

● 特別講演

心臓突然死のリスク層別化

—世界レベルでみた有用な指標を知る—

東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野 池田隆徳

1 心臓突然死の実態

心臓突然死とは、一般にイベント発生後1時間以内の心臓由来の死亡のことを指す。総務省消防庁による院外心停止患者の救急搬送に関する全国ウツタイン様式集計2005-2008のデータによると、年間に約108000例が院外心停止をきたしており、このうち、心原性(心臓突然死に相当)と判断されたのは年間に約59000例(全体の約55%)である。人口(1億3千万人弱)比としては、0.045%の頻度で発生している。

心臓突然死の原因疾患を表1に示した¹⁾。器質的疾患・病態が90~95%, 非器質的疾患・病態が5~10%を占める。頻度として最も多いのは冠動脈疾患の約60%で、次に特発性心筋症の約30%, Brugada症候群などの遺伝性不整脈疾患の約5%と続く。わが国は欧米に比べて特発性心筋症とBrugada症候群の頻度が高いのが特徴である(欧米:冠動脈疾患 約80%, 特発性心筋症 約15%, Brugada症候群 1%未満)。直接の原因はほとんどが不整脈であり、心室性不整脈が約80%, 徐脈性不整脈が約20%を占める。

心臓突然死を予知するには、これらの疫学を念頭において検査を進めなければならない。

2 日常臨床検査指標の活用

日常の循環器臨床で行っている血液検査, 12誘導心電図, 胸部X線写真, 心エコー, ホルター心電図, 運動負荷心電図にも, 心臓突然死の予知に用いることのできる指標がある(表2)¹⁾。

1) 血液検査

心イベントとの関連で有用性が最も高いのは、脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)である。心不全などで上昇する心機能低下を反映する血液マーカーであり、基準値は $< 20 \text{ ng/mL}$ であるが、この値が $\geq 200 \text{ ng/mL}$ となれば心不全と判断されることが多い。高度に上昇($\geq 1000 \text{ ng/mL}$)した患者の予後は極めて不良とされており、心不全死のみならず心臓突然死をきたしやすい。

近年、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)が心イベントとの関連で注目されている²⁾。この状態が長く続くと心イベントをきたしやすくなる。CKDは糸球体濾過値(glomerular filtration rate: GFR) $< 60 \text{ mL/分/1.73m}^2$ と定義されているが、この値がさらに低下(目安として $< 30 \text{ mL/分/1.73m}^2$)すれば、心臓死の発現が高くなる。

2) 12誘導心電図

不整脈(伝導障害を含む)としては、心房細動と左脚ブロックが心事故と最も関連するとされており、多くの研究報告が発表されている。波形診断では、QRS幅延長, J波, ϵ 波, QT時間延長・短縮, ST低下・上昇, T波陰転・変動, T peak-end(Tp-e)時間延長などが有用である。以前は、QT dispersionも心事故の予知に有用とされてきたが、最近では否定的となっている。

QRS幅延長は、一般に120 msec以上とすることが多い。J波と ϵ 波はともにQRS波の終末

表1 心臓突然死の原因となり得る疾患あるいは病態(文献1)

I 器質的疾患・病態	II 非器質的疾患・病態
1. 冠動脈疾患	1. 遺伝性不整脈疾患
a. 急性心筋梗塞	a. Brugada症候群
b. 閉塞後の再灌流時	b. QT延長症候群
c. 不安定4狭心症	c. QT短縮症候群
d. 冠攣縮性狭心症	d. 早期再分極(J波)症候群
e. 心筋梗塞慢性期	e. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍
f. 虚血性心筋症	
2. 特発性心筋症	2. 電解質失調
a. 拡張型心筋症	a. 低カリウム血症
b. 肥大型心筋症	b. 低マグネシウム血症
c. 不整脈原性右室心筋症	3. 低酸素血症
3. 二次性心筋症	4. 代謝性アシドーシス
a. アミロイドーシス	5. 薬物過剰(中毒)
b. サルコイドーシス	a. 抗不整脈薬
c. 高血圧性心疾患	b. ジギタリス製剤
d. 糖尿病性心筋障害	6. 甲状腺機能障害
e. アルコール性心筋障害	7. 腎障害
f. 頻脈依存性心筋症	8. 肺疾患
4. 急性心筋炎	9. 脳血管疾患
5. 弁膜疾患	10. 心臓震盪
a. 僧帽弁閉鎖不全	
b. 大動脈弁狭窄	
c. 大動脈弁閉鎖不全	
d. 先天性心奇形	

部で記録される波形であり, J波(下壁または側壁誘導で記録)は特発性心室細動, ε波(右側胸部誘導で記録)は不整脈原性右室心筋症に起因する心室頻拍との関連が指摘されている。QT時間延長は, 12誘導心電図の中で最も長いQT時間で計測され, 心拍数補正した修正QT(QTc)時間が>500 msecに延長するとtorsade de pointesを発現する危険性が高くなる。逆に, QT時間短縮(目安としてQTc<300 msec)では心室細動発現の危険性がある。Tp-e時間は, 単一誘導(V₅など)におけるT波頂点からT波終末点の時間で測定され, この値が増大(>100 msec)すると, torsade de pointesや多形性心室頻拍発現の危険性がある。

3) 胸部X線

胸部X線写真では, 心胸郭比(cardiothoracic ratio: CTR)が有用である。心拡大を判定する

表2 日常臨床検査指標(文献1)

血液検査	BNP値上昇(>1,000 ng/mL) GFR低下(<30 mL/分/1.73 m ²)
12誘導心電図	QRS幅延長(>120 msec) J波(下壁または側壁誘導)の存在 ε波(右側胸部誘導)の存在 ST低下・上昇 T波陰転・変動 QT時間延長(>500 msec) QT時間短縮(<300 msec) Tpeak-end時間延長(>100 msec)
胸部X線写真	心胸郭比(>60%)
心エコー	左室駆出率(<40%) 左室拡張末期径(>55 mm) 左室肥大
ホルター心電図	非持続性心室頻拍の存在 心室期外収縮の頻発 (>3000拍/日)
運動負荷心電図	負荷中の不整脈の出現

BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド, GFR: 糸球体濾過値

指標であるが, 古くからCTRが大きい患者(目安として>60%)では心臓死が多いことが示されている。

4) 心エコー

心エコーは循環器における非侵襲的画像検査の代表であり, また簡便に行えることからその利便性は高い。器質的心疾患の合併が疑われた患者においては必須の検査である。心エコーは器質的心疾患の検索以外に, 心機能の評価検査としての役割も担っている。Simpson変法で計測された左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)低下(目安として<40%)が, 心臓突然死の予知に有用であることが多くの研究で示されている。LVEF低下以外には, 左室拡張末期径の拡大(目安として>55 mm)で有用性を示す報告が発表されている。

5) ホルター心電図

ホルター心電図などの携帯型心電計で検出された不整脈を, 心事故の予知に利用することができる。非持続性心室頻拍(nonsustained

ventricular tachycardia：NSVT)の存在と心室期外収縮(ventricular premature contraction：VPC)の数が有用とされている。両指標の比較では、NSVTのほうがエビデンスレベルとしては高い。NSVTは3連発以上のVPCの連続で周期が100拍/分以上と定義されており、VPCの数は>3000拍/日を有意とすることが多い。危険因子としてのVPCとNSVTの臨床的意義づけは、基礎心疾患や心機能によって異なる。一般に、冠動脈疾患と肥大型心筋症では有用性は高いとされている。

6) 運動負荷心電図の適応

運動負荷心電図には、マスター2階段試験、トレッドミル試験、自転車エルゴメータ負荷試験がある。不整脈の評価には、負荷中の心電図の連続記録が可能なトレッドミル負荷試験または自転車エルゴメータ負荷試験が適する。心イベントの予知には、負荷中の不整脈の出現とその種類が重要である。最も重要視されるのはNSVTあるいは多源性のVPCの出現である。徐脈性不整脈の出現、上室頻拍の出現も有用とされている。

3 特殊検査指標の活用

日本循環器学会³⁾および欧米の循環器学会⁴⁾から心臓突然死の予知と予防に関するガイドラインが発刊され、どのように対処したらよいかの道筋が示されている。致死性不整脈による心臓突然死は、図1に示したメカニズムで発現すると考えられている⁵⁾。この中で予知という観点で重要視されているのは、心機能異常、トリガー不整脈、再分極異常、脱分極(伝導)異常、自律神経活動異常である。したがって、心臓突然死を予知するにはこれらに関連した指標を評価すればよいということになる(表3)。ガイドラインで述べられ、かつわが国で現在使用されている検査指標を中心に解説する。

1) 左室駆出率

心機能異常を反映するLVEFは、現在、心臓突然死の予知におけるゴールドスタンダードとなっている。LVEF低下のカットオフ値は40%

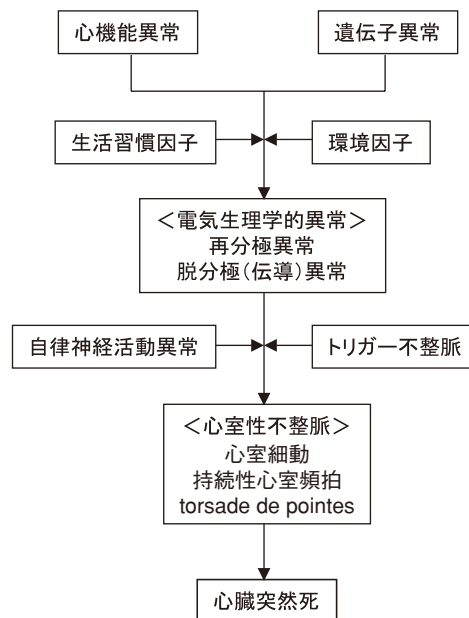


図1 心臓突然死の発現メカニズム(文献5より改変引用)

あるいは35%以下とすることが多いが、極端に30%以下とすることもある。値を下げれば心臓突然死に対しての特異度は上がるが、逆に感度は下がってしまう。わが国では、カットオフ値として40%を用いることが多い⁶⁾。LVEF低下の心臓突然死の指標としての有用性は、冠動脈疾患患者で最も確立している。最近では、拡張型心筋症においても最も信頼できる指標となつつある。

2) 非持続性心室頻拍

心室細動などの致死性不整脈のトリガー不整脈として、最も重要なのはNSVTの出現である。多形性で連結期の短いNSVTが危険なタイプとされてきたが、最近、連発数も重要であることが示された。8連発以上のNSVTはそれ以下の連発数のものに比べて、心臓突然死の発現が高くなる⁷⁾。

3) T-wave alternans

T-wave alternans(TWA)とは再分極異常を反映する心電学的指標であり、形の異なるT波が1拍ごとに交互(ABABAB…)に出現する現象

表3 特殊検査指標の解釈とその測定法

不整脈基質	検査法	検査(評価)指標
心機能異常	画像診断装置 問診(症状) 血液検査	左室駆出率 NYHA心機能 BNP
再分極異常	運動負荷試験 ホルター心電図	T-wave alternans 24時間T-wave alternans T-wave variability
脱分極(伝導)異常	加算平均心電図 ホルター心電図 電気生理学的検査	心室late potentials 24時間心室late potentials 心室性不整脈の誘発
自律神経活動異常	ホルター心電図 薬物負荷試験	心拍変動指標 Heart rate turbulence 圧受容体反射感受性
トリガー不整脈の存在	ホルター心電図 運動負荷試験	非持続性心室頻拍 頻発性心室期外収縮 重篤な不整脈

である。運動負荷中に記録した心電図をスペクトル解析することで測定されるマイクロボルトTWA(M-TWA)で、多くのエビデンスが示されている。現在、M-TWAは非侵襲的予知指標の中では、LVEFに次いで信頼性の高い指標となっている。M-TWAは、冠動脈疾患、心筋症、心不全などの心疾患を有する患者において有用とされている。わが国では、日本心電学会の体表微小電位基準委員会が中心となって、予知指標としてのM-TWAの有用性を評価している。心筋梗塞後の患者においては、心機能の程度にかかわらず、心臓突然死もしくは致死性不整脈イベントの予知に有用であることが示されている⁸⁾。

低心機能患者に限定した臨床試験として、ALPHA⁹⁾、MASTER¹⁰⁾、SCD-HeFTサブ解析¹¹⁾、ABCD¹²⁾がある。SCD-HeFTサブ解析を除く三つの試験では、総死亡あるいは心臓死の予知にM-TWAが有用であることを示している。不整脈イベントの予知には、MASTERとSCD-HeFTサブ解析は否定する内容であり、ALPHAやABCDなどは支持する内容である。わが国にも低心機能患者に限定したM-TWA

に関する臨床試験(PREVENT-SCD)がある。M-TWAの有用性を示す内容となっているが、持続性不整脈の頻発や運動負荷不耐などのため検査の不適応となることが多いことを問題点として挙げている(学会発表のみ)。

4) 再分極異常を反映する新しい指標

M-TWAのリスク評価における有用性が確立されると、(特許の問題もあって)異なった方法でTWAあるいはそれに準じた再分極異常を検出しようとする動きが出てきた。ホルター心電図でmodified moving average(MMA)法とよばれる手法を用いて、タイムドメイン解析で簡単にTWA(TD-TWA)を検出する方法もその一つである。すでに臨床で活用されており、その臨床的有用性を示す報告もいくつか発表されている¹³⁾。また、TWAを異なったタイムドメイン解析(これも特許の関係)で検出するT-wave variabilityとよばれる指標もあり、その有用性についても報告されている¹⁴⁾。

5) 心室late potentials

加算平均心電図で検出されるQRS波終末部の遅延電位である心室late potentials(LP)は、心室の脱分極異常(伝導遅延)を反映する指標であ

る。持続性不整脈の機序はリエントリーであるが、リエントリーが成立するには一方向性ブロックと伝導遅延の存在が必要である。一方向性ブロックは結果として形成されるものであるため確認することはできないが、伝導遅延はLPを検出することで確認できる。このように、LPはリエントリーの成立のしやすさ(持続性不整脈の発現)と関連する指標といえる。心室性不整脈が持続すると心臓突然死の危険性が高くなるため、心室LPは心事故の予知にも活用される。最近では、LPはホルター心電図を用いて24時間解析することも可能となっている。

心室LPの臨床的な有用性は、標的する不整脈あるいは基礎心疾患によって大きく異なる。不整脈との関連においては、器質的病態に基づく持続性(単形性)心室頻拍で最も高い。器質的心疾患別では、(陳旧性)心筋梗塞で最も確立している¹⁵⁾。しかし、冠動脈バイパス術後患者を対象にしたCABG Patch¹⁶⁾のように、その有用性を否定する研究も報告されたため、以前ほどの信頼性はない。一方で、Brugada症候群あるいは特発性心室細動のリスク評価には有用とされており、心室LPは最近ではこれらの疾患で最も活用されている^{17,18)}。

6) 心拍変動指標

心拍変動(heart rate variability : HRV)とは、自律神経のゆらぎによる心拍数の周期的変動のことであり、心電図の正常洞調律時のRR間隔を用いて解析される。HRVは自律神経活動の全般的な評価と、短時間の迷走神経活動を評価することに適する。HRVの致死性不整脈あるいは心臓突然死の予知における有用性はATRAMI¹⁹⁾で確立された。欠点としては、持続性心房細動や期外収縮が散発する例では評価できないことである。

HRVの解析法には、タイムドメイン(時間領域)解析、スペクトル(周波数領域)解析、非線形解析がある。心臓突然死の予知において、多くのエビデンスが出されているのは、タイムドメイン解析で得られる指標である。その中でも全区間で評価される正常RR(NN)間隔の標準偏差

(standard deviation of the NN intervals : SDNN)の低下が最も重要である。心筋梗塞後患者において研究報告が多く出されている。

7) 圧受容体反射感受性試験

圧受容体反射感受性(baroreceptor reflex sensitivity : BRS)試験は、頸動脈洞に存在する圧受容体を介しての迷走神経系の反射機能をみる試験である。本試験では、 α_1 受容体刺激薬のフェニレフリン塩酸塩が使用される。BRS(迷走神経活動)が低下した例では、致死性不整脈あるいは心臓突然死の発現が高いことが示されている。BRSの有用性もHRVと同様にATRAMI¹⁹⁾で確立された。わが国ではBRS試験をリスク評価に用いている施設は少ないが、欧州では使用頻度の高い指標である。

8) heart rate turbulence

heart rate turbulence(HRT)とは、1発のVPCを基点とし、代償性休止期後のRR間隔、すなわち心拍がどのように変動するかをみたものである。turbulence onset(TO)とturbulence slope(TS)の二つのパラメータを用いて判定される。自律神経活動障害、特に副交感(迷走)神経活動異常を反映する指標であるが、迷走神経と交感神経のバランスをみる指標でもある。VPC後の心拍の変動の低い患者では致死性不整脈あるいは心臓突然死をきたしやすいことが示されている。特に、心筋梗塞後患者で有用性が高いとされている²⁰⁾。最近、拡張型心筋症においても有用であることが示された²¹⁾。

欠点としては、VPCのみられない患者では測定できないことである。このような場合はHRVで自律神経活動を評価することになる。逆に、VPCが頻発する患者でも、VPC後の正常心拍の変化が観察できないため、判定不能になってしまう。

9) 電気生理学的検査

心臓電気生理学的検査(electrophysiologic study : EPS)は心臓突然死の予知における唯一の侵襲的な検査法である。電極カテーテルを心腔内に挿入し、リエントリーの成立要因である伝導遅延の存在を心内からみたものである。あ

くまでも侵襲的な検査であるので、スクリーニングで行うというよりは、危険性の高い患者を絞り込むための二次検査として位置づけられる。

以前は、心室電気刺激で持続性(単形性)VTが誘発された場合を陽性としていたが、最近ではBrugada症候群でのリスク評価で行われているように、VFの誘発も陽性とする。欠点としては、誘発試験のプロトコールの違い(早期刺激の刺激数や刺激間隔の設定など)で予知精度が変化することである。

予知指標としてのEPSの有用性を示した臨床試験としてMUSTT²²⁾がある。この試験のサブ解析で、EPSガイド下での植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator : ICD)の適応決定の妥当性、すなわちEPSが予知指標として有用であることが示された²²⁾。一方で、予知指標としてのEPSの限界を指摘した臨床試験もある。MADIT-IIのサブ解析²³⁾では、EPSによる心室性不整脈の誘発が、その後のICDの適切作動(心室性不整脈の自然発症)と関連しなかったことを示している。

文 献

- 1) 池田隆徳, これでわかる危険な不整脈の診かたと治療: 心臓突然死を予防するノウハウを知る. 東京: 南江堂; 2008. p.188.
- 2) 日本腎臓学会編集, CKD診療ガイド. 東京: 東京医学社; 2007. p.116.
- 3) 日本循環器学会, 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン2003-2004年度合同研究班報告. *Circ J* 2005;69 Suppl IV:1209-65.
- 4) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 Issue 5: e247-346.
- 5) Ikeda T, Yusu S, Nakamura K, et al. Risk stratification for sudden cardiac death. *Circ J* 2007;71 Suppl A: A-106-14.
- 6) Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:79-82.
- 7) Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L, et al. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2010;122:455-62.
- 8) Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 2268-74.
- 9) Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1896-904.
- 10) Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1607-15.
- 11) Gold MR, Ip JH, Costantini O, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation* 2008;118:2022-8.
- 12) Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: Strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:471-9.
- 13) Sakaki K, Ikeda T, Miwa Y, et al. Time-domain T-wave alternans measured from Holter electrocardiograms predicts cardiac mortality in patients with left ventricular dysfunction: A prospective study. *Heart Rhythm* 2009;6:332-7.
- 14) Couderc JP, Zareba W, McNitt S, et al. Repolarization variability in the risk stratification of MADIT II patients. *Europace* 2007;9:717-23.
- 15) Abe A, Ikeda T, Tsukada T, et al. Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: Insights into pathophysiology and risk stratification. *Heart Rhythm* 2010;7: 675-82.
- 16) Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial

- infarction: A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:722-30.
- 17) Bigger JT; the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
 - 18) Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: Insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1628-34.
 - 19) La Rovere MT, Bigger JT Jr, et al; for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:478-84.
 - 20) Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;353: 1390-6.
 - 21) Miwa Y, Ikeda T, Sakaki K, Miyakoshi M, Ishiguro H, Tsukada T, et al. Heart rate turbulence as a predictor of cardiac mortality and arrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: A prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:788-95.
 - 22) Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med* 2000;342:1937-45.
 - 23) Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, et al. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *Am Coll Cardiol* 2006;47:98-107.