Vasovagal syncope に対する disopyramide の有用性 —— Head-up tilt test を用いた検討 ——

中川陽之* 小林洋一* 菊嶋修示* 宮田 彰
千代田和美* 神保芳宏* 丹野 郁* 蔵野康造*
馬場隆男* 向井英之* 片桐 敬

原因不明の失神、くりかえす眩暈の既往歴を有する患者10例に Head-up tilt test (tilt test)を施行し、誘発される vasovagal syncope(syncope)に対する disopyramide(DIS)の有用性を検討した。Tilt testは受動的に80°起立にて syncope が誘発されるまで行ない、最長15分とした。syncope 非誘発例には iso-proterenol(ISP)(0.01~0.04 μ g/kg/min)の持続静注下に tilt test を行なった。syncope が誘発された場合、DIS(2 mg/kg)を静脈内投与後、同一条件下で tilt test を行なった。10例中6例がISP 負荷なしで、ISP 負荷にて4例が tilt-up 後、平均5分±3分に有意な血圧低下($p<0.01$)と共に syncope が誘発された。DISは6例に有効であった。4例は無効であったが、このうち3例は失神発現時間の延長が見られた。有効例6例に関しては、約5±2カ月の外来経過観察にて症状の消失が得られ、syncope に対してDISが有用であった。(心電図14: No.6, 578~586, 1994)

I. はじめに

失神は急激に起こる一過性の意識消失発作で立位保持不可能となるが短時間で速やかに回復し、通常は後遺症を残さない可逆性の脳機能異常を意味する¹⁾。その原因としては、心血管系疾患(心筋梗塞、不整脈、弁膜症、

Vasovagal Syncope など)、中枢神経疾患、代謝疾患(低血糖など)、精神疾患など多岐にわたる^{2~6)}。これらの原因のうち、vasovagal syncope が最も一般的であるといわれており、その頻度は約20%から40%と報告されている^{5~6)}。

Vasovagal syncope は head-up tilt test (tilt test)が³⁾、その誘発に有用で、更に β 刺激剤である isoproterenol(ISP)負荷を併用することにより、その誘発率が向上することが報告されている^{7~8)}。

本研究の目的は原因不明の失神やくりかえす前失神症状(起立位での眼前暗黒感、眩暈)

Key Words

- Head-up tilt test
- Vasovagal syncope
- Disopyramide
- Isoproterenol

* 昭和大学第3内科
(〒142 東京都品川区旗の台1-5-8)

Efficacy of disopyramide on vasovagal syncope induced by head-up tilt test.

Haruyuki Nakagawa, Youichi Kobayashi, Shuji Kikushima, Akira Miyata, Kazumi Chiyoda, Yoshihiro Jinbo, Kaoru Tanno, Kozo Kurano, Takao Baba, Hideyuki Mukai, Takashi Katagiri

1993年11月8日 原稿受領/1994年7月18日 掲載承認

を有する患者と症状のない健常人に、tilt testを行ない、(1)その有用性と(2)disopyramideの陰性変力作用と抗コリン作用におけるvasovagal syncopeに対する予防効果を検討することにある。

II. 対象および方法

1. 対 象

(A)有症状群：脳虚血症状を有し、その原因として不整脈、中枢神経疾患などを頭部CT、脳波、心エコー図、Holter心電図などにより否定した、いわゆる原因不明の失神患者10例を対象とした。性別は男5例、女5例で、年齢は20歳～77歳、平均 42 ± 18 歳であった。そのうち7例は、失神の既往があり、残りの3例は失神はないが、起立位での眼前暗黒感、眩暈症状などの前失神症状を有した。

(B)対照群：6例の健常人。性別は男3例、女3例、年齢は48歳～72歳、平均 59.5 ± 11.6 歳であった。

2. 方 法(図1)

(A) Head-up tilt test：橈骨動脈に23ゲージのカニューレを挿入し、観血的に動脈圧を測

定し、薬物負荷のため末梢静脈を確保した。12誘導中P波が最も識別しやすいI誘導と動脈圧を連続記録した。まず、15分以上の仰臥位の後、心拍数、血圧が安定していることを確認、傾斜台(foot plate support)を用い、受動的に80度起立とし、最長15分とした。vasovagal syncopeが誘発された場合、直ちに仰臥位に戻した。vasovagal syncopeの陽性基準としては、失神発作の出現、あるいは収縮期血圧60mmHg以下の低下とした。

(B) Isoproterenol 負荷：Tilt test単独でvasovagal syncopeが誘発されない場合、ISP持続静注負荷($0.01 \sim 0.04 \mu\text{g/kg/分}$)を併用し、再度tilt testを行った。ISPの量は $0.01 \mu\text{g/kg/分}$ より段階的に増量し、 $0.04 \mu\text{g/kg/分}$ を上限とした。おのおののtilt testの間隔は5分以上あげ、心拍数、血圧が安定したことを確認後に再度、tilt testをくりかえしたが、臥位時、ISPの副作用と思われる嘔気、胸痛などの出現時、あるいは心拍数150/分以上となった場合はその時点で、ISPを中止とした。

(C) Disopyramide の 効 果：Vasovagal

図1 Head up tilt test プロトコール

syncope が誘発された場合, disopyramide (1~2 mg/kg) を 5 分間で静脈内投与したが, 投与中, 副作用と思われる不整脈の出現などがみられた場合, その時点で中止とした。投与10分後, 同一条件下で, tilt test を行い, その予防効果を検討した。効果の判定としては, 15分間の tilt test 中全く vasovagal syncope をおこさないものを有効とした。

有意差検定は心拍数, 血圧の変動に対しては Student's paired, unpaired t-test を用い, disopyramide の効果に対しては, χ^2 検定を用いた。危険率は 5 %未満をもって有意と判定した。実測値は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

III. 結 果

1. Tilt test における vasovagal syncope の原因検索に対する有用性

有症状群10例中 6 例が tilt test 単独で, ISP 0.04 μ g/kg/分までの負荷併用の tilt test で 4 例に vasovagal syncope が誘発された。しかし対照群においても上限に定めた ISP 0.04 μ g/kg/分の負荷併用の tilt test で 3 例の陽性例を認めた。

有症状群の vasovagal syncope 誘発時 tilt test の全経過を図 2 に示す。下段に示すように 1 例を除き, 9 例で tilt-up 後, 徐々に血圧は低下し, vasovagal syncope 誘発時(平均 3 分30秒 $\pm$ 2 分14秒)には平均血圧は 49 $\pm$ 10 mmHg となった。一方, 上段に示す心拍数は

図 2 有症状群の失神発作誘発時 Head-up tilt test 経過

(上段に心拍数の, 下段に血圧の変化を示す。)

全例, 起立後, 約 5 $\pm$ 3 分に平均血圧 49 $\pm$ 10mmHg の血圧低下と共に失神発作を認めた。

vasovagal syncope の発症前70秒±43秒の時点で有意な一過性頻拍が見られたが、この時点で既に血圧は低下していた。その後、vasovagal syncope 発症時には血圧低下と共に、心拍数も有意な減少を示した。

Tilt test における有効度のまとめを表 1 に示す。tilt test 単独では敏感度は60%とやや不良であった。ISP 負荷により敏感度は上昇し、特異度、陽性的中度は低下したが、ISP 0.02μg/kg/分あるいは0.03μg/kg/分にて敏感度は83%と向上し、しかも特異度は83%、陽性的中度も89%と、高く保たれ、良好な結果が得られた。

2. Disopyramide の予防効果

図 3 に disopyramide の著効例の経過を呈示する。

患者は57歳の男性、失神発作を主訴に当科を受診、過去に7回の失神歴を有する。諸検査にて器質的心疾患、不整脈、中枢性神経疾患が否定された一例であるが、tilt test では下段に示す tilt test 単独で、血圧はtilt-up 後、一過性の上昇がみられた後、徐々に低下し始め、10分30秒から著明となり気分不快を訴え始めた。一方、心拍数は血圧の低下と共に、徐々に上昇し、10分30秒から50秒に一過性の頻拍がみられた後、11分30秒にて急激な血圧低下と約6秒の心停止が見られ、vasovagal syncope が誘発された。速やかに仰臥位に戻したところ症状は消失し、臥位20分後、血圧、心拍数も前値に復した。更に血圧、心拍数が安定した後、disopyramide 100mg を

静注後、再度、同一条件下で tilt test を行なったが、15分間の tilt-up 中、血行動態に著変なく、経過した。

Disopyramide の予防効果は10例中6例が有効、4例が無効であったが、有効例6例中5例は失神歴を有し、無効例では4例中1例のみ失神歴を有した。失神歴を有する例は有さない例に比べ、有意に disopyramide が有効であった。(p<0.05) (図4)。

Disopyramide 投与後の tilt test の全経過を図5に示す。

Disopyramide 投与により全例、拡張血圧は有意に上昇し、6例が有効、4例が無効であったが、どちらの例も vasovagal syncope 誘発前の一過性の頻拍は観察されず、更に無効例においては vasovagal syncope 時、血圧は十分に低下したにもかかわらず心拍数は比較的保たれていた。また無効例、4例中3例の vasovagal syncope 発現時間は disopyramide 投与前は平均3±1分であったが、投与後は平均6±3分と延長していた。Disopyramide 投与後における不整脈などの副作用の発現は、全例にみられなかった。心電図上は、その投与前後において、PR、QRS 間隔には有意な変化はみられず、QT 間隔の投与前0.37±0.01秒から投与10分後、0.38±0.03秒と有意な延長を示したが、いずれも正常範囲内の変化であり、以後の tilt test 中もそれ以上の延長はみられなかった。

3. Disopyramide 経口投与の慢性効果

上述した有効例6例に関しては、tilt test

表 1 Vasovagal syncope に対する Head-up tilt test の有効度

	敏感度	特異度	陽性的中度
Tilt Testing Alone	6 / 10 (60%)	6 / 6 (100%)	6 / 6 (100%)
Isoproterenol provocation			
0.01 μg/kg/min	7 / 10 (70%)	6 / 6 (100%)	7 / 7 (100%)
0.02 μg/kg/min	8 / 10 (80%)	5 / 6 (83%)	8 / 9 (89%)
0.03 μg/kg/min	8 / 10 (80%)	5 / 6 (83%)	8 / 9 (89%)
0.04 μg/kg/min	10 / 10 (100%)	3 / 6 (50%)	10 / 13 (77%)

以後、約 5 ± 2 カ月の外来経過観察において disopyramide の服用にて失神発作、眼前暗黒感は消失している。

IV. 考 察

Vasovagal syncope が tilt test により誘発されやすいことに対しては、多くの報告がみられる²⁻⁸⁾。その機序としては、患者を起立位にすると血液は重力の影響で下半身に貯溜し、静脈灌流圧が減少するため、左心室容積は減

少し、心拍出量、血圧は低下する。これに対する反射として、大動脈弓、頸動脈洞の圧受容体の抑制性のインパルスは減少し、交感神経系の緊張と副交感神経系の抑制がおり、末梢血管抵抗の増大、心拍出量の増加、陽性変力作用が出現することにより血圧は上昇し、血行動態の恒常性が保たれる。また、この反射には心肺に存在する低圧受容体を介する系も関与している⁹⁻¹²⁾。しかし vasovagal syncope を有する患者では急速に静脈灌流量

Tilt Testing Alone

Tilt Testing After Intravenous Disopyramide (100mg)

BP and HR ; Tilt test

BP and HR ; post disopyramide (100mg) injection

図3 Vasovagal syncope に対する disopyramide 著効例

Head-up tilt test 施行後11分30秒に vasovagal syncope が誘発された男性。

上図上段に臥位安静時、起立5分後、失神出現時の心電図、血圧を示す。

また下段に示すように disopyramide 100mg 静注後、vasovagal syncope は予防された。

下図にこの時の head-up tilt test 全経過を示す。

(BP_s:収縮期血圧, BP_d:拡張期血圧, HR:心拍数.)

が減少し、左室容積の減少した状況に交感神経活動の亢進がもたらす陽性変力作用による心収縮性が異常に高まると求心性の迷走神経(C-fiber)に連続する左室のcardiac mechanoreceptorが発火し、遠心性交感神経は抑制、副交感神経が緊張し末梢血管拡張による血圧低下、徐脈を呈し vasovagal syncope

が発症すると考えられている⁹⁻¹¹⁾。

また tilt test において、 β 刺激薬である ISP 負荷が、vasovagal syncope の誘発率を増加させる⁶⁻⁷⁾。これは、ISP の β_2 刺激により血管拡張、すなわち静脈灌流量の減少と、 β_1 刺激による陽性変力作用により左室の cardiac mechanoreceptor の活性化が容易になるためとされている。今回我々の検討した10例で6例は tilt test 単独で、4例は ISP 負荷を併用して vasovagal syncope が誘発された。ISP 負荷により、その有効度は向上したが $0.04\mu\text{g/kg/分}$ の負荷にて特異度の低下が見られ、ISP は $0.03\mu\text{g/kg/分}$ までの負荷にとどめるべきであると思われた。

Vasovagal syncope 発症直前に全例、一過性の頻拍が見られ、vasovagal syncope 前に交感神経系の興奮があることが示唆され、Simon¹¹⁾ にも同様の報告をしている。また vasovagal syncope 発症時に著明な血圧低下は全例に見られたが、著明な徐脈は必ずしも見られなかった。Weiss ら^{12,13)} によれば

図4 Vasovagal syncope に対する disopyramide の予防効果

10例中6例が有効であり、有効例6例、全てに失神歴を有していた。

図5 有症候群における disopyramide 投与後の head-up tilt test の全経過

(上段に心拍数の、下段に血圧の変化を示す。)

Disopyramide 投与後全例に拡張期血圧の上昇を認め、6例が有効、4例が無効であった。

図6 Vasovagal syncope に対する head-up tilt test の再現性の経過

(上段に本研究とは別の28例の vasovagal syncope 患者に対する isoproterenol 平均0.02 $\mu\text{g/kg/分}$ 負荷併用の head-up tilt test の血圧, 心拍数の経過を下段に偽薬として生理食塩水10ml投与後の同一条件下での head-up tilt test の血圧, 心拍数の経過を示す.)

平均 ISP0.02 $\mu\text{g/kg/分}$ 負荷併用の tilt test において, 全例に 5 ± 4 分 vasovagal syncope が誘発された. 直ちに臥位に戻し, 血行動態安定の後, 偽薬として生理食塩水10ml投与後, 同一条件下で, 再度 head-up tilt test を行ったところ, 全例に 6 ± 4 分, vasovagal syncope の再現がみられた.

vasovagal syncope には(1)徐脈発作を起こすもの, (2)血管虚脱発作による血圧低下をおこすもの, (3)一次的に意識障害をおこすものの3種類があると報告されているが, 実際には(3)の存在は極めて少なく(1), (2)の2つの因子の混合型が多いと報告されている. 我々の検討では, vasovagal syncope の経過で, 血圧の低下以前に徐脈を呈した例は1例もみられず, tilt test 中の心拍数の反応は付随的なものであることが示唆された. 一方, vasovagal syncope に対する予防効果の評価については tilt test の再現性が問題となるが, その再現

性の高いことも報告されている²⁻⁷. 我々も本研究と同一のプロトコルによる vasovagal syncope の再現性を検討している¹⁴. 図6に本研究の対象とは別の28例の vasovagal syncope 患者に対し tilt test を行ない再現性を検討した結果を示す. 平均 ISP0.02 $\mu\text{g/kg/分}$ 負荷併用の tilt test を行なったところ全例に 5 ± 4 分, vasovagal syncope が出現した. 直ちに臥位に戻し, 血行動態安定の後, 偽薬として生理食塩水10mlを静脈内投与後, 同一条件下で tilt test を行なったところ全例に 6 ± 4 分, vasovagal syncope の再現がみら

れた。以上の結果のように、高い再現性がみられ、本法において薬剤効果の評価も可能であると考えられた。

Simon ら¹¹⁾も経口投与による disopyramide の有用性を報告しているが、静脈内投与による急性効果を検討した報告はない。我々のプロトコルにおいては、その再現性の高さから十分に急性効果判定をも可能であり、その結果から慢性期の薬剤効果も可能であると考えられた。

Vasovagal syncope に対する治療としては、disopyramide のほかに β -blocker, ergotamine tartrate, scopolamin 等が有効とする報告がある。その作用機序としては(1)心臓の mechanoreceptor を抑制するもの、(2)末梢血管循環の改善に作用するものがあげられる。今回検討した disopyramide は Ia 群の抗不整脈薬であるが、同時に抗コリン作用と陰性変力作用をもつことが知られている。この陰性変力作用が mechanoreceptor の活性化をおさえ、抗コリン作用が迷走神経緊張を抑制することにより disopyramide が vasovagal syncope の発症を抑制すると考えられた¹¹⁾。更に拡張期血圧も有意に上昇し、disopyramide の抗コリン作用により末梢血管抵抗の増強作用があると考えられ、このことも vasovagal syncope 誘発に際し、予防的に作用することが示唆された。

Vasovagal syncope は良性疾患と考えられていたが、重症例では心停止もきたし、突然死の可能性もあるといわれており¹⁵⁾、特に失神歴をもつ症例で重症であれば積極的に治療の対象とすべきと思われ、予防薬の 1 つとして disopyramide が有用である。

【文 献】

- 1) 出口不二夫, 稲垣義明: 失神. 現代医療 21: 178~183, 1989
- 2) David G Benditt, Stephen Remole, Steven Bailin, Ann Dunnigan, Antonio Asso, Simon Milstein: Tilt table testing for evaluation of neurally mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols. PACE 14: 1528~1537, 1991
- 3) Kudenchuk P J, McAnulty JH: Syncope: evaluation and treatment. Mod Concepts Cardiovasc Dis 54: 25~29, 1985
- 4) Kapoor W N, Karpt M, Wieand S, Perterson J R, Levey GS: A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. N Engl J Med 309: 197~204, 1983
- 5) Day S C, Cook E F, Funkenstein H, Goldman L: Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. Am J Med 73: 15~23, 1982
- 6) Menashe B Waxman, Louis Yao, Douglas A, Cameron, Robert W, Wald, Janice Roseman: Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor prone person. Am J Cardiol 63: 58~65, 1989
- 7) Antonio Raviele, Gianni Gasparini, Francesco DI Pede, Pietro Delise: Usefulness of head-up tilt test in evaluating patient with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. Am J Cardiol 65: 1322~1327, 1990
- 8) Xiao Chun Chen, Meng Yang Chen, Stephen Remole, Youichi Kobayashi, Ann Dunnigan, Simon Milstein, David G Benditt: Reproducibility of head-up tilt-table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. Am J Cardiol 69: 755~760, 1992
- 9) 井上通敏, 多田道彦: 心臓と末梢血管の神経調節. 日本アクセル トリビューン出版, 東京, 1991
- 10) Sander-Jensen K, Secher NH, Astrup A, Christensen N J, Giese J, Warberg T, Bie P: Hypotension induced by passive head-up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. Am J Physiol 251: R742~R748, 1986
- 11) Simon N: Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. Am J Cardiol 65: 1339~1349, 1990
- 12) Weiss S, Baker JP: Carotid sinus reflex in health and disease. Its role in the causation of fainting and convulsion. Medicine 12: 297~354, 1933
- 13) Goldsteine DS, Spranarkel M, Pitterman A: Circulatory control mechanism in vasodepressor syncope. Am Heart J 104: 1071~1075, 1982
- 14) 中川陽之, 小林洋一, 神保芳宏, 千代田和美, 宮

田 彰, 丹野 郁, 菊島修示, 蔵野康造, 馬場隆男,
向井英之, 片桐 敬: Head-up tilt test で誘発さ
れる vasovagal syncope における血中カテコラ
ミン動態. 心臓ペーシング抄録集 9: 293, 1993

- 15) George L Engel: Psychologic stress, Vasode-
pressor (vasovagal) syncope, and sudden
death. Ann Intern Med 89: 403~412, 1978