

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790699

研究課題名（和文）重症心不全に対する心臓再同期療法の致死性不整脈及び突然死予防効果の検討

研究課題名（英文）Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Deaths.

研究代表者 若山 裕司 (YUJI WAKAYAMA)

東北大学・病院・助教

研究者番号：10375082

研究成果の概要（和文）：当院で施行した慢性心不全症例に対する心臓再同期療法(CRT, n=59)の致死性心室性不整脈及び突然死の抑制効果に関して検討した。ホルター心電図での検討では、CRTによって心室性期外収縮は減少することが示された。CRTは心不全改善効果、特に左室逆リモデリング効果を介し、致死性不整脈イベントを減少した。心室性不整脈の一次予防として植え込まれた除細動機能付き CRT デバイス(CRT-D)における検討でも同様の不整脈抑制効果を示した。

研究成果の概要（英文）：We studied the effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) on life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac deaths in patients with chronic heart failure in Tohoku University Hospital (n=63). CRT reduced the number of premature ventricular contractions using a Holter monitoring. Furthermore, CRT reduced life-threatening ventricular arrhythmias through improving the status of heart failure, especially left ventricular (LV) reverse remodeling (i.e. reduction of LV volume after CRT). CRT-defibrillators (CRT-D) for primary prevention of sudden cardiac deaths also showed the beneficial effect on reduction in ventricular arrhythmias.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成21年度	1,100,000	330,000	1,430,000
平成22年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

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：突然死、心室性不整脈、心臓再同期療法、植え込み型除細動器、左室逆リモデリング

## 1. 研究開始当初の背景

重症心不全に対する心臓再同期療法(CRT; Cardiac Resynchronization Therapy)は、薬物抵抗性心不全に対する非薬物療法として注目されている。CRT適応の心不全症例には致死性心室性不整脈による突然死が多く、一次予防として植え込み型除細動(ICD)機能付

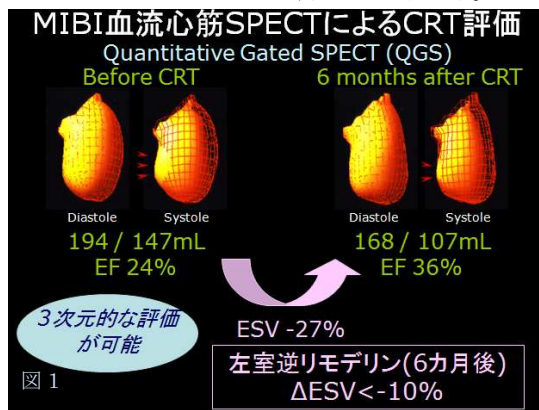
CRT デバイス(CRT-D)が広く使用されている。その一方で CRT による心不全改善効果によって心室性不整脈が減少し得る。CRT-D デバイスは高額であり、CRTによって致死性心室性不整脈が回避できるのであれば、医療経済的観点から ICD 機能の無い CRT デバイスを選択すべきである。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、CRT 植え込み症例における心不全改善効果と心室性不整脈の発生頻度を調査し、CRT による致死性心室性不整脈イベントの抑制効果を検討することである。さらに、CRT 適応症例における心室性不整脈発生リスクの層別化を行い、CRT-D 適応を再検討する。

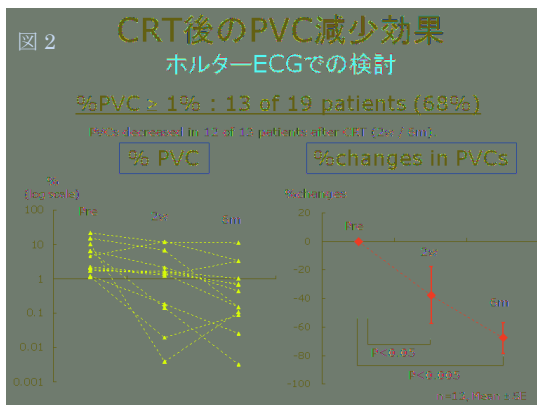
## 3. 研究の方法

当院で 2003 年以降に CRT 植え込みを施行した重症慢性心不全症例を後ろ向きに検討した (n=59)。心室性不整脈の発生に関して、ホルター心電図で、CRT 前・2 週間後・6 カ月後で発生頻度の変化を検討した (n=19)。また、致死性心室性不整脈イベントに関して、突然死もしくは CRT-D 症例の適切作動を検討した (n=59)。不整脈イベントと CRT の心不全改善効果に関しては、左室逆リモデリング効果との関連を検討した。CRT 前と 6 カ月後に施行した MIBI 心筋血流シンチ (QGS 法) で、左室収縮期容積 (ESV) が 10% 以上減少した症例を左室逆リモデリングありと判定した (図 1)。

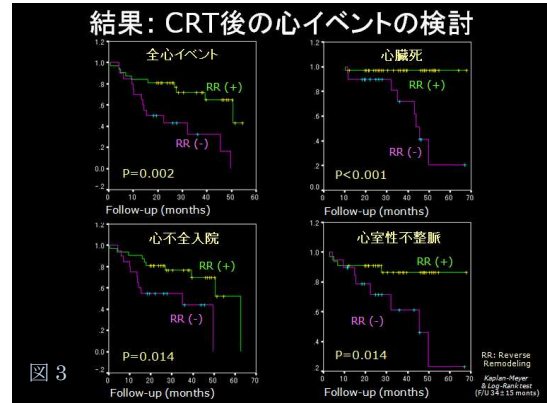


## 4. 研究成果

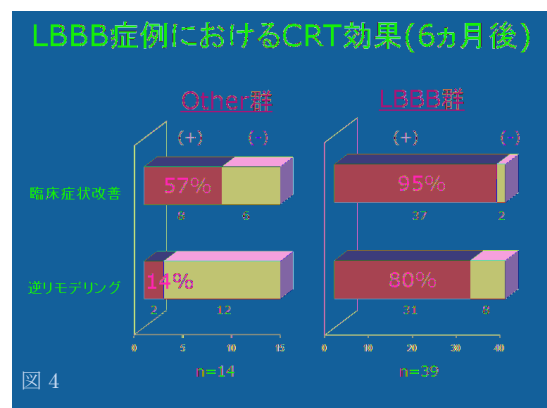
ホルター心電図での検討 (n=19) では、CRT 2 週間後・6 カ月後の心室性期外収縮 (PVC) はそれぞれ約 40%、65%の減少率 ( $P < 0.05$ ) を示し、CRT の PVC 減少効果が示唆された (図 2)。CRT 施行後 2 週目のホルター心電図で一過性に PVC 連発が増悪する症例が少数例認め、CRT による両室ペーシング自体の催不整脈性が起こり得る可能性が示唆された。



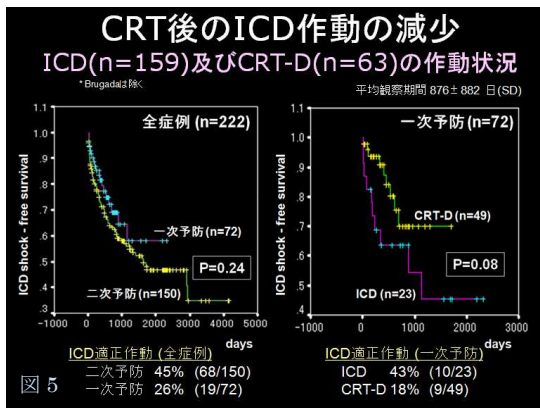
次いで当院で CRT を施行した 59 例の致死性心室性不整脈イベント (突然死または CRT-D 適正作動) を検討し、MIBI 心筋血流シンチ及び QGS 法で検討した左室逆リモデリング効果と比較した。CRT 後に左室逆リモデリングを来した症例 (n=35) ではそれ以外の症例 (n=24) に比べ、心イベント (心不全増悪・心臓死・心室性不整脈) が有意に少ない傾向を認め ( $P=0.002$ )、心室性不整脈イベント単独でも有意に減少傾向を認めた ( $P=0.014$ )。すなわち CRT の慢性効果による心不全改善効果に伴い、致死性心室性不整脈の抑制効果を示すことが示唆された (図 3)。



特に左脚ブロック型 wide QRS (140msec 以上) 症例では 80% で左室逆リモデリングを認め、致死性不整脈イベントは有意 ( $P=0.04$ ) に少ない傾向を認めた。また、MRI・心エコー及び心筋シンチの術前評価では左室壁運動の不均一運動が大きい症例が CRT 後の左室逆リモデリング効果が期待される傾向を認め、結果として不整脈抑制効果を示すと考えられた (図 4)。

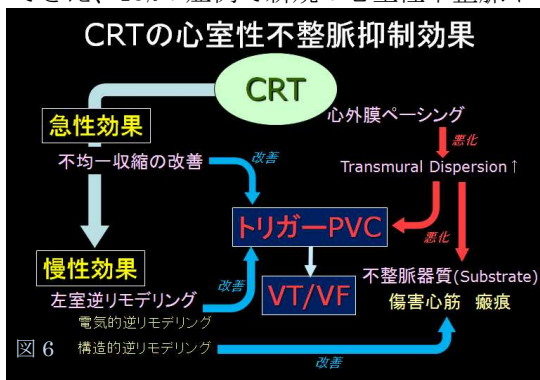


心室性不整脈の一次予防として CRT-D を施行された症例は、通常の植え込み型除細動器 (ICD) 一次予防の作動 (23 例中 10 例) に比べると、CRT-D による一次予防後の除細動器作動は少ない傾向 (49 例中 9 例;  $P=0.08$ ) にあり、CRT 自体の突然死予防効果を示す結果が得られた。しかしながら一次予防の CRT-D 症例中 18% (49 例中 9 例) で ICD 適正作動を認め、CRT が長期的な突然死予防に結び付かない可能性も一方では示唆された (図 5)。



CRTの心室性不整脈抑制効果に関してはいくつかのメカニズムが考えられている(図6)。本研究でも示されたように、CRTが心筋の不均一収縮を改善することによって持続性の心室性不整脈のトリガーとなるPVCを減少する急性効果が考えられる。また、心不全改善効果を介して電気的及び構造的な逆リモデリング効果を介して不整脈イベントを減らす慢性効果も推測される。一方、CRTに用いられる左室ペーシングは冠静脈経由の心外膜ペーシングであるため、活動電位の不均一性を増大し不整脈性に働く可能性も示唆されている。また、CRT無効症例では心不全の悪化に伴う心室性不整脈の増悪を認め得る。

本研究の検討でも、一次予防のCRT-D症例でさえ、18%の症例で新規の心室性不整脈イ



ベントの発生を認めた。当院の初期の除細動器無しにCRT施行例でも3例で突然死を認めており、現時点ではCRT適応に於いて除細動器付きデバイス(CRT-D)を第1選択とすべきと思われた。しかしながら、左脚ブロックwide QRS症例でCRT後に左室逆リモデリングを来すことが期待される症例ではCRT後の致死性不整脈が抑制されることが期待されるため、除細動無しにCRT選択も検討すべきだが、さらなる検討と検証が必要であると思われた。

## 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1件)

1. The role of echocardiography in predicting responders to cardiac resynchronization therapy. Seo Y, Ito H, Nakatani S, Takami M, Naito S, Shiga T, Ando K, Wakayama Y, Aonuma K; J-CRT investigators. Circ J. 2011 Apr 25;75(5): 1156-63. Epub 2011 Mar 4.

[学会発表] (計9件)

1. Wakayama Y, Fukuda K, Kondo M, Nakano M, Shimokawa H. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Reduction in Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. 一般演題(英語口演)、第75回日本循環器学会、2011年3月19日(震災にて8月3日・4日に延期)、横浜

2. 若山裕司、近藤正輝、中野誠、福田浩二、下川宏明. 心不全治療における心臓再同期療法(CRT)の役割 ~左室逆リモデリング効果を介した心イベント抑制効果の検討~、シンポジウム8 CRT/ICDの現状と未来、第48回日本人工臓器学会大会、2010年11月20日 仙台

3. Wakayama Y, Fukuda K, Kondo M, Nakano M, Shimokawa H. Efficacy of ICD and CRT-D on Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. 一般演題(口演)、第14回日本心不全学会、2010年10月7日、東京

4. 若山裕司、福田浩二、広瀬尚徳、山口展寛、中野誠、近藤正輝、下川宏明. 致死性心室性不整脈に対するデバイス治療 ~ICD及びCRT-Dによる一次予防に関する検討~、シンポジウム2 不整脈の非薬物療法の進歩、第58回日本心臓病学会、2010年9月17日 東京

5. Wakayama Y, Fukuda K, Hirose M, Yamaguchi N, Kondo M, Shimokawa H. Identification of 'True' Responders with Left Ventricular Reverse Remodeling after Cardiac Resynchronization Therapy Using Quantitative Gated SPECT. 一般演題(口演)、第74回日本循環器学会 2010年3月7日、京都

6. 若山裕司、近藤正輝、山口展寛、広瀬尚徳、福田浩二、下川宏明. 左脚ブロック症例は早期に心臓再同期療法(CRT)を導入すべきか: 左室逆リモデリングと予後の検討、一般演題(口演)、第2回デバイス関連治療研究会、2010

年 2 月 21 日、東京

7. 若山裕司、近藤正輝、山口展寛、広瀬尚徳、福田浩二、下川宏明. 当院における心臓再同期療法 of 左室逆リモデリング効果の検討、一般演題(口演)、第 149 回日本循環器学会東北地方会、2009 年 12 月 12 日、仙台

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

8. 若山裕司、近藤正輝、山口展寛、広瀬尚徳、福田浩二、下川宏明. 心臓再同期療法後に左室逆リモデリングを来した症例の特徴と予後の検討、一般演題(ポスター)、第 13 回日本心不全学会総会、2009 年 10 月 31 日、福岡

9. 若山裕司、近藤正輝、山口展寛、広瀬尚徳、福田浩二、下川宏明. 心臓再同期療法後の QGS 法による左室逆リモデリングの評価～真の有効例の検討～、一般演題(口演)、2009 年 7 月 3 日、京都

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

若山 裕司 (YUJI WAKAYAMA)

東北大学・病院・助教

研究者番号 : 10375082