



診療と新薬 Web

自律神経からみた不整脈治療戦略

横浜南共済病院／副院長（循環器センター／部長）

西崎光弘

表 1 に自律神経活動の観点から頻脈性不整脈についてまとめたが、これらの不整脈のうち筆者がこれまで検討してきた疾患を中心にピックアップし（流出路起源の特発性心室性不整脈，たこつぼ心筋症，冠攣縮性狭心症，Brugada 症候群，心房細動の頻拍化）概説する。

I. 流出路起源の特発性心室性不整脈

流出路には右室流出路と左室流出路があるが，流出路は高い位置にあり心室性不整脈は下向きのベクトルであるから II，III，aVF 陽性であり，右室の流出路であれば左脚ブロック，左室の流出路であれば右脚ブロックを示す。右室流出路起源が心室性不整脈の 8 割以上を占めるが，これはカテコラミンや運動等に伴う交感神経緊張により出現しやすく，β遮断薬が奏効する。

一方，頻度は少ないものの左室流出路からの不整脈も存在し，われわれは 6 症例についてその機序の詳細を検討している¹⁾。運動負荷により持続性となり，頸動脈洞マッサージ等で迷走神経緊張を加えると停止する例がある。また，ATP，β遮断薬，ベラパミル投与により停止し，イソプロテレノール投与で持続性もしくは心室期外収縮の増加が認められることから，左室流出路起源の心室性不整脈についても交感神経の影響が極めて強いことが明らかとなった。検討した 6 例ではすべてカテーテルアブレーションが左室流出路で成功し，発作が抑制されているが，高齢者等であれば内服による加療を選択せざるを得ないケースもあろう。不整脈の起源には「リエントリー」「撃発活動」「自動能」があるが，左室流出路起源の心室性不整脈も右室流出路起源と同様に撃発活動が発生機序である。この撃発活動は

表 1 自律神経活動と頻脈性不整脈

	交感神経緊張	副交感神経（迷走神経）緊張
上室性不整脈	① 発作性心房細動（日中型，運動） ② 心房細動の頻拍化：心不全 ③ 発作性上室性頻拍： 心房頻拍， 房室結節リエントリー性・ 房室リエントリー性頻拍	① 発作性心房細動（夜間型，食後，飲酒）
心室性不整脈（VA）	① 流出路起源の特発性 VA ② 心筋虚血，MI に伴う VA ③ たこつぼ心筋症 ④ 遺伝性不整脈疾患： QT 延長症候群（LQTS1,2）； 運動，水泳，音刺激 カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）； 運動，緊張	① 特発性 VA ② 冠攣縮性狭心症 ③ 遺伝性不整脈疾患：Brugada 症候群

（著者による作表）

カテコラミンに関係し、交感神経緊張によって発生しやすく、迷走神経刺激により抑制される。

II. たこつぼ心筋症

たこつぼ心筋症は1990年、日本から初めて報告された。胸痛等の症状で発症し、心筋梗塞類似の心電図所見を示す。冠動脈は正常で、左室造影では極めて特異的な所見が示される。心尖部が全く動なくなり、心基部が過収縮状態になる。この像(Apical ballooning)が「たこつぼ」に似ていることから、この名称が付けられた。

これも交感神経が影響する病態であるが、精神的・肉体的ストレスで生じやすいことから、「ストレス心筋症」とも言われている。一般的に予後は良好とされるが、不整脈を生じ、まれには致死的な特発性心室細動や心破裂等を伴うこともある。

2004年10月23日の新潟県中部地震が、たこつぼ心筋症が注目される契機となっている。地震発生後1カ月でたこつぼ心筋症が16例発症し、これは地震発生以前の24倍であることが報告されたのである²⁾。ストレスが大きく関与することから、自律神経が影響する病態であることは明らかで、近年わが国では大きな地震が増えていることから、今後も被災した方々に対して留意すべき疾患であると考えられる。

治療については β 遮断薬をはじめとする薬物療法が選択され、ICD植込みも有効である可能性はあるが、現時点ではエビデンスに乏しい状況である。

再発率は報告によりまちまちで、0～22%の幅がある。また、致死的不整脈が生じる背景は明らかではないが、以前からQT延長がリスクマーカーとされている。また、われわれはJ波(J wave)に注目し検討を行っているが、これを有するたこつぼ心筋症では心室頻拍、心室細動が起きやすいことが示されている^{3)～5)}。たこつぼ心筋症については、過大なストレス下にいる方々に対し、J波とQT延長の2つの誘因に注目してアプローチする必要があると考える。

III. 冠攣縮性狭心症

冠攣縮性狭心症は、1959年のPrinzmetalの報告に遡る⁶⁾。通常狭心症は冠動脈のアテローム硬化により発症するが、冠攣縮性狭心症はスパズムによ

り虚血を生じ発症する。このスパズムはアセチルコリン負荷で誘発され、硝酸薬により解除されることから、診断についてもアセチルコリン負荷が用いられる。この病態も自律神経の影響を受けやすいもので、夜間の睡眠時に多くみられる。

1982年、Millerらは攣縮による狭心症では突然死が多いことを報告し⁷⁾、1992年にMyerbrugらは、冠攣縮に伴う無症候性心筋虚血が致死的不整脈に関係することを示した⁸⁾。Myerbrugらの報告では、2分間に「ST上昇→非持続性心室頻拍→多形性心室頻拍→心房細動」という経過を示した症例を呈示しており、この間患者の自覚症状は少なく、無自覚のまま心室細動により突然死に至る可能性がある。

われわれはこれらの報告に着目して、60例についてホルター心電図で検討した⁹⁾。無投薬の状態での平均42時間のホルター心電図により、多形性心室頻拍が8例で認められ(うち無症候性ST上昇が4例)、さらに73カ月経過を追ったところ、多形性心室頻拍を有する8例のうち2例が亡くなっていた。そこで、冠攣縮性狭心症での不整脈発生基質についてさまざまな角度から検討した。詳細は省くが、以下に研究の結果をまとめる。

① 無症候時において心室早期刺激により心室性不整脈の誘発性は有意に高く、冠攣縮誘発時の不整脈出現にも関係し、その頻度および重症度は亜硝酸剤投与後で改善する¹⁰⁾。

② QT dispersion (QTD) は無症候時に高値を示し、その程度は冠攣縮誘発時に心室性不整脈を認めた群において強く認められ、亜硝酸剤による冠攣縮の完全寛解により改善する。また、心停止や失神を伴う異型狭心症群においてQTDが高値である¹¹⁾¹²⁾。

③ 無症候時においてTWA (Time Domain) は高値を示し、陽性率が高く、陽性的中率は100%である。また、心室頻拍を示す例にその程度は強い¹³⁾。

④ 無症候時にJ波(ER; early repolarization)を認める頻度は高く、冠攣縮誘発時にさらに高率に出現する。とくに心室細動蘇生例ではJ波陽性例が多く認められ、さらに陽性TWAの併有がリスク因子となる^{14)～16)}。

近年のAEDの進歩により冠攣縮性狭心症による突然死例の経験が増え、本病態に対する薬物療法には限界があることが徐々に明らかとなってきた。本

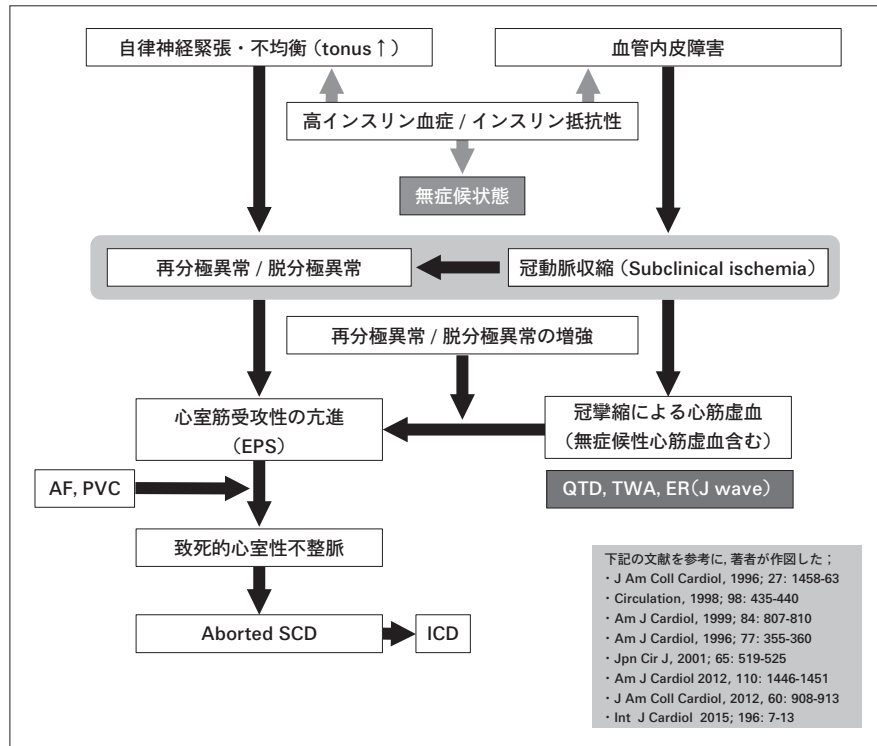


図1 無症候性冠攣縮性狭心症例における、致死的不整脈の出現から心臓突然死 (SCD) 発症までの仮説

邦のICD植込みに関するガイドラインでは、「薬剤等による十分な治療でもリスクが高い場合」はクラスIIbとしてICD適応が推奨されていることから、われわれは3施設で冠攣縮狭心症および致死的不整脈の症例23例にICDを植え込み、2.9年経過を追った¹⁷⁾。その結果、全例が生存したが、4例に心室細動、1例にPEAを認めている。この検討ではJ波やTWAのデータを収集することができず不整脈再発予知につながる指標は見いだせなかったが、致死的心室性不整脈を有する冠攣縮性狭心症患者のCPA再発のリスクは高く、ハイリスク症例では内服治療に加えICD植込みは適切な治療法であると結論付けた。

ここで無症候状態の患者を想定し、致死的不整脈の出現から心臓突然死 (SCD) 発症までの仮説を述べてみよう (図1)。一般的にspasticであるが心電図変化がなく無症候状態である。しかし、自律神経緊張・不均衡があり、内皮障害も指摘されていて、高インスリン血症 / インスリン抵抗性である。血管内皮障害は冠動脈の収縮を起こし、かつ自律神経の不均衡は脱分極・再分極異常を形成し冠動脈の収縮も生じ、心室筋受攻性の亢進 (EPS) は、虚血があれば一層増強する。心房細動 (AF) や心室期外収

縮 (PVC) を有する場合は、これがトリガーとなって致死的心室性不整脈を起こすが、救命し得ればICD治療となる。われわれは無症候状態における救命につながる糸口として、TWAやJ波による予測を考えている。

IV. Brugada 症候群

Brugada 症候群は1992年、二人のBrugadaにより報告され、coved型ST上昇により心肺停止蘇生例で再発されやすく、致死的不整脈が生じやすいことが示された¹⁸⁾。

診断については、自然発生もしくはNaチャンネルブロッカー、あるいは第一肋間上の記録によりType1の心電図を示し、かつ、①心室細動または多形性心室頻拍の既往 (記録)、②心臓性突然死の家族歴 (45歳以下) またはcoved型ST上昇の心電図を家族に認める、③電気生理学的検査における多形性心室頻拍・心室細動誘発、④失神や夜間の瀕死期呼吸、の4つのうち1つ以上を満たすものとされる。“Type1の心電図”とは、J波が2mm以上、T波逆転、coved型でゆっくり下がっていくものであり、念頭に置いておきたい心電図所見である。影響因子としては副交感刺激があり、Na

チャンネル遮断薬が挙げられる。交感神経刺激・作動薬により予後不良型から良好型への移行が見込まれ、キニジンやシロスタゾールといった抗コリン作用を有する薬物の効果が認められる。

症例を呈示する。49歳男性で、父親が45歳、兄が49歳で突然死している。本人はこれまで心電図異常を指摘されていないが、49歳時の飲酒後（迷走神経緊張）に突然意識消失し、家族により発見された。救急隊到着時点では意識清明であったが、救急搬送中に痙攣、CPAとなり、モニター上心室細動でAED施行により洞調律に戻り、意識レベルは回復した。当院到着後も心室頻拍/心室細動を繰り返し、アミオダロン投与とDCにて洞調律を維持。精査加療目的で緊急入院となった。入院翌日にはSTは戻りcoved型は認められず正常となった。退院後4回の心室細動再発がありICDが作動しているが、いずれも就寝中や夕食後、あるいはソファでの座位と、すべて迷走神経緊張の状態であり、Brugada症候群についても自律神経が大きく関与することが分かる。こうしたBrugada症候群例を健診等で見いだすのは不可能に近く、不整脈性の失神を起こすといったかたちで日常生活の中で顕性化されなければ予測は困難であろう。

Brugada症候群の治療は、急性期であれば心室細動予防としてイソプロテノールが著効し、慢性期にはキニジン、シロスタゾール、また日本のデータではベプリジルが有効とされる。非薬物療法ではICD植込みと、近年ではカテーテルアブレーションも用いられている。ICD植込みの適応については、欧米のガイドラインでは心電図が“Type 1”であるかどうかが重視されており、心停止や持続性心室頻拍がない場合でも、「自然発生Type 1 ECGかつ心室性不整脈が原因と判断される失神の既往」があればICDが有用であるとされている。カテーテルアブレーションについては、Nademaneeの方法¹⁹⁾が注目されており、本邦でも実施例がみられ始めている。

V. 心房細動の頻拍化

β 遮断薬が心不全、とくに左室収縮機能が低下した心不全患者の予後を大幅に改善することは多くのエビデンスにより明らかにされている。ところが近年、心房細動を合併する左室収縮機能の低下に基

づく心不全患者に対しては、洞調律患者に比し、 β 遮断薬の予後改善効果は明らかではないことが、メタ解析の結果として報告された²⁰⁾。洞調律13,946例、心房細動3,066例、1～5年間の観察で、 β 遮断薬は洞調律群において全死亡率を有意に減少させたが、心房細動群では有効性を示さず、心房細動群のすべてのサブグループ（年齢、性別、LVEF、NYHA、HR、Medication therapy）において有効ではなかった。したがってこの論文では、「 β ブロッカーは心不全と心房細動を有する例の予後改善に標準的治療と考えるべきでない」と結論されている。しかしながら、このメタ解析の対象となった症例データは“古い”ものであり、本邦ではピソプロロールのテープ剤等により、きめが細かい β 遮断薬の投与がなされていることから、この結論は少なくとも今日の日本の状況には妥当しないと考えている。加えて、心房細動に対する治療としてカテーテルアブレーションが急速に進歩しており、また両室ペースメーカーも登場していることから、心房細動の頻拍化に対する治療は、このメタ解析の以降に新たなステージに立っていると考えられる。

カテーテルアブレーションについては、発作性心房細動の原因のほとんどは肺静脈起源の心房性期外収縮であることから、高周波アブレーションにより肺静脈を囲むように焼灼し、心房への伝導を遮断する手技が有用である²¹⁾。また、肺静脈の解剖が良好であれば冷凍アブレーションが施行可能である。これは亜酸化窒素ガスによる急速な冷凍によりバルーン接触部を $-40\sim-50^{\circ}\text{C}$ で180秒実施することで凍結、固着するもので、バルーンの形状により1回の冷凍アブレーションで肺静脈の電気的な隔離の確認が完結する。

β 遮断薬が心房細動を有する心不全症例に有用であることにはしばしば遭遇する。 β 遮断薬“だけ”では予後の改善は困難であるかもしれないが、アブレーション等の治療を併用することで、先ほど示したメタ解析結果とは異なる結論が見出されることが推測されるのである。

ま と め

冒頭で述べた自律神経が関与する頻脈性不整脈に対する治療について表2にまとめた。この表からも、交感神経緊張型の頻脈性不整脈において、薬物

表2 自律神経活動が関与する頻脈性不整脈の治療

		薬物	カテーテル アブレーション	ICD 治療
交感神経緊張	① 発作性心房細動	○β	○	—
	② 心房細動の頻拍化	○β	○	—
	③ 発作性上室性頻拍	○β	○	—
	① 流出路起源の特発性VA	○β	○	—
	② 心筋虚血, MIに伴うVA	○β	○	○
	③ たこつぼ心筋症	○β	—	△
	④ 遺伝性不整脈疾患: LQTS, CPVT	○β	△	○
副交感神経緊張	① 発作性心房細動	○	○	—
	① 特発性VA	○	○	—
	② 冠攣縮性狭心症	○	—	○
	③ 遺伝性不整脈疾患: Brugada 症候群	○	△	○

(著者による作表)

療法としてβ遮断薬は必須であることは明らかである。心不全例では急性期等では内服が困難な場合も多いことから、高血圧の合併がある症例であれば、ビソプロロールのテープ剤は大きなアドバンテージを有すると思われる。

COI (conflict of interest) の開示: 本論文を掲載するにあたり、トーアエイヨー株式会社による財政支援を受けた。

文 献

- 1) Yamawake N, Nishizaki M, Hayashi T, et al: Autonomic and pharmacological responses of idiopathic ventricular tachycardia arising from the left ventricular outflow tract. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; **18**: 1161-6.
- 2) Sato M, Fujita S, Saito A, et al: Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called 'Takotsubo' cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ J* 2006; **70**: 947-53.
- 3) Shimizu M, Nishizaki M, Yamawake N, et al: J wave and fragmented QRS formation during the hyperacute phase in Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2014; **78**: 943-9.
- 4) Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR: Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015; **12**: 387-97.
- 5) Shimizu M, Nishizaki M, Yamawake N, et al: A case of Takotsubo cardiomyopathy showing two modes of initiation for ventricular fibrillation: Augmented J-wave and torsade de pointes with QT prolongation. *Heart Rhythm Case Reports* 2016; **2**: 436-40.
- 6) Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, et al: Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959; **27**: 375-88.
- 7) Miller DD, Waters DD, Szlachcic J, et al: Clinical

characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. *Circulation* 1982; **66**: 588-92.

- 8) Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, et al: Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1451-5.
- 9) Nishizaki M, Arita M, Sakurada H, et al: Polymorphic ventricular tachycardia in patients with vasospastic angina—clinical and electrocardiographic characteristics and long-term outcome. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 519-25.
- 10) Nishizaki M, Arita M, Sakurada H, et al: Induction of polymorphic ventricular tachycardia by programmed ventricular stimulation in vasospastic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1996; **77**: 355-60.
- 11) Suzuki M, Nishizaki M, Arita M, et al: Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1998; **98**: 435-40.
- 12) Parchure N, Batchvarov V, Malik M, et al: Increased QT dispersion in patients with Prinzmetal's variant angina and cardiac arrest. *Cardiovasc Res* 2001; **50**: 379-85.
- 13) Shimada H, Nishizaki M, Fujii H, et al: Ambulatory electrocardiogram-based T-wave alternans in patients with vasospastic angina during asymptomatic periods. *Am J Cardiol* 2012; **110**: 1446-51.
- 14) Oh CM, Oh J, Shin DH, et al: Early repolarization pattern predicts cardiac death and fatal arrhythmia in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol* 2013; **167**: 1181-7.
- 15) Kitamura T, Fukamizu S, Hojo R, et al: Early repolarization pattern and its day-to-day dynamic change as markers for ventricular fibrillation in patients with vasospastic angina. *Europace* 2016; **18**: 1252-8.
- 16) Inamura Y, Nishizaki M, Shimizu M, et al: Early repolarization and positive T-wave alternans as risk

- markers for life-threatening arrhythmias in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol* 2015; **196**: 7-13.
- 17) Matsue Y, Suzuki M, Nishizaki M, et al: Clinical implications of an implantable cardioverter-defibrillator in patients with vasospastic angina and lethal ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**: 908-13.
- 18) 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**: 1391-6.
- 19) Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al: Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011; **123**: 1270-9.
- 20) Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al; β -Blockers in Heart Failure Collaborative Group: Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; **384**: 2235-43.
- 21) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; **339**: 659-66.
-