

医療機器の名称	植え込み型ホルター心電計 (implantable loop recorder)
対象疾患、 使用目的	精査を尽くしたにも関わらず原因不明の再発性（或いは外傷を伴う）失神のある患者で不整脈が疑われる場合 発生頻度の低い重篤な不整脈の診断
検討医療機器名 （医療機器名・ 開発者名）	Reveal DX （日本メドトロニック株式会社）
外国承認状況	2007年6月28日付 CE-mark 取得 適応 ・ 不整脈のリスクが高い臨床症候群又は病態を有する患者 ・ 不整脈を示唆する一過性の症状を示す患者
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>本品は胸部皮下に植え込み、心電図を必要に応じて記録する植え込み型診断用医療機器である。条件を満たす徐脈等を検出すると自動起動しイベント前後の心電図を記録・保存する。或いは「患者アシスタント」と呼ばれる外部機器を用いて患者が症状時などに自ら起動し、イベントを記録・保存する。本体は横62mm×縦19mm×厚み8mm、体積9ccと小さく、ペースメーカーの本体と同様の手技で胸部皮下に植え込まれる。ペースメーカー植え込みで必要な静脈穿刺や電極の位置調整などの技能習得が不要で、基本的な小外科手技が可能であれば技術的にはどの医師にも植え込み可能と推測される。</p> <p>CE-mark 及び FDA 510(k)（同等性による市販前届出）による承認を受けているのは第一世代である Reveal、第二世代の Reveal plus である。申請品は第三世代の Reveal DX であり CE-mark を最近取得したばかりで FDA 承認は未だである。第二世代との主な違いは自動起動の徐脈閾値が可変であること、メモリー拡大により量子化周波数が上がったこと、MRI 検査が一定の条件下で使用可能になったこと、電池寿命が3年と約2-3倍になったことなどである。</p> <p>申請品である Reveal DX は欧米での使用経験も未だ殆どないが、既存品の小改良版であり、本 WG の検討対象とすることに特段の問題は無いものと考えられる。</p>	
<p>【対象疾患について】</p> <p>患者が失神、めまい、動悸等不整脈を示唆する症状を生じ、専門機関で精査したにも関わらず、原因を診断できなかった患者の皮下に植え込み、皮下心電図を記録、保存することにより失神の原因および不整脈の診断を行な</p>	

う。

本邦における失神に関する正確な統計はないが、世界的に信頼されている疫学研究であるFramingham Heart Studyでは 7800 人を平均 17 年間追跡すると 11%に失神が生じたとある。生涯を通すと全体の 1/3 の人が失神を経験するとも言われている。又、救急病院入院の 3-5%、全体の 1% の入院が失神によるものとする推計もある。イタリアのある前向き研究では失神の 18%が原因不明であったとされる。従って本邦においても相当数の原因不明の失神患者が存在すると思われる。

【医療上の有用性について】

本品については欧米でも治験は行われていないが、幾つかの医師主導臨床試験が実施され、論文化されている。

▼ RAST試験 (Krahn et al. Circulation. 2001; 104: 46-51)

原因不明の失神患者 60 例を、「発作時心臓活動記録装置」及びチルト試験、電気生理学的検査による従来型検査法と、植込み型ホルター心電計を用いて 1 年間観察する方法に無作為化した。診断が付いたのは従来型検査群 30 例中 6 例に比し、植込み型ホルター群 27 例中 14 例であった (20%対 52%)。従来型検査群で徐脈が検知されたのが 3 例であったのに比し、植込み型ホルター群では 14 例であった (8%対40%)。このことから、原因不明の失神患者に対して、植込み型ホルター心電計を用いる長期観察法は従来型検査法より診断に至る可能性が高い。

単施設による臨床試験であり神経調節性失神、心室性不整脈による失神の可能性が高い患者は予め除いてある。従って下記のISSUE2試験とは患者層、結果の解釈がかなり異なる。慎重に選ばれた「原因不明」とされる失神の診断に本品が有用であることを示唆している。

・続報(J Am Coll Cardiol 2003;42:495-501)では経済性が調べられ植込み型ホルター群では一人当たり \$2,731 ± \$285 (カナダドル) がかかり、\$5,852 ± \$610 で一診断に至っている。従来検査群では一人当たり \$1,683 ± \$505 がかかり、\$8,414 ± \$2,527 が一診断にかかっている。従って本品材料費が \$2,237 かかるものの植込み型ホルターを早期に用いた方が診断に至る経費は安いというのが著者の結論である

▼ ISSUE2 臨床試験 (Brignole et al. European Heart Journal (2006) 27, 1085-1092)

神経調節性失神が疑われている 392 症例に植込み型ホルター心電計を植込

み9ヶ月で36%に失神が起こった。26%（106例）で心電図が記録され、うち3秒以上の無収縮が54%と最も多かった。徐脈が4%、頻脈性不整脈が8%、27%には心電図異常を認めなかった。約半数の53例に特異的治療（47例がペースメーカー、4例がカテーテルアブレーション、1例がICD、1例が抗不整脈薬）、残り半数の50例には特異的治療はされなかった（無作為化ではない）。特異治療群の一年再発率は10%であったのに対し非特異治療群では41%であった。

観察期の初回失神で7例（2%）に重症外傷が生じ、全体を通して4例に植込みポケット感染症が起こった。

観察研究ではあるが、神経調節性失神でペースメーカーが有効である患者群を本品により特定できるかもしれないと示唆する研究である。

本研究を元にして二重盲検無作為化試験ISSUE3（ペースメーカーを植込み後on/offで盲検化）が計画されている。

因みに、神経調節性失神全体を対象にした今までの無作為化試験ではペースメーカー植込みの有効性について否定的である。

これらの試験結果を受けて欧米の失神関連ガイドラインでは以下のような記述がされている。（WGによる和訳）

▼欧州心臓病学会（European Society of Cardiology）失神の診断及び治療に関するガイドライン 2004年

ECG monitoring

Class I

・表2.2及び2.3（略）のような不整脈による失神を示唆する臨床所見或いはECG所見がある患者または再発性失神で外傷を生じたことがある患者を十分に検査しても、失神の機序が明らかになっていない場合は植込み型ホルター心電計の適応である。

When the mechanism of syncope remains unclear after full evaluation, implantable loop recorder is indicated in patients who have the clinical or ECG features suggesting an arrhythmic syncope such as those listed in Tables 2.2 and 2.3 or a history of recurrent syncope with injury.

Class II

・表2.2及び2.3のような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 of 試験を実施する代わりに、精密検査の初期に植込み型ホルター心電計を適応しても良い。

・頻回又は外傷を生じる失神歴のある神経調節性失神（疑いを含む）患者のペースメーカー植込み決定の前に徐脈の関与を評価する場合、植込み型ホルター心電計を適応しても良い。

Implantable loop recorder may be indicated:

In an initial phase of the work-up instead of completion of conventional investigations in patients with preserved cardiac function who have the clinical or ECG features suggesting an arrhythmic syncope as those listed in Tables 2.2 and 2.3.

To assess the contribution of bradycardia before embarking on cardiac pacing in patients with suspected or certain neurally-mediated syncope presenting with frequent or traumatic syncopal episodes.

次の米国の文章内では全般に特定の勧告はされておらず、本品に関しても本文中に以下の記載があるのみ。

▼米国心臓協会／米国心臓病学会 American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement 失神の評価 2006年

機序の明らかでない失神患者では、ホルター心電計やイベントレコーダ（発作時心臓活動記録装置）、電気生理学的試験を用いる従来の方法より植込み型ホルター心電計の方が、失神の機序を明らかに出来る可能性が高く、経済的である。

In patients with unexplained syncope, use of an implantable loop recorder for 1 year yielded diagnostic information in more than 90% of patients. This approach is more likely to identify the mechanism of syncope than is a conventional approach that uses Holter or event monitors and electrophysiological testing and is cost-effective.

【諸外国における使用状況について】

CE-mark 及び FDA 510(k) による承認を受けているのは第一世代である Reveal（それぞれ1997, 1998年）、第二世代の Reveal plus（何れも2000年）である。欧米以外でもアジアでは、韓国、台湾、中国、タイ等、南米では、ブラジル、メキシコ、コロンビア、ペルー等、旧ソ連・東欧では、ロシア、ブルガリア、ルーマニア、クロアチア等が導入している。

申請品は第三世代の Reveal DX であり 2007年6月28日付で CE-mark を取得したばかりで FDA 承認はまだ取得していない。

現在までの販売台数は約9万台とのことである。

FDAの審査では第一世代のRevealにおいても既存医療機器「心電図電話転送受信器」と「心臓ペースメーカー」の組合せと同等であり、class IIとして510(k)により申請、承認されている。従って承認のための臨床試験は実施されていない。第二世代のReveal plusはRevealを既存機器として同じく510(k)で承認されている。

第三世代のReveal DXは未だ殆ど使用実績が無い。2007年5月時点でReveal（約14,000個出荷）及びReveal plus（約80,000個出荷）の不具合報告は電子回路に関するものが上位を占め、IC内部の高電流漏れでデータ読み出しが不能になる事象がそれぞれ0.06%、0.10%生じている。申請者は電流が患者に漏れることはなく、第二世代までの汎用ICからReveal DXでは特定用途向けICに変更したため、今後は発生しないと主張している。

患者の健康に影響するものとしては感染が0.02-0.04%に起こっている。1%以下と言われているペースメーカーの感染症と比較しても多くないと思われる。

【我が国における開発状況】

これまで本邦において、本品と同等、または類似の植込み型ホルター心電計の承認取得はなされていない。

症例報告レベルでは本品を国内で使用したのが見られる。

患者が携行し症状時に体に押し当てて記録する小型の医療機器「発作時心臓活動記録装置」（external loop recorder, event recorder）は既に承認されている（[EP-202] 21400BZZ00387000 株式会社パラマ・テック）。しかしながら、患者が失神してしまった場合には記録できず、常に心電図をモニターしている本品とは有用性が異なる。

【検討結果】

「対象疾患について」の項で述べたように、本品が有効であると考えられる原因不明の失神患者は相当数存在すると考えられる。頻度の低い不整脈を年余に渡ってモニターする代替手段は存在せず、本邦に導入すべき重要な医療機器、技術であると判断する。

既に臨床応用されている欧米においては、頻度が低いなどの理由で検出できていない失神の原因となった不整脈を診断し、ペースメーカー植込みや、カテーテルアブレーション、植込み型除細動器などの特異的治療に繋げることが主眼となっている。一方で、失神のイベント中に不整脈が無いことの確認（非心原性失神の診断）、一般にペースメーカーの適応とならない神経調節性

失神の診断補助へ応用の試みもなされている。これらも含めて早期に本品を用いた方が欧米においては医療コストが低いということが本品の普及を後押ししているものと思われる。

本邦においては使用経験も殆どなく、医療コスト構造も全く異なるため、導入当初は、前述の欧州心臓病学会でのclass I適応にあるような明らかな有用性を示す対象患者群に適応を絞るべきであると考えられる。即ち、以下のような対象が想定される。

「精査を尽くしたにも関わらず原因不明の再発性（或いは外傷を伴う）失神のある患者で不整脈が疑われる場合」

本品はあくまで診断のみの機器である。適用前に精査を尽くされるべきところを安易に省略されると、例えば直ちにICDを植込むべき症例に本品が植込まれ無治療のまま長期間経過観察されてしまうようなリスクが生じ、突然死を回避できない場合も懸念される。本邦に多いとされるBrugada症候群による失神例に安易に適用されると防止できる突然死を看過することになる。或いは通常ホルター心電図を繰り返したり電気生理学的検査によってペースメーカを植込むべきと診断できるような症例に本品を適用すると観察中に失神が再発し外傷が生じることが懸念される。前述のISSUE2試験では本品植込み後観察期間中に2%の症例に失神に伴う重症外傷が生じている。

別の問題点として、本品植込み後のMRI施行の可否がある。第二世代までMRIは禁忌であったが、Reveal DXでは非臨床試験の結果、添付文書には植込み後6週間以降、3Tまで、30分以内なら施行可能と記載がある。もしMRIが施行できなければ失神の原因の一つである脳疾患の診断に影響したり、或いは癌など他の偶発症の診断に困難を来たす可能性がある。

既に欧米で従来型診断法との比較試験が行われており、本邦においても失神の機序分布は大きくは変わらないと考えられるため、国内治験により新たに得られる情報は少ないと予想される。植え込みに伴う感染症などの不具合についてはペースメーカ植込みの豊富な臨床経験の蓄積がある。従って本品の導入に当たって国内治験の実施の必要性については、これらの海外データを活用した上で検討することができると考えられる。ただし、本邦における不具合の発生状況等、安全性の傾向に関する情報収集、承認時には予測されなかった有効性に関する情報収集等のため、市販後調査を検討すべきである。

本品の使用に当たっては、関連学会の協力を得て使用に係る指針の作成とともに、当該指針にそった学会講習等を通じて資格性且つ専門施設制限とし、本品植込み前の精査が十分となること、植込みに関する技術、最終的摘出義務などの担保が必要と考えられる。日本不整脈学会などで行っている

CRT、ICD研修制度、施設制限のような制度がモデルとして考えられる。上市された後は植込み術に保険点数が付与されるものと思われるが、不要になった後の摘出手術に対しても同様に保険点数を付与するなどして摘出を促進することが必要かもしれない。

本品は植込み手技が簡便であり診断機器であるため安全であるという思い込みを招いて濫用されないように、施設を制限し、適用される症例を厳選するなどの防止策が重要と考えられる。