

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 20 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20590851

研究課題名（和文） 神経反射性失神の診断と病態に関する総合的研究

研究課題名（英文） Research for the diagnosis and patho physiology of neutrally mediated reflex syncope

研究代表者

安部 治彦（ABE HARUHIKO）

産業医科大学・医学部・寄附講座教授

研究者番号：70231967

研究成果の概要（和文）：

本研究では、反射性失神を中心に失神の原因と頻度、就労に関すること、長距離バス運転手の失神状況を分析し、更には失神の治療としての薬物治療と非薬物治療の効果、及び原因疾患の鑑別診断に関する植込み型心電計（ILR）の有用性を調べ、欧州での成績と比較検討した。就労中の失神が原因で辞職する患者は少なくないことが判明した。長距離バス運転手の事故の多くは運転中に失神発作を来していることが原因であることは判明した。ストレスが原因と考えられた。反射性失神の治療として起立調節訓練法は極めて有効性の高い治療法であり、患者自身は自宅で行うことができるため非常に有用な治療法であることが判明した。植込み型心電計は、原因不明の失神患者の鑑別診断に高い有効性を示し、その成績は欧州に比し本邦ではより高い原因疾患の診断率があった。今後本邦での多施設前向き研究が望まれる。

研究成果の概要（英文）：

The incidence and characteristics of reflex syncope was investigated, especially its relation between syncope and occupation. The cause of accident during long-distance bus driver was the most common by reflex syncope. In the treatment of reflex syncope, non-pharmacological therapy, especially orthostatic self-training at home for 30 min. every day was highly effective. The diagnostic pathway, implantable loop recorder was very useful diagnostic tool for syncope patients of unknown origin, and its effect was more useful in the diagnosis of syncope in Japan than in the Europe. Further multicenter studies will be expected near future in Japan.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：反射性失神、心原性失神、QOL、植込み型心電計、起立調節訓練法、就労、事故、

### 1. 研究開始当初の背景

失神は症状であり疾患名ではない。失神とは、「全般性脳血流還流低下による一過性意識消失発作により体位の維持が出来ない状態をいいますが、速やかに自然に回復する」と定義されている。体位の維持ができないとは倒れることを意味し、その後速やかに自然に回復する。転倒により外傷をきたすこともあれば来さないこともあるが、外傷の有無は問わない。ここで言う一過性意識消失発作（transient loss of consciousness: T-LOC）とは、意識消失が一過性であり、急速にあるいは突然に発症し、かつ意識消失時間は短時間で、自然に回復することを一過性意識消失発作と定義している。従って、一過性意識消失発作であることに加え体位の維持ができない（つまり倒れる）ことが加われば失神である可能性が高くなる。

一過性意識消失発作を主訴に来院した患者が失神であるか否かを判断する前に、患者の症状がT-LOCに該当するか否かをまず確認することが最初の重要なステップとなる。患者の症状がT-LOCに該当すれば、その症状が外傷によって発生している（例えば、脳震盪）ことさえ除外すれば、いよいよそれが失神か、てんかん発作か、あるいは非失神・非てんかんのいずれかであることに絞られてくる。

失神であると考えられても、失神の原因には、反射性（神経調節性）、起立性低血圧、心原性の原因がある。これらの鑑別は臨床的に重要である。何故なら治療法のみならず生命予後が全く異なるからである。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、初年度に感謝性失神が引き起こす社会的な問題（就労と長距離バス

運転手の事故調査）について解析し検討した。2年目には、反射性失神の病態生理・状況失神・薬物治療・非薬物治療について検討した。3-4年目には、非薬物治療、特に起立調節訓練の効果と失神の鑑別診断を行う上での本治療法の診断的治療の有効性と植込み型心電計（ILR）の有効性を検討し、欧州での臨床成績と本邦での検討結果を比較検討することであった。

### 3. 研究の方法

本研究の対象患者は主に産業医科大学病院に失神の原因診断と治療を目的に受診した患者を対象としたが、状況失神患者（排尿失神と排便失神）に関しては、順天堂大学との共同研究で行った。

### 4. 研究成果

#### 神経調節性失神の非薬物治療に関する研究成果

神経調節性失神患者40名に対して、原因となる誘因やストレス除去等の生活指導、さらに失神発作直前に自覚する失神前駆症状（眼前暗黒感、頭重感、等）出現時のPhysical counterpressure maneuverによる失神回避法を教育した20名と、これらの生活指導と教育を行った上で更に自宅での起立調節訓練（1回30分を1日2回）を施行した20名をフォローし、失神再発に対する効果を検討。起立調節訓練群には、失神再発はなかったが、継続性が悪かった。一方、生活指導と教育のみの患者では、3人に失神再発例があり、この3名は、引き続き起立調節訓練により、その後の再発は認めなかった。以上より神経調節性失神

治療に、生活指導と患者教育は極めて有効で本治療のみでも大部分の患者は失神予防が可能である。また、生活指導と患者教育のみならず起立調節訓練まで行えば失神発作の予防は完全であるが、生活指導と教育のみでは予防できない患者に対して起立調節訓練を行えば非常に有効であることを証明した。

### 長距離バス運転手の運転中止や事故発生の原因精査

平成16-18年の3年間に発生した長距離バス運転手の運転中止や事故発生の原因を分析した。84件の事例報告があり、47%は神経反射性失神が原因であった(脳血管疾患11人、心臓突然死2人、心筋梗塞3人、睡眠時無呼吸症候群2人、等)。内37名が運転中の意識消失発作を来し、その70%は神経反射性失神であった。事例の発生時間帯は午前中と夕方に多い2峰性パターンを示し、発生時期は4月と10月に多かった。また、事例発生は、休みの翌日が最多であり、これらの傾向は自律神経系の関与が大きい特徴があった。長距離バス運転手の事故やトラブルの多くが神経反射性失神であり、規制緩和によるバス事業の競争激化とバス運転手の加重労働により、過剰なストレスで発生している可能性が高いと考えられた。

### 排尿失神 (micturition syncope) と排便失神 (defecation syncope) の臨床的特徴

対象・方法：排尿時あるいは排便時に発生する状況失神患者57名(排尿失神患者37名、排便失神患者20名)を対象に、その臨床的特徴・発症誘因・年齢との関係、等の臨床的背景について検討した。

結果：1) 排尿失神：37名の排尿失神患者を対象に調査を行った。平均年齢52 +/- 17歳で男性に多かった(70%)。50歳以下の若年者と50歳以上の高齢者では、明らかに発症誘因と発症時間が異なっていた。若年者の排尿失神の多くはアルコール摂取が誘因となり、夜間早朝での発症が有意に多かったのに対し、高齢者の排尿失禁はアルコールとの関与はほとんどなく、発症時間も深夜に多く発症していることが判明した(Sumiyoshi M, Abe H, et al. Circ J 73: 1651-4, 2009)。2) 排便失神：排便失神患者20名の検討を行った。排便失神は高齢(平均年齢63 +/- 15歳)で女性に多く発症していた(60%)。排尿失神と異なり、排便失神は一日中いずれの時間帯にも発症していた。誘因として、アルコール摂取の関与は少なく(10%)、消化器症状に伴う(55%)ことが有意に多かった(Komatsu K, et al. Circ J 74: 307-311, 2010)。いずれの失神に対してもHead-up tilt検査の陽性率は低く、差を認めなかった。

結論：排尿失神と排便失神の臨床的背景は異なることを明らかにした。排便失神は高齢女性に排尿失神は中高年男性に多く、排尿失神ではアルコール飲酒が、排便失神では消化器症状が失神発作の誘因となっていることを明らかにした。

### 神経反射性失神の治療に有効な起立調節訓練 (orthostatic self-training or Tilt training) の治療に果たす役割を明らかにする。

日本循環器学会「失神の診断・治療ガイドライン」において本治療は血管迷走神経性失神のクラスIIaに位置づけされているものの、その活用やどの時点で治療を導入するかについては未だ循環器専門医においても十分理解されていない。血管迷走神経性失神は失神発作

の原因疾患として最多 (60%) であるが、tilt 検査を含めた診断方法が十分確立していないことがその理由と考えられる。(研究の方法) 50名の器質的心疾患のない失神患者全員に起立調節訓練を施行し、その上で再発を認めた患者9名に植込み型ループレコーダー (ILR) で精査した。(結果) 7ヶ月のフォローで41名は起立調節訓練のみで失神の再発を認めなくなった。再発を認めた9名はILRでフォローしたが、その内5名で失神発作の原因が明らかとなり、全員発作性房室ブロックであり、1名が洞不全症候群によるアダム・ストークス発作であることが判明し、ペースメーカー植込が必要であった。(結語) 起立調節訓練により8割以上の患者が血管迷走神経性失神であったと考えられた。起立調節訓練を行った上でILRの適応を考えることは臨床上極めて有効であった。

#### 神経反射生失神患者の社会生活や事故及び外傷との関係について検討する。

(研究の方法と結果) 50名の失神患者(41名は血管迷走神経性失神、6名は不整脈性失神、3名は原因不明)の病歴から血管迷走神経性失神患者の失神による外傷の既往は12名(29%)、不整脈性失神患者は5名(83%)、原因不明1名(33%)であった。(結語) 心原性失神では、失神時の外傷の既往を有する患者が明らかに高いことが判明した。外傷を伴う失神患者では心原性失神である確立が高いことから、注意深い観察と早期の原因診断が重要であることが判明した。

失神の原因疾患診断の鑑別に起立調節訓練法の有用性とILRによる診断確定率、特に心原性失神の確定率、及び欧州における診断成績とILRによる診断率(PICTURE試験)やその後の治療成績を対比し比較検討した。

研究結果:

30名の原因不明の失神を主訴に来院した患者で検討した。1) 受診時に患者に起立調節訓練法を教育することは、原因不明の失神患者の診断的治療法として非常に有用であった。2) ILRで確定診断のついた患者は30名中15名(50%)であり、その内10名(33%)が心原性であった。心原性と診断された10名の患者の打ち8名がペースメーカー植込み、1名はPSVT (AVRT)でありカテーテルアブレーションで治癒した。もう1名は心室応答の早い発作性心房細動であったので、抗不整脈薬による薬物治療で治療を行った。3) PICTURE試験での診断率は30%であり、その内の75%が心原性(全体の22%)であった。我々の成績と比較すると、ILRによる原因不明の失神患者における原因診断率は我々の成績が高かった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 53 件)

- ① Komatsu K, Sumiyoshi M, Abe H, Kohno R, Hayashi H, Sekita G, Takano T, Nakazato Y, Daida H:  
Clinical characteristics of defecation syncope: Comparison with micturition syncope.  
Circ J, 査読有り, 74: 307-311, 2010  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032564>
- ② Sumiyoshi M, Abe H, Kohno R, Sekita G, Tokano T, Nakazato Y, Daida H:  
Age-Dependent Clinical Characteristics of Micturition Syncope  
Circ J, 査読有り, 73:1651-4, 2009  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597300>
- ③ Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek

G, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz R, Sarasin F, Ungar A, Dijik GV, Walma EP, Wieling W, Abe H, Benditt DG, Decker WW, Grubb BP, Kaufmann H, Morillo C, Olshansky B, Parry SW, Sheldon R, Shen WK:  
Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope (Version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC)  
Eur Heart J, 査読有り, 30 (21): 2631-71, 2009  
DOI:10.1093/eurheartj/ehp298

[学会発表] (計 100 件)

① Abe H:

Impact of education and tilt training therapy in neurally mediated reflex syncope  
The 3<sup>rd</sup> Asia-pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Symposium 7, Oct 28-30, 2010, Conventioncenter, Jeju, Korea

② Abe H, Sumiyoshi M, Kohno R,

Mizumaki K, Nishizaki M, Otsuji Y:  
Social Impact of Neurally mediated reflex Syncope  
13<sup>th</sup> Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE). Keynote Lecture, June 4-6, 2009, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan

③ Abe H:

Occupational Impact of Syncope  
CardioRhythm 2009, Invited Lecture, Feb 20-22, 2009, Hong Kong convention center, Hong Kong, China

[図書] (計 3 2 件)

① Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek G, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz R, Sarasin F, Ungar A, Dijik GV, Walma EP, Wieling W, Abe H, Benditt DG, Decker WW, Grubb BP, Kaufmann H, Morillo C, Olshansky B, Parry SW, Sheldon R, Shen WK:  
Guidelines for the Diagnosis and management of Syncope. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC):  
ESC Pocket Guidelines 2009, Pp 1-32, (Edt. by European Society of Cardiology)

② 井上 博、相澤義房、安部治彦、古賀義則、小林洋一、住友直方、高瀬凡平、鄭忠和、中里祐二、中野 赳、西崎光弘、堀 進吾、松崎益猷:  
「失神の診断・治療ガイドライン」  
循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2005-2006 年度合同研究班報告  
Circulation Journal 71 (Suppl IV): 1049-1114, 2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安部 治彦 (ABE HAUHIKO)  
産業医科大学・医学部・寄附講座教授  
研究者番号: 7 0 2 3 1 9 6 7

(2) 研究分担者

河野 律子 (KOHNO RITSUKO)  
産業医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 2 0 4 4 9 9 4 5