

臨床応用への BRS

野原 隆 司*

最近 BRS (Baroreflex Sensitivity) を臨床応用した多施設研究の ATRAMI study, 及びその subanalysis が公表されて, この心臓自律神経に関わる BRS の重要性, 及びその臨床的意義が確認されてきた。この内容について今回紹介してみた。

心血管系の自律神経

心血管系の自律神経系は, 求心性神経路と遠心性神経路がループとしての反射系路を形成しており, そこに neurohumoral factor の関与がある。

A, 遠心性心血管系神経路:

1) 交感神経系:

延髄に循環中枢を持ち, 脊髄前根 - 上胸部灰白交通枝 - 胸部交感神経鎖 - 星状神経節 - 心臓神経の系路をとる。右側の交感神経は主として右心房, 右心室に分布する。その両神経分布の強さに左右差があり, 左>右と推定される。この経路の他, 頸部交感神経から心臓に到るものもある。

2) 迷走神経系:

心臓へ到る迷走神経はやはり延髄に中枢を持ち, 総頸動脈に沿って下り, 頸部迷走神経を介して心臓の post ganglionic cell のシナプスに到る。右側の迷走神経は主として洞房結筋に, 左側は主として洞室結筋に抑制的なインパルスを送り, 心拍数, 伝導性に, また一部は冠血管, 心筋に分布して血管平滑筋の弛緩や心筋収縮に抑制作用を及ぼす。しかし, 心収縮性に対する作用は迷走神経最大刺激においても15~20%の抑制にとどまる。

B, 求心性の心血管系の神経路:

動脈系で Baroreflex receptor (動脈圧受容体), 静脈系においては cardiopulmonary baroreflex receptor (心肺圧受容体) からの求心性神経の反射

系路がある。

(1) 動脈圧受容体反射:

内頸動脈の頸動脈洞の外膜, 及び上行大動脈壁に存在する圧受容体は, 血圧上昇による壁の伸展で刺激インパルスを発する。このインパルスは延髄に伝えられ, 腹外側野のニューロンを抑制的に支配するとされる。この中枢より出る交感神経遠心性の繊維は, 心収縮力の増強, 頻脈, 血管収縮などの作用と副腎皮質ホルモンの分泌を行なう。さらに血圧が逆に低下した場合には, Baroreflex receptor からの抑制性のインパルスが低下して, 交感神経の遠心性インパルスが増加する。また Baroreflex が関与する中枢には angiotensin II が直接関与することも知られている¹⁾。

(2) 心肺圧受容体反射:

心肺圧受容体は, 上下大静脈と右心房との接合部, および肺静脈と左心房との接合部の心内膜側にあり, 大静脈や心房圧の上昇に伴って伸展され求心性のインパルスを発する。この求心性インパルスは, 迷走神経を介して, 延髄血管中枢に送られ, 交感神経遠心性神経の刺激につながる。すなわち静脈逆流の増加による心拍出量の増加を来たす。

3) 心室内交感・副交感神経路:

求心性の迷走神経路は, A-V groove の心外膜表層下を横切り, 心筋内へ入り, 心内では心内膜下を走る。また交感神経の求心繊維は殆ど全ての通路は心外膜下に位置している。遠心性のものは, 交感神経は心外膜下, 副交感神経は A-V groove を0.25 - 0.5 mmの範囲内で心外膜下を横切り, 心筋内から心内膜下を走る。

副交感神経の求心性繊維受容体の多くは左室下後壁に集中しており, この部分の虚血により血管系の抑制や心抑制反射が生じ易くなる。また交感

* (財)医学研究所北野病院循環器内科

神経の節後繊維は多数に分岐して plexus を形成する。これは心筋や冠血管に分布する。繊維の途中で varicosity を形成し、カテコラミンの生成、貯蔵、放出、代謝を行なう重要な機能単位となっている。

圧受容体反射 (BRS) の低下と心不全/突然死

心不全時にはこの圧受容体反射が低下しており、この交感神経抑制反応ループの機能異常で交感神経活性が増加しているとする説を Hirsh らが唱えた。この説によれば圧受容体の機能異常により抑制信号が取れ、血管運動中枢を介して交感神経活性の上昇、レニン分泌の増加、下肢血流の低下、更にバゾプレッシンの分泌増加が生じ、突然死を含めた心不全の悪化に関わる²⁾。また心不全時の Angiotensin II が BRS を、さらに悪化させていることも報告される¹⁾。

この BRS を計測するには、3つの方法がある。一つはフェニレフリンの様な血管収縮物質による血圧を上げての心拍変動をみる方法³⁾、2つめは、ニトロプルシドやニトログリセリンの様に血圧を下げる物質による反応評価⁴⁾、あるいはまた頸動脈球の圧受容体を直接選択的に刺激する方法がある。BRS は computer 処理により血圧変動 (X軸) と RR 間隔 (Y軸) の直線の傾きとして定められる。BRS の低値を示すものは傾きが小さい。

BRS が突然死に重要であることを最初に動物実験で示したのは Schwartz である⁵⁾。彼らは前壁梗塞を作成したイヌの回復期に運動負荷を施行した。この際、負荷終了に近い時に、回旋枝領域の冠動脈狭窄を作り虚血の誘発を行った。すなわち、このモデルは、梗塞後虚血出現時の人間のモデルということになる。この実験で2つの事実が確認された。一つは突然死が誘発される群、すなわち VF となって sudden death を来す群と、それに抵抗を示す resistant 群の出現である。第2番目には非常に重要なことにこの突然死群は BRS が低い層に集中したことであった。これは、臨床的にも同研究グループの LaRovere により報告され、人間においても BRS の低い群に突然死を含めた心臓死が多いとされた⁶⁾。これらの事実より、BRS の臨床的意義が多施設研究 (ATRAMI) で検討されることになった。

ATRAMI Study (図1)

ATRAMI Study (Autonomic Tone and Reflex After Myocardial Infarction) は、アメリカ、ヨーロッパそして京大関連施設を含めての25施設で行われた。心筋梗塞後の予後に Autonomic Tone が如何にかかわるかを、prospective にみた初めての大きかりな study である⁷⁾。1284名の80才以下の recent MI を選び、BRS, HRV, Holter, late potential を含めた因子を検討して予後を追跡したものである。BRS, EF そして心室性期外収縮 (VPC) の数が重要な予後決定因子であった。すなわち BRS < 3, EF < 35%, vpc > 10/hour の群の危険性が高い。そして BRS < 3 の因子は明らかに予後生存度を悪化させていた。

さらに、心筋梗塞部への責任動脈すなわち Infarct related artery (IRA) が閉塞しているか再開通しているかで、この BRS < 3 の患者の割合が異なってくる。すなわち、この IRA が patent かどうかということが、BRS ひいては突然死決定に重要な意義を有することも判明した⁸⁾。

また non-sustained VT (NSVT) と BRS, あるいは SDNN とを組み合わせて予後評価をしたデータも報告されている⁹⁾。この報告によると NSVT が確認されているものの、BRS < 3, あるいは SDNN が 70 以下の群では予後の悪化が顕著である。AICD の適応決定には重要な評価基準である (図2)。また心駆出率 (EF) 35% 以下の収縮性

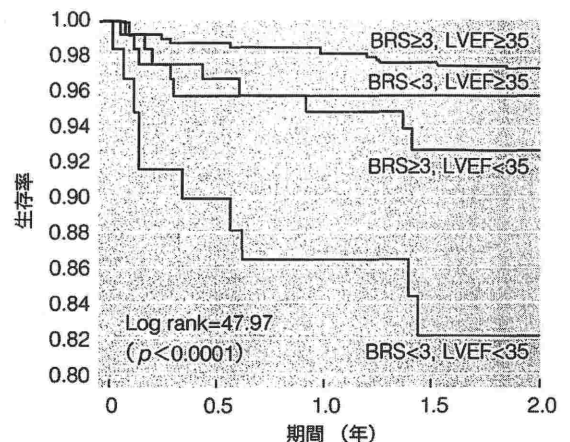


図1 LVEF と BRS の組み合わせによる前心臓死の生存曲線。(文献⁷⁾より引用)

が低下している群においては、NSVTの認められない多くの群の中でも、BRSが3以下の層ではやはり致死率が高く、BRSの臨床的意義が高いことも報告している。

この ATRAMI 研究での日本の subanalysis を試みたのが図3である。ここで認められるように、日本においても BRS<3.5の群は、>3.5の群と比較して明らかに3年間の致死率が高く(14.3% vs 1.1%, p<0.05) 重要な予後規定因子になることがわかる¹⁰⁾。

予後に関わる BRS とその関連因子

予後評価には重要な BRS であるが、他のいかなる因子が関連するかをいくつか評価されている。

1) 生活習慣の因子:

BRSは Exercise training に反応する。Schwartzらの group から動物実験での興味ある data が報告されている。すなわち、前記突然死イヌ動物モデル(前壁梗塞後の回旋枝領域の虚血)で training 群と非 training における VF に陥り易い突然死 susceptible 群と resistant 群で、BRS が前者で低く後者で高い事実があった。また同時に、運動群における BRS の改善と突然死 susceptible 群の resistant 群への移行が確認されている。これは非運動群では認められなかった¹¹⁾。

興味深いのは著者らの6ヶ月間の運動療法での臨床データ¹²⁾、あるいは他の4週間の臨床報告でも BRS が運動療法で確実に改善を示す事実である¹³⁾。著者らが最近行った心不全での運動療法でも改善を確認している(循環器病委託研究11公-7)。

タバコと BRS の関係でも明瞭な関係が確認さ

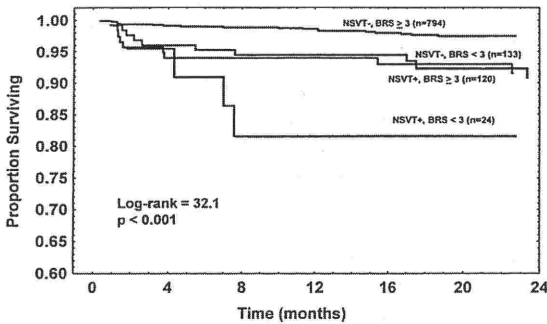


図2 BRS と NSVT の有無による生存曲線を示す。(文献⁹⁾より引用)

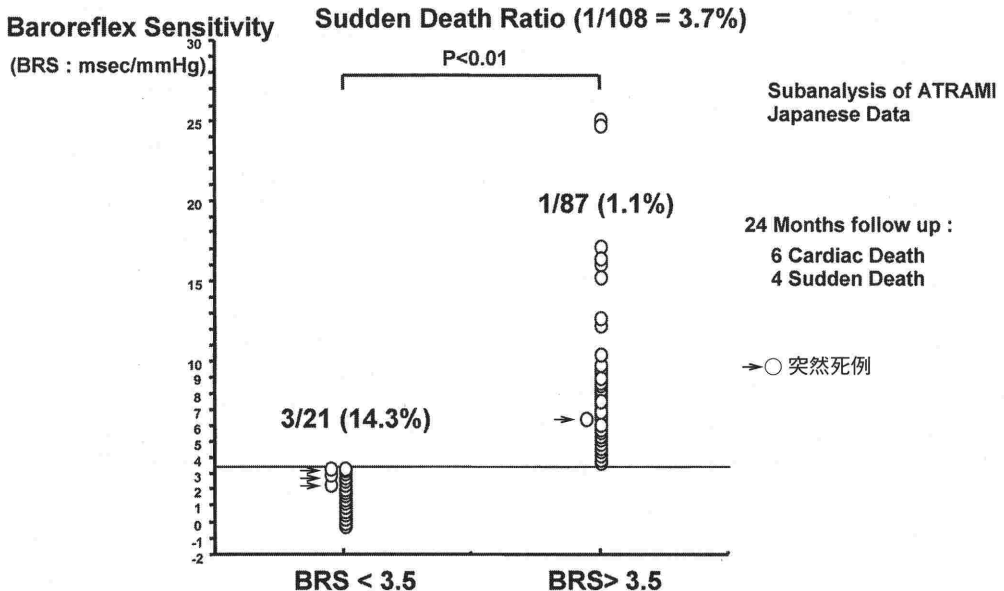


図3 BRS と Sudden Death
BRS>3.5, あるいは<3.5による日本の心筋梗塞後の突然死率。(文献¹⁰⁾より引用)

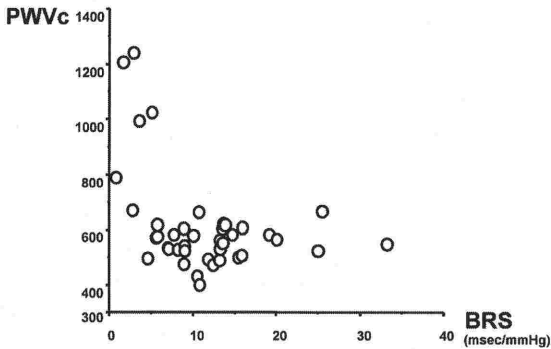


図4 BRSと頸動脈の硬さを示すPWVc (Pulse wave velocity of carotid artery) (当院date)

れている。すなわち禁煙することによりBRSは明らかに改善して、喫煙することで再悪化する。若年者の喫煙が虚血に関わる突然死に大いに関与することを示唆するデータと考える¹⁴⁾。

また性行為時のバイアグラ使用における心事故の増加が自律神経の悪化によるものとして一部報告された。しかしバイアグラ(シルデナフィル)投与でのBRSの反応は好ましいもので、むしろ改善を示すことを著者らは確認している。前期報告では交感神経活性の悪化が認められているが、この事実は当院では認められなかった(投稿中)。

2) 薬物による影響:

BRSに関わる内因性の因子として 1) 血管壁の張力-ひずみ関係, すなわち血管壁の伸展性, 2) 血管壁のひずみをインパルス信号に変える圧受容体の変換特性, 3) 中枢レベルにおける変調と統合, 4) 効果器の反応性 があげられる。血管壁の硬さについては確かに図4にみるように明らかに頸動脈の硬さと逆指数関数的な関連が得られている。

心不全の進展とは明らかな逆相関が示されており¹⁵⁾ (図5), さらにこれは治療薬であるアンギオテンシン変換酵素阻害薬で改善することも報告される¹⁶⁾。またアルドステロンの効果でBRSは低下するがこれはスピロラクトンでもとに復帰するとして、アルドステロンの関与を重視する報告もある¹⁷⁾。

以上BRSの予後評価, 臨床応用を述べたが, 未だ未解決部分も多くこれからの研究が大いに期待される。

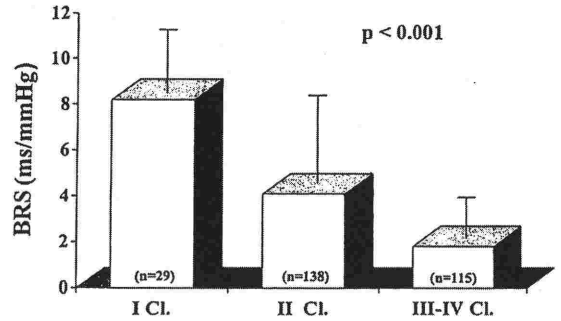


図5 心不全のNYHAクラスとBRSの値を示したもの。(文献¹⁵⁾より引用)

文 献

- 1) Stein RD, Stephenson RB, Weaver LC : Central action of angiotensin II oppose baroreceptor-induced sympathoinhibition. *Am J Physiol* 246 : R13-R19, 1984
- 2) Hirsch AT, Dzau VJ, Creager MA : Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation* 75 (suppl IV), IV-36, 1987
- 3) 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
- 4) Newton GE, Parker JD : Cardiac sympathetic responses to acute vasodilation. Normal ventricular function versus congestive heart failure. *Circulation* 94 : 3161-3167, 1996
- 5) Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, et al : Autonomic mechanism and sudden death. New insights from analysis baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 78 : 969-979, 1988
- 6) La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, et al : Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 78 : 816-824, 1988
- 7) LaRovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al : Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflex After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351 : 478-484, 1998
- 8) Mortara A, Specchia G, La Rovere MT, et al: Patency of infarct-related artery. Effect of restoration of antegrade flow on vagal reflexes. *Circulation* 93 : 1114-1122, 1996
- 9) Larovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al : ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: Implication for clinical trials. *Circulation* 103 : 2072-2077, 2001
- 10) 片岡一明, 野原隆司, 奥田和美ら : 日本人の急性心筋

- 梗塞における圧受容体反射感受性の意義：日本における ATRAMI study のデータより：Jpn Circ J 2000; 64 (suppl 1) : p590
- 11) Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL : The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. *Circulation* 69 : 1182-1189, 1984
 - 12) 野原隆司：自律神経系に及ぼす心臓リハビリテーションの効果。国循委託研究 5 公-3, 循環器疾患のリハビリテーションに関する研究 1996
 - 13) La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, et al : Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 106 : 945-949, 2002
 - 14) Inoko M, Haruna T, Kusaka Y, et al : Risk of Smoking for autonomic nervous system. *Jpn Circ J* 66(suppl) : p120, 2001
 - 15) Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al : Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications: *Circulation* 96 : 3450-3458
 - 16) Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al : Effects of ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation* 96 : 1173-1179, 1997
 - 17) Wang W : Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 24 : 571-575, 1994