

## 起立時のめまい・失神患者における心血管系自律神経機能の検討

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部神経内科学<sup>2</sup>東京女子医科大学総合研究所イイジマ 飯嶋 ムツミ 睦<sup>1</sup> ヤマガチ 山口 セイコ 晴子<sup>1</sup> ハシモト 橋本しをり<sup>2</sup> イワタ 岩田 マコト 誠<sup>1</sup>

(受理 平成19年11月16日)

## Cardio-Vascular Autonomic Functions in Patients With Orthostatic Dizziness and Syncope

Mutsumi IJIMA<sup>1</sup>, Seiko YAMAGUCHI<sup>1</sup>, Shiori HASHIMOTO<sup>2</sup> and Makoto IWATA<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine<sup>2</sup>Medical Research Institute, Tokyo Women's Medical University

Objective: Dizziness is a common symptom in the out-patient neurology clinic. In this study, we investigate the relationship between cardio-vascular autonomic functions and dizziness in patients with orthostatic dizziness and syncope. Methods: Subjects were 100 patients (41 males, 59 females, aged from 17 to 94 years; mean  $\pm$  SD;  $54.6 \pm 19.9$ ) that complained "dizziness" or "syncope" without abnormalities such as brain tumor or brain hemorrhage, evaluated between June 2003 and November 2004. Blood pressure, heart rate and plethysmographic parameters under orthostatic stress and CVR-R at rest were evaluated. Results: Orthostatic hypotension (OH) was found in 32 patients, reflex arteriolar contraction insufficiency (RCI) in 45 patients and decrease of CVR-R in 25 patients. Of patients with OH, 87.5% were elderly ( $>60$  years of age) patients. Factors of involvement in OH were RCI, decreased heart rate, CVR-R, age and ischemic findings on MRI. Conclusion: Cardio-vascular autonomic functions deteriorate over 30% in the patients with orthostatic dizziness or syncope, particularly in elderly patients. These results suggested that cardio-vascular autonomic dysfunction would be involved in causing dizziness.

**Key words:** dizziness, Schellong test, orthostatic hypotension, plethysmography

## 緒 言

神経内科の外来診療において、“めまい”は頻繁に経験する症状で、高齢者においては15~30%にdizzinessを認めると報告されている<sup>1)~3)</sup>。めまいの原因は緊急性を要する脳血管障害や腫瘍性疾患、耳鼻科的疾患、精神的疾患など多岐に及んでいる。そのうち、“起立時や立位中のめまい”を主訴にし、頭部CTで明らかな脳血管障害や腫瘍所見を認めない患者に遭遇することがある。起立時の血圧、心拍数調節の異常により、めまい、失神、頭痛などの症状を呈することが報告<sup>4)</sup>されており、本研究では“起立時のめまい・失神”患者における心血管系の自律神経機能を評価し、めまいと心血管系自律神経障害との関連を検討した。

## 対象および方法

## 1. 対象

2003年6月から2004年11月まで、めまい・失神を主訴に当科外来を受診した100例(男41例、女59例)を対象とした。年齢は17~94(平均 $\pm$ SD:  $54.6 \pm 19.9$ )歳で、年齢分布は10歳代4例、20歳代7例、30歳代19例、40歳代9例、50歳代12例、60歳代20例、70歳代21例、80歳代6例、90歳代2例で、30歳代と60~70歳代にピークを認めた。

めまいの性状はdizzinessが75例、syncopeが23例、vertigoが2例であった。

合併症として、高血圧症20例、糖尿病16例、高脂血症12例、精神神経疾患14例(うつ病9例、神経症5例)、心疾患12例(虚血性3例、不整脈8例、

弁膜症 1 例), パーキンソン病 (PD) 5 例 (弧発性 PD 4 例, 遺伝性 PD 1 例), 甲状腺疾患 5 例, アルツハイマー病 4 例, 純粋自律神経不全 (PAF) 2 例, 胃疾患 2 例, その他 (多系統萎縮症; MSA, 進行性核上性麻痺, 白質脳症, 糖原病, 多発性硬化症, サルコイドーシス, 痛風, 線維筋痛症, Adie 症候群, プロテイン C 欠損症) 各 1 例に認めた。

頭部 CT または MRI は 77 例 (CT 10 例, MRI 67 例) で施行された。CT 所見は, 正常が 9 例で, 陳旧性ラクナ梗塞を 1 例に認めた。MRI 所見は正常が 24 例で, 43 例に異常所見を認め, その内訳は, 陳旧性ラクナ梗塞が 34 例, 大脳萎縮が 4 例, その他の所見 (Leukoaraiosis, 動脈瘤, 水頭症, 動静脈奇形, 陳旧性小脳梗塞, 外傷後脳欠損) が各 1 例であった (一部重複)。

脳波は 20 例で施行され, 正常が 19 例で, 1 例で基礎律動の徐波化を認めたが, てんかん性発作波を認めた症例はなかった。

## 2. 方法

### 1) 記録

起立試験による血圧の変動, 心電図 R-R 間隔変動 ( $CV_{RR}$ ), 指先容積脈波を検討した。仰臥位で十分な安静を保ち, その後 tilting bed を用いて, 60~90 度の角度まで可能な範囲で他動的に頭部をゆっくりと挙上した。安静仰臥位および立位直後から 5 分までの血圧, 脈拍, 心電図, 脈波を 1 分間隔で同時記録した。血圧は右肘動脈より測定, 脈波は右第 II 指で, 心電図は第 II 誘導を記録した。

### 2) 解析

#### (1) 安静時心電図 R-R 間隔変動係数 ( $CV_{RR}$ )

$CV_{RR}$  は迷走神経心臓枝の活動を反映するとされ, 加齢に伴い低値となる<sup>5)</sup>。連続する 100 拍の R-R 間隔について演算処理を行い,  $CV_{RR}$  (標準偏差/平均  $\times$  100%) を算出し, 各年齢の正常値と比較した。

#### (2) 心拍数変動と血圧変動

起立直前値に対する起立直後から 5 分までの最大変化値を, 最大収縮期血圧変動 ( $\Delta SBP$ ), 最大拡張期血圧変動 ( $\Delta DBP$ ), 最大心拍数変動 ( $\Delta HR$ ) を算出し,  $\Delta HR$  が 10 未満を低下, 20 以上を亢進とし, 30 以上を体位性頻脈症候群 (postural tachycardia syndrome; POTS) と診断した<sup>6)</sup>。

#### (3) 起立性低血圧 (orthostatic hypotension; OH) の判定

収縮期血圧低下  $\geq 20$  mmHg または, 拡張期血圧低下  $\geq 5$  mmHg を OH と判定した<sup>7)</sup>。

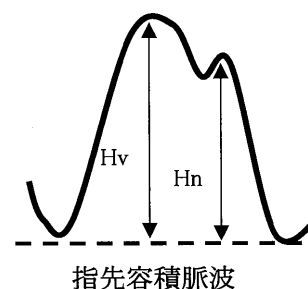


図 脈波上の切痕係数 (dicrotic index; DI)  
DI = 切痕の高さ (Hn)/脈波波高 (Hv)

### (4) 反射性細動脈収縮不全の判定

脈波上の切痕係数 (dicrotic index; DI) は血管収縮性交感神経系を反映し細動脈の収縮で大となり, 拡張で小となる<sup>8)</sup>。DI は切痕の高さ/脈波波高から算出し (図), 前値の 90% 以下を細動脈収縮不全と判定した。

## 3. 統計解析

OH に影響を及ぼす因子解析は年齢, 性別, 合併症 (高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 精神神経疾患) に対してロジスティック回帰を用い, 心拍数変化に対しては Mann-Whitney U 検定, 頭部画像および  $CV_{RR}$  に対しては  $\chi^2$  検定を用いた。60 歳以上 (平均  $\pm$  SD;  $72.1 \pm 7.9$  歳) の高齢者群 49 例と 60 歳未満 ( $37.5 \pm 11.5$  歳) の若年者群 51 例との各々の自律神経機能の比較は unpaired T 検定を用いた。

## 結 果

### 1. 安静時 $CV_{RR}$

心房細動を除外した 97 例中の結果は, 正常が 65 例 (67.0%), 低下が 25 例 (25.8%), 亢進が 7 例 (7.2%) であった。低下例の詳細は, 男性 13 例, 女性 12 例, 年齢 20 歳代 1 例, 30 歳代 5 例, 40 歳代 2 例, 50 歳代 3 例, 60 歳代 6 例, 70 歳代 6 例, 80 歳代 2 例で, 基礎疾患は高血圧が 7 例, 糖尿病が 4 例, 高脂血症が 3 例, 神経変性疾患が 5 例 (PD, PAF, MSA), アルツハイマー病が 2 例であった。

### 2. 最大心拍数変動

$\Delta HR$  は平均  $\pm$  SD;  $14.6 \pm 8.3$ /分で, 正常が 41 例 (42.3%), 低下が 35 例 (36.1%) 亢進が 21 例 (21.6%) であった。体位性頻脈症候群を 5 例に認め, これらの患者年齢は 1 例が 80 歳代で 4 例が 19~36 歳と若年であり, うち 2 例で OH を合併していた。

### 3. 血圧変動

$\Delta SBP$  は平均  $\pm$  SD;  $-14.7 \pm 16.4$  mmHg,  $\Delta DBP$  は  $-8.9 \pm 12.1$  mmHg で, 32 例で OH を認めた。 $\Delta SBP$

表1 若年者群と高齢者群の自律神経機能の比較

	60歳未満 (51例)	60歳以上 (49例)
年齢 (歳)***	37.7±11.5	72.1±7.9
CV <sub>RR</sub> 低下*	11例 (7.8%)	14/46例 (30.4%)
ΔHR (拍/分)***	18.7±7.8	10.2±6.3
ΔSBP (mmHg)**	-9.9±12.5	-19.7±18.6
ΔDBP (mmHg)**	-5.5±11.4	-12.3±11.9
起立性低血圧***	4例 (7.8%)	28例 (57.1%)
反射性細動脈収縮不全	26例 (51.0%)	19/46例 (41.3%)
脈波不安定性*	24例 (47.1%)	11/45例 (24.4%)

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.0001.

の20mmHg以上の血圧上昇を示した患者は1例のみであった。

#### 4. 反射性細動脈収縮不全

心房細動を除外した97例中45例は正常で、52例に反射性細動脈収縮不全を認め、うち26例はOHを呈していた。

#### 5. OH患者の内訳、OHに影響を及ぼす因子

高度の血圧低下(-40mmHg以上)はPAF2例、PD1例、うつ病1例に、中等度低下(-40~-30mmHg)はアルツハイマー病2例、糖尿病2例、高血圧2例、PD1例、高脂血症1例に、軽度低下(-30~-20mmHg)は高血圧5例、高脂血症4例、糖尿病4例、心疾患4例、PD2例、多系統萎縮症1例、うつ病1例に認めた。

また、OHとCV<sub>RR</sub>低下を合併する患者は14例で、その基礎疾患は糖尿病3例、高血圧2例、PAF2例、アルツハイマー病2例、PD1例、うつ1例、サルコイドーシス1例、白質脳症1例などであった。

OHに影響を及ぼす因子として、年齢(p<0.0001)、頭部CT/MRI病変の有無(p<0.05)、心拍数(p<0.05)、反射性細動脈収縮不全(p<0.01)、CV<sub>RR</sub>(p<0.05)が認められた。

#### 6. 年齢群間における自律神経機能の比較

60歳以上の高齢者群と60歳未満の若年者群との自律神経機能を比較したところ、反射性細動脈収縮不全以外の評価項目; CV<sub>RR</sub> (p<0.05)、ΔHR (p<0.0001)、ΔSBP (p<0.01)、ΔDBP (p<0.01)、OH有り(p<0.0001)、脈波不安定性(p<0.05)、で両群間に有意差を認め、高齢者群において自律神経機能は低下していた(表1)。また高齢者群では若年者群に比し、高血圧症(p<0.05)、高脂血症(p<0.01)、糖尿病(p<0.01)および頭部MRI異常(p<0.0001)などの合併症を有していた(表2)。

表2 合併症の群間比較

	60歳未満 (%)	60歳以上 (%)
高血圧*	5例 (9.8)	14例 (28.6)
高脂血症**	3例 (5.9)	14例 (28.6)
糖尿病**	1例 (2.0)	10例 (20.4)
精神神経疾患	9例 (17.6)	5例 (10.2)
頭部MRI異常***	7例 (13.7)	33例 (67.3)

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.0001.

## 考 案

### 1. 心血管系自律神経機能

本検討では“めまい”を主訴とする全対象例の30%以上に自律神経系機能障害を認めた。OHに影響する因子として、反射性細動脈不全、心拍数変化低下、CV<sub>RR</sub>低下などの心血管系自律神経障害に加え、年齢、頭部MRI病変が認められた。対象者の年齢に30歳代と60~70歳代の2つのピークを認めたことから、60歳未満の若年者群と60歳以上の高齢者群との間で自律神経機能を比較したところ、反射性細動脈不全を除く評価項目で両群間に有意差を呈し、高齢者群の半数に起立性低血圧を認めた。高齢者群と若年者群とではめまいの原因が異なり、高齢者では心血管系自律神経障害がめまいの要因として重要であることが示された。

起立時の心・血管調節障害によりめまいを示す病態には、OHのほかに、起立時頻脈を特徴とするPOTS/起立不耐性(orthostatic intolerance; OI)、神経調節性失神、起立性高血圧などが挙げられる<sup>7)</sup>。従来の報告では60歳代の健常者におけるOHは約6%、細動脈収縮不全0%とされるのに対し<sup>9)</sup>、本研究の高齢対象者ではOH、反射性細動脈収縮不全が増加していた。これらの結果は高齢のめまい患者における交感神経系の障害を示唆した。また高齢者群では高血圧、高脂血症、糖尿病などの動脈硬化のリス

クの合併が有意に多く、細動脈収縮不全の原因として器質的な動脈硬化性変化が示唆された。これを支持する報告として、Husmann ら<sup>10)</sup>は軽度から中等度の末梢の動脈硬化を有する患者では起立時の自律神経系の調節作用である venoarteriolar response (VAR), すなわち交感神経が皮膚、皮下、筋の末梢血管に作用し起立による下肢静脈圧上昇と毛細血管の収縮を生じる反応が低下しており、末梢血管の血行再建術後に VAR が軽快したと報告している。

若年者群では反射性細動脈不全を呈するが OH を伴わない症例が多かったことは潜在的な交感神経機能障害が示唆された。また、一部の症例では POTS を呈していた。POTS の特殊型として突然の血圧低下、心拍数の減少に伴う POTS, すなわち NMS がある<sup>11)</sup>。NMS は起立により心拍数が増加し(血圧はほぼ不変)、この状態から数分から数十分間持続した後、突然、血圧低下・心拍数減少を生じ、発作時に顔面蒼白、発汗(交感神経機能亢進状態)、血漿バンプレッシン高値を伴う病態である<sup>11)</sup>。本研究では起立後5分間のみの検討であったため NMS の有無を十分に観察しえなかったが、POTS を呈した若年者4例中3例でめまいの性状が syncope であったことから、これらの患者が NMS である可能性も考えられる。

副交感神経系の指標である  $CV_{RR}$  の検討では、25.8% に  $CV_{RR}$  の低下を認め、低下者は基礎疾患として糖尿病、高血圧、PD、PAF、MSA などの自律神経障害をきたす神経変性疾患を有していた。また  $CV_{RR}$  と OH には有意な相関を示した。永田らは<sup>12)</sup>特発性 OH 患者の 87.5% に  $CV_{RR}$  に異常を認めたとしており、また PD、MSA、脊髄小脳変性症などの中枢神経系変性疾患において  $CV_{RR}$  減少が報告<sup>13)</sup>されている。本結果も同様に OH (交感神経障害) を有する患者では副交感系に及ぶ心血管系自律神経障害を呈することが明らかになり、両者の障害は神経変性疾患で顕著であった。

## 2. めまい患者の原因

めまいの原因は、末梢性 35~55%, 精神神経疾患 10~25%, 脳血管障害 5%, 脳腫瘍 1% 未満と報告されている<sup>3)</sup>。本研究では明らかな耳鼻科的疾患や腫瘍性疾患を除外したため、従来の報告と異なり神経変性疾患が多かったと考えられた。精神神経疾患の合併は従来の報告と合致する頻度であり、特に若年者における原因として重要と考えられた。McIntosh ら<sup>1)</sup>は 65 歳以上のめまい患者の診断は頸動脈洞症候

群が 45%, 次いで OH が 32%, vasodepressor syndrome が 11% としており、高齢者のめまい患者では自律神経機能低下が示されている。本結果から重度の OH を呈する症例は PAF や PD を考慮すべきである。Kaufmann ら<sup>14)</sup>は初期に PAF と診断され経過中に PD の臨床像を呈した剖検例から、PD では中枢神経細胞の変性に先行し末梢の自律神経細胞の変性が既に生じていることを示唆している。また近年 PD ではレビー小体・レビー神経突起の出現分布により病期が分類され、レビー小体の出現は延髄迷走神経背側核、嗅神経から始まり、脳幹、大脳皮質へと拡大していくと報告され、運動症状の出現前に自律神経系の障害が出現することが示された<sup>15)</sup>。

## 3. めまいと頭部 MRI 病変の関連

本研究の高齢者で 60% 以上に MRI で虚血性変化が認められた。高齢者における白質病変は 11~54% で<sup>16)17)</sup>、Fujishima ら<sup>18)</sup>は高齢者において非特異的な軽度から中等度の dizziness と頭部 MRI の白質病変との関連性を報告している。平衡機能障害を認める症例では MRI 上の白質の hyperintensity が強く、これらの病巣が sensorimotor signal の中枢処理過程に影響を及ぼすと推察されている<sup>19)20)</sup>。

## 結 語

起立時の“めまい・失神”患者では心血管系自律神経機能障害が 30% 以上に認められた。特に高齢者では自律神経障害を呈する率が有意に高く、また原因として、自律神経障害を合併する神経変性疾患のほか、動脈硬化の影響が示唆された。若年者では潜在的な交感神経障害が示唆された。

本研究の要旨は第 46 回日本神経学会総会および第 103 回日本内科学会総会で報告した。

## 文 献

- 1) McIntosh S, Da Costa D, Kenny RA: Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a 'syncope' clinic. *Age Ageing* **22**: 53-58, 1993
- 2) Sloane PD: Evaluation and management of dizziness in the older patient. *Clin Geriatr Med* **12**: 785-801, 1996
- 3) Hoffman RM, Einstadter D, Kroenke K: Evaluating dizziness. *Am J Med* **107**: 468-478, 1999
- 4) 本多和雄, 稲光哲昭: 「新・現代の起立性低血圧」.(本多和雄, 稲光哲昭編), 新興医学出版社, 東京 (2001)
- 5) 持尾聡一郎: 心電図 R-R 間隔変動: CV を中心に. 「自律神経機能検査 第3版」(日本自律神経学会編), pp136-139, 文光堂, 東京 (2000)
- 6) Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor C et al: Pos-

- tural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* **45** (Suppl 5): 19-25, 1995
- 7) **Anonymous**: Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* **46**: 1470, 1996
  - 8) 吉村正治: 脈波に影響する因子 G 大動脈管および動脈管の口径.「脈波判読の実際」, pp81-87, 中外医学社, 東京 (1973)
  - 9) 山口晴子, 杉下裕子, 三浦庸子ほか: 神経疾患における安静時  $CV_{RR}$  と起立負荷試験の検討. 東女医大誌 **70**: 242-249, 2000
  - 10) **Husmann MJ, Barton M, Jacomella V et al**: Long-term effects of endovascular angioplasty on orthostatic vasocutaneous autoregulation in patients with peripheral atherosclerosis. *J Vasc Surg* **44**: 993-997, 2006
  - 11) 田村直俊: head-up tilt 試験.「自律神経機能検査 第3版」(日本自律神経学会編), pp92-96, 文光堂, 東京 (2000)
  - 12) 永田勝太郎: 起立性低血圧. 自律神経 **22**: 320-330, 1985
  - 13) 黒岩義之, 神宝知行, 島田康夫: 変性神経疾患における脈拍数の変動とその意義. 自律神経 **19**: 244-249, 1982
  - 14) **Kaufmann H, Nahm K, Purohit D et al**: Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* **63**: 1093-1095, 2004
  - 15) **Braak H, Rub U, Gai WP et al**: Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* **110**: 517-536, 2003
  - 16) **Boone KB, Miller BL, Lesser IM et al**: Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol* **49**: 549-554, 1992
  - 17) **Price TR, Manolio TA, Kronmal RA et al**: Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. *Stroke* **28**: 1158-1164, 1997
  - 18) **Fujishima M, Yao H, Terashi A et al**: Deep white matter lesions on MRI, and not silent brain infarcts are related to headache and dizziness of non-specific cause in non-stroke Japanese subjects. *Intern Med* **39**: 727-731, 2000
  - 19) **Baloh RW, Yue Q, Scotch TM et al**: White matter lesions and disequilibrium in older people. *Arch Neurol* **52**: 970-974, 1995
  - 20) **Tell GS, Lefkowitz DS, Diehr P et al**: Relationship between balance and abnormalities in cerebral magnetic resonance imaging in older adults. *Arch Neurol* **55**: 73-79, 1998