

本態性高血圧症の病態に関わる副交感神経系の意義

— 心電図 RR 間隔変動係数の面から —

和田 篤志 土橋 和文 島本 和明

札幌医科大学医学部内科学第2講座 (主任 島本和明 教授)

Pathophysiological Significance of Parasympathetic Nervous System in Essential Hypertension: A Study of Coefficient of Variation of RR Intervals (CVRR) on Electrocardiogram

Atsushi WADA, Kazufumi TSUCHIHASHI, Kazuaki SHIMAMOTO

Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

(Chief : Prof. K. SHIMAMOTO)

ABSTRACT The pathophysiological role of the parasympathetic nervous system on essential hypertension (EHT) has not been fully understood due to methodological limitations and difficulties. We introduce two parasympathetic index by the heart rate variability on electrocardiogram: coefficient of variation of RR (CVRR) and power spectral analysis for this purpose. CVRR at rest was examined in 73 patients with EHT and in 87 normotensive subjects (NT), and the influences of a 60° head-up tilt (tilt) and the changes produced by infused norepinephrine (NE-R, 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) on CVRR were investigated. Comparative studies on CVRR and the high-frequency (HF) component of power spectral analysis on RR, calculated as an index of parasympathetic activity, revealed strong positive correlation between the two variables. Moreover, CVRR had the same negative linear correlation with age logarithmically both in NT and EHT, and no significant differences were found between the groups. Similar correlations were observed between age and HF. Following tilt, CVRR decreased significantly both in NT (n=12) and EHT (n=11), a significant negative correlation between percentage changes of CVRR ($\%\Delta\text{CVRR}$) and pNE ($\%\Delta\text{pNE}$) were also observed in the two groups, and there were no significant differences between NT and EHT. The change in MAP (ΔMAP) was correlated positively with $\%\Delta\text{CVRR}$ in both NT (n=20) and EHT (n=30) following NE-R, but the regression line in EHT shifted to a lower $\%\Delta\text{CVRR}$ level compared with NT. A percentage change of CVRR and $\%\Delta\text{CVRR}/\Delta\text{MAP}$ were significantly lower in EHT than age-matched NT.

These results suggest that CVRR should be considered as a reliable clinical index for the parasympathetic nervous system and that parasympathetic activity in interaction with sympathetic tone is impaired in EHT, which might be attributable to the mechanism of high blood pressure in essential hypertension.

(Received September 4, 1997 and accepted September 24, 1997)

Key words: Essential hypertension, Parasympathetic nervous system, CVRR, Power spectral analysis, Heart rate

1 緒 言

本態性高血圧症の成因は未だ不明であるが、自律神

経系がその重要な要素の一つと考えられている。本症の発症、昇圧維持機転に寄与する交感神経系の役割についてはこれまで多くの報告が集積されてきた¹⁻³⁾。し

かし、副交感神経系は交感神経系と拮抗し、降圧系として作用すると考えられるにもかかわらず、本症の病因や病態形成に副交感神経系がいかに関わっているかの検討は、方法論上の困難性もあり極めて少ない⁴⁻⁶⁾。

一方、心拍の呼吸性変動が中枢神経系に起因し末梢自律神経によって調節されていることから、心電図 RR 間隔変動係数 (coefficient of variation of RR interval, 以下 CVRR) が自律神経機能評価法として近年注目されている⁷⁻¹¹⁾。さらに、最近心拍変動をパワースペクトル解析し、その成分を分離して評価する試みも報告されている¹²⁻¹⁷⁾。

そこで本研究では、本症の昇圧維持機転に占める副交感神経機能の意義を検討すべく、まず、本症患者の安静時 CVRR と年齢の関係を検索、一部の症例で心拍パワースペクトル解析も同時に施行し CVRR と比較検討した。次いで、受動的体位変換および norepinephrine 昇圧反応性試験を施行、その際の副交感神経系の反応を交感神経系との相互関連性から検討し、本態性高血圧患者と正常血圧者間で対比、詳細な検討を試みた。

2 対象・方法

2.1 対象

対象は本研究施行に対して同意を得た当科入院の脳、心、腎、内分泌疾患を持たない正常血圧者 (以下 NT) 87 例 (男 40 名, 女 47 名) および WHO I・II 期本態性高血圧患者 (以下 EHT) 73 例 (男 40 名, 女 33 名) で、年齢はそれぞれ 15 歳から 72 歳 (38.7 ± 15.1 歳, mean \pm SEM), 27 歳から 69 歳 (51.3 ± 10.7 歳) である。いずれも未投薬か、もしくは検査実施の 2 週間以上前から、降圧薬や後述の諸検査に影響を及ぼす薬剤の投与を一切中止した。入院後は 1 日 Na 200 mEq, K 75 mEq を含む一定食下に、血圧が安定した時点で次項に述べる諸量を測定した。

2.2 測定・解析方法

2.2.1 血圧の測定

検査日前日の午後 9 時以降絶飲、絶食とし、検査当日は早朝 60 分以上の安静臥床下に聴診法により前腕動脈圧を反復測定し、安定した時点で 5 回測定の収縮期、拡張期血圧の平均値を用い、拡張期血圧 + 1/3 脈圧から平均血圧 (以下 MAP) を算出した。各負荷試験後の血圧測定も同様の方法で行った。以後、諸量と血圧値の相関の検討には MAP を用いた。

2.2.2 心拍数、CVRR の測定

前述の血圧測定後、日本光電社製心電図記録装置

ECG-8210 system を用いて、安静自然呼吸下に連続する正常洞調律 100 心拍の RR 間隔から心拍数及び CVRR を測定した。CVRR は (RR 間隔の標準偏差 / RR 間隔平均値) $\times 100$ (%) により算出した。

2.2.3 心拍パワースペクトル解析

対象例から年齢をマッチした NT 19 例 (男 13 例, 女 6 例, 45.1 ± 14.1 歳), EHT 13 例 (男 8 例, 女 5 例, 48.5 ± 16.0 歳) に対して安静時 CVRR 測定と同時に心拍パワースペクトル解析を、以下のシステムを構築して施行した。前項の心電計から第 2 誘導の心電図波形を A/D コンバーター (canopus: ADN1400, 神戸) に取り込み、2 msec のサンプリング間隔でデジタル変換しパーソナルコンピューター (NEC: PC9801NS, 東京) に保存、RR 間隔の時系列データを作成した。スペクトル解析は連続する 256 個の RR 時系列データを使用し、最大エントロピー法の Burg アルゴリズムによる演算プログラムを作成して計算した¹⁸⁾。さらに得られたパワースペクトルを、交感神経活性を反映する 0.04~0.15 Hz の低周波数成分 (Low Frequency, 以下 LF) および副交感神経活性を反映する 0.15~0.40 Hz の高周波数成分 (High Frequency, 以下 HF) に分け、各領域の積分値を計算した (Fig. 1)。

2.2.4 血漿 norepinephrine 濃度 (pNE)

あらかじめ肘静脈に翼状針を留置し、10 ml の血液をヘパリン化採血後直ちに冷却遠心し、分離血漿を -20°C に冷凍保存した。測定は高速液体クロマトグラフィ TH1 法¹⁹⁾ により全自動 catecholamine 測定装置 (Toyosoda: HLC-825CA, 東京) を用いて行った。

2.2.5 60° head up tilt 試験 (tilt)

対象例から年齢をマッチした NT 12 例 (男 4 例, 女

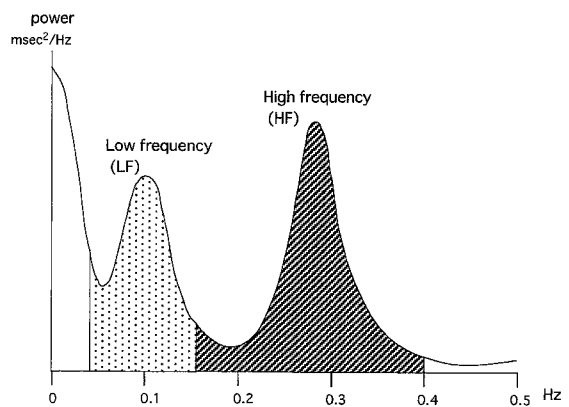


Fig. 1 Outline of the power spectral analysis of R-R interval

8例, 48.9±12.8歳), EHT 11例 (男7例, 女4例, 52.4±7.7歳)に対して安静臥床に引き続き tilting bed を用いて受動的 60° head up tilt を 20 分間施行, 前後で血圧, 心拍数, CVRR 測定および pNE 測定用の採血を行った。

2・2・6 Norepinephrine 昇圧反応性試験 (NE-R)

対象例のうち NT 20例 (男11例, 女9例, 36.1±13.3歳), EHT 30例 (男16例, 女14例, 51.1±12.1歳)に対し安静臥床に引き続き, 血圧測定の反対側肘静脈より norepinephrine を 0.2 μg/kg/min で持続静注し, 3~4分以後に得られる昇圧後の安定した血圧値を後値とした。また, 血圧が安定した状態で心拍数, CVRR の測定を行った。

2・2・7 統計学的方法

測定値は平均値±標準誤差 (mean±SEM) で表した。負荷試験前後の変動の有意差検定には paired の Student's *t*-test を, 2群間の差の検定と諸量の相関の検討

および2本の回帰直線の差の検定には Student's *t*-test を用い, 危険率5%以下をもって推計学的に有意と判定した。

3 成 績

3・1 加齢と安静時副交感神経活性

対象とした NT, EHT 全例で年齢と CVRR の関係を検討すると, Fig. 2 に示すごとく NT, EHT 共に CVRR (対数軸) と年齢に強い負の相関関係 (NT: $r = -0.699$, $p < 0.01$; EHT: $r = -0.501$, $p < 0.01$) が認められ, 両群とも加齢と共に副交感神経活性が低下することが示された。また, NT, EHT 両群間の比較については, 年齢分布に差があるため, 30歳代から60歳代までの4群に分類してそれぞれ諸量を比較したところ, CVRR はいずれの年齢層においても NT, EHT 間に差を認めなかった (Table 1)。パワースペクトル分析の結果 (Fig. 3), HF は NT, EHT 共に年齢

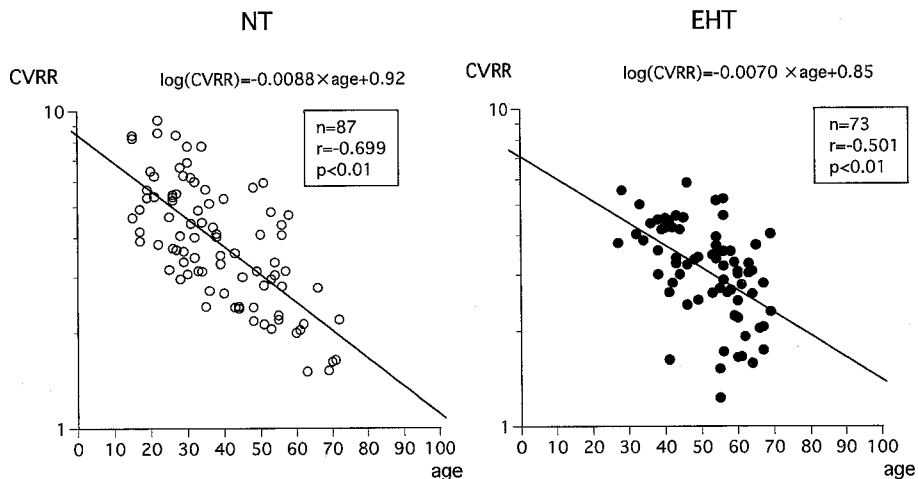


Fig. 2 Correlation between age and CVRR in NT and EHT

Table 1 Comparison of CVRR in NT and EHT in their 30s, 40s, 50s and 60s

	n	CVRR (%)	MAP (mmHg)	HR (bpm)
30s	NT 22	4.56±0.33	84.8±2.9	59.7±1.8
	EHT 8	4.06±0.21	107.4±4.6	63.4±4.1
40s	NT 11	3.20±0.37	83.2±3.3	64.5±2.3
	EHT 22	3.62±0.22	107.5±3.0	59.7±2.1
50s	NT 16	3.42±0.28	85.1±2.7	58.3±1.5
	EHT 21	3.18±0.23	105.0±1.9	60.5±2.2
60s	NT 6	2.00±0.19	92.0±2.1	67.7±3.2
	EHT 20	2.56±0.16	106.9±2.4	61.0±2.6

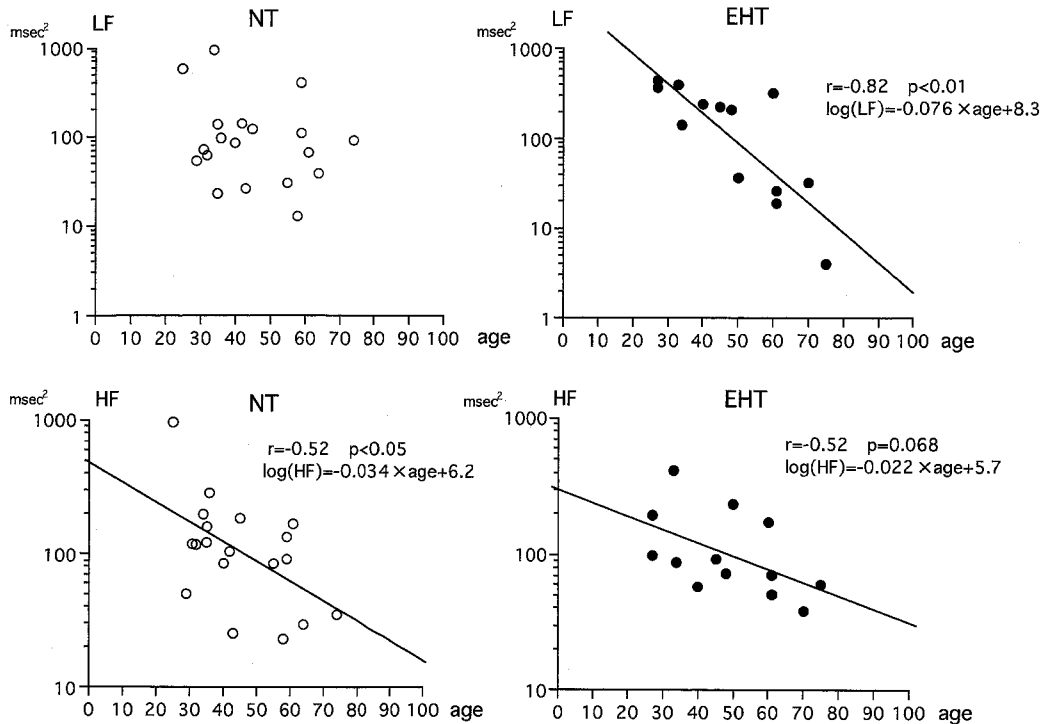


Fig. 3 Correlation between age and LF or HF in NT and EHT

と負の相関関係及びその傾向 (NT: $r = -0.52$, $p < 0.01$; EHT: $r = -0.52$, $p = 0.068$) を認め、両群の回帰直線間に差を認めなかったが、LF は EHT でのみ年齢と有意な負の相関 ($r = -0.82$, $p < 0.01$) を認めた。また、全例での検討で CVRR は HF と強い正の相関関係を示した (Fig. 4)。

3.2 Tilt 時の副交感神経活性の変化

年齢をマッチした NT, EHT 各群において tilt を施行した際の諸量の変動を Table 2 に示す。MAP は NT で上昇する傾向を示したのに対し、EHT では不変であった。心拍数はいずれの群も有意 ($p < 0.01$) な増加を認めた。CVRR は NT, EHT とも有意 ($p < 0.05$) な低下を示し、低下率には両群間に差を認めなかった。pNE は両群とも有意 ($p < 0.01$) に増加し、安静時及び tilt 時の pNE は EHT で NT に比し有意 ($p < 0.05$) に高値であった。次に、交感神経系の変化と副交感神経活性の関連をみるため、CVRR の変化率 (% Δ CVRR) と pNE の変化率 (% Δ pNE) の相関を検討したところ、NT, EHT ともに % Δ CVRR と % Δ pNE 間に有意な負の相関 ($p < 0.05$) を示し、両群の回帰直線間には差を認めなかった (Fig. 5)。

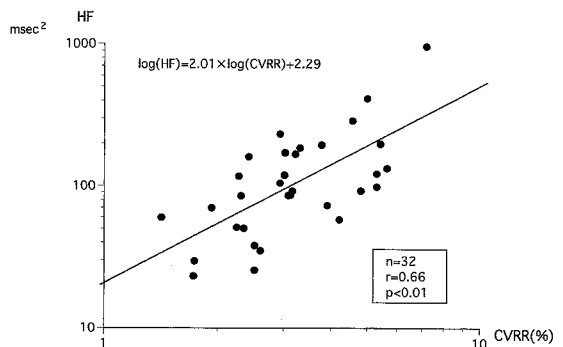


Fig. 4 Correlation between CVRR and HF in all subjects

3.3 Norepinephrine 昇圧反応性 (NE-R) 時の副交感神経活性の変化

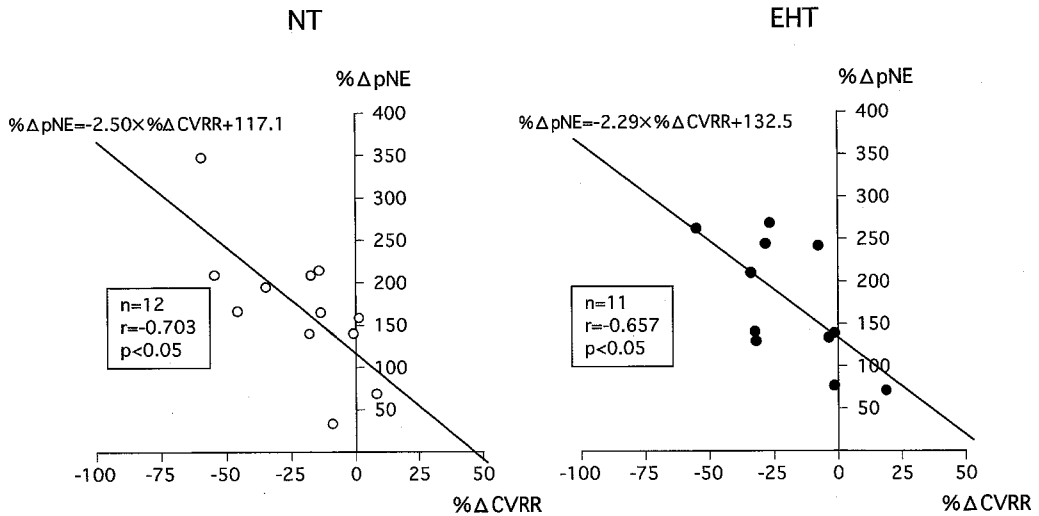
NT 20 例, EHT 30 例に対して NE-R を施行した結果、Fig. 6 に示すように NT, EHT 両群とも MAP の変化度 (Δ MAP) と % Δ CVRR の間に有意な正相関 (NT: $r = 0.60$, $p < 0.01$; EHT: $r = 0.41$, $p < 0.05$) を認めたが、その回帰直線は EHT において NT よりも有意 ($p < 0.01$) に % Δ CVRR 低値側へに偏位していた。さらに、年齢をマッチした NT 12 例, EHT 12

Table 2 Changes of MAP, HR, CVRR and pNE following tilt in NT and EHT

		NT (n=12)	EHT (n=11)
Age (years)		48.9±12.8	52.4±7.7
MAP (mmHg)	Supine	82.8±11.0	110.1±8.3**
	Tilt	86.5±6.67	108.5±10.4**
	△	3.8±2.20	-1.55±2.32
HR (bpm)	Supine	61.0±7.1	61.6±15.0
	Tilt	78.0±11.6††	83.5±17.8††
	△	17.0±2.27	21.8±1.50
CVRR (%)	Supine	3.23±1.23	3.31±0.79
	Tilt	2.44±0.95†	2.67±0.85†
	%△	-21.6±22.2	-18.5±21.0
pNE (pg/ml)	Supine	80.0±26.8	126.5±62.7*
	Tilt	209.9±68.9††	314.7±109.0*††
	%△	170.9±78.8	174.8±73.2

*: p<0.05 vs NT **: p<0.01 vs NT

†: p<0.05 vs supine ††: p<0.01 vs supine

**Fig. 5** Correlation between %ΔCVRR and %ΔpNE following head-up tilt in NT and EHT

例について検討すると、NE-RによりCVRRは両群とも有意(共に $p < 0.01$)に増加、心拍数は減少(共に $p < 0.01$)を示した(Table 3)。また、MAP、心拍数の変化度(Δ MAP、 Δ HR)には両群に差を認めないが、% Δ CVRRはEHTでNTに対し有意に低く、血圧の変化度に対するCVRRの変化率(% Δ CVRR/ Δ MAP)もEHTはNTに比し有意な低値を示した(Fig. 7)。

4 考 察

本態性高血圧症の成因や昇圧機構については、種々

の昇圧系、降圧系の関与が想定されているが、その詳細は未だ明らかにされていない。昇圧系の交感神経系は本症成因の重要な因子として以前から注目され、当教室の報告^{1,3)}を始め、特に若年、軽症高血圧で本系活性亢進が確認、その意義が推測されているが²⁾、降圧系として作用する副交感神経系の関与についての成績は極めて少ない⁴⁻⁶⁾。

副交感神経系の指標としては、近年、心拍変動と自律神経系の関連が注目されている。1973年Wheeler & Watkinsら⁸⁾によって提唱されたCVRRは糖尿病など

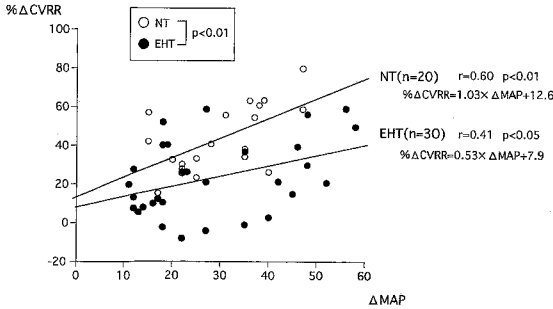


Fig. 6 Correlation between Δ MAP and $\% \Delta$ CVRR induced by NE infusion in NT and EHT

の自律神経障害で低下すること, atropine 投与による副交感神経遮断により著明に減少するのに対し β 遮断薬である propranolol の影響は受けにくいことから, 主として迷走神経心臓枝の呼吸に同期した遠心性発射活動

を反映していると考えられ, 副交感神経活性を表す非侵襲的で有用な指標として臨床的に使用されている^{7,9-11}。呼吸性洞性不整脈は血圧の呼吸性変動による圧受容体反射, 肺からの求心性刺激, 胸腔内圧変動による心房受容体反射などが関与した迷走神経求心路, 自律神経中枢, 迷走神経遠心路からなる反射弓全体を反映しており, CVRR は副交感神経系のみではなく, 回路全体の包括的な機能の検討ともいえる。

一方, 最近パワースペクトル分析により心拍変動の成分を分離して検討する試みが注目されている。1973年に Sayers ら¹⁷⁾ は心電図 RR 間隔の周波数分析を行い, 心拍変動には 0.3 Hz 前後にピークがみられ呼吸性の変動成分である高周波数成分 (HF) と, 0.1 Hz 前後にピークのある低周波数成分 (LF) が認められることを報告した。HF は呼吸性変動の成分であり, 副交感神経系活動の特異的な指標とされている。LF は動脈圧の

Table 3 Changes of MAP, HR and CVRR following NE infusion in NT and EHT (age-matched)

		NT (n=12)	EHT (n=12)
Age (years)		43.0±12.6	44.6±12.1
MAP (mmHg)	before	85.0±14.5	101.3±13.0*
	after	116.1±16.7†	120.2±16.0††
HR (bpm)	before	61.1±10.0	61.0±8.9
	after	53.4±9.0††	54.3±8.1††
CVRR (%)	before	3.37±0.86	3.69±0.81
	after	5.00±1.75††	4.57±1.67††

*: p<0.05 vs NT

†: p<0.05 vs before ††: p<0.01 vs before

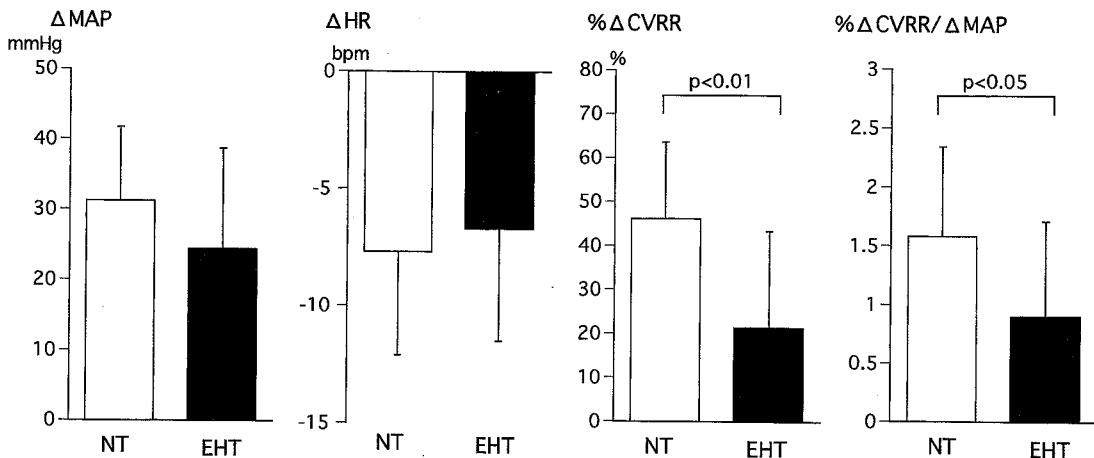


Fig. 7 Comparisons of Δ MAP, Δ HR, $\% \Delta$ CVRR and $\% \Delta$ CVRR/ Δ MAP following NE infusion in NT and EHT

Mayer wave に一致した変動を示すことから交感神経活動の関与が指摘されているが, atropin で著明に減少する²⁰⁾ことから Mayer wave による動脈圧の変動が迷走神経の圧受容体反射を介して心拍変動に現われていると考えられている¹³⁻¹⁶⁾。

本研究では, まず副交感神経機能におよぼす加齢の影響を検討した。その結果, NT では安静時 CVRR と年齢の間に強い負の相関関係を認め, 副交感神経系が加齢とともに減弱することが示唆され, 諸家の報告²¹⁻²⁴⁾と一致した。EHT についても NT と同様に加齢による低下を認め, 同様の相関は EHT においても存在し, 安静時の CVRR 値には NT, EHT 2 群間に差を認めなかった。またパワースペクトル解析においても HF は加齢とともに低下を認め, CVRR と同様の所見であった。さらに, 年齢をマッチした NT, EHT 間にも差を認めなかった。すなわち, 心拍変動からみた副交感神経機能は加齢とともに減弱するが, 少なくとも安静時の副交感神経機能に関しては EHT と NT の間に差異はないと思われた。また, CVRR と HF には強い相関関係があり, CVRR は再現性の高さ, 簡便さからも副交感神経系の指標として特異性の高い有用な方法であると考えられた。

次に, Tilt 及び NE-R による負荷に対する自律神経系の反応について検討した。Tilt 時には重力により下肢に血液が貯留し, 静脈還流が減少, 一回心拍出量が低下する。静脈還流低下による肺静脈圧, 心房圧低下に対しては同部位に存在する心肺圧受容体の刺激が減少, 一方心拍出量低下に対しては動脈圧受容器からの抑制性入力が増加する結果, 交感神経活性が亢進, 副交感神経活性は逆に抑制されて血圧低下を防止する反応が生じる。動脈圧受容器は頸動脈洞及び大動脈弓に存在し, 主に低血圧域では頸動脈洞受容器が, 高血圧域では大動脈圧受容器が関与しているとされている²⁵⁾。Tilt 時には主として心肺圧受容器と頸動脈受容器が関与すると考えられるが, 前者の影響がより大きいという報告がある²⁶⁾。本研究においては, tilt に対する副交感神経系の反応には EHT と NT 間に明らかな差は認めなかった。さらに, 交感神経活性の変動と副交感神経系の相互関連性を検討するため, pNE の変化率に対する CVRR の変化度を検討したが, これについても両群には差を認めなかった。これらの結果から, 心肺圧受容器を中心とした低血圧系の反射に関しては, EHT における反応低下は認められないと思われた。

次に, 一過性の血圧上昇に対する交感神経系, 副交感神経系の反応について検討するため, NT, EHT 両

群に対し NE-R を施行した。NE-R は高圧系である動脈圧受容体, 特に大動脈圧受容体を介した反射機能を中心とした推測が可能と考えられる。NE-R の結果, 両群とも Δ MAP と $\% \Delta$ CVRR の間に正の相関関係を認めしたが EHT の回帰直線では NT よりも有意な下方への偏位が認められた。さらに年齢をマッチして検討すると $\% \Delta$ CVRR は EHT で有意に低値を示し, $\% \Delta$ CVRR/ Δ MAP も EHT は NT に比し有意に低値であった。つまり, 同じ血圧の変化度に対する副交感神経系の反応が EHT では低下している可能性が示唆された。

副交感神経機能の調節異常をきたす可能性のある部位としては, 前述した血圧調節反射弓における圧受容体を中心とした求心路と中枢神経, 及び神経終末までの遠心路に大別できる。圧受容体機能に関しては交感神経系との関連からの研究がなされており, EHT において圧受容体にはより高い血圧レベルへの resetting が生じ, その感受性が低下しているとされている²⁷⁾。したがって, 本研究の NE-R において, 血圧の変動に対する CVRR の変化に EHT で血圧高値の方向へのシフトが見られた一因に, 圧受容体の resetting が関係している可能性が示唆される。圧受容体の異常は血管内圧上昇の持続に伴う二次的な要因が考えられるが²⁸⁾, 境界域高血圧や高血圧家族歴を持つ若年正常血圧者ですでに圧受容体の機能異常が認められるとする報告²⁹⁾もあり, 遺伝素因の関与も示唆され興味深い。さらに, 本研究では tilt による低圧系の変化には EHT, NT 間に差が認められなかったのに対して, 高血圧域の変化に対してのみ EHT において血圧の変化に対する副交感神経系の調節障害が示唆された。このことは, 副交感神経系の異常が本症の昇圧維持, 病態形成に深く関わっている可能性を推察させる。

また, 血圧調節に関与する自律神経中枢は延髄に存在するが, さらに上位の中枢と複雑に連動して調節されている^{30,31)}。しかしながら血圧調節に関わる自律神経中枢についてはまだ不明な点が多く, 副交感神経中枢の調節機構やその異常の詳細に関しては今後の課題である。

以上より, 本態性高血圧では循環動態の変化, 特に高血圧域の変化に対する副交感神経系の変動に異常があり本症の昇圧機序に関与していること, そして副交感神経系の調節障害には圧受容体機能の異常が一部関与している可能性が示唆された。

5 要 約

本態性高血圧症における副交感神経系の関与を明らかにすべく、本症患者(EHT)73例と正常血圧者(NT)87例に対し心電図RR間隔変動係数(CVRR)を測定、一部に心拍パワースペクトル分析を行い、年齢との関係を検討した。さらにNT12例、EHT11例に対し60° head up tilt (tilt)、NT20例、EHT30例に対しnoradrenaline 昇圧反応性試験(NE-R)を施行し、その際の交感神経系と副交感神経系の関連を検討し以下の成績を得た。

1) 安静時CVRRおよび心拍パワースペクトル分析において副交感神経機能の指標としてのhigh frequency (HF)成分は年齢とNT、EHTのいずれにおいても負に相関し、両群間に差を認めなかった。

2) Tiltにより平均血圧(MAP)はNT、EHTのいずれにおいても有意な変動を示さず、心拍数(HR)、血漿norepinephrine濃度(pNE)は両群とも有意に増加、CVRRは有意に低下した。Tilt前後の% Δ CVRRは% Δ pNEとNT、EHTとも有意に負に相関し、両群の回帰直線には差を認めなかった。

3) NE-RによりNT、EHT両群とも Δ MAPと% Δ CVRRの間に有意な正相関を認めたが、その回帰直線はEHTにおいて% Δ CVRR低値側へ有意にシフトしていた。年齢をマッチした検討では両群ともCVRRは増加、HRは減少し、 Δ MAP、 Δ HRには両群間に差をみないが% Δ CVRR、%CVRR/ Δ MAPはEHTでNTに対し有意な低値を示した。

以上より、安静時の副交感神経機能は加齢と共に減弱すること、副交感神経系は交感神経系と拮抗する方向に変動すると考えられるが、本態性高血圧患者では高血圧域の変化においてこの副交感神経系の変動が減弱しており、これが本態性高血圧症の昇圧維持に関与していることが強く示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に御協力を頂いた教職員各位に感謝致します。

参 考 文 献

1. Iimura O, Kikuchi K, Satoh S. Plasma noradrenaline concentration and pressor response to infused noradrenaline in patients with borderline hypertension, and mild or moderate essential hypertension. *Jpn Circ J* 1984, 48: 159-167
2. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension —An analytical review—. *Hypertension* 1983, 5: 86-99.
3. 佐藤 敏, 菊池健次郎, 深山明義. 本態性高血圧症の昇圧機序における交感神経系の意義—特に血漿 noradrenaline 濃度に対する加齢と腎 noradrenaline clearance の影響—. *札幌医誌* 1990, 59 (4): 403-415.
4. Jullius S, Hansson L, Anderson L, Gudbrandsson T, Sivertsson R, Svensson A. Borderline hypertension. *Acta Med Scand* 1980, 208: 481-489.
5. Alicandri C, Boni E, Fariello R, Zaninelli A, Minotti F, Cantalamessa A, Muiesan G. Parasympathetic control of heart rate and age in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1987, 5 (Suppl. 5): S345-347.
6. Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993, 126: 1364-1372.
7. Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, Tice D, Reenan A, Swedine S, Halter JB, Porte D Jr. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 1982, 31: 339-345.
8. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 1973, 4: 584-586.
9. Taylor EW, Butler PJ. Nervous control of heart rate: activity in the cardiac vagus of the dogfish. *J Appl Physiol.* 1982, 53: 1330-1335.
10. Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P. New method for accessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 1984, 52: 396-402.
11. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Groppeli A, Trazzi S, Rienzo MD, Mancia G. Role of heart rate variability in the production of blood pressure variability in man. *J Hypertens* 1987, 5: 557-560.
12. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Choen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981, 213: 220-222.
13. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Choen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985,

- 248: H151-153.
14. Pagani M, Lambardi F, Guzzeti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto D, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986, 59: 178-193.
 15. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Choen RJ. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985, 249: H867-875.
 16. Eckberg DL, Kifile YT, Roberts VL. Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. *J Physiol (Lond)* 1980, 304: 489-502.
 17. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973, 16: 17-32.
 18. 日野幹雄. MEM(最大エントロピー法). 日野幹雄. スペクトル解析. 東京, 朝倉書店, 1989, 210-236.
 19. Yamatodani A, Wada H. Automated analysis for plasma epinephrine and norepinephrine by liquid chromatography, including a sample clean up procedure. *Clin Chem* 1981, 27: 1983-1987.
 20. Preiss G, Polosa C. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *Am J Physiol* 1974, 226: 724-730.
 21. 景山 茂, 持尾聡一郎, 安部正和. 定量的自律神経機能検査の提唱, 心電図RR間隔の変動係数を用いた非侵襲的検査法. *神経内科* 1978, 9: 594-596.
 22. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: relations to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990, 81: 1803-10.
 23. Weise F, Heydenreich F, Kropf S, Krell D. Intercorrelation analyses among age, spectral parameters of heart rate variability and respiration in human volunteers. *J Interdiscipl Cycle Res* 1990, 21: 17-24.
 24. Shannon DC, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1987, 253: H874-877.
 25. Koike H, Mark AL, Heistad DD, Schmid PG. Influence of cardiopulmonary vagal afferent activity on carotid chemoreceptor and baroreceptor reflexes in the dog. *Circ Res* 1975, 37: 422-429.
 26. Izzo JL Jr, Sander E, Larrabee PS. Effect of postural stimulation on systemic hemodynamics and sympathetic nervous activity in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990, 65: 339-342.
 27. Sleight P. Role of the baroreceptor reflexes in circulatory control, with particular reference to hypertension. *Hypertension* 1991, 18 (Suppl. 3): III31-35.
 28. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971, 29: 424-431.
 29. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Shionoiri H, Ishii M, Kaneko Y. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension. *J Hypertens* 1988, 6 (Suppl. 4): s525.
 30. Spyer KM. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. *J Physiol (Lond)* 1994, 474: 1-19.
 31. Chalmers JP, Pilowsky PM. Brainstem and bulbospinal neurotransmitters systems in the control of blood pressure. *J Hypertens* 1991, 9: 675-694.

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部内科学第2講座 和田篤志