

周波数解析を用いた 自律神経機能評価機器

Apparatus for Assessment of Autonomic Nervous System by Spectral Analysis

日本大学医学部社会医学系衛生学分野

小川洋二郎^{I)}

岩崎賢一^{II)}

日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野

加藤 実^{III)}

痛みの発生、増悪、慢性化には自律神経系の活動が密接に関与している。そのため、臨床の場では、痛みによる自律神経活動の変化を客観的に評価できる検査方法が望まれている。近年、心拍や血圧の「揺らぎ(自発変動)」から自律神経活動を定量的に評価する手法・機器が発達し、さまざまな分野において普及・応用されている。本稿では、周波数解析を用いた自律神経機能評価機器の原理に加え、算出される各指標の説明や測定時の注意事項を簡潔に概説している。今後、心拍などの自発変動から非侵襲的かつ簡便に自律神経活動を評価できる機器は、外来診療の場において、痛みの治療や研究に役立つと思われる。

はじめに

遠心性の自律神経活動を司る交感神経はさまざまな機序で痛みの発生、慢性化、増悪などに関与している¹⁾。例えば、痛みによる交感神経の過緊張が痛みの部位の組織血流を低下させ、発痛物質の産生によりさらなる痛み

を発生させる「痛みの悪循環」は、痛みの治療において大きな妨げとなっている。

痛みの発生と持続に自律神経系が関与している代表的な疾患には、複合性局所疼痛症候群 (Complex Regional Pain Syndrome: CRPS) をはじめ、糖尿病性ニューロパチ、帯状疱疹後神経痛、幻肢痛、筋筋膜痛症候群などが挙げられる。また、実際の臨床の場においても、生体

日本大学医学部社会医学系衛生学分野

I) Yojiro Ogawa 助教, II) Kenichi Iwasaki 教授

日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野

III) Jitsu Kato 准教授

の自律神経活動が変化するような環境変化（低気圧、寒冷、精神的ストレスなど）が生じると、痛みや随伴症状の増悪を訴える場合が少なからず経験される。これらの代表的な疾患の痛みの発生や持続、また環境変化による痛みや随伴症状の増悪に対して、自律神経機能変化がどの程度関与しているかの推定や、治療の効果の判定などのために自律神経機能検査が行われている。

本稿では、痛みの発生・持続や随伴症状の変化に自律神経活動が及ぼす影響や、治療の効果・判定などを、より客観的かつ定量的に評価する方法として、心拍や血圧の「揺らぎ（自発変動）」に周波数解析を施す自律神経機能検査について概説する。

自律神経機能検査

これまでの自律神経機能検査には、サーモグラフィや皮膚交感神経反射の測定、カテコラミン測定などが用いられているが、近年、自律神経機能の変化によって影響され変化する心拍や血圧の「揺らぎ（自発変動）」を定量化し、自律神経活動を評価する方法が進展してきている²⁾。

心拍や血圧から自律神経の状態を知るためのもっとも簡単なものは、ある一定時間内の平均心拍や血圧を求める方法であるが、さらに詳細な情報を得るためにさまざまな解析方法が応用されている。なかでも心電図R-R間隔変動の周波数解析は1980年代より応用されはじめ発展してきたもので³⁾、自律神経機能検査としては、他の方法と比較し、より“定量的”であるとされる。最近では、心拍変動の周波数解析を用いた論文がPubMed上に1日に1報以上の頻度で追加され、とても一般的な手法となっていることがわかる⁴⁾。さらに、この手法は非侵襲的かつ簡便であるため、痛みによる自律神経機能の変化を評価することや、痛みの疾患に関連する臨床研究にも応用され始めている⁵⁻⁸⁾。また、医療の場に限らず、トレーニングやフィットネスなどの運動・健康の分野などにおいても使用されており^{9,10)}、そのため市場には多種・多様な自律神経機能機器が登場している。どの機種も、測定には心電図もしくは指尖脈波を用いており、解析アルゴリズムも代表的な高速フーリエ変換をはじめ、最大エントロピー法、自己回帰モデル法などが組み込まれている。

詳細な解析アルゴリズムについては、*Circulation*誌上の一般臨床使用の標準ガイドラインに譲り²⁾、本稿では、周波数解析の原理と、測定から得られる各指標の説明や測定時の注意事項を簡単に述べる^{11,12)}。

周波数解析による自律神経機能評価

自律神経の状態が安定したある一定時間から心拍データを得る必要があるため、特殊な場合を除き十分な安静をとった後、そのままの状態でも3分間以上の記録を行う。不整脈やアーチファクトが含まれる場合は、特別な処置を施さない限り解析には適さないが、近年発売されている機器の中には自動でこれらを除去するプログラムが組み込まれているものが多い。また、呼吸数は解析結果に影響を与えるため、12~15回/分程度の統制呼吸を行うか、もしくは自発呼吸下に測定を行う場合は呼吸数をモニターしておく。

例えば、心電図波形を記録したものをみる（図1A）と、安静状態の健康人から記録したものであっても、一見、規則正しく安定しているように思っていたR-R間隔は長く短く変化しており、心拍数に換算しても20bpm以上の幅で比較的急速に大きく揺れ動いていることがわかっている¹³⁾。この安静状態での揺らぎを「自発変動」や「自然変動」と呼ぶ。実際に、1心拍ごとのR-R間隔を5分間プロットした波形（図1B）を見ると、この自発変動波形は複雑に変動していることがわかる。この一見複雑な波形はさまざまな速さの波が合わさって1つの波形を形成している。この複雑な波形から、主にゆっくりとした波（低周波数帯）と速い波（高周波数帯）に分離し抽出することで、視覚的かつ数値化して波形の特性を表現する方法が周波数解析である。図1C・Dは、実際にR-R間隔の時系列波形に周波数解析を施し、求めたパワースペクトラル密度である。先行研究により判明した生理学的特性を考慮し、全帯域、低周波数帯域（Low Frequency：LF）0.04~0.15Hz、高周波数帯域（High Frequency：HF）0.15~0.5Hzを定義して、それぞれの帯域において積分によりパワーを求める。これらの指標は、全体変動で標準化して用いる場合もある²⁾。

指尖脈波による脈拍変動においても心電図によるR-R間隔と同様の解析が可能である。低周波数帯の心拍変動パ

ワーは、心臓交感神経系と副交感神経系両方の活動状態を反映し、高周波数帯の心拍変動パワーは、心臓副交感神経活動の状態を表すとされる^{2,14}。また、血圧の自発変動に周波数解析を施した場合（図2）も、心拍変動に似たピークが見られ、低周波数帯は交感神経性の血管運動による血圧変動が主なものであり、高周波数帯は呼吸の機械的影響による血圧変動が主なものと考えられる。そ

のため、しばしば交感神経活動の評価指標として低周波数帯の血圧変動パワーが用いられる^{14,15}。現在では、機種や解析ソフトにより選択されている評価項目もさまざまであるが、表1に周波数解析による心拍・血圧変動の一般的な評価指標の生理学的特性を列記した（表1）。なお、エントロピーやVery Low Frequency (VLF), Ultra Low Frequency (ULF), 1/f 揺らぎなど、機種・

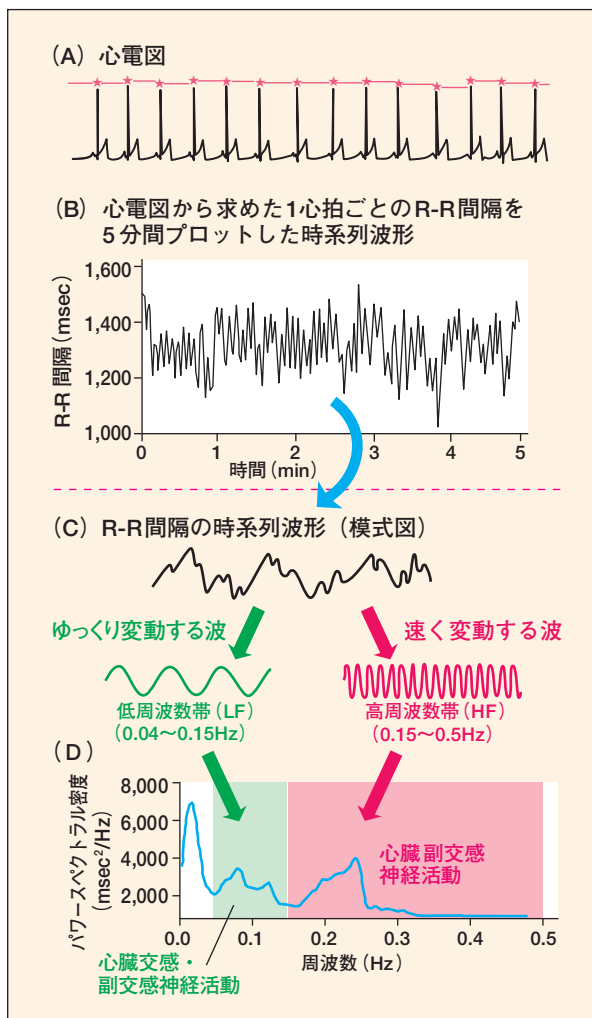


図1 R-R間隔（心拍）変動に対する周波数解析の流れ
 (A)心電図, (B)心電図から求めた1心拍ごとのR-R間隔を5分間分プロットした時系列データ波形, (C)R-R間隔の時系列データ波形（模式図）に周波数解析を施し、ゆっくりな波（低周波数帯）と速い波（高周波数帯）に分離・抽出のイメージ, (D)実際に(B)の時系列データ波形に周波数解析を施し求めた、心拍（R-R間隔）変動のパワースペクトラル密度。特徴的な‘山’は生理学的特性をそれぞれ反映している。

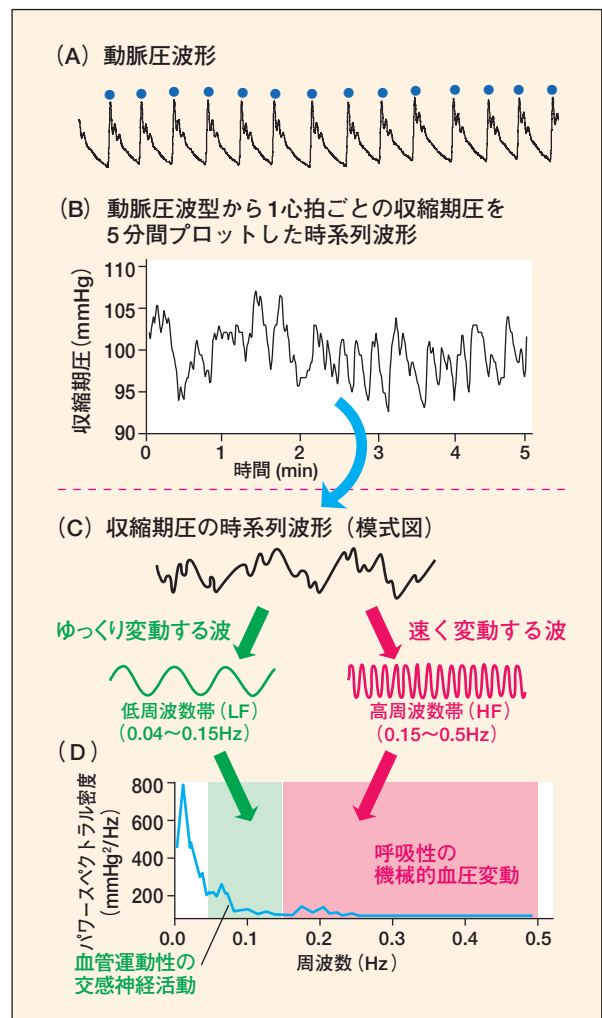


図2 血圧変動に対する周波数形跡の流れ
 (A)動脈圧波形, (B)動脈圧波形から求めた1心拍ごとの収縮期圧値を5分間分プロットした時系列データ波形, (C)収縮期圧の時系列データ波形（模式図）に周波数解析を施し、ゆっくりな波（低周波数帯）と速い波（高周波数帯）に分離・抽出のイメージ, (D)実際に(B)の時系列データ波形に周波数解析を施し求めた、血圧変動のパワースペクトラル密度。特徴的な‘山’は生理学的特性をそれぞれ反映している。

解析ソフト特有な評価指標や発生機序について議論の多い指標は、本稿では割愛した。

一般的な評価指標である低周波数帯および高周波数帯の心拍・血圧変動の評価指標は、あくまでも交感神経活動や副交感神経活動の絶対値を表しているものではないので、各患者において、状態変化により影響され変化した自律神経活動を経時的に評価するのが望ましい。

以上のような複雑な操作を自動で行う機器も多く存在し、指尖脈による測定から解析までを一括で行えるAPGハートレーターSA-3000P(東京医研：医療機器製造販売届出済み)や、一般的な心電図モニターから出力されるアナログ波形をデジタル変換し、解析を行うMemCalc®(ジー・エム・エス製)やPowerlab®(エー・ディー・インスツルメンツ・ジャパン製)などが市販されている。これらの機器は簡便なためベッドサイドでは有用であるが、ベッドサイドでの使用ではアーチファクトが混入する場合も多く、“アーチファクトの混入，R波検出ミス，不整脈”を確認できない簡便な装置を使用する際は結果が厳密ではなくなるので注意を要する。

また、1心拍ごとの血圧変動を測定する方法には、観血的動脈ラインの確保の他に、非観血的連続血圧計がある。非観血的連続血圧計はモンテシステム社、メディセンス社、オムロンコーリン社などから販売されており、指動脈や橈骨動脈から血圧値を得ている。これら血圧計の測定値は観血的動脈圧値と高い相関を示すことが報告されている¹⁶⁾。特に外来患者においては観血的動脈ラインを確保することは困難であることから、この非観血的

連続血圧計は有用であると思われる。

外来診療への応用

ペインクリニック外来での診療への応用に関して、上述した特徴と注意事項を十分に理解することが正確な測定・評価のため重要である。実際、被検者である患者に不整脈疾患やニューロパチ、心臓外科手術の既往などがある場合には評価の信頼度が下がること、また被検患者の性差・年齢¹⁷⁾、さらには検査時の自発呼吸数(10回/分未満)¹⁸⁾や精神的緊張度による影響を受けるなど、精密検査としては限界がある。しかし、検査自体の簡便性、患者への非侵襲性、心理的負担の軽さなどの利点を考慮すると、患者への全身自律神経機能のスクリーニング検査として外来診察室で実施可能で有用な方法であると考えられる。特に、同一症例における自律神経活動の状態や、治療効果などの経時的な変化の評価などに適していると思われる。実際に、慢性痛疾患患者への自律神経活動のスクリーニング⁶⁾、ケタミンによる慢性痛治療への有効性予測⁵⁾、痛みと除痛の判定⁷⁾、乳幼児の痛み評価⁸⁾、星状神経節ブロック時の自律神経活動の変化¹⁹⁾などの研究に応用され、その成果が多数報告されている。このように、患者の痛みを自律神経機能という視点から評価することは、患者の痛みに自律神経活動が及ぼす影響や各種治療法の効果判定に一助となることで、痛みの多面的評価を可能とする手法の1つになると考えられる。

表1 周波数解析による心拍・血圧変動の主な指標と生理学的特性
(文献11より引用・改変)

全周波数帯の心拍変動パワー (例. TP, SDNN)	: 全体の心臓自律神経活動の指標
低周波数帯の心拍変動パワー (例. LF, LF-RR, LF-HR)	: 心臓交感神経と副交感神経活動の指標
高周波数帯の心拍変動パワー (例. HF, HF-RR, HF-HR)	: 心臓副交感神経活動の指標
低周波数帯/高周波数帯パワー比 (例. LF/HF, LF/HF Ratio)	: 心臓自律神経バランスの指標
低周波数帯の血圧変動パワー (例. LF-BP, LF-SBP, LF-DBP)	: 交感神経性の血管運動による血圧変動
高周波数帯の血圧変動パワー (例. HF-BP, LF-SBP, HF-DBP)	: 呼吸性の機械的影響による血圧変動

心拍・血圧変動解析の応用による 循環調節機能の評価

心拍変動と血圧変動から、より詳細に自律神経性の循環調節機能を評価することも可能である。心拍変動と血圧変動の関係を総合的に考えてみると、①血管運動や呼吸によって血圧変動が生じ、②それを動脈圧受容器が感知し、その入力が副交感神経系を通過して中枢に伝わり反射が起こり、③交感神経系と副交感神経系を介して心臓に信号が送られ、心拍変動の一部を生じていると考えられる。以上の過程は動脈圧受容器心臓反射を示しており、心拍変動や血圧変動は、動脈圧受容器心臓反射機能の一成分であるとも言える。

例えば、心拍変動が低下した場合を考えてみると、「心臓自律神経系が直接抑制されたため、心臓での出力（心拍変動）が低下した」と考えられる一方で、「血圧変動の低下により圧受容器反射への入力が抑制された結果、出力（心拍変動）が低下した」可能性も否定できない。このように、血圧変動が変化する場合や呼吸状態が一定でない場合など、心拍変動による自律神経系の評価は適切でない可能性がある。そのため、自律神経性の循環調節の変化をより詳細に測定するには、心拍変動だけではなく、血圧変動とこれらの両変動の関係による動脈圧受容器心臓反射機能の評価を加えることで信頼性を高めることができる²⁰⁾。

この血圧変動から心拍変動への関係を解析し、動脈圧受容器心臓反射機能の評価可能な機器として、先に述べた非観血的連続血圧計に心電図ユニットを追加する Finometer PRO[®]（モンテシステム製）が挙げられる。また、心電図と動脈圧波形のアナログ出力を記録し、標準ガイドラインに則った独自の解析プログラムにて血圧変動・心拍変動による自律神経活動と、動脈圧受容器心臓反射機能を評価している国内の研究グループもあり、その成果が多数報告されている²¹⁻²⁵⁾。

おわりに

心拍や血圧の「揺らぎ（自発変動）」から自律神経機能の変化を測定する周波数解析は、非侵襲的・客観的・定量的および簡便に自律神経性の循環調節機能を評価することが可能である。この特徴は、ペインクリニック患者に対しても繰り返し測定ができ、痛みによる自律神経機能の変化を経時的に捉え、長期治療の効果判定などに有用と思われる。また、星状神経節ブロックなどの交感神経ブロック自体の自律神経への影響を評価することや、ドラッグチャレンジテストの客観的判定にも応用可能であると考えられる。

参考文献

- 1) 小川節郎：慢性疼痛と交感神経活動. *ペインクリニック* 23 : 831-838, 2002
- 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) 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
- 4) Parati G, Di Rienzo M, Castiglioni P, et al. : Point : Counterpoint : Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol* 101 : 676-682, 2006
- 5) 岩崎賢一, 大賀健太郎, 松浦雅人, 他 : ケタミンによる慢性痛治療の有効性子測 : 脳波, 眼球運動, 心電図R-R間隔変動での検討. *Pain Res* 11 : 246, 1996
- 6) 後閑 大, 加藤 実, 小川節郎, 他 : 各種慢性疼痛疾患患者における自律神経活動の評価 : 心拍・血圧変動に対する周波数解析を用いた検討. *ペインクリニック* 29 : 495-502, 2008
- 7) Logier R, Jeanne M, Tavernier B, et al. : Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1 : 4303-4306, 2006
- 8) Lindh V, Wiklund U, Hakansson S : Heel lancing in term new-born infants : an evaluation of pain by frequency domain analysis of heart rate variability. *Pain* 80 : 143-148, 1999
- 9) Sakuragi S, Sugiyama Y : Effects of daily walking on subjective symptoms, mood and autonomic nervous function. *J Physiol Anthropol* 25 : 281-189, 2006
- 10) 小川真人, 北垣和史, 小野くみ子 : 定期的運動習慣の有無が間欠的無酸素運動後回復期の心臓自律神経活動に及ぼす影響. *理学療法学* 37 : 349-355, 2010
- 11) 小川洋二郎, 岩崎賢一 : 自律神経性の循環調節機能機器. *ペインクリニック* 29 : 1633-1639, 2008
- 12) 後閑 大, 加藤 実 : 脈波を用いた自律神経機能検査機器. *ペインクリニック* 30 : 36-42, 2009
- 13) Iwasaki K, Zhang R, Perhonen MA, et al. : Reduced baroreflex control of heart period after bed rest is normalized by acute plasma volume restoration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287 : R1256-R1262, 2004
- 14) Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, et al. : Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 25 : 1276-1286, 1995
- 15) Saul JP, Berger RD, Albrecht P, et al. : Transfer function analysis of the circulation : unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 261 : H1231-H1245, 1991
- 16) Kemmotsu O, Ueda M, Otsuka H, et al. : Arterial tonometry for noninvasive, continuous blood pressure monitoring during anesthesia. *Anesthesiology* 75 : 333-340, 1991
- 17) Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, et al. : Gender- and age-related differences in heart rate dynamics : Are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol* 24 : 1700-1707, 1994
- 18) Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, et al. : Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol* 267 : H33-H40, 1994
- 19) Koyama S, Sato N, Nagashima K, et al. : Effects of right stellate ganglion block on the autonomic nervous function of the heart : a study using the head-up tilt test. *Circ J* 66 : 645-648, 2002
- 20) 岩崎賢一 : 変動解析 (心拍, 血圧, 脳血流). *日臨麻会誌* 28 : 889-899, 2008
- 21) Tanaka M, Nishikawa T : Effects of nitrous oxide on baroreflex gain and heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand* 48 : 1163-1167, 2004
- 22) Saitoh T, Ogawa Y, Aoki K, et al. : Bell-shaped relationship between central blood volume and spontaneous baroreflex function. *Auton Neurosci* 143 : 46-52, 2008
- 23) Iwasaki K, Shiozawa T, Kamiya A, et al. : Hypergravity exercise against bed rest induced changes in cardiac autonomic control. *Eur J Appl Physiol* 94 : 285-291, 2005
- 24) Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, et al. : Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia : Autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated with blood pressure and heart rate variability analysis. *J Clin Anesth* 18 : 87-95, 2006
- 25) Hayashi K, Miyachi M, Seno N, et al. : Fluctuations in carotid arterial distensibility during the menstrual cycle do not influence cardiovagal baroreflex sensitivity. *Acta Physiol (Oxf)* 186 : 103-110, 2006