

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17558

研究課題名（和文）新しいヒス束ペースメーカーの長期予後と刺激伝導系の解明を目指した多施設共同研究

研究課題名（英文）Assessment of long-term prognosis and mechanism of conduction system in patients with His-bundle pacing implantation in a multi-center study

研究代表者

柳澤 哲 (Yanagisawa, Satoshi)

名古屋大学・医学系研究科・特任講師

研究者番号：30768578

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：刺激伝導系ペースングであるヒス束ペースングの効果と長期予後について、前向きに多施設共同で評価・検討を行った。植え込み時の急性期の結果では、約7割の症例でヒス束ペースングの植え込みに成功した。植え込み6-12か月後では、心臓超音波検査で左室収縮能のと、血液検査：brain natriuretic peptide (BNP) 値の改善が観察された。多くの症例において、安定したヒス束ペースングの閾値推移と有害イベントの発生なく良好な経過を確認することができた。いくつかの症例では、ヒス束閾値の上昇によりヒス束ペースングを断念するケースが見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ヒス束ペースメーカーを植え込んだ症例を前向きに多施設共同で検討を行い、長期にわたり観察を行ったものである。ヒス束ペースメーカーの急性期の成功率や植え込み後の効果については、既存の報告と比較して遜色ない結果であることが示された。本研究の成果により、本邦でのヒス束ペースメーカーの植え込みの実情と成績（安全性、効果）について示すことができた貴重な報告であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This prospective multi-center study was aimed to evaluate the efficacy and long-term prognosis in patients who underwent His-bundle pacing implantation. Approximately 70% of the patients had successful His-bundle pacing. After a follow-up period of 6-12 months, mean left ventricular ejection function and brain natriuretic peptide levels were improved from baseline. Most patients had a good clinical course with stable His-bundle pacing threshold and no clinical adverse events at the follow-up. Some population could not continue His-bundle pacing owing to an increased His pacing threshold.

研究分野：臨床電気生理学

キーワード：ペースメーカー

1. 研究開始当初の背景

徐脈性不整脈の多くは加齢性の原因によって引き起こされる疾病であり、現在の医療において治療の基本はペースメーカ植え込みとなっている。現在のペースメーカデバイスは、心房と心室のデュアルチャンバー型の生理的ペーシング(DDD)が標準となり、自己心拍を優先するプログラム等の様々なプログラムが搭載されるなど機能面での発展も著しい。しかしながら、現代の医療科学技術をもってしても、生理的なヒトの刺激伝導機能を完全に再現することは出来ていない。また、このペーシングによる非生理的な心臓収縮は、さまざまな弊害を及ぼすことが知られている。通常右心室ペーシングは、両心室間・心室内の非協調的な収縮様式を惹起し、心拍出量の低下や心不全発症を引き起こすことが明らかになっている。海外からの報告では、累積心室ペーシング率を上げると心不全と心房細動発症リスクが有意に上昇することが示され、DDDモードでは心室ペーシング率がわずか40%以上でも心不全発症リスクが有意に上昇することが証明された(1)。これに対し、現在までに様々なペースメーカ設定や代替リード留置部位が試みられてきたが、いずれも解決に至っていないのが現状である。

ヒス束ペースメーカシステムは、2017年日本に導入された新しいペースメーカシステムである。通常ヒトの電気的信号は、洞結節から房室結節、ヒス束を経て心室に伝わる。このヒス束の部位に直接ペーシングリードを留置することにより、心臓の自然な刺激伝導系が利用でき、より生理的な心臓収縮が実現できるシステムである。ヒス束ペーシングが機能すると、従来の右心室ペーシング時に発生する、場合によって心不全を引き起こすとされる心室同期不全を予防することが可能となる。

このヒス束ペースメーカの臨床成績については、すでに海外では徐々に報告されてきており、従来型のペースメーカよりも心不全入院率の回避や、死亡率まで改善するとされている(2)。しかしながら、ヒス束ペーシングをする際には、通常システムよりもやや高い出力を要し、電池寿命短縮の懸念や、さらに固定方法がボディアーン法であり、急性期のリード脱落の危険性も存在している。本邦においては、研究開始時は市場に導入されてからまだ日も浅い状況で、各施設の症例数も少ない現状である。また、日本人を対象としたこのヒス束ペースメーカ植え込みの成績や、長期にわたる予後改善効果については不明である。

2. 研究の目的

上記の問題点を明らかにするために、本研究は多施設共同で前向きにヒス束ペーシングを施行した症例を収集して、その長期予後や効果について検討することを目的とした。同時に、ヒス束ペーシングの心機能への影響、心筋障害の程度を客観的に評価を行い、従来のペースメーカシステムと比較して、ヒス束ペーシングの心機能への影響や心筋障害の程度を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

本研究は臨床観察研究に該当するため、事前に研究参加施設の生命倫理審査委員会の審査を受け研究実施の承認を受けた。

(1) 患者登録

名古屋大学医学部附属院または共同参加施設5施設において、房室ブロックまたは完全脚ブロック症例(心室内伝導障害を含む)に対してヒス束ペースメーカの植え込み治療が行われた、もしくは予定され、本研究への参加同意が得られたものを対象とした。ペースメーカ治療の適応については日本循環器学会作成のガイドライン(3)に準拠した。

(2) 研究のアウトライン

本研究では、研究対象者について、ヒス束ペースメーカの植え込み時からの情報をデータベースに登録する。その後6-12か月後の短期予後調査と3年後までの長期予後調査を行い、収集した情報からヒス束ペーシングの有効性や長期予後成績について検討を行うものである(4)。概要については図1のとおりである。

(3) 評価項目

(植え込み時)
植え込み施行日、性別、身長、体重、



病名診断、心臓超音波検査所見(LVEF、LAD、LVDD、LVDS、LVEDV、LVESV)、血液・生化学検査(BNP、NT-proBNP 値)、ブロックの種類、ヒス束ペーシングの有無(セレクトペーシング、ノンセレクトペーシング)、ペーシング閾値、傷害電流の有無、植え込み部の心房・心室波高、手術時間、植え込み前後のQRS幅、手術合併症の有無
(植え込み6-12か月後)

評価日、心臓超音波検査所見(LVEF、LAD、LVDD、LVDS)、血液・生化学検査(BNP、NT-proBNP 値)、QRS幅、ヒス束ペーシングの有無(セレクトペーシング、ノンセレクトペーシング)、ペーシング閾値、ペーシング出力設定、心室ペーシング率、合併症、リードリビジョン、イベント(心不全入院、死亡、CRT アップグレード)、イベント発生日。
(植え込み3年後)

評価日、ヒス束ペーシングの有無(セレクトペーシング、ノンセレクトペーシング)、ペーシング閾値、合併症、リードリビジョン、イベント(心不全入院、死亡、CRT アップグレード)、イベント発生日。

(4) エンドポイント

主要評価項目は、植え込み後3年間までの死亡、心不全入院、CRT へのアップグレードの有無。副次的評価項目は、植え込み後6-12か月の心機能、血液学的評価(BNP 値)の変化とした

4. 研究成果

(1) 結果

2019年3月に同研究のプロトコルの承認が得られ、同年4月より症例登録を開始した。2021年3月までに、合計108例のヒス束ペーシングの植え込み試行データを取得した。全症例の患者背景、ベースラインでの検査値は表1に示す通りである。平均年齢は75.5歳、男性55例(51%)、既往歴として虚血性心疾患18例、心不全合併を40例認めた。術前の心臓超音波検査では、平均左室収縮能(LVEF)は57.8%、内LVEF40以下の症例は17例(16%)であった。

植え込み時房室ブロック症例は88例認め、ブロック部位の詳細は、26例が房室結節内ブロック、10例がヒス束内ブロック、49例がヒス束下ブロックであった。全体の内、ヒス束ペーシングの成功は75例(69%)で得られた。平均ヒス束閾値は 1.28 ± 0.95 V、右室心筋閾値は 1.68 ± 1.37 V、R波高値は 3.42 ± 2.82 mVであり、術前と術後のQRS幅は 125.4 ± 33.8 ms、 128.8 ± 19.7 msであった。術中から退院時まで発生した合併症は2例認め、心穿孔が1例、センシング不良から心室性不整脈誘発が1例であった。ヒス束ペーシングが不成功となった症例では、成功した症例と比較して、年齢や性別、術前のLVEF値、BNP値等には有意な差は認められなかったが、術前QRS幅の拡大(141.9 ± 31.7 ms vs. 125.4 ± 33.8 ms, $p = 0.019$)や、房室結節下のブロックの割合が有意に多く見られた(87% vs. 63%, $p = 0.033$)。

(表1)

患者背景	N = 108
年齢、歳	75.5 ± 9.4
性別、男性	55 (51%)
Body mass index (BMI)、kg/m ²	23.0 ± 3.9
既往歴	
虚血性心疾患	18 (17%)
心不全	40 (37%)
心房細動	24 (22%)
発作性/持続性/慢性	14/6/4
サルコイドーシス	3 (2.8%)
その他心筋症	6 (5.6%)
心臓超音波検査(ベースライン)	
左房径(LAD)、mm	39.5 ± 23.6
左室拡張末期径(LVEDD)、mm	47.8 ± 6.4
左室収縮末期径(LVEDS)、mm	32.9 ± 8.3
左室収縮能(LVEF)、%	57.8 ± 15.4
LVEF40%以下	17 (16%)
BNP値(pg/mL)	395.3 ± 551.6
ブロックの種類(房室ブロック/完全左脚ブロック/他)	88/13/7
房室ブロック部位(房室結節内/ヒス束内/ヒス束下)	26/10/49
ヒス束ペーシング成功	75 (69%)
ヒス束閾値、V(1.0 ms)*	1.28 ± 0.95
右室心筋閾値、V(1.0 ms)*	1.68 ± 1.37
R波高値、mV*	3.42 ± 2.82
術前QRS幅、ms*	125.4 ± 33.8

術後 QRS 幅, ms*	128.8 ± 19.7
総手技時間, 分*	145.3 ± 33.8
合併症*	2 (2.7%)

*ヒス束ペーシング成功 75 例内でのデータ

ヒス束ペーシングが成功した 75 例について、6-12 か月後のフォローでは、ヒス束ペーシング閾値は $1.34 \pm 0.18V$ とベースラインからやや上昇が認められた。閾値が $1.0V$ 以上増加した症例は 8 例であった。観察期間での心不全発症は 1 例、死亡例は 3 例、ヒス束ペーシングを断念した症例は 4 例認めた。1 例で観察期間内にリードの再留置を施行した。フォローアップで心臓超音波検査を施行した症例では、平均 LVEF 値はベースライン ($53.7 \pm 19.1\%$) から $56.7 \pm 11.6\%$ ($p = 0.315$) に上昇し、特に植え込み時心機能低下が見られたケースでは有意に改善が見られた ($23.6 \pm 3.9\%$ → $46.0 \pm 12.8\%$, $p = 0.007$)。BNP 値は 448.6 ± 612.1 pg/dL から 206.2 ± 353.7 pg/dL に有意に減少が見られた ($p = 0.005$)。

植え込み 3 年後のフォローが完了した症例では、平均ヒス束閾値は $1.69 \pm 1.12 V$ であった。期間中の合併症は 3 例で認められ、内 2 例でリードの再留置を行った。心不全入院は 2 例、死亡は 8 例、CRT へのアップグレード例は無かった。期間中ヒス束ペーシングを断念した例は 7 例認めた。

さらに、名古屋大学医学部附属病院でのヒス束ペーシング症例について、特に心電図上の再分極過程について検討評価を行い、その成果を国際英文誌にて論文発表した(4)。この検討は通常の右室ペーシングよりもヒス束ペーシングが術後の QT 時間や貫壁性再分極時間が有意に短い点に着目したものであり、植え込み後半年までの経過で、上記項目の有意な差が確認された。心機能の保持や QRS 幅の短縮(脱分極過程)だけではなく再分極過程においてもヒス束ペーシングの有意性が示された。

(2), 考察

本研究は、新しいペーシングシステムであるヒス束ペーシングの有効性と安全性、さらにその長期的な予後について多施設共同で前向きに検討を行ったものである。2017 年本邦でヒス束ペーシングが植え込み可能となって以来、多くの施設で植え込み症例が増加した。本研究においても、計 6 施設で 100 例以上の植え込みが試行されており、その要因として、ヒス束ペーシングが成功すると、非常に短いペーシング QRS 幅が獲得できることができ、心機能低下と心不全発症防止に寄与されていると考える。しかしながら、ヒス束ペーシング成功率に関しては、100%確約されるわけではない点が限界点である。海外や本邦での単施からの報告では、房室ブロックに対するヒス束ペーシングの成功率は 50-80%の範囲で報告されており、さらに房室ブロックの局在により成功率は異なる(5,6)。特に房室結節内ブロックでは高い成功率が見込まれるが、ヒス束以下のブロックでは成功率は低下する傾向にある。本研究でもその傾向は同様に見られ、全体としては 7 割近くの成功率であるが、ヒス束以下のブロック例では難渋し成功率は低下する結果となった。さらに術前の QRS 幅が長い症例も不成功の有意な要因となり、これは、房室ブロック部位が下位の刺激伝導系に存在している可能性や、下位の補充調律であることが伺える。

短期観察期間や長期観察期間での成績では、ヒス束ペーシングは大多数の症例で継続することが可能であったが、いくつかの症例にてヒス束ペーシングを断念する事例も見られた。多くは経過中のヒス束閾値の上昇であり、症例によっては徐々に上昇するタイプもあれば、急速に悪化することもあり、慎重な観察を要する。一方で、植え込み後長期にわたりヒス束の閾値が一貫して安定し、心不全発症等のイベントもなく良好な経過をたどる症例も多く存在しており、このような症例では、ヒス束ペーシングの恩恵と利点が得られていると考えられる。

本研究では、植え込み 3 年後のフォローが完了していない症例も未だあるため、今後のフォローの継続と分析を行うことによって、さらなるエビデンスを発信していく予定である。

引用文献

- (1) Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA, Investigators MOST. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107:2932-2937.
- (2) Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, Oren JW, Dandamudi G, Vijayaraman P. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2319-2330.
- (3) 不整脈非薬物治療ガイドライン(2018 年改訂版) (日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン)
- (4) Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, Suzuki H, Fujita M, Ishikawa S, Kanzaki Y, Kamikubo Y, Murase Y, Murohara T, Shibata R. Study design and protocol for evaluating the long-

term prognosis of patients receiving his bundle pacing: A multicenter observational study. *J Arrhythm.* 2019;35:760-765.

(5) Bhatt AG, Musat DL, Milstein N, Pimienta J, Flynn L, Sichrovsky T, Preminger MW, et al. The Efficacy of His Bundle Pacing: Lessons Learned From Implementation for the First Time at an Experienced Electrophysiology Center. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1397-1406.

(6) Hasumi E, Fujiu K, Nakanishi K, Komuro I. Impacts of Left Bundle/Peri-Left Bundle Pacing on Left Ventricular Contraction. *Circ J* 2019;83:1965-1967.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Suga Kazumasa, Kato Hiroyuki, Inden Yasuya, Yanagisawa Satoshi, Murakami Hisashi, Kada Kenji, Tsuboi Naoya, Murohara Toyoaki	4. 巻 44
2. 論文標題 Permanent His bundle pacing using distal His bundle electrogram guided approach in patients with atrioventricular block	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pacing and Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1907 ~ 1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.14363	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hiroyuki, Yanagisawa Satoshi, Sakurai Taku, Mizuno Chiaki, Ota Ryusuke, Watanabe Ryo, Suga Kazumasa, Okada Takuya, Murakami Hisashi, Kada Kenji, Inden Yasuya, Tsuboi Naoya, Murohara Toyoaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Efficacy of His Bundle Pacing on LV Relaxation and Clinical Improvement in HF and LBBB	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACC: Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacep.2021.06.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hiroyuki, Igawa Osamu, Suga Kazumasa, Murakami Hisashi, Kada Kenji, Tsuboi Naoya, Yanagisawa Satoshi, Inden Yasuya, Murohara Toyoaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Autopsy evaluation of the implantation site of a His bundle pacing lead demonstrating selective capture	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pacing and Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1412 ~ 1416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.13989	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagisawa Satoshi, Inden Yasuya, Shibata Rei, Murohara Toyoaki	4. 巻 30
2. 論文標題 His bundle pacing with unusual automaticity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 966 ~ 968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.13904	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagisawa Satoshi, Inden Yasuya, Kato Hiroyuki, Suzuki Hirohiko, Fujita Masaya, Ishikawa Shinji, Kanzaki Yasunori, Kamikubo Yosuke, Murase Yosuke, Murohara Toyoaki, Shibata Rei	4. 巻 35
2. 論文標題 Study design and protocol for evaluating the long term prognosis of patients receiving his bundle pacing: A multicenter observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 760 ~ 765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanagisawa Satoshi, Inden Yasuya, Watanabe Ryo, Tsurumi Naoki, Suzuki Noriyuki, Nakagomi Toshifumi, Shimojo Masafumi, Okajima Takashi, Riku Shuro, Furui Koichi, Suga Kazumasa, Shibata Rei, Murohara Toyoaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Depolarization and repolarization dynamics after His bundle pacing: Comparison with right ventricular pacing and native ventricular conduction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Noninvasive Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 e12991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/anec.12991	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Perino AC, Wang PJ, Lloyd M, ..., Yanagisawa S, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Worldwide survey on implantation of and outcomes for conduction system pacing with His bundle and left bundle branch area pacing leads	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10840-022-01417-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Yanagisawa S, Inden Y, Suga K, Furui K, Riku S, Nakagomi, T, Shimojo, M, Okajima, T, Shibata R, Murohara T
2. 発表標題 Changes in Electrocardiographic Dyssynchrony Parameters after CRT Implantation and Correlation with Echocardiographic Desynchrony: Comparison with His-Bundle Pacing and RV pacing
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yanagisawa S, Inden Y, Fujii A, Tomomatsu T, Mamiya K, Okamoto H, Suga K, Furui K, Riku S, Nakagomi, T, Shibata R, Murohara T
2. 発表標題 Comparison of the Intrinsicoid Deflection on the Electrocardiogram among the Different Pacing Morphologies in Patients with His Bundle Pacing
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yanagisawa S, Inden Y, Fujii A, Sakamoto Y, Mamiya K, Okamoto H, Tomomatsu T, Shibata R, Murohara T
2. 発表標題 His Bundle Pacing but His Bundle Stimulation: A Rare Clinical Feature
3. 学会等名 第66回 日本不整脈心電学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳澤 哲、因田恭也、藤井亜弥、間宮慶太、岡本均弥、友松敏郎、須賀一将、古井宏一、陸 脩郎、中込敏文、柴田 玲、室原豊明
2. 発表標題 His束ペースメーカー植え込み後にAccelerated junctional rhythmが持続した房室ブロックの一例
3. 学会等名 第152回 日本循環器学会東海地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳澤 哲、因田恭也、藤井亜弥、間宮慶太、岡本均弥、友松敏郎、須賀一将、古井宏一、陸 脩郎、中込敏文、柴田 玲、室原豊明
2. 発表標題 His束ペースングにおける異なるペースング波形でのIntrinsicoid Deflection指標の比較検討
3. 学会等名 第12回日本不整脈心電学会 植込みデバイス関連冬季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yanagisawa S, Inden Y, Suzuki N, Tsurumi N, Watanabe R, Nakagomi T, Shimojo M, Okajima T, Suga K, Shibata R, Murohara T
2. 発表標題 Depolarization and Repolarization Dynamics after His-bundle Pacing: Comparison with Different Pacing Modes
3. 学会等名 第68回 日本不整脈心電学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------