

博士論文

植え込み型除細動器の一次予防植え込みガイドラインに  
適応する慢性心不全患者の致死的不整脈発生とその予測因子  
—東北慢性心不全登録研究からの報告—

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

内科病態学講座循環器内科学分野

佐竹洋之

## 目次

ページ

要約	・・・ 4
略語集	・・・ 6
1. 研究背景	・・・ 7
2. 研究目的	・・・ 12
3. 研究方法	・・・ 13
3.1 登録患者・登録基準	
3.2 エンドポイント	
3.3 統計解析	
4. 研究結果	・・・ 16
4.1 患者背景	
4.2 致死的不整脈イベント(FAEs)の発生	
4.3 致死的不整脈イベントのリスクマーカー	
4.4 一次予防目的 ICD の植え込み率	
4.5 サブグループによる FAEs 発生リスク層別化の検討	
5. 考察	・・・ 19
5.1 JCS ガイドライン適応を満たす患者における FAEs 有病率	
5.2 慢性心不全患者における FAEs 発生の予測因子	
5.2 ICD の植え込み率	

5.3 一次予防 ICD 植え込み適応患者における FAEs 発生の予測因子の検討

5.4 本研究の Limitation

6. 結論	．．． 27
7. 謝辞	．．． 28
8. 参考文献	．．． 29
9. 図の説明	．．． 34
10. 図 1-19	．．． 37
11. 表 1-4	．．． 57

## 要約

【背景】日本において、左室収縮能が低下した虚血性心疾患及び非虚血性拡張型心筋症を背景とした慢性心不全患者における植え込み型除細動器の心臓突然死予防の現状は明らかではない。

【方法と結果】慢性心不全患者の予後に関する多施設前向き疫学調査である CHART-2 研究（Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2 Study N=10,219）を分析し、NYHA（New York Heart Association）クラスⅡ－Ⅲである虚血性心疾患及び非虚血性拡張型心筋症を背景とした慢性心不全患者、連続 2,778 例を選出した。現在の日本循環器学会の心臓突然死一次予防に対する植え込み型除細動器に関するガイドラインに従い、2,778 人をグループ A：classⅠ 適応、グループ B：classⅡa 適応、グループ C：植え込み適応なし、の 3 つのグループに分け、致死的不整脈イベントの発生を検証した。中央値 3.2 年間の追跡期間で、突然死、不整脈死、心室頻拍、心室細動、植え込み型除細動器の適切作動の複合エンドポイントである致死的不整脈イベントは 79 例に発生した。致死的不整脈イベントの発生率はグループ A、B、C それぞれ、16.1%、8.9%、1.9%であった。一方、致死的不整脈イベントが発生した患者における一次予防植え込み型除細動器の植え込み率は、グループ A、B、C それぞれ 44%、9%、6%であり、グループ B は致死的不整脈イベントが発生している一方で、植え込みは低率であった。植え込み型除細動器の適応のあるグループ A、B の 2 グループでの解析の結果、慢性心房細動、左室拡張末期径が 65mm 以上であることが致死的不整脈イベントの独立した予測因子であった。さらに、両予測因子を有する患者群では、予測因子を有さない患者群と比べた致死的不整脈イベントのハザード比は 7.01（95%信頼区間：2.43-20.2 P 値 < 0.001）と高値であった。

【結論】本研究において、日本循環器学会の定める慢性心不全患者に対する一次予防目的の ICD 植え込みガイドラインは、リスクの層別化という点で妥当性が示された。

また、実臨床における一次予防目的の ICD 植え込み率が明らかとなり、クラス I 適応患者に比べクラス IIa 適応患者においては、致死的不整脈発生患者における植え込み率は著明に低かった。一次予防 ICD 植え込みの適応を満たす日本人の慢性心不全患者において、慢性心房細動と LVDd $\geq$ 65mm の組み合わせが、FAEs 発生リスクのさらなる層別化を可能にし、一次予防 ICD の必要な患者を選出する有益な予測因子となる可能性がある。

## 略語集

ACC, American Collage of Cardiology, アメリカ心臓病学会

AHA, American Heart Association, アメリカ心臓協会

BNP, brain natriuretic peptide, 脳性ナトリウム利尿ペプチド

cAF, chronic atrial fibrillation, 慢性心房細動

CRT-D, cardiac resynchronization therapy with defibrillator,

植え込み型除細動付き心臓再同期療法

CHART, Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District

DCM, dilated cardiomyopahty, 拡張型心筋症

eGFR, estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量

ESC, European Society of Cardiology, ヨーロッパ心臓病学会

FAEs, fatal arrhythmic events, 致死的不整脈イベント

ICD, implantable cardioverter-defibrillator, 植え込み型除細動器

IHD, ischemic heart disease, 虚血性心疾患

JCS, Japanese circulation society, 日本循環器学会

LVDd, left ventricular end-diastolic dimension, 左室拡張末期径

LVEF, left ventricular ejection fraction, 左室駆出率

MI, myocardial infarction, 心筋梗塞

NSVT, non-sustained ventricular tachycardia, 非持続性心室頻拍

NYHA, New York Heart Association, ニューヨーク心臓協会

NIDCM, non-ischemic dilated cardiomyophaty, 非虚血性拡張型心筋症

pAF, paroxysmal atrial fibrillation, 発作性心房細動

RAS-I, renin angiotensin system inhibitors, レニンアンジオテンシン系拮抗薬

VF, ventricular fibrillation, 心室細動

VT, ventricular tachycardia, 心室頻拍

## 1. 研究の背景

心臓突然死は「急性の症状が発症した後、1 時間以内に突然意識消失を来す心臓に起因する内因死」と定義される<sup>1</sup>。基礎疾患は関係なく、発症の仕方も時期も予測できない突然の死亡である。米国では、心臓突然死は年間約 45 万人に発生していると報告されている。日本においては、総務省消防庁は 2005 から 2008 年までの救急搬送に関して収集したデータを公表しており、それによると日本では年間約 108,000 例が院外心停止を来し、このうち、心臓突然死と判断されたものは年間約 59,000 例であり、全体の約 55%を占めている<sup>2</sup>。Bayes らは 24 時間ホルター心電図装着中に死亡した 157 例を集計分析し、心室頻拍、または心室細動によるものが 83%であり、17%は心静止を含む徐脈性不整脈であったとし、心臓突然死の多くは心室性不整脈によるものと報告している<sup>3</sup>。

心臓突然死を回避するためには、それを予測し予防手段を講じることが必要とされ、心室細動のような血行動態の破綻を招く致死的不整脈が生じた後では、ただ一つ直流通電のみが信頼できる治療手段である。Mirowski らは 1980 年、植え込み型除細動器(implantable cardioverter-defibrillator:ICD)の臨床応用を初めて報告し<sup>4</sup>、その 5 年後には FDA (Food and Drug Administration)の認可を得た。初期の ICD は除細動電極の装着に開胸手術が必要であり、ICD 本体も大きく腹部への植え込みを行っていた。そのため、手術による合併症や、短い電池寿命など多くの問題点が存在した。しかしながら、ICD の高機能化・小型化が進み、現在では前胸部に植え込むことが可能となり、電池も長寿命化されてきている。日本では、1996 年に ICD が保険適応とされ、日本循環器学会が定める ICD 植え込みのガイドラインは、器質的心疾患として虚血性心疾患、非虚血性拡張型心筋症を、特殊心疾患として、肥大型心筋症、不整脈原性右室心筋症、Brugada 症候群、先天性 QT 症候群を分類し、その器質的心疾患はひとまとめに、特殊心疾患は基礎心疾患毎に一次予防・二次予防とに分類され ICD

の植え込み適応が定められている<sup>5</sup>。

心臓突然死を来す原因心疾患は上記のように様々であるが、日本不整脈学会が行った ICD 植え込み後の 10,605 例の登録調査では、器質的心疾患に分類される非虚血性拡張型心筋症 (nonischemic dilated cardiomyopathy : NIDCM) 患者や虚血性心疾患 (ischemic heart disease : IHD) 患者での ICD 植え込みの割合が両疾患で 60% を占め、高い割合となっていることを報告している<sup>6</sup> (図 1)。

病院外において発生した持続性心室頻拍や心室細動の致死率は高く、初回のイベントで生還した患者が次の発作でも救命されるとは限らない。器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍、心室細動、心臓突然死からの蘇生例は致死的不整脈の再発が多く、2 年間の再発率は 10~20% との報告されている<sup>7</sup>。従って、心室細動や持続性心室頻拍の原因を除去できない患者は突然死のリスクが最も高く、ICD 植え込みが最大限考慮されなければならない。欧米で行われた IHD や NIDCM を背景とする器質的心疾患患者を対象とした大規模臨床試験では、致死的不整脈を起こした患者に対する二次予防として ICD と抗不整脈薬の有効性を比較した AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator) 試験<sup>7</sup> (図 2) や CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg)<sup>8</sup> があるが、いずれも ICD 治療は薬物療法に比して予後を改善させ、器質的心疾患を有する患者に対する二次予防目的の ICD の有効性はほぼ確立している。

一方で、致死的不整脈イベントの発生経験のない患者に対する、一次予防目的の ICD の有効性も証明されてきた<sup>9-16</sup>。IHD や NIDCM の心臓突然死の最大のリスク要因は心機能低下や、心不全の程度であり<sup>9-16</sup>、ICD の一次予防としての有効性を検証するために欧米で行われた大規模臨床試験は、いずれも左室駆出率 (left ventricular ejection fraction ; LVEF) の低下、または NYHA II 度、もしくは III 度の症候性心不全を有する患者が対象となった。代表的な心筋梗塞 (myocardial infarction : MI) 患者に対する多施設無作為化比較試験が、MADIT- I (the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial I)<sup>9</sup> と MADIT- II<sup>10</sup> であり、MADIT- I では対象患者を ①心筋梗塞後、②LVEF $\leq$ 35%、③非持続性心室頻拍 (nonsustained



ventricular tachycardia ; NSVT)、④電気生理検査(electrophysiological study : EPS)での心室頻拍もしくは心室細動の誘発、の 4 項目全てを満たすものとし一次予防の ICD の有効性を検証し、ICD 治療群は標準治療群に比べ、平均 27 カ月のフォローアップ期間で 54%もの死亡率の低下を示した (図 3)。MADIT-II では患者登録を①心筋梗塞後、②LVEF<30%の 2 項目だけとしたが、この患者群においても ICD 治療群が標準治療群に対して 31%の死亡率の減少を示す結果であった(図 4)。LVEF $\leq$ 35%で症候性心不全を有する NIDCM と IHD、双方に対する SCD-HeFT (the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) Trial<sup>11</sup> では、ICD 治療群が標準治療群に対して 23%の死亡率の減少を示した(図 5)。LVEF $\leq$ 35%かつ、症候性心不全を有し、NSVT または心室性期外収縮 (10 個以上/時) を有する NIDCM 患者に対する DEFINITE (Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) Trial では、ICD 群は有意差を得られなかったが、通常治療群に比べ死亡率は 34%低く、良好な生命予後を示した。また、NYHA 機能分類のサブグループ解析では NYHAⅢ度の患者において ICD による死亡率の低下がより顕著になった<sup>12</sup>(図 6)。これらの高いエビデンスレベルを持つ試験結果は、アメリカ心臓協会 (American Heart Association: AHA)・アメリカ心臓病学会 (American College of Cardiology: ACC) 、ヨーロッパ心臓病学会 (European Society of Cardiology: ESC) の一次予防 ICD 植え込みのガイドラインに即座に反映され、2008 年度改訂版では、左室収縮能の低下した IHD、NIDCM 患者に対する一次予防としての ICD の適応が class II 適応から、class I へ拡大された<sup>17-19</sup>。

しかしながら、日本人を対象とした一次予防 ICD 植え込みの有効性を調べた臨床試験は存在しない。これは、欧米で心臓突然死に対する ICD の一次予防の有効性が示された現在では、日本人に対する有効性を検証するため新たな ICD のトライアルを組むこと自体が困難なためである。これまで、いくつかの観察研究においては、日本人の左室収縮能の低下した虚血性心疾患患者における心臓突然死の発生率を MADIT-II の登録基準 (心筋梗塞後かつ、LVEF<30%) に合致させて検証されている

が、欧米に比べてその発生率は低いことが報告されている<sup>20,21</sup> (図 7, 8)。虚血性心疾患患者における突然死の頻度が日本人と欧米人で異なる原因を調べた報告はなく、突然死の頻度に差が生じる明らかな原因は不明である。しかし、これら日本で行われた観察研究はいずれも、対象として症候性心不全を有さない NYHA I 度の患者が多く含まれており、日本人の症候性心不全患者における心臓突然死率は不明であった。著者らは、2008 年に慢性心不全の観察研究である Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-1 (CHART-1) Study (N=1,278) の解析から、LVEF<30%の慢性心不全患者において心臓突然死は平均追跡期間 3 年間において 15% (120 例中 18 例) に認めたことを報告しており<sup>22</sup> (図 9)、現在の日本循環器学会 (Japanese Circulation Society : JCS) のガイドラインは、これらの結果を加味し欧米で行われた大規模臨床試験<sup>9-16</sup> をもとに、class I 適応には不整脈基質の証明として、NSVT もしくは、電気生理検査での持続性心室頻拍/心室細動の誘発性を適応基準の一つに設けて作成されている (表 1)。しかし、CHART-1 研究は全ての心疾患を対象としていたことから、実臨床での一次予防の ICD 植え込みの現ガイドラインを満たす、症候性心不全を有し、かつ左室収縮能の低下した器質的心疾患 (IHD or NIDCM) 患者に限った、突然死や致死的不整脈の発生頻度、及び現ガイドラインの妥当性は不明確なままである。さらには、日本循環器学会のガイドラインを満たす患者の一次予防目的の ICD 植え込み率を検証した報告はなく、日本において、左室収縮能の低下した慢性心不全患者の一次予防目的としての ICD の植え込み率も不明なままである。

内閣府の報告では、日本では高齢化の進行とともに心疾患による死亡が増加傾向にあり<sup>22,23</sup> (図 10)、ICD の適応となるような低心機能の症候性心不全患者の絶対数も増加していくことが予測される。現在のガイドラインどおり、心臓突然死に対してエビデンスレベルの高い LVEF、NYHA class の指標を用いて広く、心臓突然死のリスクの高い患者を選び出し ICD を植え込むという手法は、ICD を必要とする患者を多く取り込むことを可能にする一方で、ICD を必要としない患者に ICD を多く植え込

むことになる。ICD は、生活の質を改善させる治療ではなく、突然死を予防するための生命予後に対する治療法である。そのため予防的に ICD を植え込まれた患者は作動がない限り、その恩恵を感じる事が難しく、生活制限、一定期間の自動車運転制限、就労の制限など、社会生活が制限され、生活の質の低下を来すことが多い。さらには、デバイス感染症・リード不全、ICD の誤作動などの植え込みに伴う合併症の可能性があり、また、ICD は高額な医療機器であり、医療費の増大といった問題も存在する。そのため、安易に植え込みを決定するべきではなく、臨床的・社会的背景など、その他の状況も考慮し、総合的に一次予防としての ICD 植え込み適応を検討することが必要である。そのためには、ICD の植え込みによる恩恵を受けることのできる患者を可能な限り選別し、心臓突然死、致死的不整脈出現に対する、さらなるリスクの層別化を可能にすることが必要とされている。

## 2. 本研究の目的

左室心収縮能の低下した慢性心不全患者における致死的不整脈の発生率を日本循環器学会が定める一次予防 ICD の植え込みガイドライン・適応クラス毎に検証し、ガイドラインの妥当性を評価する。また、どのような因子が致死的不整脈イベントのリスク因子となっているかを検証するため、我々の慢性心不全患者の予後に関する多施設前向きコホート研究である CHART-2 研究(Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2 Study N=10,219) を分析した。

### 3. 方法

#### 3.1 登録患者・登録基準

CHART-2 研究は、日本における慢性心不全の特徴や予後を特定することを目的とした東北大学主導の多施設前向きコホート研究であり (NCT00418041)<sup>24-27</sup>、2006 年 10 月から 2010 年 3 月までの期間、東北地方 24 の参加施設より、ACC/AHA の心不全の診断と管理のガイドラインに定義された 20 歳以上のステージ B (器質的心疾患を有する無症候性心不全)、C (器質的心疾患を有する症候性心不全)、D (治療抵抗性心不全) の心不全患者<sup>28</sup>、冠動脈疾患患者の登録を行い、最終的に 10,219 例の登録がなされた。CHART-2 研究は各施設の倫理委員会の承認、及び参加者への説明を行い、同意を得て行われている (図 11)。CHART-2 研究では左室駆出率 (left ventricular ejection fraction : LVEF) は心臓超音波検査により登録時または毎年、Teichhoiz 法により計測され、3 連発以上 30 秒未満と定義された非持続性心室頻拍 (non-sustained ventricular tachycardia : NSVT) のデータは登録時の 24 時間ホルター心電図、または過去の外来・入院診療記録を元に収集された<sup>29</sup>。また、ACC/AHA のガイドライン<sup>30</sup>は心房細動を、発作性心房細動を 7 日以内に洞調律へ復帰するもの、持続性心房細動を 7 日以上と持続するが洞調律へ復帰するもの、永続性心房細動を 7 日以上持続し洞調律への復帰が困難なものと定めているが、CHART-2 研究では、持続性心房細動を含め発作性心房細動とし、永続性心房細動を慢性心房細動と定義した。本研究において、我々は心不全の心機能分類である New York Heart Association (NYHA) functional class II 又は、III の症候性心不全を有する、虚血性心疾患 (ischemic heart disease : IHD) と非虚血性拡張型心筋症 (non-ischemic dilated cardiomyopathy : NIDCM) 患者を 10,219 人から選出した。NYHA functional class I 度の無症候性心不全患者及び、予後不良である IV 度の重症心不全患者は除外し、致死的不整脈の一次予防の研究目的であるため、患者登録の時点で、過去の心室細動

(ventricular fibrillation : VF)、心室頻拍 (ventricular tachycardia : VT) の既往のある患者、二次予防目的に ICD を植え込んでいる患者は除外した。また、登録時に LVEF、NSVT のデータに欠損がある患者は除外した (図 12)。最終的に、2,778 例 (IHD : 2,247 例、NIDCM : 531 例) の慢性心不全患者が本研究に登録された (図 12)。

### 3.2 エンドポイント

我々は、対象患者のエンドポイントを、突然死、不整脈死、VT/VF、ICD の適切作動の複合エンドポイントとする致死的不整脈イベントとした (Fatal arrhythmic events : FAEs)<sup>29,31-32</sup>。突然死はこれまで安定期にあった症例において、症状の変化から 1 時間以内か、あるいは、目撃されることなく発生した予期せぬ心臓以外の原因が考えられない死亡と定義した。不整脈死は頻脈性不整脈による死亡と定義した。VF は多源性の心室性頻脈で心拍数が 300/分以上のものと定義した。VT は 30 秒以上持続または血行動態が破綻する心室頻拍と定義した。VT/VF に対する ICD の適切作動は失神の発生と生命予後に相関を示すことが報告<sup>33</sup>されており、ICD もしくは植え込み型除細動器付き両室ペースメーカー (cardiac resynchronization therapy with defibrillator : CRT-D) 植え込み患者における VT/VF の検出によるショック作動または、抗頻脈ペーシング作動を ICD の適切作動と定義した。ICD 作動は、治験コーディネーターにより不適切作動は除かれ、適切作動のみを集計した。また、ICD の適切作動イベントは VT/VF イベントに含めて集計・統計解析した。

### 3.3 統計解析

NYHA II-III 度の心不全を合併した IHD 患者、及び NIDCM 患者における ICD の一次予防の現状を評価するため、我々は 2,778 人を JCS 一次予防 ICD 植え込みガイドラインに従い、JCS Class I 適応を満たす Group A (n=56) : LVEF $\leq$ 35%、NSVT(+), JCS Class IIa 適応を満たす Group B (n=259) : LVEF $\leq$ 35%、NSVT(-)、JCS の適

応とならない Group C (n=2,463) : LVEF>35%の3群に分けた (図 12)。3群の患者背景の統計学的有意差の比較には、連続変数に対しては一元配置分散分析法 (one-way analysis of variance : ANOVA) 検定を、名義変数に、フィッシャーの正確検定を使用した。全ての連続変数は平均±標準偏差(mean ± standard deviation[SD])にて表記した。3群間の致死的不整脈イベント (FAEs)の割合の比較にはフィッシャーの正確検定を用い、FAEs 無し生存率の分析には Kaplan-Meier 生存曲線、Log-rank 法を用いた。また、Group C に対する Group A、Group B の相対ハザード比は単変量 Cox 比例ハザード分析を用いて行った。また、登録された慢性心不全患者 2,778 人における FAEs の予測因子の検討には Stepwise 減少法による多変量 Cox ハザード分析を行った。

さらに、JCS ガイドラインにおいて一次予防 ICD 適応患者と、すでに FAEs の High risk 群と層別化されている Group A・Group B 患者における、さらなるリスクの層別化を可能にする FAEs 発生の予測因子を調べるため、Group A・Group B 患者、315 例に対してサブグループ解析を行った (図 12)。我々は 315 例を調査期間中に FAEs が発生した FAE 群と、FAE が発生しなかった non-FAE 群に分けて患者背景を比較し、FAEs 発生の予測因子の解析には単変量・多変量 Cox 比例ハザード回帰分析を用いて行った。多変量解析は stepwise 減少法を用い、年齢、性別、body mass index、収縮期血圧、LVEF、左室拡張末期径 (left ventricular end-diastolic dimension : LVDd)、左房径、発作性心房細動、慢性心房細動 (chronic atrial fibrillation : cAF)、brain natriuretic peptide、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR)、β 遮断薬、レニン・アンジオテンシン系拮抗薬 (renin angiotensin system inhibitors : RAS-I)、ループ利尿薬、アミオダロンを共変量として用いた。また、サブグループ解析にても Kaplan-Meier 生存分析を行い、相対ハザード比を Cox 比例ハザード回帰分析より求めた。全ての統計解析は SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)を用いて行い、P 値が 0.05 未満の時に統計的に有意差があると判断した。

## 4. 結果

### 4.1 患者背景

本研究に登録された 2,778 人の慢性心不全患者の臨床的背景は表 2 に示した。平均年齢は  $69.8 \pm 11.3$  歳、74.2%にあたる 2,060 人は男性であった。IHD 患者と NIDCM 患者の割合、はそれぞれ 80.9%、19.1%であった。3 群の比較では、Group A と B は Group C より年齢が低く、冠動脈疾患の有病率は Group C で高く、発作性心房細動 (pAF)、慢性心房細動 (cAF) の有病率、は Group A で他 2 群と比べ有意に高かった。NYHA クラス III 度の患者の割合は Group A、B、C の順で高かった。左室拡張末期径 (LVDd) は Group A で最も大きく、次いで Group B、Group C の順であった。左室駆出率 (LVEF) と推算糸球体濾過量 (eGFR) は、Group C に比べ Group A、Group B で低く、BNP 値は Group C に比べ Group A、Group B で高値であった。心不全治療薬の使用率は Group C に比べ Group A、Group B で高かった。

### 4.2 致死的不整脈イベント (FAEs) の発生

中央値 3.2 年間の追跡期間中、合計 79 例の FAEs が発生した。Group A において 9 例 (突然死 2 例、VT/VF 7 例)、Group B では、23 例 (突然死 10 例、VT/VF 13 例)、Group C では、47 例 (突然死 23 例、VT/VF 24 例) の発生あった。Group A、Group B では Group C と比べ有意に発生率が高かった (図 13)。FAE 無し生存率は Group A、Group B では Group C と比べ有意に低く、Group A では Group B に比べ低い傾向にあった (図 14)。Group C と比べるとハザード比 (95%信頼区間、P 値) は Group A、Group B それぞれ、9.89 (4.84-20.2,  $P < 0.001$ )、4.95 (3.01-8.16,  $P < 0.001$ ) であった (図 15)。

### 4.3 致死的不整脈イベントのリスクマーカー

心不全症状を有する (NYHA class II もしくは III) の IHD、NIDCM 患者 2,778 人の



FAEs 発生の予測因子を検証するため、Cox 比例ハザード分析を行った。結果、単変量解析では収縮期血圧が高いことが negative risk marker (HR : 0.96 95%信頼区間 : 0.97-0.99 P=0.002) であった。また、慢性心房細動 (cAF) (HR : 1.96, 95%CI : 1.21-3.17, P=0.006)、NSVT (HR : 4.22, 95%CI : 2.47-7.21, P<0.0001)、LVDd (HR : 5.77, 95%CI : 3.68, P<0.0001)、BNP>200 pg/dl (HR : 3.21, 95%CI : 2.02-5.08, P<0.0001)、eGFR (HR : 2.3, 95%CI : 1.44-3.68, P=0.001)、 $\beta$  遮断薬 (HR : 1.83 95%CI : 1.15-2.94 P=0.01)、アルドステロン拮抗薬 (HR : 3.25, 95%CI : 2.07-5.09, P<0.0001)、ループ利尿薬、(HR : 4.43, 95%CI : 2.27-7.35, P<0.0001) が有意なリスクマーカーとなっていた。Stepwise 減少法を用いた多変量解析では、NSVT (HR : 2.86 95%CI : 1.57-5.20 P=0.008)、LVDd (HR : 2.86 95%CI : 1.26-4.27 P=0.007)、LVEF $\leq$ 35% (HR : 2.51 95%CI : 1.47-4.28 P=0.001)、eGFR (HR : 1.72 95%CI : 1.04-2.84 P=0.03)、ループ利尿薬 (HR : 2.71 95%CI : 1.46-4.97) が、有意な独立した FAEs 発生の予測因子になっていた (表 3)。

#### 4.4 一次予防目的 ICD の植え込み率

CHART-2 研究は 2006 年 10 月から 2010 年 3 月までの期間、患者登録が行われ、我々は登録から、2011 年 3 月までの患者データを収集した。一次予防目的に ICD または CRT-D が植え込まれた患者は、Group A、Group B、Group C で、それぞれ 30%、6.6%、0.9%であった (表 2)。FAEs が発生した患者のうち、一次予防目的の ICD/CRT-D が植え込まれていた患者の割合は Group A、Group B、Group C それぞれ 44.4% (4 例/9 例中)、8.7% (2 例/23 例中)、6.4% (3 例/47 例中)と低率であった (図 16)。

#### 4.5 サブグループによる FAEs 発生リスク層別化の検討

我々は、JCS が一次予防目的の ICD 植え込み適応と定める Group A、Group B 患者合計 315 例に対して、さらなるリスクの層別化を可能にする予測因子を検討するためサブグループで解析を行った。FAEs が発生した FAE 群(n=32)と、FAEs が発生しな

かった non-FAE 群(n=283)の患者背景の比較を表 3 に示した。FAE 群は non-FAE 群に比べ、有意に慢性心房細動 (cAF)を有し ( $P=0.03$ )と  $LVDd \geq 65\text{mm}$  の率が有意に高った ( $P<0.0001$ )。cAF、 $LVDd \geq 65\text{mm}$  以外、2 群の患者背景に有意な差は認めなかった (表 4)。315 例の単変量及び、多変量 Cox 比例ハザード回帰分析モデルは表 5 に提示した。多変量分析 (Stepwise 減少法) では cAF (HR: 2.88, 95%CI: 1.41-5.89,  $P=0.004$ ) と  $LVDd \geq 65\text{mm}$  (HR: 2.30, 95%CI: 1.10-4.80,  $P=0.026$ ) が有意な独立した FAEs 発生の予測因子となっていた。LVDd のデータ欠損のない 315 人中 308 人を、予測因子を有するかどうかでの FAEs の発生を検証するため、(1) cAF と  $LVDd \geq 65\text{mm}$  両方有する群、(2)  $LVDd \geq 65\text{mm}$  のみを有する群、(3) cAF のみを有する群、(4) cAF と  $LVDd \geq 65\text{mm}$  どちらも有さない群、の 4 群に分けた。4 群の FAEs の発生率は、(1) 28.6% (8 例/28 例中)、(2) 12.3% (13 例/106 例中)、(3) 12.8% (5 例/39 例中)、(4) 4.4% (6 例/135 例中)、であった (図 17)。4 群のカプランマイヤー生存曲線を図 18 に示したが、4 群の FAEs なし生存率は cAF と  $LVDd \geq 65\text{mm}$  両方を有する群で、他の 3 群より有意に低かった。Cox ハザード分析から求めた、cAF と  $LVDd \geq 65\text{mm}$  どちらも有さない群と比較した相対ハザード比 (hazard ratio : HR) は、cAF のみを有する群 : HR 2.89 (1.10-7.61,  $P=0.032$ )、 $LVDd \geq 65\text{mm}$  のみを有する群 : HR 3.37 (1.03-11.1,  $P=0.045$ )、cAF と  $LVDd \geq 65\text{mm}$  両方有する群 : HR 7.01 (2.43-20.2,  $P<0.001$ )であった (図 19)。

## 5. 考察

本研究での知見は以下の 3 つである。(1) 左室収縮能の低下した慢性心不全患者に対する一次予防目的の ICD 植え込みに関する JCS ガイドラインはリスクの層別化において妥当性を示した。(2) ICD の使用は日本では依然低いことが推察された。(3) cAF と LVDd $\geq$ 65mm を有する事が、一次予防目的の ICD の適応のある日本人慢性心不全患者において致死的不整脈イベント発生のさらなる予測因子となる可能性がある。

### 5.1 JCS ガイドライン適応を満たす患者における FAEs の有病率

左室収縮能の低下した慢性心不全患者における ICD の一次予防の重要性は過去の多くの臨床試験で確率されている<sup>6,7,9-12</sup>。虚血性心筋症の患者においては、対象患者を LVEF $\geq$ 35%、NSVT、かつ電気生理検査による VT/VF の誘発とした MADIT-I<sup>9</sup>、LVEF<30%のみとした MADIT-II<sup>10</sup> がその代表であるが、これら両試験において、ICD 治療が標準治療と比べて有意な死亡率の減少を示している。また、IHD と NIDCM の LVEF $\leq$ 35%かつ NYHA II-III 度の慢性心不全患者を対象とした Sudden cardiac death in heart failure : SCD-HeFT trial<sup>11</sup> でも、一次予防としての ICD 治療により死亡率が標準治療群より 23%減少したと報告している。一方で、日本においては一次予防目的の ICD の有効性を検討した研究はない。故に日本循環器学会の一次予防目的の ICD 植え込みガイドラインは欧米試験を元に作成されている<sup>5</sup>。我々は以前、CHART-1 研究において LVEF<30%の慢性心不全患者における突然死の割合が 3 年間で 15%であったと報告している<sup>22</sup>。この割合は欧米の突然死の発生率と同等であった。しかしながら CHART-2 研究では LVEF<30%の心不全患者において、突然死と不整脈死の発生は平均 2.7 年間で 4.9% (9 例/185 例中)と低下していた。MADIT-II の登録基準を満たす心筋梗塞後の患者 69 例に限ってみても、突然死と不整脈死発生は 7.2% (5 例/69 例中)であった。この改善は日本における心不全治療の進

歩によるものと考えられる。 $\beta$ 遮断薬、レニン・アンジオテンシン系拮抗薬、アルドステロン拮抗薬は、それぞれ過去に行われた慢性心不全患者を対象としたトライアルで、心血管死と突然死の発生を有意に抑制したと報告されており<sup>34-37</sup>、実際、拡張型心筋症患者におけるこれら3種の内服率はCHART-2研究では、CHART-1研究と比べ有意に上昇し、3年間の死亡率はCHART-1研究では16%であるのに対しCHART-2研究では9% ( $P=0.002$ )と有意な改善を見せている<sup>38</sup>。日本における虚血性心筋症患者に関する過去の研究では、突然死は欧米にくらべ低いことが示されている。TannoらはMADIT-IIの登録基準に合致する患者を平均30ヵ月フォローしたが、突然死はわずか1.2%であったと報告している<sup>20</sup>。心筋梗塞後の患者における予後を調査したHeart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction : HIJAMI-II trialの報告では、MADIT-IIの基準にマッチさせた患者では、突然死は5年間のフォローアップで5.1%であったと報告している<sup>21</sup>。これらの報告に比べ、本研究での突然死の割合は相対的に高い結果であった。これは、過去の2つの研究の対象患者がNYHA class Iの患者を多く含んでおり、本研究はNYHA Class II-IIIの慢性心不全患者のみを対象としているためと考えられる。一方、欧米のこれまでの研究では日本に比べ高い突然死率が報告されている。MADIT-IIトライアルでは、標準治療群の突然死は20ヵ月の追跡期間で10%と報告し<sup>39</sup>、SCD-HeFTトライアルでは、標準治療群の突然死は、3.7年の追跡期間で、11.2%<sup>11</sup>、心筋梗塞後のアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果を検証したTrandolapril Cardiac Evaluation StudyではLVEF $\leq$ 30%の群において3年間で15%<sup>40</sup>、Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trialでは、LVEF $\leq$ 30%の群において24.7ヵ月で10.4%の突然死が発生している<sup>41</sup>。このように、本研究を含め、日本では突然死の発生率は欧米に比べ低い結果となっている。これらの知見は現在のJCSガイドラインに反映されており、Class I適応をNYHA II-III度かつLVEF $\leq$ 35%かつNSVTとし、欧米ではClass I適応であるNYHA II-III度かつLVEF $\leq$ 35%をClass IIa適応としている<sup>3</sup> (表1)。

本研究では3年間の追跡期間中の突然死と不整脈死はGroup AとGroup Bは、

Group C と比べ高い発生率であり Group A と Group B では、ほぼ同等の発生率であった。しかしながら、FAE なし生存率は Group A と Group B では Group C と比べ有意に低く、Group A では Group B に比べ低い傾向にあった (図 14)。これらの結果から、現在の JCS ガイドラインは日本人の左室収縮能の低下した慢性心不全患者におけるリスクを層別化していると考えられる。

## 5.2 慢性心不全患者における FAEs 発生の予測因子

登録した慢性心不全を有する IHD、NIDCM 患者 2,778 例で多変量 Cox 比例ハザード分析を行い、FAEs の予測因子の検証をした結果、NSVT、LVDd $\geq$ 55mm (55mm : 中央値)、LVEF $\leq$ 35%、eGFR $<$ 60、ループ利尿薬の使用の 5 の項目が独立した有意な予測因子であった。JCS の一次予防 ICD 植え込みガイドラインでは、NYHA II – III 度、LVEF $\leq$ 35%、NSVT の全てを有することを Class I 適応と定めているが、LVEF $\leq$ 35% (HR : 2.51, 95%CI : 1.47-4.28, P=0.001)、NSVT (HR : 2.86, 95%CI : 1.57-5.20, P=0.008) は独立した予測因子となっており、その他の予測因子と比べ、高いハザード比を示し、欧米のガイドラインを参考に、NSVT を Class I 適応の項目に加えている JCS のガイドラインの一定の妥当性が示された。また、ループ利尿剤の使用も (HR : 2.71, 95%CI : 1.46-4.97, P=0.001) と高いハザード比を示した。これは、慢性心不全のコントロールにループ利尿剤が必要な患者が、必要ない患者より FAEs が多いことを示しており、心不全の進行が FAEs の発生に関与しているものと推測され、一次予防 ICD 植え込みガイドラインの基準に定められてはいないが、ループ利尿剤の使用は、LVDd および eGFR と共に慢性心不全患者における FAEs 発生の有用な予測因子となる可能性がある。

## 5.3 ICD の植え込み率

過去に欧米で行われた ICD の植え込み率を検証した研究では、一次予防目的の ICD の植え込み率は低いと報告している。Hoang らはアメリカの一次予防 ICD 適応 Class

I 患者における ICD 植え込み率は 38%であったと報告し<sup>42</sup>、Parkash らはカナダで行われたコホート研究で、ICD は有意な死亡率の低下に關与していた一方で、一次予防の ICD が植え込まれていた患者は、適応患者のわずか 16%であったと報告している<sup>43</sup>。本研究では、ICD/CRT-D の植え込み率は、Group A では 30%、Group B では 6.6%、Group A と Group B の合計は 10.8%であった。欧米では予防的 ICD 植え込みに影響を与える因子についての報告がいくつかある。Hernandez らは予防的 ICD を植え込む患者の多くは、ICD の説明がなされる前に入院していることが多いと報告している<sup>44</sup>。Cravelin らは突然死のスクリーニングとして簡単な、左室駆出率を使用することで、内科医が対象患者を不整脈専門医への紹介し、結果的に ICD の利益を受ける患者の増加につながるとしている<sup>45</sup>。これらの報告は適切な患者の状態の把握が、適切な予防的 ICD 植え込みにつながることを示している一方で、Birmie らは、教育病院や、100 以上の病床数を有する病院が、心停止のイベントがあった患者に対して、それ以外の病院より 3 倍多くの ICD 植えているという施設・内科医によるバイアスがあることを報告している<sup>46</sup>。Sadarmin らは一般内科医から循環器科医、さらに循環器科医から不整脈専門医への紹介が一次予防目的の ICD の植え込み率が低い理由であると報告している<sup>47</sup>。本研究では、患者登録の時点で、予防的 ICD 植え込みの適応のある患者の内、1.6% (5 例/315 例中) のみが ICD の植え込みがなされており、平均 3.2 年間のフォロー期間中には、9.2% (29 例/315 例中) に予防的 ICD の植え込みがなされた (表 2)。この結果は、日本では、予防的 ICD 植え込みの適応があるにも関わらず、ICD が植え込まれていない患者が相当数存在していることを示している。また、グループ A では、FAEs の発生率が 16.1%であり、その内 44.4%に ICD が植え込まれている一方で、グループ B では致死的不整脈の発生率は 8.9%、その内 ICD 植え込みがなされているものは 8.7%に留まっている (図 16)。このことは、ガイドラインクラス II a 適応患者 (グループ B) はクラス I 適応患者 (グループ A) に比べて致死的不整脈発生患者における ICD の植え込み率が著明に低いことを示している。図 14 の Kaplan-Meier 曲線では ICD 植え込みガイドラインクラス II a 適応患者の

FAEs 発生率は、クラス I 適応患者に比べ低い傾向がであるが、適応外患者（グループ C）に比べるとクラス IIa 適応患者にも FAEs は多く発生しており、その発生を予測し一次予防 ICD が必要な患者を選び出すことは重要である。日本において、ICD 植え込み率に関して調査した報告はなく、我々の認識では本研究が日本で初めて、予防的 ICD 植え込みの適応がある患者に対する ICD 植え込み率を示した報告である。そのため、ICD 植え込み率が低い原因に関しては今後のさらなる研究が必要と考えられる。

#### 5.4 一次予防 ICD 植え込み適応患者における FAEs のさらなるリスク層別化の検討

これまでの報告では、左室収縮能の低下が突然死の強い予測因子であると報告され<sup>9-16</sup>、これらの研究は AHA/ACC/ESC のガイドラインに取り入れられてきた<sup>17-19</sup>。しかし、一方で、左室収縮能の低下のみでは心不全死の増加にもつながり、突然死のリスクを十分に層別化できないと報告されており<sup>48</sup>、左室収縮能の低下した患者において、さらなるリスクの層別化をするべく、いくつかの因子との組み合わせでのリスクの層別化が検討されている。MADIT-II トライアルのサブ解析では、左室収縮能の低下した心筋梗塞後患者では、NYHA クラス II 以上、年齢 70 歳以上、血清 BUN 値 26mg/dl 以上、QRS 幅 120ms 以上、心房細動を有することの 5 つがリスク因子であり 1 つから 4 つを有することが突然死の発生を増加させると報告している<sup>47</sup>。Watanabe らは CHART-2 研究の前身である CHART-1 研究において、慢性心不全患者では、LVEF30%未満、LVDd60mm 以上、BNP200 pg/dl 以上、NSVT、糖尿病の 5 つが突然死の独立したリスク因子であるとし、5 つの内、2 つ以下を有する群の年間突然死率が 1.4%であるのに対し、3 つ以上のリスク因子を有する群での年間突然死率は 11%と上昇することを報告している<sup>50</sup>。また、Goldberger らは拡張型心筋症患者の FAEs の予測因子をメタ解析により検証し、心機能指標である LVDd、LVEF、心筋脱分極異常の指標である加算平均心電図、QRS 幅、Fragment QRS、再分極異常の指標である T 波変動、QRS-T angle、不整脈基質の指標である、電気生理検査、

NSVT の合計 9 つの予測因子が有用であり、これらの検査から FAEs を予測する有用な組み合わせを検証することが望まれると報告している<sup>51</sup>。本研究では、慢性心房細動と LVDd65mm 以上が、左室収縮能が低下した心不全患者において、同程度のハザード比で独立した FAEs のリスク因子であった。本研究の全登録患者 2,778 例における FAEs のリスク因子の解析は、左室収縮能の保たれた群（グループ C / N=2,463）を含んだ母集団において行われ、NSVT、LVDd>55mm、LVEF≤35%、eGFR<60、およびループ利尿薬の使用の 5 項目が FAEs 発生の有意なリスク因子であったが、慢性心房細動は有意なリスク因子ではなかった。一方、左室収縮能の低下した心不全患者群（グループ A と B / N=315）は、表 2 に示す通り、平均 LVEF は 28%程度で、平均 LVDd は 60mm を越え、平均 eGFR は 60 未満であり、ループ利尿剤の使用率や慢性心房細動を有する割合もグループ C に比し高く、前述のリスク因子をすでに多く含むような母集団である。そのため、この母集団間の差によりリスク因子としての LVDd のカットオフポイントに差が生じ、慢性心房細動が新たに FAEs のリスク因子となった可能性がある。突然死や FAEs と慢性心房細動の関係は以前にも報告されている<sup>52,53</sup>。Borleffs らは ICD を植え込んだ後の患者を平均 833 日追跡し、慢性心房細動を有する患者が有さない患者より 1.7 倍総死亡が多く、2.8 倍 ICD の適切作動が多かったと報告している<sup>50</sup>。左室の拡大も心不全患者や虚血性心筋症患者での突然死の予測因子となることが報告されている<sup>50,54</sup>。Watanabe らは、前述した CHART-1 研究において、慢性心不全患者における LVDd が 60mm 以上であることが独立した突然死のリスク因子であるとを報告し<sup>50</sup>、Grimm らは、拡張型心筋症患者における LVDd70mm 以上と、NSVT が突然死の独立したリスク因子であり、両者の組み合わせが突然死の発生率を増加させると報告している<sup>54</sup>。本研究では、LVDd65mm 以上が独立した FAEs のリスク因子となっていたが、カットオフポイント 60mm では有意なリスク因子とはならなかった。これは、Watanabe らの慢性心不全の母集団の平均 LVDd が 57±10mm であったのに対し、本研究の左室収縮能の低下した慢性心不全患者の母集団の平均 LVDd は 64±9mm であり、両研究の母集団の差による結果と



考えられる。また、左室駆出率 35%以下の患者に限った場合の検討では、左室駆出率は、FAEs のリスク因子とならなかった、一方で、NSVT は JCS ガイドラインの Class I 適応基準であるが、本研究においては、一次予防 ICD 適応患者 315 人における検討で、FAEs の独立したリスク因子とはなかった。これは、本研究でホルター心電図を登録時に施行していた患者が 60%であったために NSVT のデータが不十分であったことも関与しているかもしれない。

リスク因子の累積による予後予測の有用性は先に述べたようにこれまでも報告されている<sup>49-51</sup>。本研究では、慢性心房細動と LVDd $\geq$ 65mm が、どちらも有さない患者より、高いハザード比を示し、両方有することが最も高いハザード比(HR : 7.01)を示した。一次予防 ICD 植え込みガイドラインを満たす患者において、この 2 つのリスク因子を用いることで、さらなる FAEs 発生のリスク層別化を可能にし、特に、ガイドライン II a 適応患者において、真に一次予防 ICD 植え込みが必要な患者を選出できる可能性がある。本研究は、一次予防目的の ICD 植え込み適応を満たす慢性心不全患者において、日本で初めてリスクの層別化を検証した研究である。

## 5.5 本研究の Limitation

いくつかの limitation を挙げなければならない。(1) Group A と B の患者数が Group C と比べて少なかったことで、Group A と Group B の統計学的有意差を検証するのに不十分であった可能性がある。(2) 本研究では CRT-D 植え込み患者を含めていることで、CRT の左室機能や循環動態改善効果により致死的不整脈イベント発生に影響を与えた可能性があるかもしれない。しかし、Carson らは慢性心不全患者において標準治療に比べ、CRT-D では突然死が有意に低下したが、CRT 単独では突然死の減少は認めなかったと報告しており<sup>55</sup>、本研究でも CRT の影響はあったとしても小さいものであると考えられる。(3) 登録時に 24 時間心電図を施行している症例が全体で 60%(1,659/2,778)であり、NSVT のある患者数を過小評価している可能性がある。(4) 我々は JCS の Class I 適応基準の一つである電気生理検査(electrophysiology

study: EPS)の予後予測の評価については、EPSを受けた患者数が少数であったためできていない。(5) 心臓超音波検査における左室駆出率の算出が検者間による測定誤差が少ないと言われる **modified Simpson** 法ではなく、**Teichholz** 法で行われたため、検者間での測定誤差が生じている可能性がある<sup>56</sup>。(6) 本研究では IHD 患者と NIDCM 患者とをまとめて検討しておりそれぞれの疾患での分析ができておらず、2つの器質的心疾患別に今後の解析が必要である。(7) 本研究は直接、予防的 ICD 群と標準治療群の比較は行っておらず、ICD の有効性の検証には今後さらなる研究が必要である。

## 6. 結論

本研究において、日本循環器学会の定める慢性心不全患者に対する一次予防目的の ICD 植え込みガイドラインは、リスクの層別化という点で妥当性が示された。また、実臨床における一次予防目的の ICD 植え込み率が明らかとなり、クラス I 適応患者に比べクラス II a 適応患者においては、致死的不整脈発生患者における植え込み率は著明に低かった。一次予防 ICD 植え込みの適応を満たす日本人の慢性心不全患者において、慢性心房細動と LVDd $\geq$ 65mm の組み合わせが、FAEs 発生リスクのさらなる層別化を可能にし、一次予防 ICD の必要な患者を選出する有益な予測因子となる可能性がある。

## 7. 謝辞

本研究をまとめるにあたり、多大な御指導を頂きました当教室の下川宏明教授に深く感謝・御礼申し上げます。

また、御指導頂きました坂田泰彦准教授、福田浩二講師、並びに CHART-2 研究に関係いたします東北心不全協議会の皆様、治験コーディネーター（Clinical research coordinator : CRC）の皆様に厚く感謝・御礼申し上げます。

CHART-2 研究は、厚生労働省、文部科学省よりサポートを受け、また、第一三共株式会社、バイエル薬品、協和発酵キリン株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、大日本住友製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、より一部のサポートを受けております。

## 8. 参考文献

1. Myerburg RJ, Castellanos A, Cardiac arrest and sudden cardiac death. Chapter 24. In Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5<sup>th</sup> Edition. Edited by E. Braunwald, vol 2. WB. Sanuders Co 1999.
2. 総務省・消防庁 2008 年 救急蘇生統計報告.
3. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF, Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *AM Heart J* . 1989;**117**:151-159
4. Mirowski M, Reid PR, Mowe MM. Termination of malignant ventricular arrhythmias with implanted automatic defibrillator in human beings. *NEng J Med* 1980;**303**:322-324
5. JCS joint working group. Guidelines for non-pharmacotherapy of cardiac arrhythmias (JCS 2011). *Circ J*. 2012;**77**:249-274.
6. Shimizu A, Nitta T, Kurita T, Imai K, Kobayashi Y, Soejima K, et al. Actual conditions of implantable defibrillation therapy over 5 years in Japan. *Journal of Arrhythmia*. 2012;**28**:263-272
7. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) investigators. Acomparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576-1583.
8. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators inpatients resuscitated from cariac arrest. *Circulation*. 2000;**102**:748-754.
9. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *Eng J Med*.1996;**335**:1933-1940
10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and redused ejection fraction. *N Eng J Med*. 2002;**346**:877-883.
11. 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 Eng J Med*. 2005;**352**:225-237.
12. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;**350**:2151-2158
13. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med*. 1999;**341**:1882-1890.
14. Kadlish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic

- defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med*. 2004; **350**:2151-2158.
15. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: Randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003;**41**:1707-1712.
  16. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2004;**292**:2874-2879.
  17. Epstein AE, Ellenbogen KA, Estes NAM III, Freedman RA, Leonard S, Gettes AM, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Association Rhythm Society. *Circulation*. 2012;**127**:e283-e352.
  18. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;**8**:746-837.
  19. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM III, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;**117**:e350-e408.
  20. 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.
  21. 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**:216-220.
  22. Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: Implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;**4**:103-113.
  23. Yuji O, Yukiko O, Wataru M, Komei T, Keisuke S, Naohito T, et al. Impending Epidemic

- Future Projection of Heart Failure in Japan to the Year 2055. *Circ J* 2008;72:489-491
24. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan: First report from the CHART-2 Study. *Circ J*. 2011;75:823-833.
  25. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miyata S, Miura M, Takada T, et al. Prognostic impact of nutritional status in asymptomatic patients with cardiac diseases: A report from the CHART-2 Study. *Circ J*. 2013;77:2318-2326.
  26. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, et al. Gender differences in clinical characteristics, treatment and long-term outcome in patients with stage C/D heart failure in Japan: A report from the CHART-2 Study. *Circ J*. 2014;78:428-435.
  27. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, et al. Usefulness of combined risk stratification with heart rate and systolic blood pressure in the management of chronic heart failure: A report from the CHART-2 Study. *Circ J*. 2013;77:2954-2962.
  28. Yancy CW, Jessup M, Bozlurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810-1852.
  29. Olgin AE, Zipes DP. Ventricular tachycardia, ECG recognition. In Braunwald E, editor. Heart Disease, 7th edin. Philadelphia: Saunders, 2005;841-842.
  30. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38: 1231-1266
  31. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Brooksby WP, Shah AM, Flapan A, et al. Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Heart*. 2004;90:1137-1143.
  32. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart Failure patients with sudden death results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. *Circulation*. 2000;102:611-616.
  33. Olshansky B, Poole JE, Johnson G, Anderson J, Hellkamp AS, Packer D, et al. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;13:1277-1282
  34. CIBIS- II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS- II): arandomised trial. *Lancet*. 1999;352:9-13.

35. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;**30**:257-266.
36. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley A, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;**349**:747-752.
37. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;**341**:709-717.
38. Ushigome R, Sakata. Y, Miyata. S, Miura. M, Takada. T, Tadaki. S, et al. Improved long-term prognosis of patients with dilated cardiomyopathy: A report from the CHART studies. *Circ J*. 2014;**78** (Suppl I): 549.
39. Greeberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML, et al. Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT- II). *J Am Coll Cardiol*. 2004;**43**:1459-1465.
40. Abildstrom SZ, Ottesen MM, Rask-Madsen C, Andersen PK, Rosthoj S, Torp-Pedersen C, et al. Sudden cardiovascular death following myocardial infarction: The importance of left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2005;**104**:184-189.
41. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 2005; **352**: 2581-2588.
42. Hoang A, Shen C, Zheng J, Taylor S, Groh WJ, Rosenman M, et al. Utilization rates of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: A 2012 calculation for a midwestern health referral region. *Heart Rhythm*. 2014;**11**:849-855.
43. Parkash R, Sapp JL, Basta M, Doucette S, Thompson K, Gardner M, et al. Use of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in a population-based cohort is associated with a significant survival benefit. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;**5**:706-713.
44. Hernandez AF, Fonarow GC, Liang L, Al-Khatib SM, Curtis LH, LaBresh KA, et al. Sex and racial differences in the use of implantable cardioverter-defibrillators among patients hospitalized with heart failure. *JAMA*. 2007;**298**:1525-1532
45. Gravelin LM, Yuhas J, Remetz M, Radford M, Foley J, Lampert R. Use of screening tool improves appropriate referral to an electrophysiologist for implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;**4**:152-156.
46. Birnie DH, Sambell C, Johansen H, Williams K, Lemery R, Green MS, et al. Use of implantable cardioverter defibrillators in Canadian and US survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *CMAJ*. 2007;**177**:41-46.



47. Sadarmin PP, Wong KC, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Barriers to patients eligible for screening investigations and insertion of primary prevention implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2014; doi:10.1093/europace/euu054
48. Dagres N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: Is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J*. 2013;**34**:1964-1971.
49. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk stratification for primary implantation of cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;**51**:288-296.
50. 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**:237-242.
51. Goldberger JJ, Subacius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;**63**:1879-1889.
52. Borleffs CJW, van Rees JB, van Welsenes GH, van der Velde ET, van Erven L, Bax JJ, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;**55**:879-885.
53. Pedersen OD, Abildstrom SZ, Ottesen MM, Rask-Madsen C, Bagger H, Kober L, et al. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;**27**:290- 295.
54. Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, Menz V, Muller HH, Hufnagel G, et al. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour holter electrocardiography. *Am Heart J*. 2000;**140**:43-51.
55. Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A, et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;**46**: 2329-2334.
56. Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography (JCS2010)

## 9. 図の説明

### 図 1.

日本での ICD の植え込み疾患の割合

### 図 2

AVID trial の生存曲線。致死的不整脈を発生した既往のある患者に対する二次予防効果を ICD 群と抗不整脈群で比較した。ICD 群が有意な死亡率の低下を示した。

### 図 3

MADIT-I trial の生存曲線。MADIT-I trial：心筋梗塞後の LVEF $\leq$ 35%患者、NSVT、EPS で VT/VF 誘発 の患者が対象。平均 27 カ月の追跡期間で、一次予防 ICD 植え込みは、標準治療に比べて有意に総死亡を 54%低下させた。

### 図 4.

MADIT-II trial の生存曲線。MADIT-II trial：登録基準は心筋梗塞後の左室駆出率 30%未満の患者。平均 20 カ月の追跡期間で、一次予防 ICD 植え込みは、標準治療に比べて有意に総死亡を 31%減少させた。

### 図 5.

SCD-HeFT trial の生存曲線。SCD-HeFT trial：登録基準は心筋梗塞か拡張型心筋症を背景とする心機能の低下した慢性心不全患者。ICD vs アミオダロン内服 vs 標準治療 の 3 群を比較した試験だが、ICD 治療は標準治療に比べ、平均 3.7 年間の追跡期間で、総死亡を 23%減少させた。

### 図 6

DEFINITE trial の生存曲線。NYHA I-IIIを含む患者全体 (N=458)では、ICD 治療の有効性に対して統計学的有意差は認めなかった。しかし、NYHAIIIの患者に限定すると、ICD の有効性が顕著となった。

### 図 7

日本で行われた臨床試験：MADIT-II 基準に合致した心筋梗塞後の患者 90 例を平均 30 カ月追跡したが突然死はわずか 2 例 (1.2%) であった。

### 図 8.

HIJIM Study の左室駆出率毎の生存曲線。MADIT-2 登録基準である EF $\leq$ 30%の患者 (全体の 4.8%) の突然死は 5 年で 10 人 (5.1%) であった。

図 9

CHART-1 Study の生存曲線。 EF<30%の群で有意に総死亡が多い。この EF<30%群の患者 120 例中 18 例(15%)が心臓突然死を来していた。

図 10

日本での高齢者人口の増加と心疾患死亡の増加。

図 11.

CHART-2 研究：東北地方 24 の関連施設より 10,219 例を登録

図 12.

研究 Flow chart. 最終的に本研究には 2,778 例が登録された。

ICD : implantable cardioverter-defibrillator 植え込み型除細動器

IHD : ischemic heart disease 虚血性心疾患

NIDCM : non-ischemic dilated heart disease 非虚血性拡張型心筋症

NYHA : New York Heart Association

VT : ventricular tachycardia 心室頻拍

図 13,

各グループ毎の致死的不整脈イベント(FAEs)発生率

Group A/B では Group C に比べ致死的不整脈イベント発生率が有意に高い。

図 14

Kaplan-Meier 生存曲線

Group A/B では Group C に比べ有意に致死的不整脈イベント(FAEs)が発生し、

Group A は Group B に比べ FAEs の発生が多い傾向にあった。

図 15

Group C を基準とした Group A、Group B の相対ハザード比

VT : ventricular tachycardia, 心室頻拍

VF : ventricular fibrillation, 心室細動

図 16.

致死的不整脈イベント(FAEs)が発生した患者における一次予防 ICD/CRT-D 植え込みの有無

CRT-D : cardiac resynchronization therapy with defibrillator,

除細動付き心室再同期療法

ICD : implantable cardioverter-defibrillator,

植え込み型除細動器

図 17.

cAF、LVDd $\geq$ 65mm を有するかでグループ分けした致死的不整脈イベント(FAEs)発生率

図 18

Kaplan-Meier 生存曲線

図 19

cAF と LVDd $\geq$ 65mm を両方有さない群を基準とした相対ハザード比

cAF : chronic atrial fibrillation, 慢性心房細動

LVDd : left ventricular end diastolic dimension, 左室拡張末期径

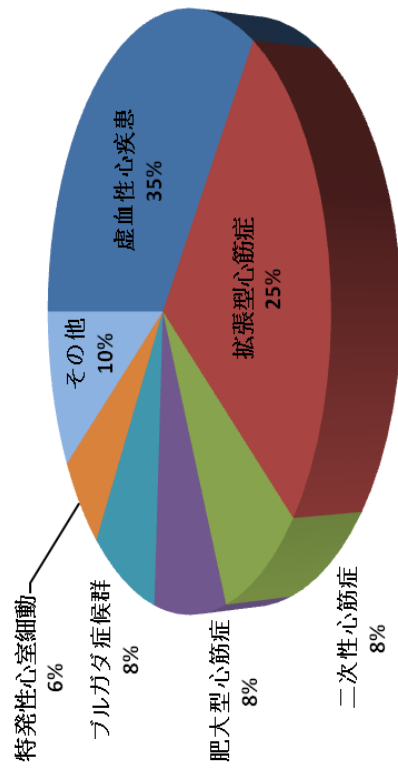
CI : confidential interval, 信頼区間

10. 図

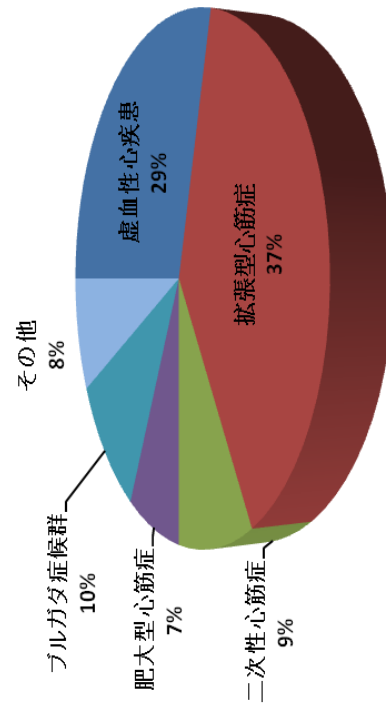
# 日本での植え込み型除細動器の疾患割合

図 1

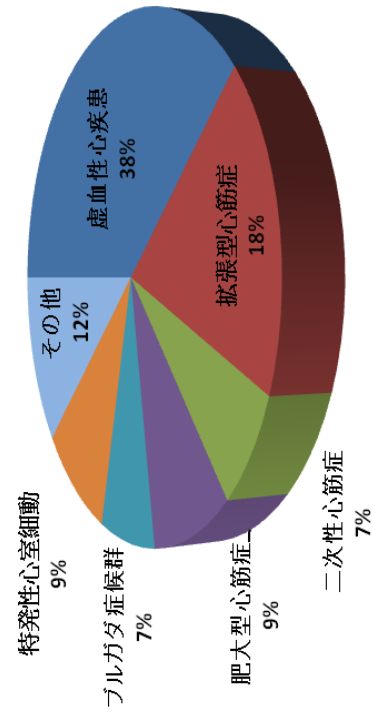
Total (n=10605)



一次予防 (n=4104)



二次予防 (n=6501)

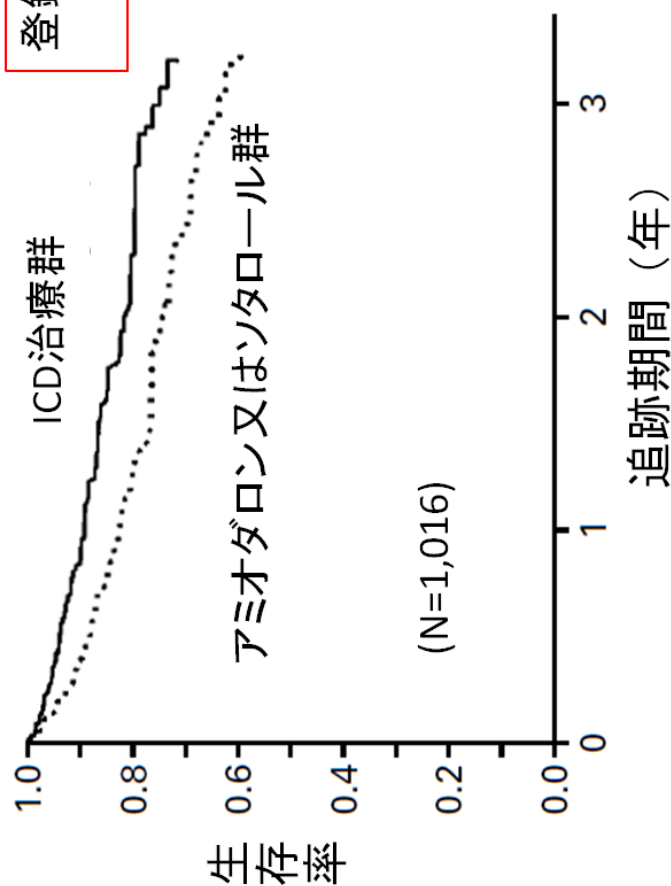


J Arrhythmia 2013 (文献 5より一部改変し引用)

図 2

## &lt; AVID trial &gt;

VFからの蘇生例、VTによる失神例に対して、ICDの二次予防効果  
抗不整脈薬(アミオダロン、ソタロール)と比較検証した試験



登録基準: VFからの蘇生例、VTによる失神例  
LVEF<40%のVTによる血圧低下例

平均年齢	65±10 歳
男性	79.5%
NYHA I - II	48 %
NYHA III	9.5 %
平均LVEF	32 %
平均追跡期間	18.2ヵ月

・ICD群 (n=507) VS 抗不整脈群 (n=509) = 総死亡: **15.8% vs 24.0% (P<0.02)**

→2年間でICD治療群は**総死亡27%の減少を示した**

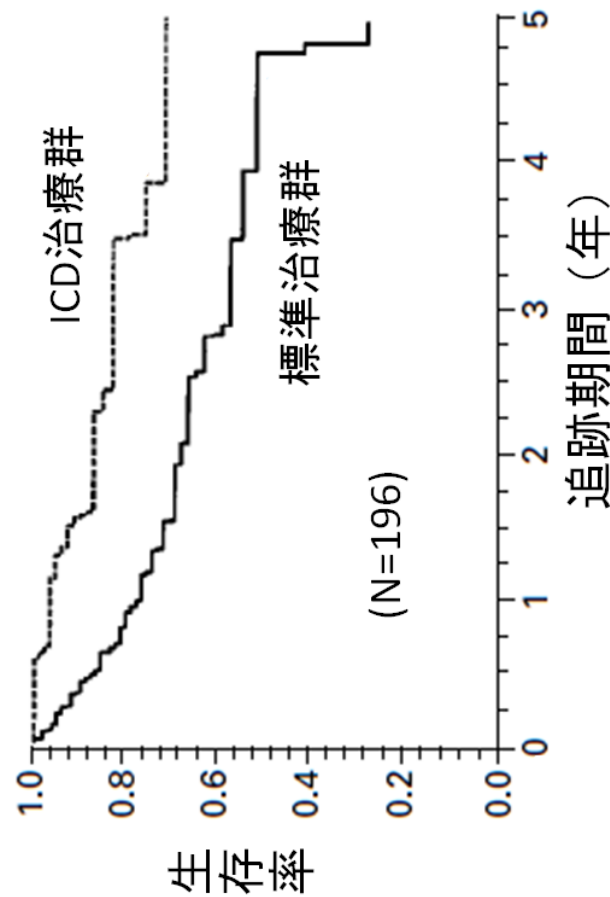
N Eng J Med 1997 (文献8 より一部改変し引用)

図 3

## < MADIT-1 trial >

### 心筋梗塞後患者のICDの一次予防効果をみた初めての試験

登録基準：心筋梗塞後のLVEF $\leq$ 35%患者  
NSVT, EPSでVT/VF誘発



平均年齢 64±9 歳  
男性 93 %  
NYHA II - III 65 %  
平均LVEF 26±0.7 %  
平均追跡期間 27ヵ月

・ICD群 (n=101) VS 標準治療群 (n=95) = 総死亡：16% vs 39% ( $P=0.009$ )

HR:0.46 (95%CI0.26-0.82)

→ ICD治療は**54%死亡率を低下**。

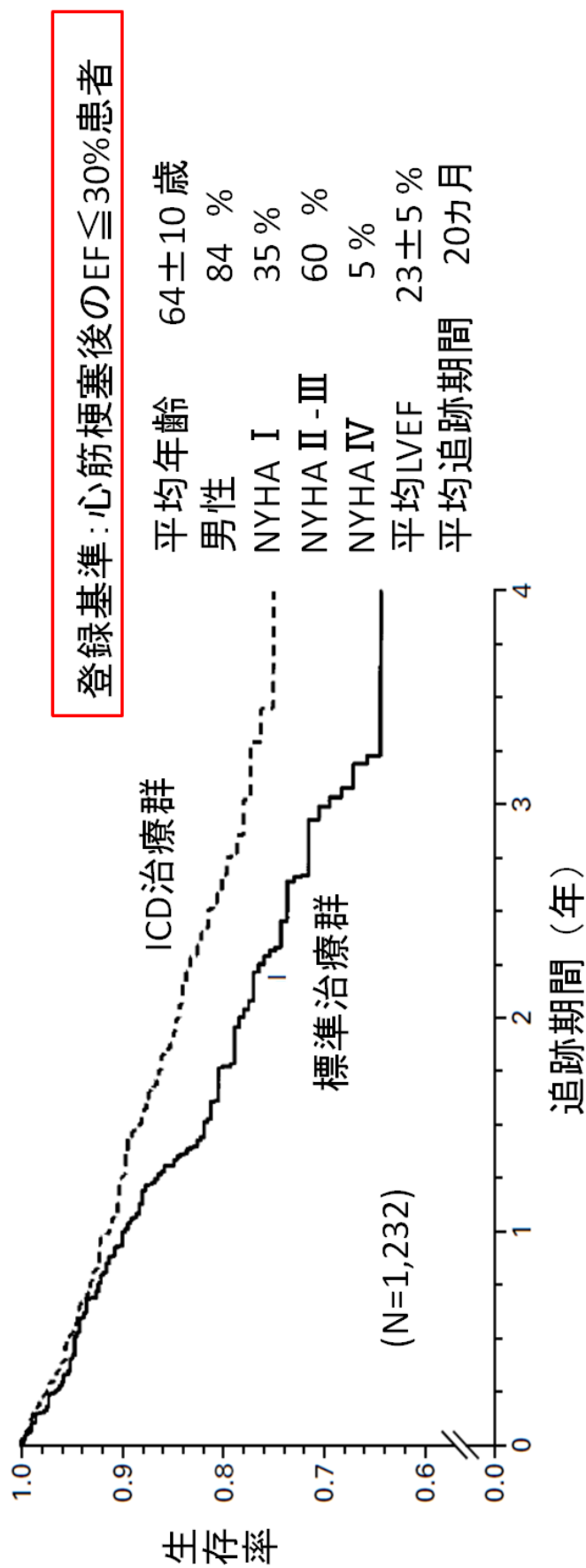
*N Eng J Med* 1996 (文献9 より一部改変し引用)



図 4

## < MADIT-2 trial >

### 心筋梗塞後患者のICDの一次予防効果を検証した試験



・ICD群 (n=742) VS 標準治療群 (n=490) = 総死亡：14.2% vs 19.8% (P=0.016)

HR:0.69 (95%CI 0.51-0.93)

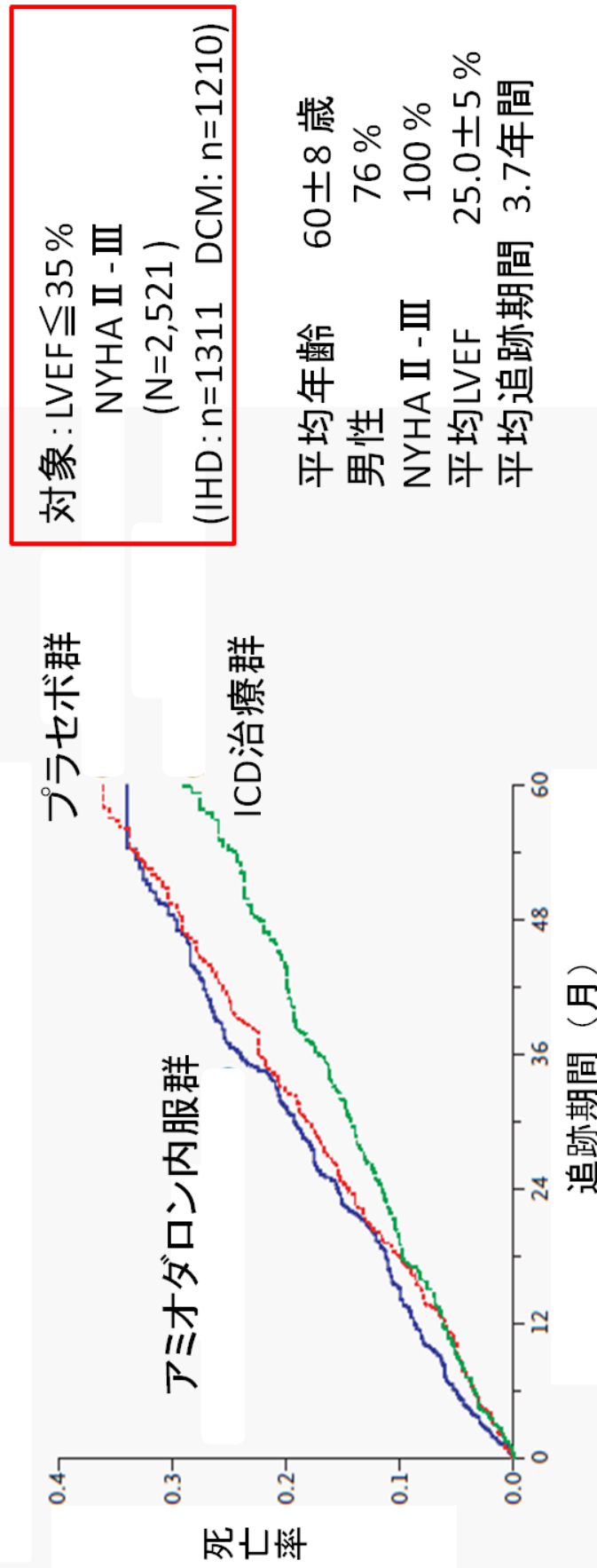
→ICD治療で総死亡31%減少を示した

N Eng J Med 2002 (文献10より一部改変し引用)

図 5

## &lt; SCD-HeFT trial &gt;

心不全患者(NIDCMとIHD)のICDの一次予防効果を検証した試験



・ICD群 (n=845) vs 標準治療群 (n=845) vs アミオダロン群 (n=845)

総死亡: 21.5 % vs 28.9 % vs 28.4 %

・ICD群 vs 標準治療群 では、HR:0.77 (95%CI:0.62-0.96 / P=0.007) → 総死亡を23%減少。

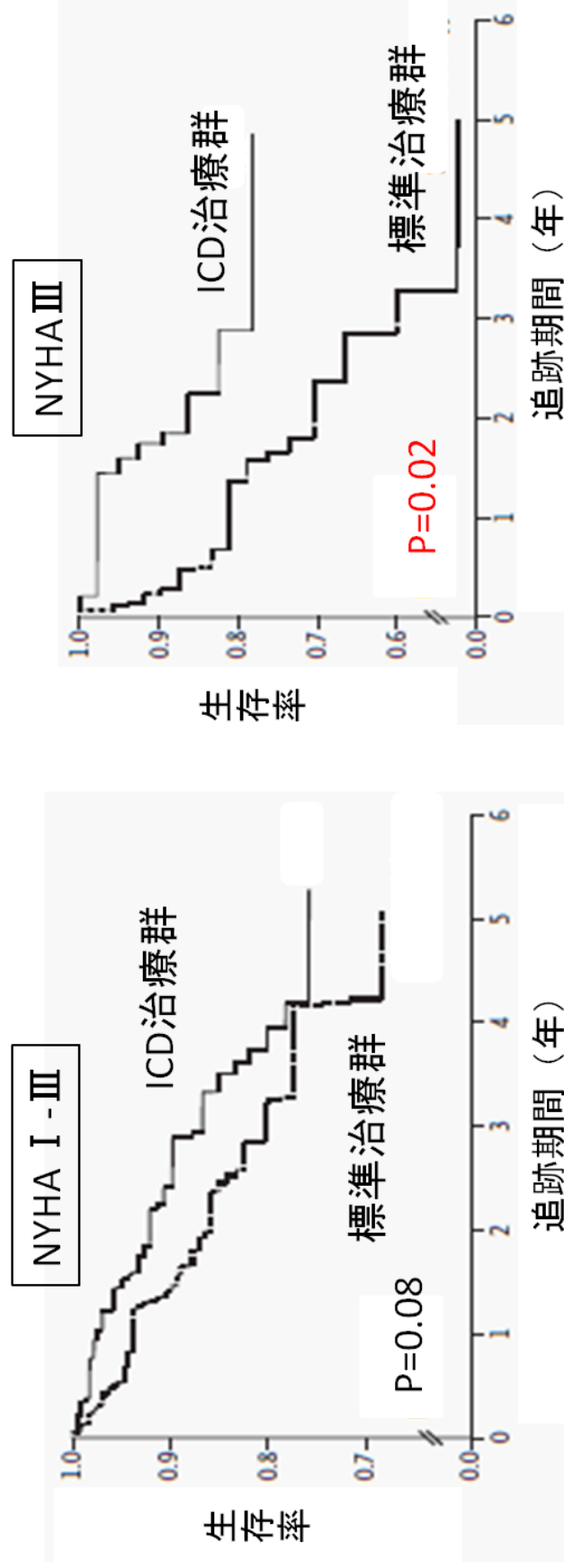
N Eng J Med 2005 (文献 11より一部改変し引用)

## < DEFINITE trial >

### NIDCMの心不全患者に対するのICDの一次予防効果を検証した試験

図 6

登録基準: LVEF  $\leq 35\%$ , NSVT, PVC ( $>10/h$ )

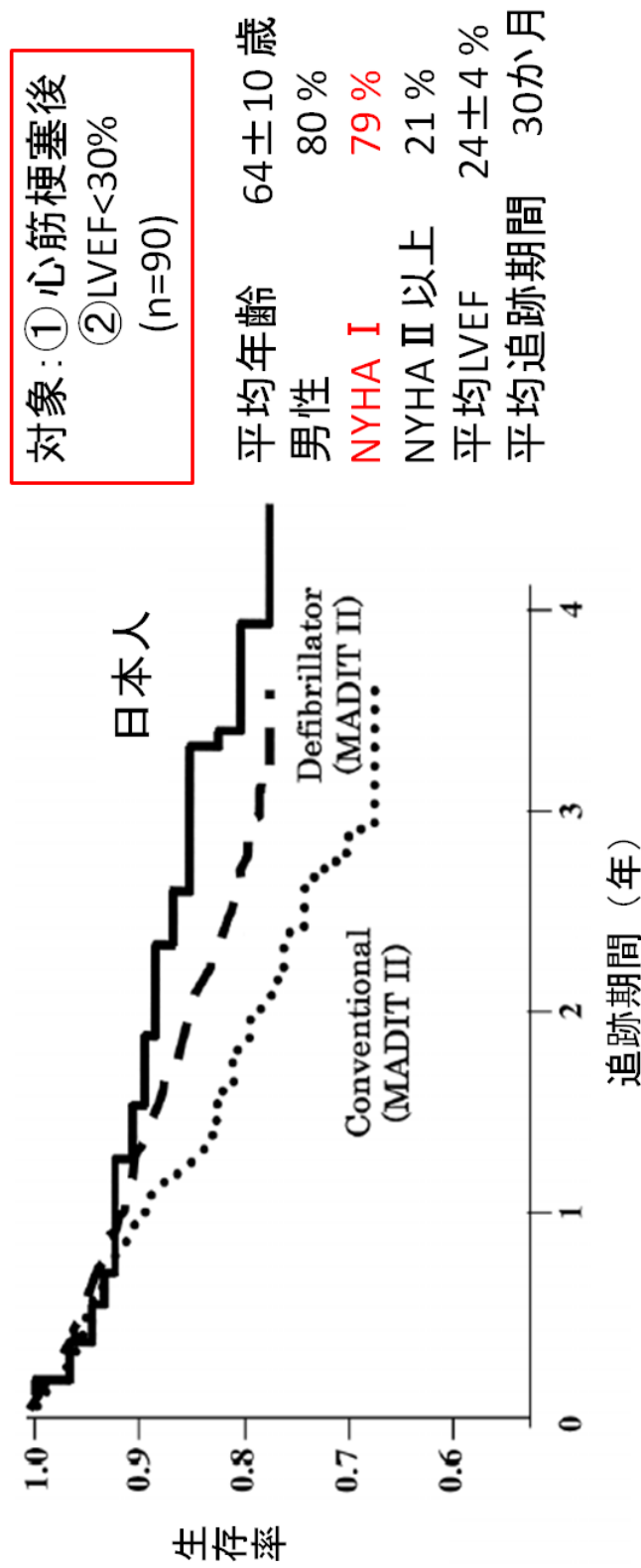


NYHA I - IIIを含む患者全体 (N=458) では、ICD治療の有効性に対して統計学的有意差は認めなかった。しかし、NYHA IIIの患者に限定すると、ICDの有効性が顕著となった。

## ＜日本での観察研究＞

図 7

MADIT-II登録基準に合致した**心筋梗塞後患者**の  
ICDの一次予防効果を検証した試験



- ・平均30カ月の観察期間で、**突然死は2人(1.2%)**。
- ・MADIT-2では、平均20カ月で、**突然死は49例/490例中(10%)**であり、日本では心筋梗塞後に突然死が少ないことが示唆された。

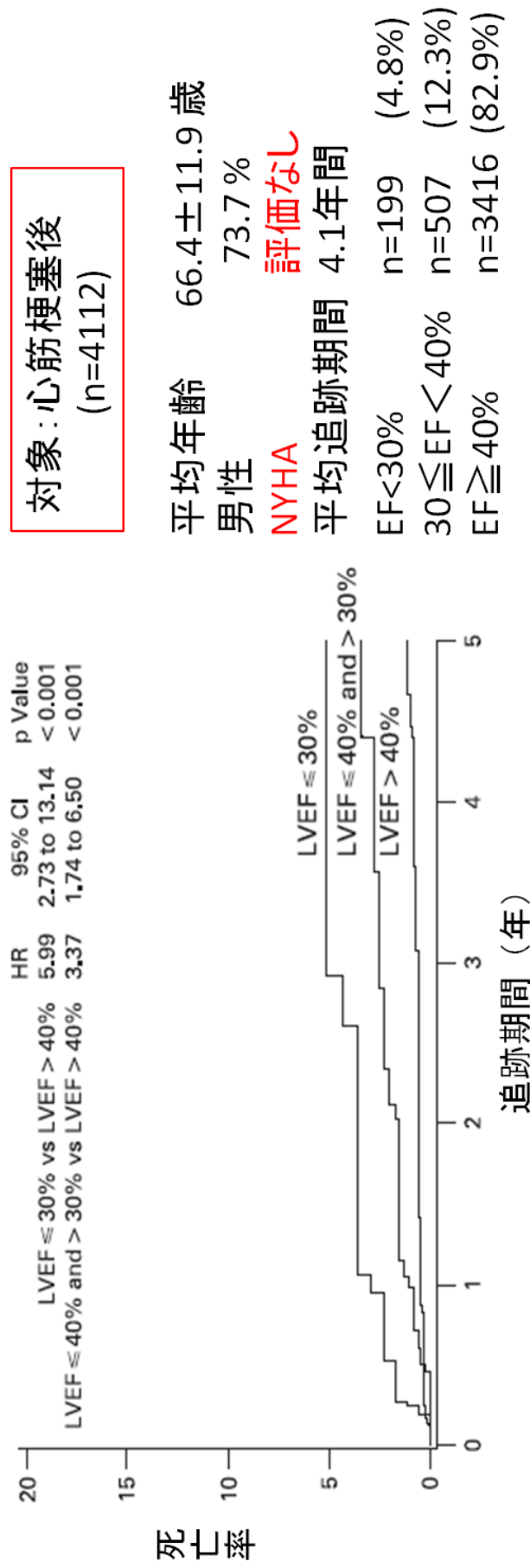
Circ J 2005 (文献20より引用)

## ＜日本での観察研究＞

図 8

### ＜HIJAMI trial＞

## 心筋梗塞後の4122例を登録した観察研究



- ・MADIT-2登録基準であるEF ≤ 30%の患者(全体の4.8%)の突然死は5年で10人(5.1%)であった。

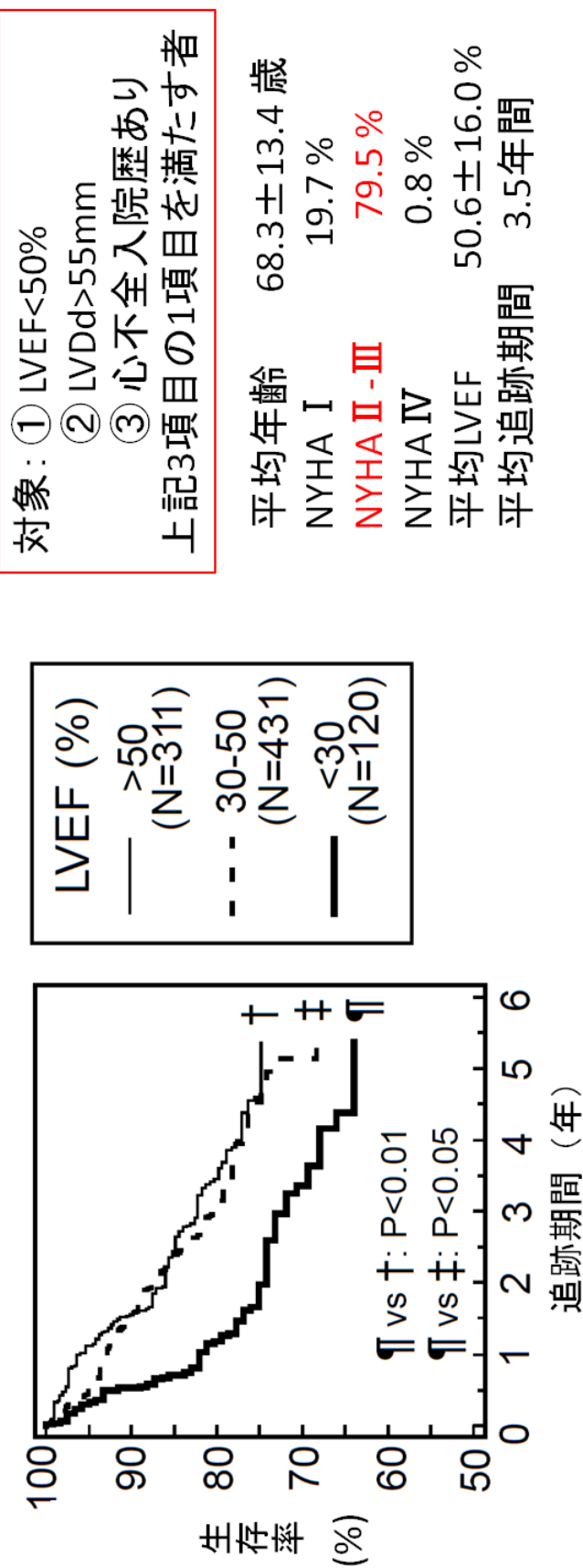
Heart 2009 (文献21より引用)

## <日本での観察研究>

図9

### < CHART-1 Study >

慢性心不全患者の1,278例を登録した観察研究



3年間のフォローアップで、

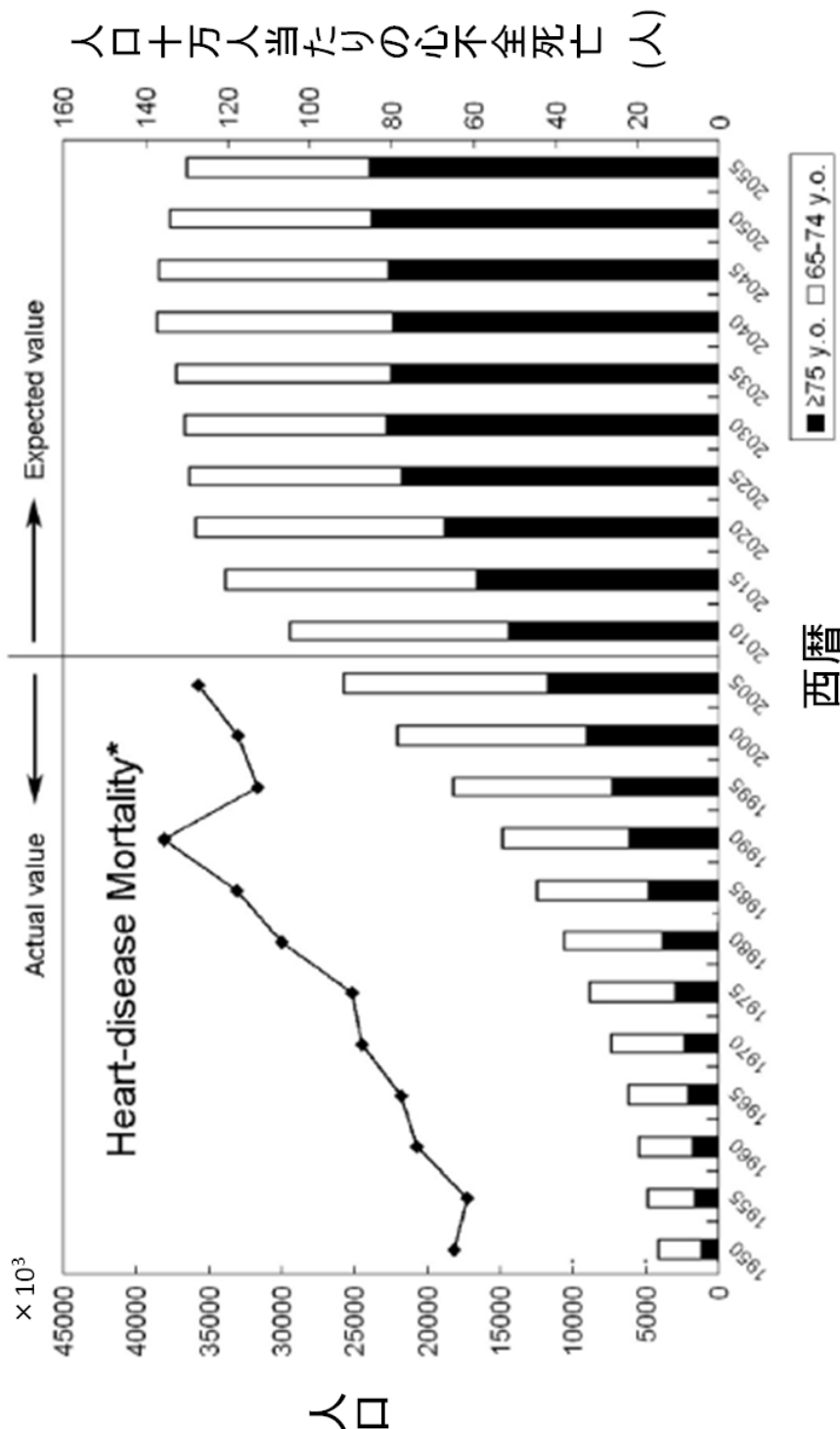
EF<30%の患者群では120例中18例(15%)の心臓突然死を認めた。

EF≥30%では突然死は742例中30例(4%)であり、

心不全患者において、EF<30%群で有意(P=0.009)に突然死が多かった。

Vasc Health Risk Manag. 2008 (文献22より引用)

図 10 日本における心不全患者の増加



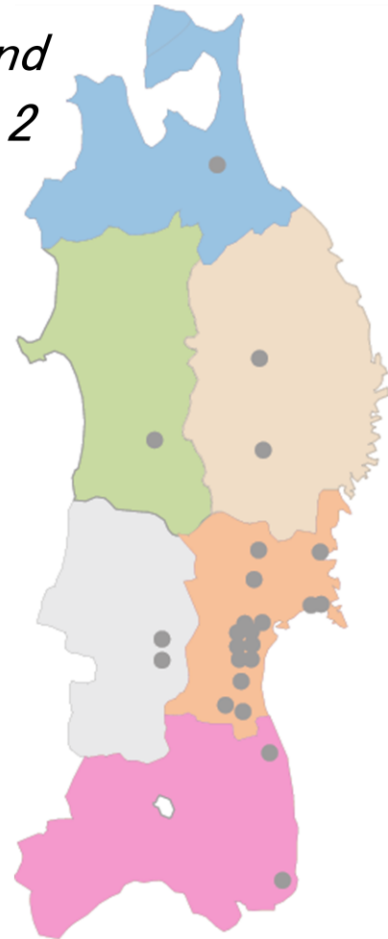
Vasc Health Risk Manag 2008 (文献22 より引用)

図 11

## CHART-2 Study

*Chronic Heart Failure Analysis and Registry In the Tohoku District 2*

- ・参加施設: 東北地区24基幹病院
- ・登録対象
  - (1) 冠動脈疾患患者
  - (2) ACC/AHAの心不全の診断と管理のガイドラインに定義された心不全患者
    - Stage-B: 器質的心疾患を有する  
無症候性心不全
    - Stage-C: 器質的心疾患を有する  
症候性心不全
    - Stage-D: 治療抵抗性心不全
- ・登録症例数: 10,219例



*Circ J* 2011 (文献 24より引用)



図 12

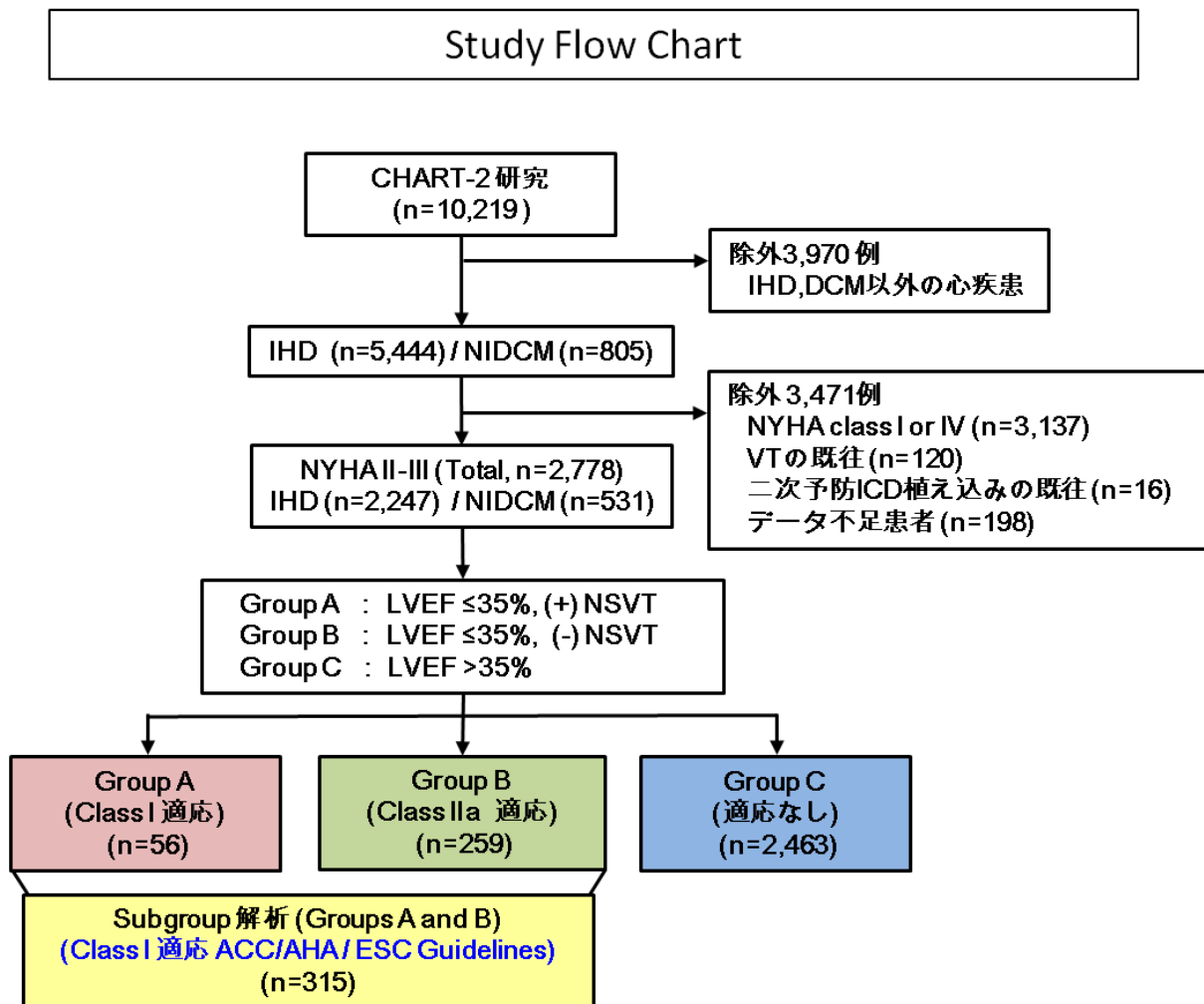
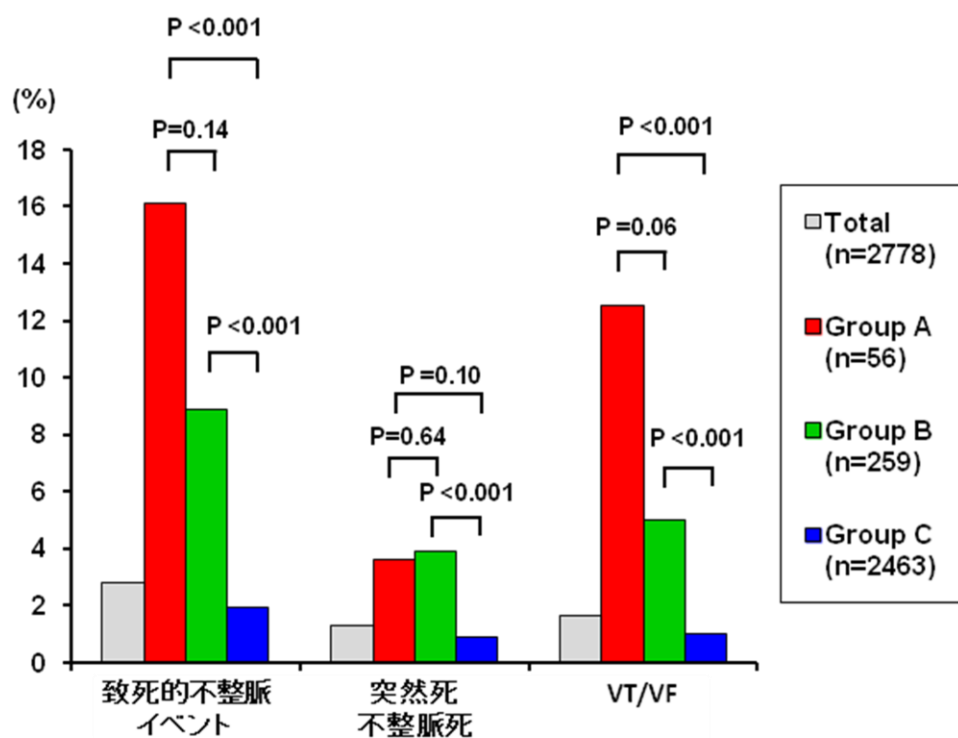


図 13

## 致死的不整脈イベントの発生率



Event, n (%)	Total (n=2778)	Group A (n=56)	Group B (n=259)	Group C (n=2463)
致死的不整脈イベント	79 (2.8)	9 (16.1)	23 (8.9)	47 (1.9)
突然死 or 不整脈死	35 (1.3)	2 (3.6)	10 (3.9)	23 (0.9)
VT/VF	44 (1.6)	7 (12.5)	13 (5.0)	24 (1.0)

図 14

## Kaplan-Meier 生存曲線

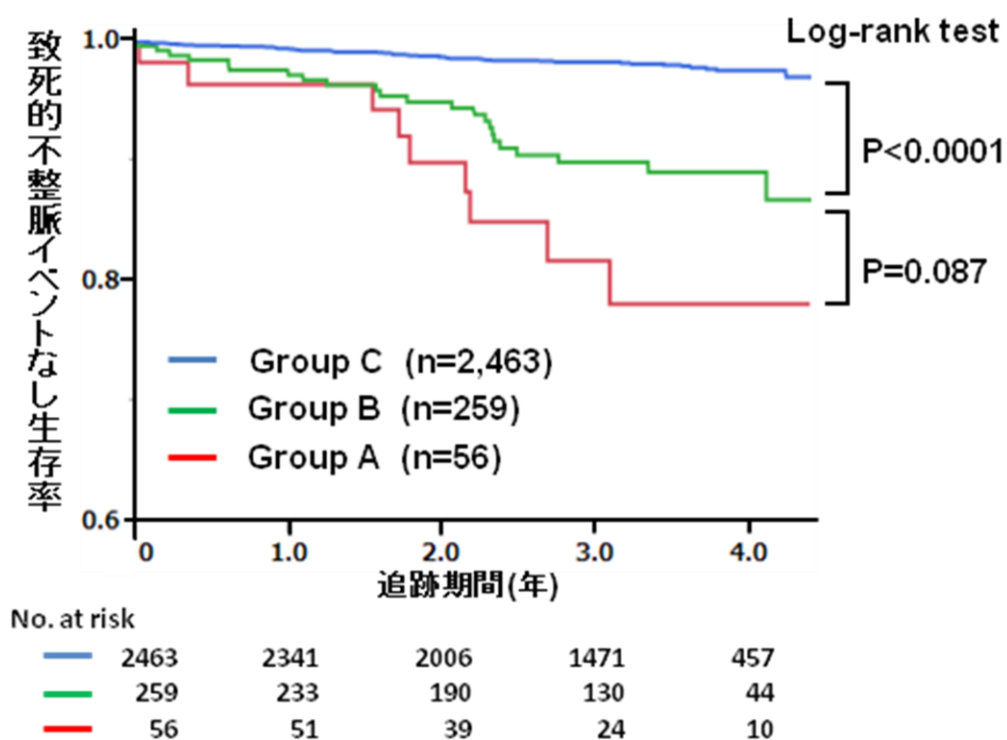


図 15

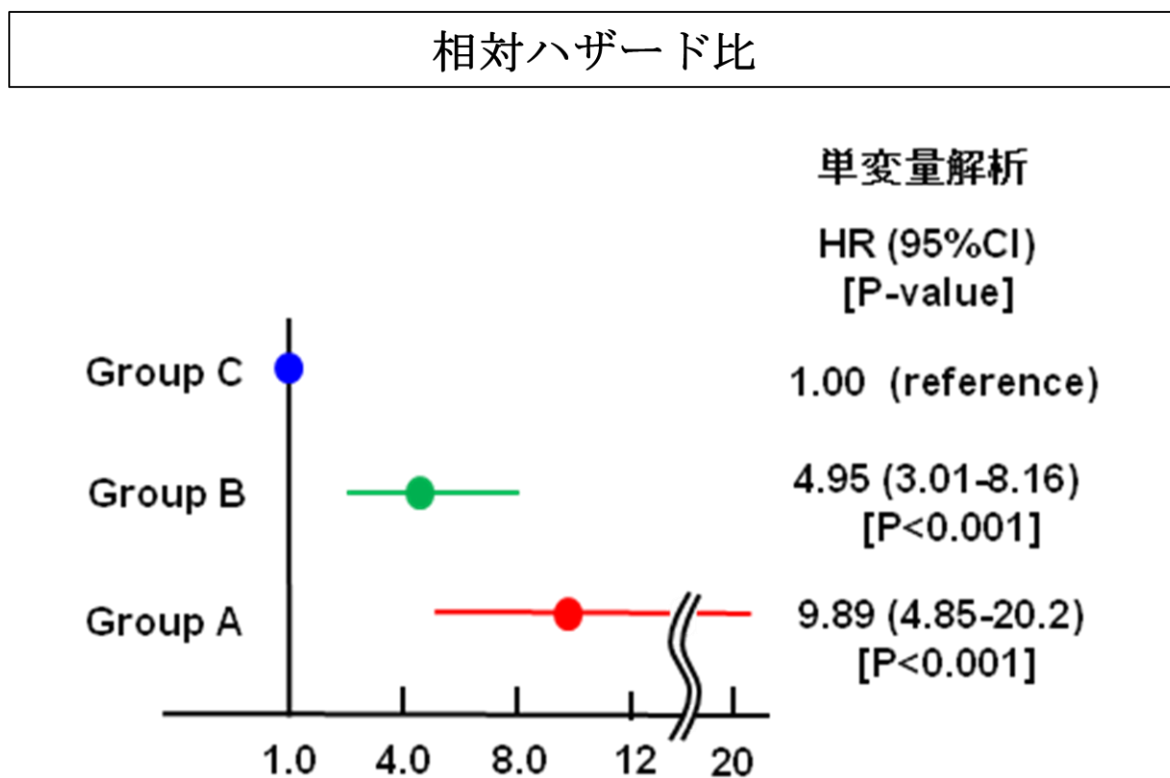
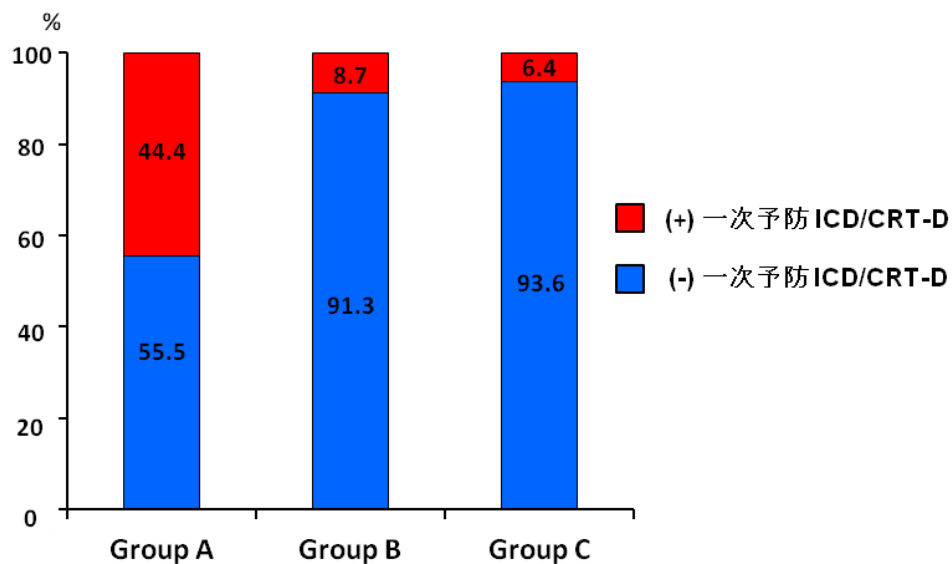


図 16

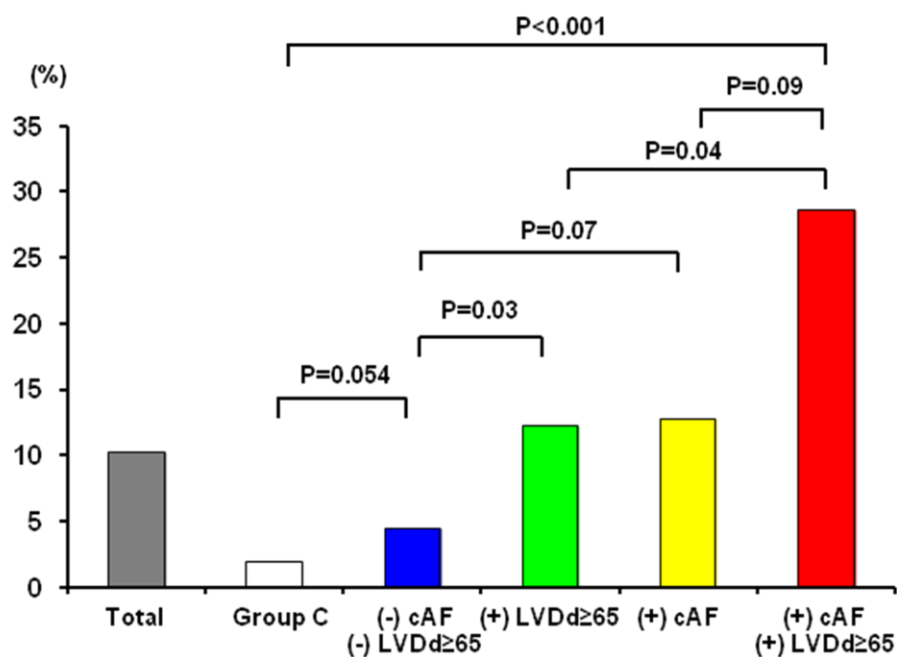
致死的不整脈イベントが発生した患者での  
一次予防ICDの植え込み率



致死的不整脈イベント, (n)	Group A 9	Group B 23	Group C 47
(+) 一次予防ICD/CRT-D, n (%)	4 (44.4)	2 (8.7)	3 (6.4)
(-) 一次予防 ICD/CRT-D, n (%)	5 (55.5)	21 (91.3)	44 (93.6)

図 17

## サブグループでの致死的不整脈イベントの発生率



	FAEs, (n)	Patients, (n)	Prevalence, (%)
Group C	47	2463	1.9
Total (Groups A/B)	32	308	10.2
(-) cAF, (-) LVDd ≥ 65mm	6	135	4.4
(-) cAF, (+) LVDd ≥ 65mm	13	106	12.3
(+) cAF, (-) LVDd ≥ 65mm	5	39	12.8
(+) cAF, (+) LVDd ≥ 65mm	8	28	28.6

図 18

## Kaplan-Meier 生存曲線

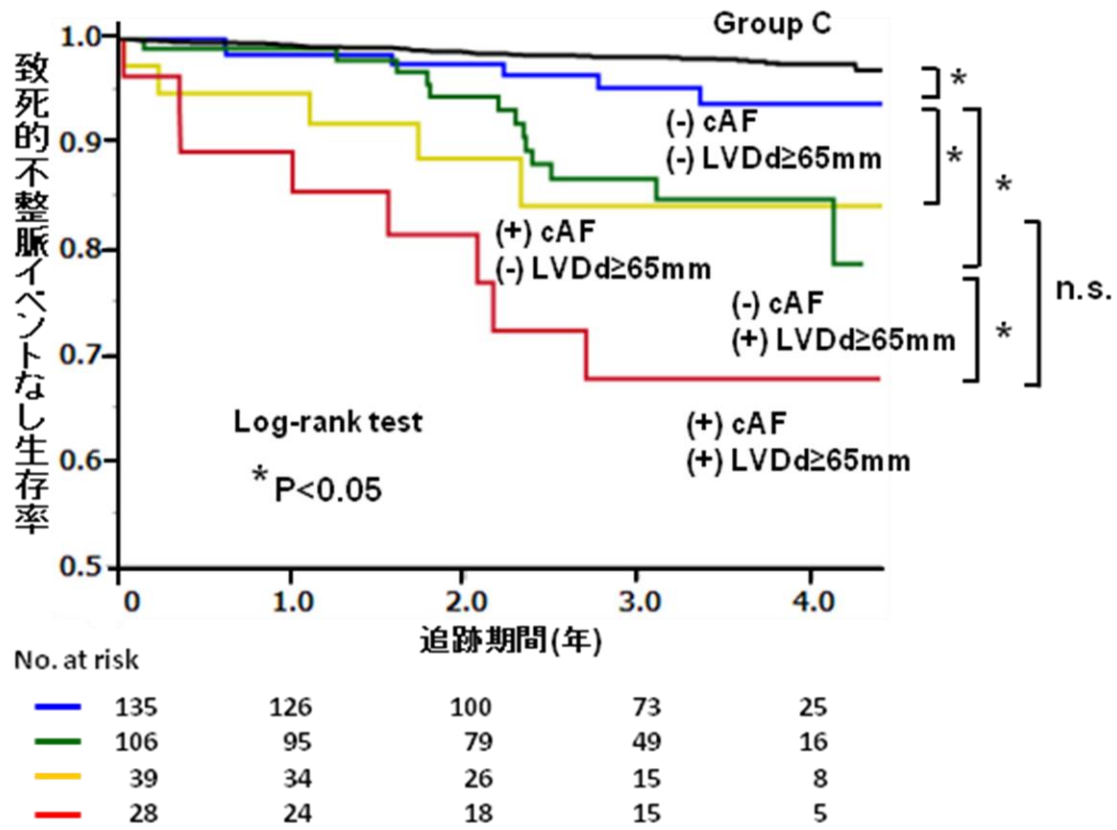
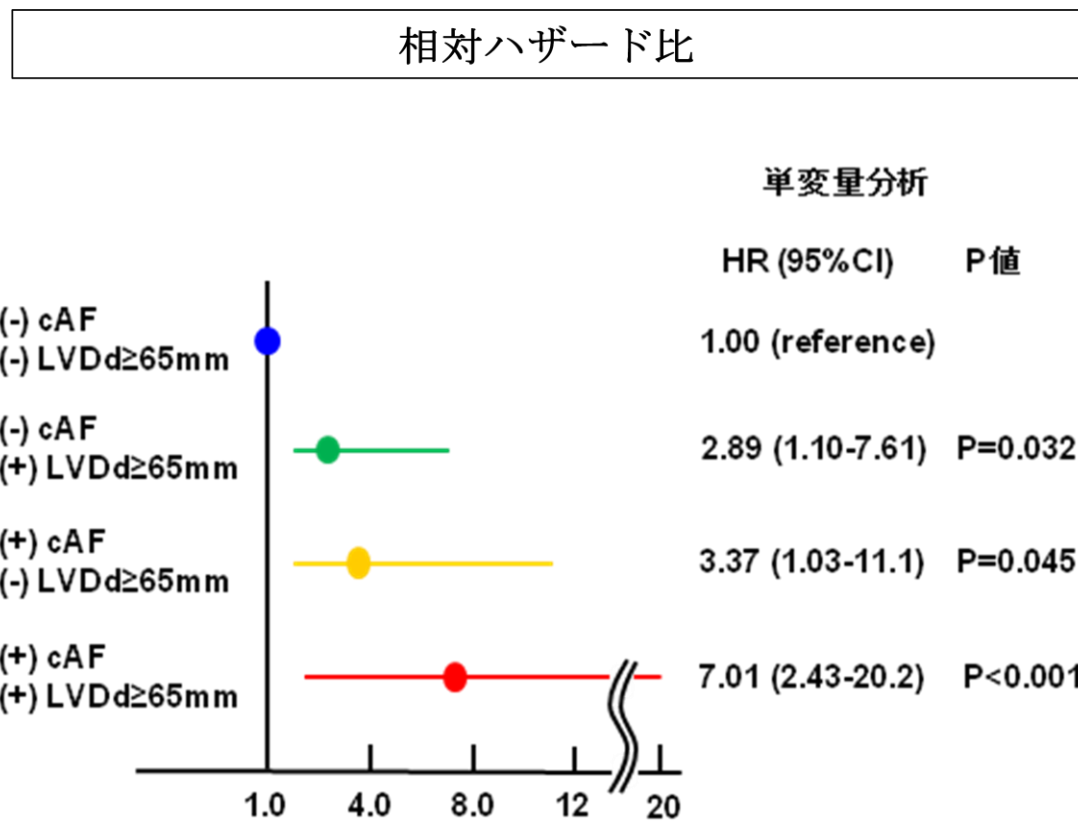


図 19





## 11. 表

表 1. アメリカ、ヨーロッパ、日本の突然死一次予防 ICD のガイドライン

ACC/AHA (2012)<sup>1,6</sup>

		LVEF $\leq$ 40%	NSVT	Positive EPS
心筋梗塞後	Class I	LVEF $\leq$ 35%	NYHA II - III	
		LVEF $\leq$ 30%	NYHA I	
非虚血性拡張型心筋症	Class I	LVEF $\leq$ 35%	NYHA II - III	

ESC (2006)<sup>2</sup>

心筋梗塞後	Class I	LVEF $\leq$ 30-40%	NYHA II - III
非虚血性拡張型心筋症	Class I	LVEF $\leq$ 30-35%	NYHA II - III

JCS (2011)<sup>3</sup>

器質的心疾患	Class I	LVEF $\leq$ 35% , NYHA II - III, NSVT(+)
(虚血性心疾患 or 非虚血性拡張型心筋症)		LVEF $\leq$ 35% , NYHA I, NSVT, Positive EPS
	Class II a	LVEF $\leq$ 35% , NYHA II - III

EPS=electrophysiological study (電気生理検査); LVEF=left ventricular ejection fraction (左室駆出率);

NSVT=non-sustained ventricular tachycardia (非持続性心室頻拍); NYHA=New York Heart Association (ニューヨーク心臓協会)

表 2. 患者背景（日本循環器学会一次予防 ICD 植え込みガイドライン・適応クラス別）

	All patients (n=2,778)	Group A (n=56)	Group B (n=259)	Group C (n=2,463)	P-value among the 3 groups
年齢 (歳)	69.8±11.3	66.5±11.1	66.4±12.8	70.3±11.1	<0.001
男性 (%)	74.2	87.7	77.2	73.6	0.007
虚血性心疾患 (%)	80.9	45.6	59.1	84.0	<0.001
非虚血性拡張型心筋症 (%)	19.1	54.4	40.9	16.0	<0.001
合併症 (%)					
高血圧症	85.8	73.8	76.4	87.0	<0.001
糖尿病	37.2	33.3	37.1	37.3	0.868
高脂血症	82.5	78.9	81.9	82.7	0.106
発作性心房細動	7.8	19.6	5.8	8.8	0.004
慢性心房細動	18.6	33.9	19.3	18.2	0.011
非持続性心室頻拍	16.3	100	0	4.8	<0.001
臨床状態					
NYHA class II (%)	90.0	70.2	83.4	91.1	<0.001
NYHA class III (%)	10.1	29.8	16.6	8.9	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7±4.4	23.4±4.3	22.4±4.2	23.8±4.4	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	127±19	111±17	116±17	128±18	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	71±11	65±11	68±11	73±11	<0.001
心拍数 (beat/min)	71±14	71±13	74±14	71±14	0.0068
計測値					
LVDd (mm)	52.7±9.0	68.0±7.7	63.6±9.0	51.2±7.9	<0.001
LAD (mm)	41.3±8.3	47.2±8.9	43.3±9.4	40.9±8.1	<0.001
LVEF (%)	55.8±15.3	27.4±4.9	28.6±5.3	59.3±12.4	<0.001
Hb 値 (g/dl)	13.3±2.1	13.7±2.2	13.2±2.8	13.3±2.1	0.233
BUN 値 (mg/dl)	19.5±9.7	24.0±11.0	23.0±14.0	19.0±9.0	<0.001
Cr 値 (mg/dl)	1.0±0.8	1.2±0.5	1.3±1.3	1.1±0.9	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	59.3±20.5	52.1±19.8	57.2±22.9	60.9±20.7	<0.001
BNP 値 (pg/ml)	89	218	242	77	<0.001
(interquartile range)	(37-216)	(135-561)	(116-502)	(34-181)	
内服薬 (%)					
β 遮断薬	52.3	87.8	69.1	49.7	<0.001
レニンアンジオテンシン 拮抗薬	70.0	84.2	83.0	68.3	<0.001
ループ利尿薬	41.5	87.7	74.9	37.0	<0.001

アルドステロン拮抗薬	18.4	61.4	43.2	14.8	<0.001
スタチン	49.3	38.6	40.1	50.4	0.002
アミオダロン	2.2	35.1	3.4	1.3	<0.001
<b>一次予防目的 ICD</b>					
Total, n (%)	55 (2.0)	17 (30.4)	17 (6.6)	21 (0.9)	<0.001
登録前 植え込み, n (%)	7 (0.3)	4 (7.1)	1 (0.4)	2 (0.08)	<0.001
登録後 植え込み, n (%)	48 (1.7)	13 (23.2)	16 (6.2)	19 (0.8)	<0.001
CRT-D, n (%)	51 (92.7)	15 (88.2)	17 (100)	19 (90.5)	<0.001

連続変数は平均±標準偏差で表記。

Group A: JCS Class I 適応, Group B: JCS Class II a 適応, Group C: 適応なし

BMI=body mass index; BNP=brain natriuretic peptide; BUN=blood urea nitrogen; Cr=serum creatinine;

CRT-D=cardiac resynchronization therapy with defibrillator (植え込み型除細動器付き再同期療法);

eGFR=estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量); Hb=hemoglobin; ICD=implantable

cardioverter-defibrillator (植え込み型除細動器); LAD=left atrial dimension; LVDd=left ventricular

end-diastolic dimension; NYHA=New York Heart Association;

表 3. Cox 比例ハザード分析 (NYHA II-Ⅲ度, N=2,778)

	致死的不整脈イベント					
	単変量解析			多変量解析 (Stepwise 法)		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
年齢	1.11	0.66-1.86	0.68			
性別	1.00	0.98-1.02	0.8			
BMI	0.96	0.92-1.00	0.1			
収縮期血圧	0.98	0.97-0.99	0.002			
発作性心房細動	0.72	0.29-1.78	0.48	0.39	0.12-1.24	0.14
慢性心房細動	1.96	1.21-3.17	0.006			
非持続性心室頻拍	4.22	2.47-7.21	<0.0001	2.86	1.57-5.20	0.008
LVDd $\geq$ 55mm	5.23	3.18-8.78	<0.0001	2.32	1.26-4.27	0.007
LAD $\geq$ 40mm	1.55	0.97-2.42	0.065			
LVEF $\leq$ 35%	5.77	3.68-9.05	<0.0001	2.51	1.47-4.28	0.001
BNP>200	3.21	2.02-5.08	<0.0001			
eGFR<60	2.30	1.44-3.68	0.001	1.72	1.04-2.84	0.03
$\beta$ 遮断薬	1.83	1.15-2.94	0.01			
レニン-アンジオテン シン拮抗薬	1.47	0.87-2.49	0.15			
アルドステロン拮抗薬	3.25	2.07-5.09	<0.0001			
ループ利尿薬	4.43	2.27-7.35	<0.0001	2.71	1.46-4.97	0.001
アミオダロン	2.35	0.85-6.44	0.98	0.42	0.14-1.24	0.12

HR=hazard ratio (ハザード比); CI=confidence interval (信頼区間); その他の略語は Table 2 と同様  
 LVDd and LAD 値は中央値。多変量解析へ用いた共変量(年齢、性別、BMI、収縮期血圧、  
 LVDd、LAD、LVEF、発作性心房細動、慢性心房細動、BNP、eGFR、 $\beta$  遮断薬、レニン-アンジ  
 オテンシン系拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、ループ利尿薬、アミオダロン)。

表 4. 患者背景 (サブグループ N=315)

	All patients (n=315)	F AE group (n=32)	non-F AE group (n=283)	P-value
年齢 (歳)	66.5±12.4	68.9±10.3	66.3±12.6	0.25
男性 (%)	79.0	78.1	79.2	0.89
合併症 (%)				
高血圧症	75.8	81.3	72.3	0.45
糖尿病	36.5	37.5	36.4	0.90
高脂血症	81.2	84.4	80.9	0.63
発作性心房細動	8.3	6.3	8.5	0.49
慢性心房細動	30.5	46.9	28.3	0.01
虚血性心疾患	56.8	62.5	56.2	0.49
非持続性心室頻拍	17.8	28.1	16.6	0.10
臨床状態				
NYHA class II (%)	80.9	81.2	80.9	0.96
NYHA class III (%)	19.0	18.8	19.1	0.97
収縮期血圧 (mmHg)	115±17.3	117±19.2	115±17.1	0.56
拡張期血圧 (mmHg)	67.8±11.2	68.8±11.6	68.4±11.0	0.57
心拍数 (beat/min)	73.2±13.7	74.6±13.8	73.0±13.8	0.55
計測値				
LVDd (mm)	64.3±8.9	70.4±10.9	63.6±8.4	<0.0001
LAD (mm)	43.9±9.4	47.0±11.4	43.6±9.2	0.06
LVEF (%)	28.4±5.3	27.8±5.2	28.4±5.3	0.51
Hb (g/dl)	13.3±2.6	13.6±1.8	13.3±2.7	0.55
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	51.8±20.7	49.3±16.6	52.2±21.2	0.61
BNP (pg/ml)	237	301	242	0.65
(interquartile range)	(124-514)	(157-452)	(116-502)	
内服薬 (%)				
β 遮断薬	72.4	78.1	71.7	0.54
レニン-アンジオテンシン拮抗薬	83.2	81.3	83.4	0.80
ループ利尿薬	77.1	90.6	75.6	0.07
アルドステロン拮抗薬	46.3	62.5	44.5	0.06
スタチン	40.0	50.0	38.9	0.26
アミオダロン	8.9	6.3	9.2	0.75

略語は Table 2 と同様.

表 5. Cox 比例ハザード分析 (NYHA II - III, LVEF $\leq$ 35%, N=315)

	致死的不整脈イベント					
	単変量解析			多変量解析		
	HR	95%CI	P 値	HR	95%CI	P 値
年齢	1.02	0.99-1.02	0.81			
性別	0.89	2.82-6.79	0.23			
BMI	0.92	1.91-3.88	0.18			
収縮期血圧	1.01	0.98-1.03	0.37			
pAF	0.76	0.18-3.17	0.70			
cAF	2.76	1.36-5.60	0.005	2.88	1.41-5.89	0.004
NSVT	1.94	0.89-4.12	0.09			
LVDd $\geq$ 65mm	2.51	1.21-5.21	0.01	2.3	1.10-4.80	0.026
LAD $>$ 45mm	1.6	0.76-3.37	0.22			
LVEF	0.97	0.91-1.04	0.38			
BNP	1.00	0.99-1.00	0.74			
eGFR $<$ 60	1.32	0.64-2.74	0.46			
$\beta$ 遮断薬	0.85	0.32-2.26	0.75			
レニン-アンジオテンシン拮抗薬	0.68	0.26-1.77	0.43			
アルドステロン拮抗薬	0.65	0.28-1.42	0.28			
ループ利尿薬	2.02	0.56-7.20	0.26			
アミオダロン	0.43	0.37-9.33	0.07			

略語は Table 2, 3 と同様。LVDd と LAD の値は中央値を用いた。

多変量解析へ用いた共変量(年齢、性別、BMI、収縮期血圧、LVDd、LAD、発作性心房細動、慢性心房細動、LVEF、BNP、eGFR、 $\beta$  遮断薬、レニン-アンジオテンシン系拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、ループ利尿薬、アミオダロン)。