

特集

両室ペーシングは突然死を減らすか？

松田直樹*

はじめに

重症心不全の新たな治療として両室ペーシングが注目されている。すなわち、左室伝導障害に伴う心室同期不全から生じる非効率的な左室収縮を是正し、血行動態を改善させる治療である。これにより心不全患者の自覚症状、運動耐容能は向上する。一方、重症心不全の予後改善には突然死の予防が重要であり、それには心室性不整脈のコントロールが必要となる。最近、両室ペーシングが、心不全患者の心室性不整脈を減少させたとの報告が散見される。果たして、両室ペーシングは突然死を減らすのか。本稿では、両室ペーシングの概略と心室性不整脈への影響についての知見を述べる。

両室ペーシングとは

慢性心不全患者ではしばしばQRS幅の拡大を認め、重症例ほどその頻度は高い。心室内伝導障害は、慢性心不全の予後規定因子のひとつであり、QRS幅拡大の程度と予後は相関する。左脚ブロックのような左室の伝導障害が存在すると、中隔と自由壁側では収縮のタイミングのズレ（mechanical dyssynchrony：同期不全）が生じ、非常に非効率的な収縮様式となる。すなわち、左室全体が同時に収縮を開始しないため、収縮初期の内圧上昇は低く、さらに内圧上昇エネルギーは興奮が始まっていない他の弛緩した心室壁に吸収される。その結果最大dP/dtは著しく低下し、等容性収縮時間は延長する。遅れて興奮した心室筋は、高い壁応力の存在下で収縮を開始せねばならず、また心室全体が同時に収縮しないことから駆出の

エネルギーは小さくなり、血圧、心拍出は低下する。両乳頭筋の dyssynchrony は僧帽弁逆流を招く。また、mechanical dyssynchrony は収縮終了のばらつきをもたらし、左室拡張の開始は遅れ、拡張期流入時間は短縮し有効な左室流入が得られなくなる。

心室内伝導障害に対し、心室を複数個所から同時ペーシングすれば、収縮の同期性が高まり血行動態の改善が得られるだろう。そのような発想から両室ペーシングが生まれた。伝導遅延に伴うmechanical dyssynchronyを、ペーシングにより再同期させる治療であることからcardiac resynchronization therapy (CRT:心臓再同期療法)とも呼ばれる。その歴史は新しく、初めての植込み報告は1996年である。Cazeauら¹⁾は、心臓移植が必要な重症心不全8例に対し両室ペーシングを行った結果、心機能の改善が得られ4例でNYHA IV度からII度に改善したことを報告した。その後専用のデバイスが次々に開発され、高い有効性が報告されるようになった。

両室ペーシングにより、心室興奮のタイミングのズレは是正され、非効率的な収縮は改善される。左室収縮期最大dP/dtは10-20%増加し、多くの例で収縮期血圧と脈圧の有意な増大がみられる。心拍出量は約30%増加する。拡張期左室流入時間が延長し肺動脈楔入圧は低下する。症例によっては僧帽弁逆流の著明な減少が認められる。両室ペーシングによる血行動態の改善は、房室同期を適切に設定することにより最大限に発揮される。すなわち、両室ペーシングと至適AV間隔の設定により心臓再同期療法が完成する。

ペースメーカー本体は、従来のDDDペースメーカーを改良したもので、心房用と2つの心室用コネクターをもつ。左室リードは当初、開胸に

*東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器内科

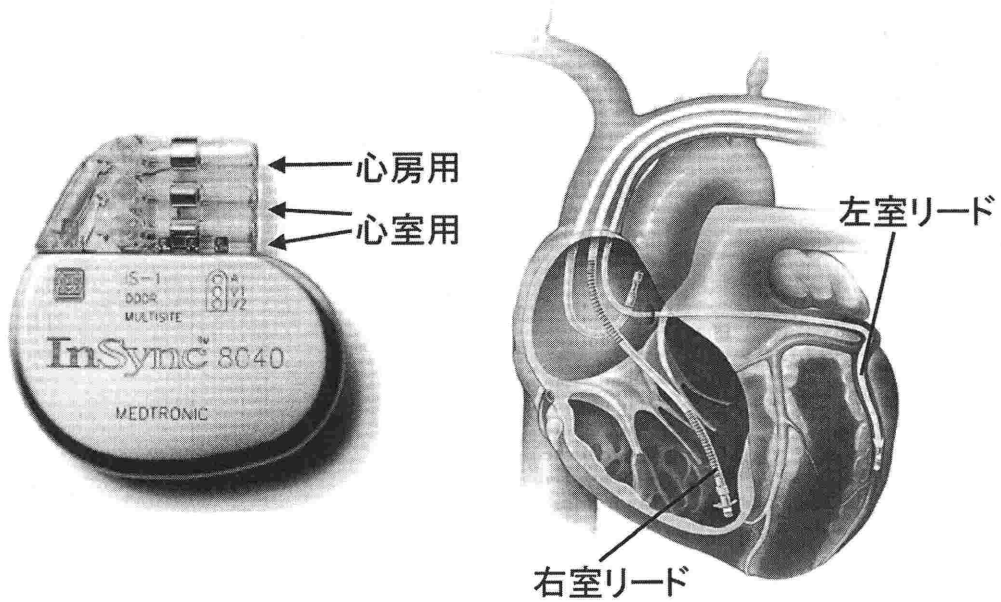


図1 両室ペースングの植込みシステム
A: 本体 B: 経静脈的リードシステム

より心外膜に留置した。その後、冠静脈洞から冠静脈分枝にリードを挿入し左室を心外膜ペースングする経静脈アプローチが行われるようになった(図1)。目標の冠静脈に確実にリードを留置するには、専用のリードシステムと術者の熟練が必要となる。

今日まで多くの臨床試験が行われ、両心室ペースングの継続は、自覚症状、血行動態、運動耐容能、QOL、心エコー所見、神経体液性因子などの有意な改善をもたらすことが明らかにされた。MIRACLE 試験は、NYHA III/IV度、左室駆出率35%以下、QRS幅130msec以上の重症心不全患者453例を、両室ペースング群と非ペースング群に無作為割付した臨床試験である²⁾。6ヶ月後、ペースング群の68%がNYHA分類の1度以上の改善を示し、死亡と心不全入院をイベントとした場合、両室ペースングはその危険を40%減少させた(図2)。この結果をもって2001年米国FDAは本システムを心不全治療用具として認可した。現在、予後を1次エンドポイントにしたいくつかの臨床試験が進行中である。

両室ペースングの心室性不整脈に対する影響

心不全患者における死因の約40%が突然死であ

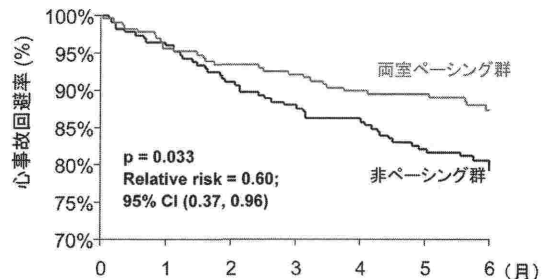


図2 MIRACLE 試験の結果
(文献²⁾より引用)

り、特にNYHA II度、III度では50-60%が突然死である³⁾。その突然死の80-90%は致死的心室性不整脈、すなわち持続性心室頻拍(VT)および心室細動(VF)によると考えられており、重症心不全の予後改善には心室性不整脈のコントロールが重要となる。そこで、両室ペースングの心室性不整脈発生に及ぼす影響について考察した。

1. 心室期外収縮、非持続性VTを減らすか

当施設における両心室ペースメーカー植込み例の経過ならびに、植込み前後での不整脈出現頻度を検討した。対象は、心室内伝導障害を有する重

症心不全19例で、NYHA分類Ⅲ度13例、Ⅳ度6例である。14例が非虚血性拡張型心筋症、5例が心筋梗塞後であった。平均QRS幅は 182 ± 42 msec、平均左室駆出率は $19 \pm 10\%$ であった。5例で持続性VTの既往があり、6例がアミオダロンを内服していた。平均 20 ± 10 ヶ月の観察期間中、1例が心不全の増悪で死亡したが、植込み後1年の時点で、15例(79%)が、NYHAⅠ度またはⅡ度まで改善した。血中BNP濃度は植込み前と比較し、植込み後3ヶ月、6ヶ月、1年のいずれの時点でも有意に減少した(図3)。

植込み前ならびに3-6ヶ月後にホルター心電図を施行した。心室期外収縮の1日総数は、 2852 ± 5558 /日から 2361 ± 4849 /日へと有意差はないものの、減少傾向を示した($p < 0.1$)。11例(58%)では、心室期外収縮数の50%以上の減少を認めた(図4)。また植込み前のホルター心電図では、12例で1回以上の非持続性VTを認めたが、9例では植込み後VTが消失し、2例では80%以上の減少を認めた。

同様の検討がWalkerらによりなされており、20例において両室ペーシング前後でホルター心電図を行った結果、心室期外収縮は減少傾向を示し3連発以上のVTは有意に減少したと報告している⁴⁾。このように、両室ペーシングは、重症心不全患者の心室期外収縮、非持続性VTの頻度を減少させると考えられる。

2. 持続性VT・VFを減らすか

では、両室ペーシングは、さらに重篤な持続性VTやVFの発生にどう影響し、突然死を減少し得るのか。その答えは現時点では明らかではない。MIRACLE ICD試験、CONTAK CD試験は、重症心不全患者において、植込み型除細動器(ICD)に両室ペーシングを加えたときの効果を検討した臨床試験である。すなわち、NYHAⅢ/Ⅳ度の慢性心不全患者にICD機能つき両室ペースメーカーを植込み、ICD機能はonとしたまま、両室ペーシングonの群とoffの群に無作為割付し6ヶ月間追跡した。2つの試験を合わせると241例となり、持続性VT/VFの発作は、非ペーシング群116例では延285回記録されたのに対し、両室ペーシング群125例では156回と少ない傾向を認めた($p = 0.1$)。この結果からは、両室ペーシングは、持続性VT/VFの頻度を減少させ、突然死の抑制をもたらす可能性が示唆される。

両室ペーシングにより不整脈が減少する機序

では、なぜ両室ペーシングにより、心室性不整脈が減少するのか。それには両室ペーシングが不整脈基質に直接働く機序と、心機能改善による間接的な機序が推定される。

Zagrodzkyら⁵⁾は、電気生理検査による持続性VTの誘発性が、右室のみからの刺激と両室からの刺激でどう異なるのか検討した。右室心尖部からの早期刺激で持続性単形性VTが誘発された虚血性心筋症患者16例において、再度右室心尖部から早期刺激を行った9例では全例持続性単形性

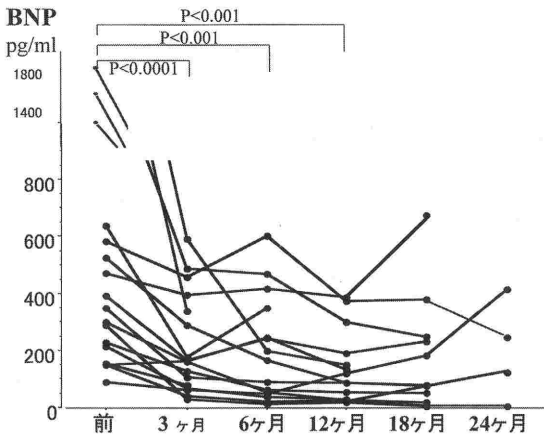


図3 両室ペーシングの継続による血中BNP濃度の変化 (東京女子医科大学)

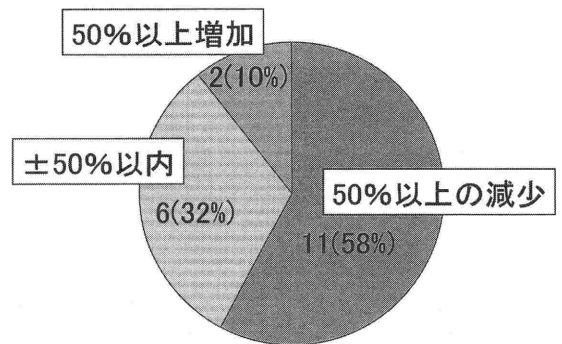


図4 両室ペーシング開始前と3-6ヶ月後の心室期外収縮出現頻度の変化 (東京女子医科大学)

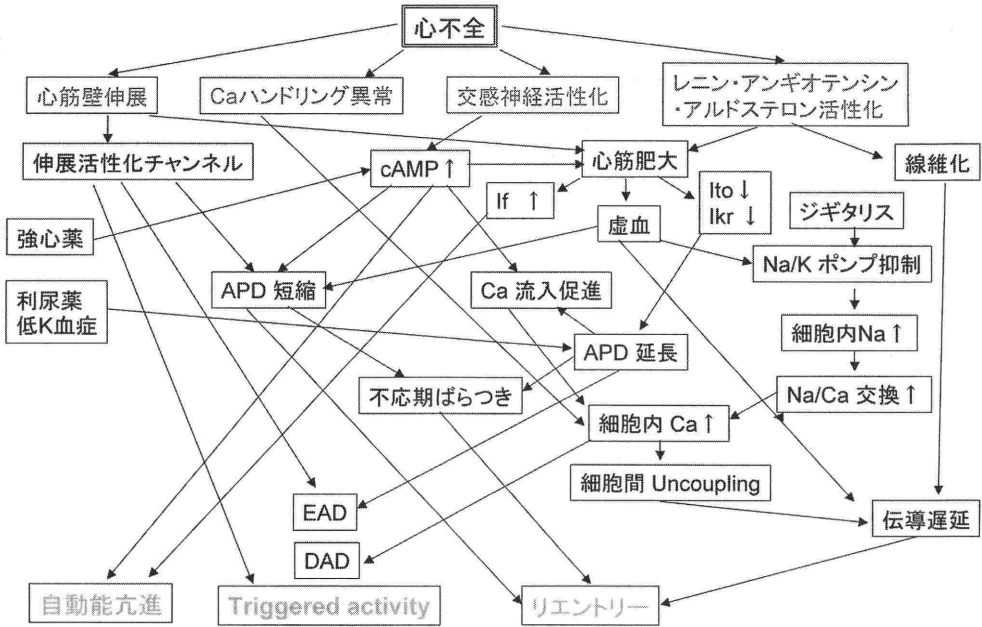


図5 心不全における頻脈性不整脈発生の機序

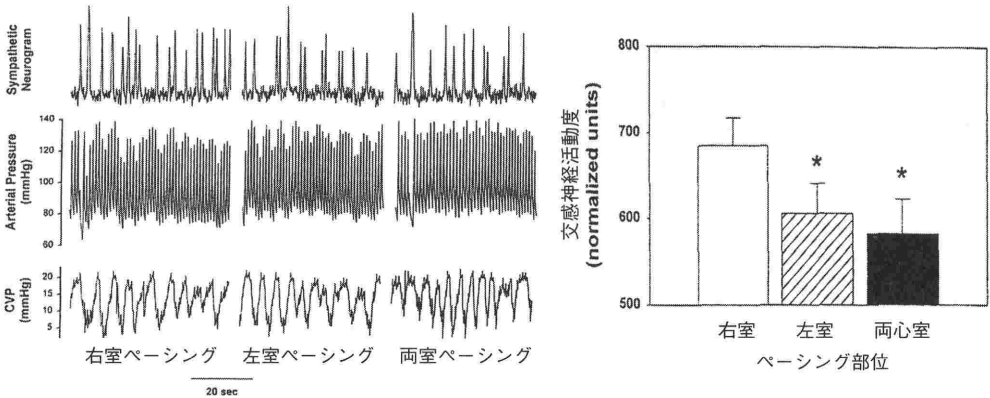


図6 慢性心不全患者における筋交感神経活動に対するペースングモードの影響 (文献⁷⁾より引用)

VTが誘発され再現性が確認された。これに対し、左右両心室同時ペースングで早期刺激を加えた7例中5例では持続性単形性VTは誘発されなくなった。すなわち、両室ペースングはリエントリー性VTの誘発性を低下させることが示された。実験的にも、リエントリー回路の近傍2カ所でペースングしておくより1カ所でペースングするよりも、一方向性ブロックが発生しづらくなることが報告されている⁶⁾。伝導障害の強い心室に対して、

両室ペースングは、より均一な脱分極と再分極をもたらす可能性が考えられる。

図5に示すように、心不全では、心室性不整脈を増悪あるいは誘発させる多くの因子が発生する。基礎心疾患に伴う心筋の梗塞、繊維化、肥大などの不整脈源性基質の存在下に、心筋伸展、交感神経活性化、レニン・アンギオテンシ・アルドステロン系の活性化、Caハンドリングの異常などがイオンチャンネルの変化、不応期の異常、伝

導障害等をもたらし、心筋虚血、電解質異常（低K血症、低Mg血症）、薬物（ジギタリス剤、カテコールアミンやPDE阻害薬などの強心薬、抗不整脈薬等）などの修飾因子が強力に作用し、リエントリーのみならず撃発活動 triggered activity や異常自動能による不整脈が生じる。両室ペーシングにより、心不全が改善すれば、これら不整脈を発生させやすくする環境が変化し、結果的に突然死を減少させることができるかもしれない。また、頻脈性不整脈発生の重要な修飾因子として、交感神経の緊張や心臓自律神経調節の低下が挙げられる。両室ペーシングは、交感神経活動の沈静化をもたらすこと⁷⁾ (図6) や心拍変動で表される自律神経活動を改善させること⁸⁾ が報告されている。

おわりに

以上のように、両室ペーシングにより、心不全の改善ばかりでなく、心不全患者の不整脈と突然死を減少させることが期待される。しかし、欧米では、確実な突然死予防を目指して、ICD機能つき両室ペースメーカーが使用され始めた。現在進行中のCOMPANION試験は、重症心不全患者2200例を目標に、薬物治療群と両室ペースメーカー群さらにはICD機能つき両室ペースメーカー群の3群に割付け、予後を比較する大規模無作為割付け臨床試験である。その結果が、生命予後の改善、突然死の予防における両室ペーシングの位置づけを明らかにするであろう。

文 献

- 1) Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al : Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 19 : 1748-1757, 1996
- 2) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al : Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346 : 1845-1853, 2002
- 3) MERIT-HF study group : Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure; metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 353 : 2001-2007, 1999
- 4) Walker S, Levy TM, Rex S, et al : Usefulness of suppression of ventricular arrhythmia by biventricular pacing in severe congestive cardiac failure. *Am J Cardiol* 86 : 231-233, 2000
- 5) Zagrodzky JD, Ramaswamy K, Page RL, et al : Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 87 : 1208-1210, 2001
- 6) Restivo M, Gough WB, el-Sherif N : Reentrant ventricular rhythms in the late myocardial infarction period: prevention of reentry by dual stimulation during basic rhythm. *Circulation* 77 : 429-444, 1988
- 7) Hamdan MH, Zagrodzky JD, Joglar JA, et al : Biventricular pacing decreases sympathetic activity compared with right ventricular pacing in patients with depressed ejection fraction. *Circulation* 102 : 1027-1032, 2000
- 8) Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al : Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 98 : 1510-1516, 1998