

# Pacing Rhythm

臨床心臓電気生理インフォメーション

No.2

## 心臓突然死

心臓突然死は、世間一般でも最近よく聞く言葉であり、AED（自動体外式除細動器）が一般の方でも使用出来るようになったため、空港、駅など公共の場に多く設置されるようになった。

今回のテーマは、心臓突然死について抗不整脈薬、ICD（植え込み型除細動器）などさまざまな視点、角度から、現状および問題点を大規模臨床試験を踏まえて解説していただいた。また、ブルガタ症候群で著名なブルガダ先生の論文を掲載させていただいた。



### 心臓突然死の予知と予防

栗田 隆志 国立循環器病センター 心臓血管内科 医長

#### はじめに

最近の研究によると心臓突然死の予防に関しては、その目的（1次予防あるいは2次予防）や基礎心疾患の違いに関わらず、植え込み型除細動器（ICD）がアミオダロンなどの抗不整脈薬に比して効果的であると報告されており、突然死のリスクの高い患者においては必然的にICDを中心とした治療戦略を考慮する趨勢にある。複数の大規模試験は一層強固なエビデンスに基づいた治療戦略（evidence based medicine：EBM）を可能にしたが、一方で、特有の患者背景を有する我が国の患者背景に海外の試験が外挿できるかという問題が残されている。本稿では、SCDのハイリスクと考えられる患者に対するICDの1次予防効果を中心に海外のデータと我が国の患者背景を交えて考察したい。

#### 1

#### 大規模試験に学ぶ冠動脈疾患（CAD）患者の1次予防とは

CADに対するICDの1次予防効果を示した重要な試験は、MADIT-I、MUSTT、MADIT-II、SCD-HeFTの4つがある。それぞれの特徴を比較しながら、ICD適応に関わる全体像を明確にする。

##### 1) MADIT-I<sup>1)</sup>

MADIT-Iは虚血性心疾患患者に対するICDの1次の予防効果を肯定した初めての研究であり、大きな反響を呼んだ。本試験は比較的小規模（196例）の無作為割り付け試験であり、対象は非持続性VTを合併したQ波心筋梗塞（左室駆出率35%以下）を有し、電気生理学的検査（EPS）によってプロカインアミドが無効な持続性VT/VFが誘発された患者である。これらが無作為にICD群（95例）と慣習的な治療を行った群（101例）とに振り分け、前向きに調査した結果、ICDは慣習的薬物療法に比べて死亡率を54%低下させた（図1A）。

## 2) MADIT-II<sup>2)</sup>

本試験はMADITよりも心機能が低下した患者 (EF<30%) を対象としているが、心室性不整脈に関する登録基準は極めて簡潔であり、自然発生する非持続性VTの存在、EPSでのVT/VF誘発性や薬効評価などの条件は一切削除された。3:2の比率でICD群に多くの患者 (n=742) が割り当てられ、その予後が対照群 (n=490) と比較された。図1Bに示す如く、平均20ヵ月の観察期間においてICDによる有意な死亡率の減少 (31%) が確認された。

### ■ MADIT-IIにおける突然死の予防効果

当然のことながら、ICDによる総死亡率の改善は突然死の予防に依拠するところが大きいと考えられる。MADIT-IIで認められた2年あるいは3年後における突然死回避率の絶対差は生存率のそれとほぼ同等 (生存率、突然死回避率とも2年で約6%、3年で約10%の差) であり、突然死の予防が忠実に死亡率の改善に反映されたといつてよい。

## 3) EPSの意義は確認されたか?

### ～MADIT-IとMADIT-IIの比較で解ること～

MADIT-IとMADIT-IIにおけるICD群の非ICD群に対する総死亡の改善率は前者が54%、後者が31%であり、前者での改善率が明らかに高い。このような違いはどこに起因しているのでしょうか。

図1AとBを比較すると、両者におけるICD群の曲線

はほとんど一致していることがわかる (3年で約80%の生存率)。一方、非ICD群 (対照群) の予後を見ると、その差は歴然としている。3年後の予後を見るとMADIT-Iでは約50%の生存率であるのに対して、MADIT-IIでは約70%の生存率を示している。非ICD群で両試験の間に大きな違いが生じた最大の理由は、MADIT-Iでの登録基準 (非持続性VTの存在、EPSでの持続性VTやVFの誘発性など) がよりハイリスクの患者を的確に抽出しているためであると推察される。

これを裏付けるデータとしてEPSの重要性を示したMUSTTがある<sup>3)</sup>。図2にMUSTTのサブ解析の結果を示すが、EPSにてVT/VFが誘発された患者はそうでない患者に比して、VT/VFの発生率が高いことが示されており、MI患者のリスク評価におけるEPSの役割は重要である。

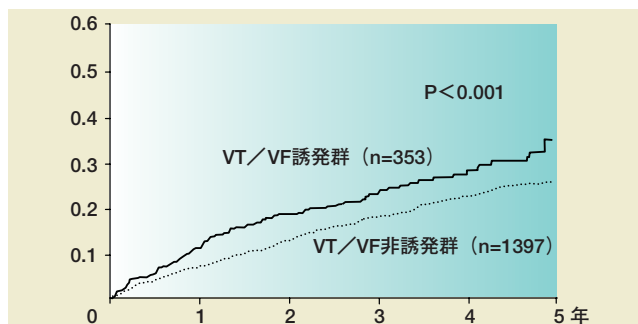


図2 MUSTTにおいて示されたEPSの有用性

EPSにてVT/VFが誘発された患者のイベント発生率は、誘発されなかった群に比して有意に高く、心筋梗塞患者におけるEPSの有用性が示されている。

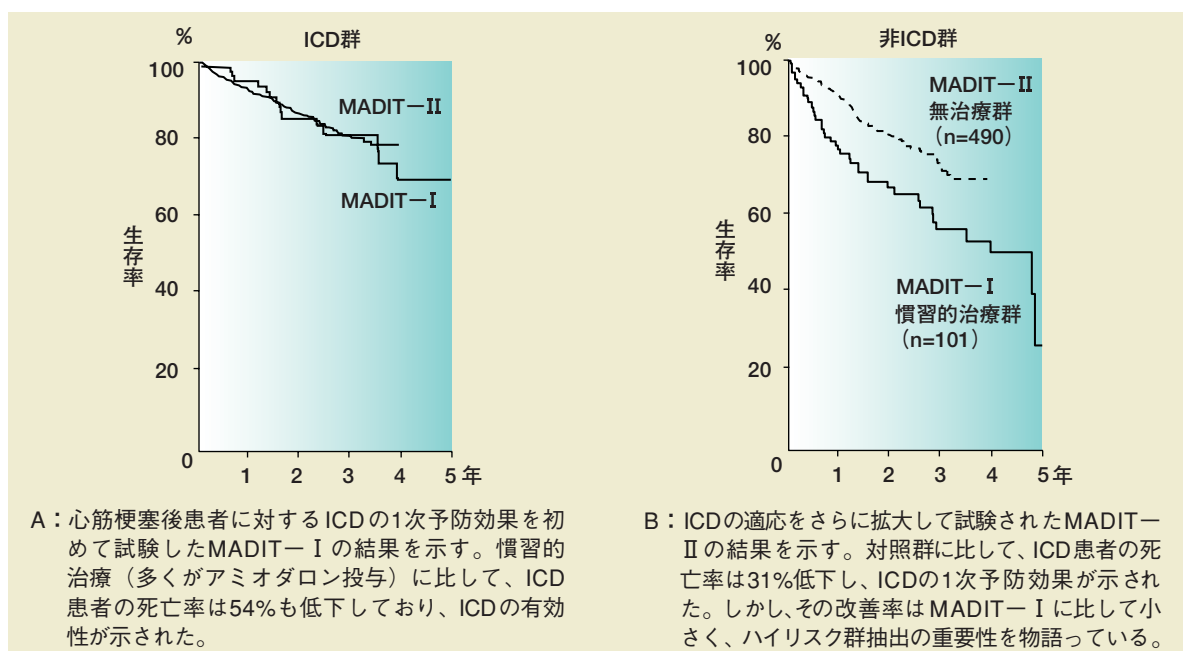


図1 MADIT-IとMADIT-II

#### 4) 心筋梗塞発症からの経過時間とICDの有効性に 関連はあるか

心筋梗塞後の不整脈基質は急性期であるほど不安定であり、突然死発症のリスクが大きいと言われており、梗塞発症後のICD植え込みはより早期なほど効果的であると考えられる。DINAMITE試験では心筋梗塞発症後早期（6日～40日）の低心機能（LVEF $\leq$ 35%）患者に対するICDの有効性を検討するため、ICD群（n=315）と対照群（n=318）の生命予後が比較された<sup>4)</sup>。ICD群では突然死の発生が有意に減少していたものの、不整脈によらない心臓死の発生率が有意に高く、ICDの効果は相殺されてしまった。これと同様の結果は発症18ヵ月以内の患者に関して行われたMADIT-IIのサブ試験でも報告されている。この理由として心筋梗塞後早期に発生したVT/VFがICDにより一旦停止しても、その後に訪れる心不全死などが不可避であるためと説明されている。ICDの適応は心筋梗塞発症後、数カ月経過して検討されるべきと考えられる。

#### ■ 我が国の心筋梗塞後患者の予後はどうか？

我が国の心筋梗塞患者の予後は欧米に比して良好で、突然死は少ないとされている。例えば、昭和大学のTannoらのデータによればMADIT-IIの登録基準に合致する患者90名の30ヵ月間の追跡で突然死はわずかに2例であったとしている<sup>5)</sup>。MADIT-IIでは約半数の死亡が突然死であったことを鑑みると、MADIT-

IIのICD適応基準は我が国において良好に機能するとは考えにくい。従って、EPSでのVT/VF誘発、NSVTの確認、QRS拡大などはわが国におけるハイリスク患者の層別化に有用であり、ICDを効果的に使用するために必要な手段であろう。

## 2 大規模試験に学ぶ非虚血性心筋症 患者の1次予防とは

DCMに対するICDの1次予防効果について最も新しい大規模臨床試験DEFINITE、SCD-HeFTに依拠してその適応を考察したい。

### ① DEFINITE<sup>6)</sup>

本試験の主な登録基準は以下の3つ、①LVEF $\leq$ 35%、②有症候性心不全の既往を有する、③3～15連発のNSVTまたはPVCの頻発（ $\geq$ 10個/時）を有することである。合計458名のDCM患者が登録され、無作為に通常的心不全薬物治療のみを受ける群（229名）と、薬物治療とICD植え込みを受ける群（229名）とに振り分けられた。心不全薬物治療薬（ $\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬）は原則として全例に使用された。図3Aにその結果を示すが、統計学的に明らかな有意差を認めないものの、ICD群は通常治療群に比して死亡率が34%低く、良好な生命予後を示した。また、NYHA心機能分類のサブグループ解析では、NYHA IIIの患者においてICDによる生命予後の改善がより一層明確になった（図3B）。

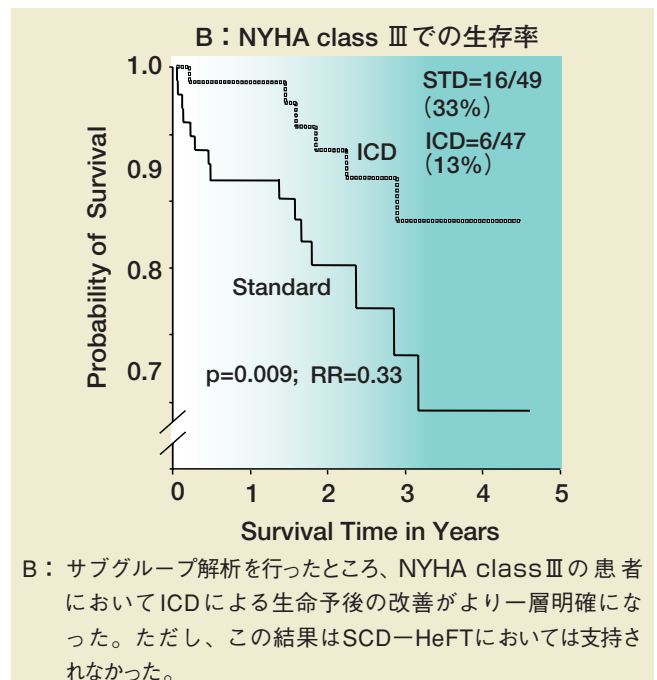
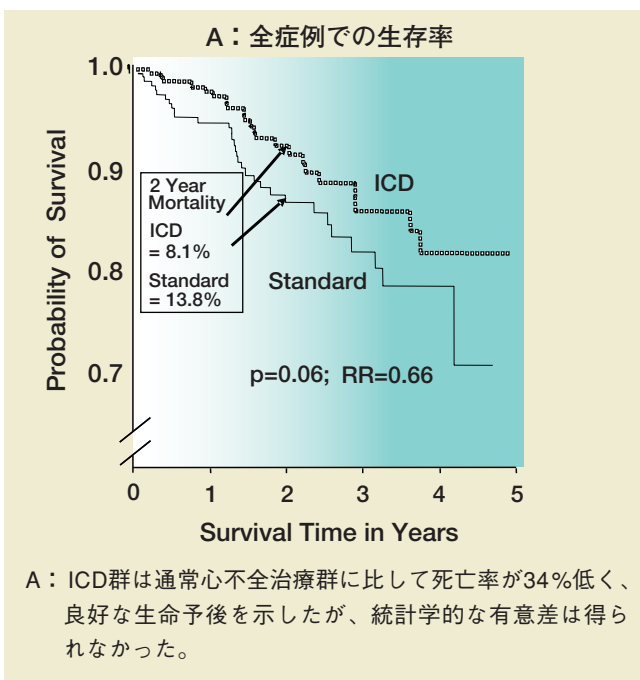


図3 非虚血性心筋症患者に対するICDの1次予防効果を確認したDEFINITEの結果

## ② SCD-HeFT<sup>7)</sup>

この試験は虚血、非虚血の双方による心不全患者を登録した最大規模の1次予防前向き無作為割付試験である。主な登録基準は、①3ヵ月以上の心不全歴を有する、②ACE阻害薬、β遮断薬による心不全治療を受けている、③LVEF ≤ 35%、④NYHA心機能分類のII～IIIに属する、の4つであり、NSVTやPVC多発などの条件は除外された。合計1676名がプラセボ群、アミオダロン群、ICD群の3つに無作為に均等割付され、予後が追跡された。図4Aは3群間での総死亡率を比較した予後曲線であるが、ICD群の死亡率が最終的にはプラセボ群に比して有意に低下した（相対危険回避率23%）。プラセボ群とアミオダロン群との間には差がなく、同薬剤の1次予防効果は示されなかった。サブグループ別のhazard ratioでは、NYHA class IIにおいてICDの高い効果が示され、このDEFINITEと矛盾した結果はリスクを層別化する上での新たな問題を提議している。また、基礎疾患別での観察では非虚血性、虚血性に関わらずICDの効果が同等に示された（図4B、C）。

## ③我が国でのDCM患者の予後はどうか？

筆者らはLVEF 40%以下のDCM患者（151例）について予後調査を行った。151例の内、DEFINITEの不整脈基準（NSVTまたはPVC ≥ 240/日）を満たした患者91例とこれらを有しない60例の予後を比較した（図5）。不整脈基準を満たす患者はDEFINITEとほぼ同様に不良であり、さらにこれら91例における死亡26例の内、突然死あるいは不整脈死が12例（46.2%）に認められていた。以上より、我が国においてもDCM患者の予後は海外と同等で、特にNSVTやPVC多発の症例ではVT/VFのイベント発生の予測因子として重要な役割を果たすと考えられる。また、SCD-HeFTや筆者らのデータによると、MI患者と同様にQRSの幅が拡大（120ms以上）している症例も予後不良であり、ICDを適応する上での判断材料として重要であろう。一方、EPSによるVT/VFの誘発性については明確なデータがなく、MI患者におけるほどの予測能力はないとされている。

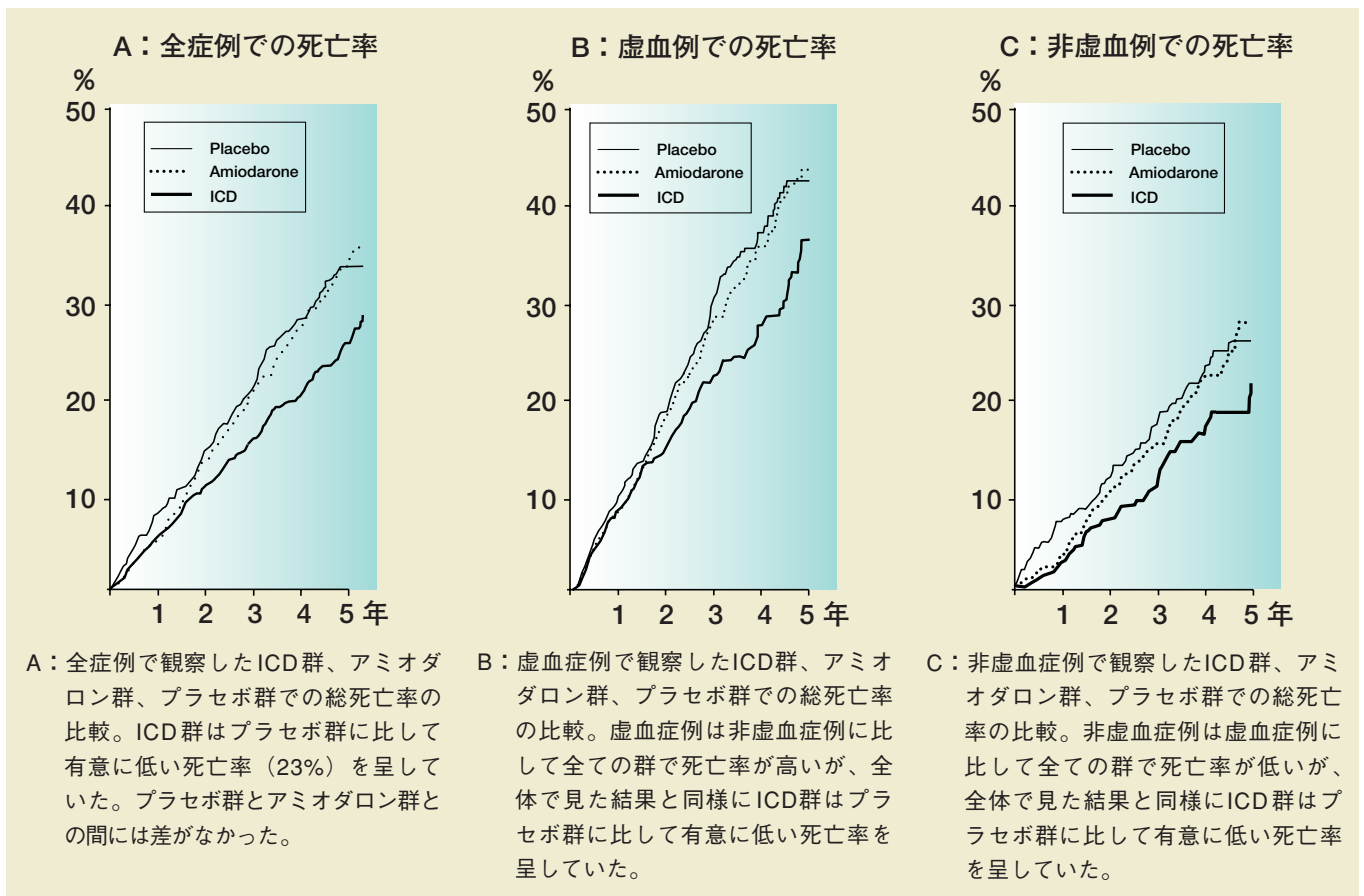


図4 非虚血性、虚血性心筋症患者に対するICDの1次予防効果を確認したSCD-HeFTの結果

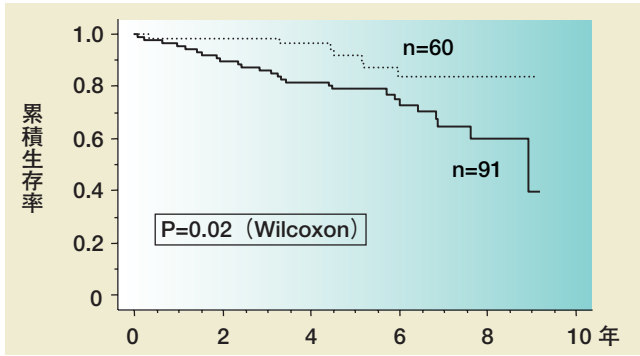


図5 国立循環器病センター(NCVC)における非虚血性心筋症患者の予後

LVEF 40%以下のDCM患者で、DEFINITEの不整脈基準(NSVTまたはPVC $\geq$ 240/日)を満たした患者91例と、それを満たさなかった患者60例の生存率を示す。不整脈基準の満たす患者群の予後は不良で、DEFINITEとほぼ同様である。

### ■ Brugada症候群に関するICDの適応をどう考えるか？

Brugada症候群に対してICDを用いた長期追跡の成績では、植え込み後3年で50%以上の症例においてVFに対するICDの作動が確認されている。不整脈以外のリスクが皆無に等しく、かつICDの作動がなければ突然死した可能性が極めて高い本疾患に関してはICDの効果は絶大である。

一方、特徴的な心電図異常のみを認め、VFの既往や失神などの症状のない無症候性Brugada症候群に対するICDの適応については、未だ明確にはされていない。欧米を中心とした報告では無症候性Brugada症候群のうち、典型的なCoved型ST上昇(2mm以上)を呈する群の年間イベント発生は6.2%とされており、特にEPSでVFが誘発された症例に対するICDの積極的な使用が奨励されている<sup>9)</sup>。しかしながら、我が国において2001年に発足した厚生労働省委託研究13指—1「特発性心室細動(Brugada症候群)の病態とその治療法に関する研究」の中間報告を見ると、典型的な同症候群における年間イベント発生率は1.3%であり、さらにはリスク層別化を目的としたEPSの有効性も確認されていない<sup>9)</sup>。欧米の報告では突然死などの家族歴を有する例が多く含まれていることが不良な予後の原因と推察される。

それでは現時点において、無症候性Brugada症候群に対するICDの適応について幾つかの自己矛盾を抱えながら敢えて考察するならば、① spontaneousでかつ典型的なCoved型ST上昇( $\geq$ 2mm)を有する、②突然死、症候性Brugada症候群の家族歴がある、③ EPSでVFが誘発されている、の3項目のうち、2つ以上を満たす場合、患者に年間5%程度の突然死発生のリスクを説明し、ICDの受け入れを促す。

### 参考文献

- 1) Moss AJ, Hall WJ, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996 ; 335 : 1933 – 1940.
- 2) Moss AJ, Zareba W. et al. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 346 : 877 – 83, 2002.
- 3) Buxton AE, Lee KL. et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 342 : 1937 – 45, 2000.
- 4) Hohnloser SH, Kuck HK. et al. (DINAMIT Investigators) . Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 351 : 2481 – 8, 2004.
- 5) Tanno K, Miyoshi F. et al. Are the MADIT II criteria for ICD implantation appropriate for Japanese patients ? *Circ J.* 69 : 19 – 22, 2005.
- 6) Kadish A, Dyer A. et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *New Engl J Med.* 350 : 2151 – 8, 2004.
- 7) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 352 : 225 – 37, 2005.
- 8) Brugada J, Brugada R, Brugada P: Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 108 : 3092 – 3096, 2003.
- 9) 鎌倉史郎. Brugada 症候群の予後—わが国の登録試験より— *Medical Topics* 不整脈 2005。



# 心臓突然死の現状

## － 対策、予知と予防 －

丹野 郁 昭和大学医学部 第三内科 講師

### 心臓突然死の現状

厚生労働省の突然死に関する研究班（小西ら）の報告では、20～75歳の突然死の年間発生率は人口千対0.35であった。そのうちの77.2%が心臓突然死と考えられ、心臓突然死の年間発生率は人口千対0.27、全死因に占める割合は7%と推定された。男性に多く、加齢とともに上昇した<sup>3)</sup>。日本の人口を1億2600万人とすると、計算上は年間約3万4000人の心臓突然死が起きていることになる。欧州や米国に比べると、その数は1/5から1/10である<sup>3-5)</sup>。

われわれのデータを図1に示す<sup>6)</sup>。2001年1月から2003年12月までに、当院救急センターに搬送された内因性心肺停止患者（乳幼児突然死症候群を除く）528人のうち、心臓突然死と診断された患者は299人、男性198人、女性101人、平均年齢68±13歳であった。図1に全体の年齢分布と男女別の年齢分布を示すが、平均年齢は男性が有意に低い（66±13 vs 72±13,  $p < 0.05$ ）。男性では60代が最も多く、次いで70代、50代、80代と続く。一方女性では70代、80代、60代の順であり、50代はごく少数であった。

299例中、心疾患の既往を有する患者（心疾患群）

は110例（37%）であり、心疾患の指摘はないが冠動脈危険因子（高血圧、糖尿病、慢性腎不全透析患者、高脂血症）があり通院治療中の患者（冠危険因子群）が79例（26%）、医療機関受診歴または通院歴がない症例（健常者群）が110例（37%）であった。健常者群の男性の平均年齢が他の2群の男性の平均年齢より有意に低かった（62±14 vs 69±14, 69±10,  $p < 0.05$ ）。このうち40歳以下が11例で、蘇生された1例はBrugada症候群と診断された。心疾患群の内訳は虚血性心疾患56例（心筋梗塞33例、狭心症23例）、非虚血性心疾患54例（原因不明の心不全13例、心臓弁膜症11例、不整脈疾患10例、拡張型心筋症7例、肥大型心筋症7例、先天性心疾患3例、その他3例）であった（図2a）。冠危険因子群は重複する症例があるが、高血圧52例、糖尿病29例、透析療法中の慢性腎不全7例、高脂血症2例であった（図2b）。

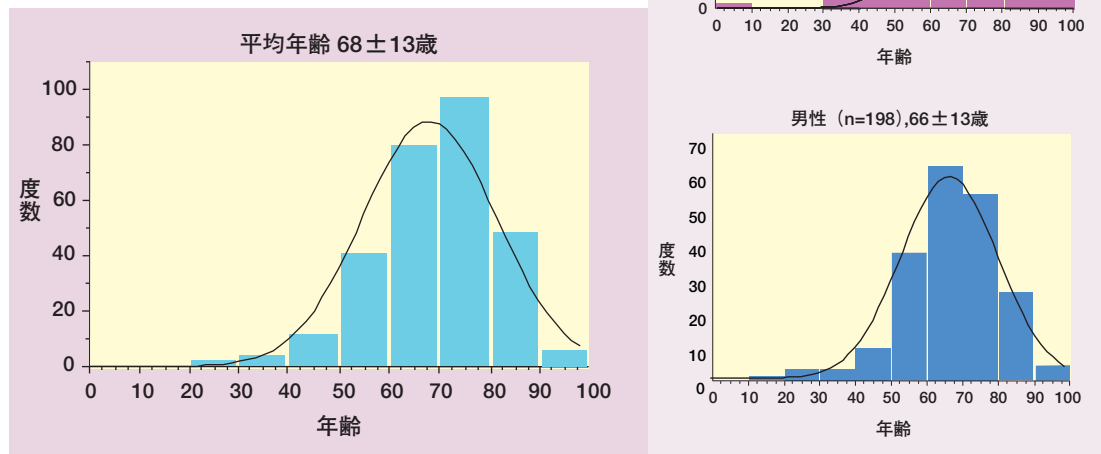


図1 心臓突然死の年齢分布

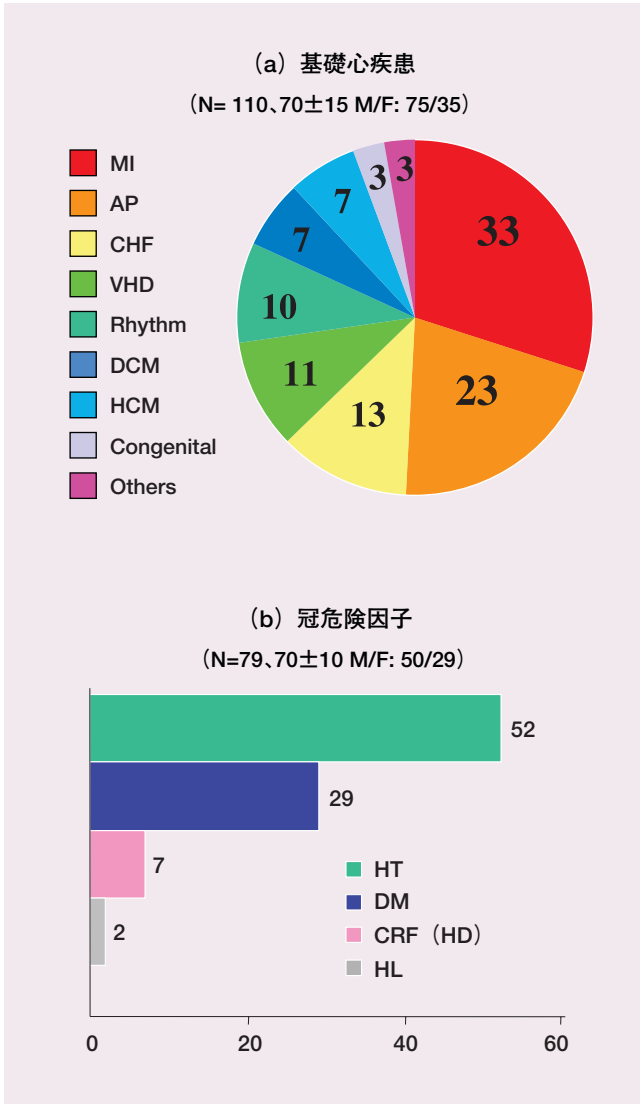


図2 心臓突然死の基礎心疾患と冠危険因子

心臓突然死の発生場所は222例（74％）が自宅、職場が21例（7％）、公共の場所が56例（19％）であった。

表1に発生場所別毎に分けた年齢、男女比、目撃者の有無、目撃者による心肺蘇生の有無、生存退院の例数を示した。自宅で発生した心臓突然死は他の2群に比較し統計学的に有意に高齢で、女性の割合が多く、目撃者が少なかった。

### 救急現場で得られた心電図所見

SOS-KANTOの報告によると、心肺停止時に最初に記録された心電図は、心室細動（pulselessVTを含む）が16.2％、Pulseless Electrical Activity (PEA) 16.9％、心静止63.7％であった。目撃者のあった場合には、心室細動が24.8％、PEAが21.9％、心静止が48.3％となり、心室細動の比率が増加し、心静止の比率が低下した。心肺停止から心電図記録までの平均時間は約11分であった<sup>7)</sup>。心肺停止から時間が経つにしたがって心室細動の比率は減少した。米国の報告も同様であるが、近年では心室細動の比率が減少している<sup>8)</sup>。

図3にわれわれのデータを示す。救急隊によって記録された最初の心電図を目撃者があった場合とない場合にわけて示す。目撃者のあった192例中最初の心電図が心室細動であった症例は68例（35％）、Pulseless Electrical Activity (PEA) は44例（23％）、心静止 (Asystole) が80例（42％）であった。一方、目撃者のない症例は107例で、心室細動は7例（7％）、PEAは10例（9％）、Asystoleは90例（84％）で、目撃者のあった症例と比較した時に、統計学的に有意にAsystole症例が多かった。

表1 心臓突然死発生場所

	年齢	男/女	目撃者あり	Bystander CPR	生存退院
自宅 (n=222)	70±13*	137/85*	123 (55%)*	36 (16%)	7 (3.2%)
職場 (n=21)	59±10	18/3	17 (81%)	4 (19%)	1 (4.8%)
公共の場 (n=56)	64±14	43/13	52 (93%)	16 (29%)	5 (8.9%)

自宅で発生した心臓突然死は平均年齢が高く、女性が多く、目撃者が少ない（\*P<0.05）。

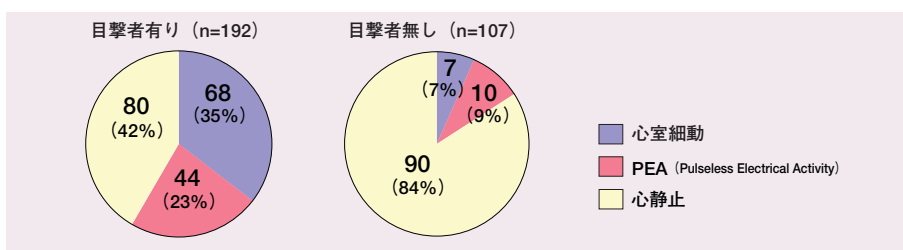


図3 救急隊到着時の心電図

表2に目撃者のあった症例の最初の心電図毎に、救急隊到着までの時間、年齢、男女比を示したが、救急隊到着までの時間は3群間に差はないが、心室細動群は有意に年齢が低く、男性の割合が高かった。

表2 目撃者のある心臓突然死の初回心電図と転帰

	心室細動 (n=68)	PEA (n=40)	心静止 (n=80)
救急隊到着時間(分)	6.75±2.6	6.82±2.5	6.97±2.6
年齢	61±14*	72±8.8	69±13
男性/女性	56/10*	29/15	49/31
生存退院例	12	0	0

(\*P<0.05)

図4は最初の心電図が心室細動であり、直流除細動を行った症例の転帰を示す。68例中洞調律を回復した症例は14例、PEAとなった症例が7例、心室細動が停止しなかった症例が4例、Asystoleとなった症例が43例であった。このなかで蘇生され生存退院できた症例は洞調律に回復した9例とPEAの3例のみであった。電氣的除細動で救命しうる心肺停止時の不整脈は心室細動のみであり、いかに早く除細動できるかが心肺蘇生の重要な因子である。

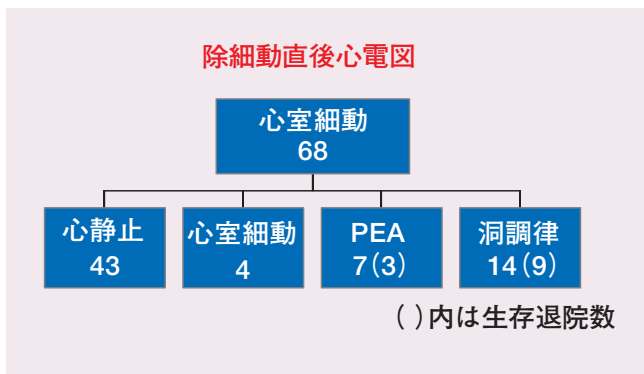


図4 除細動直後の心電図

## 心臓突然死の原因

心臓突然死の原因を明らかにすることは容易ではない。一度でも蘇生され少しでも検査ができれば原因を診断できる可能性はあるが、目撃者もない心静止の状態で発見された場合には、たとえ病理解剖ができたとしても原因究明は困難である。小西らの報告では突然死の49%が原因不明と診断されている<sup>9)</sup>。最近では原

因不明の突然死に対して、中枢性疾患、大動脈疾患、呼吸器疾患などの明らかな内因性疾患が同定できない場合、突然死の死因を心疾患とするというウツタイン様式の診断法が用いられる<sup>9)</sup>。われわれもこの方法により、原因不明の245例(院外心肺停止の46%)を心疾患による死亡に分類した。

原因が明らかになった心疾患の中では、虚血性心疾患が原因として最も多い。小西らの報告では、虚血性心疾患の関与が考えられる症例は心臓突然死の約30%であった。欧米に比べて虚血性心疾患の頻度が低いといわれているが、Nagaoらの報告では心臓突然死の78%が急性冠症候群であった<sup>10)</sup>。

表3に当院における突然死の推定された原因を示す。299例中54例(18%)で死因の判定が可能であり、19例が急性心筋梗塞、7例が心不全(ポンプ失調)、11例が原発性の心室細動、17例が心タンポナーデであった。心タンポナーデが急性心筋梗塞に伴う心破裂による2次的なものとして仮定すれば、54例中の36例(66%)が急性冠症候群により心臓突然死をきたしたと考えられ、日本においても虚血性心疾患の関与は決して低くはないと考えられる。また、( )内は蘇生された症例の数を示しているが、不整脈疾患による心臓突然死は救命率が高く、急性心筋梗塞例や心タンポナーデ例は救命率が極めて低い。

心臓突然死の直接の原因は不明であっても、患者の臨床背景は調べることが可能である。当院のデータでは器質的心疾患を指摘されていた症例は37%で、岩手医大の報告では25%で<sup>11)</sup>、安井らの報告では64%であった<sup>12)</sup>。どの報告においても器質的心疾患の中では虚血性心疾患が最も多かった。しかしながら、心臓突然死は器質的心疾患を指摘されていた症例にのみ起きるわけではない。米国のMyerburgの報告では、最も突然死率が高い集団は、低心機能で心室頻拍を有する心筋梗塞集団であるが、心臓突然死全体に占める実数はこの集団が最も少なく、最も数が多い集団は一般健常者であった<sup>13)</sup>。

表3 心臓突然死の死因

	心筋梗塞	心不全	心室細動	心タンポナーデ	不明
心疾患群	9	3 (2)	8 (6)	0	90
冠危険因子群	6	0	0	10	63
健常者群	4 (2)	4	3 (3)	7	92
	19 (2)	7 (2)	11 (9)	17	245

( )内は生存退院者数

図5にMyerburgの報告と同様の分類でわれわれの集団を分類した。はたしてわれわれの研究においても最も数の多い心臓突然死の集団は一般健常者であった。ただし、Myerburg報告との違いは、低心機能や心不全などを伴わずに心臓突然死する器質的心疾患群が本研究では多いことであった。冠動脈疾患の多い米国と冠動脈疾患が欧米に比較して少ない日本の疾病構造の違いを反映している可能性がある。

## 突然死の予知

「突然死の予知」という言い方には違和感を覚える。前もって知り得る死ならばそれは突然死ではない。これまでに多くの研究から突然死にいたる患者の危険因子は報告されている。その危険因子に介入することにより突然死を減らすことはできる。例えば、心室細動から救命された人にICDを植え込めば、その後、突然死する可能性は極めて低くなる。多くの研究は器質的心疾患を持つ患者を対象として行われている。しかしながら、問題は心臓突然死の37%が医療機関を受診してない人、26%が心疾患を指摘されていなかった人に起きたことである。予測しなかった人に起きる、だから突然死なのである。われわれはこの突然死に対してどのような手段を持ちうるであろうか？

## 突然死への対策 院外心肺停止に遭遇した場合

あらためていうまでもないが、院外心肺停止の救命には1秒でも早く心肺再開することである。一般的には1分間に10%救命率が低下するといわれており、蘇生までに10分以上かかった場合には蘇生の可能性は0%に近い。日本の場合、救急隊が到着するまでの平均時間は7分である。救急隊到着後からの処置では、救命率は低下する。発見者がすばやく対応することが必要である。2004年の7月からはAEDを使った民間人の除細動も容認されている。救命率の改善には、医療関係者以外への救急救命法の普及が必要と思われる。AEDを使った海外の研究では高い救命率が報告されている<sup>14, 15)</sup>。

## 心臓突然死の予防 冠動脈疾患の予防

前述したように、院外心停止の原因不明が多い現状では、その対策は容易ではない。これまでの疫学的な調査から心臓突然死の危険因子として高齢、男性、突然死の家族歴、生活習慣（喫煙など）、激しい運動、高血圧、糖尿病、左室肥大などがあげられている。その多くは冠危険因子と重複する。急性冠症候群が心臓突然死の30～78%という報告もあわせて考えれば、心臓突然死の予防として冠動脈疾患に対する対策が重要であることは言うまでもない。冠動脈疾患の発症が疑われる、あるいは冠動脈危険因子を有している症例は、積極的に急性冠症候群の予防に努めることが必要である。

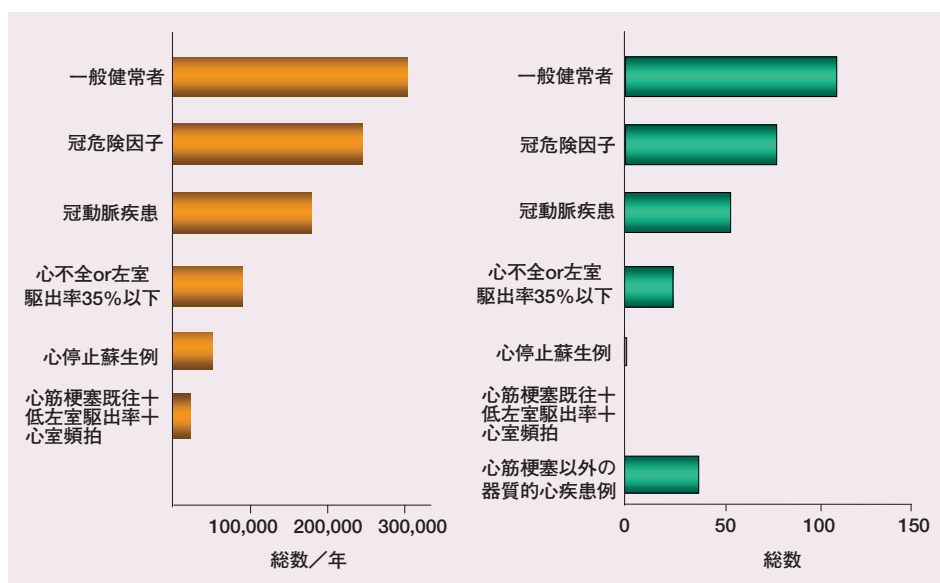


図5 心臓突然死の臨床背景 (左：Myerburgらの報告<sup>13)</sup>、右：本研究の対象例)

## 致死性不整脈の予知と予防

致死性不整脈の予防にICDの有用性は証明されている。問題は誰にICDを使うか、すなわちICDの適応の問題である。致死性不整脈を予知するための検査法も種々報告されている。心電図、心拍変動、圧受容体感受性、T Wave Alternans、遅延電位、心臓電気生理検査、運動負荷試験、遺伝子検査、などである。なかには不整脈死の危険の階層化に有効であるという報告もあるが、臨床応用するにはまだまだ問題がある<sup>16)</sup>。

## ICDの2次予防

AVID、CASH、CIDSといった、VF、VT、またはCardiac Arrest既往例を対象としたICDと抗不整脈薬（主にアミオダロン）の比較試験では、ICD植え込み例の生命予後改善が示された<sup>17)</sup>。Meta-analysis では、ICDの有効例はLVEF 20～34%の左室機能障害例であり、LVEF 35%以上ではICDと抗不整脈薬間では生命予後に差はみられなかった<sup>18)</sup>。

## ICDの1次予防

心肺停止蘇生例や低心機能の心室頻拍合併例に対するICDの突然死予防効果は明らかである。この結果および院外心肺停止の救命率および社会復帰率が極めて低いことから、心臓突然死の起こす可能性が高いと疑われる例には、ICDを予防的に植え込もうという考え方があり、1次予防と呼ばれている。しかし、いまだイベントのない症例にICDを植え込む是非に関しては議論がある。米国を中心として行われた突然死の1次予防試験、MADIT-IIやSCD-HeFTなどでは、予防的ICDにより生命予後改善効果が示された<sup>19, 20)</sup>。

われわれの検討では、米国の結果をそのまま受け入れるわけにはいかない<sup>21)</sup>。生活環境、生活習慣、医療制度、疾病構造など米国と本邦ではさまざまな面で異なる。全人口の1/6程度が医療保険に加入していない社会と国民皆保険の社会とでは、違う医療結果になることは容易に想像がつく。われわれは、われわれ自身の結果に基づいて、われわれの社会としての治療方針を決定すべきだと思う。

## 最後に

先日当院ではじめてAEDを使い救命された症例がいた。当院の眼前で、心肺停止状態で発見され、当院から持ち出したAEDを使い救命された。85歳の認知症を伴った女性であった。家族は救命されたことを喜んでしたが、さらなる精査、治療は望まなかった。当然ICDは植え込まれていない。私は決して心臓突然死を容認する立場ではないが、人の寿命が永久でないことは知っている。急速に高齢化社会を迎えるわが国において、突然死する権利が議論される時代が来るかもしれない。

### 参考文献

1. 小西正光：予防疫学に関する研究。平成6年度厚生科学研究補助金成人病対策総合研究事業「突然死に関する研究」（統括主任研究者：尾前照男）、国立循環器病センター、大阪、p233-245、1995
2. 豊島英明、田辺直仁：心臓性突然死の疫学。杉本恒明、監修。井上博、編集。新不整脈学、2003；508-512。
3. Huikuri VH, Castellanos A, Myerburg RJ: Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias. N Engl J Med. 2001;345: 1473-1482.
4. De Vreede-Swagemakers JJM, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WJ, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. J Am Coll Cardiol. 1997;30: 1500-1505.
5. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al: Sudden Cardiac Death in the United States, 1989 to 1998. Circulation. 2001;104: 2158-2163.
6. 丹野 郁、伊藤啓之、小貫龍也、他：心臓突然死の実態と対策 心臓 37, suppl 3, 5-10, 2005
7. SOS-KANTO Committee: Incidence of Ventricular Fibrillation in Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Japan -Survey of Survivors After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Kanto Area (SOS-KANTO)- Circ J 2005; 69: 1157-1162.
8. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M et al: Changing Incidence of Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation, 1980-2000. JAMA. 2002;288: 3008-3013.

9. 救急業務高度推進検討会報告書。総務省消防庁。平成15年10月。
10. Nagao K, Hayashi N, Kammatsuse K, et al : Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 776 – 783.
11. 鈴木智之、佐藤紀夫、青木英彦、他：III. 突然死の予防と対策 1. 心臓性急死と急性心筋梗塞症－救命センターのあり方 日本内科学会雑誌、1998;87: 98 – 104.
12. 安井昭二：突然死に関する臨床研究班。平成6年度厚生科学研究補助金成人病対策総合研究事業「突然死に関する研究」（統括主任研究者：尾前照男）、国立循環器病センター、大阪、p218 – 224、1995
13. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. Ann Intern Med 1993;119: 1187 – 97.
14. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, et al: Outcome of Rapid Defibrillation by Security Officers After Cardiac Arrest in Casinos. N Engl J Med 2000;343: 1206 – 1209.
15. Page RL, Joglar JA, Kowal RC, et al: Use of Automated External Defibrillator by a U.S. Airline. N Engl J Med 2000;343: 1210 – 1216.
16. 心臓突然死の予知と予防のガイドライン：Circ J 2005; 69: suppl IV 1209 – 1252.
17. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997;337: 1576 – 1584.
18. S. J. Connolly, A. P. Hallstrom, R. Cappato, et al: Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials Eur Heart J 2000; 21: 2071 – 2078.
19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, et al: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002 ; 346: 877 – 883.
20. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al: Amiodarone or an Implantable Cardioverter Defibrillator for Congestive Heart Failure. N Engl J Med 2005 ; 352: 225 – 237.
21. Tanno K, Miyoshi F, Watanabe N, et al: Are the MADIT – II Criteria for ICD Implantation Appropriate for Japanese Patients? Circ J 2005; 69: 19 – 22.

## Patient Safety and Comfort.



ATLAS+ DR  
Model V-243 High Voltage Can  
S/N FES  
ST. JUDE MEDICAL  
STAMPA, CA USA



EPIC+ DR  
Model V-236 High Voltage Can  
S/N 1234  
ST. JUDE MEDICAL  
STAMPA, CA USA

High Energy

Fast Charging Time

Good Longevity

植込み型除細動器

**NEW ATLAS+** アトラス+ DR 医療機器承認番号:21700BZG00032000

**EPIC+** エビック+ DR 医療機器承認番号:21700BZG00033000



本 社/東京都文京区本郷3-39-4  
フクダ電子ホームページ <http://www.fukuda.co.jp>



# 致死的心室性不整脈に対する ICD 治療の効果と問題点

須賀 幾 埼玉医科大学 循環器内科 講師

## はじめに

植え込み型除細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator = ICD) は、心室頻拍や心室細動などの致死的心室性不整脈を自動的に検出し、プログラムされたペースメーカーもしくは直流通電を与えることによって、血行動態的に許容できる調律 (もともとの洞調律や心房細動など) へ復帰させる植え込み型不整脈治療デバイスである。Dr. Mirowskiらにより開発され、1980年より米国での臨床応用が開始された。初期のICDは除細動電極の装着に開胸手術が必要であり、ICD本体も非常に大きく、腹部への植え込みを行っていた。また、機能の面でも、心室性不整脈の検出時に直流通電を行うだけの単純なものであった。開胸手術にともなう合併症のリスクもあり、電池寿命の点でも十分に満足のいくものではないなどの問題点があった。

現在のICDは医用工学技術の進歩にともない小型化・高機能化しつつある。除細動通電・ペースメーカー用

の電極は、徐脈治療用のペースメーカーと同様の手術手技で経静脈的に留置が可能となり、ICD本体も腹部から前胸部の皮下への植え込みが出来るようになった (図1)。

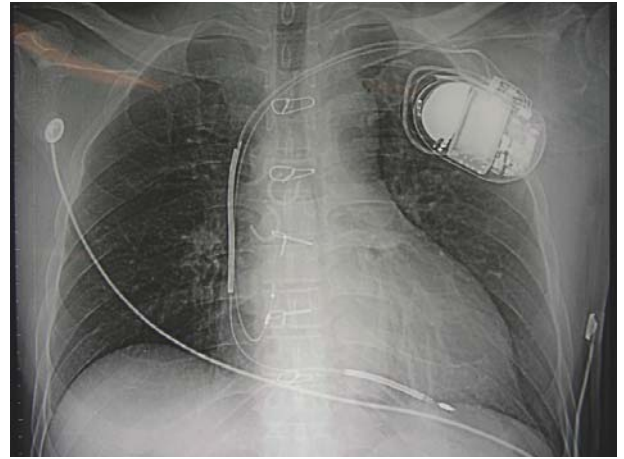


図1 小型化された現在のICD  
前胸部皮下にICD本体が植え込まれている。右室内および上大静脈内に直流通電用のコイル電極が位置している。

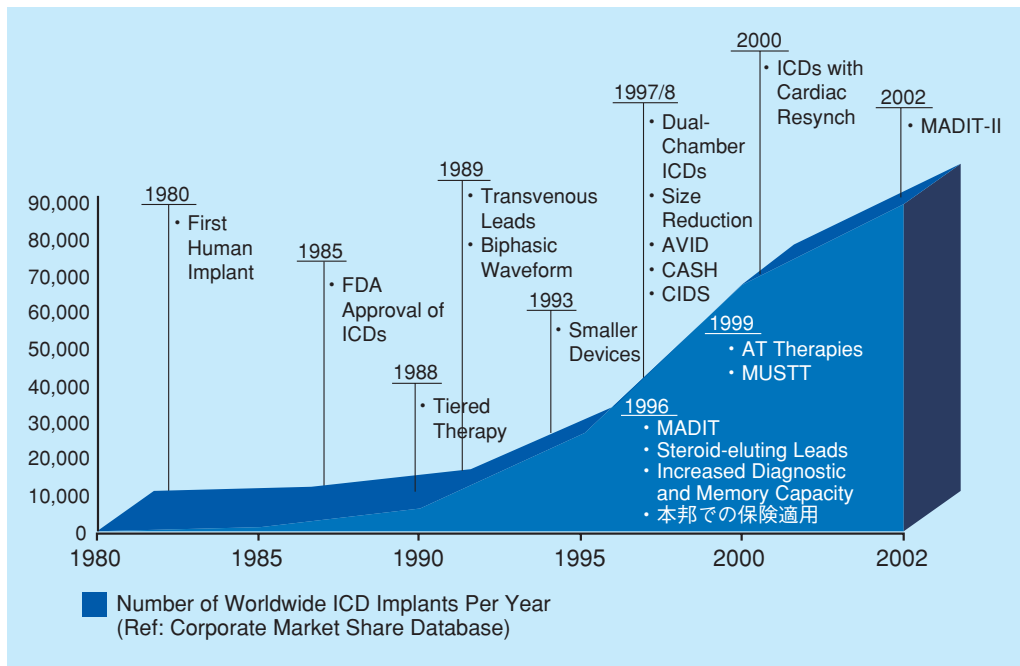


図2 米国におけるICD植え込み件数の年次推移

心室性不整脈治療機能も、直流通電を行うだけでなく、抗頻拍ペーシング機能が追加された。この抗頻拍ペーシング機能により、心室頻拍の一部では直流通電にともなう衝撃や疼痛を感じることなく治療が可能となった。さらに、心房電極を併用したデュアルチャンバーICDの出現により、より正確な不整脈の診断が可能となってきている。ICD治療により致死的心室性不整脈のハイリスク症例の救命が可能となり、また、ICD治療の有用性を証明するさまざまなエビデンスの公表にともない植え込み件数は飛躍的に増加することとなった〈図2〉。

現在国内で用いられているSt Jude Medical社製のICDを図3に示す。わが国では、欧米にかなり遅れた1996年ようやくICDが保険償還され、それ以降急速に普及しつつあり、現在では全国で年間約2000例のICD植え込みが行われている。



図3 St Jude Medical社製ICD

## ICDによる不整脈治療の実際

ICDは、心室内（デュアルチャンバーICDでは心房内も）に留置された電極を通じて、ICD植え込み患者の心電図を継続的にモニタリングしている。ICDは主に、心拍数が設定された頻拍検出レートを超えた場合に心室頻拍あるいは心室細動が生じたと判断する。この際ICDは、頻拍が急激に生じているか、心室電位波形（体表面心電図のQRSに相当する）が洞調律と異なるか、心房電位（体表面心電図のP波に相当する）と心室電位に関連がないかなどにより、治療を要する心室性不整脈イベントであるのか、あるいは治療の必要のない上室性・洞性頻拍であるのかを決定している。

ひとたび頻拍が心室細動であると判断されると、ICDは速やかに除細動通電を行うべく充電

を開始する。充電が完了すると、ICDは本体と右心室内に留置されたコイル電極との間で30～35J程度の直流通電を行う〈図4〉。直流通電後の心電図にて洞調律に復している場合、ICDは引き続き心電図のモニタリングを開始する。心室細動が継続している場合は、ICDは再度充電を行い、直流通電を反復する。直流通電の出力は設定が可能であるが、速やかな除細動なくしては死に至る最も重症の不整脈に対する治療であることから、通常はその機種で設定可能な最大の出力に設定することになる。

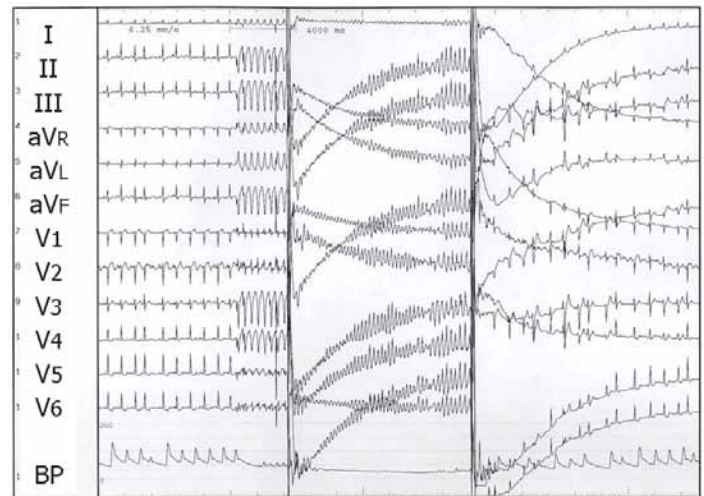


図4 心室細動に対する直流通電

この図ではICD植え込み時の除細動作動テストの様子を示している。8発の心室ペーシングに続くshock on Tにより心室細動が誘発され、ICDによる直流通電で心室細動は停止している。

頻拍が心室頻拍であると判断された場合、抗頻拍ペーシングが設定されている場合は心室頻拍より若干速いレートで数拍のペーシングを行う。抗頻拍ペーシングには、心室頻拍より若干速い一定のレートでペーシングを行うバーストペーシングと、一拍ごとにペーシングレートを少しずつ速めるランプペーシングの2種類がある〈図5〉。抗頻拍ペーシングによる心室頻拍停止の機序は以下の通りである。すなわち、ICD適応となる心室頻拍の多くがリエントリー性、つまり心室内で電気的興奮の旋回が生じることによる頻拍であるが、頻拍より速いレートでリエントリー回路を刺激することにより回路の一部が不応期（電気的興奮が伝導してきても心筋が反応しない状態）に入ることになる。これによりリエントリーが成立しなくなり、頻拍が停止する。抗頻拍ペーシング以外の方法として、直流通電により心室頻拍を停止させる方法もある（cardioversion）。心室細動に対する直流通電と異なり、数J～10J程度の低出力に設定することが多く、また、直流通電が心室受攻期であるT波上に行われて

(shock on T) 心室細動が誘発されることを防ぐため、QRS波形に同期させて通電を行うようになっている。心室頻拍が検出された場合に、バーストペーシングを行うか、ランプペーシングを行うか、直流通電を行うか、あるいはその組み合わせで行うのかなどは、ICD植え込み後にプログラマーを用いて任意の設定が可能である。

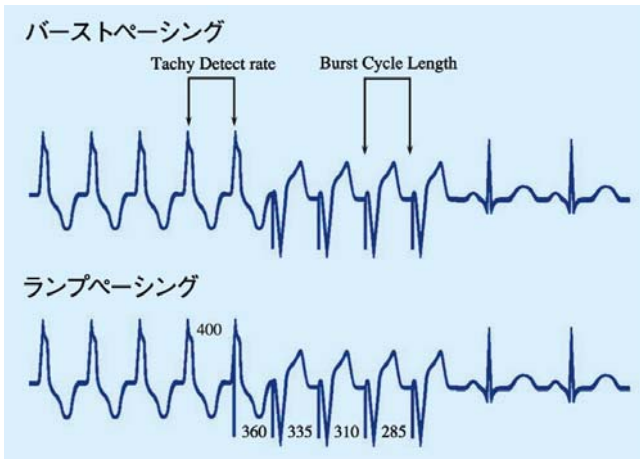


図5 心室頻拍に対する抗頻拍ペーシング  
 上段は一定のレートでペーシングを行うバーストペーシング、  
 下段はレートを徐々に速めるランプペーシングを示している。

## ICDの生命予後改善効果

米国における心臓突然死は年間約45万人に達し<sup>1)</sup>、その数は肺癌、乳癌、脳血管疾患、AIDSによる死亡の合計よりも多いことが疫学調査により明らかにされている。米国には及ばないが、わが国でも年間約3万5千人程度に心臓突然死が生じている。心臓突然死の多くは致死的心室性不整脈によるものであり、これらの症例の多くでは基礎に虚血性心疾患や拡張型心筋症などによる低左心機能状態が存在する。つまり、心機能の低下した症例では、致死的不整脈を効果的に抑制することにより予後が改善する可能性がある。実際に大規模研究の結果から、心室細動、心室頻拍から救命された症例の二次予防効果に関して、ICDは薬物治療より生命予後を改善することが証明されている<sup>2, 3)</sup>。このICDによる生命予後改善効果は、心機能のより低下した症例において特に顕著である<sup>2)</sup>。致死的不整脈からの救命例に限らず、不整脈死のハイリスクグループにおける一次予防効果に関してもまた、ICDの優位性は明らかである。すなわち、これまでに臨床的に持続性の心室頻拍や心室細動を認めていないが、低左心機能があり、非持続性の心室頻拍を有する症例においても、薬物治療に比較してICDは生命予後を改善した<sup>4, 6)</sup>。さらに対象を広げ、明らかな心室性不整脈のない心筋

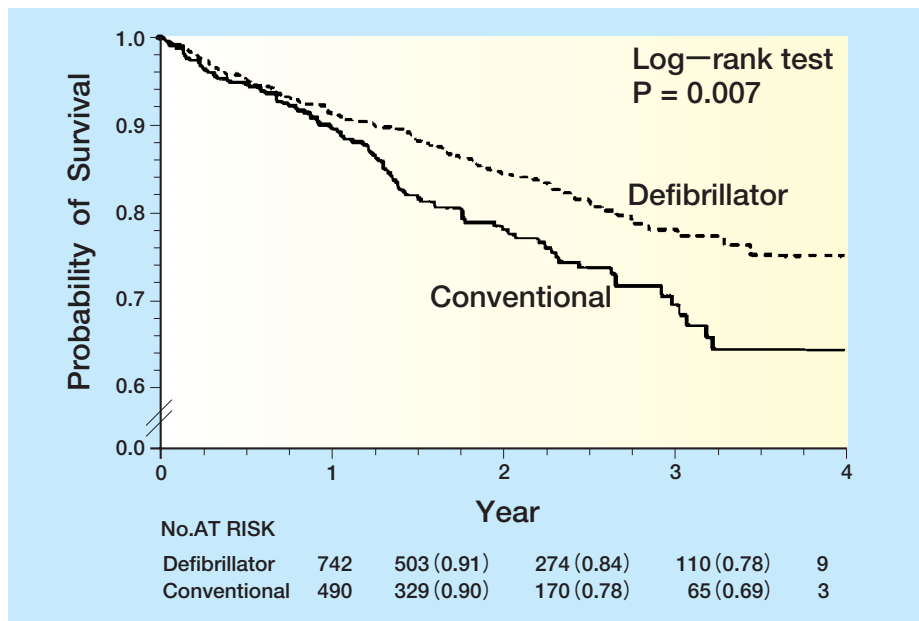


図6 心筋梗塞後の低左心機能症例に対するICDの予後改善効果  
 明らかな心室性不整脈のない症例を対象とした場合にも、  
 ICDの生命予後改善効果が認められた。(文献7より引用)

梗塞後の低左心機能症例においても、ICDは通常の治療よりも総死亡を減少させることが確認されている<図6><sup>7)</sup>。以上の結果からは、一次予防・二次予防を問わず、心臓突然死のリスクを有する低左心機能症例ではICD治療を行った方が生命予後の面からは好ましいということになる。

欧米の大規模試験の結果をそのままわが国の患者に適用可能であるのか、現時点では不明である。わが国では欧米に比較して虚血性心疾患の予後が良好であるといわれている。この理由として、わが国では心筋梗塞発症後の急性期に冠動脈インターベンションが可能な施設へのaccessibilityが良好であること、慢性期にも欧米に比較して頻回の医療機関受診が可能であり、病状の変化が見られた場合にも早期に対応しうることなどが考えられる。わが国においても今後ICDによる低左心機能症例の予後改善効果をランダム化試験により確認する必要があるが、現時点では欧米のエビデンスに準じた対処を行うべきであると思われる。すなわち、基礎心疾患を有し心機能が不良である心臓突然死のハイリスク症例には、ホルター心電図検査をはじめとする非侵襲的検査を行い、非持続性であっても心室頻拍が認められる場合には積極的に臨床電気生理学的検査を行って、ICD適応を判断するべきであろう。

## ICD治療の問題点

これまでに述べたごとく、ICDが致死的心室性不整脈からの救命を可能にしたことは明らかである。しかし、ICDには致死的不整脈の治療効果があっても、予防効果がない。ICD植え込み患者に直流通電が生じた場合、大きな衝撃・疼痛を自覚する。頻回に直流通電がある場合には、QOLの低下に繋がることになる。この点で、抗不整脈薬をICDに併用した場合にICD作動の減少効果があるかどうかは興味深く、2006年より日本心電学会が中心となり、多施設試験が行われる予定である。この他に、ICD植え込み患者の就労の問題がある。日本不整脈学会の調査では、ICD植え込み患者では、植え込み前に比較して就労が大幅に制限されているとの結果であった。致死的不整脈からの救命を可能とし、日常生活に復帰するためのデバイスであるICDを植え込まれたことによって、結果的に社会生活が制限される事態は大変皮肉である。患者によっては何らかの就労制限が必要となる状況も想定されるが、必要以上の制限が生じないように産業医や勤務先への啓蒙も行う必要がある。

## 参考文献

1. Zheng Z-J, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104: 2158-63.
2. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337: 1576-83.
3. Kuck K-H, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000; 102: 748-54.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*. 1999; 335: 1933-40.
5. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1999;341: 1882-90.
6. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350: 2151-2158.
7. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346: 877-883.

# Brugada症候群の心電図パターンからみた 心停止既往歴のない患者の心臓突然死



Ramon Brugada, MD\* Pedro Brugada, MD,PhD\*\* Josep Brugada, MD,PhD\*\*\*

## はじめに

心臓突然死より蘇生した、ブルガダ症候群と診断される心電図を示す患者は、心室細動再発の高いリスクを抱えている<sup>13)</sup>。これらの患者については、植え込み型除細動器 (ICD) の植え込みが不可欠であるという一般的な共通見解が存在する<sup>46)</sup>。

しかし、心電図上では診断されるが心臓突然死の既往歴のない患者に対する最良の治療方針については議論がある<sup>69)</sup>。我々は、心停止既往歴のないブルガダ症候群に該当する心電図を示す患者について、その臨床的および心電図上の予後指標としての有用性について前向きな分析を行った。

## 方法

器質的心疾患のないことが明白であり、ブルガダ症候群に該当する心電図の患者547名のデータが分析の対象となった。世界各国の多数の医師および施設の協力により、データ入手が実現した。心電図に基づきブルガダ症候群と診断される以前に心臓突然死のあった患者はいなかった。最近提唱された基準に従い<sup>10)</sup>、J点での上昇を $\geq 0.2$  mVとし、ST部分がゆっくりと下降しているr'波の終末があり、水平もしくは下向きのT波に続いている心電図 (Covedタイプの心電図) がV<sub>1</sub>からV<sub>3</sub>誘導に自発的に現れる場合には、心電図によりブルガダ症候群と診断するものと定めた (図1)。

また、アジマリン、フレカイニド、プロカインアミド等の強力なナトリウム・チャネル遮断特性のある抗不整脈薬の静脈内投与後に心電図異常が明白となった

\* Masonic Medical Research Lab, Utica, New York \*\* OLV Hospital Cardiovascular Center

\*\*\* Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelone

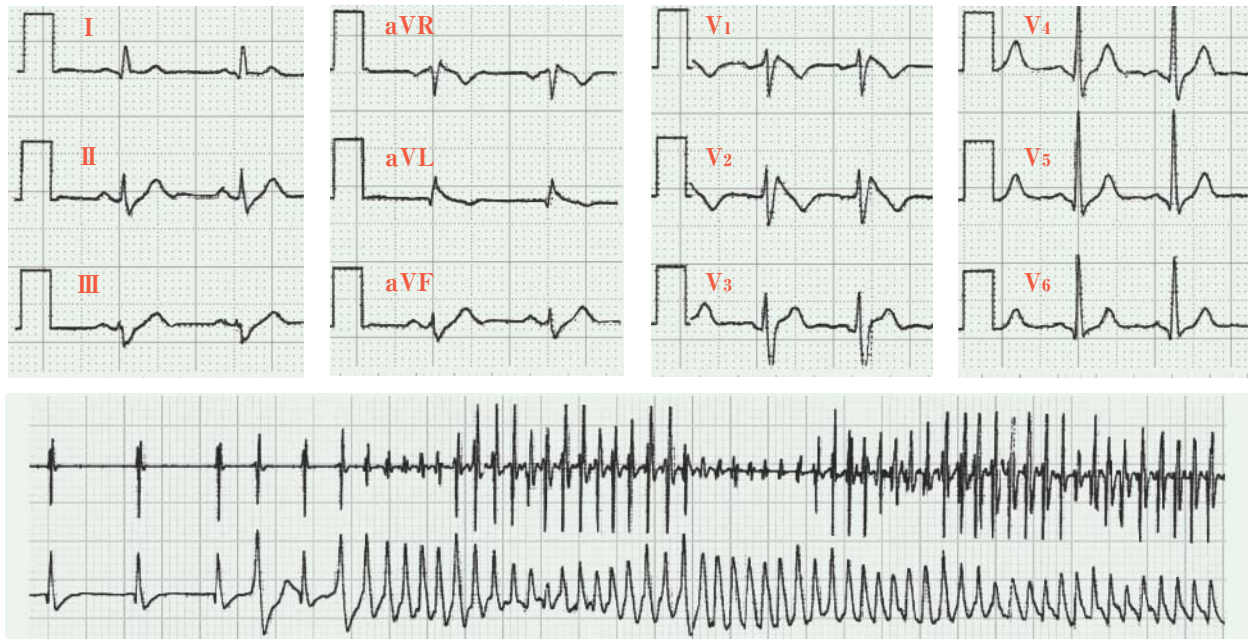


図1 失神エピソード後に確認した患者の12誘導体表面心電図では、V<sub>1</sub>～V<sub>3</sub>誘導は、典型的な右脚ブロックのパターンおよび「covedタイプ」のST部分の上昇を示す（上図）。この患者の場合、フォローアップ中に3つの心室細動エピソードがICDにより治療された（下図）。

場合にも、ブルガダ症候群の心電図とした<sup>4)</sup>。器質的心疾患については、担当医師の判断により、臨床経過、非観血的方法（心エコー図、負荷試験、MRI）および観血的方法（冠動脈造影、右室／左室造影、心筋生検）に基づいて除外された。

対象患者のうち、124名は原因不明の失神の調査中に、170名は定期的な心電図スクリーニング中に、253名は当該症候群患者の親族の調査中に、異常な心電図が確認された。

電気生理学的検査では、伝導時間の基本的計測およびプログラム心室刺激が行われた。プロトコルでは、単一部位の刺激（右心室心尖部）、3つの基本ペースング周期（600、500、430ms）、および最短200msに至るまでの心室期外刺激1、2、3発の誘発が推奨された。持続性心室性不整脈（心室細動、多形性心室頻拍、または継続時間が30秒を超えるか、もしくは緊急の停止を要する単形性心室頻拍）が誘発された場合に、患者は誘発可能であるとみなされた。

## 統計的分析

STATA統計用ソフトウェア（StataCorp., 1999, 7.0）を用いてデータ分析を行った。分類別変数については、フィッシャーの直接確率検定または $\chi^2$ テストを行った。異なるグループ間の連続型変数の比較には、一元分散分析を用いた。Kaplan-Meier法により得られた

複数の生存曲線をlog-rank検定により分析した。イベント発生に関連する要因の分析にはCox回帰分析モデルを用いた。イベント発生の可能性を予測するため、有意な変数をlogistic回帰モデルにて使用した。確率 $P < 0.05$ を統計的に有意であるとみなした。適用可能な場合には、データを平均±標準偏差で表した。

## 結果

異常な心電図の患者計547名が調査対象となった。診断を受けた時点（最初に異常な心電図が記録された時点）での年齢は $41 \pm 15$ 歳（2～85歳）であった。男性の数が優勢であった（男性408名対女性139名）。302名の患者に心臓突然死の家族歴があった。自発的に心電図異常となるケースが391名、クラスI群抗不整脈薬投与後にのみ異常となるケースが156名であった。電気生理学的検査中に持続性心室性不整脈が誘発された患者は、検査を受けた408名中163名であった（心室細動162名、心室粗動1名）。合計177名の患者がICD植え込みを受け、このうち138名は誘発可能な患者であり、誘発のない患者39名のうち、突然死の家族歴のある患者が15名、失神の既往歴のある患者が10名、いずれにも該当する患者が14名であった。表1に患者の臨床的特性および電気生理学的検査の結果を示した。

表1 患者の臨床的特性 (n=547)

男性/女性	408名/139名
年齢	41±15歳 (2~85歳)
基本的な心電図異常	391名
心臓突然死の家族歴	302名
誘発可能/誘発不可	163名/245名
失神の既往歴	124名

## 追跡調査

心電図上でブルガダ症候群と診断された後、平均24±33ヵ月(範囲1~160ヵ月)にわたり前向きな追跡調査が行われた。547名中45名(8.2%)の患者に、追跡調査期間中に心臓突然死(16名)または心室細動(29名)が発生した(図2)。単変量解析により、持続性心室性不整脈誘発の可否、失神の既往歴、自発的な心電図異常および男性であることが予測指標となった(表2)。

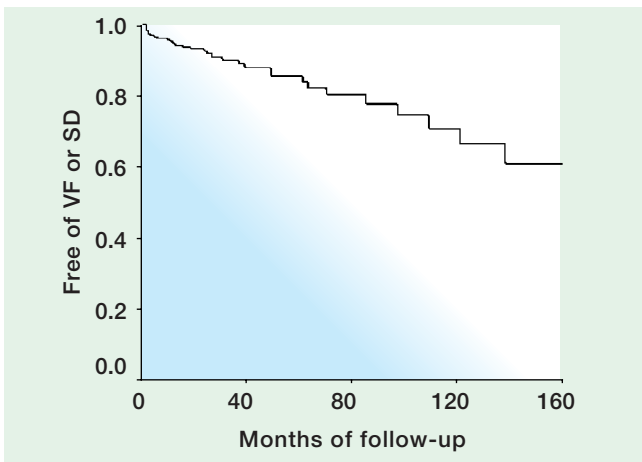


図2 追跡調査期間中の不整脈イベント(心臓突然死〔SD〕または心室細動〔VF〕)発生を示す生存曲線。

表2 突然死または心室細動発生の確率は臨床的・電気生理的変量によって決まる。

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%CI	P	ハザード比	95%CI	P
誘発可能	8.33	2.8-25.0	0.0001	5.88	2.0-16.7	0.0001
誘発不可	1	...	...	1	...	...
失神あり	2.79	1.5-5.1	0.002	2.50	1.2-5.3	0.017
失神なし	1	...	...	1	...	...
基本的な心電図異常	7.69	1.9-33.3	0.0001	2.86	0.7-12.3	0.103
AADによる心電図異常	1	...	...	1	...	...
男性	5.26	1.6-16.6	0.001	...	...	...
女性	1	...	...	...	...	...
家族歴あり	1.29	0.7-2.4	0.406	...	...	...
家族歴なし	1	...	...	...	...	...

\*「基本的な心電図異常」が突発的な心電図異常をさすのに対し、「AADによる心電図異常」は抗不整脈薬投与後のみ発生する心電図異常をいう。

多変量解析では、持続性心室性不整脈の誘発の可否および失神の既往歴が、心臓突然死または心室細動の予測指標であることが確認された(図3)。

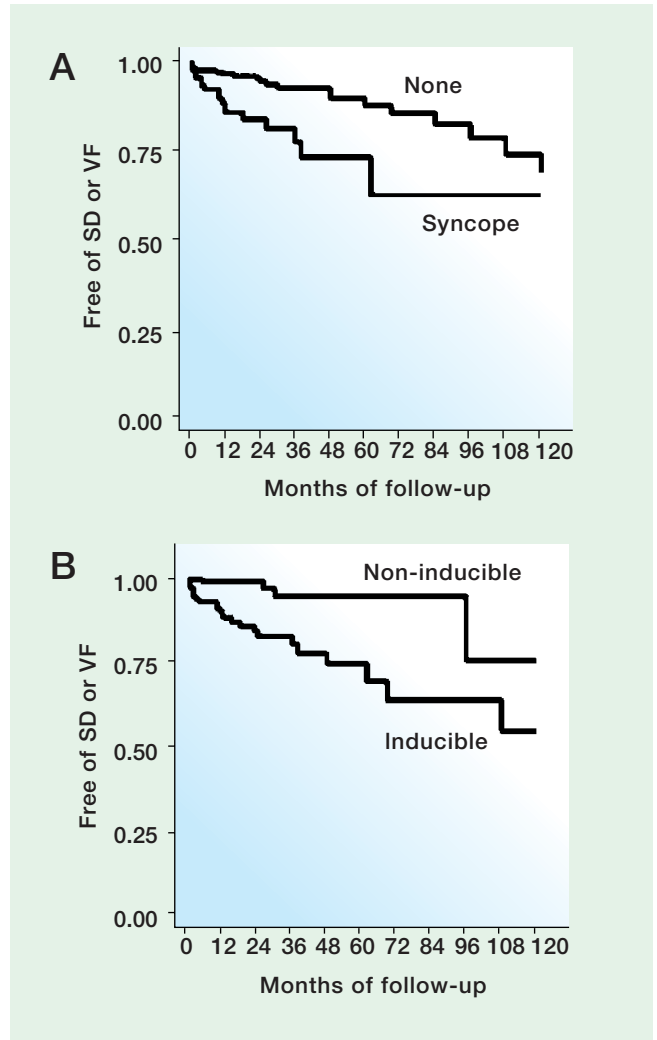


図3 追跡調査期間中の不整脈イベント(心臓突然死〔SD〕または心室細動〔VF〕)の記録)のKaplan-Meier分析結果は、失神の既往歴の有無(A)および電気生理学的検査時の持続性心室性不整脈誘発の可否(B)によって決まる。

これら2つの予測因子および自発的な心電図異常の有/無に基づくlogistic回帰分析の結果、8つのグループの追跡期間中の突然死または心室細動のリスクは、0.5%から27.2%にわたることが確認された(表3)。最もリスクの低いグループは、薬物投与後にのみブルガダ症候群の心電図が出現し、心室期外刺激中に誘発がなく、失神の既往歴のない患者であった。最もリスクの高いグループは、自発的な心電図異常があり、心室期外刺激中に誘発があり、最低1回の失神を経験している患者であった。この他のリスク分類については表3の通りである。

表3 Logistic回帰分析：追跡調査期間中のイベント  
(突然死または心室細動記録)の確率

	誘発不可 %(CI)	誘発可能 %(CI)
突発的な心電図異常		
失神あり	4.1 (1.4-11.7)	27.2 (17.3-40.0)
失神なし	1.8 (0.6-5.1)	14.0 (8.1-23.0)
抗不整脈薬投与後にのみ出現する心電図異常		
失神あり	1.2 (0.2-6.6)	9.7 (2.3-33.1)
失神なし	0.5 (0.1-2.7)	4.5 (1.0-17.1)

## 論 点

この試験では、臨床経過、心電図、および電気生理学検査の予後指標としての有用性を分析するため、ブルガダ症候群と診断される型の心電図が認められ、心臓突然死の既往歴のない極めて多くの患者が対象となった。

この患者群における診断方法は、患者によって様々であった。例えば、患者の一部は定期的スクリーニングの一環で自発的な異常心電図が記録された者であった。この他、原因不明の失神後に異常心電図が確認された者もいる。これ以外の患者は、突然死またはブルガダ症候群の家族歴により異常心電図が認められた。この最後のケースでは、家族内の疾病キャリアを確認するためのナトリウム・チャンネル遮断薬の投与中に限り、一部の患者に異常な心電図が現れた。最後に心房細動およびその他の不整脈に対する抗不整脈薬による治療中に異常心電図が確認された患者もいた。

心電図上でブルガダ症候群と診断される心停止既往歴のない患者にとって、心室期外刺激法によるプログラム刺激中の持続性心室頻脈誘発の可否が最も強力な予測指標となる。誘発のあった患者のその後2年間の突然死または心室細動の発生リスクは、誘発のない患者の6倍となる。これに次ぐ予測指標は失神の既往歴であった。失神の既往歴のある患者のリスクは、非症候性の患者よりも2.5倍高い。単変量解析により、自発的な異常心電図および男性であることが予測指標となる要素として確認されたが、多変量解析ではこれらは予測指標とならなかった。しかし、全く症候のない（即ち失神の既往歴のない）グループでは、予後指標としての有用性が最も高いのは、心室期外刺激であることを強調しておく必要がある。また、失神の既往歴があり、心室性不整脈誘発のない患者においても、追跡調査中の不整脈による突然死（蘇生例を含む）のリスクが非常に高かった。

これらの所見が意味するところは、心停止の既往歴

のないブルガダ症候群患者の日常管理と以下のように大きく関わり得る。心電図上でブルガダ型を示す、失神の既往歴のある患者は突然死のリスクが高い（2年間の追跡調査の結果、誘発のある患者では27.2%、誘発のない患者でも4.1%、95% CI；11.7%）。

失神の既往歴のある患者の場合、おそらくリスク層別化のための心室期外刺激を必要としない。これらの患者に対しては、他の有効な代替的治療手段が可能となるまでは、心臓突然死より蘇生した患者と同様、ICDの植え込みが必須であると思われる。

心室期外刺激は、非症候性の患者に対してリスク層別化のために行うべきである。心室期外刺激中に誘発のある患者は、ICDの植え込みを受けるべきである。誘発のない患者については慎重にフォローアップを行い、発熱、抗不整脈薬、その他ブルガダ症候群の心室性不整脈の誘因を認識しておく必要がある。

## 本試験の限界

この試験の主要な限界は、医師の専門的知識と偏見により決定した、薬物テストまたは電気生理学的検査に基づいて対象患者を選択したことである。この点が試験結果に影響していることが予想される。

次に重要な限界は、平均追跡調査期間がわずか24ヵ月であり、ブルガダ症候群患者の管理について決定的な結論を導き出すには非常に短期間であったことである。追跡期間を延長することにより、予後が悪化する患者グループが現れることも十分に考えられる。母集団の大きい患者群による長期間の追跡調査によるみ、信憑性のあるリスクレベルを確認することが可能であり、ひいては誘発のない患者に対してICD植え込みを行わないことを正当化できる程度の十分なりスクの低さであるかどうかを判断することができる。

最後に、ICDに蓄積された心内心電図より収集した情報を使用することにより、突然死のリスクの過剰評価が生じる恐れがある。この理由としては、①上室頻拍と心室性不整脈の区別が困難な場合があること、②心室性不整脈の中には、許容され、あるいは自己制限が働くことにより突然死を引き起こさないものが存在することが挙げられる。我々の試験では、患者に突然死または心室細動記録のいずれかが認められた。このことは、第一に心室細動エピソードが上室性と誤診されることは皆無に等しいこと、第二に心室細動の全てのケースではないが、その殆どが治療を行わないことにより突然死をもたらすことが合理的に推測できることから、偏った見解を著しく減らしている。

## 結 論

心停止の既往歴がなく、心電図上でブルガダ症候群と診断される患者は、およそ2年間の短期追跡調査では、突然死のリスクが有意に認められる（8%）。リスクが最も低いグループは、失神の履歴がなく、抗不整脈薬投与後にのみ異常心電図による診断があり、心室期外刺激法による持続性心室性不整脈誘発のないグループであると定めることができる（イベント発生率0.5%）。リスクが最も高いグループは、失神の既往歴があり、自発的な心電図異常が認められ、心室期外刺激中に持続性心室性不整脈を誘発するグループであると定めることができる（イベント発生率27.2%）。

（注釈）本稿は次の論文を著者の了解を得て翻訳したものです。

Brugada J, Brugada R, Brugada P. “Determinants of Sudden Cardiac Death in Individuals With the Electrocardiographic Pattern of Brugada Syndrome and No Previous Cardiac Arrest” *Circulation*, 2003; 108: pp. 3092 – 3096.

### 〔参考文献〕

- 1) Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1391 – 1396.
- 2) Miyasaka T, Tsuji H, Yamada K, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 771 – 774.
- 3) Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*. 1998; 97 : 457 – 460.
- 4) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle-branch block but structurally normal hearts. *Circulation*. 2000; 101: 510 – 515.
- 5) Brugada P, Geelen P, Brugada R, et al. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001; 12: 1004 – 1007.
- 6) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002; 105: 73 – 78.
- 7) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002; 105:1342 – 1347.
- 8) Boveda S, Albenque JP, Baccar H, et al. Prophylactic value of automatic implantable defibrillators: a case report of a patient with asymptomatic Brugada syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001; 94: 79 – 84.
- 9) Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, et al. Relatively benign course in asymptomatic patients with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001; 12:2 – 6.
- 10) Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Circulation*. 2002; 106: 2514 – 2518.
- 11) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 1061 – 1070.



細やかな  
音声案内

軽量・小型  
次世代AED

NEW  
PHILIPS 医療機器承認番号:21700BZY00426000  
**ハートスタート HS1**

FUKUDA DENSHI 本 社 / 東京都文京区本郷3-39-4  
フクダ電子ホームページ <http://www.fukuda.co.jp>

Pacing Rhythm No.2

発行日 平成18年2月14日

発行者 原口 輝夫

編集者 黒川 康宏

発行所 株式会社エム・イー・タイムス  
〒113-0033 東京都文京区本郷3-13-6  
電話 03(5684)1285  
FAX 03(5684)1308  
<http://www.me-times.co.jp/>

印刷所 協立印刷株式会社