心不全に伴う不整脈の治療戦略

5. 心不全におけるデバイス治療の現状と展望

栗田隆志

心不全患者における心臓突然死は心不全死と並ぶ最大の死因であり、生命予後の改善を図るうえでその発生を未然に防ぐことはきわめて重要といえる。植込み型除細動器(ICD)の1次予防効果を確認した大規模臨床試験はすべて欧米で行われたもので、これらの結果をそのまま我が国に外挿することには問題がある。特に心筋梗塞患者の予後は欧米に比べて良好といわれ、適切なリスク評価が望まれる。また、心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy : CRT)は心臓の非同期的収縮と左心機能低下を有する患者において、QOLのみならず生命予後も改善させることが証明された。CRTにICDの機能を搭載したCRT-Dは心不全死と心臓突然死を抑制し、より一層生命予後の改善に貢献することが期待されている。最近の大規模臨床試験は、より軽症な心不全患者にもCRT-Dが有効であることを証明しており、同治療法の適応拡大は今後の潮流といえる。CRT-Dを用いることの最大の問題は、不適切あるいは不必要なショックの送出である。今後はショックを可能な限り抑制するアルゴリズム、設定の工夫が要求されるであろう。

(心電図, 2011 ; 31 : 376 ~ 386)

I. はじめに

心不全患者における心臓突然死は心不全死と並ぶ最大の死因であり、生命予後の改善を図るうえでその発生を未然に防ぐことはきわめて重要といえる。いくつかの大規模臨床試験によると、植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator : ICD)

は対象心疾患の種類(虚血性または非虚血性)や使用目的(1次予防または2次予防)を問わず、心不全患者に対して生命予後の改善をもたらす最も有効な治療法のひとつとされている^{1)~3)}。

また、心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy : CRT)は、心臓の非同期的収縮と左心機能低下を有する患者のQOLと生命予後を改善させる重要な治療法であることが証明された⁴⁾。さらに、CRTにICDの機能を搭載したCRT-Dは心不全患者の2大死因である心不全死と心臓突然死を抑制し、生命予後の改善に貢献すると期待されている。

Keywords ● 植込み型除細動器(ICD)
● 心臓再同期療法(CRT)
● 心不全
● 突然死

近畿大学医学部循環器内科
(〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2)

Management of Arrhythmias in Patients with Heart Failure
Device Therapy for Heart Failure Patients ; the Present Status and the Future
Takashi Kurita

図 1
MADIT- I と MADIT- II の結果とその比較
A : MADIT-I と MADIT- II における ICD 群の比較. MADIT-I と MADIT- II における ICD 群の予後はほぼ一致している (3 年で約 80% の生存率).
B : MADIT-I と MADIT- II における非 ICD 群の比較. MADIT-I と MADIT- II における非 ICD 群 (対照群) の予後を見ると, その差は歴然としている. 3 年後の予後を見ると MADIT-I では約 50% の生存率であるのに対して, MADIT- II では約 70% の生存率を示している.
〔文献 1), 2) より引用改変〕

II. 心不全患者に対する ICD の 1 次予防効果

心不全患者を対象としたいいくつかの大規模臨床試験によると, ICD は心疾患患者の予後を改善させる最も有効な治療法のひとつとされている. しかしその一方で, 高価なデバイスの乱用は医療経済を圧迫する新たな要因となりうる. これらの治療法を効果的に活用するためには, エビデンスに依拠したリスク評価と, 我が国特有の患者背景を加味した包括的な判断が求められる. 本項では主に, これまでに持続性心室頻拍・心室細動 (VT/VF) の既往のない患者に対する ICD の 1 次予防効果について述べる.

1. 虚血性心疾患に対する ICD の効果

① MADIT- I ¹⁾

MADIT-I の対象は, 非持続性 VT を合併した Q 波心筋梗塞 [左室駆出率 (LVEF) $\leq 35\%$] を有し, 電気生理学的検査 (EPS) によってプロカインアミドが無効な持続性 VT/VF が誘発された患者である. ICD 群 (95 例) においては非 ICD 群 (習慣的治療群) (101 例) に比して, 死亡率が 54% 低下した.

② MADIT- II ²⁾

本試験の対象は, 心室不整脈に関する登録条件が一切削除され, かつ心機能が低下した患者 (EF $< 30\%$) である. 3 : 2 の比率で ICD 群 (n=742) と非 ICD 群 (対照群) (n=490) に分けて比較された. ICD 群において有意な死亡率の減少 (31%) が確認さ

れた.

③ MADIT-I と MADIT- II の比較からわかること

MADIT-I と MADIT- II における ICD 群の非 ICD 群に対する総死亡の改善率は, 前者が明らかに高い (54% vs. 31%). 両試験における ICD 群と非 ICD 群をそれぞれ比較すると, ICD 群の曲線はほぼ一致しているが, 非 ICD 群 (対照群) の予後の差は歴然としている (図 1). 非 ICD 群で両試験の間に大きな違いが生じた最大の理由は, MADIT-I での登録基準 (非持続性 VT の存在, EPS による持続性 VT や VF の誘発など) がリスクの高い患者を抽出しているためと考えられる.

2. 拡張型心筋症に対する ICD の 1 次予防効果

拡張型心筋症に対する ICD の 1 次予防効果については, DEFINITE, SCD-HeFT の両試験の結果に基づいてその適応を考察する.

① DEFINITE ³⁾

本試験の主な登録基準は, ① LVEF $\leq 35\%$, ② 有症候性心不全の既往, ③ 3 ~ 15 連発の非持続性 VT または心室期外収縮の頻発 (≥ 10 個 / 時) の 3 つである. 心不全薬物治療および ICD 植込みを受ける群 (229 例) と通常的心不全薬物治療群 (229 例) が比較され, 前者の死亡率が 34% 低かった (統計学的に明らかな有意差なし).

② SCD-HeFT ⁴⁾

本試験は虚血, 非虚血性, 双方の心不全患者を登

図2 虚血性、非虚血性心筋症患者に対するICDの1次予防効果を確認したSCD-HeFTの結果

- A：全症例で観察したICD群，アミオダロン群，プラセボ群での総死亡率の比較．ICD群はプラセボ群に比して有意に低い死亡率(23%)を呈していた．プラセボ群とアミオダロン群との間には差がなかった．
- B：虚血症例で観察したICD群，アミオダロン群，プラセボ群での総死亡率の比較．虚血症例は非虚血症例に比してすべての群で死亡率が高いが，全体でみた結果と同様にICD群はプラセボ群に比して有意に低い死亡率を呈していた．
- C：非虚血症例で観察したICD群，アミオダロン群，プラセボ群での総死亡率の比較．非虚血症例は虚血症例に比してすべての群で死亡率が低い，全体でみた結果と同様にICD群はプラセボ群に比して有意に低い死亡率を呈していた．

録した最大規模の前向き無作為割付研究である．主な登録基準は，①3ヵ月以上の心不全歴，②LVEF $\leq$ 35%，③NYHA心機能分類のⅡ～Ⅲであり，非持続性VTや心室期外収縮多発などの条件は除外された．合計1,676例がプラセボ群，アミオダロン群，ICD群の3つに無作為に均等割付された．図2Aは3群間での総死亡率を比較した予後曲線であるが，ICD群の死亡率がプラセボ群に比して有意に低下していた(相対危険回避率23%)．また，基礎疾患別での観察では非虚血性，虚血性にかかわらずICDの効果が同等に示された(図2B，C)．

3. 我が国の心機能低下患者の予後とICDの適応

① 我が国における心筋梗塞後患者の予後

我が国の心筋梗塞患者の予後は欧米に比して良好で，突然死は少ないとされている．例えば昭和大学のTannoらは，MADIT-Ⅱの登録基準に合致した

患者(ICDは適応されていない)90例を平均30ヵ月間追跡した結果，生存率はMADIT-ⅡにおけるICD群と同程度に良好で，突然死はわずかに2例であったと報告している(図3)⁵⁾．MADIT-Ⅱでは約半数の死亡が突然死であったことを鑑みると，MADIT-ⅡのICD適応基準は我が国において良好に機能するとは考えにくい．したがって，より重症な心不全(EF<25%またはNYHA classⅡ～Ⅲ)，EPSでのVT/VF誘発，非持続性VTの確認，QRS拡大などが，我が国におけるハイリスク患者の層別化に必要な手段であろう．

② 我が国における拡張型心筋症患者の予後

筆者らは，LVEF $\leq$ 40%の拡張型心筋症患者(151例)について予後調査を行った．151例のうち，DEFINITEの不整脈基準(非持続性VTまたは心室期外収縮 $\geq$ 240個/日)を満たした患者91例と，こ

図3 我が国で観察された MADIT-II 該当患者の予後
Tannoらは MADIT-II の登録基準に合致した患者(ICDは適応されていない)90例を平均30ヵ月間追跡した。生存率は MADIT-II の ICD 群と同程度に良好で、突然死はわずかに2例であったと報告している。MADIT-II では約半数の死亡が突然死であったことを鑑みると、MADIT-II の ICD 適応基準は我が国において良好に機能するとは考えにくい。

〔文献5)より引用改変〕

れらを満たさない60例の予後を比較した⁶⁾。不整脈基準を満たす患者はDFINITEとほぼ同様に不良であり、さらに91例中26例が死亡した。このうち突然死あるいは心臓突然死が12例(46.2%)に認められていた。以上より、我が国においても拡張型心筋症患者の予後は海外と同等で、特に非持続性VTや心室期外収縮多発の症例ではVT/VFのイベント発生の予測因子として重要な役割を果たすと考えられる。

Ⅲ. CRTの位置付け

CRTの適応となる患者の多くは重度の心不全(NYHA心機能分類クラスⅢ以上)を有しており、そのまま心臓突然死のハイリスク群と捉えられる^{1),4)}。したがって、ICDの機能も備えたCRT-Dは心不全患者の有する様々な問題を一気に解決させる可能性をもった極めて魅力的な治療法であり、極論をいえばCRTの適応となる患者に対しては全例にCRT-Dを植込んでもよいのかもしれない。しかし、われわれ医療従事者には限りある医療財源を有効に活用する義務も同時に課せられており、CRT-P(ペースン

グ機能のみをもつCRT)に比してCRT-Dの付加的効果がどの程度見込まれるのか、的確な心臓突然死のリスク判断がどこまで可能なのかなどの問題について知る必要がある。

本項ではこれまで明らかにされた臨床研究に基づき、心不全患者におけるCRT適応の考え方とその期待される有効性と残された問題点について考察したい。

1. CRT-P(ペースン機能のみをもつCRT)の効果

欧州を中心に行われたCARE-HF試験は、CRT-P(除細動機能をもたないCRT)の効果を確認したものである。図4Aにその結果を示す。CRT-P適応患者の生命予後は通常の薬物治療群よりも良好で、36%の生命予後改善効果がみられた(長期観察のデータでは40%の減少が示されている)⁷⁾。同試験のサブ解析では図4Bに示すごとく、CRT-Pの生命予後改善効果は心不全死のみならず、突然死の減少にも依拠していることが報告された(CRT-Pによって突然死は46%減少している)⁸⁾。恐らく、CRT-Pは不整脈の基質に対する作用も有しており、致死性不整脈の予防にも効果的と考えられる。その一方で、CRT-P患者の死因をみると突然死が32%を占めており、CRT-Pの心臓突然死予防効果には限界があることも明確といえる。

2. COMPANION試験から予測されるCRT-Dの予後改善効果

COMPANION試験は通常の薬物治療とCRT-P、CRT-Dの効果を比較した試験である^{9),10)}。図5Aより、本試験2年後でCRT-D群における適切ショック作動の発生率が20%近くにも達していることがわかる。ショック作動を必要とするすべてのイベントが致死性であり、かつそれらがCRT-Dにより救命されたとすれば、CRT-P群とCRT-D群の生命予後の差はそれを忠実に反映し、20%近い差異が生じているはずである。しかし、図5Bの総死亡率の比較曲線に示すごとく、CRT-D群の死亡率はCRT-P群のそれよりも低値ではあるものの、これらの差はわずか4%程度にとどまっている。CRT-Dからの

図4 CARE-HFの結果

- A: CARE-HFで示された生存曲線。ペースメーカー機能のみを有するCRT-Pの効果を試験した最大規模の臨床研究である。この試験は、世界ではじめてCRT-Pのみの機能で心不全患者の生命予後を改善させる効果を明らかにした。
- B: CARE-HFにおいて示された突然死回避率。CRT-Pの不整脈死に与える影響を観察したCARE-HFのサブ解析を示す。試験開始2年以降、CRT-P群の曲線が通常の薬物治療群と分離し、突然死の発生を抑制したことが示された。

[文献7), 8)より引用改変]

図5 COMPANION試験の結果

- A: COMPANION試験で示された適切ショック作動の発生率。CRT-D群における適切なショック作動の発生率は2年後に20%に達している。この作動がすべて突然死を予防したと仮定すれば、CRT-D群とCRT-P群の生命予後曲線の差は同等に解離するはずである。
- B: COMPANION試験で示されたCRT-P, CRT-Dの効果。生命予後曲線においてCRT-P群とCRT-D群の差が最大に拡大しているのは、試験開始約2年後の時点でわずかに4%程度である。これは図3で示された適切ショック作動の発生率(20%)からみると1/5の効果にすぎない。

[文献9), 10)より引用改変]

図6 COMPANION試験で示されたショック作動経験患者の予後

ショック作動を経験した患者と経験していない患者の突然死発生率には差がない(A)。一方、総死亡率をみると(B)、ショックを経験した患者のその後の死亡率は極めて高いことが示されている。恐らく、ショックにより一度は突然死を回避しても、その後に訪れるほかの死因(特に心不全死)を回避できないのではないかと想像される。

[文献10)より引用改変]

ショック作動を経験した患者の予後を、経験していない患者のそれと比較したCOMPANION試験のサブ解析によると、突然死の発生率は同等である一方で、総死亡率が高いことが示されている(図6A, B)¹⁰⁾。つまり、ショックにより突然死は避けられても、その後に訪れるほかの死因(主に心不全死)が不可避であれば、CRT-Dの生命予後に与える効果は小さくなってしまいます。さらに最近では、SCD-HeFTのサブ解析などからショック作動自体が患者の予後を悪化させる問題が指摘されている(次項IV参照)。

3. 突然死のリスク層別化は可能か？

VT/VFの発生が予測できれば、より効果的なCRT-PとCRT-Dの使い分けが可能となる。心不全患者における突然死リスクの層別化は数十年前から検討されてきたテーマであるが、いまだに普遍的で簡便な方法は発見されていない。

心室期外収縮の頻発、非持続性VTはホルター心電図にて容易に確認でき、心不全の予後不良な因子として古くから確立されてきた。しかし、一般的に定義される非持続性VTは心拍数100/分の3連発のものから、200/分を越える30秒程度のものまでその様相には大きなバリエーションがみられ、突然死リスクを示唆する重症度の境界がどこに存在して

いるかは不明である。実際のところ、リスク判断の多くは各臨床家の個人的基準にゆだねられている。

EPSはいくつかの臨床試験において原疾患を問わず有効であるとする報告もみられるが、結果が陰性であってもVT/VFの発生率は決して低くないこと、心不全患者にとってリスクの高い検査法であることなどの問題点が指摘され、現在ではCRT-Dの適応を決めるうえで広く行われているとはいえない。

一方、非侵襲的な予後予測検査法として期待されてきたMicrovolt T-wave alternance (MTWA)については、いくつかの大規模臨床試験によってその有効性が判定されたが、いまだに一定の見解を示すに至っていない^{11), 12)}。また、この検査は運動負荷試験により脈拍数を上昇させる必要があり、重度の心不全患者に対しては施行できない。

上記のごとく、臨床検査によって厳格にVT/VFのリスク層別化、すなわちCRT-PとCRT-Dの使い分けを決定することは不可能である。また、新規植込みの場合、CRT-PとCRT-Dの植込み手技の難易度はほぼ同等のため、多くの症例においてCRT-Dが選択されているのが現状である。したがって、機種選定の際には社会的要因なども勘案し、例えば軽量の本体が望ましい小柄な患者、QOLの改善を主

図7 MADIT-CRTにおいて示されたCRTの有効性
CRT-D群ではICD群に比して有意に心不全発生率または死亡率が34%低かった。

〔文献13〕より引用改変〕

な治療目的とすべき80歳以上の高齢者、心室リードの追加を避けたい通常のペースメーカーからのアップグレードの患者に対しては、まずCRT-Pの可能性を検討する。無論、突然死の予防が必要と判断されれば、積極的にCRT-Dを選択するのはいうまでもない。

4. 軽症心不全に対する心臓再同期療法の効果

－MADIT-CRTとRAFT結果から－

①MADIT-CRT¹³⁾

MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) の目的はICDとCRT-Dの効果を比較し、軽症の心不全患者に対するCRTの有効性を確認することであった。本試験の登録基準は、①NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ、②LVEF ≤ 30%、③QRS幅 ≥ 130 msecであり、NYHAⅢ以上の心不全、心房細動患者は除外された。全体で1,820例の患者(NYHA classⅡが265例、classⅢが1,555例、平均LVEF 24%)が参加し、3:2の割合でCRT-D群とICD群とに無作為に割り付けられた。総死亡と心不全のいずれかが1次エンドポイントとされ、平均2.4年の追跡が行われた結果、

CRT-D群で有意に発生率の低減が確認された(ICD群の25.3%、CRT-D群の17.2%にイベントが発生)(図7)。ただし、有意に高かったのは心不全からの回避率であり、総死亡率については両群間で有意差は認められなかった。また、サブグループ解析では65歳以上、性別(女性)、NYHA classⅡ、QRS幅150 msec以上などの群で、CRT-Dのより高い有効性が示された。

②RAFT¹⁴⁾

RAFT (Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) もMADIT-CRTと同様に軽症の心不全患者におけるCRTの有効性を確認することが目的であった。本試験はMADIT-CRTよりも若干重症な心不全患者、NYHA心機能分類Ⅱ・Ⅲの患者を対象にしているが、その他の登録基準はほぼ同等である(LVEF ≤ 30%、QRS幅 ≥ 120 msec)。1,798例(NYHA classⅡ患者が1,438例、NYHA classⅢが360例、平均LVEF 22.6%)がCRT-D群とICD群とに1:1の比率で均等に割り付けられ、平均40ヵ月のフォローアップがなされた。図8Aに示すごとく、総死亡率と心不全からの回避率はCRT-Dにおいて有意に良好であった。本試験で特筆すべきは、MADIT-CRTで明確にされなかった総死亡率が有意に低かった点である(図8B)。また、サブグループ解析ではMADIT-CRTと同様に女性、NYHA classⅡ、QRS幅が150 msec以上(特に左脚ブロック)の患者においてCRTの高い有効性が認められたが、持続性心房粗細動の患者に対する効果は確認されなかった。

③MADIT-CRT、RAFTの意義と今後に残された問題点

これらの試験から明確になったのは、NYHA classⅡの軽症な心不全で、かつ左脚ブロックによりQRS幅が150 msec以上に延長した症例に対してはICDではなく、CRT-Dを検討すべきという点である。つまり、当該患者にはICDの適応は当然だという(極めて北米的な)考えに立脚した際の選択枝であり、われわれが日常臨床で幾度となく遭遇して

図8 RAFTにおいて示されたCRTの有効性

A: CRT-D群ではICD群に比して有意に心不全または死亡の発生率が25%低かった。

B: 総死亡率単独のイベントで観察しても CRT-D群では ICD群に比してその発生率が25%低かった。

[文献14)より引用改変]

図9 SCD-HeFTによるショック作動と予後の関係

SCD-HeFTの新しいサブ解析はICDショックの予後に与える影響を検討した。ICDショックを経験した患者はたとえそれが適切作動であっても、そうでない患者と比べて5.7倍死亡率が高く、適切と不適切作動の双方を経験したものは11.3倍死亡率が高いことを報告した(A)。また、複数のショックを経験するほどその予後も不良であることも示された(B)。

[文献15)より引用改変]

いるCRTかCRT-Dかという二者択一の難問に答えるものではない。

CRT-Dによる総死亡率の改善がRAFTにおいてのみ明確になった理由としては、RAFTではより低心機能患者が登録されたこと、追跡期間が長かったことなどが考えられている。

突然死からの回避率やショック作動の発生率など

はまだ解析がなされておらず、CARE-HFで示されたようなCRTの抗不整脈作用については明確ではない。

IV. ICD, CRT-Dを使いこなす

1. SCD-HeFTから学ぶべきこと

CRT-D適応患者にとって最大の不利益は、不適

図 10 PREPARE 試験の結果

上室頻拍などに対する不適切な作動や、自然停止の頻拍に対する不必要な作動を避けるため、特異度を重視したプログラムが試験され、植込み後初年時のすべてのショック作動を17%から9%に減らした(A)。また、不適切作動も大きく減少している(B)。このような設定はVT/VFの感知不全を招くと懸念されるが、むしろ生命予後の改善に寄与する可能性が示唆されている(C)。

[文献 16)より引用改変]

切なあるいは不必要なショックの送付である。SCD-HeFTの新しいサブ解析は、ICDショックの予後に与える影響の検討である。ICDショックを経験した患者はたとえそれが適切作動であっても、そうでない患者と比べて5.7倍死亡率が高く、適切と不適切作動の双方を経験した患者に至っては11.3倍死亡率が高いことを報告した(図9)¹⁵⁾。ショックを誘導する患者はもともとの病状が悪いためにこのような結果になったのか、ショック自体が予後に何らかのnegativeな影響を与えたのかは不明である。しかしながら、ショック後に心不全の発症が増加することを示すデータも存在しており、特にCRT-D

を適応した患者においてはショック作動がかえって予後を悪化させる可能性がある。従来の方法では不適切作動が10～20%に発生するといわれており、COMPANION試験においてCRT-Dの予後改善効果が期待よりも低かった理由にはショックの関与があるのかもしれない。CRT-Dの管理に携わる医療関係者は、不適切作動を防止することの重要性を十分に認識したうえで治療プログラムを実施すべきである。

2. PREPARE 試験¹⁶⁾

この試験は1次予防を目的にICDまたはCRT-Dを適応した患者を対象に行われた。上室頻拍などに

対する不適切な作動や、自然停止の頻拍に対する必要な作動を避けるため、特異度を重視したプログラムの有効性と安全性が検討された。設定内容の特徴は、①VT感知を182/分以上(通常は150/分以上)、②抗頻拍ペーシングの作動ゾーンを250/分まで(通常は180～200/分まで)、③作動開始までの感知回数を30回(通常は18回前後)、④上室頻拍との鑑別機能を200/分まで(通常は180/分まで)の4点である。図10Aに示すごとく、このプログラミングを受けた患者700例における1年間のショック作動率は8.5%であり、対照群(691例)の16.9%に比べて有意に少なく(49%の減少)、不適切作動率も52%減少させた(図10B)。このような特異度を重視した設定には2つの問題、すなわち、①頻拍の停止を遅延させ、失神などの強い症状を惹起する、②感知不全(つまり致死性不整脈に対して作動しないという事態)を招く、などがあげられる。本研究ではこのプログラムに直接起因すると判断された失神が10名に、感知不全が関連した可能性のある心臓突然死が1例に認められたが、死亡率はむしろ改善した(図10C)。このような特異度を重要視した設定はショック作動を減少させるのみならず、QOLやさらには生命予後を改善する可能性がある。

〔文 献〕

- 1) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M : Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1996 ; 335 : 1933～1940
- 2) 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 defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 877～883
- 3) Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH ; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators : Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 2151～2158
- 4) 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. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 225～237
- 5) Tanno K, Miyoshi F, Watanabe N, Minoura Y, Kawamura M, Ryu S, Asano T, Kobayashi Y, Katagiri T ; MADIT II . The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial : Are the MADIT II criteria for ICD implantation appropriate for Japanese patients? *Circ J*, 2005 ; 69 : 19～22
- 6) Kitamura S, Satomi K, Kurita T, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kamakura S : The clinical impact of nonsustained ventricular tachycardia to the risk for sudden cardiac death in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J*, 2005 ; 69(Suppl.I) : 136
- 7) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L ; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators : The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 1539～1549
- 8) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L : Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 1928～1932
- 9) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM ; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators : Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 2140～2150
- 10) 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
- 11) Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH 2nd, Sethuraman B, Dettmer MM, Rosenbaum DS ; ABCD Trial Investigators : The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial : strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2009 ; 53 : 471 ~ 479
 - 12) Gold MR, Ip JH, Costantini O, Poole JE, McNulty S, Mark DB, Lee KL, Bardy GH : Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction : primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation*, 2008 ; 118 : 2022 ~ 2028
 - 13) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W ; MADIT-CRT Trial Investigators : Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 1329 ~ 1338
 - 14) Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL ; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators : Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*, 2010 ; 363 : 2385 ~ 2395
 - 15) Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH : Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 1009 ~ 1017
 - 16) Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, Moore SL, Lu F, Lee SW, Birgersdotter-Green UM, Wathen MS, Van Gelder IC, Heubner BM, Brown ML, Holloman KK ; PREPARE Study Investigators : Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients : results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 52 : 541 ~ 550