

Isoproterenol 負荷 upright-tilt 試験による血管・迷走神経性失神の機序

Mechanisms of vasovagal syncope elucidated by upright-tilt with isoproterenol infusion

水牧 功一
藤木 明
谷 昌尚
吉田 繁樹
辻 博
篠山 重威

Koichi MIZUMAKI
Akira FUJIKI
Masanao TANI
Shigeki YOSHIDA
Hiroshi TSUJI
Shigetake SASAYAMA

Summary

To elucidate the role of increased basal vagal activity in vasovagal syncope, we compared patients with bradyarrhythmia due to increased vagal tone and patients with vasovagal syncope using an upright-tilt (60°) positioning test with isoproterenol infusion. Eight patients with unexplained recurrent syncope after clinical and electrophysiological investigations and 5 patients without syncope who had bradyarrhythmias due to increased vagal tone were studied. All 8 patients with recurrent syncope had some prodrome suggestive of vasovagal syncope. The upright-tilting test was considered positive if syncope developed in association with hypotension or bradycardia, or both. If 10 min of control tilting was negative, the patient was lowered to the supine position. Upright-tilting was then repeated during continuous intravenous isoproterenol infusion at successive incremental doses of 0.01 to 0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

During the control upright-tilting test, none of the patients had positive responses. During the upright-tilting with isoproterenol infusions, all patients with vasovagal syncope had positive responses; whereas, all patients with bradyarrhythmia due to increased vagal tone had negative responses. In patients with vasovagal syncope, the heart rate (HR) and the mean blood pressure (mBP) were higher at the time of supine positioning than at the time of syncope (HR: $109 \pm 16 \rightarrow 88 \pm 16$ bpm, $p < 0.05$) (mBP: $86 \pm 5 \rightarrow 53 \pm 6$ mmHg, $p < 0.01$). However, in patients with bradyarrhythmia there was no significant change in HR and mBP between the supine and 10 min of the upright-tilting with isoproterenol infusion. All 6 patients with vasovagal syncope who were treated by β -adrenoreceptor blockade tolerated the 10 min of upright-tilting with isoproterenol infusion without having hypotension or bradycardia.

These results suggest that increased basal vagal tone is not a prerequisite for the induction of vasovagal syncope. The combination of a reduced venous return provoked by upright-tilting and an increased inotropic state caused by heightened sympathetic tone may have an important role in vasovagal syncope.

富山医科薬科大学 第二内科
富山市杉谷 2630 (〒930-01)

The Second Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Sugitani 2630, Toyama 930-01

Received for publication July 3, 1991; accepted November 13, 1991 (Ref. No. 38-140)

Key words

Vasovagal syncope

Upright-tilt test

Isoproterenol

Vagotomy

目 的

電気生理学的検査を含めた諸検査にて原因不明の失神のうち、血管・迷走神経性失神 (vasovagal syncope) は頻度の高い病態であるという¹⁻³⁾が、その機序に関しては不明な点が多い。一方、原因不明とされる失神患者の一部に、迷走神経緊張状態による房室ブロックなどの電気生理学的異常が認められ、抗コリン作動薬が失神の予防に有効であったという報告もある⁴⁾。しかし、失神の原因が vasovagal なものか、あるいは徐脈性不整脈による Adams-Stokes 発作によるものかは明らかでなく、このような安静時の迷走神経緊張状態と失神との関連は、これまでほとんど検討されていない。そこで本研究は、安静時にみられる迷走神経緊張状態が血管・迷走神経性失神の誘発に及ぼす影響を、isoproterenol 負荷起立試験 (upright-tilt) を用いて検討した。

対象および方法

対象は失神の既往があり、非観血的諸検査および電気生理学的検査にてその原因となり得る異常所見がなく、失神の状況より vasovagal な要因が考えられる8例(年齢13-66歳, 平均46.6歳)である(A群)。対照として、失神の既往がなく、迷走神経緊張状態の関与が示唆される徐脈性不整脈例5例(年齢15-77歳, 平均33.8歳)を用いた(B群)(Table 1)。A群では洞房ブロック、洞性徐脈、Wenckebach型II度房室ブロックをそれぞれ1例ずつに、また左脚後枝ブロックを2例に認めたが、それ自体は失神の原因とは考えられなかった。B群には洞房ブロック2例、Wenckebach型II度房室ブロック2例、洞性徐脈を1例認めた。24時間ホルター心電図で、これらはいずれも夜間増強し、硫酸アトロピン静注で改善した。

Upright-tilt 試験プロトコール: 無投薬の状態

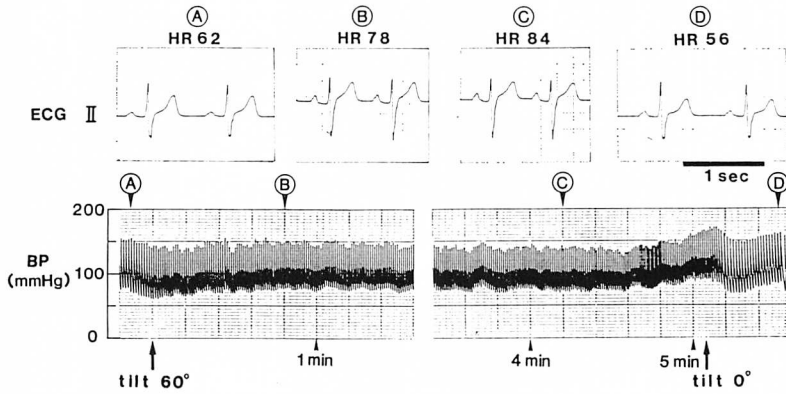
Table 1. Patients' characteristics and cardiac diagnosis

Patients	Age (yrs)/ Sex	Cardiac diagnosis
<i>Group A (vasovagal syncope)</i>		
1	13/M	Left posterior hemiblock
2	63/M	SA block
3	64/F	—
4	66/F	Hypertension
5	22/M	II° AV block (W), MVP
6	48/M	Left posterior hemiblock
7	49/F	Sinus bradycardia
8	48/F	ASD (II°), RBBB
<i>Group B (bradycardia due to vagotonic state)</i>		
9	15/M	II° AV block (W)
10	21/M	II° AV block (W)
11	26/M	SA block
12	30/F	Sinus bradycardia
13	77/F	SA block

SA block=sinoatrial block; II° AV block (W)=second degree atrioventricular block (Wenckebach type); MVP=mitral valve prolapse; ASD (II°)=atrial septal defect (secundum type); RBBB=right bundle branch block.

で、血圧と心電図を連続的に記録しながら患者を5分間安静仰臥位とし、血圧と脈拍が安定した状態で、60°のtiltingを施行した。明らかな血圧低下を伴う眼前暗黒感、悪心、冷汗など、失神の前兆が誘発された場合、これを陽性とし、tiltingを中止した。このような前兆が10分間のtiltingにても誘発されない場合は、isoproterenolを0.01 μg/kg/minで点滴静注し、60°のtiltingを10分間行ない、それでもなお誘発されない場合は薬剤を0.02, 0.03 μg/kg/minと漸次増量し、同様の方法でtiltingを施行した。測定値はすべて平均±標準偏差で示し、有意差判定にはt検定を用い、危険率5%未満をもって有意と判定した。

Upright-tilt test (control)



Upright-tilt test (isoproterenol 0.02 μg/kg/min)

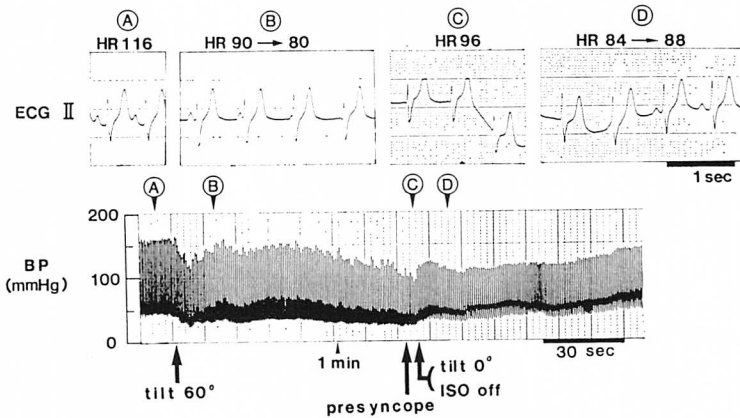


Fig. 1. An example of upright-tilt test (Case 1).

Electrocardiographic lead II and blood pressure recordings during upright-tilt with (lower panel) and without (upper panel) infusion of isoproterenol (0.02 μg/kg/min).

HR=heart rate; BP=blood pressure.

結 果

1. Isoproterenol 負荷 upright-tilt 試験

Fig. 1 は運動中に失神発作を起こした中学生 (Case 1) における upright-tilt 試験の実記録である。Isoproterenol 投与前5分間の tilting 中、血圧は 130-150/60-80 mmHg で安定し、心拍数に

も明らかな低下はなく、tilting 10分間でも同様であった。図には観血的血圧モニター時の5分間の記録を呈示する。Isoproterenol 0.02 μg/kg/min 点滴静注下で tilting を行なうと、臥位で心拍数 116/分の洞性頻脈であったものが、tilting 開始後、心拍数 80/分台の接合部性調律へと移行した。血圧は tilting 開始直後より周期性に変動し、50

Group A

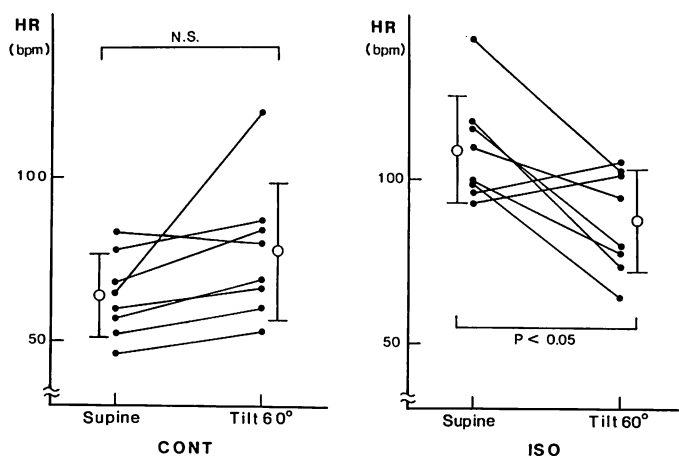


Fig. 2. Upright-tilt-induced changes in heart rate (HR) with (right panel) and without (left panel) infusion of isoproterenol (ISO) in group A.

Group B

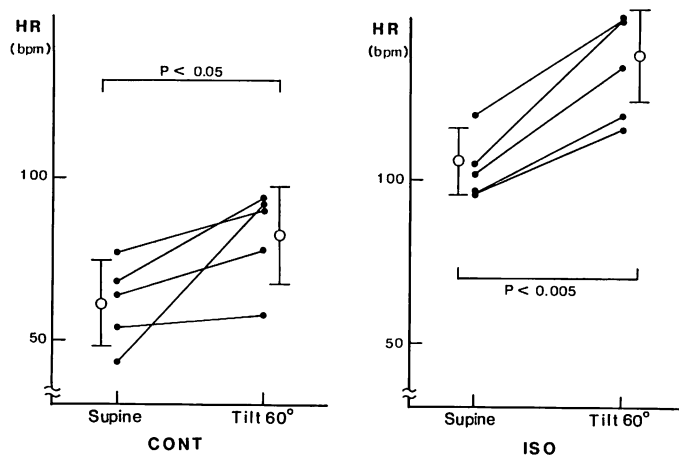


Fig. 3. Upright-tilt-induced changes in heart rate with (right panel) and without (left panel) infusion of isoproterenol in group B.

秒後より低下し始め, 1分30秒後には臥位の160/90から90/40 mmHgまで低下した. 眼前暗黒感を訴えたため薬剤投与を中止, 60° tiltingから0°の仰臥位に戻したところ, 血圧は徐々に回復, 心拍数は洞調律で毎分80に戻り, 症状は消失した.

Figs. 2, 3に両群の isoproterenol 負荷 upright-tilt 試験における心拍数の変化を, 同じく平均血圧の変化を **Figs. 4, 5**に示す. Tilting 開始直前の仰臥位と tilting 終了直前の心拍数を A 群と比較すると, isoproterenol 投与前 (control) では tilting により上昇する傾向はあるものの,

Group A

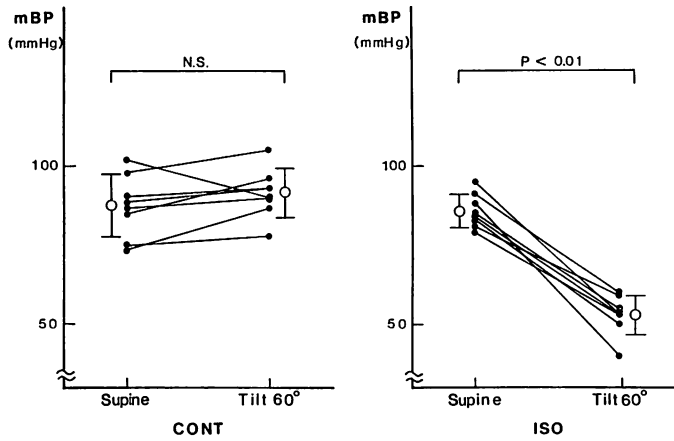


Fig. 4. Upright-tilt-induced changes in mean blood pressure (mBP) with (right panel) and without (left panel) infusion of isoproterenol in group A.

Group B

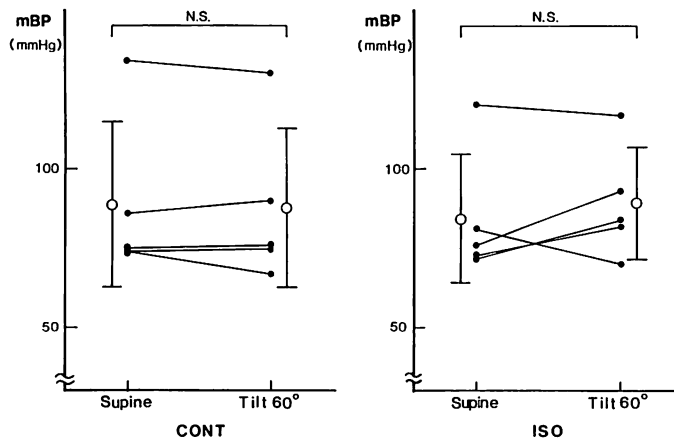


Fig. 5. Upright-tilt-induced changes in mean blood pressure with (right panel) and without (left panel) infusion of isoproterenol in group B.

有意差はなかった。しかし isoproterenol 投与下では、平均 109 ± 16 から 88 ± 16 /分と有意に減少した ($p < 0.05$) (Fig. 2)。これに対し B 群では、 61 ± 13 から 89 ± 7 /分 ($p < 0.05$)、および薬剤負荷で 104 ± 10 から 134 ± 16 /分 ($p < 0.005$) と、tilting により有意に心拍数が増加した (Fig. 3)。

平均血圧の比較では、A 群では薬剤投与前には変化がなかったが、isoproterenol 負荷では 86 ± 5 から 53 ± 6 mmHg へと有意に低下し ($p < 0.01$)、8 例全例で眼前暗黒感、悪心などの症状が誘発された (Fig. 4)。これに対し B 群では、いずれの条件下にも tilting による平均血圧の有意な変化は

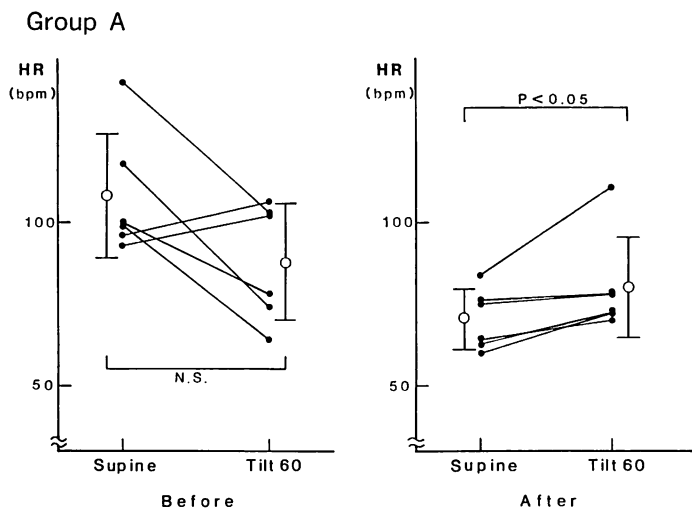


Fig. 6. Upright-tilt-induced changes in heart rate before (left panel) and after (right panel) treatment by β -adrenoreceptor blockade in 6 patients of group A.

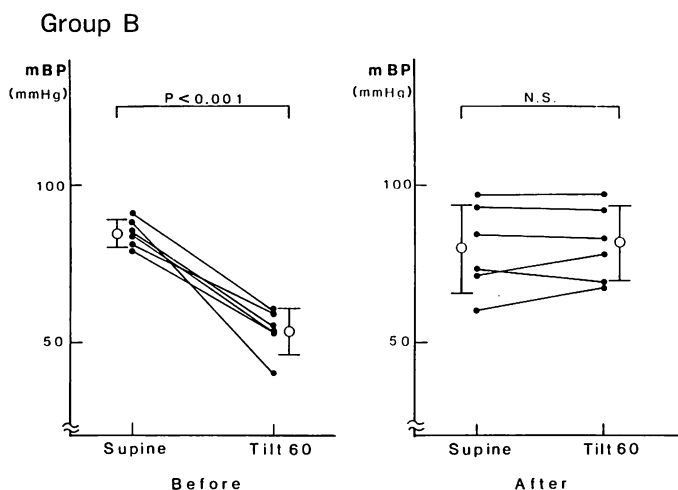


Fig. 7. Upright-tilt-induced changes in mean blood pressure before (left panel) and after (right panel) treatment by β -adrenoreceptor blockade in 6 patients of group A.

みられず, 症状も誘発されなかった (Fig. 5).

2. β 遮断薬の効果

A 群中 6 例で, β 遮断薬内服前に失神の前兆が誘発された時と同じ条件で, 薬剤内服後, 再度 isoproterenol 負荷 upright-tilt 試験を施行した. β 遮断薬としては, metoprolol (60 mg/day) を 3 例に, propranolol (30 mg/day) を 2 例, acebut-

olol (200 mg/day) を 1 例に投与した. 臥位から tilting 終了直前での心拍数の変化は, β 遮断薬内服前には 108 ± 19 から 88 ± 18 /分へと減少傾向, 内服後は逆に 70 ± 9 から 80 ± 15 /分へと上昇 ($p < 0.05$) した (Fig. 6). 平均血圧は, 薬剤内服前は 85 ± 4 から 53 ± 7 mmHg へと著明に低下 ($p < 0.001$), 全例に失神の前兆が誘発され, 内服後

は 80 ± 14 から 81 ± 12 mmHg へとほとんど変化はなく、症状の発現もなかった (Fig. 7). 症状の強い 6 例は外来で前述の β 遮断薬を服用しているが、9-15 ヶ月間の観察期間中、失神の再発はみられなかった。

考 察

McLaran らは諸検査にて原因不明の失神患者 12 例で、迷走神経緊張状態によると考えられる電気生理学的異常を認め、失神との関連を指摘した⁴⁾。これらの症例では洞結節、房室結節の機能異常が atropin により正常化され、抗コリン薬の継続投与により、それまで平均 10.5 ヶ月間に 7 回 (3-28 回) 認められていた失神発作が、平均 22 ヶ月間の治療期間中 1 回 (0-15 回) と減少し、有効であったという。この失神の原因として、病歴より血管・迷走神経性失神が考えられる症例は 3 例のみで、他は徐脈性不整脈による Adams-Stokes 発作の可能性が考えられ、失神の直接的原因は明らかにされていない。Jaeger らは原因不明の失神および痙攣発作をみる 16 例の患者 (年齢 14 ± 4.7 歳、平均 7-22 歳) に眼球圧迫試験を施行し、全例、3 秒以上の心停止が誘発され、迷走神経緊張状態が示唆されたと報告している⁵⁾。このうち head-up tilt 試験で血管・迷走神経性失神が誘発されたのは 11 例で、残り 5 例はそのようなものとは診断し得なかった。このように、迷走神経緊張状態のある症例がすべてこの種の失神を起こすとはいえず、またこの失神と安静時の迷走神経緊張状態との関連も不明である。

本研究では非発作時の迷走神経緊張状態が血管・迷走神経性失神の誘発に及ぼす影響を検討した。迷走神経緊張状態の関与が示唆された徐脈性不整脈患者のうち失神の既往のない症例を対照とし、isoproterenol 負荷 upright-tilt 試験を施行して、血管・迷走神経性失神の既往が疑われた症例と比較した。後者の群では isoproterenol 負荷 upright-tilt により全例失神が誘発されたのに対し、対照群では 1 例も誘発されなかった。この結

果より、安静時の迷走神経緊張状態は失神誘発の必要条件ではなく、またこの種の失神は単なる迷走神経緊張状態とは異なる病態であると考えられた。

原因不明の失神の病態としては、血管・迷走神経性失神の頻度が高いといわれる¹⁻³⁾。しかし、失神の状況からそれが疑われても、失神発作が再現性をもって誘発されず、診断が困難な場合もある。この発作の誘発には静脈灌流の減少が重要で、upright-tilt 試験がその誘発法としては優れている。原因不明の失神患者について、Kenny ら⁶⁾は 40° の tilting を最長 60 分間施行し、15 例中 10 例 (67%) に平均 29 ± 19 分で血管・迷走神経性失神が誘発されたとし、Fitzpatrick ら⁷⁾は 60° の tilting にて、同じく 71 例中 53 例 (74%) に平均 25 分で発作が誘発されたと報告している。さらに Abi-Samra ら²⁾は、同様に 60° の tilting を 30 分施行し、151 例中 63 例 (42%) に平均 11.7 ± 6.1 分で失神が誘発され、35 例 (23%) で血圧、心拍数の異常な反応がみられたと報告している。このように、isoproterenol 負荷を行なわない upright-tilt 試験単独による失神発作の誘発には 10-30 分間を要し、誘発率は必ずしも高くない。一方、血管・迷走神経性失神の自然発作において、失神の直前には心拍数や血圧はむしろ上昇し⁸⁻¹⁰⁾、尿中カテコラミンや¹¹⁾、血中カテコラミンの上昇がみられること^{12,13)}、さらに骨格筋への交感神経活性は、失神による急激な血圧低下前に一過性に亢進すると報告され¹⁴⁾、交感神経の緊張状態が血管・迷走神経性失神の誘発に関連しているという。このことから Almquist ら¹⁵⁾は、失神の原因が不明な 15 例の患者において isoproterenol ($1-5 \mu\text{g}/\text{min}$) 投与下に 80° の tilting を最長 10 分間施行し、13 例 (87%) という高率に血管・迷走神経性失神を誘発している。このうち tilting のみで誘発されたものは 4 例 (27%) にとどまり、isoproterenol 投与が、この失神の誘発を容易にしたと考えられた。今回の検討でも、tilting 単独では 1 例も失神発作は誘発されず、isoprotere-

nol 負荷で誘発が可能となった。血管・迷走神経性失神の機序には、静脈灌流量の減少による心室容量の減少のみでなく、これに伴う内因性の交感神経活性の亢進が心収縮力を増強させ、心室の機械受容体を介した迷走神経反射を引き起こす可能性が示唆された^{15,16}。Isoproterenol はこの収縮力の増強を助長し、心臓性迷走神経反射の誘発を容易にしたと考えられる。したがって、 β 受容体遮断薬が血管・迷走神経性失神の誘因となる過剰な心収縮を抑制し、その予防に役立つ可能性がある。Goldenberg らは、isoproterenol 負荷 upright-tilt 試験陽性例 9 例のうち、metoprolol 静注後 5 例で失神の誘発が抑制され、4 例で失神発現までの時間が延長したとし、長期投与でも有効であったと報告している¹⁷。本研究では、失神発作が誘発された 6 例全例で、 β 遮断薬内服後には失神が誘発されず、同様に有効であった。また disopyramide も、心収縮力抑制と抗コリン作用に基づく迷走神経反射の抑制から、この失神発作の予防に有効であるという¹⁸。一方、Raviele らは tilting により誘発される発作が、atropin 投与後 8 例中 3 例 (37.5%)、propranolol 投与では 8 例中 2 例 (25%) で抑制されたのに対し、交感神経 α 受容体刺激薬の etilephrin 投与後、7 例中 7 例 (100%) で抑制され、より有効性が高かったと報告している¹⁹。Isoproterenol を投与しない tilting のみで誘発される血管・迷走神経性失神という違いがあるが、その機序の一つとして、末梢血管拡張に対する交感神経 α 受容体刺激の欠如が示唆され¹⁹、興味深い。また isoproterenol の効果として、交感神経 β_2 受容体刺激による末梢血管拡張作用も、この失神の誘発に関与している可能性があるが、Goldenberg らの報告¹⁷ や本研究において、 β_1 受容体選択性の遮断薬である metoprolol が失神の予防に有効である点から、 β_2 受容体刺激の関与は少ないものと考えられる。

結 論

Isoproterenol 負荷 upright-tilt 試験を用い、血

管・迷走神経性失神と安静時の迷走神経緊張状態の関係を検討した。その結果、安静時の迷走神経緊張状態は、この失神の誘発にとって必要条件ではなく、その誘因には静脈灌流量の減少と、交感神経緊張に伴う過度の心収縮が関与することが示唆された。

要 約

血管・迷走神経性失神 (vasovagal syncope) と安静時の迷走神経緊張状態の関係を、isoproterenol 負荷 upright-tilt 試験を用い検討した。病歴よりこの失神が疑われた 8 例 (A 群) と、失神はないが迷走神経緊張状態の関与が示唆される徐脈性不整脈例 5 例 (B 群) を対象に、60° の tilting を血圧および心拍数の低下を伴う失神の前兆 (presyncope) が誘発されるまで施行した。10 分間の tilting にもその徴候が誘発されない場合は、isoproterenol 0.01-0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 点滴静注下で同様に施行した。

Isoproterenol 負荷の tilting において、臥位と比較した心拍数は B 群全例で増加したのに対し、A 群では 1 例を除き減少 ($109 \pm 16 \rightarrow 88 \pm 16$ bpm, $p < 0.05$) した。また平均血圧は、isoproterenol 負荷の tilting において B 群で変化せず、症状の誘発もなかったのに対し、A 群では全例で低下 ($86 \pm 5 \rightarrow 53 \pm 6$ mmHg, $p < 0.01$) し、失神の前兆が誘発された。また、A 群のうち 6 例で、 β 遮断薬内服後に施行した isoproterenol 負荷 upright-tilt 試験で、全例に症状が誘発されなくなった。

以上の検討から、安静時の迷走神経緊張状態は血管・迷走神経性失神誘発の必要条件ではなく、その誘因には tilting による静脈灌流量の減少と、交感神経緊張に伴う過度の心収縮が関与することが示唆された。

文 献

- 1) Strasberg B, Sagie A, Rechavia E, Sclarovsky S, Agmon J: The noninvasive evaluation of syncope of suspected cardiovascular origin. Am Heart J

- 117: 160-163, 1989
- 2) Abi-Samra F, Maloney J, Fouad-Tarazi FM, Castle LW: The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the work-up of syncope of unknown origin. *PACE* **11**: 1202-1214, 1988
 - 3) Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L: Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* **73**: 15-23, 1982
 - 4) McLaran CJ, Gersh BJ, Osborn MJ, Wood DL, Sugrue DD, Holmes DR, Hammill SC: Increased vagal tone as an isolated finding in patients undergoing electrophysiological testing for recurrent syncope: Response to long-term anticholinergic agents. *Br Heart J* **55**: 53-57, 1986
 - 5) Jaeger FJ, Schneider L, Maloney JD, Cruse RP, Fouad-Tarazi FM: Vasovagal syncope: Diagnostic role of head-up tilt test in patients with positive ocular compression test. *PACE* **13**: 1416-1423, 1990
 - 6) Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R: Head-up tilt: A useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* **1**: 1352-1355, 1986
 - 7) Fitzpatrick A, Sutton R: Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet* **1**: 658-660, 1989
 - 8) Epstein SE, Stampfer M, Beiser GD: Role of the capacitance and resistance vessels in vasovagal syncope. *Circulation* **37**: 524-533, 1968
 - 9) Graham DT, Kabler JD, Lunsford L Jr: Vasovagal fainting: A diphasic response. *Psychosom Med* **23**: 493-507, 1961
 - 10) Glick G, Yu PN: Hemodynamic changes during spontaneous vasovagal reactions. *Am J Med* **34**: 42-51, 1963
 - 11) Chosy JJ, Graham DT: Catecholamines in vasovagal fainting. *J Psychosom Res* **9**: 189-194, 1965
 - 12) Sander-Jensen K, Secher NH, Astrup A, Christensen NJ, Giese J, Schwartz TW, Warberg J, Bie P: Hypotension induced by passive head-up tilt: Endocrine and circulatory mechanisms. *Am J Physiol* **251**: R742-R748, 1986
 - 13) Goldstein DS, Spanarkel M, Pitterman A, Toltzis R, Gratz E, Epstein S, Keiser HR: Circulatory control mechanisms in vasodepressor syncope. *Am Heart J* **104**: 1071-1075, 1982
 - 14) Wallin BG, Sundlof G: Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. *J Autonomic Nervous System* **6**: 287-291, 1982
 - 15) Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen MY, Chen X, Hansen R, Gornick CC, Benditt DG: Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and up-right posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* **320**: 346-351, 1989
 - 16) Oberg B, Thoren P: Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat: A possible cause of the vasovagal reaction. *Acta Physiol Scand* **85**: 164-173, 1972
 - 17) Goldenberg IF, Almquist A, Dunbar DN, Milstein S, Pritzker MR, Benditt DG: Prevention of neurally-mediated syncope by selective beta-1 adrenoceptor blockade. *Circulation* **76** (Suppl): IV-133, 1987 (abstr)
 - 18) Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, Benditt DG, Gornick C, Reyes WJ: Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. *Am J Cardiol* **65**: 1339-1344, 1990
 - 19) Raviele A, Gasparini G, Pede FD, Delise P, Bonso A, Piccolo E: Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* **65**: 1322-1327, 1990