

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K20213

研究課題名（和文）植え込み型除細動器の遠隔モニタリングに記録される心房細動は脳梗塞の予測因子か？

研究課題名（英文）Impact of new-onset atrial fibrillation detected by an implantable cardioverter-defibrillator on embolic stroke event

研究代表者

仲野 美代（Nakano, Miyo）

千葉大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10861304

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、心臓植え込み電気デバイスの遠隔モニタリングシステムにて発見される新規の心房細動と脳梗塞の関係を評価し、心臓植え込み電気デバイス植え込み後患者における脳梗塞のリスク因子を検討することである。当院のデータベースから心臓植え込み型電気デバイス植え込み後患者710人のデータを収集・調査した。多変量解析を行った結果、心臓植え込み電気デバイスで検出される30秒以上の心房細動と左房拡大は、心臓植え込み電気デバイス植え込み後の患者において、脳塞栓症のリスク因子であることが示唆された。

以上の研究結果を多くの国内・国際学会にて発表しており、今後論文作成、投稿を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、心臓植え込み型電気デバイスにて検出される心房細動と脳塞栓症の関連が多く報告されているが、本邦からのデータは少ない。また、『2021年 日本循環器学会・日本不整脈心電学会合同ガイドラインフォーカスアップデート版 不整脈非薬物治療』において、「脳梗塞/全身性塞栓症のリスクとして、心臓植え込み型電気デバイスにて検出される心房細動の持続時間のカットオフ値はいまだ不明で、今後解決すべき問題である。」と記載されている。心臓植え込み型電気デバイス植え込み後患者での心房細動に対する適切な治療指針の確立は重要な課題であり、それに際して、この研究により極めて有用かつ意義深いデータが得られる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to identify the incidence of embolic stroke events in patients with an implanted cardiac implantable electronic devices (CIED) and examine the cut-off value of atrial fibrillation (AF) duration detected by CIEDs as a risk factor for embolic stroke events. We enrolled 710 consecutive patients who were followed-up at our clinic. We examined the characteristics and incidence of embolic stroke events and investigated the relationship between new-onset AF detected by CIEDs and the incidence of embolic stroke events. Multivariate analysis demonstrated that independent predictors for embolic stroke were left atrial diameter 40mm, new-onset AF 30 second.

I have presented results of this research at many national and international conferences, and I am submitting papers.

研究分野：不整脈

キーワード：心臓植え込み電気デバイス 遠隔モニタリング 心房細動 脳梗塞 癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

## 1．研究開始当初の背景

(1)心房細動は臨床現場にて最もよく見られる不整脈であり、脳梗塞の主な原因である。しかし、自覚症状がないことが多く、脳梗塞を発症して初めて心房細動が指摘されることも少なくない。最近の心臓植え込み型電気デバイス（恒久式ペースメーカー、植え込み型除細動器（Implantable cardioverter-defibrillator, ICD）等の総称）には、心房細動を検出する機能が搭載されており、心臓植え込み型電気デバイスの定期チェックまたは遠隔モニタリングシステムにて心房細動が発見されることがある。しかし、心臓植え込み型電気デバイス植え込み後患者における無症候性の心房細動の定義は明確ではなく、適切な治療指針は未だ確立していない。さらに、心臓植え込み型電気デバイス植え込み後患者における心房細動に関する日本人のデータは非常に少ない。また、低左心機能である慢性心不全症例は致死的不整脈のハイリスク群であり、心臓突然死予防のために ICD が広く使用されている。近年 ICD の装着症例では、ICD 本体があらかじめ設定されていた不整脈を検出すると海外のサーバーを通して自動で病院にデータを送付する遠隔モニタリングシステムを使用していることが多い。心不全のために ICD を装着している症例では、より脳梗塞にて QOL の低下及び予後の悪化を認めるリスクが高く、ICD 植え込み後患者での心房細動に対する適切な治療指針の確立が望まれる。

## 2．研究の目的

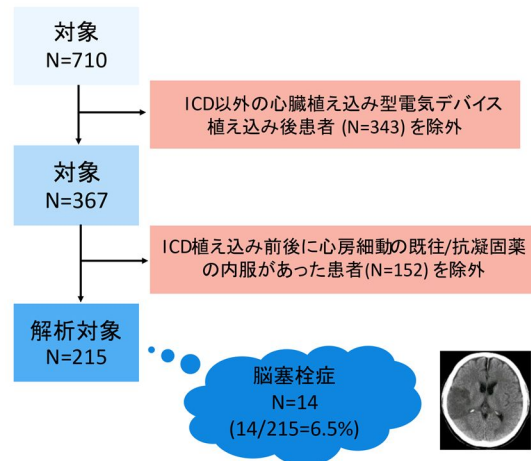
そこで本研究の目的は、ICD の遠隔モニタリングシステムにて発見される新規の心房細動と脳梗塞の関係を評価し、心不全を合併している ICD 植え込み後患者における脳梗塞のリスク因子を検討することである。

## 3．研究の方法

- (1)当院にて遠隔モニタリングを使用してフォローしている心臓植え込み型電気デバイス植え込み後患者 710 人を抽出した。その中で、心不全を合併している ICD 植え込み後患者 367 人の背景及び検査項目を調査した。
- (2)遠隔モニタリングにて得られるデータを解析した。なお、ICD にて心房細動として記録されたものの中には、心房細動以外の上室性不整脈やリードの不全断線などによるノイズも含まれている。これらを正確に判断するため、ICD で心房細動が検出された場合、少なくとも 2 人の不整脈医が心電図の波形を確認し、心房細動か否かを判断した。
- (3)ICD 植え込み前及び植え込み後に心房細動と診断されている患者、もしくは抗凝固薬を内服している患者 152 人を除外し、215 人の患者の患者背景及び検査項目を調査した。
- (4)ICD によって発見される心房細動と脳梗塞の関係を評価した。国内外の学会にてデータを発表し、世界のエキスパート医師とディスカッションを行った。心不全を合併している ICD 植え込み後患者において、心房細動がどれくらい持続すると脳梗塞のリスク因子となり得るのか検討した。脳梗塞発症を予防するため、適切な治療指針の提案を行うと同時に、論文作成、投稿を行う。

#### 4. 研究成果

(1) 当院にて遠隔モニタリングを使用してフォローしている心臓植え込み型電気デバイス植え込み後患者 710 人を抽出し、その中で、心不全を合併している ICD 植え込み後患者 367 人のデータを調査した。ICD 植え込み前及び植え込み後に心房細動と診断されている患者、もしくは抗凝固薬を内服している患者 152 人を除外し、215 人の患者の患者背景及び検査項目、遠隔モニタリングのデータを調査した。平均観察期間  $58 \pm 35$  か月中に脳塞栓を発症した患者は 14 人であった（上図参照）。



(2) 脳塞栓症の予測因子としての ICD で検出される心房細動の持続時間のベストカットオフ値を決定するために ROC 曲線を作成した結果（右図参照）、カットオフ値は 30 秒であった。次に、脳塞栓症を発症した 14 人と発症していない 201 人に分け、患者背景を比較検討した。結果、脳塞栓症を発症した群の方が、発症していない群よりも、肥大型心筋症、左房径が 40mm 以上、CHADS2 スコア 3、30 秒以上の心房細動を認める症例が有意に多かった（表 1. 参照）。さらに多変量解析を行った結果、30 秒以上の心房細動を認めるものと、左房径 40mm 以上の 2 つが、独立した脳塞栓症のリスク因子であるという結果であった（表 2. 参照）。よって、ICD で検出される 30 秒以上の心房細動と左房拡大は、心不全を呈している ICD 植え込み後の患者において、脳塞栓症のリスク因子であることが示唆された。

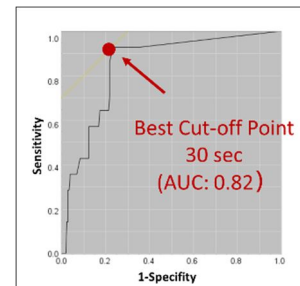


表1. 脳塞栓のリスク因子; 単変量解析

	脳塞栓 (+) (N=14)	脳塞栓 (-) (N=201)	p-value
年齢 $\geq 65$ , n (%)	9 (64)	88 (44)	0.11
フォローアップ期間 (月)	$58 \pm 38$	$53 \pm 58$	0.57
男性, n (%)	12 (86)	138 (69)	0.15
高血圧症, n (%)	9 (64)	163 (81)	0.12
糖尿病, n (%)	3 (21)	40 (20)	0.45
拡張型心筋症, n (%)	3 (21)	69 (34)	0.43
虚血性心疾患, n (%)	5 (36)	61 (30)	0.23
肥大型心筋症, n (%)	5 (36)	32 (16)	0.093 *
左房径 $\geq 40$ mm, n (%)	12 (86)	88 (44)	0.0023 *
左室駆出率 $\leq 60\%$ , n (%)	6 (43)	93 (46)	1.0
eGFR $\leq 65$ , n (%)	6 (43)	89 (44)	1.0
洞不全症候群, n (%)	2 (14)	36 (18)	0.64
房室ブロック, n (%)	3 (21)	38 (19)	0.42
抗血小板薬, n (%)	8 (57)	85 (42)	0.21
CHADS <sub>2</sub> score $\geq 3$ , n (%)	9 (67)	79 (40)	0.061
30 秒以上の AF あり, n (%)	9 (67)	24 (12)	<0.001 *

\*  $p \leq 0.1$  にて統計学的有意差あり

表2. 脳塞栓のリスク因子; 多変量解析  
(ロジスティック回帰分析)

	オッズ比	95%信頼区間	p-value
30秒以上のAF あり	21	5.4-100	<0.001*
左房径 $\geq 40$ mm	12	2.1-70	0.0041*
CHADS <sub>2</sub> score $\geq 3$	4.8	0.68-30	0.12
肥大型心筋症	3.4	0.57-19	0.43

\*  $p \leq 0.05$  にて統計学的有意差あり

(3) さらに、同様の調査を、癌を有する患者群において施行した。癌患者では約 50~80%にて凝固異常を認めるとの報告があり<sup>1)</sup>、癌患者において、脳塞栓を含めた血栓塞栓症は癌患者の死亡原因の第 2 位に位置している<sup>2)</sup>。

脳塞栓症は癌患者の予後に大きく影響しており、適切な抗凝固療法が求められ、Onco-Cardiology の領域として、腫瘍専門医と循環器専門医の連携が重要になってきている<sup>3)</sup>。よって、心臓植え込み電気デバイス植え込み後の日本人の癌患者において、心臓植え込み電気デバイスで検出される心房細動と脳塞栓の発症の関係を評価し、さらに脳塞栓の発症のリスク因子を検討することを目的とし、上記(1)～(2)と同様の研究を行った。心臓植え込み電気デバイス植え込み後の癌患者は計 138 人であり、脳塞栓症を発症した 13 人(9.4%)と発症していない 125 人に分け、患者背景を比較検討した。多変量解析を行った結果、20 秒以上の心房細動と、左房径 40mm 以上の 2 つの項目が、独立した脳塞栓症のリスク因子であるという結果であった。癌患者において、脳塞栓症は稀ではなく、適切な抗凝固療法が求められており、本研究は貴重なデータであると考え。以上の研究結果を国内および国際学会で発表し、討論を行った。その内容を踏まえて、論文作成、投稿を行う。脳梗塞発症を予防するため、適切な治療指針の提案を行う。

#### < 引用文献 >

- 1) Shami K, et al. *Oncologist* 2007; 12; 518-523.
- 2) Khorana A, et al. *Throm Res* 2010; 125; 490-493.
- 3) Glass J. *Oncol* 2006; 33; 317-320.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Miyo Nakano
2. 発表標題 Risk stratification for ischemic stroke and major bleeding in patients without atrial fibrillation -application of CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores-
3. 学会等名 European Society of Cardiology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyo Nakano
2. 発表標題 Prognosis of apical hypertrophic cardiomyopathy in patients with an implantable cardioverter defibrillator
3. 学会等名 European Society of Cardiology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyo Nakano
2. 発表標題 Risk Stratification for Ischemic Stroke and Major Bleeding in Patients without Atrial Fibrillation~Validity of CHADS2 and HAS-BLED scores~
3. 学会等名 Japanese Heart Rhythm Society 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲野 美代
2. 発表標題 心臓植え込みデバイスにて記録される新規心房細動と脳塞栓についての検討
3. 学会等名 第14回植え込みデバイス関連冬季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仲野 美代
2. 発表標題 心不全症例において植え込み型除細動器にて記録される新規心房細動と脳塞栓についての検討
3. 学会等名 第12回植え込みデバイス関連冬季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyo Nakano
2. 発表標題 Risk Stratification for Ischemic Stroke and Major Bleeding in Patients without Atrial Fibrillation: Application of CHADS2 and HAS-BLED scores
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyo Nakano
2. 発表標題 Risk Stratification for Ischemic Stroke and Major Bleeding in Patients without Atrial Fibrillation -Validity of CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores-
3. 学会等名 Heart Rhythm 2021 in Boston (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------