NIPPON Storm Study から何が見えるか

What Can We See from the NIPPON Storm Study ?

栗田隆志¹ 野田 崇²

《Abstract》

【目的】NIPPON Storm Studyはショックデバイス機器植込み症例に生じる特異的な病態, electrical storm (E-storm)を明らかにすべく企画された登録試験であり, 2014年6月にフォローアップが終了した。【結果】1,570例が登録され, 平均年齢は 62 ± 14 歳, 男性が78%, 一次予防目的が47%, 二次予防目的が53%, ICDが68%, CRT-Dが32%であった。基礎心疾患は虚血性心疾患が31%, 非虚血性拡張型心筋症が23%, 肥大型心筋症が13%, Brugada症候群が9%で, 平均左室駆出率は $43 \pm 19\%$ であった。追跡可能であった1,549例において(平均806日追跡), 適切作動が351例(22.7%)に, E-stormが97例(6.3%)に認められた。適切作動, E-stormともに一次予防患者に比して, 二次予防において有意に高かった($143/731$ vs. $208/818$; $p=0.0023$, $29/731$ vs. $68/818$; $p=0.0004$)。作動の発生率は虚血性心疾患に比べて, 拡張型心筋症で有意に高かったが($90/486$ vs. $94/347$; $p=0.0056$), E-stormの発生率は虚血性心疾患と拡張型心筋症, ICDとCRT-D間で差は認められなかった($24/486$ vs. $19/347$; $p=0.78$, $63/1,048$ vs. $34/501$; $p=0.49$)。E-stormの有無で2群に分けた検討では, E-storm群は非E-storm群に比して, 有意に二次予防適応が多く($68/97$ vs. $750/1,452$, $p < 0.002$), 左室駆出率が低く(38 ± 16 vs. 43 ± 17 , $p < 0.005$), QRS幅が広かった(136 ± 40 vs. 126 ± 31 , $p < 0.03$)。【結語】NIPPON Storm Studyでは, 100例を超えるE-stormの症例が収集され, 今後の詳細な解析により, その病態が明らかにされる。

I. はじめに

NIPPON Storm Studyは, 実施途中で中止されたNIPPON Study^{1), 2)}の後継試験として企画されたものである。詳細は割愛するが, 前身のNIPPON Studyは実施に至るまでに紆余曲折をたどり, 2002年に立案されてから開始するまでに4年以上の歳月

を要した。それゆえに試験内容の新鮮みは失せ, 臨床現場に重い負担を強いるほどの試験計画の厳密性などが足かせとなり, 登録症例数が予想を大きく下回り, 2009年に試験の中止が決定された。今思えば, 心室頻拍・心室細動(VT/VF)患者を対象とした無作為割付け試験であり, 資金が乏しい状況では無謀ともいえる挑戦であった。

1 近畿大学医学部附属病院心臓血管センター (〒565-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2), 2 国立循環器病研究センター内科心臓部門不整脈科

Takashi Kurita, Takashi Noda

● **Key words** : 植込み型除細動器 (ICD), 心室頻拍, 心室細動, Electrical storm

NIPPON Storm StudyはNIPPON Study失敗の反省を活かして単純な登録試験を原則とし、スピーディーな登録、臨床現場の医療従事者の負担軽減を重視した企画とした³⁾。本試験は、ICDおよびCRT-D患者の予後に重大な影響を与える electrical storm (E-storm)に焦点を当てた、世界で初めての臨床試験となった。

II. NIPPON Storm Studyの試験デザインと結果

1. 目的

E-stormは植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator: ICD)や除細動機能付き心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy with defibrillator: CRT-D)などの植込み型ショックデバイス(implantable cardiac shock device: ICSD)の適応とされた患者において認められるようになった新しい病態であり、患者の quality of life (QOL)や生命予後にも重大な影響を与える。したがって、E-stormの病態解明に特化した臨床試験の意義は高いと考えられた。

また、E-stormの病態のみならず、多様な作動状況のデータを収集し、我が国のICSDについてのデータベースを確立することも、本試験の重要な目的である。

2. NIPPON Storm Studyの位置づけ

NIPPON Storm Studyは日本不整脈学会と日本心電学会の共催で、日本不整脈デバイス工業会の協賛を得た臨床試験であり、従来から日本不整脈学会が行ってきたJapanese Cardiac Defibrillator Therapy Registration (JCDTR)の一環として位置づけられた。

3. 方法

①参加施設

デバイス治療を行っている全国の主要な48施設が参加し、ICSDを新規に植込んだ患者を前向きに登録する、非介入試験である。各施設の年間植込み数を合計すると、我が国で新規植込みされるICSDの20%がこの調査期間において登録されたと推定さ

れる。

②データ収集

2002年から多くのICSD患者の登録を行っているJCDTRの一環としての臨床試験であるため、基本的患者データはこれと共通なものとし、E-stormに関する必要な項目を追加して収集することにした(表1)。

データ収集を加速させるとともに、医師の負担を最大限に軽減させるため、ペースメーカ/ICD関連情報担当者(cardiac device representative: CDR)の協力を得ることとした。CDRは植込み事例が発生した場合、登録用紙を手術室へ持参し、医師の指示のもと、患者のカルテを閲覧せずとも知りうる項目について手術中に記入する。手術終了後、医師と協力のうえ、残りすべての必須項目を記入し、用紙を日本不整脈学会事務局(事務局)へ送付する。事務局は送付されてきた登録用紙をもとにJCDTR Web siteにアクセスし、患者情報を入力する。このように用紙の準備、用紙への記入、Web siteへの入力作業など、従来は医師が行ってきた業務の一部を、CDRと事務局が分担することで、医師の負担を大きく軽減させることに成功した(図1)。

フォローアップデータは、最大6ヵ月ごとに収集することとした。必要であれば外来フォローアップの際にもCDRの協力(用紙の準備、基本情報の記入など)を仰ぐことができるなど、データ収集を確実に行うこととした。また、CHASERという患者フォローのトラッキングとリマインドを行うシステムを開発し、データ欠落の防止に活用した。

③E-stormの定義

E-stormの定義はこれまでの報告によって異なり、現時点で統一されたものはない^{4)~12)}。本試験ではE-stormにかかわる状況を広く収集することを目的としているため、比較的柔軟な定義、すなわち「24時間以内に3回以上の独立したVT/VFイベント」とした⁸⁾。「独立したイベント」の条件として、デバイス治療の介入を必要としたものであること、介入によりそれぞれの頻拍停止が確認されている

表 1 JCDTR and Nippon Storm Study Questionnaire

# Information on the implantation	# Medication given at implantation
1. Name of Institute, date of registry	1. Antiarrhythmic drugs
2. Age and gender of the patient	2. Diuretics, ACE/ARB, etc.
3. Date of implantation	3. Antiplatelets or anticoagulants
4. Names of the operators	
5. Purpose of the implantation (primary or secondary)	# Follow-up data
6. Implantation indications on the basis of Japanese guidelines	1. Date of follow-up
7. Name of the implanted device	2. Documentation of event
8. Implanted leads: atrium, ventricle 1, ventricle 2	Date and number of events, appropriate or inappropriate
9. Defibrillation threshold, minimum energy for defibrillation	3. Data at the event
10. Complication	(1) Change in programming (zone setting, threshold for rate sensing, etc.)
	(2) ECG parameters (RR interval, QRS width, QT interval)
# Patient characteristics	(3) Chest X-ray (CTR, congestion)
1. Patient history	(4) Biochemistry data (BNP, Na, K, Ca, Creatinine, BUN, etc.)
VT, VF, torsade de pointes, syncope, unknown	(5) Presense of heart failure
2. Structural heart disease	(6) Unscheduled admission
3. Disease other than cardiac disease	(7) Usage of antiarrhythmic drugs
4. NYHA classification	(8) Survival at 1 week after electrical storm
5. LVEF, measurement method used	
6. CAG	
7. QRS duration and dyssynchrony	
8. Signal-averaged ECG	
9. Microvolt T wave alternans	
10. Electrophysiologic study	
11. Holter ECG	

(イベント間に少なくとも3拍以上の刺激伝導系を介したQRSまたは心室ペースングQRSが存在することとした。

④登録症例数の目標

明確な統計学的根拠はないが、100例程度のE-storm症例を収集できれば、その病態の解明が可能と考えた。一次予防、二次予防の双方が登録された各臨床試験のデータからE-stormの発生率は年間5～10%と推定し^{4)～12)}、最低でも1,000例を2年間追跡調査すれば目標が達成できると判断した。

⑤試験開始からの経緯

各施設の倫理委員会の承認を得て、2010年10月から患者登録が開始され、登録数は予想を上回る速度で増加した。医師の負担軽減、参加施設の医療関係者の方々の深いご理解、CDRの方々の献身的貢献が登録促進に大きく寄与したものである。最終的に2012年7月までに1,570例が登録され、予定より

も早く登録期間を終了することができた。

⑥フォローアップ期間とデータ収集

全例について最低2年間のフォローアップが行われ、2014年6月をもってフォローアップ期間を終了した。植込み時のデータのみならず、フォローアップデータの収集が最も重要であることは論をまたないが、ここでもCDRと事務局の優れた能力が発揮され、極めて高いデータ収集率が試験期間中を通して維持されていた。さらに、試験終了後にも欠落したデータを再度各施設に問い合わせることで、最終的に98.6%の患者を完全に追跡することができた(脱落率1.4%)。

4. 結果

①患者背景

登録された1,570例の平均年齢は62±14歳、男性が78%、一次予防目的が47%、二次予防目的が53%、ICDが68%、CRT-Dが32%であった。基礎

図 1 登録用紙の作成と送付

植込み事例が発生した場合、CDR は登録用紙を手術室へ持参し、医師の指示のもと、患者のカルテを閲覧せずとも知りうる項目を手術中に記入する。また、手術終了後、医師と協力して、残りすべての必須項目を記入し、日本不整脈学会事務局(事務局)へ送付する。事務局は送付されてきた登録用紙をもとに JCDTR Web site にアクセスし、患者情報を入力する。このように用紙の準備、用紙への記入、Web site への入力作業など、従来は医師が行ってきた業務の一部を、CDR と事務局が分担することで、医師の負担を大きく低減させることに成功した。

心疾患は虚血性心疾患が 31%，非虚血性拡張型心筋症が 23%，肥大型心筋症が 13%，Brugada 症候群が 9% である。NYHA 心機能分類ではクラス I が 41%，II が 32%，III が 24%，IV が 3%，平均左室駆出率(LVEF)は $43 \pm 19\%$ であった。

②虚血性心疾患患者に対する ICSD 適応の特徴

図 2 は、ICD 植込み患者について原疾患別に一次予防と二次予防植込み患者数を比較したものである。拡張型心筋症、肥大型心筋症、Brugada 症候群などは一次予防と二次予防患者数は同等である一方、虚血性心疾患は明らかに一次予防が少なく、二次予防の 1/3 程度にとどまっている。図 3 は CRT-D 患者において同様に検討したものであるが、

拡張型心筋症は一次予防が二次予防の 4 倍であるのに比して、虚血性心疾患では 2 倍にも満たない。

③フォローアップ期間

最低 2 年間のフォローアップを行い、登録した 1,570 例のうち、1,549 例のデータが収集され、平均観察期間は 806 日であった。

④適切作動率と E-storm 発生率

追跡可能であった 1,549 例のうち、適切作動が 351 例(22.7%)に、E-storm が 97 例(6.3%)に認められた。適切作動、E-storm とともに、一次予防適応患者に比して二次予防適応患者において有意に高いことが示された(143/731 vs. 208/818 ; Logrank $p = 0.0023$, 29/731 vs. 68/818 ; Logrank $p = 0.0004$)。

図2 植込み型除細動器(ICD)における原疾患別の一次予防と二次予防植込み患者数の比較

非虚血性拡張型心筋症(DCM), 肥大型心筋症(HCM), Brugada症候群(Brugada)において, 一次予防と二次予防の患者数はほぼ同等であるのに比して, 虚血性心疾患(IHD)の一次予防患者が極端に少ないことがわかる。

LQTS: QT延長症候群, ARVC: 不整脈原性右室心筋症

図3 植込み型除細動機能付き心臓再同期療法(CRT-D)における原疾患別の一次予防と二次予防植込み患者数の比較

虚血性心疾患(IHD)における一次予防患者数は二次予防よりも大きい, 非虚血性拡張型心筋症(DCM)に比べると少数にとどまっている。

HCM: 肥大型心筋症

適切作動の発生率は, 虚血性心疾患に比べて拡張型心筋症で有意に高かったが(90/486 vs. 94/347; Logrank $p = 0.0056$), E-stormの発生率は虚血性心疾患と拡張型心筋症, ICDとCRT-D間で差は認められなかった(24/486 vs. 19/347; Logrank $p = 0.78$, 63/1,048 vs. 34/501; Logrank $p = 0.49$). また, 心房細動はE-stormの発生に影響していなかった。

E-stormの有無で2群に分けた検討では, E-storm群は非E-storm群に比して, 有意に二次予防適応が多く(68/97 vs. 750/1,452, $p < 0.002$), LVEFが低く(38 ± 16 vs. 43 ± 17 , $p < 0.005$), QRS幅が広がった(136 ± 40 vs. 126 ± 31 , $p < 0.03$) (表2)。

⑤不適切作動についての解析

ICSD植込み患者に関する車の運転については, 従来から制限が厳しすぎるとの意見が多く寄せられていた。特に不適切作動では, それがたとえ1回の抗頻拍ペーシングでも, 1年間の運転休止期間が設けられており, 規制緩和の可否について, 日本不整脈学会において検討がなされた。その際に科学的なデータに依拠した提案が必須であり, 緊急性を要する課題との判断がなされたため, NIPPON Storm

Studyのデータは当時まだ集計途中であったものの, 中間報告として発表された¹³⁾。これによると, 不適切作動の再発率は低く, その多くは初回不適切作動から180日以内に生じており, 現行の免許保留期間(12ヵ月)については短縮可能と考えられた。このように, ICSDにかかわる科学的データの蓄積が社会的な問題の解決にも貢献できたことは, 喜ばしい限りである。

Ⅲ. 考 察

1. NIPPON Storm Studyの試験デザインについて

最も高いエビデンスレベルの事実を提供するのは, 大規模無作為ランダム化試験である。しかし, 限られた資金や人員のなかでこのような本格的な臨床試験を行うことは容易でなく, 頓挫しかねない。前身のNIPPON Studyはその典型例である。この失敗を糧として計画されたNIPPON Storm Studyは, 単なる登録(非介入)試験ではあるものの, 実現可能な範囲で最大限のデータを収集することに, 差しあたり成功した試験ととらえてよいであろう。本試験のデータの蓄積とその解析が, 我が国における

表2 Electrical Storm あり・なし群の比較

	ESあり n=97	ESなし n=1,452	単変量解析 p 値
臨床的特徴			
性別, 男性(%)	77 (79)	1,132 (78)	0.80
一次予防(%)	29 (30)	702 (48)	0.002
二次予防(%)	68 (70)	750 (52)	
ICD (%)	63 (65)	985 (68)	0.58
CRT-D (%)	34 (35)	467 (32)	
NYHA I (%)	32 (33)	605 (42)	0.12
NYHA II (%)	34 (35)	458 (32)	
NYHA III (%)	30 (31)	338 (23)	
NYHA IV (%)	1 (1)	51 (4)	0.005
左室駆出率 (%)	38±16	43±17	
登録時心電図			
心拍数/分	65±15	66±13	0.24
登録時 AF/AFL (%)	14 (14)	183 (13)	0.64
QRS 幅 (msec)	136±40	126±31	0.03
QT 時間 (msec)	442±69	439±57	0.69
薬物治療			
β遮断薬 (%)	61 (63)	861 (59)	0.52

ES : electrical storm

ICSDの実態を知り、将来のICSD治療のあるべき方向性を考える上での礎となることを期待するものである。

2. 患者背景

本試験に登録されたVT/VFの原疾患については我が国による従来の報告と同様であり、欧米に比べて、虚血性心疾患が少ないのが特徴である。特に一次予防目的のICD使用率の低さが際立っている。虚血性心疾患に対するICDの適応について高い選択性を設けているのは、我が国の虚血性心疾患患者の死亡率、特に突然死発生率が低いという、いくつかのデータに依拠していると思われる。例えばTannoらによると、MADIT-IIの登録基準に該当する我が国の患者の死亡率はMADIT-IIのICD群よりも低く、突然死発生率は年間1%程度である^{14), 15)}。したがって、MADIT-II患者のすべてにICDを適応することは、費用対効果度から考えて、不適切である。しかし、我が国のCHART-2 study (NYHAクラスII-IIIの患者を対象とした臨床試験

で80%以上が虚血性心疾患を有する)によると、LVEF 35%以下で、かつ非持続性VTを有する患者の致死的不整脈イベントは3.2年のフォローアップ期間において16.1% (年間5%)であり、突然死ハイリスク群の抽出が肝要であることが示されている¹⁶⁾。また、我が国における虚血性心疾患に対するICSDの厳格な適応が妥当なものかどうかという問いに答えるべく、日本不整脈学会主催でJID-CAD試験が遂行されている。

3. E-stormの発生率について

NIPPON Storm Studyでは、806日間のフォローアップで6.3%の患者にE-stormが発生した。これは当初の予測より少ない比率であったが、登録者数の大幅増加により、97例のE-storm症例を収集することができた。E-stormの発生予測は困難であるとされているが、本試験と同様に低いLVEF⁶⁾、広いQRS幅などが示されており、これらの組み合わせが最も強力な予測因子であるとする論文もある¹²⁾。

今後はデータの解析を推進し、E-stormが患者の

生命予後に与える影響, E-stormのなかでも特に生命予後を悪化させる malignant type の発見などにつなげていきたいと考えている。また, E-storm から死亡に至るまでの期間などを解析し, この現象がどの程度, 死亡に関連しているかについても検討する予定である。

謝 辞

NIPPON Storm Study を企画, 実行するに当たって試験のアイデアを頂戴した相澤義房先生, 三田村秀雄先生, 甚大なご助言とご支援を頂戴した参加施設の医療関係者諸氏, 全国の CDR の方々, 日本不整脈学会事務局の方々に心から御礼を申し上げる。

〔文 献〕

- 1) Kurita T, Mitamura H, Aizawa Y, Nitta T, Aonuma K, Tsuboi N, Chinushi M, Kobayashi Y, Soejima K, Satomi K, Furushima H, Ohe T, Ogawa S, Kodama I, Ohtsu H, Yamazaki T ; (Nippon ICD Plus Pharmacologic Option Necessity (NIPPON) Investigators) : Japanese randomized trial for investigation of a combined therapy of amiodarone and implantable cardioverter defibrillator in patients with ventricular tachycardia and fibrillation : the Nippon ICD Plus Pharmacologic Option Necessity study design. *Circ J*, 2006 ; 70 : 316 ~ 320
- 2) Satomi K, Kurita T, Takatsuki S, Yokoyama Y, Chinushi M, Tsuboi N, Nitta T, Shoda M, Mitamura H : Amiodarone therapy in patients implanted with cardioverter-defibrillator for life-threatening ventricular arrhythmias. *Circ J*, 2006 ; 70 : 977 ~ 984
- 3) Kurita T, Noda T, Nitta T, Furushima H, Shimizu A, Ohe T, Aizawa Y, Chiba Y : Nippon Storm Study design. *J Arrhythmia*, 2012 ; 28 : 277 ~ 279
- 4) Hohnloser SH, Al-Khalidi HR, Pratt CM, Brum JM, Tatla DS, Tchou P, Dorian P ; SHOCK Inhibition Evaluation with AzimiliDe (SHIELD) Investigators : Electrical storm in patients with an implantable defibrillator : incidence, features, and preventive therapy : insights from a randomized trial. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 3027 ~ 3032
- 5) 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
- 6) Bänsch D, Böcker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M : Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 36 : 566 ~ 573
- 7) Credner SC, Klingenhöben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH : Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators : incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 32 : 1909 ~ 1915
- 8) Exner DV, Pinski SL, Wyse DG, Renfro EG, Follmann D, Gold M, Beckman KJ, Coromilas J, Lancaster S, Hallstrom AP ; AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators : Electrical storm presages nonsudden death : the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation*, 2001 ; 103 : 2066 ~ 2071
- 9) Gatzoulis KA, Andrikopoulos GK, Apostolopoulos T, Sotiropoulos E, Zervopoulos G, Antoniou J, Brili S, Stefanadis CI : Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *Europace*, 2005 ; 7 : 184 ~ 192
- 10) 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
- 11) Dunbar SB, Dougherty CM, Sears SF, Carroll DL, Goldstein NE, Mark DB, McDaniel G, Pressler SJ, Schron E, Wang P, Zeigler VL ; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular Disease in the Young : Educational and psychological interventions to improve outcomes for recipients of implantable cardioverter defibrillators and their families : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2012 ; 126 : 2146 ~ 2172
- 12) Arya A, Haghjoo M, Dehghani MR, Fazelifar AF, Nikoo MH, Bagherzadeh A, Sadr-Ameli MA : Prevalence and predictors of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol*, 2006 ; 97 : 389 ~ 392

- 13) Noda T, Kurita T, Nitta T, Abe H, Watanabe S, Furushima H, Matsumoto N, Toyoshima T, Shimizu A, Mitamura H, Ohe T, Aizawa Y : Appropriate duration of driving restrictions after inappropriate therapy from implantable cardiac shock devices-interim analysis of the Nippon Storm Study. *Circ J*, 2014 ; 78 : 1989 ~ 1991
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Miyata S, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Segawa M, Shimokawa H ; CHART-2 Investigators : Current status of primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter defibrillator in patients with chronic heart failure – a report from the CHART-2 Study. *Circ J*, 2015 ; 79 : 381 ~ 390