

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

榎本善成より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2732 号

学位申請者 : 榎 本 善 成  
えの もと よし なり  
榎 本 善 成

学位審査論文: Impact of the relationship between the defibrillation threshold (DFT) and clinical outcomes in recipients of modern era implantable cardioverter defibrillator (ICD)

(現代の植込み型除細動器移植後患者における除細動閾値と臨床転帰の関連性)

著 者 : Yoshinari Enomoto, Mahito Noro, Masao Moroi, Masato Nakamura, Kaoru Sugi

公 表 誌 : International Heart Journal DOI: 10.1536/ihj.16-487

論文内容の要旨 :

背景:

植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator: ICD)は、心突然死のリスクが高い患者群において、1 次予防及び2 次予防の双方の観点から、心突然死を低下させる有効な心臓デバイスである。ICD が適切に作動する事を確認する為に、ICD 植え込み終了後に除細動閾値試験(defibrillation threshold test: DFTT)を行う事は必須であるとされてきた。しかし最近の報告によると、DFTT を行っても不整脈死を減らす事ができないとの報告もあり、DFTT を行うか否かは施設間の判断に任されているのが現状である。このような背景の中で、DFTT を施行した患者群において、除細動閾値(defibrillation threshold: DFT) とその後の臨床転帰の関連性を評価することで、ICD 植え込み後の患者管理に重要な情報をもたらす可能性がある。そこで我々は、ICD 植え込みを施行しかつ DFTT を施行した患者の除細動閾値を調査するとともに、除細動閾値とその後の臨床転帰の関連性についての研究を行った。

方法:

本研究は、東邦大学医療センター大橋病院で施行した、単施設後ろ向き臨床研究である(橋承 15-87)。対象患者は、2012 年 1 月から 2015 年 1 月までに ICD 植え込みを行い、ICD 植え込み術の術最後に DFTT を施行した連続 81 症例とした。対象患者の背景は、平均年齢 64.6 ± 13.8 歳、男性が 66 例(81.5%)、平均左室駆出率 43 ± 19.5%であり、基礎心疾患として虚血性心筋症が 39.5%

を占めていた。また、心突然死の1次予防の為にICD植え込みを行った患者が40.7%であった。抗不整脈薬であるアミオダロンは44.4%の患者に、 $\beta$ 遮断薬は61.7%の患者に投与されていた。DFTTの具体的な方法は、術最後にshock on Tあるいは高周波連続刺激を行う事により心室細動を誘発し、ICDの治療出力を低出力から段階的に出力を上げていき各患者の除細動閾値を測定した。除細動閾値は、ICDの作動により心室細動が停止した最小出力(J)と定義した。DFTTの結果に基づき、各患者を高除細動閾値群と非高除細動閾値群に分類した。高除細動閾値群の定義として、心室細動を停止させるために要したICD出力が25Jより高いもの、あるいは植え込みデバイスの最大出力と除細動閾値の差が10J未満の症例とした。ICD植え込み後、各患者は4ヶ月毎に外来での経過観察を行い、臨床転帰に関わるイベントの発生がないかどうかの確認を行った。本研究の主要複合エンドポイントは、心室性不整脈の出現、心不全入院を含む心血管イベントの発生及び全死亡とした。

#### 結果：

DFTTを行った患者の平均除細動閾値は、 $11.6 \pm 9.24$ Jであった。高除細動閾値を呈したのは11例(13.6%)であり、高除細動閾値を呈した群では、非高除細動閾値群と比較し心房細動の合併が有意に多かった(63.6% vs 24.2%,  $P=0.007$ )。観察期間中(中央値432日：151日-1146日)22例(27.2%)でイベントを生じ、その内訳として3例(3.7%)で死亡(いずれも非心臓死)、11例(13.6%)で心不全入院、8例(9.9%)で心室性不整脈を生じた。イベントを生じた群ではイベントを生じなかった群と比較し、有意に左室駆出率が低く( $31.1 \pm 16.7$  vs  $43 \pm 19.5$ ,  $P<0.001$ )、推定GFR値が低く( $54.7 \pm 30.6$  vs  $66.3 \pm 30.2$  ml/min./ $1.73$  m<sup>2</sup>,  $P=0.034$ )、心房細動の罹患率が高く(54.5 vs 20.3%,  $P=0.035$ )、またDFT値が高かった( $17.4 \pm 12.6$  vs  $9.5 \pm 6.5$  J,  $P<0.001$ )。ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析の結果、高除細動閾値である事が、イベント発生を予測する唯一の因子であった(オッズ比4.54, 95%信頼区間1.03-21.9,  $P=0.045$ )。

#### 考案と結語：

DFTと臨床転帰の関連性についての報告は限られており、初期モデルのICD植え込み患者ではDFTが高い患者程、死亡率が高いと報告されている。今までの報告と比較し本研究は、より新しいモデルのICDが植え込まれており、さらに基礎心疾患として虚血性心筋症の患者割合が少ない事が特徴として挙げられる。本研究結果から、ICD機種や基礎心疾患の種類に関わらずDFTが高い程、心血管イベント及び全死亡の割合が高い事が示された。この結果に基づき、DFTTを施行した患者群においてDFTが高値であった場合、心血管イベントの発生や死亡が生じる可能性が高く、患者ケアをより細かく行う必要があると考えられる。本研究の限界点として対象症例数が少ない事、単施設の後向き研究の結果である事等が挙げられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

|               |     |         |
|---------------|-----|---------|
| 学位番号乙第 2732 号 | 氏 名 | 榎 本 善 成 |
| 学位審査担当者       | 主 査 | 池 田 隆 徳 |
|               | 副 査 | 渡 邊 善 則 |
|               | 副 査 | 並 木 温   |
|               | 副 査 | 赤 羽 悟 美 |
|               | 副 査 | 杉 山 篤   |

学位審査論文の審査結果の要旨 :

植込み型除細動器(ICD)治療は、心臓突然死あるいは致死性不整脈に対する有効な治療法として確立している。以前は、ICDが臨床の場で適切に作動するかを前もって確認するため、ICD 植え込み後に shock on T あるいは高周波連続刺激で心室細動(VF)を誘発し、除細動できるかを調べる除細動閾値(DFT)試験を必ず行っていた。最近では、DFT 試験を行うことが少なくなったが、ICD デバイスは日々進歩しており、現在使用している ICD が植え込まれた患者群において、DFT 値とその後の臨床転帰の関連性を評価することは、臨床的に意義がある。申請者はその点に注目し、単施設での後ろ向き観察研究を行った。

対象は ICD 植え込み患者連続 81 症例であった。平均左室駆出率  $43 \pm 19.5\%$  であり、基礎心疾患として虚血性心筋症が 39.5%、心臓突然死の一次予防のために ICD を植え込んだ患者が 40.7% を占めた。方法としては、ICD の治療出力を低出力から段階的に上げていき、各患者において DFT 値 (ICD の作動により心室細動が停止した最小出力) を測定した。患者は高 DFT 群と非高 DFT 群、イベント群と非イベント群に分類された。高 DFT は、心室細動を停止させるために要した ICD 出力が 25J より高いもの、あるいは植え込みデバイスの最大出力と除細動閾値の差が 10J 未満と定義された。主要エンドポイントは、心室性不整脈の出現、心不全入院を含む心血管イベントの発生、全死亡のいずれかと定義された。高 DFT を呈したのは 11 例 (13.6%) であった。高 DFT 群は非高 DFT 群と比較して心房細動の合併が有意に多かった。観察期間中 (中央値 432 日に 22 例 (27.2%) でイベントが認められた。イベント群は非イベント群と比較して、左室駆出率が低く、推定 GFR 値が低く、心房細動の罹患率が高く、DFT 値が高かった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、高 DFT を示すことがイベント発生を予測する唯一の因子であった。

平成 30 年 2 月 27 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。質問として、新規植え込み例では DFT 試験をいつ行ったか、心疾患の違いで結果に差は生じなかったか、心機能や心形態のパラメータについて検討したか、イベントの定義を変更すると異なった結果になったのではないかと、薬物 (アミオダロン) 使用の有無で差が生じなかったのはなぜか、2 群の分け方は妥当であったか、通電リードの差による違いはなかったか、除細動時に麻酔剤のようにかけたか、DFT 測定のための出力インターバルをどのように設定したか、などが主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切かつ論理的に返答した。

以上より、現代の ICD 植え込み後患者において DFT 値と臨床転帰の関連性を評価した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。