

学位論文要旨

氏名 白川 裕基



論文題目

「植込み型除細動器植込み患者の遠隔モニタリングによる心拍
変動解析を用いた致死性不整脈イベントの予測に関する臨床研究」

指導教授承認印

阿部 圭司



植込み型除細動器植込み患者の遠隔モニタリングによる心拍変動解析を用いた致死性不整脈イベントの予測に関する臨床研究

氏名 白川 裕基

序論

遠隔モニタリング (remote monitoring: RM)は本邦で 2008 年に導入され、植込み型心臓電気デバイス (CIED, Cardiac Implantable Electronic Device) においてその機能を監視し、デバイスデータや心拍変動、不整脈イベント、治療内容などの情報を医療従事者に転送する機能のことである。RM のデバイス監視能が対面診療と同等の精度を有すること、不整脈の検出や治療内容の確認などが対面診療に比べて早期に可能であることが報告されている。

心拍変動 (heart rate variability: HRV)とは、心臓の拍動間隔に観察される生理的かつ自発的なゆらぎで、生理的洞性不整脈に対応する。心電図から一拍毎の洞調律の QRS 間隔を msec 単位で測定し、その変動、つまりゆらぎの大きさを様々な指標を用いて定量化する。HRV は、自律神経活動の指標や致死性不整脈・突然死の予測因子としての有用性も報告されている。HRV の解析法とその意義としては、主に時間領域の解析で代表される長時間 HRV 解析は心疾患の予後予測に用いられる。

【背景】

2018 年時点で本邦の突然死の発症数は年間約 12 万人であり、そのうち約 7 万人が心臓突然死である。その原因としては、致死性不整脈である心室頻拍/心室細動(ventricular tachycardia/ventricular fibrillation: VT/VF)が多い。致死性不整脈の発生には様々な因子が関与するが特に自律神経活動に関する報告が多い。

HRV と致死性不整脈に関する報告の多くは 24 時間心電図を用いた HRV 解析であり、これらの結果は不整脈イベント直前の変化であるために実臨床での予測因子としての有用性には乏しい。CIED の RM により様々な情報が取得可能となったが、RM を用いた長期的データに基づく HRV と VT/VF の予測に関する報告は少ない。

【目的】

植込み型除細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD)の RM を用いて、致死性不整脈イベントの予測因子を検討した。

【方法】

2014 年 2 月から 2018 年 5 月の間に RM が可能な ICD が植込まれた連続 33 例を対象に、観察期間中の VT/VF イベントの有無で 2 群に分けた。VT/VF あり群の観察期間は RM 開始から最初の VT/VF イベントまでに設定し、VT/VF なし群は VT/VF あり群の平均観察期間で統一した。2 群間において、臨床データやデバイスデータ、HRV の時間領域指標である SDNNi (standard deviation of NN intervals-index)を比較した。SDNNi は「24 時間の中の 5 分全ての NN 間隔の標準偏差の平均値」と定義されている。デバイスデータと SDNNi は、観察期間中の平均値、最大値、最小値、最大値と最小値の差を比較した。

【結果】

中央値で 12 ヶ月の観察期間中に 10 人の患者が VT/VF イベントを起こした。年齢以外の性別や器質的心疾患・心血管危険因子、心電図・心エコーパラメータは、両群間で統計学的有意差は認めなかった。デバイスチェックでのペーシング率、心室期外収縮の総数、心房/心室リードインピーダンス・波高値においても両群間で統計学的有意差は認めなかったが、SDNNi は VT/VF あり群はなし群と比較してその平均値、最大値、最小値が高値であり、両群間で統

計学的有意差を認めた。

ROC 解析では、観察期間の SDNNi の平均値で 100msec、最大値で 185msec、最小値で 52msec を超える症例は、致死性不整脈発生の高リスク患者である可能性が高いと考えられた。

続いて、VT/VF あり群において、VT/VF イベント前の SDNNi の変動の有無を評価した。SDNNi のベースラインデータを SDNNibase とし、そこからの差を Δ SDNNi と定義した。イベント前のデータとの差を Δ SDNNipre、観察期間のデータとの差を Δ SDNNiobs とし、両者を比較した。 Δ SDNNipre は、イベント前 7 日間または 28 日間の SDNNi との差、 Δ SDNNiobs は SDNNibase とイベント前 7 日または 28 日を除く観察期間の差とした。VT/VF イベントの 7 日前に Δ SDNNi の最大値は減少、7 日と 28 日前にその最小値は上昇した。つまり、不整脈イベント前に SDNNi の変動幅が減少することを示した。

ROC 解析では、 Δ SDNNipre の最大値が 47 msec より低下した場合、または Δ SDNNipre の最小値が -42 msec より上昇した場合、VT/VF イベントが発生する可能性があると考えられた。

【結語】

RM を用いた HRV の時間領域指標の解析は、致死性不整脈イベント発生の高リスク患者を特定し、その予測因子として有用である可能性がある。

考察と今後の展望

致死性不整脈と自律神経活動に関しては、交感神経緊張は致死性不整脈を誘発し、副交感神経緊張は交感神経に拮抗するように不整脈発生を抑制し、この作用は交感神経緊張下で増強すると言われている。しかしながら、不整脈の発生に交感神経緊張と副交感神経活動低下のどちらが主に関与するかについては、報告によりその解釈が異なっている。

SDNNi の生理学的意義とその正確なメカニズムは明らかではないが、その他の HRV パラメータと同様自律神経活動を反映すると報告されている。本研究より、SDNNi が高値であることは自律神経活動の不均衡さを表すと考えられ、致死性不整脈発生のリスク増加を示す可能性がある。

さらに、致死性不整脈イベント前の SDNNi の変動幅の減少は心拍のゆらぎの減少を反映していると考えられる。一般的には、生理的なゆらぎの減少や消失は、疾患やそのリスク、さらには死亡率の増加と関連すると言われている。本研究における致死性不整脈イベント前のゆらぎの減少は過去の報告に矛盾しない。本研究の結果は過去の 24 時間心電図を用いた不整脈イベント数分～数時間前の変化とは異なり、7 日または 28 日前の変化を示しており、その予測因子としてより有用である可能性がある。

私が行ったこの一連の検討により、致死性心室性不整脈の予測因子としての HRV の臨床的重要性が示された。現状は HRV に対する早期治療介入や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、HRV の診断精度や予後ならびに致死性心室性不整脈の予測因子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。