

特集 失神 —診断の進歩—

植込み型心電ループレコーダーによる失神診断

昭和大学医学部内科学教室 (循環器内科学部門)

小林 洋一

はじめに

原因不明の失神例の診断に対する植込み型心電ループレコーダー (Implantable Loop Recorder: ILR) を本邦でも使用できるようになった。ILRとは原因不明の失神で、心原性失神と非心原性失神を確定診断するために用いられる植込み型の心電計である (図1: 実際の植込み機器。現在市販の2種類のILR)。このレコーダーの最大の特徴はマニュアル起動、あるいは自動起動により、イベント前の心電図記録が保存されることにより、失神前から失神後までの連続した心電現象を知ることができることである。このレコーダーの有用性と適応について述べる。

1. ILRによる原因不明の失神に対する診断の有用性

原因不明の失神診断にILRが有用であることを示した代表的なランダム化研究としてKlein Gらが行ったRAST (Randomized Assessment of Syncope Trial) がある¹⁾。この研究では、60名の原因不明の失神患者で、起立血圧試験、24時間心電図、心エコー図で異常のないものを通常テスト群 (conventional test (CT) 群) と植込み型心電ループレコーダー群の2群に無作為に分けて12か月間経過をみた。その後更に診断不能例をクロスオーバーした。除外項目として、神経調節性失神 (Neurally Mediated Syncope: NMS) の明確な症例と、左室駆出率が35%以下の例とした。その結果、12か月後CT群では30例中6例 (20%) の診断率であったが、ILR群では27例中14例 (50%) に診断が可能で有意に診断率が高かった。その後クロスオーバーできた症例を加えると、原因不明の失神はILRで55%が診断可能で、通常の試験の19%に比較して有意に高い診断率を示した (表1)。

2. ILRの適応と有用性

1) 神経調節性失神 (NMS)

失神の診断で最も大切なのは、問診、心電図、胸部レントゲン検査などの初期評価であり、それで診断がつかない症例は、心エコー図、24時間心電図、頸動脈洞マッサージ、チルト試験などを行うことになる。基礎心血管疾患を認めない孤立性失神の場合には、最も多い原因は自律神経反射が関与したNMSである。この場合、チルト試験が陽性ならば確定診断がつくことになるが、必ずしもチルト試験が陽性になるとは限らない。これらの症例にILRを植込み、失神の再発時の心電図を孤立性失神のチルト陰性群とチルト陽性群とで比較検討した報告がISSUE試験 (International Study on Syncope of Uncertain Etiology) である²⁾。対象は、2年以内に3回以上の失神歴を有し、ECG、頸動脈洞マッサージ、心エコー図、Holter心電図で診断がつかない111例で、全て器質的心疾患を有せず、チルト陰性82例と陽性29例に分けた。一次エンドポイントは適切に記録の取れた最初の失神である。チルト陰性群と陽性群の平均観察期間は前者9±5か月、後者10±5か月とほぼ同様であった。その上で、失神の出現率 (29% vs 28%)、失神時の心停止出現率 (46% vs 62%) に有意な差は認められなかった (表2)。このことから、孤立性失神に対してもILRが有用であるといえる。

2) 脚ブロック患者の失神

前述のISSUE試験は、脚ブロックと失神を伴う患者で、臨床電気生理検査 (EPS) で明らかにできなかった場合のILRの有用性についても検討している³⁾。対象は脚ブロックを有しEPS陰性の52例で、ILRを全例に植え込んだ。その結果は、失神は18か月までに22例に認め、3例はマニュアル起動

Reveal DX 外観



Confirm 外観



図 1 実際の植込み機器. 現在市販の 2 種類の ILR

表 1 RAST 結果のまとめ

Diagnosis By:	ILR	Conventional	p value
Primary Strategy	14/27 (52%)	6/30 (20%)	p = 0.012
Crossover	8/13 (62%)	1/6 (17%)	p = 0.069
Primary and Crossover	22/40 (55%)	7/36 (19%)	p = 0.0014

原因不明の失神の診断は大変難しく, 通常の方法では 19%の診断率である。ILR は高い診断率 (52%) を示すが, 通常の方法で診断が見つからない場合にも 62%と高い診断率を示す。

原因不明の失神は ILR で 55%が診断可能で, 通常の試験では診断率 19%に比較して有意に高い診断率を示した。

表 2 ILR と NMS : ISSUE 試験

一次エンドポイント	チルト陰性 (n = 82)	チルト陽性 (n = 29)
平均フォローアップ期間 (月)	9 ± 5	10 ± 5
失神出現例数, 例 (%)	24 (29)	8 (28)
最初の失神出現時期, 日 (範囲)	105 (47-226)	59 (22-98)
失神出現時の所見		
心停止時間 (秒)	11 (46)	5 (62)
最大心停止時間 (範囲)	15 ± 6 (6-24)	17 ± 9 (3-21)
心停止タイプ: 洞停止 / 房室ブロック (例)	9/2	5/0
徐脈 < 40 bpm, 例 (%)	2 (8)	1 (12)
正常洞調律, 例 (%)	9 (37)*	2 (25)
Sinus tachycardia, n (%)	1 (4)	0
心房頻拍, 例 (%)	1 (4)	0

失神の出現率 (29% vs 28%), 失神時の心停止出現率 (46% vs 62%) に有意な差は認められなかった。

植込み型心電ループレコーダーによる失神診断

表 3 原因不明の失神患者と突然死高危険群の ICD 適応と ILR の推奨 ESC Syncope GL2009

臨床像	クラス	レベル	コメント
ICM, Low EF, HF	I	A	ICD の絶対適応. CRT の適応も考慮.
DCM, Low EF, HF	I	A	ICD の絶対適応. CRT の適応も考慮.
HCM high risk	II a	C	non-high risk → ILR
ARVC high risk	II a	C	non-high risk → ILR
Brugada synd Spontaneous Type I ECG	II a	B	Absence of spont type I → ILR
LQTS at risk	II a	B	non-high risk → ILR
ICM without Low EF, HF, EPS negative	II b	C	ILR to define the nature of unexplained syncope
Non-ICM without Low EF, HF,	II b	C	ILR to define the nature of unexplained syncope

表 4 原因不明の失神既往例の ICD の適応 不整脈の非薬物治療ガイドライン (JCS GL 2006 年改訂版)

原因不明の失神既往例の ICD の適応
Class I :
1. 器質的心疾患に伴う原因不明の失神があり, 電気生理検査によって血行動態の破綻する持続性心室頻拍または心室細動が誘発され, 薬物治療が無効または使用できない場合
Class II a :
1. 心機能低下を伴う器質的心疾患と原因不明の失神を有し, 電気生理検査により血行動態の安定した持続性心室頻拍が誘発される場合で, 薬物療法またはカテーテルアブレーションが無効または不可能な場合
2. 心機能低下を伴う器質的心疾患と原因不明の失神を有し, 電気生理検査により血行動態の破綻する持続性心室頻拍または心室細動が誘発され, 薬効評価がなされていない, または不可能な場合
Class II b :
1. 拡張型心筋症, 肥大型心筋症に伴う原因不明の失神を有するが, 電気生理検査により血行動態的に破綻する持続性心室頻拍または心室細動が誘発されない場合
Class III :
1. 原因不明の失神で, 電気生理検査により持続性心室頻拍または心室細動が誘発されない場合

表 5 ILR 植込み例 (自験例)

原因不明の失神 21 例	
平均年齢	59 ± 19 (17-82 才)
男 / 女	10 / 11 例
器質的心血管疾患	有り / 無し 20 / 1
不整脈	13, Brugada 心電図 3, VSA 3, HCM 2,
頻拍誘発性心筋症 (CHF)	1, 高血圧 3, 内頸動脈狭窄 1,
糖尿病	3, てんかん 1, 甲状腺機能低下症 1
心疾患家族歴	有り / 無し 7 / 14 例
	SCD・Syncope 3, 不整脈 2, DM 1, てんかん

明の失神患者 21 例 (心疾患を有したのは 20 例) に ILR を植込んだが, 15 例に確定診断がなされ, 的確な診断を成し得た (表 5, 図 4).

5) ILR は早期に植込むべきか?
PICTURE Study は日常診療の中で, 原因不明失神の診断における ILR の使用状況を調査した研究

である⁶⁾。ヨーロッパおよびイスラエル 10 か国、71 施設で施行され ESC2004 ガイドライン⁷⁾ に基づいて行われた。650 症例が登録され、その患者背景は平均年齢は 61 ± 17 歳、女性 54%、初回失神時年齢 55 ± 20 歳、失神回数中央値 4 回、過去 2 年の失神回数中央値 3 回、失神による入院 70%、失神による重度の外傷 36%、前徴のない失神 60%、NMS 疑い 15% である。これらの症例を、ILR を早期に植え込んだ群と全ての検査を終えた後に植え込んだ群と比較した。その結果、植え込んだ後の診断率は両者で不変であった (図 5)。このことは、比較的早い段階から ILR が診断に有用であることを示している。この結果を踏まえて、ESC ガイドライン 2004 で失神の精査の初期植込みに関しては、クラス II の

項に、「不整脈による失神を示唆する臨床所見或いは ECG 所見がある患者で従来の試験を実施する代わりに、精密検査の初期に ILR を適応してもよい」と記載されていたが、ESC ガイドライン 2009 では、クラス I の項に、「原因不明の失神を繰り返す患者で、高リスク基準を満たさない場合の初期評価の段階において ILR の寿命内で同様の症状が再発しそのような患者には適用してもよい」と表現は異なるものの、格上げになっている。

ただし本邦においては、早期に入れた場合の問題点もある。以下に列挙すると、

1. ILR で失神時記録された心停止が、内因性の洞停止、房室ブロックなのか、神経調節性失神の心抑制による洞停止あるいは房室ブロックなのかの区別が極めて難しい症例があること。
2. 神経調節性失神の心抑制型に対してペースメーカー植込みを行った場合は、十分な治療効果が得られないこと。
3. 本邦における心原性失神の重要な原因疾患である冠攣縮性狭心症の診断には、誘導数に限界があり不向きであること。
4. ILR はあくまでも発作を待つて診断する機器であるため、本邦で多いブルガダ症候群を含む特発性心室細動などは、安易に原因不明と片付けて精査を怠り ILR を早期に植え込んでおけばよいと判断すると、2 回目の発作が突然死という悲惨な結果になりかねないこと。

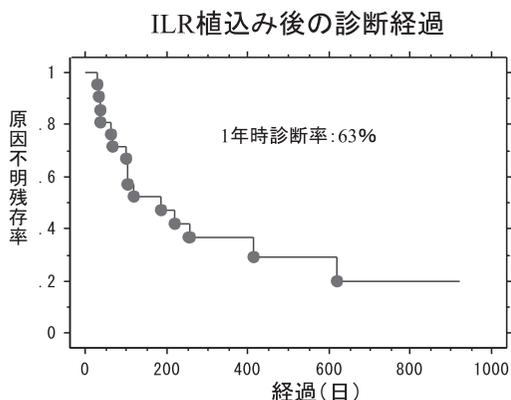


図 4 ILR 植込み後の診断経過 (21 例中 20 例が器質的心疾患を有する)

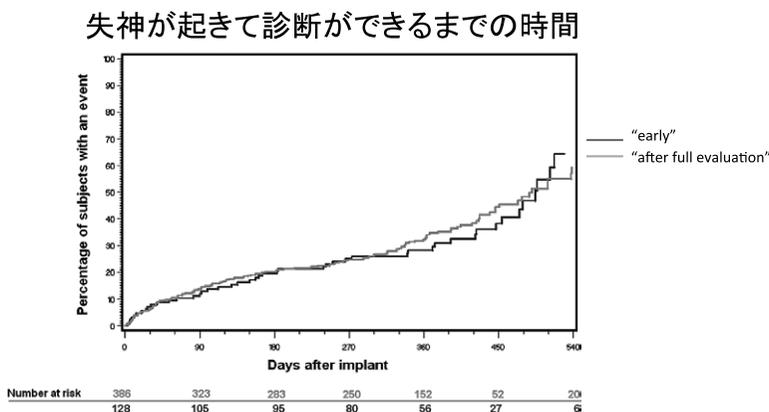


図 5 PICTURE Study

ILR を早期に植え込んだ群と全ての検査を終えた後に植え込んだ群と比較した。植え込んだ後の診断率は両者で不変であった。

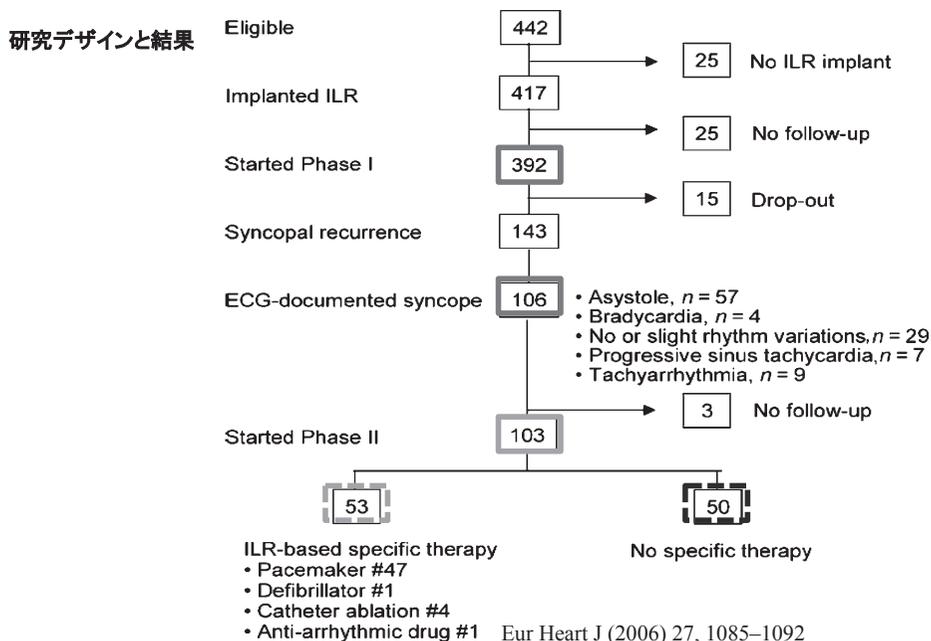


図 6 ISSUE2 試験デザインと結果

392 例中 phase I の 1 年における失神再発率は 143 例 36% であった。経過を追えなかった 3 例を除き、103 例は phase II に進んだ。53 例は特異的治療を受けた。(47 例；ペースメーカ治療-中間値 11.5 秒の心停止, 6 例は頻拍治療；4 例 ABL, 1 例 ICD, 1 例抗不整脈薬) 50 例は特異的治療は受けなかった。

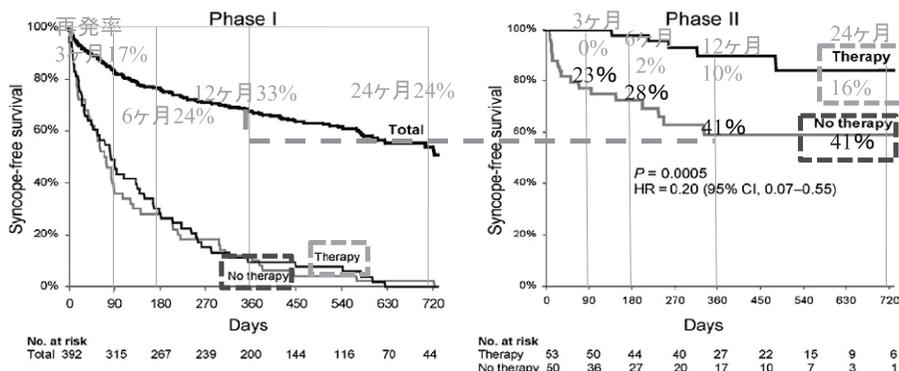


図 7 失神再発フリーの Kaplan-Meier 曲線

Phase I で、治療群と非治療群で再発率フリー曲線は同一であったので、Phase II でも、治療をしなければ再発率に差は無かったと推測される。実際に 12 か月の再発率は治療をしなければ Phase I で 33%、Phase II では 41% で差はなかった。しかし、ILR を基にした特異的治療群 (ILR-based specific therapy group) は非特異的治療群 (non-specific therapy group) に比較してフリーレートは有意に高かった。1 年再発率は特異的治療群は 10%、非治療群は 41% であった。再発性失神による重度外傷は 2% 中等度外傷は 4% に認めた。

5. 予後不良の失神は高齢者に多く、起動装置を扱うことが出来ない場合があること。
以上のような不利益を回避するには、ILR 植込み

前に必要十分な検査を行わなければ正確な診断と真に必要な治療がなされない。

R波センシング閾値の自動調整

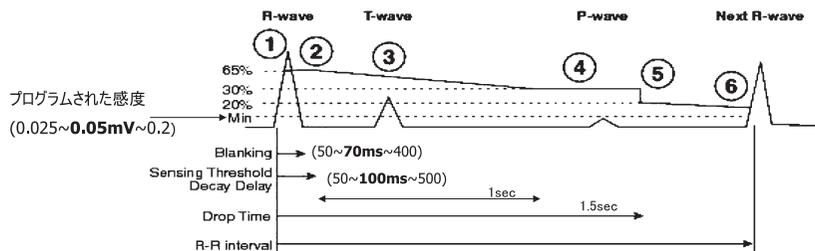


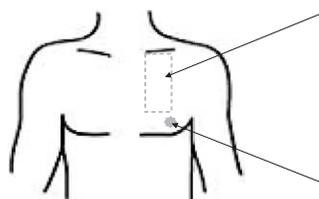
図 8 R波センシング閾値の自動調整

R波センシング閾値：まずR波の65%が閾値となるが、最大0.65mVに設定され、雑音やT波のオーバーセンシングを避ける。その後、徐々に閾値はプログラムされた感度まで低下する。なお、R波が1mVを越える場合は0.65mVとなる。

最小R波センシング閾値：感度としてプログラム可能である。

ブランキングピリオド後、60msの不应期がはじまり、不应期中に発生したイベントは、不应期センシング（VR）としてマークされ、自動エピソード検出には使用されない。

推奨植込み部位



- 左鎖骨中線
 - 胸骨左縁
 - 第1肋間
 - 第4肋骨
- で囲まれたエリア
- V3誘導

図 9 推奨植込み部位

Vector Check

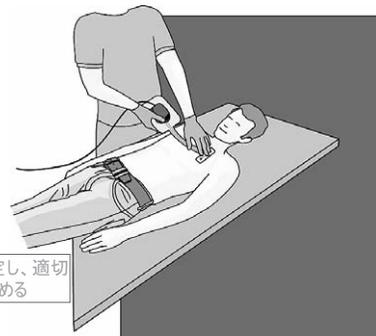


図 10 体表からのR波測定（vector check）

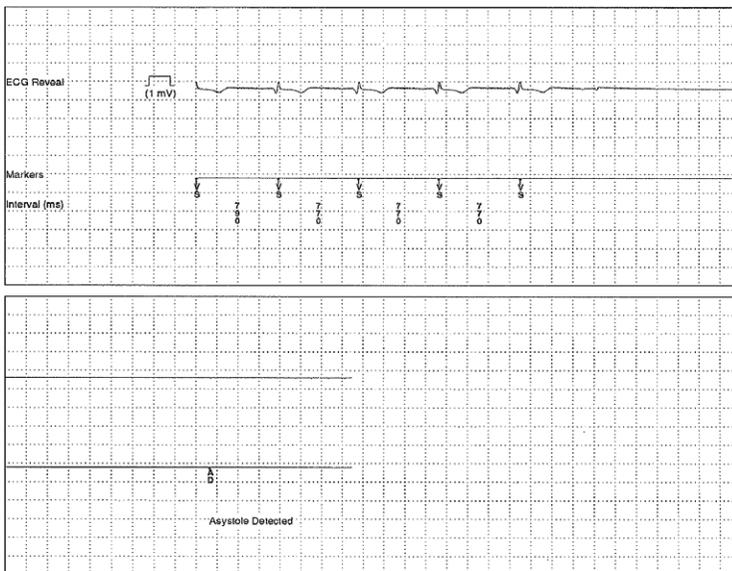
3. ILR ガイドの失神治療の有用性

神経調節性失神の治療効果を判定することは難しく、チルト試験が陽性的場合は、それを繰り返すことで治療効果を判定するしかないが、チルト試験の再現性の不確かさから、その有用性は一定の評価が得られていない。そのような背景から、再発性神経調節性失神が疑われる患者にILRを用いた治療判定が有用かを前向きに評価したISSUE2試験がなされた⁸⁾。対象は、2年以内に3回以上の重症な失神を有し、心電図異常、心臓異常を認めない442例である。1年後に、失神の再発を143例（36%）に認めた。（phase I）。この内心電図を記録し得た106

例に、エピソードをもとに引き続き治療法を決定して、phase IIの経過観察を行った。（図6）経過を追えなかった3例を除き、phase IIに進んだ103例中53例は特異的治療を受けた。（47例；ペースメーカ治療-中間値11.5秒の心停止、6例は頻拍治療；4例ABL、1例ICD、1例抗不整脈薬）残りの50例は特異的治療を受けなかった。図7に失神再発フリーのKaplan-Meier曲線を示す。Phase Iで、治療群と非治療群で再発率フリー曲線は同一であったので、Phase IIでも、治療をしなければ再発率に差は無かったと推測される。実際に12か月の再発率は治療をしなければPhase Iで33%、Phase IIでは41%で差はなかった（図7）。しかし、

症例 #4

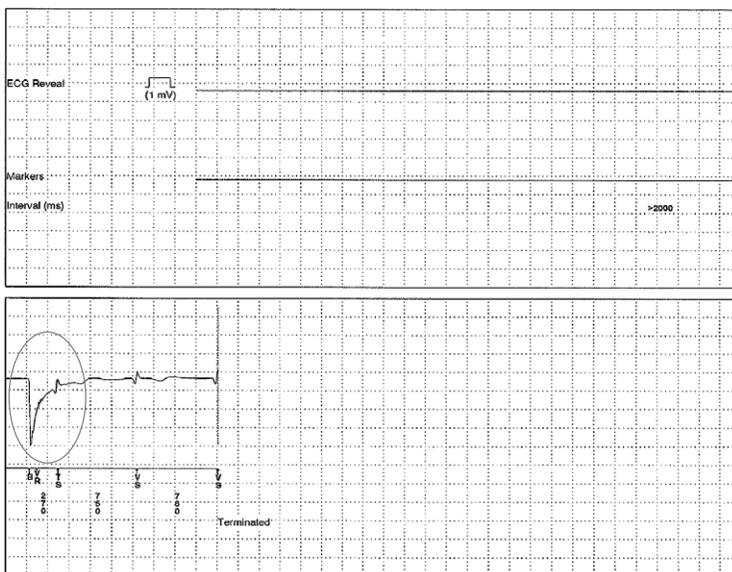
①



記録日:090424

症例 #4

②



記録日:090424

植込み1週後の時点で
非生理的な振れとベースラインへの戻り → 電極の接触不良

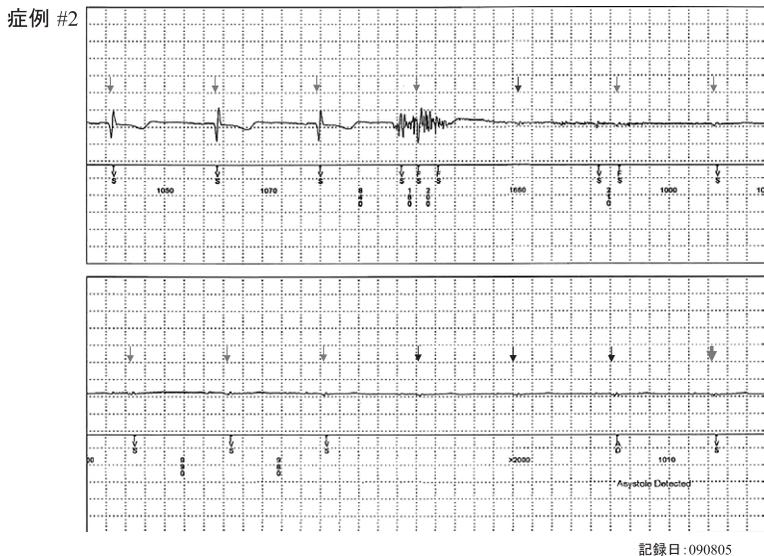
図 11

①②: 症例 4 ILR 記録

植込み 1 週後の時点で、非生理的な振れと、ベースラインへの戻りを認め、電極の接触不良であり、心停止と誤認してはならない。

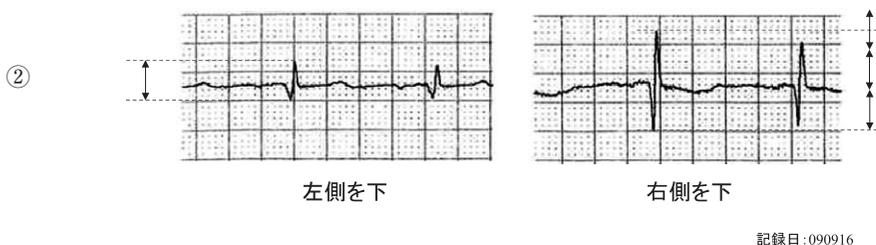
ILR を基にした特異的治療群 (ILR-based specific therapy group) は非特異的治療群 (non-specific therapy group) に比較してフリーレートは有意に

高かった。このことは、NMS 患者において、早期の ILR ガイドの治療が有効であることを示している。



症例 #2

体位によるR波振幅の変化



症例 #2

体位によるR波振幅の変化

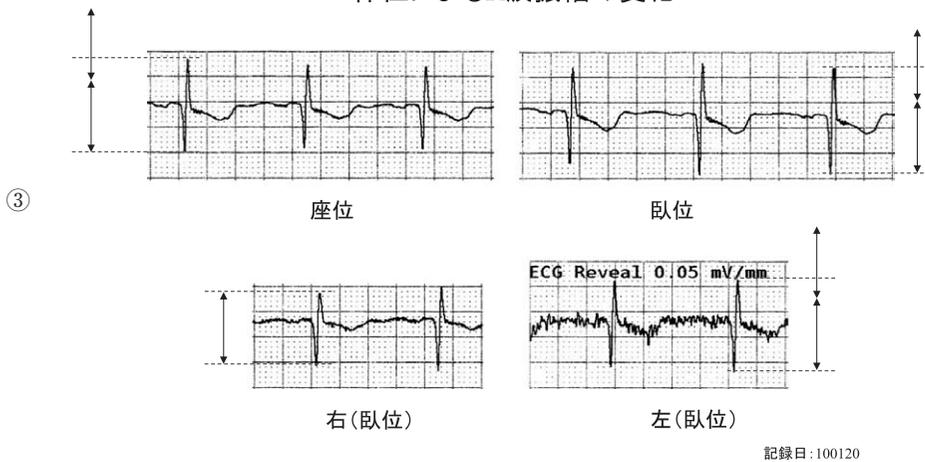
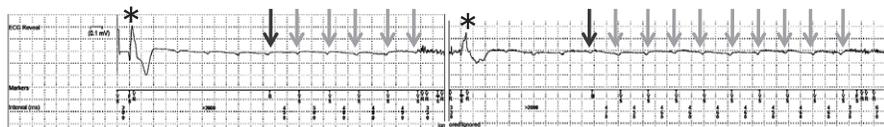


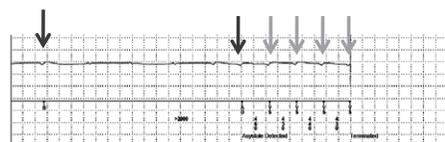
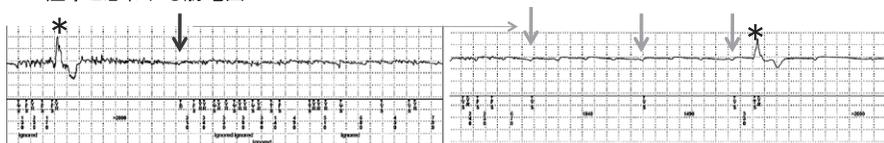
図 12

- ① 症例 2 植込み後 5 か月
- ② 症例 2 植込み後 6 か月
- ③ 症例 2 植込み後 10 か月



痙攣と思われる筋電図

①



*のQRSの後AVブロック出現しP波は検知せず心室停止が続くが→矢印でautogainが働きP波を心室波と認識している(→矢印)

SYMPTOM Episode #38

Device: REVEAL DX 9528

Serial Number: RAB619334S

Date of Visit: 19-May-2010 13:13:14

ID#	Type	Date	Time hh:mm	Duration hh:mm:ss	Max V. Rate	Median V. Rate
38	SYMPTOM	17-May-2010	10:01			

②

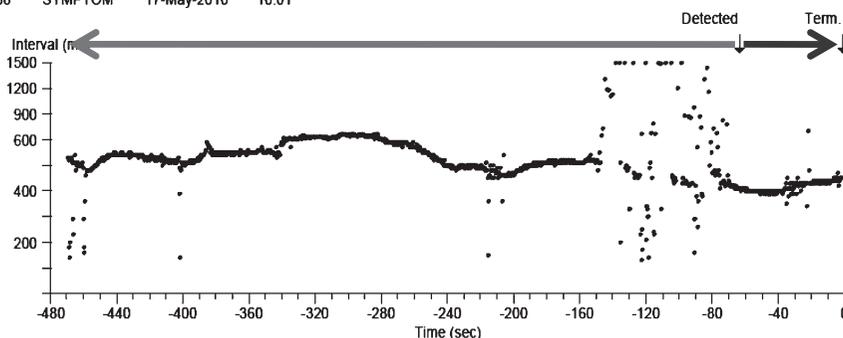


図 13 TT 70歳 男性 繰り返す失神で他院より紹介で来院。通常検査で原因不明でILRを植込んだ。

- ①完全房室ブロックと心室停止の実波形
完全房室ブロックのP波をQRSとみなして、洞調律と判断する場合もあるので、必ず実波形をチェックしなくてはならない。
- ②完全房室ブロックと心室停止のトレンドグラム

4. ILR の問題点

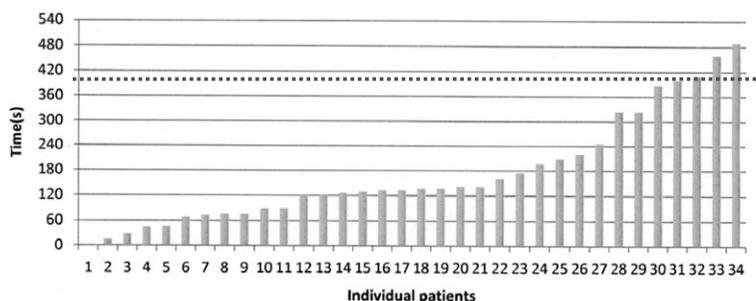
1) 現在本邦で利用可能な ILR (図 1)

ILRは植込み本体と患者アシスタント (ILR 起動装置) の2つからなる。Revealを例にとると、患者が起動させると、起動前6.5分と起動後1分の記録がストアされる。不整脈の自動記録はR波 (心室波) を検出し、fast VT、VT、Bradycardia、Asystoleに分類されストアされる。この自動記録の設定は自

由に変えられる。R波センシング閾値は自動調節されて、T波やP波をR波と誤認せず、且つ、感度を保つように設計されている (図 8)。

2) 植込み時の注意点

推奨植込み部位は、鎖骨中線と肋骨左縁の間で、上下は第一肋間と第四肋間に囲まれたエリアとなっている (図 9)。ILRには実際のデバイスの双極間隔を有する調査電極が付属していて、体表面から試験的にモニターして大きくクリアーに心電図記録が



記録時間は起動前40分、起動後2分にプログラミング(注:旧モデルは記録時間プログラム可能)
35人中1人は麻酔中の発作記録のため除外

図 14 症候性徐脈性不整脈の ILR のマニュアル起動時間
34 例中 3 例が 6.5 分以前の失神であり、この 3 例では失神時の心電図が記録できなかったと考えられる。

得られる部位にデバイスの方向も注意して植込む (図 10)。他の植込み機器と同様に感染に注意する。

3) 植込み後の問題点

植込み後の電位記録の問題点としては、雑音の混入、体位による電位変化、autogain による心房・心室電位の誤認などが問題となる。実際の症例を提示しながら解説する。

植込み当初の数か月までは電極の接触不良が出現して、突然心停止の所見が現れることがある。アーチファクトの場合は非生理的な電位の大きな振れとその後の基線への戻りを認めるので、真の心停止と区別が可能である。しかし、これを見落とすと不必要なペースメーカー植込みがなされてしまうことになる (図 11 ①②: 症例 4 IRL 記録)。

植込み後数か月を経過しても、雑音と同時に急に電位が小さくなる現象を認めることもある (図 12 ① 症例 2 植込み後 5 か月)。これは、体位による変化と考えられる (図 12 ② 症例 2 体位の変化が著明である)。しかし、この変化はさらに経過を追うと軽微となることもある (図 12 ③ 症例 2 植込み後 10 か月)。autogain は、時に完全房室ブロックの P 波を QRS とみなして、洞調律と判断する場合もあるので、必ず実波形をチェックしなくてはならない (図 13 ①② 完全房室ブロック症例: 実波形とトレンドグラム)。一方、失神して患者アシスタントを用いる場合、どのぐらいの記録時間が適当であるかは重要なポイントである。Reveal 植込み症例 564 例中、自覚症状と心電図記録からペースメーカー植込みとなった 57 症例について検討した

報告がある⁹⁾。それによると、35 例は手動起動の後に徐脈の診断がなされたが、評価できた 34 例の起動に要した時間は 0 から 488 秒であった。現行の reveal plus では、6.5 分 (390 秒) が最大記録時間であることを考えると、34 例中 3 例が 6.5 分以前の失神であり、この 3 例では失神時の心電図が記録できなかったと考えられる (図 14)。このような場合には、自動記録に頼ることになるが、前述したごとく、自動記録が作動したとしても丹念に心電図実波形をチェックしないと見過ごすこともあり得る。高齢者などでは患者起動に時間がかかり、記録困難が予想される場合もある。このような場合には記録時間を変更できる機種を選ぶ必要がある。

もう一つの問題としては、ILR の記憶容量の限界がある。雑音を多く拾ってしまうと、重要な記録が上書きされて消失してしまうことが懸念される。このような場合には頻回のチェックが必要になる。この解決には、既に欧米で導入されているリモート診断の導入が不可欠である。また、当然ではあるが、血圧の情報がないことが大きな限界であり、24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) を併用することも有用である。

以上、ILR の有用性と問題点を概説した。今後は本邦でも使用頻度が高くなると思われるが、ILR の植込み時期や、ILR を入れたにもかかわらず診断を誤り、突然死を生じるようなことがないよう慎重なフォローアップが必要である。

文 献

- 1) Krahn AD, Klein GJ and Yee R, *et al*: Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* **104** : 46-51, 2001.
- 2) Moya A, Brignole M, Menozzi C, *et al*: Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* **104** : 1261-1267, 2001.
- 3) Brignole M, Menozzi C, Moya A, *et al*: Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* **104** : 2045-2050, 2001.
- 4) Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, *et al*: Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* **105** : 2741-2745, 2002.
- 5) Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), *et al*: Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): *Eur Heart J* **30** : 2631-2671, 2009.
- 6) Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, *et al*: Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace* **13** : 262-269, 2010.
- 7) Brignole M, Alboni P, Benditt DG, *et al*: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary. *Eur Heart J* **25** : 2054-2072, 2004.
- 8) Brignole M, Sutton R, Menozzi C, *et al*: Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* **27** : 1085-1092, 2006.
- 9) Turley AJ, Tynan MM and Plummer CJ: Time to manual activation of implantable loop recorders-implications for programming recording period: a 10-year single-centre experience. *Europace* **11** : 1359-1361, 2009.