

洞不全症候群患者における自律神経機能の検討

— 静的負荷試験を用いて —

西伯病院内科

鳥取大学医学部内科学第一教室 (主任 真柴裕人教授)*

鳥取大学医学部神経精神医学教室 (主任 挟間秀文教授)**

長谷川純一・野口法保*・金田孝文*

松本辰彦*・斎藤 誠*・小竹 寛*・真柴裕人*・井上雄一**

Autonomic nervous system functions in patients
with sick sinus syndrome

— Static exercise testings —

Junichi HASEGAWA, Noriyasu NOGUCHI*, Takafumi KANEDA*,
Tatsuhiko MATSUMOTO*, Makoto SAITOH*, Hiroshi KOTAKE*,
Hiroto MASHIBA*, Yuichi INOUE***Department of Internal Medicine, Saihaku Hospital,**Saihaku, Tottori, 683-03 Japan**Department of Internal Medicine* and Department of Psychiatry**,**Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago 683, Japan.***ABSTRACT**

Autonomic nervous functions in 14 patients with sick sinus syndrome (SSS) were evaluated by 6 stress tests. Seven high grade SSS patients (A group, maximal sinus node recovery time ≥ 3 s, 61.6 years old) and 7 mild patients (B group, maximal sinus node recovery time < 3 s, 62.0 years old) were compared with 11 normal subjects (C group, 58.0 years old). Group A showed larger values in baroreflex sensitivity indices obtained in phases 1-2, and 3-4 of Valsalva maneuver (BRSI(A) $p < 0.05$ and BRSI(B) $p < 0.05$, respectively), and pressor responses to hand grip ($p < 0.05$) and cold pressor test ($p < 0.0005$) when compared with group C. Group B showed larger values in BRSI(A) ($p < 0.05$) and pressor response to hand grip ($p < 0.05$), and tended to show low tachycardia ratio and large depressor response to hyperventilation. Group A showed enhanced response to cold pressor test ($p < 0.05$) whereas group B showed normal response. These results suggest that SSS patients have enhanced efferent sympathetic and parasympathetic nervous system functions, and that the high grade SSS patients may be distin-

guished by their enhanced efferent sympathetic adrenal function from mild SSS patients.

(Accepted on February 24, 1992)

洞不全症候群を中心とした徐脈性不整脈患者の病態において、自律神経機能の影響は大きく、症状の理解、重症度、予後の判定および治療方針の決定に重要と考えられる。また一方で、その病態により影響を受けた自律神経系機能を検討することにより、更に疾患の理解が深まり、診断上の有力な情報を引出せる可能性も考えられる。そこで我々は、洞不全症候群患者の自律神経機能を、静的負荷試験を用いて検討した。

対象と方法

14名の洞不全症候群患者を、通常の右心房刺激法で測定した最大洞回復時間3秒以上のA群7名（平均年齢61.6歳）と同3秒未満またはHolter心電図上最大RR間隔3秒未満のB群7名（平均年齢62.0歳）に分け、正常ボランティア11名（平均年齢58.0歳、C群）を比較対象とした（表1）。これらの群間に年齢の有意差は認めなかった。

検査方法としては、Ibrahim¹⁷⁾および本多ら¹⁶⁾の方法を参考に血圧と心電図モニター下に、Valsalva試験、hand grip試験、carotis occlusion試験、暗算試験、過換気試験、寒冷昇圧試験を施行した。各試験の実施要領を表2に示す。洞不全症候群の診断には症状および通常の12誘導心電図の他、14名全員にHolter心電図検査を行い、13名（A群7名、B群6名）にはNarulaら³²⁾の方法で測

定した洞房伝導時間なども参考にした。

図1にValsalva試験の際の血圧記録の実例を示す。矢印で示す15秒間のいきみの解除に引き続く血圧のovershootの他、次に示す計算式¹⁾²⁵⁾を用いてValsalva ratio, tachycardia ratioを計算した。

$$\text{Valsalva ratio} = \frac{\text{longest RR after VM}}{\text{shortest RR during VM}}$$

$$\text{Tachycardia ratio} = \frac{\text{shortest RR during VM}}{\text{longest RR before VM}}$$

(RR:心電図RR間隔, VM:Valsalva maneuver)

また、baroreflex sensitivity index¹⁰⁾³⁵⁾⁴¹⁾として、第1相から第2相の間にみられる血圧低下に伴う、心電図RR間隔の短縮の関係を、両者をプロットして得られる回帰直線の傾きで表しBRSI(A)¹⁰⁾とした。一方、第3相から第4相の間にみられる血圧上昇に伴う、心電図RR間隔延長の関係を、同様にプロットして得られる回帰直線の傾きで表したものをBRSI(B)¹⁰⁾³⁵⁾とした。図2に正常例のグラフを示す。BRSI(A)が左、BRSI(B)が右のグラフで、この場合、これまでの報告³⁵⁾同様1-2拍目を除いた値が直線上に乗っている。

結果

図3にValsalva試験のovershootの値を示す。横軸はABC各群を、図中上下の線は標準誤差を

表1 対象

14名の洞不全症候群患者をAB2群に分割し11名の正常群(C群)と比較した。	
A群: 心臓電気生理学的検査において心房頻回刺激により求めた最大洞回復時間3秒以上の男性4名, 女性3名	計7名 (年齢61.6±2.7歳)
B群: 最大洞回復時間またはHolter心電図上最大RR間隔3秒未満の男性5名, 女性2名	計7名 (年齢62.0±1.5歳)
C群: 正常ボランティア男性7名, 女性4名	計11名 (年齢58.0±1.0歳)

表2 検査方法

血圧 (動脈圧) と心電図モニター (主にII誘導) 下に, 下記の要領で行った.
Valsalva試験: 吸気の後, 呼気圧40mmHgで15秒間いきむ.
Hand grip試験: 亜最大握力で握力計を15秒間握る. 呼吸は止めない.
Carotis occlusion試験: 右側内径動脈の頸動脈洞より中枢側を15秒間圧迫.
暗算試験: 100-7から始め, 連続して7ずつ引き算する. 暗算中答を催促する.
過換気試験: 深呼吸を速く繰り返して行う. 1分間を目標に30秒以上継続する.
寒冷昇圧試験: 片手の手首から先を約4℃の氷水中に1分間浸ける.

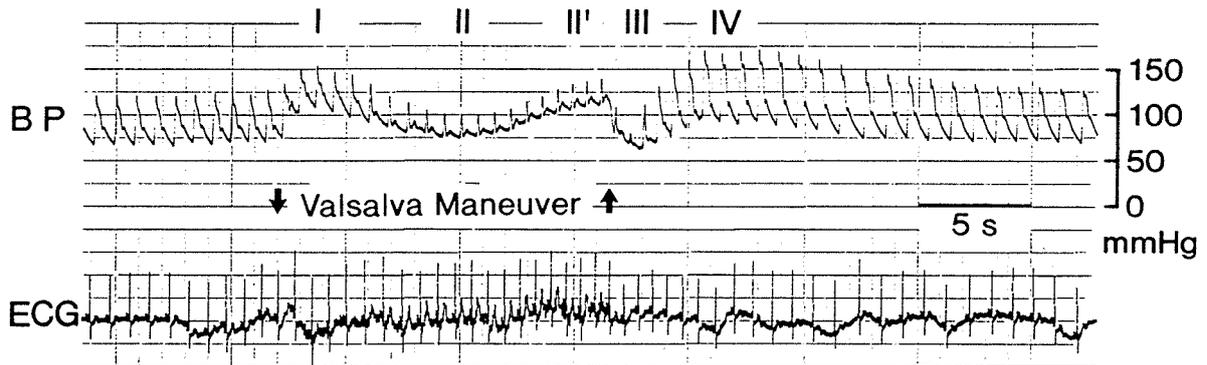


図1 Valsalva試験

正常者 (C群) の記録の実例を示す. 矢印で示すように15秒間のいきみ前後の心電図RR間隔および血圧の変化をモニターした. BP:血圧 (動脈圧). 上段血圧波形の上 I-IVの記号はValsalva第1相-第4相を表す.

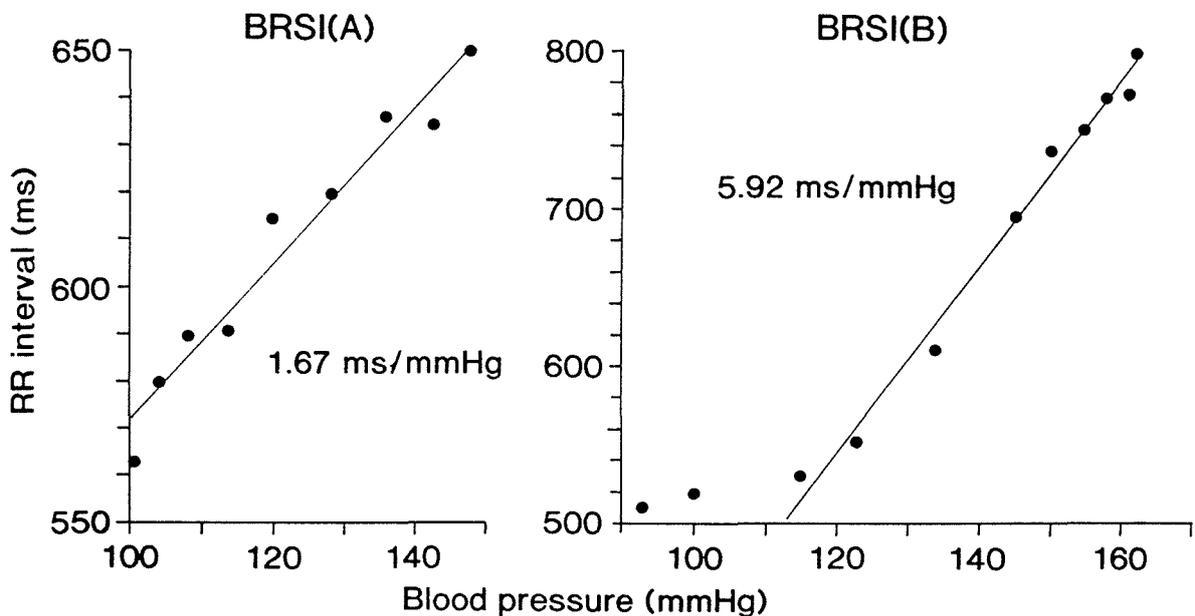


図2 正常例の baroreflex sensitivity index

Baroreflex sensitivity indexを求めるグラフを示す. Valsalva試験の反応第1相から第2相の間にみられる血圧低下に伴う, 心電図RR間隔の短縮の関係を, 両者をプロットして得られる回帰直線の傾きで表しBRSI(A)とした. 一方, 第3相から第4相の間にみられる血圧上昇に伴う, 心電図RR間隔延長の関係を, 同様にプロットして得られる回帰直線の傾きで表したものをBRSI(B)とした. BRSI(A)が左, BRSI(B)が右のグラフで. BRSI(B)の値を求める際, 直線から大きくはずれる第1-2拍を除いて計算した.

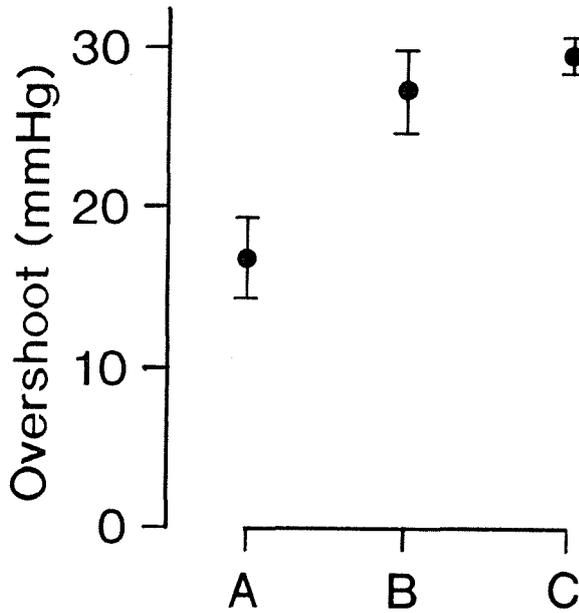


図3 Valsalva試験のovershootの値

横軸はA B C各群を、縦軸overshootの値はValsalva試験の第4相収縮期最高血圧とコントロールの収縮期血圧との差で表した。図中上下の線は標準誤差を示す。各群に有意差は認めなかった。

示す。A群がC群より低値の傾向を示していたが有意差はなかった。

図4は同じく横軸に各群を、縦軸上段にValsalva試験の第1-2相から求めたBRSI(A)と、下段に第3-4相から求めたBRSI(B)の値を示す。副交感神経に影響されるBRSI(A)はA群及びB群がコントロールのC群より有意に高値を示した。一方、交感及び副交感神経に影響されるBRSI(B)はA群のみがC群より高値を示した。

Valsalva ratioは、C群 (1.24 ± 0.02) と比較して、A群 (1.45 ± 0.06) で高値の傾向があったが、B群は両者の中間値 (1.28 ± 0.04) であった。

Tachycardia ratioは、C群 (0.83 ± 0.01) と比較して、B群で低値 (0.75 ± 0.01) の傾向が見られたが、A群は両者の中間値 (0.79 ± 0.02) であった。

Hand gripによる昇圧反応をそれぞれの群について、血圧の上昇値(上段)と前値に対する上昇率(下段)で表した(図5)。A B両群ともコントロールのC群より大きな反応を示し、A B両群の交感神経活性亢進が示唆された。

Carotis occlusion試験において収縮期血圧の上昇はA B C群でそれぞれ 9.3 ± 1.3 , 10.3 ± 1.5 , 5.3 ± 0.5 mmHgで有意差を認めなかった。

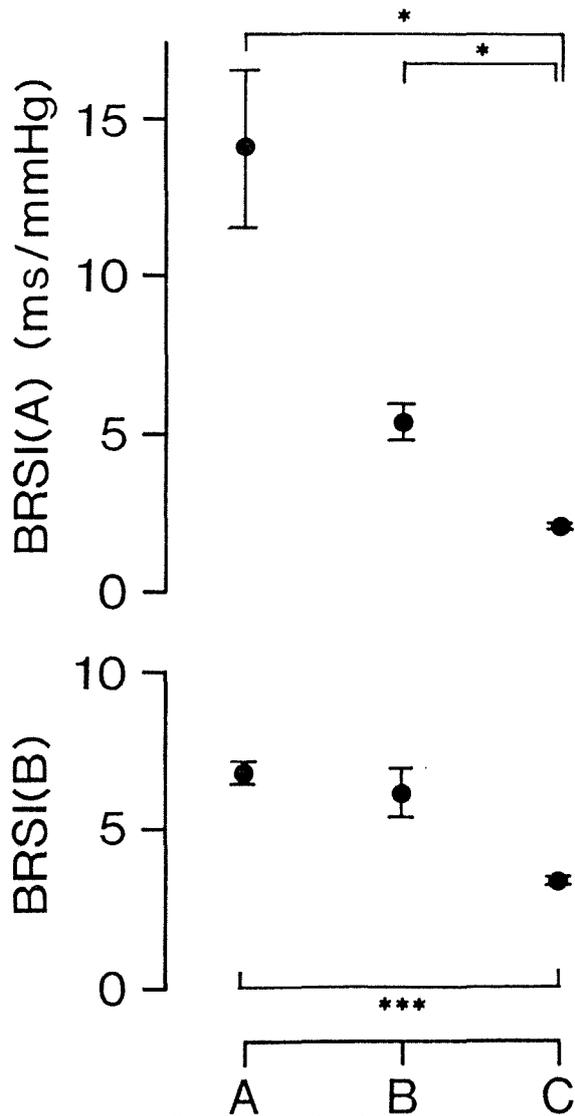


図4 Baroreflex sensitivity index

横軸に各群を、縦軸上段にValsalva試験の第1-2相から求めたBRSI(A)と、下段に第3-4相から求めたBRSI(B)の値を示す。* : $p < 0.05$, ***: $p < 0.005$ 。

暗算試験ではA B C各群での収縮期血圧の上昇は 26.4 ± 0.9 , 28.3 ± 2.2 , 21.0 ± 0.9 mmHgであり、変化率ともに有意差はなかった。

過換気試験ではA B C各群ともに収縮期血圧がそれぞれ 18.4 ± 2.3 , 20.3 ± 3.9 , 18.6 ± 1.1 mmHgずつ低下し正常の反応を示した。

図5と同様に寒冷昇圧試験における血圧反応の上昇値(上段)と前値に対する上昇率(下段)を図6に示す。B, C群間では差が無く、両群とも正常反応を示したが、A群のみが上昇度が大きく、C群のみならずB群よりも有意に大きかった(過大反応, 32.7 mmHg, $P < 0.05$)。

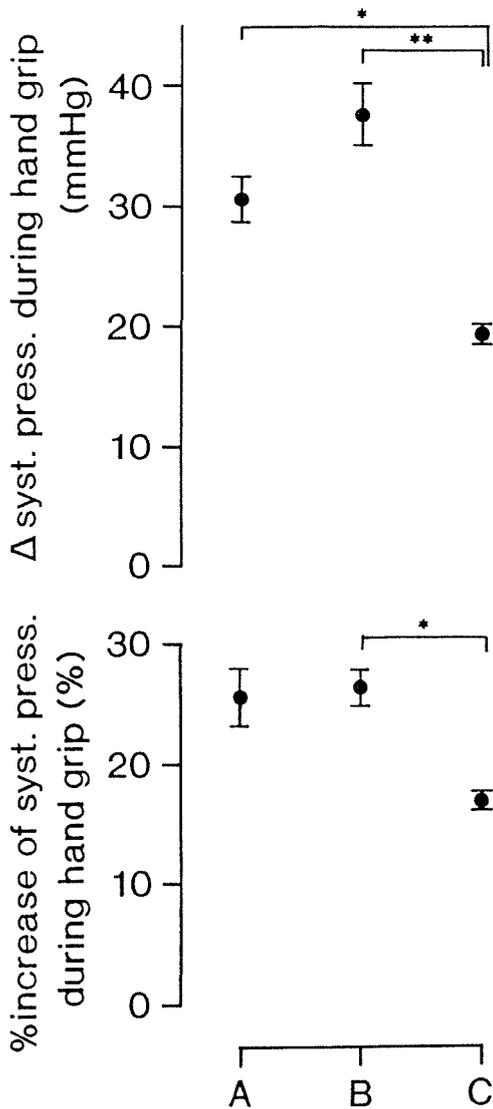


図5 Hand gripによる昇圧反応

Hand grip(15秒間)時の血圧の上昇値(上段)と前値に対する上昇率(下段)を表す。Valsalva反応の混入を避けるため、呼吸停止をしないよう注意した。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.

Atropine 1mg静注による心拍数増加率はA, B群でそれぞれ平均 29.5, 50.0%であった。30秒間の右心房頻回刺激を繰り返して求めた最大洞回復時間(maximal sinus node recovery time)のatropineによる改善率は, A B両群でそれぞれ平均45.5, 44.3%と殆ど差がなかった。

考 察

洞不全症候群の診断に関しては, 症状やその疾患の心電図上の特徴で分類したRubensteinらの分類²⁷⁾があり, これらの項目を満たすか否かでそ

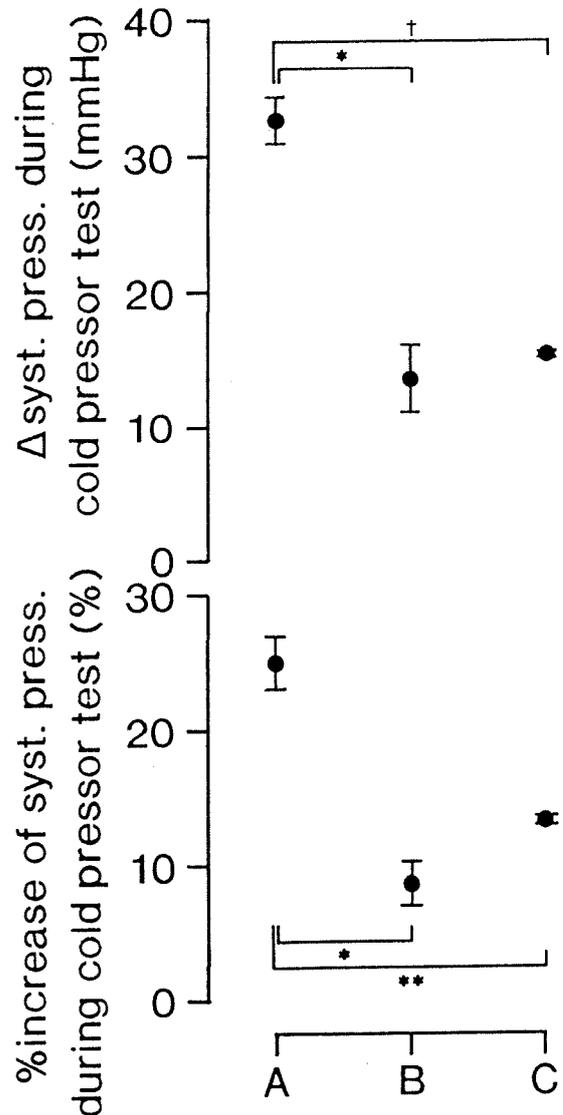


図6 寒冷昇圧試験における血圧反応

寒冷昇圧試験における血圧の上昇値(上段)と前値に対する上昇率(下段)を示す。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, † : $p < 0.0005$.

の型を含めた診断を行うことができる。しかし狭心症における心電図上の一過性のST-T変化のごとく, それらの特徴的な心電図変化が検査時に常に表示されているとは限らず, 診断上困難な場合がある²⁾。更にその重症度の判定は, 疾患の性質上ペースメーカー植込みなどの処置が必要な状態か否かなど重要な問題と直結している。

これまで洞不全症候群の診断, 重症度の判定に関し, 薬物その他各種テストが考案され利用されてきた²⁾⁴⁾⁶⁾⁸⁾¹⁴⁾²¹⁾²²⁾²⁶⁾²⁹⁾³⁰⁾⁴⁶⁾。通常的心電図検査では検出率の低い, 短時間, 発作性に出現する事の多

い上室頻拍や、洞停止等の検出においては精度の高いHolter心電図がある¹⁵⁾⁴⁷⁾。またatropineやisoproterenolを使ったテスト²⁾³⁾⁴⁾⁶⁾⁸⁾³⁴⁾⁴⁷⁾や、心臓電気生理検査を行い洞房伝導能や洞結節の機能を直接および間接的にテストする方法²⁾⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹⁴⁾¹⁵⁾²²⁾²⁶⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³²⁾⁴⁶⁾が一般に行われるようになってきている。しかしこれらには再現性の問題¹⁾¹⁸⁾³⁴⁾、一日における検査施行時間により結果に差が生ずる等の問題点が指摘されている⁵⁾³⁰⁾⁴⁵⁾。すなわち、検査時点における自律神経の交感神経及び副交感神経のバランスが影響を与えること³⁶⁾、さらには検査そのものが自律神経を介して影響すること¹³⁾³¹⁾は理解できる。翻って考えれば、それらの影響が洞不全症候群の病態において重要な役割を演じている以上、それらを抜きにした純粋な洞結節自身の機能、洞房伝導能のみの評価は洞不全症候群の病態解明に関する意義は認められる¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²⁷⁾ものの、臨床的な全体像についての評価としては、不完全なものと思われる。洞結節の機能、洞房伝導能そのものと自律神経系との相互作用の中で洞不全症候群にまとめられる症状の発現がみられるとの前提に立てば、自律神経系の様々なバランス下での洞結節の機能、洞房伝導能を評価することが診断上有用である²⁷⁾⁴⁴⁾だけでなく、反対に相互作用により変化した自律神経系機能を検討することにより、更に疾患の理解が深まり、診断上の有力な情報を引出せる可能性が考えられる。この様な観点からすれば、最大洞回復時間3秒以上の患者では、軽症患者に比べ、より一層の遠心性交感神経及び交感神経副腎系反応亢進状態が推定された今回の研究は、重症度を判定する際に一つの補助的手段となり得ると思われる。

現時点では、洞機能の不全が主で自律神経機能の修飾を受けた病態、洞不全はあっても非常に軽微で自律神経機能の影響が強い状態³³⁾⁴³⁾、そのほか主たる原因は明らかでないが自律神経機能の関与も強く疑われる病態などが临床上混在し、前述のように時間の経過と共に病態が隠蔽されて確固たる診断に至らない場合があるように思われる。各症例において早期の検査、治療方針決定に関する研究の進展が強く望まれる。

Valsalva試験 (Valsalva maneuver)は古くから心血管系機能や、自律神経機能を評価する検査法として利用されてきた¹⁷⁾⁹⁾¹²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²³⁾²⁶⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾。最近その反応のメカニズムの解明が進み⁴²⁾、再評価

されると共に、新たな応用も行われている¹⁰⁾³⁵⁾³⁸⁾。中でも血圧と心電図RR間隔の変化を基にしたbaroreflex sensitivity index (BRSI)⁹⁾¹⁰⁾³⁵⁾については、昇圧剤を注射し、同様に求めた値との相関も良く³⁵⁾、簡便であることより有用性が高いと思われる。そこで今回の検討でも力点を置いた。

Valsalva試験の第1-2相の変化には交感神経を介さない機械的な血圧変化と遠心性副交感神経の緊張、およびそのwithdrawalによる心拍数の変化が認められる事⁹⁾¹¹⁾より、主に副交感神経系の機能を、第3-4相の変化には遠心性交感神経緊張による心拍数増加とそのwithdrawal、および副交感神経緊張に伴う心拍数減少¹¹⁾の各要素が作用している事⁹⁾より、主に交感及び一部副交感神経系の機能が影響しているものと考え、それぞれをBRSI(A)とBRSI(B)として検討したが結果的には比較的よく似たものとなった。厳密に言えば、交感神経系の要素の有無でA群とB群の差が出ているものと思われる。すなわちB群では副交感神経系機能のみの亢進が考え易い。

Valsalva試験第4相のovershootの大きさは交感神経活性と良く相関しているとの報告もあるが、今回の検討ではA群がより低値を示したものの有意差はなかった。反応の有無による相関と絶対値による検討とは必ずしも同様ではないのかも知れない。

Hand gripを用いた静的負荷に関しては、一連の負荷の一つとして行ったもので、15秒という短時間の負荷法を採用したため問題も残ると思われるが²⁴⁾、結果的には他の試験成績を支持するものとなった。

寒冷昇圧試験における血圧の上昇値は10-20 mmHgをもって正常とし、10mmHg未満の血圧上昇しか示さないものをhyporeactor、20mmHgを越えるものをhyperreactorとするのが一般的である。本研究においてA B群間に有意差が見られたことは、より重症であるA群において生体の防御的反応として遠心性交感神経及び交感神経副腎系反応の亢進状態を来しているものと推定される。重症度判定の補助的手段として寒冷昇圧試験の有用性が示唆される。これはこれまで寒冷昇圧試験やValsalva試験が単に交感神経刺激の方法としてQT延長症候群の重症度や治療効果の判定に用いられた³⁸⁾のとは異なり、本試験本来の反応の程度その物を利用するものであり、本試験の応用

に関し示唆に富むものと思われる。

Atropineを静注して副交感神経の影響を遮断した際の心拍数増加率がA, B群間でかなり差があった点に関し, A群では, 洞結節自身の機能低下, 反応性の低下の他に, 既に交感神経及び副交感神経のバランスが交感神経優位となっていることから, 心拍数があまり変化しなかった可能性が考えられる。またB群においては, 洞結節機能の低下が比較的軽度であることを示す他に, 症状発現に副交感神経の亢進が影響している場合も含まれる可能性が推定される。

結 語

1. 14名の洞不全症候群患者を, 最大洞回復時間3秒以上のA群7名と3秒未満のB群7名に分け, 正常ボランティア11名(C群)を比較対象とし, 自律神経機能を静的負荷試験で検討した。
2. 動脈圧と心電図モニター下にValsalva試験, hand grip試験, carotis occlusion試験, 暗算試験, 過換気試験, 寒冷昇圧試験を施行した。
3. C群と比較して, A群ではValsalva試験のovershoot低値, Valsalva ratio高値の傾向があり, Valsalva試験でのbaroreflex sensitivity index (BRSI), hand gripによる血圧反応, 寒冷昇圧試験反応は有意に大きかった。B群ではtachycardia ratioの低値, 過換気試験による血圧反応が大きい傾向が見られ, BRSI, hand gripによる血圧反応が有意に大きかった。
4. AB両群間では寒冷昇圧試験においてB群が正常反応(13.6 mmHg)であるのに対しA群が有意に大であった(32.7mmHg, $P < 0.05$)。Atropine 1mgによる心拍数増加率はA群29.5, B群50%, 最大洞回復時間改善率はA群45.5, B群44.3%であった。
5. 以上より洞不全症候群患者では正常者より交感神経及び副交感神経系の反応が大きく, 比較的重症患者では軽症例と比べ, より一層の遠心性交感神経及び交感神経副腎系反応亢進状態が推測された。

本論文は第6回日本心臓ペースング学会学術大会(1991年)および第56回日本循環器学会学術集会(1992年)で発表した研究の一部をまとめたものである。

文 献

- 1) Baldwin, V.S. and Ewing, D.J. (1977). Heart rate response to Valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics. *Br. Heart J.* 39, 641-644.
- 2) Belic, N. and Talano, J.V. (1985). Current concepts in sick sinus syndrome. II. ECG manifestation and diagnostic and therapeutic approaches. *Arch. Intern. Med.* 145, 722-726.
- 3) Bhandari, S., Talwar, K.K., Kaul, U. and Bhatia, M.L. (1986). Value of physical and pharmacological tests in predicting intrinsic and extrinsic sick sinus syndrome. *Int. J. Cardiol.* 12, 203-212.
- 4) Bigger, J.T. and Reiffel, J.A. (1979). Sick sinus syndrome. *Ann. Rev. Med.* 30, 91-118.
- 5) De Marneffe, M., Jacobs, P. and Engler, M. (1986). Reproducibility of electrophysiologic parameters of extrinsic sinus node function in patients with and without sick sinus syndrome. *Pace* 9, 482-489.
- 6) Dhingra, R.C., Amat-Y-Leon, F., Wyndham, C., Denes, P., Wu, D., Miller, R.H. and Rosen, K.M. (1976). Electrophysiologic effects of atropine on sinus node and atrium in patients with sinus nodal dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 38, 848-855.
- 7) Elisberg, E.I. (1963). Heart rate response to the Valsalva maneuver as a test of circulatory integrity. *J. Am. Med. Soc.* 186, 200-205.
- 8) Ferrer, M.I. (1973). The sick sinus syndrome. *Circulation* 47, 635-641.
- 9) Flessas, A.P., Kumar, S. and Spodick, D.H. (1970). Effects of the Valsalva maneuver on the cardiac systolic intervals: Beat-to-beat versus timed analysis. *Am. Heart J.* 80, 522-531.

- 10) Goldstein, D.S. (1983). Arterial baroreflex sensitivity, plasma catecholamines, and pressor responsiveness in essential hypertension. *Circulation* 63, 234-240.
- 11) Goldstein, D.S., Keiser, H.R. (1984). Pressor and depressor responses after cholinergic blockade in humans. *Am. Heart J.* 107, 974-979.
- 12) Gorlin, R., Knowles, J.H. and Storey, C.C.F. (1957). The Valsalva maneuver as a test of cardiac function. *Pathologic physiology and clinical significance.* *Am. J. Med.* 22, 197-212.
- 13) Griebenow, R., Saborowski, F., Godehardt, E., Hossmann, V. and Alfs, B. (1984). Effect of haemodynamic changes during rapid atrial pacing on determination of sinus node recovery time. *Br. Heart J.* 52, 87-92.
- 14) Gupta, P.K., Lichstein, E., Chadda, K.D. and Badui, E. (1974). Appraisal of sinus nodal recovery time in patients with sick sinus syndrome. *Am. J. Cardiol.* 34, 265-270.
- 15) Hattori, M., Toyama, J., Ito, A., Sawada, K., Ito, T., Tsuzuki, J., Ishikawa, S., Kato, R., Sotohata, I. and Yasui, S. (1983). Comparative evaluation of depressed automaticity in sick sinus syndrome by Holter monitoring and overdrive suppression test. *Am. Heart J.* 105, 587-592.
- 16) 本多和雄, 勝部 晋, 北尾省三, 茂久田修, 斧山純子, 山川泰介, 下田又季雄, 長谷川純一, 黒田 聡, 小松健治, 荒木登茂子. (1980). 起立性低血圧 - 心身医学的研究を中心にして - 基礎と臨床 14, 3917-3930.
- 17) Ibrahim, M.M. (1975). Localization of lesion in patients with idiopathic orthostatic hypotension. *Br. Heart J.* 37, 868-872.
- 18) Jordan, J.L., Yamaguchi, I. Mandel W.J. (1978). Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome. *Circulation* 57, 217-223.
- 19) Jose, A.D. (1966). Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am. J. Cardiol.* 18, 476-478.
- 20) Jose, A.D. and Collison D. (1970). The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc. Res.* 4, 160-167.
- 21) Kang, P.S., Gomes, J.A.C. and El-Sherif, N. (1982). Differential effects of functional autonomic blockade on the variables of sinus nodal automaticity in sick sinus syndrome. *Am. J. Cardiol.* 49, 273-282.
- 22) Kasanuki, H. (1980). Electrophysiological and clinical study of sick sinus syndrome using the overdrive suppression test. *Jpn. Circ. J.* 44, 505-517.
- 23) Korner, P.I., Tonkin, A.M. and Uther, J.B. (1979). Valsalva constrictor and heart rate reflexes in subjects with essential hypertension and with normal blood pressure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 6, 97-110.
- 24) Kozlowski, S., Brzezinska, Z., Nazar, K., Kowalski, W. and Franczyk, M. (1973). Plasma catecholamines during sustained isometric exercise. *Clin. Sci. Mol. Med.* 45, 723-731.
- 25) Levin, A.B. (1966). A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver. *Am. J. Cardiol.* 18, 90-99.
- 26) Mandel, W.J., Hayakawa, H., Allen, H.N., Danzig, R. and Kermaier, A.I. (1972). Assessment of sinus node function in patients with the sick sinus syndrome. *Circulation* 46, 761-769.
- 27) Marcus, B., Gillette, P.C. and Garson, A.Jr. (1990). Intrinsic heart rate in children and young adults: An index of sinus node function isolated from autonomic control. *Am. Heart J.* 119, 911-916.
- 28) Mason, J.W. (1980). Overdrive suppres-

- sion in the transplanted heart: Effect of the autonomic nervous system on human sinus node recovery. *Circulation* 62, 688-696.
- 29) Mazuz, M. and Friedman, H.S. (1983). Significance of prolonged electrocardiographic pauses in sinoatrial disease: Sick sinus syndrome. *Am. J. Cardiol.* 52, 485-489.
- 30) Mitsuoka, T., Ueyama, C., Matsumoto, Y. and Hashiba, K. (1990). Influences of autonomic changes on the sinus node recovery time in patients with sick sinus syndrome. *Jpn. Heart J.* 31, 645-660.
- 31) Nalos, P.C., Deng, Z., Rosenthal, M. E., Gang, E., Oseran, D.S., Mandel, W.J. and Peter, T. (1986). Hemodynamic influences on sinus node recovery time: Effects of autonomic blockade. *J. Am. Coll. Cardiol.* 7, 1079-1086.
- 32) Narula, O.S., Shantha, N., Vasquez, M., Towne, W.D. and Linhart, J.W. (1978). A new method for measurement of sinoatrial conduction time. *Circulation* 58, 706-714.
- 33) Oddone, D., Brignole, M., Menozzi, C., Gianfranchi, L. and Lolli, G. (1991). Spontaneous occurrence of the induced cardioinhibitory vasovagal reflex. *Pace* 14, 415-419.
- 34) Ogawa, H., Inoue, T., Miwa, S., Fujimoto, T., Ohnishi, Y. and Fukuzaki, H. (1991). Heart rate responses to autonomic drugs in sick sinus syndrome. — Correlation with syncope and electrophysiologic data. — *Jpn. Circ. J.* 55, 15-23.
- 35) Palmero, H.A., Caeiro, T.F., Iosa, D. J. and Bas, J. (1981). Baroreceptor reflex sensitivity index derived from phase 4 of the Valsalva maneuver. *Hypertension* 3 (Suppl II), II-134-II-137.
- 36) Robinson, B.F., Epstein, S.E., Beiser, G.D. and Braunwald, E. (1966). Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circulation* 19, 400-411.
- 37) Rubenstein, J.J., Schulman, C.L., Yurchak, P.M. and DeSanctis, R.W. (1972). Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 46, 5-13.
- 38) Rubin, S.A., Brundage, B., Mayer, W. and Chatterjee, K. (1979). Usefulness of Valsalva manoeuvre and cold pressor test for evaluation of arrhythmias in long QT syndrome. *Br. Heart J.* 42, 490-492.
- 39) Sharpey-Schafer, E.P. (1955). Effects of Valsalva's manoeuvre on the normal and failing circulation. *Br. Med. J. I.* 693-695.
- 40) Sharpey-Schafer, E.P. and Taylor, P.J. (1960). Absent circulatory reflexes in diabetic neuritis. *Lancet* I, 559-562.
- 41) Shimada, K., Kitazumi, T., Sadakane, N., Ogura, H. and Ozawa, T. (1985). Age-related changes of baroreflex function, plasma norepinephrine, and blood pressure. *Hypertension* 7, 113-117.
- 42) Stone, D.J., Lyon, A.F. and Teirstein, S. (1965). A reappraisal of the circulatory effects of the Valsalva maneuver. *Am. J. Med.* 39, 923-933.
- 43) Strasberg, B., Sclarovsky, S., Arditti, A., Lewin, R. and Agmon, J. (1986). Deep inspiration induced sinus arrest. An unusual manifestation in a patient with the sick sinus syndrome. *J. Electrocardiol.* 19, 91-92.
- 44) Talano, J.V., Euler, D., Randall, W. C., Eshaghy, B., Loeb, H.S. and Gunnar, R. (1978). Sinus node dysfunction. An overview with emphasis on autonomic and pharmacologic consideration. *Am. J. Med.* 64, 773-781.
- 45) Tonkin, A.M. and Heddle W.F. (1984). Electrophysiological testing of sinus node function. *Pace* 7, 735-748.

- 46) 浦辺堅次 (1986). 洞機能不全症候群における最長誘発心停止時間の日内変動 岩手医誌. 38, 383-389.
- 47) Vera, Z. and Mason, D.T. (1981). Detection of sinus node dysfunction: Consideration of clinical application of testing methods. Am. Heart J. 102, 308-312.