

恒久的ペースメーカー埋込後の Rubenstein III 型洞不全症候群 における恒久性心房細動固定化率 —— ペーシングモードの比較 ——

根 本 聡 子 石 川 眞一郎 松 山 明 正
大 沢 真 悟 林 裕 作

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

(受付 平成 17 年 10 月 14 日)

COMPARISON OF PROGRESSION TO CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION BETWEEN ATRIAL PACING AND DUAL-CHAMBER PACING IN RUBENSTEIN III TYPE SICK-SINUS SYNDROME : A RETROSPECTIVE STUDY

Satoko NEMOTO, Shinichiro ISHIKAWA, Akimasa MATSUYAMA,
Shingo OSAWA, and Yusaku HAYASHI

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

We performed a retrospective study to compare atrial pacing and dual-chamber pacing in Rubenstein III sick-sinus syndrome and to determine which mode of pacing has a higher risk of progression from paroxysmal atrial fibrillation (AF) to chronic AF (CAF). The subjects were 113 patients with Rubenstein III sick-sinus syndrome, 63 treated with atrial pacing and 50 treated with dual-chamber pacing, aged 42 to 93 years (mean age, 70.2 years), with a follow-up time of 1 to 20 years (mean, 8.4 years). The incidence of AF was higher with dual-chamber pacing (40%) than with atrial pacing (9.5%). The mean period before AF fixation did not differ significantly between atrial pacing (6.2 years; range, 2 to 13 years) and dual-chamber pacing (6.3 years; range, 2 to 15 years). The incidence of heart failure and of cerebrovascular accident and the mortality rate were higher with dual-chamber pacing (22.0%, 24.0%, and 26.0%, respectively) than with atrial pacing (7.9%, 9.5%, and 12.7%, respectively). Because the presence of cardiac ventricular pacing is the only difference between the pacemakers, it might be associated with progression to CAF.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2006 ; 121 : 63-7)

Key words: sick-sinus syndrome, Rubenstein III, pacemaker, atrial pacing, dual-chamber pacing, atrial fibrillation

I. 緒 言

心房細動は脳梗塞の危険因子として注目されている。非弁膜症性心房細動患者の脳梗塞発症率は平均 5%/年であり、心房細動のない人々の 2~7

倍高い¹⁾⁻³⁾。洞不全症候群、就寝中 Rubenstein III 型では恒久的心房細動に固定する率が高く、植え込まれるペースメーカーのモードによりその頻度に差があることも明らかになってきた。これまでの観察研究から、生理的ペーシングモードの

atrium-atrium-inhibit (以下 AAI) や double-double-double (以下 DDD) は、非生理的ペーシングモードである ventricle-ventricle-inhibit (以下 VVI) よりも脳卒中や心不全の発症率が低いことが明らかにされている⁴⁾。また、Anderson らが洞不全症候群症例を対象に行った前向きの無作為比較試験では、7 年間の追跡結果で AAI モードでの恒久的心房細動固定化率、脳卒中発症率、死亡率はいずれも VVI モードと比較して有意に低率であった⁵⁾。

DDD ペーシング下で恒久的心房細動固定化を起こす原因として、Table 4 のような機序が考えられている⁶⁾。このような観点から、心房心室の同期性は保たれている DDD モードも、右室でペーシングをするため右室より遅れて左室収縮が起こり、必ずしも生理的とはいえない。実際、洞不全症候群では AAI モードよりも DDD モードの方で恒久的心房細動固定化率が高いことが観察研究や介入試験で確認されている^{7,8)}。

今回、我々は洞不全症候群の中でも心房細動の発作頻度の高い Rubenstein III 型を対象に AAI モードと DDD モードとの間で恒久的心房細動固定化率を後ろ向き調査により比較したので報告する。

II. 対 象 と 方 法

症例は Rubenstein III 型の洞不全症候群 113 例 (AAI ペースメーカー 63 例, DDD ペースメーカー 50 例) で、DDD ペースメーカーの植え込みは主治医の判断で決定されたが、AAI ペースメーカーの選択は Table 1 に示す Rosenqvist らの基準に従った⁹⁾。症例を AAI モード植え込み群 (AAI 群)、DDD モード植え込み群 (DDD 群) に分け、恒久的心房細動固定化率を比較した。さらに、各群の観察期間の長短による差があることを考慮し、植え込みから 5 年間の観察が可能であった症例を対象を絞って 5 年以内の各群での恒久的

Table 1. The standard of choice of AAI mode

- Absence of bundle branch block, particularly two bundle branch block
- Wenckebach block point is over 120 bpm
- Absence of first-degree atrio-ventricular block

心房細動固定化率に差があるかどうかを検討した。また、調査期間中の各群における植え込み後の心不全発症率、脳血管障害発症率、死亡率ならびに死因、それぞれのイベント発生までの期間について、両群間での比較を行った。なお、本研究は「東京慈恵会医科大学倫理委員会規程」に従って行った。

III. 結 果

AAI および DDD 各群の年齢構成、男女構成、平均観察期間、基礎疾患などの臨床的背景は、年齢 42-93 歳 (平均 70.2 歳)、男女比は 46:67、観察期

Table 2. Baseline characteristics at the time of pacemaker implantation

	AAI	DDD
Number of patients	63	50
Age (yrs)	73.5±19.5	63.5±19.5
Female (n)	40	27
Mean follow-up (yrs)	7±6	10.5±9.5
Underlying disease		
isolation	41	22
coronary artery disease	7	13
valvular disease	3	3
cardiomyopathy	2	3
heart failure	1	0
cerebro-vascular accident	3	0

Table 3. Complications and death

	AAI	DDD
Complication		
heart failure	5 (3.4, 1-8)	11 (5.6, 1-10)
cerebro-vascular disorder	6 (6.0, 3-10)	12 (6.3, 3-11)
Death and cause of death	7 (5.6, 3-9)	13 (9.8, 1-15)
heart failure	0	2 (9.5, 7-12)
cerebro-vascular disorder	2 (5, 5)	0
lung cancer	0	1 (3)
pneumonia	1 (7)	0
ventricular arrhythmia	1 (5)	0
pancreatic cancer	1 (3)	0
acute leukemia	0	1 (10)
chronic respiratory failure	1 (9)	0
unknown	1 (5)	7 (9.6, 1-15)

*() shows the number of average years, the number of years range to event outbreak, for only one case years itself

間は1-20年(平均8.4年),基礎疾患は孤立性63例,高血圧性心疾患19例,虚血性心疾患20例,弁膜症6例,心筋症5例であった(Table 2).経過観察中の恒久的心房細動固定化率はAAI群で63例中6例の9.5%,DDD群で50例中20例の40%でありDDD群で固定化率が高かった(χ^2 検定, $p=0.00013$).固定した症例での固定するまでの期間はAAI群で2-13年(平均6.2年),DDD群で2-15年(平均6.3年)で両群間に有意差はなかった(Mann-Whitney U検定, $p=0.94$).植え込み後の合併症の内訳および死亡例の死因をTable 3に示した.植え込み後の心不全発生率,脳卒中発生率,死亡率はそれぞれ7.9%:22.0%, 9.5%:24.0%, 12.7%:26.0%であった.心不全はAAA群のみ,脳血管障害はDDD群のみで死因となっていた.

なお,DDDペースメーカー植え込み例の中には完全右脚ブロックや左脚ブロックなどの心室内伝導障害を合併している例,第1度房室ブロック例,心房ペーシングによるWenckebach Block Pointが120 bpm以下の例が含まれている.これらの症例ではRosenqvistの基準に従い,DDDペースメーカー植え込みを余儀なくされている.これらの症例を除外した場合の恒久的心房細動固定化率はAAI群で63例中6例の9.5%,DDD群で48例中19例の39.6%でDDD群で固定化率が高かった(χ^2 検定, $p=0.00017$).固定するまでの期間はAAI群で2-13年(平均6.2年),DDD群で2-15年(平均6.3年)で両群間に有意差はなかった(Mann-Whitney U検定).

Table 4. The mechanism that DDD mode pacing is thought to be associated with progression to CAF

- Atrial contraction and increasing of atrial pressure at the timing of atrio-ventricular valve closing in conjunction with ventriculo-atrial conduction
- Left atrial load cause by left ventricular functional disorder due to right ventricular apical pacing
- Left atrial load cause of a mitral valve regurgitation due to right ventricular apical pacing

(Cannan CR et al. PACE 1997; 20: 735)

また,AAI群に比較してDDD群には観察期間の長い傾向があるため一元的な比較が困難であることを考慮し,各群の観察期間を埋め込みから5年間および10年間に限定した場合についてさらに検討した.死亡例などの中断例を除き5年間の観察が可能であった症例で5年以内に心房細動の固定化が見られた症例を抽出した各群の症例数および年齢は,AAI群で43例(52-93歳,平均72.3歳),DDD群で47例(42-83歳,平均63.3歳)であった.各群での5年観察期間中の心房細動固定化率はそれぞれ43例中3例の6.98%および47例中8例の17.0%であり,DDD群で高い傾向が見られたが有意差はなかった(χ^2 検定, $p=0.146$).10年間の観察期間中での恒久的心房細動固定化率は,AAI群16例中5例の31.3%,DDD群37例中18例の48.6%であり,やはりDDD群で高い傾向であったが有意差はなかった(χ^2 検定, $p=0.241$).

IV. 考 察

これまでの後ろ向き調査では,洞不全症候群におけるAAIペースメーカーとDDDペースメーカー植え込み例での恒久的心房細動固定化率は小坂井らの報告では,5年間の観察でそれぞれ22%:36%で,前者で少ないことが示唆されている⁷⁾.今回の我々の調査結果も同様であったが,恒久的心房細動固定化率は,全体では前者で9.5%,後者で39.6%と,これまでの報告と数値的に乖離がみられた.経過年数と固定化率の間にFig. 1に示すような関連がみられたことから,調査期間を5年および10年の一定の範囲に区切り検討を加えたところ,5年間ではそれぞれ6.98%:17.0%,10年間ではそれぞれ31.3%:48.6%となった.埋め込み

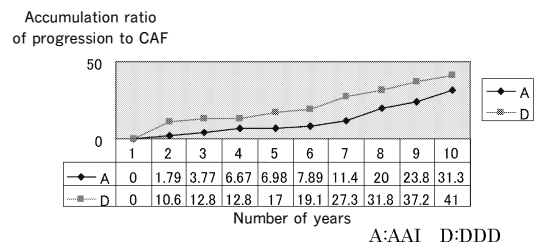


Fig. 1 The ratio of progression to CAF on Every Observation Period

からの経過年数が短い間はDDD群ではAAI群と比較して恒久的心房細動が発生しやすい傾向が著しいが、経過年数が長くなるに従い恒久的心房細動固定化は両群ともに増加する傾向がみられたため、年数経過とともに次第にAAI群とDDD群間の差が狭まることが予想された。これまでの報告間では調査期間が異なっており、恒久的心房細動固定化率が報告ごとに異なっていたものと思われた。

Andersenらは前向きに洞不全症候群をAAI群とDDD群とに無作為に振り分け、その恒久的心房細動固定化率、脳卒中発生率、死亡率に対する介入比較試験を行い、5年間での結果を中間報告している⁵⁾。その詳細では、恒久的心房細動固定化率はDDD群で高く、脳卒中発生率はDDD群で高い傾向を示したが、死亡率には有意差がなかった(Mann-Whitney U検定)。

発作性心房細動症例の恒久的心房細動固定化率についての調査では、1年で約8.6%、5年で24.7%とする最近の報告¹⁰⁾や、平均32.6カ月で16.5%であるとする報告¹¹⁾などがある。これに対し、今回の私達の調査ではRubenstein III型洞不全症候群における恒久的心房細動固定化率は、調査期間中を通してAAI群で9.5%とほぼ同頻度であるが、DDD群では39.6%と高かった。両ペースメーカーの相違は心室ペーシングの有無だけなので、心室ペーシングが恒久的心房細動の固定化に関与している可能性が考えられる。その理由としては、Table 4のような機序が推察されている⁴⁾。とくに右室ペーシングが左心機能を障害する報告が散見される¹²⁾。また、右室ペーシングにより心電図は完全左脚ブロック波形となるが、この場合、僧帽弁閉鎖前に左室収縮が起こることにより僧帽弁閉鎖不全を招き、左室不全をきたすと考えられている。心房細動は心不全例で固定化しやすいことが知られており¹³⁾、左室機能を介した心房負荷が心房細動の発作頻度の増加、持続時間の遷延化、さらには固定化に寄与している可能性がある。完全左脚ブロックを合併した心不全に対して、その左室負荷を軽減する目的で心室同期療法が行われているのは周知のところであるが¹⁴⁾、これは左室負荷軽減により心房細動の発生を防ぐことが期待できる。

本研究の問題点として、AAIペースメーカーかDDDペースメーカーかの選択が無作為ではなく主治医の判断で決定されたこと、AAI群に比較してDDD群での観察期間が長いこと、全期間で比較するとDD群で心房細動固定化に至る率が見かけ上高くなる可能性があること、症例により担当医によって抗不整脈薬がどこまで投与されたかに差がある可能性、調査前および調査中にAAI群とDDD群とで心機能が同等であったかどうかの検証がされていないこと、P波の波高や左房径についてのデータがないことなどが指摘される。

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なご指導ならびにご校閲を賜りました望月正武教授に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
- 2) Krahm AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
- 3) Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. *Circulation* 1999; 99: 3028-35.
- 4) Heilbron RG, Lamas GA. Does physiologic pacing improve survival in sinus node dysfunction? an evidence-based approach. In: Barold SS and Mugica J editors. *Recent advances in cardiac pacing*. New York: Futura Publishing Company, Inc; 1998. p. 411-32.
- 5) Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, et al. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-6.
- 6) Cannan CR, Higano ST, Holmes DR. Pacemaker induced mitral regurgitation: an alternative form of pacemaker syndrome. *PACE* 1997; 22: 735-8.

- 7) Kosakai Y, Ohe T, Kanakura S. Long term follow-up of incidence of embolism in sick sinus syndrome after pacing. *PACE* 1991; 14: 680.
- 8) Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK, Andersen HR. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomized trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. *Heart* 2004; 90: 661-6.
- 9) Rosenqvist M, Obel IW. Atrial pacing and the risk for AV block: is there a time for change in attitude? *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12: 97-101.
- 10) Charls RK, Karin HH, Mario T, George JK, Stuart JC, Martin G, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian registry of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005; 149: 489-96.
- 11) 新 博次, 野村敦宣, 遠藤康実, 小野寺威夫, 斉藤寛和, 井野 威 ほか. 発作性心房細動の管理と予後: 発作性心房細動の停止と慢性化例の臨床的特徴. *Jpn J Electrocardiol* 1994; 14: 93-9.
- 12) Nielsen JC, Bottcher M, Nielsen TT, Pedersen AK, Andersen HR. Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber atrial or dual chamber pacing: effect of pacing mode and rate. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1453-61.
- 13) 熊谷浩一郎, 中島英子, 朔啓二郎. 心房細動の慢性化に及ぼすセニノーアンジオテンシン系の役割. *Jpn J Electrocardiol* 2002; 22: 390.
- 14) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, Marco TD, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.