若年者神経調節性失神症例の日常での自律神経活動亢進に関する検討

穂坂春彦*¹ 高瀬凡平*¹ 米山 暁*¹ 上畑昭美*³
西岡利彦*³ 赤沼雅彦*³ 秋間 崇*³ 佐々木修*³
里村公生*¹ 五十嶋一成*³ 栗田 明*² 大鈴文孝*¹

【目的】24時間ホルター心電図より得た心拍変動指標を用いて、若年者神経調節性失神症例の日常の自律神経活動を測定し、健常対照者と比較する。【方法】対象はhead-up tilt試験で診断された20歳代の神経調節性失神36例(男性26名、女性10名、平均年齢 24 ± 3 歳)、および年齢を一致させた健常対照者11例(男性7名、女性4名、平均年齢 25 ± 2 歳)で、それぞれNMS群、CTRL群とした。心拍変動指標はhead-up tilt試験施行前48時間以内に24時間ホルター心電図を用いて計測し、meanNN, SDNN, SDANN, SD index, rMSSD, pNN50, low frequency spectra, high frequency spectra, total frequency spectraを求め、両群で比較した。【結果】meanNN, SDNN, SDANNは両群間で差は認められなかったが、他の指標についてはすべてNMS群で有意に高値を示した(SD index, 91 ± 32 msec vs 65 ± 11 msec, $p < 0.05$: rMSSD, 60 ± 31 msec vs 38 ± 11 msec, $p < 0.05$: pNN50, $30 \pm 17\%$ vs $14 \pm 7\%$, $p < 0.05$: low frequency spectra 35 ± 15 msec vs 26 ± 5 msec, $p < 0.05$: high frequency spectra, 27 ± 11 msec vs 17 ± 5 msec, $p < 0.05$: total frequency spectra, 65 ± 23 msec vs 45 ± 9 msec, $p < 0.05$)。【総括】20歳代の神経調節性失神症例では、同年代の健常対照者群に比べて日常の自律神経活動が、全般に有意に亢進していると考えられた。

(心電図, 2001 ; 21 : 795 ~ 799)

Keywords

- 神経調節性失神
- Head-up tilt 試験
- 心拍変動指標
- 自律神経活動

- *1 防衛医科大学校第一内科
(〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2)
- *2 同 附属研究センター
- *3 自衛隊中央病院内科

Augmented autonomic activity in daily life in young adult patients with neurally mediated syncope

Haruhiko Hosaka, Bonpei Takase, Satoru Yoneyama, Akimi Uehata, Toshihiko Nishioka, Masahiko Akanuma, Takashi Akima, Osamu Sasaki, Kimio Satomura, Kazushige Isojima, Akira Kurita, Fumitaka Ohsuzu

2001年2月28日 原稿受領 / 2001年6月27日 掲載承認

I. 緒 言

神経調節性失神は全失神症例の10～14%を占めるとされ¹⁾，失神の原因疾患として重要な地位を占めている．その発症機序には自律神経活動が関与していると考えられており^{2)～4)}，ホルター心電図より得た心拍変動指標が病態解明に有用であるとされている^{2)～8)}．しかし24時間ホルター心電図を用いた，神経調節性失神症例の日常の自律神経活動に関する検討はまだ十分行われていない．心拍変動指標は年齢とともに低下するため^{9)，10)}，心拍変動指標を検討するには年齢を考慮する必要がある．また，神経調節性失神は若年成人に発症頻度が多いとされている^{11)，12)}．そこで，若年者における神経調節性失神の発症機序と日常の自律神経活動の関係を調べる目的で，24時間の心拍変動指標を調べ，年齢を一致させた健常対照者群と比較検討した．

II. 方 法

1. 対象

対象は防衛医科大学校病院または自衛隊中央病院に入院した神経調節性失神症例のうち，20歳代でありかつhead-up tilt試験施行前48時間以内に24時間ホルター心電図を施行し得た36症例(男性26名，女性10名，平均年齢 24.1 ± 3.2 歳)，および年齢を一致させた健常対照者11例(男性7名，女性4名，平均年齢 25.0 ± 2.3 歳)とした．それぞれをNMS群，CTRL群とした．NMS群の36例は全例以下の基準を満たすものとした．(1)入院前3ヵ月以内に1回以上の失神発作の既往があること，(2)神経学的身体所見，12誘導心電図，24時間ホルター心電図，心エコー図，運動負荷試験を含む全身精査において異常を認めず，head-up tilt試験によって神経調節性失神と診断された症例であることである．またWolff-Parkinson-White症候群，12誘導心電図上伝導障害を認める症例，総心拍数の2%以上の不整脈を認める症例，洞調律でない症例は除外した．

2. Head-up tilt試験

8時間以上の絶食の後，緊急時における薬物投与の目的で左前腕に静脈ルートを確保し，foot plate support式tilt台を用いて80°のpassive tiltを施行した．仰臥位で15分間の安静後に，20分間のコントロールtilt試験を行い，陰性であった場合，再度仰臥位とし，イソプロテレノールの点滴静脈負荷を施行した．心拍数が20%増加するまで $0.01 \sim 0.03 \mu\text{g/kg/分}$ のイソプロテレノールを投与し，心拍数が安定して6分間経過した後に，再度80度で最大20分間まで施行した．血圧は自動血圧計(日本コーリン社，BP203)を用いて1分ごとに測定し，心拍数はII誘導にて連続モニターした^{2)～4)}．陽性基準は，失神または失神前駆症状を伴い立位負荷中の最大値と比較して収縮期血圧の50%以上の低下または心拍数の30%以上の低下を示すものとした¹³⁾．

3. 心拍変動指標

全例head-up tilt試験施行前48時間以内に，通常の日常生活中に24時間ホルター心電図を施行し，Marquette 8000Tシステム(Marquette Electronics, Version 002)を用いて心拍変動指標を解析した．得られた心電図波形はすべて本検討の共同研究者のうちの1人によって直接確認され，期外収縮，異所性調律，心ブロックアーチファクトはすべて除去された．この際，連続するRR間隔のうち前後のRR間隔と比較して変化率が20%以内のものを正常洞調律とした．時間領域の指標としてmeanNN，SDNN，SDANN，SD index，rMSSD，pNN50を，周波数領域の指標としてlow frequency spectra(0.04～0.15Hz band, LF)，high frequency spectra(0.15～0.40Hz band, HF)，total frequency spectra(0.04～0.40Hz band, TF)を求めた¹⁴⁾．周波数領域の解析は高速フーリエ変換を用いて行った^{2)，3)}．

これらの指標をNMS群とCTRL群で比較検討し，得られた測定結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で表した．両群間の比較にはunpaired Student's t testを用い， $p < 0.05$ をもって有意差とした．

Ⅲ. 結 果

1. Head-up tilt 試験

NMS 群の 3 名, CTRL 群の 1 名に高血圧を認める

表 1 患者背景

	NMS 群	CTRL 群
症例数 (人)	36	11
男 : 女	26 : 10	7 : 4
平均年齢 (歳)	24.1 ± 3.2	25.0 ± 2.3
高血圧 (人)	3	1
糖尿病 (人)	0	0
心疾患 (人)	0	0

NMS 群 = 神経調節性失神群

CTRL 群 = 健常対照者群

他は, 両群ともに基礎疾患を認めなかった. またその他の患者背景についても有意な差は認められなかった (表 1). NMS 群 36 名のうち 33 名がコントロール tilt にて陽性所見を示し, 3 名がイソプロテレノール負荷にて陽性所見を示した. 平均施行時間は 10.8 ± 6.6 分であり, head-up tilt 試験施行中の血行動態変化は表 2 に示す通りであった.

2. 心拍変動指標

時間領域の指標のうち, meanNN, SDNN, SDANN についてはいずれも両群間で有意差は認められなかった. SD index は 39.5%, rMSSD は 58.3%, pNN50 は 110.4% それぞれ NMS 群において高値を示した. 周波数領域の指標について, LF は 35.4%, HF は 60.5%, TF は 43.9% それぞれ NMS 群で有意に高値を示した (表 3).

表 2 Head-up tilt 試験施行中血行動態変化

	仰臥位	立位負荷中最大値	症状出現時
収縮期血圧 (mmHg)	115.8 ± 12.7	128.8 ± 19.2	76.1 ± 22.5
拡張期血圧 (mmHg)	60.3 ± 9.2	71.8 ± 11.5	39.3 ± 12.0
平均血圧 (mmHg)	78.8 ± 9.3	90.8 ± 12.1	51.5 ± 15.2
心拍数 (bpm)	67.1 ± 15.0	104.6 ± 16.6	50.6 ± 13.6

表 3 心拍変動指標

	NMS 群 (n = 36)	CTRL 群 (n = 11)	p 値
mean NN (ms)	922.8 ± 284.6	797.4 ± 62.4	0.157
SDNN (ms)	201.2 ± 68.7	177.6 ± 42.6	0.29
SDANN (ms)	175.5 ± 63.7	191.1 ± 93.0	0.528
SD index (ms)	91.1 ± 31.6	65.3 ± 10.8	0.011
rMSSD (ms)	60.3 ± 30.1	38.1 ± 11.0	0.025
pNN50 (%)	30.3 ± 17.0	14.4 ± 7.2	0.005
LF (ms)	35.2 ± 14.5	26.0 ± 5.2	0.047
HF (ms)	26.8 ± 11.1	16.7 ± 4.5	0.006
TF (ms)	65.2 ± 23.1	45.3 ± 9.2	0.008

NMS 群 = 神経調節性失神群

CTRL 群 = 健常対照者群

IV. 考 察

若年者神経調節性失神症例の、日常の自律神経活動を調べる目的で、20歳代神経調節性失神症例の24時間の心拍変動指標を求めた。その結果、時間領域の指標のうちSD index, rMSSD, pNN50と、周波数領域の指標であるLF, HF, TFがNMS群において有意に高値を示した。

rMSSD, pNN50, HFは副交感神経活動の指標とされている^{15)~20)}。Kochiadakisらによると、tilt試験陽性者においてtilt試験直前の副交感神経活動の指標が、年齢を一致させた健常対照者群に比べて有意に高値であったと報告されており¹⁵⁾、今回の検討結果と一致すると考えられた。

TFは自律神経全般の活動性の指標であり、LFは主に交感神経の活動を反映し、一部副交感神経の影響を受けるとされている^{18), 20)}。Lipsitzらは、若年者神経調節性失神症例の5分間の安静仰臥位でのTFは、健常対照者群に比べて有意に低値であり、LFについては差を認めず、tilt試験中には失神群においてLF, TFの有意の上昇を認めたと報告している⁸⁾。今回我々が行った24時間の検討では睡眠時間帯における安静仰臥位での測定および、覚醒時間帯における坐位または立位での測定を総合した結果を観ることになるため、Lipsitzらの報告と矛盾しないと考えられた。

SD indexは、慢性心不全症例における不整脈事故の予後予測因子とされているが²¹⁾、神経調節性失神との関連についてはまだ報告が少ない。Kochiadakisらの検討では、SD indexについてはtilt陽性群と健常対照者群の間に有意差は認められていない¹⁵⁾。しかし対照者の平均年齢が約50歳と、我々の検討に比べ高齢であり、このことがどのように検討結果に影響しているのか、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

V. 総 括

若年者神経調節性失神症例では、同年代の健常対照者群に比べて日常の自律神経活動が、全般的に有意に亢進していると考えられた。

〔文 献〕

- 1) Kappor WN : Syncope. *N Engl J Med*, 2000 ; 343 : 1856 ~ 1862
- 2) Takase B, Bjerregaard P, Greenwalt T, Kotar S, Janosik D : Heart rate variability and head-up tilt test in patients with syncope of undetermined etiology. *Jpn Circ J*, 1996 ; 60 : 841 ~ 852
- 3) Takase B, Nagai T, Uehata A, Katsushika S, Isojima K, Hakamada N, Ohtomi S, Ota S, Kurita A, Nakamura H : Autonomic response to orthostatic stress in head-up tilt testing : relationship to test-induced prolonged asystole. *Clin Cardiol*, 1997 ; 20 : 233 ~ 238
- 4) 栗田 明, 高瀬凡平 : head-up tilt 試験. 呼吸と循環, 1995 ; 43 : 357 ~ 361
- 5) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN : Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 1992 ; 85 : 164 ~ 171
- 6) Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ : Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*, 1991 ; 18 : 687 ~ 697
- 7) Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE : Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol*, 1989 ; 63 : 1117 ~ 1120
- 8) Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL : Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt : relation to aging and risk of syncope. *Circulation*, 1990 ; 81 : 1803 ~ 1810
- 9) Shannon DC, Carley DW, Benson H : Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1987 ; 253 : H874 ~ 877
- 10) Hrushesky WJ, Fader D, Schmitt O, Gilbertsen V : The respiratory sinus arrhythmia : a measure of cardiac age. *Science*, 1984 ; 224 : 1001 ~ 1004
- 11) Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW : Syncope in an elderly institutionalized population : prevalence, incidence, and associated risk. *QJ Med*, 1985 ; 55 : 45 ~ 54

- 12) Kapoor W, Snustad D, Peterson J, Wieand HS, Cha R, Karpf M : Syncope in the elderly. *Am J Med*, 1986 ; 80 : 419 ~ 428
- 13) Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, Moya A, for vasovagal syncope international study (VASIS) investigators : Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope. *Circulation*, 1999 ; 99 : 1452 ~ 1457
- 14) Task force of the European society of cardiology and the American society of pacing and electrophysiology : Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 1996 ; 93 : 1043 ~ 1065
- 15) Kochiadakis GE, Kanoupakis EM, Rombola AT, Igoumenidis NE, Chlouverakis GI, Vardas PE : Reproducibility of tilt table testing in patients with vasovagal syncope and its relation to variations in autonomic nervous system activity. *Pacing Clinical Electrophysiol*, 1998 ; 21 : 1069 ~ 1076
- 16) Sneddon JF, Bashir Y, Murgatroyd FD, Ward DE, Camm AJ, Malik M : Do patients with neurally mediated syncope have augmented vagal tone? *Am J Cardiol*, 1993 ; 72 : 1314 ~ 1315
- 17) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Basseli G, Cerutti S, Malliani A : Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, 1986 ; 59 : 178 ~ 193
- 18) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ : Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 1981 ; 213 : 220 ~ 222
- 19) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gorder D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H : Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*, 1985 ; 248 : H151 ~ 153
- 20) Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH : Heart rate variability : frequency domain analysis. *Cardiol Clin*, 1992 ; 10 : 499 ~ 537
- 21) Filipecki A, Trusz-Gluza M, Szydlo K, Ciec L : Value of heart rate variability parameters for prediction of serious arrhythmic events in patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clinical Electrophysiol*, 1996 ; 19 : 1852 ~ 1856