

Clinical Significance of the Classification of the Sick Sinus Syndrome Based on Autonomic Nerve Influences

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	http://hdl.handle.net/2297/7816

自律神経系の関与様式に基づく洞不全症候群の 分類とその臨床的意義

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

松 下 重 人

(昭和60年7月31日受付)

洞結節障害による徐脈を示す洞不全症候群 (sick sinus syndrome, SSS) において、洞結節に対する自律神経系の関与様式について検討した。56名のSSSの患者と13名のコントロールとしての正常者にプロプラノロール0.2 mg/kgとアトロピン0.04 mg/kgによる薬物的自律神経遮断 (pharmacologic autonomic blocking, PAB) を行い、基本洞周期 (basic cycle length, BCL) と心電図上のP-P間隔の上記の各薬剤に対する反応、PAB後のP-P間隔 (intrinsic cycle length, ICL) を求めた。また、圧反射、Valsalva手技およびイソプロテレンール負荷試験を行い、これらの成績と自律神経系の洞結節に対する関与様式と対比検討した。さらに、臨床症状、心房 overdrive testによる洞自動能回復時間 (sinus node recovery time, SNRT) について検討し、SSSの重症度を判定するとともに追跡調査を行い、ペースメーカー植え込み適応の有無と予後について検討した。プロプラノロールによってP-P間隔が20%未満の延長度を示し、さらにアトロピンによりP-P間隔が20%以上の短縮度を示し、コントロール群と同じ反応を示した28名をA群、アトロピンによるP-P間隔が20%未満の短縮度を示した28名をB群とした。B群はさらにプロプラノロールによりP-P間隔が20%以上延長したものをBI群 (28名中12名)、20%未満を示したものをBII群 (28名中16名) とに分類した。A群では圧反射とValsalva手技による自律神経刺激に対する反応およびイソプロテレンールに対する反応は、いずれもコントロール群と同様の傾向を示した。これに対してBI群およびBII群では、いずれの反応もコントロール群およびA群にくらべて有意に低下していた。BCLには3群間で有意の差はみられなかったが、A群にくらべてBI群、BII群では、ICLとSNRTはいずれも有意に延長を示し、BI群とBII群の洞結節の障害はより高度であった。そしてBI群とBII群の臨床症状は、A群にくらべてより重かった。以上の成績より洞結節障害が軽度の時は、洞結節に対する自律神経系の作用は正常であるが、洞結節障害が進行すると、洞結節に対する自律神経系の関与様式は正常のそれとは異なるものと考えられた。予後調査についてみると、B群21名の患者がペースメーカー植え込みが必要であり、13名で症状が改善したのに対し、A群22名がペースメーカーの必要がなく、症状は改善した。自律神経系の関与様式からみたSSSの分類は、洞結節の障害度およびSSS患者の予後を予測する上で臨床上有用であると思われる。

Key words sick sinus syndrome, autonomic nerve system, propranolol, atropine, pacemaker

正常の洞結節機能は、洞結節固有の刺激生成能と洞房伝導能およびこれらに影響する外的要因により決定される。外的要因のなかで最も重要なものは自律神経系の関与であり¹⁾²⁾、洞頻度は大部分この自律神経系の

作用により影響をうけるとされている^{3)~6)}。これに対して、洞不全症候群 (sick sinus syndrome, SSS) は、洞結節機能の低下に基づく徐脈あるいは心停止のため臨床症状を呈する症候群であるとされている⁷⁾⁸⁾。この

Abbreviations: BCL, basic cycle length; ICL, intrinsic cycle length; IHR, intrinsic heart rate; Max. R-R, maximum R-R interval; PAB, pharmacologic autonomic blocking; PM, pacemaker; SNRT, sinus node recovery time; SSS, sick sinus syndrome.

SSSの病態においては、自律神経系の影響は極めて大きいとされ、その関与様式は次の様に考えられている^{9)~11)}。すなわち、1)洞結節は正常であるが、自律神経系の変化により機能的徐脈を示す場合、2)洞結節の障害があるが自律神経系は正常者と同様に作用している場合、3)洞結節の障害があり、かつ自律神経系の作用が正常と異なっている場合である。

これまで Mandel ら⁹⁾は SSS 患者についてアトロピンとイソプロテレノールに対する反応様式について検討し、さらに Valsalva 手技および頸動脈洞刺激試験の結果、SSS においては交感神経の反応性は正常であったが、迷走神経系においては正常な反応性はみられなかったとしている。Dighton¹⁰⁾¹¹⁾は自律神経作働薬と自律神経刺激に対する応答から、洞性徐脈と洞房ブロック患者は、生理的なもの、洞結節障害によるもの、および迷走神経緊張亢進によるものと区分されるとしている。また Jordan ら¹²⁾もアトロピンとプロプラノロールによる薬物的自律神経遮断後の心拍数 (intrinsic heart rate, IHR) より内因性洞結節障害の程度を検討し、SSS を内因性の洞結節障害と洞結節機能に対する自律神経調節異常に分けられるとした。しかしながら、前述の如く、これまでに SSS 患者での交感神経系と副交感神経系の影響を正常者と比較し、洞結節障害の程度と対比して検討した報告はない。

そこで本研究では SSS 患者での自律神経系の作用を明らかにするために、自律神経遮断薬であるプロプラノロールとアトロピンに対する洞周期の変動を正常者と比較し、洞周期の変動様式に基づいて SSS の分類を試みた。さらに SSS の重症度に関する電気生理学的パラメーター、臨床症状、予後およびペースメーカー (pacemaker, PM) の必要性について各群で比較し、この分類の臨床的有用性を検討した。

対象および方法

1. 対象

対象は表 1 に示す。昭和 54 年 4 月より 57 年 10 月までに金沢大学第 1 内科に入院し、めまい、失神などの中枢神経症状あるいは胸痛、労作時呼吸困難などの胸部症状を有し、心電図上 1 分間 50 以下の洞性徐脈、洞房ブロックあるいは洞停止が認められた患者 56 名を対象とした。内訳は男 34 名、女 22 名、年齢は 15 才から 83 才、 58 ± 16 才 (平均 \pm 標準偏差) であった。SSS の診断は Ferrer⁷⁾、Rubenstein ら⁸⁾の基準を満たすものとした。SSS 56 名のうち通常的心電図記録やモニター心電図などで、洞性徐脈のみのもの 17 名、洞性徐脈に洞房ブロックないし洞停止を示すもの 20 名、徐脈頻脈症候群のあるもの 19 名であった。また、心疾患の

ない正常者 13 名、(内訳、男 9 名、女 4 名、年齢は 39 才から 75 才、平均 56 ± 11 才) をコントロール群として検討した。以下に述べる諸検査はいずれも被検者とその家族の同意を得て行った。

2. 方法

1) 薬物的自律神経遮断

自律神経系の洞結節への関与様式をみる目的で薬物的自律神経遮断 (pharmacologic autonomic blocking PAB) をコントロール群を含めて全例に行った¹³⁾。まず、PAB 前の基本洞周期 (basic cycle length, BCL) を求めた後、プロプラノロール 0.2 mg/kg を 10 分で静脈内投与し、投与 10 分後に P-P 間隔を測定した後、アトロピン 0.04 mg/kg を 3 分で注入し、終了 5 分後の P-P 間隔を intrinsic cycle length (ICL) とした¹³⁾。P-P 間隔は、プロプラノロールおよびアトロピン投与前、各薬剤投与後のいずれも 20 心拍の平均をとり msec で表示した。プロプラノロールによる P-P 間隔の変化率は薬剤投与前値に対する % で、またアトロピンによる P-P 間隔の変化率は、プロプラノロール投与後の P-P 間隔に対する % で表した。ICL は心拍数に換算し、これをその例の IHR とした。正常者の IHR は Jose ら¹³⁾の検討によると、年齢とともに直線的に低下するとされ、年齢との関係は $IHR = 118.1 - (0.57 \times \text{年齢})$ の式で示され、20 才での 95% 信頼限界は $\pm 14\%$ 、60 才では $\pm 18\%$ であるので、この信頼限界以下の場合を異常とした。

SSS 56 名中 21 名については、PAB 施行 32 時間以上経過した午前 0 時に再び PAB を行い、PAB に対する P-P 間隔反応の再現性を検討した。

2) イソプロテレノール注入、Valsalva 手技および

Table 1. Subjects and electrocardiographic classification of the patients with sick sinus syndrome

Sick sinus syndrome			
No. of cases	Sinus brady-cardia	SA block or sinus arrest	Atrial tachy-arrhythmia
17	+		
20	+	+	
19	+	+	+
Total	56; Age, 58 ± 16 years; Male, 34; Female, 22		
Control			
Total	13; Age, 56 ± 11 years; Male, 9; Female, 4		

SA block, sino-atrial block. + means that the electrocardiograms with sick sinus patients showed the arrhythmias of the table.

The age data are presented as mean \pm SD.

圧反射

さらに自律神経刺激に対する洞結節の反応をみる目的で、イソプロテレノール注入による P-P 間隔の変化を SSS 16 名、コントロール群 7 名で、Valsalva 手技、血圧の急激な変化に対する P-P 間隔の変動性 (圧反射) を SSS 17 名、コントロール群 9 名で検討した。

イソプロテレノール注入は $1 \mu\text{g}/\text{min}$ の速度で 5 分、続いて $2 \mu\text{g}/\text{min}$ で 5 分間行い⁹⁾、それぞれの注入終了時の P-P 間隔の 10 心拍を平均し、注入前の P-P 間隔の 10 心拍の平均に対する変化を変化率 (%) とし示した。

Valsalva 手技および圧反射については、血圧の変化は上腕動脈にテフロン針を留置し、Statham P23ID 圧トランスジューサーにより、心拍数の変化は心電図連続監視装置 (RM6000, 日本光電社製) により記録し、測定した。Valsalva 手技は、患者に 40 mmHg の呼吸位を 15 秒間行わせ、その解除後 25 秒までの P-P 間隔の変動を 1 拍毎に計測し、最大 P-P 間隔と最小 P-P 間隔の変化率 (%) を求めた¹⁴⁾¹⁵⁾。圧反射機能については、Smyth ら¹⁶⁾の方法に従い、フェニレフリン (50~150 μg , 急速静注)、亜硝酸アミル (0.25 ml, 吸入) を用いて、それぞれ一過性の収縮期血圧の昇圧と一過性の降圧に対する心拍反応の検査を 2 回以上施行し、とくに前者においては、Takeshita ら¹⁷⁾の基準を満たすものを採用して後者とあわせて圧反射機能の指標とした。

3) 電気生理学的検討

SSS 患者では 72 時間前より無投薬とし、大腿静脈より 2 本の電極カテーテルを挿入し、His 束電位を記録しつつ高位右房にて、毎分 80, 90, 100, 110, 120, 130, 150 および 180 の頻度で 30 秒間刺激 (overdrive test)、刺激中止後最初の洞性と思われる P 波が出現するまでの時間を洞自動能回復時間 (sinus node recovery time, SNRT) とした¹⁸⁾。そして刺激頻度にかかわらず最長の SNRT をその患者の SNRT とした。またモニター心電図上での最長の心停止時間を最大心停止時間 (maximum R-R interval, Max. R-R) とした。

4) 追跡調査

追跡調査については、期間は昭和 54 年 4 月より 58 年 3 月まで行い、患者へのアンケート用紙の郵送による回答から、次の調査項目について、当科入院時と比較して検討を行った。すなわち、PM 植え込みを行ったものを行わなかったものによる予後および自覚症状、失神およびめまいの中枢神経症状、ならびに胸痛および呼吸困難の胸部症状改善度である。PM 植え込みの決定は、臨床症状の程度と頻度に基づいて行った。

5) 統計学的検討

計測値はいずれも平均値±標準偏差を示し、有意差の検定には Student t 検定、chi-square 検定を用い、p 値 0.05 以下の場合に有意差ありと判定した。

成 績

1. 自律神経遮断による洞結節自動能の変化

1) コントロール群での P-P 間隔

プロプラノロールによって P-P 間隔は全例延長したがその変化率は 20% 未満であった。これに対してアトロピンによって P-P 間隔は全例短縮し、20% 以上の変化率を示した (図 1)。

2) SSS での P-P 間隔

SSS 56 名中 28 名ではプロプラノロールとアトロピンによる P-P 間隔の変化率はそれぞれ 20% 未満と、20% 以上を示し、これはコントロール群と同様の変化であり、これを A 群とした。次に残りの 28 名中 12 名ではプロプラノロールによる変化率が 20% 以上を示したのに対して、アトロピンによる変化率は 20% 未満を示し、これを BI 群とした。さらにプロプラノロールおよびアトロピンによる P-P 間隔の変化率がそれぞれ 20% 未満を示した残りの 16 名を BII 群とした (図 1)。

3) SSS での自律神経遮断による P-P 間隔の再現性

SSS における PAB による P-P 間隔の変化の再現性について、午後 4 時と睡眠中の午前 0 時に検査を行い、比較検討した。これによるとプロプラノロールによる P-P 間隔の変化率は、A 群では午後 4 時では $6.0 \pm 6.5\%$ 、午前 0 時では $3.9 \pm 9.0\%$ と有意な変化はなく、また BI 群ではそれぞれ $24.9 \pm 3.0\%$ 、 $23.6 \pm 7.9\%$ であり、さらに BII 群では $7.1 \pm 5.0\%$ 、 $11.9 \pm 21.3\%$ で、いずれの群でも同様に有意差はみられなかった。しかし個々の症例についてみると、BI 群では 26% から 7%、BII 群では 8% から 55% を示した症例がそれぞれ 1 例みられた (図 2, 上段)。これに対してアトロピンによる P-P 間隔の午後 4 時と午前 0 時での変化率は、A 群ではそれぞれ $28.6 \pm 6.1\%$ 、 $30.1 \pm 9.9\%$ 、BI 群 $11.4 \pm 6.3\%$ 、 $11.3 \pm 4.3\%$ 、BII 群 $7.7 \pm 11.6\%$ 、 $8.1 \pm 7.2\%$ といずれの群も両時刻において有意差はみられなかったが、A 群の 1 例は 20.5% から 12% の変化率を示した (図 2, 下段)。

2. 自律神経刺激に対する洞結節自動能の変化

1) イソプロテレノールによる P-P 間隔の変化

イソプロテレノールによる P-P 間隔の変化を図 3 に示したが、イソプロテレノール $1 \mu\text{g}/\text{min}$ 投与 5 分後の P-P 間隔の短縮率は (図 3, 左)、コントロール群 $29.6 \pm 7.7\%$ 、A 群 $25.6 \pm 6.5\%$ 、BI 群 $6.0 \pm 4.0\%$ 、BII 群 $10.3 \pm 7.1\%$ であり、A 群の短縮率にはコ

コントロール群のそれと有意差はみられなかったが、BI群およびBII群の短縮率はいずれもコントロール群にくらべて有意に低かった(いずれも $p < 0.01$)。また短縮率は、A群ではBI群およびBII群に比較していずれも有意に大きかった(いずれも $p < 0.01$)、BI群とBII群との間には有意差はみられなかった。さらにイソプロテレンールの注入量を $2 \mu\text{g}/\text{min}$ とした時の

5分間投与による成績では(図3, 右), P-P間隔の短縮率はコントロール群 $34.0 \pm 8.0\%$, A群 $42.6 \pm 4.3\%$, BI群 $15.4 \pm 8.6\%$, BII群 $16.2 \pm 8.3\%$ であった。短縮率はBI群およびBII群ではコントロール群およびA群に比較して有意に低かった(いずれも $p < 0.01$)。しかし、BI群とBII群との間およびコントロール群とA群との間には有意差はみられなかった。

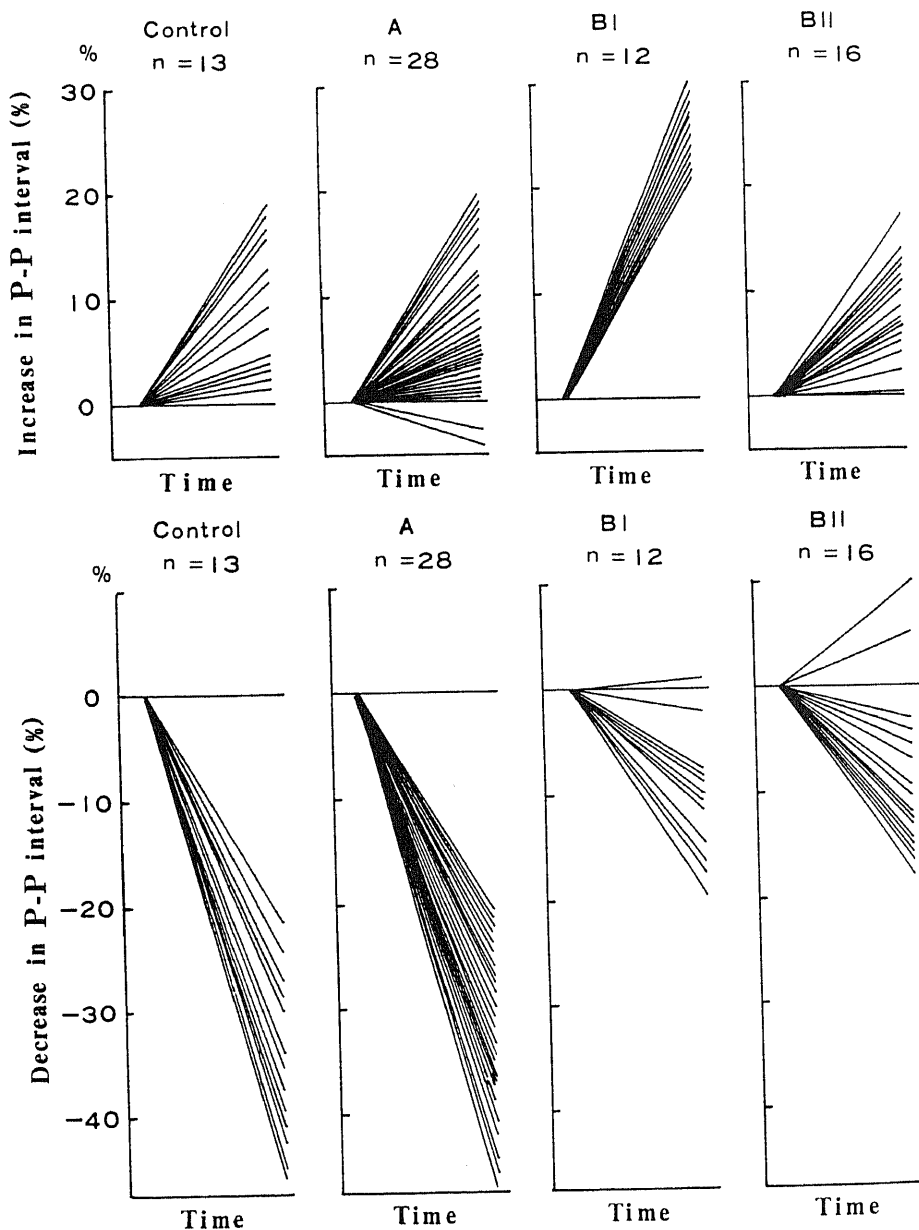


Fig. 1. Effects of propranolol (top) and atropine (bottom) on P-P interval in normal control, group A, BI and BII.

2) Valsalva 手技での P-P 間隔の変化と圧反射
Valsalva 手技による P-P 間隔の変化については (図 4, 左), コントロール群 $69.9 \pm 23.6\%$, A 群 $54.5 \pm 26.1\%$, BI 群 $28.2 \pm 18.6\%$, BII 群 $19.7 \pm 16.4\%$ であり, 変化率はコントロール群に比較して, BI 群, BII 群で有意に小さく (いずれも $p < 0.01$), また A 群に比較して BII 群で有意に小さかった ($p < 0.05$). しかし, コントロール群と A 群, A 群と BI 群

および BI 群と BII 群の間では P-P 間隔の変化率には有意差はみられなかった.

フェニレフリンによる昇圧時の baroreflex slope に関しては (図 4, 中央), コントロール群 10.5 ± 2.6 msec/mmHg, A 群 9.1 ± 3.5 msec/mmHg とコントロール群と A 群の間には有意差はみられなかった. これに対して, BI 群および BII 群の baroreflex slope は, BI 群 2.8 ± 1.5 msec/mmHg, BII 群 1.5 ± 0.7

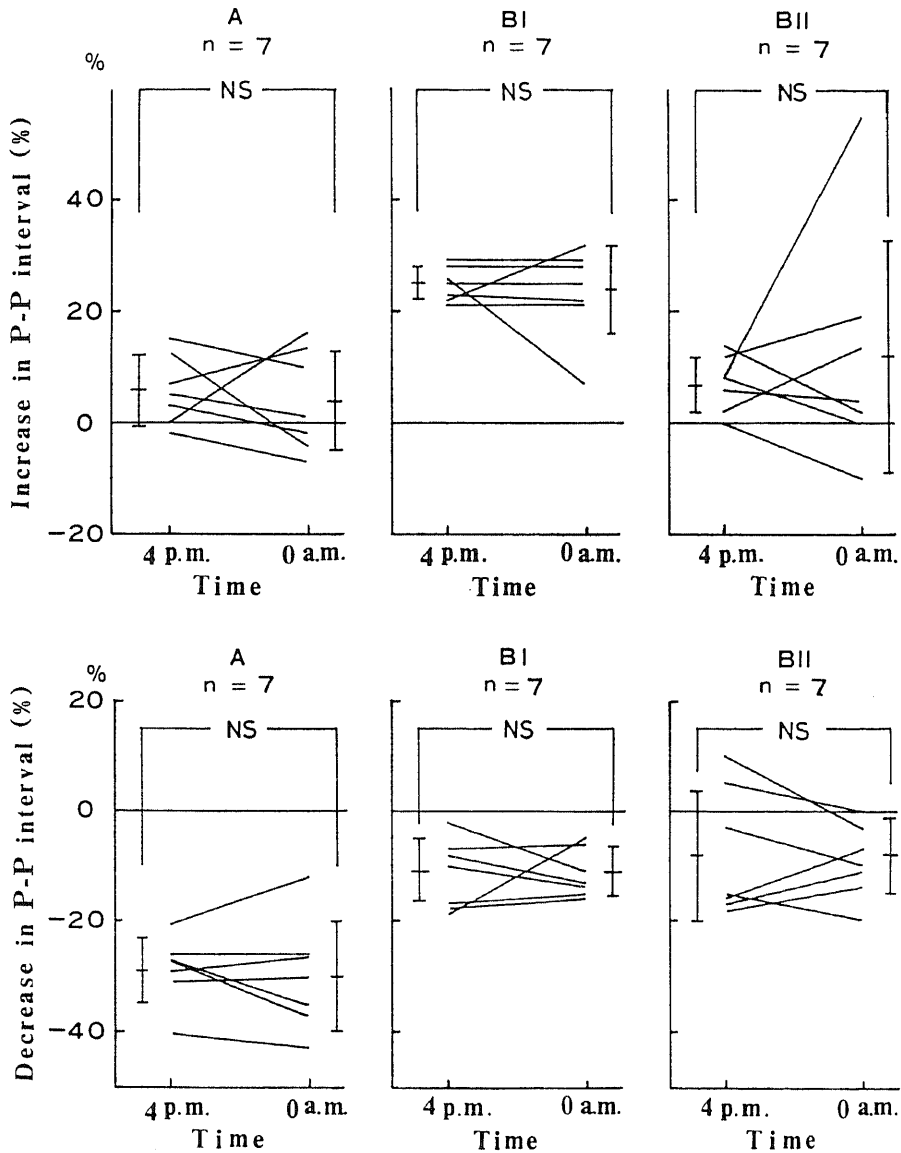


Fig. 2. Effects of propranolol (top) and atropine (bottom) on P-P interval during waking (4 p.m.) and sleeping (0 a.m.) hours in group A, BI and BII. Vertical bars represent mean \pm SD. NS, statistically not significant. (paired Student's t test)

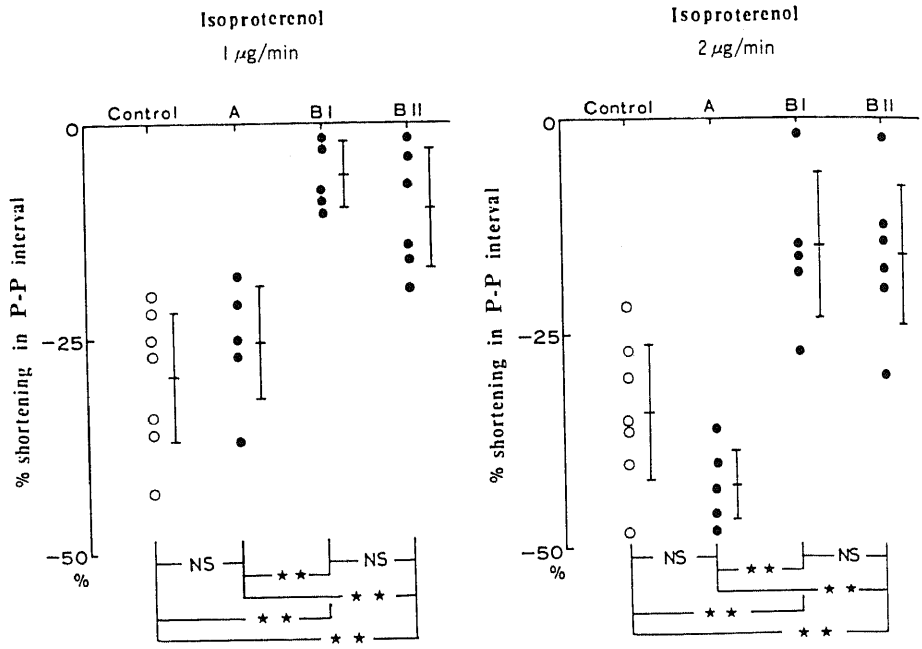


Fig. 3. Effects of isoproterenol on P-P interval in normal control, group A, BI and BII. Vertical bars represent mean ± SD. ★★, $p < 0.01$; NS, statistically not significant. (unpaired Student's t test)

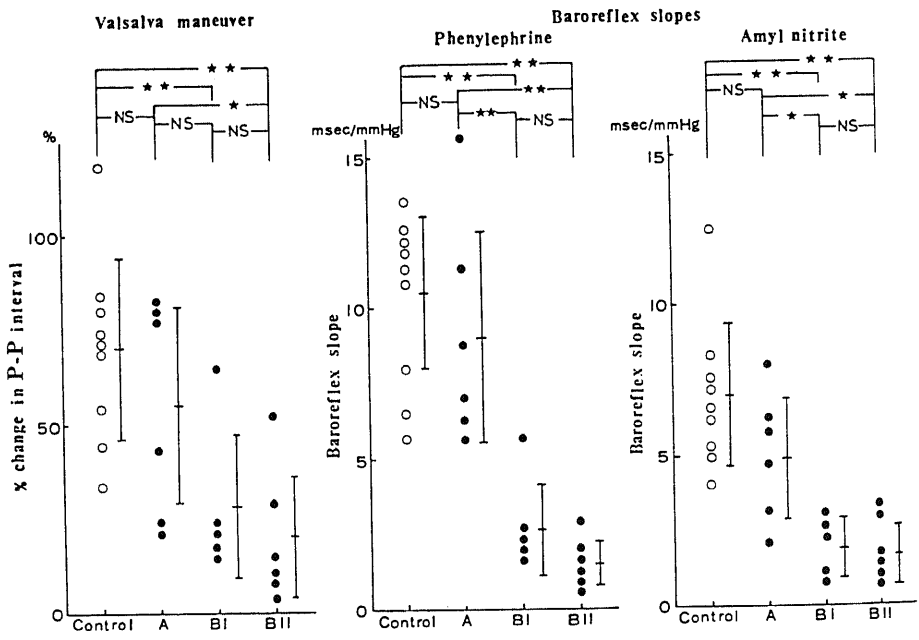


Fig. 4. Response to Valsalva maneuver and baroreflex slopes in normal control, group A, BI and BII. Vertical bars represent mean ± SD. ★, $p < 0.05$; ★★, $p < 0.01$; NS, statistically not significant. (unpaired Student's t test)

msec/mmHg であり、コントロール群および A 群のいずれに対しても有意に低値を示した (いずれも $p < 0.01$)。しかしながら、BI 群と BII 群間には有意差はみられなかった。

亜硝酸アミルによる降圧時の baroreflex slope についてみると (図 4, 右), コントロール群 6.9 ± 2.4 msec/mmHg であるのに対して, A 群 5.0 ± 2.0 msec/mmHg, BI 群 1.9 ± 1.0 msec/mmHg, BII 群 1.6 ± 1.1 msec/mmHg であった。コントロール群と A 群間には有意差はみられなかった。コントロール群および A 群ともその baroreflex slope は BI 群, BII 群のいずれに対しても有意に高値を示したが (コントロール群と BI 群, BII 群 $p < 0.01$, A 群と BI 群, BII 群 $p < 0.05$), BI 群と BII 群間には有意差はなかった。

3. SSS 各群での臨床所見

SSS 例での臨床所見について図 5 に示す。このうち年齢に関しては、A 群 51 ± 17 才, BI 群 64 ± 11 才, BII 群 66 ± 10 才で、平均年齢は A 群では BI 群および BII 群にくらべて有意に低かったが ($p < 0.01$), BI 群, BII 群間には有意差はみられなかった。失神の頻度については、A 群では 28 名中 4 名 (14.3%), BI 群では 12 名中 8 名 (67%), BII 群 16 名中 10 名 (63%) と、A 群にくらべて、BI 群, BII 群で有意に高頻度であった (いずれも $p < 0.01$)。しかし、BI 群と BII 群間では有意差はみられなかった。また、発作性心房細動、上室性頻拍

の頻度は、A 群 28 名中 7 名 (25%), BI 群 12 名中 5 名 (42%), BII 群 16 名中 7 名 (44%) と、BI 群, BII 群で比較的多い傾向を示したが、3 群間で有意差はみられなかった。さらに、IHR が正常範囲以下のものは、A 群 28 名中 10 名 (36%), BI 群 12 名中 9 名 (75%), BII 群 16 名中 14 名 (88%) であり、A 群にくらべて BI 群および BII 群の大部分の例で IHR は異常を示し、A 群と BII 群間には有意差がみられた ($p < 0.01$)。

4. SSS 各群の電気生理学的成績

図 6 に SSS 3 群の午後 4 時での BCL, ICL, SNRT および Max. R-R を示す。まず BCL についてみると、A 群 1143 ± 218 msec, BI 群 1077 ± 286 msec, BII 群 1260 ± 500 msec と、3 群間に有意差はみられなかった。これに対して、ICL は A 群 834 ± 178 msec, BI 群 1200 ± 300 msec, BII 群 1227 ± 526 msec であり、A 群にくらべて BI 群, BII 群のいずれの ICL も有意に延長を示した (いずれも $p < 0.01$)。しかしながら、BI 群と BII 群との間には差はみられなかった。次に SNRT についてみると、A 群 2.14 ± 1.26 秒, BI 群 3.52 ± 2.20 秒, BII 群 3.37 ± 1.16 秒と、BI 群と BII 群のいずれの SNRT も A 群にくらべて有意に延長していたが (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$), BI 群と BII 群間には有意差はなかった。Max. R-R に関しては、A 群 2.33 ± 0.98 秒に対して、BI 群 4.06 ± 2.28 秒, BII 群 3.52 ± 1.70 秒と、BI 群, BII 群のいずれも A 群よりも有意の延長を示した (いずれも $p < 0.05$)。しかし BI

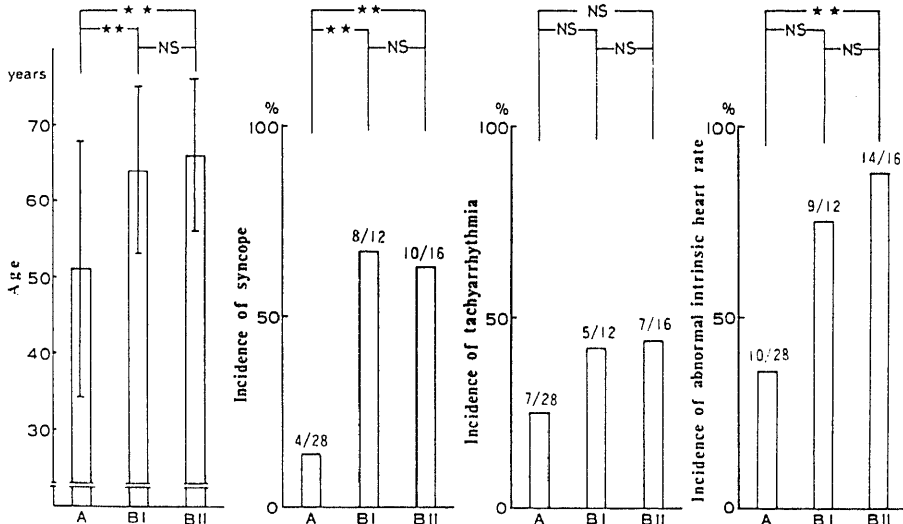


Fig. 5. Clinical profiles in group A, BI and BII. The age data are presented as mean \pm SD. Figures in each column indicate number of cases. Age was analyzed by unpaired Student's t test. Incidence of syncope, tachyarrhythmia and abnormal intrinsic heart rate were analyzed by the chi-square method. $\star\star$, $p < 0.01$; NS, statistically not significant.

群とBII群間では有意差はみられなかった。

5. 追跡調査

SSS各群での6カ月から48カ月、平均28カ月経過

した時点でのPM植え込みの有無による臨床病状の推移を図7に示す。回答が得られなかったものはA群、BII群それぞれ1名で全体の3.6%であった。

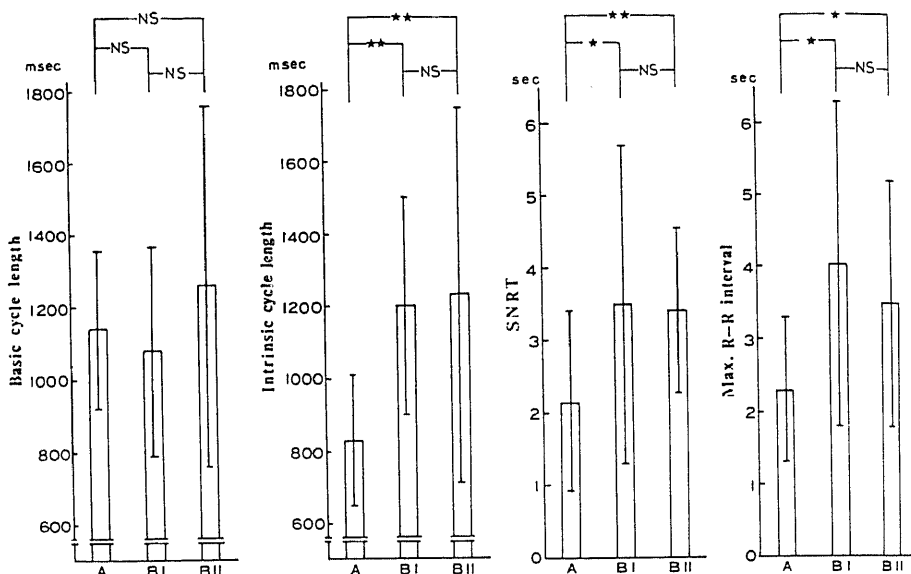


Fig. 6. Basic cycle length, intrinsic cycle length, SNRT and Max. R-R interval in group A, BI and BII. SNRT, sinus node recovery time; Max. R-R interval, maximum R-R interval. Max. R-R interval means maximum cardiac pause observed by monitor electrocardiograms. Vertical bars represent mean \pm SD. ★, $p < 0.05$; ★★, $p < 0.01$; NS, statistically not significant. (unpaired Student's t test)

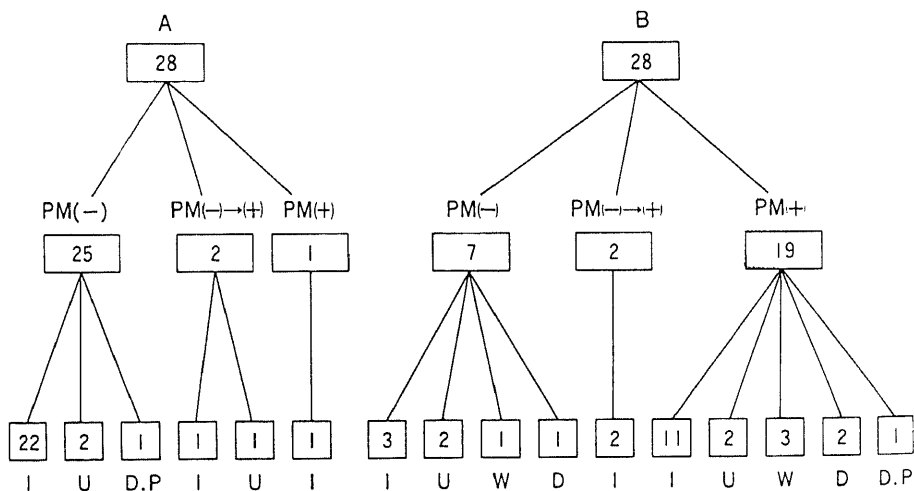


Fig. 7. Prognosis of the group A and B (BI and BII) patients with or without permanent pacemaker. Figures indicate number of cases. PM(+), with permanent pacing; PM(-), without permanent pacing; PM(-) \rightarrow PM(+), with permanent pacemaker implantation during follow up period. I, U, W and D represent respectively clinically improved unchanged, worsened and died during follow up. D, P means a patient whose prognosis is unknown.

A群では入院時PM植え込みを要したものは頻回の失神があった1名のみであり、経過観察中2名にPM植え込みを必要とした。この2名はいずれも発作性上室性頻拍症が頻回に起こり、発作予防のための抗不整脈剤の投与後に長い心停止がみられたため、PM植え込み術を行ったものである。これら3名を除くA群の25名中22名については、PM植え込みの必要はなく、経過中自覚症状の改善がみられ、症状の悪化したものはなかった。

これに対してB I群とB II群を含めてのB群では、28名中19名にPM植え込みが必要であり、さらに当初PM植え込みの必要はなかったが経過中に中枢神経症状が悪化し、PMを必要とした症例は2名みられた。死亡については、B群に3名みられ、このうちBI群1名、BII群2名で、死因はPM植え込み術を行った2名については、いずれも脳血管障害、PM植え込みを行わなかった他の1名は肝硬変によるものであった。PM植え込みを行った21名について症状の改善がみられたのは13名と約半数で、不変2名、悪化3名であった。PMを植え込まなかった7名中3名では自覚症状は改善されたが、残り4名中1名は死亡し、3名では不変ないし悪化がみられた。

次に症状別にその推移をみるとまずPMを植え込まなかった例については(図8, 上段, 左右), 失神やめまいなどの中枢神経症状を有する例数は、A群では

16名から4名と減少し、これはいずれも内科的治療を受けずに自然経過で改善したものであった。一方、B群ではその数は5名から3名と減少を示したが、これはいずれも内科的治療によるものであった。次に呼吸困難、胸痛の胸部症状を有した症例の推移については、A群に関しては5名から2名と減少し、これに対してB群では、胸部症状の改善が得られたものはなかった。次にPMを植え込んだ例では(図8, 下段, 左右), 中枢神経症状を呈する症例数の推移は、A群では3名から2名であり、これに対してB群では19名から5名とPMにより明らかな症状を有する患者数の減少がみられた。一方、胸部症状を呈する症例数の推移については、A群では3名から1名と減少したのに対し、B群では7名から10名と逆に増加した。

考 察

洞結節には副交感神経と交感神経が豊富に分布しているが¹⁹⁾²⁰⁾, アセチルコリンとカテコラミンは、洞結節のペースメーカー細胞に直接作用し、洞結節機能の調節は専ら自律神経系の関与によるとされている^{3)~6)}。従って、徐脈を主症状とするSSSにおいて、自律神経系の洞結節に対する関与をみることは、SSSの成因、病態を理解する上で極めて重要であると考えられる。現在までSSSでの自律神経系の洞結節への関与様式、あるいは洞結節の自律神経系に対する反応性について

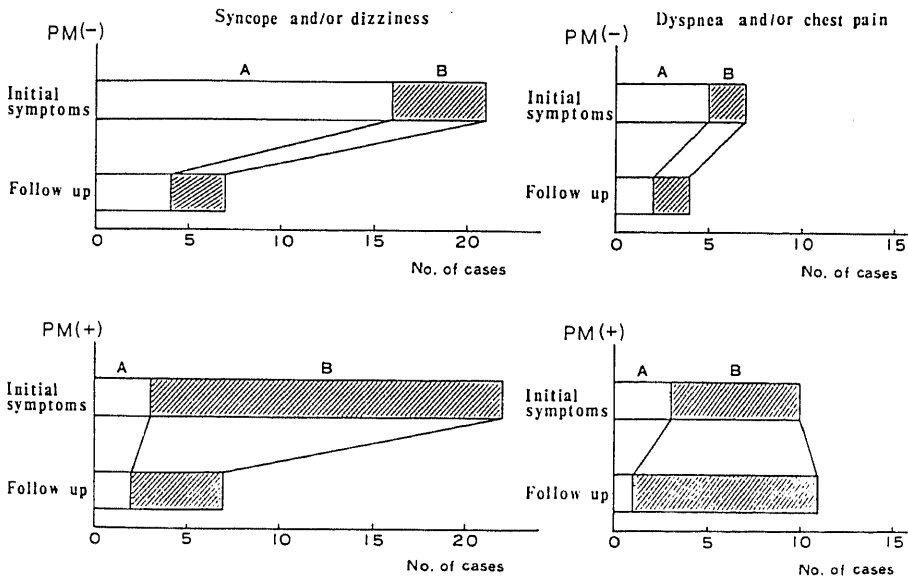


Fig. 8. Clinical features of the group A and B (BI and BII) patients with or without permanent pacemaker. PM(+), with permanent pacing; PM(-), without permanent pacing.

は、副交感神経遮断薬であるアトロピン、 β -交感神経遮断薬であるプロプラノロール、 β -交感神経刺激薬であるイソプロテレンールによる変化、あるいはValsalva手技や頸動脈洞刺激などの自律神経刺激により検討されている^{9)~11)}。Mandelら⁹⁾はアトロピン、イソプロテレンールの薬剤による検討とValsalva手技や頸動脈洞刺激による成績とから、SSSでは副交感神経系遮断に対する反応性が低下しているとしている。しかし、彼らの研究ではSSSでの洞結節障害の程度と自律神経系に対する反応の異常との関係の検討はなされていない。その後、Dighton¹⁰⁾¹¹⁾は洞性徐脈、洞房ブロック患者での自律神経状態を検討し、自律神経の反応が低下したものの、正常な反応をするものおよび迷走神経緊張亢進の3群に分類している。また、Jordanら¹²⁾はプロプラノロールとアトロピン投与後の心拍数すなわちIHRを求めて、内因性洞結節障害と洞結節に対する自律神経調節異常の2群を区別し、またSNRTは内因性洞結節障害者のみで延長を示している。これらの成績から、臨床でSSSと診断される症例は、すべて同一の病態を呈するのではなく、洞結節の障害の程度は様々であり、自律神経系の作用の仕方も一律ではないものと解釈される。

ところで洞結節に対し、交感神経系と副交感神経系は拮抗的に作用しており、交感神経緊張状態では、副交感神経系の徐脈効果が減弱していることが知られている²⁾⁶⁾²¹⁾。従って、副交感神経系の作動状況を見るには、交感神経遮断下で検討する必要があると思われる²⁾⁶⁾²¹⁾。本研究では、洞結節への交感神経の影響を完全に遮断する量のプロプラノロール投与後に、アトロピンによる副交感神経遮断の効果を検討した。SSSの56名中28名では、コントロールと同様にアトロピンによるP-P間隔の短縮が20%以上であり(A群)、残る28名では20%未満であった(B群)(図1)。この両群の反応の違いを説明するものとして、A群に比してB群では、1つには副交感神経の緊張の程度が減少していたか、あるいは他の可能性として副交感神経に対する洞結節の反応性が低下していたものと解釈される。

今回の検討では、B群をさらに2群に分けた。すなわち、プロプラノロールによるP-P間隔の延長の程度が20%以上のもの(BI群)と20%未満のもの(BII群)である(図1)。自律神経系の刺激に対する洞結節の反応、すなわち圧反射、Valsalva手技およびイソプロテレンールによる変化をみると、A群では、徐脈、頻脈のいずれの方向にもコントロールと同様に反応した。従ってA群では、自律神経系の洞結節への作用は正常者と同様であると思われる。これに対して、BI群、BII

群ではこれら自律神経刺激に対する洞結節の反応は、コントロールおよびA群にくらべて徐脈、頻脈のいずれの方向にも有意に低下していた(図3、4)。このことは、後述するようにBI群、BII群のいずれの洞結節とも交感、副交感神経系の調節が正常に行なわれていないことを意味するものと思われる。

次にSSS例の臨床症状と電気生理学的成績との関係についてみると、A群においては、BI群、BII群のいずれにくらべても平均年齢は低く、また失神であらわされる中枢神経症状も軽く、頻脈発作の頻度は少なく、半数以上の例においてIHRは正常であった。そして、ICL、SNRTおよびMax. R-RはいずれもA群ではBI群、BII群のそれより有意に短縮していた(図5、6)。このことはA群の洞結節障害はBI群、BII群のそれにくらべて軽度であることを示唆するものと思われる。しかしながら、ここで注目すべきことは、IHRはA群28名中10名において正常範囲以下に低下し、さらにSNRTとMax. R-Rに関しては軽度の延長がみられたにもかかわらず、洞結節の自律神経への反応は正常であったことである。この事実からA群での徐脈を説明するものとして、自律神経系の関与とするよりはむしろ、1つには洞結節自動能の低下が大きな要因となっているものと思われる。これに対してBI群とBII群ではA群にくらべて、平均年齢は高齢であり、さらに中枢神経症状と上室性の頻拍性不整脈の頻度も高く、大部分の例でIHRは延長を示し、電気生理学的指標としてのICL、SNRTおよびMax. R-Rのいずれも有意に延長していた事実(図5、6)から、BI群とBII群の洞機能は著しい障害を有するものと考えてよいと思われる。

今回の検討では、前述の如くプロプラノロールによる反応の様式によってB群をBI群とBII群に分けたが、前者は β -遮断剤によりコントロールとしての正常者よりも著しい徐脈となることから、BI群では障害のある洞機能に対して β -交感神経系が代償的に心拍を促進する方向に働くものと解釈される。一方、BII群ではプロプラノロール後のP-P間隔の延長はコントロール群と同程度であったことから、 β -交感神経系の代償的心拍促進の関与は少ないものと推測される。しかしながら、BI群、BII群のいずれも、自律神経刺激やイソプロテレンールに対する反応が低下していることから、これらBI群、BII群の洞結節はそれ自体に障害を有するものであり、自律神経系の正常な調節をうけない状態にあるものと理解してよいと思われる。以上より、SSSでは洞結節障害の進行とともに、洞結節への自律神経系の関与の仕方も変化するものと考えられる。

従来よりアトロピン、プロプラノロールおよびイソプロテレノールなどの自律神経作動薬に対するSSS患者の反応に関しては多くの報告^{9)22)~27)}があるが、このうちアトロピンに対する反応は低下しているとするもの⁹⁾²²⁾²³⁾と逆に正常を示すとするもの²⁴⁾がある。一方、プロプラノロールについては著明な徐脈を呈するとする報告²⁵⁾とこれを否定する報告²⁶⁾がある。また、イソプロテレノールに対する反応に関しても必ずしもその成績の一致をみているわけではない⁹⁾²⁷⁾。これらを説明する1つの要因として、今回の成績すなわちSSSでの自律神経系の関与の様式は症例により異なり、洞結節障害の進行に伴って自律神経系の影響は弱まるといふ事実が挙げられる。

さて今回の研究に関して、Dighton¹⁰⁾¹¹⁾は自律神経刺激に対する洞結節の反応が遅延する群と、反応が正常でありながら機能的に徐脈を示す群などに分けているが、今回の研究と異なることは、Dightonのそれは洞結節障害の程度との関係については、臨床的に検討を加えなかったことである。薬物的自律神経遮断によるIHRについて多数例で検討した成績¹³⁾によると、IHRは正常心機能者では一定であるとされている。一方、SSSをIHRの異常の程度によって分けて検討したJordanら¹²⁾によると、IHRが異常を示す患者では内因性洞結節機能低下を示すとし、IHRが正常な患者では薬物的自律神経遮断後、SNRTは正常となり、自律神経系の調節異常により徐脈となっているとして、IHRの有用性を指摘している。しかしながら、ここで注意すべきことは、SSSとくにBI群、BII群では、これまでの成績²⁸⁾によるとIHRの再現性はよくなく、むしろ今回の研究で明らかになったように、自律神経系の関与様式からみた洞機能評価法の方が再現性に優れていたことから、この方法の臨床的意義は大きいと考えられる。

次に従来より洞結節機能を判定するのに最もよく利用され、臨床的に重要な指標とされているSNRTについては、SSSの診断において限界があることが指摘されている^{28)~30)}。加えて、SNRTは洞機能低下がある例ほど変動することが示されており³¹⁾1回のみのSNRT測定からでは十分な洞結節機能評価は得られないとされている。

さてSSSの治療法として従来より薬物的治療法とPM植え込みによる治療法とがあるが、このうち後者に関してSSSのどのような患者にPMを植え込むかの基準は決定していない^{32)~34)}。PMの適用決定はこれまで失神、めまい、心不全症状などの臨床症状およびMax. R-RやSNRTによってなされているが、とくにSNRTについては症例によっては自覚症状と一致せ

ず³⁰⁾、適用決定の判断に迷うことは日常多くみられるところである。本研究での長期予後についての成績では、洞機能障害度を反映して、A群28名中25名はPMを必要とせず、内科的治療あるいは無治療で大多数例で症状の改善がみられた。一方、BI群、BII群を含めるとのB群では28名中21名にPMを必要とし、PM植え込みにより自覚症状の改善が13名にみられた。これに対してPMを植え込まなかった7名のうち症状の改善がみられたのは3名のみで、このことは洞結節の障害の強いB群ではPM植え込みにより症状の改善が期待できることを示唆するものである。

次に個々の症状、すなわち失神、めまいの中中枢神経症状と呼吸困難、胸痛の胸部症状についてPM植え込み術を施行したものと、しなかったものとに分けてこれらの症状の改善度をみると、A群ではPM植え込みをしない例での中枢神経症状および胸部症状を呈する患者数は減少した。これに対して、B群ではPM植え込みを行わないで、症状の改善をみた例は少なかった。一方、B群ではPM植え込みにより中枢神経症状を呈する患者数は減少したのに対し、胸部症状を呈する患者数は増加し、改善はみられなかった。このPM植え込みによる胸部症状の悪化については、これまでの報告と一致しており³⁵⁾、その原因として従来より、第1には本研究で使用された心室デマンドPMでは、心房PMにくらべておよそ15%心拍出量が減少すること³⁶⁾、第2にはSSSに合併する心疾患、虚血性心疾患あるいは心筋症がPM植え込みでは改善しないこと³⁷⁾³⁸⁾などが考えられるとされ、このことはSSSのPM治療の限界の一面を示すものと考えられ、今後PM植え込み術を施行するにあたっては、上記の点を十分に考慮することが重要と思われる。

結 論

1. 洞結節に対する自律神経系の関与様式によって、SSSを3つの異なった状態に分類した。すなわち、自律神経系の作用が正常者と同様な群(A群)、部分的に交感神経が洞結節障害を代償している群(BI群)、自律神経系の調節が充分でない洞結節障害群(BII群)の3群である。

2. A群での圧反射、Valsalva手技、イソプロテレノール注入に対する反応は正常であり、BI群、BII群でのこれらに対する反応は低下していた。A群では洞結節の自律神経系に対する反応は保たれているのに対し、BI群、BII群の洞結節は自律神経系の影響をうけにくい状態にあった。

3. A群とBI群、BII群を比較すると洞結節機能障害はBI群、BII群ともA群より強く、洞結節障害の進

行に伴い洞結節に対する自律神経系の関与様式，自律神経系刺激に対する反応も正常と異なってくると思われた。

4. 洞結節に対する自律神経系の関与様式からみたSSSの分類は，SSSの重症度および洞機能低下度をよく反映し，長期予後に対する指標としてもすぐれており，SSS患者の管理上有用と思われる。

謝 辞

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜った恩師服部信教授に対し，衷心より深謝の意を表わします。さらに御指導，御援助を賜った第一内科池田孝之講師に衷心より深謝の意を表わします。また終始御協力と御援助を戴いた第一内科循環器班の諸先生に深謝致します。

文 献

- 1) James, T. N.: The sinus node as a servo-mechanism. *Circ. Res.*, **32**, 307-313 (1973).
- 2) Scher, A. M., Ohm, W. W., Bumgarner, K., Boynton, R. & Young, A. C.: Sympathetic and parasympathetic control of heart rate in the dog, baboon and man. *Fed. Proc.*, **31**, 1219-1225 (1972).
- 3) Mandel, W. J., Laks, M. M. & Obayashi, K.: Sinus node function. Evaluation in patients with and without sinus node disease. *Arch. Intern. Med.*, **135**, 388-394 (1975).
- 4) Lown, B. & Levine, S. A.: The carotid sinus. Clinical value of its stimulation. *Circulation*, **23**, 766-789 (1961).
- 5) Scher, A. M. & Young, A. C.: Reflex control of heart rate in the unanesthetized dog. *Am. J. Physiol.*, **218**, 780-789 (1970).
- 6) Levy, M. N. & Zieske, H.: Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrio-ventricular transmission. *J. Appl. Physiol.*, **27**, 465-470 (1969).
- 7) Ferrer, M. I.: The sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA*, **206**, 645-646 (1968).
- 8) Rubenstein, J. J., Schulman, C. L., Yurchak, P. M. & DeSanctis, R. W.: Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation*, **46**, 5-13 (1972).
- 9) Mandel, W. J., Hayakawa, H., Allen, H. N., Danzig, R. & Kermaier, A. I.: Assessment of sinus node function in patients with the sick sinus syndrome. *Circulation*, **46**, 761-769 (1972).
- 10) Dighton, D. H.: Sinus bradycardia. Autonomic influences and clinical assessment. *Br. Heart J.*, **36**, 791-797 (1974).
- 11) Dighton, D. H.: Sinoatrial block. Autonomic influences and clinical assessment. *Br. Heart J.*, **37**, 321-325 (1975).
- 12) Jordan, J. L., Yamaguchi, I. & Mandel, W. J.: Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome. *Circulation*, **57**, 217-222 (1978).
- 13) Jose, A. D. & Collison, D.: The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc. Res.*, **4**, 160-167 (1970).
- 14) Flessas, A. P., Kumar, S. & Spodick, D. H.: Effects of the Valsalva maneuver on the cardiac systolic intervals: Beat-to-beat versus timed analysis. *Am. Heart J.*, **80**, 522-531 (1970).
- 15) Spodick, D. H., Meyer, M. B. & Quarry-Pigott, V. M.: Effect of β -adrenergic blockade on beat-to-beat response to Valsalva manoeuvre. *Br. Heart J.*, **36**, 1082-1086 (1974).
- 16) Smyth, H. S., Phil, D., Sleight, P. & Pickering, G. W.: Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ. Res.*, **24**, 109-121 (1969).
- 17) Takeshita, A., Tanaka, S., Orita, Y., Kanaide, H. & Nakamura, M.: Baroreflex sensitivity in patients with Takayasu's aortitis. *Circulation*, **55**, 803-806 (1977).
- 18) Mandel, W., Hayakawa, H., Danzig, R. & Marcus, H. S.: Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation*, **44**, 59-66 (1971).
- 19) Grodner, A. S., Lahrtz, H-G., Pool, P. E. & Braunwald, E.: Neurotransmitter control of sinoatrial pacemaker frequency in isolated rat atria and in intact rabbits. *Circ. Res.*, **27**, 867-873 (1970).
- 20) James, T. N.: Cardiac innervation: Anatomic and pharmacologic relations. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **43**, 1041-1086 (1967).
- 21) Levy, M. N.: Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ. Res.*, **29**, 437-445 (1971).
- 22) Eraut, D. & Shaw, D. B.: Sinus bradycardia. *Br. Heart J.*, **33**, 742-749 (1971).
- 23) Narula, O. S., Samet, P. & Javier, R. P.: Significance of the sinus-node recovery time. *Circulation*, **45**, 140-158 (1972).
- 24) Dhingra, R. C., Amat-Y-Leon, F.,

- Wyndham, C., Denes, P., Wu, D., Miller, R. H. & Rosen, K. M.: Electrophysiologic effects of atropine on sinus node and atrium in patients with sinus node dysfunction. *Am. J. Cardiol.*, **38**, 848-855 (1976).
- 25) Strauss, H. C., Gilbert, M., Svenson, R. H., Miller, H. C. & Wallace, A. G.: Electrophysiologic effects of propranolol on sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation*, **54**, 452-459 (1976).
- 26) Narula, O. S., Vasquez, M., Shantha, N., Chuquimia, R., Towne, W. D. & Linhart, J. W.: Effect of propranolol on normal and abnormal sinus node function. p112-128. *In* F. M. Bonke (ed.), *The sinus node*, Martinus Nijhoff Medical Division, Hague/Boston/London, 1978.
- 27) 桑島 巖・蔵本 築・松下 哲・三船順一郎・坂井 誠・村上元孝: 老年者徐脈例における isoproterenol および atropine の血行動態に及ぼす影響. *心臓*, **8**, 1124-1130 (1976).
- 28) Kontani, K., Matsushita, S., Matsunuma, K., Ikeda, T. & Inasaka, T.: Altered autonomic mechanisms in the sick sinus syndrome and diurnal variations in the parameters of sinus node function. *Jap. Circ. J.*, **44**, 518-530 (1980).
- 29) Gupta, P. K., Lichstein, E., Chadda, K. D. & Badui, E.: Appraisal of sinus nodal recovery time in patients with sick sinus syndrome. *Am. J. Cardiol.*, **34**, 265-270 (1974).
- 30) 紺谷一浩・杉本恒明・稲坂 暢・鮎野謙介・浦岡忠夫・渡部秀人・佐藤 清・石川忠夫・長田清明・重田浩一・寺田康人・服部 信: Sick sinus syndrome の診断における overdrive test の有用性と限界. *心臓*, **7**, 1372-1378 (1975).
- 31) Matsushita, S., Inasaka, T., Kontani, K., Wakasa, Y., Matsunuma, K. & Ikeda, T.: Reproducibility of sinus node recovery time in patients with the sick sinus syndrome: Diurnal variation and autonomic influences. *Proceedings of the VI th world symposium on cardiac pacing*. CHAP., 8-13 (1979).
- 32) Mond, H.: The bradyarrhythmias: Current indications for permanent pacing (part II). *Pace*, **4**, 538-547 (1981).
- 33) 棚橋尉行・中田八洲郎: 徐脈性不整脈に対する人工ペースメーカーの適応、呼と循, **31**, 737-744 (1983).
- 34) Rasmussen, K.: Chronic sinus node disease: Natural course and indications for pacing. *Eur. Heart J.*, **2**, 455-459 (1981).
- 35) 紺谷一浩・杉本恒明・稲坂 暢・浦岡忠夫・大城康彦・若狭 豊・松下重人・服部 信: 洞不全症候群と高度房室ブロック患者の症状と予後に対するペースメーカー植え込みの影響. 呼と循, **27**, 985-990 (1979).
- 36) Sutton, R. & Citron, P.: Electrophysiological and haemodynamic basis for application of new pacemaker technology in sick sinus syndrome and atrioventricular block. *Br. Heart J.*, **41**, 600-612 (1979).
- 37) Simon, A. B. & Zloto, A. E.: Symptomatic sinus node disease: Natural history after permanent ventricular pacing. *Pace*, **2**, 305-314 (1979).
- 38) Aroesty, J. M., Cohen, S. I. & Morkin, E.: Bradycardia-tachycardia syndrome: Results in twenty-eight patients treated by combined pharmacologic therapy and pacemaker implantation. *Chest*, **66**, 257-263 (1974).

Clinical Significance of the Classification of the Sick Sinus Syndrome Based on Autonomic Nerve Influences Shigeto Matsushita, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - *J. J. J. Med. Soc.*, **94**, 781-794 (1985)

Key words: sick sinus syndrome, autonomic nerve system, propranolol, atropine, pacemaker

Abstract

Sinus node responsiveness to autonomic activity was studied in 56 patients with the sick sinus syndrome and 13 normal controls, using autonomic blockade (AB) with propranolol 0.2 mg/kg (P) followed by atropine 0.04mg/kg (A), I.V.. Autonomic stimulations with isoproterenol infusion, baroreflex tests and the performance of the Valsalva maneuver were examined. Electrophysiological parameters including sinus cycle length (ICL) after AB and sinus node recovery

time (SNRT) were assessed. Twenty eight patients out of 56 responded normally to A, P and autonomic stimulations. These patients were thought to have reduced automaticity of sinus node with normal autonomic regulation (group A). The other 28 patients did not normally respond to A and autonomic stimulations (group B). Group B patients were further divided into two groups; one was 12 patients in whom lengthening of P-P interval by P was more than 20% (group BI), the other was 16 patients with lengthening of P-P interval by P less than 20% (group BII). Sinus node function could be abnormal in the group B patients with sympathetic compensation in the BI and autonomic denervation in the BII. Clinical symptoms were severer, and ICL and SNRT were significantly longer in group B than in group A. As for clinical features during the follow up study, 22 of group A patients were uneventful without pacemaker implantation. On the contrary, in 21 of group B pacemaker implantation was needed, resulting in symptomatic improvement in 13 patients.

These results indicate that heterogenous participations of autonomic nerve system may exist in the sick sinus syndrome, and that therefore, the classification by autonomic blockade is valuable in clinical assessment of the sick sinus syndrome.