

原 著

洞徐脈症例の脳虚血症状への α 交感神経異常の寄与

薬理学的自律神経検査による検討

野村 敦宣 齋藤 寛和 新 博次 早川 弘一

日本医科大学内科学第1教室

Possible contribution of α -adrenergic abnormalities to cerebral ischemia
in the patients with sinus bradycardia

Analysis by pharmacologic autonomic nervous test

Atsunobu Nomura, Hirokazu Saitoh, Hirotsugu Atarashi, Hirokazu Hayakawa

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Background : Syncope of patients with bradyarrhythmia is perceived as severe sign of low cardiac output caused by bradycardia and as a major criteria for pacemaker implantation(PMI). However, it has been reported that PMI can not always prevent syncope ; it has been suggested that not bradycardia but an abnormality of the autonomic nervous system plays a part in syncope.

Purpose : To investigate the relation between autonomic nervous dysfunction and syncope in cases of sinus bradycardia (SB).

Subjects : Thirty-nine patients with SB were divided into two groups according to the presence (group S, n=16, 46.9 \pm 20.0 years) or absence (group N, n=23, 40.4 \pm 17.6 years) of syncope or presyncope.

Methods : Corrected sinus node recovery time (CSNRT) was measured by electrophysiologic study. Pharmacologic autonomic nervous tests were performed as follows in a quiet room. Increased HR by application of 0.04 mg/kg atropine(para-tone) , and by 0.004 μ g/kg/min isoproterenol divided by 0.004(β -sens)were evaluated. β -tone was obtained by subtracting HR after application of propranolol(0.2 mg/kg)from that of atropine. Basal β -sympathetic activity was evaluated by β -sec that was obtained by β -tone/ β -sens. Increased SBP by application of 0.4 μ g/kg/min phenylephrine divided by 0.4 (α -sens) was evaluated. α -tone was obtained by subtracting minimum SBP after 0.2 mg/kg phentolamine from SBP after application of propranolol. Basal α -sympathetic activity was evaluated by α -sec, that was obtained by α -tone/ α -sens.

Result : There were no significant differences in basal clinical characteristics (age, sex, cardiac function) between the groups. The parameters of the functions of parasympathetic and β -sympathetic receptors(para-tone, β -sens, β -tone, β -sec)showed no significant differences between the groups. α -sens was attenuated (P<0.01) and α -sec was augmented (P<0.0001) significantly in group S.

Conclusion : It was suggested that syncope or presyncope in SB patients could be attributed

to failure of vasoconstriction mediated by α -sympathetic receptor but to severity of sinus node dysfunction (J Nippon Med Sch 1999 ; 66 : 119 - 126)

Key words : sinus bradycardia, syncope, alpha-adrenergic receptor, vasoconstriction

緒 言

洞徐脈は、日常診療において若年者より高齢者まで幅広い年齢で見られる不整脈である。その予後は、一般に良好とされているが¹、一部の症例で失神あるいは前失神などの脳虚血症状が反復して出現することが問題となっている²。失神の既往のある症例の76%は、head-up tilt test、または carotid sinus massage のいずれかに異常反応を認めたとする報告もあり³、自律神経による心拍血圧の反射性調節の異常が失神の誘因となっている可能性が指摘されているが、異常部位の特定を含めた詳細な検討はなされていない。

心拍血圧調節は、圧受容体、反射弓、効果器より成り立ち、その異常はいずれの部位によっても起こりうる。しかし、洞徐脈症例の場合、効果器(洞結節)の機能(洞自動能)が器質的ないし機能的に抑制された状態にあると考えられる^{4,5}。したがって、従来行われている圧受容体、反射弓を介した心拍血圧反応により自律神経機能を評価する方法では、脳虚血症状発現の基盤となる自律神経機能の異常を明確にすることは困難と考えられる。

一方、圧受容体、反射弓を介した自律神経機能の異常は、その効果器に存在する末梢の受容体に異常をもたらす。例えば β 交感神経受容体は、頸部脊髄損傷後⁶、除神経された移植心⁷など中枢からの交感神経刺激が低下した状態では、反応性が亢進しており(denervation supersensitivity)逆にうっ血性心不全^{8,10}では反応性が低下している(desensitization)。また、逆に受容体の反応性の異常が、Valsalva maneuverでの心拍血圧反応の異常に関連することも報告され¹¹、各受容体の反応性の評価を行うことは、失神および前失神の既往を有する洞徐脈症例の病態を解明する上で意義があると考えられる。そこで、田中らの方法により¹²、複数の自律神経受容体作用薬を投与し、その反応性の違いから脳虚血症状発現の基盤となる自律神経機能の異常を明らかにすることを本研究の目的とした。

対象および方法

(1) 対象

日本医科大学付属病院第一内科不整脈外来にて、洞徐脈と診断され、原因精査およびペースメーカー植込み適応の決定のため入院となり、以下の除外項目を有さない39症例(年齢16~68歳、平均42.5 \pm 18.7歳、男:女=29:10)を対象とした。洞徐脈の診断基準は、安静時に記録された心電図で60/分以下の洞調律を3回以上認めた場合とした。除外項目は(1)検査時に洞調律および1:1房室伝導を維持できない症例(2)基礎心疾患(高血圧性心疾患、虚血性心疾患、弁膜疾患、心筋症、先天性心疾患)、神経疾患、糖尿病、あるいは貧血を有する症例(3)心血管作働薬、自律神経受容体作用薬を内服している症例、(4)運動競技者(athlete)とした。

対象全例に対し、既往歴の聴取、理学・神経所見の検討、血液生化学検査、心電図、胸部X線、心臓超音波検査、24時間ホルター心電図および、運動負荷試験を施行した。なお、脳波検査、頭部CT、head-up tilt testは、失神を頻回に繰り返した一部の症例のみ施行した。

対象を脳虚血症状である失神あるいは前失神の既往を複数回認めるS群16例と、既往のないN群23例の2群に分け比較検討を行った。失神は、体位維持困難な意識消失、前失神は体位維持困難な失神の前駆症状(重度めまい、視野狭窄、聴力低下、筋力低下等)とした。

全例より書面による検査承諾を得た。

(2) 心臓電気生理検査

心臓電気生理検査は、39例中担当医が検査施行困難と判断した3例を除いた36例に対し、一晚絶食後に施行した。局所麻酔後、右大腿静脈より電極カテーテルを3本挿入し、高位右房、His束電位記録部位、右室心尖部に留置し、心室内電位および体表面心電図(II, III, V1誘導)記録を同時にpaper speed 100 mm/secにて行った(Model VR-16, Electronic for Medicine, USA)。

プログラム刺激(ペーシング周期300, 500, 430, 370, 330 msec)を高位右房より、刺激閾値の2倍で行い(Cardiac Stimulator BC-03, Fukuda-Denshi, Japan),

加藤の方法により¹³, 最大洞結節回復時間 (max sinus node recovery time ; mSNRT), 最大修正洞結節回復時間 (mCSNRT) を測定した .

(3) 薬理学的自律神経検査

薬理学的自律神経検査は一晚絶食後 , 午前 10 時前後に静かな環境で仰臥位にて田中らの方法¹² にしたがって施行した . 心拍数・血圧を連続的に観察するために , 被験者に心電計および光学的脈圧測定器 (Finapress, Ohmeda, USA) を装着し , Finapress を装着した腕と反対側の肘静脈に , 自律神経受容体作用薬投与のため留置針を挿入した . 各自律神経受容体作用薬に対する反応は , 1 分毎に測定された心拍数 , 収縮期血圧の変動より評価した .

1) Control 測定 : 上記処置完了後 , 生理食塩水 (1 ml/min) を 15 分間持続投与後 , 心拍・血圧を測定し , それぞれ HRcont , BPcont とした¹² .

2) アトロピン投与 : Control 測定後 , 副交感神経受容体遮断薬の硫酸アトロピン 0.04 mg/kg を 2 分間で的手法により投与した . アトロピン投与完了 3 分後の心拍数を HRatrop とし , HRatrop-HRcont=Para-tone を副交感神経緊張度の指標とした .

3) イソプロテレノール投与 : 次に , β 交感神経受容体作働薬 , イソプロテレノール 0.004 μ g/kg/min をシリンジポンプで 3 分間持続投与した . 投与終了時の心拍数を HRisp とし (HRisp-HRatrop) 0.004= β -sens を β 交感神経感受性の指標とした¹² . これは , イソプロテレノールを生理的範囲内で投与した場合 , 投与量と増加心拍数の間に容量依存関係が成り立つことより , イソプロテレノール 1 μ g/kg/min を投与した場合の増加心拍数を推定した値となる¹² . 投与終了後 5 分間を観察期間とし , 心拍数の投与前値への復帰を確認した .

4) プロプラノロール投与 : β 交感神経受容体遮断薬 , プロプラノロール 0.2 mg/kg を 5 分間で的手法にて投与した . 投与終了 2 分後の心拍数を HRprop , 血圧を BPprop とした . HRatrop-HRprop= β -tone を β 交感神経緊張度とした¹² . この状態での心拍数 (HRprop) は , Jose らの提唱した内因性心拍数 (Intrinsic HR : IHR) に相当し¹⁴ , 年齢から求めた予測内因性心拍数 (IHRp = 118.1 - 0.57 \times Age) と実測された心拍数 (IHR) との比 (IHR/IHRp%) を内因性洞自動能の指標として求めた¹⁴ . また , β 交感神経緊張度をもたらす β 交感神経基礎活動は , β -tone/ β -sens によりイソプロテレノール投与量 (μ g/kg/min \cdot ISP) に換算して求め , β sec とした¹² .

5) フェニレフリン投与 : α 交感神経受容体作働薬 , フェニレフリン 0.4 μ g/kg/min を 5 分間シリンジポン

Table 1 Clinical background, cardiac function and electrophysiologic parameters of group N and S

	Group N (n = 23)	Group S (n = 16)	
Age (year)	40.4 \pm 17.6	46.9 \pm 20.0	ns
Male	5	5	
Female	18	11	ns
HRcont (bpm)	53.2 \pm 8.4	56.3 \pm 11.6	ns
SBPcont (mmHg)	116.0 \pm 13.3	119.1 \pm 19.3	ns
CTR (%)	45.1 \pm 5.2	47.7 \pm 4.3	ns
LVEF (%)	66.2 \pm 8.5	67.2 \pm 11.1	ns
IHR/IHRp (%)	86.4 \pm 11.6	84.1 \pm 11.8	ns
mSNRT (ms)	2,340.0 \pm 1,116.0	2,110.8 \pm 950.9	ns
mCSNRT (ms)	1,416.8 \pm 1,144.0	1,260.8 \pm 1,003.4	ns

CTR : Cardiothoracic ratio, LVEF : Left ventricular ejection fraction, IHR/IHRp : Intrinsic HR/predicted intrinsic HR, mSNRT : max sinus node recovery time, mCSNRT : max corrected SNRT

プで投与し , 投与終了時の血圧を BPphenyl とした . (BPphenyl-BPprop)/0.4= α -sens を α 交感神経感受性の指標とした¹² . これは , フェニレフリン 1 μ g/kg/min を投与した場合の推定増加収縮期血圧に相当する¹² . 投与終了後 5 分間を観察期間とし , 血圧の投与前値への復帰を確認した .

6) フェントラミン投与 : α 交感神経受容体遮断薬 , フェントラミン 0.2 mg/kg を 30 秒かけて的手法で投与した . 投与後 5 分間に測定された収縮期血圧のうち最低値を BPphent とした . BPprop-BPphent= α -tone を α 交感神経緊張度の指標とした¹² . α 交感神経緊張度をもたらす α 交感神経基礎活動は , α -tone/ α -sens よりフェニレフリン投与量 (μ g/kg/min \cdot phenyl) に換算して求め , α -sec とした¹² .

(4) 統計

得られた結果は mean \pm SD で表示し , 2 群間の平均値の差の検定は unpaired t-test , または analysis of covariance (ANCOVA) にて検討した¹⁵ . 分布の正常性については , F test で検討した . 両側検定で危険率 P < 0.05 を統計学的に有意とした .

結 果

1. 臨床背景

脳虚血症状の既往のない N 群と既往のある S 群の 2 群間の臨床背景および心機能の指標を Table 1 に示した . 両群間で年齢 , 性比 , 薬理学的検査開始前の心拍数 (HRcont) , 血圧 (BPcont) および心機能の指標とした心胸郭比 (CTR) ならびに左室駆出分画 (EF) は , いずれも有意差を認めなかった .

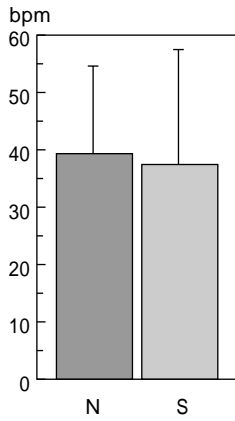
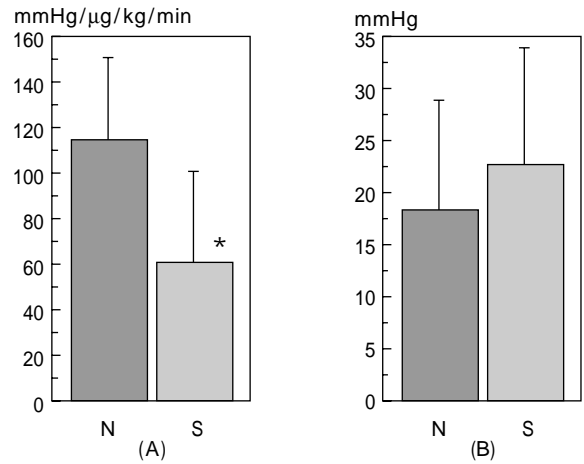


Fig. 1 Para-tone of group N and group S. Para-tone showed no significant difference between group N and group S.



* P<0.0001

Fig. 4 α-sens (A) and α-tone (B) of group N and group S (A) α-sens of group S was significantly lower than that of group S (B) α-tone showed no significant difference between group N and group S.

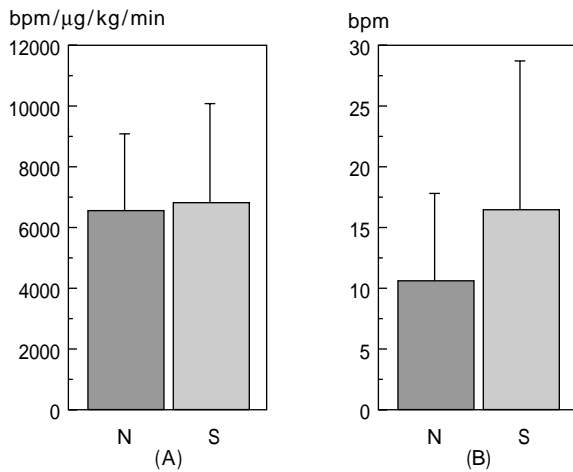
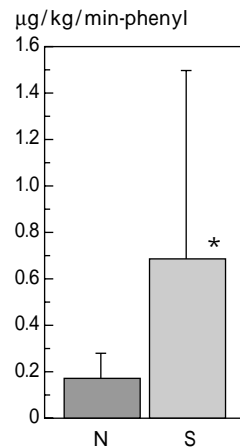


Fig. 2 β-sens (A) and β-tone (B) of group N and group S . (A) β-sens showed no significant difference between two groups (B) β-tone also showed no significant difference between two groups.



* P<0.005

Fig. 5 α-sec of group N and group S. α-sec (= α-tone/α-sens) of group S was significantly higher than that of group S.

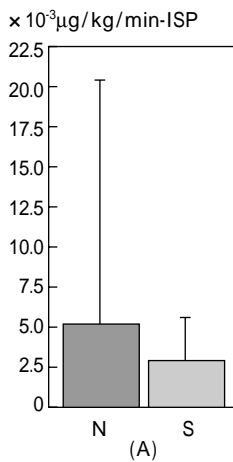


Fig. 3 β-sec of group N and group S. β-sec (= β-tone/β-sens) showed no significant difference between group N and group S.

2 . 臨床電気生理検査

最大洞結節回復時間 (mSNRT) , 最大修正洞結節回復時間 (mCSNRT) は , 2 群間で差を認めなかった (Table 1) .

3 . 薬理学的自律神経検査

(1) 副交感神経緊張度

HRatrop は N 群 93.5 ± 14.3 bpm , S 群 94.1 ± 18.5 bpm と両群とも HRcont (Table 1) に比し著明な上昇を示したが , 両群間で差はなかった . また , Para-tone も N 群 39.1 ± 15.6 bpm , S 群 37.5 ± 20.1 bpm と両群間

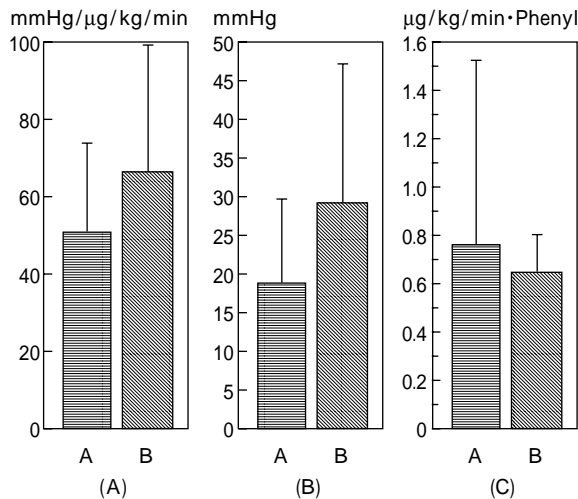


Fig. 6 Influence of severity of cerebral ischemia on α -sympathetic nervous function. α -sens (Fig. 6 A), α -tone (Fig. 6 B) and α -sec (Fig. 6 C) showed no significant difference between group A (patients with episodes of syncope, n =8) and group B (patients with episodes of near syncope but syncope, n=8).

に差を認めなかった (Fig. 1).

(2) β 交感神経感受性と緊張度

HRisp は N 群 119.8 ± 20.1 bpm , S 群 121.5 ± 17.0 bpm と両群で有意差なく , β -sens にも差を認めなかった ($6,592 \pm 2,573$ vs $6,850 \pm 3,215$ bpm/ μ g/kg/min) (Fig. 2 A). プロプラノロール投与後の内因性心拍数である HRprop は両群間で差を認めず , さらに IHR/IHRp % も両群間に差を認めなかった (Table 1). また , β -tone は両群間で差を認めず (10.6 ± 7.2 vs 16.4 ± 12.4 bpm \times Fig. 2 B), β 交感神経基礎活動の指標である β -sec も両群間で差を認めなかった (0.005 ± 0.015 vs 0.003 ± 0.002 μ g/kg/min \cdot ISP \times Fig. 3).

(3) α 交感神経感受性と緊張度

BPphenyl は S 群 で 145.2 ± 26.8 mmHg と N 群 の 167.2 ± 22.5 mmHg に比し有意に低く ($P < 0.01$) , α -sens も S 群で著明な低値を示した (60.9 ± 40.6 vs 114.8 ± 36.8 mmHg/ μ g/kg/min , $P < 0.0001$ \times Fig. 4 A). 一方 , BPphent には両群間で差はなく , α -tone も両群間で差を認めなかった (18.4 ± 10.4 vs 22.5 ± 11.6 mmHg \times Fig. 4 B). α 交感神経基礎活動の指標である α -sec は , S 群で有意に高値を示した (0.68 ± 0.81 vs 0.17 ± 0.10 μ g/kg/min \cdot phenyl , $P < 0.005$ \times Fig. 5). なお , 脳虚血症状の重症度の影響を検討するため , S 群を明らかな失神の既往のある A 群 (8 例) と失神の既往は無く前失神のみを有する B 群 (8 例) の 2 群に分けたが , α -sens , α -tone , α -sec はいずれも両群間で有意差を認めなかつ

た (Fig. 6).

考 案

対象とした両群間には心機能 , 年齢などの臨床背景に差がなく , 洞機能にも差がなかった . しかし , フェニレフリン投与後の血圧上昇が脳虚血症状の既往を有する群で有意に低値を示したことから , α 交感神経を介した血圧反応の低下が洞徐脈における脳虚血症状出現に関与することが示唆される .

1 . 心機能 , 洞結節機能 , 年齢の影響

心拍数の低下している洞徐脈の状態では , 心拍出量を維持するため一回拍出量が , 相対的に増大している⁴ . したがって , 徐脈に心収縮力の障害を伴うと心拍出量は維持できず , 脳虚血に陥りやすい . しかし , 今回対象とした症例は , 心臓超音波検査にて壁運動異常は認めず , 心機能の指標である左室駆出分画 , CTR は両群ともに正常範囲でかつ差を認めないことより , 脳虚血症状出現に心機能の差が関与することは否定的である .

内因性洞自動能の指標である IHR/IHRp 比は両群間で差を認めず , さらに心臓電気生理検査で計測された mSNRT および mCSNRT にも差を認めないことより , 洞結節の障害の程度の差により脳虚血症状の有無が生じたとも考えにくい . また , 両群間で年齢にも差はなく , 脳動脈硬化性変化が脳虚血症状をもたらした可能性も少ない .

2 . 薬理学的自律神経機能検査結果 田中らの正常値との比較とその意義

アトロピンにて副交感神経受容体をブロックすると , 両群ともに心拍数は著明に上昇したが , Para-tone は田中ら¹² の定めた正常範囲内であり , 両群で差を認めなかった . 田中らの正常域 (19 ~ 28 , 平均値 $\pm 2 \times$ SD) は対象が若年者 (25 ~ 35 歳) で , 限られた症例数 (10 例) により求められたものであり¹² , 我々の結果との比較は困難だが , 正常値としては唯一の報告である .

β -sens , β -tone , β -sec はいずれも両群間で差を認めなかったが , 田中ら¹² の正常域 (それぞれ , 1,500 ~ 3,000 , 19 ~ 28 , 0.006 ~ 0.012 , 平均値 $\pm 2 \times$ SD) と比較すると β -sens は高値 , β -tone , β -sec は低値となる . したがって , 洞結節の β 交感神経受容体の感受性は亢進し , β 交感神経緊張度 , β 交感神経基礎活動は両群ともに低下していることになるが , 先に述べた田中らが正常値を求めるために用いた対象との年齢差を考慮する必要が

あると考えられる。

α -sens は S 群で有意に低く、 α 交感神経受容体の反応性が低下していることを示唆している。しかし、田中らの正常値と比較すると、 α -sens は両群ともに高値となる¹²。一方、Ono らは α 交感神経受容体に関して我々と同様な薬理的検討を行っているが¹⁶、その健常対象群の平均値 (107 ± 38 , 平均値 \pm SD) は本研究の N 群の値に近く S 群は著明な低値となる。田中らの報告¹² と Ono らの報告¹⁶ の違いの原因は明らかではないが、Ono ら¹⁶ の control は年齢 (33 ± 14 歳)、症例数 (21 例) とともに、田中ら¹² と異なることが影響している可能性が考えられる。我々の対象年齢は、Ono ら¹⁶ の健常対象群に近い年齢であり、かつ N 群の α -sens が Ono らの健常対象群の平均値に近いことから、S 群の α -sens が低下している、と判定するのが妥当と考えられる。

α -tone は両群間で差を認めない。田中ら¹² の正常範囲 ($8 \sim 14$, 平均値 $\pm 2 \times$ SD) を若干上回るが、小野ら¹⁶ の健常対象群の平均値 (21.0 ± 14 , 平均値 \pm SD) に近い値となる。したがって、両群の α 交感神経緊張度は、正常範囲に近いと想定される。 α -sec は、S 群で有意に高値を示した。Ono ら¹⁶ は、 α -sec の結果を示していないが、N 群は α -sens, α -tone とともに Ono ら¹⁶ の健常対象群の平均値に近く、両者から導き出される α -sec も近似した値となると考えられる。したがって、S 群の α -sec が異常高値を示したと判定するのが妥当であり、S 群の α 交感神経基礎活動亢進が示唆される。

3. 自律神経活動と脳虚血症状 (薬理的自律神経検査)

副交感神経機能、 β 交感神経機能が正常か否かは今回求めた関連諸指標からは判定困難ではあるが、両群間で差を認めないことより、安静時の副交感、 β 交感神経機能の差が脳虚血症状出現に関与しているとは考えにくい。

覚醒イヌを用いた検討では、アトロピン、プロプラノロール投与後にフェニレフリンを投与すると、血圧、末梢血管抵抗は増大するが、心拍数、左室 dp/dt、心拍出量は変化しないとされている¹⁷。したがって、フェニレフリン投与による上昇血圧である α -sens が S 群で低値を示したのは α 交感神経受容体刺激による血管収縮能が N 群に比べ低下していたためと考えられる。近年、head-up tilt test を用いることにより、基礎心疾患、神経疾患などを有さない健常者でも、心拍数、血圧の低下により失神に至ることが明らかとなった (Neurally Mediated Syncope; NMS)^{18,19}。その機序

は、体位変換による静脈環流減少が交感神経活動亢進および心室内の mechanoreceptor の興奮を惹起し、結果的に迷走神経の緊張および交感神経活動の低下をもたらす、心拍数、血圧が低下するとされている^{18,19}。これとは別に、安静時や運動中の末梢動静脈の反応性が、失神を誘発された症例で低下しているとの報告もなされている^{16,20,21}。失神の既往を有する洞徐脈症例でも、head-up tilt test により失神が誘発されるとの報告も見られ³、同様な機序が洞徐脈症例の脳虚血症状出現に関与している可能性が考えられる。今回の結果から、末梢動静脈反応性の低下が脳虚血症状の既往を有する洞徐脈例でも見られることが明らかとなり、末梢動静脈反応性の低下が脳虚血に至る重要な機序のひとつであることが示唆された。

なお、今回明らかとなった S 群での末梢動静脈反応性の低下が、脳虚血症状に伴い二次的に出現したとも考えうる。しかし、S 群を脳虚血症状の重症度 (失神の有無) によりさらに 2 群に分けて検討したが、 α -sens, α -tone, α -sec のいずれにも有意差を認めず (Fig. 5)、この可能性は低いと考えられる。

4. α 交感神経受容体の反応性低下の意義

交感神経受容体のカテコラミンに対する反応性の低下 (desensitization) は、 β 交感神経受容体で以前より報告されている。その機序としては、受容体数の減少⁸、細胞内の情報伝達系を構成する G protein との共役の低下²²、細胞質の protein kinase C 含有量の低下²³などが考えられている。

α 交感神経受容体は、 α 交感神経作動薬の慢性投与により desensitization が生じることが報告され²⁴、さらにカテコラミンの過剰状態でない生理的状況でも desensitization が起こりうるということが近年明らかとなった²⁵。今回の S 群のフェニレフリンに対する反応性の低下は、短時間に投与されたフェニレフリンに対する反応を評価したものであり、 α 交感神経受容体は検査開始時にはすでに desensitization された状態にあると考えられる。したがって、desensitization をもたす α 交感神経受容体に対する慢性的刺激、すなわち α 交感神経活動の亢進状態が自律神経基礎活動において存在すると考えられ、S 群で α -sens の低下、 α -sec の亢進を示したことはこれを裏付ける結果と考えられる。

しかし、 α 交感神経受容体が desensitization されても、アンジオテンシン II、セロトニン受容体による血管反応性は保たれていると報告されている²⁵。したがって、洞徐脈症例の血管反応性の低下が α 交感神経受容体の desensitization のみによりもたらされている

るかは今後の検討を要すると思われる。

5. 薬理学的自律神経検査の問題点

交感、副交感神経受容体の反応より、自律神経機能を推定する本検査法は、正常値の設定が問題となる。自律神経機能は加齢により変化することが報告されており^{25, 27}、年齢別の正常値を設定する必要があると考えられる。また、使用する自律神経受容体作用薬の各受容体への選択性も問題となる。今回用いたイソプロテレノール、プロプラノロール、フェントラミンは受容体に対して非選択的とされている。これらの薬剤に対する反応性は両群間で差を認めなかったが、今後さらに選択性の高い静脈内投与可能な薬剤を用いた検討が必要と考えられる。一方、フェニレフリンは α_1 交感神経受容体に対する選択性が高くその面での問題は無い。しかし、 α_2 交感神経受容体はEDRF放出の制御に関与するとされ²⁸、血圧制御には α_2 交感神経受容体の反応性も重要であり、今後検討を行う必要がある。

血圧の変動のみでの検討では、動静脈血管平滑筋の α 交感神経受容体の反応性に関する詳細な検討は不可能である。Desensitizationは、中枢および末梢血管でそれぞれ機序に差があることを示唆する報告もあり²⁴、これを明らかにするためには、動脈、静脈の局所へ α 交感神経受容体作用薬を投与し、局所での血流、血管抵抗の変化を測定することが必要と思われる。

6. 臨床的意義

交感神経受容体のdesensitizationは、加齢により回復する可能性が報告されている^{9, 25}。うっ血性心不全症例に β 交感神経受容体遮断薬であるメトプロロールを投与すると、Gi proteinのupregulationが解除され、 β 交感神経受容体数も増大し心機能の改善をもたらす⁹。また、 α 交感神経受容体のdesensitizationを認める高齢者に末梢交感神経受容体遮断薬を投与すると、 α 交感神経受容体の反応性が改善したと報告されている²⁵。これらの結果は交感神経活動の影響を末梢レベルで抑制することにより、交感神経受容体のdesensitizationの改善をもたらされることを示唆している。 α 交感神経受容体のdesensitizationを認めるS群の症例でも、交感神経受容体遮断薬を投与することにより、 α 交感神経受容体がdesensitizationより回復し、脳虚血症状の改善、予防がもたらされる可能性がある。特に α 交感神経受容体遮断薬は、反射性に頻脈をきたすことも知られており、洞徐脈自体に対する効果も期待される。

結 論

徐脈症例で頻回な失神を伴った場合、Adams-Stokes症候群と称され、ペースメーカー植え込みの適応とされてきた²⁹。しかし、ペースメーカー植え込み後、5年間に8.6%の症例で失神が再出現し、必ずしもペースメーカーの植え込みが失神の予防とならないことが明らかとなっている³⁰。洞結節機能の障害の程度とは別に α 交感神経受容体のdesensitizationが脳虚血症状の出現に影響している可能性が示され、治療への応用も期待される。

懇切なるご指導ご校閲を賜りました内科学第1教室 荒牧琢己教授に厚くお礼を申し上げます。また、検査に協力していただいた教室員の皆様に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

1. Tresch DD, Fleg JL : Unexplained sinus bradycardia : Clinical significance and long-term prognosis in apparently healthy persons older than 40 years. *Am J Cardiol* 1986 ; 58 : 1009 1013.
2. Lichstein E, Aithal H, Jonas S, Greengart A, Sanders M, Hollander G, Weisfogel G : Natural history of severe sinus bradycardia discovered by 24 hour Holter monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982 ; 5 : 185 189.
3. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Lolli G, Oddone D, Dinelli M : An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 1130 1134.
4. Agruss NS, Rosin EY, Adolph RJ, Fowler NO : Significance of chronic sinus bradycardia in elderly people. *Circulation* 1972 ; 46 : 924 930.
5. Shiraishi I, Takamatsu T, Minamikawa T, Onouchi Z, Fujita S : Quantitative histological analysis of the human sinoatrial node during growth and aging. *Circulation* 1992 ; 85 : 2176 2184.
6. Arnold JM, Feng QP, Delaney GA, Teasell RW : Autonomic dysreflexia in tetraplegic patients : Evidence for alpha-adrenoceptor hyper-responsiveness. *Clin Auton Res* 1995 ; 5 : 267 270.
7. Gilbert EM, Eiswirth CC, Mealey PC, Larrabee P, Herrick CM, Bristow MR : Beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted human heart is presynaptic in origin. *Circulation* 1989 ; 79 : 344 349.
8. Murphree SS, Saffitz JE : Distribution of beta-adrenergic receptors in failing human myocardium. Implications for mechanisms of down-regulation. *Circulation* 1989 ; 79 : 1214 1225.
9. Sigmund M, Jakob H, Becker H, Hanrath P, Schumacher C, Eschenhagen T, Schmitz W, Scholz H, Steinfath M : Effects of metoprolol on myocardial beta-adrenoceptors and Gi alpha-proteins in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996 ;

- 51 : 127 132.
- 10 . Bristow MR : Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 61 A 71 A.
 - 11 . Sandroni P, Benarroch EE, Low PA : Pharmacological dissection of components of the Valsalva maneuver in adrenergic failure. *J Appl Physiol* 1991 ; 71 : 1563 1567.
 - 12 . 田中信行, 川平和美, 工藤明生, 内田 愛, 福岡忠博, 中村尚人, 新村 健 : 新しい観点からの自律神経機能検査法 . *自律神経* 1977 ; 14 : 58 65.
 - 13 . 加藤貴雄 : Sick sinus syndrome : 特に overdrive suppression test の評価ならびに自然発作と誘発発作の比較 . *日医大誌* 1980 ; 47 : 245 259.
 - 14 . Jose AD : Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol* 1966 ; 18 : 476 478.
 - 15 . SAS/STAT Use's Guide, Version 6年号, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA.
 - 16 . 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.
 - 17 . Woodman OL, Vatner SF : Cardiovascular responses to the stimulation of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in the conscious dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1986 ; 237 : 86 91.
 - 18 . Grubb BP, Kosinski D : Tilt table testing : Concepts and limitations. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997 ; 20 : 781 787.
 - 19 . Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL : Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 : 263 275.
 - 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 . Manyari DE, Rose S, Tyberg JV, Sheldon RS : Abnormal reflex venous function in patients with neuromediated syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 1730 1735.
 - 22 . Sulakhe PV, Vo XT, Mainra RR : Differential nature of cross-talk among three G-coupled receptors regulating adenylyl cyclase in rat cardiomyocytes chronically exposed to receptor agonists. *Mol Cell Biochem* 1997 ; 176 : 75 82.
 - 23 . Pitcher J, Lohse MJ, Codina J, Caron MG, Lefkowitz RJ : Desensitization of the isolated beta 2-adrenergic receptor by beta-adrenergic receptor kinase, cAMP-dependent protein kinase, and protein kinase C occurs via distinct molecular mechanisms . *Biochemistry* 1992 ; 31 : 3193 3197.
 - 24 . Kiuchi K, Vatner DE, Uemura N, Bigaud M, Hasebe N, Hempel DM, Graham RM, Vatner SF : Mechanisms of alpha 1-adrenergic vascular desensitization in conscious dogs. *Circ Res* 1992 ; 71 : 1185 1199.
 - 25 . Hogikyan RV, Supiano MA : Arterial alpha-adrenergic responsiveness is decreased and SNS activity is increased in older humans. *Am J Physiol* 1994 ; 266 : E 717 F 724.
 - 26 . Mazzeo RS, Rajkumar C, Jennings G, Esler M : Norepinephrine spillover at rest and during submaximal exercise in young and old subjects. *J Appl Physiol* 1997 ; 82 : 1869 1874.
 - 27 . Poller U, Nedelka G, Radke J, Ponicke K, Brodde OE : Age-dependent changes in cardiac muscarinic receptor function in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 187 193.
 - 28 . Vanhoutte PM, Miller VM : Alpha 2-adrenoceptors and endothelium-derived relaxing factor. *Am J Med* 1989 ; 87 : 1 S 5 S.
 - 29 . Gregoratos G, Chaitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB Jr, Freedman RA, Hlatky MA, Naccarelli GV, Saksena S, Schlant RC, Silka MJ : ACC /AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices : Executive Summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation* 1998 ; 97 : 1325 1335.
 - 30 . Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, Trohman RG, Maloney JD : Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992 ; 15 : 2055 2060.

(受付 : 1998 年 10 月 29 日)
 (受理 : 1999 年 1 月 11 日)