

植込み型除細動器の進歩と歴史

別所竜蔵*, 田中茂夫*

はじめに

植込み型除細動器 (Implantable cardioverter defibrillator; ICD) は, 突然死の原因となりうる致死性心室性不整脈, 即ち心室頻拍 (ventricular tachycardia; VT), 心室細動 (ventricular fibrillation: VF) に対し, 自動的に不整脈発生を感知し, 不整脈発生数~十数秒後に除細動用電流の放電を含む電気的治療を行い VT/VF からの蘇生を図る, 体内植込み型の装置である。

1980年に Mirowski らによって最初の臨床例が行われて以来¹⁾, すでに20年以上の臨床経験を有する治療法で, 医用工学的進歩に伴いその構造や機能に改良が加えられ現在に至っている (図1) (表1). 1985年米国 FDA の認可や, 1996年本邦での保険償還などの社会的背景とともに, ICD 本体の機能の進歩やそれに伴う植込み術式の低侵襲化, さらに1990年代に行われたいくつかの ICD 治療の大規模試験の結果, 致死性心室性不整脈に対する有効性が証明されたことによって, 植込み症例数も年次毎に増加の一途をたどっている (図2). 本稿では, ICD の開発から現在に至る機能の進歩と歴史について述べることにする。

ICD の概念と開発 (1960年後半~1979年)

ICD の概念は1967年, Mirowski により提唱された。本装置の着想の背景には, 彼が循環器内科医として仕事を開始したイスラエルの病院で, 直属の上司である先輩医師を持続性心室頻拍によって失ったことが発端になったとされる。このことを契機に, 除細動器を体内に埋め込むという発想が生まれ, 本装置の開発に向けての研究が始まっ

た。1968年, 再渡米後にボルチモアの Sinai 病院に勤務し, 同僚医師等と共に ICD の開発に向けて研究が行われた。1970年には最初の動物実験による結果を報告した²⁾。しかし, 臨床での成功例が報告されるまでには更に10年の月日を要した。

第1世代 から第2世代 (1980~1993年) (図3)

1980年2月に Mirowski 等によって, 米国 Johns Hopkins 大学に於いて世界で初めて臨床例に対する植込み術が施行された。使用された機種は, 心室細動の発生を感知すると, 自動的に30~40ジュール (J) の高エネルギー電流を除細動用に放電するという構造的にはごく簡単なもので, これを第1世代 ICD と称した。次いで1986年には, 第2世代 ICD として, 除細動治療を行う心拍数 (レート基準) や不整脈の持続時間の設定とともに出力エネルギーの設定が可能で, プログラム機能を有する ICD が開発された。本機種はショック放電を心電図上の QRS 波に同期することが出来るため, 心室頻拍に対する低エネルギーでの除細動治療も可能となった。この間, 1985年に世界で初めて, CPI 社製 (CPI: Cardiac Pacemakers, Inc. St Paul, MN) ICD が米国 FDA により臨床使用が認可され, 欧米での臨床使用例が増加した。

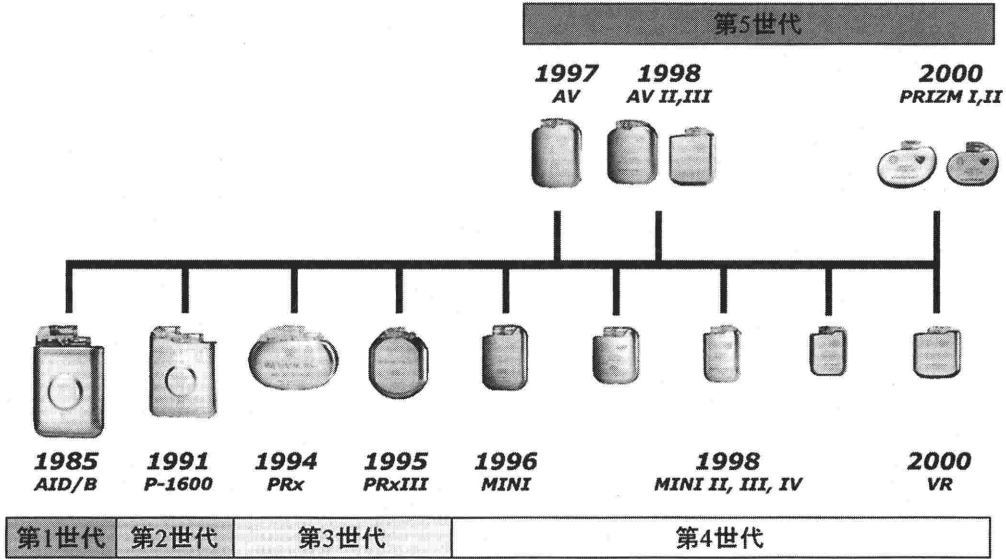
第1世代並びに第2世代 ICD の植込み手術は除細動用電極に心外膜パッチ電極が用いられていたため, 開胸下に行われた。このため手術侵襲は大きなものであり, 現在行われている非開胸の植込み術に比して約3倍の術後急性期死亡率 (1.5~4%) であった。

第3世代 (1994年~1995年) (図4)

1991年には第3世代と称される ICD が開発され, その機能は飛躍的に進歩した。これらの機種

*日本医科大学外科学第二教室

Dual Chamber ICD



Single Chamber ICD

図1 ICDの開発と進歩

1985年、世界で初めて米国FDAに認可されて以来、機能の向上と本体の小型化が行われている。初期のモデルでは、容量160ml、重量290gと大きなものであり腹部に植え込まれたが、現在では第4世代、第5世代とも容量40ml、重量80g程度となり、胸部植込みが可能である。図は世界で最初にICDを開発したGuidant/CPI社のVENTAKシリーズの変遷である。

表1 第1世代から現在までの植込み型除細動器の特徴と機能

世代	機種	製造会社	重量		容積		出力 (J)	プログラム							
			(g)	(ml)	レト	除脈用		抗頻拍	段階的	2相性	胸部	心房	両心室		
								パーシング	パーシング	治療	波形	植込み	電極	パーシング	
1	AID-B, BR	Intec/CPI	290	160											
	VENTAK 1550	CPI	235	145											
2	VANTAK P 1600	CPI	235	145	0.1-30	○			○	○	○				
3	PCD 7217 B	Medtronic	197	113	0.2-34	○	VVI		○	○	○				
	VENTAK PRx- III	CPI	179	97	0.1-34	○	VVI		○	○	○				
4	GEM II VR	Medtronic	77	39	0.1-30	○	VVIR		○	○	○	○			
	VENTAK MINI IV	Guidant/CPI	78	39	0.1-31	○	VVI		○	○	○	○			
5	GEM II DR	Medtronic	77	39.5	0.1-30	○	DDDR		○	○	○	○	○		
	VENTAK PRIZM 2 DR	Guidant/CPI	82	32	0.1-31	○	DDDR		○	○	○	○	○		
6 (?)	InSync ICD	Medtronic	117	66	0.4-34	○	VVE-DDDR		○	○	○	○	○	○	○
	CONTAK CD	Guidant/CPI	110	60	0.1-31	○	VVE-DDDR		○	○	○	○	○	○	○

は、現在使用されているICDの基礎的な機能をすべて備えており、不整脈治療におけるICDの役割を増大させた。第3世代ICDの機能は第2世代の機能に加え、以下のものが加えられた。

1) 徐脈用パーシング機能

除細動直後は数秒間の心拍停止を伴うことが多く、その間のVVIモードでのバックアップパーシングを行うものである。また、徐脈性不整脈を

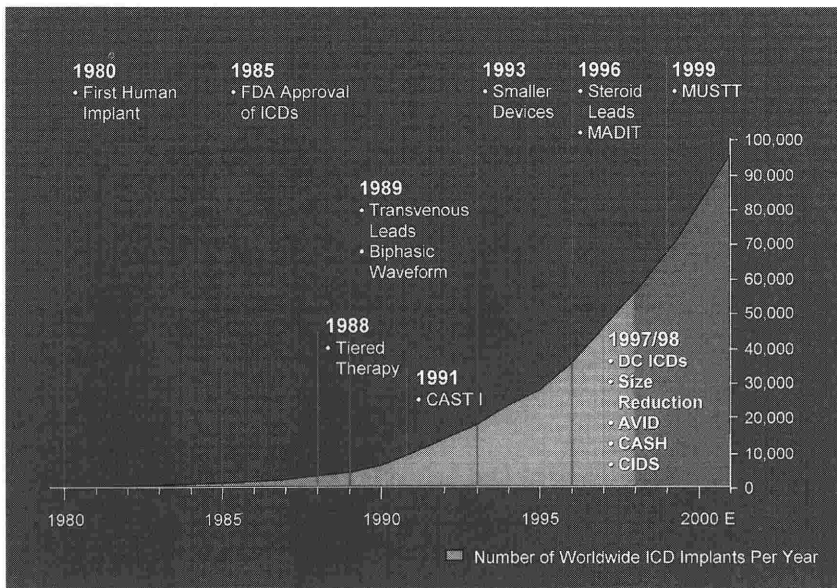


図2 ICDの進歩と植込み症例数

1980年に初めて臨床使用されて以来、米国FDAの認可や、ICD治療機器の進歩、更に大規模試験の結果などにより、世界的にその植込み症例数は増加している。
(DC ICDs; Dual chamber ICDs)

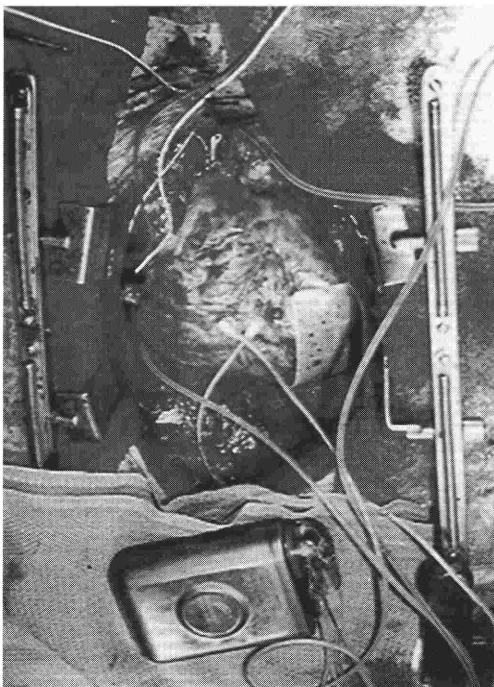


図3 第2世代ICDの植込み手術

第2世代ICDの植込み手術例。胸骨正中切開下に、心外膜パッチ電極が心尖部と心基部後面に留置され、感知用電極が心表面に留置されている。ICD本体は、腹部に植え込まれた(写真上が頭側)。

合併している患者の徐脈用ペーシングとしても使用可能である。

2) 抗頻拍ペーシング機能

第3世代のICDから抗頻拍ペーシングが導入され、頻拍治療の選択肢が増えることになった。リエントリー性心室頻拍の場合、抗頻拍ペーシングにより頻拍を停止できれば、心筋障害も少なく患者の不快感も極めて軽微であり、さらに電池節約効果から電池寿命の延長にもつながる。抗頻拍ペーシングはバーストペーシング(頻拍よりも早いレートでペーシング)、ランプペーシング(バースト中の各ペーシングのインターバルを短縮させる)、スキャンペーシング(連続したバースト間で各バーストのペーシング周期を段階的に短縮させる)などが選択できる。抗頻拍ペーシングにより、頻拍の頻脈化や心室細動が惹起しうるがこの場合は、後述する段階的治療により除細動機能が作動する。

3) ノン・コミットド機能 (Non-committed function)

ICDは心室頻拍・心室細動を感知して放電が必要と判断すると、コンデンサーへの充電が始まり、その間数秒を要する。以前のICDでは、この間

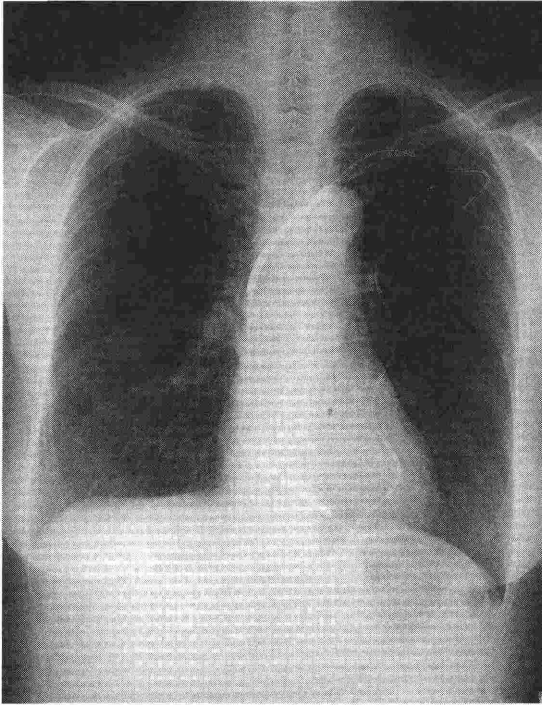


図4 第3世代 ICD 植込み例

第3世代 ICD の植込みの胸部 X 線写真。除細動用電流波形に二相性波形が採用され、除細動閾値が著明に低下した。このため経静脈的に挿入可能な心内膜電極が使用可能となり、開胸術を要さなくなった。本症例は1本のリードに2本の除細動用のコイル電極を有する Dual Coil Lead であり、遠位電極と近位電極の間で放電し除細動を行う。ICD 本体は腹部皮下に留置される。

に頻拍（特に非持続性心室頻拍）が自然に停止した場合でも一度充電されると必ず放電してしまう。これに対し第3世代以降の ICD では、充電中でも心臓調律をモニタリングし続け、万一その間に頻拍が停止した場合は放電を停止することが出来る。このため無駄な電池消費や、不適切な放電を防止することが可能となった。

4) 段階的治療 (tiered therapy)

第3世代 ICD 以降の機種では出現する不整脈の種類に応じて最も適した治療法を行い、これが不成功の場合には更に次の治療手段を講じることが出来る。これを段階的治療法 (tiered therapy) といい、各症例に応じたプログラミングが可能である。例えば、持続性心室頻拍の出現に対してまず抗頻拍ペーシングを試み、これが不成功であれ

ば引き続きカルディオヴァージョンが行われ、更にこれが不成功の場合には除細動も可能である。これらの治療法の各パラメータも細かい調節が可能である。

5) 二相性波形と心内膜電極

除細動用の通電波形が従来の単相性波形から二相性波形になったことにより、除細動閾値が著明に低下し、心内膜リードでも十分除細動が可能となった。これにより以前のような開胸操作は不要となり、ペースメーカ植込み術と同様な手術手技で ICD 植込み術が行えるようになり、手術侵襲の低減、合併症の減少につながった。この技術的進歩は、今後の植込み型除細動器の手術適応についても変化をもたらすようになってきた。

6) メモリー機能の増大

本世代以降の ICD では、大幅なメモリー機能の改善、容量の増大が得られ、治療歴の詳細を保管することが出来る。特に心内心電図は除細動用電極で測定できるため、体表面心電図に近い波形が得られ、誤作動や誤認識、治療効果を正確に把握することが可能となった。これにより、術後のフォローアップにおける再調整がより詳細に行えるようになった。

第4世代 (1996年～) (図5)

現在臨床で最も使用されている世代の ICD で、本体の機能そのものは、第3世代 ICD と大きく変わらないが、本体の外郭をシェル電極 (HotcanTM <CPI/Guidant>, Active CanTM <Medtronic>) として使用できるようになり、リードとの組み合わせによって、胸部植込みが可能となり、ほぼ通常のペースメーカ手術手技と同様な侵襲の低い手術が可能となった。特に本邦では、本機種の保険償還が行われてから、植込み手術数も増大している。

第5世代 (1997年～) (図6)

この世代の ICD の特徴は、新たに心房位に感知・刺激電極が追加され、上室性頻脈性不整脈と心室性頻脈性不整脈との鑑別がより詳細に行え、誤作動が著明に低下したことと伴に、除脈性不整脈を有する症例に対し、除脈用ペーシングをより生理的に行うようになってきたことである。第4世代 ICD は洞性頻脈や頻脈性心房粗細動といった上室性頻拍を心室頻拍と誤って認識してしまう

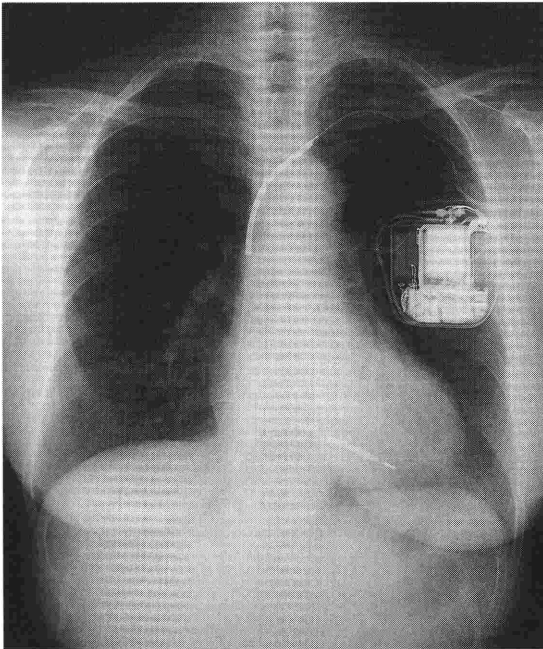


図5 第4世代 ICD 植込み例

第4世代 ICD の植込みの胸部 X 線写真 (Single chamber ICD)。ICD 本体の外殻を電極として使用できるようになり、またサイズも小型化し胸部への植込みが可能となった。手術手技も一般のペースメーカ植込み術とほぼ同様となった。

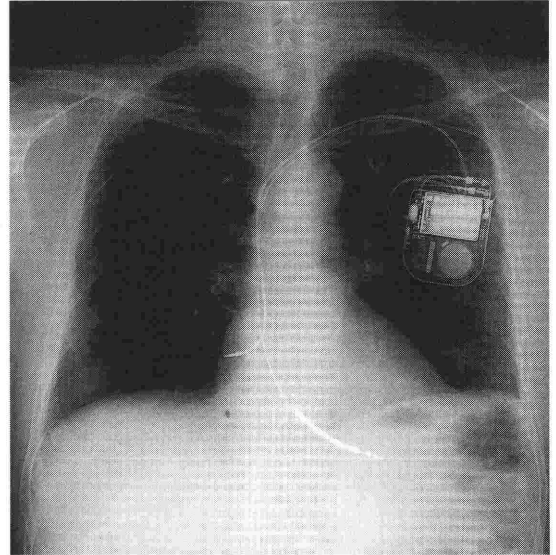


図6 第5世代 ICD 植込み例

第5世代 ICD の植込みの胸部 X 線写真 (Dual chamber ICD)。心房位に感知・刺激電極が使用でき、上室性不整脈と心室性不整脈との鑑別がより確実に行えるようになった。DDD ペースメーカの機能を併せ持ち、除脈性不整脈を有する症例に対してもより生理的なペーシングが可能となった。

場合が15~20%に認められる。第5世代 ICD ではこれらの誤認識が0~10%と著明に減少しており³⁾、術後のフォローアップ中に問題となる誤作動を低下させることが出来る。また、心機能低下を有する症例においては、第5世代 ICD の有する dual chamber pacing によって心房心室の同調性を保つことは血行動態の維持に有効であろうし、さらに心室性不整脈や上室性頻脈の抑制につながる事が期待される⁴⁾。最近では、本体の容積、重量も第4世代 ICD とほぼ同様であり、適応疾患に対して使い分けが可能となっている。以上により、第5世代 ICD の適応も拡大されていくものと考えられる。

ICD 治療の大規模臨床試験

従来心室性不整脈に対する治療の中心は、Vaughan Williams 分類の I 群に属する抗不整脈薬であったが、CAST の報告^{5,6)}以降 I 群薬の突然死予防効果に疑問が生じ、アミオダロンを主とす

るⅢ群薬に移行している。近年、欧米において致死性心室性不整脈に対するこれらⅢ群薬を中心とする薬物治療や従来からの治療法と ICD 治療との治療成績を比較するため、大規模試験が行われその試験結果が報告されるようになった。その結果、ICD 治療の有効性が証明されその適応も以前に較べて拡大されてきている。これまで致死性不整脈に対する治療法として、薬物治療と ICD 治療とを比較したメガトライアルが多数施行されているが、その代表的なものについて述べる。

1) MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)⁷⁾

本試験は一次予防試験であり、過去5年間に心筋梗塞を経験し、低左心機能 (LVEF<0.35)、無症候性非持続性心室頻拍の既往を有し、EPS にて心室頻拍が誘発される患者196人を ICD 群 (N=95) と従来の薬物治療群 (N=101) に無作為に振り分けた。結果：平均27カ月の経過観察にて ICD 群では15人死亡 (心臓死は11人)、薬物治療群では39人死亡 (心臓死は27人) と前者で有意に生存率が改善された。

2) AVID (Antiarrhythmics versus implantable defibrillators)⁸⁾

本試験は二次予防試験で、心室細動からの蘇生歴または持続性心室頻拍があり、カルディオバージョンが実施された経験のある患者1,016人をICD群(N=507)とアミオダロンを主とした薬物治療群(N=509)に無作為に振り分けた。結果：最長3年6ヵ月の経過観察にて、1年目・2年目・3年目の生存率はICD群それぞれ89.3%, 81.4%, 75.4%であった。これに対して薬物治療群ではそれぞれ82.3%, 74.7%, 64.1%とICD群の生存率が有意に優れていた。

3) MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)⁹⁾

本試験はICD治療の有効性を評価するための無作為割付試験ではなく、電気生理学的検査(electrophysiological study; EPS)に基づいた抗不整脈治療の有効性を、抗不整脈治療を行わなかった対照群との比較で検討したものである。このうち、EPSガイド下による抗不整脈治療群で薬物治療抵抗性の症例に対してICDが選択されており、ICD治療の有効性についても検討されている。冠動脈疾患を有し、非持続性心室頻拍、低左心機能(LVEF<0.40)を認め、EPSにて持続性心室頻拍が誘発される704人にACE阻害薬、β-ブロッカーによる薬物治療を行い、これをNo EP-guided群(N=353)とEP-guided群(N=351)に振り分け、更にEP-guided群を退院前にICDを植込んだICD群(N=161)とICDは植込まれずに薬物治療のみ継続する薬物治療群(N=158)に振り分けた。結果：予後の死亡率で比較すると、No EP-guided群48%、EP-guided群42%で前者の死亡率が高値を示した。次いでEP-guided群では、ICD群24%(不整脈死9%)、非ICD群55%(不整脈死37%)と有意に非ICD群の死亡率が高かった。

4) CABG Patch Trial (Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial)¹⁰⁾

待機的冠動脈バイパス手術を受けた患者で、低左心機能(LVEF<0.36)、加算平均心電図に異常を認める900人を、予防的にICDを植込んだICD群(N=446)と対照群(N=454)に振り分けた。結果：平均32±16ヵ月の経過観察にてICD群では101人が死亡(心臓死71例)、対照群では95人が死亡(心臓死72例)した。両群間には統計

的に有意差は無く、冠動脈バイパス手術時の予防的ICD植込み術によって生存率が改善されるとの知見は得られなかった。

その他CASH¹¹⁾、CIDS¹²⁾などの二次予防試験では、いずれもICD群と薬物治療群の比較でICD治療群が有意に優れた生存率を示すとの結果が得られている。

1998年に改訂されたACC/AHAガイドライン¹³⁾

1998年4月にACC/AHA(アメリカ心臓病・循環器病学会)が、大規模試験の結果をもとにICD植込み適応基準を改定公表した¹³⁾。これはICDの機能の向上とともに、大規模試験の結果を考慮しての改訂であることが明記されており、1991年に公表された旧基準と比較すると、クラスI(ICD植え込み術が広く了解されている状態：絶対適応)の適応が拡大されている。この新しいACC/AHAの適応基準のうち絶対適応とされるクラスIは以下の通りである。

- ①一過性あるいは可逆的な原因によらないVFあるいはVTによる心停止。
- ②持続性心室頻拍の自然発作。
- ③原因不明の失神があり、電気生理学的検査にて臨床的にみられるものと同様のかつ血行動態の破綻する持続性VTまたはVFが誘発され、それに対して薬物治療が無効か、耐えられないか、あるいは望ましくない場合。
- ④冠動脈疾患に伴う非持続性VTで、心筋梗塞の既往、左心機能不全を伴い、I群抗不整脈薬で抑制されないVFまたは持続性VTが電気生理学的検査で誘発可能な場合。

である。①②については旧基準では、VT/VFに対して薬物治療に抵抗するもの、電気生理学的検査により再現性のあるもの、VTにより血行動態の破綻を来すものが条件に含まれていたが新基準ではこれらの条件は、必要ではなくなった。

また③については旧基準ではクラスII(相対適応)とされていたものが、新基準ではクラスI(絶対適応)となっている。④については、冠動脈疾患を伴うものであれば、非持続的VTであっても症例によってはICD植え込み術の適応となりうることを示しており、いわゆる“予防的ICD植込み術”へ一歩踏み出す形となっている。

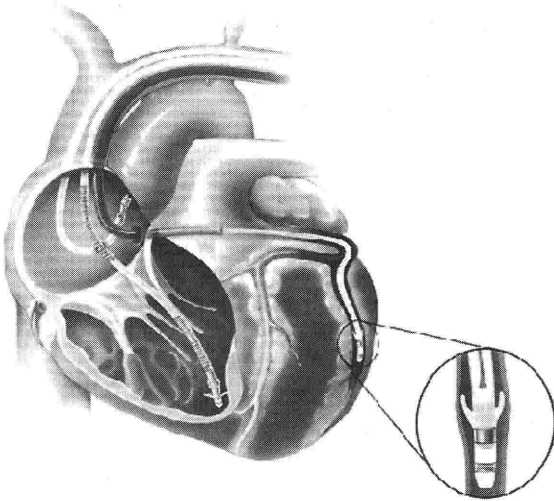


図7 新世代のICDの模式図(両心室ペースングとICD)
 カテーテル技術の進歩に伴い、冠静脈洞を経由してペースングリードを冠静脈内に留置し、左心室ペースングを可能にした。慢性心不全に対する両心室ペースングと不整脈に対するICD治療が同時に施行できる。
 すでにこの種のICDは欧米で臨床使用されており、近い将来本邦でも使用可能となるであろう。

新世代のICD。(両心室ペースングとICD) (2000年～)(図7)

ICD療法は薬物治療に比較して優れた生存率が得られるとの報告は多く、症例の選択を誤らない限り臨床的有用性は評価されている。しかしながら、本治療法にも限界があり未だ完成された治療法とは云えない。最大の欠点として本装置は頻拍発作を停止させる成功率はほぼ100%に近いが、頻拍発作の発生を抑制する機能が無いことである。その結果、ICD植込み症例の長期予後はいまだに決して満足すべきものではなく、その原因は慢性心不全による死亡である。近年、うっ血性心不全を有する症例の中で、低左室駆出率で心室内遅延伝導を有する症例において、左右両心室の同期ペースングが心不全症状の改善に有効であるとの報告¹⁴⁾があり、両心室ペースングによる治療法が注目されている。少数例での報告では、短期的には両心室ペースングにより、心室性不整脈の発現を減少させICDによる抗不整脈治療の発動が減少したとの報告¹⁵⁾もみられる。今後ICDは、

1960年代後半にMirowskiにより提唱された“standby automatic defibrillator”から、心機能の改善や不整脈の発生を抑制しうる新たなペースング治療の研究・開発により、これらの機能を加えた新世代の不整脈治療器としてさらに発展していく可能性がある。

既に欧米では、両心室ペースング機能とICD機能を併せ持つ不整脈治療器が開発され臨床使用されるに至っている。現在本治療器の治療効果について欧米で大規模試験が行われており^{16,17)}、その結果が待たれるところである。

文 献

- 1) Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al : Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *New Engl J Med* 303 : 322-324, 1980
- 2) Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, et al : Standby automatic defibrillator. *Arch Intern Med* 126 : 158-161, 1970
- 3) Tanaka S : An Overview of the fifth-generation implantable cardioverter defibrillator. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 4 : 303-311, 1998
- 4) Hesselton AB, Parsonnet V, Bernstein AD, et al : Deleterious effects of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: the hidden benefit of dual chamber pacing. *J Am Coll Cardiol* 9 : 1542-1549, 1992
- 5) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *New Engl J Med* 321 : 406-412, 1989
- 6) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *New Engl J Med* 327 : 227-233, 1992
- 7) Moss AJ, Hall WJ, Cannon DS, et al : Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 335 : 1933-1940, 1996
- 8) The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 337 : 1576-1583, 1997
- 9) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al : A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 341 : 1882-1890, 1999
- 10) Bigger. Jr. JT : Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary - artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 337 : 1569-1575, 1997
- 11) Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al : Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implant-

- able defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The cardiac arrest study Hamburg (CASH). *Circulation* 102 : 748-754, 2000
- 12) Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al : Canadian implantable defibrillator study (CIDS). *Circulation* 101 : 1297-1302, 2000
 - 13) Gregorators G, Cheitlin MD, Conill A, et al : ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on pacemaker implantation). *J Am Coll Cardiol* 31 : 1175-1209, 1998
 - 14) Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, et al : Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 83 : 143D, 1999
 - 15) Higgins SL, Yong P, Sheck D, et al : Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 36 : 824-827, 2000
 - 16) Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA : Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in chronic heart failure (COMPANION) trial. *J Card Fail* 6 : 276-284, 2000
 - 17) Abraham WT : Rational and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: The multicenter InSync randomized clinical evaluation (MIRACLE). *J Card Fail* 6 : 369-380, 2000