

Heart Rhythm Podcast

Month: November 2018

Language: Japanese

Written by:

Peng-Sheng Chen, MD

Indiana University School of Medicine

Translated by:

Mitsunori Maruyama, MD

Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

日本医大千葉北総病院循環器科の丸山です。編集長の **Dr. Peng-Sheng Chen** が作成した **Heart Rhythm** 2018 年 11 月号に掲載された論文のダイジェストをお送りします。

今月の注目論文は、アリゾナ・メイヨークリニックの **Lee** らの報告で、心臓植込みデバイス感染のため経静脈リード抜去を行った患者に生じる脳卒中についての研究です。**Dr. Daniel Morin** による著者インタビューが **journal website** でご覧いただけます。

著者らは、メイヨークリニックが有する 3 つの三次医療機関でデバイス感染により経静脈リード抜去を行った全ての患者、**774** 名を後ろ向きに解析しました。このコホートでの脳卒中発生率は **1.9%** でした。脳卒中をきたした患者の **46.7%** に卵円孔開存が見られたのに対し、脳卒中のない患者で卵円孔開存が見られたのは **12.9%** のみでした。卵円孔開存を有する患者がデバイス感染で経静脈リード抜去を行う場合、特に右側の疣贅や右-左シャントを認める例では、脳卒中のリスクが高いと著者らは結論しています。本研究の結果は、経静脈リード抜去を行う前に卵円孔開存のスクリーニングを行う正当な理由になる可能性があります。心臓植込みデバイス感染の患者における脳卒中の発症は重大な結果となりうることから、本研究の知見は臨床的に重要です。ただし本研究は後ろ向き研究であり、また術前に卵円孔開存の有無を調べて可能なインターベンション治療を行うことが脳卒中の発生を減らすか否かは分かりません。

次の論文は、マサチューセッツ州ボストンにあるベス・イスラエル・ディーコネス・メディカル・センターの **Waks** らの報告で、心臓植込みデバイスによる持続的な心房

細動モニタリングをガイドとした間欠的抗凝固療法についての研究です。著者らは、デュアルチャンバー・ペースメーカーもしくは植込み型除細動器を用いた心臓調律の持続的評価により、心房細動エピソードを認める時期のみ **DOAC** で抗凝固療法を行えば、持続的な抗凝固療法より出血リスクを減らし、血栓塞栓症リスクも上昇しないという仮説を立てました。持続モニタリングが可能な **48** 名の患者を計 **14,826** 日間モニタリングしました。**DOAC** の使用日数は **3,763** 日で、慢性投与に比べ抗凝固状態の時間は **75%** 減少しました。血栓塞栓症を発症した患者はいませんでした。心房細動の発作頻度が低く、血栓リスクが中等度以下の患者では、ペースメーカーまたは **ICD** をガイドとした **DOAC** の間欠的使用は実行可能であり、抗凝固状態の時間を大幅に減らせると著者らは結論しています。このパイロット研究の結果は、デバイスガイドの **DOAC** 治療が抗凝固薬の慢性投与に変わる選択枝となる可能性を示唆しています。より大規模の臨床研究を行って本研究の結論を検証する必要があります。

次の論文は、心房細動患者における虚血性脳卒中リスクの季節的変動を調べた研究で、台湾、台北榮民総医院の **Liao** らの報告です。本研究は台湾のナショナル・データベースを用いて、**2000** 年から **2012** 年までの計 **289,000** 名の心房細動患者を調べました。平均 **3** 年の追跡期間中に **35,000** 名の患者が虚血性脳卒中を発症しました。著者らは、虚血性脳卒中が冬に最も多くなることをつきとめました。夏に比べると、虚血性脳卒中のリスクは春で **10%**、冬で **19%** 上昇しました。低い平均気温は、虚血性脳卒中のリスク上昇と有意に関連していました。著者らは、心房細動患者における虚血

性脳卒中発症リスクの上昇は季節的変動があり、平均気温が 20°C未満で脳卒中リスクが増大すると結論しています。本研究は気温と脳卒中に関連があるのかという興味深い問題を提起していますが、公的データベースを用いた研究には種々の限界があります。また脳卒中と低い気温が関連する機序は不明です。

次の論文は、ジョンス・ホプキンス大学の Misra らの報告で、心臓造影 CT における心筋信号減弱の範囲と心内電位波高との関係が、マッピングで用いるカテーテルの種類によりどう変化するかを調べた研究です。著者らは心筋梗塞後の心室頻拍に対するアブレーションで術前に心臓造影 CT を行った 15 名の患者を調べました。CT 画像をエレクトロアナトミカルマップと同期し、心内膜上の各ポイントにおける半径 5mm、10mm、15mm 周囲の心筋信号減弱の程度を測定しました。著者らは、この心筋信号の減弱が心内膜の単極および双極電位の電位波高と有意に相関することを見出しました。単極電位ではマッピングカテーテルの種類にかかわらず、半径 15mm 周囲の信号が電位波高と最も良く適合しました。双極電位では通常のアブレーションカテーテルを用いると、半径 15mm 周囲の信号が電位波高と最も良く適合しましたが、1m の電極長を有するペンタレイ・マッピングカテーテルを用いると、半径 5mm 周囲の信号が電位波高と最も良く適合しました。心室頻拍アブレーション時のサブストレート同定時に、より小さい電極を使用すると空間的解像度が改善する可能性があります。心室頻拍のアブレーションにおいて至適通電部位の同定する際に、本研究の知見は重要と考えられます。本研究の限界は、心室頻拍アブレーションにおけるこれらの

知見の臨床的重要性がまだ結果として示されていないことです。

次の論文は、ヒス束近傍起源の心室不整脈アブレーションにおける大動脈冠尖からの系統的アプローチの有効性と安全性を検討した研究で、中国、北京、Fuwai 病院の Wei らの報告です。著者らはヒス束近傍起源心室不整脈の患者、連続 21 名を調べました。全例でアブレーションは大動脈冠尖からのアプローチを第一として行いました。その結果、21 例中 17 例、81%の症例で焼灼に成功しました。残りの 4 例は右室中隔ヒス束領域で通電を行い、4 例中 2 例で焼灼に成功しました。平均 3 年のフォローアップ期間中、焼灼成功 19 例中 1 例に再発が見られました。著者らは、ヒス束近傍の心室不整脈アブレーションは大動脈冠尖からのダイレクトアプローチが大部分の患者で安全かつ有効と結論しています。本研究の結果は、本誌 2018 年 1 月号に掲載された中国、Wuhan の Zhang らの報告を思い出させます。同報告では、右室流出路起源の心室不整脈の 90%が肺動脈弁尖からの通電で焼灼に成功し、中期フォローアップの成績も良好だったという結果でした。心室不整脈が大動脈冠尖や肺動脈弁尖から生じることは以前から知られていますが、これらは決して稀ではないと考えられます。心室のマッピングおよびアブレーションが不成功に終わった場合、弁尖のマッピングを考慮すべきかもしれません。これら 2 つの論文は、逆のアプローチを推奨しており、すなわち心室のアブレーションよりも第一に弁尖のアブレーションを行うという方法です。これらの所見が中国で特異的に見られるものなのか、あるいは全世界で普遍的に見られるものなのかは不明です。どのアプローチが有効なのか今後報告が増えて

くるものと思われます。

次の論文は、韓国、ソウル、延世大学校の Uhm らの報告で、左上大静脈遺残(PLSVC)を伴った上室頻拍のアブレーション成績をまとめた研究です。著者らは、上室頻拍で電気生理検査を行った患者の内、PLSVC を有する 37 名と、有しない 510 名の患者を調べました。PLSVC を有する患者で、40 の頻拍が誘発され、内訳は AVNRT, AVRT, および focal AT が見られました。PLSVC を有する AVNRT の患者では、47% の患者では冠静脈洞内で slow pathway の焼灼が成功したのに対し、PLSVC を有しない AVNRT 患者で冠静脈洞内の通電を要した例はわずか 4% でした。左の副伝導路と PLSVC を有する患者では、電極カテーテルが大心静脈に留置できた例の方が PLSVC 内に留置した例に比べ、アブレーション通電回数や再発が少ない結果でした。PLSVC を有する AVNRT の slow pathway アブレーションは冠静脈洞内での通電を要する場合が多いと、著者らは結論しています。また左の副伝導路と PLSVC を有する患者では、冠静脈洞カテーテルを大心静脈に留置することが有用です。胎生期の左上大静脈は、通常ではマーシャル静脈となります。マーシャル静脈と PLSVC は共に心房細動のトリガー起源となりうることが知られており、また副伝導路の伝導経路の一部となることもあります。本論文は房室結節 slow pathway に関する知見を広げるものでもあります。

次の論文は、ミシガン大学の Ghannam らの報告で、心房細動アブレーション後の止

血を促進させる目的のプロタミンの効果は無作為化比較試験で検証した研究です。著者らは、心房細動または左房の心房粗動アブレーションを行った患者 150 名を対象に、術後プロタミンを使用する群としない群に無作為割り付けを行いました。術中の最大 ACT の平均は 359 秒で、両群間に差はありませんでした。しかしながら、止血までに要した時間はコントロール群で 260 分だったのに対し、プロタミン群では 123 分と有意に短い結果でした。歩行までの時間も同様にコントロール群に比しプロタミン群で短い結果でした。シース挿入部の合併症や血栓塞栓症イベントは、両群間で差はありませんでした。プロタミンは合併症リスクを増加させることなく止血を促進し、歩行までの時間を約 3 時間短縮させると著者らは結論しています。本研究の限界は、血管合併症や血栓塞栓症イベントの減少を評価するには検出力が足りないことです。しかし歩行までの時間を短縮することのみでも、アブレーションを行う患者にとってはメリットがあります。

次の論文は、植込み型除細動器を有する患者において、イベント発生の診断に要した時間を異なる遠隔モニタリングシステム間で比較検討を行った研究で、デンマーク、オーフス大学病院の Söth-Hansen らの報告です。著者らは、2014 年から 2016 年まで遠隔モニタリングでフォローを行った連続 1802 名の患者を調べました。デバイスには Biotronik 社、Boston Scientific 社、Medtronic 社、および St. Jude Medical 社のものが使用されました。3,472 件のイベントがありましたが、24 時間以内にイベントが認識された割合は、4 社間で 18%~72%と開きがあり、イベント検出からそれが認識

されるまでの時間の中央値は 13 時間～222 時間でした。ショック治療が行われなかった心室不整脈イベントの認識までの時間の違いが、4 社間における違いの主な原因でした。著者らは、治療に至らなかったイベントの早期検出は臨床的に重要と述べていますが、本研究は後ろ向き研究であり、治療に至らない心室不整脈イベントの認識の遅れが患者の転帰を悪化させるか否かは不明です。

次の論文は、ペンシルバニア大学の **Schaller** らの報告で、上方と下方の両方から同時に牽引するリード抜去法についての研究です。著者らは ICD の経静脈リードの抜去目的で紹介された 15 名の患者を対象としました。リード留置期間の平均値は 8 年でした。リードを上方から牽引するのに比し、スネアを用いてリードの下方からも同時に牽引すると、透視上、リードはより左方にシフトし、心内エコーにより測定したリードと上大静脈壁との距離はより開大し、またリードと上大静脈の位置はより平行となりました。静脈リードの抜去を行う患者では、上下方から同時に牽引を加えることによってリードと上大静脈がより平行に離れるため、シースを用いてより適切なプレーンで裂開することが可能になると著者らは結論しています。このシースの位置の調整は特にレーザーシースを使用する場合に重要となります。本論文では同時牽引の方法についてイラストを用いた詳細な実践的ガイドを提供しています。

次の論文は、ピッツバーグ大学の **Adelstein** らの報告で、虚血性心筋症の患者に対する心臓再同期療法では、心室内伝導障害のパターンよりも心室の線維化の程度が転帰

に関連することを示した研究です。本研究では左室駆出率 **35%**未満、左脚ブロックまたは心室内伝導障害パターンを示す **QRS** 幅 **120ms** 以上の虚血性心筋症に対し、心筋パーフュージョンシンチおよび **CRT-D** デバイスを行った患者を調べました。著者らは、非特異的な心室内伝導障害を有する患者は、左脚ブロックを有する患者に比べ、心室の線維化の程度が強く、より狭い **QRS** 幅を示すことを見出しました。左室駆出率は左脚ブロックを示す患者よりも心室内伝導障害を示す患者で改善度が低く、**5%**以上の左室駆出率の改善の有無は、**QRS** 波の形や幅とは関係なく、線維化の程度のみと関連していました。**39** か月間のフォローアップ期間中、心室内伝導障害を示す患者は、心移植や心臓補助循環が必要となる例が多く、また除細動器の適切作動が最初に生じるまでの時間がより短い結果でした。多変量解析では、**QRS** 波の形ではなく、線維化の程度がこれらの転帰の独立した規定因子でした。心室内伝導障害を有する虚血性心筋症の患者は左脚ブロックを有する患者より線維化の程度が強く、不良な臨床転帰と関連すると著者らは結論しています。本研究は心臓再同期療法の適応において重要な左脚ブロックについて、より深い理解の必要性を提起しています。さらに画像診断による詳細な評価の重要性を提起しています。

次の論文は、心臓再同期療法を要する心不全患者において、**2016** 年 **ESC** ガイドラインの準拠が臨床転帰と関連することを大規模コホートで示した研究で、イタリア、ナポリの **Stabile** らの報告です。本研究は **CRT-MORE** レジストリーに登録した心不全患者 **930** 名を対象とし、死亡および心不全による入院を一次エンドポイントとして患

者を追跡しました。563名の患者はクラスⅠ適応、145名はクラスⅡa適応、108名はクラスⅡb適応、114名はクラスⅢ適応で心臓再同期療法が行われていました。1000日の追跡期間中、エンドポイントに達するまでの時間はクラスⅠ適応の患者で有意に長い結果でした。クラスⅠ適応に準拠することは、左室駆出率の5%以上の改善、左室収縮末期径の15%以上の減少と関連していました。約60%の患者は2016年ESCの心不全ガイドラインでクラスⅠ適応に準拠しており、クラスⅠ適応に準拠することは低い死亡率と心不全入院率、左室のリバースリモデリングと関連すると、著者らは結論しています。これらの所見は心臓再同期療法を行う上でガイドラインに従うことの重要性を改めて示しています。

次の論文は、オランダ、ライデン大学メディカルセンターのvan der Bijlらの報告で、心臓再同期療法(CRT)を行った心不全患者では左室の機械的な不均一性の低下が良好な長期臨床転帰と関連することを示した研究です。CRTを受けた心不全患者のレジストリーから1,185名の患者データを用いて臨床背景、心エコー、心室不整脈について解析を行いました。平均55か月のフォローアップ期間中に29%の患者が死亡しました。CRT施行後6か月の時点で行った長軸方向ストレインエコーで、左室収縮の機械的なばらつきLVMDが84ms未満となった患者では、LVMDが84msを超える患者に比しイベントが少ない結果でした。多変量解析では、CRT開始後6か月でのLVMDは、死亡リスクの独立した予後規定因子でした。著者らは、CRT開始後6か月のLVMDが生命予後と心室不整脈発生に関連すると結論しています。従ってCRTを行った患

者において心エコーを用いて左室収縮の機械的なばらつきを評価することは、予後評価に有用と考えられます。本研究の限界として、データが CRT 施行後 6 か月のものに限定されており、6 か月以前に死亡した例のデータが含まれていないということがあります。

次の論文は、MRI 対応ペースメーカーの費用対効果を分析した研究で、ケンタッキー州ルイビル大学の Mar らの報告です。質で調節した 1 生存年を延長するのに必要なコストである増分費用効果比 (ICER) は MRI 対応ペースメーカーを植込むことにより増加した総費用と MRI 撮像費用を足したものを、MRI を行うことで得られる効果で割ることによって求めました。11 年で MRI 検査を受ける患者の見込まれる割合を 58% とすると、ICER は 74,221 ドルとなりました。著者らは、MRI 対応ペースメーカーは、MRI の見込まれる使用頻度を考慮すると、ペースメーカーの寿命以上に費用対効果が優れると結論しています。費用対効果の最も一般的な基準となる人工透析は、現在米国での ICER は 100,000 ドルとされており、MRI 対応ペースメーカーの方が費用対効果は良好です。しかし、この基準は政府の補助がある透析プログラムを有していない国では当てはまらないかもしれません。

次の論文は、英国、レスター大学の Allen らの報告で、内因性心臓神経節をニコチンまたは電気的に刺激した時の電気生理学的効果をウサギの心臓で調べた実験的研究です。著者らは、ランゲンドルフ灌流ウサギ心を用いて、内因性心臓神経叢の存在部

位をニコチンまたは電氣的に刺激しました。全ての神経節内刺激は、徐脈や頻脈、または徐脈・頻脈からなる 2 相性の反応を示しました。コリンアセチルトランスフェラーゼまたはチロシンヒドロキシラーゼ、あるいは nNOS のみに免疫反応性を示す神経は、一貫して心門の範囲内と右頭蓋静脈・右肺静脈の根部に位置していました。それらの内、コリンアセチルトランスフェラーゼに免疫反応性を示す神経が最も豊富に見られました。内因性神経節は表現型が複雑ですがコリン作動性優位であり、刺激を行うと電気生理学的には独立した選択的効果を得られることが示唆されました。従って心疾患の予防や治療のターゲットになりうると考えられます。本研究の新しい知見として、nNOS 神経の分布特性を示したことがありますが、nNOS は一酸化窒素を合成する酵素で、重要なシグナル分子です。nNOS 神経の生理的役割を解明するには今後の研究が必要です。

次の論文は、心房細動リモデリングにおけるキナーゼの変化をスクリーニングするためのキノームアレイ解析に関する研究で、オランダ、フローニンゲン大学の Meijering らの報告です。著者らはイヌの高頻度ペーシングによる心房細動モデルを用いて、心房細動リモデリングに伴って変化した心房組織内のキナーゼを同定するため、キノーム活性のプロファイリングを行いました。その結果、50 種類のキナーゼ活性が、ペーシングによる頻拍により変化することが分かりました。それらの内、40 のキナーゼ活性の変化はゲラニルゲラニルアセトンにより防止され、さらに頻拍誘発性の心房リモデリングから心房を保護しました。著者らは、高頻度ペーシングによる心房リモ

デリングで変化したキナーゼを同定するのに、キノームアレイ解析は用途の広いツールになると結論しています。最終的には、変化したキナーゼを薬剤のターゲットとした新しい心房細動治療につながる可能性があります。キノーム活性プロファイリングは検体のキナーゼ活性を包括的に調べる方法で、ゲノム解析やプロテオーム解析が遺伝子、転写産物、蛋白を調べるのとは対照的に、生物学的活性の変化を捉えることができます。この方法を広く応用すれば、心房細動の機序のより良い理解や治療開発に役立つと思われます。

次の論文は、大分大学の阿部らの報告で、心房細動患者における心外膜脂肪組織の線維化リモデリングと心房筋線維化の関係を検討した研究です。著者らは、心臓手術を行った連続 59 名の患者から切除された左心耳を調べました。組織学的検討では、心外膜脂肪組織の線維化リモデリングの程度は左房心筋の線維化と関連していました。免疫組織化学および電子顕微鏡による検討では、心外膜脂肪組織の線維化リモデリングはマクロファージと筋線維芽細胞の浸潤と関連していました。左房筋内の総コラーゲン量は炎症および線維化を惹起するサイトカイン・ケモカイン量に比例していました。本研究により、心外膜脂肪組織の線維化リモデリングおよびサイトカイン・ケモカイン含有量は、心房細動の基質となる心房筋の線維化と関連していることが分かりました。低酸素誘導因子 **Hif-1 α** とアンジオポエチン様タンパク **Angptl2** がこの過程に関与していることが示唆されました。これらの結果は心外膜脂肪組織と心房細動の関係に新たな知見を加えるものです。本研究の限界はサンプルサイズが小さいことと健

常例からのコントロール検体がないことです。

次の論文は、分時換気量センサーを心拍応答ペースメーカーに加えると加速度センサーのみの場合より心拍数スコアが改善することを示した研究で、オハイオ州、トレドから Richards らの報告です。心拍数スコアは最も多い 10 bpm 分の心拍範囲が総心拍に占める割合で、CRT-D を植込んだ患者で心拍数スコアが 70% 以上の場合には予後が悪く、DDD モードから DDDR モードへ変更すると予後が改善することが報告されています。著者らは、加速度センサーのみの場合と加速度センサーに分時換気量センサーを加えた場合の心拍応答ペースメーカーの変時反応について前向きに比較検討した LIFE 研究のデータを解析しました。この研究では分時換気量センサーを加える群と加えない群に無作為割り付けを行いました。501 名の対象患者のうち、ベースラインで DDD モード時に心拍数スコアが 70% を超える患者は 43% に見られました。DDDR モードにすると心拍数スコアは 14% 減少しました。ベースラインで両群間に心拍数スコアの差はありませんでしたが、分時換気量センサーを加える群では、加えない群に比べ心拍数スコアがより減少しました。DDD モードで高い心拍数スコアを呈するペースメーカー患者では、DDDR モードに変更すると心拍数スコアが改善しますが、加速度センサーに分時換気量センサーを加えると心拍数スコアはより改善すると著者らは結論しています。本研究の結果は有望ですが、このプログラミングによるアプローチはペースメーカーの臨床転帰をエンドポイントとした前向き研究による検討が必要です。

以上の論文に加え、“Unknown of the month”のコーナーでは、4つの異なる周期を有する wide および narrow QRS 頻拍を呈した症例、Dr. Josephson と Dr. Wellens の心電図レッスンでは、心内インターベンション後に奇妙な心電図を呈した 41 歳女性の症例、さらに 4 つの EP ニュースと 2 つのレターが掲載されています。

このポッドキャストをお楽しみいただけましたでしょうか？以上、編集長の Dr. Peng-Sheng Chen がお送りしました。