

## 特集

## 自律神経系と洞不全症候群

池田孝之\* 松下重人\* 阪上 学\*  
 勝木達夫\* 久保田幸次\* 高田重男\*

## はじめに

洞結節機能は洞結節固有の刺激生成能と洞房伝導能及びこれらに影響する外的要因により決定される。外的要因の中で最も重要なものは自律神経の関与である<sup>1),2)</sup>。そしてこの自律神経の関与のありかたとして、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とき、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る時、である<sup>3),4)</sup>。本研究は洞失調症候群患者 (SSS 患者) における自律神経系の関与を明らかにするために自律神経遮断薬を用いた洞周期の変動について検討したものである。

## 対 象

めまい、失神、胸痛、動悸などの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、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58±16才である。SSSの診断は Ferrer, Ruhestein らの基準を満たすものとした。

## 方 法

薬物的自律神経遮断 (PAB) は PAB 前の基本周期 (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分間で注入し、終了5分後の P-P 間隔を in-

trinsic cycle length (ICL) とした。P-P 間隔はプロプラノロール及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。ICL は心拍数に換算しこれをその例の IHR とした<sup>5)</sup>。自律神経刺激に対する洞結節の反応をみるために、SSS 群16名、コントロール群7名で、イソプロテレノール注入による P-P 間隔の変化を測定した。

電気生理学的検査では、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、高位右房にて毎分80, 90, 100, 110, 120, 130, 150, および180の頻度で30秒間刺激し、洞自動能回復時間 (SNRT) を求めた。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 (Max. R-R) とした。

## 成 績

## I. 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では20%以上の短縮率を示した (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。これに対して12名においてプロプラノロールによる変化が20%以上で、アトロピンによる変化率が20%未満のものをB I群、両薬剤による変化率がいずれも20%未満のものを (16名) B II群とした (図1)。

\*金沢大学第一内科

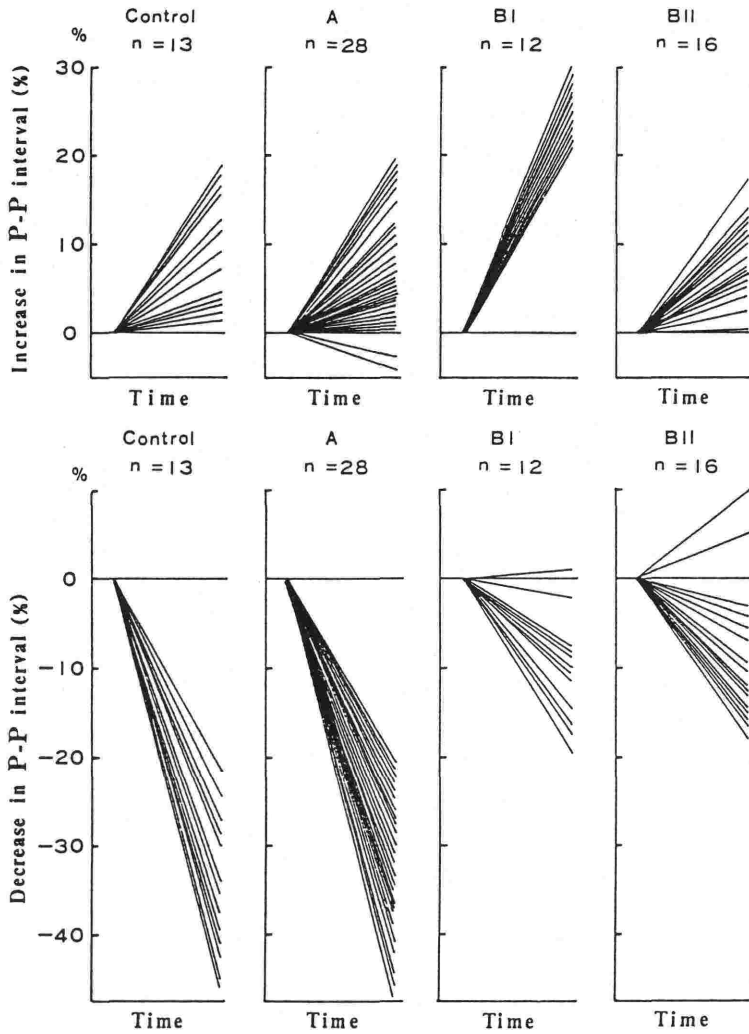


Fig. 1 Effects of propranolol (top) and atropine (bottom) on P-P interval in normal control, group A, B I and B II.

3) SSS での自律神経遮断による P-P 間隔の再現性

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  $3.9 \pm 9.0\%$  と有意な変化なく, B I 群ではそれぞれ  $24.9 \pm 3.0\%$ ,  $23.6 \pm 7.9\%$  であり, また B II 群では  $7.1 \pm 5.0\%$ ,  $11.9 \pm 21.3\%$  といずれの群も有意差はなかった (図 2, 上段). またアトロピンでの午後 4 時と午前 0 時での P-P 間隔の変化率は A 群では各々  $28.6 \pm 6.1\%$ ,  $30.1 \pm 9.9\%$ , B I 群  $11.4 \pm 6.3\%$ ,  $11.4 \pm 4.3\%$ , B II 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なかった (図 2, 下段).

II. 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 (図 3)

イソプロテレノール  $1 \mu\text{g}/\text{min}$  投与により, P-P 間隔の短縮率はコントロール群  $29.6 \pm 7.7\%$ , A 群  $25.6 \pm 6.5\%$ , B I 群  $6.0 \pm 4.0\%$ , B II 群  $10.3 \pm 7.1\%$  であり B I 群と B II 群とでコントロール群に比べて有意に低かった (各々  $p < 0.01$ ). また短縮率は A 群では B I 群及び B II 群に比較していずれも有意に大きかったが (各々  $p < 0.01$ ), B I 群と B II 群との間に有意差はなかった. 次にイソプロテレノール  $2 \mu\text{g}/\text{min}$  では (図 3), P-P 間隔の短縮率はコントロール群  $34.0 \pm 8.0\%$ , A

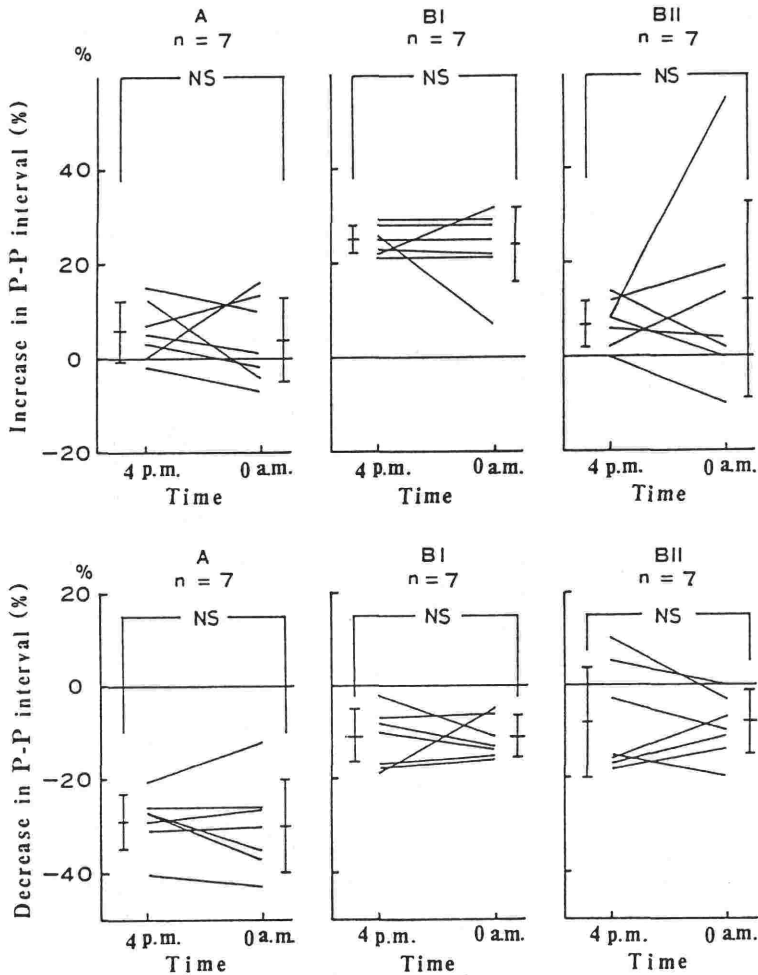


Fig. 2 Effects of propranolol (top) and atropine (bottom) on P-P interval during waking (4 p. m.) and sleping (0. a. m.) hours in group A, B I and B II. Vertical bars represent mean±SD. NS, statistically not significant. (paired Student's test)

群 $42.6 \pm 4.3\%$ 、B I 群 $15.4 \pm 8.6\%$ 、B II 群 $16.2 \pm 8.3\%$ であった。そして短縮率はB I 群及びB II 群ではコントロール群及びA群に比して有意に低かった(各々  $p < 0.01$ )。

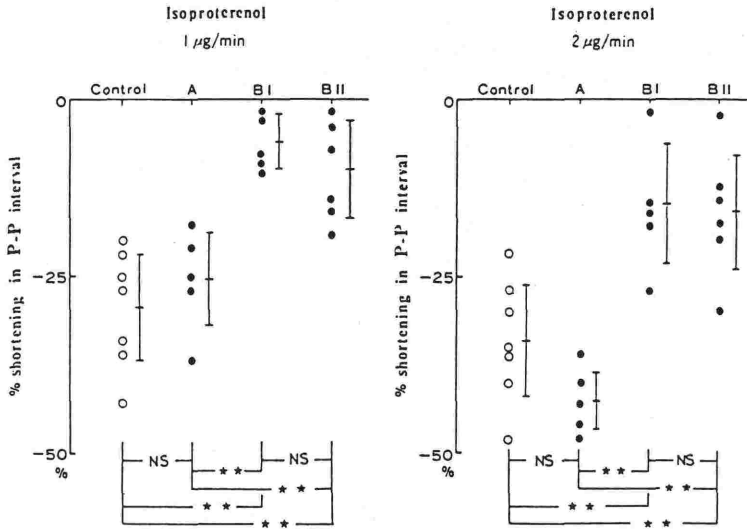
### Ⅲ. SSS 各群の電気生理学的成績

図4に SSS 3群の午後4時での BCL, ICL, SNRT および Max. R-R を示す。BCL についてみるとA群  $1143 \pm 218$  msec, B I 群  $1077 \pm 286$  msec, B II 群  $1260 \pm 500$  msec と3群間で有意差はなかった。これに対して ICL はA群  $834 \pm 178$  msec, B I 群  $1200 \pm 300$  msec, B II 群  $1277 \pm 526$  msec であり、A群に比べてB I 群、

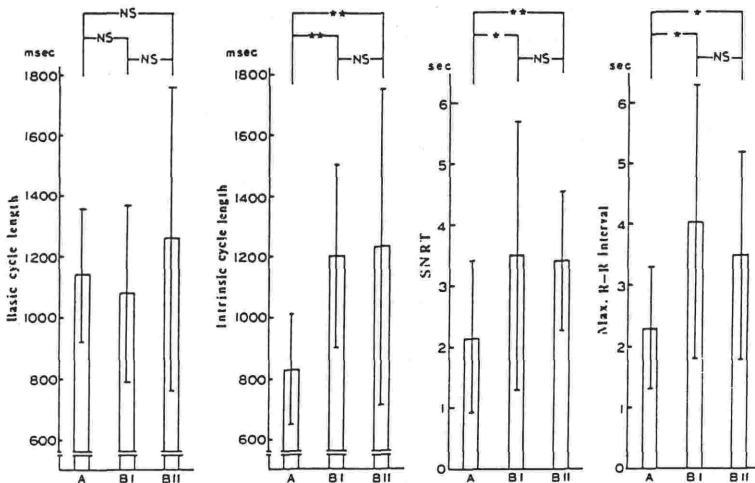
B II 群のいずれも有意に延長を示した(各々  $p < 0.01$ )。B I 群とB II 群とでは差はみられなかった。SNRT についてはA群 $2.14 \pm 1.26$ 秒、B I 群 $3.52 \pm 2.20$ 秒、B II 群 $3.37 \pm 1.16$ 秒とB I 群とB II 群のいずれの SNRT もA群に比べて有意に延長を示した(各々  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )。Max. R-R はA群 $2.33 \pm 0.98$ 秒、B I 群 $4.06 \pm 2.28$ 秒、B II 群 $3.52 \pm 1.70$ 秒とB I 群、B II 群のいずれもA群よりも有意に延長を示した(各々  $p < 0.05$ )。

### Ⅳ. 追跡調査

SSS 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 植込みの有無による臨床病状



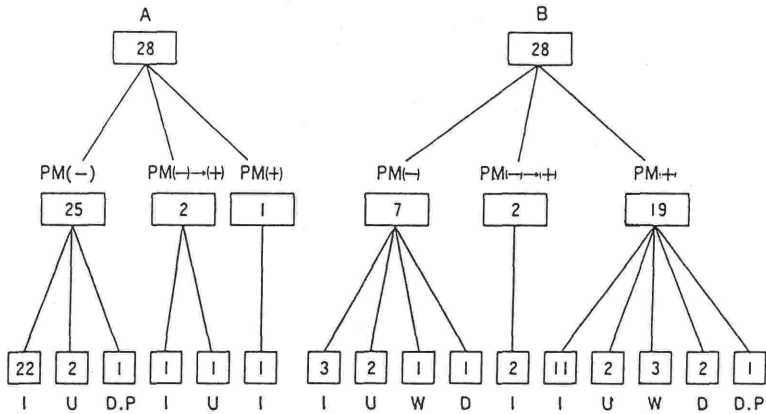
**Fig. 3** Effects of isoproterenol on P-P interval in normal control, group A, B I and B II. Vertical bars represent mean±SD. ★★,  $p < 0.01$ , NS, statistically not significant. (unpaired Student's t test)



**Fig. 4** Basic cycle length, intrinsic cycle length, SNRT and Max. R-R interval in group A, B I and B II. 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±SD. ★,  $p < 0.05$ ; ★★,  $p < 0.01$ ; NS, statistically not significant. (unpaired Student's t test)

での推移を図5に示す。A群25名中3名がPM植え込み術を受け、残りの22名はPM植え込みの必要はなく内科的治療により自覚症状の改善がみられた。これに対し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名にみられた。死亡についてはB群3名にみられた(B I群1名, B II群2名)。一方、胸部症状を呈する症例の推移についてはA群では3名から1名に減少したのに対して、B群では7名から10名と逆に増加した。



**Fig. 5** Prognosis of the group A and B (B I and B II) patients with or without permanent pacemaker. Figures indicate number of cases. PM(+), with permanent pacing; PM(-), without permanent pacing; PM(-) → PM(+), with permanent pacemaker implantaion 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.

考 案

洞結節には副交感神経と交感神経が抱負に分布しているが<sup>6)</sup>、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。Mandel<sup>3)</sup>らはアトロピン、イソプロテレノールの薬剤による検討を Valsalva 手技や頸動脈洞刺激による成績から、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。Dighton<sup>4)</sup>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、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<sup>5)</sup>らは IHR から内因性調節障害と洞結節に対する自律神経調節異常の2群があるとしている。以上の成績から臨床的に 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一様ではなく、自律神経系の作用の仕方も同一ではないことを示すものである。

ところで洞結節に対して交感神経系と副交感神経系が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衰していることが知られている<sup>7)</sup>。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かで検討する必要があると思われる。

今回の検討では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の反応を呈し、これに対して、B I群、B II群ではコントロール群及びA群に比べてその自律神経刺激に対する洞結節の反応は徐脈、頻脈のいずれの方向についても有意に低下を示した(図3、4)。このことは後述するようにB I群、B II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てみると、ICL, SNRT および Max. R-R はいずれもA群ではB I群、B II群のそれより有意に短縮をしていた。このことはA群の洞結節障害はB I群、B II群のそれに比べると軽度であることを示すものであろう。逆にB I群、B II群の上述の電気生理学的指標の変化から、これらの洞機能は著しく障害を有するものと考えてよいと思われる。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多くの報告があるが、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<sup>3)</sup>と、逆に正常を示すとするものがある、一方、プロプラノロールについても著明な徐脈を呈するとする報告と<sup>9)</sup>これを否定する報告とがある<sup>10)</sup>。またイソプロテレ

ノールに対する反応に関してもその成績の一致をみているわけではない<sup>3)</sup>。これらを説明する1つの要因として、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したがって自律神経系の影響は弱まるという事実が考えられる。

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があるが、今回のSSSでの長期予後についてみると、当然のことながら、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、これに対してB I群、B II群として28名中21名にPMを必要とせず、PM植え込みにより自覚症状の改善が13名にみられた。しかしここで注意すべきことはB群でPM植え込みにより中枢神経症状が改善したのに対して、胸部症状を呈する患者は逆に増加したことである。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<sup>10), 11)</sup>と一致しており、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必要と思われる。

## 結 論

- I. 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(B I群)、自律神経系の調節が十分でない群(B II群)の3群である。
- II. 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て、B I群、B II群の洞結節は自律神経系の影響を受けにくい状態にあった。

III. 洞結節に対する自律神経系の関与様式からみたSSSの分類は洞能低下度と長期予後を知るうえに良い指標となると思われる。

## 文 献

- 1) James, T. N.: The sinus node as a servomechanism. *Circ. Res.*, **32**:307-313, 1973.
- 2) Scher, A. M., Ohm, W. W., Bumgarner, K., et al.: Sympathetic and parasympathetic control of heart rate in the dog, baboon and man. *Fed. Proc.*, **31**:1219-1225, 1972.
- 3) Mandel, W. J., Hayakawa, H., Allen, H. N., et al.: Assessment of sinus node function in patients with the sick sinus syndrome. *Circulation*, **46**:761-769, 1972.
- 4) Dighton, D. H.: Sinus bradycardia. Autonomic influence and clinical assessment. *Br. Heart J.*, **35**:791-797, 1974.
- 5) 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.
- 6) James, T. N.: Cardiac innervation: Anatomic and pharmacologic relations. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **43**:1041-1086, 1967.
- 7) Levy, M. N.: Sympathetic-parasympathetic interventions in the heart. *Circ. Res.*, **29**:437-445, 1971.
- 8) Dhingra, R. C., Amat-Y-Leon, F., Wyndham, C., et al.: Electrophysiologic effects of atropine on sinus node and artium in patients with sinus node dysfunction. *Am. J. Cardiol.*, **38**:848-855, 1976.
- 9) Strauss, H. C., Gilbert, M., Svenson, R. H., et al.: Electrophysiologic effects of propranolol on sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation*, **54**:452-459, 1976.
- 10) Narula, O. S., Vasquez, M., Shantha, N., et al.: Effect of propranolol on normal and abnormal sinus node function. p. 112-128. In: F. M. Banke (ed.) *The sinus node*. Martinus Nijhoff Medical Division Hague/Boston/London, 1978.
- 11) Simon, A. B. & Zloto, A. E.: Symptomatic sinus node disease: Natural history after permanent ventricular pacing. *Pace*, **2**:305-314, 1979.

## Autonomic Nerve Influences on Sick Sinus Syndrome

Takayuki Ikeda, Shigeo Matsushita, Manabu Sakagami  
Tatsuo Katsuki Kouji Kubota and Shigeo Takata

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University

Sinus node responsiveness to autonomic activity was studied in 56 patients with the sick sinus syndrome and normal controls, using autonomic blockade (AB) with propranolol 0.2 mg/kg (P) followed by atropine 0.04 mg/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 B I), the other was 16 patients with lengthening of P-P intervals by P less than 20% (group B II). Sinus node function could be abnormal in the group B patients with sympathetic compensation in the B I and autonomic denervation in the B II. 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 heterogeneous 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.

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