

【総説】

心不全・心臓突然死の超早期検出・未病状態検出への可能性

藤生 克仁

東京大学医学部附属病院 循環器内科

要約

心臓病は突然発症し突然死に至るケースも多い。突然死に至らない心臓病には様々な治療法が存在するが、根治的な治療法は限定的で多くの治療が姑息的な治療である。一方、心臓病は早期に発見したり、それに基づいて早期に介入したりすることによって助けられるということも事実である。本項では心臓病の中の心不全による心不全死と、不整脈による突然死に焦点を絞ってその早期発見への探求を述べる。さらに、更なる早期発見として、疾患を発症する前の未病状態の心臓を捉える研究についても未来展望を含めながら述べ、また近年現実的になってきたゲノム診断と心不全、致死性不整脈による突然死の早期発見の関連についても記載する。

早期発見や早期治療といったスローガンは大昔からよく耳にする。その時代によってそれに向けた戦略は進化していくが、今回人工知能の発展や数理モデルの発展の寄与が大きい時代における現状と未来についても併せて述べる。

キーワード：heart failure, sudden cardiac death, prediction, precision medicine, Artificial intelligence

心不全とは

心不全は、心臓が体全体に十分な血液を送り出す能力を失った状態を指す。日本及び世界中で増加傾向にあり、深刻な医療経済的な問題を引き起こしている。心不全は、心筋梗塞や高血圧症、心筋症などの疾患によって心臓がダメージを受けることで発症する。心臓が血液を全身に供給する能力を失うと、疲労感、息切れ、浮腫などの症状が現れる。長期にわたる心不全は、生活の質を大幅に低下させ、予後不良な症候群である。

日本では、高齢化社会の進行とともに心不全の患者数が増加している。日本心臓病学会によれば、2018年時点で約100万人の患者が存在し、さらに数十年でその数は倍増すると予想されている。世界全体では、推計約2600万人以上の人々が心不全に苦しんでおり、その数は増加傾向にある。心不全は近年、医療費の増大を引き起こしている。患者は通常、長期にわたる医療ケアを必要とし、病状が悪化すると入院治療が必要となることが多く、その結果として医療費が増大する。さらに、再入院を繰り返す患者が多いため、医療システムへの負担は増大する一方である。

これらの問題に対処するため、早期の予防と管理が重要となる。生活習慣の改善や薬物療法、適切なりハビリテーションなどを通じて、心不全の進行を抑制し、生活の質を向上させることが可能である。しかし、これには患者自身の理解と協力が不可欠であり、医療者と患者の強い連携が求められる。心不全の増加は、個々の健康だけでなく、社会全体の問題でもある。

心不全治療の現状

心臓のダメージが蓄積し始めてからでも、適切な治療と管理を行えばその進行を遅らせることが可能である。また、症状の改善はもちろん、再入院や医療費の増大を防ぐというメリットもある。しかし、心不全を早期に発見し、早期に介入することには大きな意義がある。早期発見は特に、生活習慣病に起因する心不全の予防に有効である。例えば、高血圧や糖尿病は適切な管理によって制御可能な疾患であるが、放置すると心不全を引き起こす可能性がある。このようなりスク要因を早期に見つけ、改善することで心不全の発症を防ぐことができる。

しかし、この早期発見と介入のアプローチには現状での限界も存在する。まず、心不全の初期症状は非常に曖昧で、日常生活の疲れと混同しやすいため、自覚症状が現れるまでに時間がかかる場合が多い。これにより、多くの患者がすでに進行した状態で初診されるという問題がある。

連絡先：〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
東京大学医学部附属病院 循環器内科
電話：03-3815-5411
E-mail：fujiiu-tky@umin.ac.jp

さらに、一般の人々の心不全に対する理解が十分でないという問題もある。心不全は単なる「老化現象」ではなく、治療と管理が必要な深刻な疾患であるという認識が広まっていないため、早期発見や治療への積極的な取り組みが遅れがちである。

最後に、適切な医療リソースの不足も限界の一つである。特に地方では、専門の心不全診療を提供できる医療機関や医師が不足しており、患者のアクセスが難しい状況がある。

これらの限界を克服するためには、社会全体の理解と支援が必要である。疾病についての教育を促進し、医療リソースを適切に配分することで、心不全の早期発見と介入が可能となり、より多くの人々の生活の質と生存率を向上させることが可能とある。

心不全を生じる遺伝子異常

心不全は遺伝子の異常によっても発症することがある。遺伝子異常は拡張型心筋症や肥大型心筋症などを代表とする様々な心筋症を引き起こし、心不全を発症する。特定の家系にこれらの病気が多く見られることが特徴的である。ここでは遺伝性心不全と総じて呼ぶことにする。

遺伝性心不全は、一部の特定の遺伝子に変異があるときに起こる。これらの遺伝子は心筋細胞の構造や機能に関与しており、変異が起こると心筋細胞の働きが阻害され、心臓全体の機能が低下する。結果として、心不全という病態が生じるのである。このような遺伝性心不全は、一般的には希少であるが、特定の家系においては重要な健康問題となり得る。遺伝性心不全を引き起こす遺伝子変異を持つ家族では、親から子へと病気が伝えられる可能性がある。したがって、家族歴に心不全がある場合は、遺伝性心不全の可能性を調査することが推奨される。遺伝子診断により、自分が心不全を発症するリスクが高いかどうか、また将来子どもに遺伝子異常を伝える可能性があるかどうかを知ることができる。その結果、適切な予防策をとることや、早期治療を始めることが可能になる。

しかし、遺伝性心不全の全てが遺伝子診断で見つけられるわけではない。現在知られている遺伝子変異の一部しか診断できないため、診断が陰性であっても心不全を発症するリスクは存在する。また、特定の遺伝子変異が見つかったとしても、その人が必ず心不全になるとは限らない。

遺伝子異常による心不全は一部の人々にとっては重大な問題である、心不全は遺伝だけが原因ではない。生活習慣や他の健康状態も大きく影響する。したがって、遺伝的なリスクを把握すると同時に、健康的な生活習慣を維持し、定期的な健康診断を受けることが重要である。

心不全の早期発見の現在

心不全は息切れやむくみの特徴とする症候群であるが、現代の定義では、これらの症状が初めて出た段階ですでにステージCの心不全と呼ぶ。これは心不全が高血圧症や糖尿病などの疾患を基盤に発症するため、心不全の症状がなくても、これらの基盤があるだけで心不全

の早期段階と呼んでいる。例えば高血圧症は心不全の発症のリスク因子であるが、高血圧がある患者さんは、ステージAの心不全、ステージBの心不全とは、症状はまだないが、心臓超音波検査などで心臓の動きを見てみると何らかの異常があるような、心臓にすでに心不全になる基質が発見されている場合をいう。すなわち現在の定義上、高血圧症の患者さんはすべて心不全の超早期状態であるといえる。例えば米国では約50%の方が高血圧を発症するため、例えば、国民全体に高血圧にならないような指導を行うことや、高血圧症の早期兆候を見つけ、早期に介入を行うことなどが、すでに心不全を超早期に発見し、介入する方法として存在する。しかし、実際には全員に対してコストのかかる新たな方策を打つことは医療経済への圧迫のみならず、健康者がそのような縛りを受けることは好まないなど社会的な問題も発生する。そこで、従来の健診、生活指導に加えてどのようなことであれば、これらの問題を解決し、心不全を減らすことが出来るかがポイントである。

近年健康無関心層という言葉がある。長い年月をかけて発症する高血圧症は、長年にわたってチェックすることで早期発見につながるが、健診を受けていない人、健診で血圧高値を指摘されてもその後の対応を行わない人など、血圧測定を含めた様々な高血圧の管理について、無関心であることの問題点が指摘されている。世界的規模で行われた試算によると、高血圧の管理が適切に行われさえすれば、多くの疾患発症が抑制でき、健康にかかわる大きな諸問題が解決するとされている。高血圧の早期発見と適切な対応は、単純の様で意外と大きな問題であり、また、心不全の早期発見、抑制にもつながる。我々は、特殊なカメラを用いて、初期の高血圧症の兆候を検出するシステムを開発した。非接触でカメラの前に立てば、コロナ渦の体温測定のように、高血圧症をスクリーニングできる。このような機器は、いずれ乗り物やスマートフォンなどに搭載可能であり、日常生活の中で、非能動的に、非接触で健康管理を行うことが出来る未来があり得る。

次に、実際に心不全を発症した方は、すなわち前述のステージC以降の方の問題点である、心不全は繰り返し発症することについて考えてみる。心不全を発症し、入院加療を行うと、症状は改善し、退院することが出来る。しかし、入院の前の状態にまで戻ることはない。そのため、繰り返し入院するたびに心不全は悪化傾向になる。この繰り返し入院してしまうことが医学的、医療経済的な問題となっている。一方で、この心不全再発の兆候を医師の診察などによって早期に発見し、その段階に適した処方（治療）をすれば、入院が回避でき予後を改善できることが分かっている。しかし、多くの心不全は在宅で発生するものであり、心不全の症状である息切れやむくみ、全身倦怠感などは、他の疾患や疲労状態との鑑別が難しく、患者さん自身で早期に病院に来ることは必ずしも簡単でない。ごく一部の重症心不全患者さんにおいては、植込みデバイスによって、体内のセンサーから生体情報を取得し、毎日データが送信され、このデー

タの解析結果に基づいて、薬剤投与などを行うと、再入院や医療コストを低下させられることが明らかとなってきた。そこで我々は、このようなデバイスがない患者さんでも、同様のシステムが導入出来ないかを考えた。

近年人工知能の発展によって、心臓の情報を取得する心電図に新たな価値が見出されつつある。ヒトの目では測りきれない情報を心電図は含んでおり、この情報の中に心不全の早期兆候があるのではないかと仮説を立てた。まず、東大病院にこれまで通院されていた方や同院の健診センターで検診を受けた方などの心電図データを大量に用いて、心不全の症状と心電図の間連性を人工知能に学習させた。その結果、心不全の程度を心電図から把握できることが分かった。さらに、在宅で簡単に取得できる心電図や、腕時計から心電図をとることが出来るデバイスなどもあることから、このシステムは在宅で取得できる心電図でも使えることを確認した。在宅で時々心電図をとってもらえると、心不全に向かっているかどうかをグラフとして見る事が出来る。この結果、従来の外来で心不全の再発と診断され入院に至るタイミングよりも、一ヵ月程度早く心不全の悪化が検出できることが分かった。現在このシステムは、臨床研究や治験が行われている。

心不全の「未病」状態を検出するために

心不全を発症前から検出することで、最初の心不全の発症も抑制しようとする試みも行っている。前述のように高血圧症の方は全員ステージ A の心不全とされており、ステージ B の方は、心臓超音波検査を行った際に異常がある方と定義されている。すなわち、ステージ B の心不全は、心臓超音波検査を行わないと判定できない。心電図は全国の健診センターにあり、ほとんどの方が検査を受けるが、心臓超音波検査は本体の価格が高いこと、検査できる技士の数が限られていることから、心電図のように全員に対して、ステージ B の心不全かどうかを判定することは実質出来ていない。そこで、心電図をとるだけで、ステージ B の心不全かどうかを判定する人工知能アルゴリズムを開発した。心電図と心臓超音波検査の結果を人工知能に学習させることで、心電図のみから、心エコーの結果を予測し、ステージ B の心不全と診断されるような心臓内の心不全発症基質がありそうかどうかと判定するものである。これにより心電図しかない施設でのステージ B 心不全の早期検出が高まると考えている。現在健診センターで使用できるように準備を進めている。これができれば、息切れ・むくみなどの心不全症状の出現と入院治療（いわゆる心不全で入院してしまった）になる前に心不全になりそう患者を層別化することが可能となる。いわゆる心不全にとっての未病状態の検出であると考えている。

心不全の早期検出の未来

これまでに述べた心不全の早期検出は、どちらかという、生体情報を紹介に解析することによって、状態が悪くなったものを超早期に発見するというコンセプトの

ものである。一方で、心不全は症状が出現する一ヵ月前異常から何らかの変化があるとする研究がある、これは植込みデバイスが入った限られた患者さんのデータに基づくものであるが、たしかに、このように心不全は一ヵ月単位の経過で微小な変化が生じ、最終的に数日の経過で悪化するという経過である可能性はあり得る。そこで、植込みデバイスの入っている患者さんや、あるいは在宅で取得するデバイスの情報から大量の時系列データを取得する前向きなデータ収集を行っている。これまでの経過でも時系列データの解析から、より早期に未病状態を検出できる結果を得ている。慢性疾患で再発。再燃を繰り返す疾患はこのように在宅の時系列情報を用いて、数理モデルも構築などを併用することで、疾患発症の予測につながり、患者ごとの特性に合わせた治療を行う精密医療に繋げることで、再発率や入院を抑制し、患者さんの予後の改善や医療経済の圧迫の抑制につながると考えている。

致死性不整脈がもたらす心臓突然死

心臓突然死は、予期せぬ突然の心停止により生命を失う現象を指す。その名前が示す通り、発症から1時間以内に死亡するケースが大半を占める。日本の心臓突然死の発生頻度は年間約6万人と報告されている。これは日本人の死亡者全体の約10%に相当し、かなり高い頻度で発生していることを示している。さらに、全世界的に見ても、世界保健機関(WHO)によると毎年約1700万人が心血管疾患により死亡し、そのうちの約半数が心臓突然死と見られている。

心臓突然死の一般的な原因の一つが「心筋梗塞」である。心筋梗塞は、心臓への血液供給を担当する冠状動脈が詰まることで起こり、その結果、心筋(心臓の筋肉)の一部が壊死する。この壊死した心筋は正常な電気信号を伝えることができなくなり、心臓のリズムを乱す「不整脈」を引き起こす可能性がある。特に、心筋梗塞後に発生する致死性の不整脈は「心室細動」と呼ばれ、これが心臓突然死の直接的な原因となることが多い。

心室細動は、心室と呼ばれる心臓の主要なポンプ部分が高速で無秩序に収縮を繰り返す状態を指す。この状態になると、心臓は血液を全身に送り出すことができなくなり、極めて短時間で意識を失い、治療をしなければ死に至る。心筋梗塞後の心室細動は、壊死した心筋と健康な心筋との間で電気的な乱れが生じることから始まる。壊死した心筋は、電気信号を伝える速度が遅くなり、その結果、心筋の収縮のタイミングがずれてしまう。これにより、正常なリズムを保つことができず、不整脈が発生する。不整脈がひどくなると、心室細動に至ることがある。

心臓突然死は従来から急性で予測不能な事態であり、通常は何の警告もなく発生する。そのため、予防策としては、心筋梗塞やその他の心臓疾患の早期発見と管理、不整脈が発生した際に停止させる治療(例えば、植込み型除細動器)、そして健康的な生活習慣の維持が重要となる。また、一般市民に対する心肺蘇生法の普及教育も、心室細動からの回復と生存率向上に寄与する。

致死性不整脈が発生する機序

心臓のリズムをコントロールするのは、心筋細胞の電気信号である。これらの電気信号はイオンチャネルと呼ばれる特殊なタンパク質によって調整され、心臓の収縮と弛緩（拡張）を正確にコントロールする。しかし、遺伝子変異によりこれらイオンチャネルの機能が変化すると、心臓のリズムが乱れる不整脈を引き起こす可能性がある。

遺伝性の不整脈疾患の一つであるブルガダ症候群の中の多くは、心臓の電気活動を制御する遺伝子の一つが変異することで発症する。この遺伝子変異により、心筋細胞でのナトリウムイオンの流れが異常になり、心電図上で特徴的なパターン（ブルガダ型）を示すようになる。この異常な心電図だけでは無症状であるが、この変異をもって生まれた方がその後青年期以降になってから、何らかのトリガーによって、心室細動という危険な不整脈を引き起こす可能性があり、結果として心臓突然死を引き起こすことがある。

また、QT延長症候群も遺伝性の不整脈疾患の一つで、心電図上でのQT間隔（心室の収縮と弛緩を示す）が通常よりも長くなる状態を指す。これは、主に心筋細胞のカリウムイオンの流れを制御する遺伝子に変異があることで起こる。QT間隔が長くなると、心室細動などの危険な不整脈が発生しやすくなる。

これらの遺伝性不整脈疾患において、不整脈が発生するトリガーとなるのは様々である。特定の薬物、身体的なストレス、さらには深夜の休息時などが不整脈の引き金となることが知られている。しかし、これらのトリガーがなくとも、あるいはこれらのトリガーによらずに不整脈が生じることもある。そのため、遺伝性不整脈疾患を持つ人々に対する管理は、適切な診断と監視、そして発症を防ぐための予防策が必要となる。

致死性不整脈に対する早期発見

致死性不整脈に対する早期発見と介入は、命を救う上で極めて重要である。これを事前に予防または制御することで、突然死を防ぐことが可能になる。遺伝性の不整脈疾患がある場合、特定の遺伝子検査により早期に発見することができる。これにより、医師は個々の患者に対するリスク評価をより正確に行い、予防的な介入を提供することが可能になる。また、不整脈の治療方法も進化しており、薬物療法やカテーテルアブレーション（不整脈の原因となる心筋組織を焼き切る治療法）、前述の除細動器の植え込みなど、患者の状態や不整脈のタイプによって最適な治療法を選択することができる。

しかし、現状ではまだ多くの課題がある。まず、遺伝性の不整脈疾患はまだ完全に理解されていないため、全ての患者で遺伝子異常が検出できるわけではない。また、発症のトリガーも個々に異なり、完全に予防することは困難である。さらに、早期発見や治療法の適応も、患者の病歴や家族歴、年齢、性別など多くの要素によって左右され、全ての人に対して一概に適応できるわけではない。そのため、継続的な研究と、個々の患者に合わせた

包括的な治療計画が求められる。

心臓突然死の「未病」状態を検出するために

心臓突然死は現代においても、未解決の問題である。心臓突然死はその名の通り、ある時に心停止が生じてしまい、その原因はさまざまであるが、ここでは不整脈が出現し、その時点で死亡することを想定する。重症不整脈は出現した場合、心臓からの脳への血流が遮断されるため、約10分後には脳死に至る。この事象が発生した際に、近くに救護者が存在し、適切な心臓マッサージなどの対応やAEDの使用などによって、救命され社会復帰できる方もいるが、一人であったり、対応が遅れたりすることでその時点で帰らぬ人になることも多い。

この一人の状態であっても、重症な不整脈が出現した際に、体内に植え込んだデバイスが、自動的に不整脈の出現を感知し、電気ショックで対応してくれるICD。この装置を皮下に植え込むことで、不整脈による突然死はかなりの確率で免れることが出来る。

しかし、ICDは非常に高価であり、また、自動車運転に制限があるなど、簡単に多くの方に植え込むことは難しい。また、どのような方に植え込むべきかという指標はガイドラインで示されているが、ガイドラインに沿って植え込んでも、実際には致死性不整脈が一度の生じず、その結果、一度も電気ショックが作動しない方も多くみられる。そのため、どのような方が心臓突然死を生じる可能性があるのかを明確に判定し、予測するなどの研究が必要である。

この課題に対して、まずICDの入った患者さんのデータを前向きに多施設から収集できるシステムを開発した(ORFICE-Central)。大量に収集したデータの解析と病院で取得できる情報を総合し、ICDが植え込まれた患者さんの中で、どの方が近く重症不整脈が発生するかを予測するアルゴリズムを構築した。また、その違いはなにによってもたらされているのかについても解析を進めている。心電図や心臓超音波検査の結果をシミュレートする数理モデルを用いて解明を進め、解明した重症不整脈が発生する患者が有する特徴が治療の介入点にならないかどうかを検討している。

致死性不整脈による心臓突然死研究の未来

ここではこれまで述べてきた突然死に直結する致死性不整脈に加えて、脳梗塞を生じさせる心房細動についても述べる。

心臓突然死については、子孫に遺伝子し得るある特定の遺伝子の異常、すなわち遺伝性の致死性不整脈がある。遺伝子検査は、現在では、突然死の家系であったり、心電図異常、重症不整脈や心停止の既往があったりする場合に実施され診断される。突然死のリスクが高い場合には、ICDを植え込むわけであるが、いずれも姑息的な治療の域をでない。これらは単一遺伝子の異常が原因であるため、現在動物実験で可能性が見えてきている遺伝子編集によって根治できる可能性があるかもしれない。一方、ゲノムによる診療が安価で容易になってきた場合、そ

のような将来では、人生の極めて早期にゲノムの異常が分かった場合、その後どのように経過を見るかが課題となっている。例えばブルガダ症候群は、そのような疾患であるが、突然死の発症は早くても10代以降であり、40歳台で初めて不整脈が出現するケースも少なくない。0歳で診断された際に、その後10年から40年をどうするか？ICDを0歳から一生使用することは様々な理由でありえない。そこで、ゲノムの診断の後、様々な時系列情報を取得し、数理モデルや人工知能を用いることによって、リスクの階層化、個別治療の実践につながると思われる。

心房細動は、それそのものは致死性ではないが、脳梗塞を発症させる点が問題である。心臓が原因で生じた脳梗塞は死亡率が高く、後遺症は強いため社会復帰は困難な事が多い。心房細動は、単一遺伝子病ではないが、複数の遺伝子異常を総合すると心房細動の発症と関連することが知られてきた。これまで生活習慣病であるといわれていた疾患が、実際にはゲノムの異常が関与していることを示している。

この心房細動についても、ゲノム診断後のどのようにアセスメントするかの問題が発生する。我々は心房細動の早期兆候を心房細動が発症していない心電図から予測するアルゴリズムを人工知能で作成している。心電図はリアルタイムに変化しており、経年変化もある。ゲノム異常の影響が経年変化の中でどのように心電図に現れてくるのかについては、今後データ解析を行う必要があり、これもゲノム診療とその後のわずかの表現型の変化に基づいて個別治療に展開する社会を提供できる可能性がある。

おわりに

今回、心臓病における早期発見や未病状態の発見への試みを述べた。これまで、自覚症状や医師や家族などがそれぞれの技量によって早期の異常検出を行ってきたことになるが、近年の機械学習、深層学習、数理モデルによって、判定、予測、さらに早期介入によって新しい展開が期待できる。

Possibility of Ultra-Early Detection and Preclinical Diagnosis for Heart Failure and Sudden Cardiac Death

Katsuhito Fujiu

Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo, Japan 113-8655

Abstract

Heart disease can present suddenly, often leading to unexpected fatalities. While various treatments exist for non-fatal heart diseases, truly curative methods are scarce, with many therapies primarily palliative. Notably, heart diseases can be effectively managed when detected and addressed early. This article delves into the pursuit of early detection of heart failure death and sudden deaths resulting from arrhythmias. It also highlights research aimed at identifying pre-disease states of the heart for even timelier detection and explores future prospects in this domain. Furthermore, the article elaborates on the burgeoning relationship between genomic diagnosis, now increasingly practical, and the early detection of heart failure and fatal arrhythmias.

The principles of "early detection" and "early treatment" have been recognized since ancient times, but the strategies to achieve these goals have evolved. This article further delves into the current and forthcoming landscape in an era dominated by advancements in artificial intelligence and mathematical modeling. These technological strides offer promising avenues to enhance early detection and intervention strategies for heart diseases, potentially mitigating their severe impacts.

Keywords : Heart failure death, Arrhythmias, Genomic diagnosis, Artificial intelligence, mathematical models.