

心筋梗塞・自律神経・不整脈

井上 博

(富山医科薬科大学 第二内科)

交感神経は、星状神経節を中心とした頸部～胸部の交感神経節で線維を乗り換えて心臓に向かう。一方、迷走神経は心房壁にある神経節で線維を乗り換えて心臓各部に向かう。イヌでは、交感神経線維は太い冠動脈に沿って心外膜直下を走り、迷走神経は房室輪の部分で心内膜側に潜り心内膜側を走ることが知られている。この心室壁内の特徴ある走行は以下の実験成績から得られた。即ち、①ラテックスを左冠動脈前下行枝に注入して、限局した貫壁性梗塞を作成すると、梗塞部より心尖部寄りの健常部分で、交感・迷走両神経の遠心性効果（電気刺激による心室不応期の短縮および延長）、求心性反応（ブラディキニンによる昇圧反応、ニコチンによる減圧反応）が消失する；②フェノールを心外膜面に塗布して心外膜面を傷害すると、その部分より心尖部寄りの交感神経機能が脱落するが、迷走神経機能は障害されない；③フェノールを房室輪に沿って塗布した場合に初めて迷走神経機能が脱落する；④心内膜直下をメスで障害したり、心内膜下梗塞を作成すると、心尖部寄りの迷走神経機能が脱落する。

両自律神経系は密接に関連して循環を調節しており、心室に対しては互いに拮抗する電気生理学的作用を持ち、不整脈発生に影響している。交感神経緊張は心室性不整脈発生を促し、迷走神経緊張は抑制的に作用する（表1, 2）。

心筋虚血急性期には mechanoreceptor や chemoreceptor が刺激され、迷走神経求心線維を介して反射的に迷走神経緊張が高まる (Bezold-Jarisch 反射)。一方、交感神経求心線維を介する反射により交感神経緊張が高まる (Cardio-cardiac sympathetic reflex) とともに迷走神経緊張が抑制され (Sympatho-vagal reflex)、結果として交感神経緊張状態となる (図1)。迷走神経反射と交感神経反射の程度により、結果として現れる循環系の反応に差が生じることになる。左室後下壁には迷走神経性の受容体が多く分布しており、後下壁虚血・梗塞では迷走神経反射が優位になり徐脈、血圧低下が生じる。交感神経性の受容体の分布は左室前壁と後下壁で差がなく、前壁虚血・梗塞では相対的に交感神経緊張が優位となり、頻脈、血圧上昇が生じる。急性心筋虚血時に交感神経緊張を高めると、重篤な心室性不整脈の発生が増加することが種々の動物実験モデルで報告されており、交感神経の反射性緊張が急性虚血時に充分強けれ

ば、心室性不整脈の発生を促す可能性がある。

貫壁性の心筋虚血・梗塞が生じると、虚血に陥った部分では自律神経機能は消失する。この他に、虚血部分を通る交感・迷走の両神経線維も傷害され、より末梢（心尖部寄り）の健常心筋への交感及び迷走神経支配が脱落する（除神経、denervation）。除神経は虚血発生後15分ごろから次第に認められるようになり、時間の経過とともに次第にその範囲、程度が大きくなって行く（図2）。除神経の分布は均一ではなく、除神経された部分とそうでない部分が近接して存在する。この様に心臓交感神経の除神経が生じた状態で、交感神経が緊張（例えば、運動時や心筋虚血発作時など）すると、障害部より心基部側の健常心筋の不応期は短縮するが、心尖部側の健常心筋の不応期は短縮せず、不応期のばらつきが大きくなり心室性不整脈が発生する可能性がある。

交感神経が除神経された部分では、心筋ノルエピネフリン含量は著しく低下しており、交感神経の除神経の存在が生化学的にも証明されている。この部分では、神経支配が正常な部分に比べて、ノルエピネフリンに対する反応が亢進している。これを denervation supersensitivity と呼ぶ。この機序として、①交感神経終末でのノルエピネフリンの再取り込みの抑制、② β 受容体の増加、③ノルエピネフリンの β 受容体への親和性の亢進、などが考えられている。イヌで貫壁性心筋梗塞を作成後4～7日目には、梗塞部より心尖部側の部分では、外因性のノルエピネフリンによる不応期の短縮の程度が、心基部側の健常部に比べて大きいことが示された（図3）。即ち、貫壁性心筋梗塞後には、交感神経の denervation supersensitivity が存在することが示された。このモデルではイソプロテレノールに対しても supersensitivity が認められる。イソプロテレノールは交感神経終末には再取り込みされないので、このモデルの denervation supersensitivity の機序として、「再取り込みの障害」説は否定的である。

交感神経除神経と致死的不整脈の心室細動誘発との関係をイヌで検討した。交感神経を局所的に除神経されたイヌでは、交感神経刺激時あるいはノルエピネフリン投与時に心室細動が容易に誘発されることが示された（図4）。 β 遮断薬投与により denervation supersensitivity は消失し、心室細動誘発も抑制された。心筋梗塞後の症例の生命

交感神経緊張と心室性不整脈

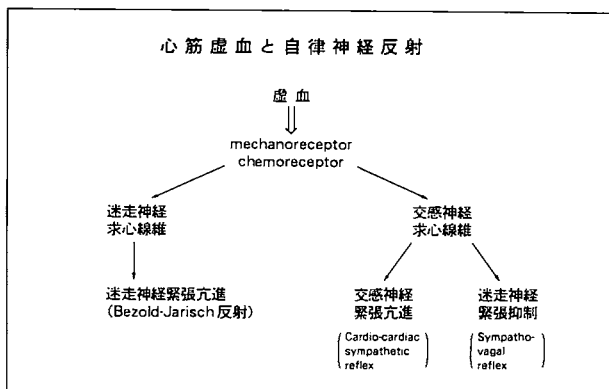
- 自動能亢進 (正常, 異常)
- 興奮旋回
 - ← 不応期短縮
 - ← 不応期のばらつき増大
- 撃発活動 (EAD, DAD)

▲表 1

迷走神経による心室性不整脈抑制

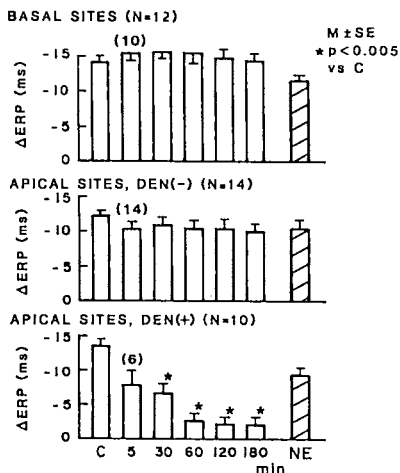
1. 心室不応期延長
 2. 交感神経に対する拮抗作用
 - a) ノルエピネフリン放出の抑制
 - b) アデニル酸シクラーゼ活性の抑制
 - c) c-AMP, c-GMP レベルの低下
 3. 陰性変力作用
 4. 陰性変時作用
- } → 虚血の軽減

▲表 2



▲図 1 急性心筋虚血に伴う自律神経反射

SYMPATHETIC RESPONSES
6 DOGS WITH LIGATION OF
MULTIPLE CORONARY ARTERIES



◀図 2 貫壁性心筋虚血作成後の遠心性交感神経機能。虚血部より心基部側の健常組織では交感神経の電気刺激により不応期 (ERP) が 15ms 前後短縮した (上段)。虚血部より心尖部寄りの健常組織では、交感神経刺激により不応期が短縮する部分 (中段) と短縮が次第に抑制される部分 (即ち、除神経された部分: DEN(+), 下段) が認められた。除神経は虚血作成後次第に進行する。180 分以降にノルエピネフリン (NE) を点滴すると、いずれの部分も不応期は同程度に短縮し (右端の斜線の棒)、心尖部の除神経された部分も β 受容体は傷害されていないことが示された。(Inoue H, Circ Res 62: 1111, 1988 より引用。)

予後が β 遮断薬で改善されることが知られており、心筋梗塞後の重篤な心室性不整脈発生に、交感神経の部分的な除神経及びそれに続くsuper-sensitivityが関与していることが窺われる。

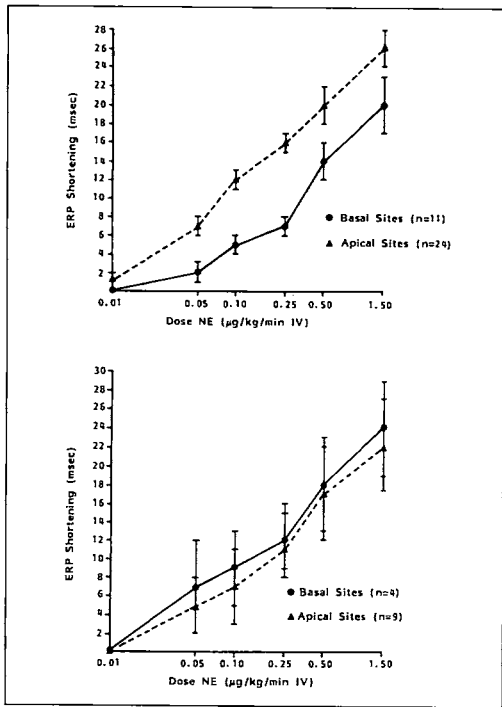
イヌの心筋梗塞モデルで、梗塞に陥っていない心尖部寄りの健常部でMIBG（メタヨードベンジルグアニジン）の取り込みが欠損しており、交感神経除神経がMIBG心筋シンチグラフィを用いても示されている。フェノールを心外膜面に塗布することによって心臓交感神経を除神経しても、MIBGの取り込みが低下する。梗塞やフェノール塗布により除神経しても、3～4カ月後にはreinnervationが起こることも明らかにされた。タリウムとMIBG心筋シンチグラフィを比較すると、心筋梗塞後の症例でも非梗塞部分で交感神経の除神経が起こっている例の存在することが示されている。

交感神経が除神経された領域の大きさと心室性不整脈発生頻度との関係は、明らかにされていない。しかし、明らかな器質的心疾患を伴わない心室頻拍例では、MIBG心筋シンチグラフィにより交感神経機能に異常が存在することが報告されている。遺伝性QT延長症候群は、心電図上QT時

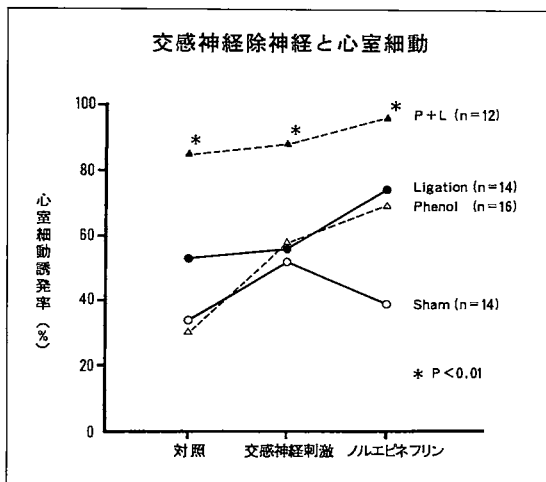
間の延長を示し、運動や精神的緊張などで頻脈性心室性不整脈により失神・突然死を起こす特異な症候群である。交感神経系の機能異常が本症候群の病態に深く関係している。本症候群で失神などの重篤な症状のある例では、MIBG心筋シンチグラフィで取り込みに異常があることが報告されているが、これを否定する報告もある。

迷走神経は、作用は弱いながらも心室性不整脈に対して抑制的に作用し（表2）、迷走神経緊張は臨床例で心室頻拍を停止することがある。急性心筋虚血下の動物実験では、迷走神経緊張は徐拍作用とは別に心室細動閾値を上昇する。従って心筋虚血や梗塞で迷走神経の除神経が生じると、その抑制効果が低下して心室性不整脈発生が促進される可能性がある。

重篤な頻脈性心室性不整脈の発生には、①解剖学的要因；梗塞，心室瘤，線維化，肥大など；②機能的要因；虚血，再灌流，代謝，電解質，薬剤，自律神経機能などが、複雑に関連していると考えられている。MIBG心筋シンチグラフィを用いて心臓交感神経機能が評価できるようになった今日、この交感神経機能と心室性不整脈に関する分野の研究の益々の発展が期待される。



◀ 図3 貫壁性心筋梗塞後の denervation supersensitivity. 梗塞の4日から7日後に、ノルエピネフリン (NE) を投与すると、心尖部の除神経された部分では、心基部の除神経されていない部分に比べて、不応期の短縮の度合いが大きかった (上段)。しかし、対照のイヌでは、ノルエピネフリンによる不応期短縮の度合いは、心尖部と心基部で差はなかった。(Kammerling JJ, Circulation 76 : 383, 1987 より改変して引用。)



◀ 図4 交感神経除神経と心室細動誘発率。対照のイヌ (○) では交感神経刺激で細動誘発率が増加し、ノルエピネフリン投与では細動誘発率は対照と差はない。フェノールを心外膜面に塗布して交感神経を除神経したイヌ (△) では、supersensitivity のためにノルエピネフリン投与中は細動誘発率が上昇した。冠動脈結紮により非貫壁性心筋梗塞を作成すると (●)、交感神経系の緊張を高めなくても細動誘発率は高かったが、交感神経刺激やノルエピネフリン投与中の細動誘発率は、フェノールにより除神経したイヌと差はなかった。冠動脈結紮とフェノール塗布により、心筋梗塞と除神経を作成すると (▲)、細動誘発率が他の群に比べて高かった。(Circulation 75 : 877, 1987 より改変して引用。)