若年神経調節性失神患者の圧受容体反射は、 コントロール群に比較して高い

小貫龍也* 小林洋一* 箕浦慶乃* 渡辺則和*
中川陽之* 伊藤啓之* 三好史人* 河村光晴*
浅野 拓* 丹野 郁* 片桐 敬*

【目的】Head-up tilt test (HUT) で若年者の神経調節性失神 (NMS) 発生時の血行動態や自律神経活動を明らかにする。【方法】対象は失神既往のある 45 歳以下の 15 例 (男性 9 例, 女性 6 例, 平均年齢 24.2 ± 7.1 歳) に HUT (80 度, 30 分間) を施行した。コントロール群として失神既往のない 45 歳以下の 18 例 (男性 14 例, 女性 4 例, 平均年齢 30.6 ± 7.2 歳) に HUT を施行した。HUT 中の血行動態と圧受容体反射 (BRS) を検討した。【結果】HUT 陽性の若年 NMS 群は, コントロール群に比べ, 起立前臥位で BRS が有意に高く, 起立後早期の全末梢血管抵抗 (TPR) の低下が認められた。NMS 発症前に BRS は有意に高値となった。【結語】若年 NMS は, コントロール群に比べ BRS の亢進, TPR 維持障害が認められ, 血圧低下時に著明な BRS の上昇から心過動状態に陥りやすい。(心電図, 2007 ; 27 : 160 ~ 166)

I. はじめに

神経調節性失神 (Neurally Mediated Syncope : NMS) は, 器質的疾患のない原因不明の失神のうち, 最も頻度が多いと報告されており, その積極的診断

Keywords

- 神経調節性失神
- 圧受容体反射
- 若年者

* 昭和大学病院第 3 内科
(〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8)

において Head-up tilt test (HUT) が有用とされている^{1), 2)}。HUT で誘発される NMS の発症機序としては血圧, 心拍数の変化のみならず, 血漿カテコラミンの上昇や心拍スペクトル解析, 末梢神経のニューログラフィーなどの個々のパラメーター検討から自律神経活動の異常が原因とされている。しかし, NMS は血行動態や自律神経活動, さらに心拍出量, 末梢血管抵抗などの多因子が複雑に絡み合いながら引き起こされるため, その病態機序は今なお不明な点が多い^{3), 4)}。また, これらの因子は, 年齢によ

Baroreceptor reflex sensitivity is higher in young patients with neurally mediated syncope than in control subjects.

Tatsuya Onuki, Youichi Kobayashi, Yoshino Minoura, Norikazu Watanabe, Haruyuki Nakagawa, Hiroyuki Itou, Fumito Miyoshi, Mitsuharu Kawamura, Taku Asano, Kaoru Tanno, Takashi Katagiri

2006 年 11 月 27 日 原稿受領 / 2006 年 12 月 22 日 掲載承認

り差を認めるため一律に評価することはできない。

近年、非侵襲的に血圧 (BP)、心拍数 (HR)、心拍出量 (SV)、末梢血管抵抗 (TPR) などの多因子を同時計測可能なマルチチャンネルレコーダーが開発され⁵⁾、不整脈や心疾患の経過観察に有用とされている⁶⁾。

本研究の目的は、このマルチチャンネルレコーダーを用いて、若年 NMS 患者における HUT 中の血行動態、自律神経活動を記録し、失神に至る病態機序を検討することである。

II. 対象と方法

対象：原因不明の失神または前失神の既往歴があり 2005 年 3 月から 2006 年 8 月の間に HUT を施行した若年 15 例 (男性 9 例、女性 6 例、平均年齢 24.2 ± 7.1 歳、11～33 歳) である。これらの患者は血液検査、頭部 CT、心エコー、ホルター心電図などの諸検査において失神の原因とされる代謝性疾患、器質的疾患が否定されていた。また、失神の既往のない、年齢をマッチさせた健康成人 18 例 (男性 14 例、女性 4 例、平均年齢 30.6 ± 7.2 歳、22～44 歳) をコントロール群として HUT を施行した。すべての患者およびコントロール群においては、検査前に紙面によるインフォームド・コンセントを得た後 HUT 検査を施行した。

HUT プロトコールと測定方法：HUT は、十分な安静下で血圧、心拍数の安定を確認後、足底板のついた tilt 台を用い、80 度受動起立位で 30 分間施行した。低血圧に伴う前失神または失神が出現した場合に NMS と診断し、その時点で HUT を中止した。HUT 中は、体表面心電図、左上腕にマンシエット、左指に指カフを装着させ、主要な循環動態を同時計測可能なマルチチャンネルレコーダー Task Force Monitor[®] (CNSystems Medizintechnik GmbH, Task Force Monitor, model TFM-3040, Austria) を使用し^{5), 6)}、非侵襲的に sBP, HR, SV, TPR を計測した。

sBP は連続脈波を使用し指カフから計測され、上肢に装着したマンシエットで補正した。SV は、インピーダンス法^{5), 7)}つまり血液と組織のインピーダ

ンスの差を利用し、首と胸に装着した電極から容積変化を計測し、算出した。HR はサンプリング周波数 1,000 Hz でデジタル記録した四肢 6 誘導の体表面心電図から求めた。

TPR は、Task Force Monitor[®] から連続的に計測された HR, BP, SV から 1 心拍毎にリアルタイムに自動計算 ($TPR = \text{mean BP} / HR \times SV$) した。

圧受容体反射 (BRS) は、シーケンス法⁸⁾を使用し、血圧を横軸、R-R 間隔を縦軸とし、R-R 間隔変動と sBP 変動が 3 拍連続して上昇した場合の傾きを up-BRS (msec/mmHg)、R-R 間隔変動と sBP 変動が 3 拍連続して下降した場合の傾きを down-BRS (msec/mmHg) とした。BRS は心臓迷走神経活動をみており、心臓迷走神経活動の興奮指標として up-BRS、抑制指標として down-BRS とし、それぞれ分けて比較検討した。

解析および統計学的検討

HR, sBP, SV, TPR は、起立前安静時、起立後 5 分間を 1 分間隔、終了前 5 分間を 1 分間隔で比較した。BRS は起立位前後 5 分間と起立開始後、終了前の 1 分間を比較検討した。

測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差で表し、両群間の平均値の比較には Student's paired, unpaired-t test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

III. 結 果

HUT を施行した 15 例中 9 例に NMS が認められた。陽性群の平均起立時間は 11.9 ± 8.2 分であり、型別は血管抑制型 3 例、心抑制型 2 例、混合型 4 例であった。

HUT 単独で NMS が誘発された症例の 9 例を NMS 群 (男性 5 例、平均年齢 25.6 ± 7.4 歳) とし、コントロール群 18 例 (男性 14 例、平均年齢 30.6 ± 7.2 歳) と比較検討した (表 1)。なお、コントロール群は、HUT で全例陰性であった。コントロール群と NMS 群は年齢に有意差は認められなかった (30.6 ± 7.2 歳 vs. 25.6 ± 7.4 歳, $p = \text{NS}$)。

1. コントロール群

起立位になると、臥位に比べて HR, sBP, TPR

表1 患者背景

	コントロール群	若年NMS群
人数	18	9
年齢	30.6±7.2	25.6±7.4
男性	14	5
失神回数 (回)	0	5.0±6.0
平均起立時間 (分)	30	11.9±8.2
型別		
血管抑制型	—	3
心抑制型	—	2
混合型	—	4

の有意な上昇を認め、SVは有意に低下した(臥位 vs. 起立後1分)(図1)。

- ①HR : 72.2 ± 11.2 /bpm vs. 80.5 ± 8.6 /bpm, $p < 0.001$
- ②sBP : 114.0 ± 12.8 mmHg vs. 128.7 ± 16.0 mmHg, $p < 0.0001$
- ③SV : 76.4 ± 15.8 mL/beat vs. 60.8 ± 8.2 mL/beat, $p < 0.0001$
- ④TPR : 1173.7 ± 225.0 dyne · sec · cm⁻⁵ vs. 1613.2 ± 296.7 dyne · sec · cm⁻⁵, $p < 0.0001$

30分間のHUT終了前における5分間ではTPR, sBP, SVに有意変化は認められなかった(図1, 3)。

BRSは起立位になると臥位に比べ有意な低下を認めた(臥位 vs. 起立後1分)。

- ⑤up-BRS : 13.5 ± 6.5 msec/mmHg vs. 9.4 ± 6.8 msec/mmHg, $p < 0.05$
- ⑥down-BRS : 15.0 ± 9.3 msec/mmHg vs. 6.5 ± 2.6 msec/mmHg, $p < 0.005$

HUT終了後、臥位に戻ると、再び有意な上昇を認めた(図2)。

つまり、コントロール群では、起立時、静脈還流量が減少しSVが低下するが、HR上昇とTPR上昇により、血圧が保たれ、そのまま維持された。

2. NMS群

起立位後1～2分までの間は、臥位に比べHR, TPRの上昇を認め、SVは有意に低下した。しかし、

sBPの有意な上昇は認められなかった(臥位 vs. 起立後1分)(図1)。

- ①HR : 67.1 ± 12.4 //分 vs. 76.7 ± 14.9 //分, $p < 0.001$
- ②sBP : 113.1 ± 22.7 mmHg vs. 122.4 ± 29.9 mmHg, $p = \text{NS}$
- ③SV : 81.1 ± 19.1 mL/beat vs. 67.4 ± 13.6 mL/beat, $p < 0.005$
- ④TPR : 1255.5 ± 215.2 dyne · sec · cm⁻⁵ vs. 1526.9 ± 337.3 dyne · sec · cm⁻⁵, $p < 0.05$

BRSは起立後1分にup-BRS, down-BRSともに有意に低下した(臥位 vs. 起立後1分)(図2)。

- ⑤up-BRS : 22.2 ± 14.4 msec/mmHg vs. 10.8 ± 5.6 msec/mmHg, $p < 0.01$
- ⑥down-BRS : 27.4 ± 17.1 msec/mmHg vs. 12.2 ± 6.9 msec/mmHg, $p < 0.05$

起立位2分～5分では、TPRが低下、HRの上昇がみられず、それに伴い若干のsBPの低下を認めるものの、HRの低下は認められず、失神までは至らなかった。失神発作2分前はdown-BRS高値を認め、発症直前はSVの上昇を認めたが、HR, TPRは低下し、結果的にsBPの低下によりNMSに至った(図2, 図3)。

3. コントロール群 vs NMS群

①BRS : 起立前臥位でBRSは、NMS群がコントロール群に比べ有意に高かった(up-BRS : $22.2 \pm$

◇若年NMS群 n=9
●コントロール群 n=18

図1 Head-up tilt test中のコントロール群(実線)とNMS群(点線)の心拍数, 収縮期血圧, 1回拍出量, 全身末梢血管抵抗の推移

$p<0.05$: 若年NMS群の有意変化, § $p<0.05$: コントロール群の有意変化, * $p<0.05$: 若年NMS群 v.s. コントロール群

14.4 msec/mmHg vs. 13.5 ± 6.5 msec/mmHg, $p<0.05$) (down-BRS: 27.4 ± 17.1 msec/mmHg vs. 15.0 ± 9.3 msec/mmHg, $p<0.05$). NMS群はNMS発症2分前からdown-BRSの高値を認め, 直前になるとsBP, TPRの低下とともにup-BRS, down-BRSの上昇傾向が出現し, NMSが発症した。

②sBP: NMS群は, 終了4分前からコントロール群と比べ有意にsBPが低く (112.6 ± 18.1 mmHg vs. 133.1 ± 18.8 mmHg, $p<0.05$), NMS発症1分前で急速なsBP低下を認めた。

③TPR: NMS発症1分前でコントロール群に比べ有意にTPRは低かった (1546.5 ± 322.0 dyne · sec · cm⁻⁵ vs. 1114.9 ± 420.7 dyne · sec · cm⁻⁵, $p<0.01$).

④SV: NMS群はSVの急激な上昇認め, コント

ロール群に比べSVは有意に高かった (69.3 ± 15.5 mL vs. 59.8 ± 8.6 mL, $p<0.05$).

IV. 考 察

1. 主な所見

NMS患者は安静臥位からコントロール群と比べBRSの高値を認め, NMS発症2分前よりdown-BRSが高くなり, 発症直前にはSVが増加, ついには心過動状態が引き起こされ, NMSを発症していることが観察された。down-BRSの高値がNMSの発症の一因であると思われる。

2. 起立前安静時のBRS高値

圧受容体は, 大動脈弓部および頸動脈に分布し, 起立時に低下する血圧に反応し, 延髄の反射弓によりHR, TPR上昇をきたし血圧を維持する。

◇若年NMS群 n=9

●コントロール群 n=18

図2 Head-up tilt test中のコントロール群(実線)とNMS群(点線)のup-BRS, down-BRSの推移

#p<0.05: 若年NMS群の有意変化, §p<0.05: コントロール群の有意変化, *p<0.05: 若年NMS群 v.s. コントロール群

図3 循環動態の推移

上: Head-up tilt test中のコントロール群(実線)の心拍数(●), 収縮期血圧(■), 1回拍出量(▲), 全身末梢血管抵抗(◆), up-BRS(x), down-BRS(▼)の推移。

下: Head-up tilt test中の若年NMS群(点線)の心拍数(○), 収縮期血圧(□), 1回拍出量(△), 全身末梢血管抵抗(◇), up-BRS(x), down-BRS(▼)の推移。

HUTで失神を起こす患者のBRSの変化に異常があることはいくつか報告されており、NMSのBRSは低値を示すという報告^{9)~11)}もあれば、高値^{12)~14)}あるいは正常¹⁵⁾であるという報告もある。これは、各報告で薬物負荷などBRSの測定方法に違いがあることや失神歴の有無、HUTのプロトコルの違い、また、年齢分布にも違いがあるためと考えられる。フェニレフリン負荷などの薬剤負荷によるBRS測定は、フェニレフリン自体が動脈圧受容器に直接関与すること^{16), 17)}や、心臓迷走神経にも影響を及ぼすことなどが知られており¹⁸⁾、BRS変化の結果の相違に関連しているものと思われる。

Pitzalisらはわれわれと同様にシーケンス法でBRSを求めており、NMS群は安静時のdown-BRSが、対照群に比べ有意に高いと報告している¹³⁾。この報告の中でも、年齢が若く臥位のBRSが高いほど、立位早期にNMSを発症している。

われわれの検討では、若年NMS患者はコントロール群に比べて安静臥位でのBRSが高値であり、これによりBRSは血管迷走神経反射に関与していると考えられ、NMS発症の原因因子の1つであると思われる。

3. NMS発症2分前からのdown-BRSの高値

NMS発症前には交感神経活動の指標であるLF/HFの上昇⁴⁾や血漿カテコラミンの上昇³⁾を認めるという報告がある。この原因として、TPRの維持障害による血圧の低下と、その結果、低下した血圧を維持させようとするdown-BRSの亢進があげられる。

われわれの結果は、発症2分前からコントロール群に比べdown-BRSの高値を認めているため、LF/HF上昇や血漿カテコラミン上昇によりSVも増加し、ついには心過動状態が引き起こされ、c-fiberの発火によりHR、TPRの低下が起こり、NMSが発症すると考えられる。しかし、若年NMS群ではHUT終了2分前からHRの低下があり、血管迷走神経反射がBRSの測定に影響した可能性については、今後の検討が必要である。

4. 発症直前のSV上昇

副交感神経遠心路の発火によりHRやTPRは急激に低下するが、NMS発症直前にSVは上昇したままであった。カテコラミンから心過動状態を引き起こす報告³⁾があり、NMS発症直前のSV上昇は心過動状態を表している可能性がある。

5. TPRの維持障害

NMSを発症する患者には根本的に血管収縮反応の異常¹⁵⁾がある。われわれの検討でも、NMS群で起立後TPR上昇を認めているものの血圧上昇の不良があり、さらに立位2分からTPRと血圧は低下した。

NMS症例は、フェニレフリン投与後に対照群に比べ、血圧の上昇不良や¹⁹⁾、HUTで起立から立位後のTPRの上昇不良も指摘されている^{20), 21)}。本研究でも、NMS発症は起立に対するTPR維持の障害が考えられた。

6. 結語

NMS群はコントロール群に比べ、起立前臥位でBRSが有意に高く、起立後にはTPRの維持障害を認め、NMS発症2分前からコントロール群に比べBRSの高値を認めた。結果、BRSの亢進とTPRの維持障害がNMS発症機序の一つであることが示唆された。

〔文 献〕

- 1) Kappor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson JR, Levey GS : A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med*, 1983 ; 309 : 197 ~ 204
- 2) Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L : Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med*, 1982 ; 73 : 15 ~ 23
- 3) Kikushima S, Kobayashi Y, Nakagawa H, Katagiri T : Triggering mechanism for neurally mediated syncope induced by head-up tilt test : role of catecholamines and response to propranolol *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 33 : 350 ~ 357
- 4) Nakagawa H, Kobayashi Y, Kikushima S, Kimura M, Obara C, Jinbo Y, Miyata A, Chiyoda K, Tannno K, Kurano K, Baba T, Mukai H, Katagiri T : Important role of autonomic activities developing of neurally mediated

- syncope. *Ther Res*, 1995 ; 16 : 2860 ~ 2867
- 5) Gratze G, Fortin J, Holler A, Grasenick K, Pfurtscheller G, Wach P, Schonegger J, Kotanko P, Skrabal F : A software package for non-invasive, real-time beat-to-beat monitoring of stroke volume, blood pressure, total peripheral resistance and for assessment of autonomic function. *Comput Biol Med*, 1998 ; 28 : 121 ~ 142
 - 6) Martin U, Braun, Andreas Schnabel, Thomas Rauwolf, Matthias Schulze, Ruth H. Strasser : Impedance cardiography as a noninvasive technique for atrioventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 2005 ; 13 : 223 ~ 229
 - 7) Van De Water JM, Miller TW, Vogel RL, Mount BE, Dalton ML : Impedance Cardiography : the next vital sign technology? *Chest*, 2003 ; 123 : 2028 ~ 2033
 - 8) Bertinieri G, di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G : A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens*, 1985 ; 3 : S79 ~ S81
 - 9) Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, Beightol LA, Hoag JB, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Diedrich AM : Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation*, 1997 ; 96 : 2509 ~ 2513
 - 10) Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R, Desai T, Snell M, Jarai Z, Ananthram V, Robertson RM, Robertson D : Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest*, 1997 ; 99 : 2736 ~ 2744
 - 11) Ellenbogen KA, Morillo CA, Wood MA, Gilligan DM, Eckberg DL, Smith ML : Neural monitoring of vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997 ; 20 : 788 ~ 94
 - 12) Lagi A, Cipriani M, Fattorini L, Paggetti C, Macerata A : Observations on the arterial baroreflex in neurally mediated vasodepressor syncope. *Clin Auton Res*, 1994 ; 4 : 307 ~ 309
 - 13) Pitzalis M, Parati G, Massari F, Guida P, Di Rienzo M, Rizzon B, Castiglioni P, Iacoviello M, Mastropasqua F, Rizzon P : Enhanced reflex response to baroreceptor deactivation in subjects with tilt-induced syncope. *J Am coll cardiol*, 2003 ; 41 : 1167 ~ 1173
 - 14) el-Sayed H, Hainsworth R : Relationship between plasma volume, carotid baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance. *Clin Sci*, 1995 ; 88 : 463 ~ 470
 - 15) Thomson HL, Wright K, Frenneaux M : Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Circulation*, 1997 ; 95 : 395 ~ 400
 - 16) Goldman WF, Saum WR : A direct excitatory action of catecholamines on rat aortic baroreceptors in vitro. *Cir Res*, 1984 ; 55 : 18 ~ 30
 - 17) Tomomatsu E, Nishi K : Increased activity of carotid sinus baroreceptors by sympathetic stimulation and norepinephrine. *Am J Physiol*, 1981 ; 240 : H650 ~ H658
 - 18) Pardini BJ, Lund DD, Schmid PG : Contrasting preganglionic and postganglionic effects of phenylephrine on parasympathetic control of heart rate. *Am J Physiol*, 1991 ; 260 : H118 ~ H122
 - 19) Ono T, Saitoh H, Atarashi H, Hayakawa H : Abnormality of alpha-adrenergic vascular response in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol*, 1998 ; 82 : 438 ~ 443
 - 20) Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, Haywood GA, Ward DE, Camm AJ : Impaired immediate vasoconstrictor responses in patients with recurrent neurally mediated syncope. *Am J Cardiol*, 1993 ; 71 : 72 ~ 76
 - 21) Shen WK, Low PA, Rea RF, Lohse CM, Hodge DO, Hammill SC : Distinct hemodynamic profiles in patients with vasovagal syncope : a heterogeneous population. *JACC*, 2000 ; 35 : 1470 ~ 1477