

安静心筋血流シンチグラフィーによる埋込み型除細動器埋込み症例の適切作動予測

Prediction of Appropriate Discharge of Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) by Impaired Myocardial Perfusion Quantified by Resting Gated Tomographic Imaging

西里 仁男¹ 若林 剛^{1,*} 橋本 暁佳¹ 桜井 聖一郎¹ 下重 晋也¹ 山本 均美¹ 金子 尚史¹ 村中 敦子¹
湯田 聡² 長谷 守³ 中田 智明⁴ 土橋 和文¹ 島本 和明¹

Kimio NISHISATO, MD¹, Takeru WAKABAYASHI, MD, PhD^{1,*}, Akiyoshi HASHIMOTO, MD, PhD¹, Seiichirou SAKURAI, MD¹, Shinya SHIMOSHIGE, MD¹, Hitomi YAMAMOTO, MD¹, Naofumi KANEKO, MD¹, Atsuko MURANAKA, MD¹, Satoshi YUDA, MD, PhD², Mamoru HASE, MD, PhD³, Tomoaki NAKATA, MD, PhD, FJCC⁴, Kazufumi TSUCHIHASHI, MD, PhD, FJCC¹, Kazuaki SHIMAMOTO, MD, PhD, FJCC¹

¹ 札幌医科大学医学部第二内科, ² 機器診断部, ³ 救急集中治療部, ⁴ 北海道立江差病院循環器内科

要 約

目的 埋込み型除細動器 (ICD) は突然死予防に優れるが、その適応症例の判別や効果予測には限界があるとされている。今回我々は、適切な ICD 作動の予測を、従来の臨床因子に安静時心筋血流障害も加えて検討した。

方法 当科にて ICD 埋込み術の前後 1 ヶ月以内に安静時心筋血流シンチグラフィーを施行した連続 76 例 (平均 52 歳, 男性 52 例, 陳旧性心筋梗塞 11 例, 心筋症 39 例, その他 26 例, 平均左室駆出率 (LVEF) 51%, 1 次予防 26 例) を対象とした。安静時心筋血流障害の評価は、安静時心電図同期心筋血流 SPECT (^{99m}Tc-tetrofosmin/MIBI) を用い左室 25 分割 polar map 上の % uptake から定量的に心筋血流異常スコア (MPA) として算出した。エンドポイントは、初回 ICD 適切作動として、それまでの期間を観察期間とした。

結果 平均 18 ヶ月 (最大 61 ヶ月) の観察期間中、ICD 適切作動を 30 例 (39%) に認めた。ICD 作動群 (30 例) と未作動群 (46 例) の比較では、LVEF, 左室拡張末期径, MPA, 心不全既往, 糖尿病合併, スピロノラクトン, β 遮断薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, メキシレチンの使用, 心臓再同期治療 (CRT) の既往, Brugada 症候群に有意差を認め、それらの因子で多変量ロジスティック回帰分析を行うと MPA と CRT の既往が ICD 適切作動の有意な予測因子として採択された。全症例の MPA 平均値 (11 ± 13) およびその +1 SD 値で 3 群に分け、ICD 作動率を比較すると、MPA が大きい群ほど ICD 作動率が高かった (23% vs. 64% vs. 90%)。さらに ICD 作動までの期間を考慮したコックス比例ハザードモデルを用いた Kaplan-Meier 法で解析しても MPA 11 以下の群に比して MPA 12 以上の 2 つの群は ICD 累積作動率が有意に高かった (overall logrank: 20.42, $p = 0.0000$)。

結論 安静時心筋血流イメージングによって評価される心筋血流障害は、ICD 適切作動を予測できる可能性が示唆された。この心筋血流異常は心筋の梗塞, 線維化, 変性などの器質的不整脈基質 (substrate) を表している可能性があり、致死的不整脈発生のリスク予測や ICD 治療がより適する患者群を明らかにできると考えられた。

<Keywords> Myocardial perfusion image
Implantable cardioverter defibrillator
SPECT, Myocardial perfusion abnormality

J Cardiol Jpn Ed 2008; 1: 31-37

はじめに

安静時心筋血流イメージングは、心筋灌流状態のみならず、心筋生存性の評価、反対に、壊死・変性・線維化巣 (非

生存性) の評価にも極めて簡便かつ有力な手法である。これは心筋血流トレーサ (アイソトープ製剤) が生存性を有する心筋細胞のみに集積する機序による¹⁾。したがって、冠動脈造影や左室造影のような形態学的イメージングと異なり、より生理的、機能的なイメージングである。近年、心電図同期法を併用することで心機能自体の同時評価も可能となり、さらに心筋血流イメージング上の欠損が密接に予後を反映す

* 札幌医科大学医学部第二内科

064-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目 291

E-mail: wakabaya2001@yahoo.co.jp

2007年7月19日受付, 2007年9月6日改訂, 2007年9月7日受理

ることも明らかになっている^{2,3)}。

埋込み型除細動器 (ICD) は、致死的不整脈の最も有力な治療法であり、我が国でも広く普及しつつある。ICDの適応となる心室細動 (VF) 蘇生例や血行動態の増悪をきたす持続性心室性頻拍 (VT) 症例における心臓突然死に対して ICDは心機能によらず突然死予防効果を有する⁴⁾とされる。しかし、ICDの適応は、1998年のAHA/ACCガイドライン⁵⁾において一次予防としての埋込み型除細動器も容認され、日本循環器学会でもガイドラインが定められている⁶⁾が、総死亡改善率は10～30%にすぎず十分ではない^{4,7)}。

また、致死的不整脈出現の予測は、左室駆出率低下をはじめとして、心室性期外収縮、非持続性心室性頻拍、再分極異常としてのQT dispersionなどの心電図所見、加算平均心電図の体表面心室遅延電位 (late potential)、心臓電気生理学的検査における誘発、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)⁸⁾、心拍変動、圧受容体感受性、T wave alternance⁹⁾などがあるが、それらにも限界がある¹⁰⁾。心臓突然死は、その病態からほとんどが発症時ではなく救急隊現着時、救急病院到着後の確認にすぎず、近年、自動体外式除細動器 (AED) が普及し、さらなる解明が期待されるが、致死的不整脈の機序、病態、種類などは未知の部分が多い。しかし ICD埋込み症例では、ICD内部記録のメモリー機構のため致死的不整脈、適切作動の有無の確認が可能となり、ICD適切作動症例の状態を、後日、安全に確認できる。そのため、不適切作動が多いことやstormに代表されるICD無効例も数多く報告¹¹⁾されるようになった。ICD適切作動の予測は、その発生予防のみならず、致死的不整脈の機序解明やICD適応例 (有効例) の正確な選択にも重要と考えられる。

そこで今回我々は、安静時心電図同期心筋血流イメージングから得られる心筋血流に関する定量的データを用いて ICD埋込み症例において、その適切作動との関連性を従来の臨床因子、薬物療法などとともに検討した。

対象と方法

1. 対象

1997年7月から2004年10月の期間に、当科にてICD埋込み術を施行した症例で、ICD埋込み術前後1ヵ月以内に安静時心筋血流シンチグラフィを施行した連続76例を対象とした。すべての症例は、病歴、臨床経過、採血、心電図、心エコー図を施行。本研究に際し、全症例に対して主治医

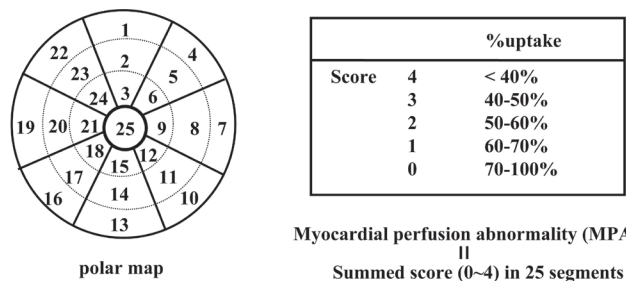


Fig. 1 Schematic representation of a polar map technique using the software program "Perfusion and Functional Analysis for Gated SPECT (pFAST)" (Ref. 12). Myocardial perfusion abnormality score (MPA) on a myocardial perfusion image was calculated by summation of %uptake scores in 25 left ventricular segments.

より説明を行い、同意を得た。

2. 方法

1) 従来の臨床因子

すべての対象症例は、ICD埋込み術の施行前に、患者背景を調査し、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) を含めた採血、心エコーから左室駆出率 (LVEF)、左室拡張末期径 (LVDd)などを計測した。

2) 安静時心筋血流シンチグラフィ

安静座位にて^{99m}Tc-tetrofosmin (もしくは^{99m}Tc-sestamibi) 600 MBqを静脈投与し、約30～60分後に撮影を行った。撮影は高エネルギー用平行多孔コリメータを使用し、3検出器 (GCA9300A/DI and GMS5500A, Toshiba, Tokyo, Japan)を用いて、6°毎30秒、360°収集を行った。すべてのデータ処理は128×128 matrixで、減衰補正せず、filtered back-projection algorithm (FBP) またはordered subsets-expectation maximization (OS-EM) 法を用い再構成した。心電図同期SPECTの自動解析ソフトウェア (Perfusion and Functional Analysis for Gated SPECT: pFAST)を用いて¹²⁾、non-gatingイメージの polar mapを作成。Fig. 1のように polar map全体を25セグメントに分け、各セグメントの% uptakeを0～4の5段階 (0: 70～100%, 1: 60～70%, 2: 50～60%, 3: 40～50%, 4: < 40%) に自動スコア化し、全セグメントの総和 (0～100) を欠損スコア (myocardial perfusion abnormality score: MPA) として定量化した。

3) ICD治療

ICDの適応は、日本循環器学会のガイドライン (I, IIaお

Table 1A Clinical characteristics of patients with ICD implantation

	n = 76
Clinical	
Age, years	52 ± 15 (15-79)
Gender (Male/Female)	52/24
NYHA class I/II/III/IV	15/13/5/4
LVDd, mm	53 ± 11
LVEF, %	51 ± 17
≤ 30%	11 (14%)
BNP (pre-ICD implantation), pg/ml	162.4 ± 185.3
Myocardial perfusion abnormality score	11 ± 13
Indication for ICD	
Primary/Secondary prevention	26 (34%)/50 (66%)
Complicated disease	
Congestive heart disease	37 (49%)
Diabetes mellitus	13 (17%)
Hypertension	16 (21%)
Chronic renal failure	5 (7%)
Underlying heart disease	
CAD (Previous myocardial infarction)	11 (15%)
Cardiomyopathy	39 (51%)
HCM	8 (11%)
DCM	23 (30%)
Secondary cardiomyopathy	8 (11%)
Non-organic heart diseases	26 (34%)
Brugada syndrome	14 (18%)
ARVC	7 (9%)
Long QT syndrome	2 (3%)
Idiopathic ventricular fibrillation	3 (4%)

Values are shown as mean ±SD. ARVC: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, BNP: brain natriuretic peptide, CAD: coronary heart disease, DCM: dilated cardiomyopathy, HCM: hypertrophic cardiomyopathy, ICD: implantable cardioverter defibrillator, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension, LVEF: left ventricular ejection fraction, NYHA: New York Heart Association.

よび IIb 群) に準じて⁶⁾ 決定した。すなわち、1. 失神発作を伴う心室性不整脈を有するもの、2. 薬剤抵抗性、もしくは薬剤が副作用で使用できないもので、血行動態の安定しない心室性不整脈を持つもの、3. 失神の既往が無い低心機能例、もしくは基礎心疾患によると考えられる失神があるもので、心臓電気生理学的検査により血行動態の不安定な心室性不整脈が誘発されるもの、1～3のいずれかを満たすものを適応基準とした。すべての症例は本人およびその家族に文書によりインフォームドコンセントを得た。全症例76例のうち、一次予防として26例、二次予防として50例がICD埋込み術を受けた。ICD埋込み術は、従来の方法と同様、透視下にて左前胸部皮下にポケットを作成後、左鎖骨下静脈よりセルジnger法にてリード線を挿入。リード線はスクリューで固定後、閾値を測定。最後に埋没法にて埋め込みを終了。約1週間後に静脈麻酔下にR wave shockにてVFを誘発し、ICD適切作動を確認した。

ICDプログラミングは、症例により血行動態が比較的安定したVTに対しては抗頻拍ペーシング、血行動態不安定なVTおよびVFにはショック治療(カルディオバージョン)を設定した。ショック治療は、前述の誘発されたVFの最低2回除細動に成功した最低限のエネルギー値を除細動閾値として、その10ジュール以上、もしくはその1.5倍以上のエネルギー値をICDにプログラムした。

Table 1B Medication and prognosis of patients with ICD implantation

	n=76
Therapy	
Duretics	23 (30%)
Spironolactone	22 (29%)
Digitalis	3 (4%)
ACE-I	11 (14%)
ARB	22 (29%)
Beta Blocker	16 (21%)
Amiodarone	25 (33%)
Bepridil	3 (4%)
Verapamil	2 (3%)
Nitrates/Nicorandil	7 (9%)/6 (8%)
Calcium channel blocker	6 (8%)
Antiarrhythmic class IA/IC	7 (9%)/4 (5%)
Mexiletine	16 (21%)
Cardiac resynchronization therapy (CRT)	2 (3%)
Radiofrequency catheter ablation	4 (5%)
PCI/CABG	1 (1%)/0 (0%)
Intervals until ICD discharge, months	
	18 ± 15 (1-61)
Prognosis	
Survived	70 (92%)
Death	6 (8%)
Pump failure death	6 (100%)
ICD discharge	30 (39%)
ICD electrical storm-discharge	9 (12%)

Values are shown as mean ±SD.

ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB: angiotensin II receptor blockers, CABG: coronary artery bypass grafting, ICD: implantable cardioverter defibrillator, PCI: percutaneous coronary intervention.

4) 追跡と予後評価

一次エンドポイントを初回ICD適切作動、二次エンドポイントを死亡とし、それまでの期間を観察期間とした。ICDが作動した全例は、当科もしくは循環器専門病院を受診し、ICD内部記録からICD作動時の適切もしくは不適切作動の判断および作動原因を確認した。

5) 統計解析

連続変数の表記は平均±標準偏差とした。独立した2群間の比較はt検定を用い、多群間の比較は分散分析法を用いた。多変量解析にはロジスティック回帰分析を行った。生存分析にはコックス比例ハザードモデルを用いたカプランマイヤー法で行った。統計解析結果の評価は $p < 0.05$ を有意とした。

結果

Table 1A, 1Bに全症例の背景を示した。平均52±15歳、男性52例でNYHA分類ではIおよびIIがIII, IVより多く、平均左室駆出率(LVEF)は51±17%で内30%未満の症例は11例(14%)、心筋血流シンチグラフィ欠損スコア(MPA)は平均11±13であった。基礎心疾患の内訳として、虚血性心疾患11例(15%)は、全例に陳旧性心筋梗塞(OMI)を合併し、心筋症39例(51%)は、肥大型8例(11%)、拡張型23例(30%)、二次性心筋症8例(11%)の診断であった。そ

の他として、Brugada症候群14例(18%)、不整脈源性右室心筋症7例(9%)、QT延長症候群2例(3%)、特発性心室細動3例(4%)であった。内服薬の内訳は、利尿薬23例(30%)、スピロラクトン22例(29%)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)11例(14%)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)22例(29%)、β遮断薬16例(21%)、アミオダロン25例(33%)であった。

ICD適切作動までの平均期間は18±15ヵ月で最短作動期間は1ヵ月、最長(作動を認めなかった症例)観察期間は61ヵ月であった。ICD適切作動は30例(39%)に認められた。死亡を6例(8%)に認め、全症例心不全死で、61ヵ月目に死亡した1例を除きICD適切作動を伴ったものであった。

ICD作動群(30例)と未作動群(46例)の比較では(Table 2A, 2B)、ICD作動群で有意に左室拡張末期径(LVDd)、MPAが大きく、左室駆出率(LVEF)が小さく、心不全の既往、糖尿病、スピロラクトン、β遮断薬、ACEI、メキシレチンの使用、心臓再同期治療(CRT)の既往が多く、Brugada症候群が少なかった。Table 2A, 2Bで有意差があった項目を独立変数として、ICD作動における多変量ロジスティック回帰分析を行うと(Table 3)、MPA、CRTの既往が有意な説明変数として採択された。

そこで、心筋血流シンチグラフィの欠損度(MPA)とICD適切作動率を比較するため、全症例の平均MPA(11±13)から平均値とその+1 SD値にて0~11、12~24、25~の3群に分類して、各群のICD作動率を表に示した(Fig. 2)。その結果、MPAが大きい群ほどICD作動率が高く、MPA 11以下の群と比較して、MPA 12~24群、MPA 25以上の群で有意差を認めた(23% vs. 64%, $p=0.009$, 23% vs. 90%, $p=0.000$)。さらにその3群をICD作動までの期間を考慮したコックス比例ハザードモデルを用いたカプランマイヤー法で解析してもMPA 11以下の群に比してMPA 12以上の2群のICD累積作動率が有意に高かった(Fig. 3)。

考察

今回我々は、ICD適切作動予測の可能性を、臨床指標、薬物治療に加え、安静時心電図同期心筋血流イメージングから定量的に得られる指標、特に血流異常の程度を加味して検討した。

1. ICD作動を予測することの意義

今回の研究において、致死的不整脈発生によるICD適切

Table 2A Comparisons of patients backgrounds ICD Discharge (n=30)ICD Non-discharge (n=46) p-value

Clinical	ICD Discharge (n=30)	ICD Non-discharge (n=46)	p-value
Age, years (range)	52 ± 17	52 ± 14	NS
Gender (male/female)	24 : 6	28 : 18	0.079
NYHA class (I/II/III/IV)	7/7/4/0	8/6/1/4	0.096
LVDd, mm	56 ± 11	50 ± 10	0.020*
LVEF, %	43 ± 17	56 ± 15	0.002*
≤ 30%	7 (23%)	4 (9%)	0.076
BNP (pre-ICD implantation)	189 ± 178	148 ± 191	NS
Myocardial perfusion abnormality score	18.3 ± 17.3	6.8 ± 6.7	0.000*
Indication for ICD implantation			
Primary/Secondary prevention	17/3	23/23	0.001*
Complicated disease			
CHF	19 (63%)	18 (39%)	0.039*
Diabetes mellitus	9 (30%)	4 (9%)	0.016*
Hypertension/CRF	7 (23%)/2 (7%)	9 (20%)/3 (7%)	NS
Underlying heart disease			
CAD (Previous myocardial infarction)	7 (23%)	4 (9%)	0.076
Cardiomyopathy			
HCM	1 (3%)	7 (15%)	0.099
DCM	8 (27%)	9 (20%)	NS
Secondary cardiomyopathy	8 (27%)	9 (20%)	NS
Non organic heart disease			
Brugada syndrome	1 (3%)	13 (28%)	0.006*
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	2 (7%)	5 (11%)	NS
Long QT syndrome	1 (3%)	1 (2%)	NS
Idiopathic VF	2 (7%)	1 (2%)	NS

Values are shown as mean ±SD. p-value < 0.05 was shown by #.
ARVC: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, BNP: brain natriuretic peptide, CAD: coronary heart disease, CHF: congestive heart failure, CRF: chronic renal failure, DCM: dilated cardiomyopathy, HCM: hypertrophic cardiomyopathy, ICD: implantable cardioverter defibrillator, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension, LVEF: left ventricular ejection fraction, NYHA: New York Heart Association.

Table 2B Comparisons of patients therapy and prognosis ICD Discharge (n=30)ICD Non-discharge (n=46) p-value

Therapy	ICD Discharge (n=30)	ICD Non-discharge (n=46)	p-value
Duretics	12 (40%)	11 (24%)	NS
Spirolactone	14 (47%)	8 (17%)	0.006*
Digitalis	1 (3%)	2 (4%)	NS
ACE-I	8 (27%)	3 (7%)	0.015*
ARB	11 (37%)	11 (24%)	NS
Beta blocker	21 (70%)	19 (41%)	0.014*
Amiodarone	12 (40%)	13 (28%)	NS
Bepidril	1 (3%)	2 (4%)	NS
Verapamil	1 (3%)	1 (2%)	NS
Nitrate/Nicorandil	4 (13%)/4 (13%)	3 (7%)/2 (4%)	NS
Calcium channel blocker	3 (10%)	3 (7%)	NS
Antiarrhythmic class IA/IC	3 (10%)/3 (10%)	4 (9%)/1 (2%)	NS
Mexiletine	10 (33%)	6 (13%)	0.034*
Cardiac resynchronization therapy (CRT)	3 (10%)	0 (0%)	0.029*
Radiofrequency catheter ablation	1 (3%)	4 (9%)	NS
PCI/CABG	1 (3%)/2 (7%)	1 (2%)/0 (0%)	NS
Intervals until appropriate ICD discharge, months	7 ± 8 (1-34)	26 ± 13 (2-61)	0.000*
Prognosis			
Survived	24	46	
Death	6	0	
Non-cardiac death	0	-	
Cardiac death	6	-	
Pump failure death	6	-	
ICD electrical storm discharge	9	0	

Values are shown as mean ±SD. p-value < 0.05 was shown by #.
ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB: angiotensin II receptor blockers, CABG: coronary artery bypass grafting, ICD: implantable cardioverter defibrillator, PCI: percutaneous coronary intervention.

作動症例を致死的不整脈が出現せずICDが未作動であった症例と比較すると、LVDd、MPAが大きく、左室駆出率(LVEF)が小さく、心不全の既往、糖尿病、スピロラクトン、β遮断薬、ACEI、メキシレチンの使用、CRTの既往が多く、Brugada症候群が少なかった。これらは、これまで報告^{4,13)}されているように心機能低下例で致死的不整脈が出現しやすいことと一致し、さらにLVEFの低下がICD作動の予測因子とした従来の報告^{14,15,16)}とも一致する。近年、アミオダロン、β遮断薬、ACEIの併用によるICD作動回数の抑制が報告されている¹⁷⁾が、今回の検討で、スピロラクトン、β遮断薬、ACEIの使用がICD作動群に多かったことは、それらの薬剤のICD作動抑制効果よりも重症症例にそれらの薬剤が使用されていたことが原因と考えられた。

Table 3 Multivariate logistic regression analysis for appropriate ICD discharge

	Wald	p-value	Risk ratio	95% C.I. for risk ratio		
				lower	-	upper
MPA	10.118	0.001	1.043	1.016	-	1.070
CRT	5.596	0.018	6.963	1.395	-	34.756
(Non) Brugada syndrome	0.112					
Spironolactone	0.156					
Age	0.236					
Mexiletine	0.408					
LVEF	0.565					
ACEI	0.685					
CHF	0.747					
LVDd	0.747					
DM	0.997					

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, CHF: congestive heart failure, C.I.: confidential interval, CRT: cardiac resynchronization therapy, DM: Diabetes Mellitus, LVDd: left ventricular end-diastolic Dimension, LVEF: left ventricular ejection fraction, MPA: myocardial perfusion abnormality.

ICD作動(直流通電ショック)は、患者の疼痛、不快感を伴い、さらにその不安から抑鬱状態へ進展することも報告されている¹⁸⁾。また、頻回の直流通電ショックは心筋への傷害を与え、心機能を悪化させ、心機能低下例、心不全症例の予後を悪化させることも危惧される。このことからICD作動(致死的不整脈)の予測因子を検討し、それを抑制するための治療に生かすことは大変重要と考えられた。

2. 心筋血流シンチグラフィの欠損と致死的不整脈

本研究では、多変量解析を行うと、MPA(心筋血流シンチグラフィ欠損スコア)の大きさが最も強力なICD作動の予測因子であった。このことは、安静時心筋血流イメージング上の異常が、致死的不整脈出現に関与し、かつ、ICDが有効であったことを示している。

安静時心筋血流イメージング上の灌流異常は、心筋の壊死、線維化、変性を表し、安静時の心筋血流欠損は、LVEFと逆相関する。さらに心事故と関連して生命予後が不良となることも従来より示されてきた¹⁹⁾。また、虚血性心疾患症例では、Gioia Gら²⁰⁾による陳旧性心筋梗塞を持つICD埋込み患者の死亡予測は心筋血流イメージング上の固定性欠損8/20 segments以上であったとの報告と一致するものの、拡張型心筋症では安静時心筋血流シンチグラフィの欠損度の小さい群がβ遮断薬治療に効果があったとする報告²¹⁾もあり、血流欠損の範囲のみならず、我々が用いたMPA(心筋血流シンチグラフィ欠損スコア)は、心筋血流傷害の重症度を反映し、心筋症の心筋変性や梗塞心筋の重症度、ひいては左室駆出率や薬剤抵抗性とも関係していると考えられ、そのため、最もICD作動(致死的不整脈出現)を予測し得た可能性が考えられた。

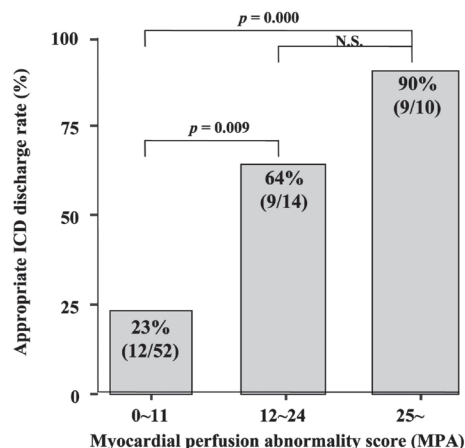


Fig. 2 Comparison of implantable cardioverter defibrillator (ICD) discharge rate between 3 subgroups (MPA 0-11, 12-24, 25-). All patients were divided into 3 subgroups according to myocardial perfusion abnormality score (MPA). MPA score of 11 is the average of MPA scores in all patients. MPA score of 24 equals 11+1 standard deviation (S.D.) value in all patients.

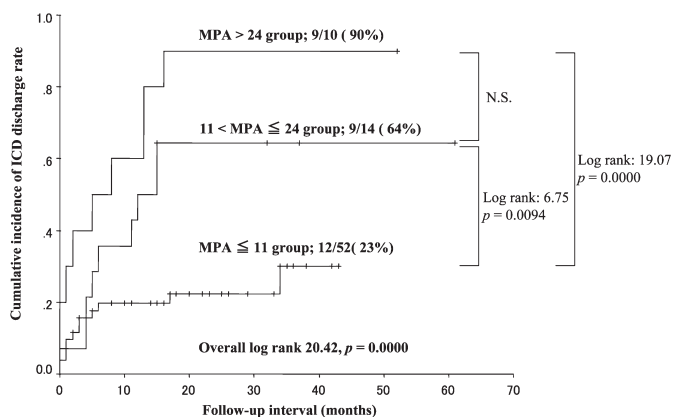


Fig. 3 Risk of appropriate discharge in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients by Kaplan-Meier event-accumulation curve between 3 subgroups. All patients were divided into 3 subgroups according to myocardial perfusion abnormality score (MPA). MPA score of 11 is the average of MPA scores in all patients. MPA 24 score of equals 11+1 standard deviation (S.D.) value in all patients.

さらにVT, VFなどの致死的不整脈は、不整脈源性基質(substrate)に心筋虚血、薬剤、電解質、心不全、交感神経、ストレスなどの修飾因子(modulating factor)や心室性不整脈などのきっかけ(trigger)が影響することにより出現すると考えられており、心筋血流シンチグラフィの欠損は、致

死的な不整脈発生の根源と考えられる心筋の梗塞、線維化、変性などの不整脈源性基質 (substrate) を視覚的に表している可能性が考えられる。

De Sutter Jら²²⁾は、陳旧性心筋梗塞を基礎疾患としてICDが埋込まれた56症例において、入院およびelectrical storm出現の予測は血流シンチグラフィの欠損スコアであったとしている。本研究ではICD適切作動30例のうち、9例(30%)にelectrical storm、6例(20%)に心臓死(心不全死、electrical stormによる死亡)を認めた。

今回の研究では全症例76例中、11例が陳旧性心筋梗塞、39例が心筋症、26例が非器質性疾患で、MPAの平均値はそれぞれ陳旧性心筋梗塞群24.9、心筋症群12.8、非器質性疾患3.4であった。全症例のMPA平均値において、MPA11以下の群とMPA12以上の2群に分け比較すると、陳旧性心筋梗塞群と心筋症群はMPAの小さい群に比して大きな群が有意にICD作動率が高かった(0/3 [0%] vs. 7/8 [88%], $p = 0.007$, 6/23 [26%] vs. 11/16 [69%], $p = 0.008$)。一方で、非器質性疾患群においては有意差を認めなかった(6/26 [23%] vs. 0/0 [0%], $p = \text{NS}$) (Fig. 4)。

3. 本研究の限界

本研究では、陳旧性心筋梗塞群、心筋症群と非器質性疾患群の各群の症例数が少なく、それぞれのICD作動の予測因子を明らかにすることはできなかった。さらに、今回の研究ではBrugada症候群、不整脈源性右室心筋症、QT延長症候群、特発性心室細動を非器質性疾患群としたが、これらは左室心筋に器質的傷害を持たないことが多く、これらの疾患のICD適切作動(致死的不整脈)予測には限界があると考えられた。また、本研究ではICD作動の誘因となった不整脈の種類や通電(shock)と抗頻拍ペーシング(ATP)による停止を分類することはできなかったが、さらに症例数を増やし心筋血流シンチグラフィの欠損と致死的不整脈出現の関係を明らかにする必要があると考えられた。

今回の検討では、ICD適切作動の予測因子として、LVEF、BNP、アミオダロン使用の有無は採択されなかったが、致死的不整脈(ICD作動)には複雑な因子が関与している可能性があり、心臓電気生理学的検査所見や心臓交感神経、自律神経機能など他の因子と組み合わせることで相加的価値が上がる可能性や、将来的に両室ペーシング機能を持ったICD(CRT-D)の作動予測も検討されており²³⁾、心

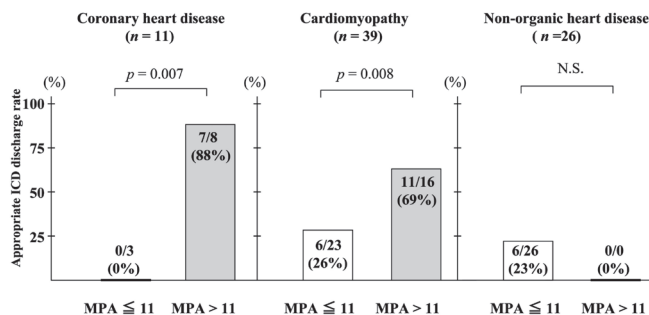


Fig. 4 Comparison of ICD discharge rate between MPA ≥ 11 and MPA > 11 in each heart disease group. (Cutoff point, MPA score 11 is the mean value of MPA scores in all patients.)

不全、致死的不整脈と心筋シンチグラフィ欠損の関係についてもさらに明らかにする必要があると考えられた。

結論

安静時の心筋血流イメージングによる心筋血流異常の定量的評価によって致死的心事故の予測やICD有効性の評価とその予測が可能であることが示された。心筋血流シンチグラフィ上の欠損が大きいほど、ICD作動率が有意に高率で、その機序として、1. 不整脈基質の存在、2. 心筋虚血の可能性(陳旧性心筋梗塞では残存虚血、心筋症では心筋肥厚に伴う相対的微小循環障害による虚血)、3. 心不全の合併などが考えられた。このことから、安静時心筋血流シンチグラフィによって、致死的不整脈発生のリスク層別化やICD治療がより適する患者群を明らかにできる可能性が考えられた。

文献

- 1) Althoefer C, vom Dahl J, Biedermann M, Uebis R, Beilin I, Sheehan F, Hanrath P, Buell U. Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1994; 35: 569-574.
- 2) Machecourt J, Longere P, Fagret D, Vanzetto G, Wolf JE, Polidori C, Comet M, Denis B. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. Study in 1,926 patients with follow-up at 33 months. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1096-1106.
- 3) Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
- 4) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom

- DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillation in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
- 5) Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Gregoratos G, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC Jr, Committee Members Task Force Members. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002, 106: 2145-2161.
 - 6) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1999-2000年度合同研究班; 班長 笠貫宏). 不整脈の非薬物療法ガイドライン. *Cir J* 2001; 65 (Supple V): 1127-1160.
 - 7) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
 - 8) Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-2397.
 - 9) Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, Chung E, Menon S, Nallamothu BK, Chan PS. Microvolt T-wave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 50-58.
 - 10) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2003-2004年度合同研究班; 班長 相澤義房). 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン. *Cir J* 2005; 69 (Supple IV): 1209-1252.
 - 11) Hohnloser SH, Al-Khalidi HR, Pratt CM, Brum JM, Tatla DS, Tchou P, Dorian P. Shock Inhibition Evaluation with AzimiLiDe (SHIELD) Investigators. Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 3027-3032.
 - 12) Nakata T, Katagiri Y, Odawara Y, Eguchi M, Kuroda M, Tsuchihashi K, Hareyama M, Shimamoto K. Two- and three-dimensional assessments of myocardial perfusion and function by using technetium-99m sestamibi gated SPECT with a combination of count- and image-based techniques. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 623-632.
 - 13) Huikuri HV, Makikallio TH, Raatikainen MJP, Perkiömäki J, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. *Circulation* 2003; 108: 110-115.
 - 14) Kelly PA, Cannom DS, Garan H, Finkelstein D, McComb JM, Mirabal GS, Ilvento JP, Ruskin JN. Predictors of automatic implantable cardioverter defibrillator discharge for life-threatening ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1988; 62: 83-87.
 - 15) Levine JH, Mellits ED, Baumgardner RA, Veltri EP, Mower M, Grunwald L, Guarnieri T, Aarons D, Griffith LSC. Predictors of first discharge and subsequent survival in patients with automatic implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 1991; 84: 558-566.
 - 16) Kim SG, Fisher JD, Choue CW, Gross J, Roth J, Ferrick KJ, Brodman R, Furman S. Influence of left ventricular function on outcome of patients treated with implantable defibrillators. *Circulation* 1992; 85: 1304-1310.
 - 17) Arya A, Haghjoo M, Dehghani MR, Fazelifar AF, Nikoo MH, Bagherzadeh A, Sadr-Ameli MA. Prevalence and predictors of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2006; 97: 389-392.
 - 18) Leosdottir M, Sigurdsson E, Reimarsdottir G, Gottskalksson G, Torfason B, Vigfusdottir M, Eggertsson S, Arnar DO. Health-related quality of life of patients with implantable cardioverter defibrillators compared with that of pacemaker recipients. *Europace* 2006; 8: 168-174.
 - 19) Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S. CORE Study Investigators. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 30-36.
 - 20) Gioia G, Bagheri B, Gottlieb CD, Schwartzman DS, Callans DJ, Marchlinski FE, Heo J, Iskandrian AE. Prediction of outcome of patients with life-threatening ventricular arrhythmias treated with automatic implantable cardioverter-defibrillators using SPECT perfusion imaging. *Circulation* 1997; 95: 390-394.
 - 21) Fukuchi K, Yasumura Y, Kiso K, Hayashida K, Miyatake K, Ishida Y. Gated myocardial SPECT to predict response to beta-blocker therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2004; 45: 527-531.
 - 22) De Sutter J, Tavernier R, Van de Wiele C, Kazmierczak J, De Buyzere M, Jordaens L, Clement DL, Dierckx RA. Infarct size and recurrence of ventricular arrhythmias after defibrillator implantation. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 807-815.
 - 23) Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, Feldman AM, Galle E, Ecklund F. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006; 114: 2766-2772.