

# Title Effects of Ventricular Arrhythmias on Sympathetic Nervous Activity in Humans

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9289">http://hdl.handle.net/2297/9289</a>

## 心室性不整脈による交感神経活動の修飾に関する検討

金沢大学医学部医学科内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

島 倉 淳 泰

心室性不整脈による交感神経活動の修飾とその機序を明らかにするため、微小神経電図法を用い心室性期外収縮 (premature ventricular contraction, PVC), 単発心室期外刺激および高頻度心室期外刺激と筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity, MSNA) との関係を検討した。PVC (n = 13) 出現時には一定の潜伏期間の後、洞調律時に比べ有意に大きなMSNAバーストが出現し、MSNAバースト出現後に交感神経活動の静止 (neural silence) がみられた。MSNAバーストの大きさとPVC時の拡張期圧との間には有意な負の相関がみられた。単発心室期外刺激 (n = 12) においても、洞調律時に比し大きなバーストがみられ、MSNAバーストの大きさは単発心室期外刺激時の連結期、収縮期圧、拡張期圧と有意な負の相関を、単発心室期外刺激前の洞心拍から期外刺激時の収縮期圧および拡張期圧の低下の程度、期外刺激後の休止期と有意な正の相関を認めた。交感神経活動の静止の時間は、単発心室期外刺激時の拡張期圧と有意な負の相関を、MSNAバーストの大きさととは有意な正の相関を示した。高頻度心室期外刺激 (n = 10) では、刺激開始後数拍で最低血圧となり、刺激頻度と有意な正の相関を示すMSNAバーストを認めた。また、MSNAバーストは高頻度心室期外刺激中の最低収縮期圧と有意な負の相関を示した。しかし、刺激頻度180拍/分以上では、洞調律時に認められた心拍同期性は消失し、MSNAバーストの大きさは刺激頻度、最低収縮期圧とは有意な相関はなかった。以上の成績より、PVC, 単発心室期外刺激時や高頻度心室期外刺激時には動脈圧の低下により動脈圧受容体を介し大きな交感神経バーストが出現し、心室性不整脈自体が交感神経活動に影響する可能性が示唆された。

**Key words** premature ventricular contraction, muscle sympathetic nerve activity, ventricular tachycardia, arterial baroreceptor

交感神経活動が不整脈の発生や増悪に関与することは広く知られている<sup>1)~5)</sup>。一方、不整脈の出現は動脈圧を変化させ、動脈圧受容体を介し自律神経活動状態に影響を与える可能性がある。すなわち心室性期外収縮 (premature ventricular contraction, PVC) や心室頻拍は、収縮期圧、拡張期圧、一回拍出量を減少させ、休止期を延長させることにより、動脈圧受容体を減負荷 (unloading) する。圧受容体の減負荷により求心性抑制性インパルスが減少し、中枢からの交感神経活動の流出が促進することが示唆される。動物実験<sup>6)7)</sup>では、ペースングにより誘発したPVCにより遠心性交感神経活動が亢進することが報告されている。

一方、近年微小神経電図法が臨床応用され<sup>8)~10)</sup>、筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity, MSNA) によりヒト交感神経活動の直接の記録が可能となり、さらに不整脈などの1心拍ごとの血行動態変化に対する交感神経反応も観察できるようになった。本法を用いて、ヒトにおいても期外収縮や心房細動時のRR間隔の延長によりMSNAが亢進することが報告<sup>11)~13)</sup>されているが、心室期外刺激法を用いかつ動脈圧との同時記録による系統だった検討はみられない。そこで今回、微小神経電図法より導出したMSNAと動脈圧に及ぼすPVC, 単発心室期外刺激および高頻度心室期外刺激の影響を検討した。

## 対象および方法

## I. 対 象

25例を対象とした。そのうちPVCを認めた13例 (PVC群) ではPVCのMSNAに及ぼす影響を、12例 (心室ペースング群) では単発心室期外刺激のMSNAに及ぼす影響を検討した。PVC群の臨床的特徴を表1に示す。男9例、女4例、年齢は13~74歳 (平均年齢43±19歳, 平均±標準偏差) であった。基礎心疾患は、陳旧性心筋梗塞1例、本態性高血圧1例、糖尿病1例、不整脈原性右室異形成1例、特発性心室頻拍1例、拡張型心筋症1例で、7例には明らかな基礎心疾患はなかった。心室ペースング群は、男性12例で21~52歳 (平均年齢28±11歳) であった。健常男性11例、冠攣縮性狭心症1例で、全例に単発心室期外刺激を行い、さらに健常男性10例には高頻度心室期外刺激を施行した。被験者には検査施行前、検査の内容を説明し、全例に承諾を得た。

## II. 方 法

被験者を安静仰臥位とした後、胸部に心電図電極を装着しP波の明瞭な位置にて心電図を記録した。上腕動脈に18ゲージポリエチレンカテーテルを挿入し、圧トランスデューサーUK1000 (バクスター、東京) に接続し、直接動脈圧を心電図、

平成9年1月17日受付, 平成9年1月30日受理

Abbreviations : DAP, diastolic arterial pressure; MSNA, muscle sympathetic nerve activity; PVC, premature ventricular contraction; SAP, systolic arterial pressure

MSNAとともにサーマルアレイレコーダーWS-682G (日本光電, 東京) に検査中連続記録した。

### 1. MSNAの記録

MSNAの記録は微小神経電図法を用い腓骨神経より行った。すなわち、筋電計JB-401B (日本光電) を用い1~5mAの電気刺激で左腓骨神経の走行を同定した後、先端直径約1 $\mu$ m, 軸直径約100 $\mu$ m, インピーダンス1~10M $\Omega$ のタングステン微小電極 (Brunswick, Maine, USA) を腓骨頭付近で無麻酔下に経皮的に刺入した。タングステン微小電極より1~2cm離れた部位に表面電極を置き不関電極とした。導出したMSNAは、神経活動解析装置ニューロパック4 (日本光電) 内の多用途プリアンプ装置RMP-6004 (日本光電) にて70,000倍に増幅した。増幅

した神経活動は、ローカットフィルター95.5Hz, ハイカットフィルター5000Hzのフィルターを通した後、0.1秒の時定数をもつ抵抗容量回路で積分した。

MSNAは、ブラウン管オシロスコープ上で観察するとともに、ラウドスピーカーで音としてモニターした。MSNAは多線維性の複合遠心性インパルスによるバースト活動として記録されるため、それをアナログ積分器を用いて全波整流積分した平均電位神経図 (mean voltage neurogram) を解析に用いた。MSNAの同定は心拍同期性、呼吸性変動がみられ、バルサルバ手技中のストレイン時に増加を示すことにより行った。皮膚交感神経活動との鑑別は、皮膚交感神経活動が不規則で持続が長い、心拍同期性を示さない、感覚刺激により誘発されることにより行っ

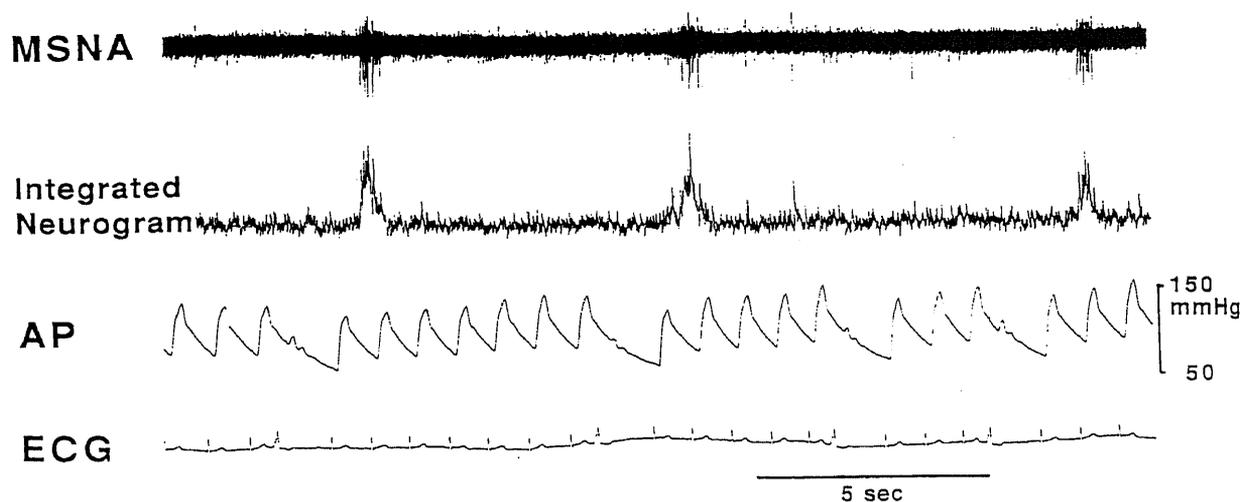


Fig. 1. Typical example of experimental records showing the effects of premature ventricular contractions on muscle sympathetic nerve activity and arterial pressure. Note that premature ventricular contractions result in a decrease of arterial pressure and are followed by large bursts of muscle sympathetic nerve activity. MSNA, muscle sympathetic nerve activity; AP, arterial pressure; ECG, electrocardiogram

Table 1. Clinical characteristics in patients with PVC

Case No.	Gender	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Diagnosis
1	M	74	159	63	140	78	OMI, HT, DM
2	M	30	173	62	126	66	PVC
3	M	23	170	68	130	74	PVC
4	M	40	171	61	156	86	PVC, HT
5	F	52	149	43	124	66	DCM
6	F	13	151	50	108	76	VT
7	M	64	165	64	134	86	OMI, HT, VT, AP
8	M	42	167	66	126	72	PVC
9	M	65	155	67	140	84	DCM, Hyperlipidemia
10	M	31	165	58	124	68	ARVD
11	F	60	160	48	178	90	VT, HT
12	F	42	155	51	106	64	DCM
13	M	20	173	70	112	66	PVC
$\bar{x}$		43	163	59	131	75	
SD		19	8	9	20	9	

M, male; F, female; OMI, old myocardial infarction; HT, hypertension; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; PVC, premature ventricular contraction; ARVD, arrhythmogenic right ventricular dysplasia; DCM, dilated cardiomyopathy; VT, ventricular tachycardia; AP, angina pectoris.

た。なお、用手的に計測したバーストの高さと持続時間を乗じたものをバーストエリアとしMSNAの評価に用いた。バーストエリアの個人内変動は4.5%，個人間変動は6.7%であった。

Ⅲ. 心室期外刺激

6Fの2極の電極カテーテルを肘静脈より経皮的に挿入し、先端電極部を右室心尖部に留置した。プログラム電気刺激は、心臓電気刺激装置SEC-3102(日本光電)を用い、パルス幅2msec、拡張期閾値の2倍で行った。単発心室期外刺激は、洞調律8拍ないし10拍ごとに行い、引き続きP波の直前より開始し、連結期を10~20msecごとに短縮させ右室有効不応期まで施行した。また、7例では単発心室期外刺激時の交感神経活動の静止の観察のため単発心室期外刺激によるMSNAのバーストの出現後、次の洞心拍時のMSNAバーストが出現するまで単発心室期外刺激を中止した。高頻度心室期外刺激は、最初に刺激頻度100拍/分で行い、その後刺激頻度を10拍/分ごと増加させ200拍/分まで施行した。高頻度心室期外刺激は6秒間行い、各高頻度心室期外刺激の間隔は心拍数、動脈圧が回復するのを確認するため2分以上とした。

Ⅳ. 統計学的検討

結果は $\bar{x} \pm SD$ で示した。洞調律時のバーストエリアとPVC時および単発心室期外刺激時のバーストエリアとの比較、洞調律時とPVC時における心電図のR波からMSNAバーストの出現までの時間の比較はMann-Whitney U検定を使用した。PVC時のMSNAバーストおよび心室ペースング時のMSNAバーストのバーストエリアと単発心室期外刺激の連結期、期外収縮から次の洞心拍出現までの時間、収縮期圧、拡張期圧、脈圧、洞心拍と期外収縮時の動脈圧の変化との関係については直線回帰分析を用い検討した。交感神経活動の静止時間と期外収縮時の動脈圧およびバーストエリアの関係も直線回帰分析を用い検討した。心室頻回刺激時には、バーストエリアは100拍/分高頻度心室期外刺激時のバーストエリアを10000として任意の単位で示した。刺激頻度、最低収縮期圧と期外収縮時のMSNAバーストのバーストエリア、交感神経活動の静止時間との関係についてはPearsonの相関係数を用い検討した。なお、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

成 績

I. PVCのMSNAへの影響

図1にはPVC症例(症例4)の実記録を示す。PVC出現時には収縮期圧、拡張期圧はいずれも低下し、一定の潜伏期間の後にいずれも大きなMSNAバーストの出現がみられた。PVCからMSNAバースト出現までの潜伏時間は各症例で一定しており、1.8秒から2.1秒であった。また、全症例のPVC時のQRS波からMSNA出現までの潜伏時間は $1831 \pm 136\text{msec}$ (178観察)であり、洞調律時の潜伏時間 $1335 \pm 76\text{msec}$ (130観察)より有意に延長していた( $p < 0.001$ , 図2)。洞調律時とPVC出現時のMSNAバーストの大きさの比較を図3に示す。PVCが頻発したため洞調律時のMSNAバーストがほとんど出現せず、統計学的検討ができなかった2例(症例5, 12)を除き、PVC時のバーストエリアは洞調律時に比較しいずれも有意に大であった。PVCによる動脈圧の変化とバーストエリアの関係では、動脈圧の記録し得た8例中6例においてPVC時の拡張期圧とバースト

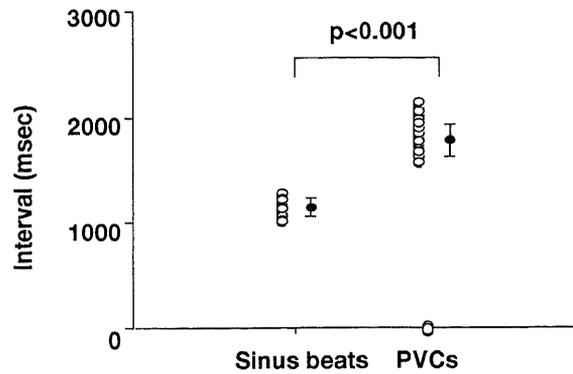


Fig. 2. Intervals from QRS complex to the burst of muscle sympathetic nerve activity in sinus beats (130 observations) and premature ventricular contractions (178 observations). Filled circle represents the mean and vertical bars indicate  $\pm$  SD. PVCs, premature ventricular contractions

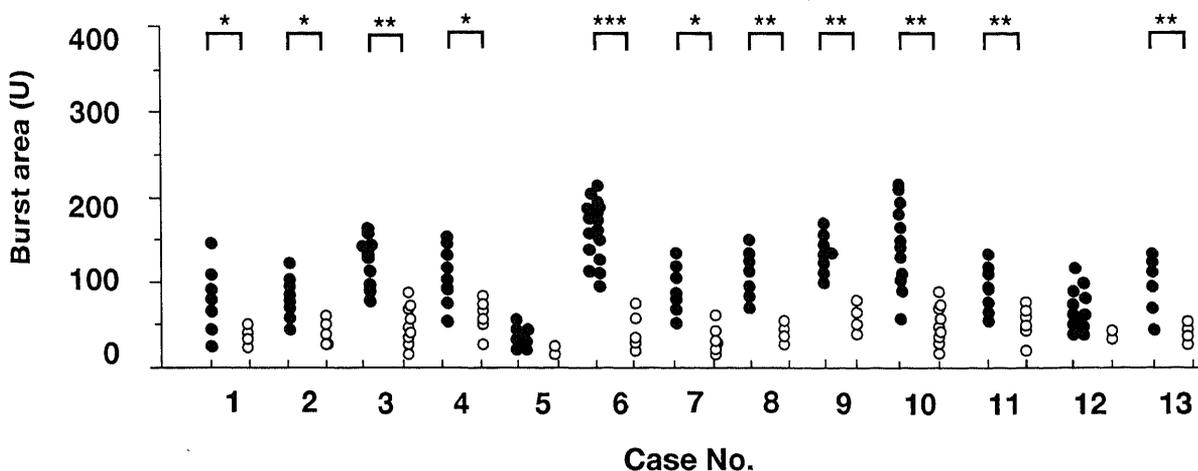


Fig. 3. Burst areas associated with premature ventricular contractions (filled circles) and sinus beats (open circles) in each patient. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.01$ , statistical difference between premature ventricular contractions and sinus beats using Mann-Whitney U-test.

エリアは、 $r = -0.45$ から $r = -0.76$ の負の相関を示した(図4)。相関のみられなかった2例は、いずれも先行する洞心拍とPVCの連結期がほぼ一定であった。PVC前の洞心拍からPVC時の収縮期圧の低下の程度とバーストエリアの間に $r = 0.48$ から $r = 0.78$ 、8例中4例に有意な正の相関が認められた。

## II. 単発心室期外刺激のMSNAへの影響

図5に洞心拍10拍ごとの単発期外刺激のMSNAへの影響をみた実記録を示す。単発心室期外刺激により動脈圧は低下し、一定の潜伏期間の後、洞調律時より大きなMSNAバーストの出現がみられる。また、単発心室期外刺激後の心拍ではMSNA

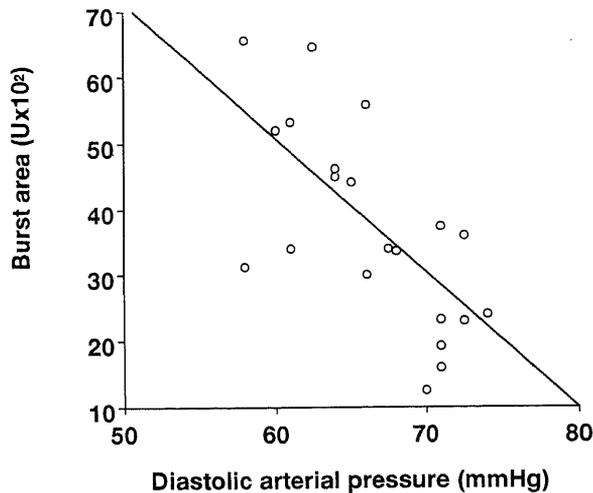


Fig. 4. Relation between burst area associated with PVC and diastolic arterial pressure. The regression line is expressed by an equation  $Y = 17575 - 209X$  ( $r = -0.69$ ,  $p < 0.01$ ), where  $X$  and  $Y$  represent the diastolic arterial pressure and burst area, respectively.

バーストの出現は抑制され、すなわち交感神経活動の静止(neural silence)がみられる。単発心室期外刺激時と洞調律時のMSNAバーストの比較では、いずれの症例において期外刺激時のバーストエリアが洞調律時に比し有意に大であった。図6に全症例の洞調律時と期外刺激時のバーストエリアの比較を示したが、洞調律時 $1001 \pm 683$ 単位(260観察)、期外刺激時 $4053 \pm 2205$ 単位(452観察)であり期外刺激時に有意に大であった( $p < 0.001$ )。また、洞周期の85%以上の長い連結期の単発心室期外刺激時のものを除き、単発心室期外刺激時には必ずMSNAバーストの出現がみられた。単発心室期外刺激時の連結期とバーストエリアの関係では、連結期が短いほどバーストエリアは大であった(図7)。この関係は12例中9例においてみられ、 $r = -0.45$ から $r = -0.76$ の有意な負の相関を示した。洞心拍時の収縮期圧から単発心室期外刺激時の収縮期圧の低下の程度とバーストエリアの関係では、収縮期圧の低下が大きいほどバーストエリアは大きく、10例において $r = 0.46$ から $r = 0.74$ の有意な正の相関がみられた(図8)。拡張期圧とバーストエリアの関係では、拡張期圧が低いほどバーストエリアは大きく、全例で $r = -0.54$ から $r = -0.85$ の有意な負の相関を認めた。洞心拍時の拡張期圧から単発心室期外刺激時の拡張期圧の低下の程度とバーストエリアの間にも、全例で $r = 0.36$ から $r = 0.85$ の有意な正の相関が認められた(図9)。単発心室期外刺激時の脈圧とバーストエリアの間にも、10例において $r = -0.40$ から $r = -0.75$ の有意な負の相関がみられ、期外刺激後の脈圧が小さくなるほどバーストエリアは大であった。単発心室期外刺激から次の洞心拍までの時間とバーストエリアの間にも、全例で $r = 0.42$ から $r = 0.77$ の有意な正の相関を認めた。

7例においては、単発心室期外刺激による大きなMSNAバースト出現後の洞心拍に関連したMSNAのバーストの出現の抑制、すなわち交感神経活動の静止を観察した。交感神経活動の

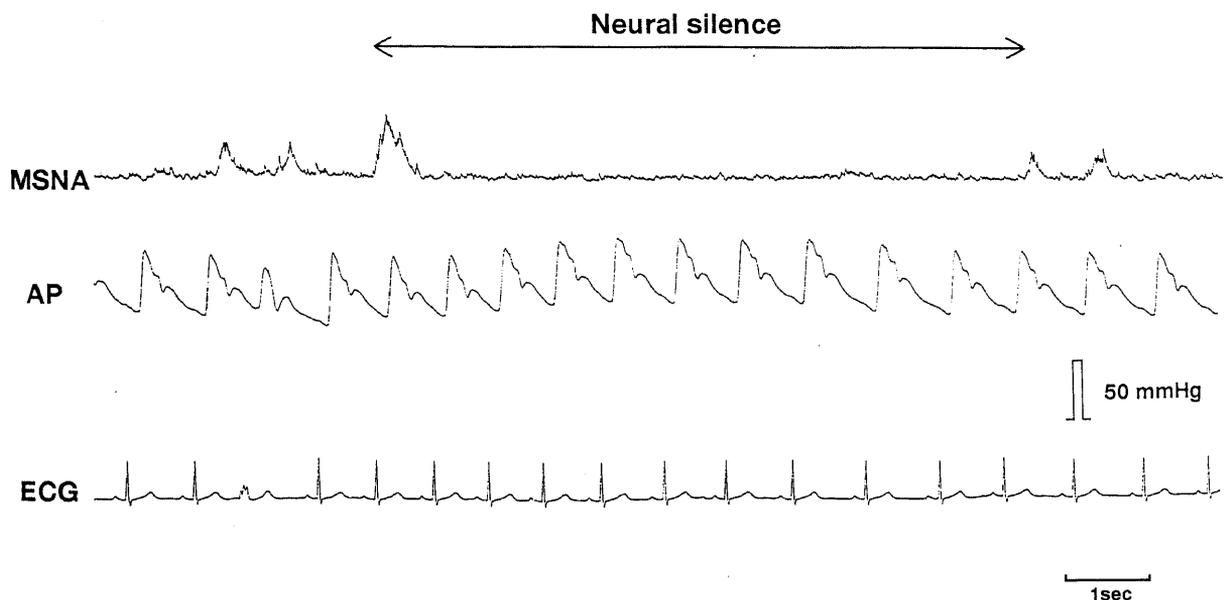


Fig. 5. Typical example of experimental records showing the effects of single ventricular premature electrical stimulus on muscle sympathetic nerve activity and arterial pressure. Note that the provoked premature ventricular contractions are followed by a large burst of muscle sympathetic nerve activity and a period of neural silence ( $\Leftrightarrow$ ). MSNA, muscle sympathetic nerve activity; AP, arterial pressure; ECG, electrocardiogram

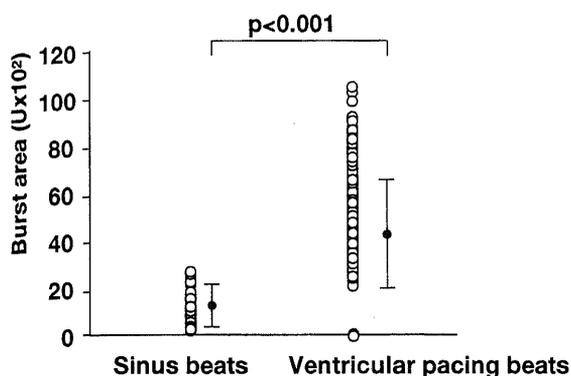


Fig. 6. Burst areas associated with sinus beats (260 observations) and ventricular pacing beats (452 observations) in 12 cases. Filled circle represents the mean and vertical bars indicate  $\pm$  SD.

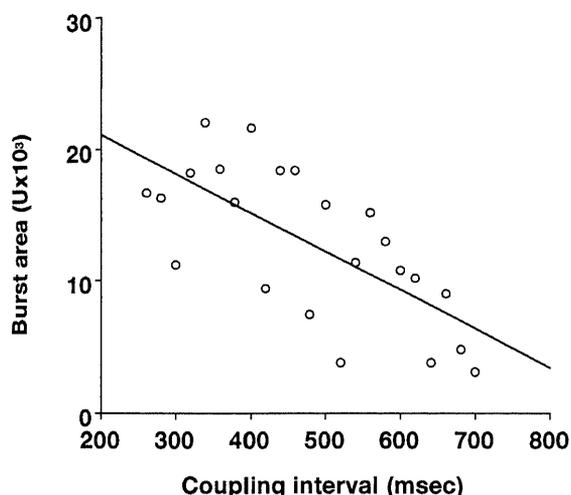


Fig. 7. Relation between burst area and coupling interval of ventricular pacing beat. The regression line is expressed by an equation  $Y = 26955 - 29X$  ( $r = -0.69$ ,  $p < 0.01$ ), where  $X$  and  $Y$  represent the coupling interval and burst area, respectively.

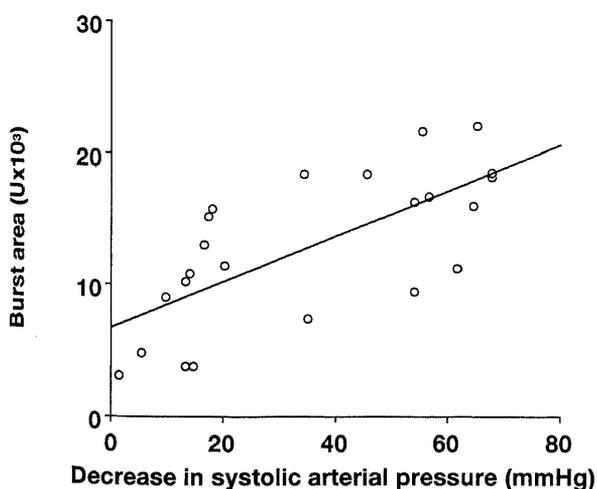


Fig. 8. Relation between burst area and a decrease in systolic arterial pressure after provoked premature ventricular contractions. The regression line is expressed by an equation  $Y = 6840 + 145X$  ( $r = 0.67$ ,  $p < 0.01$ ), where  $X$  and  $Y$  represent the decrease in systolic arterial pressure and burst area, respectively.

静止の持続時間は、単発心室期外刺激時のMSNAのバーストエリアが大きいほど長く、全例において $r = 0.61$ から $r = 0.72$ の有意な正の相関がみられた(図10)。また、単発心室期外刺激時の拡張期圧と交感神経活動の静止の持続時間の間には、6例において $r = -0.55$ から $r = -0.80$ の有意な負の相関を認めた。

### Ⅲ. 高頻度心室期外刺激時のMSNAの反応

図11に、高頻度心室期外刺激時の動脈圧、MSNAへの影響をみた実記録を示す。洞調律時には、バースト数は平均14/分で出現し心拍同期性がみられる(図11A)。120拍/分での高頻度心室刺激では、ペースング直後に血圧の低下がみられそれに伴い大きなMSNAバーストが出現し、その後血圧は上昇している(図11B)。180拍/分での高頻度心室期外刺激では、ペースン

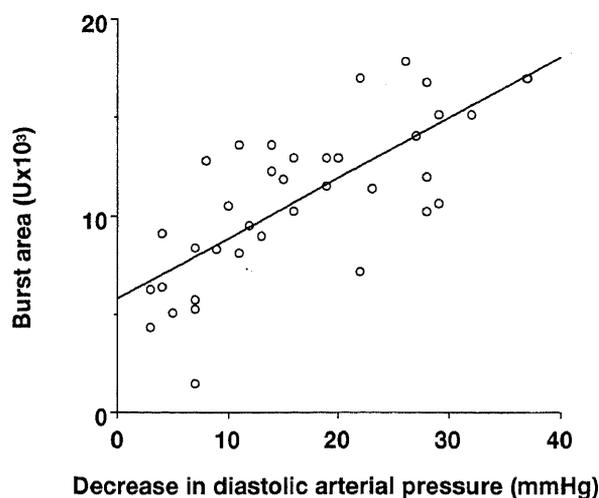


Fig. 9. Relation between burst area and a decrease in diastolic arterial pressure after provoked premature ventricular contraction. The regression line is expressed by an equation  $Y = 5788 + 307X$  ( $r = 0.73$ ,  $p < 0.01$ ), where  $X$  and  $Y$  represent the decrease in diastolic arterial pressure and burst area, respectively.

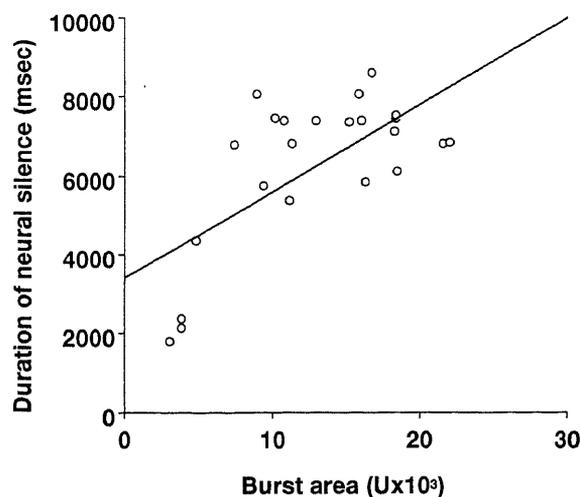


Fig. 10. Relation between burst area associated with ventricular pacing beat and duration of neural silence. The regression line is expressed by an equation  $Y = 3389 + 0.23X$  ( $r = 0.68$ ,  $p < 0.01$ ), where  $X$  and  $Y$  represent the burst area and the duration of neural silence, respectively.

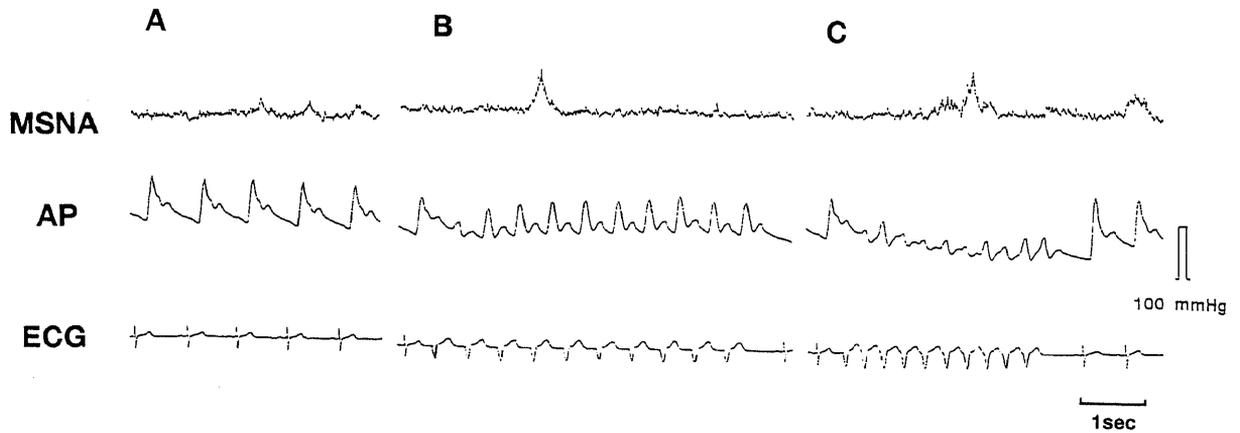


Fig.11. Typical example of experimental records showing the effects of rapid ventricular electrical stimulation on muscle sympathetic nerve activity and arterial pressure. (A) Sinus rhythm. (B) Rapid ventricular stimulation at a rate of 120 bpm. (C) Rapid ventricular stimulation at a rate of 180 bpm. MSNA, muscle sympathetic nerve activity; AP, arterial pressure; ECG, electrocardiogram; bpm, beats per minute.

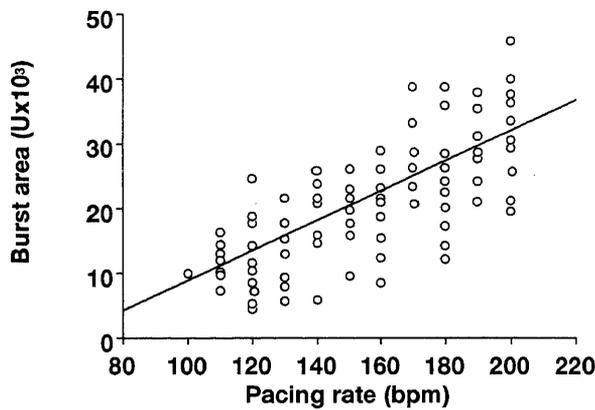


Fig.12. Relation between burst area and pacing rate. The regression line is expressed by an equation  $Y = -14380 + 233X$  ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.01$ ), where X and Y represent the pacing rate and burst area, respectively. bpm, beats per minute.

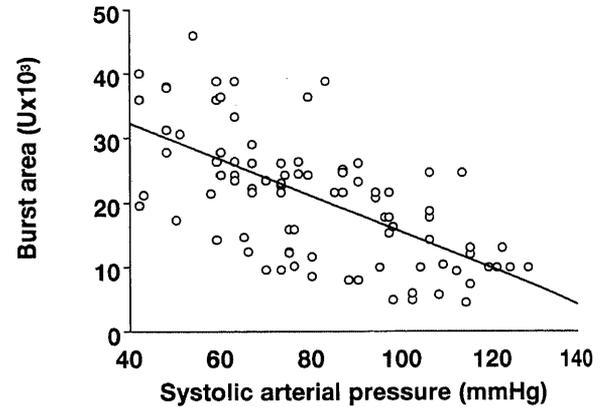


Fig.13. Relation between burst area and minimal systolic arterial pressure during rapid ventricular stimulation. The regression line is expressed by an equation  $Y = 43482 - 281X$  ( $r = -0.67$ ,  $p < 0.01$ ), where X and Y represent the minimal systolic arterial pressure and burst area, respectively.

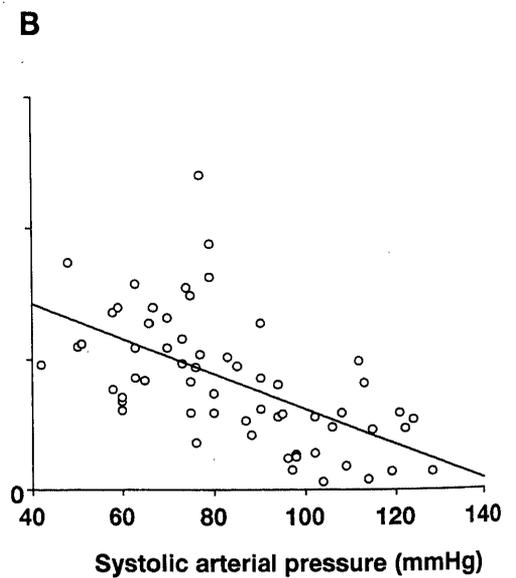
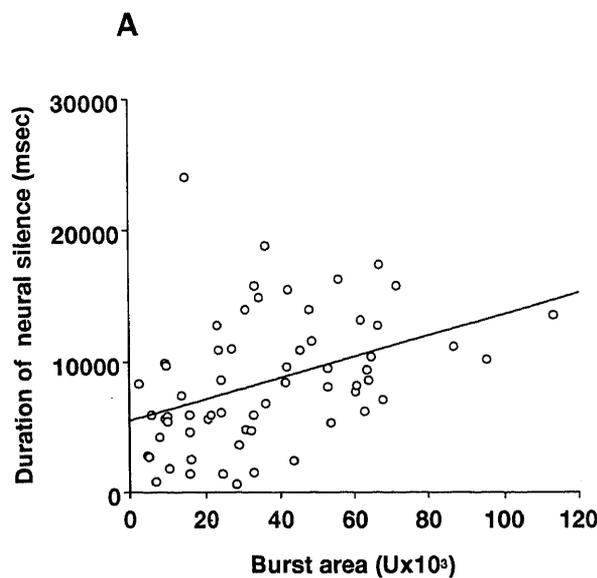


Fig.14. Relation between duration of neural silence and burst area (A) or minimal systolic arterial pressure (B) during rapid ventricular stimulation. The regression line is expressed by an equation  $Y = 5501 + 0.082X$  ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.01$ ), where X and Y represent the burst area and the duration of neural silence, respectively in panel (A). The regression line is expressed by an equation  $Y = 19726 - 135X$  ( $r = -0.55$ ,  $p < 0.01$ ), where X and Y represent the minimal systolic arterial pressure and the duration of neural silence, respectively in panel (B).

グ中動脈圧は徐々に低下し、それに伴い大きなMSNAバーストがみられる。MSNAバーストは高さが大きくなったばかりでなく、幅広い活動となり心拍同期性が消失している(図11C)。

図12にバーストエリアと高頻度心室期外刺激時の刺激頻度との関係を示す。高頻度期外刺激時の刺激頻度とバーストエリアには $r=0.74$ の有意な正の相関がみられた( $p<0.01$ )。また、バーストエリアは、心室ペースング中の最低収縮期圧と $r=-0.67$ の有意な負の相関を認めた( $p<0.01$ , 図13)。刺激頻度とバースト持続時間の関係では、刺激頻度の増加に伴いバースト持続時間は延長し、180拍/分以上の刺激では心拍同期性は消失した。なお、高頻度心室期外刺激180拍/分以上では、刺激頻度とバーストエリアには相関はなく、心室ペースング中の最低収縮期血圧60mmHg以下でも、最低収縮期圧とバーストエリアには有意な相関はみられなかった。高頻度心室期外刺激によるMSNAバースト出現後、次の洞心拍に関連したMSNAバースト出現までの交感神経活動の静止の持続時間を7例において観察したが、バーストエリアと交感神経活動の静止の持続時間の間には $r=0.41$ の有意な正の相関( $p<0.01$ )がみられ、ペースング中の最低収縮期圧と交感神経活動の静止にも $r=-0.55$ の有意な負の相関( $p<0.01$ )が認められた(図14)。

#### 考 察

心不全は極めて予後不良な症候群であり、死亡患者の半数は心不全のコントロールが良好にもかかわらず突然死をきたし、突然死の病態の解明、診断法・治療法の確立が临床上の重要な問題となっている。心臓突然死の多くは心室細動によるものであり<sup>19</sup>、不整脈を起こす基盤となる心筋病変(substrate)に虚血や自律神経活動の変化などが加わり発症するとされている。特に交感神経活動の亢進は不整脈源性に作用し、心室細動閾値を低下させることが動物実験において明らかにされている<sup>4</sup>。ヒトにおいても、突然死発症の日内変動パターンが交感神経活動の日内変動パターンと一致すること<sup>19</sup>や、心筋梗塞後の突然死を $\beta$ 遮断薬が予防することが報告され<sup>5</sup>、致死的不整脈の発生と維持に交感神経活動が深く関与していることが示されている。一方、PVCや心室頻拍の出現は拡張期の短縮や頻脈により一回拍出量が減少し、動脈圧が低下する。動脈圧の低下は動脈圧受容体の減負荷(unloading)をもたらす、求心性抑制性インパルスが減少することにより中枢からの交感神経活動の流出が促進する。すなわち、心室性不整脈の出現が直接交感神経活動状態を変化させ、心室頻拍の発生や心室頻拍から心室細動への移行に関与する可能性がある<sup>19</sup>。すでに、動物実験やヒトの検討において種々の不整脈が交感神経活動に影響することが報告されているが、心室期外刺激法を用いかつ動脈圧を同時に計測し、心室性不整脈の交感神経活動への影響を系統だって検討した報告はみられない。

今回の交感神経活動の評価には、微小神経電図法を用いMSNAにより行った。従来より交感神経の活動状態は、血漿ノルアドレナリン<sup>17-19</sup>や下半身陰圧法<sup>20,21</sup>、頭部挙上傾斜試験<sup>22,23</sup>や昇圧薬に対する血圧や心拍数の変化<sup>24,25</sup>により評価されてきた。しかしながら、血漿ノルアドレナリン濃度の測定はその即時性<sup>26</sup>およびクリアランス<sup>27</sup>に問題があり、クリアランスの正常なヒトにおける安定した交感神経活動の評価には有用であるが、1心拍ごとの瞬時的な観察は不可能である。種々の負荷に対する血管反応や心拍反応は、交感神経の反応を直接観察して

いるものではなく、また血管および洞機能自体の反応性が関連するためにその解釈は複雑となる。最近では、心拍変動の時系列解析による心臓自律神経活動の評価<sup>28,29</sup>やノルエピネフリンのトレーサーを使用しノルエピネフリン漏出率(norepinephrine spillover)を測定することにより全身および各臓器における交感神経活動の評価が行われている<sup>30</sup>。しかし、心拍変動の時系列解析では副交感神経活動の評価は可能であるが、交感神経活動を反映する指標については一定の見解が得られていない。トレーサーを用いた方法は、観血的方法でありまた本邦では核種の使用が許可されていない。このように、現在行われている交感神経活動の評価法には多くの問題があり、またいずれの方法においても瞬時的な交感神経活動の評価は困難であった。

一方、微小神経電図法によるMSNAの測定は、スウェーデンのWallinら<sup>31-33</sup>の研究グループにより始められた方法で、本法によりヒトにおいて交感神経活動を直接記録することが可能となり、不整脈などの1心拍ごとの血行動態変化に対する交感神経反応も観察できるようになった<sup>19</sup>。本法により記録される交感神経活動にはMSNAと皮膚交感神経活動がある。特にMSNAは、骨格筋内血管を支配する神経で体位変換や運動などにより変化し、血圧制御に密接に関連するとされている<sup>19</sup>。一方、皮膚交感神経活動は、体温、触覚、疼痛などの皮膚感覚や精神活動により制御され<sup>34</sup>、皮膚温の調節を行っている。従って今回の不整脈の検討ではMSNAを用いたが、MSNAが心臓交感神経活動を反映するかが問題となる。この点に関し、Wallinら<sup>35</sup>はMSNAが心臓ノルエピネフリン漏出率や冠静脈洞での血漿ノルエピネフリン濃度と正の相関を示すことを報告し、少なくとも安静時においては心臓交感神経とMSNAは共通の機序により支配を受けていることを示している。また、MSNAは圧受容体、化学受容体、筋の代謝受容体からの求心性インパルスにより調節を受けており、心拍同期性を示す<sup>36</sup>とされている。

今回の検討では、自然発生PVCにより、一定の潜伏期間の後、洞調律時よりも大きなMSNAバーストの出現がみられ、MSNAバーストの大きさはPVC出現時の拡張期圧および収縮期圧の低下の程度と有意な相関を認めた。さらにこの関係をより明らかにするため、単発心室期外刺激を行い連結期を変動させた際の誘発されたPVCとMSNAの関係を検討した。単発心室期外刺激時には、自然発生PVCと同様に洞調律時に比し大きなMSNAバーストが出現し、その大きさは連結期が短くなるほど、収縮期圧の低下が大きいほど、また拡張期圧が低いほど大であった。さらに大きなMSNAバースト出現後には、交感神経活動の静止がみられた。これらの結果は、PVCの出現は動脈圧の低下により動脈圧受容体からの中枢への抑制性インパルスが減少し大きな交感神経活動が起り、さらにその後交感神経活動の抑制をもたらす、PVC自体が交感神経活動を修飾していることを示唆している。また、心室頻拍中の交感神経活動を観察するため、種々の頻度で高頻度心室期外刺激を行った。その結果、心室刺激頻度の増加に伴い動脈圧は低下し、より大きなMSNAバーストが出現した。さらに180拍/分以上の刺激頻度ではMSNAバーストの持続時間は著明に延長し洞調律時にみられた心拍同期性は消失した。これらの結果は心拍数の早い心室頻拍では、交感神経活動はバースト活動としての性格が消失し持続的活動となることを示している。

MSNAはバースト活動として記録され、洞調律時には心電図上のR波から一定の潜伏時間の後出現し、いわゆる心拍同期性を示す<sup>32)</sup>。Fagiusら<sup>33)</sup>は、ヒトにおいて頸動脈領域ヘリドカインを注入し動脈圧受容体からの求心性入力を選択的に遮断すると心拍同期性が消失することを報告し、MSNAの心拍同期性は、動脈圧受容体からの脈拍ごとの入力に規定していることを示した。今回の検討においても、洞調律時およびPVC出現時いずれにおいても心電図上のR波から一定の潜伏期間の後MSNAバーストが出現し、PVC後のMSNAバースト出現にも洞調律時と同様に心拍同期性がみられた。また、単発心室期外刺激時の交感神経活動の亢進は、洞大動脈除神経により消失することが報告されている<sup>7)</sup>。したがって今回の検討でみられたPVCによる交感神経活動の亢進には、動脈圧受容体が重要な役割をはたしているものと思われる。中枢からの交感神経活動の流出の調節には、動脈圧受容体のみならず、脊髄や大脳皮質をはじめとする高次中枢からの入力も関与していることが報告されている<sup>34)~36)</sup>。MSNAの周期性に中枢固有の周期が関与している可能性があるが、任意に行った期外刺激によりMSNAが出現しており、不整脈に伴うバーストの出現には中枢固有の周期の関与はないものと思われる。また、今回の検討ではMSNAバーストの大きさが、期外収縮時の早期性、収縮期圧、拡張期圧、脈圧、収縮期圧較差、拡張期圧較差と密接に関連していることが明らかとなった。この成績は、動脈圧受容体への入力には、拡張期圧、収縮期圧のみならず動脈圧の一次微分値および心周期が関与していることを示している<sup>37)</sup>。

なお、洞調律時に比較してPVC、心室期外刺激時のMSNAバースト出現までの潜伏時間は延長していた。この潜伏時間の延長には、動脈圧受容体の再設定(resetting)<sup>38)</sup>、中枢の関与<sup>39)40)</sup>が考えられるが、その成因は明らかではなく今後の検討が必要と思われる。

不整脈の交感神経活動への影響に関する検討は、動物実験<sup>6)7)</sup>では心室期外刺激により誘発したPVCによる心臓交感神経活動や腎交感神経活動の反応が報告されている。これら報告では、期外刺激時には洞調律時よりも大きな交感神経活動バーストが出現し、また連結期を短くするほどバーストが大きくなることを観察しており、今回の成績と一致する。ヒトにおける検討では、Wallinら<sup>11)</sup>は洞性不整脈3例、II度房室ブロック1例、上室性期外収縮1例、心房細動6例のMSNAを解析し、MSNAバーストはRR間隔が延長するほど、また拡張期圧が低下するほど高頻度で出現することを示した。Fagiusら<sup>12)</sup>は、10人のPVC症例でPVC後に心拍同期性に大きなMSNAバーストを認めるとともに、PVC後のMSNAバーストの終了は引き続き収縮期圧の上昇を感知した圧受容体からの入力とは関連がなく固有の特性であることを観察した。Welchら<sup>13)</sup>は、単発心室期外刺激のMSNAへの影響を検討し、単発心室期外刺激後には洞調律に比し大きなMSNAバーストが出現し、その後抑制がみられること、また連結期が短縮するほどMSNAバーストが大きくなることを報告した。これらの報告は、PVC出現時には洞調律時に比較し大きな交感神経活動が出現し、連結期が短いほどより大きなバーストがみられることを示しており今回の成績と一致する。さらに今回の検討では心室期外刺激法により連結期を変化させ、かつ動脈圧を直接測定することにより、PVC後の大きなMSNAバースト出現にはPVC後の拡張期圧や収縮期圧の低下が深く関与することを明らかにした。この成績は、PVCによる

大きな交感神経バースト活動出現の機序は、期外収縮時の収縮期圧や拡張期圧の低下により動脈圧受容体からの求心性入力が増加するために起こることを示している。

心室頻拍や心室細動の発症に交感神経活動が関与することは広く知られている。Meredithらは<sup>41)</sup>、生命を脅かすような重篤な不整脈を経験した症例12例、不整脈を認めない冠動脈疾患患者12例、正常冠動脈を有する胸痛症候群6例、正常者12例を対象に、全身および心臓のノルエピネフリン漏出率の検討を行った。重篤な心室性不整脈の症例では、全身ノルエピネフリン漏出率は正常群に比較して1.70倍であったが、さらに冠静脈洞で採取した心臓ノルエピネフリン漏出率は2.48倍と著明に高値を示したことを報告している。これは、通常静脈血漿レベルでのノルエピネフリン濃度への心臓の寄与率が2~4%であること<sup>42)</sup>を考えると、重篤な心室性不整脈患者では、心臓の交感神経活動が著明に亢進していることを示唆している成績と思われる。一方、心室頻拍が容易に誘発された心不全イヌでは血漿ノルエピネフリン濃度の上昇を伴い<sup>43)</sup>、血圧低下を伴う心室頻拍の心臓除細動時には血漿ノルエピネフリン濃度は約3倍に、血漿エピネフリン濃度も約5倍に上昇することが報告されている<sup>44)</sup>。これらの成績は、心室頻拍と交感神経活動の関係は、心室頻拍を引き起こす要因としての交感神経活動の亢進の関与とともに、心室頻拍の結果として交感神経活動の亢進がおきる可能性を間接的に示唆している。心室頻拍の出現に伴い交感神経活動が亢進し、血行動態の維持に重要な働きをしていることは、血漿カテコラミン濃度の測定や薬物学的交感神経遮断を用いた検討において明らかにされている。

心室頻拍時の血漿カテコラミン濃度の変化を観察した報告では、血漿ノルエピネフリン濃度は、心室頻拍前 $317 \pm 136 \text{ pg/ml}$ に対し、心室頻拍中 $418 \pm 220 \text{ pg/ml}$ 、心室頻拍直後 $569 \pm 387 \text{ pg/ml}$ と心室頻拍により血漿カテコラミン濃度が増加することが示されている<sup>45)</sup>。Feldmanらは<sup>46)</sup>、心室頻拍中の左室収縮機能、左室拡張機能、動脈圧の経時的変化を観察し、心室頻拍開始10秒以内に動脈圧は低下し、左室収縮期圧も減少したが、20秒以内に最大左室収縮期圧は洞調律時と同程度に回復し、最大左室収縮期圧微分は洞調律時 $2112 \pm 184 \text{ mmHg/秒}$ に比し心室頻拍中 $2604 \pm 413 \text{ mmHg/秒}$ に増加し、洞心拍も増加することを報告した。一方、節遮断薬ヘキサメソニウム投与下では、血圧低下は持続し、最大左室収縮期圧微分は上昇せず、洞心拍は増加しなかった。 $\beta$ 遮断薬のプロプラノロール投与下では、血圧低下は持続し、最大左室収縮期圧微分、洞心拍は増加しなかったが、最小左室拡張期圧は左室弛緩時の時定数の増加および拡張期圧容積関係の上方への偏位に伴い上昇した。 $\alpha$ 遮断薬のテラゾシン投与下では、最小左室拡張期圧の低下は認められたものの、最大左室収縮期勾配の回復を認め、心室頻拍後の洞心拍の上昇を認めた。この成績は、心室頻拍中の血圧の回復には、 $\alpha$ 交感神経を介する血管収縮と $\beta$ 交感神経を介する左室収縮能および拡張能の回復が関与していることを示唆している。また、冠動脈疾患および拡張型心筋症15例を対象に心室頻拍中の血圧、前腕血流量を測定した報告<sup>47)</sup>では、心室頻拍中により平均血圧は $91 \text{ mmHg}$ から $77 \text{ mmHg}$ へ低下し、前腕血管抵抗は、 $32 \pm 14$ 単位から $40 \pm 14$ 単位へ増加した。しかし、フェントラミン投与後は前腕血管抵抗の増加は $2.8 \pm 2$ 単位でフェントラミン投与前の66%以下になった。これは、心室頻拍中の血行動態の安定化には、 $\alpha$ 受容体を介する血管収縮が関与しており、

この反応は動脈圧受容体を介する事を示唆する報告と思われた。

これらの報告はいずれも、心室頻拍中には交感神経活動は亢進し、血行動態の安定化に寄与していることを間接的に示唆する所見である。一方、ヒトの心室頻拍中のMSNAを直接記録した成績がSmithら<sup>40)</sup>により報告されている。彼らは、13例の心室頻拍症例を対象に電気生理学的に誘発した持続型心室頻拍中のMSNAを記録し、心室頻拍開始10秒後にはMSNAは+92%は増加し、MSNAの増加は動脈圧の低下および頻拍時の心拍数と相関するすることを示した。さらに心室頻拍中のMSNAは、洞調律時にみられた心拍同期性が消失していることを明らかにした。

今回の高頻度心室期外刺激の検討においては、健康者を対象としたため短時間の刺激としたが、100拍/分から200拍/分の広範囲な刺激頻度で心室期外刺激を行った。その結果、高頻度心室期外刺激時には洞調律時より大きなMSNAバーストが出現し、MSNAバーストの大きさは刺激頻度および動脈圧の低下と相関し、Smithらの成績<sup>40)</sup>と一致した。さらに今回の検討では、刺激頻度の増加に伴いバースト持続時間が延長し、180拍/分以上の高頻度心室期外刺激ではバーストの大きさと動脈圧、刺激頻度との相関関係は認められなくなり、MSNAの特徴としての心拍同期性は消失した。また、150拍/分未満の刺激頻度では大きなMSNAバースト出現後動脈圧は上昇したが、180拍/分以上では動脈圧の回復はみられなかった。これらの成績から、心拍数の少ない心室頻拍ではMSNAバーストの出現により血行動態の改善がみられるが、180拍/分以上の心室頻拍ではMSNAバーストの出現にもかかわらず、頻拍による心拍出量の低下を代償することができず動脈圧は低下した状態が持続し、交感神経活動は持続的な興奮状態になるものと思われる。

心拍数の早い心室頻拍において、MSNAの特徴である心拍同期性が消失する機序は明らかではないが、2つの機序が考えられる。第1にMSNAの心拍同期性の出現に動脈圧受容体が重要な働きをすることは前述したが、早い心拍数では動脈圧の持続的な低下がおり、動脈圧受容体からの求心性抑制性インパルスの持続的な低下あるいは消失がおこるためと思われる。第2に中枢の虚血の関与である。中枢の虚血は著明な交感神経活動亢進をもたらすことは古くより知られており<sup>49)</sup>、持続的な動脈圧の低下による中枢の虚血と動脈圧受容体からの求心性入力<sup>50)</sup>の持続的な減少により交感神経活動が持続的な活動になるものと思われる。

一方、動物実験において心室頻拍時には心肺圧受容体が重要な働きをすることの成績がみられる。Halliwill<sup>50)</sup>らは、心室頻拍における交感神経活動を評価するため、麻酔人工呼吸下の8頭の健康イヌを対象に、高頻度右室期外刺激(刺激頻度214拍/分、持続時間1分)を施行し、腎交感神経に及ぼす影響を検討した。高頻度右室期外刺激により腎交感神経活動は対照時-19±10%、洞大動脈除神経後に-53±8%、心肺除神経後に+56±19%、両神経の除神経後に+16±6%となり、心肺圧受容体を介する交感神経活性抑制が重要であると報告した。しかし、ヒトにおいては心室頻拍や高頻度心室性期外刺激時には、イヌと異なり、交感神経活動は著明に亢進しており、ヒトでは心肺圧受容体を介する交感神経活動の抑制の関与は少ないものと思われる。

PVCや心室頻拍に交感神経活動の亢進は血行動態の安定化に

は重要な働きをするが、不整脈自体を増悪させる可能性がある。動物実験において、交感神経活動の亢進は心室細動閾値を減少させ、虚血心筋における心筋の受感性を高めることが報告されている<sup>45)</sup>。

Lombardiら<sup>9)</sup>の報告では26頭のイヌを使用し、10分間の虚血は心室細動閾値を25±1.3mAから16±2.3mAに減少させ、同時に心交感神経の節前線維の活動を4.4±0.2インパルス/秒から6.3±0.5インパルス/秒と増悪させた。しかし、両側の星状神経節切断後には虚血中の心室細動閾値の低下はみられないことを明らかにし、虚血における心室細動の発症に交感神経活動が重要な働きをすることを示した。しかし、今回の検討でみられたPVCや心室頻拍による交感神経活動の亢進がさらなる不整脈の発生や増悪にどのように関与するかは明らかではない。PVCや心室頻拍時の交感神経活動およびその修飾を理解することは、心室性不整脈の治療<sup>15)52)</sup>、交感神経活動を亢進させる薬物における催不整脈作用や突然死を解決するうえで重要な問題であり、今後この点に関する検討が必要と思われる。

## 結 論

微小神経電図法を用いPVC、単発心室期外刺激および高頻度心室期外刺激とMSNAとの関係を検討し、以下の結論を得た。

1. PVC出現時には、ほぼ一定の潜伏期間の後洞調律時に比べ有意に大きなMSNAバーストが出現し、MSNAバースト出現後に交感神経活動の静止がみられた。
2. MSNAバーストの大きさとPVC時の拡張期圧との間には有意な負の相関を認めた。
3. 単発心室期外刺激においても、洞調律時に比し有意に大きなMSNAバーストがみられ、MSNAバーストの大きさは連結期、収縮期圧、拡張期圧と有意な負の相関を、単発心室期外刺激前の洞心拍から期外収縮時の収縮期圧、拡張期圧の低下の程度、期外収縮後の休止期と有意な正の相関を認めた。
4. MSNAバースト出現後の交感神経活動の静止の持続時間は、拡張期圧と有意な負の相関を、MSNAバーストの大きさと有意な正の相関を認めた。
5. 高頻度心室期外刺激では、刺激開始数拍後に最低動脈圧となり、刺激頻度と有意な正の有意な相関を認めるMSNAバーストが出現した。また、MSNAバーストの大きさは高頻度心室期外刺激中の最低収縮期圧と有意な負の相関を認めた。
6. 刺激頻度180拍/分以上および最低収縮期圧60mmHg以下では、MSNAバーストの大きさは刺激頻度、最低収縮期圧とは有意な相関は認められなかった。

以上の成績より、PVC、単発心室期外刺激時や高頻度心室期外刺激時には動脈圧の低下により動脈圧受容体を介し大きな交感神経バーストが出現し、不整脈自体が交感神経活動状態に影響する可能性が示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御検閲を賜りました恩師小林健一教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行に際し終始、御指導、御助言をいただきました金沢大学保健学科高田重男教授、金沢大学第一内科杉本尚樹先生および金沢大学第一内科の諸先生方に深謝いたします。

なお、本論文の一部は、第56回日本循環器学会総会(1992年3月、東京)、第58回日本循環器学会総会(1994年3月、東京)、第2回国際病態生理学会(1994年11月、京都)において報告した。

## 文 献

- 1) Corr PB, Gillis RA. Autonomic neural influences on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction. *Circ Res* 43: 1-9, 1978
- 2) Randall WC, Euler DE, Jakobs K, Wehrmacher W, Kaye MP, Hageman GR. Autonomic neural control of cardiac rhythm: The role of autonomic imbalance in the genesis of cardiac dysrhythmia. *Cardiology* 61: 20-36, 1976
- 3) Euler DE, Nattel S, Spear JF, Moore EN, Scanlon PJ. Effect of sympathetic tone on ventricular arrhythmias during circumflex coronary occlusion. *Am J Physiol* 249: H1045-H1050, 1985
- 4) Lombardi F, Verrier RL, Lown B. Relationship between sympathetic neural activity, coronary dynamics, and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 105: 958-965, 1983
- 5) Lichstein E, Morganroth J, Harrist R, Hubble E, BHAT study group. Effect of propranolol on ventricular arrhythmia. The beta-blocker heart trial experience. *Circulation* 67 (suppl I): I-5-I-10, 1983
- 6) Morrison SF, Barman SM, Gebber GL. Baroreceptor influences on cardiac-related sympathetic nerve activity. *Brain Res* 301: 175-178, 1984
- 7) Herre JM, Thames MD. Responses of sympathetic nerves to programmed ventricular stimulation. *J Am Coll Cardiol* 9: 147-153, 1987
- 8) Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 84: 65-81, 1972
- 9) Vallbo Å, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 59: 919-957, 1979
- 10) 間野忠明, 岩瀬 敏. 筋交感神経活動. *神経進歩* 33: 346-356, 1989
- 11) Wallin BG, Delius W, Sundlöf G. Human muscle nerve sympathetic activity in cardiac arrhythmias. *Scand J Clin Lab Invest* 34: 293-300, 1974
- 12) Fagius J. Muscle nerve sympathetic activity following ectopic heart beats - A note on the burst pattern of sympathetic impulses. *J Auton Nerv Syst* 22: 243-245, 1988
- 13) Welch WJ, Smith ML, Rea RF, Bauernfeind RA, Eckberg DL. Enhancement of sympathetic nerve activity by single ventricular premature beats in humans. *J Am Coll Cardiol* 13: 69-75, 1989
- 14) Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 27: 1053-60, 1996
- 15) Peters RW, Mitchell LB, Brooks MM, Echt DS, Barker AH, Capone R, Liebson PR, Greene HL, the CAST Investigators. Circadian pattern of arrhythmic death in patients receiving encainide, flecainide, or moricizine in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *J Am Coll Cardiol* 23: 283-289, 1994
- 16) 高田重男, 島倉淳泰, 五十嵐厚, 白田和生, 中村由紀夫, 杉本尚樹, 小林健一. 不整脈と筋交感神経活動. *心電図* 13: 155-163, 1993
- 17) Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlöf G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 73: 913-919, 1986
- 18) Yamaguchi N, de Champlain J, Nadeau R. Correlation between the response of the heart to sympathetic stimulation and the release of endogenous catecholamines into the coronary sinus of the dog. *Circ Res* 36: 662-668, 1975
- 19) Watson RDS, Hamilton CA, Reid JL, Littler WA. Changes in plasma norepinephrine, blood pressure and heart rate during physical activity in hypertensive man. *Hypertension* 1: 341-346, 1979
- 20) Bannister R, Ardill L, Fentem P. Defective autonomic control of blood vessels in idiopathic orthostatic hypotension. *Brain* 90: 725-746, 1967
- 21) Johnson JM, Rowell LB, Niederberger M, Eisman MM. Human splanchnic and forearm vasoconstrictor responses to reductions of right atrial and aortic pressures. *Circ Res* 34: 515-524, 1974
- 22) Sprangers RLH, Wesseling KH, Imholz ALT, Imholz BPM, Wieling W. Initial blood pressure fall on stand up and exercise explained by changes in total peripheral resistance. *J Appl Physiol* 70: 523-530, 1991
- 23) Sprangers RLH, Veerman DP, Karemaker JM, Wieling W. Circulatory response to changes in posture: Influence of angle and speed of tilt. *Clin Physiol* 11: 211-221, 1991
- 24) Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 24: 109-121, 1969
- 25) La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: A prospective study. *Circulation* 78: 816-824, 1988
- 26) Yamaguchi I, Kopin IJ. Plasma catecholamine and blood pressure responses to sympathetic stimulation in pithed rats. *Am J Physiol* 237: H305-H310, 1979
- 27) Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton DB, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: Evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 73: 615-621, 1986
- 28) Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 249: H867-H875, 1985
- 29) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of the heart rate fluctuations: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 220-222, 1981
- 30) Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, MPharm, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 90: 234-240, 1994
- 31) Wallin BG. Intraneural recordings of normal and abnormal

- sympathetic activity in man. In R Bannister, CJ Mathias(eds), *Autonomic failure, A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 3rd ed, p359-363, Oxford University Press, Oxford, 1992
- 32) Gebber GL. Basis for phase relations between baroreceptor and sympathetic nervous discharge. *Am J Physiol* 230: 263-270, 1976
- 33) Fagius J, Wallin BG, Sundlöf G, Nerved C, Englesson S. Sympathetic outflow in man after anaesthesia of the glossopharyngeal and vagus nerves. *Brain* 108: 423-438, 1985
- 34) Gabriel M, Seller H. Interaction of baroreceptor afferents from carotid sinus and aorta at the nucleus tractus solitarii. *Pflügers Arch* 318: 7-20, 1970
- 35) Lewis DI, Coote JH. Mediation of baroreceptor inhibition of sympathetic nerve activity via both a brainstem and spinal site in rats. *J Physiol* 481: 197-205, 1994
- 36) Morrison SF, Barman SM, Gebber GL. Baroreceptor influences on cardiac-related sympathetic nerve activity. *Brain Res* 301: 175-178, 1984
- 37) Rogers RF, Paton JFR, Schwaber JS. NTS neuronal responses to arterial pressure and pressure changes in the rat. *Am J Physiol* 265: R1355-R1368, 1993
- 38) Andresen MC, Yang M. Rapid baroreceptor resetting is unaltered by chronic hypertension in rats. *Am J Physiol* 256: H1228-H1235, 1989
- 39) Felder RB, Mifflin SW. Modulation of carotid sinus afferent input to nucleus tractus solitarius by parabrachial nucleus stimulation. *Circ Res* 63: 35-49, 1988
- 40) Papas S, Ferguson AV. Electrophysiological evidence of baroreceptor input to area postrema. *Am J Physiol* 261: R9-R13, 1991
- 41) Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 325: 618-624, 1991
- 42) Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: Source, fate, and functions. *Physiol Rev* 70: 963-985, 1990
- 43) Sabbah HN, Goldberg AD, Schoels W, Kono T, Webb C, Brachmann J, Goldstein S. Spontaneous and inducible ventricular arrhythmias in a canine model of chronic heart failure: Relation to haemodynamics and sympathoadrenergic activation. *Eur Heart J* 13: 1562-1572, 1992
- 44) Morady F, Dicarlo LA Jr, Halter JB, de Buitelir M, Krol RB, Baerman JM. The plasma catecholamine response to ventricular tachycardia: Induction and external countershock during electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 8: 584-591, 1986
- 45) Morady F, Halter JB, DiCarlo LA Jr, Baerman JM, de Buitelir M. The interplay between endogenous catecholamines and induced ventricular tachycardia during electrophysiologic testing. *Am Heart J* 113: 227-233, 1987
- 46) Feldman T, Carroll JD, Munkenbeck F, Alibali P, Feldman M, Coggins DL, Gray KR, Bump T. Hemodynamic recovery during simulated ventricular tachycardia: Role of adrenergic receptor activation. *Am Heart J* 115: 576-587, 1988
- 47) Ellenbogen KA, Smith ML, Thames MD, Mohanty PK. Changes in regional adrenergic tone during sustained ventricular tachycardia associated with coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 65: 1334-1338, 1990
- 48) Smith ML, Ellenbogen KA, Beightol LA, Eckberg DL. Sympathetic neural responses to induced ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 18: 1015-1024, 1991
- 49) Bernat K, Laszlo F, Emil P. Two-phase change of sympathetic rhythms in brain ischemia, Cushing reaction, and asphyxia. *Am J Physiol* 256: R120-R132, 1989
- 50) Halliwill JR, Minisi AJ, Smith ML, Eckberg DL. Renal sympathetic responses to conflicting baroreceptor inputs: Rapid ventricular pacing in dogs. *J Physiol*. 471: 365-378, 1993
- 51) Opthof T, Dekker LR, Coronel R, Vermeulen JT, Capelle FJ, Janse MJ. Interaction of sympathetic and parasympathetic nervous system on ventricular refractoriness assessed by local fibrillation intervals in the canine heart. *Cardiovasc Res* 27: 753-759, 1993
- 52) Stramba-Bandiale M, Lazzarotti M, Facchini M, Schwartz PJ. Malignant arrhythmias and acute myocardial ischemia: Interaction between flecainide and the autonomic nervous system. *Am Heart J* 128: 973-982, 1994

**Title Effects of Ventricular Arrhythmias on Sympathetic Nervous Activity in Humans** Atsuhiro Shimakura,  
Department of Internal Medicine ( I ), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — J. Juzen Med Soc., 106,  
143 — 154 (1997)

**Key words** premature ventricular contraction, muscle sympathetic nerve activity, ventricular tachycardia, arterial baroreceptor

#### **Abstract**

The purpose of this study was to clarify whether ventricular arrhythmias modify sympathetic nerve activity and to assess the mechanism contributing to increased sympathetic nerve activity. The effects of premature ventricular contraction (PVC, n=13), single ventricular pacing (SVP, n=12) and rapid ventricular pacing (RVP, n=10) on muscle sympathetic nerve activity were examined (MSNA) using microneurographic technique. PVCs were followed by an MSNA burst and evoked greater burst area than those occurring during sinus rhythm in all cases. These large MSNA bursts were followed by long periods of neural silence. There was an inverse correlation between the burst area and diastolic arterial pressure. In all cases, SVP evoked greater burst areas than those that occurring during sinus rhythm. There were inverse correlations between the burst area and coupling interval, systolic arterial pressure or diastolic arterial pressure. There were positive correlations between the burst area and systolic arterial pressure gradient, diastolic arterial pressure gradient or diastolic pause. There were significant correlations between the duration of neural silence and the burst area or diastolic arterial pressure. RVP evoked obvious hypotension and large MSNA burst, which was significantly correlated to the pacing rate. There was a significant correlation between the burst area and minimal systolic arterial pressure during ventricular pacing. However, during RVP at the rate of 180 bpm or more, there was no significant correlation between the burst area and the pacing rate or minimal systolic arterial pressure, and sympathetic bursts appeared as broad surges that lacked clear pulse-synchrony. These results showed that PVC, SVP and RVP evoked sympathoexcitation via the arterial baroreceptor and suggest that ventricular arrhythmias modified sympathetic nervous control of circulation.