

Head up tilt 試験を用いた神経調節性失神 (Neurally mediated syncope: NMS) の病型診断と治療戦略の検討

小田切久八^{1)*} 籠島 充¹⁾ 木下 修²⁾ 池田宇一²⁾

1) JA 新潟厚生連上越総合病院循環器科

2) 信州大学医学部附属病院循環器内科

An Investigation of the Diagnosis and Treatment Strategy for Neurally Mediated Syncope Using Head-Up Tilt Testing

Kyuhachi OTAGIRI¹⁾, Mitsuru KAGOSHIMA¹⁾, Osamu KINOSHITA²⁾ and Uichi IKEDA²⁾

1) Department of Cardiology, Joetsu General Hospital

2) Department of Cardiology, Shinshu University Hospital

Neurally mediated syncope (NMS) is an important cause of recurrent syncopal episodes. We performed head-up tilt testing (HUT) with isoproterenol provocation in 27 patients (10 males and 17 females) who were suspected of having NMS between 2001 and 2006 at Joetsu General Hospital. Of the 27 patients, 20 (5 males and 15 females; mean age, 57.7 years) had syncope; five of these (25%) had syncope due to bradycardia or cardiac arrest (cardioinhibitory type), 9 (45%) due to hypotension (vasodepressor type), and 6 (30%) due to bradycardia with hypotension (mixed type).

We selected treatment methods based on the type of syncope. DDD pacemakers with a rate drop response algorithm were implanted in the patients with the cardioinhibitory type. β -blocking agents and disopyramide were administered to patients with the vasodepressor and mixed types, respectively.

During the follow-up period, 17 patients (85%) were syncope-free and two (cardioinhibitory type) had one episode of syncope. However, after adjustment of the pacemaker algorithm, they were syncope-free. One patient (cardioinhibitory type) died from an accidental fall.

Careful documentation of history and HUT are necessary for the diagnosis and treatment of NMS. We believe that the prognosis of NMS is good if treatment is selected based on the type of syncope. *Shinshu Med J* 54: 189-195, 2006

(Received for publication March 31, 2006; accepted in revised form May 23, 2006)

Key words: neurally mediated syncope, head-up tilt test, disopyramide, β -blocker

神経調節性失神, ヘッドアップティルト試験, ジソピラミド, β -blocker

I はじめに

失神の原因疾患として、Adams-stokes 発作や中枢神経疾患などが注目されがちであるが、神経調節性失神 (neurally mediated syncope: 以下 NMS) がその 24% を占めていることはあまり知られていない¹⁾。このため当院では、病歴から NMS が疑われる症例に対しては積極的に head up tilt 試験 (以下 HUT) を

行い、病型に応じた治療法を選択している。今回これらの症例を検討し若干の知見を得たため、文献的考察を加え報告する。

II 対象

2001年から2006年までの5年間に、繰り返す失神を主訴として上越総合病院を受診した27例 (男性10例, 女性17例) に対して HUT を行った。この結果が陽性で NMS と診断した連続20例を対象とした。症例の内訳は男性 5 例 (25%), 女性15例 (75%) で、平均

* 別刷請求先: 小田切久八 〒390-8621

松本市旭 3-1-1 信州大学医学部附属病院循環器内科

年齢は57.7歳（±17.7歳）であった。

III 方法

いずれも脳血管疾患やてんかん，虚血性心疾患，不整脈，低血糖などの代謝性疾患について，脳波，MRI，冠動脈造影，ホルター心電図および電気生理学的検査，血液検査等を行い他の失神の原因を除外した。また，事前に HUT の有用性と検査内容および失神が誘発された際の危険性について十分な説明を行い，これに同意を得た上で HUT を行った。

以下に当院の HUT のプロトコール（図1）を示す。連続心電図監視と観血的動脈圧モニタリングのもと，15分間の安静臥床の後，80°立位負荷を30分間行う。これで陰性の場合は isoproterenol 0.01 μ g/kg/min の持続点滴下に10分間，さらに陰性の場合は0.02 μ g/kg/min に増量して10分間の立位負荷を行った。失神もしくは失神様発作があり，収縮期血圧90mmHg 以下もしくは心拍数50bpm 以下の場合を陽性とした。

病型は心拍数50bpm 以下もしくは3秒以上の心停止を来したものを心抑制型，収縮期血圧が90mmHg 以下で心拍数の低下を認めない血管抑制型および両者の特性を合わせ持つ混合型に分類した。

IV 結果

A 病型と治療成績

本研究対象20例のうち18例（90%）で失神の誘因が特定されており，誘因のないものは2例（10%）のみであった（図2）。

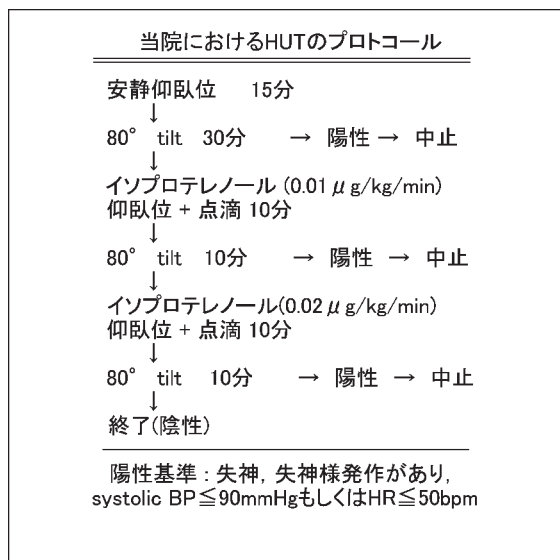


図1 当院における head up tilt 試験のプロトコール

また，病型は心抑制型が5例（25%），血管抑制型が9例（45%），混合型が6例（30%）であり，それぞれの病型に応じ，以下の治療を選択した（図3）。

1 心抑制型

全例レートドロップ応答機能を有する DDD ペースメーカーを選択した。

2 血管抑制型

挙児希望の女性1例を除く全例で β 遮断薬を使用した。

3 混合型

全例で disopyramide を使用した。

B 治療成績，予後（表1）

HUT 後，最短2カ月から最長5年間の観察期間で，心抑制型では1例で失神が再発し，前兆感を感じた例を1例認めた。しかし，それぞれレートドロップ応答機能の微調整（トリガーとなる心拍数を40bpm から50bpm に，また，ペースングレートも80bpm から100bpm に変更）や経過観察のみで，以後失神の再発は認めていない。また，心抑制型の1例が転落死しており，失神の再発を否定できなかった。

血管抑制型と混合型では失神再発例はなかった。

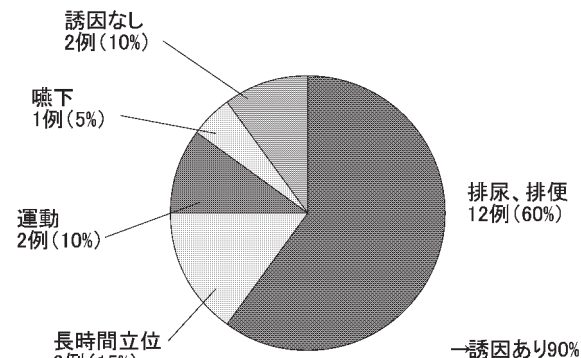


図2 失神状況 (n=20)

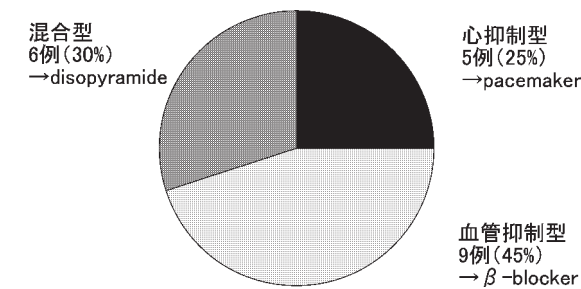


図3 病型と治療 (n=20)

表1 全症例の治療成績, 予後

性別	年齢	主訴	状況	病型	治療	予後
F	79	syncope	立位	心抑制型	pacemaker+rate drop	near syncope
M	74	syncope	嚙下	心抑制型	pacemaker+rate drop	dead (fall)
F	83	syncope	立位	心抑制型	pacemaker+rate drop	good
M	63	syncope	なし	心抑制型	pacemaker+rate drop	syncope
F	58	syncope	排尿	心抑制型	pacemaker+rate drop	good
M	77	syncope	立位	血管抑制型	β -blocker	good
F	54	syncope	排便	血管抑制型	β -blocker	good
F	81	syncope	排便	血管抑制型	β -blocker	good
M	17	syncope	運動	血管抑制型	β -blocker	good
M	85	syncope	運動	血管抑制型	β -blocker	good
F	54	syncope	排便	血管抑制型	β -blocker	good
F	36	syncope	排尿	血管抑制型	—	good
F	52	syncope	排便	血管抑制型	β -blocker	good
F	33	syncope	排尿	血管抑制型	β -blocker	good
F	27	syncope	排尿	混合型	Disopyramide	good
F	67	syncope	尿意	混合型	Disopyramide	good
F	61	syncope	なし	混合型	Disopyramide	good
F	49	syncope	排尿	混合型	Disopyramide	good
F	36	syncope	排便	混合型	Disopyramide	good
F	67	syncope	排便	混合型	Disopyramide	good

※ good=失神再発なし

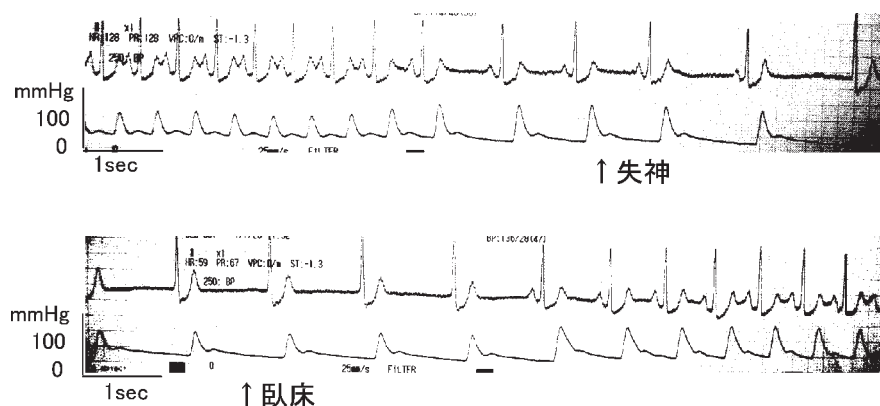


図4 症例A：心抑制型

V 症 例

A 心抑制型

79歳，女性。長時間の立位で失神を繰り返していた。HUTでは，isoproterenol 0.02 μ g/kg/minの負荷で失神した。(図4：上段はモニター心電図波形，下段は観血的動脈圧波形，以下同様)。本例は心拍数低下が著明であり，血圧は保持されていることから，心抑制型と診断した。レートドロップ応答機能を有する

DDDペースメーカーを植え込み，以後失神再発はみられていない。

B 血管抑制型

81歳，女性。年に数回，排便後に失神を繰り返していた。HUTではisoproterenol 0.02 μ g/kg/minの負荷で，心拍数は保持されているものの血圧が急激に低下し失神した(図5)。本例では，血圧低下が失神の主因であり，血管抑制型と診断した。Atenolol 25mg/dayの内服を開始し，以後失神の再発はみられていない。

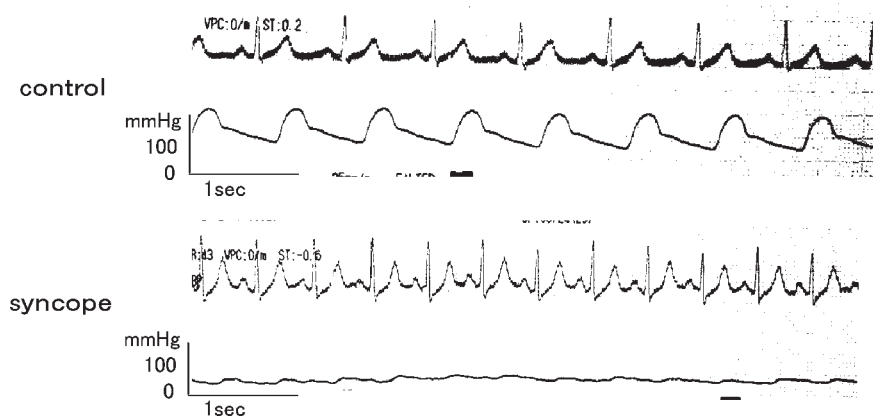


図5 症例B：血管抑制型

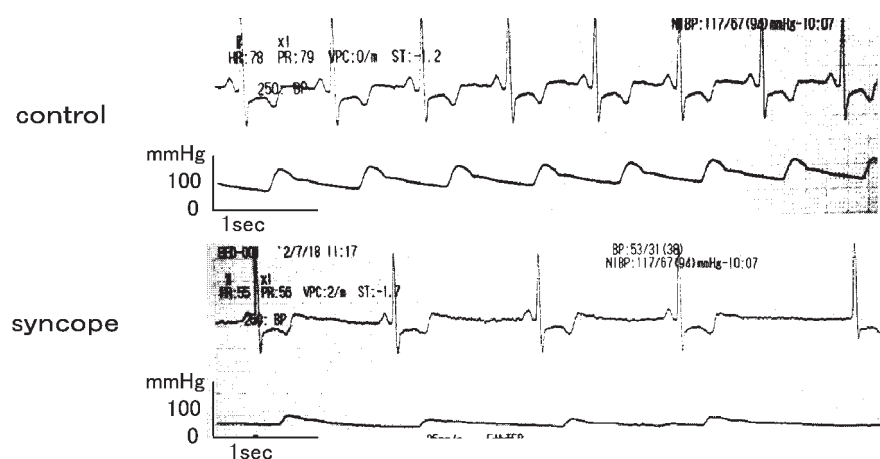


図6 症例C：混合型

C 混合型

67歳の女性、年に数回、便意を感じると失神を繰り返していた。HUTでは立位負荷のみで血圧と心拍数とともに低下し失神に至り、混合型と診断した(図6)。Disopyramide 徐放錠300mg/dayの内服を開始し、以後失神の再発はみられていない。

VI 考 察

NMSの発症機序については、現在なお詳細は不明であるが、交感神経などの興奮との関連が論じられることが多い。長時間立位による静脈還流の減少や激しい労作が心筋の過収縮を招き、これが左室機械受容体を刺激すること、嚥下、排便、排尿がそれぞれ、食道、腸管、膀胱の機械受容体を刺激することなどが、NMSのトリガーとなる。さらに恐怖や不安などの情動ストレスも大脳を刺激し、結果として生じる交感神経の興奮も契機となる。これらの末梢機械受容体からの求心性の交感神経興奮および大脳からの交感神経興奮が、

延髄孤束核に伝えられ、これを介した遠心性の過剰な迷走神経興奮や交感神経抑制がもたらされると考えられている。Bezold-Jarisch反射と呼ばれるこの一連の過程の結果として、徐脈、心停止、末梢血管拡張による血圧低下が引き起こされる²⁾³⁾。

HUT陽性例において、失神を来す直前に血中エピネフリン濃度の急激な上昇を認めることが報告⁴⁾されており、これは交感神経の過剰興奮が引き金であることを示唆している。

また、HUT中の脳波を測定すると、陽性例において大脳左側頭葉に失神前slow waveが検出されることが指摘され、大脳もNMSの発症機序に関与していることが最近の知見として報告⁵⁾されている。

NMSは、その発症の契機となる誘因により、血管迷走性失神や情動失神、状況性失神などの病態に分類されている。しかし、受容体と延髄孤束核までの求心路はそれぞれの病態で異なっているものの、遠心路はほぼ同一と考えられている³⁾。HUTでは、起立によ

り心臓への静脈還流量が低下し、左室の容積減少と収縮力増強をもたらす。この結果、左室機械受容体が刺激され、失神の原因と考えられている Bezold-Jarisch 反射が誘発される。NMS では、この反射が亢進していると考えられているため、HUT が診断に有用である。しかし、状況性失神では、起立負荷のみの HUT では感度が低いことも報告されており偽陰性症例に注意が必要である⁶⁾。

また、NMS の確定診断や病型診断には失神時の心電図や血圧を把握することが必要であるが、自然発作をとらえるのは困難である。それ故に診断には HUT が欠かせないと考えられる。当院で行っている HUT のプロトコルでは、臨床的に NMS と診断されている114例とボランティアの健常者36名を対象として、感度、特異度を検証した報告⁷⁾がなされている。これによると、立位負荷のみの感度は28%、特異度は84%であり、さらに isoproterenol 負荷で感度は48%に上昇するものの、特異度は82%と軽度低下にとどまると報告されている。また、若年者においては立位負荷のみでも感度は高いものの、加齢とともにこれが低下する傾向にあることも報告⁸⁾されており、壮年期以上の症例では薬物負荷まで行うことが推奨されている。しかしながら、高い感度と高い特異度を両立させたプロトコルは見当たらず³⁾⁹⁾、さらに、前述の通り状況性失神では偽陰性が増えることも指摘されているため、症状が典型的であっても HUT が陰性となった症例の意味付けが問題と考えられる。この場合は、注意深い経過観察が必要であろう。

特定の誘因が引き金となり失神を来すことが多く、当院の症例でも90%は失神の誘因が特定できたことから、詳細な病歴聴取が診断の手がかりとして最も重要である。この際、てんかんなどの脳神経疾患、Adams-stokes 症候群や虚血性心疾患および頻脈性不整脈などの心疾患、高血糖や低血糖などの代謝性疾患の鑑別が必要であり、当院では脳波、頭部 CT もしくは MRI、心エコー、ホルター心電図、電気生理学的検査、運動負荷心電図、冠攣縮誘発試験も含めた心臓カテーテル検査、血液検査を可能な限り行っている。

また、今回我々は、HUT で得られた病型診断に基づき、それぞれ異なる治療法を選択した。まず心抑制型ではレートドロップ応答機能を有する DDD ペースメーカーの植え込みを行った。このペースメーカーは VVI モードよりも DDD モードで、さらにレートドロップ応答のアルゴリズムを有する機種が失神の再発お

よびその前兆感を軽減し、QOL を高めることが報告¹⁰⁾⁻¹⁴⁾されている。レートドロップ応答機能は、心拍数の急激な低下を感知すると、比較的速いレートでペーシングを行うものである。当院では心拍数40~50 bpm 以下を2拍感知すると、ただちに80~100bpm の早いレートでのペーシングを1~2分行うアルゴリズムを採用している。

血管抑制型には β 遮断薬を選択した。これは NMS の発症機序と考えられている Bezold-Jarisch 反射の契機となる交感神経緊張を予防し、末梢動脈収縮作用による血圧維持を期待するものである²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。このため、内因性交感神経刺激作用を持たない atenolol 25~50 mg/day を用いた。

混合型にはペースメーカー療法は有効ではないとの報告¹⁷⁾があるため、当院では disopyramide を選択した。これは陰性変力作用による心筋過収縮の抑制が Bezold-Jarisch 反射を予防する効果とともに、抗コリン作用による心拍数の維持を期待したものである。文献的には、混合型の症例に対して disopyramide 450mg/day の経口投与を行い、HUT を再検したところ全例が陰性となり、さらに90%の症例で失神の再発を認めなかったとの報告¹⁸⁾がある。ただし、低容量の disopyramide ではこの効果が期待できず、血中濃度が平均で3.0mg/dl 前後必要である¹⁹⁾とされている。当院では血中濃度測定は行っていないが、disopyramide 徐放剤300mg/day の内服で血中濃度の低下を予防することになっている。

これら病型によって異なる治療を選択した結果、20例中失神再発例は1例のみで、疑診例を考慮しても17例では失神を免れている。特に血管抑制型、混合型では失神再発例は1例もなく、血管抑制型に対する atenolol および混合型に対する disopyramide は有効と考えられる。

しかし、失神再発例および失神の前兆感を感じた例、転落死亡例はすべて心抑制型であり、DDD ペースメーカー療法に限界がある可能性が示唆される。文献的には DDD ペースメーカー植え込み後に、ペーシング機能を作動した群と停止させた群との間で、失神の再発頻度に有意差が認められなかったとの報告もある²⁰⁾。一方、失神歴があり極度の徐脈(心拍数40以下)や心停止時間の長い(5秒以上の心停止)症例など、リスクの高い症例ほど薬剤治療よりもペースメーカー療法の有効性が高いことも報告²¹⁾²²⁾されている。当院で心抑制型と診断した症例は、すでに β 遮断薬を内服して

いたにもかかわらず失神を来した症例や失神時に転倒し外傷を負った症例、また HUT で高度房室ブロックないしは5秒間以上の心停止を来し失神した症例であった。このため全例がリスクの高い症例であると判断しインフォームドコンセントの上でペースメーカー植え込みを行ったが、失神の再発を完全に予防するには至らなかった。この要因として以下が考えられる。第1に、ペースメーカー療法の有効性を強く支持する報告では、HUTで13.9±10.2秒(平均11.5秒)の心停止時間を認めた症例に対してペースメーカー療法を行っており²¹⁾当院よりも心停止時間のより長い症例を対象としている。第2に、レートドロップ応答機能のアルゴリズムも、50~55bpmの徐脈を感知すると直ちに100~110bpmの高いレートでペーシングを行うようにプログラムしており¹³⁾、これも当院のアルゴリズム(心拍数40~50bpm以下を2拍感知すると、ただちに80~100bpmのレートでペーシングを1~2分行う)より厳しい設定となっている。当院で失神および失神の前兆感を認めた症例では、このペーシングレートを調整することで以後再発を認めていないことから、ペーシングレートのプログラムも失神の再発予防に重要であると考えられる。これらより、ペースメーカー療法の対象の選択やレートドロップ応答機能のアルゴリ

ズムの決定には熟慮する必要がある。また、ペースメーカー療法で失神が再発した際には、レートドロップ応答機能の調整や β 遮断薬およびdisopyramideなどとの併用療法も考慮すべきと思われる。

今回の結果からは、病型に応じた適切な治療法が選択されれば、NMSの予後は良好と思われる。ただし、客観的な治療効果判定方法がないことが問題である。治療後のHUT再検は一つの手段ではあるが、再検の同意がなかなか得られないことや、HUTの再現性が必ずしも高くないという報告²³⁾もあり、確実とはいえない。このため、当院の再検例は1例(陰性)にとどまっている。現時点では、長期にわたる経過観察により失神の再発のないことを確認していくことが重要であると思われる。

Ⅶ 結 語

NMSの診断には、誘因を有する失神か否かを念頭においた注意深い病歴聴取が重要である。また、本症の確定診断と病型診断にはHUTが有用であり、心抑制型の治療方法には検討の余地があるものの、血管抑制型、混合型では、 β 遮断薬、disopyramideが有効で、その予後は良好と思われる。

文 献

- 1) Wishwa N : Syncope. N Engl J Med 343 : 1856-1861, 2000
- 2) Grimm DR : Neurally mediated syncope : a review of cardiac and arterial receptors. J Clin Neurophysiol 14 : 170-182, 1997
- 3) Benditt DG : Neurally mediated syncopal syndromes : pathophysiological concepts and clinical evaluation. PACE 20 : 572-584, 1997
- 4) 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 33 : 350-357, 1999
- 5) Mercader MA, Varghese PJ, Potolicchio SJ, Venkatraman GK, Lee SJ : New insights into the mechanism of neurally mediated syncope. Heart 88 : 217-221, 2002
- 6) Sumiyoshi M, Nakata Y, Mineda Y, Shimamoto T, Yasuda M, Nakazato Y, Yamaguchi H : Response to head-up tilt testing in patients with situational syncope. Am J Cardiol 82 : 1117-1118, 1998
- 7) Mineda Y, Sumiyoshi M, Nakazato Y, Nakata Y, Yamaguchi H : Methodology of 80 degrees head-up tilt testing with and without low dose isoproterenol provocation in Japanese patients with neurally mediated syncope. J Cardiol 35 : 363-371, 2000
- 8) Baron-Esquivias G, Pedrote A, Cayuela A, Valle JJ, Fernandez JM, Estepa MJ, Martinez-Morentin E, Navarro M, Burgos J : Age and gender differences in basal and isoprenaline protocols for head-up tilt table testing. Europace 3 : 136-140, 2001
- 9) Hori S : Head-up tilt test. J Cardiol 35 [Suppl 1] : 17-21, 2000

- 10) Shah CP, Thakur RK, Xie B, Pathak P : Dual chamber pacing for neurally mediated syncope with a prominent cardioinhibitory component. *PACE* 22 : 999-1003, 1999
- 11) Menozzi C, Brignole M, Lolli G, Bottoni N, Oddone D, Gianfranchi L, Gaggioli G : Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 72 : 1152-1155, 1993
- 12) Benditt DG, Sutton R, Gammage MD, Markowitz T, Gorski J, Nygaard GA, Fetter J : Clinical experience with Thera DR rate-drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. The International Rate-Drop Investigators Group. *PACE* 20 : 832-839, 1997
- 13) McLeod KA, Wilson N, Hewitt J, Norrie J, Stephenson JB : Cardiac pacing for severe childhood neurally mediated syncope with reflex anoxic seizures. *Heart* 82 : 721-725, 1999
- 14) Ammirati F, Colivicchi F, Toscano S, Pandozi C, Laudadio MT, De Seta F, Santini M : DDD pacing with rate drop response function versus DDI with rate hysteresis pacing for cardioinhibitory vasovagal syncope. *PACE* 21 : 2178-2181, 1998
- 15) Munir Z, Ali M : Neurally mediated syncope. *Tex Heart Inst J* 27 : 268-272, 2000
- 16) David GB, Gerard JF, Keith GL, Scott S, William F, Nemer S : Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. *Circulation* 100 : 1242-1248, 1999
- 17) Jasbir SS, Mohammad RJ, Boaz A, Anwer D, Sanjay D, Zalman B, Masood A : Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 328 : 1085-1090, 1993
- 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) Kelly PA, Mann DE, Adler SW, Fuenzalida CE, Reiter MJ : Low dose disopyramide often fails to prevent neurogenic syncope during head-up tilt testing. *PACE* 17 : 573-576, 1994
- 20) Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M : Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators : A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 25 : 1741-1748, 2004
- 21) Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A : Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope : pacemaker versus no therapy : a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 102 : 294-299, 2000
- 22) Ammirati F, Colivicchi F, Santini M : Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators : Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope : a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 104 : 52-57, 2001
- 23) Ector H, Willems R, Heidbuchel H, Reybroeck T : Repeated tilt testing in patients with tilt-positive neurally mediated syncope. *Europace* 7 : 628-633, 2005

(H 18. 3. 31 受稿 ; H 18. 5. 23 受理)