

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

中島 育太郎

専攻分野：内科学

コース：循環器内科

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

Development of Heart Failure from Transient Atrial Fibrillation Attacks in Responders to Cardiac Resynchronization Therapy
(心臓再同期療法患者における一過性心房細動自身による心不全発症に関する研究)

共著者：

Takashi Noda, Hideaki Kanzaski, Tsukasa Kamakura, Mitsuru Wada, Kohei Ishibashi, Yuko Inoue, Koji Miyamoto, Hideo Okamura, Satoshi Nagase, Takeshi Aiba, Shiro Kamakura, Teruo Noguchi, Satoshi Yasuda, Yoshihiro J. Akashi, Kengo F. Kusano

緒言

左室収縮不全慢性心不全 (Heart Failure: HF) 患者において、心房細動 (Atrial Fibrillation: AF) を合併する事は稀ではなく、AF 合併例の予後は著しく不良で、両者は総合的増悪因子とされる。今日、洞調律 (Sinus Rhythm: SR) 患者における心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization Therapy: CRT) の有効性は確立されているが、AF 患者ではその恩恵が限局的とされる。これまで永続性 AF 患者における CRT の有効性に関する検証は多いが、一過性 AF 合併患者に関しては未だ不明な点が多い。今回我々は一過性 AF を合併する CRT 患者に関する予後および一過性 AF 発作自体が予後に与える影響に関して検証した。

方法・対象

国立循環器病センターにおいて、2009年から2014年にCRTを挿入された連続症例を対象に後ろ向き観察研究を行った。CRTは2008年および2012年の国際適応基準をもとに植え込まれた。デバイス内で観察されるAFの頻度・持続時間によって、1) 永続性AF 2) 持続性AF 3) 発作性AF 4) 洞調律 (Sinus Rhythm: SR) の4群に分類し、特に2)と3)を併せて一過性AFとした。尚、群分けはデバイス植え込み後3ヶ月内(不安定な1月はブラインドとした)の最も長いAF時間を採用した。上記患者を対象に、CRT植え込み後の全死亡・心不全発症・植込み型除細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD) ショック作動の全イベントを抽出した。この研究では特に、非代償性心不全 (Acute Decompensated HF: ADHF) の出現日時を詳細に評価した。AF出現日時とADHF発生日時の関連性・前後関係を調査し、AF出現後7日以内に発症したADHFをAF誘発性HF (AF induced HF: AF-HF) とした。また全期間において両心室ペーシング率 (Bi-Ventricular Pacing Percentage: BIVP%) を評価した。

尚、本研究は国立循環器病研究センター生命倫理委員会 (承認M26-150) の承認を得たものである。統計は、積算イベント解析に関してKaplan-Meier法を用い、多変量解析はCox回帰分析を用いた。

結果

期間内に269例がCRT挿入され、検証に不適な26例が除外され、243例の症例を解析した。観察期間の中央値は942日であった。約半数がSR (120例) で72例 (30%) が一過性AF群、51例 (21%) が永続性AFであり、SRに比してAF群では左房容積が有意に大きかった。

観察期間中に88例 (33%) の症例が全191エピソードのADHFを発症。心不全発症時にAFを呈しているのが、45例・120エピソードであった。この内22例・全40エピソードがAF誘発性HF (AF-HF) であり、全ての

ADHF エピソードの 21%を占めていた。同症例群の 59% は CRT で有意な左室可逆リモデリング (CRT Responder) であった。ほぼ全ての症例で ADHF 発症時に一過性 AF に対する何らかの治療介入を受けているが、32%の症例で同様に AF-HF のイベントを繰り返した。一方、BIVP%を見ると、たとえ SR 中は高い BIVP%を保っている、一度 AF に転ずると、著しくその BIVP%は低下した。興味深いことに、AF との関連が無い ADHF 中は BIVP% の有意な低下は認めないが、AF 誘発性 HF (AF-HF) では、いかなる心不全時エピソードに比して BIVP%低下率が有意に高値を示した。

AF 分類別の 4 年間積算イベントとして、全死亡/心不全、心不全発症、ICD 作動の全てで SR 群に比して一過性 AF 群はイベント発症率が有意に高く、多変量解析でも一過性 AF の存在が有害事象発生上昇に関与していた。同様に永続性 AF 患者と比較した場合、死亡/心不全、心不全発症は同程度で出現し、ICD 作動は一過性 AF 群で有意に多かった。一過性 AF と同様に多変量解析で、永続性 AF も有害事象を増加することが分かった。しかしながら、一過性 AF 群の中で AF 中の BIVP%が 90% 以上の場合には、その予後は SR と同等であり、逆に BIVP%が 90% 未満の症例は有意に予後が不良であった。

考察

この研究で明らかになった事は、1) 例え CRT responder であっても無視できない割合で AF 誘発性 HF が生じる 2) AF 発症時には有意な BIVP%低下がある 3) AF-HF では他には無い著しい BIVP% 低下を認める 4) 永続性 AF と同様に一過性 AF も予後が悪い 5) ただし AF 中に高い BIVP%が保たれば予後が良いの 5 つである。

これまで一過性 AF 合併の CRT 患者の予後に関して検証した研究は少く、本研究では一過性 AF 患者も永続性 AF 患者と同様に予後が不良であることを示した重要であると考えられる研究である。さらに、一過性

AF 患者では、たとえ CRT が奏功していても、一度 AF の発作があれば、その発作自身が誘発する心不全エピソードが無視できない割合で存在する、そして、その主な原因が BIVP% の著しい低下である可能性が高いことが世界で初めて示された。上述の通り、AF 中も BIVP% が高い水準で保持される症例群では SR と比して同等の予後であり、我々の論旨を支持すると考えられる。AF 発作自身という、永続性 AF 患者とは異なる理由で予後が不良となることが示唆され、AF 自体のコントロールおよび AF 中でも高い BIVP%を保つことが予後改善に結びつくと考えられるが、妥当な治療介入に関しては、今後の検討が必要である。

結論

CRT 患者において、一過性 AF の合併は心不全および ICD ショック発生を高める。たとえ CRT が奏功していても、同群内の一定数で AF 自体が誘発する心不全を発症する。ひとたび AF が発生すると BIVP%が著明に低下し、その著しい BIVP% 低下が CRT の効果を減弱し、心不全を発症させる。