

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 17 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860582

研究課題名(和文)自動車事故と外傷の予防を目的とした反射性失神の危険予測

研究課題名(英文) Risk stratification of reflex syncope for prevention of trauma and traffic accidents

研究代表者

三輪 陽介 (Miwa, Yosuke)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：20549191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：反射性失神は、若年者から高齢者まで幅広く臨床で遭遇する頻度の高い失神の原因である。大部分が予後良好であるが、しばしば治療抵抗性で反復性である。また、外傷や交通事故につながる可能性があるため、失神を予防することは临床上重要な課題である。本研究において、失神に伴う外傷は初回発作だけでなく、同様の状況下で反復性失神が経験されたにもかかわらず、外傷を繰り返していることが明らかになった。失神をきたす同様の状況回避は、外傷や事故の予防につながる可能性が示唆された。また、反射失神と交通事故の関係について検討している。症例登録は計画通りに可能であり、研究結果について継続的な検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：Reflex syncope is the main cause of syncope which patients widely from young to elderly can suffer. Repeated syncopal episodes refractory to treatment were sometimes experienced although the majority are benign. It could lead to trauma and traffic accidents, therefore it is important clinical challenge to prevent syncope. In our study, it was revealed that trauma due to syncope was not caused only by the first attack but they had also trauma although repeated syncopal episodes were experienced under similar situation. It was suggested that avoidance of similar situation could facilitate to prevention of trauma and accidents. We are also examining the relation between reflex syncope and car accident. The registration of study population is possible as planned. Continuous survey is necessary.

研究分野：循環器内科

キーワード：反射性失神 外傷 交通事故

1. 研究開始当初の背景

一般人口における失神の発生率は、Framingham 研究で 6.2/1000 人年と報告されており、救急部門における失神の頻度は本邦で 3.5% であり、頻度の高い症候であるとともに、失神の再発率は 20~30% と報告されている。失神の原因について、Framingham 研究では心原性約 10%、非心原性のうち、血管迷走神経性が 21%、原因不明が 37% であった。心原性の死亡ハザード比は 2 倍以上であり、リスク層別化の前向き試験により複数のリスク層別化因子が報告され、救急外来などで用いられている。心原性失神の診断には心電図や心臓電気生理検査などが確立されており、ブルガダ症候群などのチャンネル病の診断および治療が行われている。一方、自律神経応答が病態の中心となっている血管迷走神経性失神の診断には、従来から病歴聴取を中心に、自律神経活動および応答異常を検出する目的で、ヘッドアップチルト試験による失神およびそれに至る血圧・心拍数変化を誘発することで、診断しているのが現状である。また、血管迷走神経性（反射性）失神の死亡ハザード比は失神のない群と同等で、予後は良好であると報告されているが、反射性失神再発に関する本邦での再発率は 30%/3 年程度と報告されている。しかし、外傷・転倒、交通事故に実際に暴露するリスクに関するエビデンスは乏しく、カナダでの 1995 年の後ろ向き研究では、運転中の失神のリスクは 0.33%/年、交通事故の危険性は 0.26%/年と報告されているのみである。また、就労中の失神のリスクについての検討はイタリアから 452 例の就労者を対象にした、cross-sectional survey study のみである。特に本邦における就労就学、特に職業運転手における自動車運転の可否の判断は、診察に当たった医師の判断によるところが多く、重大な社会問題になる一方で、判断の根拠になるデータが存在しないのが現状である。また、従来原因不明とされた患者の約半数が、近年植込み型ループレコーダー（ILR）により原因が明らかになっている。このような、診断的進歩のなかで、新たな疫学データおよびリスク因子の同定が求められている。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、下記の点である。

就学就労者における失神の疫学を調査する

反射性失神再発に関する背景、リスク因子を前向きに検討し同定する

反射性失神再発に伴う外傷・転倒、交通事故のリスク因子を前向きに検討し同定する

就学就労者における失神の疫学を調査する

失神患者が受診する際の窓口となる救急外来、神経内科、脳神経外科と共同で失神に関する疫学調査を実施する。当施設は、1・2

次救急外来、3 次救急外来を有しており、合併症をとまなう失神患者に關しての失神の疫学の調査が可能である。特に、近年当院における反射性失神関連外傷の診療実績は年間 50 例以上であり、十分な検討が可能であると考えている。

就学就労者における Questionnaire を用いた調査により、失神の有病率、状況、時期、背景を調査する。

反射性失神再発に関するリスク因子を前向きに検討し同定する

失神の診断は現在のガイドラインに沿って行う。反射性失神について病歴聴取、血液検査、心電図、X 線などの画像診断、24 時間ホルター心電図、ヘッドアップチルト試験など、従来からエビデンスを有するこれらの因子に加え、自律神経活動を反映する指標である baroreflex sensitivity (BRS)、heart rate turbulence (HRT)、heart rate deceleration capacity (DC) を測定し、新たな診断ツールやリスク層別化指標となり得るかについて前向きに研究する。治療は現在のガイドラインを遵守し病態の説明や、生活指導、薬剤の中止・減量、前駆症状時の回避、counter pressure maneuver、チルトトレーニングなどを行い、必要に応じて内服治療など内科的介入を行う。

反射性失神再発に伴う外傷・転倒、交通事故のリスク因子を前向きに検討し同定する

再発性失神に伴う交通事故危険因子を同定するため、運転の可能性のある患者に対して、運転中の血圧変動や自律神経活動を計測する。

(2) 1 年後、2 年後と遠隔期に再度 Questionnaire を用いたインタビューを行い、症状の経過、就学就労に与えた影響を経時的に調査する。

就学就労者における反射性失神の社会的損失、影響は未だ不明な点が多く、本邦におけるエビデンスはない。一方で、良性疾患であるため、疾病に対する啓蒙、予防を行うことで、この影響は最小限に抑制することが可能と考えられる。そのためにも、本邦における就学就労者における、影響の調査、危険因子の同定が重要である。

特に本邦における自動車運転の可否の判断は、診察に当たった医師の判断によるところが多く、重大な社会問題になる一方で、判断の根拠になるデータが存在しないのが現状である。これらの根拠となる本邦におけるデータは、社会的需要に応えるものと考えられる。特に、近年、職業運転手の失神による交通事故の報道があり、データの確立が急務である。また、従来原因不明とされた患者の約半数が、近年植込み型ループレコーダー（ILR）により原因が明らかになっている。このような、診断的進歩のなかで、新たな疫学データおよびリスク因子の同定が求められている。また、外傷・転倒を未然に予測することは、患者の

QOLの向上につながるるとともに、社会的影響、社会的損失を軽減することができると思われる。

我々は、今までに自律神経指標や心電学的指標を用いた心臓死や致死性不整脈のリスク層別化に取り組んできた。特に24時間ホルター心電図により測定が可能な新しい自律神経活動指標であるheart rate turbulence (HRT)やheart rate deceleration capacity (DC)は、従来から神経調節性失神の診断に用いられているHead up tilt testでの自律神経機能評価に加え、新しい自律神経活動の指標として有用性が期待される。特に、これらの指標を24時間ホルター心電図で測定し、運転中の自律神経活動を検討することは今までにない試みであり、独創的な点である。

当施設は、これらの検討を行うことが可能であり、新しい自律神経活動指標について近年研究実績を重ねており、自律神経活動に関する総合的な研究が行える数少ない施設であると考えている。リスク因子の確立は必要な運転禁止ばかりか、不要な運転禁止の減少にもつながるものと考えられ、社会経済的な有益性および患者個人のQOLの改善が図れるものと考ええる。

3. 研究の方法

循環器内科、神経内科、脳神経外科、救急医学、整形外科、と連携し、失神を主訴に来院した患者におけるデータベースに全例登録を行う。失神の診断は現在のガイドラインに沿って行い、血管迷走神経性失神について病歴聴取、血液検査、心電図、X線などの画像診断、24時間ホルター心電図、ヘッドアップチルト試験など、既存の因子に加え、新たに、自律神経活動指標であるbaroreflex sensitivity (BRS)、heart rate turbulence (HRT)、heart rate deceleration capacity (DC)を測定する。治療は現在のガイドラインを遵守し病態の説明や、生活指導、薬剤の中止・減量、前駆症状時の回避などを行い、必要に応じて内服治療など内科的介入を行う。最長で半年毎、外来で経過観察し、追跡調査を行い得られたデータを解析する。

(1)就学就労者における失神の疫学を調査するために、就学就労者を対象としたQuestionnaireを用いた調査を実施する。複数の教育機関、企業、団体を調査対象とし、多職種を対象とした。

(2)循環器内科、神経内科、脳神経外科、救急医学と共同で失神を主訴に来院された患者の登録を行った。

(3)検査はいずれも日常臨床で安全性の確立されている検査であるが、研究に対する登録に先立ち、倫理委員会で承認を得た説明用紙

を用いてインフォームドコンセントを行う。登録症例のデータ管理を行うため、データベースを作成し匿名化したうえでデータの管理を行う。

(4)行う検査は通常の診断に必要な内容とし、調査項目は病歴聴取、身体所見、血液検査(血球算定、尿検査、便中ヘモグロビン検査、凝固機能検査、電解質、腎機能、肝機能などの生化学検査、血糖、アンモニアなど)、12誘導心電図、X線、必要に応じてCT、MRI、超音波検査とした。

(5)心原性失神や反射性失神を疑う患者(もしくは原因不明失神)においては、心エコー、24時間ホルター心電図、24時間血圧計、ヘッドアップチルト検査、BRSを測定した。睡眠時呼吸障害の合併が疑われる場合には、睡眠時無呼吸検査を実施。

(6)自動車運転を今後も希望する患者を対象に、24時間ホルター心電図を用い不整脈の発現、自律神経活動(心拍変動解析(HRV)、HRT、DC)を記録した。

(7)登録された症例において、病状が安定していれば一年毎に経過観察を行う予定である。病状の変化により治療を変更した際には、安定後に再検査を行う。各検査は一般的にこれらの疾患でコンセンサスが得られた検査方法である。

(8)反射性失神に対する治療としての生活指導、counter pressure maneuver、チルトトレーニングは有効性が報告されている治療方法である。日常臨床では患者毎にその影響、実施状況が異なることが多い。そのため、最長半年毎に患者知識の確認と、トレーニングの実施状況の確認を行うとともに、自律神経活動指標の変化を経時的に観察する。QOLの変化について、治療介入前後での変化について定量的に評価した。

4. 研究成果

本研究において、失神を主訴に来院され、外相を伴った症例29例を対象に検討した。年齢分布は20歳台と60歳台に二峰性のピークを認め、失神時に外傷を受けた患者のうち、約65%が以前に同様の失神を経験していた。受傷部位は頭部や顔面が最多で約80%に認められた。受傷した患者の約30%が外科的処置を要した。失神に伴う外傷は初回発作だけでなく、同様の状況下で反復性失神が経験されたにもかかわらず、外傷を繰り返していることが明らかになった。失神をきたす同様の状況回避は、外傷や事故の予防につながる可能性が示唆された。

また、失神患者を対象とした自律神経活動機能の指標であるBRSについて検討した。BRS

は圧受容体反射を反映した指標である。反射性失神は疫学的に二峰性ピークを有する疾患であり、自律神経活動が加齢により変化することから病態が異なる可能性を考え、それぞれ若年者と高齢者間でBRSに差異が無いか検討した。連続35例の反射性失神患者を対象にMRSを検討した。高齢者におけるBRSは若年者のそれより有意に低値であった(4.17ms/mmHg vs. 6.76ms/mmHg; P = 0.02)。高齢者における反射性失神は自律神経活動異常を背景としているのに対し、若年者は正常自律神経活動であることが示唆された。また、就労者における失神の疫学について、アンケートを用い就労者における失神の疫学調査を行った。今後結果を検討し、発表予定である。さらに反射性失神と交通事故の関係について検討している。症例登録は計画通りに可能であり、研究結果について継続的な検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Miwa Y, Minamishima T, Sato T, Sakata K, Yoshino H, Soejima K. Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban. J Arrhythm. (査読あり) 2016 Jun;32(3):233-5.

Miwa Y, Soejima K, Sato T, Matsushita K, Sueoka J, Takayama N, Yoshino H. Dramatic improvement of refractory anemia caused by mechanical hemolysis in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy using dual-chamber pacing. J Arrhythm. (査読あり) 2015 Aug;31(4):243-5.

[学会発表](計 2 件)

Yosuke Miwa, Kyoko Soejima, Mizumi Saiko, Toshiaki Sato, Akiko Ueda, Ikuko Togashi, Kyoko Hoshida, Satoshi Higuchi, Noriko Matsushita, Yuichi Momose, Hideki Sato, Hideaki Yoshino. Difference of Baroreflex Sensitivity by Age in Patients with Reflex Syncope. The Joint Meeting of the 30th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society and the 32nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Electrocardiology. July 28-31 2015. Yokohama

長岡身佳, 三輪陽介, 佐藤俊明, 上田明子, 塚田雄大, 宮越睦, 星田京子, 樋口聡, 松下紀子, 百瀬裕一, 金谷允博, 吉野秀朗, 副島京子. 反射性失神における失神歴と外傷の関連性. 第29回日本不整脈学会学術大会, 第31回日本心電学会

学術集会, 合同学術大会, 2014年7月22日~25日, 神奈川県・横浜市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三輪 陽介 (MIWA, Yosuke)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号: 20549191