

原 著

長時間心電図の心拍変動解析による筋萎縮性側索硬化症の心・血管系自律神経機能評価

品川 佳満¹⁾, 西岡菜々子²⁾, 野口 直美³⁾, 伊東 朋子¹⁾¹⁾大分県立看護科学大学²⁾光市福祉保健部³⁾聖路加国際病院看護部

(平成 21 年 9 月 24 日受付)

要旨：本研究の目的は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の自律神経機能障害を明確にするために、長時間心電図の心拍変動解析により ALS 患者の心・血管系自律神経機能を評価することである。心拍変動による自律神経機能の評価指標として、時間領域解析から算出される RR 間隔の平均値（RR）、RR 間隔の標準偏差（SDNN）、隣り合った RR 間隔の差の二乗の平均値の平方根（RMSSD）、周波数領域解析から算出されるパワースペクトルの全領域成分（TF）、高周波成分（HF）、低周波成分と高周波成分の比（LF/HF）を用いた。ALS 患者 11 名の睡眠中の心電図データから求めた各指標値と健常者の正常値との比較を行った。その結果、SDNN と TF については、ALS 患者群の方が健常者群より有意に低下していた ($p < 0.05$)。その他の評価指標については、有意差は認められなかったが ($p \geq 0.05$)、RMSSD と HF については、6 名の ALS 患者が健常者の平均値 - 1SD より低い値を示していた。また、完全な閉じ込め状態 (TLS) に陥った ALS 患者については、LF/HF を除くすべての評価指標が低下していた。以上の結果より、ALS 患者の心・血管系自律神経には、機能低下が認められ、特に副交感神経機能が低下する傾向にあることが示唆された。また、TLS の ALS 患者については、明らかな副交感神経機能の低下、および交感神経の機能亢進がみられ自律神経機能異常が認められた。

(日職災医誌, 58:109—115, 2010)

キーワード

筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 自律神経機能, 心拍変動

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。

古くは、自律神経機能には異常がみられないとの研究報告^{1)~4)}から、ALS では自律神経系は障害を免れると認識されてきたが、近年の自律神経機能検査法の確立と、そ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、交感神経の機能亢進が数多く報告されていることから、ALS は交感神経機能亢進を中核とする自律神経機能異常が起こるとされている^{5)~19)}。

これまで ALS の心・血管系自律神経機能の評価には、体位変換試験、寒冷昇圧試験、ストレス負荷試験等を行っ

た時の心拍数や血圧を測定する手法^{3)5)~8)10)11)16)~20)}、生化学・薬理的な検査による手法^{7)9)12)~18)20)}、筋交感神経活動 (MSNA) を測定する電気生理学的な手法⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾、MIBG 心筋シンチグラフィの画像から視覚的に評価する手法²¹⁾などが用いられてきた。また、この他として心電図の RR 間隔の心拍変動解析から自律神経機能を評価する手法^{5)~7)10)21)~23)}が使われてきた。

心拍変動解析は、RR 間隔の標準偏差や変動係数などを用いる時間領域解析とスペクトル分析から心拍のゆらぎ成分を算出する周波数領域解析がある。時間領域解析については、いくつかの報告例があるが標準偏差や変動係数が健常者との間で有意差がみられなかった研究¹⁰⁾²²⁾と有意差を示した研究⁵⁾⁷⁾があり、結果に相違がみられる。一方、周波数領域解析については、心・血管系自律神経機能の交感神経および副交感神経活動を分別定量化することを可能とした評価方法²⁴⁾²⁵⁾であるが、周波数領域解析

表1 ALS 被験者の状態

年齢	罹病期間 (年)	性別	人数	人工呼吸器装着	コミュニケーション (状態)
61.9±6.9 (49～71)	8.3±6.1 (3～24)	男性	3	無	口(言葉)をととしたコミュニケーションが可能
			5	有	文字盤やワープロといった道具や電気・電子媒体をととしたコミュニケーション, または表情やジェスチャーなど身体表現をととしたコミュニケーションが可能
			3	有	外眼筋も含めて全ての随意筋群が麻痺してコミュニケーションが極めてとれにくい「完全な閉じ込め状態 (totally locked-in state: TLS)」

の一部の評価指標を使った報告にとどまったものが多く²¹⁾²³⁾, 心拍変動の時間領域・周波数領域解析両面から総合的に自律神経機能を評価した研究は Pisano ら⁵⁾によるものだけである。また, 周波数領域解析においても研究結果に違いがみられ, Linden ら⁶⁾の報告では, 低周波・高周波の両成分, Pisano ら⁵⁾の研究では両成分を含んだ全領域の成分が健常者群と比較して有意に低下していたが, Hilz ら²³⁾の研究においては両成分, Druschky ら²¹⁾の研究では低周波成分に有意差はみられていない。

本研究の目的は, ALS の自律神経機能障害を明確にするために, 心拍変動の時間領域解析および周波数領域解析を用いて ALS 患者の心・血管系自律神経機能を評価することである。特に本研究では, これまでの研究結果に違いがみられることから, 自律神経機能の評価を日内変動等の影響を受けないように, 数分間の一時的な計測データからではなく, ホルター心電計を使った長時間測定 of データを用いて行い, その活動状態を明らかにしていく。

方 法

1. 対象

対象は, 心疾患および自律神経機能障害を伴う糖尿病などの疾患がない在宅療養中の男性 ALS 患者 11 名 (平均年齢: 61.9±6.9 歳, 範囲: 49～71 歳, 平均罹病期間: 8.3±6.1 年, 範囲: 3～24 年) であった (表 1)。本研究では, 自律神経機能の性差による影響をなくすために被験者を男性に限定した。ALS 患者 11 名のうち人工呼吸器を装着しておらず, 口(言葉)をととしたコミュニケーションが可能な者が 3 名, 人工呼吸器を装着しているが, 文字盤やワープロといった道具や電気・電子媒体をととしたコミュニケーション, または表情やジェスチャーなど身体表現をととしたコミュニケーションが可能な者が 5 名, 外眼筋も含めて全ての随意筋群が麻痺してコミュニケーションが極めてとれにくい「完全な閉じ込め状態 (totally locked-in state, 以下 TLS)」に陥った者が 3 名であった。

なお, 本研究の ALS 患者の中で心・血管系自律神経機能への影響の可能性がある治療薬として, 睡眠薬の服用が 11 名中 5 名に認められた。しかし, 効果が短時間のものがほとんどであることと, 測定が自宅であり倫理・安全面を優先すべきと考えたため, 測定時に服用の中止は

行わなかった。

健常者のデータについては, 性別, 年代別, 覚醒・睡眠時別に心拍変動解析の正常値(平均値および標準偏差)が書籍『ホルター心電図—基礎的知識の整理と新しいみかた—』²⁶⁾により提供されているため, その値を利用した。なお, 統計処理の際, 本研究の被験者の年齢層にデータを合わせるため, 書籍中に記載してある 50～59 歳と 60～69 歳の健常男性の値を統合し, 50～69 歳の健常男性の平均値と標準偏差を算出して本研究で測定した ALS 患者のデータと統計学的な比較を行った。また, ALS 患者と健常者は日中の運動量が明らかに異なるため, 覚醒時のデータを含めて解析しては, 正しい評価が行えない。そのため, 覚醒時のデータは使わず睡眠時のデータのみで比較を行った。

2. 測定・記録

就寝前に心電図の電極を装着し (誘導: NASA 及び CM₅), 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被験者の自宅にて行った。また, 解析時に睡眠時と覚醒時を区別する必要があるために, 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。BIS モニタは, おおよその睡眠深度が計測可能であることが確認されており²⁷⁾²⁸⁾, これにより TLS に陥った ALS 患者についても, 睡眠と覚醒の区別が推測可能となる。本研究においては, BIS 値が下降する 20 分前から上昇した 20 分後までを睡眠時とし, 上昇してフラットな状態を覚醒時とした。

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 モニタの値はサンプリング周波数 0.2Hz でノートパソコンに記録した。

3. データ処理

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 間隔時系列データを 24 時間 RR 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。

4. 心拍変動解析による心・血管系自律神経機能の評価指標

心拍変動解析を利用した心・血管系自律神経機能の評価には, 表 2 に示した指標を用いた。

表2 本研究で用いた心拍変動解析による心・血管系自律神経機能の評価指標

指標	単位	説明
時間領域解析		
RR	ms	RR 間隔の平均値
SDNN	ms	RR 間隔の標準偏差
RMSSD	ms	隣り合った RR 間隔の差の二乗の平均値の平方根
周波数領域解析		
TF	ms ²	全領域 (0.0001 ~ 0.5Hz 範囲) のパワー
HF	ms ²	高周波成分 (0.15 ~ 0.4Hz 範囲) のパワー
LF/HF		低周波成分 (0.04 ~ 0.15Hz 範囲) と高周波成分のパワー比

時間領域解析の評価指標としては、RR 間隔の平均値 (RR)、RR 間隔の標準偏差 (SDNN)、隣り合った RR 間隔の差の二乗の平均値の平方根 (RMSSD) を用いた。

周波数領域解析の評価指標としては、最大エントロピー法を用いたスペクトル解析²⁹⁾から算出されるパワースペクトルの総和 (TF: 0.0001~0.5Hz)、高周波成分のパワー (HF: 0.15~0.4Hz)、高周波成分と低周波成分 (LF: 0.04~0.15Hz) のパワー比 (LF/HF) を用いた。

一般的に、SDNN や TF は自律神経機能全般の活動状態の指標として利用される。また、RMSSD や HF は副交感神経機能、LF/HF は交感神経機能を反映すると考えられている。

5. 統計分析

算出した各評価指標を、統計ソフト R³⁰⁾を用いて健常者群と ALS 患者群について t 検定により比較した。有意水準は 5% とした。図中のグループデータの表示は、平均 ± 標準偏差とした。

6. 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、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。なお、本研究は大分県立看護科学大学の研究倫理安全委員会の承認を受けて実施した。

結 果

1. 時間領域解析

表 3 に RR、SDNN、RMSSD の健常者群と ALS 患者群の平均値および標準偏差、検定結果 (有意確率) を示す。

また、図 1 に RR、SDNN、RMSSD のグループデータに加えて、各 ALS 患者の評価指標値を患者の状態別にプロットした (■ = 人工呼吸器未装着, ▲ = 人工呼吸器装着, ★ = TLS)。

SDNN は、ALS 患者群の方が健常者群と比較して有意に低下していた ($p < 0.05$)。その他の RR、RMSSD は ALS 患者群と健常者群間で有意差は認められなかった ($p \geq 0.05$)。しかし、RMSSD については、ALS 患者の 11 名中

表3 時間領域解析の結果

	ALS n = 11		健常者 n = 33		検定 p 値
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
RR (ms)	941.4	219.0	975.3	93.3	0.627
SDNN (ms)	65.4	29.1	91.9	28.6	0.011
RMSSD (ms)	22.6	19.1	25.9	8.6	0.595

※検定は、t 検定による結果である。

※解析には、睡眠時のデータを用いている。

※健常者のデータは文献²⁶⁾から算出したものである。

6 名が健常者群の平均値 - 1SD より低い値を示していた。

患者の状態別からみた各評価指標の傾向としては、人工呼吸器装着の有無別 (図中■, ▲) では、特に顕著な違いは見られなかったが、TLS の ALS 患者 (図中★) については、3 名とも時間領域解析のすべて評価指標において健常者群の平均値 - 1SD より低い値を示し、ALS 患者の中でも低下していた。

2. 周波数領域解析

表 4 に TF、HF、LF/HF の健常者群と ALS 患者群の平均値および標準偏差、検定結果 (有意確率) を示す。また、図 2 に TF、HF、LF/HF のグループデータに加えて、各 ALS 患者の評価指標値を患者の状態別にプロットした (■ = 人工呼吸器未装着, ▲ = 人工呼吸器装着, ★ = TLS)。

TF については ALS 患者群の方が健常者群と比較して有意に低下していた ($p < 0.05$)。その他の評価指標である HF、LF/HF は ALS 患者群と健常者群間で有意差は認められなかった ($p \geq 0.05$)。HF については ALS 患者の 11 人中 6 名が健常者群の平均値 - 1SD より低い値を示していた。

患者の状態別からみた各評価指標の傾向としては、人工呼吸器装着の有無別 (図中■, ▲) では、特に顕著な違いは見られなかったが、TLS に陥った ALS 患者 3 名 (図中★) については、LF/HF を除いた TF および HF は、健常者群の平均値 - 1SD より低い値を示し、ALS 患者の中でも顕著に低下していた。

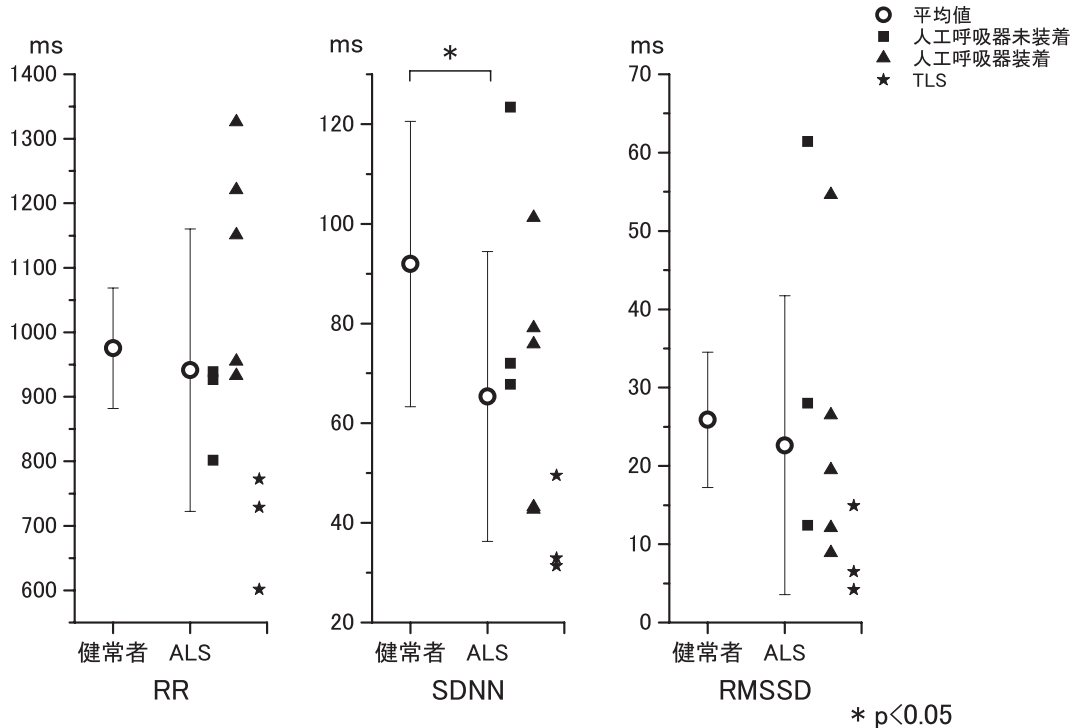


図1 各ALS患者の評価指標値をプロットした時間領域解析の結果

表4 周波数領域解析の結果

	ALS n = 11		健常者 n = 33		検定 p 値
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
TF (ms ²)	2,855.1	2,903.1	5,502.8	3,287.4	0.022
HF (ms ²)	148.0	205.5	144.3	107.9	0.956
LF/HF	4.3	3.8	3.7	1.9	0.606

※検定は、t検定による結果である。
 ※解析には、睡眠時のデータを用いている。
 ※健常者のデータは文献²⁶⁾から算出したものである。

考 察

本研究では、ALSの自律神経機能障害を明確にするために、長時間心電図の心拍変動解析を用いてALS患者の心・血管系自律神経機能の評価を行った。

時間領域解析の評価指標であるSDNNと周波数領域解析の評価指標であるTFがALS患者群の方が健常者群と比較して有意に低下していた。これらの結果は、先行研究で心拍変動解析を行っているPisanoら⁵⁾やLindenら⁶⁾の研究結果と一致するものであり、ALS患者の心・血管系自律神経機能全般の活動が健常者と比較して低下していることを示している。また、RMSSDとHFについては有意差は認められなかったが、ALS患者の半数以上が健常者群の平均値-1SDより低い値であった。この結果は、副交感神経機能の低下を意味しており、ALSは副交感神経機能異常を示す傾向があることを示唆している。つまり、本研究においても多くの先行研究で報告

されているように、ALSは自律神経機能障害を伴う疾患であることが確認された。

SDNNとTF以外の評価指標については、統計学的に健常者群とALS患者群間に有意な差は認められなかった。すでに述べたように心拍変動解析の結果は、先行研究においても、統計学的な結果に相違がみられる。この要因の一つとして測定値のばらつきが考えられ、先行研究の中で詳細にデータがプロットしてあるものをみるとALS患者群のデータにおいて、ばらつきが大きく極端にデータが外れている評価指標が見受けられた³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁸⁾。そこで本研究では、多くの先行研究が短時間の測定データにもとづく評価を行っていたため、自律神経活動の日内変動によって測定結果にばらつきが生じたのではないかと考え、長時間にわたる計測データから評価を行った。結果として、図1、2に示したALS患者毎の値から分かるように、長時間計測のデータを用いて評価した場合においても、各人の評価指標の値は大きくばらついていた。つまり、日内リズムなどによる影響ではなく、自律神経系に異常を生じさせる何らかの要因により、測定結果にばらつきが生じたと考えられる。

本研究では、自律神経機能異常の要因を探るために、患者の状態別（人工呼吸器を必要としない状態なのか、人工呼吸器の装着が必要な状態なのか、進行したTLSなのか）に測定結果を示すことで、データに何らかの傾向がみられないか確認した。その結果、人工呼吸器装着の有無による明確な違いは確認できず、人工呼吸器を必要としない患者であっても、心・血管系自律神経機能が

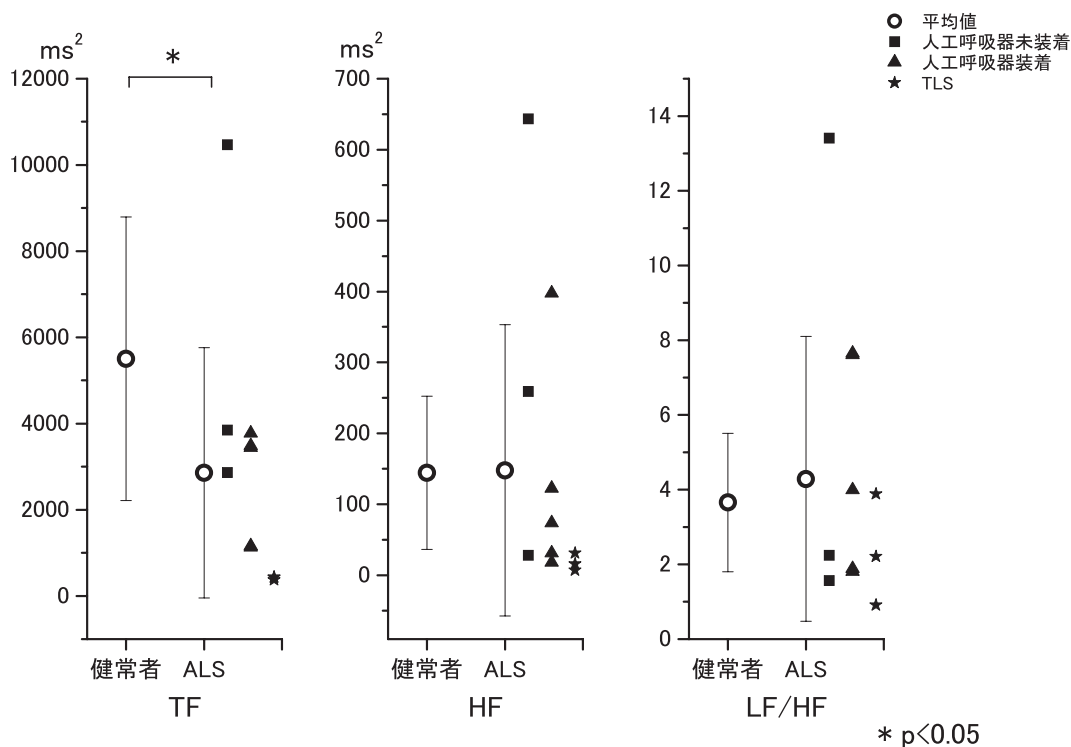


図2 各ALS患者の評価指標値をプロットした周波数領域解析の結果

低下している者や、人工呼吸器装着下においても、健康者と違いのみられない正常レベルを示す者が存在していた。これは、先行研究²⁰⁾で述べられているALSの自律神経機能異常を示す原因が、人工呼吸器の装着や寝たきり状態などの原疾患に伴うストレス反応等の二次的な障害である可能性が低いことを示している。

現在ALSの自律神経機能異常の発生機序としては、田村ら³¹⁾³²⁾が主張している「CAN障害仮説」が最も有力であると考えられる。その中では、「中枢自律神経線維網(Central Autonomic Network: CAN)の病変と中間質外側核の病変は共に進展・拡大していくが、症例によって両者の進展の速度が異なるため、自律神経機能異常の臨床表現は症例ごとに大きく異なる結果となる」と述べられている。本研究で測定された各人のデータのばらつきの原因についても、田村らの主張するCAN障害仮説が十分当てはまると考えられるが、本研究のALS被験者の病理学的な病期が明らかではないため、今後は病理学的な検査を含めた検討が必要である。

人工呼吸器装着の有無別に評価指標の違いがみられなかった一方で、TLSのALS患者については、今回算出したLF/HFを除く自律神経機能評価指標は個人データにばらつきが生じず、明らかに自律神経機能異常と考えられる結果を示した。自律神経機能全般の活動状態を示すSDNN、TFにおいては、極端に低下しており、自律神経機能に異常が生じている状態といえる。また、RR間隔は小さく心拍数が高くなっており、さらに副交感神経機能の評価指標として利用されるRMSSDとHFについて

も、健康者群のデータと比較して極端に低下していた。これは、副交感神経機能の異常を起因とした交感神経機能亢進が起こっている状態と推測できる。TLSは、ALSの臨床病理学的に進行した状態の一つといえるが、先行研究では、進行した終末期には、かえって交感神経機能亢進が軽度になることが報告されており²⁰⁾³³⁾、本研究の結果と矛盾する。この先行研究で報告されているALS患者は、TLSではないことから、TLSに陥ったALS患者の自律神経機能はCANや中間質外側核の病変から説明できないALSの中でも特殊な状態として考えることが適切なのか、それとも、CANや中間質外側核の病変から説明可能な状態なのか、今後、病理学的側面から検討を行っていく必要がある。

なお、交感神経機能の評価指標に利用されるLF/HFについては、TLSのALS患者についても健康者群と明らかな違いはみられなかった。LF/HFについては、Pisanoら³⁾の研究においても健康者とALS患者間で有意差は認められていないが、この結果はALS患者が自律神経機能全般の活動が低下している状態であることを考えると、LF/HFを交感神経活動の評価指標とすることに問題があると考えられる。また、本研究の問題として、ALS患者に対して測定時に睡眠薬の服用の中止が行えなかった点があり、これが評価結果に影響を及ぼした可能性がある。短時間の効果を示す睡眠薬の服用が大部分であったことや、本研究が長時間測定による評価であることを考えると、結果に大きな影響を及ぼしていないとも考えられるが、睡眠薬は神経系に作用するため、心・

血管系自律神経機能への影響も少なからずあると言える。今後は、患者の安全面が確保された環境のもと、自律神経系に作用する薬剤を中止した上で、測定および評価を行う必要がある。

おわりに

本研究の結果は、統計学的に有意差がみられない心・血管系自律神経機能評価指標もあったが、すでに心拍変動解析により ALS 患者の心・血管系自律神経機能を評価した Pisano ら⁵⁾の研究結果をサポートするものであり、ALS 患者の心・血管系自律神経機能は、全般的に低下しており、特に副交感神経機能が低下する傾向にあることが示された。また、本研究により、TLS の ALS 患者については、明らかな副交感神経機能の低下、および交感神経の機能亢進がみられ、自律神経機能異常が認められた。

これまで報告されてきた数多くの ALS の自律神経機能に関する研究結果から、ALS は運動神経系に限らず自律神経系にも異常をきたす疾患であることはほぼ間違いないだろう。しかし、今回の研究結果のように個人毎のデータから判断すると、心・血管系の自律神経機能の異常が観察されないケースも存在する。今後は、被験者数を増やすと同時に、データのばらつきの要因を病理学的な側面とあわせて検討する必要がある。それにより ALS の自律神経機能障害の発生機序解明につながっていくだろう。

謝辞：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は心から感謝いたします。本研究で使用した心電図測定機器は、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) を通して開発されたものであり、使用にあたっては、三洋電機株式会社の上山健司氏の協力を得ました。ここに感謝いたします。

文 献

- 1) Jokelainen M, Palo J: Amyotrophic lateral sclerosis and autonomic nervous system. *Lancet* 1: 1246, 1976.
- 2) 豊倉康夫：筋萎縮性側索硬化症—特にその陰性特徴について—。日本内科学会雑誌 66 (7) : 751—762, 1977.
- 3) Sachs C, Conradi S, Kaijser L: Autonomic function in amyotrophic lateral sclerosis: a study of cardiovascular responses. *Acta Neurol Scand* 71 (5): 373—378, 1985.
- 4) Bogucki A, Salvesen R: Sympathetic iris function in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 234 (3): 185—186, 1987.
- 5) Pisano F, Miscio G, Mazzuero G, et al: Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 18 (11): 1225—1231, 1995.
- 6) Linden D, Diehl RR, Berlit P: Reduced baroreflex sensitivity and cardiorespiratory transfer in amyotrophic lat-

- eral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109 (5): 387—390, 1998.
- 7) Chida K, Sakamaki S, Takasu T: Alteration in autonomic function and cardiovascular regulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 236 (3): 127—130, 1989.
- 8) Oey PL, Vos PE, Wieneke GH, et al: Subtle involvement of the sympathetic nervous system in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 25 (3): 402—408, 2002.
- 9) Ziegler MG, Brooks BR, Lake CR, et al: Norepinephrine and gamma-aminobutyric acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 30 (1): 98—101, 1980.
- 10) Shindo K, Tsunoda S, Shiozawa Z: Microneurographic analysis of muscle sympathetic nerve activity in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Auton Res* 3 (2): 131—135, 1993.
- 11) Shindo K, Tsunoda S, Shiozawa Z: Increased sympathetic outflow to muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a comparison with other neuromuscular patients. *J Neurol Sci* 134: 57—60, 1995.
- 12) Sato K, Namba R, Hayabara T, et al: Autonomic nervous disorder in motor neuron disease: a study of advanced stage patients. *Intern Med* 34 (10): 972—975, 1995.
- 13) Shimizu T, Hayashi H, Kato S, et al: Circulatory collapse and sudden death in respirator-dependent amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 124 (1): 45—55, 1994.
- 14) Shimizu T, Hayashi H, Hayashi M, et al: Hyposensitivity of peripheral alpha-adrenoceptors in respirator-dependent amyotrophic lateral sclerosis assessed by intravenous norepinephrine infusion. *Clin Auton Res* 5 (3): 165—169, 1995.
- 15) Shimizu T, Kato S, Hayashi M, et al: Amyotrophic lateral sclerosis with hypertensive attacks: blood pressure changes in response to drug administration. *Clin Auton Res* 6 (4): 241—244, 1996.
- 16) 田村直俊, 島津邦男, 大岩海陽：運動ニューロン疾患における交感神経機能亢進について血行力学的検討。臨床神経学 23 (2) : 152—158, 1983.
- 17) 田村直俊：筋萎縮性側索硬化症をめぐる諸問題—運動ニューロン疾患における自律神経障害。臨床神経学 24 (12) : 1242—1245, 1984.
- 18) 田村直俊, 島津邦男, 山元敏正, 他：運動ニューロン疾患 (MND) の交感神経機能亢進に関する研究補遺。自律神経 28 (4) : 357—363, 1991.
- 19) Karlsborg M, Andersen EB, Wiinberg N, et al: Sympathetic dysfunction of central origin in patients with ALS. *Eur J Neurol* 10 (3): 229—234, 2003.
- 20) Yamashita A, Koike Y, Takahashi A, et al: Relationship between respiratory failure and plasma noradrenaline levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Auton Res* 7 (4): 173—177, 1997.
- 21) Druschky A, Spitzer A, Platsch G, et al: Cardiac sympathetic denervation in early stages of amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by 123I-MIBG-SPECT. *Acta Neurol Scand* 99 (5): 308—314, 1999.
- 22) Murata Y, Harada T, Ishizaki F, et al: An abnormal relationship between blood pressure and pulse rate in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 96 (2): 118—122, 1997.
- 23) Hilz MJ, Hecht MJ, Mittelhamm F, et al: Baroreflex

- stimulation shows impaired cardiovagal and preserved vasomotor function in early-stage amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 3 (3): 137—144, 2002.
- 24) 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 (10): 220—222, 1981.
- 25) 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.
- 26) 久保 豊, 大塚邦明: 第7章 生活スタイルに映る心拍・血圧のゆらぎ 1心拍変動, ホルター心電図—基礎的知識の整理と新しいみかた—. 初版. 東京, 医学出版社, 2005, pp 193—227.
- 27) 高橋 敏, 安田忠伸, 窪田 武, 他: 自然睡眠中の BIS 変動. *麻酔* 52 (10): 1151, 2003.
- 28) 松成裕子, 伊東朋子, 品川佳満, 他: Bispectral Index (BIS) による自然下における睡眠評価の有用性について. *日本職業・災害医学会誌* 53 (2): 97—105, 2005.
- 29) 常盤野和男, 大友詔雄, 田中幸雄: 最大エントロピー法による時系列解析—Memcalc の理論と実際. 初版. 北海道, 北海道大学図書刊行会, 2002.
- 30) R による統計処理: <http://aoki2.si.gunma-u.ac.jp/R/>, 2009.9.1.
- 31) 田村直俊, 山元敏正, 中里良彦, 他: 運動ニューロン疾患の自律神経機能異常 病理学的背景と発生機序. *神経内科* 59 (5): 542—551, 2003.
- 32) 田村直俊: 筋萎縮性側索硬化症の自律神経機能異常 歴史的 background. *自律神経* 42 (2): 51—54, 2005.
- 33) 新藤和雅, 角田伸一, 塩澤全司, 他: 筋萎縮性側索硬化症 長期生存例における筋交感神経活動. *自律神経* 32 (4): 378—383, 1995.

別刷請求先 〒870-1201 大分市廻栖野 2944—9
大分県立看護科学大学健康情報科学研究室
品川 佳満

Reprint request:

Yoshimitsu Shinagawa
Health Informatics and Biostatistics, Oita University of Nursing and Health Sciences, 2944-9, Megusuno, Oita, 870-1201, Japan

Evaluations of Cardiovascular Autonomic Function in ALS by Analysis of Heart Rate Variability Using Long Term Recording Electrocardiograms

Yoshimitsu Shinagawa¹⁾, Nanako Nishioka²⁾, Naomi Noguchi³⁾ and Tomoko Ito¹⁾

¹⁾Oita University of Nursing and Health Sciences

²⁾Department of Health and Welfare, Hikari City

³⁾Department of Nursing, St. Luke's International Hospital

Purpose: To clarify the autonomic dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), we evaluated the cardiovascular autonomic function in ALS patients by analysis of heart rate variability (HRV) using long term recording electrocardiograms.

Subjects and Methods: The subjects were 11 patients with ALS. We assessed the following HRV indexes of autonomic functions: (1) the mean value of RR interval (RR), (2) the standard deviation of the RR interval time series (SDNN), (3) the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent RR interval (RMSSD) of time domain analysis, (4) total frequency components (TF), (5) high frequency components (HF) and (6) the low to high frequency component ratio (LF/HF) of frequency domain analysis. These HRV indexes were calculated by using ECG during sleep and were compared with normal HRV indexes in the healthy group.

Results: SDNN and TF significantly decreased in the ALS group ($p < 0.05$). Other HRV indexes were not significantly different between the ALS group and the healthy group ($p \geq 0.05$). But, RMSSD and HF in 6 patients with ALS were lower than the mean - 1 SD in the healthy group. Furthermore, in ALS patients in the totally locked-in state (TLS), all HRV indexes except LF/HF markedly decreased.

Conclusions: We speculate that cardiovascular autonomic functions of patients with ALS decreased and parasympathetic activity were especially reduced. Furthermore, our results clearly demonstrated sympathetic hyperactivity and reduced parasympathetic activity of ALS patients in the TLS. These indicate impairment of cardiovascular autonomic function in ALS patients in the TLS.

(JJOMT, 58: 109—115, 2010)