

博士論文

**Usefulness of Testing for Coronary Artery Spasm and Programmed
Ventricular Stimulation and Importance of Brugada Syndrome in Patients
Surviving Out-of-Hospital Cardiac Arrest**

器質的心疾患を有さない院外心停止例における冠攣縮・心室細動二重誘
発試験の有用性と **Brugada** 症候群の重要性に関する検討

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

内科病態学講座循環器内科学分野

B4MD5063 小松真恭

目次

1. 要約 p. 3
2. 研究背景 p. 7
3. 研究目的 p. 12
4. 研究方法 p. 13
5. 研究結果 p. 17
6. 考察 p. 21
7. 結論 p. 28
8. 謝辞 p. 29
9. 参考文献 p. 30
10. 表 p. 39
11. 図の説明 p. 45
12. 図 p. 47
13. 補足図の説明 p. 53
14. 補足図 p. 55

1. 要約

【背景】近年、自動体外式除細動器の普及やバイスタンダー心肺蘇生法の普及により、器質的心疾患を有さない院外心停止（out-of-hospital cardiac arrest, OHCA）蘇生例が増加している。冠攣縮（coronary artery spasm, CAS）と致死性心室性不整脈（ventricular arrhythmias, VAs）はそれぞれ、それら器質的心疾患を有さない OHCA の主要な原因の一つとして挙げられる。器質的心疾患が認められない OHCA 蘇生後の 12 症例に対し、冠攣縮誘発試験と心室細動（ventricular fibrillation, VF）誘発試験の両者が行われた当科の先行研究（*Circ J* 2009;73:767–769）では、冠攣縮誘発例が 10 症例、VF 誘発例が 9 症例とそれぞれ高い陽性率を示した。しかしながら、これら冠攣縮・VF 二重誘発試験の結果が OHCA 蘇生後の患者における VF 再発の予測に関してどの程度有用であるかはいまだ明らかではない。

【方法】2004 年 12 月から 2014 年 9 月までの 10 年間に当科に入院した、器質的心疾患を有さず、神経学的後遺症を伴わない OHCA 蘇生後の 47 症例を対象とした。OHCA 発症日より中央値 19.5 日後に冠攣縮誘発試験を行い、その後さらに中央値 8 日目に全例において電気生理学的 VF 誘発試験を施行した。冠攣縮誘発試験が陽性であった場合は、VF 発生における冠攣縮の影響を排除するため、カルシウム（Ca）拮抗薬の内服を VF 誘発試験の 1 週間以上前から開始した。対象は冠攣縮・VF 二重誘発試験の結果によって、冠攣縮単独群、VF 単独群、両誘発試験陽性群、陰性群の 4 群に分類され、全例植え込み型除細動器（ICD 植込みが行われたのちに VF 再発を主要評価項

目として追跡した。

【結果】 対象 47 症例（男/女 44/3、平均 43 ± 13 歳）は、二重誘発試験の結果から冠攣縮単独群 7 例、VF 単独群 13 例、両誘発試験陽性群 24 例、陰性群 3 例の 4 群に分類された。中央値 38 か月の追跡期間中に、陰性群を除く 3 群において VF 再発が合計 15 例で認められ、うち 13 例で ICD が適正作動した。VF 再発例 15 例と VF 非再発例 32 例の 2 群を比較すると VF 再発例に Brugada 症候群が多い傾向が認められた。全 47 例中 Brugada 症候群は 16 例であり、それらの二重誘発試験内訳も冠攣縮単独群 2 例、VF 単独群 8 例、両誘発試験陽性群 6 例と多彩であった。Brugada 症候群 16 例を別群とし、Brugada 症候群非合併例 32 例を二重誘発試験結果によって分類した冠攣縮単独群 5 例、VF 単独群 5 例、両誘発試験陽性群 18 例、陰性群 3 例の 5 群間における長期予後の比較では、Brugada 非合併冠攣縮単独群では VF 再発が認められず、カプランマイヤー法において Brugada 症候群群と比較して有意に VF 再発リスクが低いことが示唆された（ログランク試験，冠攣縮単独群 vs. VF 単独群 $P=0.317$ 、vs. 合併群 $P=0.150$ 、vs. Brugada 症候群群 $P=0.036$ ）。

【結論】 器質的心疾患を伴わない院外心停止蘇生例において冠攣縮と VF の誘発は頻回に発生し、Brugada 症候群症例においても同様の所見であった。また、Brugada 心電図を有さず、かつ二重誘発試験で冠攣縮単独群に分類された症例は最も VF 再発リスクが低く、冠攣縮に対する適切な内服治療が行われた場合は ICD 植込みが必ずしも必須ではない可能性が示唆された。

略語集

ACh, acetylcholine アセチルコリン

AED, automated external defibrillator 体外式除細動器

BMI, body mass index 体格指数

BNP, brain natriuretic peptide 脳性ナトリウム利尿ペプチド

CAS, coronary artery spasm 冠攣縮

CCBs, calcium channel blockers カルシウムチャネル拮抗薬

CPR, cardiopulmonary resuscitation 心肺蘇生法

CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia カテコラミン依存性心室
頻拍

ECG, electrocardiogram 12誘導心電図

ICD, implantable cardioverter-defibrillator 植込み型除細動器

IQR, interquartile range 四分位範囲

LP, late potential 遅延伝導

LVDD, left ventricular dimension diastolic 左室拡張末期径

LVEF, left ventricular ejection fraction 左室駆出率

PVC, premature ventricular contraction 心室性期外収縮

OHCA, out-of-hospital cardiac arrest 院外心停止

QTc, corrected QT interval 補正 QT 間隔

SCD, sudden cardiac death 心臟突然死

SD, standard deviation 標準偏差

VAs, ventricular arrhythmias 心室性不整脈

VF, ventricular fibrillation 心室細動

VSA, vasospastic angina 冠攣縮性狹心症

VT, ventricular tachycardia 心室頻拍

2. 研究背景

2.1 院外心停止概要

医療技術の進歩した現在においても院外心停止 (out of hospital cardiac arrest, OHCA) は公衆衛生上重要な問題であるが、体外式除細動器 (automated external defibrillator, AED) の普及と一般市民に対するバイスタンダー心肺蘇生法 (cardiopulmonary resuscitation, CPR) の重要性が啓蒙活動により浸透してきたことから、近年、その蘇生率および神経学的予後は向上してきている (補足図 1)。^{1,2} それら心停止蘇生例の中には、心停止を引き起こした原因の検索において、急性冠症候群や心筋症、心筋炎、肺塞栓、大動脈疾患といった、いわゆる器質的心疾患が全く認められず、機能的な疾患が心停止の原因として疑われる症例が一定頻度認められる。³ それら機能的な異常をきたす心疾患として、特に冠攣縮 (coronary artery spasm, CAS) と Brugada 症候群や QT 延長症候群、特発性心室細動 (ventricular fibrillation, VF) などに代表される致死性心室性不整脈 (ventricular arrhythmias, VAs) が知られている (補足図 2)。⁴⁻⁶

2.2 院外心停止を引き起こす冠攣縮性狭心症

心臓には心筋を栄養する左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈の 3 本の太い冠動脈が存在する。冠攣縮とはこの心臓の表面を走行する太い冠動脈が一過性に異常収縮を起こした状態と定義される。⁷ この冠攣縮が原因となって発症する冠攣縮性狭心症は、

安静時胸痛や急性心筋梗塞、心臓突然死の原因の一つであり、欧米人に比べて日本人での発症率が高いとされる。⁸⁻¹⁰ 過去の心臓性突然死剖検例の検討でも、日本人では冠動脈に有意病変が明らかではなかった症例の頻度が高い。¹¹ また、冠攣縮研究会による多施設共同研究では、登録された冠攣縮性狭心症 1429 例のうち 35 例 (2.5 %) が院外心停止からの蘇生例であった。院外心停止例では非院外心停止に比べて年齢がより若く、誘発試験では左前下行枝攣縮の頻度がより高いという特徴を有していた。院外心停止例と非院外心停止の 5 年間のイベント回避率 (死亡、非致死的心筋梗塞、狭心症不安定化ないし心不全入院、重症不整脈) を比較したところ、院外心停止蘇生例では 72 %、非院外心停止例 92 %と、院外心停止例はハイリスク症例であると考えられた。¹²

冠攣縮性狭心症の多くはカルシウム拮抗薬、硝酸薬、ニコランジル投与により発作を寛解または予防することが可能である。特に第一選択薬であるカルシウム拮抗薬を長期間使用した後に急に中止すると狭心症発作が再燃・増悪するリバウンド現象を起こすことが知られており、患者内服コンプライアンスが重要であることが知られている。さらに難治例に対し Rho キナーゼ阻害薬が奏効するとの報告がある。¹³⁻¹⁴

2.3 院外心停止を引き起こす心室性不整脈疾患

院外心停止を引き起こす致死性心室性不整脈として、特発性心室細動が知られている。特発性心室細動は特に明らかな器質的疾患が無いにもかかわらず、VF を引き起

こす疾患と定義される。¹⁵ 現在では、一部の症例で早期再分極症候群¹⁶や QT 短縮症候群等¹⁷、様々な病態が知られるようになってきているが、大部分は原因が明らかとなっていない症例が多い。この特発性心室細動の中でも特徴的な心電図波形を有するため、独立した疾患として扱われるものに Brugada らにより提唱された、非発作時の心電図で V₁~V₃ 誘導の ST 上昇および右脚ブロック様波形を特徴とする Brugada 症候群が挙げられる。¹⁸ アジア人、特に男性に多いとされ、夜間の突然死を起こす疾患である。¹⁸

2.4 器質的心疾患を伴わない心停止に対するこれまでの研究

器質的心疾患を有さない OHCA 蘇生例の原因疾患を検討した研究に、カナダにおいて行われた多施設研究の CASPER 研究がある。CASPER 研究では運動負荷・アドレナリン等の薬物負荷試験、心臓 MRI 等を組み合わせて原因検索を行った 63 例の OHCA 蘇生症例のうち 30 例 (48%) で Brugada 症候群や QT 延長症候群、カテコラミン依存性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)、早期再分極症候群、不整脈源性右室心筋症といった致死性 VAs を発症しうる不整脈疾患が OHCA の原因と考えられた (補足図 3)。¹⁹ 器質的心疾患が認められない OHCA 蘇生後の 12 症例に対し、冠攣縮・VF 二重誘発試験を施行した当科の先行研究 (Circ J 2009;73:767-769) では、冠攣縮誘発例が 10 症例、VF 誘発例が 9 症例とそれぞれ高い陽性率を示し、両誘発試験陽性例が 7 例と約半数を占めた。(補足図 4)。²⁰

2.5 院外心停止の二次予防

植込み型除細動器 (implantable cardioverter-defibrillator, ICD) は、心臓突然死の二次予防としての治療が確立されており、アミオダロンに代表される抗不整脈薬による薬物治療に対し高い優位性を示すことが知られている (補足図 5)。²¹ しかしながら、OHCA 蘇生例の全症例に ICD が必要であるかどうかは未だ確立されていない。²² 特にカルシウム拮抗薬による薬物治療が効果的である冠攣縮においては、二次予防としての ICD の効果に対して未だ明らかではない。²³⁻²⁶ 前述したように冠攣縮は心臓突然死の原因となり、冠攣縮伴う院外心停止蘇生例において冠攣縮に伴う致死性不整脈が再発する可能性は否定できない。Matsue らは院外心停止蘇生後に冠攣縮性狭心症と診断された 23 例に対し全例 ICD 植込みを行ったところ、中央値 2.1 年の追跡調査中で 4 例 (17%) の VF 再発および ICD 適正作動、および 1 例の無脈性電気活動を認めたと報告している。²³ 一方、Yamashita らは 18 例の同様の症例に対し全例にカルシウム拮抗薬内服と禁煙を徹底させ、6 例 (33%) に ICD 植込みを行ったところ、平均 67 か月の追跡期間中に心室性不整脈や心停止の再発を認めなかったと報告している。²⁴ 少数例を対象にした検討では、自然発作あるいは冠攣縮薬物誘発試験により VT、VF が認められた例に対して ICD が植え込まれ、長期経過観察された報告がある。このうち、症例 8 例を平均 3.5 年追跡したイタリアからの報告では、効果と限界の両面が報告されている。すなわち、最大量のカルシウム拮抗薬投与下でも 8 例全例

に狭心症と VF の再発が認められ（中央値：退院 15 か月後）、4 例で ICD の適正作動が認められたが、1 例は ICD 植え込み 18 か月後に ICD の適正作動にもかかわらず無脈性電気活動の状態となり死亡したことが報告されている。²⁷ 日本循環器学会『不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011 年改訂版）』では、持続性 VT、VF に対する ICD の適応として、急性虚血による頻拍で、十分な薬物治療にもかかわらず、再度その原因に曝露されるリスクが高いと考えられる場合、クラス IIb として位置づけている。

つまり、薬物により虚血発作が予防されれば ICD の適応とはならないが、難治性で虚血発作の予防が難しい場合 ICD 植え込みも考慮されるかもしれないことになる。

このように OHCA 蘇生例で冠攣縮が誘発された場合、ICD の適応をどのように考えるべきか、現時点では、はっきりとしたエビデンスといえるものはない。前述したように我々は先行研究において、器質的心疾患を有さない院外心停止蘇生例に対して冠攣縮・VF 二重誘発試験を行い、冠攣縮と電気的不安定性の合併の保有状況はかなり不均一であることを示した。しかしながら、二重誘発試験の結果と長期追跡中の VF 再発の有無についての相関関係はいまだ不明である。さらにその結果を踏まえ、ICD 植え込みの必要性について改めて検討する必要があると思われる。

3. 研究目的

本研究の目的は、器質的心疾患を有さない院外心停止症例における冠攣縮・VF二重誘発試験の結果と長期追跡中のVF再発の相関関係を明らかにし、その結果を踏まえて、それら院外心停止蘇生例におけるICD植え込みの適応について検討することである。

4. 研究方法

本研究は東北大学病院一施設で行われた非ランダム化の前向き調査であり、東北大学倫理委員会の審査により承認され、すべての患者から本研究の参加について書面で同意を得ている。

4.1 患者背景

2004年12月から2014年9月までの期間において、院外心停止時にVFが記録され、神経学的予後良好に蘇生した器質的心疾患を伴わず、当科において二重誘発試験を施行した47症例を対象とした。器質的心疾患の有無については、身体所見、血液検査、12誘導心電図(electrocardiogram, ECG)、胸部X線、心臓超音波検査、心臓カテーテル法による左室造影検査、冠動脈造影検査により評価した。また全患者は、Myerburgらが先行研究で用いた以下の診断基準を満たしていることを今回本研究への組み入れ条件とした。⁴ (1) VF または持続性心室頻拍が記録されている、(2) 心疾患の明らかな既往歴がない、(3) 蘇生後は左室壁運動異常が認められず左室駆出率は保たれている(左室駆出率50%以上)、(4) 75%以上の器質的冠動脈狭窄を認めない、(5) 電解質異常、代謝性疾患、薬剤性不整脈は認められない。本研究の全患者は神経学的後遺症を伴うことなく退院が可能であり、最終的に社会復帰可能であった。上記に挙げたルーチンの検査は全て二重誘発試験の前に行い、器質的心疾患の存在は完

全に否定したうえで本試験の対象として組み入れた。

4.2 冠攣縮誘発試験及び心室細動誘発試験

冠攣縮・VF 二重誘発試験ははじめに冠攣縮、次に VF 誘発試験の順番で行った。これは VF 誘発の際に冠攣縮の影響を極力除外するために冠攣縮誘発試験陽性例にカルシウム拮抗薬を 1 週間以上内服させるためである。OHCA 発症から中央値 19.5 日後に冠攣縮誘発試験を行った。冠攣縮誘発試験のプロトコルを以下に示す。大動脈圧と心電図モニタリング下でアセチルコリン (Acetylcholine : ACh) を、20 μ g、50 μ g、100 μ g の順に 1 分間の間隔を置きながら左冠動脈に注入し、左冠動脈で冠攣縮が誘発されなかった場合は、右冠動脈へ ACh を 20 μ g、50 μ g の順に注入した。²⁸ 冠攣縮陽性の基準は日本循環器学会のガイドラインに則り、²⁹ 胸痛または心電図での虚血性変化を伴う 90%以上の狭窄とした (図 1A、1B)。冠攣縮が誘発された後は、硝酸イソソルビド 5mg を冠注している。

冠動脈誘発試験の中央値 8 日後に VF 誘発試験を行った(図 1C)。誘発試験として、右室心尖部と右室流出路に電極カテーテルを留置し、周期 600ms 及び 400ms の基礎刺激を施行後に、単発から最大 3 連までの期外刺激を行った。³⁰ VF が誘発されない場合は、イソプレテレンールの経静脈投与下で同様の誘発をさらに行った。冠攣縮陽性症例に対しては、冠攣縮の関与を極力排除する目的で VF 誘発試験の 1 週間前からカルシウム拮抗薬の投与を行い、内服したまま VF 誘発試験を施行した。また、心

電図により Brugada 症候群が疑われた患者に対しては、ピルジカイニド (1mg/kg) の経静脈投与による薬剤負荷試験を行った。³¹ 安静時または薬剤負荷時の心電図の V₁ から V₃ 誘導において、0.2mV 以上の ST 上昇と陰性 T 波を伴う coved 型を認めた場合に Brugada 症候群と診断した。⁵ さらに 12 誘導心電図の 2 誘導以上で、QRS と ST 接合部が基線より 1mm 以上上昇している場合を早期再分極症候群と診断した。¹⁶

4.3 治療および予後追跡調査

全症例に対し ICD 植え込みを行い(図 1D)、退院後、当科外来通院してもらい、慢性期追跡調査を施行した。ICD 植え込み日を追跡調査開始日とし、外来にて定期的に ICD に記録された不整脈発生状況、ICD 作動状況を 2 名の不整脈専門医が解析を行った。心室性不整脈に対する ICD による抗頻拍治療または除細動による治療を ICD 適正作動と定義し、初回 VF の発生 (再発) を本試験エンドポイントとした。冠攣縮陽性患者 31 例に対しては胸痛発作の有無にかかわらず全例カルシウム拮抗薬を中心とした内服治療を行い、院外心停止発症前から胸痛発作を認めていた 11 例に対しては発作の改善が認められる十分な量のカルシウム拮抗薬を投与した。31 例中 2 例において長時間作用型硝酸薬の併用が必要であった。それら服薬の遵守は外来において個々の担当医師により厳密な確認が行われるようにした。

4.4 統計解析

図表に示した数値は平均 ± 標準偏差(standard deviation, SD)または、中央値と四分位範囲 (interquartile range, IQR)、合計値と百分率で表した。群間比較は 2 群間においては Mann-Whitney 検定を、3 群間以上においては Kruskal-Wallis 検定を、カテゴリーデータの比較では χ^2 検定を用いて行った。生存分析においては Kaplan-Meier 曲線で生存曲線を描出し、2 群間の比較は log-rank 検定で行った。解析結果はいずれも P 値 0.05 未満の場合を有意差ありと定義した。統計解析ソフトは SPSS statistics 20 (IBM コーポレーション、ニューヨーク) を用いた。

5. 研究結果

5.1 患者背景

47例の器質的心疾患を伴わない院外心停止蘇生後の患者（男/女44/3、平均47±13歳）において、ACh負荷試験とVF誘発試験の二重誘発試験を行った。全患者背景を表1に示す。心臓突然死の家族歴を有していたのは4例のみで、残りの大部分は心臓突然死の家族歴を有さない孤発発症例であった。38%の症例が労作時に院外心停止を発症していた。特に3例は野球、サッカー、マラソンといった強い運動負荷時の発症であった。しかしながら、これらの3症例において回復後に行われた運動負荷試験では致死性心室性不整脈の再発は認められなかった。安静時心電図における補正QT間隔（corrected QT interval, QTc）のQT延長症候群（男性>450ms、女性>460msで定義）を示す症例は一例も無かったが、一方、Brugada様心電図が16例、早期再分極パターンが10例に認められた。全症例において、明らかな心疾患の既往を有する症例は無く、心臓超音波検査において器質的心疾患の存在は指摘されなかった。さらに25例（53%）において心臓MRIが施行されたが、それらの症例では不整脈源性右室心筋症や心筋炎の所見は認められなかった。

二重誘発試験の結果から、対象症例は冠攣縮単独群（n=7、15%）、VF単独群（n=13、28%）、両誘発試験陽性群（n=24、51%）、陰性群（n=3、6%）の4群に分類された（図2A）。表1に示すように、4群間において糖尿病の既往歴以外に患者背景に有意差は

認められず、QTc や遅延電位 (late potential、LP)、心停止の家族歴、血清電解質濃度といった VF の発生に関与しうる因子にも差は無かった。全症例の 90%以上の症例において、少なくとも 1 種類の誘発試験が陽性の結果であり、ACh 負荷試験の陽性率は 66%、VF 誘発試験の陽性率は 78%であった。表 2 に冠動脈造影検査・ACh 負荷試験の所見および検査中に発生した不整脈イベントの合併について示した。二重誘発試験合併群と比較して、冠攣縮単独群においてびまん性の冠攣縮誘発と冠攣縮による冠動脈完全閉塞発生の割合が高い傾向が認められた。しかしながら、ACh 負荷試験により VF 発生にまで至った症例は、両誘発試験陽性群の 1 例のみであった。

5.2 二重誘発試験で分類された 4 群間の長期予後比較

追跡調査期間は 38 か月であり、先行研究とほぼ同等の追跡期間となった。¹² 中央値 38 か月に及ぶ追跡調査の間に、15 例において VF 再発が認められた。15 例中 13 例において ICD の適正作動が認められ、2 例は ICD 作動前に VF が自然停止していた。これらの VF 再発は ICD 内の心電図メモリーデータ解析により確認し、ICD の不適切作動は無かった。13 例の ICD 適切作動症例では、全例において VF 停止に成功しており、死亡症例は無かった。VF 再発例の二重誘発試験結果の内訳は、冠攣縮単独群 (n=7) で 1 例、VF 単独群 (n=13) 7 例、両誘発試験陽性群 (n=24) 7 例であり、陰性群では VF 再発は認められなかった。追跡中に VF 再発を 2 度以上繰り返した症例は、冠攣縮単独群で 1 例、VF 単独群で 4 例、両誘発試験陽性群で 2 例であった。4 群の生存曲

線を図 2B に示すが、4 群間で各群間に有意差は認められなかった (図 2B)。VF 再発例での服薬はいずれも遵守されていた。さらに、カテコラミン依存性心室頻拍に代表される運動誘発に伴う VF 再発はいずれの症例でも認められなかった。また、VF 再発例と VF 非再発例の比較を行ったところ、VF 非再発例に比べ VF 再発例において Brugada 心電図合併例が多い傾向が認められた (Mann-Whitney 検定、 $P=0.056$)。

5.3 Brugada 症候群合併の有無による長期予後への影響

全対象例の 34 %にあたる 16 例の患者において安静時または薬剤負荷時に coved 型 Brugada 心電図が認められ、Brugada 症候群と診断した。Brugada 症候群の症例を別枠として、残り 31 症例を二重誘発試験の結果により分類すると、冠攣縮単独群 5 例 (11%)、VF 単独群 5 例 (11%)、両誘発試験陽性群 18 例 (38%)、陰性群 3 例 (6%) の内訳となった (図 3A)。表 3 にそれら 5 群別の患者背景を示すが、Brugada 症候群群で QTc 延長および LP 陽性率が高い傾向が認められた。^{32, 33} 長期予後に関しては、Brugada 症候群を合併しない冠攣縮単独群において VF 再発は 1 例も認められず、統計学的にも Brugada 症候群と比較して有意に良好な予後 (ログランク解析 $P=0.036$) であった (図 3B)。

Brugada 症候群 16 例における二重誘発試験の結果は、陰性群は 1 例も無く、冠動脈単独群 2 例 (12%)、VF 単独群 8 例 (50%)、両誘発試験陽性群 6 例 (38%) であった (図 4A)。Brugada 症候群における VF 再発は上記 3 群全てに認められた (図 4B)。

Brugada 症候群を合併する冠攣縮単独群 2 例のうち 1 例に VF が再発したが、**図 5**に示すように胸痛及び虚血性心電図変化は伴わず、単発の心室性期外収縮をきっかけに VF を発症した。Brugada 症候群に対する VF 誘発試験は、VF 再発の予測因子としての意義は確立しておらず、³⁴ Brugada 症候群における二重誘発試験の信頼性は Brugada 症候群非合併例に比べて低い可能性が示唆された。

6. 考察

本研究における主要な所見として、(1) 院外心停止蘇生例のほとんどの症例において冠攣縮もしくは心室細動が誘発され、約半数で両者の合併を認められた、(2) Brugada 症候群症例において最も VF 再発例が多く認められた、(3) Brugada 症候群を伴わない冠攣縮単独群の院外心停止蘇生例では VF 再発は 1 例も認められず、VF 再発のリスクが低い可能性が示唆された。

6.1 器質的心疾患を有さない院外心停止蘇生例の様々な病態

アメリカでの院外心停止症例は年間 295,000 例にのぼるが、その 23% で致死性心室性不整脈が認められている。³⁵ 急性冠症候群に代表される器質的心疾患が院外心停止を引き起こす主要な原因であるが、器質的心疾患を伴わない特発性心室性不整脈や冠攣縮による虚血が関与する心室性不整脈もまた主要な原因の一つと考えられてきた。^{4,6,36} 以前、我々は器質的心疾患を伴わない院外心停止蘇生後の症例における原因検索としての冠攣縮・VF 誘発から成る二重誘発試験の重要性について報告している。²⁰ 実際に本研究においても二重誘発試験により冠攣縮単独群、VF 単独群、両誘発試験陽性群、陰性群の 4 群全ての群に該当する症例が存在した。特筆すべきことは、47 例の院外心停止蘇生例において二重誘発試験両者陰性であったのはたった 3 例のみであり、残り大多数の 44 例はいずれか 1 つ以上の誘発試験において陽性を示した。

さらに興味深いことに、約半数の症例において冠攣縮が陽性であり、それらの症例はカルシウム拮抗薬を内服しているにもかかわらず、引き続き行われた VF 誘発試験において VF が誘発された。これらは、器質的心疾患を合併しない院外心停止蘇生例において冠攣縮と電気生理学的異常の両者が共存する可能性があり、冠攣縮誘発試験または VF 誘発試験のどちらか一方のみの誘発試験では、正確な原因を特定するには不十分であることが強く示唆される結果であった。このため、器質的心疾患を伴わず、その原因が判然としない院外心停止蘇生例においては、冠攣縮誘発と VF 誘発の二重負荷試験を積極的に行うことを考慮すべきと考えられた。

6.2 冠攣縮と心室性不整脈

院外心停止例の心停止の原因に占める冠攣縮の割合は日本において 7.4%、³⁷ 欧米では 1.4% から 3.3% と報告されている。^{4, 38} さらに冠攣縮を原因とした心筋虚血により、重篤な不整脈が起こることも報告されている。⁴ これらの報告は冠攣縮が院外心停止を引き起こす主要な原因の一つであり、冠攣縮誘発試験が院外心停止の原因を診断する上で重要な役割を果たすことを示唆している。しかしながら、過去の院外心停止症例を対象とした研究においてはアセチルコリンまたはエルゴメトリンといった薬物を用いた冠攣縮誘発試験は一切行われてこなかった。^{19, 30} 一方、本研究においては Brugada 症候群を含む全症例に対しアセチルコリン負荷試験を施行し、器質的心疾患を伴わない院外心停止蘇生例の約 2/3 において冠攣縮の誘発が認められた。さらに、

本研究では電気生理学的異常の有無を調べるために心臓カテーテルによる VF 誘発試験を施行し、その結果により冠攣縮陽性例を冠攣縮単独群と両誘発試験陽性群の 2 群にさらに分けた。冠攣縮単独群における院外心停止は、冠攣縮に由来する心筋虚血が心停止を引き起こした原因と考えられるが、両誘発試験陽性群においては心筋虚血もしくは生来の電気生理学的不安定性が致死性心室性不整脈発生の原因となり得る。本研究においては院外心停止蘇生例における冠攣縮単独群の割合は少なく、さらに冠攣縮単独群と両誘発試験陽性群における VF 再発率も異なることが示された。実際に冠攣縮単独群において VF が再発したのは Brugada 症候群を合併する 1 例のみであったのに対して、両誘発試験陽性群における VF 再発は冠攣縮が関与しているかどうかは明らかではないにせよ、冠攣縮単独群に比べ高い傾向であった。電気生理学的不安定性の有無によって冠攣縮を合併する院外心停止蘇生例の VF 再発率は変わることが示唆される。これまで、冠攣縮を合併する院外心停止蘇生例の予後について予後が良好とするものと不良と結論付ける両者が認められるが、それら相反する結果を生み出す原因に電気生理学的な不安定性が関与している可能性がある。^{4, 21, 26, 38, 39}ただし本研究における両誘発試験陽性群での VF 再発メカニズムは未だ不明であることから、合併群に対しカルシウム拮抗薬による薬物治療をしっかりと行った上で、QT 延長症候群やカテコラミン依存性心室頻拍、不整脈源性右室心筋症の鑑別診断を行うための薬剤負荷試験や画像検査によるさらなる精査を加えることを検討すべきと考えられる。また、長期経過中に二重誘発試験の結果が変化する可能性もあるため、今後も注意深

い観察が必要である。

6.3 器質的心疾患を有さない OHCA 蘇生例に対する ICD 植込み

心臓突然死に対する二次予防の臨床試験において、ICD 治療は抗不整脈薬のみの治療に比較して著明な生存率の改善を認めている。²² Brugada 症候群や QT 延長症候群、QT 短縮症候群、カテコラミン依存性心室頻拍、特発性 VF を含む電気生理学的異常には遺伝的背景が存在するケースが多いことが報告されている。^{5, 6} 院外心停止蘇生後の患者は同様の致死性不整脈イベントを再発するリスクは高く、ガイドライン上 ICD 植え込みはクラス I であり、²² さらに、失神歴を有するも致死性不整脈が客観的に捉えられていない症例でも、電気生理学的検査で致死性不整脈が誘発されれば ICD 植え込みが推奨される。^{22, 40} 以上から、本研究では二重誘発試験の結果に基づく VF 単独群と両誘発試験陽性群、および Brugada 症候群群に対しての ICD 植え込みは必須であると考えられる。実際に VF 単独群および Brugada 症候群群に分類された 7 症例で VF が再発し、ICD の適正作動により突然死を予防することに成功している。

一方、冠攣縮性狭心症に伴う致死性心室性不整脈に対する ICD による二次予防に関してガイドラインにおいて明確な記載は認められない。²² 実際のところ冠攣縮性狭心症はカルシウム拮抗薬や硝酸薬等で治療が可能であり、ICD の有用性については未だ議論が繰り返されている。^{4, 24, 26, 38} 二重誘発試験により冠攣縮が誘発された院外心停止症例には院外心停止を引き起こしたメカニズムが大きく 2 種類考えられる。すなわ

ち、冠攣縮単独群での致死性不整脈は冠攣縮に伴う純粋な虚血を原因とし、両誘発試験陽性群では冠攣縮と電気生理学的異常の合併あるいは相乗効果が原因と考えられる。後者ではカルシウム拮抗薬投与による VF 再発の予防および予測が困難であるため、ICD による二次予防が必須であると考えられる。実際に Brugada 症候群を合併しない二重誘発試験合併群 18 例のうち 6 例 (33%) で、VF 再発及び ICD 作動が認められた。対照的に Brugada 症候群を合併しない二重誘発試験冠攣縮単独群 5 例においては、十分な薬物治療下において VF 再発は 1 例も無く、Brugada 症候群群と比較して VF 再発の危険性は低いことが示唆された。以上から、Brugada 症候群を合併しない冠攣縮単独群ではカルシウム拮抗薬を中心とした十分な内服治療が行われれば ICD 植え込みは必ずしも必須ではない可能性があると考えられる。冠攣縮性狭心症患者において、内服薬の減量や中断した場合、致死性不整脈の発生を含め心血管イベント発症リスクが増加することを我々は以前報告しており、²⁵ 二重誘発試験において冠攣縮が誘発された院外心停止蘇生例においては、服薬治療の徹底と服薬遵守がより一層重要であると考えられる。

6.4 研究の限界点

本研究における限界点を以下に述べる。第 1 に、本研究は単一施設における小規模の探索的研究であることである。しかしながら、冠攣縮誘発試験と VF 誘発試験による二重誘発試験の重要な臨床的意義は十分に示すことができたと考える。第 2 に、器

質的心疾患を伴わない院外心停止蘇生例に人種差がある可能性である。実際に日本での院外心停止蘇生例では冠攣縮を原因とすることが多いとされ、⁸ 白人では冠攣縮関与の割合は低いとされる。⁹ しかしながらドイツの Ong らによる報告では、器質的狭窄のない狭心症症状を有する症例において、白人においても冠攣縮と微小循環障害が関与している割合が高いことが近年示されている。⁴¹ 従って、本研究で得られた知見が、より大規模の国際的な前向き研究において再現性が確認されることが期待される。

第3は、本研究は二重誘発試験の臨床的有用性を評価することを目的としており、院外心停止自体の詳細な原因を追究することは目的としていない。このため、QT 延長症候群やカテコラミン依存性心室頻拍、不整脈源性右室心筋症といった電気生理学的異常を示す疾患を鑑別するための画像検査や薬物負荷試験を全例では行っておらず、また VF 誘発試験陽性症例および Brugada 症候群に対する遺伝子検査も試行していない。このため、本研究における VF 単独群、両誘発試験陽性群、陰性群といった院外心停止蘇生例 47 例のうち 26 例（55%）において、心停止に至った詳細な原因疾患は特定できていない。さらに、冠攣縮単独群においても厳密には電気生理学的異常をきたす疾患を鑑別、除外しきれていない可能性がある。第4は、Brugada 心電図は経時的变化を示すため、⁴² Brugada 症候群の症例数が過小評価している可能性がある。第5は、本研究における対象患者 10 例において、致死性不整脈を生じやすいとされる早期再分極を呈していたが、二重誘発試験では早期再分極と VF 再発の何らかの関連性について示すことは困難であった。第6は、症例数が少なく、二重誘発試験で分類さ

れた各群間の長期予後について、背景因子を補正して比較することが不可能であったことである。将来的には家族性突然死に対する遺伝子スクリーニングと同様、VF 単独群、合併群、陰性群における電気生理学的障害に対する原因検索を、系統的かつ、より厳密な検査を行う必要がある。また、VF 誘発試験ではベースラインとイソプロテレノール投与下で VF 誘発を行ったが、イソプロテレノールに代表される β 作動薬は Brugada 症候群に対しむしろ不整脈発作抑制作用を示す。⁴³ 今後、Brugada 症候群患者における二重誘発試験では β 遮断薬を用いた VF 誘発試験をプロトコルに組み込むことを検討する必要がある。⁴³ しかしながら、本研究は二重誘発試験の有用性を評価することを目的としており、対象患者の 94% で冠血管機能の異常もしくは電気生理学的不安定性を示すことに成功した。従って、二重誘発試験は予後予測不能な心停止蘇生例におけるリスク層別化において有用であると考えられる。第 7 は、冠攣縮が誘発されても必ずしも臨床的な冠攣縮狭心症を発症しているとは限らず、特に二重誘発試験合併群において観察された冠攣縮は院外心停止発生のバイスタンダー的位置づけである可能性がある。このことは、二重誘発試験により分類される 4 群の中で最も多くの症例が合併群に分類された一因であるかもしれない。

7. 結論

器質的心疾患を有さない院外心停止蘇生例において、二重誘発試験で冠攣縮単独群に分類される症例は、Brugada 症候群を合併しなければ、VF を再発する危険性は低い可能性が示唆された。二重誘発試験で冠攣縮単独の症例を明らかにし、カルシウム拮抗薬を中心とした冠攣縮予防の内服治療を十分に行えれば、それらの症例における ICD 植え込みは必ずしも必須ではない可能性がある。以上、器質的心疾患を有さない院外心停止蘇生例において、冠攣縮・心室細動二重誘発試験は長期予後のリスク層別化と治療戦略の確立において有用である可能性が示唆された。

8. 謝辞

本研究をまとめるにあたり、多大な御指導を賜りました当教室の下川宏明教授に深く感謝し、御礼申し上げます。

また直接に御指導頂きました高橋潤先生、統計解析に御指導頂きました宮田敏准教授、並びに本研究に関係いたします循環器内科虚血グループ、不整脈グループの先生方に厚く感謝・御礼申し上げます。

9. 参考文献

1. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nagao K, Tanaka H, Hiraide A. Nationwide public-access defibrillation in Japan. *N Engl J Med.* 2010;362:994-1004.
2. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nitta M, Nagao K, Nonogi H, Yonemoto N, Kimura T. Nationwide improvements in survival from out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *Circulation.* 2012;126:2834-2843.
3. Tester DJ, Ackerman MJ. The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:166-172.
4. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, deMarchena E, Interian A, Jr., Castellanos A. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. *N Engl J Med.* 1992;326:1451-1455.
5. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: Report of the second consensus conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005;111:659-670.
6. Wever EF, Robles de Medina EO. Sudden death in patients without structural heart

- disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1137-1144.
7. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M. Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. A review. *Circ Res.* 1983; 52: 1147-152.
 8. Igarashi Y, Tamura Y, Suzuki K, Tanabe Y, Tamura M, Yamaguchi T, Oshima M, Sakai K, Yamazoe M, Aizawa Y, Shibata A. High prevalence of coronary artery spasm in survivors of cardiac arrest with no apparent heart disease. *Jpn Heart J.* 1992;33:653-663.
 9. Peters RH, Wever EF, Hauer RN, Robles de Medina EO. Low prevalence of coronary artery spasm in patients with normal coronary angiograms and unexplained ventricular fibrillation. *Eur Heart J.* 1998;19:1070-1074.
 10. Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; 75: 1110-1116.
 11. Aizaki T, Izumi T, Kurosawa T, Shoi N, Furukawa M, Kurihara K. Sudden cardiac death in Japanese people aged 20-60 Years –An autopsy study of 133 cases–. *Jpn Circ J.* 1997;61:1004-1010.
 12. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; on behalf of the Japanese Coronary Spasm Association. Clinical characteristics

- and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:295-302.
13. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, MD, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation.* 1988; 78: 1-9.
14. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105: 1545-1547.
15. Belhassen B, Shapira I, Shoshani D, Paredes A, Miller H, Laniado S. Idiopathic ventricular fibrillation: inducibility and beneficial effects of class I antiarrhythmic agents. *Circulation.* 1987; 75: 809-816.
16. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, Roy L, Pasquié JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Scouarnec SL, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GD, Clémenty J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2016-23.
17. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM,

- Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C, Burashnikov E, Matsuo K, Wu YS, Guerchicoff A, Bianchi F, Giustetto C, Schimpf R, Brugada P, Antzelevitch C. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2004; 109: 30-35.
18. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multi center report. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1391-96.
19. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J, Gardner M, Sanatani S, Exner DV, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Gollob MH. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry (CASPER). *Circulation*. 2009;120: 278-285.
20. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Hirose M, Wakayama Y, Fukuda K, Shimokawa H. Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J*. 2009;73:767-769.
21. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*. 2000;21:2071-2078.

22. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA, 3rd, Ferguson TB, Jr., Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G, Heart Rhythm S. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:e6-75.
23. Matsue Y, Suzuki M, Nishizaki M, Hojo R, Hashimoto Y, Sakurada H. Clinical implications of an implantable cardioverter-defibrillator in patients with vasospastic angina and lethal ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:908-913.
24. Yamashina Y, Yagi T, Namekawa A, Ishida A, Mibiki Y, Sato H, Nakagawa T, Sakuramoto M, Sato E, Komatsu J. Favorable outcomes of patients with vasospastic angina associated with cardiac arrest. *J Cardiol.* 2014;63:41-45.
25. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa

- H, Japanese Coronary Spasm A. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:295-302.
26. Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, Chalvidan T, Bonnefoy E, Kirkorian G, Isaaz K, Denis B, Touboul P. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: Long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:57-61.
27. Meisel SR, Mazur A, Chetboun I, Epshtein M, Canetti M, Gallimidi J, Katz A, Strasberg B, Peled B. Usefulness of implantable cardioverter-defibrillators in refractory variant angina pectoris complicated by ventricular fibrillation in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2002; 89:1114-1116.
28. Nihei T, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Shiroto T, Hao K, Takagi Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Miyata S, Sakata Y, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina. *Circ J.* 2014;78:1183-1190.
29. The JCS Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2013). *Circ J.* 2014;78:2779-2801.
30. Wever EF, Hauer RN, Oomen A, Peters RH, Bakker PF, Robles de Medina EO. Unfavorable outcome in patients with primary electrical disease who survived an

- episode of ventricular fibrillation. *Circulation*. 1993;88:1021-1029.
31. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1061-1070.
32. Maria VP, Matteo A, Massimo I, Cinzia F, Pietro G, Rossella T, Francesco M, Filippo M, Sandro S, Andrea M, Paolo R. QT-Interval Prolongation in Right Precordial Leads: An Additional Electrocardiographic Hallmark of Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1632-7.
33. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Tejima T, Sugi K, Yamaguchi T. 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.
34. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Bella PD, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, Nardis RD, Colombo M. Risk Stratification in Brugada Syndrome-Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) Registry- *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37-45.
35. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT,

- Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J, American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics--2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
36. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98:2334-2351.
37. Kobayashi N, Hata N, Shimura T, Yokoyama S, Shirakabe A, Shinada T, Tomita K, Murakami D, Takano M, Seino Y, Matsumoto H, Mashiko K, Mizuno K. Characteristics of patients with cardiac arrest caused by coronary vasospasm. *Circ J*. 2013;77:673-678.
38. Meune C, Joly LM, Chiche JD, Charpentier J, Leenhardt A, Rozenberg A, Carli P, Sauval P, Weber S, Cracan A, Spaulding C. Diagnosis and management of out-of-hospital cardiac arrest secondary to coronary artery spasm. *Resuscitation*. 2003;58:145-152.
39. Meisel SR, Mazur A, Chetboun I, Epshtein M, Canetti M, Gallimidi J, Katz A, Strasberg B, Peled B. Usefulness of implantable cardioverter-defibrillators in refractory variant angina pectoris complicated by ventricular fibrillation in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2002;89:1114-1116.

40. Brodsky MA, Mitchell LB, Halperin BD, Raitt MH, Hallstrom AP, Investigators A. Prognostic value of baseline electrophysiology studies in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia: The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *Am Heart J.* 2002;144:478-484.
41. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schaufele T, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation.* 2014;129:1723-1730.
42. Take Y, Morita H, Wu J, Nagase S, Morita S, Toh N, Nishii N, Nakamura K, Kusano KF, Ohe T, Ito H, Zipes DP. Spontaneous electrocardiogram alterations predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2011;8:1014-1021.
43. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Automatic and Antiarrhythmic Drug Modulation of ST Segment Elevation in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1061-70.

10. 表

表1 4群間における患者背景の比較

	全体 (n=47)	冠攣縮単独群 (n=7)	VF 単独群 (n=13)	両誘発試験陽性群 (n=24)	陰性群 (n=3)	P 値
年齢	43.3 ± 13.9	49.9 ± 16.9	35.9 ± 11.1	45.2 ± 13.3	44.3 ± 15.2	0.097
男性、n (%)	44 (94)	7 (100)	12 (92)	22 (92)	3 (100)	0.846
BMI, kg/m ²	21.9 ± 2.9	22.7 ± 3.8	20.8 ± 2.3	22.0 ± 2.5	23.8 ± 6.0	0.483
冠危険因子						
高血圧、n (%)	8 (17)	1 (14)	2 (15)	5 (21)	0 (0)	0.820
脂質異常症、n (%)	15 (32)	4 (57)	1 (8)	8 (33)	2 (67)	0.064
糖尿病、n (%)	2 (4)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	1 (33)	0.046
喫煙歴、n (%)	27 (57)	4 (57)	9 (69)	14 (58)	0 (0)	0.178
突然死の家族歴、n (%)	4 (9)	0 (0)	3 (23)	1 (4)	0 (0)	0.180
OHCA 直前の症状、n (%)	17 (36)	3 (43)	3 (23)	10 (42)	1 (33)	0.700
胸痛、n (%)	13 (28)	3 (43)	1 (8)	8 (33)	0 (0)	0.280
動悸、n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
失神、n (%)	5 (11)	0 (0)	1 (8)	3 (13)	1 (33)	0.446
失神前症状、n (%)	2 (4)	0 (0)	1 (8)	1 (4)	0 (0)	0.844
OHCA 発症時の状況						
安静時発症、n (%)	29 (62)	4 (57)	10 (77)	12 (50)	3 (100)	0.204
労作時発症、n (%)	18 (38)	3 (43)	3 (23)	12 (50)	0 (0)	0.204

(表 1 の続き)

	全体 (n=47)	冠攣縮単独群 (n=7)	VF 単独群 (n=13)	両誘発試験陽性群 (n=24)	陰性群 (n=3)	P 値
ECG 所見						
Brugada 心電図、n (%)	16 (34)	2 (29)	8 (62)	6 (25)	0 (0)	0.075
早期再分極心電図、n (%)	10 (21)	2 (29)	2 (15)	5 (21)	1 (33)	0.860
QTc, msec	406.7 ± 28.7	404.3 ± 28.9	405.5 ± 33.7	412.0 ± 25.6	375.3 ± 16.9	0.136
心房細動、n (%)	9 (19)	1 (14)	2 (15)	5 (21)	1 (33)	0.883
LP 陽性、n (%)	25 (53)	2 (29)	8 (62)	13 (54)	2 (67)	0.841
心臓超音波検査所見						
LVEF, %	66.8 ± 6.8	67.1 ± 6.4	64.0 ± 7.6	67.3 ± 6.5	72.9 ± 4.5	0.299
LVDd, mm	46.9 ± 3.6	47.8 ± 3.7	46.0 ± 3.8	47.5 ± 3.4	43.9 ± 2.9	0.237
血液生化学検査						
Na, mEq/L	140.8 ± 2.7	139.1 ± 3.2	140.9 ± 2.0	141.2 ± 2.8	141.0 ± 3.6	0.594
K, mEq/L	3.94 ± 0.55	4.16 ± 0.50	3.87 ± 0.52	3.88 ± 0.56	4.30 ± 0.72	0.656
CL, mEq/L	103.5 ± 2.8	103.0 ± 3.7	104.0 ± 2.6	103.4 ± 2.9	103.7 ± 2.5	0.788
Cr, mg/dl	0.88 ± 0.24	0.69 ± 0.16	0.95 ± 0.29	0.89 ± 0.22	0.93 ± 0.15	0.115
Hb, g/dl	14.0 ± 1.7	13.6 ± 1.6	13.9 ± 1.3	14.4 ± 1.5	12.4 ± 4.0	0.461
TC, mg/dl	179.9 ± 31.2	189.4 ± 37.4	170.9 ± 17.0	178.4 ± 34.8	208.3 ± 19.9	0.270
LDL, mg/dl	113.7 ± 30.0	127.7 ± 45.3	104.5 ± 13.6	110.4 ± 29.2	147.3 ± 22.7	0.120
HDL, mg/dl	43.8 ± 14.1	35.9 ± 6.7	47.4 ± 16.0	45.4 ± 14.4	34.3 ± 5.5	0.169
TG, mg/dl	153.1 ± 95.7	189.5 ± 161.0	169.9 ± 106.9	135.4 ± 72.9	149.3 ± 37.6	0.716
HbA1c, %	5.65 ± 0.51	5.50 ± 0.23	5.71 ± 0.76	5.61 ± 0.37	6.00 ± 0.53	0.418
BNP, pg/ml, median (IQR)	13.2 (5.8-47.4)	23.0 (9.0-48.4)	7.6 (5.8-23.9)	17.2 (6.4-74.5)	20.4 (5.8-193.0)	0.521
hs-CRP, mg/dl, median (IQR)	0.11 (0.03-0.21)	0.11 (0.02-0.18)	0.10 (0.02-0.28)	0.11 (0.03-0.16)	0.23 (0.12-0.36)	0.615

(表 1 の続き)

	全体 (n=47)	冠攣縮単独群 (n=7)	VF 単独群 (n=13)	両誘発試験陽性群 (n=24)	陰性群 (n=3)	P 値
退院時の服薬状況						
CCBs, n (%)	31 (66)	7 (100)	0 (0)	24 (100)	0 (0)	NA
Benidipine (2-8 mg/日), n (%)	23 (49)	5 (71)	0 (0)	18 (75)	0 (0)	NA
Diltiazem (200mg/日), n (%)	7 (15)	1 (14)	0 (0)	6 (25)	0 (0)	NA
抗不整脈薬、 n (%)	3 (6)	0 (0)	1 (8)	1 (4)	1 (33)	0.225

表2 冠攣縮陽性症例に対する冠攣縮誘発試験の結果

	全体 (n=31)	冠攣縮単独群 (n=7)	両誘発試験陽性群 (n=24)	P value
冠攣縮の誘発パターン, n (%)				
限局性	8 (26)	1 (14)	7 (29)	0.429
びまん性	22 (71)	6 (86)	16 (67)	0.329
閉塞性	5 (16)	3 (43)	2 (8)	0.029
冠攣縮陽性の枝, n (%)				
左前下行枝	26 (84)	7 (100)	19 (79)	0.187
左廻旋枝	16 (52)	4 (57)	12 (50)	0.739
右冠動脈	9 (29)	1 (14)	8 (33)	0.329
複数枝で陽性	17 (55)	5 (71)	12 (50)	0.316
不整脈の合併症, n (%)				
一過性心房細動	3 (10)	1 (14)	2 (8)	0.639
徐脈 (心拍数 30/分以下または ペースング調律)	5 (16)	0 (0)	5 (21)	0.187
心室性期外収縮	3 (10)	1 (14)	2 (8)	0.639
心室性不整脈	1 (3)	0 (0)	1 (4)	0.583

表3 5群間における患者背景の比較

	全体 (n=47)	冠攣縮単独群 (n=5)	VF単独群 (n=5)	両誘発試験陽性群 (n=18)	陰性群 (n=3)	Brugada症候群 (n=16)	P値
年齢	43.3 ± 13.9	56.4 ± 11.6	30.8 ± 5.5	43.9 ± 14.6	44.3 ± 15.2	42.1 ± 12.7	0.068
男性、n (%)	44 (94)	5 (100)	5 (100)	16 (89)	3 (100)	15 (94)	0.835
BMI, kg/m ²	21.9 ± 2.9	23.3 ± 4.4	20.3 ± 1.6	22.1 ± 2.6	23.8 ± 6.0	21.4 ± 2.4	0.549
冠危険因子							
高血圧、n (%)	8 (17)	1 (20)	1 (20)	5 (28)	0 (0)	1 (6)	0.483
脂質異常症、n (%)	15 (32)	3 (60)	0 (0)	6 (33)	2 (67)	4 (25)	0.185
糖尿病、n (%)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	4 (25)	0.106
喫煙歴、n (%)	27 (57)	4 (80)	2 (40)	10 (56)	0 (0)	11 (73)	0.120
突然死の家族歴、n (%)	4 (9)	0 (0)	1 (20)	1 (6)	0 (0)	2 (13)	0.700
OHCA直前の症状、n (%)	17 (36)	3 (60)	1 (20)	9 (50)	1 (33)	3 (19)	0.249
胸痛、n (%)	13 (28)	3 (60)	1 (20)	8 (44)	1 (33)	0 (0)	0.022
動悸、n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
失神、n (%)	5 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	1 (33)	2 (13)	0.578
失神前症状、n (%)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	1 (6)	0.937
OHCA発症時の状況							
安静時発症、n (%)	29 (62)	3 (60)	3 (60)	7 (39)	3 (100)	13 (81)	0.077
労作時発症、n (%)	18 (38)	2 (40)	2 (40)	11 (61)	0 (0)	3 (19)	0.077
ECG所見							
早期再分極心電図、n (%)	10 (21)	1 (20)	1 (20)	5 (28)	1 (33)	2 (13)	0.834
QTc, msec	406.7 ± 28.7	393.2 ± 25.9	389.2 ± 20.9	411.8 ± 26.9	375.3 ± 16.9	416.6 ± 29.8	0.040
心房細動、n (%)	9 (19)	1 (20)	2 (40)	5 (28)	1 (33)	0 (0)	0.168
LP陽性、n (%)	25 (53)	2 (40)	0 (0)	8 (44)	2 (67)	13 (81)	0.026

(表 3 の続き)

	全体 (n=47)	冠攣縮単独群 (n=5)	VF 単独群 (n=5)	両誘発試験陽性群 (n=18)	陰性群 (n=3)	Brugada 症候群 (n=16)	P 値
心臓超音波検査所見							
LVEF, %	66.8 ± 6.8	68.8 ± 7.0	63.7 ± 8.0	66.6 ± 6.6	72.9 ± 4.5	66.1 ± 7.2	0.566
LVDd, mm	46.9 ± 3.6	46.6 ± 3.7	47.7 ± 2.6	47.3 ± 3.4	43.9 ± 2.9	46.9 ± 4.2	0.626
血液生化学検査							
Na, mEq/L	140.8 ± 2.7	140.2 ± 2.2	140.6 ± 1.5	141.7 ± 3.0	141.0 ± 3.6	140.1 ± 2.6	0.673
K, mEq/L	3.94 ± 0.55	4.12 ± 0.58	4.12 ± 0.27	3.87 ± 0.61	4.30 ± 0.72	3.84 ± 0.52	0.781
CL, mEq/L	103.5 ± 2.8	103.0 ± 4.5	104.4 ± 1.5	103.3 ± 3.0	103.7 ± 2.5	103.6 ± 2.6	0.212
Cr, mg/dl	0.88 ± 0.24	0.68 ± 0.19	0.77 ± 0.98	0.88 ± 0.24	0.93 ± 0.15	0.95 ± 0.27	0.458
Hb, g/dl	14.0 ± 1.7	13.2 ± 1.7	13.8 ± 1.0	14.5 ± 1.4	12.4 ± 4.0	14.0 ± 1.5	0.458
TC, mg/dl	179.9 ± 31.2	183.0 ± 39.2	178.8 ± 21.0	174.8 ± 31.1	208.3 ± 19.9	179.7 ± 33.3	0.560
LDL, mg/dl	113.7 ± 30.0	120.8 ± 51.7	104.8 ± 10.8	110.2 ± 28.2	147.3 ± 22.7	111.9 ± 27.4	0.366
HDL, mg/dl	43.8 ± 14.1	35.0 ± 7.2	48.8 ± 19.6	44.9 ± 15.1	34.3 ± 5.5	45.6 ± 13.1	0.321
TG, mg/dl	153.1 ± 95.7	230.0 ± 192.5	139.4 ± 116.3	125.5 ± 65.7	149.3 ± 37.6	169.9 ± 92.4	0.402
HbA1c, %	5.65 ± 0.51	5.6 ± 0.2	5.5 ± 0.3	5.6 ± 0.4	6.0 ± 0.5	5.7 ± 0.7	0.683
BNP, pg/ml, median (IQR)	13.2 (5.8-47.4)	34.9 (16.0-58.1)	5.8 (5.8-11.6)	27.6 (10.7-111.2)	20.4 (5.8-193.0)	8.1 (5.8-25.0)	0.047
hs-CRP, mg/dl, median (IQR)	0.11 (0.03-0.21)	0.06 (0.02-0.17)	0.03 (0.02-0.14)	0.11 (0.03-0.79)	0.23 (0.12-0.36)	0.10 (0.03-0.35)	0.306
退院時の服薬状況							
CCBs, n (%)	31 (66)	5 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	8 (50)	0.000
Benidipine (2-8 mg/日), n (%)	23 (49)	3 (60)	0 (0)	13 (72)	0 (0)	7 (88)	
Diltiazem (200mg/日), n (%)	7 (15)	1 (20)	0 (0)	5 (28)	0 (0)	1 (12)	
抗不整脈薬、n (%)	3 (6)	0 (0)	1 (20)	1 (6)	1 (33)	0 (0)	0.156

11. 図の説明

図1 本研究における院外心停止蘇生後の両誘発試験陽性群に対する二重誘発試験の一例

- (A) 冠攣縮誘発試験の前に行われたコントロールの冠動脈造影検査。
- (B) 左冠動脈へアセチルコリン冠注後に誘発されたびまん性多枝冠攣縮。
- (C) カルシウム拮抗薬内服にもかかわらず、電気生理学的検査で誘発されたVF。
- (D) ICD植込み後の胸部X線写真。

図2 器質的心疾患を伴わない院外心停止蘇生例における二重誘発試験の結果と予後

- (A) 二重誘発試験の結果。
- (B) 二重誘発試験の結果により分類された群ごとの非VF再発症例数の推移。

図3 Brugada症候群を別枠とした場合の二重誘発試験の結果と予後

- (A) Brugada症候群を別枠とした場合の二重誘発試験の結果。
- (B) Brugada症候群群および二重誘発試験の結果により分類された群ごとの非VF再発症例数の推移。

図4 Brugada症候群を合併する院外心停止蘇生例における二重誘発試験の結果と予後

- (A) Brugada症候群症例における二重誘発試験の結果。
- (B) Brugada症候群症例における二重誘発試験の結果により分類された群ごとの非VF再発症例数の推移。

図5 Brugada症候群を合併する二重誘発試験冠攣縮単独群の一例

- (A) 院外心停止より蘇生に成功した19歳男性においてピルジカイニド(1mg/kg)投与したところcoved型Brugada心電図が出現した。
- (B) ICD植込みより28日後に、カルシウム拮抗薬内服下で再発したVF。虚血性心電図変化は伴わず、単発の心室性期外収縮でVFに移行している。
- (C) VFはICD適正作動により停止した。

12. ☒

☒1

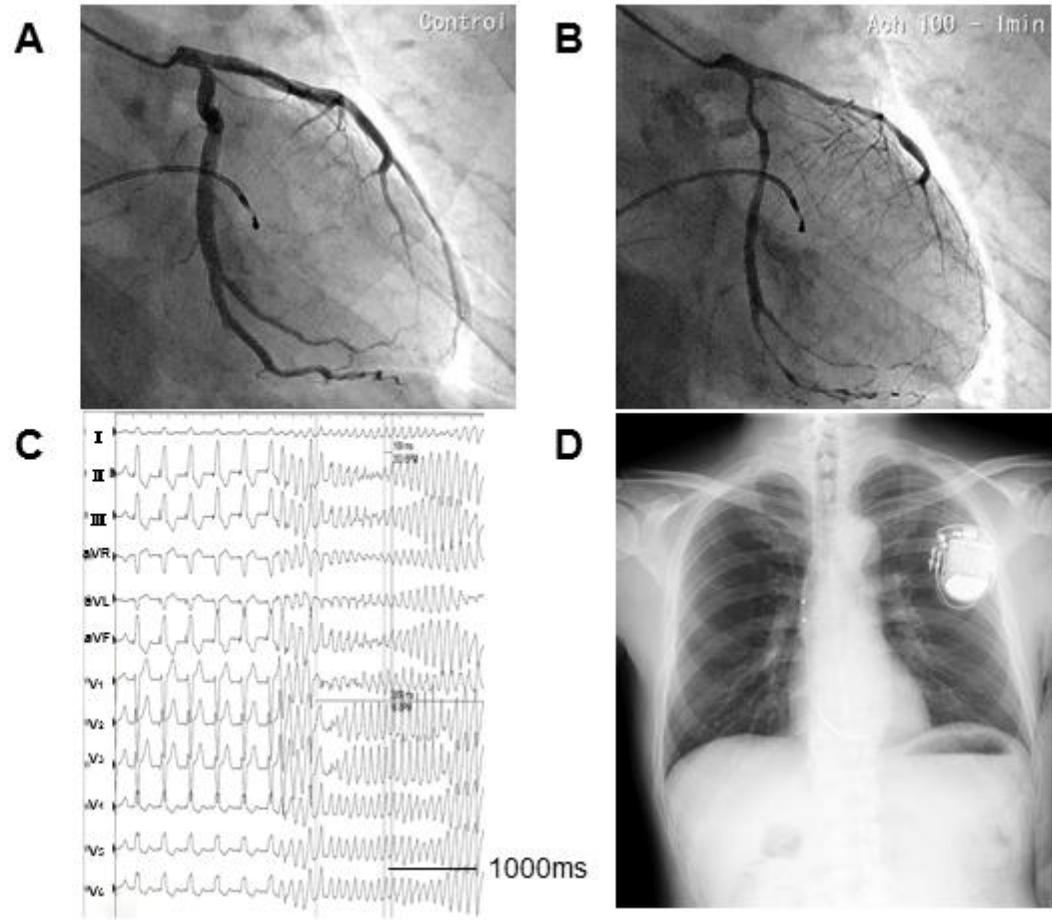


図 2

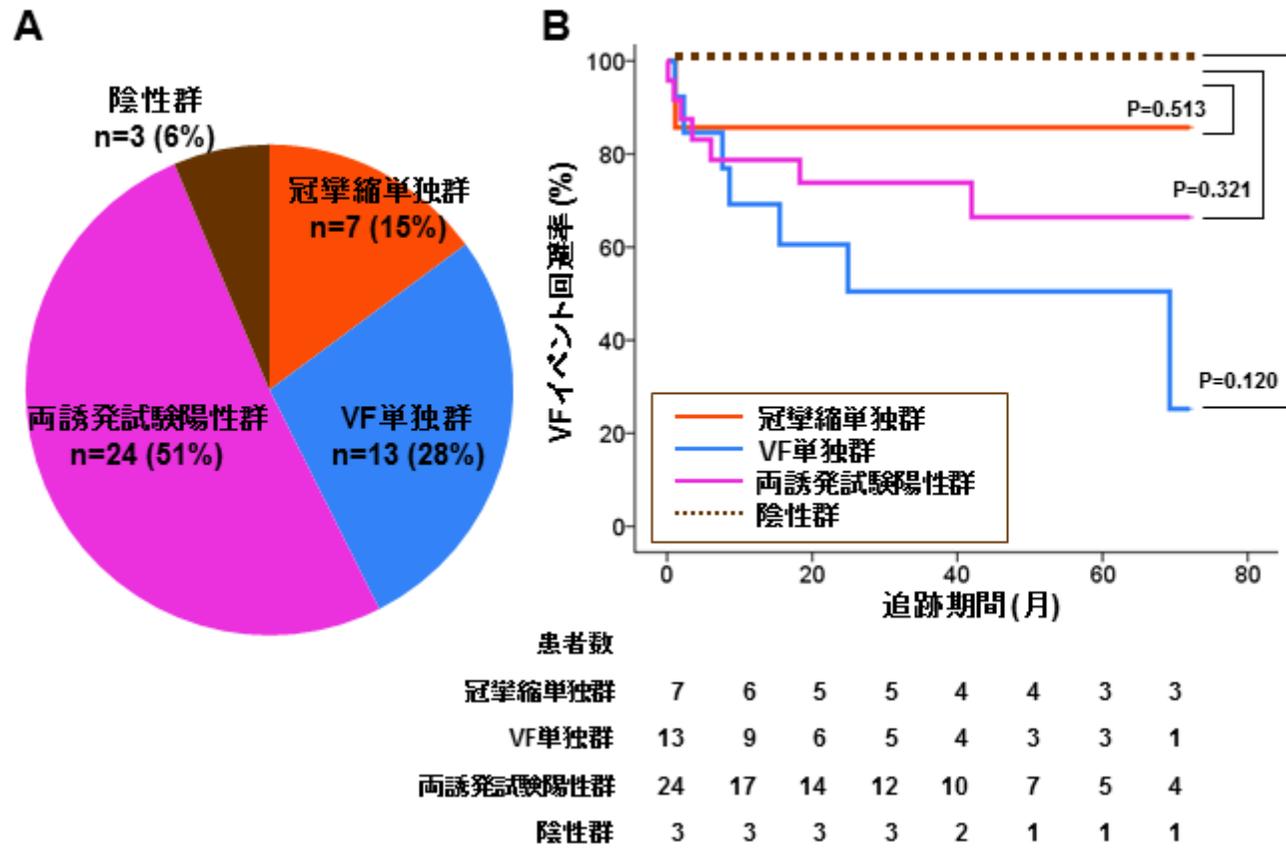


図 3

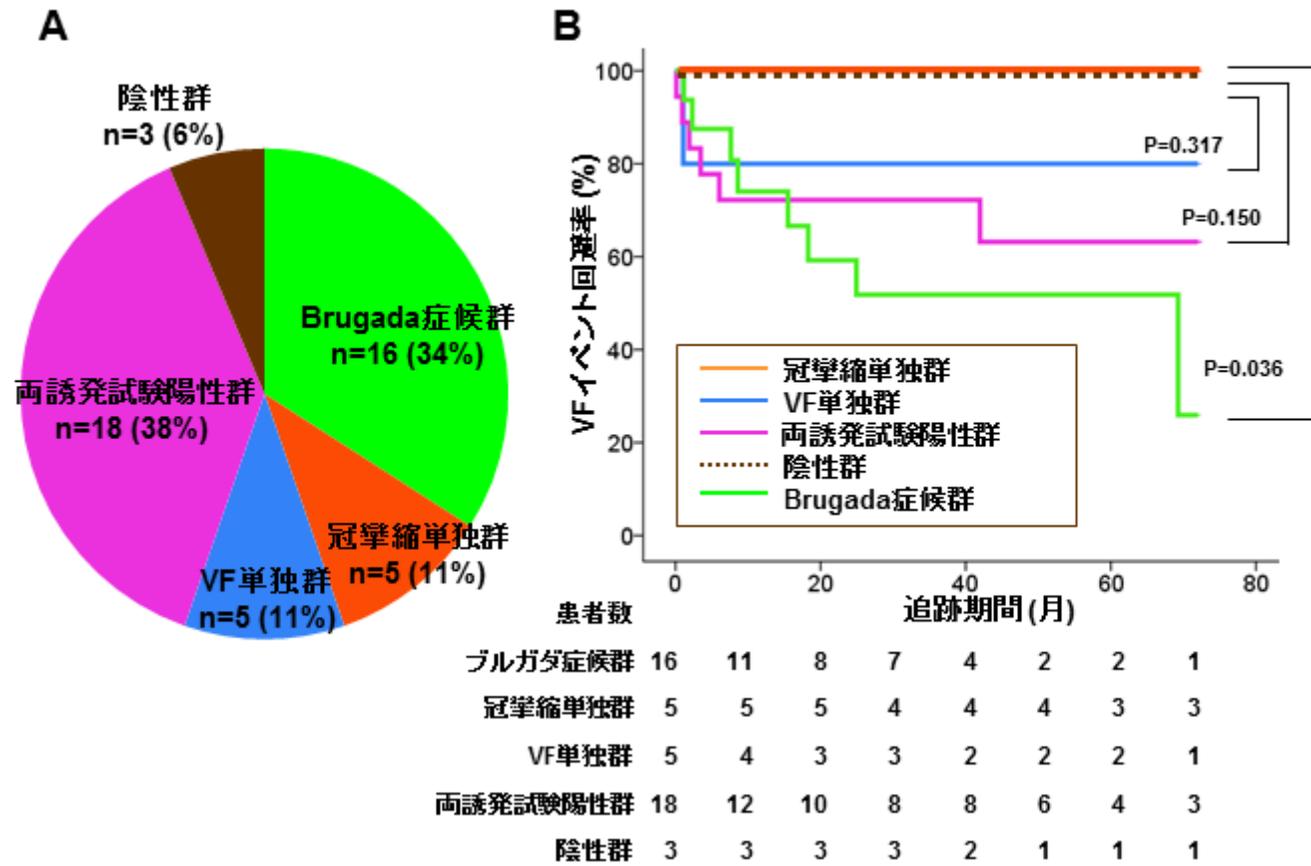


図 4

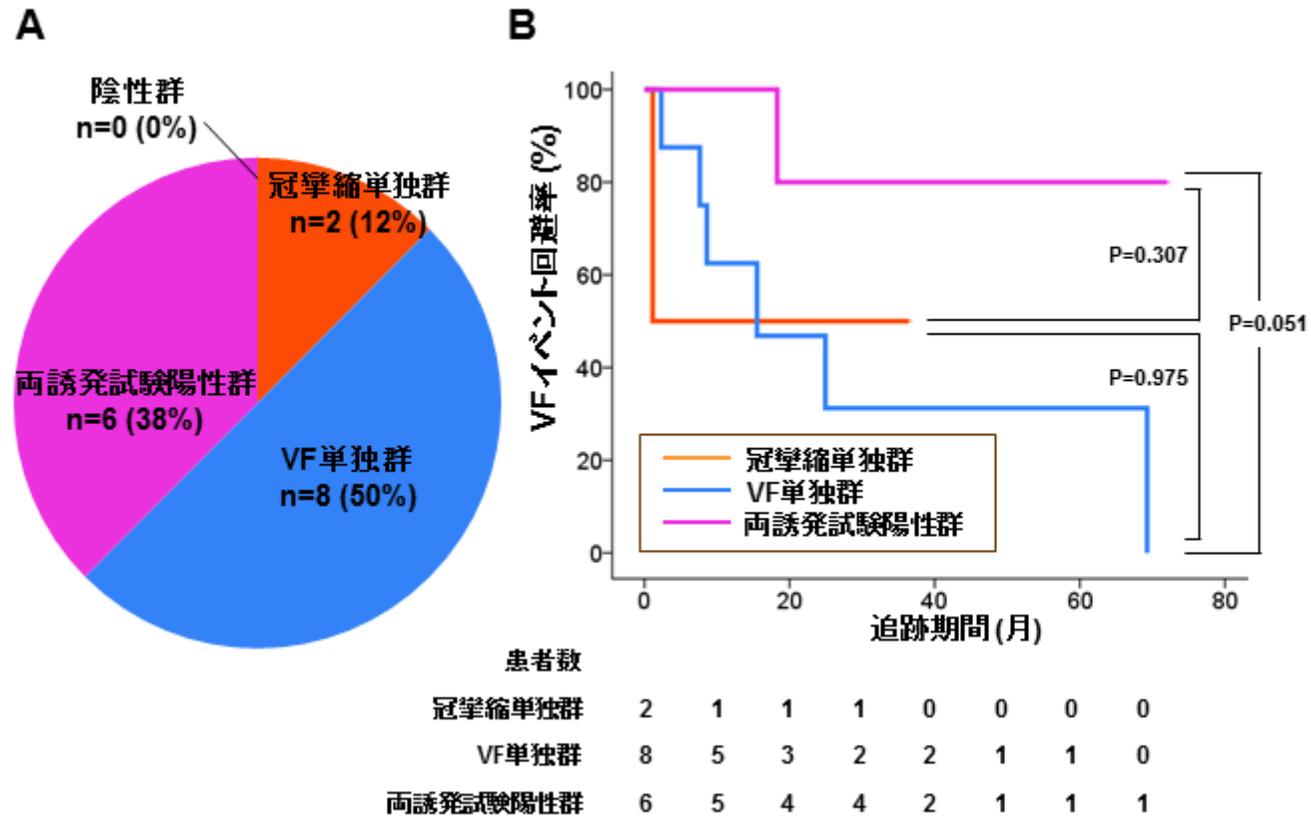
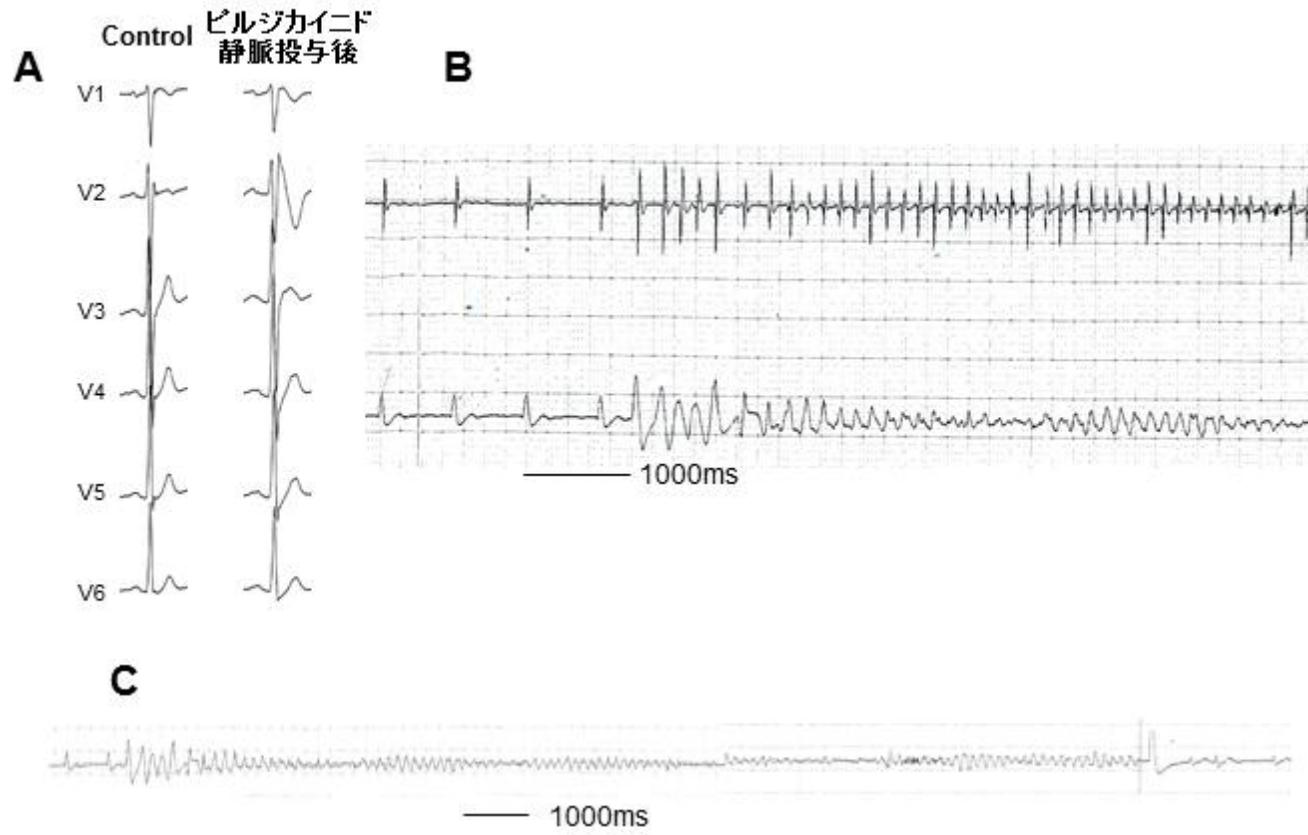


図 5



13. 補足図の説明

補足図1 我が国における院外心停止症例の神経学的予後良好な蘇生率 (Kitamura et al. *Circulation*. 2012;126:2834-2843より改訂して抜粋)

補足図2 我が国における蘇生に成功した院外心停止症例121例の原因疾患内訳 (Kobayashi N, et al. *Circ J*. 2013;77:673-678より改訂して抜粋)

補足図3 Cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry (CASPER) studyにおける院外心停止63症例の原因疾患内訳 (Krahn AD. Et al. *Circulation*. 2009;120:278-285より改訂して抜粋)

補足図4 以前当科で報告した器質的心疾患を伴わない院外心停止蘇生例に対する冠攣縮・VF二重誘発試験の一例 (Takagi Y, et al. *Circ J*. 2009;73:767-769より抜粋)

(A) 院外心停止蘇生後の57歳男性に対し、心停止発症から19日後に行われた冠動脈造影検査。器質的狭窄を伴わないコントロールの画像。

(B) (A)の直後に右冠動脈へアセチルコリンを冠注したところ、びまん性の冠攣縮が誘発された。

(C) 経静脈投与されたピルジカイニド (1mg/kg)により、胸部誘導においてcoved型の

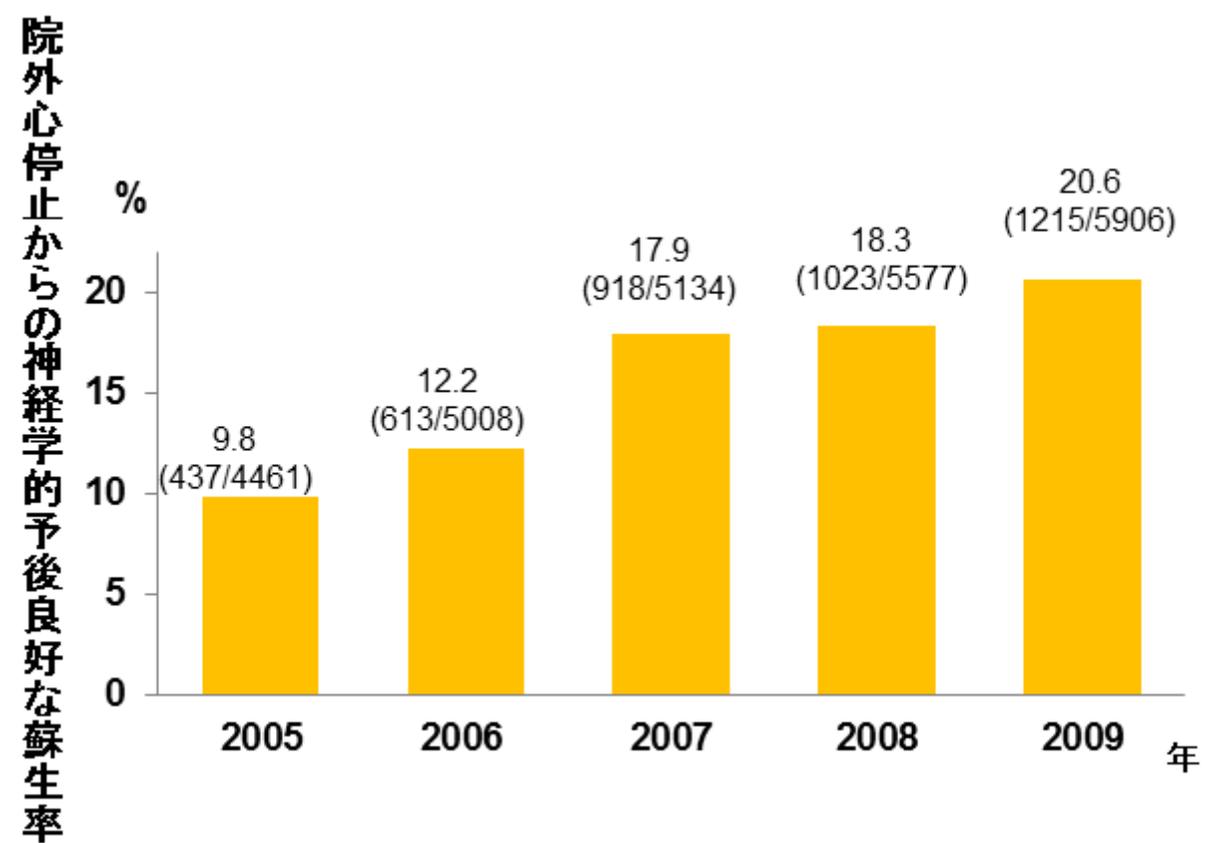
Brugada心電図が誘発された。

- (D) 冠動脈造影検査よりカルシウム拮抗薬投与を開始した10日後に行われたVF誘発試験。
- (E) カルシウム拮抗薬を投与しているにもかかわらず、虚血性心電図変化を伴わないVF再発とその後のICD適正作動。

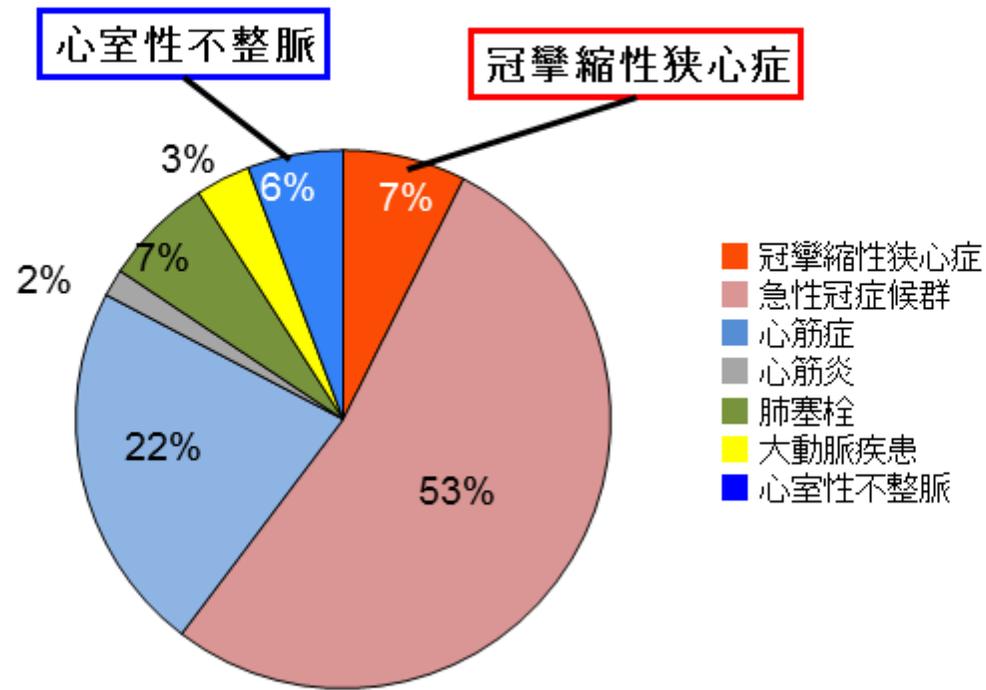
補足図5 ICD治療群とアミオダロンを用いた薬物治療群との全死亡および不整脈死の比較 (Connolly SJ, et al. *Eur Heart J.* 2000;21:2071-2078より改訂して抜粋)

14. 補足図

補足図1

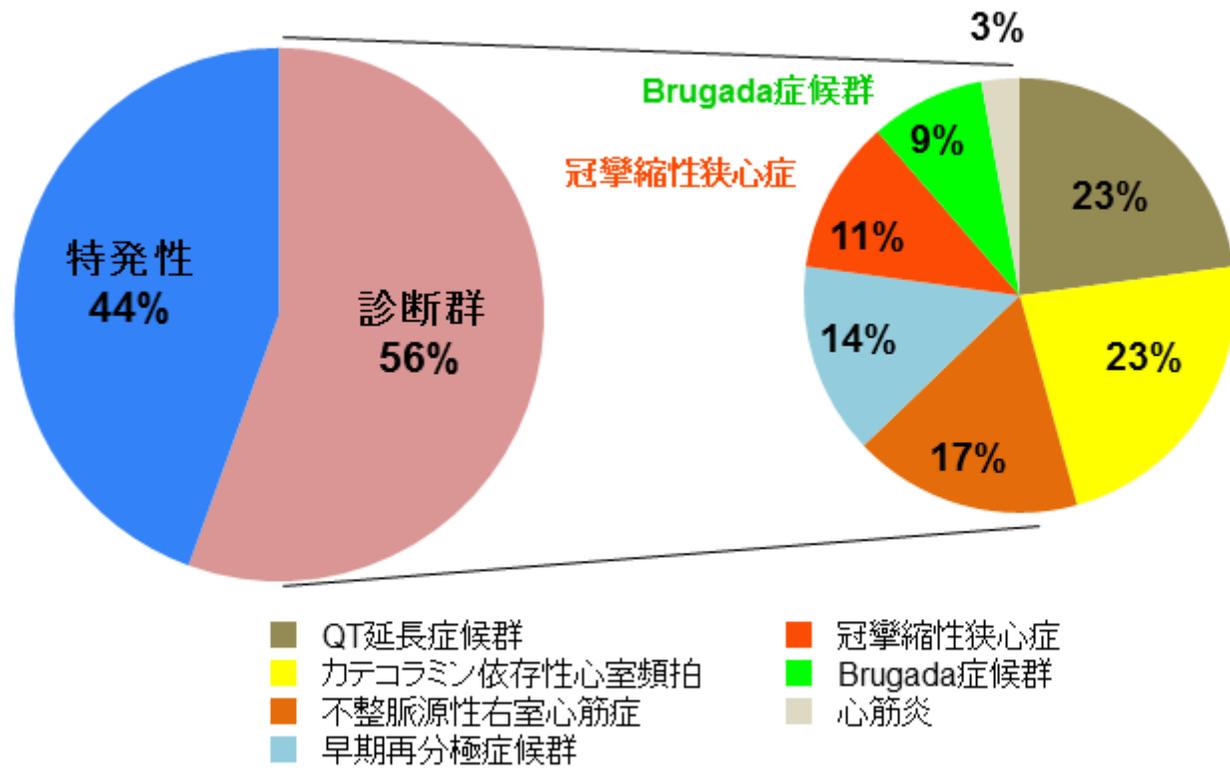
Kitamura et al. *Circulation*. 2012;126:2834-2843

補足図2



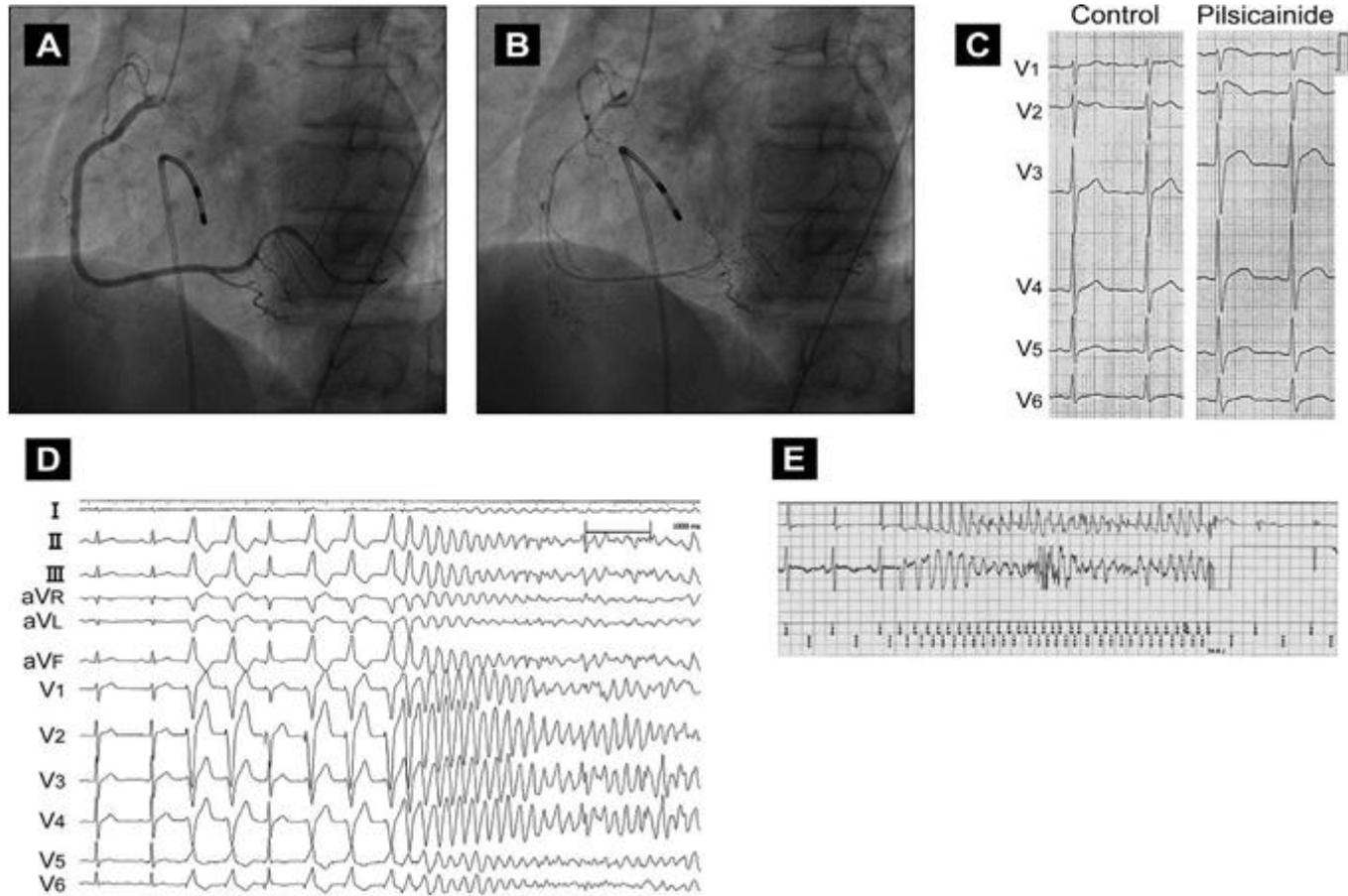
Kobayashi N, et al. *Circ J.* 2013;77:673-678

補足図3



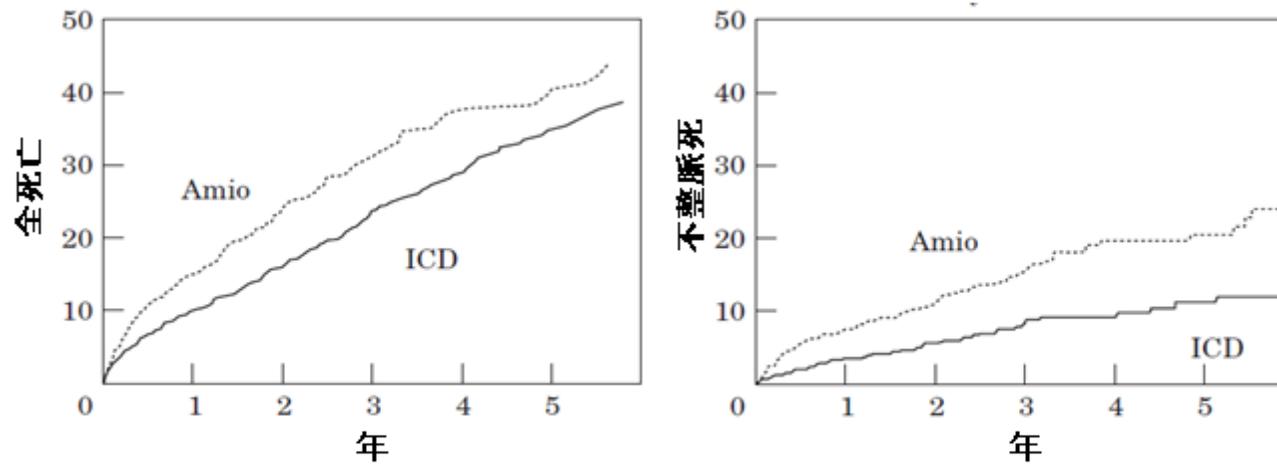
Krahn AD. Et al. *Circulation*. 2009;120:278-285

補足図4



Takagi Y, et al. *Circ J.* 2009;73:767-769

補足図5



Connolly SJ, et al. *Eur Heart J.* 2000;21:2071-2078