

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	循環病態科学領域循環病態内科学教育分野 氏名 石田 祐司
<p>(論文題目) Clinical features and predictors of lethal ventricular tachyarrhythmias after cardiac resynchronization therapy for primary prevention of sudden cardiac death (心臓再同期療法後に生ずる致死性心室性不整脈の臨床像とその予測因子に関する検討)</p> <p>背景：心室内伝導障害を伴う重症心不全症例に対して心臓再同期療法（CRT）は自覚症状と生活の質の改善をもたらし、さらに心臓突然死のリスクを減少させ、予後を改善する。CRT 後に出現する致死性心室性不整脈（VA）の発生率は継続的に増加することが指摘されているが、その臨床像や突然死のリスクに関する検討は十分なされていない。</p> <p>方法：</p> <p>患者背景 対象は 2006 年 8 月から 2012 年 7 月まで弘前大学医学部附属病院において持続性 VA の既往を有さず、心室内伝導障害を伴った治療抵抗性重症心不全症例で心臓突然死の一次予防目的に植込み型除細動器付き両室ペースメーカー（CRT-D）植込みがなされた連続 128 症例である。(平均年齢 <math>68 \pm 10</math> 歳、男性 90 例、平均左室駆出率 (LVEF) <math>27 \pm 7\%</math>)。臨床的背景、心エコー図、心電図のデータは CRT-D 植込み前に収集した。CRT-D 植込みの適応は日本循環器学会の不整脈の非薬物治療ガイドラインに準じた。心不全の基礎疾患は虚血性心筋症 (ICM) 29 例 (23%)、拡張型心筋症 77 例 (60%)、肥大型心筋症 9 例 (7%)、サルコイドーシス 4 例 (3%)、その他であった。非虚血性心疾患 (NICM) が 99 例 (77%) であった。</p> <p>フォローアップデータ CRT-D 植込み後の全ての患者は 3-6 カ月ごとにデバイス外来を受診しフォローアップがされた。遠隔モニタリングシステムが導入された患者は定期的な送信も検討の対象とし、患者データとデバイスデータを収集した。定期的なフォローアップ以外では、有症候性の不整脈エピソード時や予定外の入院の際にもデバイスインテロゲーションを行った。全ての持続性 VA の発生状況とデバイス作動状況を解析し、適切作動と不適切作動の判断は複数の循環器専門医が心内電位図を判読して決定した。CRT 後に出現する初回の VA の臨床像および VA の危険因子を検討した。</p> <p>結果：</p> <p>CRT-D 植込み後に生ずる VA の発生率 平均観察期間 <math>1,009 \pm 566</math> 日間に 30 例 (年率 13%/年) で持続性 VA に対する除細動器の適切作動を認めた。CRT-D 初回作動までの期間は中央値で <math>496 \pm 94</math> 日間であった。大多数の初回 VA エピソードは単形性心室頻拍 (28 例、93%) で平均心拍数は毎分 <math>187 \pm 30</math> 回であった。2 例 (7%) のみが多形性心室頻拍/心室細動であった。患者背景を CRT-D の適切作動の有無で 2 群間に分けた。作動群 30 例の基礎疾患は NICM 26 例 (87%)、ICM 4 例 (13%) であり、NICM 例が多い傾向を示したが統計学的有意差は認めなかった (<math>P=0.1633</math>)。作動群で非持続性心室性頻拍 (NSVT) の既往を有する症例が有意に多かった (作動群 77% ; 非作動群 30%、<math>P&lt;0.0001</math>)。他の患者背景に 2 群間の患者背景に有意差は認めなかった。</p> <p>VA エピソードのタイプと治療モード VA の治療に成功したモードは 60% が抗頻拍ペーシング (ATP)、40% がショック治療 (カルディオバージョン 33% ; 除細動 7%) だった。</p> <p>除細動器の適切作動の予測因子 年齢、性別、LVEF、基本調律、CRT-D 植込み前の QRS</p>	

幅、CRT-D 植込み前の QT 時間、虚血の有無、NSVT の既往、アミオダロン、 $\beta$  ブロッカー、アンジオテンシン変換酵素阻害薬もしくはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の内服の有無を変数として多変量解析を行った。その結果、NSVT の既往のみが CRT-D 適正作動の独立した予測因子であった(ハザード比 5.29 ; 95% 信頼区間 2.37-13.39 ;  $P < 0.0001$ )。

**NSVT の既往と VA 発症との関連およびその予後** NSVT の既往を有する症例は 52 例中 23 例(44%)で CRT-D 適正作動を認めた。一方 NSVT の既往のない症例では 76 例中 7 例(9%)のみ作動を認めた(Log rank test,  $p < 0.0001$ )。全死因死亡で比較すると、NSVT 既往を有する症例での死亡率は 35 例中 17 例(49%)であるのに対し、NSVT 既往のない症例では 70 例中 6 例(9%)であった。さらに VA の有無で全死因死亡を比較すると VA 症例での死亡率は 30 例中 15 例(50%)であったのに対し、VA のない症例では 98 例中 8 例(8%)であった。NSVT は VA 出現のリスク因子であり、かつ予後因子でもあることが示された。

**結論：**心臓突然死の一次予防目的に CRT-D が植込まれた重症心不全において平均 34 か月間の観察期間中に約 20 % の症例で VA に対する適正作動が確認され、その割合は経時的に増加した。CRT 後に出現する初回 VA の多くは ATP で停止する単形性心室頻拍であり、charging 中の ATP 治療を積極的に活用すべきである。NSVT は CRT 後に生ずる VA の独立した予測因子であることが示された。