

就任講演

心筋虚血・梗塞と心臓自律神経機能

井 上 博

富山医科薬科大学内科学第2教室

はじめに

心臓は他の臓器と同様に交感、迷走の両自律神経の支配を受け、この両者が密接に関連して循環を調節している。心臓に対しては両神経系は互いに拮抗する電気生理学的作用を示し(但し、心房は例外)、不整脈発生に影響している。ことに心筋虚血や梗塞では、両自律神経機能が修飾され、循環動態が変動し不整脈発生に結び付く。例えば、下壁梗塞発症直後には徐脈や低血圧を示す例が多く、逆に前壁梗塞では頻脈や血圧上昇を示す例の頻度が高いことが知られている。これは左室下～後壁には迷走神経が密に分布し、心筋虚血による壁運動の異常や化学受容体の刺激などのため迷走神経反射を生じて、徐脈と血圧低下が起こるためである。求心性交感神経線維の分布については、左室前壁と後下壁で密度に差はないという。

1. 交感・迷走神経の電気生理学的作用

交感神経終末から放出されたノルエピネフリンは心臓の β 受容体に結合し、自動能亢進、不応期短縮、伝導促進などの電気生理学的作用を発揮する。交感神経系はこの様な直接的作用の他に、冠血流量や心筋代謝に影響し、間接的にも電気生理学的作用を心臓に与える。一般的に交感神経緊張は不整脈を誘発する方向に作用する。 α 受容体も電気生理学的作用を持つが、その影響は β 受容体を介するものほど大きくはなく、不整脈発生にどの程度関与しているのか不明な点が多い。

動物実験で急性心筋虚血時に交感神経緊張を高めると、重篤な心室性不整脈の発生が増加することが報告されている。心筋虚血発作時には、心機能低下

や疼痛などに由来する反射性の交感神経緊張が生じ、心室性不整脈(電気生理学的な機序は、自動能亢進、異常自動能、誘発活動などが想定されている)の発生を促す。心室への交感神経終末の分布は一樣ではないため、交感神経緊張により心室各部の不応期の短縮は一樣でなく、ばらつきが大きくなり、興奮旋回による不整脈が発生し易くなる。

迷走神経は洞結節、心房筋、房室結節に広く分布する他、心室筋にも少ないながら分布している。神経終末から放出されるアセチルコリンは、洞結節自動能抑制、不応期延長(心房筋では短縮)、伝導抑制などの電気生理学的作用を発揮する。即ち、その作用は交感神経のそれとは逆の方向であるが、心房筋については交感神経と同じ方向である。心室筋の不応期を延長するが、その程度は小さい。しかし迷走神経機能の低下は、心筋梗塞後の心室性不整脈による突然死の頻度を高くすることが、臨床的にも実験的にも知られている。以上のように、迷走神経の緊張は主に不整脈を抑制する方向に作用する。しかし心房性不整脈に対しては逆に作用し、心房細動発作を起り易くする。直接的作用の他に、迷走神経は交感神経終末からのノルエピネフリンの放出を抑制し、またサイクリックAMP濃度を減少させることにより、交感神経機能に拮抗する。迷走神経の作用は、交感神経緊張の程度が高いほど強くなる(accentuated antagonism)。

2. 心筋虚血・梗塞と心臓自律神経の除神経

イヌの心臓では、交感神経は太い冠動脈に沿って心外膜直下を走った後、筋層内に潜り神経終末や化学受容体などに至る。一方、迷走神経は房室輪を越えた直後に心内膜直下に潜り、心内膜直下を走り神

経終末や受容体に至る。従って、貫壁性の心筋虚血・梗塞が生じると虚血に陥った部分にある神経終末や受容体自身が傷害され機能を失うが、虚血部分を通る交感・迷走の両神経線維も傷害され、より末梢の健常心筋への交感及び迷走神経支配が脱落する（除神経, denervation）。これは、交感神経あるいは迷走神経の電気刺激による心室不応期の短縮あるいは延長を多数の測定点で検討することにより確かめられた。除神経の出現は、虚血発生後15分ごろから次第に認められるようになり、不均一な空間的分布をもって次第にその範囲、程度が大きくなって行く。

求心線維の傷害に関しては、心外膜面に塗布したブラディキニンによる交感神経を介する昇圧反応（心拍数も増加）とニコチンによる迷走神経を介する減圧反応（心拍数は減少）が、減弱～消失することで示される。求心線維の傷害も、虚血発生後、次第にその程度が強くなる。

この様に交感神経の除神経が生じた状態で交感神経が緊張すると、傷害部より中枢側の健常心筋の不応期は短縮するが、末梢側の健常心筋の不応期は短縮せずに、不応期のばらつきが大きくなり、心室性不整脈発生の一因になる。心内膜下に限局した虚血や梗塞では、その部分を通る迷走神経線維が傷害され、より末梢の健常心筋への迷走神経支配が脱落するが、交感神経支配は脱落しない。迷走神経の心室筋不応期に対する影響は、交感神経のそれと比べると小さいが、迷走神経は交感神経機能に拮抗し、心室性不整脈に対しては抑制的に作用する。従って、迷走神経の除神経は、この抑制作用の脱落のため、不整脈を発生する方向に作用する可能性がある。

3. Denervation supersensitivity

交感神経の除神経後にノルエピネフリンを投与すると、神経支配が正常な場合に比べてノルエピネフリンに対する反応が亢進することが以前より知られている。これを denervation supersensitivity と呼ぶ。この機序として、交感神経終末でのノルエピネフリンの再取り込みの抑制（例えば、コカインはこの機序によりノルエピネフリンに対する反応を亢進させ、このため乱用者ではときに心血管系事故を発

生することが米国で社会問題になっている）、 β 受容体の増加、親和性の亢進などが考えられている。イヌで貫壁性心筋梗塞作成後4～7日目に、交感神経電気刺激による心室不応期短縮の程度を検討すると、前述のように梗塞部よりも心尖部よりの健常心筋では交感神経刺激に対する反応が低下～消失している部分が存在し、この部分では外因性のノルエピネフリンによる不応期の短縮の程度が他の健常部に比べて有意に大きかった。同部位の心筋ノルエピネフリン含量は著しく低下しており、交感神経の除神経の存在が生化学的にも証明されている。以上の様に、貫壁性心筋梗塞後には、交感神経の denervation supersensitivity が存在することが示された。このモデルではイソプロテレノールに対しても supersensitivity が認められ、イソプロテレノールが交感神経終末には再取り込みされないことから、このモデルの denervation supersensitivity の機序として、「再取り込みの障害」説は否定的である。なお、外科的に心臓に向かう交感神経をすべて切断して除神経したイヌのモデルでは、イソプロテレノールには supersensitivity が認められず、除神経の方法によって supersensitivity の機序が異なる可能性がある。致死的不整脈である心室細動誘発の難易度をイヌで検討した結果、交感神経を局所的に除神経されたイヌでは、交感神経刺激時あるいはノルエピネフリン投与時に心室細動が容易に誘発されることが示された。心筋梗塞後の重篤な心室性不整脈発生に、交感神経の部分的な除神経及びそれに続く supersensitivity が関与している可能性がある。

4. 臨床例の交感神経除神経

交感神経節遮断薬であるグアネシジンのアナログのメタヨードベンジルグアニジン(MIBG)は、ノルエピネフリンと同様の体内動態を示す。この物質を放射性ヨードを用いてラベルとして、生体に静注後撮像すれば心筋内の交感神経終末の分布を画像化することが出来る。イヌの心筋梗塞モデルでタリウム心筋シンチグラム（梗塞部が陰影欠損として描出される）と MIBG シンチグラムを比較すると、梗塞に陥っていない部分でも MIBG の取り込みが欠損していることが明らかにされ、交感神経除神経が

MIBG 心筋シンチグラフィーを用いても示された。梗塞後3～4カ月たつと reinnervation が認められることも MIBG を用いて明らかにされた。

タリウムと MIBG の両方の心筋シンチグラムを比較することにより、心筋梗塞後の症例でも動物実験と同様に、非梗塞部分で交感神経の除神経が起こっていることが示されている。この除神経された領域の大小と心室性不整脈発生頻度がどのような関係にあるかは、必ずしも明らかにされてはいない。重篤な心室性不整脈を持つ器質的心疾患のない例の中には、交感神経の除神経（但し、傷害部位が神経終末にあるのか途中の神経線維にあるのかは不明）が MIBG シンチグラムで示されているものがある。

5. 迷走神経機能と心筋梗塞後の予後

心拍は交感神経及び迷走神経の支配を受け変動するが、この代表が迷走神経を介する呼吸性変動である。この変動の減少は迷走神経緊張低下あるいは交感神経緊張増大によるとされ、高齢者、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、心不全、移植心、各種のニューロパチーなどで見られる。心拍数変動が減少している心筋梗塞例では予後が悪いことを示す成績があ

り、また心室頻拍から細動へ移行した例では、健常者に比べて心拍数変動が有意に小さい。

一方、心拍変動には多くの周波数の揺れが混在しており、これを高速フーリエ変換や最大エントロピー法などを用いスペクトル解析する方法も導入されている。これによれば迷走神経機能（0.25Hz、即ち毎分15回前後の呼吸性変動、を中心とした高周波成分）と交感神経機能（0.1Hz以下の低周波成分、但し迷走神経系も関与）に分けて評価することが可能である。心筋梗塞後に突然死を来した例ではしばしば高周波成分が低下しており、迷走神経機能低下と突然死の関係が示唆されつつある。

以上の様に、心筋梗塞例では心臓交感神経の機能異常が心室性不整脈発生に密接に関係していることがうかがわれる。 β 遮断薬は梗塞後の生命予後を改善するが、この有用性は抗虚血作用と抗不整脈作用によるとされる。動物実験の結果からうかがわれるように、心筋梗塞後の心室性不整脈や突然死発生に交感神経の除神経が関係している可能性がある。MIBG を用いたこの分野の臨床研究は緒についたばかりであり、いわゆる“Neurocardiology”の益々の発展が期待される。