

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790510  
 研究課題名 (和文) 最新の画像診断技術を用いた重症心不全に対する心臓再同期療法の新しい評価法の検討  
 研究課題名 (英文) Evaluation of cardiac resynchronization therapy using the latest modalities for cardiac imaging in patients with severe heart failure.  
 研究代表者  
 若山 裕司 (WAKAYAMA YUJI)  
 東北大学・病院・助教  
 研究者番号：10375082

## 研究成果の概要：

最新の心臓画像診断法 (心筋血流シンチ・MRI・マルチスライス CT・心エコー組織ドプラー法) を用いて、重症慢性心不全症例に対する両心室ペーシングによる心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization Therapy: CRT) の適応及び効果に関して検討した。CRT の前後の左室逆リモデリングの評価には、心筋血流シンチ QGS (Quantitative Gated SPECT) 法による左室容量の定量評価が臨床的な改善度をよりの確に反映していた。MRI による cine mode 法での壁運動評価は左室非同期収縮の評価に有用であった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1100,000	0	1100,000
2008年度	800,000	240,000	1040,000
年度			
年度			
総計	1900,000	240,000	2140,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：両心室ペーシング、心不全、心臓再同期療法、不均一収縮、画像診断

## 1. 研究開始当初の背景

重症心不全の治療法は近年発展を遂げているが、非薬物療法の一つである両心室ペースメーカを用いた心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization Therapy: CRT) は 2004 年に本邦で保険収載された新しい治療である。しかしながら心電図 QRS 幅 (120ms 以上) を用いた現行の適応基準では、約 3 割の症例で CRT 治療が無効であると報告されており、より有効例を選別する評価法が模索されている。

CRT は左室内の非同期収縮 (Dyssynchrony) を認める場合に有効であり、心エコーの組織ドプラーによる評価法が広く行われている。一方、若山は心電図同期心筋血流シンチ QGS (Quantitative Gated SPECT) 法を用いた検討で、不均一な壁厚変化と CRT の有効性を報

告してきた。近年、各種心臓画像診断が進歩しており、これらのモダリティを組み合わせることにより、より CRT 有効例を的確に評価することが可能ではないかと予想された。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、心エコー (組織ドプラー法)・心筋血流 SPECT 法・マルチスライス CT・MRI の最新の心臓画像診断法を用いて、重症心不全症例の左室心筋収縮の不均一性や、CRT 前後の心機能改善効果や左室逆リモデリング効果を評価することである。これら画像診断で得られた情報が、CRT 後の臨床効果 (心不全増悪・不整脈発生など) とどのように関連するかを検討し、CRT 適応者の的確な選別を行う。

### 3. 研究の方法

重症心不全によってCRT施行目的に東北大学病院に入院した患者を対象とした。CRT適応は現行のCRT適応基準に準じ、心機能低下 (EF<35%) 及びNYHA心不全重症度分類で3-4度以上の重症心不全で、心電図上のQRS幅延長 (>120ms) を伴う症例とし、心エコー法での左室内非同期収縮所見を参考とした。画像診断は心エコー (組織ドプラー法; 図1)・心電図同期心筋血流SPECT (図2)・心臓MRI (ガドリニウム造影及びcine-mode MRI法; 図3)・心電図同期マルチスライスCT (造影; 図4) を各症例で術前可能な範囲で施行し、ペースングデバイス植え込み後症例ではMRI撮像は不可で、また腎機能低下症例では造影のMRI/マルチスライスCTの施行は避けることとした。

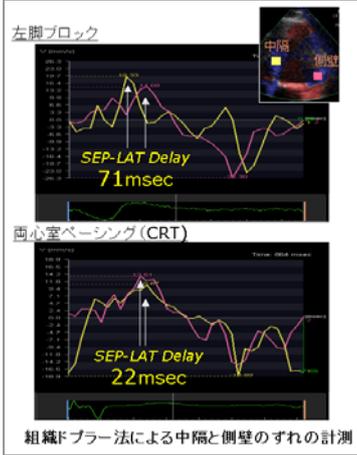


図1: 組織ドプラー心エコー法

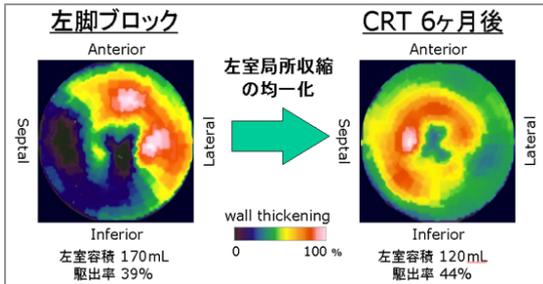


図2: 心電図同期心筋血流シンチ QGS 法の評価

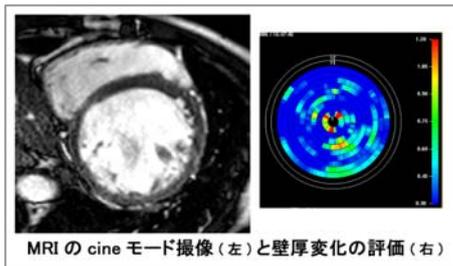


図3: 心臓MRI (cine MRI)

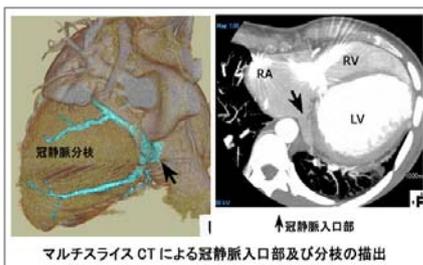


図4: マルチスライスCT

具体的には、心エコー組織ドプラーで局所壁運動のずれを測定する。また心臓MRIではcine MRIで局所壁運動を評価し、またガドリニウム遅延造影で瘢痕領域の評価を施行する。マルチスライスCTでは冠動脈及びリード留置を行う冠静脈分枝の解剖を確認し、検討する。心筋血流SPECTは術前及び術後のフォローアップにも施行し、局所壁厚変化と左室容積と左室駆出率を計測し、術後の心機能と左室逆リモデリング効果を検討する。植え込み6ヵ月後には心筋血流SPECT及び心エコーで慢性期左室逆リモデリング効果に関し検討する。またCRT後の不整脈発生を検討するため、CRT前後と6ヵ月後にホルター心電図を施行した。

### 4. 研究成果

CRT を施行した慢性心不全症例で、心電図同期心筋血流シンチを用いて QGS 法による左室容積を求め、CRT 前後の左室逆リモデリングを検討した。2008 年 12 月までに施行した 68 例での検討では、CRT は 82% の症例に臨床的に有用 (NYHA1 度以上の改善) だったが、6 ヶ月経過した 53 例中で左室容積の減少を認められたのは 62% であった (図 5)。左室逆リモデリングを来した症例では QRS 幅が広い左脚ブロック症例 (右室心尖部ペースング症例を含む) が 94% を占めていた。

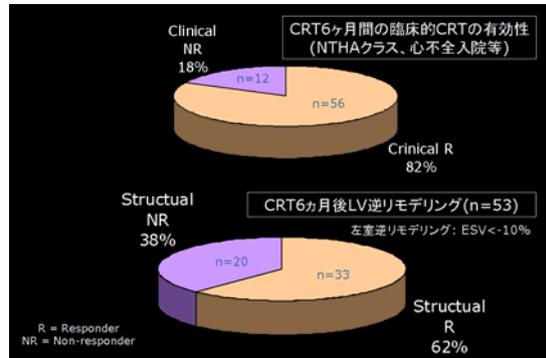


図5: 当院における CRT 効果

心筋血流 SPECT による QGS 法での詳細な局所心筋壁厚変化の解析は 28 例で施行した。28 例中 18 例では CRT 施行後に左室逆リモデリングを認めた CRT 有効例であった。有効例に関して検討すると、有効例では CRT 前の左室局所壁厚変化の局所的なばらつきが大きく、特に左室中隔一側壁間でのばらつきを認めた。CRT はその局所壁厚変化のばらつきを少なくする効果を認めた (図 6)。

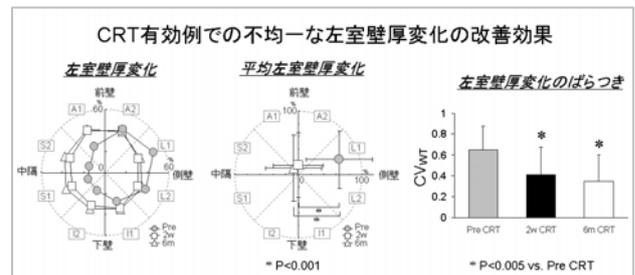


図6: 心筋血流シンチ QGS 法での評価

28例での検討では、CRT 有効群ではその後の心事故発生(心不全入院、不整脈発作、死亡)が減少する効果を認め(P=0.041; 図7)、特に心不全増悪に伴う入院の減少(P=0.043)が心事故減少効果をもたらしていた。

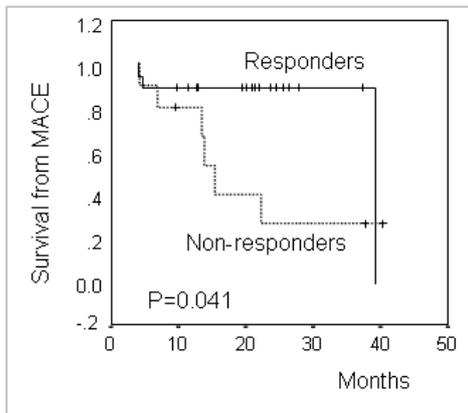


図7: CRT 後 Kaplan-Meier 曲線

ホルター心電図を用いた CRT 前後及び6ヵ月後の心室性期外収縮に対する効果と、長期的な不整脈イベントの有無を19例で検討した。CRT 施行後、多くの症例では心室性期外収縮の減少を認めた(図8)。19例中4例でその後の心室性不整脈イベントを認めたが、CRT 後の心室性期外収縮への影響との関連は認めなかった。

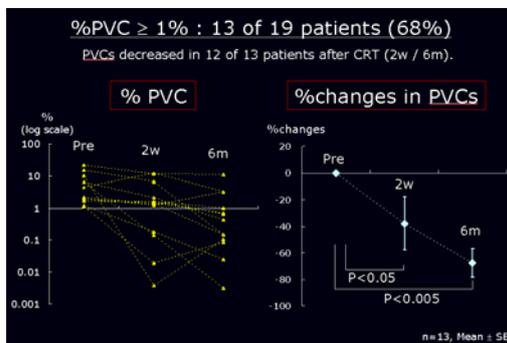


図8: CRT の心室性不整脈の減少効果

また、CRT を施行した18例に関して MRI を用いて左室局所壁運動を評価し、17例でガドリニウム造影による心筋線維化の評価を施行し得た。ガドリニウム造影剤の遅延造影による線維化の評価に関しては、非虚血症例では心筋中層の線状線維化を認める症例が多かったが、虚血症例では貫壁性線維化を認める症例が多かった(図9)。原疾患が非虚血症/虚血症に関わらず、約7割の症例で心筋の線維化を認めた(図10)。

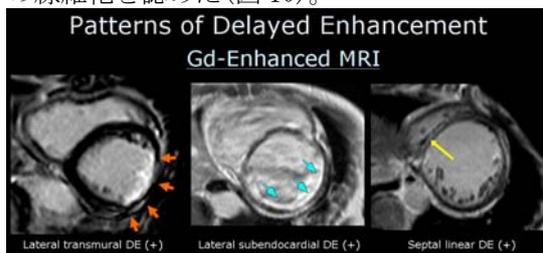


図9: CRT 前 MRI : Gd 造影剤での遅延造影

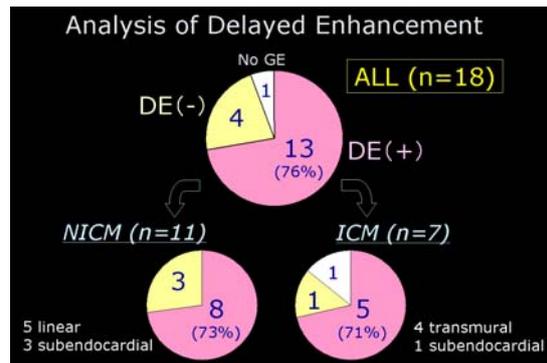


図10: CRT 症例での Gd 遅延造影所見の頻度

左室の局所壁運動は cine MRI で観察すると、CRT 前では早期の心室中隔の内方運動を呈し、組織ドプラーを用いた心エコーでの評価と同様の所見であった。解析可能だった6例で左室短軸像から局所壁運動を評価し、左室心内膜の内方移動ピーク時間を測定したところ、最も早い移動ピークは常に中隔領域であった。一方、最も遅い領域は側壁～後壁領域で、一定の傾向を示さなかった(図11)。

MRI で早期中隔運動を認めた CRT 症例の術後の臨床経過は良好であり、Gd 造影 MRI での癒痕部位の評価と併せ、CRT 適応症例の選択に有用である可能性が示唆された。

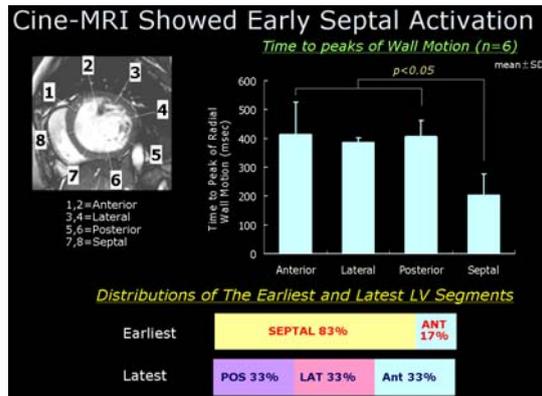


図11: CRT 前 MRI : cine MRI での壁運動解析

マルチスライス CT による術前評価は、腎機能が正常で心不全が安定していた22例で施行した。冠静脈本幹からの1次分枝の近位部の描出は全例で可能であったが、分枝末梢までの造影は困難だった。リード留置可能だった冠静脈枝は、マルチスライス CT で術前に予測可能であり、MRI を同時に施行しえた12例ではMRIでの癒痕部位と左室壁運動を考慮して、留置血管を術前に検討することが可能であり、手術の成功率向上に有効であった。

以上から、本研究においては、(1) CRT 術前の左室内非同期収縮を心エコーに加えて MRI と心筋血流 SPECT の QGS 法で評価しえた。また、(2) MRI 及びマルチスライス CT で冠静

脈の解剖と心筋線維化の評価が可能で、CRT 植え込み手術に有用であった。(3) 心筋血流 SPECT の QGS 法で CRT 後の左室逆リモデリング効果を評価することで、CRT 有効症例の判定とその特徴づけが可能であった。以上の成果を更に検討することで、(4) CRT 有効例を的確に選択することが可能となる可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 7 件)

1. Wakayama Y, Fukuda K, Hirose M, Yamaguchi N, Oikawa M, Ichinose A, Takahashi S, Shimokawa H. Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac dyssynchrony in patients with chronic heart failure. 第 73 回日本循環器学会総会 (2009 年 3 月 20 日, 大阪)
2. Wakayama Y, Fukuda K, Hirose M, Yamaguchi N, Oikawa M, Ichinose A, Takase K, Kagaya Y, Shimokawa H. Evaluation of cardiac dyssynchrony in patients with chronic heart failure using cardiac magnetic resonance imaging. 第 12 回日本心不全学会学術集会 (2008 年 10 月 17 日, 東京)
3. 若山裕司、福田浩二、広瀬尚徳、山口展寛、熊谷浩司、菅井義尚、杉村宏一郎、越田亮司、一瀬あずさ、金田朋洋、高瀬圭、福田寛、加賀谷豊、下川宏明. パネルディスカッション PD-8: 「重症心不全の非薬物療法」: 重症心不全に対する心臓再同期療法 ~Quantitative Gated SPECT法を用いた左室逆リモデリングの検討~. 第 58 回日本心臓病学会学術集会 (2008 年 9 月 10 日, 東京)
4. 若山裕司、福田浩二、熊谷浩司、菅井義尚、広瀬尚徳、山口展寛、一瀬あずさ、高瀬圭、加賀谷豊、下川宏明. ワークショップ II: 「CRTの現状と未来」: マルチモダリティ時代的心臓画像診断法を用いた心臓再同期療法の評価: cine-mode MRI及びMDCTを用いた検討. 第 23 回日本不整脈学会学術大会 (2008 年 6 月 1 日, 横浜)
5. Wakayama Y, Kumagai K, Fukuda K, Sugai Y, Hirose M, Yamaguchi N, Oikawa M, Sugimura K, Kagaya Y, Shimokawa H. Prediction of Reverse Remodeling after Resynchronization Therapy Using Quantitative Gated Myocardial Perfusion SPECT and Wall Thickening Vector Analysis. Heart Rhythm 2008 (2008 年 5 月 1 4 日, サンフランシスコ, CA)

6. Wakayama Y, Kumagai K, Fukuda K, Sugai Y, Hirose M, Yamaguchi N, Shimokawa H. Cardiac resynchronization therapy reduces premature ventricular contractions but not ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure. 第 72 回日本循環器学会総会 (2008 年 3 月 30 日, 福岡)
7. Wakayama Y, Kumagai K, Fukuda K, Sugai Y, Hirose M, Yamaguchi N, Shimokawa H. Effects of cardiac resynchronization therapy on premature ventricular contractions and ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure. 第 11 回日本心不全学会学術集会 (2007 年 9 月 9 日, 舞浜)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

若山 裕司 (WAKAYAMA YUJI)

東北大学・病院・助教

研究者番号 : 10375082

##### (2) 研究分担者

##### (3) 連携研究者