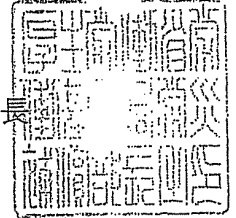


基労発第0818001号
平成16年8月18日

埼玉医科大学
教授 [REDACTED] 殿

厚生労働省労働基準局
労災補償部長



業務上疾病に係る国内外の研究動向等に関する意見書の提出
について（依頼）

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。日頃より労災補償行政の推進に格別のご高配を賜り感謝申し上げます。

さて、厚生労働省では、被災労働者の保護及び福祉の増進を目的に労災保険制度を実施しております。このうち、業務上疾病の範囲の見直し、認定基準の改廃等は、業務上疾病等に係る国内外の研究動向等を取りまとめた医学的知見に基づき充実を図っているところです。

そこで、今般、行政運営上の参考に資する目的で、国内外の研究動向等を早急に把握する必要がありますので、下記テーマに関する意見書の作成をご依頼申し上げます。

なお、詳細につきましては、別紙依頼要領のとおりでございますので、お引き受け下さいますようお願い申し上げます。

記

1 テーマ

心停止（心臓性突然死を含む）に関する意見書

2 趣旨

心臓性突然死に係る最新の医学的知見を収集し、現行認定基準における考え方について医学的な整理を行う。

3 提出について

(1)期限 平成16年12月27日

(2)枚数 400字詰め用紙250枚以内としてください。

業務上疾病に係る国内外の研究動向等に関する意見書 依頼要領

1 趣旨・目的

業務上疾病の範囲の拡大や認定基準の改廃等は、最新の医学的知見を把握した上で策定、又は見直しの必要性の検討を行うことが重要である。

このため、医学専門家から、業務上疾病に係る国内外の研究動向等に関する医学文献や動向・情報を意見書として作成いただき、今後の労災補償行政の運営に資することとする。

2 依頼先

原則として、医学専門家個人に依頼するものとする。

3 意見書に対する謝金

執筆謝金として取扱う。金額は、400字詰め原稿用紙1枚当たり4千円として意見書の頁数に応じて、支払う。

執筆謝金の支払いに当たっては、所要の源泉徴収を行う。

なお、執筆は原則本要領に基づく依頼を引き受けた者が行うものとする。ただし、意見書の作成に当たり、共同執筆者を要する場合は、その者と共同で執筆できるものとする。この場合、意見書の提出に併せて共同執筆部分とその者の氏名、住所及び執筆謝金振込先金融機関を明らかにし（様式任意）、共同執筆者には、執筆した分量に応じた執筆謝金を、指定の銀行口座に支払うこととする。

4 意見書の著作権等

意見書の著作権は国に帰属する。なお、意見書は、必要に応じ、専門検討会等での活用、一般への公表等が行われることもある。

5 問い合わせ先（事務局）

厚生労働省労働基準局

労災補償部補償課職業病認定対策室

住所：東京都千代田区霞が関1-2-2

電話：03(5253)1111(内線5570、5571) FAX：03(3502)6488

心停止、心臓性突然死の予知、診断、治療、予防

埼玉医科大学

本稿では、突然死、心臓突性然死の定義、疫学、病態、治療、予防について、最近の医学的見解も入れて、総説的に述べる。

I. 心臓性突然死の定義と分類

1) 一般的定義とその差異

突然死の定義は、WHO (ICD)¹⁾、Kuller²⁾、Myerburg³⁾らによって提唱されている。これらの定義では、1) 急激な発症から死にいたる時間、2) 死に先行した病気や障害の有無、3) 死亡の意外性、4) 死に至った特殊要因の有無、について検討を加える必要性が述べられている。その結果、突然死は、「一見健康と思われる人が、日常生活中に、臨床的に予見できない急激な死を遂げることであり、発症から急激に死亡にいたった原因として、外因死を除外したものである」と定義されるのが一般的である。

時間経過については、急激な発症から死亡までの時間をどの程度とするかは、正確な時間の把握が難しいことが少なくない。突然死の場合に、前駆症状を認めることがあるが、その多くは疲労感、脱力感等の非特異的なものである。これを意味あるものとする、急激な発症とはいえなくなるが、死に至る重症疾患の発症は突然で急速な経過をとったとも考えられる。また、症状発症前の段階の疾病がすでにあったことが発症後に確定できても、一見、健常者にみえれば、この条件を満たすことになる。高コレステロール血症、糖尿病等の複数の冠動脈危険因子を有し加療中であつたが無症状の人が、急激に発症して短時間の経過で死亡した場合においても、突然死と診断する。死亡直前に、胸痛等を訴えており、心筋梗塞発生が強く疑われる場合には、心臓性突然死と診断することができる。基礎病態である冠動脈硬化症は、臨床徴候出現前から長期間存在したことは確実であるが、虚血性心疾患の初発症状から死亡までが1時間以内であり、定義上は心臓性突然死となる。

死亡に先行する疾病の有無については、慢性の消耗性疾患（心不全、呼吸不全）や悪性腫瘍に罹患している人が、症状が悪化しつつあり、ある日急に亡くなった場合は、通常は突然死には含めない。また、死亡の意外性とは、見かけ上社会生活を普通にいたなっていて健康に見える人が、死亡した場合を意味する。死亡に至った特殊要因では、事故、中毒死等の外因がなく、内因性疾患による死亡であることが条件になる。

2) ICD-10における心臓性突然死の分類

WHO は、世界的な人口動態統計を得るために、International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision、通称ICDを提唱している¹⁾。我が国でも、厚生省大臣官房統計情報部から「疾病、傷害および死因統計分類提要、ICD-10 準拠」として翻訳され出版されている。そこでは、IX 章循環器系の疾患（I 00-I 99）の中で、その他の型の心疾患（I 30-I 52）中のI 46 心停止の項に表1のように分類されている⁴⁾。

表1 IC-10 における心停止の項

I46	心 停 止
	除外：下記の合併症：
	・流産，子宮外妊娠または胎状奇胎妊娠(O00－O07，O08.8)
	・産科手術および処置(O75.4)
	心原性ショック(R57.0)
I46.0	蘇生に成功した心停止
I46.1	心臓性突然死<急死>と記載されたもの
	除外：突然死<急死>：
	・NOS(R96.－)
	・心筋梗塞を伴うもの(I21－I22)
	・伝導障害を伴うもの(I44－I45)
I46.9	心停止，詳細不明

心停止とは心拍出が消失し体循環が停止した状態を意味する。心電図上は、電気的活動のみられない心停止 (cardiac arrest) (図1)、心室細動 (図2) が主な所見である。特殊な場合として、電気的活動 (QRS 波) は認められるが心臓収縮が生じない電気収縮解離がある。I46.0 は、蘇生に成功した心停止例で、心電図記録やその後の検査で、原因と基礎疾患の有無等を明らかにすることができる。

図1 心停止 (心静止) の心電図

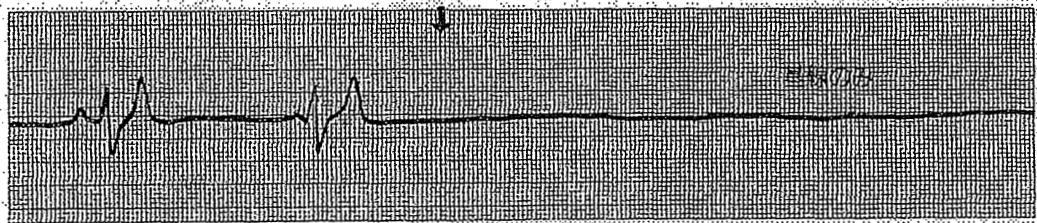
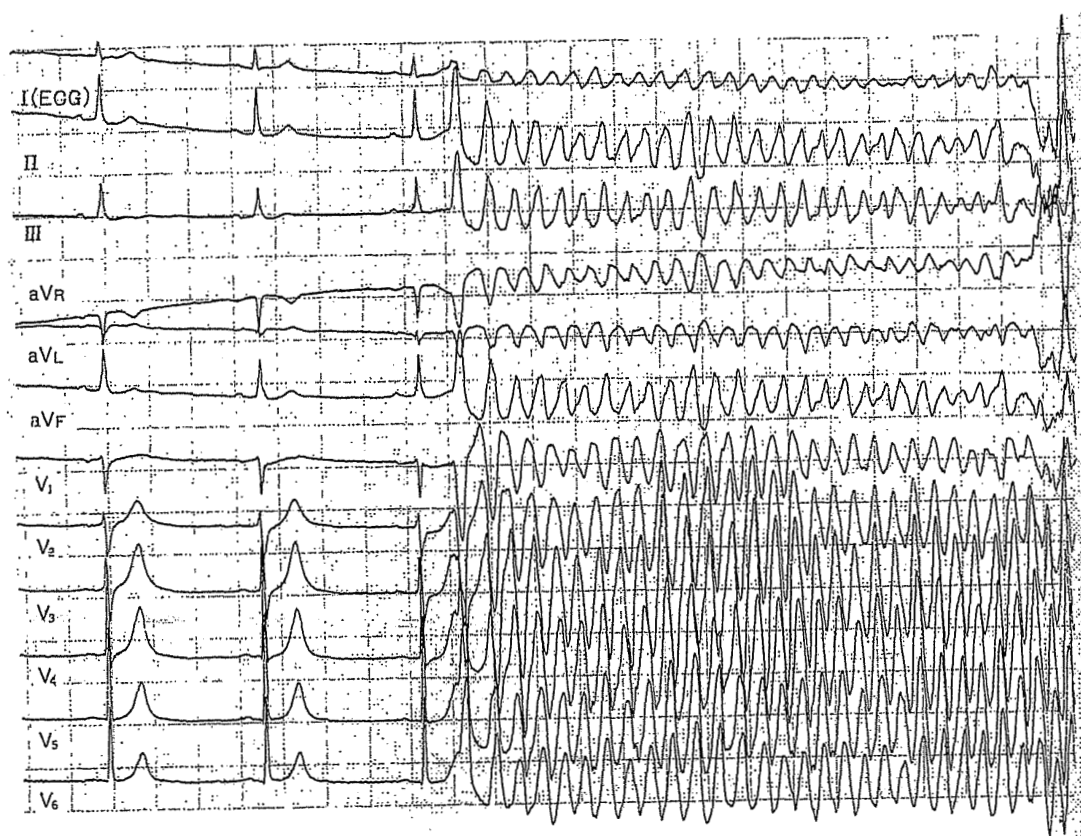


図2 心室細動の心電図



ICD-10 分類で他の記載部分では、「I46. 1 心臓性突然死（急死）と記載されたもの」と、心筋梗塞を伴うもの（I 21-I 22）、あるいは伝導障害を伴うもの（I 44-I 45）は除外されている⁵⁾。ICD 分類では、心臓性突然死は心筋梗塞、心室伝導障害による突然死を除いた、心臓疾患による急死で原因不明のものと定義されている。また、診断名不明確および原因不明の死亡（R95-R96）の中に、「R96 その他の突然死＜急死＞、原因不明、除外：心臓性突然死と記載されたもの（I46, 1）」と分類されている（表2）。この R96 であげられているのは、原因不明の他の突然死であり、「R96. 0 即死」と「R96. 1 他に説明がない、症状発現から 24 時間以内の死」が含まれている。したがって、ICD-10 に基づく死因分類上は、死因の明らかでない急死に対してのみが、突然死と診断されることを意味する。急死の中で、即死例を分けている理由は、即死例は心原性であること確率が高く、この R96. 0 では心臓疾患が原因となっている可能性が大とし、それに比較して、心臓性突然死の確率の低い群を R96, 1 として分類しようとする立場がとられていると考えられる。

表2 IC-10における突然死＜急死＞の項

診断名不明確および原因不明の死亡(R95-R99)	
除外：産科的死亡 NOS(O95)	
原因不明の胎児死亡(P95)	
R95	乳幼児突然死症候群 ※ SIDS
R96	その他の突然死＜急死＞，原因不明 除外：心臓性突然死＜急死＞と記載されたもの(I46.1) 乳幼児突然死症候群(R95)
R96.0	即死
R96.1	発症後24時間未満の死亡で他に説明がないもの 暴力による死亡でも即死でもなく，しかも原因が発見できない死亡 疾病の徴候のない死亡
R98	立会者のいない死亡 死体が発見され，しかも何らその原因が判明しない場合 発見死体
R99	その他の診断名不明確および原因不明の死亡 原因不明の死亡 死亡 NOS

臨床的には、疾患の自然歴の中で起こる予期しない突然の死も突然死とみなすことが一般的である。しかし、ICD-10の準拠して、原因不明例に限定して突然死の病名をつけるのか、臨床経過から判断した死の様態から診断するのかが、混同されているが現状がある。また、急性心筋梗塞に続発して心室細動となり発症から1時間以内に死亡した例では、原因疾患として心筋梗塞が明らかであっても、心臓性突然死との診断名も併記することは、現実にはしばしば行われている。

即死の“即”等については、どの程度の時間経過を意味するのか議論がある。循環器病学の立場からは、研究目的によって、発症から30秒から24時間以内までの幅広い定義が用いられている。本稿では、原則的には、心臓疾患の有無を診断がされてたか否かは問わずに、「予期しない急速な経過で発症から、原則として1時間以内の死亡を心臓性突然死とする」、一般的な定義を用いて、論を進める。

II. 心臓突然死の原因疾患と機序

1) 疫学的研究

(1) 剖検による研究結果

東京都監察医務院での剖検症例を対象とした、発症から 24 時間以内の死亡例における死因の検討結果が報告されている⁶⁾。死因の第一位は心疾患であるが、死亡原因となった心疾患は年齢によって異なる。心疾患では、0-9 歳では心奇形、10-29 歳では心筋疾患が最大数を占める原因疾患であった。の死亡疾患で、30 歳代からは虚血性心疾患が増加し、40 歳代以上では第一位を占める。50 歳を超えると虚血性心疾患の占める割合が増加し、全死亡原因の半数以上となってくる(表 3)⁶⁾。

表 3 突然死の年齢別死因(%)

死 因 / 年 齢 (歳)	10-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
中枢神経疾患	9	21	24	19	15	10
心臓死	77	64	54	63	69	72
虚血性	21	23	37	51	59	66
その他	56	41	17	12	10	6
他の疾患	14	15	22	18	16	18

(文献 6 より引用変)

落合らは東京都の 5 年 間 4900 例の内因性突然死の死因について、報告をしている⁷⁾。このうち、若年者の急性心不全が約 19%を占めており、その中に吉村が「ポツクリ病」と名付けた症例が含まれていた⁸⁾。

(2) 死亡診断書による研究

河合らは、1985 年突然死を発症から 1 時間あるいは 24 時間以内の死亡とに分けて、原因疾患を分析した結果を報告している⁹⁾。発症から 24 時間以内の突然死の発症頻度 10 万人あたり 102 名、心臓に起因した死亡は 73 名であった。表 4 に示したように、突然死を、発症から 1 時間以内と定義した時には、心臓死は 80%を占め、脳卒中は、14%に留まる。24 時間以内と定義すると、心臓死の率は低下し、脳卒中は 16%と増加する。他の多くの研究からも、同様の結果が得られている。24 時間以内に死亡する脳卒中の内訳は、重症くも膜下出血、重症脳出血あるいは脳幹部梗塞等である。

表 4 突然死の死亡診断名(京都市、昭和 60 年)

	心疾患	脳卒中	その他
1 時間以内	80%	14%	6%
24 時間以内	72%	16%	12%

(文献 9 より引用変)

(3) 本邦における特定地域住民コホート研究

ある一定集団のコホート研究である九州の久山町住人の追跡調査では、急死（発症から 24 時間以内の死亡）例の頻度等が報告されている¹⁰⁾。1961 年から 1983 年までの 22 年間の急死は 105 例（10.1%）であり、人年法で求めた急死の頻度は、1000 人/年あたり 0.89 と推定された。この間の剖検例 846 例中 90 例に急死がみられ、心臓突性然死の発生率は 0.17/1000 人/年であった。剖検から、1 時間以内に急死した 33 人のうち 24 人（73%）が心臓死で、そのうち 14 人（42%）が心筋梗塞あるいは冠動脈硬化性疾患、3 人が解離性大動脈瘤、2 人がくも膜下出血と診断されている。残りの 5 人中 3 人は 30 歳代で、睡眠中に急死している。

本邦における異なる対象群の検討から、推定される心臓性突然死の頻度は、0.17/1000 人・年であり、米国の同じ基準で診断した Albany-Framingham 研究の 1/10 と低い。壮一老年年齢層での心臓性突然死の原因の第 1 位は、冠動脈硬化性疾患（それによる虚血性心疾患）であることは、多くに国の研究結果とも一致した結論である。また、その発症頻度が、欧米で高くアジア地区では低く、この地域差は虚血性心疾患の死亡率と同様の傾向を示す。Framingham 研究では、虚血性心疾患の既往のある例では、ない例に比べて、心臓性突然死の発症率が約 10 倍であった。このことは、欧米では突然死の原因として、虚血性心疾患が最も重要で、その予防が課題であることを意味している。

2) 臨床病理学的研究

(1) 来院時心肺停止例 (cardiopulmonary arrest, CPA) からの検討

救急患者が搬送されて病院に到着した時に心肺停止例を DOA (dead on arrival) と診断する。正確な定義は、「入院時、呼吸停止かつ心電図で心停止、心室細動あるいは電導収縮解離を認め場合」と定義する。日本救急医学会による心停止の分類を表 5 に示した。

内因性の DOA 例の検討から、その原因疾患についての検討が行われている。荒川らの 830 例の検討では、原因疾患は心疾患 63%、脳血管障害 16%であった¹¹⁾。その中で、心電図所見、心筋逸脱酵素の上昇から急性心筋梗塞と確診されたものと、胸痛や虚血性心疾患の既往があり急性心筋梗塞の疑診例を、合計すると心疾患例の 53%が虚血性心疾患による DOA であったとしている。報告の中では、他に原因の同定できない「急性心不全」死が 40%あり、この中には虚血性心疾患が含まれていると考えられる。欧米の研究では、突然死の 70-80%が心血管疾患であるとされているが、本邦ではその値よりは、20%程度低率であると考えられている。前述したように、発症からの時間を 1 時間以内とより短くとればとるほど、原因疾患として心疾患の占める割合は増加する。

表5 日本救急医学会による心停止の分類

A：医療機関外での心肺機能停止
院外心肺機能停止(out-of-hospital cardiopulmonary arrest)
医療機関外で心機能、肺機能いずれかもしくは両方が停止の状態
B：医療機関での心肺機能停止
1. 来院時心機能停止(cardiopulmonary arrest on arrival: CPAOA)
心肺蘇生法の有無にかかわらず、医療機関に来院時、心肺機能停止の状態をいう。なお社会通念上 DOA(dead on arrival)を用いることがある。
2. 来院時心機能停止(cardiac arrest on arrival)
心肺蘇生法の有無にかかわらず、医療機関に来院時、心機能停止の状態をいう。
3. 来院時肺機能停止(pulmonary arrest on arrival)
心肺蘇生法の有無にかかわらず、医療機関に来院時、肺機能停止状態をいう。
4. 来院直後心肺機能停止(cardiopulmonary arrest immediately after arrival: CPAAA)
医療機関に来院直後、心機能もしくは肺機能のいずれか、もしくは両方が停止の状態

(2) 法医学的検討

突然死例は、予期せぬ死亡のため死因も確かでなく、死亡前後の経過も不明であり、外因死も否定できないため、異状死として警察へ届けことが義務づけられている。監察医制度がある東京都、横浜市等では法医学の専門家(監察医)による検屍が行われ、死因が診断できない場合は行政解剖となる。法医学的には、自動車運転中の突然死は、交通事故の一因となる上に、賠償保険の査定等で問題となるため、その詳細が検討されている。そのような例の検討結果は、心臓性突然死の原因を考える際に参考となる。

1. 自動車運転中の突然死例の検討

1994年に徳留らは、1981年から1991年までの11年間の東京都内の自動車運転中の突然死205例中121例は、心・血管系疾患によるものであることを報告している。そのうち21例(17%)が交通事故を起こしたことを報告した(表6)¹²⁾。69例は脳血管障害による突然死で、21例(30%)が事故を起こしている。

表 6 自動車運転中の突然死の死因

疾患	件数
心・血管系疾患	21
虚血性心疾患	18
その他の心疾患	2
大動脈瘤破裂	1
脳血管系疾患	21
脳出血	9
くも膜下出血	11
その他の脳出血	1
その他の疾患	3
計	45

(3) 病理学的研究

Chugh らは、突然死した 20 歳以上の 270 例（平均年齢 42 歳、男 190 例、女 80 例）の基礎心疾患を検討した結果を報告している¹³⁾。13 年間にわたる研究で全例が、専門の心臓病理学者により、剖検がおこなわれた。その結果を表 7 に示す。

表 7 心臓性突然死例の死亡原因

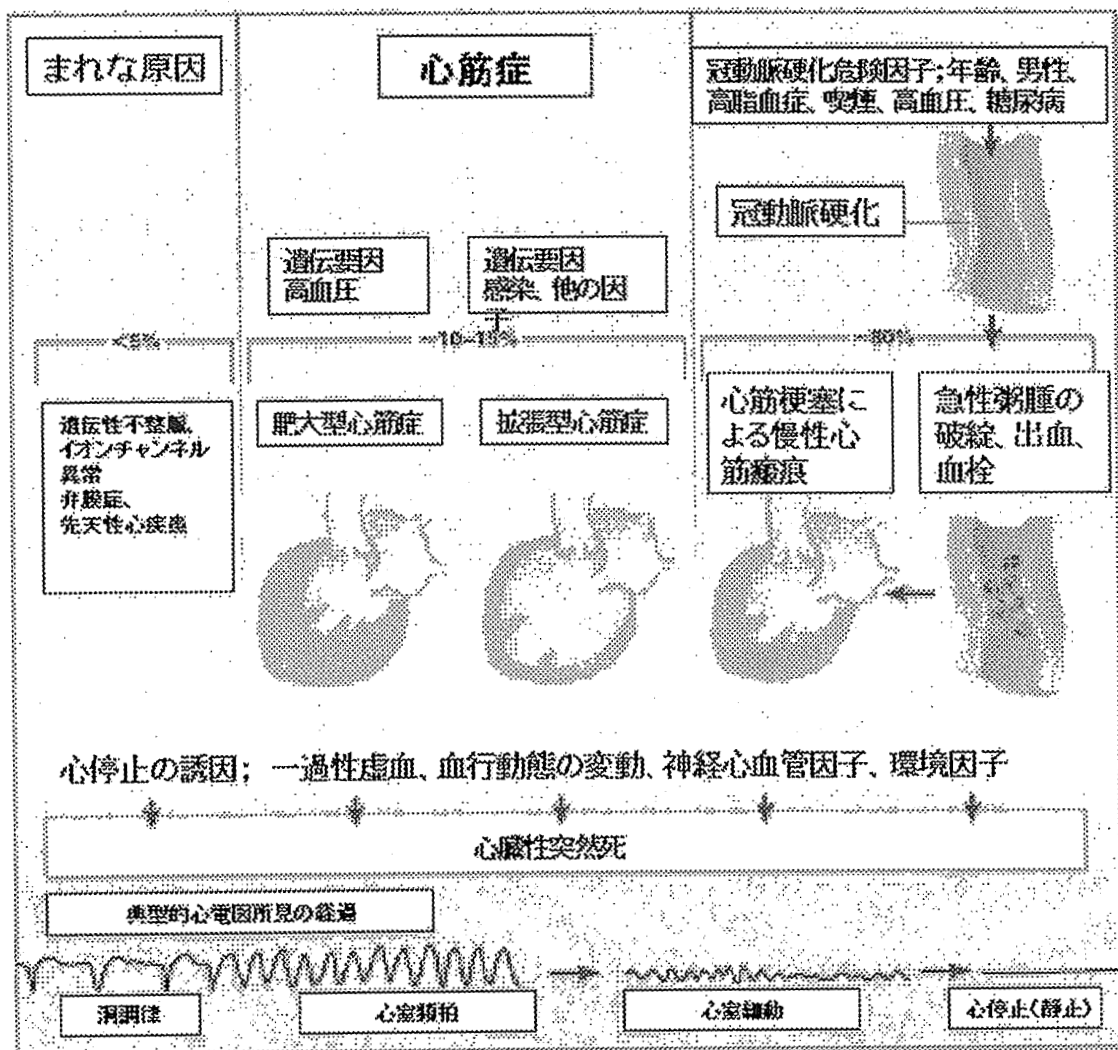
疾患名	%
冠動脈疾患	65
先天性心疾患	14.4
心筋炎	10.6
不整脈原性右室心筋症	3.6
閉塞型肥大型心筋症	3.4
大動脈弁狭窄症	2.2
冠動脈乖離	1.7
非典型所見	1.7
拡張型心筋症	1.1
心サルコイドシス	1.1

Chugh らの研究では、病理学的検討から、異常がないと診断された 14 例（5%）について、死亡前症状、心電図所見等が検討されている。それによると、50%の例で、

初発徴候が突然死であった。2例が WPW 症候群の心電図所見を示したが、QT 長の所見を呈した例はなかった。また、他の2例では突然死の家族歴が認められた。Brugada 症候群を示唆する心電図所見例もなかったと報告している。他に、高度の肥満例、てんかんの既往例での突然死例がみられた。高度の肥満例では、最近注目を集めている、睡眠無呼吸症候群も一因となるのではないかと考察している。

心臓性突然死例の、原因疾患の頻度等について、頻度の高い疾患について概説する(図3)。

図3 心臓性突然死に原因と頻度



1. 冠動脈疾患

東京都監察医務院における突然死の死因分類をみると、1986 年度には突然死剖検 829 例中、心血管系による突然死は 550 例 (66%) であり、このうち 418 例 (76%)

が虚血性心疾患であったと報告している⁶⁾。

病理学的な検討から、虚血性心疾患と突然死の関係を病理学的に明確にすることは容易でない。急性心筋梗塞の主要病理所見である心筋の凝固壊死は、発症後数時間を経ないと確認できないとされている。心筋虚血が生じ、数十秒で心停止となり数分内に死亡した例では、心筋凝固壊死所見は認められず、診断が不可能となる。一方、冠動脈に狭窄病変を来すような慢性的動脈硬化病変所見が見られ、冠状動脈硬化症と診断される場合もあるが、この際には動脈硬化病変は存在したとしても、必ずしも急性心筋虚血が起こった事実を意味するものではない。

最近になり、虚血性心疾患の突然死例に、冠動脈硬化病変の粥腫の破綻による血栓形成および冠動脈硬化病変末梢の毛細血管内に血小板凝集所見が認められることが報告されている。Deviesらは、虚血性心疾患の突然死例の30%に認められ、冠動脈粥腫破綻、血栓形成、末梢塞栓から心筋虚血、心筋壊死、致死的不整脈、心臓性突然死が連鎖的に起こる可能性を推察している¹⁴⁾。

さらに、冠動脈内急性病変（血栓等）の有無と死亡までの時間との関連も検討されている。それによると、30秒以内（瞬間死）、1時間以内、24時間以内の死亡例で、冠動脈の急性病変が認められた率は、それぞれ4%、33%、82%であった¹⁵⁾。このような事実から、瞬間死あるいは1時間以内の死亡例では、たとえ剖検を行なっても心筋壊死所見および急性の冠動脈病変も認められない例が多く、病理学的な確定診断に到らない例が少なくないと考えられる。

2. 心筋疾患

1) 肥大型心筋症

肥大型心筋症の成人で2-4%/年、小児期・思春期では4-6%/年との報告がある。中、高校生が運動中に急死する例のかかなりの原因疾患を占める¹⁶⁾。通常の学校検診では、心エコー検査まで実施しないので、診断に至らない例があると考えられる。若年者が、活動中に、急死する場合に疑わなくてはならない疾患であるが、診断後の例が多いが、中には無症状で経過していて急死をする場合もある。

突然死の家族歴、繰り返す失神歴、持続性心室頻拍および若年者発症等の要因を有する例は、心臓性突然死のハイリスク群である。突然死の原因としては、心室頻拍・心室細動等の悪性不整脈、流出路閉塞による血行動態の破綻、心内膜下虚血による二次的変化が推測されている。診断は、心エコーにより可能で、不整脈に関するリスク評価には長時間心電図検査、電気生理学的検査を行う。遺伝子解析からは、心筋収縮調節タンパクである α トロポミオシンあるいは収縮タンパクである β ミオシン重鎖のアミノ酸配列異常と肥大型心筋症は発症が関連することが、明らかにされている。突然死に危険の高いアミノ酸配列異常が指摘されており、将来は、遺伝子異常のパターンから、ハイリスク群をより正確に同定できるようになる可能性がある。

2) 拡張型心筋症

拡張型心筋症は原因不明の心筋疾患で、正常心筋が消失により繊維化を起こしてくるために、左室拡大と左室収縮能の低下をきたす。心室細動等の不整脈死あるいは心機能低下進行による心不全死の経過をとる。薬物治療の進歩で生存率は延長してきたが、診断後の5年生存率は60%前後である¹⁷⁾。初発症状が不整脈による急死という経過は希である。心不全症状が先行し、診療を受けている経過中に急死の経過をとる例が多い。一部の例では、家族内集積が認められる。

心筋症の特殊型である不整脈原性右室心筋症は、右室の拡張と致死的不整脈を特徴する。若年者の突然死（心室細動による）の原因となる疾患である¹⁸⁾。最近、遺伝子欠損部位が同定され、常染色体優性遺伝で約30%の例で家族内発症が報告されている。心筋のアポトーシスや繊維化による心筋消失とその部の拡張が認められている。心電図上の異常所見として、V1-3でのT波の逆転とQRSの後半部にイプシロン波というノッチが認められることがある。

3) 心筋炎

多くの心筋炎は治癒するが、一部の例で突然死をきたす。監察医務院での検討では、全解剖例の0.3%との報告もある。小児の急死例では、原因疾患としての比率は増してくる。死亡原因は、伝導障害による心停止、心室細動の誘発による不整脈死あるいは心不全死である。

4) その他の心筋疾患

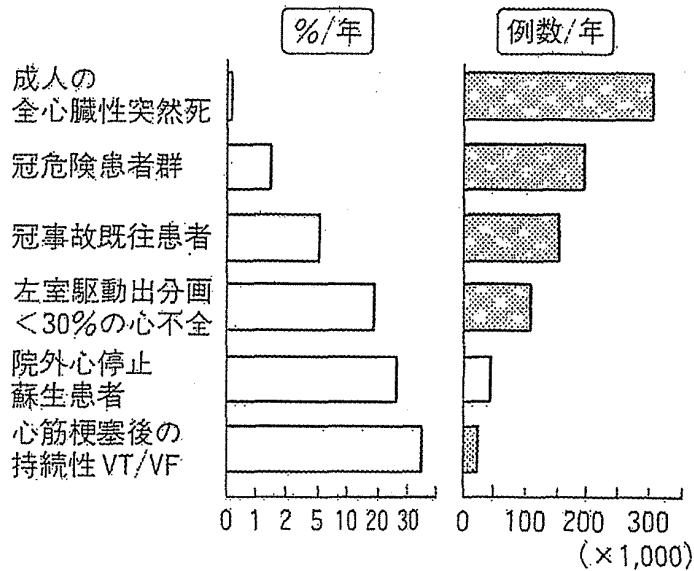
心筋から伝導系の障害をきたす心サルコイドーシス、心アミロイドーシスや大動脈弁閉鎖不全等の弁膜症でも心筋障害が進行し不整脈が多発するようになり、心室細動を起こして突然死する場合がある。また、大動脈弁狭窄症の突然死例もみられるが、無症状例からの突然死の危険率は、約1%/年であることが報告されている。

III. 心臓性突然死の臨床

1) 心臓性突然死総数と発症母集団

心臓性突然死は、冠動脈硬化危険因子を持つ人々は極めて多数であるため、その発症頻度は非常に低率であるが、死亡数は最大数を占める群となる。これは国民の健康を考えた場合には、重要な社会的な問題である。一方、心筋梗塞後に持続性心室性頻拍、心室細動を認めた例は、年間の予測される死亡率は高いが、絶対数は少ないので総死亡数としては少数群となる。このような関係を、図1に示した。

図4 心臓突然死の危険率と総死亡数の関係



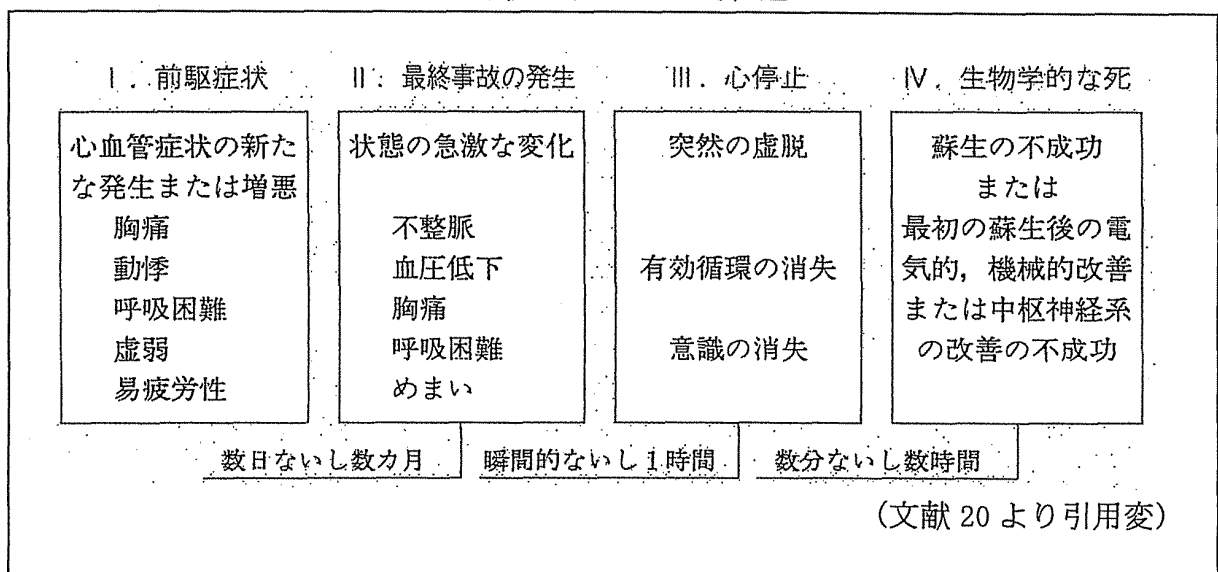
VT = ventricular tachycardia, VF = ventricular fibrillation
(文献-19 より引用変)

限られた医療資源を効率よく用いるには、ハイリスク群を同定し、集中的に予防策をとる必要がある。そのための第一歩が、ハイリスク群の同定である。

2) 心臓性突然死の臨床経過

突然死の多くが心臓死で、その原因が成人例では虚血性心疾患であることを述べてきた。心臓死であっても、その成因を臨床的に確診することは困難な場合が多く、心臓性突然死との診断に留まる例が少なくない。そのために、その機序についての詳細な研究には限界があるが、臨床例および剖検例から心臓突然死の機序の解明していくための研究は必要である。心臓突然死の時間経過を、図5に模式的に示した。

図5 心臓突然死の時間経過



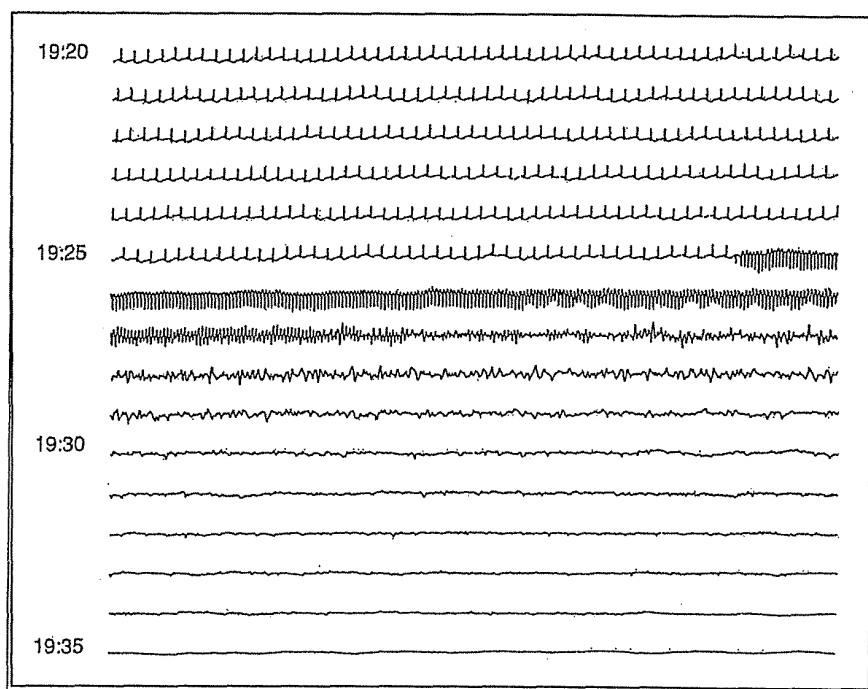
(文献 20 より引用変)

3) 心停止蘇生例からみた心臓突然死の機序

臨床例では、院外で心停止を認めたが、救急治療によって蘇生した例が、研究対象になることが多い。Myerburg らは、このような蘇生に成功した 352 例について検討している²¹⁾。それによると、蘇生時の最初に記録された心電図所見は、心室細動 62%、心室頻拍 7%、徐脈性不整脈 31%（多くが心停止あるいは高度な洞性所脈）であった。他の同様検討においても、多くは心室頻拍性不整脈（心室細動、心室頻拍）であって、洞停止は約 20%程度である²²⁾。24 時間心電図で、不整脈の出現前に、心電図の心筋梗塞や心筋虚血を示唆する所見があったかに否かについて、Pndis らの報告では約 13%、杉本らの報告では、約 30%と、両者で差が認められているが、この違いは研究対象群の差異によると考えられる。

他の方法として、24 時間心電図検査検査中に、心臓性突然死をした例の解析が行われている。157 例の多数例の検討では、心室細動約 70%、除脈性不整脈を 17%に認め、心室頻拍から心室細動へ移行した例が約 62%、最初から心室細動例は 8%、torsades de pointes 型心室頻拍例は 13 例であった²³⁾。その他の致死的な不整脈として、WPW 症候群に伴った心房細動が知られている。以上の臨床例の検討から、心臓性突然死の最大の原因は、心室細動ないしは心室頻拍から心室細動への移行する型の、心室頻拍性不整脈であることが明らかにされた。しかし、上記のような、24 時間心電図検査に検討は、すでに基礎心疾患が診断されている例であり、無症状の一見健常に見える例での不整脈死の原因とは、差があると推測される。

図 6 Holter 心電図検査中に心室細動から心停止にいたり死亡した例



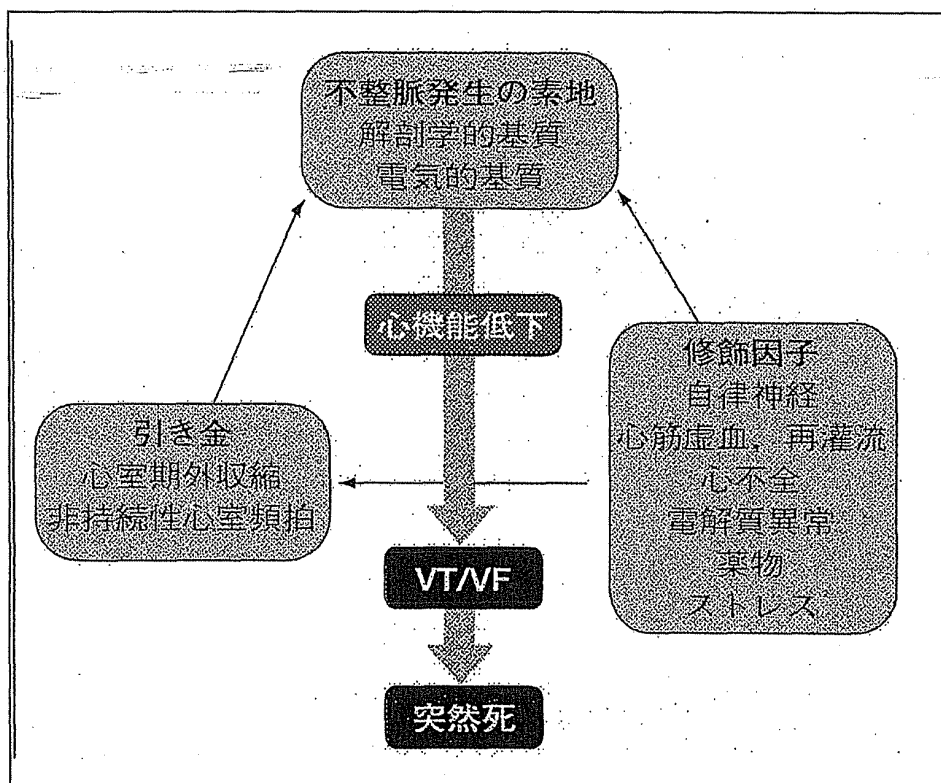
不整脈診断は、機能的な診断であり 死後にそれを確認することはできない。成人

の心臓性突然死の大部分は虚血性心疾患と推定は可能であるが、死因を虚血性心疾患と確定診断するのは病理学的にも容易ではないことは前述した。冠動脈内の粥腫破壊および血栓形成等の急性所見は、通常の検死目的の剖検では見落される場合がある。心臓を専門とする病理医が、注意深く行なった研究においても、このような所見が見られた率は、0-39%と報告によりばらつきがみられる^{21, 24)}。

(1) 心室頻拍性不整脈による突然死

死にいたるような心室頻拍性不整脈の発症機序を、引き金因子 (triggers)、不整脈発生素地 (substrate)、変調因子 (modulating factors) に分けて考えることができる。引き金因子は、心室性期外収縮、素地は急性では心筋梗塞、心筋虚血、慢性のものでは癒痕化梗塞巣、心筋症、心筋肥大である。変調因子になりうるのは、自律神経緊張度、血行動態の異常 (血圧の低下、降下等)、心筋虚血、電解質異常、薬物等である。

図4 心室頻拍と心室細動の成立機序



素地が存在するところに、複数の変調因子が作用して個々の反応が生じ、そこに引きかね因子が作用すると心室性期外収縮が発生してくる。さらに増悪すると、心室性期外収縮の頻発から致死的心室頻拍性不整脈 (多くは心室細動) が発症につながると考えられる。素地がほとんどないところに、変調因子のみで、致死的心室頻拍性不整脈が起こりうるとの見解もあるが、その際の変調因子の異常は、非常に高度のもの

であると考えられている²⁴⁾。

(2) 心室頻拍性不整脈の基礎心疾患

基礎心疾患として冠動脈硬化症が、多くを占める。その他の器質性心疾患が、不整脈の素地となり、心室細動がおこり心臓突然死にいたることもある。その代表的なものが、心筋症（肥大型、拡張型等）、弁膜症（大動脈弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症等）、高血圧性心疾患などであり、それを表9に示した。

表9 基礎心疾患と状態

1. 冠動脈疾患	冠動脈硬化症、先天性冠動脈奇形、その他
2. 弁膜症	大動脈弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症等
3. 心筋症、心筋炎	肥大型心筋症、拡張型心筋症、ウイルス性心筋炎、感染性心筋炎、サルコイドーシス、アミロイドーシス、筋ジストロフィー 不整脈性右室心筋症
4. 代謝異常	高k血症、低k血症、高Ca血症、低Ca血症、低Mg血症、
5. 先天性心疾患	Fallot 四徴症、先天性心ブロック、Ebstein 奇形
6. 薬剤	抗不整脈薬、抗うつ剤、向精神薬
7. 心内腫瘍	原発性、続発性
8. 不整脈疾患	WPW 症候群、Brugada 症候群 QT 延長症候群（特発性、先天性、薬剤惹起性）

(2) 基礎心疾患としての冠動脈疾患

冠動脈疾患による心臓突然死は、動脈硬化症以外の疾患でも引き起こされる。それらを、表10に示した。

表 10 冠動脈硬化症以外の突然死の原因となりうる冠動脈疾患

- | |
|-----------------------|
| 1. 先天性冠動脈異常 |
| 冠動脈起始異常、冠動静脈瘻、冠動脈の低形成 |
| 2. 冠動脈炎 |
| 結節性動脈周囲炎、川崎病、梅毒性入口部狭窄 |
| 3. 冠動脈塞栓症 |
| 心房細動、大動脈弁心内膜炎、人工弁 |
| 4. 入口部の機械的狭窄 |
| 解離性大動脈瘤、valsalva 洞の解離 |

1) 心臓性突然死ハイリスク群の同定

(1) 心臓性突然死のリスク因子

1. 年齢、性別

久山町および欧米の研究結果をみても、高齢になるほど、女性より男性の方が、突然死の危険性は増加する²⁵⁾。60 歳代の男性における突然死の危険性は、3.71/1000 人・年であり、30 歳代の約 8 倍であり、同年齢の女性の 1.5 倍となる。このような傾向は欧米でも同じであり、60 歳以後となると指数関数的に増加することが示されている。

2. 活動度

日々、中等度の活動を持続的に行うことは、動脈硬化予防、副交感神経の活動亢進等に望ましく、予防効果があることを示す研究報告が多い。競技選手が試合中に突然死する例などから、過度の運動は危険である場合もある。従来研究から、競技選手の心臓性突然死は、若年者では、肥大型心筋症、中年以後では虚血性心疾患が第一位の原因疾患である。また、野球、あるいはソフトボールの玉が、前胸部にあたり急死する例が、時々報道されているが、これは、commotio cordis (心震盪) と言う。心周期で心電図の T 波の受攻期に経胸壁に心臓に刺激が加えられることで心室細動が誘発されて突然死する病態である²⁶⁾。

3. 動脈硬化危険因子

成人での心臓性突然死の基礎心疾患として、虚血性心疾患が多くを占めることから、動脈硬化危険因子と心臓性突然死の危険因子の多くは共通する。それらは、年齢、高血圧、高コレステロール血症、耐糖能障害、喫煙、肥満、心拍数等である。有する動脈硬化危険因子数が多くなるほど、相対的危険度は相乗的増加する²⁷⁾。

4. 心臓疾患の既往

虚血性心疾患をすでに発症した例あるいは種々の心疾患により左心機能の低下している例で、同時に心室性期外収縮の頻発所見、心室性頻拍症が認められる例は、心臓性突然死のハイリスク群である。このような例には、すでに心筋梗塞後あるいは心筋症等のために治療中の例が相当する。

低左心機能例には、ACE 阻害剤や beta-遮断薬で延命効果が得られることが、明らかになった²⁸⁻²⁹⁾。これらの使用で、心臓性突然死および心不全死減らすことができ、現在の標準的治療薬となっている。特に、心筋梗塞後の心臓死例を予測する最も強力な因子は、左心機能の低下度であり、低下例ほど指数関数的に死亡率が急峻の増加する。

5. 鬱病

心筋梗塞後の鬱的な精神状態を認めた例では、その後の 18 ヶ間の死亡率の上昇することが報告されている。特に心室性期外収縮を有する例での突然死頻度が増すことが観察されている。

(2) 不整脈による突然死のハイリスク群

1. 器質的心疾患を有する例

心臓突然死の 80%は、持続性心室頻拍からの心室細動あるいは心室細動によることは前述した。表 9 の心疾患の中で、よりリスクの高い疾患は、心筋梗塞例で心室細動あるいは持続性心室頻拍を合併している例、院外での心室細動で蘇生した例、心筋障害が強く左室機能が高度に低下した心不全例である。

2. 器質的心疾患を伴わず不整脈死をおこしうる疾患

理学的所見、心電図、心臓超音波検査等の臨床検査では異常所見を認められず、臨床的に器質的な異常がないとされた例で、不整脈による死亡の疑われる例ある。その場合は、不整脈が存在したことを疑わせる所見が多少とも存在したかどうか診断の手がかりとなる。そのような所見とは、1) 何らかの軽度症状を示唆する失神、発作性の動悸等の既往があったかどうか、2) 何らかの重症不整脈を起こしうる基礎心疾患（例えば WPW 症候群、Brugada 症候群、QT 延長症候群等）等を有していたかどうかである。表 11 に、器質的心疾患を伴わずに、不整脈死を起こしうる疾患を示した。

表 11 に、器質的心疾患を伴わずに不整脈死を起こしうる疾患

病 態		洞調律時の心電図	不整脈
よく知られたもの	1) QT延長症候群	QT延長 T波異常(変動)	TdP
	2) WPW症候群	デルタ波	偽性心室頻拍 から心室細動
まだよく知られていないもの	1) Brugada症候群	RBBB様 奇妙なST上昇	心室細動
	2) 徐脈依存性J波	J波 徐脈で増大	心室細動
	3) カテコラミン感受性心室頻拍	正常	TdP
	4) Leenhardt型多形性VT	正常	極端に短い連結期の 期外収縮によるTdP
	5) 房室過剰伝導	PR短縮	心房粗・細動時の 早い心室応答

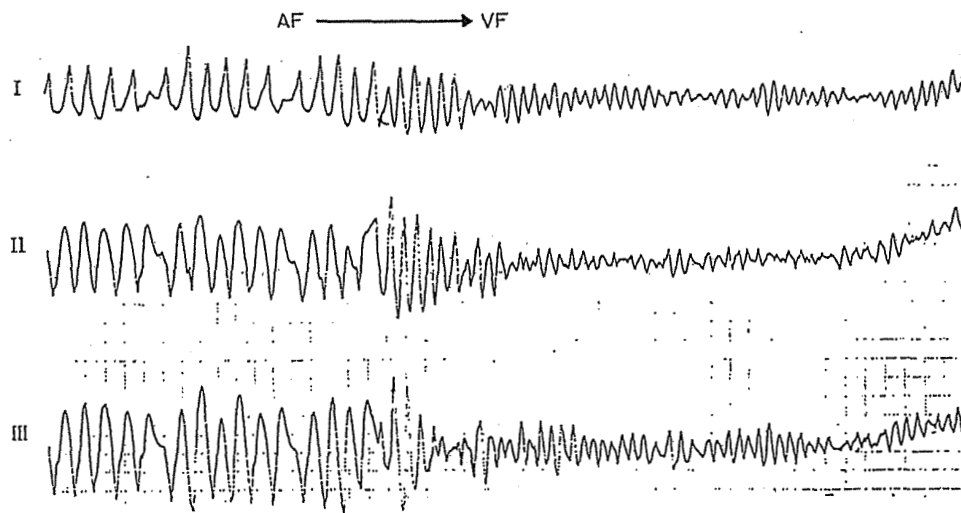
TdP= torsade de pointes 型心室性頻拍

①WPW症候群

WPW 症候群で突然死する例があり、発作性心房細動を有しその時の最短 RR 間隔が 240msec 以下の場合には心室細動に移行する危険があるためハイリスク群と診断する³⁰⁾。ハイリスク群の同定には、心電図、運動負荷心電図、24 時間心電図検査、電気生理学的検査、心臓超音波、心臓核医学的検査、冠動脈造影検査等の所見から判断する。

WPW 症候群は、健常者の 400-600 人の一人にみられ、その有病率は低くはない。心房細動もまた、睡眠不足、過労、過度の飲酒等で誘発される。不整脈の中では、頻度の高い疾患である。したがって、WPW 症候群例に発作性心房細動が併発することは確率的にもありうる。心房細動から心室細動となった心電図記録を示す(図 5)。

図5 心房細動による偽性心室細動から心室細動となった例



AF=atrial fibrillation (心房細動)、VF= ventricular fibrillation (心室細動)

②QT 延長症候群

QT 延長症候群とは、QT 時間の延長と torsade de pointes 型の特徴的な心電図波形を呈する多形型心室頻拍を主徴とする症候群で、失神あるいは突然死の原因となる。遺伝性を認める先天性（遺伝性）QT 延長症候群と後天性 QT 延長症候群に分けることができる。後者は、通常の心電図では、QT 時間は正常範囲内あるいは軽度に延長しているが、抗不整脈薬あるいは抗菌剤の投与、低 K 血症、徐脈等の誘因によって QT 時間が延長し心室頻拍を発症してくる。このような知見は、最近の 10 年間の研究によって明らかになってきた。

ア) 先天性 QT 延長症候群

先天性 QT 延長症候群の診断基準を表 12 に示す。この基準では、臨床症状の中で、失神発作はストレス時におこること、また 30 歳未満での突然死例の家族歴のあることも診断基準として採用されている。各点数の合計が 4 点以上で診断確実、2 または 3 点は疑い、1 点以下は可能性が低いと判断する。

先天性 QT 延長症候群の 60-70%の家系で遺伝子診断が可能である。先天性 QT 延長症候群のうちの Romano-Ward 症候群では、7 型の遺伝子型が報告され、1-7 型までに分類されている。占める頻度は、1 型 40%、2 型 30-40%、3 型が 10%である。

表 12 先天性 QT 延長症候群の診断基準

	点数
心電図所見	
A. QTc	
$\geq 480\text{msec}$	3
460~470msec	2
450msec(男性)	1
B. Torsades de Pointes	2
C. 交代性 T 波(T wave alternans)	1
D. Notched T 波(3 誘導以上)	1
E. 徐脈	0.5
臨床症状	
A. 失神発作	
ストレスに伴う	2
ストレスに伴わない	1
B. 先天性聾	0.5
家族歴	
A. 診断の確実な先天性QT延長症候群 の家族あり	1
B. 30歳未満での突然死の家族あり	0.5
QTc: 修正QT時間	

臨床所見では、1 型例の心事故（失神発作、蘇生に成功した心停止、突然死）の 62%は運動中に認められた。1 型は交感神経刺激に対して感受性が高いタイプと考えられている。2 型の心事故は、情動ストレス（恐怖や驚愕）、睡眠中の雑音（目覚まし時計）による覚醒時など、急激に交感神経緊張が亢進した時におこる。3 型は、睡眠中が安静時に心事故の発症が多いのが特徴であることが報告されている。心事故の誘因の差異は、交感神経刺激に対する QT 時間、心室活動電位に反応の違いによると考えられている³¹⁾。

心事故の頻度は 1、2 型例で高く、致死率は 3 型で高い。1 型例の初回心事故発症年齢は 2、3 型より若年で、20 歳以後の発症は少ないとされている。初回発症年齢は、女性より男性が低く、1 型の男性例では全例 15 歳以下であることが報告されている。

イ) 後天性 QT 延長症候群

遺伝子変異のためにイオンチャンネル機能抑制が低下しており、そこに増悪因子が加わった時に、QT 延長が生じ torsade de pointes 型の多形型心室頻拍を発症してくると考えられている。増悪因子を表 13 に示した³²⁾。

表 13 後天性 QT 延長症候群の原因

1) 薬剤
・抗不整脈薬
Ia群(キニジン, ジソピラミド, プロカインアミド, シベンゾリンなど)
III群(ソタロール, ニフェカラント, アミオダロンなど)
・抗生物質(エリスロマイシンなど)
・抗真菌薬(イトラコナゾールなど)
・抗アレルギー薬(アステミゾールなど)
・抗高脂血症薬(プロブコールなど)
・抗精神病薬(ハロペリドール, クロルプロマジンなど)
・三環系抗うつ薬(イミプラミン, アミトリプチリンなど)
・抗癌剤(ドキシソルビシンなど)
2) 徐脈
・房室ブロック, 洞機能不全症候群
3) 電解質異常
・低 K^+ 血症, 低 Mg^{2+} 血症
4) 中枢神経疾患
・クモ膜下出血, 頭蓋内出血

③Brugada 症候群

Brugada 症候群は、1992 年に Brugada が兄弟報告した、安静時に特徴的な心電図波形を示し、心室細動により突然死をきたす症候群である³³⁾。以前には、特発性心室細動に分類されていたと考えられる。原因は、Na チャネルの遺伝子変異の可能性が報告されているが、詳細は不明である。多形性心室頻拍ないし心室細動で発症するが、自然停止する例と心室細動で突然死にいたるものがあるが、後者の割合は高いと推定されている。発作は、主として夜間睡眠中ないし早朝覚醒直後におこる。激しい運動中に出現することはまれである。ストレスあるいは発熱時にもみられることが知られている。また、心室性期外収縮や心房細動を合併し、それによる症状が先行することもある。典型的な症状は、失神発作である³⁴⁾。

初発症状は、20-50 歳代であることが多い。男性に圧倒的に多くその比率は、男性と女性で 10 対 1 程度である。症状を有する例では、高頻度に突然死の家族歴がみられる。疫学的研究から、日本を含めた東南アジアに多いことが明らかにされた。以前から、タイにおける青年—中年男性の夜間睡眠中の突然死が知られていたが、その疾患と同一のものと見なされている。

Brugada 型心電図所見は、一般健常者の 0.5%程度にみられるが、大部分の例には突然死等の家族歴を認めない。Brugada 型心電図を呈し無症候性のものの長期管理については議論があり、予後良好とする意見が多い。どのようにハイリスク群を同定する

かが今後の課題である。

図 6 Brugada 症候群の心電図

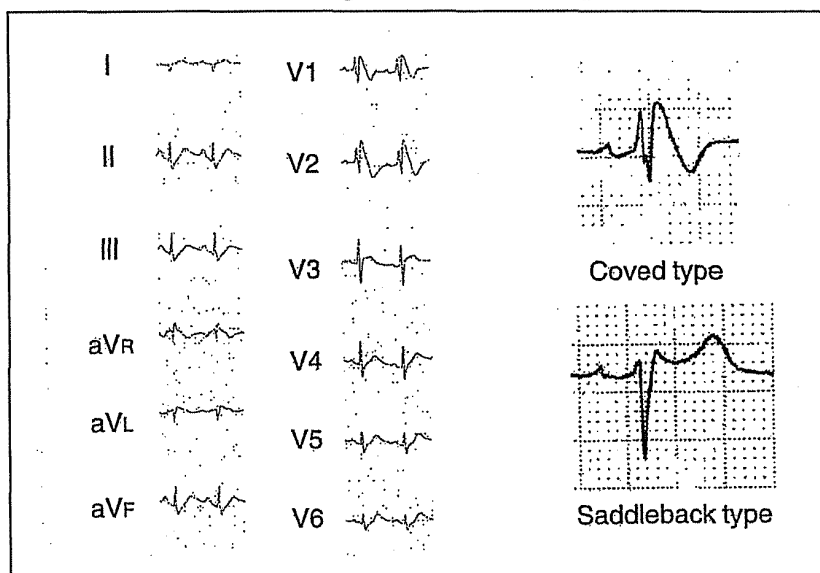


図 6 に示したように、独特の心電図上の ST 変化を示し、それが診断の手がかりとなることがある。このような特徴的所見は、心室頻拍発作直後のみに出現し、通常時は右脚ブロックのみ所見であるため、診断が不能である例も存在する。

④ 遺伝性不整脈

遺伝的不整脈でることが明らかになってきた疾患と責任遺伝子を、表 14 にあげた

35)

表 14 遺伝性不整脈

病態生理	染色体	責任遺伝子	症候群
I_{Ks} の減少-LQT	11p15.5	<i>KCNQ1</i>	LQT1
	21q22.1-22.2	<i>KCNE1</i> (mink)	LQT5
I_{Kr} の減少-LQT	7q35-36	<i>KCNH2</i> (HERG)	LQT2
	21q22.1-22.2	<i>KCNE2</i> (MiRP1)	LQT6
I_{Na} late current増加-LQT	3p21-24	<i>SCN5A</i>	LQT3
I_{Na} , $I_{Na/Ca}$ -LQT	4q25-27	<i>ANK-B</i>	LQT4
I_{K1} 電流の減少-LQT	17q23	<i>KCNJ2</i> (Kir2.1)	Andersen症候群 (LQT7)
I_{Na} 減少	3p21-24	<i>SCN5A</i>	Brugada症候群, PCCD, SSS
リアノジン受容体チャネルの機能低下	1q42	<i>RYR2</i>	CPVT
Calsequestrinの機能消失	1p13.3-p11	<i>CASQ2</i>	CPVT
I_{Ks} の増加	11p15.5	<i>KCNQ1</i>	家族性心房細動

CPVT：カテコラミン誘発性心室頻拍，LQT：long QT, PCCD：progressive cardiac conduction defect (Lenègre病)，SSS：sick sinus syndrome

現在、先天性 QT 延長症候群、Brugada 症候群を中心に遺伝子異常が明らかにされつつあり、それをもとに、診断から危険度の層別化、治療への道が開ける可能性がある。この分野は、今後、遺伝子解析等からの知見をもとに、新しい疾患が分類されていく可能性がある。

(3) 冠動脈疾患による心臓性突然死のハイリスク群

1. 冠動脈疾患の既往のない例

冠動脈硬化症の危険因子の研究に貢献した Framingham 研究で、心臓性突然死の危険因子についての解析が行われている。それによると、心臓突然死の頻度は、1000 人を 1 年間観察した時に、45-54 歳で 1.54 人、55-64 歳で 3.61 人、65-74 歳で 3.24 人であった。死亡した男性の 85%は、虚血性心疾患の既往や徴候のない例での突然死であった²⁷⁾。

Framingham 研究における、心臓突然死の危険因子として、年齢、男性に加えて、喫煙、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、家族歴が指摘されている。これらの因子の多くは、冠動脈硬化危険因子と同一であり、心筋梗塞の発症が心臓突然死の発症にも強く関連するためであると考えられる。しかしながら、突然死する症例と心筋梗塞を発症しても死亡にいたらない例との間では、特に差を認めなかったとしている。これらの事実より、冠動脈硬化症が潜在的にあり、虚血性心疾患発症の危険度の高い群（ハイリスク群）は、同定できても、突然死するか までの転帰は予測不可能であると考えられる。

久山町での心臓突然死の頻度は、前述した Framingham 研究の 10 から 20 分の 1 である²⁵⁾。本邦における冠動脈硬化症の発症頻度は、米国の約 1/5 であり、それ以上に、一般人口における心臓突然死の頻度が低い理由は不明である。久山町研究からも、冠動脈疾患による突然死例における危険因子が検討されている。それによると、有意な因子は、男性、高齢、肥満、心電図の ST-T 変化であったが、コレステロール値、耐糖能異常、喫煙は、有意な因子ではなかった。対象の症例数、症例の年齢、研究時期等においても、Framingham 研究とは異なっており、単純な比較は困難である。

2. 冠動脈疾患既往例

臨床的検討からは、すでに心筋梗塞を発症し無症状で安定している症例における、最大の予後予測因子は、残存心機能であり、ついで心室性期外収縮（10 個/時間以上）であることが明らかにされている³⁶⁾。正常心機能例では、死に到らないような軽度な虚血発作であっても、心機能の低下している例では心原性ショックから心臓突然死する危険性がある。無症候性の、一見健康に見える人が、突然心筋梗塞を発症した際の死亡率は、約 20%であるが、心機能低下例では、再梗塞が起きた場合は、その死亡率は数倍となる。心機能の予備能および冠循環の予備能が低下している例では、血管事故から虚血が生じたりあるいは急性心筋梗塞を発症した場合には、死に至る危険

率がより高くなる。

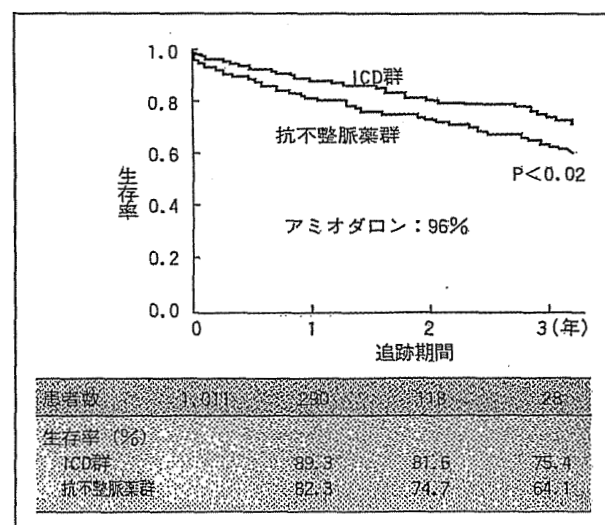
心臓性突然死の家族歴は、冠動脈硬化症以外に、心筋症、一部のQT延長症候群、不整脈誘発性右室異形成症などの疾患で認められるが、その発症頻度は非常に低いと推定されるが、真の頻度は不明である。

V. 不整脈によるハイリスク群に対する予防と治療

心機能低下例で非持続性心室頻拍を有するようなハイリスク群に、抗不整脈薬であるアミオダロンを投与による、心臓突然死の防効果が大規模試験で検討されてきた。その結果は、予想に反して抗不整脈薬投与は延命につながらず、薬物療法には限界があることが示された。

徐脈性不整脈に対してのペースメーカー植え込み術は確立した治療法である。同様な手技で行う植え込み型徐細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD) によって、延命効果が得られる。1997年に、心室細動あるいは血行動態的に不安定なVT患者に対する、抗不整脈薬 (主としてアミオダロン) とICDの治療効果が比較された (AVID試験)³⁸⁾。3年後の生存率は約10%、ICDの方が高く、その優位性が示された。その後の幾つかの大規模試験での延命および突然死予防効果が証明された。本邦でも、保険適応となり、専門医のいる病院での治療として一般的に行われるようになってきている。心停止に既往歴のある例、低左心機能の非持続性心室頻拍症例、心室頻拍性不整脈による失神既往例等が適応とされている³⁷⁾。

図7 Antiarrhythmic versus Implantable defibrillator Trial
(AVID試験)の成績



IV. 冠動脈疾患のハイリスク群に対する予防

心疾患を有さない例での多くは、冠動脈硬化症からの初発の虚血性心事故が致命的

になる場合があることを述べてきた。しかし、この心事故が、いつどのような徴候で発症するかの予測は困難である。したがって、最も効果的な予防法は、冠動脈硬化症の予防と進展の阻止である。

1) 冠動脈硬化症の発症予防と進展阻止

動脈硬化危険因子の有無を検討し、除去できる因子である高脂血症等の治療を行うのが、現時点での最も効果的な予防法である。多くの検討から、適度な運動³⁹⁾、禁煙⁴⁰⁾、コレステロール低下⁴¹⁾、降圧療法⁴²⁾、が一次予防に有効であることが証明されてきた。高脂血症あるいは高血圧などは、通常の健康診断での早期発見が可能であり、自己管理によって是正に努める。動脈硬化症は、20歳すぎから始まると考えられており、その後長時間に渡って進行性の経過をとり、最後に動脈硬化巣内の粥腫の破綻によって心事故が引き起こされることは前述した。どの時点(年齢)からの治療でも動脈硬化進展阻止が可能か否かは、臨床的には重要である。二次予防に関する研究から、冠動脈病変の狭窄度が高度であっても、高コレステロール値を下げることによって、明らかな虚血性心疾患発症予防効果があることが証明されている⁴³⁾。どの年齢であっても、禁煙等の動脈硬化危険因子の除去が予防の基本であると考えられる。

2) ハイリスク群の同定と危険因子の是正

冠動脈危険因子が、複数個重積してくるとその危険度は、相乗的に増加してくる。危険因子の除去と是正が予防の原則であるが、食事療法や運動による効果が充分でない場合は、予測される冠動脈疾患発症率と薬物治療の期待できる効果、費用等を勘案して、薬物治療の適応を決定する。一次予防薬として効果が証明されているものは、低容量アスピリン、高脂血症に対するスタチン、ハイリスク例に対するACE阻害薬、降圧剤である。抗酸化ビタミン剤や更年期女性に対する女性ホルモン剤の効果は、今のところ明らかではない。

3) 冠動脈疾患と疲労蓄積

労働者の疲労の蓄積を、自覚症状に加えて、客観的に評価できる、簡便で信頼度の高い方法が、ないのが現状である。そのため、労働時間あるいは睡眠時間が間接的指標として用いられる。前向き研究で、米国では週67時間以上の長時間労働で冠動脈疾患発症率が増加することが示され、その後、欧州からもコントロール研究で同様の結果が報告された。また、本邦の研究からも、1日11時間以上の労働時間の労働者では、急性心筋梗塞発症が有意に増えることが明らかにされた。一方、睡眠時間が4時間未満の男性では、睡眠時間7-8時間の者に比べて冠動脈疾患死亡率が増加するとの研究結果もある。

労働時間が延長すると、必然的に睡眠時間が短縮する相関がみられる。これらに関して最近二つの報告が行われた。Liuらは、40-79歳までの445名の本邦の労働者において、長時間労働および不十分の睡眠時間と急性心筋梗塞の発症との関連を報告

している⁴³⁾。発症前1年間の状況で、週労働時間40時間以下の労働者の発症率を1とすると、週61時間以上の者は1.6であった。また、勤務日の睡眠時間が6-8時間の労働者の発症率を1とすると、5時間未満の者では2.5となる結果であった。また、発症と時期との解析では、労働時間と休日取得では発症前1ヶ月、睡眠時間では発症前の1週間の状況との関連が認められたとしている。

睡眠時間の短縮が冠動脈疾患発生頻度を増すことが、女性を対象とした前向きの研究で明らかにされた⁴⁴⁾。71617名の看護師を10年間にわたって、冠動脈疾患の発症率を検討したもので、結果を表15に示す。年齢、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病等の動脈硬化危険因子を調整後に、睡眠8時間を1とすると、睡眠時間が5時間未満の者では、発症の相対危険率は1.45となるとが報告された。従来報告と同様に、睡眠時間が9時間を超えると相対発症危険率は1.38と増加が認められた。その機序としては、睡眠不足によって、短期的には交感神経活動の亢進、血圧上昇、耐糖能障害が生じることが明らかにされている。これらの要因が長期に作用すれば、心血管系の発症を増加させる可能性が推測されるが、詳細な機序は不明である。

表15 睡眠時間と冠動脈発症危険度との関連

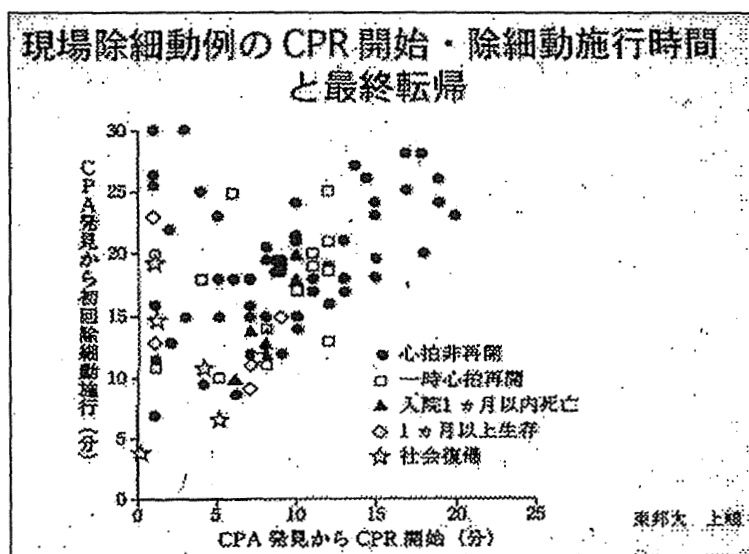
	5時間	6時間	7時間	8時間	9時間
年齢調節の危険率	1.82	1.30	1.06	1.0	1.57
糖尿病、高血圧の有無を調整	1.39	1.18	1.10	1.0	1.37

VI 心停止例の救命治療

1) 心停止例の救命治療成績

図6に、東邦大学の上嶋らによって報告された東京都内における心停止例の救命治療成績を示した。社会復帰できる例は数%であり、たとえ救命ができて虚血性脳障害等を残す。発見者が、心肺停止例に直ちに初期心肺蘇生を行い、10分以内に除細動が施行されなければ、社会復帰までの回復が期待できないことを示す結果である。心室細動となった例を救命できるのは、数分以内に心肺蘇生が開始され続いて除細動等の根本治療が成功した場合である。社会復帰率の改善を得るためには、一般社会人が初期心肺蘇生術を習得し、その間に除細動ができる体制を整備する必要がある。

図8 心停止例への時間経過と心肺蘇生効果

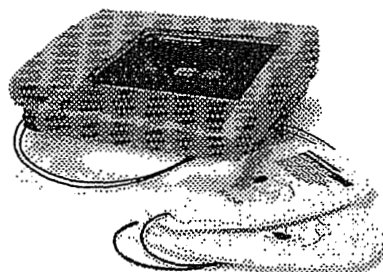


2) 自動対外式除細動器 (Automatic external defibrillator: AED) の使用

冠動脈硬化症による急性虚血からの心室細動は、予知が不可能でありながら、ある確率で発症してくる。発症することが分かっている以上、その対処法を整えておくことも必要と考えられる。心肺停止の発症後、救急隊の到着を待たずして、発見者が早期に除細動治療ができれば、救命率、社会復帰率は改善すると考えられる。虚血性心疾患の頻度が高い米国では、多くの人が集まる飛行場、球場などでは、一般人でも操作可能なコンピューターが指示してくれる小型の自動除細動器が設置されている。行政面から救急治療の環境整備も今後の重要課題である。東京都消防庁のデータでは、心肺停止の発生場所1カ所あたりをみると、空港、公会堂、駅、老人ホームで高いことが示されている。そのため、駅と公会堂がAEDの設置の候補とされている⁴⁵⁾。

図9 自動対外式除細動器

●AED (自動体外式除細動器)



Ⅶ 長期間にわたる疲労の蓄積と心停止（心臓性突然死を含む）の発症との因果関係について

1) ICD-10「I-46 心停止（心臓性突然死を含む）」と不整脈による突然死との関連について

平成13年11月の脳・心臓疾患の認定基準に関する専門検討会報告書において、「現行認定基準の「一時性心停止」及び「不整脈による突然死等」については、臨床的観点から、上記(2)のハの疾患名{心停止（心臓性突然死を含む）}に含める形で整理した。なお、「心停止」及び「心臓性突然死」は、それぞれICD-10のI-46及びI-46.1に相当するものである。」とされているとおり、現行認定基準において、「不整脈による突然死等」はICD-10「I46 心停止（心臓性突然死を含む）」に含めて取り扱うこととしている。

「心停止」は、「心臓鼓動が停止していることをいい、機械的には無収縮、電氣的には心室細動又は心室停止を意味する」（平成8年1月「不整脈による突然死等の取扱いに関する報告書」）と定義されており、医学的には不整脈（症状）を介するものと整理されていることから、「不整脈による突然死等」については全てICD-10「I-46 心停止（心臓性突然死を含む）」に分類され、疾患の定義としては同一のものである。

しかしながら、前記Ⅰ. 2)で示したとおり、心臓性突然死の場合、死因が原因不明の例に限定して分類すべきものか、臨床経過上の死の態様から判断されるべきものか混同されている現状があり、また、臨床上、原因疾患として心筋梗塞が明らかであっても心臓性突然死との診断名を併記することはしばしば行われている。したがって、「心停止」には「不整脈による突然死等」以外の疾患が含まれている場合もあるものと解される。

2) 心停止例における原因疾患の診断及び発症機序の特定について

前記の図3で示したとおり、心臓性突然死のうちの80%程度が虚血性心疾患によるもので、残りの20%程度が心筋症やまれな原因によるものと考えられているが、急性心筋梗塞の主要病理所見である心筋の凝固壊死は発症後数時間を経ないと確認できない。また、発症後1時間以内の死亡例においても、冠動脈内の急性病変も認められない例も存在する。そのため、急性に心停止に至った例では、剖検によっても、虚血性心疾患としての確定診断に到らない例があるのが現状である。

また、心筋症の一部の例は、心臓性突然死のハイリスク群である。拡張型心筋症の場合は、診断後の5年生存率が60%前後であったが、薬物治療の効果で予後の改善得られるようになった。本邦での、移植待機患者の多くは拡張型心筋症である。無症状からの突然死は希であり、多くは、心エコー等による診断後の加療を受けていた例である。しかし、表7に示したように、若年者では、心筋症の中では、肥大型心筋

症の方が拡張型心筋症よりも、突然死例の多数を占める。剖検によって、この2つの心筋症の診断は可能である。

心停止例において、その原因疾患の第一位は冠動脈病変の進行等による虚血性心疾患であり、その可能性をまず考えていくのが、臨床医学の方法である。原因疾患及び発症機序を診断していくのが、一般的な診断の進め方である。しかし、生前に症状あるいは何らかの検査によって、疑いのある所見が認められない例、既往歴もない例、目撃者もない例、即死例では、確定的診断にまでいたらず、推定に止まることが多い。

3) 長期間にわたる疲労の蓄積と心停止（心臓性突然死を含む）の発症との因果関係について

平成13年11月の脳・心臓疾患の認定基準に関する専門検討会報告書において示されているとおり、現在の医学的知見において、長時間労働による睡眠不足等、長期間にわたる疲労の蓄積が血管病変等を著しく増悪させ、虚血性心疾患等の発症をもたらすものとされていることに加え、前記VI. 3)で示したとおり、長時間労働及び睡眠時間の短縮と虚血性心疾患との関連に関する最近の医学報告においても、同様の結果が示されている。

前記2)のとおり、臨床的に心筋症等の基質的心疾患が存在しない例や剖検等によっても原因疾患を診断できない場合もある。そのような例においても、第一に、医学的上の確率からは、虚血性心疾患を考えるのが妥当であることは前述した。図4において示したとおり、心室細動による心停止例では、基礎心疾患に拡張型心筋症のような心筋疾患があり、その素地に修飾因子として、ストレスが加わり、引き金の心室性期外収縮が誘発され、心室細動を発症して突然死にいたる場合がある。、このような例では、基礎心疾患として有していた心筋症の重症度と、業務による過重負荷のいずれが、その心室細動発症の有力な要因となったかを医学的に判断することが、困難な例は少なくない。臨床経験上は、判定困難な例が多い。しばしば、重症の基礎心疾患を有する例では、臨床的に同定できるような負荷がなくても、自然経過として考えざるを得ない心事故として、突然死にいたることが見られる。このような事実の類推から、軽症の基礎心疾患を有する例あるいは健常者に、過度の負荷が加わった場合に心室細動が生じるのではないかと仮説をたてることは可能であるが、この仮説は、未だ、医学的には証明されていない。多くは、一見健常にみえても、何らかの先天性異常を素地として有している例に致命的なことが起こるとの考え方もある。加重負荷により、心室性期外収縮や脈拍は、増加することがあっても、健常者が簡単には、心室性細動となることはないと考えられている。生体内には、多くの安全装置が作動し、最悪の事態を防止している可能性がある。その根拠として、24時間心電図で1時間に78-1664個/時間の心室性期外収縮を認めた健常者例における、10年間の突然死例

の危険性は、同年齢の平均生存率と同等で良好であったことを明らかにしている⁴⁶⁾。

VIII. おわりに

心臓性突然死の疫学、機序、予防について述べた。なかでも、その原因疾患の大半をしめる、冠動脈硬化症から虚血性心疾患を発症して心臓性突然死の危険の高い症例の同定および発症予防の考え方についても言及した。慢性で進行経過をとる冠動脈硬化症が、個々の例で、いつどのような徴候で発症するかは、予測不可能であり、動脈硬化危険因子等の除去による予防および治療効果も完全でないのが現状である。発症予防効果を高めるためには、動脈硬化症の基礎病態の解明が進むことが望まれる。また、日常社会で、必ず起こる心停止例への救急蘇生体制（一般人の技術習得、AED 設置等）の整備を、進める必要がある。

文 献

1. International classification of disease, 9 th revision. Clinical classification (ICD 9 (M)) commission on professional and hospital activities, 1978.
2. Kuller L et al. Sudden death-definition and epidemiologic consideration. Prog Cardiovasc dis 1980;23:1.
3. Myerburg RL, et al. Cardiac arrest and sudden death. in the Heart Disease (edited by Braunwald E), Philadelphia 1998, p742.
4. 厚生大臣官房統計情報部（編）. 疾病、傷病および死因統計分類提要. ICD-10 準拠 第2巻 ; 387,
5. 厚生大臣官房統計情報部（編）. 疾病、傷病および死因統計分類提要. ICD-10 準拠 第2巻 ; 772.
6. 四方一郎、他. 突然死の統計的観察. 循環科学 1988;8:2.
7. 落合光雄. 成人の内因性急死の統計的監察. 日法医誌 1964;18:46,
8. 吉村三郎、長田洋文. ポックリ病. 診断と治療 1972;60:1219.
9. 河合忠一. 突然死の定義と分類. 毎日ライフ 1991;2:24.
10. Omae T, et al. Sudden unexpected deaths in a Japanese community, Hisayama Study. Jpn Circ J 1983;47:554.
11. 荒川直志、他. 心臓性急死と急性心筋梗塞. 心臓 1995 ; 27 (Suppl 6) :30.
12. 福留省吾、他. 自動車事故と健康障害との関連. 交通医学 1994 ; 48 : 30.
13. Chugh SS, et al. Sudden cardiac death with apparently normal heart. Circulation 2000;102:649.
14. Devices MJ, et al. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. Circulation

- 1986;73:418.
15. Eliot RS, et al. Sudden death and acute myocardial infarction: clues to differences in pathophysiology. *Postgrad Med* 1978;64:52.
 16. Spirito P, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med*. 1992;336:775.
 17. Taburro P, et al. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:1035.
 18. Corrado D, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1312.
 19. Myerburg RJ, et al. Sudden cardiac death: Structure, function and time-dependence of risk. *Circulation* 1992;85(Suppl. I):I-2.
 20. Myerburg RL, et al. Cardiac arrest and sudden death. in the *Heart Disease* (edited by Braunwald E), Philadelphia 1998, p743.
 21. Myerburg RJ, et al. Survivors of prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1982;247:1485.
 22. Pandis IP, et al. Sudden death in hospitalized patients: cardiac rhythm disturbances detected by ambulatory electrocardiographic monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:798.
 23. Bayes de Luna A, et al. Ambulatory sudden cardiac death; mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151.
 24. Shaffer WA, et al. Recurrent ventricular fibrillation and modes of sudden death in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1975;293:259.
 25. 蓮尾裕. 久山町住民における急死例の臨床疫学的研究. *福岡医誌* 1987;78:164.
 26. Maron BJ, et al. Blunt impact to the chest leading to sudden death from cardiac arrest during sports activities. *N Engl J Med* 1995;333:337.
 27. Kannel WB et al. Precursors of sudden coronary death: factors related to incidence of sudden death. *Circulation* 1975;51:608.
 28. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Group (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429.
 29. Waagstein E, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441.

30. Klein GJ, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:1080.
31. 清水渉. 成人QT延長症候群. 循環器科 2004;55:327-32.
32. 片山祐介、他. 自律神経活動とQT延長症候群. 循環器科 2004;54:151.
33. Brugada P, et al. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391.
34. 森田宏、他. Brugada 症候群の臨床. 循環器科 2004;55:339-45
35. 堀江稔. 遺伝性不整脈と心臓突然死. 循環器科 2004;55:305.
36. Bigger JT, et al. Relation between left ventricular dysfunction and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986;57:8B.
37. Gregoratos G, et al. ACC/AHA/NASPE2002 Guideline update for implantable cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *Circulation* 2002;106:2145.
38. AVID Investigators. The antiarrhythmic versus implantable defibrillators (AVID) investigators: a comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1997;337:1576.
39. Berlin JA, et al. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 1990;132:612.
40. Rosenberg L, et al. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313:1511.
41. Shepherd J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301.
42. Psaty BM, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systemic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-36.
43. Liu H, et al. Overtime work, insufficient sleep, and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Japanese men. *Occup Environ Med* 2002;59:447-51
44. Ayas NT, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163:205-9.
45. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2001-2002 年合同研究班報告). 自動対外式徐細動器 (AED) 検討委員会報告書. 日本における非医師への AED 導入実施に向けた検討報告. *Circulation Journal* 2002;66 Suppl IV:1419.
46. Jouven X, et al. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced

premature ventricular depolarizations. N Engl J Med 2000;343:826.