



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	日本人心臓サルコイドーシス患者におけるAHA/ACC/HRSガイドライン植込み型除細動器適応の外的妥当性 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	竹中, 秀
Description	配架番号 : 2771
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15453号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89962
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TAKENAKA_Sakae_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 竹中 秀

学 位 論 文 題 名

日本人心臓サルコイドーシス患者における AHA/ACC/HRS ガイドライン
植込み型除細動器適応の外的妥当性

(Applicability of the AHA/ACC/HRS Guideline for Implantable Cardioverter Defibrillator
Implantation in Japanese Patients with Cardiac Sarcoidosis)

【背景と目的】 サルコイドーシスは、肺、リンパ節、皮膚、眼、心臓など全身の多臓器に発症しうる原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。心臓病変の合併は心臓サルコイドーシスと呼ばれ、心室頻拍（ventricular tachycardia; VT）や心室細動（ventricular fibrillation; VF）など致死的不整脈による突然死をきたすことがあり、突然死リスクが高い患者は植込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator; ICD）の適応となる。過去の報告では、致死性不整脈の既往がある患者は再発率が高いこと、また左室駆出率が低下している患者（左室駆出率 $\leq 35\%$ ）に関しても、その後の致死性不整脈の発生率が高いことが明らかにされており、2017 年の米国心臓協会（American Heart Association; AHA）/米国心臓病学会（American College of Cardiology; ACC）/米国不整脈学会（Heart Rhythm Society; HRS）ガイドライン、2016 年の日本循環器学会ガイドラインとともに、これらの患者を ICD 植込みのクラス I 推奨としている。一方、左室駆出率（left ventricular ejection fraction; LVEF） $>35\%$ かつ恒久的ペースメーカー（permanent pacemaker; PPM）適応、LVEF $>35\%$ かつ心臓核磁気共鳴画像（cardiac magnetic resonance imaging; CMR）でガドリニウム遅延造影（late gadolinium enhancements; LGE）を有する心臓サルコイドーシス患者については、AHA/ACC/HRS ガイドラインでは ICD 植込みのクラス IIa 推奨としているが、日本での患者を対象とした検討は極めて少ないため、本邦ガイドラインでは同適応の推奨は明記されておらず、日本人における AHA/ACC/HRS ガイドラインの妥当性検証が求められてきた。

【対象と方法】 本研究では、1979 年 8 月から 2020 年 4 月の間に北海道大学病院および国立循環器病研究センターに入院し、心臓サルコイドーシスと診断された合計 188 人の患者を対象とした。AHA/ACC/HRS ガイドラインに基づく ICD 植込みの推奨に関して、82 人がクラス I に該当し、97 人がクラス IIa に該当していた。主要評価項目は心臓突然死（sudden cardiac death; SCD）、致死性心室性不整脈イベントの複合有害事象とした。心室性不整脈イベントについては、ICD の適切作動を含む、VF または持続性 VT に対する緊急治療と定義した。

【結果】 観察期間は中央値 5.68 年（四分位範囲[IQR] 4.87-6.70）であり、期間内に 44 人（23%）の患者に主要有害事象が発生し、その内訳は SCD が 6 例、VT/VF が 38 例であった。VT/VF および SCD を含む複合有害事象の年間調整イベント発生率は、クラス I 推奨に該当する、自然発生の VT または VF が出現した患者は 6.81%、LVEF $\leq 35\%$ の患者は 3.93%であった。クラス IIa 推奨に該当する患者については、LVEF $>35\%$ かつ PPM 適応患者では 2.53%、LVEF $>35\%$ かつ CMR で LGE を有する患者では 2.38%、LVEF $>35\%$ かつ失神既往の患者では 1.01%、LVEF $>35\%$ かつ誘発性心室性不整脈を認める患者では 0%であった。生存解析では、ICD 植込みのクラス I 推奨患者は、クラス IIa 推奨患者や ICD 植込み適応がない患者と比較し、主要有害事象の発生率が有意に高かった（ログランク検定 $P = 0.03$ ）。しかしながら、LVEF $>35\%$ かつ PPM 適応患者と、クラス I 推奨患者（ログランク検定 $P = 0.08$ ）または LVEF $\leq 35\%$ の患者（クラス I 推奨）（ログランク検定 $P = 0.31$ ）との間では、主要有害事象の発生率に有意な差は認められなかった。さらに、LVEF $>35\%$ かつ CMR で LGE を有する患者と、クラス I 推奨患者（ログランク検定 $P = 0.054$ ）または LVEF $\leq 35\%$ の患者（クラス I 推奨）（ログランク検定

P = 0.22) との間でも、主要有害事象の発生率に有意な差は認められなかった。

【考察】 本研究では、日本人心臓サルコイドーシス患者において、2017 年の AHA/ACC/HRS ガイドライン推奨のもとに ICD 植込みを検討することは妥当であることを明らかにした。今回の結果から、特に LVEF >35%かつ PPM 適応患者、LVEF >35%かつ CMR で LGE を有する患者に対しては積極的に ICD 植込みを検討する必要があると考えられた。心臓サルコイドーシス患者における致死性心室性不整脈の年間発生率は 15%にも達しており、他の心筋症と比較しても高いと報告されている。そのため、ICD 植込みは SCD を予防するための重要な治療となる。2016 年の日本循環学会学会ガイドラインの ICD 植込み推奨は、2017 年 AHA/ACC/HRS ガイドラインと概ね同様であるが、米国ガイドラインでは、房室ブロック (atrioventricular block; AVB) のために PPM 植込みを要する患者、CMR で LGE を有する患者は、クラス IIa 推奨となっている。近年、これらの患者における致死性心室性不整脈、SCD の発生率は決して低くないことが複数の研究グループから報告されている。肥大型心筋症では、SCD の 5 年推定発生率が 6%以上の場合に一次予防目的の ICD 植込みが 2014 年の欧州心臓病学会ガイドラインで推奨されている。また、LVEF 低下を伴う非虚血性心筋症患者の一次予防目的の ICD 植込みの有効性を検証した報告においては、SCD の年間調整イベント発生率は 1.5%であった。したがって、本研究における SCD と VT/VF を含む複合有害事象の年間調整イベント発生率は、LVEF >35%かつ PPM 適応患者では 2.53%、LVEF >35%かつ CMR で LGE を有する患者では 2.38%であったことから、これらの患者においては、より積極的に ICD 植込みを検討することが必要と考えられる。本研究の限界として、第一に、2 施設かつ少数例の検討であることが挙げられる。第二に、電気生理学的検査を受けた患者の数が不十分であり、リスク層別が適切に行えていなかった可能性がある。最後に、すべての VT/VF イベントが死亡に直結するわけではなく、ICD はこれらの患者の死亡率低下に有用ではない可能性がある。ICD の適切作動はよりハードなアウトカムである SCD イベントの代用としては不完全であり、ICD で治療された心室性不整脈が自然に消失することもあるため、リスクを過大評価している可能性がある。今後は多数例の前向き研究により、詳細に検討する必要がある。

【結論】 日本人心臓サルコイドーシス患者においても AHA/ACC/HRS ガイドラインにおける ICD 推奨は妥当である可能性が示唆された。