

特集

虚血性心疾患における突然死と運動療法

野原 隆 司*

突然死とは

突然死の定義は厳密には瞬間死であり、予期せぬ内因性の死亡である。多くの定義が存在するが臨床的にはこの定義が妥当である。発症の多くが悪性心室性不整脈であり、心室細動、心室性頻拍がこれにあたる。心室細動は、分単位に心停止に移行し、効果的なバイスタンダーの心肺蘇生の効果が急激に悪くなる。また多くの突然死の原因は虚血であり、心不全といえども多くの原因は虚血の発生である。虚血性心疾患の場合、図1に示したように、虚血の存在、心機能の低下、そして交感神経活性の亢進が認められる。我々はこれに副交感神経活性の低下の重要性を報告している。それぞれについて、運動との関わり、あるいは予防的に運動療法が効果的に働くかどうかを検討する。

虚血と突然死

1) 虚血の発生が悪性の不整脈を発症することは実験的にも、理論的にも証明され、多くの臨床的事実がそれを裏付けている。冠攣縮性の狭心症はイタリアとの共同研究で実際日本人に多いことが証明され、さらに九州大学がまとめた国内多施設研究で、冠攣縮による突然死が多枝疾患に多いことも報告済みである。実際の症例は図1に示すごとくである。急性虚血と突然死の関係については、時間とともに経過するアシドーシス、カリウムの増加、不応期のばらつきなどが関係する。また梗塞後では、古い梗塞層の周りに再帰回路ができること、さらには梗塞と虚血の合併例ではこれらが重合し、再起回路、自動能の亢進、さらには撃発活動の発生に繋がり悪性不整脈を発症する。

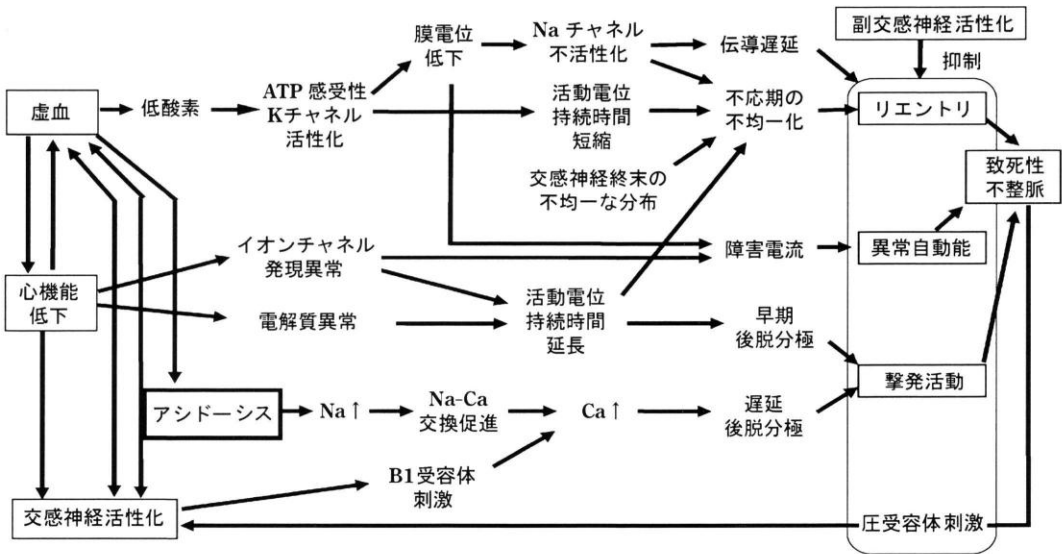


図1 虚血性心疾患における突然死発症のメカニズムを概略した。

* (財)医学研究所 北野病院循環器内科

2) 運動によるこれらの虚血に対する抑制効果は明瞭である。すなわち、虚血の発生は、心筋酸素消費量を上げるか、心筋酸素供給が減る、あるいはその相対的なバランスが崩れて生じる。このため治療法は酸素消費量を決定する心拍数、血圧、収縮性、さらには拡張期の心室容量を減少させるか、心筋酸素供給を上げればよい。これに運動が寄与できるかどうかである。一定負荷量に対する運動効果は明瞭である。効果的な運動はこの心拍数、血圧(すなわち2重積)を減少させる。またリモデリングの抑制効果は、拡張期の容量を減少させ、いずれも酸素消費量を改善する。また酸素供給面でも、NOの産生、側副血行の増生、さらには動脈硬化の退縮で供給量の改善に向けることが可能である¹⁻³⁾。運動によるタバコ喫煙率の減少は、末梢循環の改善や冠攣縮性の狭心症の減少にもつながると考えられる。

心機能と突然死

1) 心機能が突然死と関わることは文献2)、3)の報告から明らかである。心機能を心駆出率(EF)であらわすと、EFの低下とそれぞれ、VPCの数、対表面心電図上のlate potentialの有無、さらに圧受容体の機能低下が重合することで突然死の確率が増す。この機序としては器質的障害による再帰回路の形成のほか、心拡大による不応期の変化、肥大、心筋の伸展によるイオンチャンネルの変化、さらに虚血による修飾因子が電気生理学的に前出の悪性不整脈の発症機序に関わる。

2) このことは心機能の改善、あるいは心筋の伸展を来たす拡大、あるいはリモデリングの抑制によって悪性不整脈の発症を阻止できる可能性を示す。心不全の運動療法が予後改善を示すことや、心機能の悪い例ほど予後改善の運動効果が出ることなどはこのことを暗示する。実際に、ELVD-CHFの多施設研究ではEDV、ESVそしてEFの改善がコントロール群に比較して有意である⁴⁾。適切な処方での運動をすることにより、心機能が改善し突然死抑制に貢献する可能性がある。

自律神経と突然死

1) 自律神経機能が突然死に関わることは明白である。交感神経機能についてはβ遮断薬が極めて

効果的である。今のところ唯一エビデンスの揃った薬剤である。午前中の交感神経活性の嵐が突然死を増加させる可能性が指摘される。実際、この薬剤はこのサージをも改善させている。また副交感神経機能については、最近の多施設研究であるATRAMIのエビデンスがある⁵⁾。これは副交感神経活性を圧反射受容体機能(BRS)で確認したものである。心筋梗塞後の患者を前向きにフォローすることでBRSの低下患者の心死亡が有意に高かった。

2) 心不全では交感神経活性が高まっていることは、血中のカテコラミンの増加、シンチグラフィによるMIBGのwash outの亢進、さらには心拍のゆれの解析によるLF/HFの変化で確認されている。運動による心不全の改善でこの機能改善は期待できる。さらに副交感神経活性についてはさらに明確なデータが出ている。すなわち、前壁梗塞後の虚血を想定した犬の突然死(心室細動の発症)モデルの実験がある。この実験では運動時に突然死を来たす群ではBRSが低いことが判明している。この実験犬を運動療法させることでBRSの改善とともに運動時の突然死が回避されるようになる。しかし、運動療法のない群では同じ運動でコントロール同様に心室細動を発症する。BRS低下群が運動による改善とともに突然死が抑制されることをこの実験は示している^{6,7)}。

核内因子、サイトカインと突然死

これについては、未だ証明されているわけではないが、いくつか可能性のある事象が報告されている。まず、運動療法によって動脈硬化促進性のサイトカインであるIL-1 α 、TNF- α 、IFN- γ が減少して、抑制性のサイトカイン、すなわちIL-4、IL-10、TGF- β 1が増加するとされている⁸⁾。これは長期的に見て、急性冠症候群であるところの動脈の破綻が抑制されることにつながると考えれば、遠因として突然死抑制につながる。さらに、炎症反応が(CRP)突然死と関係する因子であり⁹⁾、これがさらに運動群で低いことが判明している。このことは運動による炎症の抑制、さらには突然死の抑制に導かれる可能性を示す。実際、この炎症反応や血栓形成はNF- κ Bという核内因子が重要な働きをしており、ここにアンギオテンシンや酸化ストレス、さらには変性LDLが関与する。このことか

ら運動療法がこの抑制を介して十分に突然死予防に関与する可能性を示唆する。

また、脂質、糖質代謝を通じての動脈硬化予防、細胞内の脂質代謝改善による不整脈発症予防、さらにはミトコンドリアの酸素代謝改善による突然死予防が可能性として残る。これらについては最近の新しい知見がある。すなわちやはり核内因子である PPAR がキーである。この PPAR はその下流に多くの脂質代謝酵素発現に関与する遺伝子を持っている。この故にいわば PPAR は脂質代謝のコンダクターのような役割を示す。さらにこの因子は心不全、さらには心肥大にも関与することがわかっている。PPAR のさらに上流の遺伝子 PGC-1 は PPAR への関与のほかミトコンドリア呼吸に関する mRNA の発現にからんでおり、末梢筋の疲労にも関わる。この PGC-1 への運動効果が判明しつつあり突然死への好影響も考えられる¹⁰⁾。また実験的には運動による抗酸化剤であるミトコンドリア MnSOD の産生能が増して心筋梗塞サイズが減少することも報告されている¹¹⁾。このこともリモデリングの抑制、さらには不整脈発生基質の減少を介して予防に影響を持つ可能性を有する。

突然死予防は可能か

この様に虚血による突然死発症を考えると、そのメカニズムから運動療法は十分に発症予防に寄与することができると考えられる。実際、交感神経活性抑制に関与する β 遮断薬をはじめ、ACE 阻害薬、ARB の突然死予防に関するデータが出始めているし、さらに心不全のリモデリングに関わる ACE 阻害薬、ARB をはじめ、さらにはアルドステロン阻害薬にもこの突然死抑制効果が証明される。副交感神経活性の亢進に関わる薬剤はスコポラミンをはじめいくつかあげられるが、運動が一番効果的であり、実際運動の突然死抑制効果が報告されている。また、運動療法が侵襲的な治療よりも予後が良いとするデータも最近報告された¹²⁾。この事実は、虚血性心疾患が冠動脈の局所的な病気ではなく、全身疾患であるとする事実を考えれば運動療法の意義が理解される。今後運動療法はどうしても併用しなければならない治療として位置づけられるであろう。

文 献

- 1) Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454-60.
- 2) Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, et al: Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997; 96: 2534-41.
- 3) Fujita M, Sasayama S, Asanoi H, et al: Improvement of treadmill capacity and collateral circulation as a result of exercise with heparin pretreatment in patients with effort angina. *Circulation* 1988; 77: 1022-9.
- 4) Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L, ELVD-CHF Study Group: Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure. results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) trial. *Circulation* 2003; 108: 554-9.
- 5) La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
- 6) Schwartz PJ, et al: Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 969-79.
- 7) La Rovere MT, Bersano C, Schwartz PJ, et al: Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 945-9.
- 8) Smith JK, Dykes R, Douglas JE, et al: Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999; 281: 1722-7.
- 9) Pai JK, Pischon T, Ma j, et al: Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2599-610.
- 10) Baar K, Wende AR, Jones TE, et al: Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J* 2002; 16: 1879-86.
- 11) Yamashita N, Hoshida S, Otsu K, et al: Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. *J Exp Med* 1999; 189: 1699-706.
- 12) Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al: Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. a randomized trial. *Circulation* 2004; 109: 1371-8.