

# 新しい心肺蘇生法の手順と方法

呼吸や心臓の停止している傷病者に対して、人工呼吸や心臓マッサージをおこない、呼吸と血液循環を維持させる方法を心肺蘇生法といいます。傷病者を見つけたとき、その場にいわせた人がただちに心肺蘇生法をほどこせば、救命も可能になります。この心肺蘇生法の手順などを示すガイドラインが、一般の人が扱えるAEDという医療機器の開発を背景に、2006年につぎのように改定されます。

## 意識の確認

倒れている傷病者を見つけたら、次のように意識を確認する。

- ①大きな声で呼びかける。
- ②肩を軽くたたく。
- ③反応がないときは、意識がないと判断する。

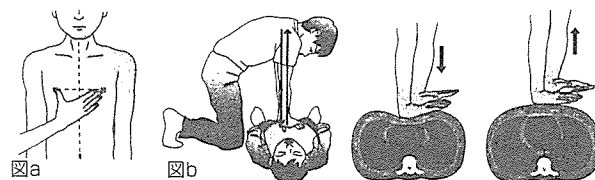


## 心臓マッサージ

**圧迫部位：**傷病者の乳頭（ちくび）と乳頭を結んだ線と体の正中線（鼻とへそを結んだ線）の交わった場所（図a）。

**圧迫方法：**圧迫部位に、片方の手のつけ根（手掌基部）を乗せ、その上に他方の手を重ねる。ひじをまっすぐのばし、両肩を圧迫部位の真上に位置させ、胸を約4～5cm圧迫する（図b）。

\* 1分間に約100回の速さで、30回続けて圧迫する。



- ◆呼吸がなければ心肺停止（呼吸と心臓が停止した状態）と判断し、心臓マッサージ（胸骨圧迫）と人工呼吸をおこなう。心臓マッサージ30回と人工呼吸2回の組みあわせで、次のいずれかまでつづける。
- ①傷病者の呼吸が確認できる。
- ②AEDの到着。
- ③専門家に引きつづ。

## 意識の確認

◆意識がない場合は、応援要請をして、気道を確保する。

## 応援要請

意識がなければ大声で、次のような応援の要請をする。

- ①119番に通報する。
- ②AEDを手配する。

## 気道の確保

## 呼吸の確認

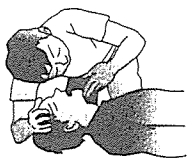
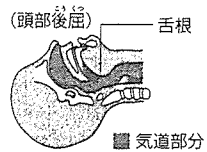
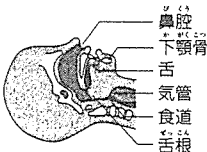
気道の確保をしたまま、耳を傷病者の口元に近づけ、正常な呼吸かどうかを10秒以内で判断する。正常な呼吸があれば回復体位をとらせる。

## 心臓マッサージと人工呼吸

## 気道の確保

意識がない場合には、気道（呼吸する際の空気の通り道）がつまりやすいため、気道の確保をおこなう。

気道の確保は、頭側の手を傷病者の頭に、足側の手の人差し指と中指を傷病者のあごにあて、頭部を後屈し、あご先を持ち上げようとしておこなう（頭部後屈あご先挙上法）。



## 回復体位

意識がなくても呼吸がある場合は、のどに舌のつけ根やおう吐物がたまるのを防ぐために、回復体位をとらせて呼吸しやすくさせる。



- ①右の手足はのばし、左膝は90度以上しっかりと曲げる。そして左肩と腰に手をあて、前方に押して体を横に向ける。
- ②右腕の上に頭をのせ、左手の甲であごを支える。

## 人工呼吸

- ①傷病者の頭の横にひざまずき、気道の確保（頭部後屈あご先挙上法）をして、頭側の手の親指と人差し指で傷病者の鼻をつまみ、鼻から息がもれないようにする。
  - ②傷病者の口を自分の口でおおって、1秒以上かけて胸が軽くふくらむまで息を吹き込む。
  - ③吹き込んだら鼻をつまんでいた手を離す。そうすれば、自然と空気が傷病者の鼻・口から排出される。
- \* 人工呼吸は2回おこなう。  
\* 口腔内にもし異物が見えたら取り除く。  
\* 抵抗があって息を吹き込めなかったり、胸がよくふくらまなかったら、もう一度気道の確保のしかたを確認して人工呼吸をおこなう。



# AEDとは？

AEDはAutomated External Defibrillatorの略で、日本語では自動体外式除細動器といひます。心筋梗塞などの心疾患による死亡の多くは、心室細動とよばれる悪質な不整脈をとまなっています。この状態を正常に戻して救命するには、電気によるショックを与えて心室細動を取り除く除細動が、もっとも有効で唯一の手段とされています。しかも、この除細動による救命率は、心室細動がはじまってから1分経過することに7～10%ずつ低下します(図1)。

AEDは心室細動があるかどうかを自動的に判断して、あればショックを与える医療機器です。音声メッセージによる指示が出されるので、一般の人にも扱えるようになっており、日本では2004年に、正式に一般の使用が認められました。

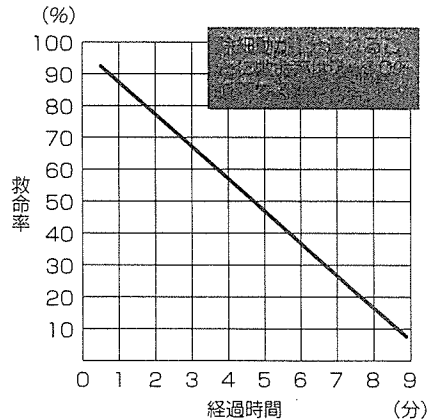
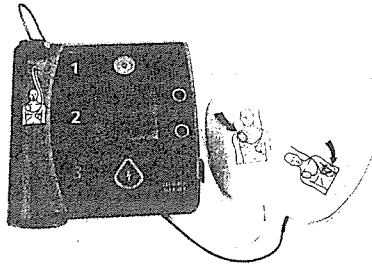
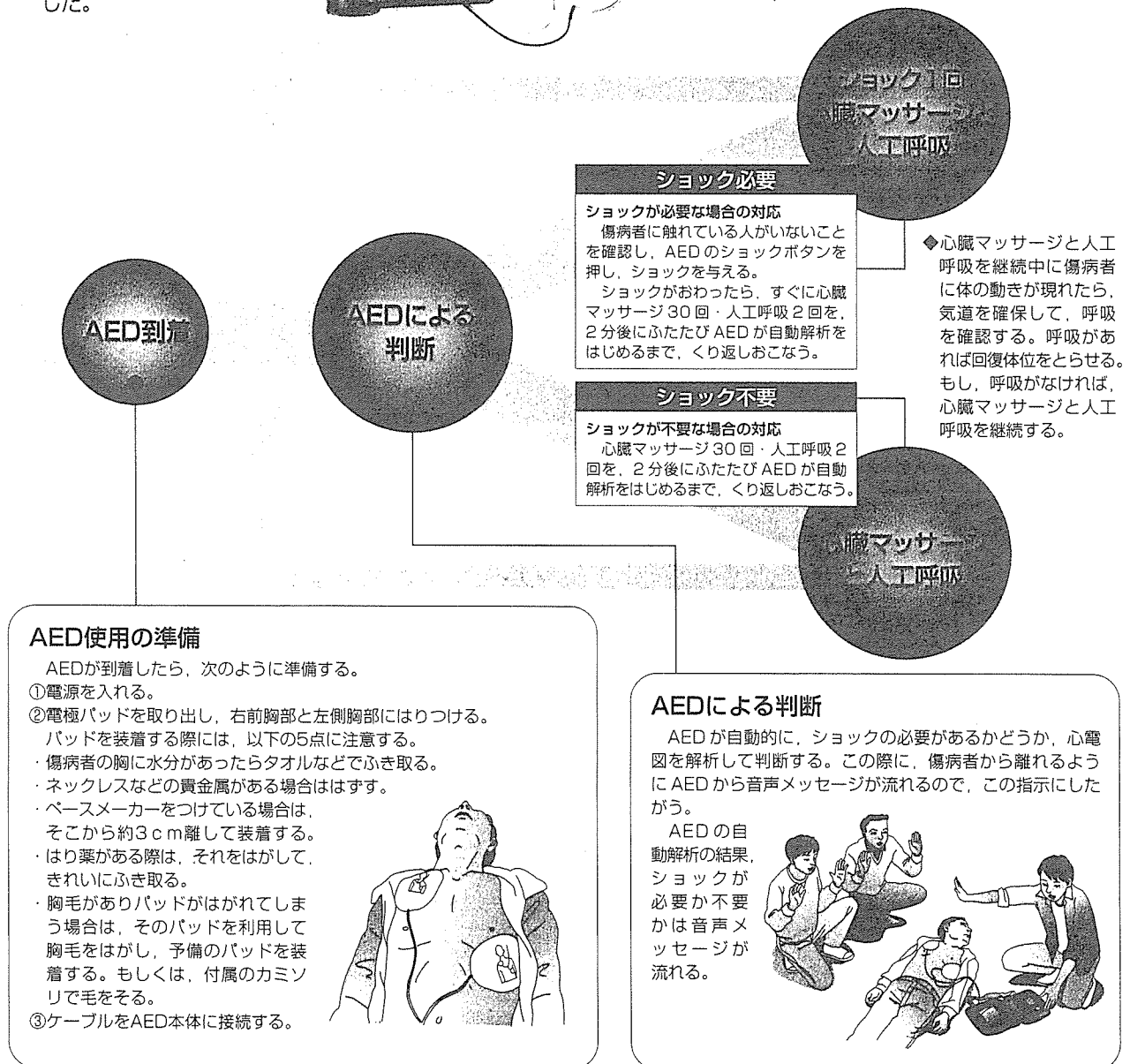


図1 除細動までの経過時間による救命率の低下



救命都市高槻キャンペーン——あなたの勇気が命を救う——

どうします?  
隣で人が倒れたら…



約130台のAEDが設置されている。

「高槻市・島本町におけるAED普及のための円卓会議」構成メンバー

JR高槻駅長、阪急電鉄高槻市駅長、高槻市商工会議所、高槻市青年会議所、高槻市歯科医師会、高槻市薬剤師会、高槻市危機管理課、高槻市健康部医療課、高槻市消防本部、高槻市保健所、島本町総務部、島本町民生部、島本町消防本部、NPO法人高槻ライフサポート協会

AED設置場所(高槻市医師会)

阪急高槻市駅・高槻市保健所・高槻商工会議所・松坂屋高槻店・高槻自動車教習所・たかつき京都ホテル・阪急商店街・JR商店街・高槻市庁舎・高槻市西部地域保健センター・高槻市三箇牧支所・高槻市富田支所・高槻市樫田支所(以上13カ所)、および会員医療機関

には医療機関も含め、約130台のAEDが設置されている。痛みを訴えて倒れたと

訓練は、改札口付近で50歳代の男性が胸の各社も取材に訪れ、訓練は盛況のうちに終了

高槻市医師会(田斐敬晴会長)では、平成18年度大阪府医師会地域医療支援研究助成事業の指定を受け、市民参加型の災害医療救護活動体制の整備と、AED普及活動の推進に取り組んでいる。

AED普及のための取り組みとしては、17年8月に「高槻市・島本町におけるAED普及のための円卓会議」を開催し、同年11月には医師会独自で市内の13カ所にAEDを設置した。現在、高槻市内には医療機関も含め、約130台のAEDが設置されている。

訓練は、改札口付近で50歳代の男性が胸の各社も取材に訪れ、訓練は盛況のうちに終了

。AED設置マップの作成

高槻市医師会(田斐敬晴会長)では、平成18年度大阪府医師会地域医療支援研究助成事業の指定を受け、市民参加型の災害医療救護活動体制の整備と、AED普及活動の推進に取り組んでいる。

AEDの使用方法に

想定で、救急隊が到着するまでの間に、居

更なるAEDの普及に向けて、来年度は小学校のグラウンドで、災害時における本格的な医療救護訓練を実施すべく準備を進めてい



JR高槻駅 AED設置  
記念模擬訓練を実施

主催 高槻市医師会  
JR高槻駅



# 新しい心肺蘇生法 AEDは「命の教育」

目の前で突然人が倒れたら、どうすればいいか。20余年にわたり心肺蘇生法の重要性、命を救うことの大切さなどを説いてきた河村循環器病クリニック院長の河村剛史氏が、3月15〜17日に神戸市で開催される第71回日本循環器学会総会・学術集会の市民公開講座で特別公演「新しい心肺蘇生法：AEDは『命の教育』と心肺蘇生法実習「胸骨圧迫とAEDによる簡単な心肺蘇生法の実際」を行う。その概要（抄録）を紹介する。

河村循環器病クリニック  
河村 剛史院長



昨年5月に行われた兵庫県医師会主催の「AEDを使用した心肺蘇生法普及1000人講習会」。広い会場を人が埋めつくした



河村氏が心肺蘇生法の教育の重要性を初めて認識したのは、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校医療センターの脚部臨床外科准教授として留学中の86年。日本ではすでに70年から教育現場（中学校）で心肺蘇生法の指導が生徒に行われており、河村氏はこれら中学生が目の前で突然人が倒れたらまず意識を確認し、意識がなければ大声で助けを呼ぶという、他人の命を守ることで自分の命を守ることにつながる「命の教育」を学んでいることに感動した。日本人に欠けているのは、この「命の教育」だと実感

## 兵庫全県をあげて普及・啓発を進める

「多くの日本人は自分の命の危険を感じることがなく、他人の命の危険にも鈍感。また日本人の国民性か、他人との関わりを避けようとし、そのため目の前で倒れた人がいても積極的に救おうとはしない」そこで河村氏は帰国後、心肺蘇生法の普及・啓発を使命として取り組むことを決意したという。

が、それ以降、米国では心臓突然死に対し心肺蘇生の施行率が低下し救命率が下がったことから、G2005では心肺蘇生法を基本に据えたAED救命法に変更されることになった。かねてから河村氏が訴えてきた「命の教育」、倒れた人がいたら、まず「大丈夫ですか」と声を出して意識の確認をし、意識がなければ大声で助けを呼



06年の兵庫県体では県下の各競技場に400台以上のAEDを設け、「AED国体」を実現した。今、県をあげてAEDの普及・啓発に力を入れている。しかし河村氏は、学校やそれ以外の公共施設などにどれだけAEDが設置されたとしても、目の前に倒れた人を救おうとする勇気がなければ命は救えないと指摘する。そのため、今後さまざまな教育の場で心肺蘇生法、AEDの重要性を訴えていく必要があるという。

心臓突然死の原動力は心室細動で、唯一の救命手前は早期除細動である」と明記している。AED（自動体外式除細動器）が普及のシンボルになった。心臓蘇生法国際ガイドライン2000（G2000）では「心臓突然死の原因は心室細動で、唯一の救命手前は早期除細動である」と明記している。AED（自動体外式除細動器）が普及のシンボルになった。心臓蘇生法国際ガイドライン2000（G2000）では「心臓突然死の原因は心室細動で、唯一の救命手前は早期除細動である」と明記している。AED（自動体外式除細動器）が普及のシンボルになった。

び、AEDが到着するまで心臓マッサージを行うことが何より重要であることが示されたという。兵庫県では20年前に心肺蘇生法の市民普及啓発運動を実施した。また90年から兵庫教育委員会が加わり、学校教育現場で心肺蘇生法を教える市民運動「あなたは愛する人を救えますか」を展開している。

河村氏が行った「あなたは愛する人を救えますか？」の講演録は <http://www.city.kobe.jp/cityoffice/48/life/kawamura.koen.pdf>

## 心肺蘇生の最先端へ迫る

—日本から世界へ，そして2005年から2010年へ—

日本循環器学会では2002年より心肺蘇生法普及委員会(2006年心肺蘇生法委員会に改称，初代委員長：横山光宏氏／神戸大学循環呼吸器病態学，現委員長：笠貫宏氏／東京女子医科大学循環器内科)を立ち上げ，各種ガイドライン策定や会員向けの心肺蘇生法普及を進めてきた。

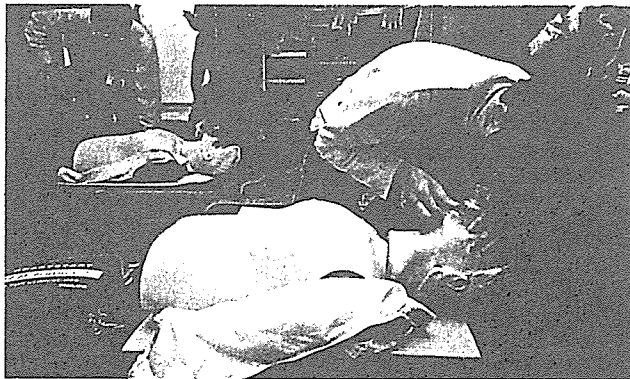
本年3月，同学会は米国心臓協会(AHA)と心肺蘇生法トレーニングセンター(ITC)の契約を締結，これまで外部団体に委託されていたAHA-ACLSプロバイダーコースが，本学術集会よりJCS-ITCとして初めて実施されることになった。笠貫氏によると，今後，全会員が循環器救急医療の中心的役割を担うことを目標に，同コースを専門医認定の必須項目としていく方針だという。

一方，世界に目を向けると，AHA心肺蘇生法ガイドラインの発表を皮切りに，エビデンス集積の国際的機運が高まり，各地域の学術団体からなる国際蘇生連絡委員会(ILCOR)が結成された。以降，ILCORは科学的な国際コンセンサス(CoSTR)を作成し，加盟団体が有する心肺蘇生法指針の統一と研究成果の報告・討議を行ってきた。そして，それらに基づいてCoSTRを改訂していくという，世界規模の基盤が完成しつつある。

こうした心肺蘇生にまつわる内外の最新動向を示すべく，本セッション

ではアジア蘇生協議会，日本蘇生協議会会長である岡田和夫氏が国内での心肺蘇生法普及への取り組みとILCOR加入への道のりについて講演する。また，AHA心肺蘇生法ガイドライン2005策定委員であり，ILCORアメリカ代表を務めるMary Fran Hazinski氏は，次回2010年のCoSTR改訂を含めた心肺蘇生法の世界的展望に関する講演を行う。同氏はクリニカルナーススペシャリストであり，1999年からAHAの救急心血管治療委員会の委員として，循環器専門医向けの緊急心血管治療ガイドライン編纂に携わっている。

笠貫氏は「本セッションが，心肺蘇生法の普及のみならず日本でのエビデンス作成に関して，すべての循環器専門医が積極的かつ指導的な役割を果たすことのきっかけとなれば」「看護師であり，緊急心血管治療の専門家としても第一線で活躍されているHazinski氏のお話を聞ける貴重な機会」と多くの会員，コメディカルの参加を呼びかけている。



## 市民公開講座 明日

### 第6回心肺蘇生法市民公開講座

—あなたの勇気が命を救う—

- 日時：17日13：30～16：00
- 会場：神戸国際展示場2号館3階  
3A会議室

- ①特別講演「新しい心肺蘇生法：AEDは『命の教育』」
- ②心肺蘇生法実習：胸骨圧迫とAEDによる簡単な心肺蘇生法の実際
- ③まとめ

### 第6回禁煙推進市民公開講座

—きれいな空気を吸って，若々しく  
美しくおいしく，健康に—

- 日時：17日15：00～17：00
- 会場：神戸ポートピアホテル本館  
地下1階偕楽1

- ①喫煙による血管の老化と心臓被害
- ②肌の健康—喫煙はしわの原因？
- ③知って得する禁煙治療
- ④香りと味を楽しむ  
～コーヒーソムリエの禁煙～

# 「簡易型心肺蘇生法講習会」経過報告

私共吹田母子会では、吹田市内における病院外心肺停止状態に陥った方の救命率、社会復帰率向上を目指し大切な、会員様、会員の家族の皆様、ひいては吹田市民の皆様、ほおっておけば間違いなく亡くなられますその命を救える命にと、この講習会で救命法を習得して勇気をもって心肺蘇生法を実施して頂くために、この事業に取り組みました。

## 吹田母子會報

発行所 吹田市出口町 吹田保健所内  
吹田母子会  
事務所 電話(6389) 6723番 6747番  
FAX(6389) 6723番  
編集発行人 内海純子

的については、第三一一号にて、中村先生から詳しくご紹介させていただいていますので、こちらをあわせてご覧下さい。  
厚生労働科学研究班  
J-PULSE-C

第三一一号で大阪府吹田保健所 参事の中村顕先生からご紹介いただいた通り、吹田母子会、吹田保健所、国立循環器病センターの共同事業として「AED（自動体外式除細動器）を用いた心肺蘇生法普及事業」がスタートしました。八月二十九日の第一回講習会を皮切りに、これまでに、三日間、計一八〇名余りの方に参加いただきました。順調に講習会が進んでいます。今回は、この講習会の趣旨と経過をご紹介します。

国立循環器病センター  
厚生労働科学研究班  
(J-PULSE-C)  
石見 拓

### 事業の背景と目的

心疾患による死亡は日本人の死因の第二位を占め、最近増加傾向にあります。心疾患による死亡の多くは病院の外で突然起こるため、こうした方を救命するためには、現場に居合わせた市民の皆様が心肺蘇生法を実施していただく必要があります。しかし、市民の救命処置実施率は三〇％程度と十分な状態です。市民の救命処置参加が進まない理由として、見知らぬ人に口をつけて人工呼吸を行うことに抵抗があること、人工呼吸と

心臓マッサージからなる心肺蘇生法が複雑で難しいことがあげられます。また、現在の標準的な心肺蘇生法講習会は三時間もかかるため、参加しづらいと思ってもなかなか時間がとれず難しいという事情があります。こうした中、二年ほど前に、AEDと呼ばれる心停止となった方に電気ショックを与えることのできる医療機器の市民による使用が認められ、公共スペースを中心に設置が進んでいます。AEDを用いて、すばやく電気ショックを行うことで、突然心停止となった方の救命率向上が期待されています。AEDの使用法はまだ少ないのが実情です。そこで本事業では、人工呼吸の抵抗感が少なく、かつ手技が簡単で短時間の講習会で習得・実行が可能であると期待されている「AEDと心臓マッサージを組み合わせた簡便な心肺蘇生法（以下簡易 CPR）」の講習会を開催・実施し、必要時に心肺蘇生法を実施できる方を多く養成することに努めます。吹田市内における心臓突然死に陥った方の救命率向上を目指しています。具体的には、平成一八年間から、毎年二〇〇名、五年間で一〇〇〇名の方にこの簡易 CPR 講習会を受けていただく計画です。本事業の目

### 講習会の概略

講習会では、四人の受講生が一つのグループになり、各グループにインストラクターがついて指導にあたります。各グループに心肺蘇生訓練用のマネキン人形と AED の操作を体験できるトレーニング器を用意して、体験型の実習を行っています。約一時間、心肺蘇生法を三つのパートに分け、ビデオを見て内容を理解してから、実習という流れを繰り返します（表一）。受



蘇生法講習会の有用性を全国にアピールできると実感しています。  
本講習会では、「あなたの勇気がいのちを救う」をキャッチコピーに、目の前で人が倒れたら、完璧でなくてもいいので、勇気を出して手を差し伸べてほしいとのメッセージを伝えることも大切にしています。突然倒れた方を救うのは、心肺蘇生法の技術だけではなく、みなさんの勇気なのだということ伝えていきたいような講習会に育てていきたいと思っています。みなさんの参加をお待ちしています。

今後の展開  
我々、J-PULSEでは、心肺蘇生法普及事業の展開とともに、実際に病院外で心停止となってしまう方々の救命率や救急処置を評価するための検証作業も行っていきます。将来的には、本事業をはじめとした心肺蘇生法の普及・啓発を通じて、市民の皆様による心肺蘇生実施率が上昇し、病院外で心停止となった方の救命率が向上することを検証していきたいと考えています。

心臓マッサージとAEDを用いた心肺蘇生法講習会（60分コース）

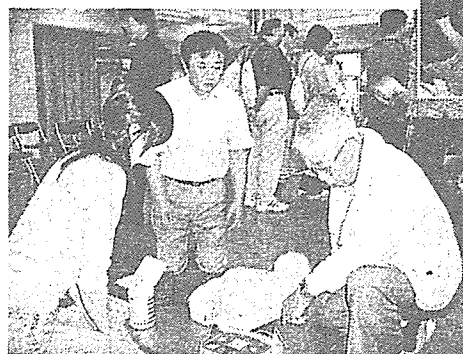
大項目	中項目	小項目	到達目標	実施内容	時間	時刻
イントロダクション	コース開始の目的	コースの概説	病院外心停止時の対策及び救命の速報の重要性を理解する	スライド講義（全体）	0:05	10:30 ~ 10:35
		意識の確認から呼吸の確認（DVD）	意識の確認、早期通報、気道確保が実践できる。	全体でDVDを見る 0:52~1:40	0:02	10:35 ~ 10:37
基本的心肺蘇生法	循環・呼吸の確認と心肺蘇生法	意識の確認から呼吸の確認（実習）	意識の確認、早期通報、気道確保が実践できる。	個別に実習	0:06	10:37 ~ 10:43
		心臓マッサージ（DVD）		全体でDVDを見る 1:40~2:40	0:02	10:43 ~ 10:45
		心臓マッサージ（実習）	意識の確認、早期通報、気道確保、初期心臓マッサージが実践できる。	個別に実習	0:06	10:45 ~ 10:51
AEDの使用法	AEDの使用法	AEDの使用法（DVD）	AEDの使用法と注意点を理解する	DVDとスライドによる解説 2:40~3:10	0:03	10:51 ~ 10:54
		AEDの使用法（実習）	AEDの電源の入れ方とパッドの貼付方法を理解する	電源の入れ方、貼付方、安全確認の仕方を実演に指導して実習、個別に実習	0:12	10:54 ~ 11:05
		AEDの使用法を含めた一連の流れ（実習）	シナリオに即応して、安全にAEDを使用できる。一連の蘇生法が身につく	第一救助者が CPR、第二救助者が AED を行う。また、第二救助者が AED を使えない状況、詳細のシナリオ内容を一度は行う。	0:24	11:05 ~ 11:30
終了の儀				質疑応答・評価説明	0:05	11:30 ~ 11:35

J-PULSE-C（厚生労働科学研究班）

# 大阪府と三島地域 4 市 1 町

(高槻・吹田・摂津・茨木・島本)

## 合同防災訓練



心肺蘇生と  
AED操作

地域住民が体験



指導チームのみなさん

大阪府と三島地域 4 市 1 町（高槻市、吹田市、摂津市、茨木市、島本町）による合同防災訓練が、9月24日午前、茨木市役所とその周辺で開催された。

大阪府は、府内の市町村と合同で開催する防災訓練を、地域住民が展示物を実際に手に触れたり模擬体験したりする「住民体験型訓練」の内容とすることで、災害発生時の備えへの意識を高めようと努めている。

大阪府医師会は、訓練用人形を使った心肺蘇生と、AED体験講習会のコーナーを担当。高槻市・吹田市・摂津市・茨木市の4医師会から参加した医師・看護師計8人が、訪れた子ども達や家族連れに、心肺蘇生の大切さを説明するとともに、実技指導を行った。

# Prevention of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmia by a Novel and Pure Class-III Agent, Nifekalant Hydrochloride

Junko Ohashi, MD, Satoshi Yasuda, MD, Shunichi Miyazaki, MD, Wataru Shimizu, MD, Isao Morii, MD, Takashi Kurita, MD, Atsushi Kawamura, MD, Shiro Kamakura, MD, and Hiroshi Nonogi, MD

**Abstract:** Nifekalant hydrochloride (NIF) is a novel intravenous class-III antiarrhythmic agent with a pirimidinedione structure that purely blocks the  $K^+$  channel without inhibiting  $\beta$ -adrenergic receptors. The authors investigated the efficacy of NIF for refractory ventricular tachycardia/fibrillation (VT/VF). They studied 30 patients treated with an intravenous infusion of NIF [26 men, 4 women; age:  $63 \pm 17$  (mean  $\pm$  SD) years] at a dose of  $0.19 \pm 0.14$  mg/kg body weight per hour. Sixteen were patients with acute coronary syndrome (ACS), and 14 were patients with chronic structural heart disease (Chr-HD). Amiodarone and sotalol had already been administered to 9 patients with Chr-HD before the administration of NIF. The QT and T peak-end (Tp-e) intervals were measured and corrected by Bazett's method (QTc, cTp-e). The left ventricular ejection fraction was depressed ( $28 \pm 9\%$ ). NIF was effective for preventing VT/VF without proarrhythmia and hemodynamic deterioration in 21 patients (70%; 12 with ACS; 9 with Chr-HD), but ineffective in 4 patients (all with Chr-HD). The QTc prolongation in the responders was more pronounced than in the nonresponders ( $25\% \pm 15\%$  versus  $5\% \pm 7\%$  increase;  $P < 0.05$ ). Proarrhythmic torsade de pointes (TdP) developed transiently in the remaining 5 patients in whom the cTp-e was markedly increased compared with that in the responders ( $93\% \pm 49\%$  versus  $37\% \pm 41\%$  increase;  $P < 0.05$ ). In conclusion, these findings indicate that the intravenous administration of NIF is useful in the emergent treatment of inhibiting drug-refractory VT/VF, although proarrhythmic TdP owing to an enhancement of transmural dispersion of repolarization needs to be taken into account.

**Key Words:** antiarrhythmia agents, electrocardiography, potassium, tachyarrhythmia, torsade de pointes

(*J Cardiovasc Pharmacol*<sup>TM</sup> 2006;48:274–279)

## INTRODUCTION

Nifekalant hydrochloride (NIF) is a class-III antiarrhythmic agent having a pirimidinedione structure.<sup>1</sup> NIF inhibits HERG channels, suggesting the selective inhibition of the rapid component of the delayed rectifier  $K^+$  current (IKr).<sup>2</sup> The major adverse effect of NIF is proarrhythmic torsade de pointes (TdP).<sup>3,4</sup> As class-III antiarrhythmic agents, NIF and amiodarone are similar, but they do have some differences. NIF is characterized as a pure  $K^+$  channel blocker with a minimal negative inotropic effect,<sup>5,6</sup> which amiodarone has via a  $\beta$ -blocking action.<sup>7</sup> Negative inotropic effect of amiodarone is disadvantageous, particularly when amiodarone is administered rapidly to a failing heart. Moreover, NIF decreases the defibrillation threshold,<sup>8</sup> whereas, amiodarone does not.<sup>9</sup> On the basis of these unique features of NIF, we hypothesized that NIF may effectively inhibit refractory ventricular tachycardia/fibrillation (VT/VF) in patients with severe left ventricular dysfunction. We also investigated the electrocardiographic characteristics related to antiarrhythmic and proarrhythmic actions of NIF in electrocardiography. Therapy using NIF did not include the general advice of the Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care to administer amiodarone,<sup>10</sup> but instead was used as a replacement for this guideline.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Patients

We studied 30 patients who were hospitalized between May 1999 and May 2004 in the National Cardiovascular Center (Suita, Japan) and were treated with intravenous administrations of NIF for refractory VT/VF [26 men, 4 women; age,  $63 \pm 17$  (mean  $\pm$  SD) years]. When VT/VF appeared in patients pretreated with oral amiodarone or sotalol or when VT/VF did not disappear after intravenous administration of class Ia and Ib drugs, we considered it refractory to conventional treatments. Patients in whom VT/VF was

Received for publication May 8, 2006; accepted September 15, 2006.

From the Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

Supported in part by Ministry of Health, Labor and Welfare Health and Labor Sciences Research Grants H16-Shinkin-02; Japanese Population-based Utstein-style study with basic and advanced Life Support Education (J-PULSE).

The authors state that they have no proprietary interest in the products named in this article.

Reprints: Satoshi Yasuda, MD, PhD, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aobaku, Sendai, 980-8574, Japan (e-mail: syasuda@cardio.med.tohoku.ac.jp).

Copyright © 2006 by Lippincott Williams & Wilkins



refractory to direct counter shock were also included. All the patients gave their written informed consent, and the institutional ethical committee on human research approved the study protocol.

The left ventricular ejection fraction was depressed [ $28\% \pm 9\%$  (mean  $\pm$  SD)]. Sixteen patients had acute coronary syndrome (ACS). Ten had anterior acute myocardial infarction, and 6 had unstable angina pectoris. The remaining 14 had chronic structural heart diseases (chr-HD). Eight had dilated cardiomyopathy, 4 had old myocardial infarction (OMI), and 2 had valvular heart disease. All the patients with ACS underwent revascularization by percutaneous coronary intervention or coronary bypass surgery, and 7 underwent hemodialysis because of renal failure. Among the patients with chronic heart disease, 9 had been administered oral amiodarone or sotalol, and implantable cardioverter defibrillators (ICDs) had been implanted in 7 patients.

### Study Design

Before and during the administration of NIF, we measured QT and the interval between the peak and the end of the T wave (Tp-e) in lead V4 or V5 reflecting the transmural dispersion of repolarization in the free wall of the left ventricle.<sup>11</sup> The QT and Tp-e intervals were corrected by Bazett's method to obtain corrected QT (QTc) and corrected Tp-e (cTp-e).

When original VT/VF remained even though the dose of NIF increased to at least 0.2 mg/kg/hr and were refractory to direct counter shock, we considered that the response to NIF was ineffective. When TdP developed even if original VT/VF disappeared, we considered that it was proarrhythmic effect of NIF.

Comparisons between 2 groups were made using 2-tailed Student's *t*-test. Differences were considered significant at  $P < 0.05$ . Data are presented as mean  $\pm$  SD.

## RESULTS

### Efficacy of NIF Inhibiting VT/VF

When NIF was administered intravenously at a maintenance dose of 0.05 to 0.6 (0.19  $\pm$  0.14) mg/kg/hr, none of the patients had hemodynamic deterioration during administration. NIF was effective in preventing VT/VF without proarrhythmia and hemodynamic deterioration in 21 of the 30 patients (Figure 1). Thus, the overall efficacy rate was 70% in this study group. NIF was ineffective in 4 patients. In 5 patients, proarrhythmic TdP developed transiently, but it disappeared soon after NIF administration was discontinued without additional treatment. The group was limited to the 9 patients pretreated with oral amiodarone or sotalol, NIF was effective in 6 patients (67% of efficacy) (Figure 1).

### Comparisons of Usage Dose and ECG Parameters Between Responders and Nonresponders to NIF

There was no significant difference in the dose of NIF used between responders and nonresponders to NIF (0.19  $\pm$  0.15 vs. 0.22  $\pm$  0.05 mg/kg/hr). In 4 nonresponders, 2 patients had been treated with oral amiodarone.

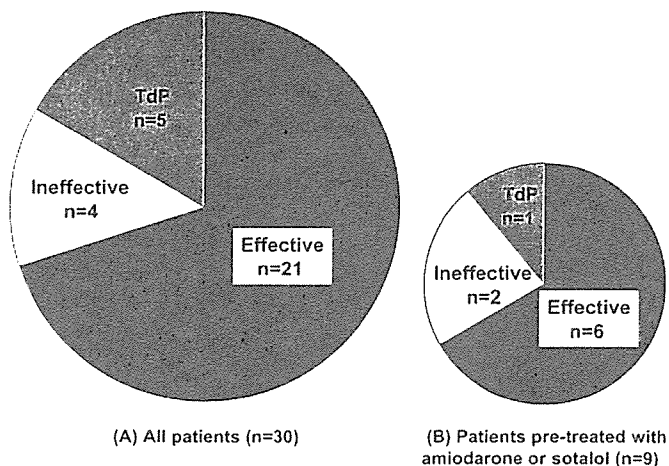


FIGURE 1. Efficacy of nifekalant hydrochloride (NIF) for preventing refractory ventricular tachycardia/fibrillation (VT/VF) in all patients studied ( $n = 30$ ) and in patients pretreated with oral amiodarone or sotalol ( $n = 9$ ).

Despite similar baseline QTc values (responders, 451  $\pm$  64 msec; nonresponders, 478  $\pm$  37 msec), the QTc after the administration of NIF differed between the 2 groups (responders, 559  $\pm$  60 msec; nonresponders, 503  $\pm$  68 msec;  $P = 0.06$ ). The percent increase in QTc was 25%  $\pm$  15% in responders, whereas it was 5%  $\pm$  7% in nonresponders; these values were significantly different ( $P = 0.018$ ), as shown in Figure 2. However, the cTp-e and the percent changes were similar between responders and nonresponders to NIF (Figure 3). Figure 4 shows representative cases.

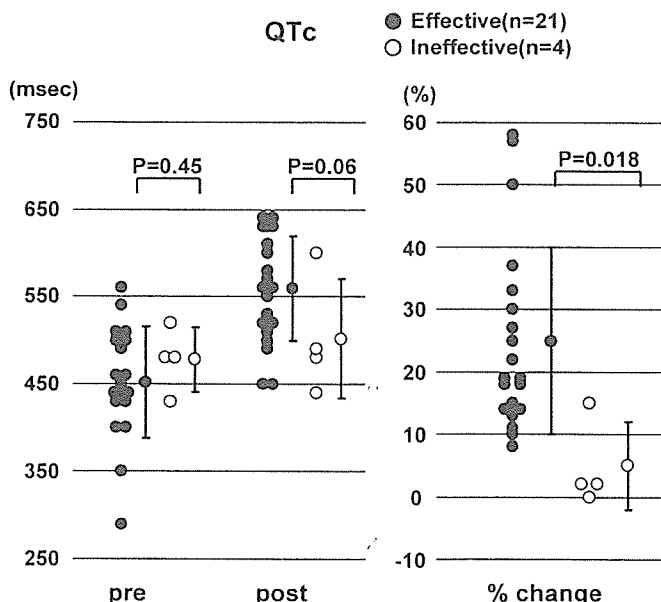
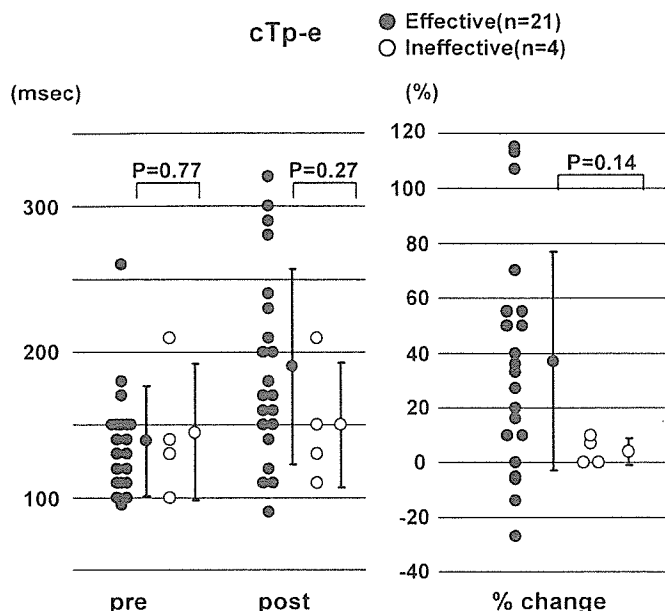


FIGURE 2. Comparisons of corrected QT between effective group (closed circles) and ineffective group (open circles). The QT interval was corrected by Bazett's method (QTc). % change = (post QTc - pre QTc)  $\times$  100/pre QTc.



**FIGURE 3.** Comparisons of corrected T peak-end interval (cTp-e) between effective group (closed circles) and ineffective group (open circles). The Tp-e is the interval between the peak and the end of the T wave.

**Comparisons of the Usage Dose and ECG Parameters Between Patients Effective to NIF and Those Developing Proarrhythmic TdP**

The dose used in the TdP group was significantly lower than that used in the effective group (TdP, 0.09 ± 0.04 mg/kg/hr; effective, 0.19 ± 0.15 mg/kg/hr; *P* = 0.01). One of

five patients in the TdP group was pretreated with oral amiodarone. ECG measurement before NIF administration was not performed in 1 patient with dilated cardiomyopathy who progressively failed in decompensate state due to incessant form of VT and VF.

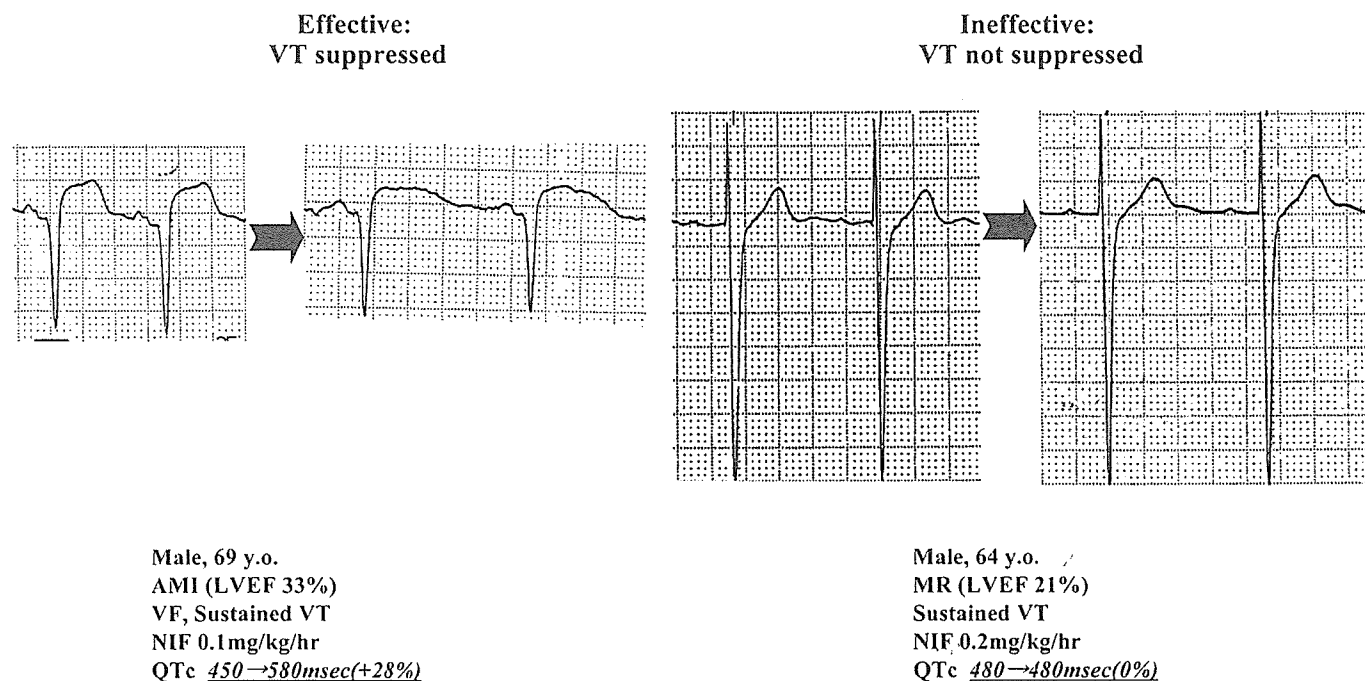
Before NIF administration, the baseline QTc values of the 2 groups were similar (TdP, 485 ± 39 msec; effective, 452 ± 64 msec) (Figure 5). However, NIF increased QTc to be significantly longer in the TdP group than in the effective group (TdP, 636 ± 70 msec; effective, 559 ± 60 msec; *P* = 0.02). Also, percent increase in the QTc following NIF administration differed between the 2 groups (TdP, 33% ± 6%, effective, 25% ± 15%; *P* = 0.09).

Despite similar baseline cTp-e values (TdP, 133 ± 49 msec; effective, 139 ± 38 msec), the cTp-e after the administration of NIF differed between the 2 groups (TdP, 246 ± 50 msec; effective, 190 ± 67 msec; *P* = 0.09). The percent increase was 93% ± 49% in the TdP group, whereas it was 37% ± 41% in the effective group; these values were significantly different (*P* = 0.02) (Figure 6). Figure 7 shows representative cases.

Figure 8 shows serial changes in QTc and cTp-e in individual patient of TdP group. QTc prolongation was seen immediately after NIF administration. When TdP was induced, QTc interval increased more, accompanied by cTp-e prolongation. However, both QTc and cTp-e returned to the control (pre-) level after discontinuing NIF (-off).

**Subclassification by Underlying Heart Diseases**

Twenty-one responders consisted of 12 patients in the ACS group and 9 patients in the Chr-HD group. Four nonresponders belonged to the Chr-HD group; 2 patients had



**FIGURE 4.** Representative patient in whom NIF was effective (left panel) and that in whom NIF was not effective (right panel). AMI indicates acute myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction; MR, mitral regurgitation.

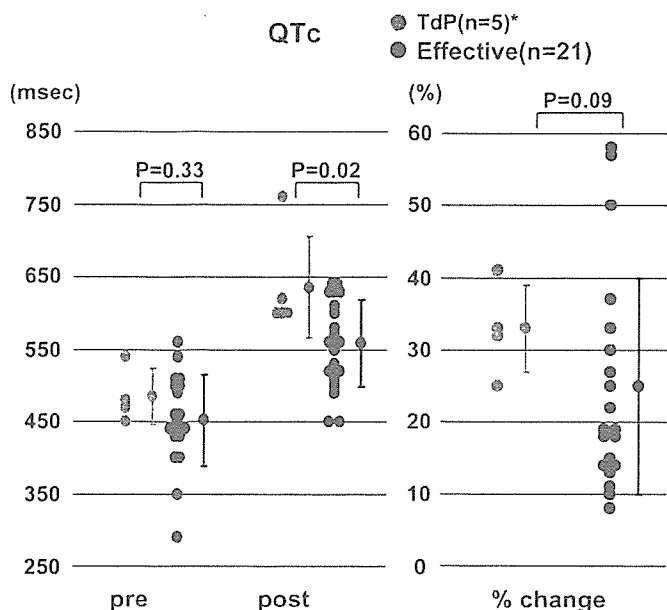


FIGURE 5. Comparisons of QTc between effective group (closed circles) and torsade de pointes (TdP) group (gray circles). \*In one patient in the TdP group, ECG measurement before NIF administration was *not* performed.

undergone valve replacement, 1 patient had dilated cardiomyopathy, and 1 patient had OMI.

### DISCUSSION

The major findings of the study are as follows. The intravenous administration of NIF at low doses effectively suppresses VT/VF refractory to conventional therapy, including oral amiodarone or sotalol by prolonging repolarization (QT). However, these class III antiarrhythmic agents also have a proarrhythmic potential to induce TdP probably owing to an increase in transmural dispersion of repolarization (Tp-e).

#### Efficacy of NIF for Preventing VT/VF

The patients were considered to be high risk, including those with acute anterior myocardial infarction and those who had been already treated with oral amiodarone, oral sotalol, and/or ICD. Moreover, left ventricular function was depressed; the averaged ejection fraction was less than 30%. In these particular patients, intravenous administration of amiodarone may induce hypotension through its negative inotropic actions, as demonstrated in the previous studies.<sup>7,12,13</sup>

As shown in Figure 1, without hemodynamic deterioration, NIF was sufficiently effective inhibiting refractory VT/VF. Note that NIF does not significantly alter cardiac function. In the open-chest anesthetized canine model, left ventricular pressure was significantly decreased by sotalol and amiodarone, but not by NIF.<sup>6,7</sup> Also, in the canine myocardial infarction model, NIF at neither a low nor a high dose significantly changed the maximum rate of increase in left ventricular pressure (LV dp/dt).<sup>5</sup> Moreover, organ toxicity, which can be induced in the lung, liver, or thyroid by amiodarone, is low in NIF treatment.

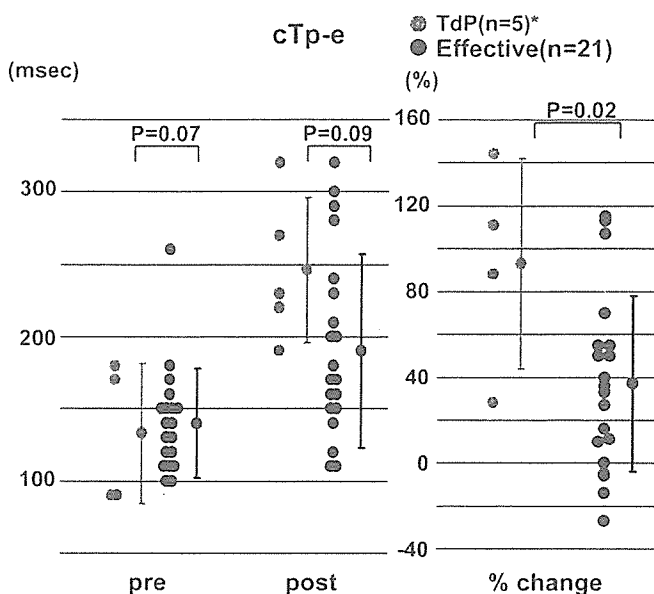


FIGURE 6. Comparisons of cTp-e between effective group (closed circles) and TdP group (gray circles). \*In one patient in the TdP group, ECG measurement before NIF administration was *not* performed.

#### Factors for Antiarrhythmic Effect of NIF

Figure 2 shows that QT prolongation is associated with the antiarrhythmic effects of NIF. Also, in the present study, all the patients with ACS responded well to NIF. Action potential duration and effective refractory period were shortened in an ischemic region compared with those in a nonischemic region, which may induce heterogeneous ventricular repolarization in the heart.<sup>14</sup> It is speculated that NIF can prolong action potential duration sufficiently to improve electrical heterogeneity and therefore exert an antiarrhythmic effect.

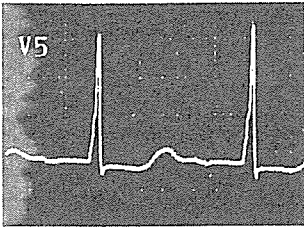
On the other hand, all 4 patients in whom NIF was ineffective in preventing VT/VF may have fixed and chronic substrates. The response of QT prolongation to NIF in these patients was not as sensitive as that in effective patients, even at almost comparable doses. Because the numbers of non-responders are small and the pre-treatment of amiodarone is a confounding variable, further studies are needed to clarify why NIF failed to prolong the QT interval in some patients.

#### Factors for Proarrhythmic Effect of NIF

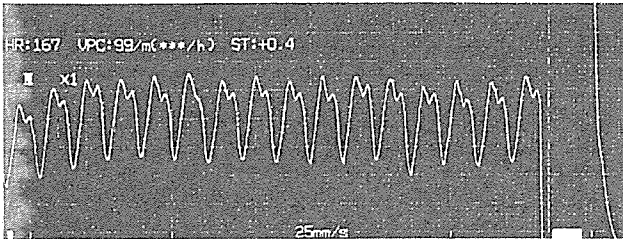
While proarrhythmic properties of amiodarone are relatively minor as demonstrated in the previous studies,<sup>15</sup> proarrhythmic TdP is the major adverse effect of NIF.<sup>16</sup> In this study, 4 (17%) of 30 patients developed TdP (Figure 7). However, TdP was transiently induced and disappeared after discontinuing the administration of NIF because the T1/2 β of NIF is relatively short, 1.53 ± 0.23 hr.<sup>2</sup>

Figure 6 shows that NIF increased cTp-e more significantly in the TdP group than in the effective group, suggesting that Tpeak-end interval reflecting transmural dispersion of repolarization (TDR) plays a significant role in the development of TdP.<sup>11</sup> The increase in cTp-e was induced at low dose of NIF, indicating that the response of I<sub>Kr</sub> channels to NIF

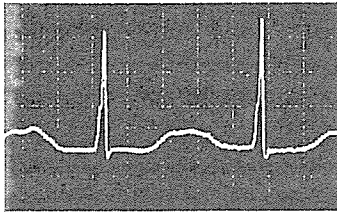
(A) Before administration (QTc 520msec)



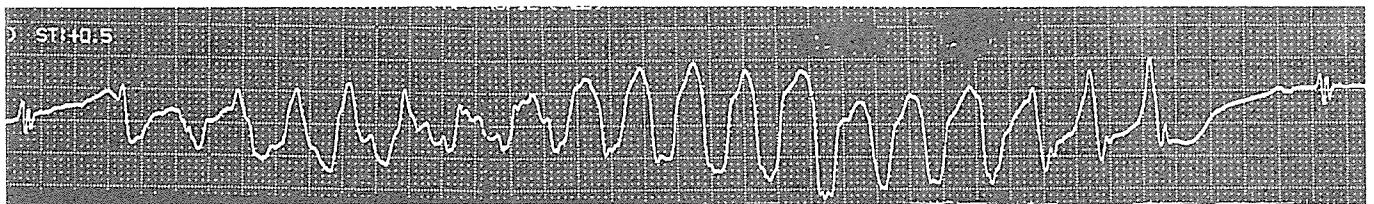
(B) Original VT



(C) NIF 0.2mg/kg/hr (QTc 760msec)



(D) Torsade de pointes (TdP)



**FIGURE 7.** Representative patient with NIF-induced TdP. An 83-year-old male with acute myocardial infarction in whom LVEF was depressed to 21%. ECG recording. (A) Before NIF administration (QTc 520msec), (B) sustained VT (rate 167/min) with hemodynamic collapse, (C) during NIF administration at maintenance dose of 0.2 mg/kg/hr (QTc 760msec), and (D) proarrhythmic TdP.

appears to be sensitive, particularly in patients developing TdP. The previous study demonstrated that the sensitivity of  $I_{K_r}$  channels could be modified by its genetic polymorphism or surroundings such as catecholamine, potassium, and pH.<sup>17</sup>

The present findings indicate the importance of cTp-e measurement in predicting the risk for TdP. However, in the clinical setting, QTc measurement seems to be more practical. Also, as shown in Figure 5, QTc prolonged for more than 600 msec in all 5 patients developing TdP. Therefore, caution is suggested when QTc is prolonged for this length of time during NIF administration.

### Clinical Implications of NIF

According to the Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care,<sup>10</sup>

intravenous amiodarone should be considered for VF or pulseless VT patients after 3 unsuccessful direct countershocks.

Compared with a class III agent of amiodarone, NIF has several advantageous characteristics particularly for emergency care. First, NIF is easily soluble and applicable to secure golden time for resuscitation. Second, its half life is relatively short, achieving rapid action and clearance. Third, NIF has only a small cardiac depressant effect and may improve the defibrillation threshold. Fourth, an extracardiac adverse event is not usual. Accumulating evidence in future studies may prove the therapeutic potential of this pure  $K^+$ channel blocker.<sup>18</sup>

In conclusion, the present findings indicate that the intravenous administration of NIF is useful in the emergent treatment of inhibiting drug-refractory VT/VF, although

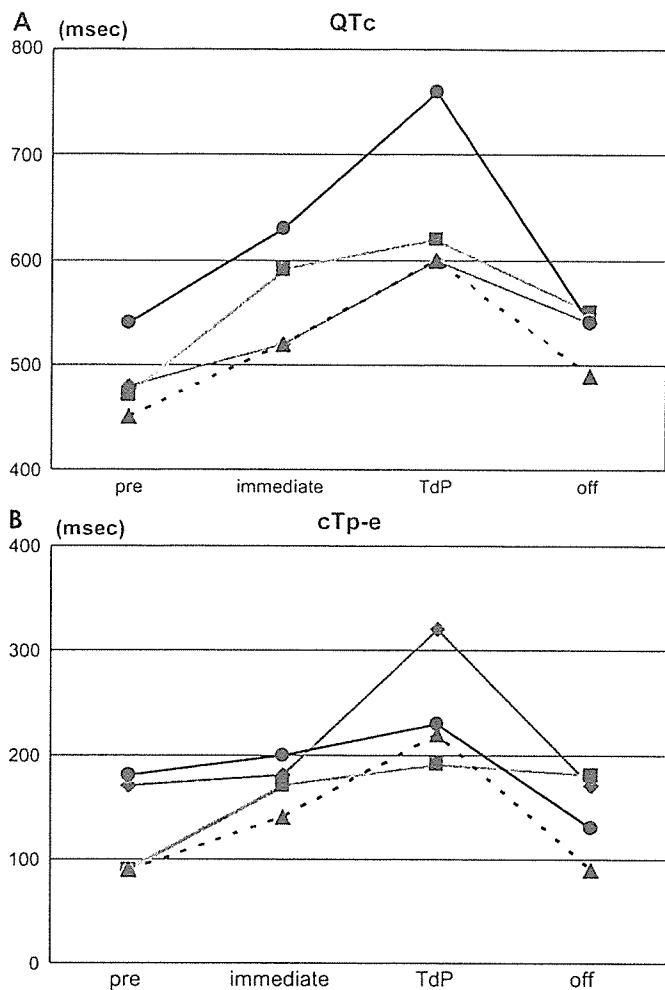


FIGURE 8. Serial changes in QTc and cTp-e in individual patient of TdP group.

proarrhythmia that induces TdP owing to an increased transmural dispersion of repolarization should be taken into account.

REFERENCES

1. Ishii, M, Kamiya, J, Hashimoto K. Cellular electrophysiological effects of MS-551, a new class III antiarrhythmic agent. *Drug Dev Res.* 1995;35: 61-68.
2. Oyabe H, Sano H. Pharmacological and clinical profile of nifekalant (shinbit<sup>®</sup>injection), a class III antiarrhythmic drug. *Folia Pharmacol Jpn.* 2003;119:103-109.

3. Takenaka K, Yasuda S, Miyazaki S, et al. Initial experience with nifekalant hydrochloride (MS-551), a novel class III antiarrhythmic agent, in patients with acute extensive infarction and severe ventricular dysfunction. *Jpn Circ J.* 2001;65:60-62.
4. Myoishi M, Yasuda S, Miyazaki S, et al. Intravenous administration of nifekalant hydrochloride for the prevention of ischemia-induced ventricular tachyarrhythmia in patients with renal failure undergoing hemodialysis. *Circ J.* 2003;67:898-900.
5. Kondoh K, Hshimoto H, Nishiyama H, et al. Efect of MS-551, a new class III antiarrhythmic drug on programmed stimulation-induced ventricular arrhythmias, electrophysiology, and hemodynamics in a canine myocardial infarction model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23:674-680.
6. Sen L, Cui G, Sakaguchi Y, et al. Electrophysiological effects of MS-551, a new Class III agent: Comparison with dl-sotalol in dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;285:687-694.
7. Sugiyama A, Satoh Y, Hashimoto K. Acute electropharmacological effects of intravenously administered amiodarone assessed in the In Vivo canine model. *Jpn J Pharmacol.* 2001;87:74-82.
8. Masakawa Y, Yamashita T, Kanese Y, et al. Can a class III antiarrhythmic drug improve electrical defibrillation efficacy during ventricular fibrillation? *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:688-692.
9. Huang J, Skinner JL, Rogers JM, et al. The effects of acute and chronic amiodarone on activation patterns and defibrillation threshold during ventricular fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:375-383.
10. Guidelines 2005 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: Section 3: Management of Symptomatic Bradycardia and Tachycardia. The American Heart Association in collaboration with the international liaison committee on resuscitation. *Circulation.* 2005;112:67-77.
11. Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *Circulation.* 1997;96:2038-2047.
12. Scheinman MM, Levine JH, Cannon DS, et al. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation.* 1995;92:3264-3272.
13. Saul JP, Scott WA, Brown S, et al. Intravenous Amiodarone Pediatric Investigators. Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation.* 2005;112:3470-3477.
14. Wit AL, Janse MJ. The Ventricular Arrhythmias of Ischemias and Infarction. *Electrophysiological Mechanisms.* New York: Futura Publishing, 1993:1-648.
15. van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, et al. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation.* 2001;104: 2722-2727.
16. Satoh Y, Sugiyama A, Takahara A, et al. Electropharmacological and proarrhythmic effects of a class III antiarrhythmic drug nifekalant hydrochloride assessed using the in vivo canine models. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43:715-722.
17. Cheng JH, Kodama I. Two components of delayed rectifier K<sup>+</sup> current in heart: molecular basis, functional diversity, and contribution to repolarization. *Acta Pharmacol.* 2004;25:137-145.
18. Tahara Y, Kimura K, Kosuge M, et al. Comparison of nifekalant and lidocaine for the treatment of shock-refractory ventricular fibrillation. *Circ J.* 2006;70:442-446.

## 虚血性突然死の実態と対策

野々木 宏 国立循環器病センター心臓血管内科

### 1. 冠疾患診療のフォーカスを院外へ

これまで冠疾患診療のフォーカスは、内科・外科ともに高度急性期診療あるいは予防対策にあり、発症直後の院外での対策は十分とはいえなかった。昨今の急速な診療の進歩により、急性心筋梗塞症をはじめとする冠疾患の入院後の治療成績は極めて良好となった。これは本特集の長尾論文で明示されている。しかしながら、急性心筋梗塞症の死亡の半数は院外死であることが米国から報告され、その救命対策が急務であることは心肺蘇生法をはじめとする循環器救急医療の国際ガイドラインが作成されていることに反映されている<sup>1)</sup>。

一方、わが国全体における急性心筋梗塞症の発症数や致死率に関するデータは、ほとんど存在しない。厚生労働省の死亡診断書からの死因統計から虚血性心疾患の死亡数は約8万人と推測されている<sup>2)</sup>。致死率を30%と仮定するとわが国全体では約25万人の急性心筋梗塞症の発症が推測されている。しかし、正確な発症数はなお不明であり、そのデータを得るには全国的な疾患サーベイランスシステムの構築が是非とも必要であり、診療のフォーカスを院外に向けなければ、解決しない点が多々ある。

### 2. 急性心筋梗塞症の死亡の半数は院外死

現状では、わが国の急性心筋梗塞症の発症数や致死率は特定の地域での登録作業から類推することになる。本特集の著者らが中心となり地域あるいは全国調査が実施されたデータの一端を紹介する。

厚生労働省循環器病委託研究班(9指-2)により大阪府北部の北摂地域(7市、人口168万人)の全医療施設(95病院・1242診療所)に対して、平成9年の1年間に経験した内因性心肺停止例と急性心筋梗塞症発症数・致死率・搬送状況に関するアンケート調査が行われた<sup>3,4)</sup>。院外心停止例は、病理解剖が実施できていないため、本特集の著者である東海林らの報告<sup>3,5)</sup>に準じて内因性心肺停止の1/3を急性心筋梗塞症とした。急性心筋梗塞症は合計740例となり、人口10万人あたり約44人の発症、院内死亡率は12%で、院外死を含めた致死率は26%であった。さらに急性心筋梗塞症の全国サーベイランスに必要な事柄を検討した厚生労働省委託研究班(11公-6)において、診断基準と調査項目を標準化し、全班員23施設の地域全病院(人口約1318万人、954病院)に対して、平成12年10月の1カ月間における急性心筋梗塞症の治療の実状と致死率、院外心停止の調査を実施した<sup>6)</sup>。心筋梗塞症の院内死亡率は10%、院外死停止を含めると致死率は21%となった。北摂地域と同様な結果であり、わが国においても米国と同様に急性心筋梗塞症の死亡の半数は院外死であることが明らかとなった。

### 3. 虚血性突然死への対策

以上のように心停止となった場合の致死率はなお高く、その救命には、迅速な通報、迅速な心肺蘇生法の実施、迅速な電氣的除細動、迅速な専門的治療の4つの救命の鎖が時間の遅れなく機能する必要がある。内因性院外心停止の最大原因は、急性冠症候群の一つである虚血性突然死であり、急性心筋梗塞症の死亡の半数を占めている。そのため、院内への治療対策とともに院外への対策を確立しなければ、冠疾患症例の予後の改善は望めない。本特集では、院外心停止の疫学(石見論文)、院外心停止例の病理(東海林論文)、院外心停止や急性心

筋梗塞症へのドクターカーによる院外治療(澤野論文), 院外心停止蘇生後の低体温療法(長尾論文)を取り上げ, 実際の救急医療の現場での詳細な対策が紹介されている。本学会のフォーカスを院外にも向ける際に役立つことを祈っている。

#### 文 献

- 1) Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 7: The era of reperfusion, Section 1: Acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Circulation* 2000; **102** (Suppl I): I-172-I-203
- 2) 厚生統計協会編: 厚生指標 国民衛生の動向, 東京, 2005, 47-54
- 3) 厚生労働省循環器病委託研究「9指-2 心血管疾患の救急医療の現状と対策に関する研究: 主任研究者 野々木宏」班編: 心血管疾患に対する救急医療に関する診療の手引き, 2000, 1-104
- 4) 野々木宏, 向仲真藏, 天野利男, 斉藤裕之, 望月俊男, 朝田真司, 上山裕也, 山本一博, 北摂心筋梗塞症研究会: 北摂地域における急性心筋梗塞症の発症状況とCCUネットワーク形成に関する研究. *冠疾患誌* 2000; **6**: 61-64
- 5) 東海林哲郎, 金子正光, 伊藤 靖, 坂野晶司, 今泉 均, 小林謙二, 浅井康文: 成人内因性搬入時心肺停止症例における急性心筋梗塞の頻度とその超急性期突然死例の病態—剖検時冠動脈造影と病理組織学的検討—. *日救急医学会誌* 1998; **9**: 143-157
- 6) 野々木宏: 虚血性心疾患の発生率と医療対策へのモニタリング方法の確立と国際比較に関する研究. 11公-6平成11年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告要旨, 2000, 288-295

## 虚血性突然死の病理

東海林哲郎<sup>1</sup>, 福岡 将匡<sup>1</sup>, 今 信一郎<sup>2</sup>

Shoji T, Fukuoka M, Kon S: Pathological approach to ischemic sudden cardiac death. J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 201-207

### I. はじめに

高齢化社会を迎え、また生活習慣、食生活の変化から冠動脈硬化による心臓病が増え、突然死の原因として虚血性心疾患が重要な位置を占めると考えられている。急性心筋梗塞の死亡率はCCU(coronary care unit)の整備、再灌流療法の進歩・普及によって飛躍的に改善してきた。しかし、これは運良く病院に到着できた患者についての成績ともいえ、発症直後・病院到着前に突然心停止し心拍再開しなかった例、またはいったん心拍再開しても安定した血行動態を得られなかった例では、心電図や心エコー図、冠動脈造影などによる臨床診断は難しく、心筋逸脱酵素による診断も発症ごく早期には難しい。そこで、突然死の死因の解明に病理解剖(場合によって行政解剖もしくは司法解剖)での究明が期待される。しかし、その効力は死因に直結する疾病に特徴的な所見(例えば、発症から時間を経て凝固壊死を来した急性心筋梗塞、心破裂・心タンポナーデ、活動性心筋炎、心筋症など)が検出された場合はともかく、それまでの臨床情報がほとんど得られない状況で、剖検のみでの死因決定は容易ではない。とくに心筋梗塞に特異的とされている心筋の凝固壊死所見は発症から4±2時間生存した症例でなければみられないので、虚血性心臓病の超急性期死亡例での診断は難しい。

そこで本稿ではまず、虚血性突然死病理診断の立場から発症からの時間経過と突然死の定義について述べ、次いで、本邦ならびに欧米における虚血性突然死の病理組織学的研究の進歩を症例も提示して概括する。

最近の救命救急医療体制の整備により、突然発症し心肺停止状態で高次救急医療施設に搬入される症例が増えている。本邦では、病院に到着し得た心筋梗塞例の救命率は向上したが、病院に辿り着き得なかった虚血性心臓突然死についてはその病態・死因についても依然として十分解明されているとはいえない。本稿では、このような立場から突

然死について、東京都監察医務院ならびに高次救急施設での突然死の死因・病態の解明についての成績をうかがう。

### II. 虚血性突然死病理診断からみた突然死の定義

突然死の定義はこれを扱う立場により、また、時代により異なる。本邦では「発症から24時間以内の予期せぬ内因性死亡」とした河合ら<sup>1)</sup>の定義が広く用いられてきた。しかし、虚血性心疾患の多い米国では1時間以内とするものが多く、Braunwaldの教科書『Heart Disease』も発症1時間以内となっている<sup>2)</sup>。突然死の剖検・病理に基づく欧米の論文では発症から6時間<sup>3)</sup>、あるいは24時間以内<sup>4)</sup>とするものもあるが、最近では1時間以内とするものが多くなってきた<sup>5)</sup>。突然死のうちでも、発症から1分以内の死亡例はinstantaneous death(瞬間死)といわれる<sup>6)</sup>。Kullerは発症から2時間以内を突然死とすると死亡例の12%が突然死で、その88%が心臓起源であったが、24時間以内とすると死亡例の32%が突然死となり、その際心原性は75%に低下する実例を示し、心臓突然死の検討に際し突然死の定義の大切さを強調した<sup>7)</sup>。

著者ら<sup>8,9)</sup>は心肺停止例で搬入された患者で、心拍再開するか剖検にて病因が判明した288例について病因ごとの発症から心停止までの時間経過を調べ、瞬間死、突然死、その他に分けて検討したところ、発症から心停止までの時間的特徴は図1に示すように、急性心筋梗塞では瞬間死が26%で、それ以外の74%では患者が症状を我慢しているうちに心停止を来していた。致死性不整脈、陳旧性心筋梗塞、特発性心筋症の心疾患と大動脈解離・瘤破裂では瞬間死、突然死が多かった。一方、くも膜下出血では瞬間死は1.4%のみで、病院到着までの間に心肺停止状態になっていた。腎疾患では電解質異常で突然死した例がみられたが、他の疾患では突然死は少なかった。

虚血性心臓突然死の実態を把握する立場では、発症から1時間以内の成績をぜひ集約し検討したいものである。

市立室蘭総合病院<sup>1</sup>循環器科、<sup>2</sup>臨床検査科(病理)(〒051-8512 室蘭市山手町3-8-1)



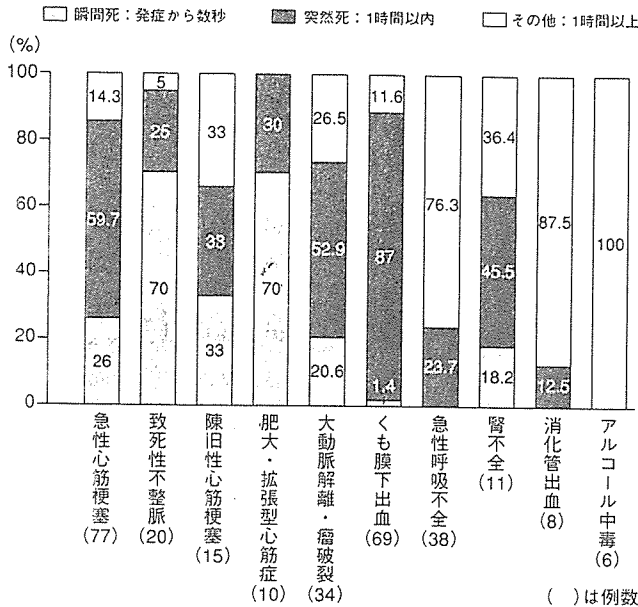


図1 疾患別にみた発症から心停止までの時間経過

### III. 病理組織学的な診断の進め方

#### 1. 心筋病変

心筋への血流減少・途絶の結果、心筋は虚血に陥り虚血性突然死を呈する。標的としての心筋の虚血性変化、とくに心筋梗塞の変化については、発症から1時間以内に死亡した症例の心筋では微細にみれば wavy pattern や間質の浮腫、毛細血管内好中球の辺縁趨向(migration)や心筋線維の胞体の好酸化、核の濃染などが通常の HE 染色や MT 染色では認められるものの、それらの所見はいずれも非特異的とされ、それらのみから組織学的に急性心筋梗塞と診断することは難しい<sup>10)</sup>。心筋梗塞発症ごく早期、瞬間死症例に contraction band necrosis (収縮帯壊死)が認められることがあるが、これは死亡直前に心室細動を呈した例でもみられ得る。ただ、前壁のみ、後下壁のみにみられ、冠動脈責任病変血管の灌流域に一致しているときは初期の梗塞変化とみてよいといわれる<sup>11)</sup>。Hematoxylin-basic fuchsin-picric acid (HBFP) 法は死んだ心筋細胞の myofibril を染色するので、ごく早期の死んだ心筋を同定する方法として用いられている。ただ、成績が設定条件により変動しやすく、ルチーンの方法としては用い難いとされる<sup>11)</sup>。

#### 2. 冠動脈病変、プラークとびらん

冠動脈には加齢に伴ってプラークと呼ばれる内膜の肥厚性病変が形成されるが、冠動脈硬化の進展はプラークが単純に層状に肥厚し内腔を狭窄してゆくわけではない。1978年に Horie ら<sup>12)</sup>は急性心筋梗塞剖検例の検討から、粥状硬化した冠動脈内膜の破綻とそれに続く血栓形成による内腔狭窄が急性心筋梗塞の本質であろうと報告している。1984年 Davies ら<sup>13,14)</sup>は発症6時間以内の虚血性突然死剖検例100例での冠動脈造影と冠動脈連続切片の病理組織学的観

察から、74例に冠動脈内血栓を、残りの21例には血管壁内血栓を認め、5例では血栓がみられず、冠動脈プラーク破綻は93例にみられたと報告し、さらに、発症前には狭窄率50%以下の軽度冠動脈狭窄病変部でも、剖検では血栓が観察され注目されたと述べた。同様な検討で冠動脈病変(プラークと血栓)と心筋病変を90例で検討した Farb ら<sup>15)</sup>も、冠動脈病変は57%の例にみられたが、急性心筋梗塞はわずか21%にしかみられず、陳旧性心筋梗塞は41%、非梗塞例も38%あったと述べ、19%の例では active な冠動脈病変も、急性のみならず陳旧性も含めた心筋梗塞病変もみられず、これらは不整脈が冠攣縮で突然死したのではないかと推測した。

さらに Davies らは、急性心筋梗塞や虚血性突然死、不安定狭心症の冠動脈責任病変部には大きな脂質コア(アテローム)と、菲薄化した線維性被膜で特徴づけられる lipid-rich プラークが高頻度に見られ、このプラークの破裂が冠動脈の血栓形成を引き起こして冠動脈の閉塞をもたらし、急性心筋梗塞を発症させる主な原因であると指摘した<sup>14)</sup>。1992年 Fuster ら<sup>16)</sup>は、lipid-rich な冠動脈硬化プラークの破綻・亀裂と、それに続いてプラーク内腔の内容物と血液が反応し血栓が形成されるが、その結果生じる血管内腔の狭窄・閉塞が acute coronary syndrome の病態の本態であり、そこでのダイナミックな血栓形成と消褪の経過が不安定狭心症にとどまったり急性心筋梗塞となったり、あるいは虚血性心臓突然死となると提唱した。

#### 3. プラーク破綻と血栓形成

プラークには線維成分に富む線維性プラークから脂質成分に富み線維成分に乏しい lipid-rich プラークまで様々なプラークが存在するが、崩壊しやすい不安定なプラークの特徴としては、①線維性被膜が薄い、②脂質プールが大きい、などの形態学的特徴に加え、③マクロファージやT細胞などの炎症細胞の浸潤が多い、などの特徴をもつ。とくに lipid-core を包む線維性被膜がきわめて薄く(65 μm)、被膜部に平滑筋細胞はほとんどなく、血球由来の泡沫状マクロファージ密度が高い thin-cap fibroatheroma は著しく破裂しやすく、プラーク破裂の前兆として位置づけられるべきと強調され<sup>17,18)</sup>、次に述べるびらん erosion とあわせて AHA 動脈硬化基準改変の原動力となった<sup>19,20)</sup>。以下に、プラーク内膜破綻・血栓形成による急性心筋梗塞例を示す。

【症例1】58歳、男、自営業

病歴：生来健康、健康診断でも異常なく、胸痛もなかった。1月4日朝食後自宅前で除雪中、吐気と冷汗が出現。自宅で臥床したが、手足が冷たいと訴え、約20分後突然心停止した。家人が119番通報、7分後に救急隊到着、一次救命処置下に札幌医大救急集中治療部に搬入された。搬入時、心室細動、二次救命処置にて心拍再開したが一過性で、12誘導心電図を記録する余裕もないうちに心室頻拍、次いで心室細動を繰り返し死亡した。

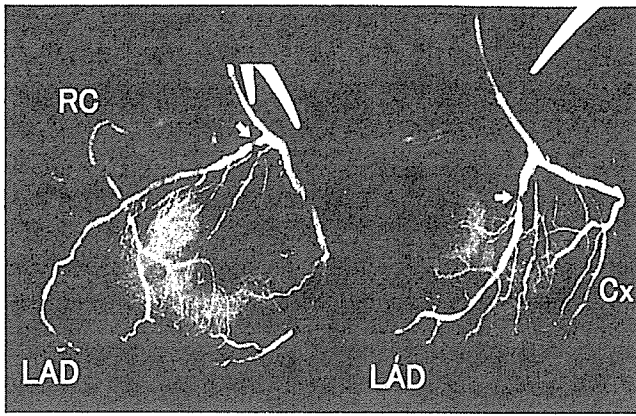


図2 症例1の剖検時冠動脈造影  
LAD Seg 6に高度狭窄。

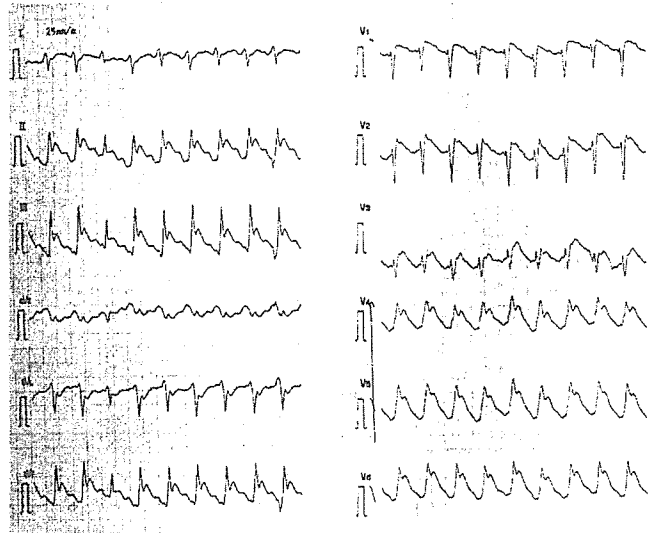


図4 症例2の搬入時心電図

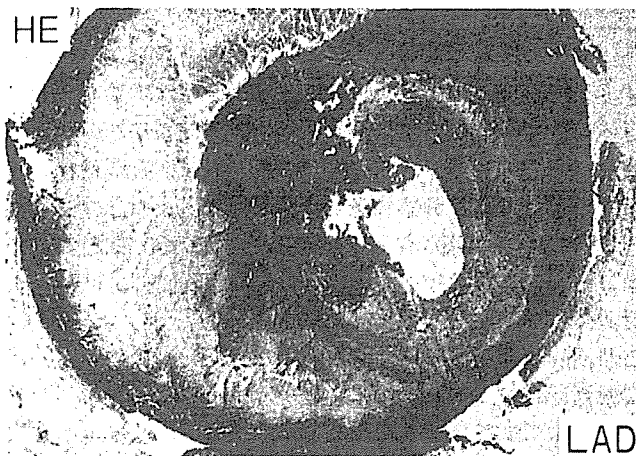


図3 症例1冠動脈病理組織所見  
LAD Seg 6 高度狭窄部の HE 染色像。

剖検時冠動脈造影にて右冠動脈(RC)と回旋枝(Cx)は正常であったが、左前下行枝(LAD) Seg 6に図2に矢印で示す如く高度の狭窄が認められた。心筋組織では前壁から中隔にかけて HBFP 染色でピンク色に染色され、責任動脈灌流域であるこの部の新鮮梗塞と考えられた。図3にLAD Seg 6 狭窄部の HE 染色像を示すが、コレステリン沈着を示す大きなアテロマプラークと、さらに血管内腔近くにより小さなプラークをみるが、それとつながる内膜の破綻、潰瘍形成、プラーク内への出血がみられた。剖検時にはこの部に新鮮血栓が認められた。

#### 4. 内膜びらんと血栓形成

一方1994年、van der Walら<sup>20)</sup>は、20例の急性心筋梗塞剖検例の血栓化した冠動脈責任病変を病理学的に検索し、60%の例では lipid-rich プラークの線維性被膜が破裂し、脂質コアまで出血が及んでいるのが観察されたが、40%の例ではプラーク表層のびらんのみであったと報告した。プラークびらん部では内皮細胞やプラーク表層部の障害が主体で、プラーク内への出血はなく、脂質コアが存在

していた場合にも脂質コアへの直接的亀裂像は認められなかった。プラーク破裂例はもとより、プラークびらん部も血栓が付着し覆われている病変部では、マクロファージやTリンパ球などの炎症細胞が増しており、これらが冠動脈血栓の増大に関与していることを示した。Farbら<sup>21)</sup>も冠動脈血栓で突然死した50例で、プラーク破裂28例とびらんのみの冠動脈内血栓22例(44%)を対比・検討したが、びらん例は破裂例に比べ年齢がやや若年で女性が多く、発症前内腔狭窄率もやや低かった。プラーク破裂例では fibrous cap へのマクロファージやT細胞の浸潤率は高く、びらん例では少なかった。血栓を囲む平滑筋はびらん例がプラーク破裂例より多かったと報告している。

#### 【症例2】56歳、男、工員

病歴：数年前より労作時狭心症発作あるも受診しなかった。10月4日15:00頃、工場で仕事中突然倒れ、同僚がかけつけた時には呼びかけても答えず、呼吸もしていなかった。15:43、119番通報。4分後救急隊到着時、心肺停止状態。電送心電図で心室細動を確認し、医師指示にて直流除細動し心拍再開。血圧106/66 mmHgで食道閉鎖式エアウェイ挿入され、16:06当院救急室搬入時心電図(図4)記録直後再び心室細動となり、心マッサージ、直流除細動(DC)を繰り返しつつ、冠動脈造影も行ったが、RC Seg 2で閉塞していた(図5)。回復せず18:20死亡された。

剖検では右冠動脈に高度狭窄があるが、プラークはみられず(図6)、内膜びらん部に血栓が生じ急性心筋梗塞を呈したと考えられた。

本例にみるように、冠動脈に破綻や明らかな亀裂がみられず、erosionのみで血栓形成される症例が上述したように冠動脈血栓突然死例の約40%にあるとされる<sup>3,21)</sup>。最近では、プラーク破裂・びらん部位にはマクロファージやTリンパ球などの慢性炎症細胞のみならず、急性炎症細胞である好中球の浸潤も認められることが示され<sup>22)</sup>、これらの

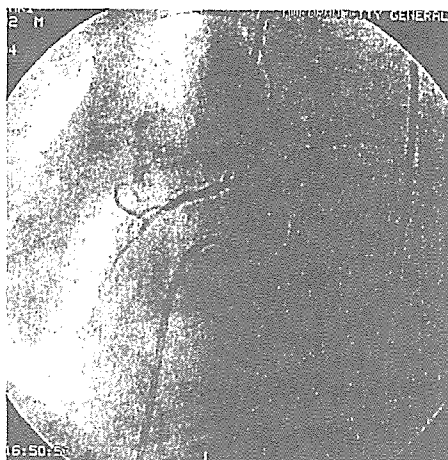


図5 症例2 冠動脈造影  
RC Seg 2 で閉塞。

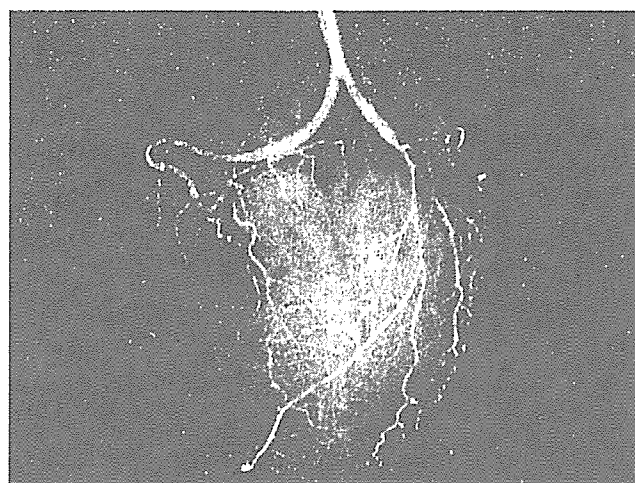


図7 症例3 冠攣縮性狭心症  
突然死例の剖検時冠動脈造影。

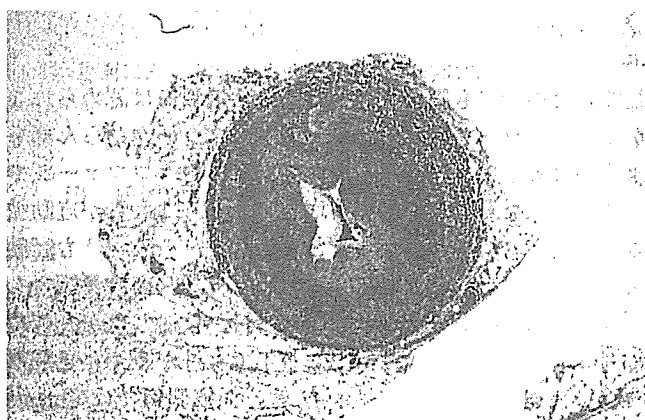


図6 症例2 右冠動脈病理組織所見(HE 染色)  
高度狭窄あるもプラークはみられず。

好中球から放出されるミエロペルオキシダーゼが組織構造の脆弱化・不安定化を招くことが明らかにされつつある。

#### 5. 冠攣縮と虚血性突然死

冠攣縮性狭心症は一般には薬剤感受性はよく、予後もよいとされているが、発作時に致死性不整脈が生じ突然死の原因となり得るとされ、ことに冠攣縮が多枝(2枝以上)、同時に multi-spasm を生じた場合は危険が高まる<sup>23)</sup>。

病理学的には冠攣縮は冠動脈壁の中膜平滑筋細胞の過収縮により起こる機能的な狭窄変化で、動的な現象であり、この攣縮を静止した状態で病理学的に捉えることは難しいが<sup>24)</sup>、ここでは冠攣縮性狭心症による虚血性突然死の剖検所見を中心に述べる。

#### 【症例3】49歳、男、会社役員

病歴：2年前安静時胸痛頻発し、循環器内科で冠攣縮性狭心症と診断され、硝酸薬とカルシウム拮抗薬の投与後は胸痛発作は消失していた。6月28日受診日であったが、薬を受け取るのを忘れたまま翌29日慰安旅行に出た。「薬が切れて心配だ」と夜、妻に電話した翌朝5時20分頃同室の同僚が扉に気付いてみると意識なく、119番通報した。2

分後救急隊到着時、下顎呼吸で脈触知せず、電送心電図で心室細動、救命処置施行下に同55分搬入された。心電図は心室細動で、DCで整脈に戻ったが再び心室細動を繰り返したため、経皮的心肺補助(PCPS)を開始。QRS波は安定、自発呼吸出現、痛み刺激に反応(JCS100)したが、心エコー図では心収縮が全くみられず、4時間後には対光反射消失、6時間後に死亡を宣告した。

剖検時冠動脈造影では閉塞・狭窄はないが冠動脈が全体に細く(図7)、病理組織所見で冠動脈は内膜が著しく肥厚し、境界明瞭な2層構造を呈していた。内膜肥厚は中枢側では内層・外層ともに著しいが、末梢に向かうにつれ内膜外層の厚さは維持されるが、内層の厚さは減り目立たないものとなった(図8)。

このような内膜の2層性の肥厚病変、とくに内層の浮腫性新生内膜病変はこれまでに報告された冠攣縮性狭心症突然死剖検例<sup>24-27)</sup>でも同様の所見が示されている。鈴木らは剖検報告に加え、冠攣縮性狭心症で冠攣縮部位の狭窄進行をみた6例中5例のDCA samples 組織内に新生内膜病変の形成を認め、頻回に繰り返すまたは遷延する攣縮が内膜障害を起こす可能性を述べている<sup>24)</sup>。

#### IV. 法医学的立場からみた虚血性心臓突然死

行政解剖という立場から「異常死体」の検案・解剖を行っている東京都監察医務院では、病死の40%を虚血性心疾患が占めているが、病院に辿り着く前に死亡した prehospital death 例に限ってもその40%を虚血性心疾患が占めていたという<sup>28)</sup>。ただ、虚血性心疾患は心筋梗塞、狭心症など心筋虚血を主徴とした心疾患の総称である。村井によれば、臨床的には心電図や心エコー図、冠動脈造影などによって器質的異常のみならず不整脈・冠スパズムなどの機能的異常についても診断手段があるのに対して、解剖所見からは心筋壊死や冠動脈硬化などの器質的病変以外の機能

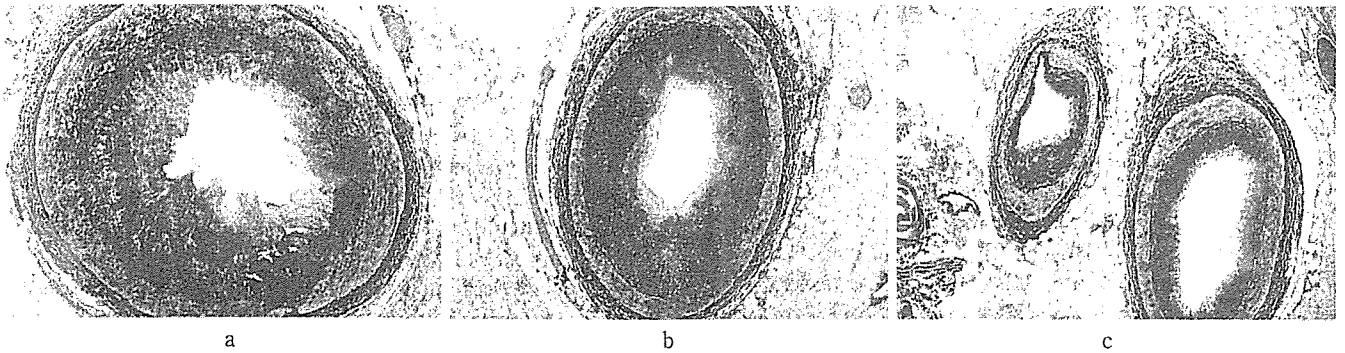


図8 症例3 冠攣縮性狭心症突然死例の冠動脈病理組織所見(a→c; 中枢→末梢, Elastica van Gieson 染色) 2層性(内層, 外層)を呈する内膜の著しい肥厚が特に中枢側に強くみられた。

異常を直接証明することはきわめて困難である。そのため、内腔狭窄を伴う冠動脈硬化があつて、他に死因となるような異常が認められない症例は、解剖実務上は虚血性心疾患として扱われる傾向にあるとされる。村井は自らが行政解剖においてルチンで「虚血性心疾患」と診断した83例について、冠動脈プラーク破裂など急性冠症候群を示唆する所見の有無を詳細に再検討したところ、病理学的梗塞あるいは急性冠症候群が疑われた症例は37.3%にすぎず、残りは冠動脈硬化あるいは慢性心筋虚血性病変はあるもののそれが死因と直接関係したかどうかは不明であつたと述べた<sup>28)</sup>。その後、同施設のTakadaら<sup>29)</sup>は突然死した陳旧性心筋梗塞患者の心臓について、心室心尖部から10mmごとに水平断し、主要冠動脈を3mm間隔ごとに横断面切片を作製し動脈硬化プラーク、血栓、狭窄について病理組織学的に検索した。これとともに各症例での突然死の状況を診療録から詳細に調べ、病理組織所見と対応させた。この結果、陳旧性梗塞痕部に由来する致死性不整脈死と従来考えられてきた33例の陳旧性心筋梗塞例の18例(55%)に血栓形成を伴う冠動脈硬化プラークの破綻所見が認められたと報告したが、病理診断の精度により成績に違いが出ることを示したともいえよう。

V. 高次救急医療施設からみた虚血性突然死

救命救急医療体制の確立・整備に伴い、突然心停止し、心肺停止状態で救急医療施設に搬入される症例が増えている。これらでは蘇生し得ず臨床診断では病因が不明で「急性心不全」とせざるを得なかった症例が圧倒的に多く、筆者が勤務した札幌医大救急集中治療部でも54.1%と大多数を占めた。そこで、30~80歳の成人内因性搬入時心肺停止症例について積極的に剖検を行い(剖検率26.2%)、さらに剖検時冠動脈造影を行い、病変がみられた部位についてはより詳しい病理学的検討を病理医に依頼した。その結果、「急性心不全」とされた搬入時心肺停止症例における病理学的診断による病因の頻度は表1に示すように急性心筋梗塞が52.4%であつた。この剖検診断の成績を、病因不明の「急性心不全例」にあてはめた例数を臨床診断し得た例

表1 急性心不全とされた搬入時心肺停止症例における病理学的診断による病因の頻度

急性心筋梗塞	44 (52.4%)
大動脈解離・瘤破裂	11
致死性不整脈	7
特発性心筋症	4
アルコール中毒	3
肺塞栓症	2
くも膜下出血	2
肺炎・気管支炎	2
尿毒症性心外膜炎	1
冠攣縮性狭心症	1
喀血(陳旧性肺結核)	1
食道静脈瘤破裂	1
筋ジストロフィー	1
不明	4
合計	84

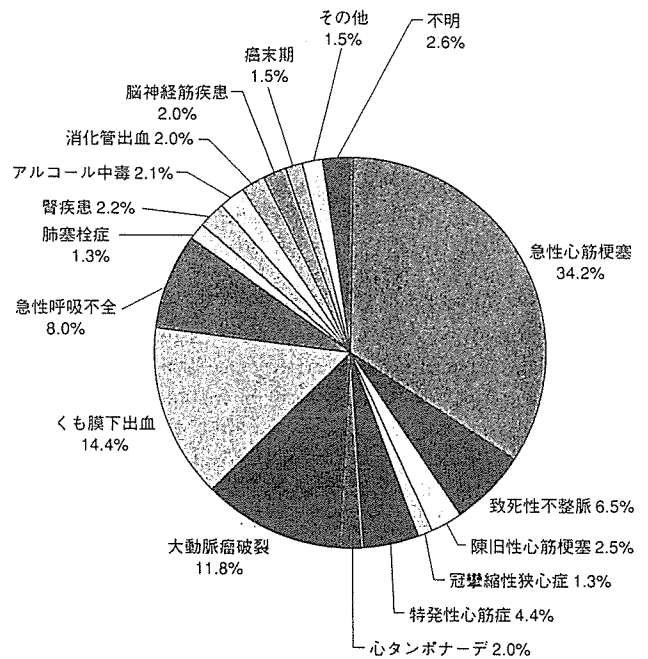


図9 内因性搬入時心肺停止症例の原因疾患