

博士論文

論文題目 心不全加療における抗凝固剤や造影剤使用による
有害事象の軽減を目的とした臨床的研究

氏 名 朝田 一生

目次

【目次】.....	1
【要旨】.....	2
【序文】.....	3
【研究目的・方法】.....	29
【結果 I / II】.....	36/51
【考察】.....	62
【謝辞】.....	67
【引用文献】.....	68

【要旨】

循環器領域では治療およびその過程において、抗凝固療法や抗血小板剤の使用、造影剤使用がほぼ必須の状況となっており患者予後に小さくない影響を与えている。これらによる弊害を最小限に抑えるべく新規に開発された機器の機能を応用した。抗凝固療法や抗血小板剤使用に伴う出血に対しては植込み型デバイスによる継続的な胸郭インピーダンスのモニタリング機能を、造影剤に対しては心腔内エコーを十全に駆使することで一定の効果をあげられると予想し、その有効性について検討した。

【序文】

<造影剤使用による弊害>

造影剤使用には様々なリスクが存在している。

特に造影剤腎症は臨床的に注目すべき合併症となる。そのほとんどは一過性であり腎機能障害は見た目上回復するところが多いが、その反面多くの報告において造影剤腎症の発症は生命予後と関係あるとされている。[1-10] 循環器領域として造影剤腎症を最もおこしやすい領域は冠動脈造影や経皮的カテーテル冠動脈形成術・ステント留置術が存在する虚血性心疾患と考えられるが、実際に冠動脈造影が行われた慢性腎疾患患者 78 名を対象に臨床試験が行われた。造影剤使用後の急性腎障害から回復した患者はそのうち 10 名のみであり 68 名の患者は腎機能障害悪化が恒常的に継続していた。さらに急性腎機能障害から完全に回復した患者 10 例における 5 年生存率が 90%であったのに対し、恒常的な腎機能障害を伴った患者における 5 年生存率は 32%と大幅に悪くなっていた。これはかなり極端な結果ではあるが造影剤使用が多大な不利益を引き起こしうることが示唆されている。

また、別の試験では CT, CT 血管造影, 血管造影, 静脈造影, 心臓カテーテル検査を対象として患者 3236 例がエントリーされたが、造影剤腎症が 809 例に発生している。この検討では腎機能の回復有無にかかわらず、造影剤腎症が起

こった患者の 1 年後死亡率は 31.8%と高率であったのに対し、そうでなかった 2,427 例の 1 年後死亡率は 22.6%と有意に少ないことも報告されている。

慢性腎機能障害患者に対する虚血性心疾患の治療方法は服薬、冠動脈バイパス移植術、冠動脈ステント留置術のいずれかもしくは組み合わせになるが、このそれぞれの治療が予後を悪化させるといった報告はない。ただし、ステント留置術を施行した後に造影剤腎症が悪化する可能性があり、こういった場合には患者予後が悪化することが知られている。実際に経皮的冠動脈ステント留置術（PCI）を施行した 439 例の検討において、造影剤腎症をきたした 161 例における 1 年後の累積死亡率は 37.7%であるのに対し、腎機能障害をきたさなかった 278 例の 1 年後の累積死亡率は 19.4%と、有意に少なかったことが報告されている。

こういったイベントを避けるためには輸液などの前処置が重要となるが、全ての造影剤腎症を回避できるわけではなく本来予後を延長させるために行われる治療が予後を悪化させている可能性が示唆され、造影剤を使用しなければ治療できないという事象は大きな問題を含んでいる。

ただし、集積症例が限られており、造影剤腎症自体が予後予測因子であるのか、それとも予後の悪い患者が造影剤腎症を起こすのかについては明らかになっておらず、断定することはできていない。

その他、造影剤使用による副作用としては嘔気、熱感、嘔吐、かゆみ、蕁

麻疹、発赤、血管痛、嘔声、くしゃみ、咳、胸痛、腹痛、動悸、顔面浮腫、悪寒、呼吸困難、突然の血圧低下、意識消失、心停止が挙げられている。[11] この内、呼吸困難、突然の血圧低下、意識消失、心停止といった重い副作用については基礎疾患として心疾患が存在すると発生しやすいことがわかっており、[11] 造影剤腎症に限らず他の副作用においても心疾患の治療に重要な造影剤使用のリスクが心疾患となるといった矛盾が発生している。

造影剤自体の改善も望まれるが、それ以上に造影剤を使用しないで治療を行うという観点が必要である。加えて心疾患患者は腎機能障害を合併することが多く、重症化するほど腎機能は悪化する傾向もある。より治療が必要な患者で治療を行えないという自体を回避すべく何かしらの解決方法が望まれる。

<心房細動に対する拡大肺静脈隔離術の有効性>

心房細動が引き起こす問題は、脳梗塞をはじめとする血栓塞栓症、心房収縮の欠如及び不適切な心拍数による心機能低下や胸部症状が挙げられる。この内血栓塞栓症については前述抗凝固療法により大幅な改善を認めるが出血の問題点が残存している。心機能低下や胸部症状については 3 つの解決策が示されており 1. カテーテル心筋焼灼術ないし外科手術による不整脈起源の隔離・焼灼、2. 薬物療法、3. 電氣的除細動である。

また、心房細動持続期間、器質的心疾患の有無、年齢などにより治療戦略が異なっており、特に持続時間に関して 7 日以内に自然停止を認める発作性心房

細動、7日以上持続する持続性心房細動、1年以上持続する長期持続性心房細動に分類される。

不整脈起源の隔離・焼灼についての理論的根拠は、Haïssaguerre ら[12]による心房細動のトリガーとなる心房期外収縮の約 90%が肺静脈から発生しているという報告に根ざしている。実際に、肺静脈内の起源に対するアブレーションにより心房細動を根治し得ることが報告され、当初は比較的若年で基礎心疾患がなく、同じ部位からの反復する不規則で速い群発興奮を局所の焼灼対象としていた。ただし、この治療には再発が多いという問題点のみならず、比較的肺静脈の遠位端を焼灼しなければならないという欠点がありこれによる肺静脈狭窄が問題となった。また、発作性心房細動のトリガーもそのほとんどが肺静脈内心筋あるいは肺静脈開口部から発生することが明らかとなり、アブレーションの範囲がさらに拡大され、該当部分を隔離する肺静脈隔離術が確立された。持続性心房細動の一部でも肺静脈の局所群発興奮が一度停止してもすぐに再開し心房細動を維持させていることがある。[13] 実際にこの治療による成績は様々な隔離方法があるため一定しないが多数の報告があり初回の肺静脈隔離術後の発作性心房細動の再発抑制率は 50-80%, 2 回目で 80-90%と報告されている。[14]

電氣的除細動は別として、薬物療法とカテーテル心筋焼灼術の比較・検討は繰り返し行われており、[15-19]第一選択治療として肺静脈隔離アブレーションを施行した群（複数回行われたものを含む）では、1 年後の洞調律維持率は約

90%であったのに対し、抗不整脈薬群では2剤併用下に約60%であった。入院回数に関しても、治療に入院が必要であるにもかかわらずアブレーション群で入院回数が少なかった。ただし、この成績は治療経験数が豊富で、合併症発生率が低い施設で得られたものである。

また別の試験では薬物治療抵抗性の発作性心房細動を対象にアブレーションと抗不整脈薬とのランダム化比較試験が行われた。9か月間の洞調律維持率はアブレーション群で66%、抗不整脈薬群で16%と有意にアブレーション群で再発率が低かった。さらに抗不整脈薬群で8.8%の症例で副作用を認めたが、アブレーション群では4.9%とアブレーション群で少ない傾向を認めていた。この成績に関しても治療経験数が豊富な施設で得られた結果であり、すべての施設にこの適応を当てはめることはできないが、日本循環器学会によるガイドラインでは年間50症例を区切りとしており当院では達成されている。

さらに別の研究では1年間の洞調律維持率はアブレーション群で89%、抗不整脈薬群で23%で、有意にアブレーション群で再発率が低かった。また、症状、運動耐容能、QOLの改善度も有意にアブレーション群で高かった。

上述のごとく心房細動に対するカテーテル心筋焼灼術の効果・適応についてはカテーテル手技や関連機器の発達による安全性の向上により日々適応が拡大されている状況であるが、現状での日本循環器学会による適応はクラスⅠとして

1. 高度の左房拡大や高度の左室機能低下を認めず、かつ重症肺疾患のない薬物

治療抵抗性の有症候性の発作性心房細動で、年間 50 例以上の心房細動アブレーションを実施している施設で行われる場合となっている。当施設での心房細動アブレーションは既にこのラインを超えており、単術者が施行する回数もこのラインを超えている。クラス IIa としては 1. 薬物治療抵抗性の有症候性の発作性および持続性心房細動、2.パイロットや公共交通機関の運転手など職業上制限となる場合、3. 薬物治療が有効であるが心房細動アブレーション治療を希望する場合が挙げられている。クラス IIb としては 1. 高度の左房拡大や高度の左室機能低下を認める薬物治療抵抗性の有症候性の発作性および持続性心房細動、2.無症状あるいは QOL の著しい低下を伴わない発作性および持続性心房細動が挙げられており、クラス III には 1.左房内血栓が疑われる場合や 2.抗凝固療法が禁忌の場合が挙げられている。

上述のごとく洞調律維持によりカテーテル心筋焼灼術は少なくとも胸部不快感などの症状に関しては有効な治療であり、かつ心不全にも有効であることが期待される。現状では左心機能低下例・心不全合併例に関してはクラス IIb となっているが手技・機器の向上によりこれらも治療適応となっていくことが予想される。

これとは別に血栓塞栓症の問題が残っている。洞調律維持が果たされた場合カテーテル心筋焼灼術は血栓塞栓症の発生率を低下させることが可能か否かの問題である。これに関しては対立した報告がなされており、インパクトを与

えないとする他施設報告から、有意に血栓塞栓症を低下させることが可能であったとする報告[20]があり、現状では結論を出すことができない。より大規模な検討では血栓塞栓症のリスクを低下させることが可能であるという結論となっているが、本邦での検討結果を含め今後の課題となっている。なお、現状では脳梗塞リスクが高い（CHADS2 スコア 1-2 点以上）症例に関しては洞調律維持がなされても抗凝固療法が継続される傾向にある。

<CARTOSOUND の説明>

心腔内磁気センサ付き超音波カテーテル(CARTOSOUND) はサウンドスターと呼ばれるカテーテルであり、先端部に超音波を送受信するトランスデューサを内蔵し、心臓及び大血管の解剖学的構造及び生理機能の画像化を、心腔内及び管腔内から行うカテーテルである。また、他に留置されたカテーテル等の画像化も行うことができる。

具体的に、電氣的生理学検査用 3D マッピングシステムに接続することにより、本品に内蔵される磁気センサからの位置情報を取得・表示することができる。

CARTOSOUND 超音波トランスデューサに用いられる圧電素子は、駆動電気信号が回路に与えられると振動して超音波パルスを発し、逆に超音波を受けると電気エネルギーに変換する特性を持つ。超音波画像診断装置はこの特性を利用して診断画像を構築し表示している。

発せられた超音波パルスは、生体組織などの境界面で進行する波と反射波（エコー）に分割され、エコーはトランスデューサで受信され電気信号に変換される。これがその後の境界面で繰り返され、繰り返されるエコーの遅れ時間から境界面の距離を算出する。

また、超音波を移動物体に照射すると、ドプラ効果によりそのエコーでは周波数の偏移が観測される。移動物体が近づく場合は発信時より高い周波数のエコーが観察され、逆に遠ざかる場合は低い周波数のエコーが観察される。

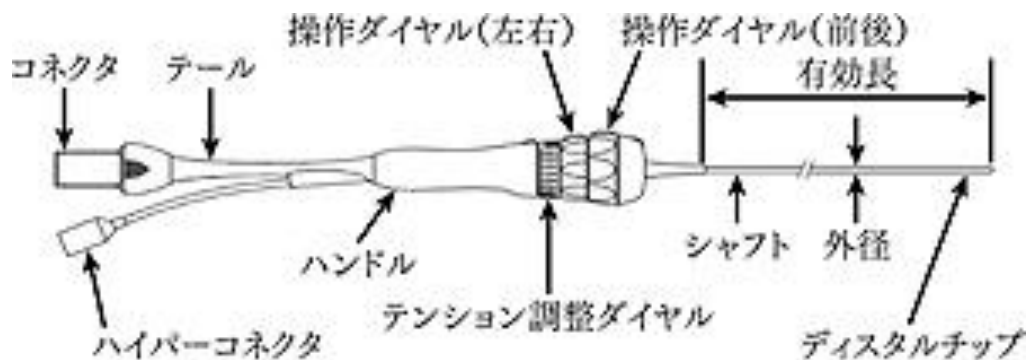
生体の場合、例えば血液中の赤血球等からのエコーには周波数偏移が生じる。この偏移した周波数の増減の違いを色の違いで表現し重ね合わせると、**B モード**上で血流が表示される。

次に解剖学的マッピングの作動原理であるが、サウンドスター先端部には磁気センサが装備されており、併用する電気生理学的検査用 **3D マッピングシステム**の構成品である 6 箇所ロケーションパッドから発生する磁場を感知する。感知された磁場の減衰程度により位置情報が検出される。

実際の外観およびスペックを図 1 に示す。

主として血管内超音波診断に用いられる従来の **360°メカニカル走査方式**ではなく、体表に用いる超音波プローブにも使用される **Phased Array 走査方式**(機械的に自らが回転するのではなく、多数の素子を配置することで音波を発する方式)で超音波を発し、**CARTO3 システム**と組み合わせることで **3 次元空間マッピング図**

図 1



各スペックは以下の通りである。

- 1.ペネトレーション深度： $\geq 30\text{mm}$ (B モード)
- 2.距離分解能： $\leq 2\text{mm}$ (B モード)
- 3.方位分解能： $\leq 3\text{mm}$ (B モード)
- 4.音響作動周波数：試験周波数 (MHz) $\pm 20\%$
- 5.最大超音波出力

減衰空間ピーク時間平均強度： $\leq 720\text{mW/cm}^2$

メカニカルインデックス： ≤ 1.9

形状・構造及び原理等

長さ 90cm 外径 3.4mm (10Fr.)

超音波は 4～10MHz、B/M モード可能であり、ドプラ使用が可能

前後左右の 4 方向に 130°まで屈曲可能。

体液に接触する部分の主な原材料はポリエーテルブロックアミド、ナイロン

ングおよび3次元空間構造把握が可能となるシステム・ソフトウェアである。

これにより得られる画像は以前に用いられていた360°メカニカル走査方式の心腔内エコーで得られる画像とは一線を画している。以前のような境界がはっきりとせず、且つ描写範囲が限られていた状況とは異なり、サウンドスターにより得られる画像は、それを頼りに心筋焼灼が可能となる程度まで発展している。

一般的には右心系から左心系の構造を立体的に把握することができる心腔内磁気センサ付き超音波エコーカテーテルとなる。

これまで「CARTO® 3 システム」では、磁界と電界を用いてカテーテルの正確な位置を割り出し心臓の立体画像を構築し、カテーテルを視覚化することができていた。今回、サウンドスターが用いられることにより、先端に装備した64個の素子によって得られた超音波画像を「CARTOSOUND® Module」によって処理し、リアルタイムで2Dの超音波画像を「CARTO® 3 システム」に表示することが可能となり、加えてその超音波画像をもとに3Dマップを構築することができる。

これにより、合併症の早期発見、心筋とカテーテルのコンタクト確認、3Dマップの構築、超音波画像を参照しながら3DマップとCT画像を統合することが可能となっている。

エコー画像単体での3Dマップ構成は必ずしも推奨される使い方ではないが、近年データが集積されておりエコー単体での画像構成も十分に臨床的な実

用性が証明されている。

このサウンドスターの主な特徴としては上述のごとく、①64 個の素子をカテーテル先端に装備（Phased Array 走査方式）があるが、これにより従来の経胸壁や経食道エコー画像と同等にかなり詳細な画像を得ることが可能であり、従来の 360°メカニカル走査方式とは異なり、例えば右心耳や左心耳といった構造把握のみならず腱索の同定や、例えば陳旧性心筋梗塞での菲薄化した心室壁や心室瘤・それに接している焼灼用カテーテル、場合によっては大動脈左冠尖からの焼灼が必要となった時に左冠動脈主幹部までもが観察可能となっている。これらは構造把握だけではなく焼灼成功率を増加させ、さらに手技の安全性を増加させている。

②前後・左右、各 130°のディフレクションが可能であり通常のディフレクタブルカテーテルの操作と同様に様々な場所へカテーテルを操作することが可能であり、十分に良好な操作性が確保されていることで状況に合わせた部位からの画像構築・構造観察が可能である。例えば左室の構造把握を行おうとした場合いくつかの方法がある。まず、よく行われている方法であるが下大静脈から右心房内へ侵入し、前左側へ曲げることで三尖弁輪を通過させ右室中隔大動脈弁直下近傍にカテーテルを留置しディフレクトを解除・カテーテルを回転させることで左室の構造把握が可能である。左室心尖部方向に拡張している場合はさらに右室流入路中隔側に沿う様にカテーテルを侵入させ心尖部方向へとすす

めることでさらなる観察も可能である。もう一つは一般的ではない方法だが SJM 製 130°10Fr シースを経中隔的に左房に侵入させ、直接左室に挿入することで画像を得る方法である。こちらも施行した結果、良好な左室画像を得られることがわかっている。

また、先端が柔軟に構成されており、タッチングに気をつけさえすれば、X 線透視下に比較的安全に各部位に挿入可能であり、本来構造把握が困難である先天性心疾患での不整脈治療に際した構造把握が期待できる。

実際にこの CARTOSOUND の有効性については国内から報告がある。桜橋渡辺病院では左房におけるカテーテル心筋焼灼術時に右房から CARTOSOUND を用いることで従来方法では困難であった造影 CT 画像と実際の CARTO システム上のカテーテル位置を正確に一致させることができるとの報告している。さらに透視時間、被曝量、造影剤使用量の劇的な削減に成功している。

CARTOSOUND は従来のマッピングシステムに対する明らかな優位性が示されているものの幾つかの問題点が存在し完全な普及に至っていない。即ち①カテーテル自体が比較的高額であるという費用の問題点、②CARTO システムと同様に普及している NavX システム (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) や Ensite システム (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) といった他の 3 次元マッピングシステムには対応しておらず施設によっては 3 次元マッピングシステムの変更を要してしまうという問題点、③有効性が認知されていないという問

題点、④大規模な施設ほど自施設で考案し習熟が済んでいる方法で大きな問題が起こっていない点、といった問題点であり今後の課題となりうる。

<心不全と OptiVol システムおよび胸腔インピーダンスについて>

心不全は生命を脅かしうる疾患であり、かつ医療費を圧迫しうる疾患である。
[21, 22] 入院を繰り返すことも知られており[23]、入院のたびに医療費が圧迫されかつ患者予後も悪くなっていく。こういった状況の中で早期介入により入院や患者予後の悪化を防ぐことが可能となることがあり、疾患増悪のサインを早期発見できることの意義は多方面で大きい。[24]

心不全患者の入院理由のうち最も多いものはうっ血・溢水であるが、[25, 26] この溢水のイベントに関しては Fluid index in OptiVol(Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) という、早期発見に役立つ可能性があるシステムが存在する。下記にその OptiVol について説明する。

OptiVol システムは米 Medtronic 社製の両室ペーシング機能付き植込み型除細器や通常の植込み型除細動器および一部の植込み型ペースメーカーに付属している機能である。微弱な電流を流すことで植えこまれた心腔内リードと本体の間に存在する胸腔の電流抵抗値を測定することが可能であり、これを胸腔内インピーダンス（交流信号に対する抵抗値）と呼ぶ。このシステムでは、このインピーダンスの変化を継続的に記録しており、肺に水分が貯留して電気伝導度が増すと胸腔内インピーダンスが下がるため、この機能によって肺うっ血の兆

候を把握できるようになっている。さらに、この OptiVol システムでは日々の平均値を記録しており、この平均値がリファレンスラインを構成、このリファレンスラインからのインピーダンス低下の累積的な影響を表す OVFI (OptiVol Fluid Index) と呼ばれる指標を設定している。具体的に、リファレンスラインより低値になった場合、その日数に対する積分値を OVFI としており、一度でもリファレンスラインより高値になった場合は OVFI がリセットされ 0 となる。この OVFI が高値を示すことは、肺うっ血が継続していることを意味するとされている。また、胸郭インピーダンスは胸郭内の水分量を反映しており、肺うっ血のみならずその他血管内 Volume や組織のうっ血・機器ポケット周囲の感染等も同時に反映される。

実際に FAST 臨床試験[27]から発表された結果によると、OVFI は毎日の体重モニタリングに比べて心不全悪化のより正確な予測因子であるとされた。具体的には毎日の体重測定によって検出された治療を要する心不全の増悪イベントがわずか 23%であることに比べ、OVFI の監視を行うことで同様の心不全イベントの 76%が予測可能であった。言い換えれば、OptiVol は 3 倍の感受性であったとされている。さらに OVFI の上昇は自覚症状出現よりも先である場合もあることが知られており、その有用性が示されている。

また、体重データはフォローアップ期間の 24%程度しか患者から医師への報告がなく患者コンプライアンスに依存した観察方法となってしまう一方、植

込み型デバイスを利用した OptiVol のデータは遠隔監視モニタリングを解することではほぼ全日のデータが医療従事者に提供された。

この OptiVol システムの導入により、患者コンプライアンスに左右されず、心不全増悪に対する早期介入が可能となることが示唆されている。入院に至る前に内服調整やその他体調管理を行うことで入院を回避するのみならず患者予後や増加し続ける医療費の抑制を行いうる可能性があると考えられる。なお米国のデータではあるが、心不全による入院は、米国で年間\$188 億と高額な費用が掛かっている。

なお、本邦においてもデバイスの遠隔モニタリングシステムである CareLink が使用可能となっており、これら OptiVol システムについても自宅に電話線さえ存在すれば遠隔監視可能となっている。

同様に日本においても臨床試験が行われており、OVFI の変化と非代償性心不全イベントとの関連が検討されている。[28] 対象は心臓突然死の 1 次/2 次予防のために CRT-D または ICD を使用している心疾患患者、連続 100 症例であった。平均年齢は 66 歳、CRT-D 使用者は 46 例、ICD 使用者は 54 例、平均 498 日のフォローアップ期間中に 746 回のエピソードが記録されており、そのうち実際に肺溢水があると判断されたイベントは 229 回（31%）あった。

OVFI が閾値を超えたエピソードについて、OVFI のパターンと非代償性心不全（非代償性心不全は、心不全症状の増悪、X 線による肺うっ血所見、血清

BNP の上昇、のうち 2 項目以上が OVFI の境界超え 30 日以内に認められた場合) の頻度を解析したところ、35.4%が非代償性心不全と判定された。

非代償性心不全と判定された 47 エピソード (HF+) と、そうでなかった 141 エピソード (HF-) の OVFI パターンの違いを解析した。その結果、OVFI がピークに達するまでの日数は、HF+では 22 ± 9 日で、HF-の 10 ± 9 日に比べて有意に長く ($P < 0.0001$)、OVFI 高値の持続期間も HF+では 44 ± 33 日で、HF-の 13 ± 12 日に比べて有意に長かった ($P < 0.0001$)。うっ血性心不全の発症にはピークに到達するまでの時間および高値の持続時間が長いことが示された。

また HF+のエピソードでは、ほとんどがピーク時に $OVFI > 181$ を記録していたが、HF-のエピソードでは 60~80 が最も多かった。両群の平均ピーク値を比較すると、HF+の 184.7 ± 29.6 に対し、HF-では 94.2 ± 30.7 とほぼ半分で、両群間に有意差が認められた ($P < 0.0001$)。これらの結果をもとに、OVFI による代償性心不全の検出精度を ROC 曲線で解析したところ、 $OVFI = 130$ で感度 88.7%、特異度 94.9%となった。OVFI の持続が長く、且つ変化の程度が大きいことが真のイベントを検出する鍵となることが示唆されている。

これにより、OVFI は設定値次第では心不全患者への早期治療介入が可能とすることが示されおり、胸郭インピーダンスによる血管内 Volume の推定にはインピーダンスの変化幅およびその変化が持続する時間が重要であると推測される。

その他多数の試験により、溢水・うっ血による心不全の増悪イベントに関してはOptiVolシステムの有用性は証明されており(9-15)、臨床に利用されている。

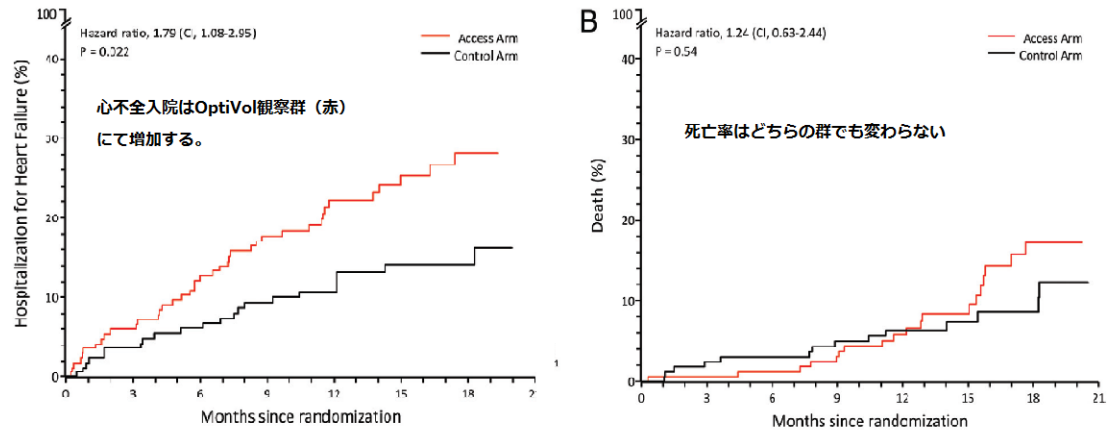
ただし、OptiVol システムは早期入院や外来対処を可能とするが予後改善には必ずしもつながらないという結果が既に出ている。[29] (図 2) 複数の要因が検討しうる問題ではあるが、その一因として心不全患者の死亡前入院のほとんどはうっ血性心不全以外の原因によるとする報告があり一考に値する。[30] (図 3) この内の一部は下記のごとく出血や脱水によるものが含まれる可能性がある。

抗凝固療法・抗血小板療法が多用されている心不全患者では出血による循環血漿量の低下イベントや利尿剤による脱水・低心拍出症候群といった病態が避けられない。また、心不全患者のみならず心房細動患者や虚血性心疾患患者についても出血イベントは重要な合併症である。出血がどの程度心疾患とその予後に関わるかを検討するためにも抗凝固療法や抗血小板剤の影響を検討する必要があると考える。

また、OptiVol システムは体液量つまり循環血漿量が増加した場合にのみ対応しており、心不全の分類としては溢水方向のイベントしか示すことができず出血や低心拍出症候群に代表される、体液量・循環血漿量が低下している危険な心不全には対応していない。本来胸郭インピーダンス測定が有しているポテンシャルの半分しか発揮されていないことになる。胸郭インピーダンスは胸腔内の体液量を反映しており脱水・出血を含めた循環血漿量の減少した状態を把握

図 2

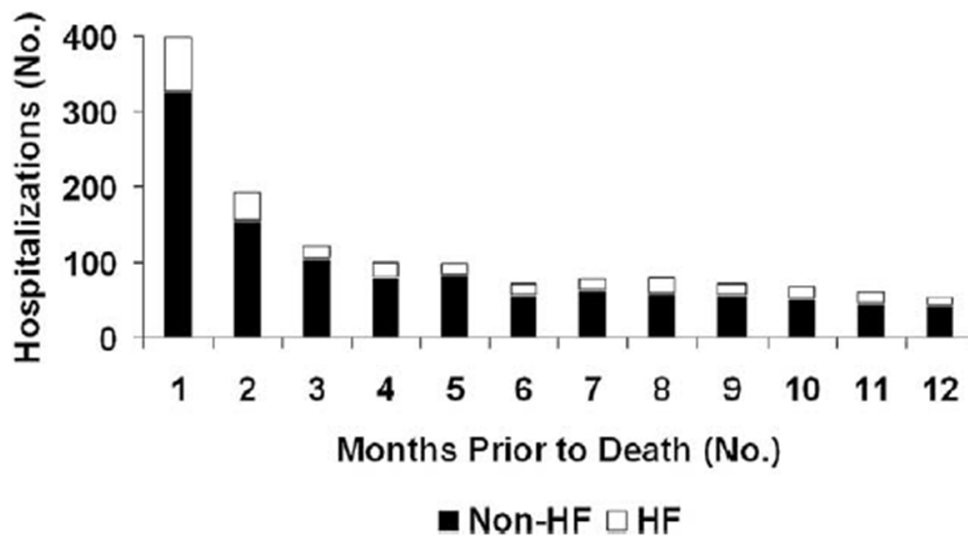
うっ血性心不全に対するOptiVolシステムの有効性と限界



[Circulation](#). 2011 Oct 18;124(16):1719-26. より改変して引用

図 3

心不全患者の入院理由は心不全とは限らない



J Am Coll Cardiol. 2009;54(18):1695-1702. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.019より改変して引用

することも可能であるはずである。

実際に動物実験[16]や透析患者では、この OptiVol システムによるものではないが胸郭インピーダンスの変化が出血や透析による循環血漿量の低下や血圧低下を確実に捉えており、かつ血圧低下・症状出現より前に胸郭インピーダンスが低下し始めることが示されており、予測可能性といった観点からもこの胸郭インピーダンスモニタリングが有用である可能性が示唆されている。

上述の出血が心不全患者の予後を悪化させている場合、胸郭インピーダンスモニタリングにより患者予後悪化の一因となっている出血や脱水イベントの検出することがで予後を改善させる可能性があると考ええる。

<抗凝固療法による弊害>

抗凝固療法が必須となる治療分野は、弁膜症に対する弁置換、心房細動に対する塞栓症予防、深部静脈血栓症や慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する加療、静脈を使用した冠動脈バイパス手術、低心機能症例に対する心腔内血栓溶解・予防、左室補助人工心臓などの循環補助装置による加療など多岐にわたる。

一般的に用いられる薬剤はワーファリンであり PT-INR のモニタリングにより各疾患ごと推奨される治療域が異なっている。それぞれの治療域における出血合併症の発生率は大規模臨床試験にてすでに明らかにされており、ワーファリンによる抗凝固剤単独での大出血イベント（脳出血や消化管出血、大規模な筋肉内血腫、鼻出血、眼内・網膜出血、関節内出血、バイタルサインに変動を

もたらず血尿) の発生率は各治療域を平均すると 1%-6%年と高率であった。

[31-34]

さらに高い治療域が必要となる弁膜疾患に対する弁置換術において、特に機械弁植え込み患者では全例にワーファリン投与による抗凝固療法が必要となり、ワーファリン投与下において年間 1-3%に出血が認められている。[35] 海外では当初 INR を高めに設定することで塞栓症に対応していたが[36-40]、この治療域では明らかに出血の合併症が多いことが判明した。この治療域未満の INR でも血栓塞栓症の発生率が変わらなかったためより低い値に設定するようになっていく。[36-38, 41-44] 機械弁自体の発達もあり、大動脈弁位では 2.5-3.0、僧帽弁位では 3.0 が推奨されている。(第一世代である r-Edwards 弁や Bjork-Shiley standard 弁では 3.0-4.0 推奨) [45] ACC/AHA の 2006 年のガイドラインでも、血栓塞栓症の危険因子がない大動脈弁位では 2.0～ 3.5 を、僧帽弁置換術または血栓塞栓症の危険因子を持つ大動脈弁置換術に関しては 2.5～3.5 が推奨されている。[46] American College of chest physicians からほぼ同様の推奨がなされており概ね PT-INR 2.0～ 3.5 に納まるようコントロールすることが推奨された。[47] 総じて PT-INR 2.0-3.5 の間に納まるようコントロールされることが望まれているが、最低ラインの PT-INR2.0 においても出血性合併症は年率 1%を超えている。三尖弁置換術後の抗凝固療法については、それ自体が珍しく、また決して治療成績の良い治療ではないため大規模な報告が少ない。ただし、INR が

高値となると弊害が起こりやすいことがこれまでの治験から予想される。日本人における至適 INR 値に関しては、本邦での遠隔期成績の報告がなされるようになり、欧米よりも低いレベルでの管理により、血栓塞栓症の発生率を定率に抑えつつ出血の合併症も抑えうることが明らかになりつつある。[48-51] これはおそらく人種差によるものであり、日本人における INR の至適値は今後の大規模臨床治験により決定され则认为られるが、現状で既に本邦のガイドラインでは低めの INR 設定が推奨されている。また、抗血小板療法の併用を行うことで以前は出血性合併症が増加すると報告されていた[52, 53]が、これは投与量等に問題があったためと考えられており、最近では少量のアスピリンまたはジピリダモールの併用は有用との報告が多い。[54, 55] ACC/AHA の 2006 年のガイドラインでも抗凝固療法に 75~100mg/日のアスピリンを追加することが class I とされている。[56]

生体弁では事情が異なり、3 か月以内は血栓塞栓症の危険性が高いとされているため[57]、ワーファリンによる抗凝固療法（PT-INR で 2.0~ 3.0）が推奨されており、3 か月以降は、危険因子を持たない症例では抗凝固療法を行わないか少量のアスピリン投与が推奨されている。[46, 58, 59]

また、心房細動に対しては NOAC (new oral anti-coagulant)と呼ばれる新規経口抗凝固薬が出現しより出血のリスクが低い[31, 33, 34]と言われているがそれでも 2-4%/年となっており、心房細動が若年患者にも発症しうることを考えると

患者予後に大きな影響を与えてしまっていると考えざるをえない。実際の有病率については欧米の報告[60-65]より平均罹患年齢は 70 歳前後であり、本邦での平均寿命から判断すると 10 年程度の予後が本来見込まれるため、出血の発生率は 2 割前後となり、本邦での心房細動罹患患者数が 100-200 万と見込まれることより大きな問題となることが予想される。実際に抗凝固療法下での出血のリスクについてはある程度算定することが可能となっており、HAS-BLED スコアが提唱されている。[66-68] これは高血圧 1 点、腎機能障害 1 点、肝機能障害 1 点、脳卒中の既往 1 点、出血傾向や出血の既往 1 点、INR 不安定で 1 点、年齢 65 歳以上で 1 点、抗血小板剤・NSAIDS 使用・アルコール依存症で 1~2 点とスコアリングし、3 点以上を高リスク群とするスコアである。重大な出血事象発現率は 3 点で年間 3.74%、4 点で年間 8.70%、5 点で年間 12.5%となっており、CHASDS₂ スコアや CHADs-VSAC スコアなどから抗凝固療法のメリットを上回る可能性があり臨床上問題となる。[69]

実際に心房細動患者に対する抗凝固療法に伴った出血性合併症は枚挙に暇がない。出血のリスク因子と梗塞のリスク因子が高血圧、脳卒中の既往、年齢や抗血小板剤の併用など大部分で重なるためである。それぞれリスク因子の治療は重要であり、例えば高齢者の心房細動に対する抗凝固療法の目標値については INR を 1.5-2.1 程度に設定する必要がある。従来用いられてきた INR を 2.2-3.5 と設定した群に、特に高齢者での脳出血の合併が有意に多かったためである。[70,

71] また、血圧が良好にコントロールされていた場合、そうでない場合に比べて脳出血のリスクが減ることも知られている。ただし、これらはリスクを 0 にするものではなく算定された梗塞・出血合併症のリスクは依然として存在することになり臨床上大きな問題となっている。

心房細動、弁置換術ともに有病率の比較的高い状態であり、種々の研究を経て最も出血性合併症が低いとされる抗凝固療法の調節域が設定されているが、それにもかかわらず年率 1-6%の出血性合併症が起こるとされており、これに対する対策が必要な状態と考えられる。

<抗血小板による弊害>

抗血小板剤の使用は循環器診療において大きな位置を占める冠動脈疾患に留まらず閉塞性動脈硬化症や頸動脈狭窄症などの動脈疾患にとって予後が改善されることが明瞭に示されており、臨床上使用が必須となっている。[72] 前述のごとく外科的治療の後にはメリットがデメリットを上回る可能性が示唆されており、また動脈硬化性疾患患者に対する抗血小板剤単剤使用・2 剤併用療法が有用であることは既に確立された事実であり、特に抗血小板剤単剤での脳出血発症率は年間 0.2-0.3%と低く抑えられている。[73, 74] 抗血小板療法で中心となる薬剤がアスピリンであり、多数のエビデンスによって裏付けられた費用対効果の最も優れた抗血小板薬であり通常は長期間（生涯）の投与が想定されているが、上述のごとく単剤での使用は比較的安全に行いうると考えられる。

一方抗凝固療法との併用や虚血性脳血管障害の患者を対象にした 2 剤併用療法では明らかな出血性合併症の増加を認めており[73, 75]、その倍率は 1.9 倍～3.0 倍と高率となっている。その内訳として大きな割合を占めている消化管の潰瘍・消化管出血といった消化管合併症についてはリスク因子が特定されており、消化管潰瘍の既往、抗凝固療法の併用、2 剤以上の抗血小板薬の併用、加齢、ステロイド、消炎鎮痛薬の併用が挙げられており、これらに注意することである程度の予測および臨床的な予防策を講じることが可能となっている。[76-78]

まず、抗血小板剤の併用については薬剤溶出ステント留置後に抗血小板療法併用をある程度の期間行うことで、急性・亜急性期の血栓閉塞や再狭窄予防が得られるとされ重要視されている。近年徐々に併用期間は短くなる方向に研究・報告結果が集積しているが限られたステントに対してのみであり、今後も抗血小板剤併用は臨床的に継続される見込がある。この抗血小板剤併用療法における本邦での消化管出血のリスクは 5.5 倍とかなり高くなっている。

次にしばしば併用される抗血小板薬単剤と抗凝固療法であるが、種々の報告で消化管合併症が増加することが報告されている。メタ解析の結果が示されており[79]、重大な出血事象がアスピリンとヘパリンの併用により 50%増加、ワルファリン併用を行った場合については更に確率が上昇し、67 症例につき 1 例に重大な頭蓋外（主として消化管）出血が出現するとされている。また、別の報告[77]では、アスピリンの単独投与での消化管出血リスクは 1.8 倍、ワルファリ

ンとの併用では 5.3 倍，抗血小板剤の併用では 7.4 倍としている．

さらに薬剤溶出性ステント使用の増加に伴う抗血小板療法 2 剤併用と，ワルファリンによる抗凝固療法の同時施行について、この併用が出血合併症を加速度的に増加させることは上述のとおりであるが、これが問題となり 2008 年に米国では複数の学会共同でのステートメント[80, 81]が発表された。抗血小板剤の投与量調節は困難な場合が多く、抗凝固療法をより低い INR へと調節することが推奨されている。上述のごとく本邦ではより INR を低値で調節しているが、現状本邦での目標値は設定されていない。抗血小板剤併用例での抗凝固療法軽減について出血・血栓塞栓症両面での安全性は全く確認されておらず、多数の患者が出血性合併症を罹患しており今後の検討および対応策が期待されている。

【研究目的】

今回、私は心疾患を有する患者において問題となる造影剤使用や抗凝固療法使用下における出血イベントに対し、新規開発された心腔内磁気センサ付き超音波カテーテル（CARTOSOUND）および植え込み型除細動器および植え込み型除細動機能付き両心室ペースメーカーの継続的な胸郭インピーダンスモニタリング機能に着目し主に以下の2つの課題について検証を行うことを目的とした。

1つ目は発作性あるいは持続性心房細動患者を対象に左房内に超音波カテーテル（サウンドスター）を挿入することで造影剤を使用することなくカテーテル心筋焼灼術が可能となるが、この方法と従来の造影剤を使用したCTガイド下の肺静脈隔離術とを比較した場合の安全性・有効性を前向きに検証。

2つ目は植え込み型除細動器および植え込み型除細動機能付き両心室ペースメーカーの継続的な胸郭インピーダンスモニタリングを用いて、本来の機能である溢水イベントの検出ではなく、出血・脱水といった血管内ボリュームの低下イベントの検出可能性について感度・特異度を後ろ向きに検証。

これらの目的に対し当科不整脈班で手技およびその後の外来経過観察を行なった患者を蓄積し解析を行った。具体的には以下に示すいくつかの課題を設定しそれぞれについて検証を行った。

【研究目的Ⅰ】

サウンドスターを用いた心房細動に対するカテーテル心筋焼灼術について

〔Ⅰ-1〕肺静脈隔離術施行にあたり、右房から CARTOSOUND で描出される画像は同定不能な構造がある場合が多く CARTOSOUND を左房に侵入させた上で3次元イメージングを作成することでより詳細かつ不足なく左房の構造を描出可能であることが予想される。左房内での CARTOSOUND 操作による同定可能な構造について検証を行う。

〔Ⅰ-2〕従来の方法であるあらかじめ用意された3次元CT画像は、実際のカテーテル手技にあたり左房内にカテーテルが挿入されること及びCT検査にて画像が構築された日付から実際に治療される日までに時間差があることで、ある程度構造がずれる。これに対し、リアルタイムに構成された3次元エコー画像ではより密着したイメージングが可能であることが予想される。実際に左房を焼灼されたポイントを取得、イメージングとのずれを比較検証する。

〔Ⅰ-3〕術施行にあたり、手技に要する時間や焼灼時間、放射線照射量は患者負担および予後と関連するが、従来の方法と比較して左房内エコーにより差異が生じるかを検証した。

〔Ⅰ-4〕左房内に超音波カテーテルを挿入する操作が安全に行いうるか、かつ習熟に必要な時間・回数を検討することで一般的に施行しうる手技であることを検証した。

[I -5] 上述のごとく、焼灼が行われたポイントが画像イメージングとより合致する可能性があり、焼灼ポイントが確実に左房壁と接触することで焼灼効果が増加することが予想される。実際の洞調律維持について長期成績を比較した。

なお、洞調律維持の定義は手技から 30 日以降に心房細動が 12 誘導心電図、患者有症状時の携帯型心電計、24 時間 Holter 心電図で確認されないものとした。30 日以内の心房細動発作については心房頻拍や心房粗動、症状が特に強いものを除き再発とはしなかった。

【研究方法 I】

<患者背景>

I . CARTOSOUND を用いた造影剤未使用の心房細動アブレーションについて

2012 年 4 月から 2013 年 9 月までに薬物抵抗性・有症候性心房細動（発作性・持続性双方を含む）患者に対してカテーテル心筋焼灼術による心房細動の侵襲的治療が行われた患者、連続 70 症例を対象とした。従来のごとく、造影 CT により術前に 3DCT 画像を構築したのち右房から左房の構造を可能な限り把握し合わせて位置情報を得た群（連続 12 名、男性 75%、年齢 63.7 ± 14 、発作性心房細動 66.7%、持続性心房細動 33.3%、左房径 39.7 ± 5.8 mm）と左房内にエコーを挿入することで左房の構造把握を術中に行うことで術前・術中・術後を通して造影剤使用を行わずに行った群（連続 58 症例、男性 70.8%、年齢 62.5 ± 13 、発作性心房細動 70.8%、左房径 41.2 ± 4.1 mm）に分けた。それぞれ 2 群間に統計的な

有意差はなく、P 値は 0.28-0.93 の間にあった。これらの症例に対し、以下の項目につき検証を行った。

患者背景については表 1 にまとめたものを示した。

[I-1] 今回の研究にあたり、左房内にサウンドスターを挿入する必要があるが、この操作手順について安全性・操作性・挿入の成功率を検証した。なお研修にあたり手技の手順を下記のごとく統一した。①アプローチは大腿静脈とした。シースは SL0 シースを 3 本、10Fr.21cm のシースを 1 本使用しセルジンガー法にてシースを挿入し、挿入に使用したワイヤーは上大静脈ないし右頸静脈にて留めておいた。また穿刺は可能な限り右側から行うこととした。②ブロッケンブロー手技にて中隔穿刺を行なった。後ほど同様の穿刺孔よりシースおよび SL0 sheath（もしくは Trans septal sheath）を介してブロッケンブロー針を心腔内に進めておき、上大静脈から尾側にけん引していく方法で中隔を同定、サウンドスターによる超音波画像にて心房中隔に針が存在し、左房後壁および天蓋部との距離が確保されていることを確認のうえで穿刺を行なった。③穿刺後、針の先端が左房内にあることを確認するため生理食塩水のフラッシュを行い左房内でのエコー画像を確認した。④シース内筒をわずかに左房内に侵入させ、針をシースから抜去しワイヤーへ変更、シース先端を後壁方向に向けることでワイヤーを左上肺静脈もしくは左肺静脈共通幹に留置した。なお、左上肺静脈にあることの確認は X 線透視（正面像および LAO 50°）にて行った。場合により左心

表 1

	LA内エコー(N=58)	RA内エコー +CT画像 (N=18)	P値
年齢	男性70.8%	男性75%	P=0.682
性別	62.5±13歳	63.7±14歳	P=0.282
発作性心房細動	70.80%	66.70%	P=0.931
左房径	41.2±4.1mm	39.7±5.8mm	P=0.832

連続 70 症例の患者背景（年齢・性別、心房細動の持続、左房径）を示した。それぞれ有意差はなく統計に耐えうるものと判断した。

耳方向にワイヤーが迷入する場合もあるが、これに対しては X 線透視だけではなくワイヤーの進行方向や操作感覚、可能であればエコー画像にて確認を行った。⑤シース外筒を左房へ侵入させることで中隔孔を拡大させた。なお、この際ワイヤーが曲がるなど余計な力がかかっていると判断された場合にはシースの侵入方向を変化させる、捻力を時計回転方向にかけるなど無理な力がかからないように操作を行った。⑥中隔孔が拡大していることを何回か外筒を出し入れすることで確認後、ワイヤーを残したまま一旦シースを下大静脈まで引き込んだのち、もう 1 本の SL0 シースを右房上部までワイヤーガイドで挿入したのち中隔側にシース内筒を向け、ワイヤーをシース内筒先端ぎりぎりまで引き込み中隔に内筒が当たっている感触を得たのち先程穿刺した部分までシースを引き込み、X 線透視下に内筒先端を先程穿刺した中隔孔に合わせ、ワイヤーを左房へ侵入させた。先ほどと同様に左上肺静脈もしくは左肺静脈共通幹まで進め、同様の孔を通して外筒を左房へ侵入させた。下大静脈に留めておいたシースを再度中隔を通し左房へ外筒を侵入させることで計 2 本のシースが中隔孔を通ることになり、十分なスペースが確保されたところでワイヤーは残したまま再度 2 本のシースを下大静脈まで引き込んだ。⑦サウンドスターのディフレクタビリティを最大限利用し、中隔方向へサウンドスターを屈曲させ穿刺により空いた中隔孔をワイヤーを目印に左房へ侵入させた。それでも左房への侵入が困難であった場合 3 本目の SL0 シースを同様の手順で左房へ侵入させ、SL0 シース 3

本分の孔を中隔に形成した。実際に作成された画像を図 4 に示す。

[I-2] 左房内にエコーを挿入して構造を描出した群と右房からエコーを使用して左房を描出した群とで同定可能であった構造を比較した。対象とした構造は左上肺静脈、左下肺静脈、右上肺静脈、右下肺静脈、左肺静脈共通幹、右肺静脈共通幹、左房天蓋部、左心耳および左心耳と左上肺静脈の接続部 (ridge)、左房後壁、左房前壁とした。

[I-3] 構造把握に必要なエコー操作時間を比較した。また、左房内へエコーを侵入させ、画像を構築しカテーテルによる焼灼を開始するまでの操作時間に関しては手技の習熟にどの程度の回数を要するかについても 2 術者間で比較・検討を行った。

[I-4] 手技の安全性・成功率を比較するため合併症の発生率・手技全体に要した時間・カテーテルから焼灼を行なった時間の総計・急性期での肺静脈隔離成功率を 2 群間で比較・検討した。

[I-5] 中・長期的な成績について洞調律維持率を 2 群間で比較し、他施設との一般的な手技との比較も行った。なお、洞調律維持率に関与しうる因子として心筋焼灼術の施行方法が挙げられるが当施設不整脈班では左上下、右上下をそれぞれ一括隔離する拡大肺静脈隔離術を用いており、ATP・ISP 負荷下での確認および電気生理学的検査にて誘発性についても確認、必要な場合は段階的なアプローチとして天蓋部ラインを追加する方針としている。

<統計>

統計解析には Dr SPSS II version 11.0.1 を用いた。2 群間の平均値の比較において、連続変数に対しては Student t 検定を用い、非連続変数に対しては χ^2 検定を用いた。また多群間の平均値の比較については一元配置分散分析 (1 way ANOVA)を用い、等分散性の結果に応じて Tukey 法もしくは Games-Howell 法を用いて多重比較を行った。図表における数値は平均値 \pm 標準偏差で示した。各パラメータ間の相関に関しては Pearson の積率相関係数あるいは Spearman の順位相関係数を適宜用いた。

<研究申請>

本研究は「循環器疾患に関する臨床指標・治療成績・予後に関する後ろ向き調査」（受付番号：2650）として東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会より承認を得て調査を行った。

【結果 I】

[I -1] 右房からの CARTOSOUND 操作により同定可能な構造と左房内での CARTOSOUND 操作による同定可能な構造について比較・検証を行った。

結果、対象とした左上肺静脈、左下肺静脈、右上肺静脈、右下肺静脈、左肺静脈共通幹、右肺静脈共通幹、左房天蓋部、左心耳および左心耳と左上肺静脈の接続部 (ridge)、左房後壁、左房前壁について、右房内からのエコーでは上大静脈直下、右肺動脈との交差部分から下方の中隔を通して右上肺静脈はほぼ同

定可能であった。またやや距離があるため必ずしも位置が一定するわけではなかったが右上肺静脈から尾側かつ背側に右下肺静脈を認めており、右上下肺静脈については 100%同定可能であった。一方左上下肺静脈に関しては左上肺静脈が 25%、左下肺静脈が 50%、左肺静脈共通幹や左心耳、左房天蓋部については全く同定できなかった。これに対し左房内から行ったエコーについては全患者について全構造が同定可能であった。(表 2)

なお手技経験の蓄積により左房内での CARTOSOUND 操作についていくつかのコツを得ることが出来たため下記に詳述する。

まず経中隔的に挿入したサウンドスターは屈曲を取ることで自然にやや背側に先端が向かう。これを注意しつつ左上肺静脈に挿入されたワイヤーを頼りにサウンドスターを左上肺静脈に挿入する。この際、後壁方向に端子を向けておくとも後壁より背側に下行大動脈がほぼ必ず認められる。左下肺静脈の解剖学的特性上下行大動脈に接しておりこの段階で左下肺静脈は特定可能である。さらに左上肺静脈からサウンドスターを反時計回りに回転させることで腹側に走査が向く。この位置で左心耳が存在する場合は必ず同定可能である。場合によっては左心耳と左上肺静脈の間 (ridge) に石灰化を認めており左心耳の描出が粗いことがあるが、その場合には手前側に引いてくることで石灰化部分を避けることが可能である。左上下肺静脈および心耳、肺静脈と心耳の間を描出後、反時計回りに回転させることで天蓋部の描出が可能である。描出が不安定な場

表 2

	LA内エコー(N=58)	RA内エコー +CT画像(N=18)
LSPV	100%	25%
LIPV	100%	50%
LPV (common)	100%	0%
RSPV	100%	100%
RIPV	100%	100%
LAA+ridge	100%	0%
LA roof	100%	0%
Posterior wall	100%	100%
Anterior wall	100%	42%

左房内に挿入された超音波カテーテルから直接左房のイメージングを行った LA echo 群と右房内から心房中隔・大動脈壁・心膜翻転部などを介し間接的に左房のイメージングを行った RA echo 群の比較を行った。

RA echo 群では大動脈壁や心膜翻転部により左房は画像構築不可能な部分が存在した。

合はわずかに後方に屈曲させることで詳細な描出が可能となる。次にやや手前までサウンドスターを引き時計方向に回転させることで後壁の描出が可能である。さらに時計回りに回転させていくと右肺静脈が描出可能となる。右下肺静脈が描出しにくいことがあるが、右上肺静脈と右肺動脈が伴走しており、右肺静脈は右上肺静脈から同定し、その位置からサウンドスターを引き込み中隔孔ギリギリから前方に屈曲させることで右上肺静脈のやや尾側かつ腹側に右下肺静脈を同定可能となる。さらにそこから時計回りに回転させることで前壁の描出が可能となる。共通幹や右肺静脈 3 分岐などはその都度詳細に描出するが左下肺静脈が大動脈と接すること、右上肺静脈が右肺動脈と接することをメルクマールとしてその他構造を同定していくことで問題なく 3 次元構造を把握可能であった。作成された画像の一例を図示した。(図 4)

〔I -2〕 従来の方法である、あらかじめ用意された 3 次元 CT 画像と右房から描出されたエコー画像を合わせた手技と左房から構成されたエコー画像を使用したカテーテル心筋焼灼術において、実際に焼灼を行なった全ポイントを取得、イメージングとのずれを比較検証した。焼灼した際に CARTO 上に残されるポイントが直径 2 mm であるため、イメージングとポイントが接していれば最大 2 mm 以内のずれとなる。実際に CT 画像とのずれは大きく、イメージングと接していないポイントは全焼灼点 889 点に対し 251 点 (29.6%) と多くなっていた。これに対し左房から作成したエコー画像はほとんどずれがなく、ずれたポイントは

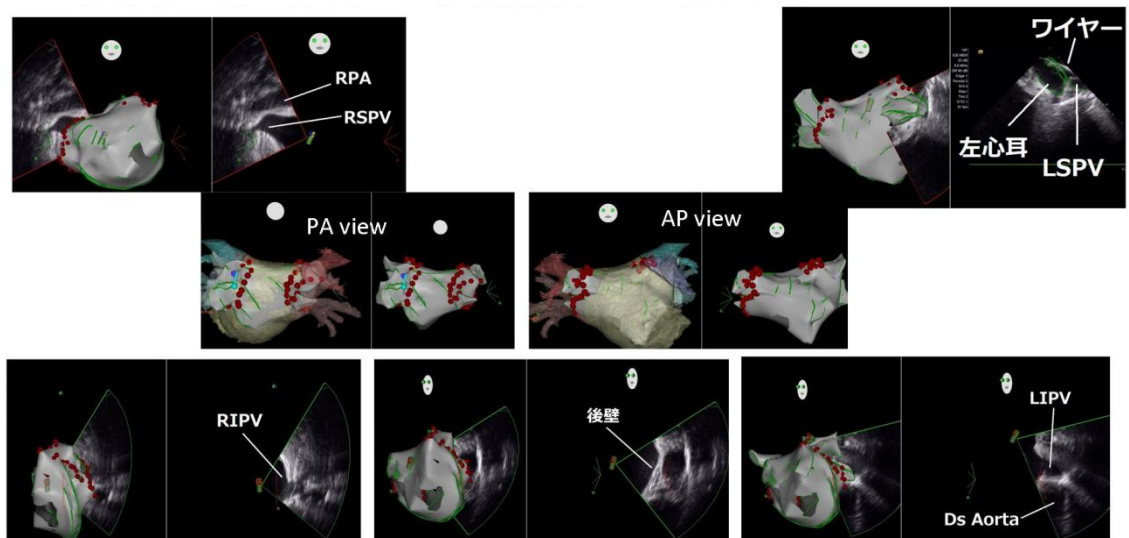
全焼灼点 1394 点に対し 131 点 (9.5%) となっており、 P 値 <0.001 と有意差を認めた。

[I -3] 術施行にあたり、手技に要する時間や焼灼時間、放射線照射量は患者負担および予後と関連するが、従来の方法と比較して左房内エコーにより差異が生じるかを検証した。

肺静脈の隔離に要した時間を両手技を比較したところ左房内エコー群では 90 ± 41 分、右房エコーおよび CT 群では 99.7 ± 4 分 ($p=0.539$) と差を認めなかった。焼灼時間は左房エコー群で 1930 ± 788 秒、右房エコー+CT 群で 2528 ± 643 秒と左房エコー群で良好な接触が得られ少ない時間で焼灼可能なためか、やや少ない傾向があったが $p=0.660$ と有意な差は得られなかった。エコー検査に要した時間は左房エコー群で 1006 ± 330 秒、右房エコー+CT 画像で 463 ± 215 秒と有意に左房内エコー群で多く、 $p<0.0001$ と有意差を認めた。ただし、その差は 10 分程度であり手技として問題の無い範囲と考える。放射線照射量は左房エコー群で有意に少なかった。(表 3)

[I -4] 左房内に超音波カテーテルを挿入する操作が安全に行いうるか、かつ習熟に必要な時間・回数を検討することで一般的に施行しうる手技であるかを検証した。結果、当初は 20 分から 30 分程度の時間を要していたが 10 回程度の施行を通して上述のごとく検査手順が確立し、10 分から 15 分程度へと安定するようになった。2 術者間で差異は認めず、習熟に要する時間も 10 回程度と週 1 回

図 4 CARTO SOUND で得られる 3D イメージング画像



RPA: right pulmonary artery, RSPV: right superior pulmonary vein, PA view: postero-anterior view, AP view: antero-posterior view, LSPV: left superior pulmonary vein, RIPV: right inferior pulmonary vein, Ds Aorta: descending aorta, LIPV: left inferior pulmonary vein

赤い点が焼灼を実際に行った部位であり、各画像左側が三次元イメージ画像、右側がエコー画像となる。

左心耳・LSPV はワイヤーがメルクナールとなり、LIPV は下行大動脈が、RSPV は RPA がメルクマールとなる。これにより最終的には真ん中に示した如く CT 画像に遜色ない三次元イメージ画像が得られ、かつ赤い点（焼灼を行ったポイント）は CT 画像よりエコーによるイメージ画像に接している。

から 2 回の手技で 2 か月間と十分に許容可能な範囲であった。(図 5)

[I -5] 上述のごとく、焼灼が行われたポイントが画像イメージングとより合致する可能性があり、焼灼ポイントが確実に左房壁と接触することで焼灼効果が増加することが予想される。実際の洞調律維持について長期成績を比較した。

結果、生存曲線は図 6 のようになっており、1 回の手技における成功率は 70-80% と他の施設と大きな差を認めず、手技として問題がないことが判明した。[16, 82]

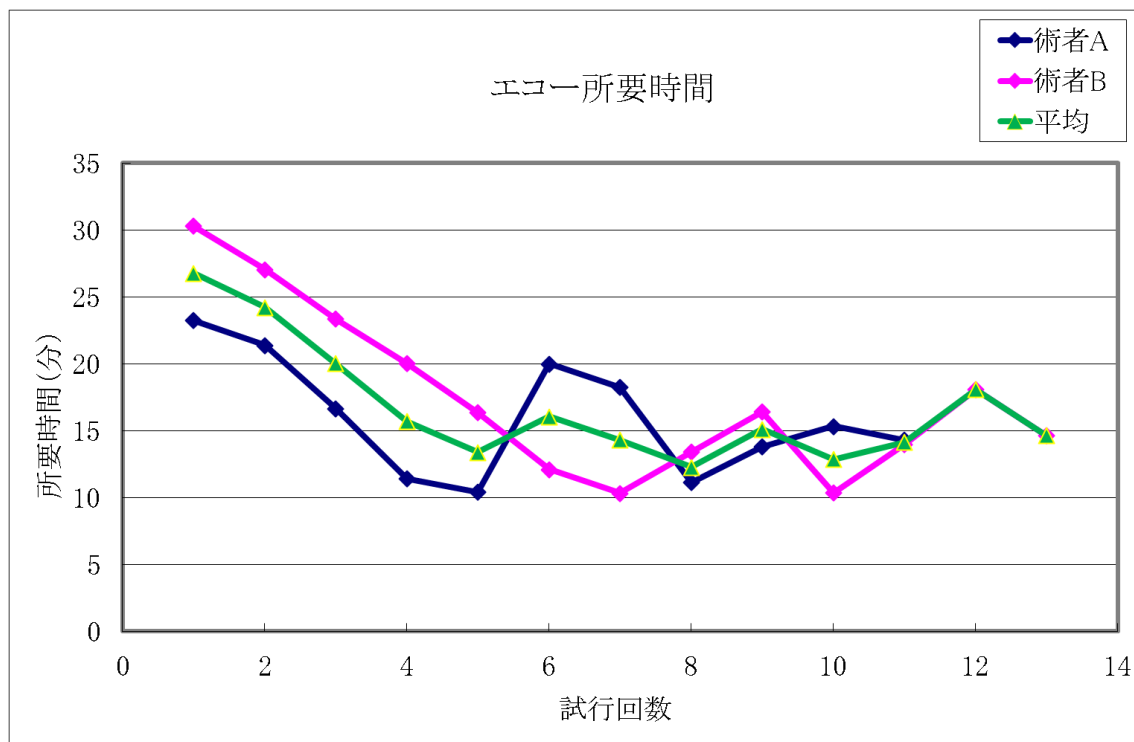
また、わずかではあるが左房内エコー群に長期成績が良い傾向があり左房内エコーで描出された画像をガイドに焼灼を行った場合、安定した心房壁との接触が可能であり焼灼効果が増加した可能性がある。これは、本邦でも本春より接触圧が測定できる焼灼用カテーテルが発売される予定であり検証が可能となるため将来の課題としたい。

表 3

	LA内エコー(N=58)	RA内エコー +CT画像(N=18)	P値
エコー検査時間	1006±330sec	463±215sec	P<0.0001
Ablation時間	1930±788sec	2528±643sec	P=0.660
PVI施行時間	90±41min	99.7±40min	P=0.539
PVI成功率	100%	100%	
合併症	0%	0%	

左房に超音波カテーテルを挿入し直接左房イメージングを行った群ではエコー操作時間が有意に長かったが合併症・手技の成功率には大きな差は認めなかった。焼灼に要した時間はやや短い傾向があった。

図 5

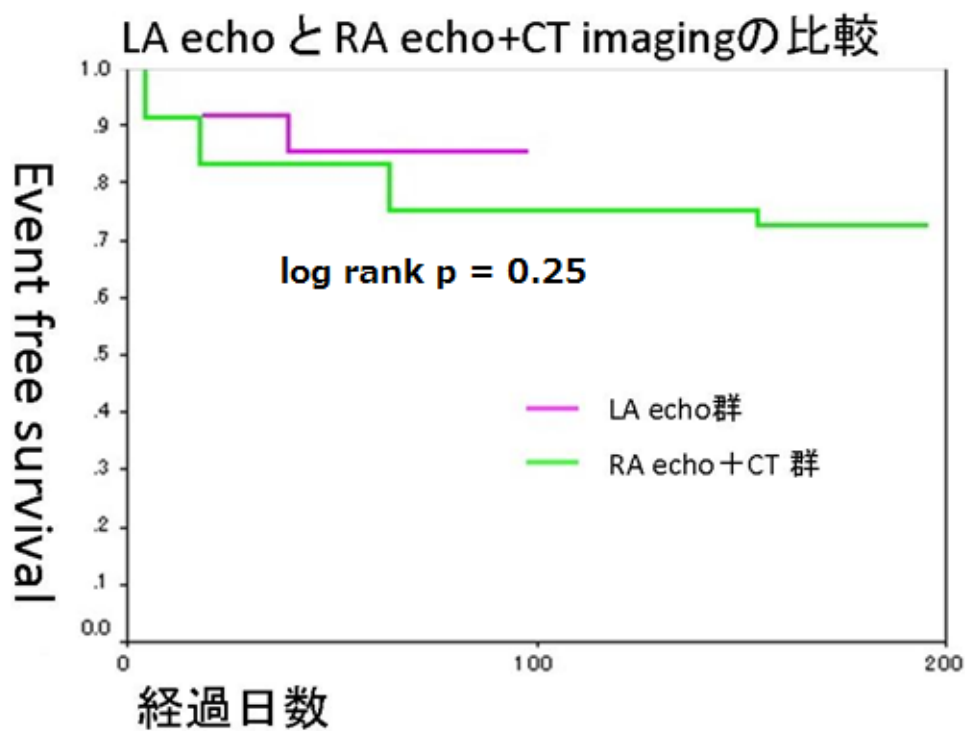


左房内のエコーを挿入し左房からイメージングを行うのに要した時間を縦軸に、

習熟・上達度を図るために試行回数を横軸にグラフを作成した。

結果、5回目付近から手技が安定し15分前後の時間で手技施行が可能となった。

図 6



	LA内エコー	RA内エコー+CT	
平均フォロー期間	43±23days	116±59days	P<0.0001

左房内エコーガイドにて造影剤を使用せず手技を行った LA echo 群と従来通り術前の造影 CT を用いて手技を行った RA echo + CT 画像群における洞調律維持率を比較した。

完全な長期成績は提示できなかったがより確実なカテーテルと左房壁の接触が得られている可能性がある LA echo 群でわずかに成績がよい結果となった。

【研究目的Ⅱ】

心不全患者における胸郭インピーダンスモニタリングと脱水・貧血イベント
検出可能性についての考察について

〔Ⅱ-1〕持続的な胸郭インピーダンスモニタリング機能付きの植え込み型ペースメーカー、植え込み型除細動器および植え込み型除細動機能付き両心室ペースメーカーが移植された患者について、脱水・出血のイベントと胸郭インピーダンスの関係を検証した。

〔Ⅱ-2〕各患者は月 1 回程度の血液データ採取および診察が行われていた。貧血、脱水、聴診や下腿浮腫などの確認によるうっ血心不全のチェック、皮膚の乾燥状態や食欲の確認などの問診が行われており、各採血データや心不全・脱水・貧血を含むイベントと胸郭インピーダンスの関連性について評価した。

〔Ⅱ-3〕集積されたデータは患者ごとに胸郭インピーダンスを縦軸に、日付を横軸にした表でデバイスより提示されるが、この表にて胸郭インピーダンスの上方へのふれを positive deviation of thoracic impedance above the reference line (PDI)と定義し、この PDI とイベントとの関連性を評価した。

〔Ⅱ-4〕体液喪失イベントの臨床的なスケーリングを行い、イベントの重症度や臨床的な対応の必要性について PDI との関係を評価した。

【研究方法Ⅱ】

2006 年 1 月より当院にて持続的な胸郭インピーダンスモニタリング機能付き

の植え込み型ペースメーカー、植え込み型除細動器および植え込み型除細動機能付き量心室ペースメーカーが移植された患者に対し、以下の項目につき retrospective に検証を行った。患者平均年齢は 59.6 ± 15.0 、男性が 83.3% を占めており、虚血性心疾患が 30.6%、非虚血性心疾患が 69.4% となっていた。NYHA は II 22.2%、III 52.8%、IV 25.0% と比較的重症な傾向があった。QRS 幅は $130 \pm 34 \text{ms}$ 、EF は $38.6\% \pm 19.3\%$ 、糖尿病は 27.8% の人が罹患しており高血圧 55.6%、冠動脈疾患を 38.9% の患者が罹患していた。不整脈に関しては洞不全症候群が 27.8% に認められており、心房細動は発作性 19.4%、持続性 27.8% となっていた。薬剤の導入状況としては β -blocker が 75.0% と高率に導入されており、ACE 阻害剤は 66.7%、利尿剤が 66.7%、抗血小板剤が 39.0%、抗凝固剤が 50.0% の患者に使用されていた。患者背景に関しては表 4 にまとめたものを提示した。

[II-1] 持続的な胸郭インピーダンスモニタリング機能付きの植え込み型ペースメーカー、植え込み型除細動器および植え込み型除細動機能付き両心室ペースメーカーが移植された患者について、植え込み直後およびポケット感染が起こっている間は植え込まれたポケットの状態が安定しないため、植え込みから一か月後を開始時として感染併発患者は除外した上で胸郭インピーダンスのデータを統計に含めた。集積されたデータと脱水・出血のイベントとの関係を検証した。

表 4

Age	59.6±15.0
Male	30 (83.3%)
Cardiomyopathy	
Ischemic	11 (30.6%)
Non-ischemic	25 (69.4%)
NYHA	
II	8 (22.2%)
III	19 (52.8%)
IV	9 (25.0%)
QRS	130±34 (ms)
EF	38.6±19.3 (%)
Cardiovascular disease	
CAD	14 (38.9%)
HT	20 (55.6%)
DM	10 (27.8%)
Ventricular conduction disorders	
LBBB	15 (41.7%)
RBBB	10 (27.8%)
Other	3 (8.3%)
Rhythm disorders	
SSS	10 (27.8%)
AF	
Paroxysmal	7 (19.4%)
Persistent or Chronic	10 (27.8%)
HF medication	
β-blocker	27 (75.0%)
ACE inhibitor	24 (66.7%)
Diuretics	24 (66.7%)
Aldosterone antagonist	19 (52.8%)
Digitalis	3 (8.3%)
Anti-platelet drug	14 (39.0%)
Anticoagulant	18 (50.0%)

胸郭インピーダンスモニタリングの解析を行った 36 名の患者背景を示した。

非虚血性心疾患の患者がやや多くなっている。

ICD も統計に含めたため QRS 幅はやや短めの平均値となった。

〔Ⅱ-2〕最終的に2009年9月から2011年9月までに当院を受診した51人のNYHAⅡ度～Ⅳ度の慢性心不全患者における延べ18615日分の胸郭インピーダンス値が蓄積された。各患者は月1回程度の血液データ採取がなされ、医師による診察を受けていた。

〔Ⅱ-3〕集積されたデータは患者ごとに胸郭インピーダンスを縦軸に、日付を横軸にした表でデバイスより提示されるが、この表にて胸郭インピーダンスの上方へのふれを positive deviation of thoracic impedance above the reference line (PDI)と定義した。

〔Ⅱ-3〕日常的な体液量変化を反映し胸郭インピーダンスは日々変化する。この変化がほぼ3ohm未満の数値に収まっていたため、基準線からの3ohm未満の小さなフレはPDIとはしなかった。また、胸郭インピーダンス値を縦軸に、継続日数を横軸にしたグラフにてイベントの有無をポイントごとに判定し、cut off値の最適値を検討した。

〔Ⅱ-4〕体液喪失イベントは尿素窒素と血清クレアチニン値の比が前回測定値の2倍以上になり、乾きや皮膚乾燥、低心拍出症候群などの臨床症状を伴い、薬物調整や水分制限の解除、輸液や輸血、強心剤の投与などの臨床的対応を要した場合と定義した。また、前値より血清ヘモグロビンが1.5mg/dl以上の低下を認める場合を出血イベントと定義し、PDIとの関連を評価した。

〔Ⅱ-5〕体液喪失イベントの臨床的なスケーリングを行った。1段階目として

水分摂取などの患者教育のみにて回復したもの、2段階目として内服薬の調整を要したもの、3段階目として入院が必要となったもの、4段階目として輸血や強心剤投与が必要となったものとして段階的な臨床対応の必要性和 PDI の関係を評価した。

〔Ⅱ-6〕 NYHA I 度の患者、外科的治療介入が必要となった患者、デバイス関連のトラブル（リード・ジェネレーター感染やリード断線など）を発症した患者、右側植え込みとなっている患者については胸郭インピーダンス測定が通常と異なった値となることが想定されるため除外し、評価を行った。

<統計>

統計解析には Dr SPSS II version 11.0.1 を用いた。2 群間の平均値の比較において、連続変数に対しては Student t 検定を用い、非連続変数に対しては χ^2 検定を用いた。また多群間の平均値の比較については一元配置分散分析 (1 way ANOVA) を用い、等分散性の結果に応じて Tukey 法もしくは Games-Howell 法を用いて多重比較を行った。図表における数値は平均値 \pm 標準偏差で示した。各パラメータ間の相関に関しては Pearson の積率相関係数あるいは Spearman の順位相関係数を適宜用いた。

<研究申請>

本研究は「循環器疾患に関する臨床指標・治療成績・予後に関する後ろ向き調査」（受付番号：2650）として東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員

会より承認を得て調査を行った。

【結果Ⅱ】

〔Ⅱ-1〕集積されたデータは患者ごとに胸郭インピーダンスを縦軸に、日付を横軸にした表でデバイスより提示されるが、この表にて胸郭インピーダンスの上方へのふれを positive deviation of thoracic impedance above the reference line (PDI)と定義し、この PDI とイベントとの関連性を評価した。

〔Ⅱ-2〕持続的な胸郭インピーダンスモニタリング機能付きの植え込み型ペースメーカー、植え込み型除細動器および植え込み型除細動機能付き両心室ペースメーカーが移植された患者について、脱水・出血のイベントと胸郭インピーダンスの関係を検証した。

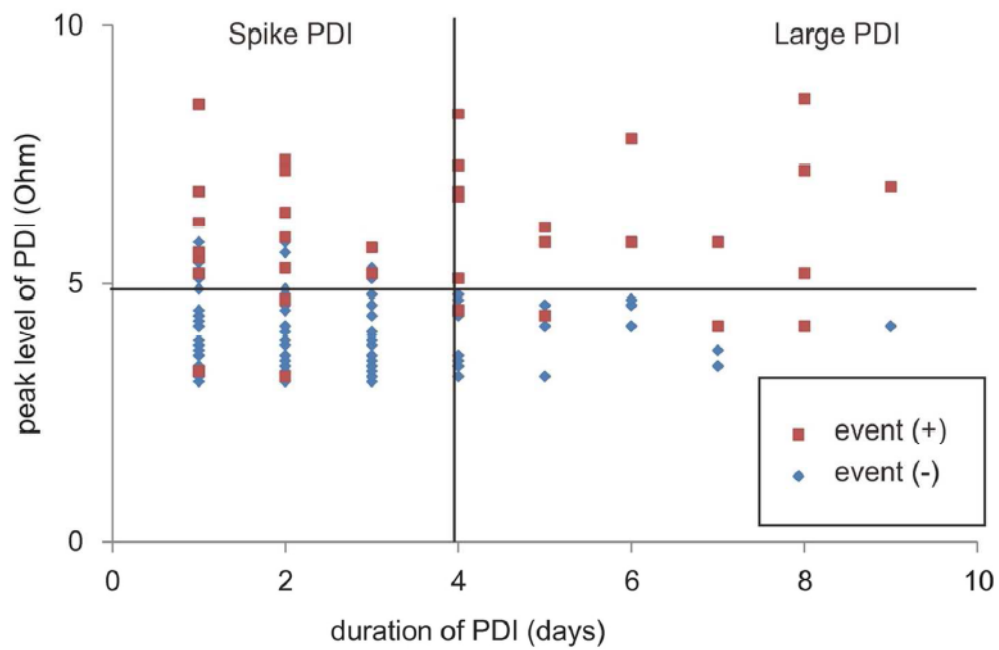
結果、38 人の患者中 20 人に脱水・出血のイベントを認めた。18 人に脱水イベントのみを、1 人に出血イベントを、1 人に双方のイベントを認めた。脱水のイベントは 1 人が複数回起こしていることが多く、19 人中 18 人がイベントを繰り返していた。今回の検討では出血イベントを複数回起こした患者はいなかった。PDI は 38 人中 36 人に認められ、2 人は 1 年の経過中一度も PDI を認めなかった。延べイベント回数は脱水イベント 98 回、出血イベント 2 回であった。また 237 回の PDI を認めた。すべての PDI についてそのピークのインピーダンス値とリファレンスラインからの差およびリファレンスラインより上方に留まっていた期間が解析された。

〔Ⅱ-3〕 イベントがない日数および PDI を認めない日数を計測した結果、それぞれ延べ日数 12330 日と 12250 日（延べ総日数 13870 日）になり、PDI による特異度は胸郭インピーダンスの変化値の多寡にかかわらず 97%以上と高値となった。そこで感度と陽性的中率を中心に検討するため胸郭インピーダンス値を縦軸に、継続日数を横軸にしたグラフにてイベントの有無をポイントごとに判定し、cut off 値を検討した。（図 7）

結果、4 日以上かつ 5ohm 以上とした場合に優良な陽性的中率を得られることが判明し、3ohm 以上 5ohm 未満の上昇を small PDI、5ohm 以上の上昇を認める場合を Spike PDI、4 日以上持続した場合を large PDI と定義した。（図 8）

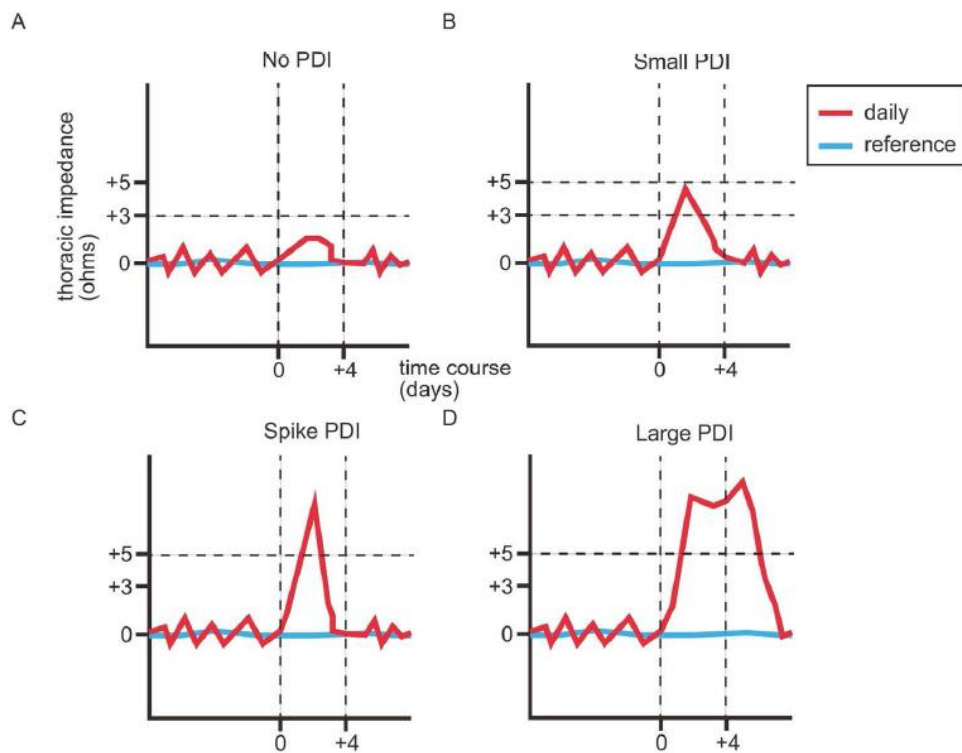
出血・脱水のイベントを認めたが PDI を認めないケースは 12、small PDI を認めたがイベントを認めないケースが 151、small PDI を認め、かつイベントを認めたケースが 86 と small PDI は陽性的中率が低いことが分かった。また Spike PDI はイベントを認めるケースが 29、認めるケースが 31 とやや陽性的中率が上がり、large PDI はイベントを認めないケースが 0、イベントを認めるケースが 17 と十分な陽性的中率が確保されることが分かった。さらに、small PDI の感度は 87.8%、陽性的中率は 34.8%、Spike PDI の感度は 38.8%、陽性的中率は 31.6%、Large PDI の感度は 17.3%、陽性的中率は 100.0%とそれぞれ感度・陽性的中率に特徴を認めた。（表 5） large PDI は陽性的中率 100%と臨床応用した際の指標として十分な数値となることが予想される。

図 7



PDI を定義するにあたり、cutoff 値を設定すべくイベントの有無を赤・青で分けた上で縦軸に PDI 継続日数、縦軸を PDI の peak level としてグラフ・視覚化した。右上の領域には赤印のみを認めており、この領域を large PDI として定義した。

図 8



PDIの定義をA-Dに図示した。

リファレンスラインからの3ohm以下の上昇はPDIとしなかった。(A)

リファレンスから3ohm以上5ohm未満の上昇を認める場合small PDIとした。(B)

リファレンスラインから5ohm以上の上昇を認め、4日未満の上昇である場合
Spike PDIとした。(C)

リファレンスラインから 5ohm 以上の症状を認め 4 日以上の上昇である場合
Large PDI とした。(D)

表 5

	Event (-)	Event (+)
No PDI	N.D.	<u>12</u>
All PDI	<u>151</u>	<u>86</u>
Small PDI	<u>122</u>	<u>38</u>
Spike PDI	<u>29</u>	<u>31</u>
Large PDI	<u>0</u>	<u>17</u>

	Sensitivity (%)	PPV (%)
All PDI	<u>87.8</u>	<u>34.8</u>
Small PDI	<u>38.8</u>	<u>22.1</u>
Spike PDI	<u>31.6</u>	<u>51.7</u>
Large PDI	<u>17.3</u>	100.0

定義した各 PDI についてイベントの有無および感度・陽性的中率について表示した。

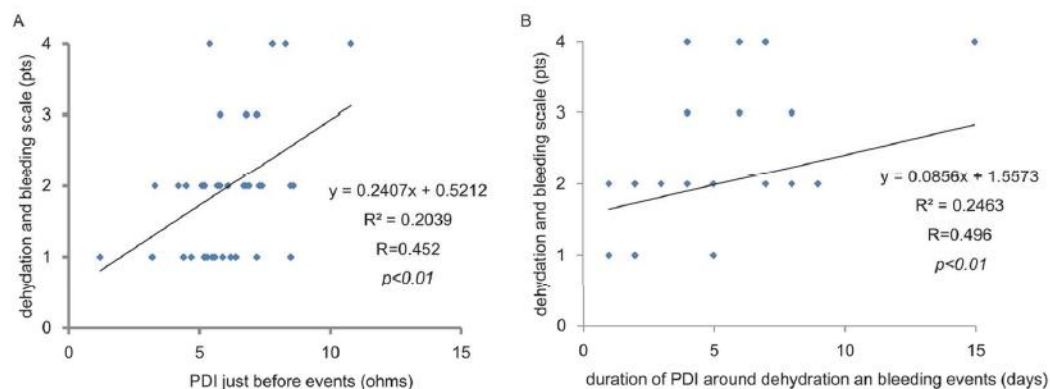
[Ⅱ-4] 各患者は月 1 回程度の血液データ採取をされており貧血を含めた体液量チェックが行われており、各採血データと抗凝固療法・抗血小板療法の有無とイベント、胸郭インピーダンスの関連性について評価した。

最終的に出血イベントが 2 回しか集積されなかったが、2 回のイベントは別の患者で起こっており、共に抗凝固療法と抗血小板療法が併用されている症例であった。

脱水イベントに関しては、すべてのイベントにおいて患者はイベント直前には利尿剤の内服をしていた。臨床的に利尿剤を要しない心不全がそれほど不安定にはならないことを考慮しても、利尿剤内服が患者イベントのトリガーとなっている可能性もあり、外来経過観察に注意を要することが分かった。

[Ⅱ-5] 体液喪失イベントの臨床的なスケーリングを行い、イベントの重症度や臨床的な対応の必要性について PDI との関係性を評価した。スケーリングの方法は前述のごとく 1 段階目として水分摂取などの患者教育のみにて回復したもの、2 段階目として内服薬の調整を要したもの、3 段階目として入院が必要となったもの、4 段階目として輸血や強心剤投与が必要となったものとした。結果、PDI の値と緩やかな相関を認めていた。PDI の大きさは臨床的重症度と相関する可能性が示された。(図 8)

図 8



脱水と出血のイベントに対する臨床的なスケーリングを行った。

図 6-A ではイベント直前のリファレンスラインからのインピーダンスの関係を図示した。視覚的には臨床の重症度とインピーダンスの上昇値が相関しているが R 値は 0.45 となっていた。

図 6-B では PDI が継続した日数と重症度の相関を図示した。こちらも持続の長いインピーダンス上昇イベントのほうがより重症度が高い傾向を認めたが R 値は 0.496 となっており、弱い相関にとどまった。

〔Ⅱ-6〕脱水（低心拍出症候群）と出血のイベントについて、典型的な症例 2 例をプレゼンテーションする。

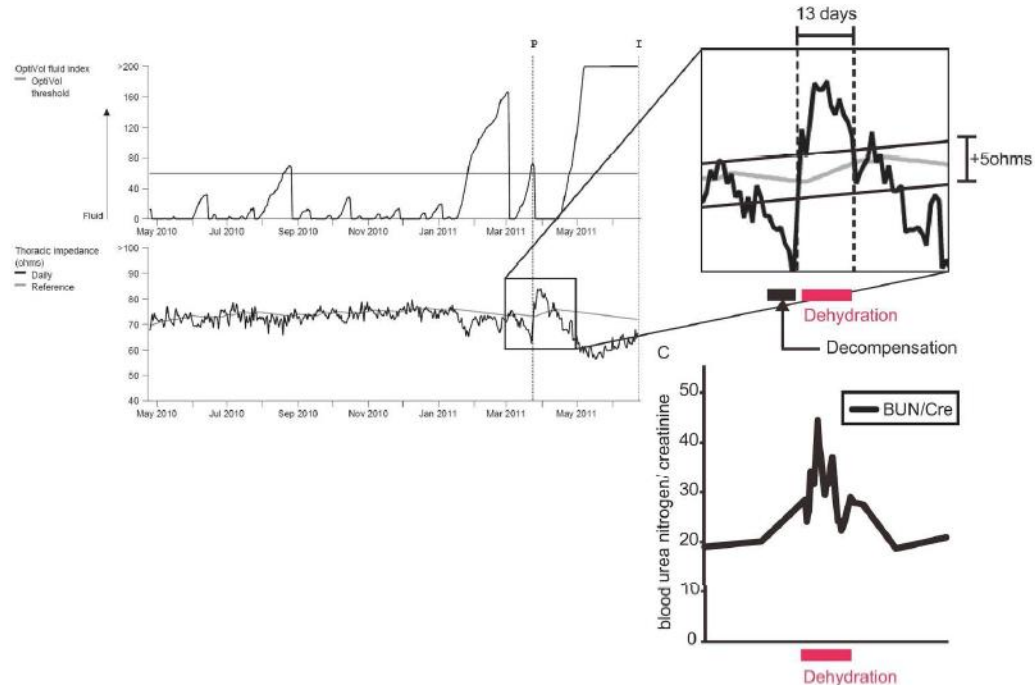
1例目は脱水（低心拍出症候群）の症例である。1985年頃より高血圧、高脂血症を指摘されていた。2000年4月 急性心筋梗塞発症。#6 100%に対しPCIが施行された。2001年2月頃より心拍出量の低下を認め、心尖部瘤が形成され3枝病変となっていた。これに対し、同年3月冠動脈バイパス移植術(LITA-LAD,free RITA-PL1-PL2,RA-#3)およびDor手術が行われ、以後比較的安定した経過をたどっていたが、2008年2月にAFLを発症し心不全が誘発された。これに対してはAFLに対するカテーテル心筋焼灼術および心臓再同期療法（Concerto C174AWK, Medtronic, Inc.,Minneapolis, MN）が施行された。以上の対処では結局心不全の増悪を防ぎきることができず、2009年11月および2011年3月に再度心不全増悪にて入院となっていた。当初の入院理由は溢水・うっ血であり、集中加療が行われた。この際にhANPおよび利尿剤が併用され、経過中に利尿剤使用がやや過量となり、溢水が解除され利尿期となった際に体液量減少から低心拍出症候群となった。この際に記録されたOptiVolを図に示す。実臨床にて低心拍出症候群を発症する 1 日前よりPDIが記録され、このPDIは結局large PDIとなった。実際にこの低心拍出症候群はカテコラミン（DOB）の使用が必要になったが、この際のBUN/Cr比がもとに戻り、低心拍出症候群のカテコラミン依存状態が終了すると

ほぼ同時に胸郭インピーダンスはリファレンスラインまで戻っておりPDIは終了していた。この症例よりインピーダンスの上昇は臨床的なイベントに先行する可能性があり、臨床応用と前向きな検討が期待される。(図10)

2 例目は出血の症例である。1998 年 7 月右冠動脈の閉塞により下壁の心筋梗塞を発症し右冠動脈中位に冠動脈ステント留置術が施行されたが 2006 年ごろより労作時の息切れが増悪し、2007 年 1 月には左室拡大・収縮能低下、腱索断裂（後尖）、中等度の僧帽弁閉鎖不全および大動脈弁閉鎖不全に冠動脈 3 枝病変を認め冠動脈バイパス移植術(LITA-LAD, SVG-#4PD)、僧帽弁形成、三尖弁輪形成および卵円孔閉鎖術が施行された。2009 年 10 月以降再度心不全を繰り返すようになり HOT 導入などが行われたが、徐々に心不全入院の間隔が狭くなっていった。経過中心房細動も発症し抗凝固薬の導入が行われた。2010 年 心不全増悪にて入院。心不全加療に DOB を要するようになり、心臓再同期療法が施行された。以降心不全入院はなく順調に経過していたが突然呼吸困難感を自覚し、消化管出血による貧血と判断され緊急入院となった。輸血により状態はすみやかに回復したがこの際の胸郭インピーダンスモニタリングを示す。急激な胸郭インピーダンスの上昇が出血を示しており、心負荷を考慮しやや緩徐に数日かけて輸血した経過が緩やかな胸郭インピーダンスの下降となって示されている。実際にヘモグロビン値は 11.0mg/dl から 7.9mg/dl へと下降、輸血により 10.2mg/dl まで回復した経過が large PDI として示されており、large PDI が出血イベントを示

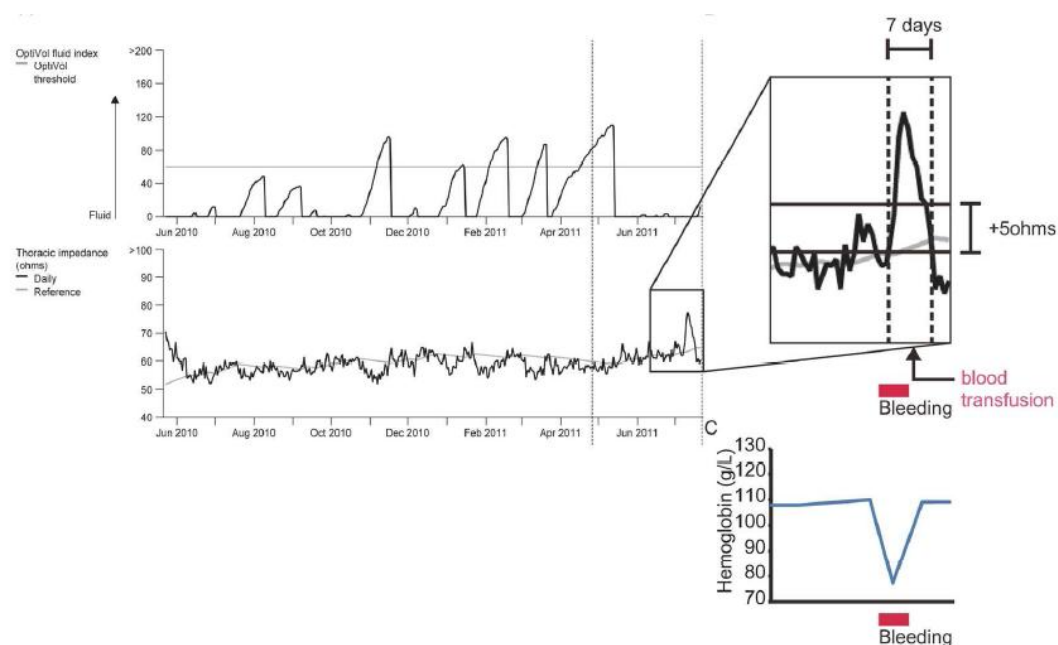
唆する可能性が示された。(図 11)

図 10



典型的な脱水症例とPDIの関連・胸郭インピーダンスの推移を図示した。左側Aには14ヶ月分の日常的な胸郭インピーダンス（下段）およびOVFI（上段）を示した。脱水イベントを起こす前の溢水イベントが胸郭インピーダンスの低下として示されておりその期間をBのBox内に黒線で示した。その後利尿剤による脱水イベントが始まり、これを赤線にて示した。イベントと胸郭インピーダンスの上昇時期はほぼ一致しており、胸郭インピーダンスの上昇はわずかにイベントに先行していた。またイベントの経過が明確に反映されている。また、CにBUN/Cre比を示したが、この上昇よりも胸郭インピーダンスの上昇が先行しており臨床応用が期待される。

図 11



典型的な出血症例とPDIの関連・胸郭インピーダンスの推移を図示した。
T左側**A**には14ヶ月分の日常的な胸郭インピーダンス（下段）およびOVFI（上段）を示した。
 右側**B**では出血時の胸郭インピーダンスを拡大して図獅子、出血を赤線で、輸血時期を棒線で示した。これに合わせ、**Hemoglobin**の推移を**C**に示した。
 出血に合わせ胸郭インピーダンスは急激な上昇を示し、輸血とともに基線に戻った。これは**Hemoglobin**濃度とほぼ同様の経過をたどっていた。

【考察】

今回私が行った検討により、可能となった臨床事項は主に2つ存在する。1つはカテーテル心筋焼灼術の施行にあたり造影剤の使用を不要とすることが可能になりつつあることであり、もう1つは出血・脱水のイベントを遠隔モニタリングシステムやアラートシステムを介して早期発見・早期介入が可能となる点である。

サウンドスターを十全に活用することにより、上記で示した如く詳細かつリアルタイムに3次元構造の把握が可能となっているが、現在想定されたほどの普及を認めていない。これにはいくつか理由があると思われるが、まず1つ目はサウンドスターが比較的高額であるという点である。医療者側から可能なアプローチはあまりないのかもしれないが、今回示した如くサウンドスターカテーテルは有効なポテンシャルを有した機器でありこれからもさらなる活用が望まれる。その他の理由としては、操作にわずかではあるが習熟の期間が必要であることとエコー画像への慣れおよび3次元空間把握を思考内で行うことが比較的困難であるという点があげられる。これに対しては、心奇形がない症例に関しては予め解剖学を習熟することで必ず同定可能な構造（今回の左房の検討であれば左房後壁の更に後方に必ず存在する下行大動脈や左房天蓋部を必ず通過する右肺動脈など）をどれだけ医療者が心得ており、その同定された構造を

メルクマールに他の構造を同定していく訓練が必要となる。これに対しては医療者の努力次第で解決可能な問題であり、知見が集積していく中で定型化されていくことが予想され時間により解決していくと思われる。最後に施設によっては最も問題となってしまうかもしれないが、その場で三次元構造を把握するため 10～15 分程度ではあるが手技が長くかかってしまう点である。患者が造影 CT にかかる時間を考慮すれば大きな問題は無いようにも思えるが、カテーテル室を使用できる時間には限りがあり時間的な問題になる可能性がある。どれだけ手技に習熟し、手順が定型化したとしてもいくばくかの時間がかかってしまう問題点は残ってしまう。術直前に経食道的にマーゲンチューブなどを用いて 10 Fr. の同サウンドスターを挿入し、食道から全構造を把握する試みも検討されたがサウンドスターが不潔になってしまう問題点があり、滅菌使用不可のため断念した。今後の検討課題となる。

さらに、今回は左房を中心に検討を行ったが、同カテーテルからは右房や右室のみならず種々の方向から左室や大動脈冠尖の描写が可能であり例えば左室に関しては右室中隔側三尖弁輪頭側に挿入することで比較的操作が安定し、三尖弁輪から僧帽弁輪を覗きこむように左室のマッピングが可能である。また、冠静脈洞に挿入することで僧帽弁輪から左房や左室・大動脈弁を介した右室流出路の描出が可能である。一部流出路の頻拍では右室側であれば大動脈から、大動脈冠尖であれば流出路方向からの観察によりリアルタイムでの対応が可能

となるなど応用の幅が広く、また特定の部位に多い不整脈例えば乳頭筋付近や房室結節付近など構造が複雑であり焼灼に困難を伴うことがあった部位についても直接描写が可能でありカテーテルと構造物の位置関係把握が可能となることで従来よりも成功率の上昇が期待される。特に乳頭筋近傍は生命予後を脅かす心室頻拍の起源となることも多い一方で僧帽弁輪・大動脈弁輪双方から遠くアプローチしにくいこと、僧帽弁が操作の邪魔になることなど治療が必要な部位にもかかわらず治療の成功率が下がるという、臨床上問題となる部位である。今後も各部位について症例の集積および解剖学を把握した上でサウンドスター操作の定式化およびカテーテル操作の定式化を目的とし検討を進めていく予定である。

さらに展望としては、心房細動を含め増え続ける不整脈患者に対し圧倒的にカテーテル手術は件数が足りておらず（現在心房細動患者 100 万～200 万人に対し、カテーテル心筋焼灼術は年間 1 万件以下の施行状況）、今回活用したサウンドスターをさらに活用することで手技を定式化・簡便化し、習熟を不要とすることで多数の術者養成を可能とすることが期待される。

胸郭インピーダンスモニタリングによる脱水・出血イベントの早期発見・早期介入への新たな可能性が今回の検討により示唆された。従来胸郭インピーダンスモニタリングは羊水のモニタリングとして使用されてきたが、これは胸郭インピーダンスを通して肺の水分状態を推測するものであり心不全で問題とな

る肺うっ血を直接反映し、全身的な体液量は副次的に推測されるものである。

一方で、心不全患者の一定数に使用されている利尿剤は心機能が低くなればなるほど血管内体液量の減少・前負荷の減少による低心拍出症候群を誘発しやすくなる。また抗凝固療法・抗血小板療法による出血は心不全治療において避け得ない合併症であり、これも全身的な血管内体液量の減少がまず起こる事象である。その点で、脱水では肺うっ血を直接反映した胸郭インピーダンスのモニタリングであるが、脱水・出血のイベントに対しては循環血漿量の減少から肺の水分量も減少し胸郭インピーダンスが上昇するといった必ずしも直接的ではない現象から推測されることになる。もとより実臨床を通して胸郭インピーダンスモニタリングにてインピーダンスの上昇が一部の脱水や出血を反映していることには注目していたが、これにより脱水・出血のイベントを胸郭インピーダンスモニタリングから推測しようとした場合、1計を案じる必要があると考え胸郭インピーダンスの絶対値ではなくリファレンスラインからの変化を時間軸で積分した **large PDI** といった **Index** を設定した。結果、陽性的中率は満足の行くものとなり今後の前向き研究にてその価値が問われていくことが予想される。

また、今回設定した **large PDI** が良好な陽性的中率を示した要因として、今回の母集団では比較的 **NYHA** が高く重症な心不全が多かったことがあげられる。重症な状態では多少の循環血漿量の減少でも右心不全を含め肺の水分保持量が変化しもとより心不全にてやや **wet** な肺が **dry side** に傾くことで胸郭インピーダン

スが期待されたとおりの挙動を示した可能性がある。これがさらに軽症の心不全患者にも適応しうるかどうかについては新たな検証が必要である。

その他早期介入が可能となりうる要件としてデバイス自体の遠隔モニタリングとアラートシステムが挙げられる。これにより OptiVol システムでは入院に至る前に心不全加療が可能となり、実際に入院を減らしたとする報告が多数存在する。[29, 83-89] ただしこれには問題が残存している。OVFI を低値に設定することで心不全発見の感度を上げることが可能であるが陽性的中率は低下する。これにより入院回数が減少する一方で、不要な外来が増えてしまい医療および患者負担が増加するといった問題が出現している。実際に OptiVol システムによる心不全増悪イベントの陽性的中率は OVFI の設定値次第では 38.1% と低いレベルに留まってしまう。こういった問題を避けるためには OVFI の設定値が重要であるが、各国・各集団により最適値が異なることが予想され我が国での最適値については結論が出ていない。これに対し今回提唱した PDI については large PDI のイベントに対する感度が 32.1% と低いものの陽性的中率は 100% であり、アラートシステムに組み込むことが出来れば患者予後改善のみならず、医療および患者負担の軽減につながる可能性がある。実際に今回提示した典型的な 2 症例では患者が症状を訴える少し前から胸郭インピーダンスの変化が認められており、これに関しても臨床応用が期待される。

今回の検討では単施設の後向き研究に留まっており、長期観察は出来てい

ない。本邦における最適な OVFI 値を決めるための心不全イベントに対する感度・特異度の検証や、患者予後の延長および医療経済的な忍容性をエンドポイントとした、前述の最適な OVFI 値および Large PDI の双方によるアラートシステムの有用性に対する前向き且つ大規模な臨床試験が望まれる。

【謝辞】

本研究全般ならびに論文作成にあたってご指導頂きました、小室一成循環器内科教授、永井良三前循環器内科教授、絹川弘一郎先生、今井靖先生、藤生克仁先生、小島敏弥先生に深く感謝申し上げます。

【引用文献】

1. Dargas, G., et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *The American journal of cardiology*. 95: 13-9.2005
2. Goldenberg, I., M. Chonchol, and V. Guetta. Reversible acute kidney injury following contrast exposure and the risk of long-term mortality. *American journal of nephrology*. 29: 136-44.2009
3. From, A.M., et al. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*. 83: 1095-100.2008
4. Senoo, T., et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*. 105: 624-8.2010
5. Sadeghi, H.M., et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 108: 2769-75.2003
6. Marenzi, G., et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 44: 1780-5.2004
7. McCullough, P.A., et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *The American journal of medicine*. 103: 368-75.1997
8. Marenzi, G., et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Annals of internal medicine*. 150: 170-7.2009
9. Heitmeyer, C., et al. Prognostic value of different laboratory measures of renal function for long-term mortality after contrast media-associated renal impairment. *Clinical cardiology*. 33: E51-9.2010
10. Jujo, K., et al. [Clinical impact of nephropathy induced by contrast medium in patients with acute myocardial infarction undergoing emergent coronary angiography]. *Journal of cardiology*. 48: 9-16.2006
11. Katayama, H., et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*. 175: 621-8.1990
12. Haissaguerre, M., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine*. 339: 659-66.1998

13. Kumagai, K., et al. Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 23: 1823-7.2000
14. Cappato, R., et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 111: 1100-5.2005
15. Wazni, O.M., et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 293: 2634-40.2005
16. Pappone, C., et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 48: 2340-7.2006
17. Jais, P., et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 118: 2498-505.2008
18. Wilber, D.J., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 303: 333-40.2010
19. Calkins, H., et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 14: 528-606.2012
20. Bunch, T.J., et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 10: 1272-7.2013
21. Seo, Y., et al. The role of echocardiography in predicting responders to cardiac resynchronization therapy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 75: 1156-63.2011
22. Dickstein, K., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European journal of heart failure*. 10: 933-89.2008
23. Tsutsui, H., M. Tsuchihashi, and A. Takeshita. Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed

- systolic function. *The American journal of cardiology*. 88: 530-3.2001
24. Kato, N., et al. Quality of life as an independent predictor for cardiac events and death in patients with heart failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 75: 1661-9.2011
 25. Cleland, J.G., et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European heart journal*. 24: 442-63.2003
 26. McMurray, J.J., et al. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 298: 2009-19.2007
 27. Abraham, W.T., et al. Superior Performance of Intrathoracic Impedance-Derived fluid Index versus Daily Weight monitoring in Heart Failure Patients: Results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST). *Journal of cardiac failure*. 15: 813.2009
 28. 佐々木, 真. and 謙. 奥村. 心不全のモニタリングと治療 バイオマーカーから遠隔モニタリングまで 植込み型デバイス遠隔モニタリングシステムによる心不全の遠隔早期診断 OptiVol 警告の基準設定と診断精度の検討. *日本心臓病学会誌*. 7: 170-175.2012
 29. van Veldhuisen, D.J., et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation*. 124: 1719-26.2011
 30. Dunlay, S.M., et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 54: 1695-702.2009
 31. Patel, M.R., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 365: 883-91.2011
 32. Toyoda, K., et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 39: 1740-5.2008
 33. Connolly, S.J., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 361: 1139-51.2009
 34. Granger, C.B., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 365: 981-92.2011
 35. Turpie, A.G. Antithrombotic therapy: the expanding role of low molecular weight heparin. *Indian heart journal*. 49: 489-92.1997
 36. Altman, R., et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 101: 427-31.1991
 37. Butchart, E.G., et al. Low risk of thrombosis and serious embolic events despite low-intensity anticoagulation. Experience with 1,004 Medtronic Hall valves. *Circulation*. 78: I66-77.1988
 38. Butchart, E.G., et al. Anticoagulation variability between centres: implications for

- comparative prosthetic valve assessment. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2: 72-81.1988
39. Butchart, E.G., et al. Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Recommendations for the Medtronic Hall valve. *Circulation*. 84: III61-9.1991
 40. Horstkotte, D., et al. Diagnostic and therapeutic considerations in acute, severe mitral regurgitation: experience in 42 consecutive patients entering the intensive care unit with pulmonary edema. *The Journal of heart valve disease*. 2: 512-22.1993
 41. Acar, J., et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation*. 94: 2107-12.1996
 42. Horstkotte, D., C. Piper, and H.D. Schulte. [Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and management]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 87 Suppl 4: 20-32.1998
 43. Horstkotte, D., et al. Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 107: 1136-45.1994
 44. Saour, J.N., et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *The New England journal of medicine*. 322: 428-32.1990
 45. Vahanian, A., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 28: 230-68.2007
 46. Bonow, R.O., et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 48: e1-148.2006
 47. Guyatt, G.H., et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 141: 7S-47S.2012
 48. Kitamura, M., et al. [Optimum anticoagulation control after bileaflet mechanical valve replacement: a prospective multi-institutional study]. *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery*. 52: 1001-4.1999
 49. Kobayashi, Y., et al. Choice of replacement valve in the elderly. *The Journal of heart valve disease*. 6: 404-9.1997

50. Matsuyama, K., et al. Anticoagulant therapy in Japanese patients with mechanical mitral valves. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 66: 668-70.2002
51. Soga, Y., et al. Up to 8-year follow-up of valve replacement with carbomedics valve. *The Annals of thoracic surgery.* 73: 474-9.2002
52. Albertal, J., et al. Experience with moderate intensity anticoagulation and aspirin after mechanical valve replacement. A retrospective, non-randomized study. *The Journal of heart valve disease.* 2: 302-7.1993
53. Chesebro, J.H., et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *The American journal of cardiology.* 51: 1537-41.1983
54. Hayashi, J., et al. Combined warfarin and antiplatelet therapy after St. Jude Medical valve replacement for mitral valve disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 23: 672-7.1994
55. Turpie, A.G., et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *The New England journal of medicine.* 329: 524-9.1993
56. Bonow, R.O., et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 114: e84-231.2006
57. Heras, M., et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology.* 25: 1111-9.1995
58. Turpie, A.G. Safer anticoagulant therapy after heart valve replacement. Recommendations for less intense regimens. *Postgraduate medicine.* 101: 85-6, 89-90, 93-4.1997
59. Gohlke-Barwolf, C., et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal.* 16: 1320-30.1995
60. Lake, F.R., et al. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Australian and New Zealand journal of medicine.* 19: 321-6.1989
61. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 22: 983-8.1991

62. Wolf, P.A., et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 22: 312-8.1991
63. Furberg, C.D., et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *The American journal of cardiology*. 74: 236-41.1994
64. Kuller, L., et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *American journal of epidemiology*. 139: 1164-79.1994
65. Majeed, A., K. Moser, and K. Carroll. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart*. 86: 284-8.2001
66. Pisters, R., et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 138: 1093-100.2010
67. Pisters, R., et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 76: 2289-304.2012
68. Olesen, J.B., et al. The ATRIA risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage not ready for clinical use. *Journal of the American College of Cardiology*. 59: 194-5; author reply 195.2012
69. Goto, S., et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *American heart journal*. 156: 855-63, 863 e2.2008
70. Diener, H.C., et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 364: 331-7.2004
71. Diener, H.C., et al. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH): study design and baseline data. *Cerebrovascular diseases*. 17: 253-61.2004
72. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 324: 71-86.2002
73. Bhatt, D.L., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 295: 180-9.2006
74. Hankey, G.J., C.L. Sudlow, and D.W. Dunbabin. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 31: 1779-84.2000

75. Hart, R.G., S.B. Tonarelli, and L.A. Pearce. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 36: 1588-93.2005
76. Sakamoto, C., et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *European journal of clinical pharmacology*. 62: 765-72.2006
77. Hallas, J., et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 333: 726.2006
78. Hernandez-Diaz, S. and L.A. Rodriguez. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *Journal of clinical epidemiology*. 55: 157-63.2002
79. Collins, R., et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ*. 313: 652-9.1996
80. Andreotti, F., et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *European heart journal*. 27: 519-26.2006
81. Bhatt, D.L., et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *The American journal of gastroenterology*. 103: 2890-907.2008
82. Cappato, R., et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 3: 32-8.2010
83. Yu, C.M., et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*. 112: 841-8.2005
84. Vollmann, D., et al. Clinical utility of intrathoracic impedance monitoring to alert patients with an implanted device of deteriorating chronic heart failure. *European heart journal*. 28: 1835-40.2007
85. Ypenburg, C., et al. Intrathoracic impedance monitoring to predict decompensated heart failure. *The American journal of cardiology*. 99: 554-7.2007
86. Maines, M., et al. Usefulness of intrathoracic fluids accumulation monitoring with an implantable biventricular defibrillator in reducing hospitalizations in patients with heart failure: a case-control study. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 19: 201-7.2007
87. Whellan, D.J., et al. Combined heart failure device diagnostics identify patients at

higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 55: 1803-10.2010

88. Packer, M., et al. Utility of impedance cardiography for the identification of short-term risk of clinical decompensation in stable patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 47: 2245-52.2006
89. Conraads, V.M., et al. Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF trial. *European heart journal*. 32: 2266-73.2011