

致死性心室性不整脈と自律神経

井上 博*

I. はじめに

致死性心室性不整脈による心臓性突然死は、基礎となる解剖学的要因と一過性の機能的要因が相互に関連して発生すると考えられている。解剖学的要因には、梗塞、線維化、心筋肥大などがあり、機能的要因には虚血・再灌流、電解質異常、自律神経機能、薬剤などがある。自律神経機能が致死性心室性不整脈の発生と密接に関係していることは後述するが、自律神経機能は致死性心室性不整脈発生の一つの要因にすぎず、これで心臓性突然死のすべてが説明できるというものではない。

II. 自律神経と心臓電気生理学

(1) 交感神経

交感神経緊張は主に β_1 受容体を刺激して、Ca電流、遅延整流K電流およびペースメーカ電流を増加させる。 α_1 受容体が刺激されると、イノシトール3リン酸増加を介して細胞内Ca濃度が上昇する。Ca

Keywords

- 交感神経
- 迷走神経
- 突然死
- 心事故

* 富山大学大学院医学薬学研究部内科学第二
(〒930-0194 富山市杉谷2630)

電流や細胞内Ca濃度の増加は撃発活動の発生を促し、遅延整流K電流の増加は活動電位持続時間を短縮し、頻脈性不整脈の発生に結びつく。ペースメーカ電流の増加により心拍数が上昇すると、冠動脈疾患例では心筋虚血を増悪させ、心室性不整脈発生の要因となる。これらの結果発生した心室性不整脈により、一過性に血圧が低下すると圧受容体反射を介して、交感神経緊張が増大し、心室性不整脈発生がさらに促進されるという悪循環に陥る。

(2) 迷走神経

迷走神経と心室性不整脈とを結びつける経路としては、内向き整流K電流の増加による活動電位持続時間短縮と、交感神経拮抗作用(cyclic AMPの減少、norepinephrine放出の抑制)によるCa電流抑制がある。内向き整流K電流の増加とCa電流抑制は活動電位持続時間には互いに逆向きに作用し、生体ではこれらが統合された結果として、心室筋不応期は延長する。迷走神経緊張による心拍数の抑制は冠動脈疾患例では心拍数の低下から虚血を抑制し、ひいては心室性不整脈発生を防ぐことが期待される。

III. 自律神経機能と心事故

(1) 交感神経

交感神経緊張が心事故と密接に関連していることの臨床上の知見を表1にまとめた。運動・労作ある

表1 交感神経と心事故の関連を示唆する臨床知見

- 1) 運動、労作による心室性不整脈誘発
- 2) 精神的ストレスと心事故
- 3) 心事故の日内変動
- 4) β 遮断薬の予防効果
- 5) 交感神経節摘除術の効果
- 6) 心拍変動と心事故

いは精神的緊張により頻脈性心室性不整脈が生じることは日常臨床の場で経験される。大地震の際に冠動脈疾患死亡率の増加することがしばしば引き合いに出されるが、実際に数年前の中越地震の当日にたこつぼ心筋症が多発したことが観察されている。

心筋梗塞や心室性不整脈には日内変動が存在し、午前中(特に起床後3時間前後)と夕方にピークをもつ二峰性を示すことが多く報告されてきた。植込み型除細動器を装着された例で、メモリー機能により心室頻拍・細動の発生時間帯を検討すると、大部分の報告では午前10時前後に最多となり深夜から早朝に最少となっている。

起床後3時間前後の時間帯に心事故がピークを示すことは以下のように説明される(図1)。覚醒後、立位をとり日常生活が始まると精神的興奮も加わり、交感神経が緊張する。交感神経緊張は基礎疾患がある例ではそれ自体で心室性不整脈の発生を促すが、この機序以外にも血圧上昇、心拍数増加、血小板凝集能亢進、冠動脈血流減少をもたらし、基礎に冠動脈疾患があると心筋虚血・梗塞を起こしうる。またこの時間帯に線溶系の機能が低下することも、心筋虚血の発生に関係する。心筋虚血・梗塞によっても心室性不整脈が発生し、心事故に至る。 β 遮断薬投与によりこうした午前中の心事故のピークが消失する。

しかし、心機能低下例を対象に検討してみると、心事故発生が午前中にピークをもつとする報告もあれば、日内変動がないとする報告もある。成績が必ずしも一致しないのは、心機能低下例では自律神経緊張の日内変動の影響を凌駕するほかの要因がある

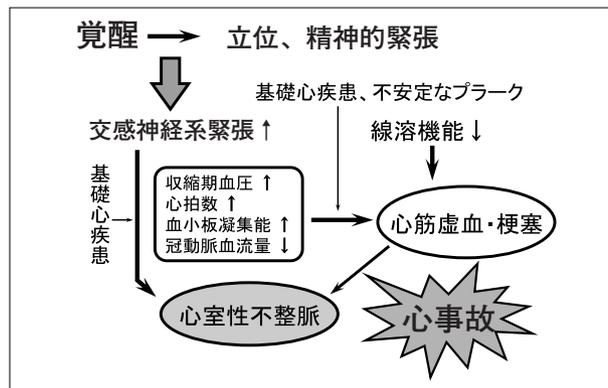


図1 午前中に心事故の発生が多いことの機序

表2 迷走神経と心事故の関連を示唆する臨床知見

- 1) 頸動脈洞マッサージによる心室頻拍停止
- 2) 心拍変動と心事故
- 3) 圧受容体反射機能と心事故
- 4) Heart rate turbulence と心事故
- 5) Brugada 症候群と心事故

ものと推測される。

(2) 迷走神経

迷走神経緊張は心房細動の発生を促す方向に作用するが、これまでになされた多くの臨床的観察は心室性頻脈性不整脈の発生を抑制する方向に作用することを支持している(表2)。少数例ではあるが、心室頻拍発作が迷走神経緊張により停止できる。迷走神経緊張度が低下(心拍変動、圧受容体反射機能、heart rate turbulence などによる評価)した例では、心筋梗塞後の生命予後が悪い。

動物実験のレベルでは、運動やM2受容体刺激薬に伴う迷走神経緊張により、心室細動の発生が抑制されたり心室細動閾値が上昇することが示されている。また、ラットの心筋梗塞後の心不全モデルで、頸部迷走神経幹を電氣的に刺激すると対照群に比べて生存率が高くなる。

IV. Brugada 症候群と自律神経機能

以上のように迷走神経緊張は心事故を抑制するこ

とが強調されてきたが、昨今Brugada症候群の病態が明らかになるに従い、本症候群では迷走神経緊張が悪影響を及ぼし、反対に交感神経緊張が良い影響を与えることがわかってきた。

我が国でポックリ病と呼ばれてきた病態は夜間睡眠中の突然死やニアミス例を指し、Brugada症候群との関係が示唆されている。またBrugada症候群に関する初期の臨床研究でも、迷走神経緊張が心電図所見を悪化し心室性不整脈を誘発することが示されている。一方で、運動やイソプロテレノールはBrugada症候群の心電図所見を軽減し、心室性不整脈の発生を抑制する。

Brugada症候群の電気生理的機序は以下のように説明されている。一過性外向き電流の分布が心外膜側で心内膜側に比べ多く、Naチャンネル(SCN5A)の変異により、心外膜側(ことに右室流出路付近)の活動電位の第1相が深くなる。この現象は徐脈により増強する。一方、活動電位の第2相のドーム形成にかかわるCa電流は、迷走神経緊張により減少する。夜間睡眠中に徐脈になると活動電位第1相のノッチが大きくなり、迷走神経緊張によりドームが低下しBrugada型心電図波形が増強され、心室性不整脈発生に結びつくと考えられている。

電気生理検査時のPP間隔変動と V_2 誘導のST上昇の程度を比較すると、心事故既往例では徐脈時のST上昇の度合いが大きい。また、心拍変動解析による自律神経緊張度の変化と V_2 誘導のST上昇の度

合いを検討すると、やはり心事故既往例では高周波成分のパワー(迷走神経緊張度の指標)の増大に伴い、ST上昇が増強した。

Brugada型心電図波形を有しているが、心事故の既往のない例と心事故既往のある例の自律神経緊張度の日内変動を比較すると、両群で高周波成分のパワーに差はなかった。しかし、夕方から深夜にかけて高周波成分が漸増する現象が両群で観察された。この時間帯に、心事故が集中的に発生し(午前0時から早朝に比べて)、また心事故既往例ではST上昇の程度が既往のない例に比べて大きい。したがって、Brugada症候群で迷走神経緊張は心事故の発生に関連はしているが、心事故の既往のない例では同じように迷走神経が緊張しても、あるいは同じように徐脈になってもST上昇の程度が軽く、このため心室細動を発生するに至らないと考えられる。すなわち心事故に結びつく、自律神経緊張とは別の理由が存在するものと思われる。

V. おわりに

自律神経緊張は心室性不整脈を始めとする心事故発生の一つの要因ではあるが、これだけですべての現象を説明できるものではない。しかし、心事故の予防手段を考慮する場合、自律神経に思いを巡らせないこともまた不十分であろう。特にBrugada症候群の病態と自律神経とのかかわりについてはさらなる検討が必要である。