

論文の内容の要旨

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

【背景】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。

(Ⅰ) 造影剤使用に伴う腎障害については、心疾患が存在する場合一般的な症例に比べて造影剤腎症の発生率が高くなることが知られている。さらに造影剤腎症を発症し、その後の治療過程で腎機能が回復しなかった場合の5年予後は32%程度と極端に低くなっており、治療介入による予後悪化の可能性を秘めている。造影剤を使用する治療には冠動脈ステント留置術やカテーテル心筋焼灼術などがあげられる。カテーテル心筋焼灼術の良い適応である発作性上室性頻拍などでは造影剤は術前・術中・術後を通して造影剤はほとんどの場合で不要であるが、近年大幅に件数が増加している心房細動に対するカテーテル心筋焼灼術では手技中の肺静脈・左房造影もしくは手技前の造影 CT 画像構築を利用した方法が一般的である。一方で造影剤を使用しない解剖把握の手段として心腔内エコーや磁気センサー付きカテーテルが出現しておりその活用方法が集積しつつある。

(Ⅱ) 実際に抗凝固療法の使用による重篤な出血合併症の発生率は、その使用量や設定値領域にもよるが年間 1-6%と高率になっている。抗血小板療法については年間 0.2-1.0%程度の発症率に抑えられておりそれほど高くはないが、これは抗血小板剤単剤でのイベント発生率であり抗血小板剤の複数併用や抗凝固療法との併用により乗算的に合併症発生率は増加することが知られている。一方心不全患者に重篤な出血合併症が起こった場合、基礎心疾患が存在することで血行動態が破綻する可能性があるため可能な限りの早期介入が求められるが重症心不全患者に使用されている植込み型除細動器や両心室ペースメーカーなどでは遠隔モニタリング機能を介した胸郭インピーダンスのモニタリングが可能となっており、この胸郭インピーダンスは循環血漿量・体液量をある程度反映した数値となる。

今回私は心腔内磁気センサー付き超音波カテーテル（サウンドスター）を使用した造影剤使用を全く行わない心房細動に対するカテーテル心筋焼灼術を考

案しその有効性および安全性について前向きに検討を行った。

また、心不全患者における出血や脱水などの体液喪失イベントに関して胸郭インピーダンスモニタリングによる早期発見の可能性について後ろ向きに検討を行った。

【方法】

(I) サウンドスターガイド下の心房細動に対するカテーテル心筋焼灼術

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。

〔I-1〕左房内での CARTOSOUND 操作による同定可能な構造について右房から左房を観察した場合との比較・検証を行う。

〔I-2〕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。実際に左房の焼灼を行ったポイントを取得、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かを検証した。

〔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。

(II) 胸郭インピーダンスモニタリングによる出血・脱水イベントの検出

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両心室ペースメーカーが移植され、かついくつかの除外基準を満たさなかった患者 36 例を対象とした。

〔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、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。

〔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** との関係性を評価した。

【結果】

〔Ⅰ-1〕左房内でのサウンドスター操作によって心房細動に対するカテーテル心筋焼灼術に要する解剖はほぼすべて同定可能であった。これに対し右房からのイメージングは左肺静脈や左心耳、天蓋部の描出が出来ないことが多く左房内でのサウンドスター操作に明らかな優位性を認めた。

〔Ⅰ-2〕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。実際に左房の焼灼を行ったポイントを取得、イメージングとのずれを比較検証した。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、合併症の有無を検証した。結果、肺静脈の隔離に要した時間は大きな時間差を認めなかった。唯一サウンドスターの操作に関しては左房エコー群で 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 分程度であり許容内と考えられる。合併症は今回の検討では発生しなかった。

〔Ⅰ-4〕左房内に超音波カテーテルを挿入する操作の安全性・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ところ、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。

〔Ⅰ-5〕実際の洞調律維持について長期成績を検討したところ、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なかった。

(Ⅱ) 胸郭インピーダンスモニタリングによる出血・脱水イベントの検出

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他患者のうち除外基準を満たさなかった患者 36 例を対象とした。

〔Ⅱ-1〕 100 回の脱水・出血イベントに対して 86 回のイベントで胸郭インピーダンスの上昇を認めた。

〔Ⅱ-2〕 脱水・貧血のイベントは主に採血と臨床状況から判断されたが、一部の重症症例では入院加療が行われており、採血データと胸郭インピーダンスのデータがほぼ毎日取得可能な状況であった。特に典型的な 2 症例では BUN/Cr の変動や血清ヘモグロビン値の変動が胸郭インピーダンスの変動とほぼ一致し、さらにイベント出現直前から胸郭インピーダンスは変動が始まっていた。

〔Ⅱ-3〕 リファレンスから 5ohm 以上の胸郭インピーダンス上昇を認め、かつ 4 日以上継続する PDI を large PDI と定義したところイベント検出の感度は 17.3% と低いものの陽性的中率が 100% となった。

〔Ⅱ-4〕 体液喪失イベントの臨床的なスクーリングを行い、より重症度の高いイベントでは胸郭インピーダンスの上昇がより強くかつより長く起こる傾向があったが、それぞれ R 値は 0.45 と 0.496 であり、臨床上有用とはいえない程度の相関を示すのみであった。重症度が体液喪失の程度だけではなく基礎心疾患の状態を含めた臨床状況によるものであることが関与していると考えられる。

【考察】

磁気センサ付き心腔内超音波カテーテルを十全に活用することで、心房細動のカテーテル心筋焼灼術における造影剤使用は必須ではなくなった。この手技は比較的短期間で習熟可能であることも今回示すことが出来ており、今後手技をさらに定式化・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。

また胸郭インピーダンスモニタリングによって心不全患者の脱水・貧血イベントが早期発見・治療介入できる可能性が示唆されたが、これについては機器の設定や前向き研究、さらなる臨床経過の集積など今後のさらなる検討が望まれる。