

《原 著》

## 携帯型持続心機能モニターおよびホルター心電計を用いた、 神経調節性失神の機序に関する検討

穂坂 春彦\* 高瀬 凡平\*\* 栗田 明\*\*\* 大鈴 文孝\*\*

要旨〔目的〕神経調節性失神(NMS)の発症機序として、立位負荷中に起こる左心室容積の減少と左心室収縮性の増強が重要な役割を果たすと考えられている。以前われわれは、携帯型持続心機能モニター(C-VESTシステム)を用いて、この機序について検討し報告した。その際、head-up tilt試験(HUT)陽性症例を心抑制型と血管抑制型に分類して解析したが、実際にはどちらの型にも明確に分類できない症例も存在し、この解析法には問題があると考えられた。このため、以下の目的で本検討を行った。(1)症例数を追加してHUT陽性症例と陰性症例の発症様式を比較する。(2)HUT開始前安静時の自律神経活動がNMSの発症と関連するかを検討する。〔方法〕HUT中の左心室容積、左心室駆出率、心拍変動指標の経時的変化を、C-VESTシステムおよびホルター心電図を用いて、34例の失神症例で測定した。〔結果〕HUTの結果22例が陽性反応、12例が陰性反応を示した。陽性群において失神発症時に、著明な左心室容積の減少と左心室駆出率の増加および、副交感神経活動を反映する高周波成分の増加を認められた。また、陽性群はHUT開始前の安静時から、高周波成分の著明な高値を示していた。〔結論〕C-VESTシステムによる左心室容積の測定と心拍変動指標の併用は、NMSの病態解明に有用であると考えられた。また、安静時より副交感神経活動が亢進していることが、NMSの発症と関連している可能性があると考えられた。

(核医学 39: 501-509, 2002)

### I. 緒 言

Head-up tilt試験(HUT)は、原因不明の失神の診断に有用であるとされており、原因不明の失神患者の多くに失神発作を誘発する<sup>1,2)</sup>。また、HUT中に観察される低血圧および徐脈は、神経調節性失神(NMS)の自然発作中に観察されるものと同様であると報告されている<sup>3,4)</sup>。しかしその正確な機序はまだ明確ではない。これまでの報告

によると、立位負荷中に起こる下肢への血液貯留と心臓への静脈還流低下が、左心室容積の減少と左心室収縮性の増強を引き起こし、この左心室収縮性の増強が左心室後壁のメカノレセプターを刺激して、副交感神経活動の亢進による低血圧と徐脈を引き起こすと考えられている<sup>5)</sup>。しかし、HUT中に認められる左心室容積と左心室収縮性の変化を正確に測定した報告は少ない。

携帯型持続心機能モニター(C-VESTシステム, Capintec社)は、プラスチック製のジャケットに超小型ラジオアイソトープ検出器を装着した心機能測定装置であり、様々な形で臨床応用されている。また、その正確性と再現性についてもすでに証明されている<sup>6-9)</sup>。以前われわれはC-VESTシステムを用いて、NMSの機序に関する検討を行い報告した<sup>10)</sup>。この際、陽性症例を心抑

\* 自衛隊中央病院内科

\*\* 防衛医科大学校第一内科

\*\*\* 同 研究センター

受付: 14年5月10日

最終稿受付: 14年6月25日

別刷請求先: 世田谷区池尻 1-2-24 (☎ 154-8532)

自衛隊中央病院内科

穂坂 春彦

制型 (HUT 陽性反応時の心拍数 40 拍 / 分以下または 3 秒以上の心停止) と血管抑制型 (HUT 陽性反応時の心拍数 40 拍 / 分以上または 3 秒以下の心停止) に分類して解析したが、実際にはその中間にあたる移行型も多く存在し、同一の症例が両発症様式を呈する場合も認められる。このため今回の検討では、陽性症例と陰性症例の発症様式を比較する目的で、症例数を追加し 2 群間での比較検討を行った。また、ホルター心電図を用いて心拍変動指標の解析を行う際に、tilt up 前安静時の自律神経活動に関する検討も加えて行った。

## II. 方 法

### 1. 対 象

対象は、原因不明の失神精査の目的で防衛医科大学校病院または自衛隊中央病院に入院した連続 34 症例 (男性 29 例、女性 5 例、平均年齢  $30.8 \pm 9.3$  歳) で、全例以下の基準を満たすものとした。

(1) 入院前 3 か月以内に 1 回以上の失神発作の既往があること、(2) 神経学的身体所見、12 誘導心電図、24 時間ホルター心電図、心エコー図、運動負荷試験を含む全身精査において異常を認めないこと、(3) 12 誘導心電図上洞調律で総心拍数の 2% 以上の不整脈を認めず、Wolff-Parkinson-White 症候群、伝導障害を認めないこと。

### 2. HUT

8 時間以上の絶食の後に左前腕に静脈ルートを確保し、電動式 foot-plate support 式 tilt 台を用いて  $80^\circ$  の HUT を施行した。仰臥位で 15 分間安静にし、心拍数と血圧を測定した後に 20 分間のコントロール HUT を施行し、陰性であった場合、再度仰臥位とし、イソプロテレノール負荷 HUT を施行した。心拍数が 20% 増加するまで  $0.01 \sim 0.03 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  のイソプロテレノールを投与し、心拍数が安定して 6 分間経過した後に、再度  $80^\circ$  で最大 20 分間まで施行した。血圧は自動血圧計 (日本コーリン社、BP203) を用いて 1 分毎に測定し、心拍数は II 誘導にて連続モニターした。陽性基準は、失神または失神前駆症状を伴い、立位負荷中の最大値と比較して収縮期血圧の 50%

以上の低下、または心拍数の 30% 以上の低下を示すものとした<sup>11,12)</sup>。この基準に従って、対象を陽性群 (P 群)、陰性群 (N 群) に分けて検討した。

### 3. 心電図同期心プールシンチ

全対象者に心電図同期心プールシンチを施行した。<sup>99m</sup>Tc 標識人血清アルブミン 740 MBq を投与した後、左前斜位  $45^\circ$ 、1 心拍 24 分割、500 心拍加算のマルチゲートモードでデータを収集した。画像は低エネルギー、多目的コリメータを用いた GE メディカルシステム (GE Yokogawa) のガンマカメラを使用して撮影した。

### 4. C-VEST システム

HUT 中の左心室容積および左心室駆出率の変化を観察する目的で C-VEST システムを使用した。全対象者は心電図同期心プールシンチ終了後に NASA 誘導および CM5 誘導の電極を装着し、C-VEST のプラスチック製ジャケットを装着した。C-VEST システムは 2 個の放射線検出器とホルター心電計 (Meadset 社) よりなり、心機能の評価を簡単に行うことができる。被験者はガンマカメラの前に座り、2 個の放射線検出器がそれぞれ左心室と右上肺野の上に位置するようにジャケットに装着された。この装置の総重量は 3.0 kg と比較的軽量で、大きさはホルター心電計とほぼ同程度である。アーチファクトや左心室容積の呼吸性の変動を除外する目的で、データは心電図に同期して感知し 30 秒毎に平均した。C-VEST システムによる左心室駆出率の測定を開始した後、5 分間患者は座位で安静にした。立位で測定した心電図同期心プールシンチのデータと C-VEST システムのデータは一致することがすでに報告されている<sup>6)</sup>。このため、この 5 分間のデータの平均値と心電図同期心プールシンチで測定した左心室駆出率が等しくなるようにバックグラウンドの値を計算し、このバックグラウンドを利用して左心室駆出率、1 回拍出量、左心室容積を計算した。心拍出量は 1 回拍出量と心拍数の積として計算した。すべての計測が終了した後に再度ガンマカメラの前に座り、検出器の位置がずれていないことを確認した。すべての臨床データを伏せた状態で、こ

これらの計測データを解析した。

### 5. 心拍変動指標

心拍変動指標を検討することにより、非侵襲的に心臓の自律神経活動を測定することが可能である<sup>13,14</sup>。C-VESTシステムで装着した電極とは別に、新たにNASAとCM5の2つの誘導を装着してtilt up前およびtilt up中のホルター心電図を記録し、Marquette 8000Tシステム(Marquette Electronics, Version 002)を用いて心拍変動指標を解析した。高速フーリエ変換を用いて、周波数領域の指標のうちの低周波数成分(0.04–0.15 Hz band, LF)と高周波数成分(0.15–0.40 Hz band, HF)を計算した。検査中を通してLF, HFをそれぞれ2分毎に求め、LFとHFの比(LF/HF)を交感神経活動の指標、HFを副交感神経活動の指標とした。

### 6. 検査プロトコール

全被験者は、心電図同期心プールのシンチ終了後約1分以内にガンマカメラの前でC-VESTシステムを着用した。次に、データ集積開始から5分間座位で安静にし、ホルター心電計を装着した。15分間tilt台の上で安静仰臥位にした後に、C-VESTシステムでのデータ集積を継続したままの状態80°にtilt upした。HUT終了後に被験者は再度ガンマカメラの前に戻り、検出器の位置を確認した。

### 7. データ解析

C-VESTシステムから得られたデータを30秒毎に平均し、相対的左心室拡張末期容積、相対的左心室収縮末期容積、相対的1回拍出量、左心室駆出率、心拍出量を計算した。本システムでは左心室容積の絶対的な評価を行うことはできないため、測定開始から5分間のデータの平均値を100%として、以降はその値に対する相対値として表現した。2分毎に求めた心拍変動指標の値と対比して、NMSの病態を解析する目的で、30秒毎に計算したデータを連続4個ずつ平均し、2分毎のデータを求めた。

左心室容積の減少について検討する目的で、左心室拡張末期容積についてHUT開始2分時と終

了時(P群の失神発作出現時)の間の変化率(%)を、以下の式の通りに計算した。左心室拡張末期容積の変化率( $\Delta\text{LVEDV}[\%]$ ) =  $([\text{tilt終了時左心室拡張末期容積} - \text{tilt開始2分時左心室拡張末期容積}] / \text{tilt開始2分時左心室拡張末期容積}) \times 100$ 。収縮末期容積、心拍出量、左心室駆出率の変化率( $\Delta\text{LVESV}[\%]$ ,  $\Delta\text{CO}[\%]$ ,  $\Delta\text{EF}[\%]$ )も上記と同様の方法で求めた。仰臥位と立位では検出器の位置が左心室の上からずれて測定データに影響するため、tilt up前とHUT終了時の間での変化率は求めなかった。

心拍変動指標の変化について検討する目的で、LFについてtilt up2分前とtilt終了時の間の変化率(%)を以下の式の通りに計算した。LFの変化率( $\Delta\text{LF}[\%]$ ) =  $([\text{tilt終了時LF} - \text{tilt up2分前LF}] / \text{tilt up2分前LF}) \times 100$ 。HF, LF/HFの変化率( $\Delta\text{HF}[\%]$ ,  $\Delta\text{LF/HF}[\%]$ )も同様の方法で求めた。 $\Delta\text{LVEDV}$ ,  $\Delta\text{LVESV}$ ,  $\Delta\text{EF}$ ,  $\Delta\text{CO}$ ,  $\Delta\text{LF}$ ,  $\Delta\text{HF}$ , LF/HFについて2群間で比較した。また、HUT開始前の安静時の自律神経活動について検討する目的で、tilt up2分前のLF, HF, LF/HFについても2群間で比較した。

### 8. 統計

得られた測定結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で表した。2群間の平均値の差はStudent's unpaired t-testを用いて検定し、 $p < 0.05$ をもって有意差とした。

## III. 結果

34症例にHUTを行った結果、陽性22例(P群)、陰性12例(N群)であった。両群間で患者背景に有意な差を認めなかった(Table 1)。

仰臥位およびHUT施行中における血圧、心拍数は2群間で有意な差を認めなかった。HUT終了時(P群の失神発作出現時)におけるP群の平均血圧は、N群に比べ有意に低値であった(P群,  $53.9 \pm 16.2$  mmHg; N群,  $99.1 \pm 9.4$  mmHg;  $p < 0.0001$ )。また、HUT終了時における心拍数は両群間で有意な差を認めなかった。

HUT開始2分時および終了時(P群の失神発作出現時)における左心室拡張末期容積、左心室収

縮末期容積，左心室駆出率，心拍出量は2群間で有意な差を認めなかった．しかし Fig. 1 に示すように，HUT 開始2分時と終了時(P群の失神発作出現時)の間の変化率は，P群( $\Delta$ LVEDV, -7.9

$\pm 6.8\%$ ;  $\Delta$ LVESV, -23.3  $\pm$  33.8%;  $\Delta$ EF, 3.9  $\pm$  2.5;  $\Delta$ CO, -32.7  $\pm$  18.6%)がN群( $\Delta$ LVEDV, -2.5  $\pm$  1.9%;  $p < 0.05$ ;  $\Delta$ LVESV, 0.6  $\pm$  9.5%;  $p < 0.05$ ;  $\Delta$ EF, -3.5  $\pm$  7.2%;  $p < 0.005$ ;  $\Delta$ CO, -7.8  $\pm$  22.9%;  $p < 0.01$ )に比べ有意に低値を示した．

**Table 1** Clinical characteristics of study population

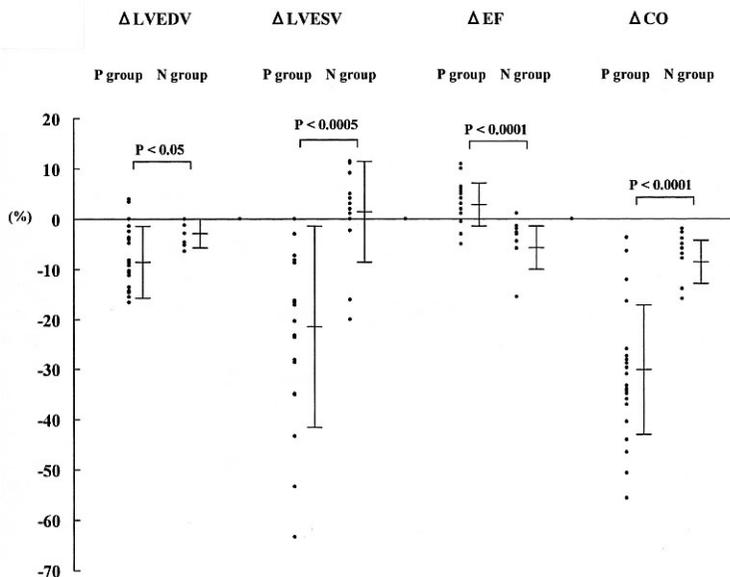
	P group (n = 22)	N group (n = 12)
Age (years)	30.6 $\pm$ 10.1	31.1 $\pm$ 7.9
Male/Female	19/3	10/2
Hypertension	3	2
Diabetes mellitus	0	0
Head-up tilt test		
Duration (minutes)	13.1 $\pm$ 6.2	20.0
ISP provocation	13	12

Data presented are the mean  $\pm$  standard deviation or number of patients.

P group = patients with a positive response to the head-up tilt test, N group = patients with a negative response to the head-up tilt test, ISP = isoproterenol.

Table 2 に示すように，tilt up 前および，HUT 終了時(P群の失神発作出現時)の心拍変動指標について，LF, LF/HF は2群間で有意差を認めなかったが，HF はP群がN群に比べて有意に高値を示した．Fig. 2 に示すように， $\Delta$ LF,  $\Delta$ LF/HF について2群間で有意な差を認めなかったが， $\Delta$ HF はP群がN群に比べて有意に高値を示した(P群, 12.0  $\pm$  20.3%; N群, 3.1  $\pm$  9.7%;  $p < 0.05$ )．

Table 1 に示すとおり，P群の約60%およびN群の全例がイソプロテレノールの投与を受けた．これらの患者の左心室容積および心拍変動指標を別に解析したところ，イソプロテレノールの投与を受けた群と受けなかった群の間に有意な差を認



**Fig. 1** The comparisons of the percent change in the left ventricular end-diastolic volume and end-systolic volume, left ventricular ejection fraction, and cardiac output. P group = patients with a positive response to the head-up tilt test. N group = patients with a negative response to the head-up tilt test,  $\Delta$ LVEDV = percent change in the left ventricular end-diastolic volume,  $\Delta$ LVESV = percent change in the left ventricular end-systolic volume,  $\Delta$ EF = difference in ejection fraction,  $\Delta$ CO = percent change in cardiac output.

めなかった。

HUT が陽性であったため、内服治療を開始し有効であった症例を呈示する。

症例 E.K. 23 歳男性。HUT が陽性であった

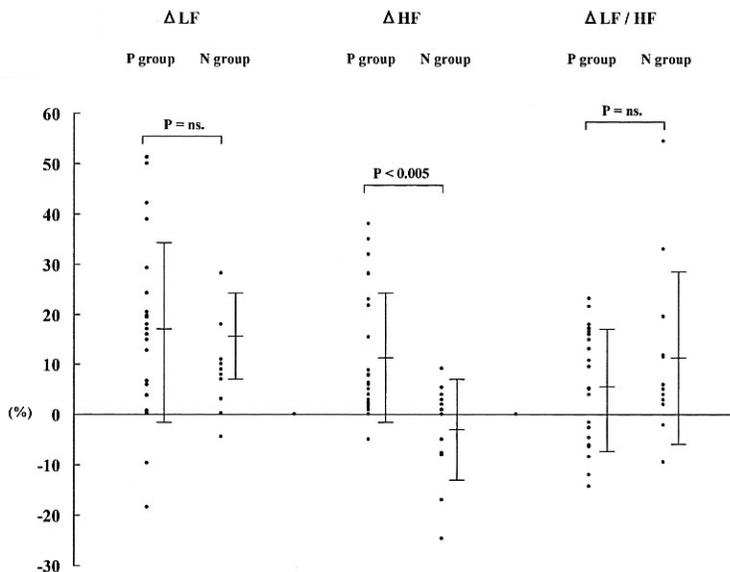
**Table 2** The comparison of the heart rate variability indices

	P group (n = 22)	N group (n = 12)
LF before HUT (ms)	5.9 ± 0.8	6.2 ± 0.7
HF before HUT (ms)	5.8 ± 0.9*	5.0 ± 1.1
LF/HF before HUT	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1
LF at the end of HUT (ms)	6.7 ± 0.8	6.1 ± 1.0
HF at the end of HUT (ms)	6.4 ± 0.9†	4.8 ± 0.9
LF/HF at the end of HUT	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1

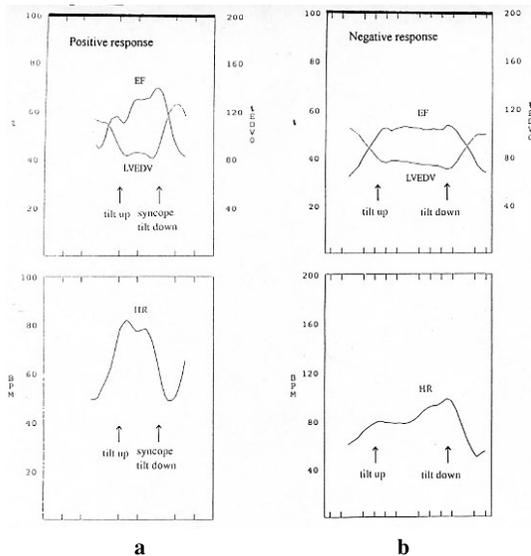
Data presented are the mean ± standard deviation, HUT = the head-up tilt test, P group = patients with a positive response to the head-up tilt test, N group = patients with a negative response to the head-up tilt test, LF = low-frequency spectra, HF = high-frequency spectra, LF/HF = the ratio of the low-frequency to the high-frequency spectra, \*p < 0.05 and †p < 0.0001 vs. N group.

ため(陽性時  $\Delta$ LVEDV, - 7.8%;  $\Delta$ LVESV, - 23.8%;  $\Delta$ EF, 16.4%;  $\Delta$ CO, - 32.6%;  $\Delta$ HF, 12.3%), プロプラノロール 30 mg/日を投与した。内服開始後失神を発症しなくなったため、3 か月後に内服を継続した状態で再検査を施行した。再検査時に左心室容積の減少は認めたものの過剰収縮は認めず、HUT は陰性であった(陰性時  $\Delta$ LVEDV, - 7.1%;  $\Delta$ LVESV, - 8.5%;  $\Delta$ EF, 3.9%;  $\Delta$ CO, 7.9%;  $\Delta$ HF, - 3.7%: Fig. 3a, b)。プロプラノロールの投与によって左心室の過剰収縮が抑制されたために、副交感神経の緊張亢進が引き起こされず、失神が誘発されなくなったと考えられる。

症例 K.Y. 32 歳男性。HUT が陽性で、既往歴に気管支喘息を認めたため、プロプラノロールではなく、フルドロコルチゾン 0.04 mg/日の投与を開始した。その後 HUT の再検査は行っていないが、内服開始後より失神を認めなくなったため、フルドロコルチゾンの鉱質コルチコイド作用により、体内に水分が貯留し、立位によっても左



**Fig. 2** The comparisons of the percent change in the heart rate variability indices. P group = patients with a positive response to the head-up tilt test, N group = patients with a negative response to the head-up tilt test,  $\Delta$ LF = percent change in the low-frequency spectra,  $\Delta$ HF = percent change in the high-frequency spectra,  $\Delta$ LF/HF = percent change in the ratio of the low-frequency to the high-frequency spectra.



**Fig. 3** Typical case of the 23-year-old man with a positive response to head-up tilt test. (a) A positive response to head-up tilt test. During tilt the left ventricular end-diastolic volume decreased and ejection fraction increased progressively and subsequently the patient had a tilt-induced syncope with a drop in the heart rate. LVEDV = left ventricular end-diastolic volume, EF = ejection fraction, HR = heart rate. (b) A negative response to head-up tilt test with propranolol administration. During tilt, the left ventricular end-diastolic volume decreased progressively but ejection fraction did not increase extremely, and syncope was not induced.

心室容積が減少しにくくなったため、失神を発症しなくなった可能性が考えられる。このため、この症例にフルドロコルチゾン投与は有効であったと考えられた。

#### IV. 考 案

NMS の病態生理について検討する目的で、C-VEST システムおよび心拍変動指標を用いて、HUT 中の左心室容積、左心室駆出率、自律神経活動の変化を観察した。本研究においてわれわれは以下のことを示した。(1) P 群において HUT 中に著明な左心室容積の減少と左心室駆出率の増加が観察された。同時に副交感神経活動の著明な増

強も観察された。このことより、左心室容積の減少と収縮性の増強に伴う副交感神経活動の亢進が失神の発現に関与していると考えられた。また、この結果は、イソプロテレノールの投与によって有意な影響を受けなかった。(2) HUT 開始前安静時の自律神経活動を測定したところ、P 群において副交感神経活動が著明に亢進していた。このことより、NMS 症例においては安静時にすでに副交感神経活動が亢進しており、このことが失神の発症に関与している可能性があると考えられた。

#### 1. 左心室容積および心拍変動指標の変化について

われわれの検討結果によると、P 群において著明な左心室容積および心拍出量の減少と左心室駆出率の増加が認められた。このことより、HUT 中に起こる下肢への血液貯留による前負荷の減少が心拍出量の低下をきたし、これを代償するために左心室の収縮性が增強することが、失神時に認められる低血圧と徐脈を引き起こすと考えられた<sup>15)</sup>。これまでの報告によると HUT 開始時に起こる左心室容積の減少が心エコーによって観察されており、この左心室容積の減少は下肢への血液貯留による静脈還流の減少に引き続いて起こっていると考えられる<sup>16,17)</sup>。これらの研究においては、HUT 中に左心室容積が進行性に減少し、これに伴って左心室の収縮が徐々に増加していく様子が心エコーにて観察されており、今回われわれが行った核医学的手法による検討結果を支持していると考えられる<sup>16,17)</sup>。しかし左心室容積の減少と左心室駆出率の増加の原因は明らかではない。いくつかの研究によると、HUT 中に認められる下腿の血液貯留量は HUT 陰性者よりも陽性者において多いと報告されている<sup>16)</sup>。また、他の研究では、HUT 開始早期の血管収縮反応が障害されていると静脈還流量が減少して、より失神を起こしやすくすると報告されている<sup>18)</sup>。本研究では下腿に貯留した血液の量や血管の収縮反応については検討していない。しかし P 群の患者は N 群の患者に比べて下腿の貯留血液量や血管収縮反応の障害がより強度であったであろうと予想される。

安静時の心拍変動指標および、HUT 中の心拍変動指標のいずれも両群で差を認めるため、NMS の発症機序には自律神経活動も関与していると考えられる。P 群では失神発作発症時に HF の著明な増加が認められるが、N 群では HUT 中を通して心拍変動指標の変化を認めなかった。HF は副交感神経活動の指標とされている<sup>13,14,19~22</sup>。C-VEST システムでの観察結果と併せると、この副交感神経活動の増強は左心室の過剰収縮により左心室後壁のメカノレセプターが刺激された結果起こるものと考えられた。心拍変動指標を用いた心臓の自律神経活動の評価は簡単で非侵襲的であり、HUT 中に認められる周波数領域の心拍変動指標の変化に関する報告は、以前より認められる<sup>23,24</sup>。いくつかの研究では、失神発作時に副交感神経活動が増強し交感神経活動が低下するとされており、われわれの検討結果を支持していると考えられる<sup>25~27</sup>。HUT 開始前の安静時において P 群では HF の著明高値が認められた。以前の検討では、NMS 症例において HUT 開始直前の副交感神経活動の指標が、年齢を一致させた健常対象者群に比べて有意に高値であったと報告されており、今回の検討結果を支持していると考えられた<sup>19</sup>。また以前われわれは 24 時間ホルター心電図の検討で、NMS 症例の自律神経活動が健常者に比べて有意に亢進していることを報告しており、今回の検討結果と矛盾しないと考えられた<sup>28</sup>。

本研究は、平均年齢約 30 歳の若年者を対象に行ったものである。一般に高齢者は若年者に比べて自律神経活動が低下しており、動脈圧受容器反射や心肺圧受容器反射も減弱している<sup>29,30</sup>。これらの反射は NMS の発症に関与しているため<sup>31,32</sup>、本研究で認められた左心室容積と左心室駆出率の変化に伴い副交感神経が亢進するという所見は、特に若年者に認められる所見であると考えられた。

前回われわれは、血管抑制型は下腿への血液貯留により左心室容積が減少し、心拍出量が減少するために失神をきたし、心抑制型は左心室が過剰に収縮し副交感神経活動が著明に亢進するために

失神をきたす、それぞれに独立した病態であると報告した<sup>10</sup>。しかし今回の検討結果からは、HUT 中に起こる左心室容積の減少が心拍出量の低下をきたし、これを代償するために左心室が過剰に収縮し、その結果副交感神経活動が亢進して、失神時に認められる低血圧と徐脈を引き起こすという、一連の病態が存在すると考えられた。

## 2. 臨床応用

最近、 $\beta$  遮断薬、フルドロコルチゾン、スコポラミンが神経調節性失神の治療に用いられている<sup>33</sup>。症例 において、 $\beta$  遮断薬投与によって左心室の過剰収縮が抑制され、失神が発症しなくなったと考えられる。症例 においては、既往歴に気管支喘息を認めたため、 $\beta$  遮断薬ではなく、鉱質コルチコイドであるフルドロコルチゾンを投与し、失神を認めなくなった。HUT の再検査を行っていないため確定はできないが、体内への水分貯留により立位によっても左心室容積が減少しにくくなったため、失神を発症しなくなった可能性が推察される。どちらの薬剤についても 1 例ずつの経験であるため確定はできないが、NMS の発症に至る一連の病態の、一箇所を遮断することにより失神の発症は抑制できる可能性があり、今後の検討課題としていく必要があると考えられた。

## V. 結 論

C-VEST システムを用いた検討の結果、左心室容積の減少と左心室駆出率の増加に伴う副交感神経活動の亢進が NMS の発症機序に関与していると考えられた。また、NMS 症例では、安静時にすでに副交感神経活動が亢進しており、このことも NMS の発症に関与していると考えられた。

謝辞：本研究の遂行に当たってご協力いただいた、北村克弘先生、上畑昭美先生、里村公生講師、勝然秀一部長に深謝いたします。RI 検査室の設備利用にご協力いただいた、小須田茂助教授、草野正一教授に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Kenny A, Ingram A, Bayliss J, Sutton R: Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; 1: 1352-1355.
- 2) 栗田 明, 高瀬凡平: Head-up tilt 試験 . 呼吸と循環 1995; 43: 357-363.
- 3) Benditt G, Remole S, Bailin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S: Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols. *PACE* 1991; 14: 1528-1537.
- 4) Abi-Samra F, Maloney D, Fouad-Tarazi M, Castle W: The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the work-up of syncope of unknown origin. *PACE* 1988; 11: 1202-1214.
- 5) Abbond F: Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 1993; 328: 1117-1120.
- 6) Wilson A, Sullivan J, Moore H, Zielonka S, Alpert M, Boucher A, et al: An ambulatory ventricular function monitor: validation and preliminary clinical results. *Am J Cardiol* 1983; 52: 601-606.
- 7) Pace L, Cuocolo A, Nappi A, Nicolai E, Trimarco B, Salvatore M: Accuracy and repeatability of left ventricular systolic and diastolic function measurements using an ambulatory radionuclide monitor. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 800-806.
- 8) Tamaki N, Yasuda T, Moore H, Gill B, Boucher A, Hutter M, et al: Continuous monitoring of left ventricular function by an ambulatory radionuclide detector in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 669-679.
- 9) Takase B, Hosaka H, Kitamura K, Uehata A, Satomura K, Isojima K, et al: The repeatability of the Left Ventricular Volume Assessment by a New Ambulatory Radionuclide Monitoring System During Head-up Tilt. *Jpn Heart J* 2001; 42: 749-758.
- 10) Hosaka H, Takase B, Kitamura K, Uehata A, Satomura K, Isojima K, et al: Assessment of the Left Ventricular Volume by an Ambulatory Radionuclide Monitoring System During Head-up Tilt in Patients with Unexplained Syncope; Relation to the Autonomic Activity Assessed by Heart Rate Variability. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 660-668.
- 11) Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, et al: Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1999; 99: 1452-1457.
- 12) Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Group: Double-blind randomised study etilefrine versus placebo in patients with tilt-induced recurrent vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1993; 2: 164-172.
- 13) Pomeranz B, Macaulay B, Caudill A, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-153.
- 14) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rinoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193.
- 15) Hargreaves D, Muir L: Lack of variation in venous tone potentiates vasovagal syncope. *Br Heart J* 1992; 67: 486-490.
- 16) Shalev Y, Gal R, Tchou J, Anderson J, Avitall B, Akhtar M, et al: Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1991; 8: 746-751.
- 17) Mizumaki K, Fujiki A, Tani M, Shimono M, Hayashi H, Inoue H: Left ventricular dimensions and autonomic balance during head-up tilt differ between patients with isoproterenol-dependent and isoproterenol-independent neurally mediated syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 164-173.
- 18) Sneddon F, Counihan J, Bashir Y, Haywood A, Ward E, Camm J: Impaired immediate vasoconstrictor responses in patients with recurrent neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1993; 71: 72-76.
- 19) Kochiadakis E, Kanoupakis M, Rombola T, Igoumenidis E, Chlouverakis I, Vardas E: Reproducibility of tilt table testing in patients with vasovagal syncope and its relation to variations in autonomic nervous system activity. *PACE* 1998; 21: 1069-1076.
- 20) Sneddon F, Bashir Y, Murgatroyd D, Ward E, Camm J, Malik M: Do patients with neurally mediated syncope have augmented vagal tone? *Am J Cardiol* 1993; 72: 1314-1315.
- 21) Akselrod S, Gordon D, Ubel A, Shannon C, Barger C, Cohen J: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
- 22) Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH: Heart rate variability: frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992; 10: 499-537.
- 23) Takase B, Bjerregaard P, Greenwalt T, Kotar S, Janosik D: Heart rate variability and head-up tilt test in patients with syncope of undetermined etiology. *Jpn Circ J* 1996; 60: 841-852.
- 24) Takase B, Nagai T, Uehata A, Katushika S, Isojima K, Hakamada N, et al: Autonomic response to orthostatic stress in head-up tilt testing: relationship to test-induced prolonged asystole. *Clin Cardiol* 1997; 20: 233-238.
- 25) Francois M, Abboud D: Ventricular syncope; is the

- heart a sensory organ? *N Engl J Med* 1989; 320: 390–392.
- 26) Nelson D, Stanley M, Love J, Coyne S, Schaal F: The autonomic and hemodynamic effects of oral theophylline in patients with vasodepressor syncope. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2425–2429.
- 27) Mark L: The Bezold-Jarisch reflex revisited clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 90–102.
- 28) 穂坂春彦，高瀬凡平，米山 暁，上畑昭美，西岡利彦，赤沼雅彦: 若年者神経調節性失神症例の日常での自律神経活動亢進に関する検討．心電図 2001; 21: 795–799.
- 29) Gribbin B, Pickering TG, Sleight P: Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971; 29: 424–431.
- 30) Hahduczuk G, Chapleau MW, Abboud FM: Increase in sympathetic activity with age II. Role of impairment of cardiopulmonary baroreflexes. *Am J Physiol* 1991; 260: H1121–H1127.
- 31) Wabhha MMAE, Morley CA, Al-Shamma YMH, Hainsworth R: Cardiovascular reflex responses in patients with unexplained syncope. *Clin Sci* 1989; 77: 547–553.
- 32) Sneddon F, Counihan PJ, Bashir Y, Haywood GA, Ward DE, Camm AJ: Assessment of autonomic function in patients with neurally mediated syncope: Augmented cardiopulmonary baroreceptor responses to graded orthostatic stress. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1193–1198.
- 33) Kapoor N, Smith A, Miller L: Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994; 97: 78–88.

## Summary

### The Mechanism of Neurally Mediated Syncope Assessed by an Ambulatory Radionuclide Monitoring System and Heart Rate Variability Indices during Head-Up Tilt

Haruhiko HOSAKA\*, Bonpei TAKASE\*\*, Akira KURITA\*\*\* and Fumitaka OHSUZU\*\*

\*Department of Internal Medicine, Self Defense Force Central Hospital

\*\*First Department of Internal Medicine, National Defense Medical College

\*\*\*Research Center, National Defense Medical College

**[Purpose]** Previously, we tested the hypothesis that the great decline in left ventricular volume during head-up tilt test could trigger ventricular mechanoreceptor activation, using ambulatory radionuclide monitoring system (C-VEST system). The aim of this study is to investigate the mechanism of tilt-induced syncope further, based on our previous report. **[Method]** We measured the temporal changes in left ventricular volume, ejection fraction, cardiac output, and heart rate variability indices during head-up tilt test in 34 patients with syncope of an undetermined etiology. **[Result]** Twenty-two patients had a positive response (P group). Twelve patients showed a negative response (N group). Before syncope, left ventricular volume declined (P group, diastolic volume;  $-7.9 \pm 6.8\%$ ; systolic volume;  $-23.3 \pm 33.8\%$ ; N group, diastolic volume;  $-2.5 \pm 1.9\%$ ; systolic volume;  $0.6 \pm 9.5\%$ ;  $p < 0.05$ ), ejection fraction increased (P

group,  $3.9 \pm 2.5\%$ ; N group,  $-3.5 \pm 7.2\%$ ;  $p < 0.005$ ), and high frequency spectra increased (P group,  $12.0 \pm 20.3\%$ ; N group,  $3.1 \pm 9.7\%$ ;  $p < 0.05$ ), more extremely in the P group than in the N group. The value of the high frequency spectra before the head-up tilt test was significantly higher in the P group than in the N group (P group,  $5.8 \pm 0.9$  ms; N group,  $5.0 \pm 1.1$  ms;  $p < 0.05$ ). **[Conclusions]** (1) The precise evaluation of left ventricular volume by ambulatory radionuclide monitoring system combined with a heart rate variability analysis is considered to be useful for clarifying the pathophysiology of neurally mediated syncope. (2) Patients with neurally mediated syncope have higher baseline parasympathetic tone than normal population.

**Key words:** Head-up tilt test, Syncope, Ambulatory radionuclide monitoring, Heart rate variability.



携帯型持続心機能モニターおよびホルター心電計を用いた，  
神経調節性失神の機序に関する検討

穂坂 春彦      高瀬 凡平      栗田 明      大鈴 文孝

核医学第 39 巻第 4 号別刷

(2002 年 11 月発行)