

学 位 論 文 要 旨

氏 名 西成田 亮



論 文 題 目

「ペースメーカー植込み患者で検出された頻脈性心房性不整脈の
予測因子及び合併疾患に関する臨床研究」

指 導 教 授 承 認 印

阿部 明子



ペースメーカー植込み患者で検出された頻脈性心房性不整脈の

予測因子及び合併疾患に関する臨床研究

氏名 西成田 亮

序論

心房細動 (Atrial fibrillation: AF) は最も頻度の高い頻脈性不整脈であり、その罹病は脳梗塞や心不全の発症、さらに死亡率の増加と関連している。最近の報告によると、臨床的な AF はその罹患のみならず発作の持続時間が重要であり、長時間の心房細動発作と心不全発症の関連が示されている。AF の早期診断は、脳梗塞や心不全を含む心イベントを回避するための臨床的介入を早期から可能にするという意味で臨床的に重要であるが、随時記録される 12 誘導心電図や Holter 心電図など従来の診断方法では限界がある。最近では、植込みデバイス (CIED: cardiac implantable electronic device) による持続的なリズムモニタリングが、主要な不整脈エピソードを診断するために使用されており、心房頻拍や AF に代表される心房頻脈性不整脈 (AHREs: atrial high rate episodes) の検出に有用であることが示されている。これらの不整脈は、無症候性である症例も多いことから、CIED に記録された情報を分析することで、従来の診断ツールよりも早期に正確な診断することが可能になった。

AHREs は、AF 既往のない患者において脳梗塞や全身塞栓症のリスクを増加させることが報告されている。また、長時間の AHREs (5.5 時間/30 日間) は全身塞栓症のリスクを 2 倍増加させるとの報告もある。心不全に関しては、Jeff S. Healey らが AHREs と心不全入院との関連性はないと報告している一方で、本邦からの報告では AHREs は心不全増悪のリスク因子であるとする報告もある。今回、私は CIED で診断される AHREs と予後、主に心不全の発症と増悪との関連を検討するために当院の CIED 症例の AHREs と心イベントについて検討した。研究 I では AF の既往のない CIED 症例において、新規に発症した AHREs と心不全イベントとの関連性を検討した。研究 II では、AHREs の新規発症と 12 誘導心電図上の P 波幅のばらつき (P wave dispersion [PWD]) の関連について検討を行った。PWD は左房拡大や心房内伝導障害を反映すると考えられている心電図指標であり、当科でも過去の研究においてその AF 発症予測指標としての意義を報告している。

研究 I . ペースメーカー植込み患者で検出された頻脈性心房性不整脈(AHREs)と心不全イベントの臨床的関連の研究

【背景】 CIED 患者における新規の AHREs 発症と脳梗塞や全身塞栓症との関連性は報告されているが、心予後との関連性に関してはエビデンスが少なく、十分な解明には至っていない。

【目的】 ペースメーカー植込み患者において検出された AHREs と心不全イベントの臨床的関連を検討する。

【方法】 2010 年から 2014 年に新規に DDD ペースメーカー植込みを行った患者 258 名のうち、AF 既往のある患者群を除外し、104 名を抽出した。その 104 名をペースメーカー植込みから 1 年以内の AHRE の有無で 2 群間のイベント発生を評価した。さらに、104 名を AHRE

の6か月間の積算時間中央値を用いて、AHREなし群、短時間AHRE群(<中央値)、長時間AHRE群(\geq 中央値)に分け、3群間のイベント発生を評価した。AHREの検出は、脈拍数170/分以上で5分以上持続する頻脈性心房性不整脈とした。心不全イベントは入院及び外来薬物追加治療を行ったものと定義した。

【結果】104名のうち、34名にAHREが検出された。AHREの有無による2群間での Kaplan-Meier 分析において、心不全イベントはAHREが検出された群において統計学的に有意に多く認めた($p<0.001$)。AHRE積算時間中央値は22時間/6か月であった。AHRE積算時間による3群間でのコックスハザード分析では、長時間AHRE群(≥ 22 時間)はAHREなし群と比較し有意に心不全イベントを多く認めたが[HR(hazard ratio)=7.9;95% CI(confidence interval),2.2-31.8; $p=0.002$]、短時間AHRE群(<22時間)とAHREなし群では、統計学的有意差は認めなかった(HR=3.8;95% CI,0.5-19.9; $p=0.163$)。

【結語】長時間のAHRE(22時間以上/6か月)は将来的な心不全イベントとの関連性を認め、心予後不良な独立したリスク因子であることが示唆された。

研究Ⅱ．ペースメーカ植込み患者におけるAHREsの新規発症に関連する臨床因子(PWDを含む)に関する検討

【背景】P wave dispersion (PWD)は12誘導心電図のP波幅のばらつきを示す指標で、12誘導内の最大P波幅と最小P波幅の差として算出される。当科のこれまでの研究においてPWDとAF発症との関連性が報告されているが、AF既往のないCIED症例において、AHREsの新規発症を予測する臨床因子に関しては、PWDも含め十分に解明されていない。

【目的】ペースメーカ植込み患者において、AHREsの新規発症に関連する臨床因子を解明する。

【方法】2010年から2014年に新規にDDDペースメーカ植込みを行った患者258名のうち、AF既往のある患者群を除外しかつデバイス植込み術前に洞調律の12誘導心電図を施行できた101名を抽出した。その101名をペースメーカ植込みから1年以内のAHREの有無で2群間の臨床背景を比較した。P wave dispersion (PWD)は、12誘導心電図において測定された洞調律時の最大P波時間と最小P波時間の差として定義した。

【結果】104名のうち、34名にAHREが検出された。AHREの有無による2群間比較では、AHREが検出された群において、洞不全症候群患者の割合が多かった($p<0.05$)。また、P波解析では、AHREが検出された群において、最大P波時間及びPWDが統計学的に有意に長いという結果であった。AHREの新規発症に関する多変量解析では、PWDは独立した予測因子であった[OR(odds ratio):1.11;95% CI,1.06-1.17; $p<0.0001$]。さらにROC(receiver operating characteristic)解析では、AHRE新規発症を予測するための最も精度の高いPWDカットオフ値は、48mmであった(感度88.2%、特異度79.1%、AUC0.90, $p<0.0001$)。

【結語】P wave dispersionは、ペースメーカ植込み患者において、AHRE新規発症の独立した予測因子であることが示唆された。

考察と今後の展望

研究Ⅰでは、CIED植込み後に新規に発症するAHREと心不全イベントとの関連性についてAHREの時間比率も含めて検討を行った。本研究におけるCIED患者のAHRE検出率は33%であり、先行研究(20-60%)とほぼ同程度であった。AHREと心不全イベントとの関連性を説明する機序として、1) AHREそれ自体が左室機能を悪化させる、2) AHREが心房リモデリングを引き起こし、心房の電氣的、構造的機能障害を引き起こす、3) 様々な病的因子により引き起こされた左室機能障害のサロゲートマーカーとしてAHREが生じる、という3つの機序が想定される。長時間のAHREは将来的な心不全のリスクがあるため、カテーテルアブレーションや薬物治療など早期に介入を検討する必要がある。

研究Ⅱでは、AHREの新規発症を予測する臨床因子としてPWDという新たなパラメータの

有用性が示された。PWD の延長は心房の拡大や心房内伝導の遅延および不均一性を反映していると考えられている。すなわち、PWD の延長は心房の電氣的/構造的リモデリングを反映した指標である可能性があり、結果として AF 患者における催不整脈性を示すと考えられる。AHRE は過去の研究や研究 I で示されている通り、脳梗塞や全身塞栓症、心不全イベントと関連がある。研究 II ではこの AHRE と PWD の関連を示すことが出来たが、PWD は比較的簡便に解析可能な指標であることから、より多くの症例にスクリーニングを行うことが出来る。AHRE 発症予測因子としての PWD を指標として設定できれば、CIED 患者を含めたより多くの症例における AHRE 新規発症を予測することが可能となり、必要な症例に適切な治療介入を行うことで重大な心合併症を回避できる可能性がある。

私が行ったこの一連の検討により、無症候性心房細動の臨床的重要性が示された。現状は AHRE に対する抗凝固薬や抗不整脈薬投与、カテーテルの介入等、国内外のガイドラインでの詳細な記載はされていないが、本研究が今後の臨床の一助になることを願ってやまない。今後、さらに多くの症例において同様な検討を重ね、AHRE の診断精度や予後、ならびに PWD の指標としての有用性を追試し、詳細な前向き研究を行う必要がある。