

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	高野 俊樹
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 870 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Clinical Predictors of Recurrent Ventricular Arrhythmias in Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Recipients With Coronary Artery Disease - Lower Left Ventricular Ejection Fraction and Incomplete Revascularization- (ICD 二次予防植え込み虚血性心疾患患者における心室性不整脈再発の臨床的要因)
論文審査委員	主査 教授 土田 正則 副査 教授 齋藤 玲子 副査 教授 南野 徹

博士論文の要旨

背景：植え込み型除細動器(ICD)は、心室頻拍や心室細動などの致死的心室性不整脈による突然死ハイリスク患者における突然死予防の標準的治療である。しかし、ICD 適切作動を認める患者は、非 ICD 作動患者に比べ優位に死亡率が高いことが知られている。また、ICD の頻回作動は患者の生活の質を低下させ、精神的苦痛が増加することも報告されている。それゆえ、ICD 植え込み患者における心室性不整脈再発に対する臨床的予測因子は重要である。しかしながら、二次予防 ICD 植え込みを施行された虚血性心疾患患者における心室性不整脈再発の臨床的予測因子は明らかにされていない。

手法：突然死二次予防目的に ICD 植え込みを施行された虚血性心疾患患者連続 96 名を後ろ向きに追跡し、心室性不整脈に対する長期 ICD 適切作動率及び、ICD 適切作動に対する臨床的因子に関して解析した。臨床データはすべて ICD 植え込み以前のものを使用した。左室径は経胸壁心エコーにおける 2D エコー図を用いて測定し、左室駆出率は Techholz 法を用いて算出した。血行再建に関しては解剖学的完全血行再建の有無で判定し、冠動脈造影検査で血管径 1.5mm 以上の冠動脈において一か所でも 50%狭窄以上を有した場合、非完全血行再建と定義した。ICD 植え込み後の患者は 1-3 か月おきに ICD チェックが行われた。心室性不整脈に対して除細動あるいは抗頻拍ペーシングが認められた場合、ICD 適切作動と定義した。

結果：平均観察期間(2.4 年)の内、ICD 適切作動は 41 名(42.7%)に認められた。心室頻拍に対する ICD 作動は 34 名(82.9%)で心室細動に対する ICD 作動は 7 名(17.1%)であった。心室頻拍に対する ICD 作動患者の内、17 名に抗頻拍ペーシングによる治療が行われた。ICD 適切作動患者と非 ICD 作動患者との比較では、NYHA 分類や ICD 植え込み前の心室性不整脈の種類に有意差は認めなかった。心筋梗塞責任血管は左冠動脈前下行枝が最も多く、次いで右冠動脈、左冠動脈回旋枝の順であったが、ICD 適切作動の有無に有意差は認めなかった。ICD 適切作動患者は非 ICD 作動患者に比し、有意に左室拡張末期径が拡大($62.3 \pm 1.3 \text{ mm}$ vs. $54.6 \pm 1.1 \text{ mm}$, $P < 0.001$)、左室駆出率が低下($36.3 \pm 2.0\%$ vs. $45.7 \pm 1.8\%$, $P < 0.001$)し、非完全血行再建が増加(70.7% vs.

45.5%, P=0.014)していた。冠動脈危険因子、内服薬、血液検査データ、冠動脈病変数、血行再建法、非血行再建病変数に関しては両群間で有意差は認めなかった。ICD 累積作動率は1年で26.0%、3年で53.1%、5年で64.6%であった。ICD 累積作動率を左室拡張末期径中央値(≥ 58 mm vs. < 58 mm)、左室駆出率($< 35\%$ vs. $\geq 35\%$)および完全血行再建の有無でそれぞれ比較した。左室拡張末期径が ≥ 58 mm で有意に ICD 累積作動率が増加(log-rank test, $P < 0.001$)、左室駆出率 $< 35\%$ でも有意に ICD 累積作動率が増加(log-rank test, $P < 0.001$)した。有意差は認めなかったが、非完全血行再建は ICD 累積作動率が増加する傾向(log-rank test, $P = 0.072$)を認めた。

Cox 比例ハザードモデルは、左室拡張末期径、左室駆出率を連続変数で解析した model A と左室拡張末期径を ≥ 58 mm で左室駆出率を $< 35\%$ で区切りカテゴリー変数で解析した model B で解析を行った。model A では左室駆出率(HR 0.950; 95% CI 0.925-0.975; $P < 0.001$)および、非完全血行再建(HR 2.293; 95% CI 1.133-4.637; $P = 0.021$)が ICD 適切作動における予測因子であった。model B では血清クレアチニン値(HR 1.294; 95% CI 1.020-1.641; $P = 0.034$)、左室駆出率 $< 35\%$ (HR 3.713; 95% CI 1.920-7.180; $P < 0.001$)および非完全血行再建(HR 2.406; 95% CI 1.179-4.910; $P = 0.016$)が ICD 適切作動における予測因子であった。

考察：当研究での長期 ICD 適切作動率は既知の大規模研究と同程度の頻度であることが確認された。また、低左室駆出率が致死性不整脈発症の強力なリスクであることは以前からよく知られている。一方で本研究は、解剖学的完全血行再建が二次予防 ICD 植え込みを施行された虚血性心疾患患者において ICD 適切作動の臨床的予測因子であることを示した初めての研究である。心室性不整脈発症メカニズムにはリエントリとトリガードアクティビティーがある。陳旧性心筋梗塞ではリエントリによる機序が主体と考えられていた。既知の報告から心筋虚血が心室性不整脈のトリガーとなることが示唆されており、本研究から陳旧性心筋梗塞患者においても、心筋虚血が不整脈原性に関与している可能性が示唆された。

結論：低左室駆出率および非完全血行再建が二次予防 ICD 植え込みを施行された虚血性心疾患患者における心室性不整脈再発の独立因子であった。これらの結果は、二次予防 ICD 植え込みを施行された虚血性心疾患患者の管理を改善する可能性がある。

審査結果の要旨

二次予防ICD植え込みを施行された虚血性心疾患患者における心室性不整脈再発の臨床的予測因子は明らかにされていない。

申請者は、突然死二次予防目的に ICD 植え込みを施行された虚血性心疾患患者連続 96 名を後ろ向きに追跡し、心室性不整脈に対する長期 ICD 適切作動率及び、ICD 適切作動に対する臨床的因子、左室径、左室駆出率、解剖学的完全血行再建の有無に関して解析した。心室性不整脈に対して除細動あるいは抗頻拍ペーシングが認められた場合、ICD 適切作動と定義した。

平均観察期間(2.4 年)の内、ICD 適切作動は 41 名(42.7%)に認められた。

ICD 適切作動患者は非 ICD 作動患者に比し、有意に左室拡張末期径が拡大(62.3 ± 1.3 mm vs. 54.6 ± 1.1 mm, $P < 0.001$)、左室駆出率が低下($36.3 \pm 2.0\%$ vs. $45.7 \pm 1.8\%$, $P < 0.001$)し、非完全血行再建が増加(70.7% vs. 45.5% , $P = 0.014$)していた。

低左室駆出率が致死性不整脈発症の強力なリスクであることは以前からよく知られているが、本研究では、解剖学的完全血行再建が二次予防 ICD 植え込みを施行された虚血性心疾患患者において ICD

適切作動の臨床的予測因子であることを初めて示しており、ICD 植込み患者の不整脈管理における完全血行再建の重要性を示した点で学位論文としての価値を認める。