

<特集「急性心筋梗塞診療の未来を考える」>

心筋梗塞の急性期から慢性期における不整脈

白 山 武 司*

京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学

Arrhythmia in Myocardial Infarction: Acute through Chronic Phase

Takeshi Shirayama

Department of Cardiovascular Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

心筋虚血に伴う不整脈は、時間経過に伴って好発する時間帯がある。Harris 第一相 (Ia, Ib), 第二相とよばれる。Ia (発症後 5 分) で、酸素供給が途絶し Na-K 交換が停止、細胞外 K の増加とアシドーシスから心室細動が生じやすい。Ib (発症後 30 分) では内膜面に残った Purkinje 線維の激発活動による心室頻拍がみられる。この時期は、Bystander CPR と AED または救急隊による早期の電氣的除細動が必須である。第二相 (発症後 24 時間程度) では、壊死を起し始めた心筋や比較的虚血に強い Purkinje 線維の間で発生する心室頻拍が主体である。緊急冠動脈インターベンションで虚血を消失・軽減させることが最も良い治療であるが、薬物としてリドカインまたはアミオダロンが用いられる。後下壁梗塞では、房室ブロックもみられることがある。ここまでは一過性変化によるので、時間とともに安定化し、通常は慢性期まで治療を継続する必要がない。

3 日以上経過して壊死を起こした部位が癒痕化すると、残存心筋にできたりエンタリー性心室頻拍が主体となる。この時期の不整脈は永続し、アミオダロン内服やカテーテルアブレーションによる治療が奏功することがある。心収縮が低下していれば植込型除細動器が考慮される。

キーワード: Harris 第一相, Harris 第二相, 心室頻拍, 心室細動, 心筋虚血。

Abstract

Acute ischemia induces electrophysiological changes in cardiac myocytes. Malignant ventricular arrhythmias are likely to occur 5 minutes, 30 minutes, and 24 hours after the onset of myocardial infarction. The first phase (Harris Ia) is caused by elevated potassium in the interstitial space. The second phase (Harris Ib) is possibly due to abnormal automaticity of Purkinje fibers at risk of the ischemia. Bystander CPR and/or early defibrillation with the application of defibrillator is important to rescue the patient. The third phase (Harris II) is caused by reentry, and it could be rescued by early reperfusion. Arrhythmias in phase I and II are usually transient, and the therapy ends once the condition

平成29年2月27日受付

*連絡先 白山武司 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
sirayma@koto.kpu-m.ac.jp

of the patients are stabilized. The last phase is chronic, and myocardial scar region is the origin of the arrhythmia. Ablation, amiodarone, and implantable cardioverter defibrillator are used to treat patients in this phase.

Key Words: Harris phase I, Harris phase II, Ventricular tachycardia, Ventricular fibrillation, Myocardial ischemia.

はじめに

心筋虚血が生じると酸素や糖などの生存に必要な物質の欠乏により時々刻々細胞内の代謝が変化を受け、また虚血に陥る部位とそうではない部位とが隣接して不均一になることが原因となって様々な不整脈が発生する(図1)。とりわけ心室頻拍や心室細動が生命を脅かす重症不整脈として重要である。緊急冠インターベンション(PCI)が行われる以前は、この発生過程が自然経過に任せられ、CCUに収容して致死的不整脈を早期に発見し、対処することで救命を図っていた。すなわちそれ自体は致死的不是な心室期外収縮を警告サインとみなし、Lownの分

類¹⁾により「重症度」を評価しリドカイン静注で治療することが有用であった。しかし現在では早期再灌流が可能になり、心筋障害が軽減されるため、このような重症度評価や治療法は全く時代遅れになってしまった。

しかし、基本現象として自然歴を理解しておくことは重要で、治療の遅れやうまくいかない場合の予測に役立つであろう。これまで臨床例の経過観察²⁾と動物の冠動脈結紮実験³⁾、低酸素・低グルコース環境においた単離組織・細胞の観察⁴⁾によって、虚血発生後の心室不整脈(心室細動や心室頻拍が多い)には好発時刻があることが分かっている。早くも1940年代にはHarrisにより提唱され⁵⁾、その後の研究で確か

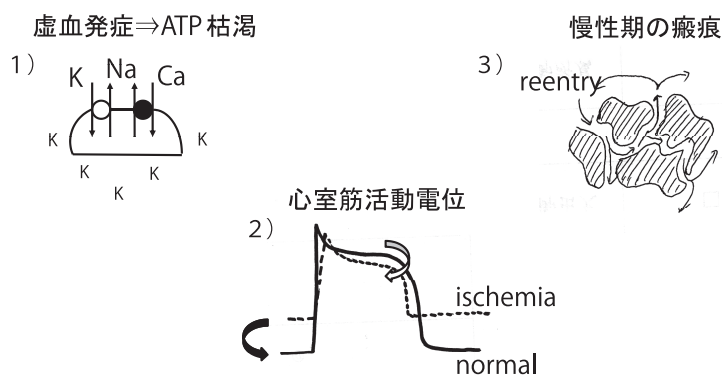


図1 虚血に伴う不整脈の発生メカニズム

- 1) 虚血発生直後には、まず細胞内ATPが枯渇し、Na-K交換系が停止する。細胞内へKを取り込めなくなり細胞外でKが増加する一方、電氣的興奮で流入したNaが細胞内に貯留し、比較的ATPを要求しないNa-Ca交換系で排出されるが、逆に細胞内Caが増加して激発活動の原因になる。
- 2) 心室筋活動電位は、虚血部位で静止膜電位が浅く、プラトーも低い。そのため健常部との間で生じた電位勾配に従って矢印の方向に電流が流れて興奮を生じ、不整脈発生の基盤になる。
- 3) 慢性期には、斜線で示す壊死(瘢痕)部位が島状に形成される。その間隙を縫うように正常または障害心筋を興奮が伝播するが、距離と伝導時間がうまく合うと左上のように興奮がもとに戻ってくる場合がある。リエントリー回路である。

められている。

急性虚血発症時の不整脈⁶⁾ (Harris 第1相)

冠動脈が突然閉塞した場合、5分後と15～30分後に心室不整脈のピークがある。第1のピーク(Ia)では、虚血にさらされた心筋細胞のNa-K交換が停止、細胞外KとHイオン濃度が上昇して、局所の静止膜電位が上昇する²⁾⁶⁾。近接した比較的健常な細胞群との間に電位差を生じて興奮伝搬が発生する。一方交感神経緊張に伴うCa流入の増加により、異常自動能も発生しやすい⁷⁾。第2のピーク(Ib)⁸⁾⁹⁾では、微小な側副路の開通により細胞外Kが洗い出され再灌流障害が生じると、心腔内からの血液供給で息を保っていた内膜直下の細胞に虚血の影響がおよぶ一方、虚血の影響を受けにくいPurkinje細胞が残っていることから、おそらくPurkinje細胞の関与する心室頻拍が発生する²⁾。また、細胞間ギャップ結合の主要タンパクであるconnexin43の分布が変わり細胞間伝導時間が増加することや交感神経の活性化も関与する⁸⁾¹⁰⁾。

また虚血状態がそのまま継続するばかりではなく、血栓が一部溶解・分離したり、冠攣縮を合併していたのが解除されたりして、血流が再開した場合にも心室細動が起こりやすい。再灌

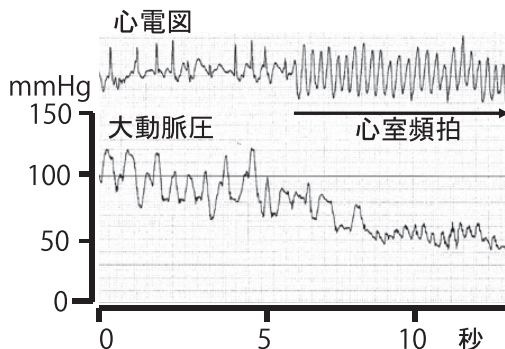


図2 急性冠動脈閉塞で生じた心室頻拍と大動脈圧
冠動脈インターベンション中の心電図と大動脈圧を示す。バルーンを拡張して左冠動脈を閉塞したところ、心室頻拍を生じて血圧が低下した。実際の急性心筋梗塞発症時でもこれと同様の経過を取って、心室頻拍や心室細動を生じると考えられる。

流不整脈といわれる¹¹⁾。

この時間帯は臨床的には救急要請されて病院に到着するまでの時間帯にあたり、再灌流時代にあっても、以前と経過に大差はないと思われる。その分、発症すぐの救急要請とBystander CPRによって救命率が上昇する余地が大きい。AED(自動体外除細動器)の使用も有用である。しかし、概念的な予測はできても実態把握は困難で、どの程度救命されているのか、改善の余地がどれくらいあるのかを推定するのは難しい。CPRによって救命された例の統計が乏しく、また間に合わずに突然死として扱われた場合、剖検がないと虚血かどうか診断できないためである。信頼できる日本の統計として、東京都監察医務院で原因不明の急死のため検案した事例の統計が利用できる¹²⁾が、虚血性心疾患が原因とされたものは平成27年に4438例で、これは東京都全体の死亡数75960の5.85%にあたる。京都市の同年の死亡数13768に当てはめると805で、年間おおむね800人程度の方が急性心筋梗塞を発症後、病院到着前に亡くなっている可能性がある。今後実態調査とそれに基づく対策が講じられることを期待したい。

虚血急性期の不整脈⁶⁾ (Harris 第2相)

冠動脈閉塞後30分程度を境に、いったん致死的不整脈は発生しにくくなるが、4時間程度経過すると再度増加し、24時間でピークに達し、48時間程度で消退する。このときは心室細動よりも心室頻拍が多く、心室筋の異常自動能が想定されている。心筋が壊死を起こして死滅する時間帯と考えられ、作業心筋が壊死を起こしても、その間に取り残されたPurkinje線維が残っていて、不整脈の発生源になる可能性がある¹³⁾。おそらく緊急PCIで、この壊死をできるだけ救い出しているものと考えられる。

このころまでに発生した心室細動や心室頻拍は、以後組織が修復されるにしたがって消失するため、その時を切り抜ければ、基本的に後日の対策を必要としない。従って、早期に対応することに集中する必要がある。直流除細動、

cardioversion をいかに早く実施できるかが重要である。また繰り返して重症不整脈が生じる場合には、アミオダロンやリドカインの点滴静注が行われ、短時間作用型の β 遮断薬（ランジオロール）、デクスメデトミジンやプロポフォールを用いた中等度鎮静も有効なことがある。QT 延長に注意が必要だがニフェカレント静注も用いられる。

また、房室ブロックを来すことも散見され、とくに下後壁梗塞に多い²⁾。右室壁に分布が多い迷走神経終末が影響されて、迷走神経反射をきたすことが原因の一つと考えられ、1~2日で軽快することが多い。もともと房室結節や洞結節は虚血の影響を受けにくく通常は回復してくるので、一時ペーシングで対応すればよい。一方、左冠動脈領域の心筋梗塞で中隔基部が広範に虚血に陥ると、Purkinje 線維（刺激伝導系）が障害されるために房室ブロックが起こることがある。これは、His 束以下の障害で補充調律がでにくく不安定で、不可逆的であるためペースメーカ植込みを要する場合が多い。

虚血慢性期の不整脈

2週間程度たつと、梗塞・壊死を起こした部分がコラーゲン線維に置き換わり、組織として修復される。このころには、線維化を起こした部分の中に島状に生きた心筋が配置され、一部障害された心筋が残る状態で安定化する。この時たまたま興奮伝搬が旋回できるような回路（リエントリー回路）が心筋のネットワーク中に形成されると、そこから心室頻拍が誘発されることになる¹⁴⁾。これは、すでに修復され安定した組織中の変化が基本にあるため持続し、不整脈は再発性である。虚血によって生じたリエントリー回路は心内膜側に多く見られ、持続性心室頻拍を生じる場合、カテーテルアブレーションの治療目標になる。

慢性期に発生する心室期外収縮は死亡率の予測因子になり、数が多いほど死亡率が高い¹⁵⁾。しかし、1990年代に盛んに研究されたように、期外収縮を減らして予後を改善する抗不整脈

薬はなく、逆に数を減らさない β 遮断薬が生命予後を改善する¹⁶⁾。連発性心室不整脈が出る場合は、予後に与える影響の少ないアミオダロンを選択することが多い¹⁷⁾。左室駆出率が35%以下の例では、不整脈による死亡率が高く、一次予防としても植込型除細動器（ICD）が植え込まれ¹⁸⁾、心室頻拍に対してはICD、カテーテルアブレーションやアミオダロン、ソタロール、 β 遮断薬など併用して治療する。この時期に心室細動が発生した場合には、2次予防としてICD 植込みが必須である¹⁹⁾²⁰⁾。

心機能が悪い場合（おおむね左室駆出率35%未満）は、血圧変動や水分量によって圧負荷、容量負荷がかかり、心室筋を伸展する力が働く。特に健常な部位と梗塞の境界が伸展され、非特異的陽イオンチャネルが活性化されて不整脈の発生をきたすことが知られている²¹⁾。心不全の治療として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や β 遮断薬、利尿薬を併用していく必要があるし、心臓リハビリテーションも有力である。また当然のことだが、さらに虚血範囲を広げない治療として、脂質異常や糖尿病の治療を行い、抗血小板薬を使用、冠動脈狭窄に対するPCIなどの治療も広い意味で重症不整脈を予防していくために重要である。

ま と め

急性冠動脈疾患においては、血流が途絶えることにより重症不整脈が生じることが多い。まず発症直後の救命が大事で、bystander CPR と早期の救急要請が非常に重要である。いったん病院に搬送されると、冠動脈インターベンションを実施できる施設が多いため、早期に虚血を改善する強力な武器になる。結果的に、心筋の障害が最低限に抑えられ、心機能が保たれると不整脈発生が抑制される。また糖尿病や脂質異常が多い現状に鑑みると、今後はこれらの動脈硬化を進める因子をコントロールすることも重要と考える。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Lown B, Calvert AF, Armington R, Ryan M. Monitoring for serious arrhythmias and high risk of sudden death. *Circulation*. 1975; 52 (6 Suppl) : III189-198.
- 2) Hreybe H, Saba S. Location of acute myocardial infarction and associated arrhythmias and outcome. *Clin Cardiol* 2009; 32: 274-277.
- 3) Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev* 1989; 69: 1049-1169.
- 4) Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev* 1999; 79: 917-1017.
- 5) Harris AS, Rojas AG. The initiation of ventricular fibrillation due to coronary occlusion. *Exp Med Surg* 1943; 1: 105-222.
- 6) Bigger JT, Dresdale RJ, Heissenbuttel RH, Weld FM, Wit AL. Ventricular arrhythmia in ischemic heart disease: mechanism, prevalence, significance, and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 19: 255-300.
- 7) Zaitsev AV, Guha PK, Sarmast F, Kolli A, Berenfeld O, Pertsov AM, de Groot JR, Coronel R, Jalife J. Wavebreak formation during ventricular fibrillation in the isolated, regionally ischemic pig heart. *Circ Res* 2003; 92: 546-553.
- 8) Smith WT, Fleet F, Johnson TA, Engle CL, Cascio WE. The 1b phase of ventricular arrhythmias in ischemic in situ porcine heart is related to changes in cell-to-cell electrical coupling. *Circulation* 1995; 92: 3051-3060.
- 9) Coronel R, Wilms-Schopman FJG, deGroot JR. Origin of ischemia induced phase 1b ventricular arrhythmias in pig hearts. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 166-176.
- 10) Michela P Velia V, Aldo P, Ada P. Role of connexin 43 in cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol* 2015; 768: 71-76.
- 11) Cox JL, Daniel TM, Boineau JP. The Electrophysiologic time-course of acute myocardial ischemia and the effects of early coronary artery reperfusion. *Circulation* 1973; 48: 971-983.
- 12) <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kansatsu/database/> (2017年2月25日閲覧)
- 13) Wu TJ, Lin SF, Hsieh YC, Chiu YT, Ting CT. Repetitive endocardial focal discharges during ventricular fibrillation with prolonged global ischemia in isolated rabbit hearts. *Circ J* 2009; 73: 1803-1811.
- 14) de Bakker JM, Coronel R, Tasseron S, Wilde AA, Opthof T, Janse MJ, van Capelle FJ, Becker AE, Jambroes G. Ventricular tachycardia in the infarcted, Langendorff-perfused human heart: role of the arrangement of surviving cardiac fibers. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1594-1607.
- 15) Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N, Thomas LJ Jr, Strauss HW, Jaffe AS, Muller JE, Roberts R, Raabe DS Jr, Croft CH, Passamani E, Braunwald E, Willerson JT. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-year follow-up. *Am J Cardiol* 1984; 54: 31-36.
- 16) Rydén L, Ariniego R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson A, Holmberg S, Reyes C, Smedgård P, Svedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Wilhelmsson C, Wedel H, Yamamoto M. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction — effects on ventricular tachyarrhythmias. *New Engl J Med* 1983; 308: 614-618.
- 17) Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P, for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-674.
- 18) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
- 19) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. *New Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
- 20) Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, Hallstrom AP, Brodsky MA, Kim S, Lancaster S, Schron E, for the AVID Investigators. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiar-

rhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. *J Am Col Cardiol* 1999; 34: 1090-1095.

21) Luqman N, Sung RJ, Wang CL, Kuo CT. Myocardial ischemia and ventricular fibrillation: pathophysiology and clinical implications. *Int J Cardiol* 2007; 119: 283-290.

著者プロフィール



白山 武司 Takeshi Shirayama

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学・准教授

略 歴：1983年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1983年5月 京都府立医科大学第2内科

1985年4月 兵庫県明石市立市民病院内科

1987年4月 京都府立医科大学大学院 内科系専攻

1990年10月 アメリカ合衆国 Connecticut 大学研究員
(電気生理・薬理学教室)

1993年4月 京都府立洛東病院 循環器内科

1995年4月 京都府立医科大学 第2内科 助手

2006年4月 京都府立医科大学 循環器内科 講師

2010年10月～現職

専門分野：不整脈 心臓電気生理学

研究テーマ：不整脈の薬物療法, 非薬物療法

内科・循環器の新専門医制度構築に傾倒中です。

主な業績：1. 白山武司. 不整脈治療薬の催不整脈作用. 堀正二監修, 永井良三, 伊藤 浩 編集. 循環器疾患 最新の治療 2016-2017 東京：南江堂, 2016; 355-358.

2. Kojima A, Matsumoto A, Nishida H, Reien Y, Iwata K, Shirayama T, Yabe-Nishimura C, Nakaya H. A protective role of Nox1/NADPH oxidase in a mouse model with hypoxia-induced bradycardia. *J Pharmacol Sci* 2015; 127: 370-6.

3. Shiraishi H, Shirayama T, Sakamoto T, Kuroyanagi A, Matsubara H. Losartan decreased premature ventricular contractions in patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 289-91.

4. Yamamoto T, Shirayama T, Sakatani T, Takahashi T, Tanaka H, Takamatsu T, Spitzer KW, Matsubara H. Enhanced activity of ventricular $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ cotransport in pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1254-64.

5. Shirayama T, Sakamoto T, Sakatani T, Mani H, Yamamoto T, Matsubara H. Usefulness of Paroxetine in Depressed Men With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1749-1751.