

## 人工呼吸器を装着した筋萎縮性側索硬化症患者の 心拍変動の $1/f$ ゆらぎ特性

品 川 佳 満<sup>\*1</sup>

### はじめに

筋萎縮性側索硬化症(以下 ALS)は,運動をつかさどる神経が侵され,筋肉が萎縮してしまう進行性の神経疾患であり,その病因は未だ明らかになっていない難病である. ALS は,従来,運動神経系の活動のみ侵され,内臓などの活動に関連する自律神経系の機能は正常であると考えられてきたが,最近, 血圧や心拍変動<sup>1,2)</sup>,筋交感神経活動<sup>3)</sup>,皮膚交感神経活動<sup>4)</sup> などによる自律神経機能検査の成績から自律神経系も異常をきたしていることが示唆されるようになった. 中でも心拍変動については,スペクトル解析による評価が行われ,ALS 患者の結果において,その異常性が示されている<sup>1)</sup>.

心拍変動のスペクトル解析は,比較的短時間の計測から得られる低周波成分(LF)と高周波成分(HF)が,それぞれ交感・副交感神経機能を表す短期的な指標に加え,24時間計測を単位とした長い周期性から得られる長期的指標がある<sup>5)</sup>. この長期的指標としては, $1/f$  ゆらぎ(スペクトルの両対数表示によって得られる $1/f^\beta$  型のスペクトルにおいて $\beta$  が1に近い状態)があり疾病の増悪の指標や突然死の指標になることが知られている.

この $1/f$  ゆらぎの特性については,加齢による変化や自律神経障害を伴う糖尿病症例,また,高血圧症,冠動脈疾患,狭心症などの心疾患症例,さらに突然死などの症例について,すでに報告がなされている<sup>6-8)</sup>. しかし,ALS などの神経変性疾患については,報告例が少なく,特に人工呼吸器下にある ALS 患者については,高血圧発作や循環器不全などによる突然死が報告されていることを考えると<sup>9)</sup>,突然死の指標となりうる心拍変動の $1/f$  ゆらぎ特性を調査しておくことは意義があるといえる.

そこで,本研究は人工呼吸器を装着した ALS 患者の心拍変動の $1/f$  ゆらぎ特性を明らかにすること

を目的とした.

### 方 法

#### 1. 対象

対象は,心疾患および自律神経障害を伴う糖尿病などの疾患がない人工呼吸器を装着した男性 ALS 患者 8 名(平均年齢 $65.1 \pm 4.3$  歳,平均罹病年数 $6.5 \pm 3.4$  年)であった(ただし,その内 1 名は,睡眠時のみの計測).

#### 2. 測定・記録

就寝前に心電図の電極を装着し(誘導:NASA 及び CM<sub>5</sub>),ホルター心電計(三洋電機株式会社製)により24時間の心電図測定を行った. また,解析時に睡眠時と覚醒時を区別するために,脳波計の一種である BIS モニタ(A-2000:日本光電工業株式会社)のセンサを前額部に装着した.

心電図データはホルター心電計内臓のメモリに,サンプリング周波数150Hz でデジタル保存し,BIS モニタの値は,5秒に1度ノートパソコンに記録した.

#### 3. 解析方法

記録したホルター心電図を波形解析ソフト Spike2 (Cambridge Electronic Design Limited)に読み込み,ピーク検出機能にて R 波を認識後,RR 間隔時系列データを抽出した. 抽出した RR 間隔時系列データの MEM スペクトルを24時間 R-R データ解析プログラム MemCalc/Chiram (株式会社ジー・エム・エス)にて解析した. 24時間,睡眠時,覚醒時別に,0.0001~0.01Hz の範囲のスペクトル勾配 $\beta$ (スペクトルを両対数表示したときのベキ指数),0.0001~0.003Hz 領域の ULF 成分,0.003~0.04Hz 領域の VLF 成分を算出した.

#### 4. 統計解析

$\beta$ ,VLF,ULF の平均値を算出し,文献『ホルター心電図—基礎的知識の整理と新しいみかた—』<sup>10)</sup> に

\*1 大分県立看護科学大学 健康情報科学研究室  
(連絡先)品川佳満 〒870-1201 大分市廻栖野2944-9 大分県立看護科学大学  
E-Mail: shinagawa@oita-nhs.ac.jp

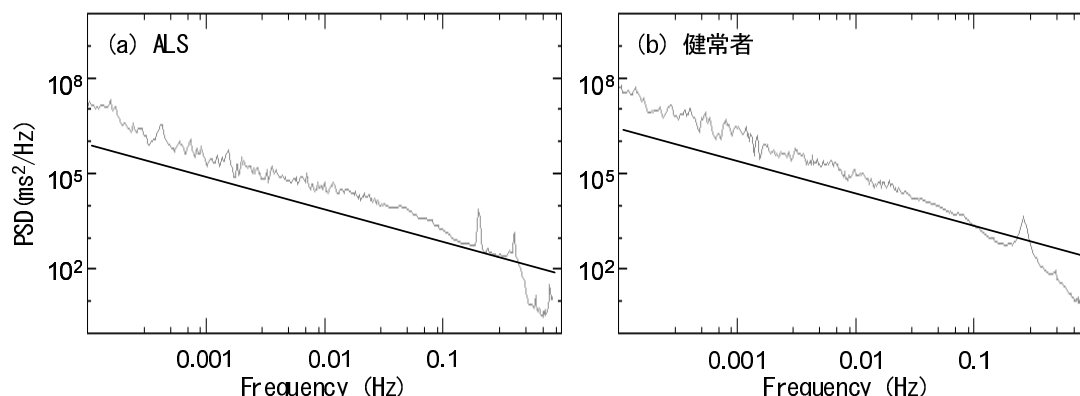


図1 24時間心電図スペクトルの例 (a) ALS 患者 (b) 健常者  
 図中の直線は、 $1/f$  ( $\beta = 1$ ) の勾配を示している。

記載してある60～69歳の男性健常者の平均値データとt検定により比較した。有意水準は5%とした。統計ソフトは、R<sup>11)</sup>を用いた。なお、値の表示は、本文、図中ともすべて平均±標準偏差とした。

#### 5. 倫理的配慮

対象者および家族に研究の目的、方法、安全性、秘密保持について文書を提示し、口頭にて説明を行った。また、研究への協力は自由意思であり、測定への参加を受諾した場合でも参加を取りやめることが可能であることを、測定途中であっても測定中止が可能であることを伝えた。その後、測定の許可を文書にて得た。

### 結 果

図1は、(a) ALS患者と(b)健常者の24時間心電図のスペクトルの例を表している。0.1～0.2Hz付近にみられるピークは呼吸成分であり、ALS患者の場合は、人工呼吸器を装着しているため、呼吸リズムが一定であり、スパイク上のピークが現れている。

図2は、(a)スペクトル勾配 $\beta$ 、(b)VLF成分、(c)ULF成分の平均値をALS患者と健常者間で比較したものを示している。

(a)スペクトル勾配 $\beta$ は、24時間(健常者:  $1.19 \pm 0.13$ , ALS:  $1.24 \pm 0.09$ ,  $p > 0.05$ )、覚醒時(健常者:  $1.38 \pm 0.13$ , ALS:  $1.32 \pm 0.11$ ,  $p > 0.05$ )、睡眠時(健常者:  $1.01 \pm 0.25$ , ALS:  $1.14 \pm 0.08$ ,  $p > 0.05$ )のすべてにおいてALS患者と健常者の間で有意な差はみられなかった。

(b)VLF成分は、24時間(健常者:  $1660.2 \pm 722.8 \text{ms}^2$ , ALS:  $475.7 \pm 369.0 \text{ms}^2$ ,  $p < 0.01$ )、覚醒時(健常者:  $1082.1 \pm 563.6 \text{ms}^2$ , ALS:  $437.4 \pm 334.9 \text{ms}^2$ ,  $p < 0.05$ )、睡眠時(健常者:  $1528.0 \pm 819.9 \text{ms}^2$ , ALS:  $538.5 \pm 422.9 \text{ms}^2$ ,  $p < 0.01$ )のすべてにおいてALS患者は健常者と

比較して有意に低値を示した。

(c)ULF成分は、24時間(健常者:  $3943.0 \pm 1637.1 \text{ms}^2$ , ALS:  $1582.7 \pm 1520.2 \text{ms}^2$ ,  $p < 0.01$ )および睡眠時(健常者:  $2769.4 \pm 2683.9 \text{ms}^2$ , ALS:  $961.9 \pm 770.9 \text{ms}^2$ ,  $p < 0.05$ )については、ALS患者は健常者に比べて有意に低値を示したが、覚醒時(健常者:  $3364.1 \pm 1534.8 \text{ms}^2$ , ALS:  $1928.9 \pm 2037.4 \text{ms}^2$ ,  $p > 0.05$ )については有意差はみられなかった。

### 考 察

健常者の $\beta$ は、ほぼ1を示すが、加齢により増加する傾向にある<sup>7)</sup>。60歳代男性の参考正常値として平均1.19が文献<sup>10)</sup>に示されており、今回計測したALS患者については平均1.24であった。つまり、健常者とほぼ同様の $1/f$ ゆらぎ特性を示しており、ヒトにとって心地よいと言われる心拍リズムを形成しているといえる。

これまで報告されている疾患別の $\beta$ の特性として、自律神経異常をきたしている糖尿病患者は、健常者より $\beta$ が大きくなる傾向にある。阪本らの報告では、平均1.47であり1.5に近い値を示している<sup>8)</sup>。一方、糖尿病とは反対に、高血圧症や冠動脈疾患の場合は、健常者より $\beta$ が小さくなる傾向(高血圧症:  $\beta = 0.940$ , 冠動脈疾患:  $\beta = 0.944$ )があり、また、急死例の場合は、 $\beta$ がさらに小さくなる傾向( $\beta = 0.606$ )があると中島は報告している<sup>6)</sup>。さらに、ALSと同じ神経変性疾患であるパーキンソン病については、健常者より $\beta$ が小さくなることが報告されている( $\beta = 0.744$ )<sup>6)</sup>。

スペクトルの勾配に影響を及ぼす要因については、未だ明らかになっていないが、先行研究の中では、自律神経異常<sup>8)</sup>や解剖学的構造にみられるフラクタル構造の破壊などが影響していると推察されて

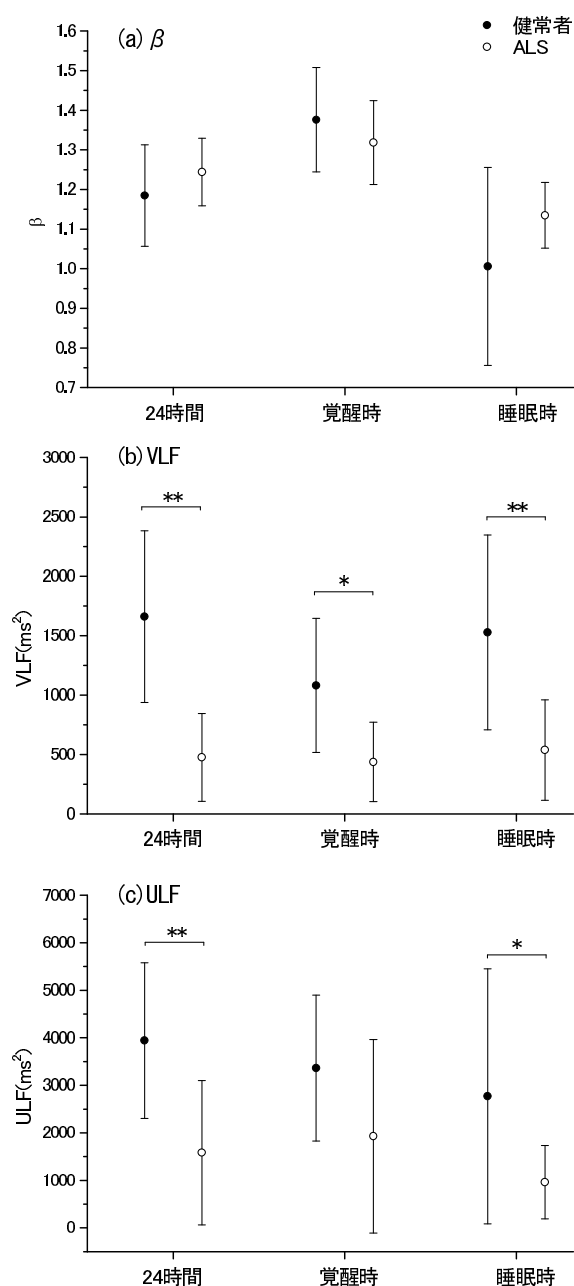


図2 ALS患者と健康者のスペクトル解析の結果の比較 (a)スペクトル勾配 $\beta$  (b)VLF成分 (c)ULF成分 \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$

いる<sup>12)</sup>。このような要因がスペクトルの勾配に影響しているとすれば、ALS患者の自律神経機能や解剖学的構造は、同年代の健康者とほぼ同じということになる。

しかし、本研究では、スペクトル勾配だけみれば、ALS患者と健康者には違いがみられなかったが、VLF成分、ULF成分の両成分とも健康者と比較してパワー値が有意に低下していた。VLFの周波数帯域に含まれる成分は、レニン-アンジオテンシン系が関与する交感神経の活動水準との関連性が

示唆されており<sup>13)</sup>、ALS患者のLF成分やHF成分に関連する自律神経機能の低下<sup>1)</sup>と合わせて考えると、ALS患者は、自律神経機能全般の活動が低下している可能性がある。

また、VLF成分やULF成分のパワーの低下の要因として、自律神経活動全般の低下だけでなく、人工呼吸器の影響も考えることができる。心拍変動のスペクトルには、様々な生体リズム因子が出現していると考えられている<sup>14)</sup>。河原は、心拍リズムは呼吸リズムに変調され、また呼吸リズムは歩行リズムに変調されることを述べている<sup>15)</sup>。つまり、心拍リズムは呼吸リズムに影響を受けているため、人工呼吸器による呼吸リズムの固定が、心拍リズムに影響し、心拍変動スペクトルのパワー値の減少につながっている可能性がある。呼吸リズムの固定が突然死を引き起こす要因となる可能性も否定できないため、今後、人工呼吸器を装着していないALS患者について計測を行い、スペクトルの特性について比較を行う必要がある。

ALSと同じ神経変性疾患であるパーキンソン病の $\beta$ が小さくなる要因としては、運動ニューロン活動や神経系のフラクタル構造の異常性が考えられるが、今回ALSについては、パーキンソン病と同様な傾向がみられなかった。これは、パーキンソン病とALSの責任病巣の違いが心拍変動に影響を及ぼしている可能性があり、今後、両疾患の詳細なデータ分析を行っていく必要があるといえる。

#### おわりに

本研究によりALS患者の心拍変動の1/fゆらぎ特性は、健康者とほぼ同様であることが明らかとなり、疾病の予後の悪さや、突然死に見られるゆらぎ特性は観察できなかった。つまり、一般にヒトにとって心地よいと言われている心拍リズムが形成されているといえる。しかし、VLF成分やULF成分については、健康者と比較して有意に減少していることがわかった。この要因については、自律神経活動全般の低下や人工呼吸器装着の影響などが考えられる。今後、VLF、ULF成分に加えてLF、HF成分を含めた自律神経活動の評価および、人工呼吸器の装着が心拍変動のスペクトルに及ぼす影響について調べていく必要がある。

本研究を行うにあたり測定を快く承諾していただきました被験者および家族の皆様には心から感謝いたします。心電図測定機器に関して三洋電機株式会社の上山健司氏の協力を得ました。また、本研究を進めるにあたり大分県立看護科学大学基礎看護学研究室の伊東朋子准教授、同大学卒業

生の野口直美さん,西岡菜々子さんの協力を得ました。ここに感謝いたします。

なお,本研究は経済産業省の研究開発プロジェクト「人間行動適合型生活環境創出システム技術」として,独立

行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)からの委託を受けて,社団法人人間生活工学研究センター(HQL)を通して実施したものです。

#### 文 献

- 1) Pisano F, Miscio G, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R and Pinelli P: Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*, **18**(11), 1225-1231, 1995.
- 2) Karlsborg M, Andersen EB, Wiinberg N, Gredal O, Jorgensen L and Mehlsen J: Sympathetic dysfunction of central origin in patients with ALS. *European Journal of Neurology*, **10**(3), 229-234, 2003.
- 3) Shindo K, Tsunoda S and Shiozawa Z: Microneurographic analysis of muscle sympathetic nerve activity in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Autonomic Research*, **3**(2), 131-135, 1993.
- 4) Masur H, Schulte-Oversohl U, Papke K, Oberwittler C and Vollmer J: Sympathetic skin response in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Functional Neurology*, **10**(3), 131-135, 1995.
- 5) 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**(5), 1043-1065, 1996.
- 6) 中島茂子: 心拍変動 $1/f$  ゆらぎの特性に関する研究(第2報) 疾患の影響及び QOL との関係. 東京女子医科大学雑誌, **60**(12), 1144-1150, 1996.
- 7) 中島茂子: 心拍変動 $1/f$  ゆらぎの特性に関する研究(第1報) 加齢の影響と自律神経指標との関係. 東京女子医科大学雑誌, **60**(12), 1137-1143, 1996.
- 8) 阪本真男, 山田直美, 田中克往: パワースペクトル解析法による心拍ゆらぎの加齢性変化. 臨床検査, **39**(6), 727-731, 1995.
- 9) 清水俊夫: 筋萎縮性側索硬化症における自律神経異常 —人工呼吸器下患者における経験—. 自律神経, **42**(2), 60-65, 2005.
- 10) 齋藤憲, 大塚邦明, 久保豊: ホルター心電図—基礎的知識の整理と新しいみかた—. 初版, 医学出版社, 東京, 193-227, 2005.
- 11) Rによる統計処理: <http://aoki2.si.gunma-u.ac.jp/R/> [2008.3.31]
- 12) Goldberger AL and West BJ: Applications of Nonlinear Dynamics to Clinical Cardiology. Perspectives in Biological Dynamics and Theoretical Medicine. *Annals of the New York Academy of Science*, **504**, 195-213, 1987.
- 13) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC and Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, **213**(10), 220-222, 1981.
- 14) 市丸雄平: 脳神経障害時の循環系の制御とゆらぎ. 日本臨床生理学会雑誌, **29**(6), 341-349, 1999.
- 15) 河原剛一: 生体リズムゆらぎの機能的意義と $1/f$  ゆらぎの個体発生. BME, **8**(10), 22-28, 1994.

(平成20年5月20日受理)

**$1/f$  Fluctuation Characteristics of Heart Rate Variability in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients using Artificial Respirators**

Yoshimitsu SHINAGAWA

(Accepted May 20, 2008)

Key words : amyotrophic lateral sclerosis(ALS) , power spectrum analysis ,  $1/f$  fluctuations , heart rate variability , artificial respirator

Correspondence to : Yoshimitsu Shinagawa Health Informatics and Biostatistics  
Oita University of Nursing and Health Sciences  
Oita , 870-1201 , Japan  
E-Mail: [shinagawa@oita-nhs.ac.jp](mailto:shinagawa@oita-nhs.ac.jp)  
(Kawasaki Medical Welfare Journal Vol.18, No.1, 2008 271-275)