

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ~ 2012

課題番号：22590778

研究課題名（和文）

個別化した新しい心臓再同期療法適応決定方法の開発

研究課題名（英文）

Individualized indication for Cardiac resynchronization therapy

研究代表者

因田 恭也 (INDEN YASUYA)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10359747

研究成果の概要（和文）：心臓再同期療法（CRT）は薬物治療抵抗性重症心不全に対する有効な治療法であり、レスポンドを見極めることが必要である。収縮非同期性指標に心収縮性を加味した新しい指標 i-Index を考案し、多施設、前向きに CRT 植え込み患者 118 人の調査をしたところ、6 ヶ月後のレスポンドは 57 人で、i-Index による AUC は 86%、i-Index のカットオフ値を 2000 に設定すると感度 79%、感度 90% でレスポンドを予測できた。右室左室両リードが相対する位置関係にあると、CRT に対する有効性が優に増すことも証明された。

研究成果の概要（英文）：An echocardiographic index named i-Index for predicting responses to cardiac resynchronization therapy (CRT) is a newly-devised one in the post- PROSPECT study era. Receiver-operating characteristics curve analyses were used to examine the overall discriminatory power of i-Index, and Ts lateral-septum to predict LV volume and clinical responses. LVESV decreased $\geq 15\%$ in 58% of 106 patients at 6-month follow up. The area under the curves of i-Index for LV volume responses to CRT was 0.86, and these was greater than those of Ts lateral-septum for the CRT response outcomes of 0.75. And more responders were included in the opposite sided lead positioning group. We conclude that i-Index can be a complementary measure for better CRT patient selection and RV and LV leads should be implanted at opposite site around the LV for good prognosis after CRT.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：循環器内科学

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：心不全、心臓再同期療法、心エコー

1. 研究開始当初の背景

心臓再同期療法は、重症心不全に対する有

用な治療法であることは既に報告されてきている。この治療法は心臓壁運動に非同期性

(dyssynchrony) が存在する場合に有用であることが予想され、心室の複数からのペーシングにより心室の収縮同期性を高め、心不全の改善を目指すものである。

これまでに世界中よりこの治療の適応とその効果について多くの報告がなされてきている。しかしながらいずれの基準によっても、この治療に効果の上がないノンレスポonderがおよそ30%存在すると報告されている。心臓再同期療法は心血管にデバイスを留置する侵襲的治療である。また心臓再同期療法に用いるデバイスは、本体が除細動器機能付きの場合およそ400万円、ショックリードが100万円以上、さらに心房リード、左室リードとあわせおよそ600万円弱となり、極めて高価である。このことよりこの治療法に30%ものノンレスポonderが存在することは、患者の肉体的精神的負担や医療経済的効率を考慮すれば、この治療法の大きな問題点の一つであり、効率のよい適応基準が求められる。

心臓再同期療法にノンレスポonderが多く存在する理由として、①これまでの基準による dyssynchrony の評価が十分でない可能性、②壁運動低下が著しいため、dyssynchrony が軽減しても心不全が改善しない可能性、③同期性を発揮するための2カ所の心室ペーシングの位置が良くない可能性、などが考えられる。

これまでの心臓再同期療法の適応基準は、薬物治療抵抗性重症心不全、かつ心電図QRS幅130ms以上、かつ左室駆出率35%以下であった。この基準では dyssynchrony の評価は心電図のみであり、実際の壁運動を評価したものではなかった。またこれまでに多くの心エコーを用いた dyssynchrony 指標が報告されているが、これらの指標はあくまで dyssynchrony のみの評価であり、心臓収縮性は加味されていない。つまり dyssynchrony と心臓収縮性を加味した新しい指標が必要であろうと予想される。

近年、心エコー機器の進歩に伴い新しい評価方法が報告されてきている。スペックルトラッキング法は、局所の心筋運動を極めて正確に評価しうる方法として、組織ドップラー法と並び高い有用性が報告されている。この方法によれば、心筋局所の収縮性と、その時間的なずれをグラフ表示しうるものであり、心臓再同期療法に応用可能であると考えられる。すでにわれわれはこの心エコースペックルトラッキング法を用いて、左室6カ所の時間的なずれと局所収縮性を加味した指標(i-Index)を考案した。この指標の有用性を検討する必要があるとともに、この指標を

容易に計算できるシステム(ソフト)の構築と、長期的な効果についても多施設で前向きに検討する必要がある。

さらに左室リードは冠静脈の走行に規定されるため、その留置部位は限定される。心臓再同期療法の有用性を高めるために右室リード位置の工夫により、心室の収縮同期性を高められると考えられる。心臓再同期療法時に左室リード位置に応じた右室リード位置決定方法も考案する必要がある。

2. 研究の目的

この心エコーを用いて算出される指標(i-Index)は、心臓再同期療法の新しい適応基準として有用であることは予想されるものの、その効果の実証のためにはこの基準に従い心臓再同期療法を行った後、6ヶ月間以上観察する必要がある。さらに多施設による前向きな検討が必要であるため、登録期間を含めて最低2年間の試験期間が必要である。この検討により i-Index の心臓再同期療法適応基準として臨床的に有用性が証明する。さらに、心臓再同期療法施行時に、右室左室両リードの位置関係が相対する位置にあるか否かにより、その治療効果に差があるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

(1) 心エコー計測は GE 社製 Vivid 7 心臓超音波装置を使用、短軸断面像を記録する。記録された動画データを解析用ソフト EchoPAC 6.0 により、スペックルトラッキング法を用いて図1のごとく、心臓6カ所ごとの radial strain 波形を描出させる。6カ所のピークの時間のずれの標準偏差(SDt)と6カ所の壁厚の変化率の平均(RS)を算出し、その積 $i\text{-Index} = \text{SDt} * \text{RS}$ と定義する。患者登録は現在の日本における心臓再同期療法の適応に準じる。対象は薬物治療に抵抗性の NYHA 心機能分類Ⅲ/Ⅳ度の重症心不全患者で、左室駆出率35%以下、心電図QRS幅130ms以上を満たす症例である。名古屋大学および名古屋大学関連病院において本研究に同意の得られた患者を対象とする。心臓再同期療法に対するレスポonderは、治療後6ヶ月の時点での心エコー収縮末期容積が治療前に比較して15%以上減少した患者と定義する。i-Index による心臓再同期療法レスポonder予測の可能性を検討する。

(2) 名古屋大学病院で心臓再同期療法を行った患者を対象とする。植え込み時の両心室リード位置が相対する位置にあるか否かに分類する。両群の治療効果(心エコー収縮末期容積)の差異、i-Index と位置関係を加味することによる治療効果の差異を検討する。

4. 研究成果

(1) 20施設118名の患者登録がなされた。

患者背景は平均年齢 67.7 ± 11.8 才、男性66%、LVEF 27.0 ± 8.4 であった。解析可能症例は111例で、57人6ヶ月後に心エコーでレスポナーと判断された。両群間の背景に差を認めなかった。

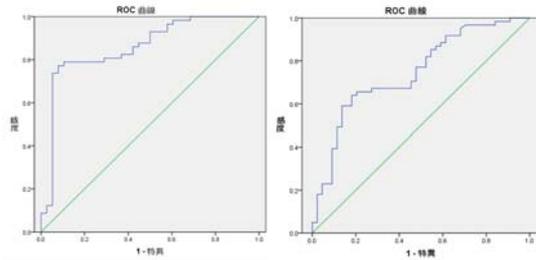


図1 ROCカーブ(左: i-Index、右: Bax index)
i-Indexによる判定では、ACC 0.859、カットオフ値2000で感度0.789、特異度0.895であり、Bax indexではそれぞれ、0.747、0.656、0.795であり、従来の指標よりi-Indexが心臓再同期療法レスポナーをより予測し得た。

(2)

i-Indexと6ヶ月間の左室収縮末期容積変化の間には相関関係が認められ、i-Indexが大であれば、よりよく左室のリバースリモデリングが得られることが示された(図2)。

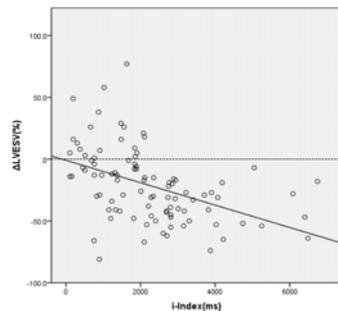


図2 左室リバースリモデリング

(3) 心臓再同期療法レスポナー予測因子同定のため、年齢、QRS幅、RD、SDt、i-Indexにより多変量解析を行うと、i-Indexは独立した予後予測因子であった。

(4) 名古屋大学における88例でのリード位置の検討では、79例において両心室リードが相対する位置に埋め込まれ(A群)、9例は相対していなかった(B群)。6ヶ月後に63例がレスポナーであった。A群のレスポナーは58例、B群では5例であり、両群間に差を認めなかった($p=0.22$)。i-Indexが2000以上の症例で検討すると、A群のレスポナーは50例、非レスポナー4例、B群ではそれぞれ2例、2例であり、A群でレスポナーが多く($p<0.05$)、B群にA群のオッズ比は12.5 (95%CI, 1.37-113.8)であった。術前予測にてCRTの効果が期待できる集団では、相

対する位置にリードを留置することで更にresponderに導く可能性が高まることが示唆された。

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21件)

①Nin T, Sairaku A, Yoshida Y, Kamiya H, Tatematsu Y, Nanasato M, Inden Y, Hirayama H, Murohara T. A randomized controlled trial of dabigatran versus warfarin for periablation anticoagulation in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013 ;36(2):172-9. 査読有 doi: 10.1111/pace.12036.

②Kitagawa K, Kawada K, Morita S, Inada M, Mitsuma A, Sawaki M, Iino S, Inden Y, Murohara T, Imai T, Ando Y. Prospective evaluation of corrected QT intervals and arrhythmias after exposure to epirubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil in women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2012 ;23(3):743-7. 査読有 doi: 10.1093/annonc/mdr296.

③Hayashi M, Takeshita K, Inden Y, Ishii H, Cheng XW, Yamamoto K, Murohara T. Platelet activation and induction of tissue factor in acute and chronic atrial fibrillation: involvement of mononuclear cell-platelet interaction. *Thromb Res.* 2011 ;128(6):e113-8. 査読有 doi: 10.1016/j.thromres.2011.07.013.

④Tsuji Y, Hojo M, Voigt N, El-Armouche A, Inden Y, Murohara T, Dobrev D, Nattel S, Kodama I, Kamiya K. Ca(2+)-related signaling and protein phosphorylation abnormalities play central roles in a new experimental model of electrical storm. *Circulation.* 2011 ;123(20):2192-203. 査読有 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016683.

⑤Yoshida N, Inden Y, Uchikawa T, Kamiya H, Kitamura K, Shimano M, Tsuji Y, Hirai M, Murohara T. Novel transitional zone index allows more accurate differentiation between idiopathic right ventricular outflow tract and aortic sinus cusp ventricular

arrhythmias. Heart Rhythm. 2011 ;8(3): 349-56. 査読有

doi: 10.1016/j.hrthm.2010.11.023.

⑥ Harada M, Tsuji Y, Ishiguro YS, Takanari H, Okuno Y, Inden Y, Honjo H, Lee JK, Murohara T, Sakuma I, Kamiya K, Kodama I. Rate-dependent shortening of action potential duration increases ventricular vulnerability in failing rabbit heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011 ;300(2): H565-73. 査読有

doi:10.1152/ajpheart.00209.2010.

⑦ Kitamura K, Shibata R, Tsuji Y, Shimano M, Inden Y, Murohara T. Eicosapentaenoic acid prevents atrial fibrillation associated with heart failure in a rabbit model. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011 ;300(5):H1814-21. 査読有

doi:10.1152/ajpheart.00771.2010.

⑧ Inden Y, Ito R, Yoshida N, Kamiya H, Kitamura K, Kitamura T, Shimano M, Uchikawa T, Tsuji Y, Shibata R, Hirai M, Murohara T. Combined assessment of left ventricular dyssynchrony and contractility by speckled tracking strain imaging: a novel index for predicting responders to cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm. 2010 ;7(5): 655-61. 査読有

doi: 10.1016/j.hrthm.2010.01.015.

⑨ Yamada T, Doppalapudi H, McElderry HT, Okada T, Murakami Y, Inden Y, Yoshida Y, Yoshida N, Murohara T, Epstein AE, Plumb VJ, Litovsky SH, Kay GN. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics in idiopathic ventricular arrhythmias originating from the papillary muscles in the left ventricle: relevance for catheter ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 ;3(4):324-31. 査読有

doi: 10.1161/CIRCEP.109.922310.

⑩ Suzuki H, Shimano M, Yoshida Y, Inden Y, Muramatsu T, Tsuji Y, Tsuboi N, Hirayama H, Shibata R, Murohara T. Maximum derivative of left ventricular pressure predicts cardiac mortality after cardiac resynchronization therapy. Clin Cardiol. 2010 ;33(12):E18-23. 査読有

doi: 10.1002/clc.20683.

〔学会発表〕 (計 1 件)

① 因田恭也, 他、収縮非同期性に心収縮性を加味した指標により CRT responder を予測する、第 27 回不整脈学会学術大会シンポジウム(CRT の適応を再考する)、平成 24 年 7 月 7 日、横浜

〔図書〕 (計 3 件)

①山根禎一、因田恭也, 他、メジカルビュー社、心房細動カテーテルアブレーション (トラブルシューティング: 脳梗塞)、2013 年、391 ページ (258-263 ページ)

②池田隆徳、山下武志、因田恭也, 他、メジカルビュー社、不整脈概論—専門医になるためのエッセンシャルブック (一般検査: 不整脈スクリーニングの進め方)、2013 年、422 ページ (78-81 ページ)

③池田隆徳、因田恭也, 他、メディカ出版、CIRCULATION Up-to-Date (1881-3585) 7 巻増刊【決定版 病棟必携! カラーで診る 不整脈のアブレーション・デバイス治療マニュアル ベーシックからプロフェッショナルスキルまで】 (第 IV 章) 植込み型デバイス治療の実際ベーシック編 CRT・CRT-D、2012 年、311 ページ (242-253 ページ)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

因田 恭也 (INDEN YASUYA)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 10359747

(2) 研究分担者

室原 豊明 (MUROHARA TOYOAKI)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 90299503

(3) 連携研究者なし