



Upper limit of vulnerability during defibrillator implantations predicts the occurrence of an appropriate shock therapy for ventricular fibrillation.

Yamashita, Soichiro

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2015-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6391号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006391>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)
学位論文の内容要旨

Upper limit of vulnerability during defibrillator implantations predicts the occurrence of an appropriate shock therapy for ventricular fibrillation.

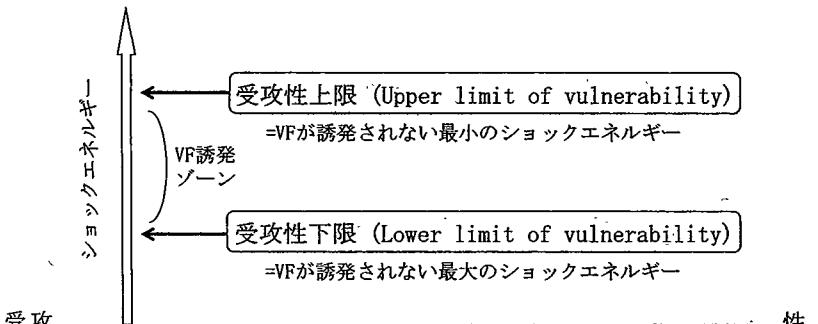
Upper limit of vulnerability と心室細動発生の関係性に関する研究

神戸大学大学院医学研究科医学専攻
循環器内科学
(指導教員: 平田 健一教授)
山下 宗一郎

背景

植え込み型除細動器(ICD)は、心臓突然死の予防に対する治療として確立されている。ICD植込み時に行う除細動テストは、致死性不整脈に対する除細動する安全域を確認する方法として広く用いられているが、実際に心室細動(VF)を起こして除細動を行うため、脳梗塞、心筋虚血の合併や、VFが停止できないといったリスクを有している。その代替法として受攻性試験(vulnerability test)がある。受攻性の上限(Upper limit of vulnerability; ULV)は、心室受攻期(T波)への電気ショックでVFを起こさない最も弱いショックエネルギーと定義され、除細動閾値(DFT)と相関することが示されている(図1)。

図1 電気ショックに対する心筋受攻性



性
試験はこのULVを測定する検査であり、臨床的にも受攻性試験はVFを起こさずに除細動安全域を確認できると報告されている。

本研究の目的は、受攻性試験の結果により、患者の臨床的アウトカムにいかなる差異があるかを評価するものである。

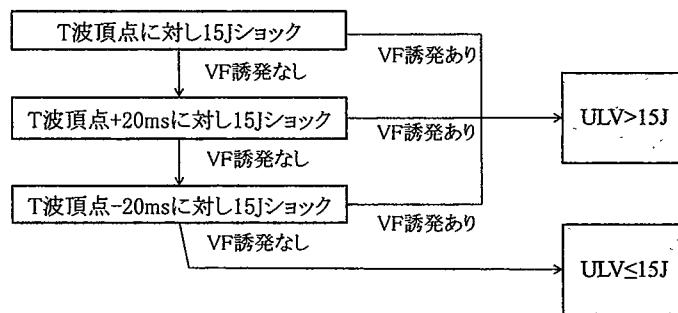
方法

本研究はICD植え込み患者を対象とした前向き観察研究である。一次エンドポイントはICD植え込み後の心室性不整脈に対するICDの適切作動とした。2009年2月から2012年12月までの間、ICDもしくは両室ペーシング機能付きICD(CRT-D)の新規植え込みまたはバッテリー交換を行った連続175症例を対象とした。うち165名に術中受攻性試験を行った。残り10名の施行しなかった理由は、超低心機能が4名、両側下肢動脈病変が2名、心室リードの感度不良のため除細動試験を要したもののが2名、拒否が2名であった。

病歴聴取と身体検査、12誘導心電図をすべての患者に行った。血液検査、心臓超音波検査は、全例手術前10日以内に施行した。投薬内容は手術時のものを評価した。植え込みデバイスはMedtronic社(Minneapolis, USA)、St.Jude medical社(St.Paul, USA)、Boston Scientific社(Indianapolis, USA)の製品を使用した。ショックリードはすべて右室心尖部に留置した。すべての患者において、植え込み前にインフォームドコンセントを得た。

次に受攻性試験の方法であるが、我々は以前、15Jの電気ショックを3つの連結期で落とす方法を報告しており、本研究においても全例同様の方法を用いてULVを計測した。まずRVリードから500msの連結期で8発ペーシングを行い、最終拍のペーシング刺激からT波の頂点までの時間を測定し、このポイントを心室受攻期と定義した。次に受攻期、受攻期±20msの3つの連結期で15Jショックを落とした。この3回のショックによりVFが誘発されなければULV<15Jと判断しテストを終了した。一方VFが誘発された場合にはULV>15Jと判断され、すぐに除細動を行った(図2)。

図2 受攻性テストのプロトコール



ICDの作動は、心室頻拍(VT)とVFに対する抗頻拍ペーシングとショック作動が設定された。

ICD患者のフォローアップは3から6か月間隔で、外来での問診とICD作動チェックを行った。ICD作動は、ICD内に記録された心内心電図を用いて不整脈専門医師により心室性不整脈に対する適切作動であるか否かが確認された。何らかのイベントが発生した場合には、ICDプログラムの変更や投薬変更などが担当医師の判断で施行された。

連続データは中央値±SDで表現され、ガウス分布のデータに対してはt検定を用いて比較した。非ガウス分布のデータに対してはMann-Whitney検定、ある

いはWilcoxonのノンパラメトリック検定を使用した。カテゴリーデータはパーセント表示し、その比較にはカイ二乗検定を用いた。生存率はKaplan-Meier曲線で表現し、Log-rank検定でアウトカムを比較した。過去にICD作動の危険因子と報告されている、年齢、NYHA分類、左室駆出率(LVEF)、QRS幅、脳性利尿ペプチド(BNP)、心房細動(AF)の既往、二次予防、抗不整脈薬やβプロッカーの使用、さらにULV>15Jについて、Cox回帰分析を用いて不整脈イベントとの相関を調べた。P値<0.05を統計学的有意と判断した。統計学的解析はSPSS ver.20(Chicago, USA)を用いて行った。

結果

表1に患者背景のサマリーをまとめた。平均年齢64歳で78%が男性であった。虚血性心疾患が33%、非虚血性心疾患が42%、器質的心疾患を持たないものが15%であった。ICD適応として一次予防が39%、二次予防が61%であった。ULV<15J群とULV>15J群の間で、年齢、性別、心疾患、NYHA分類、LVEF、BNPに差はなかった。唯一抗不整脈薬の使用がULV<15J群で多かった(21% vs. 8%, p<0.05)。

表1 患者背景

	ULV<15J (n=130)	ULV>15J (n=35)	p
フォローアップ期間、日	775±391	717±402	0.46
年齢、歳	64±14	65±13	0.84
男性、人	98(75%)	30(86%)	0.19
BMI, kg/m ²	22.6±3.9	22±3.1	0.13
体表面積, m ²	1.63±0.19	1.65±0.19	0.69
一次予防、人	45(37%)	19(54%)	0.22
シングルコイル、人	12(9%)	5(14%)	0.15
NYHA	1.8±0.4	1.7±0.5	0.52
虚血性心疾患、人	48(37%)	7(20%)	0.06
非虚血性心筋症、人	51(39%)	18(51%)	0.19
肥大型心筋症、人	10(8%)	1(3%)	0.22
器質的心疾患なし、人	17(13%)	7(20%)	0.3
その他、人	4(3%)	2(6%)	0.21
両室ペーシング、人	33(25%)	14(40%)	0.09
心房細動の既往、人	29(22%)	9(26%)	0.67
左室駆出率、%	45±17	46±18	0.27
左室拡張末期径、mm	55±10	56±12	0.28
QRS幅、ms	121±14	119±12	0.55
抗不整脈の服用、人	28(21%)	3(8%)	0.01
Bプロッカーの服用、人	106(82%)	26(74%)	0.34
脳性利尿ペプチド、pg/ml	196±77	222±90	0.22

察期間は 757 ± 396 日で、12人が死亡していたが、突然死はなかった。VF 発生は 17 人に、VT 発生は 36 人に発生した。Kaplan-Meier 曲線により、ULV>15J 群では ULV≤15J 群に比較して有意に VF 発生が多かった(図 3, Log rank $P=0.003$)。しかし VT のみで比較すると両群に差異は認めなかった(図 3, Log rank $P=0.140$)。Cox 回帰分析により、ULV>15J は VF 発生の独立因子であることが示された(表 2; ハザード比 6.25; 95% 信頼区間: 1.913 to 20.40; $p<0.01$)。抗頻拍ペーシングの成功率は両群間で有意差を認めなかった(74% vs. 90%, $p=0.35$)。

図3 VF発生に関するカプランマイヤー曲線

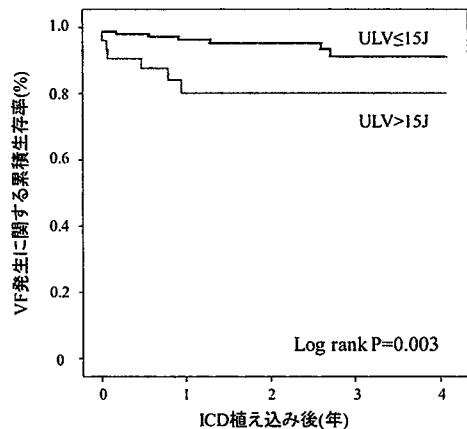


表2 VF発生のリスク因子

	単変量解析			多変量解析		
	EXP	p	95%CI	HR	p	95%CI
年齢	0.95	0.01	0.924-0.989	0.94	<0.01	0.913-0.982
NYHA	0.88	0.53	0.715-1.885			
QRS幅	0.82	0.80	0.311-5.022			
過去のVF既往	1.08	0.75	0.873-11.33			
虚血性心疾患	0.92	0.56	0.512-1.764			
非虚血性心筋症	1.08	0.66	0.438-3.133			
器質的心疾患なし	1.14	0.24	1.041-2.203			
心房細動の既往	1.20	0.78	0.324-4.443			
左室駆出率	1.01	0.54	0.976-1.047			
ULV>15J	4.78	<0.01	1.533-14.92	6.25	<0.01	1.913-20.40
抗不整脈薬の服用	0.37	0.31	0.122-1.899			
Bブロッカーの服用	0.49	0.26	0.149-1.659			

考察

本研究の結果により、電気ショックに対する心筋受攻性の拡大が、心室の電気的不安定性と関連していることが示された。これまでに ULV または DFT と心室性不整脈発生との関連に関する報告はない。そもそも心筋受攻期の電気ショックによる心室細動誘発メカニズムそのものが明らかではない。Mazeh らは 2 次元心筋モデルを用いて、心筋纖維の異方向性の程度が ULV に影響を与えることを示した。また Maharaj らは 3 次元心臓モデルを用いて、電気ショックによる VF 発生の解析を行い、イオン電流の貫壁性の不均一性が ULV を上昇させたとしている。彼らは、電気ショック後の興奮が、左室自由壁の興奮間隙に伝播する際、左室再分極過程の貫壁性の不均一性が強い例では、リエンントリーが発生しやすくなるため、ULV を上昇させるとしている。これらの報告から、ULV に影響を与える因子として、心筋纖維配列の不均一性や再分極過程の貫壁性の不均一性が挙げられるが、興味深いことにこれらの因子は VF 発生の因子としてもよく知られており、この共通点は本研究で示された結果を支持するものである。

VF 発生に関する因子はその他にも、心筋活動電位持続時間とそのダイナミクス、心筋内伝導時間、細胞内 Ca ハンドリングなどがあるが、これらと ULV/DFT との関係は不明である。

結論

ULV>15J は ICD 植え込み後の VF 発生の独立した予測因子である。電気ショックに対する心筋受攻性の拡大は、VF 発生の電気的不安定性と相関することが示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2506 号	氏名	山下 宗一郎
論文題目 Title of Dissertation	Upper limit of vulnerability during defibrillator implantations predicts the occurrence of an appropriate shock therapy for ventricular fibrillation.		
			Upper limit of vulnerability と心室細動発生の関係性に関する研究
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner	内村 善博	
	副査 Vice-examiner	溝渕 和司	
	副査 Vice-examiner	大庭 伸	

(要旨は1,000字~2,000字程度)

植え込み型除細動器 (ICD) は、心臓突然死の予防に対する治療として確立されている。ICD 植込み時に行う除細動テストは、致死性不整脈に対する除細動する安全域を確認する方法として広く用いられているが、実際に心室細動(VF)を起こして除細動を行うため、脳梗塞、心筋虚血の合併や、VF が停止できないなどの危険性を有している。その代替法として受攻性試験 (vulnerability test) がある。受攻性の上限 (Upper limit of vulnerability; ULV) は、心室受攻期への電気ショックで VF を起こさない最も弱いショックエネルギーと定義され、除細動閾値 (DFT) と相関することが示されている。受攻性試験はこの ULV を測定する検査であり、臨床的にも受攻性試験は VF を起こさずに除細動安全域を確認できると報告されている。本研究者らは、受攻性試験の結果により患者の臨床的アウトカムにいかなる差異があるかを評価する目的で検討を行った。

ICD 植え込み患者を対象とした前向き観察研究で、一次エンドポイントは ICD 植え込み後の心室性不整脈に対する ICD の適切作動とした。2009 年 2 月から 2012 年 12 月までの期間に ICD もしくは両室ペーシング機能付き ICD(CRT-D) の新規植え込みまたはバッテリー交換を行った連続 175 症例を対象とした。内 165 名に術中受攻性試験を行った。

血液検査、心臓超音波検査は、手術前 10 日以内に施行した。投薬内容は手術時のものを評価した。植え込みデバイスは Medtronic 社 (Minneapolis, USA)、St. Jude medical 社 (St. Paul, USA)、Boston Scientific 社 (Indianapolis, USA) の製品を使用した。ショッククリードはすべて右室心尖部に留置した。すべての患者において、植え込み前にインフォームドコンセントを得た。

受攻性試験については、本研究者らは 15J の電気ショックを 3 つの連結期で落とす方法を報告しており、本研究においても全例同様の方法を用いて ULV を計測した。まず RV リードから 500ms の連結期で 8 発ペーシングを行い、最終拍のペーシング刺激から T 波の頂点までの時間を測定し、このポイントを心室受攻期と定義した。次に受攻期、受攻期±20ms の 3 つの連結期で 15J ショックを落とした。この 3 回のショックにより VF が誘発されなければ $ULV \leq 15J$ と判断しテストを終了した。一方 VF が誘発された場合には $ULV > 15J$ と判断され、すぐに除細動を行った。

患者の観察は 3~6 か月間隔で、外来での問診と ICD 作動チェックを行った。ICD 作動は、ICD 内に記録された心内心電図を用いて不整脈専門医師により心室性不整脈に対する適切作動であるか否かが確認された。何らかのイベントが発生した場合には、ICD プログラムの変更や投薬変更などが担当医師の判断で施行された。

ガウス分布のデータに対しては t 検定を用いて比較した。非ガウス分布のデータに対しては Mann-Whitney 検定、あるいは Wilcoxon のノンパラメトリック検定を使用した。カテゴリーデータはパーセント表示し、その比較にはカイ二乗検定を用いた。生存率は Kaplan-Meier 曲線で表現し、Log-rank 検定でアウトカムを比較した。過去に ICD 作動の危

陥因子と報告されている、年齢、NYHA 分類、左室駆出率(LVEF)、QRS 幅、脳性利尿ペプチド (BNP)、心房細動(AF)の既往、二次予防、抗不整脈薬や β ブロッカーの使用、さらに $ULV>15J$ について、Cox 回帰分析を用いて不整脈イベントとの相関を調べた。

対象患者の背景については、平均年齢 64 歳で 78%が男性であり、虚血性心疾患が 33%、非虚血性心疾患が 42%、器質的心疾患を持たないものが 15%であった。ICD 適応として一次予防が 39%、二次予防が 61%であった。 $ULV\leq15J$ 群と $ULV>15J$ 群の間で、年齢、性別、心疾患、NYHA 分類、LVEF、BNP に差はなかった。唯一アミオダロンの使用が $ULV\leq15J$ 群で多かった (21% vs. 8%, $p<0.05$)。

観察期間は 757 ± 396 日で、12 人が死亡していたが、突然死はなかった。VF 発生は 17 人に発生した。Kaplan-Meier 曲線により、 $ULV>15J$ 群では $ULV\leq15J$ 群に比較して有意に VF 発生が多かった。Cox 回帰分析により、 $ULV>15J$ は VF 発生の独立因子であることが示された。抗頻拍ペーシングの成功率は両群間で有意差を認めなかった。

これらの結果により、電気ショックに対する心筋受攻性の拡大が、心室の電気的不安定性と関連していることが示された。これまでに ULV または DFT と心室性不整脈発生との関連に関する報告はなかった。以前の報告から、 ULV に影響を与える因子として、心筋織維配列の不均一性や再分極過程の貫壁性の不均一性が挙げられるが、興味深いことにこれらの因子は VF 発生の因子としてもよく知られており、この共通点は本研究で示された結果を支持するものであった。

本研究より、受攻性の上限 $>15J$ は ICD 植え込み後の VF 発生の独立した予測因子であり、電気ショックに対する心筋受攻性の拡大が心室の電気的不安定性と関連していることが示された。本研究は植え込み型除細動器植込み時に行う受攻性試験における受攻性の上限測定が致死的不整脈予測に関して重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。