

# 主論文

An improved algorithm calculated from intrathoracic impedance can precisely diagnose preclinical heart failure events: Sub-analysis of a multicenter MOMOTARO (Monitoring and Management of OptiVol Alert to Reduce Heart Failure Hospitalization) trial study

(胸郭内インピーダンスから計算された新しいアルゴリズムは早期心不全イベントを診断しうる：多施設共同 MOMOTARO trial study のサブ解析)

## 【緒言】

心不全は入院の原因として多くを占めており、呼吸困難や易疲労感などの症状の観察や体重測定は心不全入院を回避する上での十分な予測因子とはなっていないのが現状である。植込み型デバイスから得られる胸郭内インピーダンス値は、肺動脈圧と相関し肺うっ血の指標となり、心不全徴候の出現前に心不全増悪を予測できる可能性がある。

Medtronic 社の OptiVol アラートシステムは胸郭内インピーダンス値を元に計算され、早期の心不全を予測する目的で作られたアルゴリズムである。このアルゴリズムは胸郭内インピーダンスがリファレンスラインを下回った際に Fluid Index として加算され、Index が 60 を超えた際にアラートとなる。

しかしながら感度、特異度ともに 60%と低いとの報告や、陽性的中率も 38.1%と低いとの報告もある。当院で以前に施行した MOMOTARO study でも、登録時と比較してアラート時に脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の有意な上昇は認めておらず、偽陽性のアラートを多く認めていた。これらを改善する目的で新しいアルゴリズムである OptiVol 2.0 が開発されたが、以前のバージョンである OptiVol 1.0 と比較した文献的考察は少ない。

今回我々は MOMOTARO study で得られた BNP 値を含む血液検査、心臓超音波検査など諸検査で得られたデータなどを再分析し、OptiVol 2.0 の新しいアルゴリズムが、早期心不全を診断しうるかについて検討することを目的とした。

## 【対象と方法】

対象は MOMOTARO study に登録された患者であり、この研究は OptiVol 1.0 アラートの早期心不全診断能を調査した多施設共同の前向き観察研究である。植込み型除細動器 (ICD)、両室ペーシング機能付き植込み型除細動器 (CRT-D) を植込み後の症例で、心不全徴候がない症状安定時を登録時として BNP を含む血液検査、胸部レントゲン、心臓超音波検査を施行した。また OptiVol アラートとなった時をアラート時として登録時と同じ検査を施行していた。

まず我々は MOMOTARO study で得られた各症例の胸郭内インピーダンスを元に、OptiVol 1.0 でアラートとなった患者が、OptiVol 2.0 のアルゴリズムでもアラートとなったかをシミュレーションソフトを用いて解析した。シミュレーション精度は OptiVol 2.0 のアルゴリズムが植込まれている患者を無作為に 50 例抽出し、シミュレーションと比較検討した。

シミュレーションの結果、OptiVol 2.0 でもアラートとなった群を”OptiVol 2.0 positive group” とし、OptiVol 2.0 ではアラートとならなかった群を”OptiVol 2.0 negative group” とした。様々な検査データを元に OptiVol 2.0 アラートの精度を検証した。

MOMOTARO study より、OptiVol 1.0 は偽陽性率が高いが、登録時と比較してアラート時の胸郭内インピーダンス値が 4%以上低下している場合には有意な log BNP 上昇を来しており、心不全徴候を認めていた。また偽陽性率が高くなる原因として、胸郭内インピーダンスの推移が 3 パターンあることを見出した。“cross to reference” は、リファレンスラインを上回る時もあるがすぐに下回るために、Index として加算されアラートとなるパターンである。“spontaneous recovery” は、一時的に胸郭内インピーダンスが低下し、その後数日で改善傾向であるもののリファレンスラインに戻るまでに Index が加算された結果、アラートと

なるパターンである。“temporary elevation”は、長期的な血管内脱水などにより胸郭内インピーダンスが高い状態を維持した期間がありリファレンスラインが上昇し、その後脱水の改善により通常のインピーダンスに戻るもリファレンスラインを下回るために Index が加算されアラートとなるパターンである。これらのパターンについても OptiVol 2.0 で改善されているか検証した。

## 【結果】

2010年4月から2011年8月の間で12施設200例がMOMOTARO studyで登録され、5例は除外基準に抵触していた。平均年齢は $66.3 \pm 11.3$ 歳で、左室駆出率は $44.3 \pm 14.3\%$ 、BNPは $254 \pm 275$  mg/dlであった。

平均フォローアップ期間は658日であり、この間に154例のOptiVol 1.0アラートを認め、胸郭内インピーダンスデータを抽出可能であったのは150例であった。OptiVol 1.0では、登録時とアラート時のlog BNPは有意差を認めなかった( $2.22 \pm 0.46$  vs.  $2.23 \pm 0.47$ ,  $p = 0.48$ )。シミュレーションの結果、OptiVol 2.0でもアラートを認めた”OptiVol 2.0 positive group”37例では、有意なlog BNPの上昇を認めていた( $2.40 \pm 0.46$  vs.  $2.27 \pm 0.52$ ,  $p = 0.009$ )。また、OptiVol 1.0ではアラートであったが2.0ではアラートとはならなかった”OptiVol 2.0 negative group”113例では、log BNP値に有意差を認めなかった( $2.20 \pm 0.44$  vs  $2.18 \pm 0.46$ ,  $p=0.16$ )。

“OptiVol 2.0 positive group”において、アラート時の胸郭内インピーダンスが登録時の4%以上の低下を示していたのは62%であり、偽陽性率は38%となった。また同様に”OptiVol 2.0 negative group”では偽陽性率は80%であった。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、クレアチニンの血液所見は”OptiVol 2.0 negative group”では有意差は認めなかったが、”OptiVol 2.0 positive group”では登録時と比較して有意差を認めており、心臓超音波検査では下大静脈径で有意差を認めていた。

OptiVol 1.0の偽陽性パターンを分類した“cross to reference”について、OptiVol 2.0のアルゴリズムではBNP上昇を伴わない偽陽性アラートが91%減少( $p < 0.001$ )し、“spontaneous recovery”では88%減少( $p = 0.003$ )、“temporary elevation”では有意差は認めないものの63%減少( $p = 0.14$ )していた。

シミュレーション法の精度の確認として、OptiVol 2.0の実測とシミュレーションでのIndex値を比較したところ、非常に強い相関( $R = 0.997 \pm 0.001$ , range: 0.964–1.000,  $p < 0.001$ )を認めていた。

## 【考察】

植込み型デバイスの胸郭内インピーダンスを利用したOptiVolアラートシステムは、心不全の早期診断ツールとして期待されているが、OptiVol 1.0は偽陽性アラートが多いのも現実であった。今回シミュレーションを用いた解析により、新しいアルゴリズムのOptiVol 2.0は、全アラートを75%減少しており、アラート時のlog BNPは登録時と比較して有意に上昇していた。またOptiVol 1.0で認めていた偽陽性パターンのうち、“cross to reference”と“spontaneous recovery”のパターンにおいてOptiVol 2.0ではlog BNPの有意な上昇を認めており偽陽性率は低下していた。

また陽性的中率についても、OptiVol 1.0では55%であったが、OptiVol 2.0では76%と上昇しており早期心不全を捉えるうえで優れたアルゴリズムとなっていた。

OptiVol 2.0でも有意な改善を認めなかった“spontaneous recovery”のパターンは、季節性の長期間の血管内脱水や利尿剤の増量などが原因となり偽陽性アラートとなる。このパターンでは、胸郭内インピーダンスの変化に注目し、登録時からアラート時まで4%以上の胸郭内インピーダンス値の低下がなければ偽陽性となる可能性がある。

症状出現前に早期心不全を診断することは難しく、これまでに体重や症状の電話モニタリングを行った研究もあるが、心不全入院を減少させるには至らなかった。OptiVol 2.0はアラート群において有意なlog BNP値の増加を認めており、症状出現前の早期心不全を診断する

のに有用である。

**【結論】**

新しいアルゴリズムである **OptiVol 2.0** は、症状出現前の早期心不全を診断する上で植込み型デバイスから得られる有用な補助ツールであることが示唆された。