

カテコラミン負荷傾斜台試験； 失神の病態解析とカテコラミンの役割

慶應義塾大学医学部救急部

堀 進悟, 相川直樹

1. 失神の臨床

失神は全脳虚血による一過性意識障害で、筋緊張低下をともなうことが特徴である。患者は一過性血圧低下のために意識を失って転倒し、その際に全身脱力をともなうので頭部あるいは顔面に外傷を負うことが多い⁽¹⁾。なんらかの原因により突然に血圧が低下して意識が消失する臨界血圧は、若年者に傾斜台負荷と亜硝酸薬により低血圧を誘発した検討では平均血圧25mm Hgと報告されている⁽²⁾。しかしこの臨界血圧は脳循環予備能に関連し、若年者に比べ予備能の低下した高齢者ではさらに高い血圧値で失神がおこると考えられ、著者らは収縮期血圧90mm Hg前後で失神した病例を経験している。

欧米では失神発作の出現頻度と病院救急部門受診患者の3%、入院患者の1-6%と報告されている。Framingham Studyでは30歳から62歳の男性2336人、女性2873人を26年にわたり追跡し、男性では3%、女性では3.5%の頻度で失神発作を認めている⁽³⁾。我国の失神の疫学は報告されていないが、我々の施設に救急搬送された失神患者数は1988年5月より33カ月間に163例で、同時期の受診患者(4774例)の3.4%をしめていた。したがって我国においても失神はcommon diseaseである。

失神の原因を表1に示した。Kapoorらは心疾患による失神患者の生命予後は不良で、12カ月後の死亡率は30±7%と報告している⁽⁴⁾。すなわち失神発作が急死の前兆となる場合があり、失神患者の診療にあたっては心疾患をはじめとする器質的疾患、薬剤誘発性の不整脈、低血圧などを見落とさないように注意することが必要である。失神の原因としての心疾患は8-25%に存在するが^(3,4)、大部分の失神患者は器質的疾患を有さない。我々の検討では、心疾患、消化管出血などの器質的疾患を診断し得た症例は163例中29名にすぎず、134例(82.2%)では明らかな原因は不明であった。さらに失神発作は繰り返し再発する場合があり、ホルター心電図、侵襲的な電気生理学検査など従来行われていた検索では明らかな原因の判明しないことが多い。

表1 失神の原因

- (1) 起立性低血圧, ショック
消化管出血
自律神経障害など
- (2) 心肺疾患
急性心筋梗塞, 狭心症, AS, HOCM 左房粘液腫 MS
肺塞栓 肺高血圧
- (3) 心疾患
不整脈(頻脈 徐脈)
- (4) 反射性失神
血管迷走神経失神
situational syncope; 咳嗽・嘔下・排尿・排便・食後など
頸動脈洞過敏感症候群
- (5) 薬剤の影響
起立性低血圧 徐脈性不整脈
- (6) 皮膚病変 mastocytosis
- (7) 運動誘発性

2. 傾斜台による血管迷走神経性失神の誘発

失神の大部分は血管迷走神経性失神(Vasovagal vagal syncope:以下VVS)と考えられている。VVSはcommon faintとも呼ばれ、不快な光景、驚愕や恐怖などの情動刺激、疼痛、長時間の立位保持などにより誘発され、命名者はSir Thomas Lewis(1932年)である。VVSの発生機序は、痛みや興奮などの刺激が求心路を経て中枢神経(皮質-吻側帯状回-大脳辺縁系-視床下部-脳幹)を介する反射により、交感神経活性の低下と迷走神経の亢進をもたらす、徐脈と血管拡張、心拍出量低下を生じ、さらに交感神経コリン作動性線維を賦活して骨格筋血流を増加させ、著明な血圧低下と脳血流減少を生ずることによると考えられている^(5,6)。疼痛や採血などに引き続いて失神した患者ではVVSが疑われるが、このような典型的な病歴を認める患者はむしろ少ない。失神直前の眼前暗黒感は、VVSに特異的な症状ではない。

傾斜台試験は、立位負荷における循環反応研究に古くより用いられたが、稀に被検者にVVSが誘発されることが知られていた。近年、難治性再発性失神患者に傾斜台試験を施行すると高率にVVSが誘発されることが明らかになり、運動負荷心電図、脳波、ホルター心電図、心電図ループ記録などと共に再発性失神患者の診断検査法の一つとして有用性が認められるようになった。

傾斜台試験の有用性は、難治性再発性VVSでは傾斜台により高率に低血圧・失神が誘発されることに基づいている。我々が救急部門に搬送された失神患者を対象に施行した傾斜台試験では60度傾斜を40分間負荷することにより65例中17例(26.1%)に陽性を認めている。この結果は失神の中でも重症例を代表する救急搬送の失神患者の中にも、VVSあるいは圧受容体機能異常による一過性低血圧発作が多くの原因を占めることを示すとともに、傾斜台負荷により異常を示さない多数の症例が残されていることを示している。

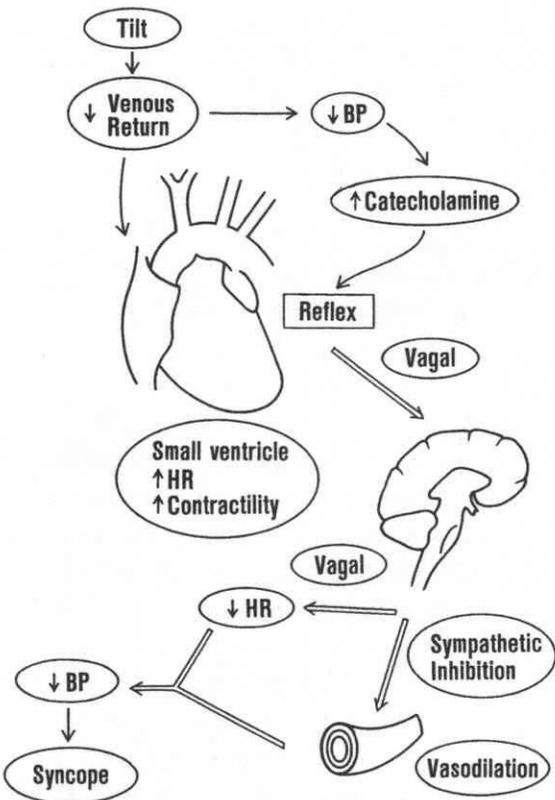


図1 傾斜台試験による失神誘発の機序

3. VVSにおけるカテコラミンの役割

傾斜台によるVVSの誘発はBezold-Jarisch反射によると考えられている。(図1)⁽⁸⁾。すなわち傾斜台負荷により被検者の静脈還流は低下し心拍出量、血圧が低下し

て大動脈弓、頸動脈洞の高圧受容器が刺激される。求心性神経刺激は脳幹を介して交感神経を亢進させ、心臓は陽性変力作用と変時作用を示す。その結果、心室のメカノリセプターが刺激されて迷走神経・脳幹を介して交感神経活動の抑制がおこり、血管拡張と徐脈が出現して低血圧が出現する。したがって傾斜台負荷は人為的に交感神経を亢進させ、心室メカノリセプターを刺激する誘発法ということが出来る。

健康者および失神患者への傾斜台負荷検査中の血清カテコラミン濃度を検討した(図2)。傾斜台負荷の開始にともないNorepinephrine, Epinephrine濃度はともに増加し、失神に先行して交感神経が亢進される様子が示されている。しかし、失神の発症の有無では明らかな差は認められなかった。

誘発試験にはよらない自然発生のVVSでは、情動興奮などの刺激によりまず交感神経興奮がもたらされてBezold-Jarisch反射が惹起される。献血者に集団発生するVVSの知見によれば、VVS発症者の献血前における尿中カテコラミンは非発症者よりも有意に高く⁽⁸⁾、またVVS発症直前の血圧と心拍数を検討すると高血圧、頻脈に引続き血圧低下と徐脈が出現することが知られている⁽⁸⁾。

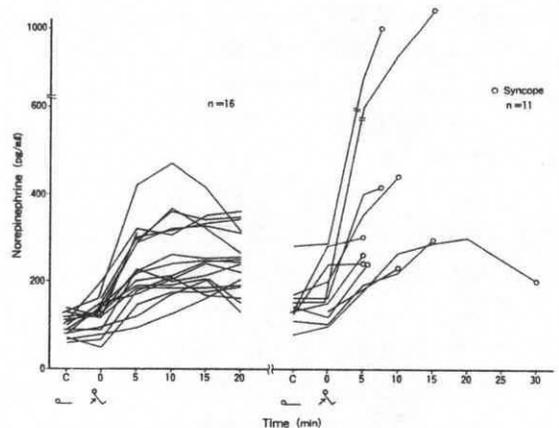


図2 傾斜台負荷時の血清 norepinephrine

図左は健康者および失神を発症しなかった患者、右は傾斜台負荷により失神を発症した患者。

○印は失神時の採血。傾斜台負荷によりNE濃度は上昇するが、失神の有無とは相関しない。

4. カテコラミン負荷・傾斜台試験

再発性失神は生命危機に準ずる病態であり、正確な診断と治療が重要である。再発性失神患者の傾斜台試験が陰性で、しかも他の原因が判明しない場合には傾斜台試験の感受性が問題になる。VVS患者ではイソ

プロテレンール負荷による心拍数増加の程度は大きく、 β adrenergic hypersensitivity が病態の一環と考えられている。これを利用してカテコラミン静注後(イソプロテレンール $1-5 \mu\text{g}/\text{min}$, DIV)の傾斜負荷試験が試みられ、検査の特異性を保ちつつ高い感受性が得られることから臨床に応用されている⁽¹⁰⁾。我々の経験では、傾斜負荷試験陰性の7例に施行したイソプロテレンール負荷試験は5例(71.4%)で陽性を示し、VVS診断における有用性が示された。図3に代表例のイソプロテレンール負荷試験の血行動態と血清カテコラミン濃度の変化を示した。

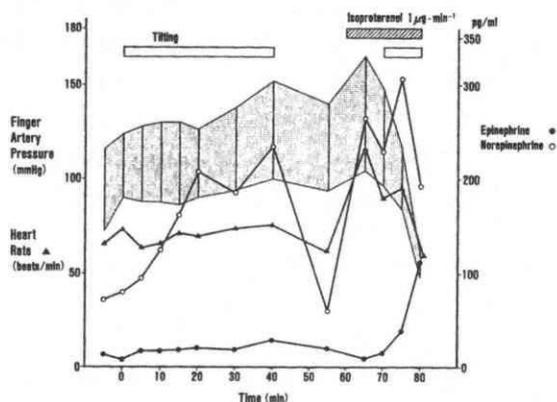


図3 イソプロテレンール負荷試験

40分の傾斜負荷では陰性であるが、イソプロテレンール $1 \mu\text{g}/\text{min}$ ・DIV後の傾斜負荷では著明な血圧低下と失神を認める。

5. まとめ

- 1) 失神は救急患者の3%以上をしめ、そのうち80%は器質的疾患を有さない。
- 2) 傾斜台試験陽性率は26% (17例/65例)、イソプロテレンール負荷傾斜台試験陽性率は71% (5例/7例)であった。
- 3) 失神の原因検索におけるカテコラミン負荷傾斜台試験の有用性が示された。

文 献

1. 堀 進悟, 相川直樹: 失神と外傷
循環器科 30:68-9,1991.
2. Karp HR, Weissler AM and Heyman A: Vasodepressor syncope: EEG and circulatory changes.
Archives of Neurology 5:106-13,1961.
3. Kapoor WN: Diagnostic evaluation of syncope.

Am J Med 90:91-106,1991.

4. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S et al.: A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope.
N Engl J Med 309:197-204,1983.
5. Graham DT, Kabler JD, Lunsford Jr L: Vasovagal fainting: a diphasic response. Psychosom Med 23:493-507,1961.
6. 堀進悟, 相川直樹: 失神と傾斜台試験
循環器科 30:161-3,1991.
7. Mark AL: The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. J Am Coll Cardiol 1:90-102, 1983.
8. Chosy JJ and Graham DT: Catecholamines in vasovagal fainting.
J Psychomotor Res 9:189-94,1965.
9. Mark AL: The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical inhibitory reflexes originating in the heart. J Am Coll Cardiol 1:90-102,1983.
10. Almqist A, Goldenberg IF, Milstein S et al: Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. N Engl J Med 320:346-51, 1989.