

● 一般演題

## $\alpha_1$ 刺激薬 Midodrine のみ有効であった 神経調節性失神の1例

春日部市立病院内科 大久保公恵・八木 洋・山岡 健治  
有賀 仁・花川和也・佐藤 力  
田中秀之・大塚三種・小船達也  
田平佳子・林 康博

日本大学医学部第二内科 上松瀬勝男

### はじめに

頭位挙上試験 (head up tilt test : HUT) により誘発される神経調節性失神 (neurally mediated syncope : NMS) の詳細な機序は不明であるが、多くは血管迷走神経性失神である。

Suttonら<sup>1)</sup>は、NMSを3型に分類している。HUT開始後一過性に血圧が上昇し、その後血圧低下し、次いで心拍数も低下するが、40拍/分以下にはならない混合型、一過性に血圧上昇後血圧低下に前後して心拍数が著明に減少する心抑制型、血圧の単独低下による血管抑制型に分類している。

今回、多剤無効の血管抑制型NMSに対し、選択的 $\alpha_1$ 刺激薬 (midodrine) が著効を示した興味ある症例を経験したので報告する。

### 1 症 例

症例は29歳男性、職業は鉄道車掌。主訴は失神。現病歴は、平成11年2月5日車掌業務中に失神が出現し、その後も業務中に2回失神を繰り返したため当院外来を受診。精査にて失神の原因となる基礎疾患は認められず、NMSの疑いにて入院となった。家族歴、既往歴には特記すべきものは認めなかった。

入院時現在：身長178cm、体重82kg、体温36.6度、血圧118/75mmHg、脈拍81拍/分、整、胸腹部異常所見なし。

### 2 方 法

頭位挙上試験：頭位挙上試験はNAS508を用い、非観血的にトノメトリ法により血圧、心拍数を連続記録した。プロトコールは安静、仰臥位にて血圧、心拍数が安定したのち、受動的に80°のHUTを25分間施行した。無投薬下において失神もしくは前失神状態が出現しない場合にはisoproterenol (ISP) を0.01 $\mu$ g/kg/minより持続静注を開始し、心拍数が投与前に比し10%増加するまで0.01 $\mu$ g/kg/minずつ漸増し、血圧、心拍数が安定したのちHUTを施行した。

### 3 結 果

#### 1) 感情負荷試験

HUT下に乱数表作成法による感情負荷試験を施行したが、失神は誘発されなかった。

#### 2) HUT

ISP負荷にて失神発作が誘発された (図1)。HUT開始直後より、収縮期血圧 (sBP)、拡張期 (dBP) は一過性に上昇し、2分後にsBP、dBPともに低下し、6分でsBP 38mmHg、dBP 24mmHgとなり前失神状態となった。HUT開始時68拍/分であった心拍数は、HUT開始直後より漸増し、6分後には最大の95拍/分となった。以上より血管抑制型のNMSと判定した。

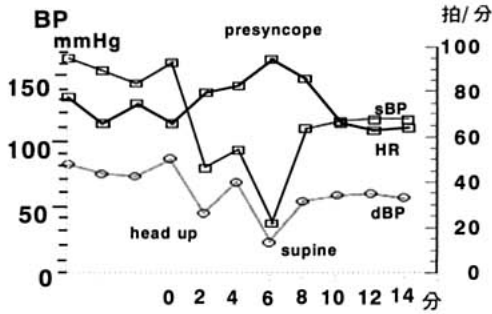


図1 ISP負荷HUTにおける血圧と心拍数の推移  
左縦軸は血圧，右縦軸は心拍数，横軸は時間を示す。HR：心拍数，sBP：収縮期血圧，dBP：拡張期血圧。

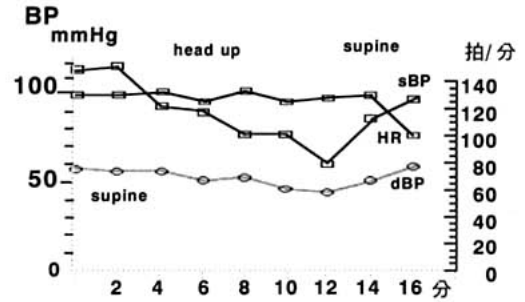


図3 midodrine内服後のISP負荷HUTにおける血圧と心拍数の推移

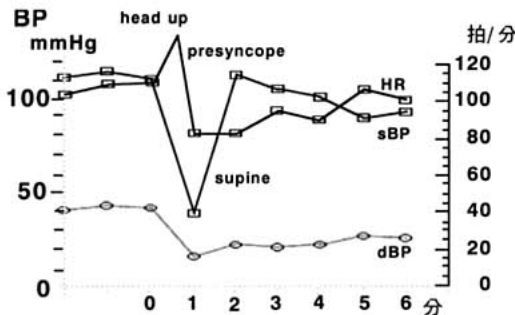


図2 ephedrin内服後のISP負荷HUTにおける血圧と心拍数の推移

### 3) 治療

①propranolol 0.2mg/kg 10分間静注は無効であった。

②disopyramide 100mg 5分間静注は無効であった。

③amezinium 20mg/分2朝・夕の内服にて経過観察としたが，前失神発作が出現した。

④ephedrin 25mg/分2朝・夕内服後，ISP負荷下にHUTを施行した(図2)。HUT開始直後よりsBP，dBPともに低下し，1分後にはsBP 39mmHg，dBP 16mmHgとなり，前失神を認めた。心拍数はHUT開始時110拍/分から一過性に急上昇し，136拍/分となり，1分後には83拍/分に減少し，混合型のNMSが誘発された。

⑤midodrine 8mg/分2朝・夕内服9日後，ISP負荷下にHUTを施行した(図3)。HUT開

始時sBP 118mmHg，dBP 58mmHg，4分後sBP 94mmHg，dBP 58mmHg，8分後sBP 82mmHg，dBP 56mmHg，12分後sBP 68mmHg，dBP 47mmHgとsBPの軽度低下が認められた。16分後にはsBPは96mmHgと回復した。dBPには変化を認めなかった。心拍数はsBPの低下に伴い軽度増加を認めた。現在半年間の経過観察を行っているが失神発作は認められていない。

### 4 考察

NMSに対する治療戦略の要点は，立位における静脈灌流の低下を阻止し，左室の過剰収縮を減弱し，左室後壁に存在する機械的，化学的受容体の発火を抑制することにある。

静脈灌流の低下阻止が困難な場合には，Suttonら<sup>1)</sup>が提唱した病型別に治療戦略をたてることも必要である。しかし，本症例でも観察されたごとく，薬剤使用により病型が変化することがあり，経験主義的治療法となることが多い。

非選択的 $\alpha$ ， $\beta$ 刺激薬であるetilefrineはNMSの発症を予防しえないと報告されているが<sup>2)</sup>，本症例においてもamezinium，ephedrinは無効であった。すなわち， $\alpha_2$ 刺激薬は延髄における血管運動抑制中枢を促進するとともに<sup>3)</sup>，交感神経終末部シナプス前において，ノルエピネフリンの放出を抑制し，血圧低下を促進するものと推測される。さらに $\alpha_1$ 刺激， $\beta_2$

刺激により心拍数の増加がもたらされ、血管抑制型から混合型へ変化した可能性が示唆された。

$\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ 受容体は抵抗血管である細動脈のみならず、静脈系にも存在することが知られており、静脈系においては $\alpha_2$ 受容体が豊富に分布していると報告されている<sup>4)</sup>。 $\alpha_2$ 刺激により静脈収縮がもたらされ、静脈灌流の低下が是正されると考えられるが、本症例においては非選択的 $\alpha$ 刺激薬は無効であった。

すなわち、血管抑制型NMSの発症には血管運動抑制中枢系の異常亢進ないしは、交感神経遠心路終末部のシナプス前、後における機能障害が関与する可能性が示唆された。しかしながら、選択的 $\alpha_1$ 刺激薬であるmidodrineは有効であり、シナプス後の $\alpha_1$ 受容体機能は保持されていると推測された。

## ま と め

非選択的 $\beta$ 遮断薬, disopyramide, 非選択的

$\alpha$ ,  $\beta$ 刺激薬は無効で、選択的 $\alpha_1$ 刺激薬のみ有効であった血管抑制型NMS例について報告した。

## 文 献

- 1) Sutton R, Petersen M, Brignole M, et al. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. EUR JCPE 1992 ; 2 : 180-3.
- 2) Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, et al. Limitation of head up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope : results of a controlled study of etilefrine versus placebo. J Am Coll Cardiol 1995 ; 25 : 65-9.
- 3) Huchet AM, Chelly J, Schmitt H. Role of  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  adrenoceptors in the modulation of the baroreflex vagal bradycardia. Eur J Pharmacol 1981 ; 71 : 455-61.
- 4) Vanhoutte PM. Heterogeneity of postjunctional vascular  $\alpha$ -adrenoceptors and handling of calcium. J Cardiovasc Pharmacol 1982 ; 4 : S91-6.