陳旧性心筋梗塞に合併する致死性不整脈への挑戦

Progress in Treatment of the Lethal Ventricular Arrhythmia in Patients with Old Myocardial Infarction

合屋雅彦

1980年代にはCCUの導入により心筋梗塞の急性期の生命予後が改善され、その後、心筋梗塞の亜急性期から遠隔期に生じる致死性不整脈による突然死が問題となった。80年代後半に行われた抗不整脈薬による一次予防試験により、抗不整脈薬の予防投与は無効であるのみならず、生命予後をむしろ悪化させることが明らかとなり、2000年代初頭にICDの予防的留置が有効であることが報告された。しかしながらICDの作動例、特にstorm群の予後が悪く、加えて予防的留置を行った症例での21ヵ月間の作動率は約4分の1と低く、予防的留置が必要な症例の選別が必要であることも併せて明らかとなった。一方、カテーテルアブレーションは3次元マッピングシステムとそれによるsubstrateマッピング、心外膜側アプローチの導入などによりその成績は飛躍的に改善している。陳旧性心筋梗塞に合併する致死性心室不整脈の領域において、現在予防的ICD留置を真に必要な症例の選別、1次予防としてのカテーテルアブレーションの有用性の検討、抗不整脈とのハイブリッド療法などが課題である。

I. 序 文

急性心筋梗塞は致死率の高い疾患であったが、CCUの導入により生命予後が改善された。しかし、心筋梗塞亜急性期から遠隔期において突然死をきたす症例が問題となった。80年代後半には、まず抗不整脈薬による突然死予防が試みられたが、無効であった。次に導入されたのが植込み型除細動器(ICD)である。しかし、ICD留置は低左心機能症例の突然死予防に有用であったが、真に必要な症例の選別が難しいこと、頻回作動例の死亡率が高いことなどの問題が明らかとなった。その次にカテーテル

アブレーションが導入された。カテーテルアブレーションは、3次元マッピングシステムの導入により致死性心室不整脈の治療においても進歩を遂げている。心内膜側のみならず心外膜側のアブレーションも行われるようになり、さらにエコー、CT、MRIなどとの組み合わせによる病変の3次元明瞭化、1次予防への導入が試みられている。しかし残された課題も多い。

このように、陳旧性心筋梗塞に合併する致死性心室不整脈に対する治療手段は、現在のところ抗不整脈薬、植込み型除細動器(ICD)、カテーテルアブレーションの3つである。本稿では前2者について

小倉記念病院循環器内科 (〒802-8555 福岡県北九州市小倉北区浅野3-2-1)
Masahiko Goya

● **Key words** : 陳旧性心筋梗塞, 心室頻拍, カテーテルアブレーション

図 1

A : MADIT- II 研究の長期成績

[文献 4) より引用改変]

B : MADIT- II 研究における ICD 作動なし群, storm なし群, storm 群の予後

[文献 5) より引用改変]

は簡単にふれることとし、主にカテーテルアブレーションにつき概説したい。

II. 抗不整脈薬

1970 年から 80 年にかけて、心筋梗塞後の突然死症例にはハイリスクな心室期外収縮の多発が認められることが報告された。そこで心室期外収縮を Ic 群の抗不整脈薬を用いることにより抑制し、生命予後を改善できるのではないかと期待され、CAST 研究¹⁾がなされた。しかし、期待に反して Ic 群抗不整脈薬の予防投与は、生命予後をむしろ悪化させることが明らかとなった。この結果から、致死性心室

不整脈に対する抗不整脈薬の予防投与(1 次予防)は不適当であり、抗不整脈薬は 2 次予防のみに用いられることとなった。

III. 植込み型除細動器 (ICD)

2002 年に報告された MADIT- II 研究²⁾により、低左心機能(左室駆出率 30% 未満)の陳旧性心筋梗塞症例に対しては心室不整脈の有無にかかわらず、ICD の予防的留置により生命予後を改善することが明らかとなった。その後、SCD-HeFT³⁾でも ICD の予防的留置の有効性が証明されたため、ICD 留置の症例数は飛躍的に増大した。

ICDの予防的留置は生命予後の改善に寄与したものの、いくつかの課題も明らかとなった。2010年に報告されたMADIT-II研究の長期観察結果⁴⁾では、留置後平均21ヵ月までの適正作動率は23.5%にすぎず、留置後2年以降の死亡の増加率はICD留置例と非留置例でほぼ同等であった(図1A)。これはICDの予防的留置を必要とする症例が、非常に限られることを示唆している。また、Sesselbergら⁵⁾は、やはりMADIT-II研究の患者群を用いて、ICDの予防的留置を行った症例において適正作動が1回以上認められる症例群は認められない症例群より予後が悪いこと、特にelectrical stormを生じるとhazard ratioが7.5と非常に高くなることを報告した(図1B)。これらは、ICDの予防的留置は生命予後の改善に寄与するものの、ICD単独治療では限界があることを示唆している。

IV. カテーテルアブレーション

陳旧性心筋梗塞に合併する心室頻拍(VT)に関しては、El-Sherifらが興奮回路の模式図としての8字模型を提唱した。1990年には、de Bakkerらが心筋梗塞巣内の傷害心筋がchannelを形成し、このchannelがマクロリエントリー回路の峡部となりうることを病理標本を用いて証明した。その後、1993年にStevensonら⁶⁾が頻拍のリエントリー回路のモデルを提唱し、通電の標的となるリエントリー回路上の遅延伝導部位の電気生理学的特徴を明らかにした。2000年頃から、各種難治性不整脈に対するアブレーションに3Dマッピングシステムが導入された。OMI-VTのアブレーションにおいても、3Dマッピングシステムにより頻拍基質の3次元的理解が可能になり、従来は血行動態が不安定あるいは頻拍が誘発不能であるために頻拍中のマッピング(VT mapping)が不可能とされた症例に対しても、洞調律中のマッピング(substrate mapping)によるアブレーションが可能となったことで、アブレーションの有用性が向上した。2001年に、Soejimaら⁷⁾がCARTOシステムを用いて同定した低電位領域

(LVA)辺縁のペースマップが良好な部位から、内部へ線状にアブレーションを行うことにより頻拍の焼灼に成功したと報告した。2002年には、Soejimaら⁸⁾がLVA内で洞調律下に高出力ペーシングを行っても捕捉の得られない部位をEUS (electrically unexcitable scar)とし、緩徐伝導部位はEUSの近傍に存在することを明らかにした。一方Arenalら⁹⁾は、LVA内で洞調律時および心室ペーシング時に遅延電位(DP)が記録される部位が、至適アブレーション部位であるとした。2004年には、Brunckhorstら¹⁰⁾が梗塞巣内でのペースマッピングでchannelが同定可能であることを報告し、Bogunら¹¹⁾の施設からは洞調律時に記録されるDPとペースマッピングを組み合わせたアブレーションの有効性が報告された。

われわれの施設では、以下のごとくアブレーションを施行する。①洞調律下あるいは心室ペーシング下にマッピングを行う。②LVA (1.5 mV以下)を認める場合はLVA内を詳細にマッピングし、DPが記録される部位を検索する。③DPを認める場合には同部位においてペースマップを行い、標的となるVT波形と比較検討する。良好なペースマップ波形が得られた場合には周囲のペースマッピングを行い、刺激-QRS時間から緩徐伝導部位の入口、出口部位を推定する。④DP記録部位にカテーテルを固定したままVTの誘発を試み、洞調律時のDPがVT時に拡張期電位に移行し、かつStevensonら⁶⁾の定義を満たす場合には高周波通電を行う。⑤DPが記録されない場合にはLVAの辺縁部においてペースマッピングし、マップが良好な部位(緩徐伝導路からの出口部位)で高周波通電を行う。

また、われわれは図2に示すごとく、substrateマッピングを行う際にはvoltageを見るとともに、局所のDPにannotationを行うdelayed potential mapを作成している。この方法は、LVAが広範に存在する場合(図2A)にペースマッピングを行うべき領域を限定し、手技の効率を高めるのに有効である(図2B・C)。また最近では、CARTOsoundを用

図2 広範囲前壁心筋梗塞症例における delayed potential map

A：左前下行枝，回旋枝同時梗塞症例における洞調律時 voltage map.

B：Delayed potential map：delayed potentialに annotateすることにより，遅延電位記録領域を明瞭化することが可能である.

C：遅延電位記録部位辺縁での pacemapは，標的である心室頻拍と良好に一致している.

いた LVA の視覚化(図 3A)，CT との MERGE による 3 次元イメージ化(図 3B)を行っている.

アブレーションのエンドポイントは，従来すべての VT あるいは発作時に認められた VT が誘発不能となることとされていた。しかし，Vergara ら¹²⁾はすべての DP が消失することをエンドポイントとした。その結果，20% の症例で再発を認めたものの，DP 消失群では VT の再発率は 9.5% であったが，DP 非消失群での再発率は 75% であり，DP 消失をエンドポイントとするアブレーションは有用で，DP 消失の有無が再発の予測因子になりうると報告している。その後，Jais ら¹³⁾も同様の報告をしており，今後は頻拍誘発不能性よりも DP 消失を目標とするアブレーションが普及していくと考えられる。

2012 年のカテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドラインでは，器質的心疾患に合併する持続型 VT に対するアブレーションの class 1 適応は，①心機能低下または心不全に伴う単形性持続性 VT で，薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合，② ICD の植込み後に抗頻拍治療が頻回に作動し，薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合，③単形性 VT が原因で心臓再同期療法の両室ペーシング率が低下して十分な効果が得られず，薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合，の 3 つをあげている。このガイドラインは，VT に対するアブレーションが，現時点では ICD，抗不整脈薬でコントロールができない場合の追加療法であることを示唆している。しかしなが

図3 陳旧性下壁心筋梗塞症例における洞調律時 voltage map (bottom view) (A)およびCTとのMERGE像(B)

A：エコーにおける梗塞部位(図中紫線)と異常低電位領域(1.5 mV以下)が一致している。

B：アブレーション部位(赤いポイント)の3次元位置，特に冠動脈との位置関係が明瞭である。

ら，SMASH-VT研究¹⁴⁾，VTACH研究¹⁵⁾では，陳旧性心筋梗塞症例における予防的アブレーションが，心室不整脈の出現を抑制し，その結果ICDの作動を減少させると報告している。

また近年，不整脈原性右室異形成に合併するVTに対し，心内膜側のみならず心外膜側にアブレーションを行うと，治療成績を向上させることが報告¹⁶⁾された。陳旧性心筋梗塞に合併する致死性心室不整脈に対しても，アブレーションの成績を向上させるとともに，真にICD留置が必要な症例の選別，1次予防としてのアブレーションの有用性の検討，抗不整脈薬とのハイブリッド治療など，今後さらに解明，前進を続けていかなければならない領域は多い。

〔文 献〕

- 1) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, the CAST Investigators : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med, 1991 ; 324 : 781 ~ 788
- 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 defibrillation in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med, 2002 ; 346 : 877 ~ 883
- 3) 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

- 4) Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, Hall WJ, Klein H, McNitt S, Brown MW, Cygankiewicz I, Zareba W ; Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II : Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator : an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II . *Circulation*, 2010 ; 122 : 1265 ~ 1271
- 5) Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, Hall WJ, McClintic B, Huang DT ; MADIT- II Research Group : Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications : a MADIT- II substudy. *Heart Rhythm*, 2007 ; 4 : 1395 ~ 1402
- 6) Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD, Wiener I : Identification of reentry circuit during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*, 1993 ; 88 : 1647 ~ 1670
- 7) Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, Bruckhorst CB, Delacretaz E, Blier L, Tung S, Khan H, Stevenson WG : Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction : short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. *Circulation*, 2001 ; 104 : 664 ~ 669
- 8) Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, Sapp JL, Epstein LM : Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuit isthmus : feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation. *Circulation*, 2002 ; 106 : 1678 ~ 1683
- 9) Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, Villacastín J, Fdez-Portales J, Sousa E, del Castillo S, Perez de Isla L, Jimenez J, Almendral J : Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 81 ~ 92
- 10) Bruckhorst CB, Delacretaz ED, Soejima K, Maisel WH, Friedman PL, Stevenson WG : Identification of the ventricular tachycardia isthmus after infarction by pace mapping. *Circulation*, 2004 ; 110 : 652 ~ 659
- 11) Bogun F, Good E, Reich S, Elmouchi D, Igic P, Lemola K, Tschopp D, Jongnarangsin K, Oral H, Chugh A, Pelosi F, Morady F : Isolated potentials during sinus rhythm and pace-mapping within scars as guides for ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 2013 ~ 2019
- 12) Vergara P, Trevisi N, Riccio A, Petracca F, Baratto F, Cireddu M, Bisceglia C, Maccabelli G, Della Bella P : Late potentials abolition as an additional technique for reduction of arrhythmia recurrence in scar related ventricular tachycardia ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012 ; 23 : 621 ~ 627
- 13) Jaïs P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, Hocini M, Forclaz A, Jadidi AS, Weerasoorya R, Shah A, Derval N, Cochet H, Knecht S, Miyazaki S, Linton N, Rivard L, Wright M, Wilton SB, Scherr D, Pascale P, Roten L, Pederson M, Bordachar P, Laurent F, Kim SJ, Ritter P, Clementy J, Haïssaguerre M : Elimination of local abnormal ventricular activities : a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*, 2012 ; 125 : 2184 ~ 2196
- 14) Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME : Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*, 2007 ; 357 : 2657 ~ 2658
- 15) Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS ; VTACH study group : Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2010 ; 375 : 31 ~ 40
- 16) Bai R, Biase LD, Shivkumar K, Mohanty P, Tung R, Santangeli P, Saenz LC, Vacca M, Verma A, Khaykin Y, Mohanty S, Burkhardt JD, Hongo R, Beheiry S, Russo AD, Casella M, Pelargonio M, Santarelli P, Sanchez J, Tondo C, Natale A : Ablation of Ventricular Arrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Arrhythmia-Free Survival After Endo-Epicardial Substrate Based Mapping and Ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011 ; 4 : 478 ~ 485