

## 両室ペーシングによる心臓再同期療法

松田直樹\*

## はじめに

ACE 阻害薬や $\beta$ 遮断薬の導入により、慢性心不全患者の QOL と予後は大きく改善したが、今なお薬物治療に反応しない重症例が数多く存在し、その予後は極めて不良である。最重症例には、心臓移植の選択肢があるが、ドナーの少ない我が国では現実的な治療とは言い難い。一方、重症慢性心不全患者の心電図では、しばしば PQ 時間の延長や QRS 幅の拡大といった房室間あるいは心室内の伝導障害の所見を目にする。前者は不適切な房室同期、後者は心室の非協調的収縮を招き、いずれも血行動態に悪影響を及ぼすことが知られている。近年、このような心臓同期不全を是正するためのペーシング治療が大きな注目を集めている。本稿では、心臓再同期療法と呼ばれるこの新たな心不全治療について解説する。

## 伝導障害がもたらす血行動態の不利

慢性心不全患者の心電図にはしばしば QRS 幅の拡大を認め、重症例では 30~50% の例が何らかの心室内伝導障害を有している。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 幅の拡大と患者の予後は相関する(図1)<sup>1)</sup>。また、慢性心不全患者における左脚ブロックの存在は、心不全の重症度とは独立した予後規定因子であり、左脚ブロックのない例に比べ死亡の相対危険度は 1.7 倍になることが報告されている<sup>2)</sup>。

これまで伝導障害の存在は、心筋の広範なダメージを反映するマーカーと考えられ、それ故予後と関連すると解釈されてきた。しかし近年、伝導障害それ自体が血行動態に大きな不利益をもたら

し、心不全の重症化や予後に直接影響することが明らかとなった。

左脚ブロックのような左室の伝導障害が存在すると、左室の中隔側は早期に興奮するが、伝導が遅れる側壁側では収縮の開始も遅れ、中隔と側壁では収縮のタイミングにずれが生じる。これを心室同期不全(ventricular dyssynchrony)という。心室はその壁が同時に収縮することで効率よく血液を駆出しているわけであり、それがずれると駆出の効率が落ち、心拍出量、血圧は低下する。また、左室両乳頭筋の収縮のずれは僧帽弁逆流を招き、QRS 幅が広いほど僧帽弁逆流時間は延長する。ventricular dyssynchrony は収縮終了のばらつきをもたらし、左室拡張期流入の開始が遅れ、有効な左室流入が得られなくなる。

一方、拡張型心筋症などの慢性心不全患者には、しばしば 1 度房室ブロックを認め、時に PQ 時間は 300msec を越える。1 度房室ブロックにより心室の収縮が遅れると、それにつれて心室拡張の開

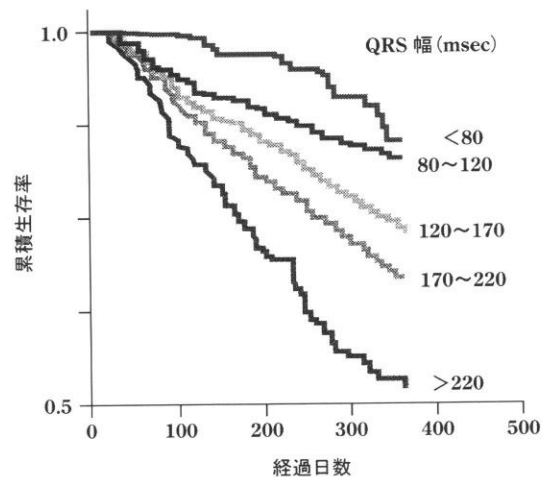


図1 慢性心不全患者の QRS 幅と予後の関係 (文献 1 より引用)

\*東京女子医科大学循環器内科

始も遅れ、結果的には心室拡張期流入時間が短縮する。また PQ 時間が延長すると、心房からの拡張期左室流入が終了しても、僧帽弁が閉鎖しない時間が生じ、このとき拡張期であるにも拘らず僧帽弁逆流が生じる。これらにより左房圧は上昇し心拍出量は減少する。特に心機能低下例ではその影響は大きく、心不全の増悪因子となる。

## 心臓再同期療法 (CRT) とは

### A. 房室再同期ペーシング

心不全に対する再同期ペーシング療法は、まず房室伝導時間の是正から始まった。既述の如く、1 度房室ブロックは、心室拡張期流入時間の短縮と拡張期僧帽弁逆流を招く。1990 年前半、PQ 時間の延長を認める心不全患者に DDD あるいは VDD ペーシングを行い、AV delay を短縮させる試みが行われた。Hochleitner らは、心臓移植の適応があり高度房室ブロックのない 16 例の拡張型心筋症に DDD ペースメーカーを植込み、AV 間隔 100msec でペーシングを継続した結果、心拍出量、肺動脈楔入圧、自覚症状の改善を認め、全例、強心剤の持続点滴から離脱できたと報告した<sup>3)</sup>。しかし、その後同様の検討を行った長期観察の報告は、必ずしもこれを支持するものではなく、本法はすべての症例に有効な方法ではないことが明らかとなった<sup>4)</sup>。その理由として、従来のペースメーカーでは、AV 間隔を短縮するには右室心尖部ペーシングを行わなければならない、AV 間隔短縮による血行動態改善のメリットが、自己の正常 QRS 幅から dyssynchrony を伴う wide QRS になることによる血行動態悪化のデメリットに相殺されてしまった可能性が考えられている。

### B. 両室ペーシング

1996 年、Cazeau らは、心臓移植が必要な心機能でありながら、何らかの理由で適応から外れた 8 例の心室内伝導障害を有する重症心不全例に対し、両心室同時ペーシングを行った結果、心係数の有意な増大と肺動脈楔入圧の有意な減少が得られ、4 例で NYHA IV 度から II 度に改善したことを報告した<sup>5)</sup>。

心室内伝導障害に伴う ventricular dyssynchrony 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は生まれた。右室リード以外に、左室の側壁側にもリードを留置し、左室を右室側(中隔側)からと自由壁側からちょうど挟み込むように同時ペーシングする。両室ペーシングの結果、左室収縮の協調性は回復し、急性効果として、左室収縮能の指標である最大 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加がみられる。著効例では心拍出量が 30% 以上増加する。肺動脈楔入圧は約 20% 低下する。等容性収縮時間が短縮し、かつ左室の収縮終了が同期することにより、拡張期左室流入時間は延長し左房圧は低下する。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。このような、両室ペーシングと至適 AV 間隔の設定を組み合わせた房室同期両室ペーシングを心臓再同期療法 (Cardiac resynchronization therapy : CRT) と呼ぶ。CRT の継続により左室容量は 10~15% 減少し、いわゆる左室の逆りモデリングが達成される。図 2 に、逆りモデリングの機序を示す<sup>6)</sup>。

CRT は、左室ポンプ機能の効率を改善するため、陽性変力作用を有しながら、心筋酸素消費の増加を伴わない。このことは、CRT が強心剤とは異なり「やせ馬にムチ打つ」治療ではないことを示している。

## CRT の実際

CRT 用の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をもつ。左室リードは当初、開胸に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シングする画期的な経静脈アプローチが行われるようになった(図 3)。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。これまでのスタイレット方式のリードシステムでは、リード留置成功率は 90% 程度であったが、ガイドワイヤ方式の導入により 97% 以上となる。左室リード留置に関する合併症として、冠静脈穿孔、冠静脈本幹閉塞、本幹

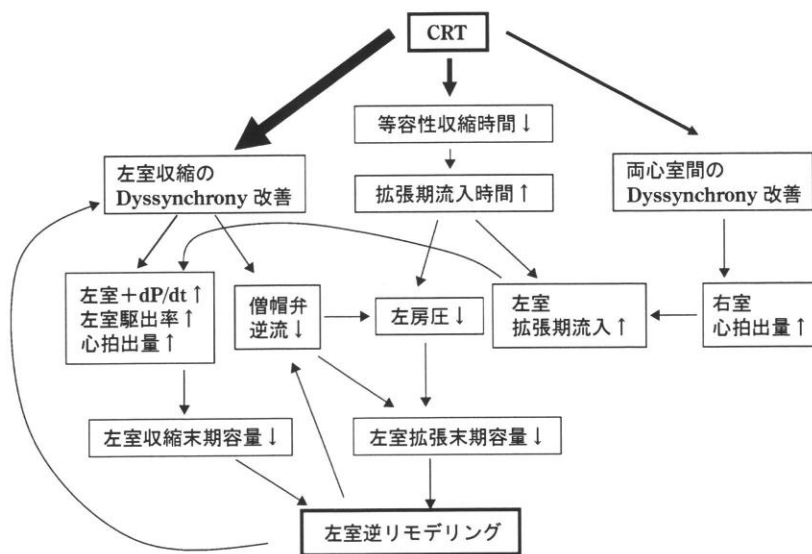


図2 CRTが左室逆リモデリングをもたらす機序(文献6より引用)

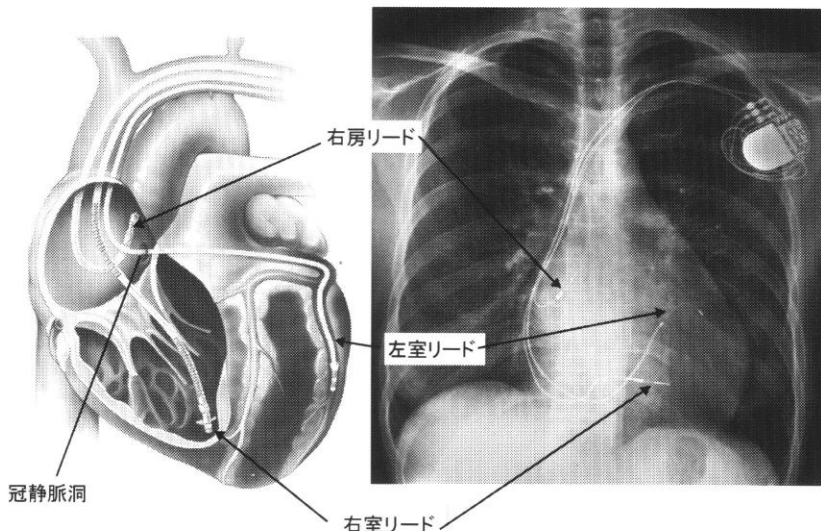


図3 CRTの経静脈的リードシステム

解離，横隔神経刺激などがあり，最も重篤な冠静脈穿孔の頻度は0.5～数%と言われており，十分な注意が必要である．また，冠静脈からの心外膜ペースティングではペースティング閾値は1～3Vと高く大容量の電池を必要とする．

左室の至適ペースティング部位は個々の症例により異なるが，一般に左室中部の側壁～後壁で最も効果が期待できる．その理由は必ずしも明らかではないが，左室内伝導障害の多くは同部位が最も収縮が遅れる場所であることや，同部位からのペース

ティングが乳頭筋を早期収縮させ僧帽弁逆流が減少することなどが考えられている．同部位をペースティングするためにリードを挿入する冠静脈は側壁静脈または後側壁静脈である．ただし，仮に至適ペースティングがわかったとしても，リードを挿入できる冠静脈は1～2本しかなく，経静脈アプローチの限界が指摘されている．一部の施設では，胸腔鏡を用いた心筋電極留置が試みられている．

ペースティングの設定は，洞調律例では，モードをDDDあるいはVDDとし，至適AV delayの設定を

行う。徐脈でない心房細動に適用する場合は、自己の conducted wide QRS を封じる目的で房室接合部のカテーテルアブレーションが行われる。

### CRT の臨床試験と慢性効果

Cazeau の報告<sup>5)</sup>以来、心室内伝導障害を有する重症心不全患者に対し、多くの臨床試験が行われ、CRT の継続は、重症心不全患者の自覚症状、運動耐容能、QOL、心エコー所見、心不全入院回数などの有意な改善をもたらすことが明らかにされた(表1)<sup>7~16)</sup>。

北米で行われた MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) 試験は、CRT の有効性を決定付けランダムマークとなった研究である。QRS 幅 130msec 以上の NYHA III/IV 度の重症心不全患者 453 例を、CRT 群と非ペーシング群に二重盲検無作為割付し、有効性を評価した<sup>7,8)</sup>。6ヵ月後、非ペーシング群で NYHA 分類が 1 ランク改善したのは 32%、2 ランク以上改善したのが 6%であったのに対し、CRT 群ではそれぞれ 52%、16%と後者で有意に改善例が多かった。CRT 群では QOL スコアも有意に改善し、6 分間歩行距離は 39m 延長し、左室駆出率は 4.6%増加した。心エコー上、左室拡張末期ならびに収縮末期容量、僧帽弁逆流は有意に減少した。また、死亡と心不全増悪による入院をイベントとした場合、CRT はその危険を 40%減少させた。

これまで本治療による生命予後改善効果は確認されていなかったが、2005 年に発表された CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure) 試験は CRT の生命予後改善効果を証明した<sup>9)</sup>。QRS 幅 120msec 以上 (120~149msec の症例はエコーで ventricular dyssynchrony があることを確認、150msec 以上の症例は無条件)、左室駆出率 35%以下、左室拡張末期径 30mm/身長(m)を満たす NYHA III/IV 度の慢性心不全患者 813 例が、CRT 群と薬物治療群に割付けられ、平均 29ヵ月追跡された。その結果 CRT は薬物に比し、死亡率を 36%、死亡または心血管事故による入院の危険を 37%有意に減少させた(図4)。

このほか、CRT の継続は、単に心機能や血行動態を変化させるだけでなく、心筋のストレイン、心筋糖代謝、冠血流予備能、の左室内不均一を改善

し、心筋エネルギー効率を向上させることも指摘されている。

### CRT の適応

米国ならびに我が国のペースメーカー植込みに関するガイドラインでは、MIRACLE 試験の対象がそのまま、CRT の適応として挙げられている。すなわち、虚血性、非虚血性を問わず薬物治療によっても NYHA III 度または IV 度から改善しない左室駆出率 35%以下の重症心不全で、QRS 幅が 130msec 以上の心室内伝導障害を有する例である。MIRACLE 試験の結果からみれば、この適応で植込みを行った場合に 7 割弱の患者で効果が期待できる一方で、3 割強の例は無効ということになる。MIRACLE 試験の副解析では植込み前の QRS 幅と CRT の慢性効果は相関せず、QRS 幅からの患者選択には限界があることが指摘され始めている。

文字通り本治療は心室収縮の再同期を狙った治療であることから、心室の dyssynchrony が高度であるほど効果が期待できる。そこで現在では、QRS 幅ではなく、心室の dyssynchrony を直接評価し適応を決定しようとする試みがなされている。心室の収縮様式を評価する方法として、エコー、MRI、核医学検査が挙げられ、なかでも最近、組織ドプラエコーの有用性が多数報告されている。本法により心室局所間の収縮のタイミングのずれの定量評価や、駆出が終わってもまだ収縮が終了していない部位の同定が可能となり、左室内 dyssynchrony の程度が大きい症例ほど CRT による左室機能改善や左室逆りモデリング効果が大きいことがわかってきた<sup>17,18)</sup>。また、QRS 幅が 120msec 以下の慢性心不全患者でも約半数に左室内 dyssynchrony が存在することが指摘され、それらに対する CRT の慢性効果は、QRS 幅が 120msec 以上の例と何ら変わりがないことも報告されている<sup>19)</sup>。したがって、本治療の適応決定には今後、QRS 幅よりも心室の dyssynchrony の有無と程度が重要視されていくと思われる。

またガイドラインでは、NYHA III 度または IV 度の中～重症心不全が本治療の対象であるが、軽症例に対する成績も出始めており、NYHA II 度への適応拡大は今後の課題といえよう。

表1 CRTに関する主な臨床試験とその成績

	例数	QRS 幅 (msec)	NYHA 分類 左室駆出率	試験デザイン	結果							
					6分間歩行 距離	最大酸素 摂取量	QOL	NYHA 分類	左室拡張 末期径/容積	左室 駆出率	心不全 入院	死亡率
MUSTIC	48	≥ 150	III ≤ 35%	交差試験(6ヵ月) ↓ 長期追跡	延長	増加	改善	改善	縮小	未評価	減少	未評価
PATH-CHF	41	≥ 120	III/IV ≤ 35%	交差試験(3ヵ月) ↓ 長期追跡	延長	増加	改善	改善	未評価	未評価	未評価	未評価
MIRACLE	453	≥ 130	III/IV ≤ 35%	無作為割付け	延長	増加	改善	改善	縮小	増加	減少	有意差 なし
CONTAK-CD	490	≥ 120	II~IV ≤ 35%	交差試験(6ヵ月) ↓ 長期追跡	延長	増加	有意差 なし*	有意差 なし*	縮小	増加	減少傾向	減少傾向
MIRACLE-ICD	369	≥ 130	III/IV ≤ 35%	無作為割付け	有意差 なし	増加	改善	改善	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし
COMPANION	1520	≥ 120	III/IV ≤ 35%	無作為割付け	延長	未評価	改善	改善	未評価	未評価	減少	減少傾向
CARE-HF	813	≥ 120	III/IV ≤ 35%	無作為割付け	未評価	未評価	改善	改善	未評価	増加	減少	減少
MIRACLE-ICD II	210	≥ 130	II ≤ 35%	無作為割付け	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	縮小	増加	未評価	未評価

\*NYHA III/IVに限れば有意に改善

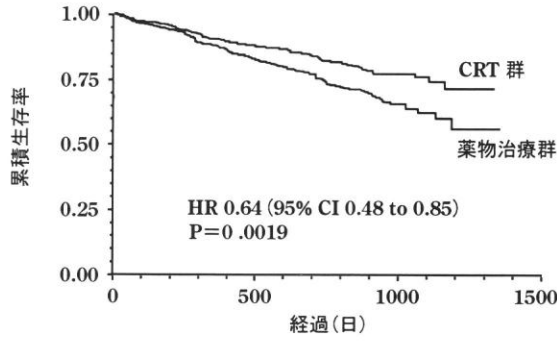


図4 CARE-HF 試験の結果(文献9より引用)

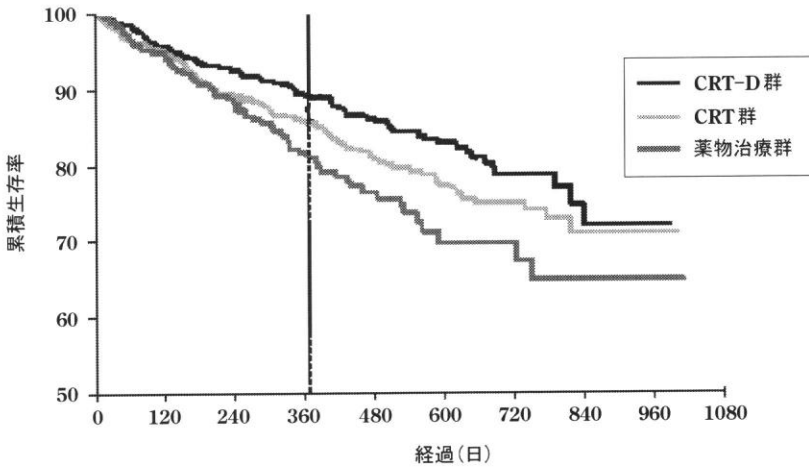


図5 COMPANION 試験の結果(文献10より引用)

除細動機能つき CRT デバイス

心不全患者の死因の4割は突然死であることから、予後改善には心不全死のみならず突然死を予防することが重要である。その突然死のほとんどは持続性心室頻拍、心室細動によると考えられており、植込み型除細動器(Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD)は、これら致死的不整脈による突然死をほぼ完全に予防する。欧米では、ICDの機能を併せ持つ両室ペースメーカー(CRT-D)が臨床使用されている。COMPANION(Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure)試験は、薬剤抵抗性のNYHA IIIまたはIV度、QRS幅120msec以上、左室駆出率35%以下、かつ従来のICD植込み適応でない1,520症例を、薬物治療群、CRT群、CRT-D群の3群に割付け、予後と比較した大規模無作為割付け試験である<sup>10)</sup>。植込み12カ月の時点で、CRT-Dは薬物群に比し、

その死亡率を有意に36%減少させた(図5)。すでに、欧米では両室ペーシングデバイスの主流はCRT-Dであり、我が国への早期導入が待たれるところである。

文 献

- 1) Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F, et al: The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1999; 33 (suppl): 145A.
- 2) Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al: Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. Am Heart J 2002; 143: 398-405.
- 3) Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, et al: Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 66: 198-202.
- 4) Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, et al: Dual-chamber

- pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 967-73.
- 5) Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al: Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(11 Pt 2): 1748-57.
  - 6) Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al: Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-45.
  - 7) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
  - 8) Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985-90.
  - 9) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
  - 10) Bristow MR, Saxon LA, Boehner J, et al: Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
  - 11) Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
  - 12) Linde C, Leclercq C, Rex S, et al: Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-8.
  - 13) Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al: Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-33.
  - 14) Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al: Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-9.
  - 15) Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al: Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-94.
  - 16) Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al: Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-8.
  - 17) Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al: Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 723-30.
  - 18) Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al: Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004; 110: 66-73.
  - 19) Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al: Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2117-24.