

●特別講演

慢性心不全患者の突然死の一次予防
— ICD 治療の現状 —

国際医療福祉大学病院循環器内科・ハートリズム科 福田 浩二

1 突然死一次予防としてのICD治療の有効性

高齢化社会を迎えているわが国では、心不全患者は年々増加傾向となっており、そのなかで致死的不整脈を発症し突然死をきたす症例が少なからず存在する。致死的不整脈の突然死に対する確立された治療として、植込み型除細動器(ICD)がある。

1) 欧米での検討

器質的心疾患を有する患者における心臓突然死の最大のリスク因子として低心機能があげられ、欧米ではICDの一次予防効果に関する大規模臨床試験の報告がある。MADIT-II試験では、心筋梗塞後の低心機能患者(LVEF 30%未満)で、従来の治療と比べてICD治療が総死亡を31%減少させることが報告されている¹⁾。また、慢性心不全患者でもその有効性が示されている。SCD-HeFT試験では、虚血性または非虚血性心筋症による低心機能(LVEF 35%以下)を有するNYHAクラスII-IIIの慢性心不全患者において、ICD治療はアミオダロン、コントロール群と比較して総死亡を約20%減少させた²⁾。このように欧米では、低心機能患者における突然死一次予防としてのICD治療の有効性に関するエビデンスが存在する。

2) わが国での検討

一方、わが国では冠動脈疾患患者の予後に関する観察研究の報告がある。Tannoらの報告では、30ヵ月の観察期間でMADIT-IIの登録基

準に合致する患者90例中、突然死はわずか2例であった³⁾。HIJAMI-II試験では、MADIT-IIの登録基準であるLVEF 30%未満の患者199例における突然死は5年で10例(5.1%)と報告している⁴⁾。これは、わが国における虚血性心疾患患者の予後は欧米と異なる可能性を示唆している。しかし、これらの試験は慢性心不全の状態は考慮されていない。わが国における慢性心不全患者のデータとしては、心不全患者を対象とした観察研究であるCHART-I研究がある。慢性心不全を有し(NYHAクラスII-IIIを80%登録)、LVEF 30%未満の低心機能患者の3年間のフォローアップで120例中18例(15%)の突然死を認めたとしている⁵⁾。

冠動脈疾患患者のコホート研究で示されたように、器質的心疾患を有する患者の突然死のリスクは欧米より低い可能性はあるものの、十分なエビデンスがないことより、器質的心疾患を有する症例に対する突然死の一次予防のためのICD植え込み基準は、欧米の大規模臨床試験を参考に作成されている(表1)。

3) CHART-2研究

わが国におけるこのガイドラインの妥当性に関しては、東北地区の慢性心不全患者を2006年10月から2010年3月までに1万例を登録した前向き観察研究であるCHART-2研究(Chronic Heart Failure Analysis and Registry In the Tohoku District-2)のデータを用いた報告があ

表1 器質的心疾患・一次予防ICDのガイドライン

アメリカ (ACC/AHA) (2012)		
心筋梗塞後	Class I	LVEF ≤ 40% NSVT Positive EPS LVEF ≤ 35% NYHA II - III LVEF ≤ 30% NYHA I
非虚血性拡張型心筋症	Class I	LVEF ≤ 35% NYHA II - III
ヨーロッパ (ESC) (2015)		
器質的心疾患 (虚血性心疾患 or 非虚血性拡張型心筋症)	Class I	LVE ≤ 35% NYHA II - III
日本 (JCS) (2017)		
器質的心疾患 (虚血性心疾患 or 非虚血性拡張型心筋症)	Class I	LVEF ≤ 35%, NYHA II - III, NSVT LVEF ≤ 35%, NYHA I, NSVT, Positive EPS
	Class IIa	LVEF ≤ 35%, NYHA II - III

る⁶⁾。CHART-2登録患者のうち、NYHAクラスII-IIIの慢性心不全患者で、過去に心室頻拍・細動の既往および二次予防目的のICD植え込み患者を除いた2778例を3群に分け、その致死的不整脈イベントの発生が検討された。A群：LVEF 35%以下で非持続性心室頻拍の既往=わが国のガイドラインのクラスI ($n=56$)、B群：LVEF 35%以下で非持続性心室頻拍がない=クラスIIa適応 ($n=259$)、C群：LVEF 35%より高い=ICD治療適応外 ($n=2463$)。

年間のイベントの発生率はGroup A, B, Cそれぞれ6.2%, 3.2%, 0.6%とクラス順に層別化されていた⁶⁾。一方、各群の一次予防目的のICD/CRT-D植え込み状況に関しては、A, B, C群それぞれ17例(30.4%), 17例(6.6%), 21例(0.9%)であり、ガイドライン上は植え込み適応もしくは積極的に考慮すべきGroup A, B群において、植え込み率は高くない状況が明らかとなった。さらに、臨床的に致死的不整脈イベントを経験した症例で一次予防のICD植え込みがなされていた割合はA, B, C群それぞれ9例中4例(44.4%), 23例中2例(8.7%), 47例中3例(6.4%)であり、必ずしも致死的不整脈イベントが発生した症例でICDが植え込まれている割合も高くない状況であった⁶⁾。

2 さらにリスク層別化の必要性

ICD治療の恩恵を受ける適切な一次予防適応患者を同定するためには、さらなるリスク層別化の因子が必要と考えられる。過去の報告における致死的不整脈イベントのリスク層別化因子としては、MADIT-IIのサブ解析によるとNYHA > II, 心房細動, QRS > 120, 年齢 > 70歳, BUN > 26 mg/dLがあげられており、3つ以上有すると全死亡が6倍増加すると報告されている⁷⁾。また、CHART-1研究のサブ解析では、非持続性心室頻拍, LVEF < 30%, LVDd > 60 mm, BNP > 200 pg/mL, 糖尿病のうち3つ以上有すると死亡のリスクが約9倍に増加することが報告されている⁸⁾。

CHART-2研究では、わが国のガイドライン上ICD一次予防適応となるGroup AとB群をあわせて315例を致死的不整脈発生群 ($n=32$) と非発生群 ($n=283$)に分け、その背景因子の違いが検討されている。その結果は、慢性心房細動の存在と左室拡張末期径の大きさが不整脈発生群で有意に大きく、また単変量および多変量解析では全体の315例のイベント発生に関わる有意な因子として、慢性心房細動および左室拡張末期径65 mm以上が認められた(それぞれHR 2.88, 95% CI 1.41-5.89, $p=0.004$, HR 2.30,

95% CI 1.10–4.80, $p = 0.026$)。ICD一次予防適応患者315例における研究期間を通しての致死的不整脈発生イベントは、慢性心房細動と左室拡張末期径65 mm以上を認めない場合は4.4%であるが、ともに存在する場合は28.6%と有意に高くなることが示された⁶⁾。このように複数の因子の組み合わせによるさらなるリスク因子の層別化が今後必要と考えられる。

器質的疾患の違いに関しては、非虚血性心疾患をもつ慢性心不全患者におけるICD一次予防の効果を検討したDANISH研究の結果では、ICD群とコントロール治療群で全死亡に差を認めなかったと報告されている⁹⁾。これは虚血性心疾患患者におけるICD治療の一次予防効果の有効性を示したMADIT-II研究とは異なる結果であった。ただし、DANISH研究のサブ解析では年齢70歳以下ではICDの一次予防効果が認められている¹⁰⁾。今後、それぞれの疾患群でもさらなるリスクの層別化を検討していく必要があると考えられる。

最後に、わが国の慢性心不全の突然死一次予防に関して、ICD植え込みのガイドラインはリスクを層別化しているが、実際の植え込み率は高くない現状がある。その効果的な植え込みを行ううえでは、その心不全の病因も含めて、さらなるリスクの層別化が必要と考えられる。

文 献

- 1) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877–83.
- 2) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37.
- 3) Tanno K, Miyoshi F, Watanabe N, Minoura Y, Kawamura M, Ryu S, et al. Are the MADIT II criteria for ICD implantation appropriate for Japanese patients? *Circ J* 2005;69:19–22.
- 4) Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, Takagi A, Nagashima M, Yamauchi T, et al. Sudden cardiac death and left ventricular ejection fraction during long-term follow-up after acute myocardial infarction in the primary percutaneous coronary intervention era: Results from the HIJAMI-II registry. *Heart* 2009;95:216–20.
- 5) Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: Implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:103–13.
- 6) Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Miyata S, Nakano N, Kondo M, et al. Current status of primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter defibrillator in patients with chronic heart failure: A report from the CHART-2 study. *Circ J* 2015;79:381–90.
- 7) Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:288–96.
- 8) Watanabe J, Shinozaki T, Shiba N, Fukahori K, Koseki Y, Karibe A, et al. Accumulation of risk markers predicts the incidence of sudden death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:237–42.
- 9) Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarto J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–30.
- 10) Elming MB, Nielsen JC, Haarto J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J, et al. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;136:1772–80.