

日本人における Head-up Tilt 試験の検査プロトコルについての検討: Tilt 角 80° および少量のイソプロテレンール負荷を用いて

Methodology of 80° Head-up Tilt Testing With and Without Low Dose Isoproterenol Provocation in Japanese Patients With Neurally Mediated Syncope

峰田 自章
住吉 正孝*
中里 祐二*
中田八洲郎
山口 洋*

Yoriaki MINEDA, MD
Masataka SUMIYOSHI, MD
Yuji NAKAZATO, MD
Yasuro NAKATA, MD
Hiroshi YAMAGUCHI, MD, FJCC

Abstract

The usefulness of 80° head-up tilt testing with and without low dose isoproterenol provocation was evaluated for the diagnosis of neurally mediated syncope (NMS) in Japanese.

Head-up tilt testing was performed in 114 consecutive patients with clinical diagnoses of NMS (68 men, 46 women, mean age 46 ± 21 years), and 57 times in 36 healthy volunteers (26 men, 10 women, mean age 31 ± 8 years) who had no history of syncope or presyncope.

Head-up tilt testing used an 80° angle for 30 minutes (passive tilt), and if the passive tilt resulted in negative response, isoproterenol was infused at 0.01–0.02 μg/kg/min and the tilt repeated for 10 minutes (isoproterenol tilt). A positive response was defined as the development of syncope or a presyncopal state associated with hypotension, bradycardia or cardiac arrest.

The sensitivities of passive tilt testing for a positive response after 5-, 10-, 15-, 20-, 25- and 30-minute tilting were 1%, 9%, 14%, 19%, 24%, and 28%, respectively, and specificities after 5-, 10-, 15-, 20-, 25- and 30-minute tilting were 100%, 95%, 91%, 88%, 86%, and 84%, respectively. The sensitivities of isoproterenol tilt testing with 0.01 and 0.02 μg/kg/min were increased to 37% and 48%, respectively. This improvement was statistically significant between the passive tilt and isoproterenol tilt testing with a dose of 0.02 μg/kg/min ($p < 0.01$). However, specificities were comparable with those of the passive tilt testing (84% and 82%, respectively).

In conclusion, 80° passive tilt testing for 30 minutes showed a low sensitivity (28%) but acceptable specificity (84%). Low-dose isoproterenol provocation was useful for improving sensitivity (48%) while maintaining a comparable specificity (82%).

J Cardiol 2000; 35(5): 363-371

Key Words

■ Syncope (neurally mediated syncope)

■ Tilt-testing, head-up

■ Beta-adrenergic receptor agonists (isoproterenol)

はじめに

Head-up tilt 試験は 1960 年代から起立性低血圧の評価や、自律神経と血圧変動の研究に利用されていた¹⁾。

これらの研究の中で tilting により血管迷走神経反射を生じることが知られるようになり、1980 年代に Kenny ら²⁾により、原因不明の失神患者の評価に用いられるようになった。その後、Almquist ら³⁾、Benditt ら⁴⁾に

順天堂大学伊豆長岡病院 循環器科: 〒410-2295 静岡県田方郡伊豆長岡町長岡 1129; *順天堂大学医学部 循環器内科, 東京 Department of Cardiology, Juntendo University Izunagaoka Hospital, Shizuoka; *Department of Cardiology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: MINEDA Y, MD, Department of Cardiology, Juntendo University Izunagaoka Hospital, Nagaoka 1129, Izunagaoka-cho, Tagata-gun, Shizuoka 410-2295

Manuscript received September 17, 1999; revised November 22 and December 22, 1999; accepted December 24, 1999

より、イソプロテレノールを用いた負荷の有用性が報告され、neurally mediated syncope (NMS)の診断法として確立された。さらに、Grubbら^{5,6)}によりNMSの治療評価のうえでも、head-up tilt試験が有用であることが報告された。1990年代になり我が国においてもNMSの診断、治療判定に広く用いられるようになった。しかしながら、現状では各施設間でtiltingの角度、tilting負荷の持続時間、イソプロテレノールの負荷方法などの検査プロトコルは統一されていない。また、欧米人と日本人では体格差があり、head-up tilt試験に対する反応も同一であるとは限らないと考えられるが、我が国においてはhead-up tilt試験の検査プロトコルについて十分検討した報告はない。

今回我々は、日本人において、tilt角80°におけるhead-up tilt試験のtilting負荷の持続時間と、イソプロテレノール負荷の検査プロトコルについて、NMSの診断に対する妥当性を検討した。

対象と方法

1994年12月-1999年1月の間に、失神もしくは失神様症状を主訴に当科を受診し、臨床的にNMSと診断された患者で、head-up tilt試験を施行した連続114例(男性68例、女性46例、平均年齢46±21歳; NMS群)を対象とした。NMSの診断は、内科的診察、胸部X線写真、12誘導心電図、ホルター心電図、心臓超音波検査を行い、また、必要に応じて脳コンピューター断層撮影、脳波、冠動脈造影および心臓電気生理学的検査も行って、他の原因による失神が否定的であった症例で、失神の出現様式(立位または坐位において症状が出現。通常、気分不快や冷や汗などの前駆症状を伴い、後遺症なく速やかに回復する)から臨床的に行った。

NMS群において、失神発作の回数は1-18回(中間値2回)、最近の失神発作からhead-up tilt試験施行までの期間は、1-1,095日(中間値35日)であった。また、基礎疾患として高血圧19例、冠動脈疾患9例、糖尿病6例、発作性心房細動4例を認め、これらの症例の中で12例が血管拡張薬を内服していた。

対照として、失神の既往のない健常者36例(男性26例、女性10例、平均年齢31±8歳; 対照群)にのべ57回のhead-up tilt試験を行った。なお、試験回数は同一個人で2回までとし、2回目は1週間以上の期間を置

いて行った。

Head-up tilt試験の検査プロトコルを以下に記す。検査前は5時間以上絶食とし、検査中は日本コーリン製BP-508を使用して、心電図(第II誘導)モニターとトノメトリー法により1心拍ごとの血圧を連続記録した。検査機器の装着後、静脈内点滴(低張電解質輸液60ml/hr)を開始し、15分間以上の臥床安静の後、足台つきtilt台を用いて約30秒かけて80°まで起こし、30分間のtilting(passive tilt)を行った。陰性の場合、一度仰臥位に戻してイソプロテレノール0.01 μg/kg/minの持続点滴を開始し、10分後に心拍数の安定した時点で10分間のtiltingを行い、さらに陰性の場合、仰臥位に戻してイソプロテレノールを0.02 μg/kg/minに増量し、心拍数の安定した時点で再度10分間のtiltingを行った。検査中に陽性となった場合は、ただちにtilt台を水平に戻し検査を終了した。

Head-up tilt試験における陽性の判定基準は、tilting中に失神もしくは失神様症状(自然発作時と同様の症状)が出現し、収縮期血圧90mmHg未満の低血圧、心拍数50/min未満の徐脈もしくは3秒以上の心停止のいずれかを伴った場合とした。なお、冠動脈造影検査で75%以上の冠動脈病変が確認された症例や、心筋梗塞を既往に有する症例およびpassive tilt中に心拍数が120/min以上となった例では、イソプロテレノール負荷を行わなかった。イソプロテレノール負荷tiltにおいては、検査中の最大心拍数が120/minを超えた症例では、それ以上のイソプロテレノール増量は行わなかった。また、イソプロテレノール負荷の副作用による症状(激しい動悸、胸痛など)が強い場合も、その時点で検査を終了した。

Head-up tilt試験時にジソピラミド、α刺激薬を内服していた例はなく、高血圧のためβ遮断薬を内服していた1例では、検査前日より内服を中止したうえで検査を行った。

上記のプロトコルにおいて、passive tiltではtilting負荷の持続時間、イソプロテレノール負荷tiltではイソプロテレノール持続点滴の用量とhead-up tilt試験陽性の感度と特異度を検討した。

統計処理には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

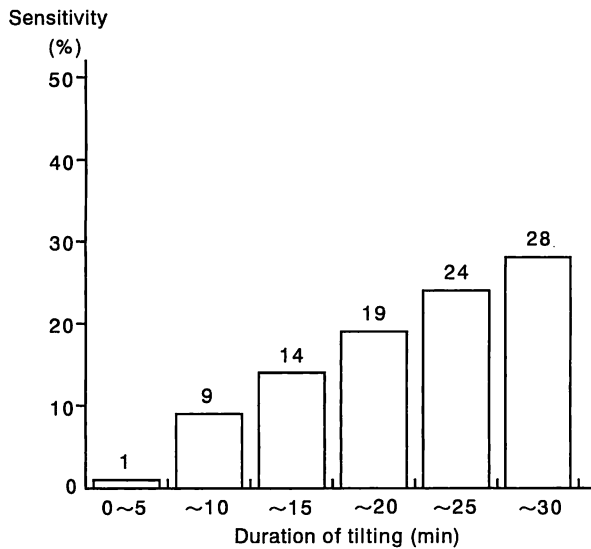


Fig. 1 Relationship between sensitivity and duration of 80° passive tilt testing in neurally mediated syncope group
Sensitivity gradually increased depending on the duration of tilting, but was still low at 30 minutes of tilting (28%).

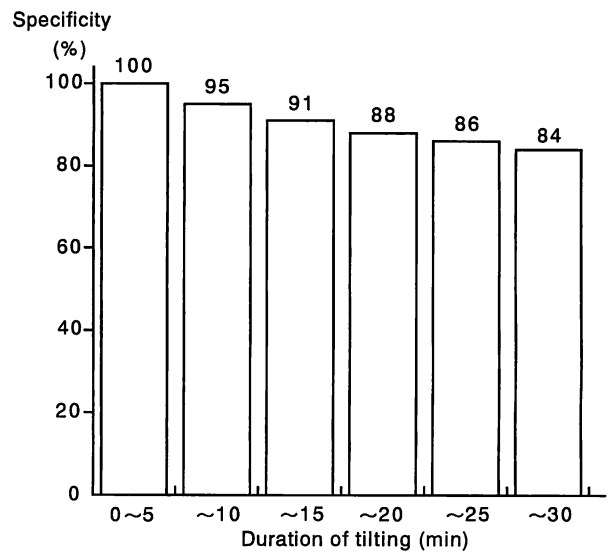


Fig. 2 Relationship between specificity and duration of 80° passive tilt testing in control group
Specificity gradually decreased depending on the duration of tilting, but remained at an acceptable level at 30 minutes of tilting (84%).

結 果

1. Passive tilt 時間による感度と特異度の変化

NMS 群において、tilting 時間を 5 分ごとに区切ってみると、tilting 時間とともに陽性例が増加し、感度（累積の陽性例）は 5 分で 1%（2 例）、10 分 9%（12 例）、15 分 14%（17 例）、20 分 19%（22 例）、25 分 24%（28 例）と増加したが、30 分まで施行しても 28%（32 例）であった（Fig. 1）。

一方、対照群においても、tilting 時間とともに陽性例が増加し、特異度（累積の陽性例）は 5 分までは 100% であったが、10 分 95%（2 例）、15 分 91%（5 例）、20 分 88%（7 例）、25 分 86%（8 例）と、わずかではあるが徐々に低下し、30 分では 84%（9 例）となった（Fig. 2）。

2. イソプロテレノール負荷 tilt に対する感度と特異度

NMS 群において passive tilt が陰性であった 82 例中 77 例にイソプロテレノール負荷 tilt を行った。5 例では以下の理由により負荷 tilt を行わなかった。1 例（78 歳の男性）は passive tilt 終了時に下肢疲労のため検査継続が不可能であり、1 例（74 歳、男性）は passive tilt

中に血圧が 160 mmHg 以上の状態が続き、心拍数も 100/min 以上に達していたため負荷を中止した。さらに、1 例（65 歳、男性）は基礎疾患に虚血性心疾患と高血圧があり治療中であったため、残りの 2 例（16 歳、男性と 26 歳、女性）は passive tilt 中の最大心拍数が 120/min 以上となった症例であった。

イソプロテレノール 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続点滴下に tilting を行い、新たに 10 例が陽性となり、感度は 37% に上昇した。さらに 26 例に対してイソプロテレノールを 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にまで増量して、再度 tilting を施行し、新たに 13 例が陽性となり、感度は 48% にまで有意に向上した（ $p < 0.01$; Fig. 3）。

一方、対照群では 30 例に対しイソプロテレノール 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続静注下に 45 回の tilting を行ったが、陽性例はなく、特異度は 84% と変わらなかった。さらに 5 例（5 回）では 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にまで増量して tilting を行ったが、新たな陽性例は 1 例のみであり、特異度は 82% とわずかな低下にとどまった（Fig. 4）。

イソプロテレノール負荷において、軽-中等度の動悸がほぼ全例で認められたが、副作用で検査を中止せざるをえなかったのは NMS 群において、0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 4 例（5%）、0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 6 例（23%）、計 10 例

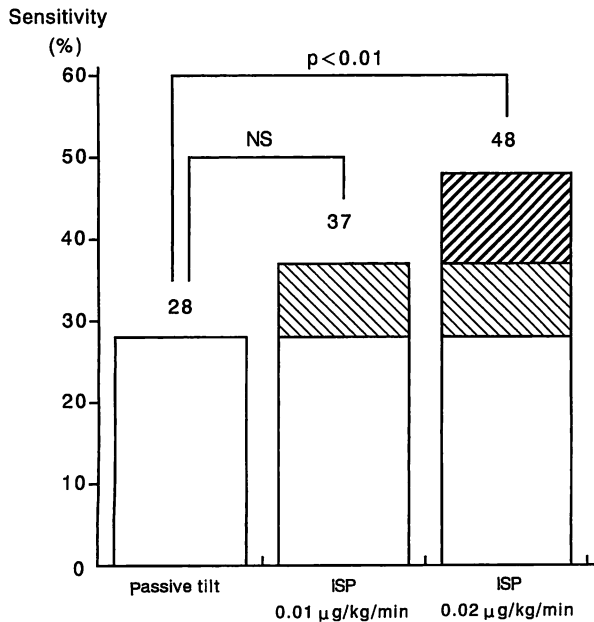


Fig. 3 Comparison of sensitivities of passive tilt and isoproterenol-tilt testing in neurally mediated syncope group

The sensitivity of passive tilt testing was low (28%). Isoproterenol provocation increased the sensitivity to 37% (0.01 µg/kg/min) and 48% (0.02 µg/kg/min). This improvement was statistically significant between the passive tilt and isoproterenol-tilt testing with a dose of 0.02 µg/kg/min ($p < 0.01$).
ISP = isoproterenol.

(13%)であった(Table 1). 中止に至った副作用の内訳は、強い動悸4例、胸痛2例(うち狭心症1例)、過換気症候群2例、発作性上室性頻拍の誘発1例、下肢の振戦1例であり、狭心症を生じた症例では検査中の心電図モニターでもST低下を認め、後日、冠動脈造影で右冠動脈に50-75%の狭窄を有する動脈硬化性病変が確認された。一方、対照群ではイソプロテレノールの副作用による検査中止例はなかった。

考 案

Head-up tilt試験はNMSの診断と治療方針の決定に重要な検査であるが、これまでの報告は欧米におけるものであり、また、施設間でプロトコルが異なるという問題点がある。さらに、我が国においては検査プロトコルが適正であるか否か十分に検討された報告はない。今回、我々は日本人においてtilt角80°におけるhead-up tilt試験の検査プロトコルについて、NMSの診断に対する妥当性を検討した。

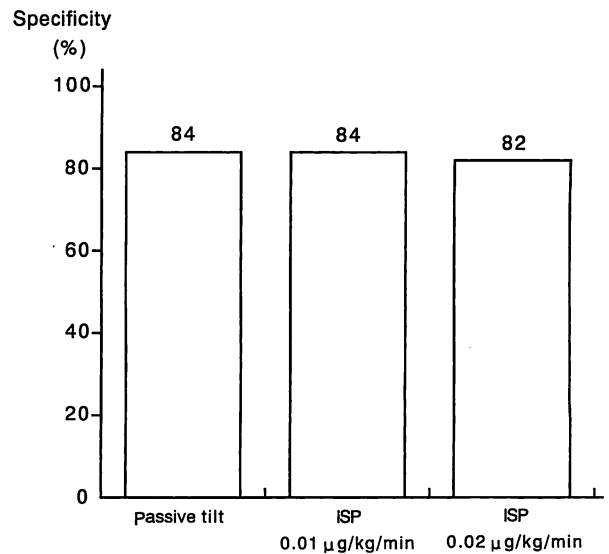


Fig. 4 Comparison of specificities of passive tilt and isoproterenol-tilt testing in control group

The specificities with isoproterenol provocation were comparable with those of passive tilt testing (84%: 0.01 µg/kg/min, 82%: 0.02 µg/kg/min).
Abbreviation as in Fig. 3.

1. Passive tiltにおけるtilt角とtilting時間

過去の欧米での報告におけるhead-up tilt試験の感度をTable 2に、特異度をTable 3に示す²⁻²⁴⁾。Tilt角は60°と80°が多く、主にこの2つのtilt角におけるtilting時間について検討してみた。

まず、tilt角60°の場合、tilting時間(passive tilt)は45-60分が多く、感度は75%と高い報告もあるが、一般に15-50%程度である。30分以下のtilting時間の報告は少ないが、感度は25-65%と報告者によりばらついており、30%以下と低い場合はイソプロテレノール負荷tiltを追加している。これに対し、45分以上の場合はイソプロテレノール負荷をほとんどの場合行っていない。一方、passive tiltの特異度は、Carliozら²¹⁾のtilting時間45分の82%を除いて、90%以上と良好である(Table 3)。以上の結果に加え、60°のプロトコルでは、陽性反応の出現時間の検討より45分が適切とされ¹³⁾、Westminsterプロトコルとしてヨーロッパで広く用いられている。

Tilt角80°での報告は、Voiceら¹⁷⁾の45分のpassive tiltのみのデータを除き、10-30分と比較的短時間のpassive tiltとイソプロテレノール負荷tiltを併用したプロトコルが一般的である。Passive tiltにおける感度は、

Table 1 Adverse effects of isoproterenol infusion

Case	Age (yr)	Sex	Causes of test cessation	ISP dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Underlying diseases
1	66	M	Angina pectoris	0.01	CAD, HT
2	46	F	Hyperventilation	0.01	Idiopathic edema
3	49	F	Intolerable palpitation	0.01	HT
4	30	F	Intolerable palpitation	0.01	None
5	67	F	Hyperventilation	0.02	Myasthenia gravis
6	45	M	Chest pain	0.02	None
7	30	M	Intolerable palpitation	0.02	None
8	61	M	Tremor	0.02	PAF
9	16	F	Intolerable palpitation	0.02	None
10	20	F	PSVT provocation	0.02	None

M= male; F= female; PSVT= paroxysmal supraventricular tachycardia; CAD= coronary artery disease; HT= hypertension; PAF= paroxysmal atrial fibrillation. Other abbreviation as in Fig. 3.

Table 2 Sensitivity of head-up tilt testing

Angle	Report	Number of patients	Mean age of patients (yr)	Duration of passive tilt (min)	Sensitivity of passive tilt (%)	ISP dose ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Duration of ISP tilt (min)	Overall sensitivity (%)
40°	Kenny <i>et al</i> ²⁾	15	65±10	60	67	—	—	—
60°	Morillo <i>et al</i> ¹⁴⁾	120	40±18	15	25	1-3	15	61
	Abi-samra <i>et al</i> ⁹⁾	151	56	20	65	—	—	—
	Carlioz <i>et al</i> ²¹⁾	28	21±2	30	28.6	2-5	10	85.7
	Blanc <i>et al</i> ²⁰⁾	29	47±18	45	13.8	3-5	10*	51.7
	Carlioz <i>et al</i> ²¹⁾	48	21±2	45	21	—	—	—
	Grimm <i>et al</i> ²²⁾	80	40±16	45	18	—	—	—
	Voice <i>et al</i> ¹⁷⁾	50	54±21	45	42	—	—	—
	Raviele <i>et al</i> ¹⁶⁾	30	65±14	60	50	—	—	—
	Fitzpatrick <i>et al</i> ¹³⁾	71	69±10	60	75	—	—	—
	Strasberg <i>et al</i> ¹¹⁾	40	36±19	60	37.5	—	—	—
75°	Ruiz <i>et al</i> ²³⁾	56	39±23	60	52	—	—	—
80°	Sheldon <i>et al</i> ⁸⁾	85	42±20	10	5	2-5	10	78
	Almquist <i>et al</i> ³⁾	15	44±24	10	27	1-5	10	87
	Cox <i>et al</i> ²⁴⁾	296	55±20	10	11	1-5	10	65
	Kapoor <i>et al</i> ⁷⁾	20	26	15	10	1-5	10*	75
	Grubb <i>et al</i> ⁶⁾	25	73±6	30	36	1-3	30	64
	Grubb <i>et al</i> ⁵⁾	25	50±16	30	24	1-3	30	60
	Mineda <i>et al</i>	114	46±21	30	28	0.01-0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	10	48
	Voice <i>et al</i> ¹⁷⁾	59	54±21	45	54	—	—	—
90°	Pongiglione <i>et al</i> ¹⁸⁾	20	12.5	15	20	0.01-0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	15	80

Continuous values are mean±SD. * ISP infusion was started during tilting. Abbreviation as in Fig. 3.

Almquistら³⁾の報告を除き、10-15分のtilting時間では10%程度と低いが、30分では24-36%となり、tilting時間の延長に伴い感度の向上が認められた。これは、我々の結果(10分9%、15分14%および30分28%)とも

ほぼ一致していた。さらに、Voiceら¹⁷⁾はpassive tiltを45分まで行い、感度が54%であったと報告している。今回の我々の結果でも、感度はtilting時間に比例して向上していた。一方、特異度は10例以上の報告では、

Table 3 Specificity of head-up tilt testing

Angle	Report	Number of patients	Mean age of patients (yr)	Duration of passive tilt (min)	Sensitivity of passive tilt (%)	ISP dose ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Duration of ISP tilt (min)	Overall sensitivity (%)
40°	Kenny <i>et al</i> ²⁾	10	70±6	60	90	—	—	—
60°	Morillo <i>et al</i> ¹⁴⁾	30	39±16	15	96.3	1-3	15	93.4
	Abi-samra <i>et al</i> ⁹⁾	15	(18-51)	20	100	—	—	—
	Natale <i>et al</i> ¹⁵⁾	25	40±13	20	92	1.7±0.5**	20	88
	Carlioz <i>et al</i> ²¹⁾	18	22±4	30	100	2-5	10	61.1
	Carlioz <i>et al</i> ²¹⁾	17	23±2	45	82.4	—	—	—
	Raviele <i>et al</i> ¹²⁾	8	65±7	60	100	—	—	—
	Fitzpatrick <i>et al</i> ¹⁰⁾	27	64±12	60	93	—	—	—
	Fitzpatrick <i>et al</i> ¹³⁾	12	36±16	60	92	—	—	—
	Strasberg <i>et al</i> ¹¹⁾	10	40	60	100	—	—	—
	70°	Natale <i>et al</i> ¹⁵⁾	25	42±16	20	92	1.63±0.45**	20
80°	Almquist <i>et al</i> ³⁾	18	13-70	10	96	1-5	10	85
	Kapoor <i>et al</i> ⁷⁾	20	26	15	85	1-5	10*	35
	Kapoor <i>et al</i> ⁷⁾	20	26	15	80	1-5	10	55
	Natale <i>et al</i> ¹⁵⁾	25	42±15	20	80	1.75±0.61**	20	60
	Grubb <i>et al</i> ⁶⁾	7	70±4	30	100	1-3	30	100
	Grubb <i>et al</i> ¹⁹⁾	34	33±10	30	94	1-3	30	91
	Mineda <i>et al</i>	36(57)#	31±8	30	84	0.01-0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	10	82

Continuous values are mean±SD. *ISP infusion was started during tilting. **Dose of ISP infusion was gradually increased until the mean heart rate increased to least 20% over the baseline value. # Number of tilt testing procedures.

Abbreviation as in Fig. 3.

tilting 時間 10-30 分で 80-95% と比較的良好であったが、tilting 時間 45 分での報告はない。今回の我々のデータで、tilting 時間とともに特異度は徐々に低下していることを考慮すると、45 分まで延長することにより、感度は向上するものの特異度はさらに低下するものと考えられる。そのため、特異度を 80% 以上に保つためには、tilting 時間は 30 分が適切であると考えられた。

異なった tilt 角を同一施設で比較した研究は少ない。Natale¹⁵⁾ は tilting 時間 20 分での tilt 角 60°, 70°, 80° におけるそれぞれの特異度を比較検討している。その結果、tilt 角 60° と 70° の特異度は 92% と良好であるが、80° では 80% に特異度が低下することから、tilt 角 60° もしくは 70° の優位性を指摘しており、欧米においては American College of Cardiology のガイドライン²⁵⁾ で 70° が好ましいとされている。しかしながら、tilt 角 80° で特異度が 80% 台を示したその他の報告⁷⁾ では、対照群の平均年齢が 26 歳であり、また、自験例においても対照群の平均年齢は 31 歳と比較的若かった。一般に、小児や若年者では head-up tilt 試験において疑

陽性率が高いことが知られており²⁶⁻²⁸⁾、このことが特異度を低下させた一因と考えられる。我々が検索した範囲では、tilt 角 70° での感度について詳細に検討した報告はなく、70° の head-up tilt 試験の感度については、80° の場合と同様か否かについては明らかにされていない。

2. イソプロテレノール負荷 tilt の有用性と問題点

今回の日本人における結果では、0.01, 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と低用量のイソプロテレノール負荷 tilt の追加により、感度はそれぞれ 37%, 48% と改善し、特異度はそれぞれ 84%, 82% とほとんど低下しなかった。イソプロテレノール負荷 tilt は欧米でも主に tilt 角 80° でのプロトコルにおいて、検査時間の短縮と感度の向上を目的に使用され、passive tilt (30 分まで) の低い感度 (5-36%) が、イソプロテレノール負荷 tilt の追加により 60-87% へ改善するため有用と報告されている^{3,5-8,24)}。我々の結果は感度が 48% とやや低かったが、報告例ではイソプロテレノール量を 3-5 $\mu\text{g}/\text{min}$ と高用量まで負荷しているのに対し、我々のプロトコルで

は低用量にとどめているためと考えられた。

一方、特異度を検討すると、Kapoorら⁷⁾の報告ではイソプロテレノール負荷 tilt の特異度が35-55%と低い、イソプロテレノールの負荷量が5 $\mu\text{g}/\text{min}$ までと多く、対照群の平均年齢が26歳と若年者であった。とくに35%と低い特異度を示したプロトコルでは、イソプロテレノール負荷の際に tilt 台をいったん仰臥位に戻すことなく、tilting を継続したまま負荷を行っていることが疑陽性例の多くなった原因と考えられた。また、Nataleら¹⁵⁾は tilt 角80°の場合、特異度が passive tilt の80%から、平均1.75 $\mu\text{g}/\text{min}$ の低用量イソプロテレノール負荷 tilt の追加により60%にまで低下し、さらに3-5 $\mu\text{g}/\text{min}$ の高用量では44%まで低下したと報告している。しかしながら、彼らは負荷時の tilting 時間を20分と長くしており、tilting 時間の延長が特異度を低下させた一因と考えられる。

これに対して Grubbら⁶⁾のように、イソプロテレノール1-3 $\mu\text{g}/\text{min}$ で30分間 tilting を行っても、特異度は91%と良好であったとの報告もある。また、報告は少ないが、tilt 角60°においてもイソプロテレノール負荷 tilt は感度の向上に有用とされている^{4,20)}。その一方で、若年者においてイソプロテレノール負荷量2-5 $\mu\text{g}/\text{min}$ を用いた場合、特異度が61%と低い報告²¹⁾もあり、60°で行った場合でも高用量のイソプロテレノール負荷は疑陽性を増加させると考えられた。

以上の検討より、イソプロテレノール負荷は検査時間を短縮し、感度を向上させるのに有用であるが、特異度を低下させないように低用量にとどめるべきであると考えられた。

イソプロテレノール負荷 tilt 試験においてイソプロテレノールの負荷量を検討する場合、被検者の体重も問題となる。すなわち、欧米での負荷量は最低でも1 $\mu\text{g}/\text{min}$ であり、日本人の標準的体重(50-60kg)を考慮すると0.015-0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に相当し、我々の検査プロトコルにおける負荷量とほぼ一致する。しかし、今回の結果では、0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までの投与量でもイソプロテレノール負荷 tilt を施行した13%の症例で検査を中止せざるをえない副作用を認めており、とくに0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では23%と高率であった(Table 1)。そのため、さらにイソプロテレノールを増量した場合、副作用の出現頻度が増加し、検査の遂行に支障をきたす可能性が考えられる。Nataleら¹⁵⁾の報告でも、心拍

数増加の程度(安静時心拍数の20-25%増)を指標としてイソプロテレノール負荷を行い、1-2 $\mu\text{g}/\text{min}$ が至適負荷量であるとしている。この心拍数増加の目安が適切であるか否かは明らかではないが、日本人の場合、イソプロテレノール負荷量を時間当たりの大まかなものとせず、体重に応じて0.01-0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の低用量で細やかな調節を行うことにより、特異度を低下させずに、感度の向上が得られるものと考えられた。

なお、イソプロテレノール負荷にあたり、我々は passive tilt の後、仰臥位に戻して下半身に貯留した血液をいったん灌流させて、イソプロテレノールの静脈内投与を開始・増量する方法を採った。これは tilting したままイソプロテレノール負荷を開始・増量した場合、Kapoorら⁷⁾の報告のように特異度の低下をきたす可能性があるからである。

最後に、イソプロテレノール負荷の問題点として、我々が経験したように、虚血性心疾患を基礎に有する症例では、イソプロテレノール負荷により狭心症が誘発される危険がある。このような、イソプロテレノール負荷が好ましくない症例では、他の負荷方法を選択しなければならない。近年、ニトログリセリン負荷 tilt により、イソプロテレノール負荷と同等の誘発効果が得られ、有用であると報告され¹⁶⁾、また、エドロホニウム¹⁷⁾やアデノシン²⁹⁾の負荷による誘発の有効性も報告されている。今後、新たな検査プロトコルとして発展していくものと期待される。

3. Head-up tilt 試験の意義

前述したように、head-up tilt 試験は臨床において、NMSの診断や治療評価に広く用いられ、その有用性について異論のないところではあるが、失神の既往のない健常者でも10-20%が陽性となることもあり、診断法として絶対的なものではない。すなわち、NMSの診断は、失神時の状況など詳細な病歴聴取に加え、他の原因が否定的であることを踏まえ、臨床的になされるものである。Head-up tilt 試験は原因不明の失神患者において検査が陽性となれば、かなりの確率でNMSの確診をしよう検査ではあるが、あくまでも補助的検査として活用すべきものと考えられる。

結 論

Tilt 角80°の passive tilt は、30分施行しても感度は

28%と低いものの、特異度は84%と比較的良好であった。Tilting時間に比例して感度は向上するものの、特異度は低下傾向にあることを考慮すると、tilting負荷の持続時間として30分が適切であると考えられた。また、0.01–0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の低用量のイソプロテレノール負荷 tilt の追加は、特異度をほとんど低下させ

ず、感度を有意に改善させ有用であった。

以上より、日本人においても、80°30分間の passive tilt に、少量のイソプロテレノール負荷 tilt を追加したプロトコルは、NMSの診断において、これまでの欧米における報告と同等の診断的価値を持つものと考えられた。

要 約

日本人における tilt 角 80°での head-up tilt 試験の検査プロトコルについてその妥当性を検討した。

臨床的に neurally mediated syncope (NMS) と診断した患者 114 例 (男性 68 例, 女性 46 例, 平均年齢 46 ± 21 歳) に head-up tilt 試験を施行した。また、失神の既往のない健常者 36 例 (男性 26 例, 女性 10 例, 平均年齢 31 ± 8 歳) にのべ 57 回の head-up tilt 試験を行った。

Head-up tilt 試験のプロトコルは、tilt 角 80°で passive tilt を 30 分間行い、陰性の場合にはイソプロテレノールを 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続静注しながら 10 分間の tilting を行い、さらに陰性の場合、イソプロテレノールを 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に増量して再度 10 分間の tilting を行った (イソプロテレノール負荷 tilt)。陽性の判定は、head-up tilt 試験中に低血圧または徐脈・心停止を伴って失神もしくは失神様症状が出現した場合とした。上記プロトコルにおける tilting 負荷の持続時間とイソプロテレノール負荷に対する head-up tilt 試験陽性の感度と特異度を検討した。

NMS 患者における passive tilt の感度は tilting の時間経過とともに上昇し、5 分 1%, 10 分 9%, 15 分 14%, 20 分 19%, 25 分 24% で、30 分まで行っても 28% であった。また、特異度は 5 分までは 100% であったが、tilting 時間の経過とともに徐々に低下し、10 分 95%, 15 分 91%, 20 分 88%, 25 分 86%, 30 分 84% であった。イソプロテレノール負荷 tilt の追加により感度は 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 37%, 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 48% と有意に改善 ($p < 0.01$) したが、特異度は 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 84%, 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ でも 82% とほとんど低下しなかった。

以上より、日本人における tilt 角 80°での head-up tilt 試験は、30 分間施行しても感度は 28% と低かったが、特異度は 84% と比較的良好であり、tilting 時間として 30 分が適切と考えられた。また、少量のイソプロテレノール負荷 tilt は特異度 (82%) をほとんど低下させず、感度を 48% まで向上させ有用であった。

J Cardiol 2000; 35 (5): 363–371

文 献

- 1) Maloney JD, Martin RC, Zhum DWX: Tilt table testing as a tool of the invasive cardiac electrophysiologist. *in* *Interventional Electrophysiology* (ed by Singer I). Williams & Wilkins, Baltimore, 1997; pp79–130
- 2) Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R: Head-up tilt: A useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; **I**: 1352–1354
- 3) Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen MY, Chen XC, Hansen R, Gornick CC, Benditt DG: Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989; **320**: 346–351
- 4) Benditt DG, Remole S, Bailin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S: Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: Rationale and proposed protocols. *PACE* 1991; **14**: 1528–1537
- 5) Grubb BP, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L: Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991; **90**: 6–10
- 6) Grubb BP, Wolfe D, Samoil D, Madu E, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L: Recurrent unexplained syncope in the elderly: The use of head-upright tilt table testing in evaluation and management. *J Am Geriatr Soc* 1992; **40**: 1123–1128
- 7) Kapoor WN, Brant N: Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol: A nonspecific test. *Ann Intern Med* 1992; **116**: 358–363
- 8) Sheldon R, Killam S: Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 773–779
- 9) Abi-samra F, Maloney JD, Fouad-tarazi FM, Castle LW: The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic

- investigations in the workup of syncope of unknown origin. *PACE* 1988; **11**: 1202–1214
- 10) Fitzpatrick A, Sutton R: Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet* 1989; **I**: 658–660
 - 11) Strasberg B, Rechavia E, Sagie A, Kusniec J, Mager A, Sclarovsky S, Agmon J: The head-up tilt test in patients with syncope of unknown origin. *Am Heart J* 1989; **118**: 923–927
 - 12) Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Bonso A, Piccolo E: Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 1322–1327
 - 13) Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R: Methodology head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 125–130
 - 14) Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R: Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995; **129**: 901–906
 - 15) Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, Krebs A, Sra JS: Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995; **92**: 54–58
 - 16) Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Abloni P, Musso G, Lolli G, Oddone D, Dinelli M, Mureddu R: Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 267–272
 - 17) Voice RA, Lurie KG, Sakaguchi S, Rector TS, Benditt DG: Comparison of tilt angles and provocative agents (edrophonium and isoproterenol) to improve head-upright tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1998; **81**: 346–351
 - 18) Pongiglione G, Fish FA, Strasburger JF, Benson DW Jr: Heart rate and blood pressure response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 165–170
 - 19) Grubb BP, Kosinski D, Temesy-Armos P, Brewster P: Responses of normal subjects during 80° head upright tilt table testing with and without low dose isoproterenol infusion. *PACE* 1997; **20**: 2019–2023
 - 20) Blanc JJ, Victor J, Mansourati J, Dupuis JM: Utility of head-up tilt testing in the evaluation of isolated presyncope of unknown origin. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1994; **4**: 176–180
 - 21) Carioz R, Graux P, Haye J, Letourneau T, Guyomar Y, Hubert E, Bodart JC, Lequeuche B, Burlaton JP: Prospective evaluation of high-dose or low-dose isoproterenol upright tilt protocol for unexplained syncope in young adults. *Am Heart J* 1997; **133**: 346–352
 - 22) Grimm W, Degenhardt M, Hoffmann J, Menz V, Wirths A, Maisch B: Syncope recurrence can better be predicted by history than by head-up tilt testing in untreated patients with suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 1997; **18**: 1465–1469
 - 23) Ruiz GA, Peralta A, Gonzalez-Zuelgaray J, Duce E: Evolution of patients with clinical neurocardiogenic (vasovagal) syncope not subjected to specific treatment. *Am Heart J* 1995; **130**: 345–350
 - 24) Cox MM, Perlman BA, Mayor MR, Silberstein TA, Levin E, Pringle L, Castellanos A, Myerburg RJ: Acute and long-term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1293–1298
 - 25) Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL: Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 263–275
 - 26) de Jong-de Vos van Steenwijk CCE, Wieling W, Johannes JM, Harms MP, Kuis W, Wesseling KH: Incidence and hemodynamic characteristics of near-fainting in healthy 6- to 16-year old subjects. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 1615–1621
 - 27) Lewis DA, Zlotocha J, Henke L, Dhala A: Specificity of head-up tilt testing in adolescents: Effect of various degrees of tilt challenge in normal control subjects. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1057–1060
 - 28) Fouad FM, Sitthisook S, Vanerio G, Maloney J III, Okabe M, Jaeger F, Schluchter M, Maloney JD: Sensitivity and specificity of the tilt table test in young patients with unexplained syncope. *PACE* 1993; **16**: 394–400
 - 29) Mittal S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Rohatgi S, Lerman BB: Induction of neurally mediated syncope with adenosine. *Circulation* 1999; **99**: 1318–1324