にはノルエピネフリンの静脈投与で  $H_v$  のゲインは低下した (図 6).  $\alpha$  アドレナリン受容体遮断薬 (フェントラミン) の同時投与で  $H_v$  のゲインの低下がみられなくなったことから, ノルエピネフリンの静脈投与による  $H_v$  のゲインの低下は, 迷走神経の節前線維または節後線維の神経終末に存在する  $\alpha$  アドレナリン受容体を介する作用であることが示唆された.

心不全では心拍数応答でみた動脈圧反射感受性が低下し, 生命予後と相関すると報告されている<sup>14)</sup>. これは圧入力に対する迷走神経活動の応答が中枢性に低下したものと解釈されているが, 図 6 の結果から考えると, 心拍数応答の減弱の一部は血中の高濃度のノルエピネフリンによって, 末梢性に迷走神経性的心拍数調節が抑制された結果である可能性がある. 生体内では交感神経活動の上昇と血中ノルエピネフリン濃度の上昇が並行して起こると考えられるので, 今後, 交感神経性の神経性因子と液性因子がどのようなバランスで迷走神経性的心拍数調節に影響を与えるかを解明す

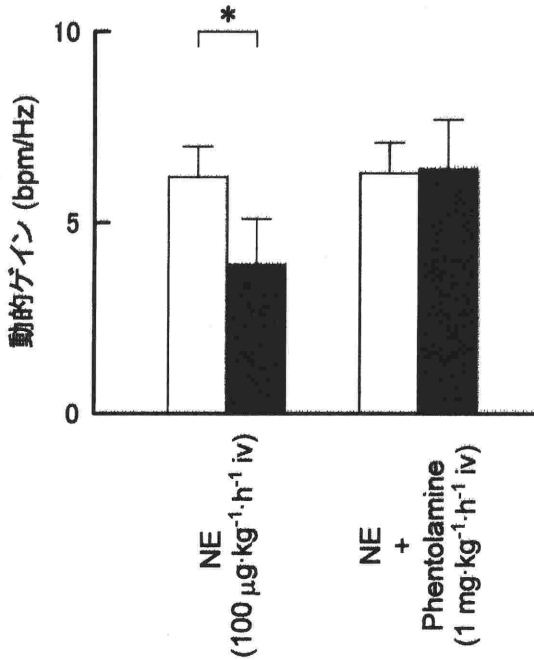


図6 ノルエピネフリン (NE) の静脈投与及びNEとαアドレナリン受容体遮断薬 (Phentolamine) の同時投与が迷走神経性心拍数調節の動的ゲインに及ぼす影響。mean±SEM. \*P<0.05.

る必要がある。

まとめ

基礎医学及び臨床研究において、HFが迷走神経活動の指標として広く利用されている。しかしながら、本稿で示したように、交感神経活動の存在によって、迷走神経の刺激が同じであっても心拍数応答が増強する場合がある。逆に血中の高濃度のノルエピネフリンは、迷走神経刺激に対する心拍数応答を減弱させる。以上のようなことから、HFを解釈する上で、単に迷走神経活動だけでなく、交感神経系の神経性及び液性因子の影響を考慮することが大切である。

文 献

- 1) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al : Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213 : 220-222, 1981
- 2) Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology : Heart rate variability : standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93 : 1043-1065, 1996
- 3) Marmarelis PZ, Marmarelis VZ : The white noise method in system identification. In: *Analysis of Physiological Systems*. New York: Plenum, 1978, pp.131-221
- 4) Kawada T, Ikeda Y, Sugimachi M, et al : Bidirectional augmentation of heart rate regulation by autonomic nervous system in rabbits. *Am J Physiol* 271 : H288-H295, 1996
- 5) Sunagawa K, Kawada T, Nakahara T : Dynamic nonlinear vago-sympathetic interaction in regulating heart rate. *Heart Vessels* 13 : 157-174, 1998
- 6) Ikeda Y, Sugimachi M, Yamasaki T, et al : Explorations into development of a neurally regulated cardiac pacemaker. *Am J Physiol* 269 : H2141-H2146, 1995
- 7) Levy MN, Iano T, Zieske H : Effects of repetitive bursts of vagal activity on heart rate. *Circ Res* 25 : 303-314, 1969
- 8) Berger RD, Saul JP, Cohen RJ : Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine arterial rate response. *Am J Physiol* 256 : H142-H152, 1989
- 9) Levy MN : Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 29 : 437-445, 1971
- 10) Kawada T, Sugimachi M, Shishido T, et al : Simultaneous identification of static and dynamic vagosympathetic interactions in regulating heart rate. *Am J Physiol* 276 : R782-R789, 1999
- 11) Nakahara T, Kawada T, Sugimachi M, et al : Accumulation of cAMP augments dynamic vagal control of heart rate. *Am J Physiol* 275 : H562-H567, 1998
- 12) Cryer PE : Physiology and pathology of human sympatho-adrenal neuroendocrine system. *N Eng J Med* 303 : 436-444, 1980
- 13) Miyamoto T, Kawada T, Takaki H, et al : High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284 : H2412-H2418, 2003
- 14) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al : Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351 : 478-484, 1998