



Clinical Characteristics of Induced Nonclinical VentricularTachycardia In Nonischemic Cardiomyopathy

岡嶋, 克則

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2007-03-06

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2928

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002928>

※ 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。



【 1 8 6 】

氏 名・（本 籍） 岡嶋 克則 （ 兵庫県 ）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学 位 記 番 号 博ろ第2003号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成19年3月6日

【 学位論文題目 】

Clinical Characteristics of Induced Nonclinical Ventricular
Tachycardia In Nonischemic Cardiomyopathy

（非虚血性心筋症において誘発される非臨床的心室頻拍の
臨床的特徴）

審 査 委 員

主 査 教 授 秋田 穂東

教 授 大北 裕

教 授 石井 昇

[緒言]

非虚血性拡張型心筋症 (DCM) 患者は突然死をきたす危険が高く、その原因として心室頻拍 (VT) が密接に関連しているとされる。心臓電気生理学的検査 (EPS) では、臨床的に認められた VT と同形の VT (clinical VT) が再現性をもって誘発され、かつ抗不整脈による誘発抑制が得られた場合には、その抗不整脈薬使用後の予後は良好であるとされていた。しかしながら、VT を有する DCM 患者において、EPS で誘発される非臨床的心室頻拍 (non-clinical VT) の臨床的意義は明らかでない。

本研究は、DCM 患者において誘発された non-clinical VT の臨床的特徴及びその意義と、その治療におけるアミオダロンの効果について検討した。

[方法]

I 対象

持続性 VT を有する DCM 患者 28 名 (平均年齢 54 ± 10 歳, 男性 18 例, 女性 10 例) である。

II 心臓電気生理学的検査

全患者に対して検査の説明を行い、書面にて同意を得たうえで EPS を施行した。EPS 前には半減期の 5 倍以上の期間、抗不整脈薬を中止した。大腿静脈より、透視下にて高位右房、ヒス束近傍、右室心尖部又は流出路に電極カテーテルを留置し、右室心尖部および流出路から閾値の 2 倍から 4 倍の出力かつ 1ms のパルス幅で基本刺激周期 600ms、400ms において 2 連発までの期外刺激を加えた。その後、連続刺激を 2 対 1 心室捕捉となるまで加え、最後に 3 連発期外刺激を施行した。刺激は血行動態の破綻する持続性 VT 或いは心室細動が誘発されるまで施行した。血行動態の維持できる VT が誘発された場合には、プロトコールを続行した。検査の間は、同時に 12 誘導心電図を記録した。

III 定義

持続性 VT は 30 秒以上持続、或いは血行動態の破綻する VT とし、非持続性 VT は 6 連発以上で 100bpm 以上、かつ 30 秒以内に自然停止するものとした。臨床的に 12 誘導心電図で捉えられている VT と同一波形の VT が誘発された場合、clinical VT とし、自然発作で認められていない単形性または多形性 VT が誘発された場合を non-clinical VT とした。

IV 抗不整脈薬

抗不整脈薬の選択は EPS に基づいて決定した。VT の誘発が可能であった 24 症例に対し、I 群薬静注後 (20 例)、またはアミオダロンの経口投与後 (4 例、平均投与日数 25 ± 8 日) に再度プログラム刺激による VT の誘発を行い、5 連以下の心室応答に抑制された場合を有効とした。EPS にて有効な薬剤が決定できなかった場合はホルター心電図による薬効評価にて、薬剤の選択を行った。

V 経過観察

誘発された VT の心電図波形より、患者群を non-clinical VT 群 (NCVT 群; $n=11$) と clinical VT 群 (CVT 群; $n=13$) に分類した。両方の VT が誘発された場合 ($n=5$) は、NCVT 群とした。各患者は 2 から 4 週間毎に平均 21 ± 23 ヶ月の経過観察を行った。不整脈イベントは、持続性 VT の再発、埋込型除細動器 (ICD) 植込例における初回適切作動、または突然死を来したものとした。

VI 統計

2 群間の比較には unpaired Student's t-test または chi-square 法を用いた。また、2 群間の不整脈事故回避率について、Kaplan-Meier 法を用いて、比較を行った。

[結果]

I 患者群の特徴 (NCVT 群 vs. CVT 群)

平均年齢 (56 ± 9 歳 vs. 53 ± 10 歳)、性別 (男性 8 例 / 女性 3 例 vs. 男性 6 例 / 女性 7 例)、心房細動の有無 (2 例 vs. 3 例)、左室拡張末期容積 (116 ± 16 vs. 137 ± 50 ml/m²)、左室駆出率 (43 ± 13 % vs. 34 ± 13 %)、ホルター心電図上の VT の有無 (71% vs. 90 %)、加算平均心電図による心室遅延電位の陽性率 (86% vs. 63%)、平均観察期間 (19 ± 19 ヶ月 vs. 24 ± 28 ヶ月) について、両群間に差は認めなかった。尚、 β 遮断薬は NCVT 群の 5 例、CVT 群の 6 例に投与されていた。

II VT の特徴

NCVT 群と CVT 群において、自然発作の VT 周期に差は認められなかったが、誘発された VT 周期は NCVT 群で有意に短かった (272 ± 40 ms vs. 327 ± 64 ms)。また、NCVT はより強力な期外刺激にて誘発される例 (3 連刺激を要した例: 50 % vs. 15 %) が多かった。

III 薬効評価と経過観察

VT の誘発された 24 症例に対し、薬効評価を施行した。

1) NCVT 群

I 群薬は 9 例中 3 例、アミオダロンは 2 例中 1 例で有効と判定された。合わせて 4 例 (36%) で有効薬を選択し得た。有効薬投与下に、4 例中 3 例 (75%) で不整脈事故を認め、抗不整脈は全例 I 群薬投与例であった。再発した不整脈は以前と異なる波形の VT 1 例と、突然死 2 例 (うち 1 例は aborted sudden death) であった。救命し得た 2 例に対しては、後日、ICD の植え込みを施行した。

一方、EPS で有効薬を選択し得なかった 7 例のうち、不整脈イベントは 3 例 (43%) に認めた。I 群薬投与中の 1 例が突然死し、ICD 植え込みを受けていた 2 例 (I 群薬 1 例、アミオダロン 1 例) が適切作動を経験した。1 例で VT 再発時の心電図が捉えられ、以前とは異なる波形であった。不整脈事故を認めなかった 4 例では、3 例がアミオダロン、1 例は I 群薬で経過観察を受けていた。

2) CVT 群

I 群薬は 11 例中 5 例、アミオダロンは 2 例中 0 例で有効と判定され、合わせて 5 例 (38%) で有効薬を選択しえた。有効薬投与下に、5 例中 4 例 (80%) で不整脈事故 (VT 3 例、突然死 1 例) を認めた。

一方、EPS で有効薬を選択し得なかった 8 例のうち、不整脈イベントは 3 例 (38%) に認め、1 例が突然死 (アミオダロン内服中)、2 例 (アミオダロン 1 例、I 群薬 1 例) が VT 再発であった。不整脈事故を認めなかった 5 例では、2 例がアミオダロン、3 例は I 群薬で経過観察を受けていた。

3) 両群の比較

合わせて、不整脈事故は NCVT 群の 6 例 (55%) と CVT 群の 7 例 (54%) で認められた。経過観察中の不整脈事故発症率は Kaplan-Meier 法にて、両群に差を認めなかった。これらの患者群のうち、突然死 (aborted sudden death または ICD の適切作動を含む) を来した症例は NCVT 群の 5 例 (45%) と CVT 群の 3 例 (23%) であった。EPS にて有効薬を決定しえた症例においても、不整脈事故は NCVT 群の 3 例 (75%) と CVT 群の 4 例 (80%) で、突然死は 2 例 (50%) と 1 例 (20%) で認められた。

[考案]

今回の研究対象となった患者群はいずれも拡張型心筋症に合併した致死性心室性不整脈を有する例であるが、誘発される NCVT は CVT 同様に、薬剤治療

に対して抵抗性であることが判明した。また、従来報告されているとおり、NCVT はより強力なプログラム刺激で誘発されることが多く、また、その VT 周期は誘発される CVT よりも有意に短かった。EPS で誘発される CVT に対する薬効評価を行い、有効と判定された薬剤を用いることにより、不整脈事故を長期に渡って避けうとする報告もあるが、DCM 患者においては、その意義は限られているとする報告もある。今回の対象で NCVT が誘発された患者群の予後は不良であり、また、再発した場合の VT 波形は、心電図を捉えられた例の検討では、いずれも過去とは違った VT が出現していることから、多くの不整脈基質を有しているものと考えられた。また、薬効評価で有効薬を決定し得た例においても高い不整脈事故の再発を認め、これらの患者群に対する EPS の有効性には限界があるものと考えられた。

これらの患者群に対する薬物治療において I 群薬とアミオダロン (III 群薬) による予後の比較をしてみると、不整脈事故は I 群薬で経過観察となった 15 例中 10 例 (67%) に認められたのに対し、アミオダロン投与例では 9 例中 3 例 (33%) であった。NCVT 群に限っても、アミオダロン投与を受けた 5 例中再発を認めたのは 1 例のみであった。以上のことから、致死的不整脈を有する DCM 患者においては、抗不整脈剤による不整脈事故の予防には限界があり、積極的な ICD の植え込みが必要であると考えられたが、ICD 植え込み下の作動予防には、I 群薬に比しアミオダロンがより有効となる可能性が考えられた。

[結語]

非虚血性拡張型心筋症患者において電気生理学的検査で誘発される非臨床的心室頻拍は、臨床的心室頻拍と同様に薬物治療に抵抗性であり、薬効評価には限界があることから、埋込型除細動器による治療を併用する必要がある。アミオダロンは不整脈事故の再発を抑制し、突然死の危険あるいは埋込型除細動器の作動を抑制しうると考えられる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2005 号	氏 名	岡嶋 克則
論文題目 Title of Dissertation	Clinical Characteristics of Induced Non-clinical Ventricular Tachycardia In Non-ischemic Cardiomyopathy 非虚血性心筋症において誘発される非臨床的心室頻拍の臨床的特徴		
審査委員 Examiner	主 査 秋田 規夫 Chief Examiner 副 査 石井 昇 Vice-examiner 副 査 大井 祐 Vice-examiner		
審査終了日	平成 19 年 2 月 21 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

非虚血性拡張型心筋症 (DCM) 患者は突然死をきたす危険が高く、その原因として心室頻拍 (VT) が密接に関連しているとされる。本研究は、DCM 患者において電気生理学的検査 (EPS)で誘発された非臨床的心室頻拍 (non-clinical VT) の臨床的意義について検討した。持続性 VT を有する DCM 患者28名を対象としてEPSを施行した。右室心尖部および流出路から基本刺激周期600ms、400msにおいて3連発までの期外刺激及び連続刺激を、血行動態の破綻する持続性 VT 或いは心室細動が誘発されるまで施行し、同時に12誘導心電図を記録した。臨床的に12誘導心電図で捉えられている VT と同一波形の VT が誘発された場合、clinical VT(CVT)とし、自然発作で認められていない単形性または多形性 VT が誘発された場合を non-clinical VT(NCVT)とした。治療に必要な抗不整脈の選択は EPS に基づいて決定した。VT の誘発が可能であった24症例に対し、I群薬静注後(20例)、またはアミオダロン(III群薬)の経口投与後に再度 EPS による VT の誘発を行い、5連以下に抑制された場合を有効とした。誘発された VT の心電図波形より、患者群を NCVT 群 (n=11)と CVT 群 (n=13)に分類し、不整脈イベント (持続性 VT の再発、埋込型除細動器 (ICD) 植込例における初回適切作動、または突然死)の有無につき、21±23ヶ月の経過観察を行った。両群間において、平均年齢、性別、心房細動の有無、左室拡張末期容積、左室駆出率、ホルター心電図上の VT の有無に差は認めなかった。次に VT の特徴について、自然発作の VT 周期に差はなかったが、誘発された VT 周期は NCVT 群で有意に短く(272±40 ms vs. 327±64 ms)、また、NCVT はより強力な期外刺激にて誘発される例(3連刺激を要した例: 50% vs. 15%)が多かった。薬効評価とその後の予後については、NCVT 群ではI群薬は9例中3例、アミオダロンは2例中1例で有効と判定された。有効薬投与下に、4例中3例(75%)で不整脈事故を認め、全例I群薬投与例であった。再発した不整脈は以前と異なる波形の VT 1例と、突然死2例であった。一方、EPSで有効薬を選択し得なかった7例のうち、不整脈イベントは3例(43%)に認めた。I群薬投与中の1例が突然死し、ICD 植え込みを受けていた2例(I群薬1例、アミオダロン1例)が適切作動を経験した。1例で VT 再発時の心電図が捉えられ、以前とは異なる波形であった。不整脈事故を認めなかった4例中、3例がアミオダロン、1例はI群薬で経過観察を受けていた。CVT 群では、I群薬は11例

中 5 例、アミオダロンは 2 例中 0 例で有効と判定され、有効薬投与下に 5 例中 4 例 (80%) で不整脈事故 (VT 3 例、突然死 1 例) を認めた。一方、EPS で有効薬を選択し得なかった 8 例のうち、不整脈イベントは 3 例(38%)に認め、1 例が突然死 (アミオダロン内服中)、2 例 (アミオダロン 1 例、I 群薬 1 例)が VT 再発であった。不整脈事故を認めなかった 5 例では、2 例がアミオダロン、3 例は I 群薬で経過観察を受けていた。両群の比較合わせて、不整脈事故は NCVT 群の 6 例 (55%) と CVT 群の 7 例 (54%)で認められ、経過観察中の不整脈事故発症率は両群に差を認めなかった。今回の研究対象となった患者群は拡張型心筋症に合併した致死性心室性不整脈を有する例であるが、誘発される NCVT は CVT 同様に、薬剤治療に対して抵抗性であり、より強力な期外刺激で誘発されることが多く、その VT 周期は誘発される CVT よりも有意に短かった。NCVT が誘発された患者群の予後は不良であり、また、再発した場合の VT 波形は、いずれも過去とは違った VT が出現していることから、多くの不整脈基質を有しているものと考えられた。また、薬効評価で有効薬を決定し得た例においても高い不整脈事故の再発を認め、これらの患者群に対する EPS の有効性には限界があるものと考えられた。これらの患者群において I 群薬とアミオダロンによる予後の比較をしてみると、不整脈事故は I 群薬で経過観察となった 15 例中 10 例 (67%) に認められたのに対し、アミオダロン投与例では 9 例中 3 例 (33%) であった。以上のことから、致死的不整脈を有する DCM 患者においては、抗不整脈剤による不整脈事故の予防には限界があり、ICD の植え込みが必要であると考えられたが、その作動予防には、I 群薬に比しアミオダロンがより有効となる可能性が考えられた。
本研究は非虚血性拡張型心筋症患者において、従来ほとんど行われなかった、電気生理学的検査で誘発される非臨床的心室頻拍の意義を検討したものであるが、臨床的心室頻拍と同様に薬物治療に抵抗性であり、薬効評価には限界があることを示したことについて重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。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。