

最終講義

不整脈と歩む

昭和大学医学部内科学講座（循環器内科学部門）

小林 洋 一

○司会 みなさん、こんにちは。定刻となりましたので、循環器内科小林洋一教授の最終講義を始めます。足元の悪い中、ご参加いただきましてありがとうございます。私、司会を務めます、循環器内科の木庭と申します。

最終講義に先立ちまして、小林洋一教授の経歴をご紹介申し上げます。小林洋一教授は1976年昭和大学医学部を卒業。大学医学研究科臨床医学第三内科に進学されまして、本日ご臨席の片桐名誉学長のご指導の下、犬の冠動脈結索モデルを用いて、心筋細胞の虚血後の不可逆性障害の機序を、ナトリウムカリウム ATPase の面から解明されまして、医学博士を取得されました。

その後3年間医局長を務められた後、1988年に第三内科講師に昇任されました。1989年より、米国ミネソタ大学循環器内科臨床電気生理研究室に留学され、Davit G Benditt 教授の下、不整脈と失神の仕事を発展され、今日の当循環器内科の基礎を作られました。1993年、第三内科助教授に昇任され、2007年、第三内科三代目主任教授に就任されております。現在は、昭和大学病院副院長、循環器センター長、CCU 部長、昭和大学医学部内科学講座の主任教授として、多忙な日々を過ごされております。

学会活動としましては、日本心電学会の理事、日本不整脈学会理事として活躍され、2015年7月、第32回日本心電学会第30回日本不整脈学会の合同学術大会の会長を務められました。多くの循環器関連で要職に就かれ、特に失神研究会、東京湾岸不整脈画像研究会の代表世話人として牽引してこられました。また、日本心臓リハビリテーション学会理事として、不整脈や心不全の一次予防、二次予防の分野でもトップリーダーとして活躍されております。

本日は、「不整脈と歩む」で、小林先生の不整脈に対する熱情を拝聴できることを楽しみにしております。では、小林先生、みなさま、よろしくお願

いします。

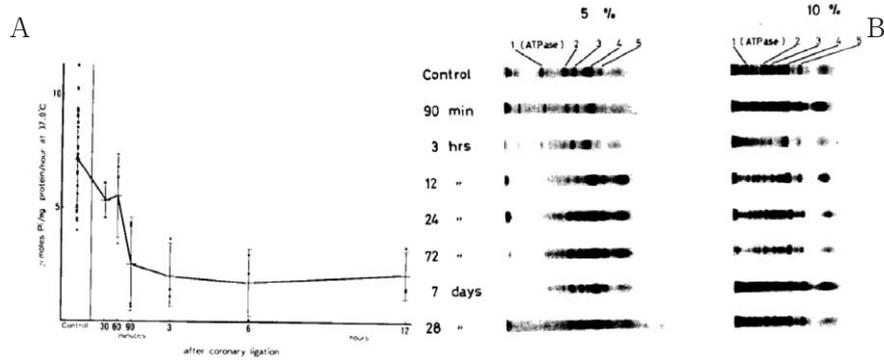
○小林 どうもご紹介ありがとうございます。また、みなさん、昼間のこのような忙しい時間にご来聴いただきまして、誠にありがとうございます。私の最終講義、さっそく始めたいと思います。

まずは、初代の新谷教授、それから2代目片桐敬教授に敬意を表すとともに、心より御礼を申し上げます。

学 位

私の学位は、今お話がありましたように、Studies on the Sodium Potassium ATPase in myocardial infarction ということで、サルコレンマつまり細胞膜にある Na pump が急性の虚血でどうなるかというようなテーマをいただきまして、1981年に『Japanese Circulation Journal』、今の『Circulation Journal』に投稿しました¹⁾。片桐先生のご指導の下で、ここに示すような結果が出たのですが、スライド1Aに認める Na-K ATPase 活性、これは Na pump なのですが、この活性を見ると結紮後30分からもう活性が落ちだして、60分、そして90分ではもう、完全に有意差が出てくるということで、これを報告しました。90分になると、スライド1Bに示す SDS ゲル電気泳動で、分子量111,000の Na-K ATPase のメインバンドが有意に減ってくることでイルリバーシブルな変化が起こっていることがわかるわけです。

この Na-K ATPase は、細胞内の環境を整える Na pump として、これが障害されると、細胞の中の Na が細胞外に出ていきません。汲み上げてくれないということで、静止膜電位が浅くなって、自動能が出て来ますし、Na-Ca Exchanger が働いて、Ca 流入が起こってきます。そうすると、Triggered activity が起こりますし、静止膜電位が浅くなると、伝導速度が遅くなるということと、IK_{ATP} の開



A: $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ activity in the acute stage of myocardial infarction. The reaction mixture contained 20 mM tris-maleate (pH 7.4), 140 mM NaCl, 14 mM KCl, 5 mM MgCl_2 , 20 mM Cysteine, 0.5 mM EDTA, 5 mM NaN_3 and 3 mM ATP.

B: Electrophoresis in 5% and 10% SDS polyacrylamide gels of sarcolemmal proteins in the infarcted myocardium.

スライド 1

口も生じ不応期が短くなりますので、リエントリーも起こりやすくなるということで、虚血後早期の心室細動などの致死性不整脈の1つの原因になります。それは今でも変わらない状況で、病院にたどり着く前までに、心筋梗塞の約30%が不整脈で死んでしまうという現状を考えると、これが寄与しているであろうと考えられます。

そんなことで、今思うと不整脈に興味を持たせてくれた基礎実験だったと思います。

テーマ：不整脈と心筋生検

この当時、不整脈に関しては、心内の電位を取って機序を考える臨床電気生理検査がちょうど始まった黎明期でもあります。われわれも徐脈と共に、頻拍の、特に上室性頻拍の機序解明を盛んにやっておりました。そうしましたところ、18歳のかわいい女の子でしたが、持続性の上室性頻拍で入院してきました。一年中上室性頻拍であり、こういう若い、一見なんともないように見える心臓に起こり得るのかということがすごく疑問でした。

原因を突き止めれば、治療にも繋がるということで、心内の電位を取ると、これ、自動能の亢進が原因だったのです。洞調律時と興奮順序が違うということで、異所性自動能亢進による心房頻拍と診断しました。薬は何やっても効かないという状況でした。

ちょうどこの当時、嶽山先生と私で心筋生検を始めました。この子の心筋生検を取ってみると、こう

いうふうな(スライド2左)多角白血球が浸潤して、不顕性の心筋炎を起こしていました。1か月後も完全には治癒しませんでした。もう1回生検を取ってみると、スライド2右に示すように間質の線維化が起っていました。頻拍症例には、こういうような不顕性心筋炎っていうのがあるということが、この症例から学んだことです(スライド2)。

この症例がきっかけで、上室性頻拍50例連続に生検心筋を取ってみました。そうしますと、スライド3に示すように、23歳の房室結節リエントリー性頻拍ですが、血管周囲にリンパ球が浸潤している。それから、かなり線維化が強く起っているということで、これもPostmyocarditic stateと診断しました。この症例も23歳という若い子でもこういうことが起こって、上室性頻拍が起こるのだということを示すことができました。

スライド4に示す39歳の女性ですが、不顕性WPW症候群の房室回帰性頻拍(AVRT)の例ですが、やはり血管周囲の線維化が心筋のdisarrangementとともに認められますし、2回目の生検のスライド4右にも炎症細胞を伴う非常に強い線維化が生じていて、変性も起こっていて慢性の心筋炎が疑われました。この症例は、今でも実は僕、診ていますが、今どうなっているかということ、この人は心室頻拍(VT)が起きています。そういうことで、やっぱりこういう症例っていうのは、後々、いろんな不整脈が出るということが示されました。最初の

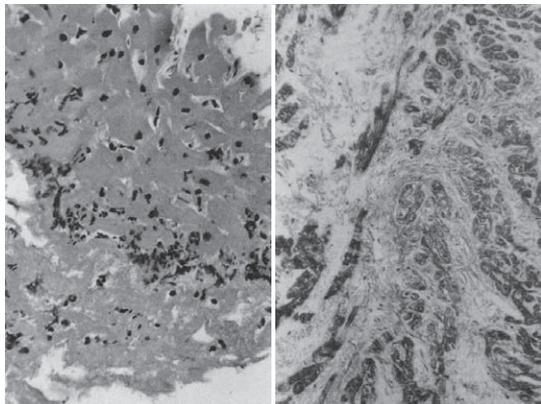
女の子は、出産の時に心停止になって、もう亡くなってしまったということを知っています。

こちらはスライド5に示す27歳の心房粗動です。通常ならばこの若さで、心房粗動なんて起こる訳がないのですが、やっぱり、心内膜直下に大きな線維化が起こっているということがあって、これを発表させていただきました。原因が自動能の亢進による心房頻拍(AAT)は、ほとんどが心筋炎の所見を

有しておりました。だから、このような頻拍症例を見たら、不顕性の心筋炎を考えないといけない思いを新たにしました。

この写真(スライド6)は、この当時の不整脈班で、僕と馬場と矢沢、それから向井の4人でした。メルボルンの国際学会で不整脈と心筋生検の結果を発表しました。そうしましたところ、アワード・オブ・エクセレンスという賞を頂きました。この当時のオーストラリアの先生がすごく親切でして、これは是非論文にして、『Pacing and Cardiac Electrophysiology: PACE』に投稿しなさいと言われまし

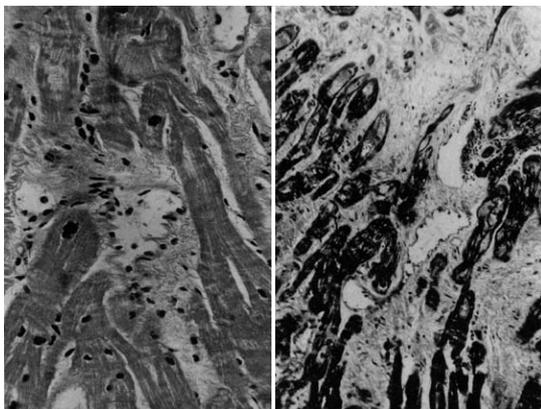
18 yrs Female AAT acute myocarditis



The left shows the first biopsy, which revealed marked inflammatory cell infiltration and myocardial degeneration. The right shows the second biopsy that revealed marked interstitial fibrosis. Left panel: $\times 1,400$, right panel: $\times 700$.

スライド2
テーマ：不整脈と心筋生検

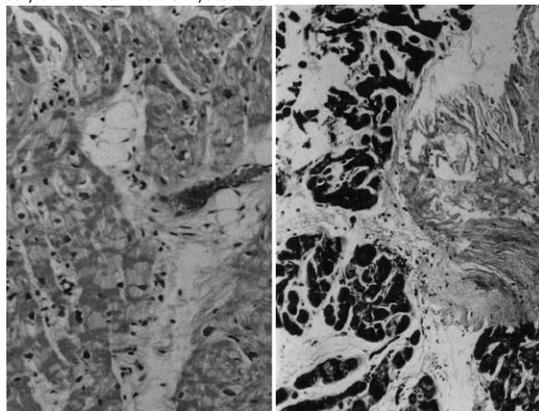
23 yrs F AVNRT post-myocardiac state



The left showed myocardial hypertrophy, binuclear cells of varying sizes, and perivascular fibrosis with slight inflammatory cell infiltration. The right revealed marked interstitial fibrosis and vascularization with slight inflammatory cell infiltration. Left panel $\times 1,400$, right panel $\times 700$.

スライド3

39 yrs F AVRT-CBT active myocarditis



As shown on the left, the first biopsy revealed myocardial disarrangement, perivascular fibrosis, and vascularization with mild inflammatory cell infiltration. As shown on the right, the second biopsy showed marked interstitial fibrosis with inflammatory cell infiltration. Left panel $\times 1,400$, right panel $\times 700$.

スライド4

27 yrs F AF post-myocarditic state

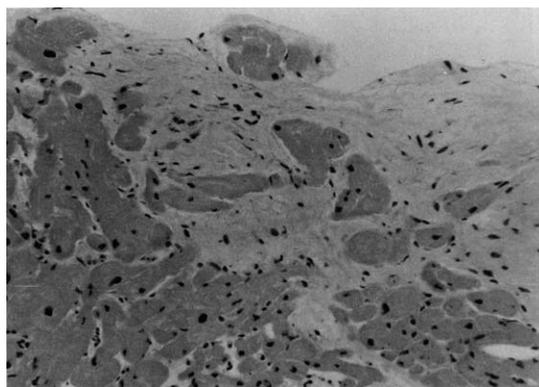


Figure showed slight myocardial hypertrophy and marked subendocardial fibrosis. ($\times 2,800$).

スライド5

た。僕が推敲してあげると提案されました。何回か、オーストラリアの先生とやり取りをして、これならもう大丈夫だろうから『PACE』に投稿してみなさいと勧められて、そして結局3年かかりましたが、『PACE』の論文になりました²⁾。

非常にうれしかったのは、新谷教授が、循環器学会の会長講演をされた時に、ここにおいで嶽山先生の電顕の研究とか、いろいろ発表されたのですが、その中の1つとして、不整脈における心筋生検の所見ということで発表していただきました。これは『Japanese Circulation Journal』に会長講演として載っています³⁾。非常に厳しい先生でしたが、これで僕も一応認められたなというふうに感じました。

その後、馬場先生⁴⁾、蔵野先生⁵⁾と、この心筋生検にまつわる研究をしていただいて、学位を取得されました。

テーマ：不整脈と ATP

そうこうしているうちに、1つ面白い論文を見つけました。Lerman 先生が Circulation (Circulation 1986;74:270-280) に発表した、「Adenosine sensitive ventricular tachycardia」で、この心室頻拍 (VT) の機序が cyclic AMP mediated triggered activity であろうという論文でした⁶⁾。ほんとにこんな VT あるのかと、半信半疑でしたが、連続して VT に対して ATP を投与したところ、確かに停止する VT があることがわかりました。これを発表しようとしたのですが、なかなか日本では認めてもらえなかったのです。日本循環器学会の総会で発表しようとする と落ちました。ところが、アメリカ心臓病学会年次

集会 (AHA)⁷⁾に出すと通ったんですね。この当時、AHA の採択率って 20%位でしたから、まあ、日本でダメでも、海外では認めてくれるっていう発表もあるんだなって、この時初めて思いました。

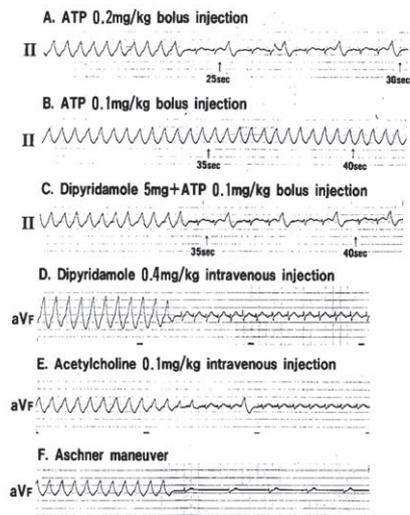
日本では最初に心電学会⁸⁾で発表しました。このスライド7に示す患者さんが研究を進めるきっかけになった患者さんです⁹⁾。ATP 0.2 mg/kg を急速静注すると、25秒後に VT が停止しています。しかし、0.1 mg/kg じゃ停止しません。アデノシンの細胞内の吸収阻害を示すディピリダモールを前処置しておく と、0.1 mg/kg でも止まるようになったのです。さらに、ディピリダモールの高用量 (0.4 mg/kg) を注射すると、それ単独でも止まりました。これは後で、アデノシンの血中濃度を測ってみると、0.4 mg/kg 投与すると、内因性のアデノシンの血中濃度が上がるんですね、アセチルコリンでも止まるし、Aschner maneuver, つまり迷走神経の刺激ですね、それでも止まるのです。こういう症例に出会いました。

アデノシンっていうのは2つ作用があって、1つは心房での作用で、G タンパクを介して IK_{ACh} チャネルを開口させる。このチャネルは、アセチルコリンの M2 ムスカリン受容体とアデノシンの A1 プリン受容体と共役しているという心房の図です。心室の場合はどうなるかっていうと、アドレナリンが、 β 受容体を介して、adenylate cyclase が活性化され、cyclic AMP が増加するのですが、やはり G 蛋

An award of excellence for presentation entitled "Clinical, electrophysiological and histopathological observations in supraventricular tachycardia " at the Third Asian Pacific Symposium on Cardiac Pacing and Electrophysiology in Melbourne in 1985.



スライド 6



15 yrs male

スライド 7
テーマ：不整脈と ATP

白を介して、アデノシンは A1 プリン受容体を刺激し、アセチルコリンは M2 ムスカリン受容体を刺激し、G 蛋白を介して adenylate cyclase を抑制し、その結果 cyclic AMP を減らすのです。それで cyclic AMP が減少し、cyclic AMP mediated triggered activity が抑制されるんだということが、だんだんわかってきた訳です。

これを循環器学会総会で発表しました。その時の座長の京都大学の河合教授が、「ATP は心室に効く訳がないと思っていたけど、コペルニクスの転回のような発表だ」というふうにおっしゃって。これは皮肉なのか、心から言っているのか、よくわからなかったんですが、まあ、とにかく偉い先生にそういうふうに言われました。もうひとりの座長の徳島大学の森博愛教授には、君は ATP, ATP っていう発音が良くないと言われました。

それで、症例を集めて、まず『PACE』に発表しました⁹⁾。それから『European Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology』、これは今の『Europace』と言われている雑誌ですが、それらを続けて2報出しました¹⁰⁾。次にこの VT は Dipyridamole で抑制するのですが、このような報告はほとんどがなかったのので、これを『Japanese Circulation Journal』のほうに投稿して、だいぶ認知されてきたのです¹¹⁾。

これらの研究が世間的に興味を持っていただきまして、『医学のあゆみ』の「診断法の動向」で、



The 2nd Nagoya-Taipei Joint conference (Nagoya, 1996.11.2)
Mechanism and catheter ablation therapy in idiopathic ventricular tachycardias
Kobayashi Y



スライド 8

第5回頻拍症カンファランス
1996年2月、新潟県六日町「龍言」
特発性心室頻拍の機序—ATPを用いた検討

ATP, Dipyridamole 感受性心室頻拍¹²⁾というのを取り上げていただいたり、その他の総説、シンポジウムなどの発表を繰り返すうちに、だんだん、知られるようになってきました。

そういうことで、カルシウムの細胞内流入抑制をすると良いと考えられましたので、それならば、ニコランジルで、K channel opener ですが、これを投与すれば IK_{ATP} が開いて、APD が短くなって、カルシウムの細胞内の流入は抑えられ、triggered activity が抑制されるだろうという考えの下に、ニコランジルの大量投与をしてみました。そうすると、ATP 感受性 VT っていうのは止まるんです。これ、非常におもしろいなと思って、これは『Journal of the American College of Cardiology』に投稿し、受理されました¹³⁾。その後、続けてニコランジルを使った研究を『Journal of Circulation Journal』に発表しました¹⁴⁾。この論文は、室温の造影剤を大心静脈の心基部の枝に投与すると再現性よく VT が起こるのですが、後壁下部の枝を造影すると起こらないのです。つまり、心基部付近にフォーカスがあり、ここに ATP を加えたコントラストメディウムを入れると、VT が起こらないということから、この VT は ATP 感受性であるということがわかりました。また、この不整脈はニコランジルやベラパミルの注射でも消失しました。

それで、こういうような ATP やニコランジルやベラパミルの効果をみることで、左脚ブロック下方軸の心室性不整脈の機序がわかるのではないかとということで、機序の推定を試みました。14例に ATP 感受性が有り、3例は無効で、全部で17例が対象でした。それをニコランジル、ベラパミル、それから isoproterenol の反応性で分類しました。それで、トリガードアクティビティ、オートマティシティ、リエントリーの機序を推定できるというような報告をしました¹⁵⁾。

この一連の報告に興味を持ってもらえて、K チャネル開口薬の効果ということで、医学のあゆみの State of Art に ATP 感受性心室頻拍—K チャネル開口薬の効果—という題名で掲載されました¹⁶⁾。その後、いくつかシンポジウムでも取り上げていただいて、この写真（スライド8）はべつに歌っている訳じゃないんですが、雪深い新潟でやっていた「頻拍症カンファランス」、その後の懇親会ですね。そ

れとか、Nagoya-Taipei Joint Conference, 犬山不整脈シンポジウムなどでとりあげていただきました。この一連の ATP を使った研究をして、ATP にほれ込みまして、宮田先生は、ATP を使ったアブレーションの研究¹⁷⁾で学位を取りましたし、品川丈太郎先生、つい最近、ATP による心房筋アブレーション後の dormant conduction の機序ということで学位を取りました¹⁸⁾。また、チルトテストに ATP を使っているっていうことは、みなさんよくご存じだと思いますが、ATP の負荷っていうのは、ほとんど他の施設ではやっていない負荷なのですね、それを渡辺則和君が英文にして発表してくれました¹⁹⁾。

ということで、ATP っていうのはいろんな使い方があるということで、第 26 回の心電学会学術集会の学術諮問委員会提言シンポジウムになりまして、モノグラムが出ています²⁰⁾。まだこれ売りますから、もし興味があったら、買っていただければと思います。

テーマ：不整脈のアブレーション

次のテーマはアブレーションです。不整脈っていうのは、オタクの世界だって言われて、メカニズムを診て、そして薬を使うという、なんかちょっと地味な世界だったんです。しかし、不整脈を根治する、アブレーションという手技が出て来ました。これに非常に興味を持って、不整脈が治ったらいいなということで、Dr Benditt の研究室で、アブレーションを学びたいということで留学しました。当時、アメリカで行われていたマッピングは今のもの

と比較して粗いし、用いるエネルギーは直流通電で 300 ジュールを心内でどんどん掛けるということで、よく心臓に穴が開かないなと思って感心しました。日本に戻って、丹野先生と一緒に、高周波を用いた犬の実験で、高周波を使うと安全だということがわかりましたので、高周波を使った臨床のカテテルアブレーションをやり出しました。ところがその当時使っていたのは、周波数が 13.5MHz で、これがなかなか焼けないんですね。今なら WPW 症候群なんていうのは 1 時間以内で終わっちゃうんですが、この当時、1991 年の 1 月に 1 例目をやったと思います。焼いてケント束が切れてもまたついちやうということ繰り返して、これじゃダメだということ。高周波通電でケント束が切れた局所で、低エネルギー直流通電 50 ジュールを追加する治療方法を発表しました（第 3 回カテテルアブレーション研究会（東京、1991.10）副伝導路のカテテルアブレーションにおける高周波通電と低エネルギー直流通電の有用性について 小林洋一、他）（スライド 9）。当時の日本の状況から考えると、直流通電も一緒に掛けようという、ちょっと危険かなと思われるような治療方法を発表しました。これも犬の実験を行って私たちとしては安全を確認してから行ったわけです。それから、同研究会で房室結節リエントリー性頻拍の遅伝導路のカテテルアブレーション、日本の 1 例目でしたが、これを千代田君が発表してくれました（第 3 回カテテルアブレーション研究会（東京、1991.10）高周波カテテル焼灼術により薬剤抵抗性房室結節回帰頻拍を根

テーマ 不整脈のアブレーション

第3回カテテルアブレーション研究会(東京、1991.10)
高周波カテテル焼灼術により薬剤抵抗性房室結節回帰頻拍を根治し得た1例
千代田和美、小林洋一、他

第3回カテテルアブレーション研究会(東京、1991.10)
副伝導路のカテテルアブレーションにおける高周波通電と低エネルギー直流通電の有用性について

小林洋一、他

スライド 9



スライド 10

Schwartz 先生とともに（昭和大学 17F レストラン）
講演と Ebstein 症例の複数 AP アブレーションライブ
1994 年

治し得た1例 千代田和美, 小林洋一, 他) (スライド9).

この2つをカテーテルアブレーション研究会で発表したところ, 東京女子医大の笠貫宏先生にもものすごく噛みつかれました. もう延々と, 批判的な質問とコメントをいただきました. この頃は, 倫理委員会など無かったので, もう, すぐ良い方法だと思いと臨床応用してしまう時代でした. 房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT) のアブレーションは当時, 速伝導路をアブレーションしていましたが, 房室ブロックを高率に伴うというのが欠点でした. そこで, 遅伝導路のアブレーションを試みたわけです. この前の年のアメリカ心臓病学会年次集会に Jackman 先生が Koch 三角のところをアブレーションすると安全に遅伝導路を焼灼できるとするアブストラクトを掲載していましたので, われわれも同部位をアブレーションしたのです. その結果, 遅伝導路が焼灼されて頻拍は根治されました. 今では, これは当たり前, 常識の世界なんです, 日本の1例目だったので, 批判されたのです. 結局, この研究会後に心臓ペースングにプロシーディングスを書くことが決まりとなっていましたので, 彼は, その時の論文を書いたと思うのですが, 学会のほうでもみ消されたのかなと思うんですね. 結局出なかったのです. 僕の発表論文はというと, 原著論文として1993年にやっと出ました²¹⁾.

その後, 次々にアブレーションで学位を取っていきます. 丹野先生は実験ですね²²⁾. それから千代田先生はさっきの遅伝導路のアブレーションを症例を増やして学位論文としました²³⁾. それから宮田



スライド11

第14回アブレーション研究会 東京 弥生講堂 2002年
特別講演 France Della Bella 先生と

先生は WPW 症候群のアブレーションの評価に ATP が有用であるという論文で学位を取りました¹⁷⁾. それから神保君は房室結節リエントリー性頻拍を焼くと自律神経のバランスが崩れるという発表で学位を取りました²⁴⁾. 河村光晴君は, プタを用いて, 心外膜アブレーションについての研究で学位を取りました²⁵⁾. いずれも『Japanese Circulation Journal』に掲載させていただいて, 学位を取りました.

そうこうしているうちに, われわれの教室でアブレーションずいぶんやっていることが認知されるようになりました. 新谷教授に「君, ここに行って発表してきなさい」と. この臨床予防医学研究会は, 格調のある研究会²⁶⁾で, そこで発表させていただく機会を得たり, 他のシンポジストに指名していただけたり, 総説を書かせていただきました.

この写真 (スライド10) の中央の方は, Schwartz 先生で, アブレーションの非常に有名な先生です. Schwartz sheathe みなさん使っていると思います, それを最初に作った人ですね. この先生が, 日本に来られるというので, 是非, 昭和大学でライブやってくれというふうにお願ひしました. これが1994年ですが, ものすごく難しい症例用意しておいたんですね. Ebstein 病で5本副伝導路があった WPW 症候群です. 彼はすべて切りました. すごいなと思ったんですが, もう患者さん, 非常に喜んで, 直接このドクターにお礼状を送っていました.

アブレーションをよくやっているということで, アブレーション研究会の会長を, 2002年にやらせていただきました. フランスの Della Bella 先生に特別講演をお願いしました. この先生, 今凄く有名になりまして, ヨーロッパで知らない人はいないぐらい有名になりました (スライド11).

テーマ: 失神

次のテーマは失神です. この写真 (スライド12) は, Benditt 先生が来日して, 講演をする前のひとコマです. 非常に若いですが, 片桐先生. 僕と馬場先生です. それで, 米国ミネアポリスに, 1989年から91年まで留学していたんですけど, そこでチルトテストをやりました. Neurally Mediated Syncope (NMS)²⁷⁾という失神をここで研究してきて, 日本に持ち帰って来て, 中川君が再現性や薬物治療

を研究して、彼の学位になりました²⁸⁾。Benditt先生の教室には、次から次に留学しました。僕が最初で、次に馬場君が行って、次に菊嶋君。菊嶋先生は残念ながら突然死しちゃいましたけども、それから丹野先生、中川先生と、続けて5人行きました。非常にお世話になりました。

菊嶋君ですが、すごくいい仕事をして、これも『Journal of the American College of Cardiology』に掲載されました。題名は『triggering mechanism for neurally mediated syncope induced by head-up tilt test』で、NMS中のカテコラミンの動態を非常に詳しく探って、NMSのトリガーリングメカニズムを明らかにしたという、優れた論文²⁹⁾を書きました。ということで、neurally mediated syncopeは、すごく有名な言葉になりました。

ところが、日本語が無かったんですね、それで、内科学大系にneurally mediated syncopeを書きなさいという依頼が来て、最新内科学体系プロGRESS 6に掲載されたのですが、これまで、日本語訳が無くて、僕が、神経調節性失神っていうふうな日本語を作って、講演や総説³⁰⁾で用いていたのですが、正式な日本語訳ではないので、表題をneurally mediated syncopeとして書きました³¹⁾。ただ現在では、神経調節性失神は正式な日本語訳となり、みなさんよくご存じの言葉になってきていると思います。

それでチルト試験のやり方を検査のハンドブック³²⁾に書いたり、啓蒙活動をいろいろやってきました。これは、篠原君が不整脈とNMSの関係を、やっぱり『Japanese Circulation Journal』に書いて、これで学位を取った論文です³³⁾。こちらの論文は、小原君が中大脳動脈のイソプロテレノールに対する

センシティブリティが、NMSではちょっと変調をきたしているというような論文を『American Journal of Cardiology』に掲載していただいて学位を取りました³⁴⁾。これは、箕浦先生がチルトテストの反応を見ると、効く薬がわかるよってという内容の論文を、やはり『PACE』に掲載しました³⁵⁾。また、負荷法の一つとしてATPの有用性を渡辺君が『Journal of Arrhythmia』に発表しました³⁶⁾。(前述)だんだん最近になってきますが、J-Wave症候群とNMSの関係を研究しました。J-Wave症候群っていうのは、突然死を起こすことで有名です。失神があると、それだけで、植込み型除細動器の適応を考慮しなければなりません。ところが、チルトテストをやっている陽性になる人は、J波がどうも多いということが、実感としてわかっていました。そこで、千葉君に心電図を全部持って来させて見た所、もう明らかに陽性の人っていうのはJ波があるということで、これはものになるだろうと思って、箕浦先生にスーパーバイズを頼んで、千葉君の論文にしました。これで、彼、やっぱり、J-Waveがあると失神を起こしやすいですよという内容の論文を『Circulation Journal』に書いて学位を取りました³⁷⁾。

これは大西君の学位の論文ですが、チルトテストをしなくても、24時間の血圧計で検討すると、ある程度、チルトの結果を予想できますという内容の論文を『PACE』に掲載しました³⁸⁾。今まですごくたくさん失神の患者を見てきましたので、小貫先生に4年間の失神の分布、日本の疫学を調べていただいて、これも『Journal of Cardiology』の論文になりました³⁹⁾。

1例、非常にかわいそうな症例をお見せします。これ、パイロットの方なんです。今では、昭和大学病院にすごくパイロットの失神例が来るんですけど、これが第1例目です。で、これは、南の地のK大学でHH'ブロックって言われちゃったんですね。HH'ブロックだから、あなた乗務停止だよ。停止というよりも、もう禁止っていう感じでしたね。

伝手を頼って、彼が訪ねてきました。「ほんとに僕って、もうパイロットに向いていないんでしょうか」っていうんで、話を聞くと、NMSが疑われたのです。確かにECGでJ波もあるし、これNMSじゃないかなと。K大学でチルトをやったら、やっぱり誘発されたということでした。それも1つの原



スライド 12
テーマ 失神

University of Minnesota Professor David G Benditt 先生と

因として、乗務停止になっていた訳です。あとは、拡張期の血圧が低いというのも、たぶん、NMSであろうと思った1つの理由です。

それで、チルトトレーニングずっとやらせて、ヘッドアップチルトをやると、もうどのような負荷をしても陰性になりました。さっきのHH'ブロックとしていたのは、HH'間隔が長すぎるのとその間隔が一拍一拍変化していることから、HH'ブロックという診断は誤診なんです。「もうこれは、君、大丈夫だから」といって、常務許可が得られたんです。

ところが、今年の1月にまたやって来ました。ホルター心電図でMobitz II型房室ブロックが出たということでした。実際には出てないんですが、再び常務禁止になってしまいました。もうほんとに落ち込んで、「僕、パイロット辞めようか」なんて言ってましたけど、心電図見せてもらったら、読みが違うんですね。これが速伝導路で通っているんですが、遅伝導路に移る時がある。この現象は寝ている時の迷走神経が緊張している時に見られていました。この心電図の読みですが、ここにもPがあって、早めに出るものですから、少し伸びているってというような、この心電図の読みが違う。だから、「そんなこと絶対無いよ」というふうに言ったんですね。

それでも、K大学でHH'ブロックって言われてますから、もう、ちょっとやそっとのことじゃ、飛行機に乗れないということで、昨日、臨床電気生理検査をやりました。やっぱり何も異常はでなかつ

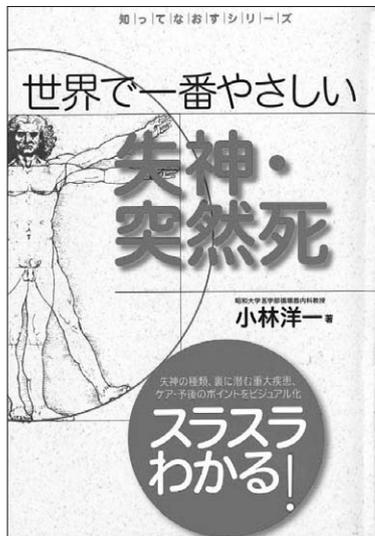
た。これで近い将来、彼はまたパイロットに復帰できるであろうというふうに思うのです。

こういうような誤診を繰り返してはいけないということもあり、ガイドラインができました。これが二版目です（スライド13）。2007年に一版目⁴⁰⁾が作られて、2012年改訂されました⁴¹⁾。教室からは僕と渡辺則和が入っております。さらに、失神の啓蒙のために、こういうような漫画を描いたりとか、市民公開講座をやったりということで、失神を正しく理解しようと広めているというのが、今の状況です。

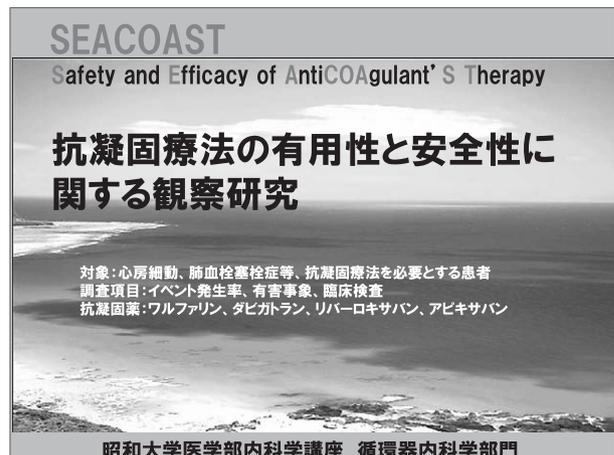
テーマ：心房細動と凝固線溶

最後のテーマですが、心房細動と凝固線溶です。血管が詰まるのは、血管自身の問題にとらえ、僕らは、こればかり今までは見ていたのです。本当は、血液の性状だって見なきゃダメだよって、つまり、凝固や線溶のほうも見なきゃいけないよということのが、最近だんだん実感してきてそちらの研究にも手を出してきたのです。それには前向きの登録研究をしようということで、SEACOAST研究を始めました（スライド14）。もう、結果を出さなければいけないんですが、私が忙しさにかまけて動かないせいで、なかなか終わらないという所があります。

しかし、だんだん、データが出てきて、越智君が『Circulation Journal』に年齢が及ぼす凝固線溶への影響を発表して学位を取りました⁴²⁾。彼はおかげさまでこの論文で大学院の上條賞を取れたということで、だんだんこの一連の研究も実を結んでき



スライド 13



スライド 14

テーマ：心室細動と凝固線溶

つつあります。猪口君も、ほんとはもっと早く書いていけば、普通の雑誌に書けたと思うんですが、大学院の期限もありまして、昭和医学会に出しましたが、彼も非常がんばっていい論文を書いています⁴³⁾。

以上が、不整脈研究の私のだいたいのあらましです。

研究会・学会

ここからは、今まで開催した研究会の話を、ちょっと簡単にお話して終わりたいと思います。まず、2014年に開催された9th Tawara-Aschoff Symposium についてです(スライド15)。田原淳先生は、ヒス・プルキンエ系を発見した日本の偉大な研究者です。Aschoff先生の研究室に留学中に発見し

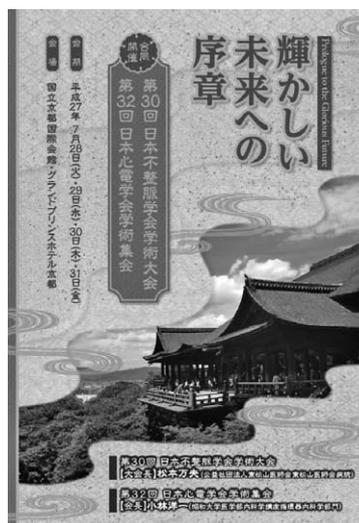
たので、ドイツと日本で交互にシンポジウムを開いて両先生の功績を顕彰しているのです。その第9回を私と歯学部の井上紳教授でテーマを Recent paradigm of autonomic tone on cardiac rhythm disturbance として東京プリンスホテルで開催させていただきました。片桐先生にもご挨拶をお願いしました。

バンディット先生、それから箕浦先生が留学していた縁でアンツェルビッチ先生、安達君の留学先の、スリープアッパネアのソマーズ先生、ジョン・カム先生とか、ドイツの研究者もたくさん来ていただいて、非常にご高名の先生を国内外からたくさん呼びして、実り多い会を開催することができました(スライド16)。



スライド 15

9th Tawara-Aschoff Symposium Tokyo, 2014



スライド 17

第 30 回日本不整脈学会、第 32 回日本心電学会合同学会
京都 2015 年 7 月



スライド 16



スライド 18

その後、2015年6月に日本ホルターノンインベンジブ心電学研究会をテーマは『インベージブを超えるノンインベージブ』として品川コクヨホールで開催しました。このテーマの意図としては、インベージブな診断・治療を長年やってきましたが、患者さんにとってはノンインベージブにとって代わるものならその方が良いわけで、どこまでノンインベージブな検査で済ませることができるかなどを討論しました。

同じ年の7月に第32回日本心電学会学術集会、第30回日本不整脈学会学術大会合同学会を国立国際会館・グランドプリンスホテル京都で7/28～7/31の4日間開催しました(スライド17)。これが一番、僕としては楽しかった学会です。テーマを次年度から合併する両学会の合同学会なので『輝かしい未来への序章』ということにしました。何回も挨拶しているんですが、最後一番うれしそうなんですが、これはすべて終わった時ですね(スライド18)。安達先生をはじめ多数の教室の先生に非常にお世話になりました。安達先生にいろいろな懇親会をアレンジしていただきました。初日の懇親会はご当地の大学生ユニットをお呼びして、歌と踊りを披露していただきました。安達先生がストーカーのようにじっと凝視していました。

これは会長招宴の時の写真です(スライド19)。写真左上がジャックマン先生ですね。AVNRTの彼のアブストラクトが参考になって、僕達、遅延導路アブレーションの本邦1例目を施行できました。それからシン・アン・チェン先生が左下にいらっしゃいます。右下はアンツェルビッチ先生とベンディッ



スライド19

ト先生が談笑していらっしゃいます。右上は楽しそうに片桐先生も舞妓さんに絡んでいらっしゃいます。非常においしいディナーを皆様と楽しませていただきました。みなさんに大変お世話になりました。この場をお借りして、御礼申し上げたいと思います。教室の方たちにも非常にお世話になって、誠にありがとうございました。

最後には、レーザーショーと花火までやっちゃいました。みんなこれ見てますよね。これ、国際会議場で上げたんですね。200発ほど。高かったけど。これは両学会の理事長、前理事長とか、みんな集まって、われわれ2人の慰労会をしてくださったときの写真です(スライド20)。

これは、2016年7月に開催された失神研究会です(スライド21)。失神研究会は毎年上條講堂で行



スライド20
合同学会慰労会 京都 2015年

第7回失神研究会

日時：2016年7月2日(土) 13:00~17:00
会場：昭和大学 上條講堂
東京都品川区旗の台1-5-8 Tel. 03-3784-8000

会長：小林 洋一
昭和大学医学部内科講座 循環器内科学部門 教授

特別講演「交感神経中樞ニューロンおよび腎交感神経活動の直接記録から考える血圧調節」
熊谷 裕生 先生
防衛医科大学校 腎臓内分泌内科 教授

教育講演「心臓突然死に対する非薬物治療
Impacts of trigger eliminations in VF survivors」
青沼 和隆 先生
筑波大学 医学医療系循環器内科 教授

ミニレクチャー「失神と自動車運転」
安部 治彦 先生
産業医科大学医学部不整脈先端治療学 教授

本失神研究会は、不整脈専門医の更新単位加算対象学会に認定されています。
会費のご案内はより更新1単位が取得できます。

失神研究会事務局
昭和大学医学部内科講座循環器内科学部門内
東京都品川区旗の台1-5-8
Tel. 03-3784-8554 Fax. 03-3784-8353

スライド21
第1回失神研究会 第7回失神研究会 東京、2009年、2016年

われませんが、1回と7回の会長を務めました。失神研究会については、代表世話人を務めていて、突然死の関係で大切な研究会なので今後も続けていかなければならないと思っています。2017年2月ついでこのあいだですが、不整脈の最前線ということで、今できる一番の最新の治療を地域の先生たちにご紹介をしました。何例か、この後に、この関連の症例をご紹介いただきました。

最後に、恩師、仲間たちですが、新谷教授には勉強以外にもいろんな事を教えていただきました。片桐先生には遊び方も教えていただきましたし、嶽山先生にはカテーテルとか、その他いろいろな面でご指導いただきました。不整脈班最初の4人ですね。ここに向井が抜けていますけど、学会になると、4

人で泊まり込んでデーターを作ったっていうのも、今は懐かしい思い出です（スライド22）。

これが現有の医局員（スライド23）。名前が出ていますが、これからもずっとご来聴の皆様にお世話になることでしょう。木庭准教授、濱崎准教授、河村、渡辺、箕浦、安達、庄司、児玉、小貫の各講師たち。皆さんたちには、もうほんとに、感謝しかありません。どうもいろいろありがとうございました。それから、ここにいない人たち、下に書いてありますが、われわれのメンバーです。これからも是非よろしくお願い申し上げます。

以上をもって、私の最終講義とさせていただきます。ありがとうございました。

○司会 小林先生、どうもありがとうございました。小林先生のライフワークを語っていただきました。非常にすばらしく拝聴させていただきました。この後、17階のタワーレストランのほうで懇親会を用意しておりますので、ご質問コメント等ございましたら、是非そちらのほうでお聞きいただければと思います。みなさまのご参加を、懇親会への参加をお願いしまして、本日の講演会を終わりにしたいと思います。ではみなさんありがとうございました。

文 献

- 1) Kobayashi Y, Sasai Y, Nakamura N, *et al.* Studies on the Na(+)-K(+)-ATPase in myocardial infarction. *Jpn Circ J.* 1981;45:1256-1263.
- 2) Kobayashi Y, Yazawa T, Baba T, *et al.* Clinical, electrophysiological, and histopathological observations in supraventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11:1154-1167.
- 3) Niitani H. Clinicopathologic studies on various heart diseases: light and electron microscopic analysis of autopsied and biopsied human heart tissue specimens. *Jpn Circ J.* 1990;54:1-13.
- 4) 馬場隆男, 向井英之, 小林洋一, ほか. 洞不全症候群における薬理学的自律神経遮断後の洞結節自動能回復時間の意義 薬理学的自律神経遮断と心筋生検を用いた重症度の検討. *心電図.* 1994;14:562-569.
- 5) 蔵野康造, 小林洋一, 丹野 郁, ほか. WPW症候群における副伝導路の伝導障害の成因に関する研究 電気生理学的検査と心筋生検による検討. *心臓ペースング.* 1994;10:492-497.
- 6) Lerman BB, Belardinelli L, West GA, *et al.* Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation.* 1986;74:270-280.



スライド 22



李、角田、大森、伊藤、武藤、佐藤、辻田、塚本、大沼、大西、小崎、谷澤、小倉、大石、田中、後関、吉川、浅野、丹野、土至田、三好、菊池、西蔵

スライド 23

- 7) Kobayashi Y, Kikushima S, Tanno K, *et al.* Adenosine triphosphate-sensitive ventricular tachycardia in man. *Circulation*. 1989;**80**(Suppl 2):430.
- 8) 小林洋一, 菊嶋修示, 蔵野康造, ほか. 特発性心室頻拍に対する ATP の有用性. *心電図*. 1988;**8**:464.
- 9) Kobayashi Y, Kikushima S, Tanno K, *et al.* Sustained left ventricular tachycardia terminated by dipyridamole: cyclic AMP-mediated triggered activity as a possible mechanism. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;**17**:377-385.
- 10) Kobayashi Y, Kikushima S, Tanno K, *et al.* Adenosine triphosphate-sensitive ventricular tachycardia in man. *Eur J Card Pacing Electrophysiol*. 1994;**4**:11-19.
- 11) Kobayashi Y, Miyata A, Chiyoda K, *et al.* Dipyridamole suppresses catecholamine- and Ca(++) influx-sensitive ventricular arrhythmias. *Jpn Circ J*. 1996;**60**:629-640.
- 12) 小林洋一. 特発性心室頻拍 機序同定に対する ATP, Dipyridamole の有用性. *医のあゆみ*. 1994;**169**:1021-1026.
- 13) Kobayashi Y, Miyata A, Tanno K, *et al.* Effects of nicorandil, a potassium channel opener, on idiopathic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1998;**32**:1377-1383.
- 14) Kobayashi Y, Miyata A, Tanno K, *et al.* Slow ventricular tachycardia located in the epicardium of the left ventricular base and characterized by effects of adenosine triphosphate, nicorandil and verapamil. *Jpn Circ J*. 1998;**62**:947-951.
- 15) Kobayashi Y, Yazawa T, Adachi T, *et al.* Ventricular arrhythmias with left bundle branch block pattern and inferior axis: assessment of their mechanisms on the basis of response to ATP, nicorandil and verapamil. *Jpn Circ J*. 2000;**64**:835-841.
- 16) 小林洋一. ATP 感受性心室頻拍 K チャネル開口薬の効果. *医のあゆみ*. 1999;**189**:329-332.
- 17) Miyata A, Kobayashi Y, Jinbo Y, *et al.* Effects of adenosine triphosphate on ventriculoatrial conduction: usefulness and problems in assessment of catheter ablation of accessory pathways. *Jpn Circ J*. 1997;**61**:323-330.
- 18) 品川丈太郎, 小林洋一, 宮田 彰. Wolf Parkinson White (WPW) 症候群の心房筋 ablation 後に認められる ATP による副伝導路 dormant conduction の機序と副伝導路再発予知に対するその有用性. *昭和学会誌*. 2017;**77**:309-316.
- 19) Watanabe N, Kawasaki S, Oonishi Y, *et al.* Characteristics of head-up tilt testing with additional adenosine compared with head-up tilt testing with isoproterenol and isosorbide dinitrate. *J Arrhythm*. 2014;**30**:473-477.
- 20) 小林洋一, 菊嶋修示, 宮田 彰, ほか. 上室不整脈に対する ATP と Ca 拮抗薬の使い方. 有田 眞, 蒔田直昌, 小野克重, ほか編. 不整脈に Ca 拮抗薬と ATP をどう使うか 基礎と臨床. 東京: ライフメディコム; 2010. pp47-67. (循環器薬物治療実践シリーズⅨ).
- 21) 小林洋一, 宮田 彰, 千代田和美, ほか. 副伝導路に対する高周波 - 低エネルギー直流通電併用によるカテーテル・アブレーションの有用性. *心臓ペーシング*. 1993;**9**:492-500.
- 22) Tanno K, Kobayashi Y, Kurano K, *et al.* Histopathology of canine hearts subjected to catheter ablation using radiofrequency energy. *Jpn Circ J*. 1994;**58**:123-135.
- 23) Chiyoda K, Kobayashi Y, Jinbo Y, *et al.* Selective slow pathway ablation in atrioventricular nodal reentrant tachycardia: comparison of different methods and the site of slow pathway ablation. *Jpn Circ J*. 1996;**60**:861-870.
- 24) Jinbo Y, Kobayashi Y, Miyata A, *et al.* Decreasing parasympathetic tone activity and proarrhythmic effect after radiofrequency catheter ablation: differences in ablation site. *Jpn Circ J*. 1998;**62**:733-740.
- 25) Kawamura M, Kobayashi Y, Ito H, *et al.* Epicardial ablation with cooled tip catheter close to the coronary arteries is effective and safe in the porcine heart if the ventricular potential is being monitored in the epicardium and endocardium. *Circ J*. 2006;**70**:926-932.
- 26) 小林洋一. カテーテルアブレーションによる不整脈の治療 於・臨床予防医学研究会. *医事新報*. 1996;**(3766)**:1-11.
- 27) Chen XC, Chen MY, Remole S, *et al.* Reproducibility of head-up tilt-table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. *Am J Cardiol*. 1992;**69**:755-760.
- 28) Nakagawa H, Kobayashi Y, Kikushima S, *et al.* Long-term effects of pharmacological therapy for vasovagal syncope on the basis of reproducibility during head-up tilt testing. *Jpn Circ J*. 1998;**62**:727-732.
- 29) Kikushima S, Kobayashi Y, Nakagawa H, *et al.* Triggering mechanism for neurally mediated syncope induced by head-up tilt test: role of catecholamines and response to propranolol. *J Am Coll Cardiol*. 1999;**33**:350-357.
- 30) 小林洋一, 中川陽之. Neurally mediated syncope (神経調節性失神). *呼吸と循環*. 1996;**44**:373-381.

- 31) 小林洋一. Neurally mediated syncope. 小川聡編集幹事. 循環器疾患1 疫学 (メガトリアル), 分子生物学, 病因・病態生理, 画像診断. 東京: 中山書店; 1997. pp233-248. (最新内科学体系 プロGRESS 6) .
- 32) 小林洋一. ティルト試験. 北島 顕, 小川聡, 永井良三, ほか編. 循環機能検査ハンドブック. 東京: 中川書店; 1998. pp122-130.
- 33) Shinohara M, Kobayashi Y, Obara C, *et al.* Neurally mediated syncope and arrhythmias: a study of syncopal patients using the head-up tilt test. *Jpn Circ J.* 1999;**63**:339-342.
- 34) Obara C, Kobayashi Y, Ueda H, *et al.* Hypersensitivity of cerebral artery response to catecholamine in patients with neurally mediated syncope induced by isoproterenol. *Am J Cardiol.* 2000;**85**:1376-1379.
- 35) Minoura Y, Onuki T, Itho H, *et al.* Hemodynamics changes after tilting and the efficacy of preventive drugs. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;**31**:1130-1139.
- 36) Watanabe N, Kawasaki S, Oonishi Y, *et al.* Characteristics of head-up tilt testing with additional adenosine compared with head-up tilt testing with isoproterenol and isosorbide dinitrate. *J Arrhythmia.* 2014;**30**:473-477.
- 37) Chiba Y, Minoura Y, Onishi Y, *et al.* J-wave in patients with syncope. *Circ J.* 2015;**79**:2216-2223.
- 38) Onishi Y, Minoura Y, Chiba Y, *et al.* Daily dysfunction of autonomic regulation based on ambulatory blood pressure monitoring in patients with neurally mediated reflex syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;**38**:997-1004.
- 39) Onuki T, Ito H, Ochi A, *et al.* Single center experience in Japanese patients with syncope. *J Cardiol.* 2015;**66**:395-402.
- 40) 井上 博, 相澤義房, 安部治彦, ほか. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2005-2006 年度合同研究班報告) 失神の診断・治療ガイドライン. *Circ J.* 2007;**71**(Suppl 4):1049-1101, 1103-1114.
- 41) 井上 博, 阿部治彦, 尾辻 豊, ほか. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011 年度合同研究班報告) 失神の診断・治療ガイドライン (2012 年改訂版). (2017 年 3 月 2 日アクセス) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_inoue_h.pdf
- 42) Ochi A, Adachi T, Inokuchi K, *et al.* Effects of aging on the coagulation fibrinolytic system in outpatients of the cardiovascular department. *Circ J.* 2016;**80**:2133-2140.
- 43) Inokuchi K, Asano T, Ochi A, *et al.* Gender is a significant factor affecting blood coagulation systems. *Showa Univ J Med Sci.* 2017;**29**:151-162.