

「心不全のモニタリングと治療：バイオマーカーから 遠隔モニタリングまで」

植込み型デバイス遠隔モニタリングシステムによる 心不全の遠隔早期診断：OptiVol警告の基準設定と 診断精度の検討

佐々木 真吾^{1,*} 奥村 謙²

Shingo SASAKI, MD^{1,*} Ken OKUMURA, MD, FJCC²

¹弘前大学大学院医学研究科不整脈先進治療学講座, ²同 循環器呼吸器腎臓内科学講座

要 約

心不全の早期予知, 早期診断は心不全管理においてきわめて重要であり, 遠隔モニタリングによる心不全の遠隔診断法の確立が試みられている. Medtronic社の植込みデバイスを用いた遠隔モニタリングシステム (Medtronic CareLink Network: CL) は, 持続的胸郭内インピーダンスモニタリング (OptiVol) により, 心不全の遠隔診断法として期待されている. 今回われわれは, ICD/CRT-Dが植え込まれた慢性心不全90例 (平均年齢65±12歳, 男性70例, ICD 48例, CRT-D 42例, LVEF 32±6%) を対象に, OptiVolの心不全診断における診断精度とOptiVolにより算出されるOptiVol Fluid Index (OVFI) の臨床的有用性を検討した. 観察期間 (平均400±172日) 中, 90例中80例 (88%) で計589イベントのイベント送信が確認され, OptiVol警告は188イベント (32%) であった. OptiVol警告のうち心不全増悪と判断されたのは47イベント (25%) であり, 非心不全増悪イベント (141イベント) では原因不明のOVFIの上昇が最多 (44%) となったほか, 発作性AFや運動過多, 非持続性心室頻拍など多彩な原因による上昇が認められた. OVFIの上昇パターンの解析では, 心不全に関連したOVFIの場合には緩徐に閾値上へと上昇し長期間持続する特徴が認められ, 心不全の診断精度に関するROC曲線から算出されるOVFIのcut-off値は130.4 (Ω) (AUC 0.906), 感度90.0%, 特異度81.6%であった.

<Keywords> 遠隔モニタリング
胸郭内インピーダンス

OptiVol
OptiVol Fluid Index

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 170 – 175

諸 言

心不全では, 心機能と腎機能の低下が緩徐に進行していくことが知られている¹⁾. 心不全増悪による入退院を繰り返す慢性心不全では, この悪循環が繰り返されることにより心機能, 腎機能はさらに低下し, 生命予後が悪化する. わが国の慢性心不全治療ガイドライン (2010年改訂版)²⁾においても, 一般管理Class I適応として「体重測定と臨床症状のモニタリング」が推奨されており, 心不全の早期予知, 早期診断は

心不全管理・治療においてきわめて重要である. 一方, 従来の日常診療や臨床検査による心不全の早期予知・診断には限界があり, 遠隔モニタリングによる心不全の遠隔診断法の確立が試みられている. Tele-HF study³⁾では, 電話回線を用いて患者の自宅から心不全症状の有無と体重変化をモニタリングする方法を適用した群と通常治療群との間で, 180日間のイベント発生率の比較がなされたが, 両群間で再入院率, 全死因死亡率の差は認められず, 逆に心不全症状の有無と体重変化のみのモニタリングでの限界が示された.

胸郭内インピーダンスは総体液量, 肺動脈楔入圧と逆相関することが証明されており⁴⁾, 持続的モニタリングによる心不

*弘前大学大学院医学研究科不整脈先進治療学講座
036-8562 弘前市在府町5
E-mail: sshingo@cc.hirosaki-u.ac.jp

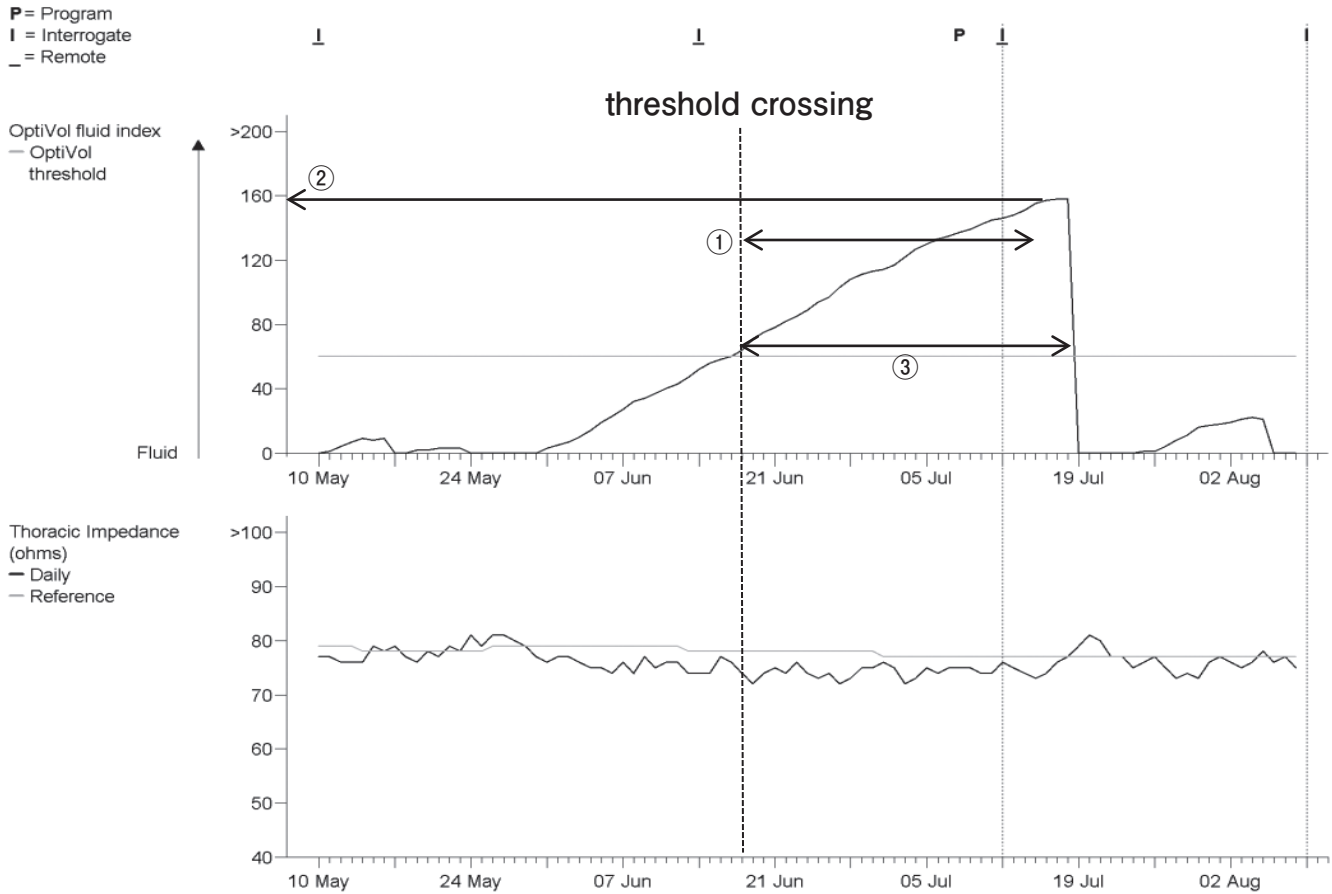


図1 OVFIの上昇パターンとその解析方法。
OptiVol 警告イベントにおいて、①OVFIの閾値（60 Ω）上への上昇（threshold crossing）からpeak値に達するまでの時間、②peak値、③閾値上の上昇期間を計測した。

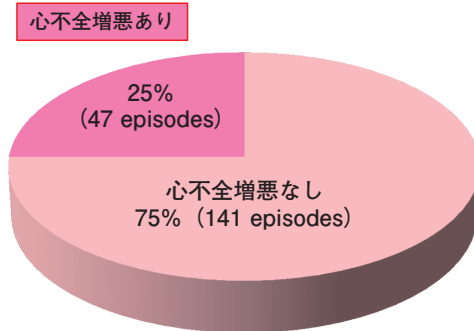
全の早期診断が期待されている。Medtronic社の植込みデバイスを用いた遠隔モニタリングシステム（Medtronic CareLink Network: CL）は、デバイスの動作不良や不整脈イベントの早期検出、さらには持続的胸郭内インピーダンスモニタリング（OptiVol Fluid Status Monitoring: OptiVol）により、デバイス植込み患者のquality of life (QOL) と生命予後の改善に有効と考えられている。OptiVolにより検出される胸郭内インピーダンスの変化から算出される指標であるOptiVol Fluid Index (OVFI) は胸郭内インピーダンスの変化をより明確に可視化した指標であり、頻回かつ長期間のOVFIの閾値上への上昇が心不全増悪と相関することが報告されている⁵⁾。すなわち、OVFIの変化を詳細に検討することにより、心不全増悪の早期予知と心不全入院を減少させることが可能と考えられる。今回われわれは、心不全の遠隔早期診断法としての

OptiVolの診断精度と、OVFIによる心不全管理の有用性について検討した。

対象と方法

対象は心不全のリスクを伴う器質的心疾患を有し、心臓突然死一次または二次予防目的にMedtronic社製ICD/CRT-Dが植え込まれた慢性心不全90例（平均年齢65 ± 12歳、男性70例、ICD 48例、CRT-D 42例、LVEF 32 ± 6%）。基礎心疾患の内訳は冠動脈疾患（CAD）34例（38%）、拡張型心筋症（DCM）27例（30%）、肥大型心筋症（拡張相肥大型心筋症を含む）17例（19%）、不整脈源性右室心筋症（ARVD/C）6例（3%）、サルコイドーシス4例（4%）、先天性心疾患および弁膜症術後5例（6%）であり、非虚血性心筋症例の割合が56%と優位であった。CLの送信間隔は月1

OptiVol 警告における心不全増悪の割合



非心不全増悪例での OptiVol 警告の要因

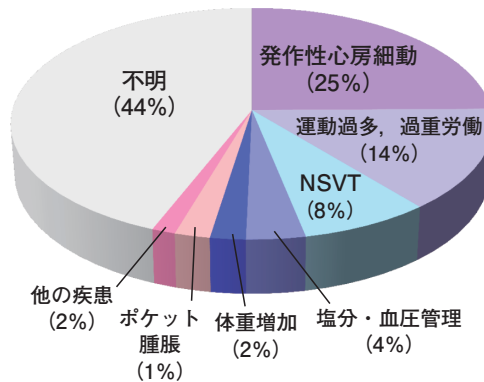


図2 OptiVol 警告と心不全イベントの割合.

OptiVol 警告 (188 イベント) のうち心不全増悪と判断されたのは47イベント (25%), 非心不全増悪と判断されたイベントは141 イベントであった. 非心不全増悪と判断されたイベントの原因 (患者診察, 電話による調査, デバイスデータから総合的に判断) の内訳は原因不明のOVFIの上昇が最多 (44%) であり, 発作性 AF (25%), 運動過多や過重労働 (14%), 非持続性VT (8%), 塩分過多や血圧コントロールの悪化 (4%), 体重の増加 (2%), ポケット腫脹や呼吸器疾患などであった.

回の定期送信とし, CLで送信された全イベントを解析対象とした.

OptiVol (version 1.0) で検出されたOptiVol警告イベントを対象に, OVFIの閾値上への上昇からpeakに達するまでの期間とpeak値, 閾値上の上昇期間を計測し, 実際の心不全イベントとの関連性を検討した (図1). 心不全増悪は, OVFIの閾値上への上昇開始後30日以内に心不全症状の増悪, 胸部X線の肺うっ血所見, 血漿BNP値の上昇の3項目中2項目が陽性的場合と定義した. OVFIのpeak値の解析においてはCLでの計測の限界である200 (Ω) を超えるOVFIの上昇を認めた場合には200 (Ω) として解析を行った.

本研究の実数値は平均値 \pm 標準偏差で表記した. 2群間の有意差検定にはStudent t検定を用い, $p < 0.05$ を有意と判定した.

結果

1. CLによるイベント送信

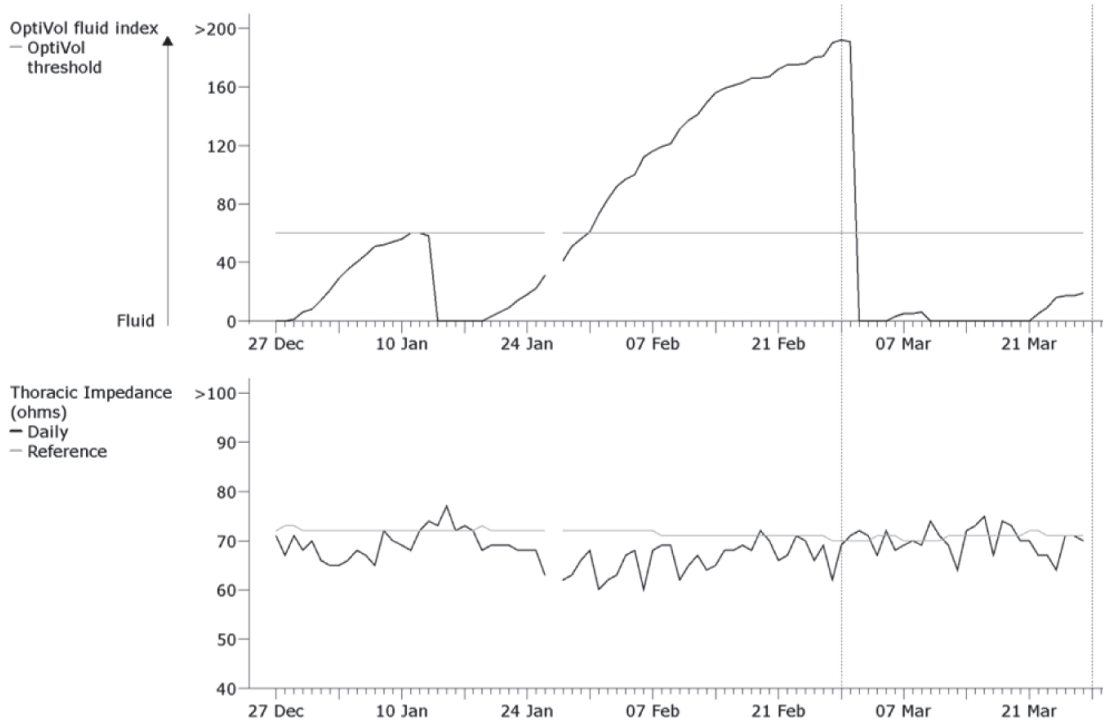
観察期間 (平均 400 ± 172 日) 中, 90例中80例 (88%) で計589イベントのイベント送信が確認された. イベントの内訳

はOptiVol警告188イベント (32%), 発作性心房細動および心房粗動 (AF/AFL) 156イベント (26%), 心室頻拍 (VT)/心室細動 (VF) に対する適正作動 32イベント (5%), 非持続性VT 99イベント (17%), デバイス不適切作動25イベント (4%), 上室性頻拍12イベント (2%), CRTデバイスにおけるペーシング率の低下59イベント (10%), その他 (デバイス電池消耗など) が34イベント (3%) であった. イベントの割合ではOptiVol警告が最多であり, 90例中59例 (66%) で認められた.

2. OptiVol 警告イベント

OptiVol 警告 (188 イベント) のうち心不全増悪と判断されたのは47イベント (25%) であった. 非心不全増悪イベント (141 イベント) の内訳は原因不明のOVFIの上昇が62イベント (44%) と最多であり, 発作性 AF 35 イベント (25%), 運動過多や過重労働20 イベント (14%), 非持続性VT 11 イベント (8%), 塩分過多や血圧コントロールの悪化5 イベント (4%), 体重の増加3 イベント (2%), ほかにポケット腫脹や呼吸器疾患などであった (図2).

A. 心不全増悪あり (47 episodes)



B. 心不全増悪なし (141 episodes)

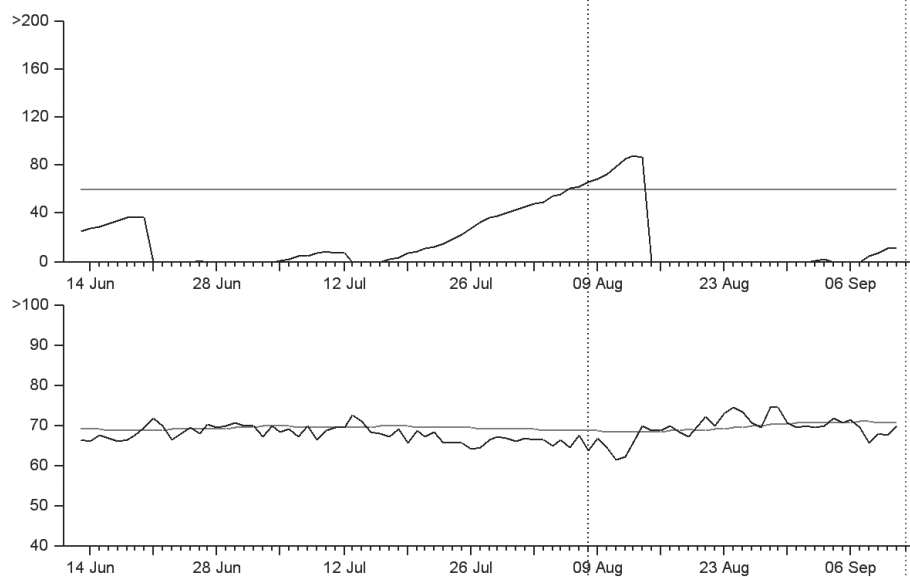


図3 心不全増悪時のOVFI上昇パターンの特徴.

A: 心不全増悪群のOVFIの上昇パターン. OVFI peakまでの期間: 20.6 ± 8.6 (days), OVFI上昇の期間: 44.3 ± 30.7 (days), OVFIのpeak値: 181.1 ± 36.3 (Ω).

B: 非心不全増悪群のOVFIの上昇パターン. OVFI peakまでの期間: 11.0 ± 8.8 (days), OVFI上昇の期間: 14.9 ± 12.9 (days), OVFIのpeak値: 101.8 ± 39.0 (Ω).

心不全増悪群ではthreshold crossingからOVFIのpeak値に達するまでの時間, 閾値上への上昇期間が有意に延長しており, OVFIのpeak値も有意に高値であった ($p < 0.0001$).

3. OVFI上昇パターンと心不全の関連

個々のOVFIの上昇パターンを解析した結果、閾値上への上昇からpeakに達するまでの期間は心不全増悪を伴うOVFIの上昇（心不全増悪群）では 20.6 ± 8.6 日間、心不全増悪を伴わないOVFIの上昇（非心不全増悪群）では 11.0 ± 8.8 日間であり、心不全増悪群で有意に延長していた ($p < 0.0001$)。閾値上への上昇期間は心不全増悪群では 44.3 ± 30.7 日間、非心不全増悪群では 14.9 ± 12.9 日間であり、心不全増悪群で有意に延長していた ($p < 0.0001$)。OVFIのpeak値は心不全増悪を伴うOVFIでは 181.1 ± 36.3 (Ω)、非心不全増悪時では 101.8 ± 39.0 (Ω) であり、心不全群で有意に高値であった ($p < 0.0001$) (図3)。心不全の診断精度に関するROC曲線から算出されるOVFIのcut-off値は130.4 (Ω) (AUC 0.906)、感度90.0%、特異度81.6%であった (図4)。

考 察

胸郭内インピーダンスの変化が、総体液量、肺動脈楔入圧の変化と有意な相関関係を示すことは、これまでに数多く報告されている。Medtronic社の植込みデバイスに搭載された持続的胸郭内インピーダンスモニタリングであるOptiVolは、デバイスを用いた持続的な胸郭内インピーダンス測定によりデイリーインピーダンス (DI) を計測し、植込み40日後から4日間のDIの平均によりレファレンスインピーダンス (RI) が算出される。OVFIはRIとDIの差の積算から算出される指標であり、より明確かつ可視的にも体液量の増加や肺動脈楔入圧の上昇を表示し、日常診療における心不全の早期診断への活用が試みられている。

一方、胸郭内インピーダンスの変化と心不全症状、臨床イベントとの関連付けは困難とされ、Ypenburgらの報告⁶⁾でもOptiVol警告 (OVFIの閾値は60 Ω に設定) が発生した患者において実際に心不全症状が認められたのは33%のみであり、心不全診断において偽陽性例も多く認められることが問題視されていた。今回のわれわれの検討は慢性心不全患者を対象にしたものであるが、OptiVol警告が発生した患者において心不全増悪が認められたのは25%のみであり、心房細動や心室性不整脈、デバイス作動、さらには患者ADLや肺疾患など多様な原因によりOVFIの増加が認められた。

これらの理由から、OptiVolの心不全診断の精度を上昇させるためには新たなアプローチが必要と考えられ、本検討においてわれわれは個々のOptiVol警告イベントにおける、

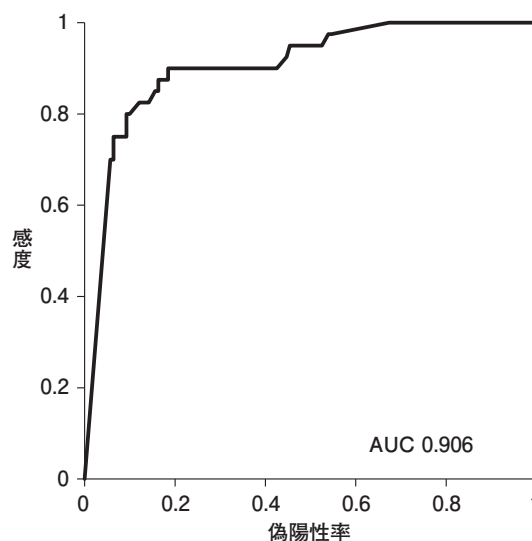


図4 心不全の診断精度に関するROC曲線。

心不全の診断精度に関するROC曲線から算出されるOVFIのcut-off値は130.4 (Ω) (AUC 0.906)、感度90.0%、特異度81.6%であった。

OVFIの上昇パターンの解析を行った。その結果、緩徐に閾値上へと上昇し長期間持続する130 Ω を超えるOVFIの上昇は慢性心不全の増悪と関連性が高く、OptiVolを用いた心不全診断の精度を向上させる可能性が示唆された。一方、今回われわれが用いた心不全増悪の定義はうっ血の臨床徴候が確認された時点と想定され、心不全発症前の早期予知という点では不十分と考えられる。PARTNER-HF試験⁷⁾では、デバイスに搭載されたOptiVolの著明な増加 (>100 Ω) もしくはOptiVolとCardiac Compassに搭載される、他の診断パラメータを用いたデバイス統合診断機能による心不全の早期予知、早期診断における有用性が示されている。OptiVol、さらにはデバイスから得られた臨床情報をどのように統合し、心不全のリスクを層別化し心不全の早期診断法を確立するかが今後の課題と考えられる。

結 語

OptiVol 1.0におけるOptiVol警告イベントには心不全増悪以外の偽陽性例も多く含まれるが、OVFIの上昇パターンを解析することにより診断精度を改善することが可能である。特に、緩徐に閾値上へと上昇し長期間持続する130 Ω を超えるOVFIの上昇は、慢性心不全の増悪と関連性が高い。一方、遠隔モニタリングを用いた心不全増悪の早期予知にはOVFIの上昇パターンの解析のみでは不十分であり、デバイスから

得られた臨床情報とどのように統合し、またリスクの層別化による心不全増悪の早期診断法を確立するかが今後の課題と考えられる。

文 献

- 1) Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 11G-17G.
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年度合同研究班報告）慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）（http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf）
- 3) Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon BV, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2301-2309.
- 4) Yu CM, Wang L, Chau E, Chan RH, Kong SL, Tang MO, Christensen J, Stadler RW, Lau CP. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005; 112: 841-848.
- 5) Small RS, Wickemeyer W, Germany R, Hoppe B, Andrulli J, Brady PA, Labeau M, Koehler J, Sarkar S, Hettrick DA, Tang WH. Changes in intrathoracic impedance are associated with subsequent risk of hospitalizations for acute decompensated heart failure: clinical utility of implanted device monitoring without a patient alert. *J Card Fail* 2009; 15: 475-481.
- 6) Ypenburg C, Bax, J, Van der Wall E. Intrathoracic impedance monitoring to predict decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 554-557.
- 7) Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, Pu W, Sarkar S, Porter CB, Pavri BB, O' Connor CM; PARTNERS Study Investigators. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations results from PARTNER-HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1803-1810.