

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591071

研究課題名(和文) 多点マッピングシステムを用いた心臓再同期療法有効患者の検出

研究課題名(英文) Body-surface QRS integral mapping predicts response to cardiac resynchronization therapy

研究代表者

稲毛 智仁 (Inage, Tomohito)

国際医療福祉大学・保健医療学部・講師

研究者番号：70360287

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：重症慢性心不全患者を対象に、心臓再同期療法の術前に多点マッピングシステムにて心電図を記録。体表面及び背部を含めた87点で記録を行った。次にQRS波の開始から終末までの時間積分値の分布を解析した。誘導毎に、QRS波形と基線とに囲まれた面積を求め、この体表面上の分布を等積分値線として描きマップを作成し、これにより、心臓の脱分極過程を1枚の図で表すことができた。

さらに、QRSマップの記録後、さらにCRT6ヵ月後に NYHA分類 6分間歩行 BNPを等の心機能の評価を行い、心機能が改善した有効群と改善が得られなかった無効群の2群間に分け、有効群の検出に有用なQRSマップの同定を行うことができた。

研究成果の概要(英文)：Cardiac resynchronization therapy (CRT) has been shown to improve clinical function of heart failure. However, clinical trials show that up to 30% of patients receiving CRT may not benefit from this therapy. Body-surface QRS integral mapping has been shown to be a useful noninvasive method to assess the ventricular depolarization. In this study, we evaluated whether QRS integral mapping is useful to identify patients who may benefit from CRT.

Body-surface QRS integral mapping was obtained after CRT from twenty five patients. 11 patients had normal dipolar map pattern whereas 14 patients had an abnormal dipolar map pattern. No patient of normal dipolar map pattern developed HF. Five patients of 14 patients who had an abnormal dipolar map pattern were hospitalized for worsening HF. Thus, abnormal dipolar map pattern was associated with a higher incidence of worsening HF after CRT ($p < 0.05$). Body-surface QRS integral mapping may be a useful diagnostic tool to identify response to CRT.

研究分野：循環器内科

キーワード：心臓再同期療法 慢性心不全

1. 研究開始当初の背景

心室内伝導障害を有す重症慢性心不全患者に対する両室ペースメーカーによる心臓再同期療法 (Cardiac resynchronization therapy: CRT) は、1994年に初めての報告後、2000年以降、MUSTIC, MIRACLE などの大規模臨床試験の良好な結果が次々に発表され、自覚症状や運動耐容能、QOL、心不全入院回数を改善することが明らかになった¹⁻⁴⁾。我々はCRTの慢性期の血行動態を明らかにするため、心臓カテーテル検査による慢性期の血行動態とリバーズモデリングについての評価を行い、CRTが1ヵ月間という期間で、自覚症状や運動耐容能に加えて、左室のリモデリングおよび慢性期の血行動態を改善することを初めて明らかにし、CRTの臨床的効果を裏付けている事を実証した⁵⁾。

現在のCRTの適応は、臨床試験の結果から、QRS幅130msec以上の心室内伝導障害を有し、左室駆出率35%以下で虚血性、非虚血性を問わず、至適な薬物治療によってもNYHAまたはⅢから改善しない重症慢性心不全症例である。この条件を満たす症例が、CRTの慢性効果が証明され、ガイドラインの適応である。しかし、約30%の症例においては、CRTによる改善がみられないことが明らかになってきた。

2. 研究の目的

体表面電位図の1つであるQRS等積分値図は、QRS波の開始から終末までの時間積分値の分布を表現したものであり、心臓内における興奮伝播過程を正確に推定することが可能で、脱分極過程を1枚の図で表すことができる。そこで、我々は、QRS等積分値図を用いて、CRT前後における心室脱分極過程の変化について検討し、CRTの効果を予知できる

か検討を行った。

3. 研究の方法

従来の薬物治療 (利尿薬、ACE阻害薬、遮断薬) 抵抗性で、New York Heart Association (NYHA) の心機能分類でⅢ度、かつ心エコー図上、左室駆出分画35%以下、左室拡張終期径55mm以上である重症慢性心不全患者を対象とした。

CRT前と術後6ヵ月後に多目的心電計(フクダ電子社製VCM3000)を用いて安静仰臥位でQRS等積分値図を記録した。QRS等積分値図は前胸部と背部に87点誘導法で1心拍を記録した。記録した心拍は各誘導で、QRS波形と基線とに囲まれた面積(時間積分値: 基線より上方は正、下方を負とする)を求め、体表面上の分布を等積分値線として描きQRS等積分値図として表出した。これにより、心臓の脱分極過程を1枚の図で表すことができた正常者のQRS等積分値図では、興奮発生源は極小となり前胸部第4肋間胸骨正中線上であるE5付近となる。一方、極大点は前胸部第5肋間中鎖骨線上のG3付近となる。

さらに、CRTの施行前にNYHA分類Ⅲ-Ⅳ度、6分間歩行BNPを測定評価し、さらにCRT6ヵ月後に再度心機能を再評価し、CRTにより、心機能が改善した有効群と改善が得られなかった無効群の2群間に分け、心機能評価においてCRTで心機能の改善が認められた有効群患者の検出に有用なQRSマップの同定を試みた。

また、CRTの設定は、設定レート70-120/分とし、房室インターバルは、ドップラー心エコー図を用いて、左室流入時間が最大となるように設定した。

4. 研究成果

CRTを施行し、QRS等積分値図を記録できた症例は25例(男性19例、女性6例)であった。平均年齢は65±10歳で、基礎心疾患は、拡張型心筋症12例、拡張相肥大型心筋症3

例、虚血性心筋症 3 例、大動脈弁人工弁置換術後 4 例、大動脈弁と僧帽弁の二弁人工弁置換術後 1 例、心アミロイドーシス 1 例、先天性心疾患術後 1 例であった。また、NYHA 心機能分類は 21 例が Ⅰ度で 4 例が Ⅱ度で、心電図上の QRS 幅は 150 ± 41 msec で心エコー図上の左室駆出率は $28.3 \pm 3.9\%$ であった。

CRT 術後の QRS 等積分値図は、11 例で正常パターン、14 例で異常パターンを呈していたが、正常パターンを示していた 11 例は心不全の増悪による再入院を認めなかった(観察期間 554 ± 401 日(151 - 1302 日))。一方、異常パターンを呈していた 14 例中 5 例は心不全の増悪による再入院を認め、術後の異常パターンは、心不全の増悪による再入院と有意な相関があった($p < 0.05$)。

CRT は心室同期不全が強い症例ほど効果が期待できる。QRS 幅がより広いほうが、同期不全の程度が強く、CRT が有効である確立が高い。一方で QRS 幅が広くても心室同期不全が強くない症例や QRS 幅が広くなくても高度の同期不全を有する症例が存在し、QRS 幅の感度や特異度は必ずしも高くないことが分かってきた。このため、近年、左室壁の各所の収縮のタイミングを定量的に評価する組織ドプラエコーの有用性が報告されている。ただし、どのような手法やどこを計測するのが、患者選択の最もよい基準になるのかは確立していない。

体表面電位図は心臓内の興奮伝播過程を推定するのに用いられ、心室性期外収縮や心室頻拍の発生源の推定、WPW 症候群における副伝導路の位置の推定など多くの不整脈診断および治療効果の判定に用いられている。これまで、QRS 等積分値図を用いた CRT 前後の心筋の興奮伝播過程を用いた検討は行われていない。本研究では、CRT 術後の QRS 等積分値図が正常を示した症例には、心不全の増悪により入院となった症例はみられなかった。このことは、CRT 術後の QRS 等積分値

図の正常化は良好な予後の指標となり得る可能性を示唆していると考えられた。

本研究では対象となった症例は全て心室内伝導障害を有し、標準 12 誘導心電図で QRS 時間の延長を認めていたが、CRT 後は QRS 時間の短縮をきたしていた。標準 12 誘導心電図での変化に対応して QRS 等積分値図も変化が認められ、CRT 術後の QRS 等積分値図の正常化は、CRT により興奮伝播過程が変化し、正常に近づいたものと考えられる。この心室興奮伝播過程の正常化が心機能の改善に寄与し、心不全の増悪による入院がなかったものと考えられた。

まとめ

心臓の脱分極過程を示す体表面電位図の 1 つである QRS 等積分値図は、CRT 後の心室内伝導障害の変化を示し、QRS 等積分値図の正常化は心機能の改善を示す予後の指標となり得る可能性が示唆された。

<引用文献>

- 1) Cazeau, S et al : Effect of multisite biventricular pacing in congestive heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2000 ; 344 : 873-880
- 2) Abraham, WT et al : Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002;346:1845-53
- 3) Auricchino A et al : Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction delay. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39 : 2026-2033
- 4) Sutton, MG 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 : 1985-1990

- 5) Inage T et al : Chronic cardiac resynchronization therapy reverses cardiac remodeling and improves invasive haemodynamics of patients with severe heart failure on optimal medical treatment. *Europace* 2008 ; 10 : 379-383

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 3件)

- 1) Takii E, Inage T, Yoshida T, Ohe M , Gondo T, Imaizumi T.: Beneficial Effects of Losartan for Prevention of Atrial Fibrillation in Patients with Sick Sinus Syndrome-Analysis with Memory Function of Pacemaker. *Heart and Vessels* 2014

- 2) Ito S, Inage T, Fukumoto Y:J-wave syndrome with giant negative T-wave in severely activated arrhythmogenicity on 12-lead electrocardiography *Europace* Aug 6 pii: euu190, 2014

- 3) Gondo T, Yoshida T, Inage T, Takeuchi T, Fukuda Y, Takii E, Haraguchi G, Imaizumi T.: How to avoid development of AV block during RF ablation: anatomical and electrophysiological analyses at the time of AV node ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* Jul;35(7):787-93, 2012

[学会発表](計 3件)

- 1)Takii E, Inage T, Ohe M , Gondo T, Haraguchi G, Imaizumi T: Beneficial Effects of Losartan for Atrial Fibrillation -Analysis with Use of Memory Function of Pacemakers-
The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions In Conjunction with 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium.

(October 3-6, 2012, Taipei, Taiwan)

- 2) Masatsugu Ohe, Masahiko Goya, Tomohito Inage, Takeki Gondo, Eiichi Takii, Go Haraguchi, Shogo Ito, Tsutomu Imaizumi : CHADS2 score can reflect the risk of stroke intentionally rather than CHA2DS2-VASc score: In aspect of the remodeling of left atrium and left atrial appendage.

The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions In Conjunction with 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium.
(October 3-6, 2012, Taipei, Taiwan)

- 3) Haraguchi G, Inage T, Takeuchi T, Gondo T, Takii E, Imaizumi T : Usefulness of Implantable Loop Recorder for Diagnosis of Unexplained Syncope - Two case Reports

26th Annual Scientific Session of the Japanese Heart Rhythm Society, Fukuoka, Japan, September 18-22, 2011

福岡市 ヒルトン福岡シーホーク

6 . 研究組織

(1)研究代表者

稲毛 智仁 (INAGE TOMOHITO)

国際医療福祉大学 福岡保健学部・講師
研究者番号 : 70360287