

第130回日本医学会シンポジウム

心房細動と突然死

期日 平成17年12月8日（木）

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

第130回日本医学会シンポジウム

心房細動と突然死

日時：平成17年12月8日(木) 10:00～17:00

場所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121(代)

午前の部 (10:00～11:45)

- 10:00 開会の挨拶 高久史磨 (日本医学会長)
- 10:05 序 論 小川 聡 (慶應大・内科/副院長)

I. 病態生理からみた不整脈の治療

(座長) 児玉逸雄 (名大環境医学研究所長)

- 10:15 1. 不整脈の発生機序
児玉逸雄 (名大環境医学研究所長)
質疑応答
- 10:45 2. 不整脈の発生基盤
熊谷浩一郎 (福岡大・循環器)
質疑応答
- 11:15 3. 抗不整脈薬の種類と使い方
加藤貴雄 (日医大・内科学)
質疑応答
- 11:45 休 憩

午後の部 (12:45～17:00)

II. 心房細動の診療

(座長) 井上 博 (富山大・内科学)

- 12:45 1. 疫学/病態生理
井上 博 (富山大・内科学)
質疑応答
- 13:15 2. 治療：リズム vs レート治療
山下武志 ((財)心臓血管研究所・循環器)
質疑応答
- 13:45 3. 塞栓症対策
是恒之宏 (大阪医療センター/臨床研究部)
質疑応答
- 14:15 休 憩

Ⅲ. 突然死の予知と対策

(座長) 小川 聡 (慶應大・内科/副院長)

14:25 1. 疫学/病態生理

鎌倉 史郎 (国立循環器病センター・心臓血管内科)

質疑応答

14:55 2. 予防対策への戦略: その予知法と薬物療法

池田 隆徳 (杏林大・内科学)

質疑応答

15:25 3. 予防対策への戦略: ICDとAED

三田村 秀雄 (東京都済生会中央病院)

質疑応答

15:55 総合討論 心房細動対策と突然死予防への実地診療

(司会) 井上 博 (富山大・内科学)

小川 聡 (慶應大・内科/副院長)

児玉 逸雄 (名大環境医学研究所長)

16:55 閉会の挨拶

小泉 明 (日本医学会副会長)

17:00 終了

第130回日本医学会シンポジウム組織委員

井上 博 小川 聡 児玉 逸雄

I. 病態生理からみた不整脈の治療

1. 不整脈の発生機序

兎 玉 逸 雄

名古屋大学環境医学研究所 循環器分野

心臓の生理的なペースメーカー組織である洞房結節から発生した細胞電気興奮(活動電位)が心房, 房室結節, 心室内刺激伝導系を経て左右の心室へ順序良く伝わり, 消失すれば不整脈は発生しない. この途中で「興奮の伝わりにくい場所」や「異常な興奮を発生する場所」があると, さまざまな不整脈が発生する. このような場所を基質(substrate)と呼ぶ. 不整脈の成因には基質ができるまでのプロセスと, 基質ができたあとのプロセスがある. これを川の流れたと考えると, 前者が上流(upstream), 後者が下流(downstream)と呼ぶことができる. 不整脈治療を考える場合, 従来は主として下流のメカニズムだけが取り上げられてきた. しかし, 1990年代の中ごろからは, 心臓の分子生物学研究が進んで, 上流の部分が少しずつ明らかにされてきた.

不整脈発生機序の下流は, ①興奮発生の異常(自動能の異常とトリガードアクティビティ), ②興奮伝導の異常(伝導の途絶とリエントリー), そして, ③その両者の組み合わせに大別される. これらのうち, 心

房細動や心室頻拍・細動のような頻脈性不整脈の原因としては, トリガードアクティビティとリエントリーが特に重要である. トリガードアクティビティには活動電位持続時間の延長(心電図ではQT延長)に続く早期後脱分極(EAD)によるものと, 筋小胞体からの異常なCa放出に起因する遅延後脱分極(DAD)によるものに二分されてきたが, その中間的な性質を示すタイプもある. リエントリー(興奮の再侵入)には, 特定の構造を基盤とする解剖学的リエントリーと, そのような構造を必要としない機能的リエントリーがある. 機能的リエントリーの中で, 最近大きな注目を集めているのは, 渦巻き型の巡回興奮(スパイラル・リエントリー)であり, その制御が不整脈による心臓突然死を防ぐ鍵になると考えられている. 上流には, イオンチャネルの遺伝子異常と, 心肥大・心不全などの病態に伴う心筋リモデリング(イオンチャネル・トランスポータの発現変化や線維化など)が含まれる.

2. 不整脈の発生基盤

熊谷 浩一郎

福岡大学病院 循環器科

実際に不整脈が起こってしまった場合の治療戦略を“ダウストリーム治療”というのに対して、不整脈の発生をもたらす病態そのものの進行を抑える治療戦略を“アップストリーム治療”という。心筋梗塞であれば不整脈の基盤となる梗塞巣の拡大、線維化や心室の拡張を抑制することによって、慢性期の心室性不整脈の発生を予防するという考えである。そのためには、早期の血行再建術や β 遮断薬、ACEI/ARBが用いられる。一方、心房細動(AF)の発生する機序を考えた場合、心房ストレッチや炎症によりアンジオテンシンII(AngII)が上昇すると、Ca過負荷により撃発活動を誘発し、肺静脈から群発興奮が発火する。この頻回興奮により不応期が短縮し、さらにAFの持続を容易にする(電気的リモデリング)。ヒトの慢性AF患者の心房筋ではL型Caチャンネル電流の減少が最も著しいため、そのことが活動電位持続時間を短縮させる大きな要因と考えられる。一方、AngIIの

上昇はErkカスケードを活性化し、間質の線維化などの構造的変化(構造的リモデリング)を促進する。間質の線維化は伝導障害を招き、リエントリーの基盤ができると多数の興奮波が形成されAFはさらに持続し、最終的に慢性AFに移行すると考えられる。RA系の抑制は、短期的な電気的リモデリングを抑えるだけでなく、長期的な構造的リモデリングに対しても抑制効果があることが実験的に証明されている。臨床大規模試験では、ACEI/ARBが、心不全患者においてAF新規発症率を有意に減少させることが実証された。さらに、高血圧患者においても、ARB群の方が β 遮断薬群よりAF新規発症率が有意に低いことが示された。このように、ACEI/ARBは心房の電気的・構造的リモデリングに対し予防効果をもつため、AF慢性化予防のアップストリーム治療のひとつになりうることが期待される。

3. 抗不整脈薬の種類と使い方

加藤 貴雄

日本医科大学 内科学

大規模試験CASTの報告によって心室性不整脈仮説が否定されたことがきっかけになり、この十数年間にわたって不整脈全般に対する薬物治療の考え方に大幅な変化が起こっている。この大きな潮流の中で最も注目されるのが、欧米で始まりわが国も加わった国際会議Sicilian Gambitからのさまざまな提言で、多くの斬新な考え方が次々と世界に向けて発信されてきた。

わが国における不整脈薬物治療に関してもこのSicilian Gambitの影響を強く受け、例えば従来からの経験的な薬剤選択に頼るのではなく、症例ごとの病態生理を考慮した理論的薬剤選択法が積極的に導入されるなど、抜本的な軌道修正が図られてきた。

実際、抗不整脈薬には数多くの種類があり、便宜上臨床の間ではこれまでVaughan Williams分類による大まかな薬理作用に基づいてその使い方が検討されるのが一般的であった。しかし、その作用が個別の詳細な病態に必ずしもそぐわない場合や、副次

的な一部の薬理作用が副作用に結び付くこともあり、早急な見直しを迫られていた。そこで、それぞれの薬剤の特性をより詳細にかつ多角的に捉えることのできる新しい視点に基づく分類法として、Sicilian Gambitの抗不整脈薬一覧表が広く受け入れられるようになってきた。またこの一覧表を駆使して、各々の症例の受攻性因子を考慮し標的分子を特定したピンポイントの病態生理学的薬剤選択を目指した実戦的ガイドラインが、日本循環器学会・日本心電学会の合同委員会によって作成・公表されている。

本シンポジウムでは、この不整脈薬物治療ガイドラインを踏まえて、現在わが国で臨床に用いられている各種抗不整脈薬に関して、それぞれの薬理作用の特徴を述べるとともに、Sicilian Gambitが提唱しているもうひとつの重要な柱であるアップストリームアプローチを含めて、主として病態生理学的観点から効果的かつ安全な使い方のポイントを解説する。

II. 心房細動の診療

1. 疫学／病態生理

井上 博

富山大学医学部 内科

心房細動は加齢とともに有病率が増加し、女性に比べて男性での有病率が高い。欧米の4つの疫学的調査の成績では、70代の一般住民では約6%、80代では約10%に心房細動が認められる。平成15年にわが国各地で行われた住民検診、職場健診のデータ(受診者総計53万人余り)では、男性の心房細動有病率は40代以下0.15%、50代0.79%、60代1.95%、70代3.51%、80代以上4.47%、女性ではそれぞれ0.04%、0.12%、0.43%、1.17%、2.17%であった。欧米に比べるとわが国の心房細動有病率は半分あるいはそれ以下である。

心房細動の基礎疾患としては様々なものがある。以前はリウマチ性心疾患が多かったが、最近では高血圧、虚血性心疾患などが多くなり、明らかな基礎疾患を伴わない孤立性も多い。わが国の成績では、2,600例余り(平均年齢67歳)の調査では、孤立性が33%、高血圧29%、弁膜症19%、虚血性11%であった。高血圧や虚血性心疾患の適

切な管理により心房細動の発生を防ぐことが期待される。

心房細動は心房が高頻度(>400/分)かつ不規則に収縮するもので、心房の機械的な補助ポンプとしての作用は失われる。臨床的には脈拍は全く不規則となり、発生直後はしばしば頻脈となる。このため、心房細動では①動悸、胸部不快などの自覚症状、②ポンプ機能の低下、③左心耳に出来た血栓による塞栓症が問題となる。心房筋の補助ポンプ機能が消失し頻脈となる結果、心拍出量は25%前後低下する。心疾患を持つ例や左室拡張性が低下した高齢者では、その結果心不全に陥ることがある。また心房細動頻脈が長期間持続すると拡張型心筋症類似の病態を呈するにいたる。非リウマチ性心房細動では予防手段を講じないと年間4~5%の頻度で心原性塞栓症が発生する。心房細動の適切な管理によりQOL低下を予防することが切に求められる。

2. 治療：リズム vs レート治療

山下 武志

(財)心臓血管研究所

心房細動治療の主目的は、1)血栓塞栓症予防と、2)患者QOLの向上にある。そしてこれらの目的を達成するツールとして、薬物療法と非薬物療法があり、さらにこの薬物療法の中には洞調律をめざすリズムコントロールと心房細動を受容するレートコントロールという全く異なる二つの治療戦略が存在する。しかし、多様な患者個々の診療目的と治療のツールが必ずしも1対1対応になっていないことにわれわれ医療者側の苦悩が存在するのであろう。

心房細動治療の歴史は古い。過去の教科書を紐解けば「致命的でないため、心拍数をコントロールすることにより患者症状の軽減を図る(レートコントロール)」という記載が多い。一方で、最近の教科書では「さまざまな抗不整脈薬を用いて、洞調律を維持する(リズムコントロール)ことが一般的である」との記載が多くなる。このような教科書記載の変遷は、使用できる抗不整脈薬数の増加に一致している。果たしてこのような基本的戦略の変化が正しい

かどうかを検証するため、欧米でAFFIRM study, RACE study, STAF studyが施行された。その結果、現時点ではリズムコントロールとレートコントロールの優劣はつけがたいという結論がもたらされている。これらの大規模臨床試験は、洞調律維持が結果として可能であった場合にその生命予後、QOL向上が見込めることを明らかにした一方で、同時に1)抗不整脈薬による洞調律維持は不完全であること、2)抗不整脈薬の副作用は無視し得ないものであることを明らかにしている。

一方、非薬物療法の大きな特色は医学的に見た場合の局所効果性および根治性であろう。しかし社会的観点から見た場合には、一般国民の受容度や医療経済性が問題となる。本シンポジウムでは、このような様々の因子が交錯する心房細動治療の中で、エビデンスをどのように個々の患者に適応させるのかという本質的なEBMの重要性を喚起したい。

3. 塞栓症対策

是 恒 之 宏

国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究部

長嶋さんが昨年、心房細動にともなう心原性脳塞栓症で倒れられて以来、その予防が重要であることはマスコミにも大きく取り上げられるようになった。しかしながら、心房細動患者における抗凝固療法については、まだまだ解決されなければならない課題が残されている。

まず、循環器学会ガイドラインで示されている非弁膜症性心房細動(NVAF)の脳梗塞ハイリスクは、欧米のガイドラインとほぼ同様であるがそのすべてが日本のエビデンスにもとづいているとは言えない点である。果たして、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、心不全などを有するNVAF患者がどの程度リスクを増加させるのかについては今後大規模な調査が必要である。

また、ワルファリンコントロールが必要とわかっているにもかかわらず、その投与率は低いことが明らかにされている。とくに日本人の高齢者においては、PT-INRが2.6を超えると出血のリスクが高くなり、またコンプライアンスも低下することから、高齢者に対す

る投与率が際立って低い。ワルファリンを投与しない他の理由として発作性心房細動が挙げられる。発作が短期間に限られている、抗不整脈薬でコントロールできているという思い込みは無症候性心房細動の存在により大変危険であることが明らかになってきており、今後100%心房細動を完治させる方法が出現しない限り、ハイリスク患者には積極的な抗凝固療法が必要という認識を持つことが重要である。

新しい経口抗凝固薬の開発、臨床応用については、抗トロンビン薬、抗Xa阻害薬を中心に現在いくつかの製薬メーカーがその実現をめざして鎬を削っている。毎回採血の必要がない、安全性が高い、出血のリスクが低い新たな経口抗凝固薬の出現は、医師および患者にとって大きなメリットがあり、今後行われるであろう本邦でのいくつかの治験において、医師・患者が一体となって積極的に取り組んでいく必要があると考えられる。

Ⅲ. 突然死の予知と対策

1. 疫学/病態生理

鎌倉 史郎

国立循環器病センター 心臓血管内科

突然死には瞬間死から24時間以内の死亡まで様々な定義がある。このうち発症1時間以内の死を突然死とする場合が最も多いが、発症から死亡までの正確な時間が死亡診断書に必ずしも記載されないため、この定義をあてはめた国レベルの死因統計は見あたらない。ただ突然死はそのほとんどが心臓由来であるため、院外心停止や救急救命室への到着時死亡の検討から、米国では35才以上の心臓死が毎年72万人で、その60～65%にあたる45万人が心臓性突然死であると報告されている。一方、日本の年間の心臓死は約16万人であるが、突然死や心臓性突然死の正確な数は知られていない。大阪府では1998年からウツタイン様式を用いた院外心停止の記録集計が行われており、それに基づくと、日本の心臓性突然死数は年間5～6万人程度ではないかと推測されている。米国と日本とでこのように心臓性突然死数に大きな差が生じる原因としては、第一に疾患分布の違いがあげられる。欧米では虚血性心疾患の罹患率が極め

て高く、日本の4～5倍以上と推測される。このため米国では虚血性心疾患が心臓性突然死の60%以上を占めるのに対し、日本では10～40%にとどまる。これは致死性不整脈の原因として欧米では虚血性心疾患が60～80%を占め、心筋症や特発性心室細動は少数であるのに対し、日本では虚血性心疾患が30%弱で、拡張型心筋症、肥大型心筋症、Brugada症候群、右室異形成症がそれぞれ20%～10%の原因を占める結果とも一致する。心臓性突然死の原因はその約7割が心室細動や心室頻拍等の心室性頻脈であるが、これまで日本では心室細動が救命時に目撃される割合が欧米に比べて少なく、かつ院外心停止からの生存率が極めて低かった。AEDの普及と共にこれらの数値の改善が期待される一方で、致死性不整脈～突然死が予想される症例に対して、一次、二次予防目的のICD植込みまたは薬物治療が適切に施行されれば、突然死自体が大幅に減少すると考えられる。

2. 予防対策への戦略：その予知法と薬物療法

池田 隆徳

杏林大学医学部 内科

「突然死の予知」は、現代医学における重要なテーマのひとつであり、ICDの適応を決定する上でも必要となってくる。突然死の直接の原因の多くは心室性不整脈によることが知られている。心室性不整脈の発現を事前に予知することは突然死の予防につながるため、1980年代から続々と新しい指標が登場し評価されてきた。現在、用いられている指標の多くは非侵襲的に測定されており、侵襲的な指標(電気生理学的検査)と同等の予測値を有することが示されている。予知指標は、心機能異常、直接の不整脈トリガー、伝導遅延、再分極異常、自律神経活動低下などのカテゴリーに分けられる。そのなかでgolden standardな指標といえば、心機能異常を反映する左室駆出率の低下である。再分極異常を反映するT-wave alternansは、突然死の予知において最も注目されている指標である。予知指標を用いたハイリスク例の見分け方には幾つかのポイントがある。例えば、予知指標は幾つか組み合わせて評価したほうがよりの確にハイリスク患者を同定でき、また、陰性的中率の極めて高い指標を最初に評価し

たほうが医療費の削減につながる点などである。

実地医家の先生方がハイリスク例を診た場合、対応に苦慮することがある。めまい・失神などの症状を有し、低心機能例であれば、迷うことなくICDの適応を考えて専門医に紹介すると思われるが、そうでない症例においては、当面は薬物療法などで対応するしかない。薬物療法には、不整脈そのものに対する治療以外に、それら不整脈の発現を引き起こす病態を改善する治療があり、ACE阻害薬/ARBなどがその代表的な薬物である。2004年に日本循環器学会から不整脈薬物治療のガイドラインが出され、心室性不整脈に対しての治療指針が示されている。基本的には、2000年に出されたSicilian Gambitに基づく抗不整脈薬選択のガイドラインに沿った内容となっている。抗不整脈薬を使用する場合は、心機能が中等度以上に低下した例ではアミオダロン、心機能が正常あるいは軽度低下した例ではfast~intermediateのNaチャンネル遮断薬かKチャンネル遮断薬のある薬物を選択することが推奨されている。

3. 予防対策への戦略：ICDとAED

三田村 秀雄

東京都済生会中央病院 循環器科

心臓突然死がいつ、どこで、誰に起こるかを正確に予測することは極めて難しい。たとえ運動負荷試験結果が陰性であっても、その数時間後に急性心筋梗塞で突然死をとげる可能性がある。心臓に何ら異常のない子供が、胸にボールがあただけで突然死している。予知できない突然死を防ぐには、心停止直後に効果的な蘇生法を試みるしかない。

心臓突然死のほとんどは心室細動によるものであり、その停止には素早い電気ショックが欠かせない。とくに心停止蘇生例では、不整脈の再発が致命的となりうるため、二次予防目的で植込み型除細動器ICDが積極的に植え込まれる。最近では、まだそのような発作を経験していない例でも、ハイリスクと評価されれば、一次予防としてICDが植え込まれることがある。しかしたとえハイリスクといえども、実際に使われるかもわからない高価な器械を、侵襲的処置によって体内に留置する、というやり方には当然抵抗もある。そもそも突然

死するのはこのようなハイリスク例ばかりではない。絶対数として多いのは、むしろ一見ローリスクとみられている群である。

この群の救命には、心室細動発生後3～5分以内に体外から電気ショックを加える必要があるが、救急車を待つのでは遅すぎる。予め現場近くに配備された除細動器を利用するしか方法はない。携帯型の自動体外式除細動器AEDは現場で市民による救命を可能にする唯一の道具である。AEDの操作に専門知識は一切不要で、解析、診断、充電などの部分はすべて自動化されており、治療のための操作手順を音声でガイドしてくれる。

2004年7月、AEDは市民誰もが使ってよいことになった。それと共にAEDは緊急時の使用に備え、航空機だけでなく、空港、ホテル、学校、スポーツ施設などに続々と配備されつつある。そのAEDを使って既に1年間に6例の救命が報告されている。さらなる救命率向上をめざすには、市民の協力が欠かせない。

総合討論

(司会) 井上 博
富山大学医学部 内科学

小川 聡
慶應義塾大学医学部 内科学／副院長

児玉 逸雄
名古屋大学環境医学研究所長