

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 25 日現在

機関番号：82307

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670392

研究課題名(和文) 心臓MRI解析による右室非同期指標と右室多点ペーシングによる右室再同期療法の開発

研究課題名(英文) Cardiac magnetic resonance imaging-guided evaluation of right ventricular dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy for severe right ventricular heart failure

研究代表者

太田 昌樹(Ota, Masaki)

独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター(臨床研究部)・臨床研究部・循環器内科 医師

研究者番号：10719876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：右室多点ペーシングを含む心臓再同期療法は、右室非同期を有する難治性右心不全治療のオプションになりうると思われる。しかし、心臓MRI画像により右室非同期指標の開発には種々の技術的な制約があることが明らかとなり、右室の機械的非同期の評価法の標準化、右心不全に対する心臓再同期療法の他疾患への応用が今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：Right ventricular (RV) mechanical dyssynchrony is proposed as a desirable therapeutic target in patients with right bundle branch block (RBBB) or RV apical pacing complicated with RV heart failure and can be visualized by transthoracic echocardiography or electroanatomical mapping that reveals a marked conduction delay of the RV free wall compared to the septal wall. Right-sided cardiac resynchronization therapy (R-CRT) by application of additional pacing at the RV free wall is effective for treatment of RV heart failure refractory to medical therapy in patients with RV dyssynchrony. To perform R-CRT by using standard CRT equipped with three ports only, one can connect the RV apical lead to the RV port to keep ventricular sensing stable, and connected the other two leads at the RV free wall and LV to LV port via the Y-connector.

研究分野：循環器内科

キーワード：右心不全 心臓再同期療法 心臓MRI画像

1. 研究開始当初の背景

従来の心臓再同期療法は、左室興奮伝播過程の電氣的・機械的非同期が収縮不全・拡張不全に加え左心機能障害の増悪因子であるとの概念に基づいて開発され、現在では重症心不全の非薬物療法のひとつとして確立している。これに対し、右室機能障害例において右室非同期の是正を目的として再同期療法を行った臨床成績は先天性心疾患術後の小児例を対象としたごく最近の1報告のみであり、右室非同期の病態の意義や評価方法、広く成人の右心不全例に右室再同期療法を適応した報告は一切ない。我々は、重症な右心不全症状を呈するファロー四徴症術後の2成人症例において、完全右脚ブロックあるいは右室ペーシングによって惹起された右室の電氣的・機械的非同期を確認し、右室内の2か所（心尖部・自由壁）と左室1か所の多点ペーシングという独自の手法による右室非同期療法を行い、有意な右心不全症状の改善を認めた症例を経験した（第61回日本心臓病学会学術集会、レジデント奨励賞最優秀賞受賞）。右心不全の軽減には、右室内・心室間非同期の是正に伴い、右室の拡張時間の延長や右室収縮力の増加が寄与したものと推測された。この成績は、右脚ブロックや右室ペーシングがもたらす右室非同期は右室機能不全の増悪因子であり、本治療法を広く右室非同期を有する右心不全症例に適応拡大できる可能性を示している。

2. 研究の目的

右室の収縮障害を主因とする右室機能障害例の中には、内科的・外科的治療に抗療性の右心不全症例が存在する。我々は複数の自験例における観察を通して、右室内の電氣的・機械的非同期が右心機能障害の増悪因子となっていること、そして右室内多点ペーシングによる右室再同期療法によって右心機能、さらに右心不全が改善しうることに着眼した。そこで本研究では、右室非同期という

新たな病態の概念の構築とそれを標的とした新たな右心不全治療法である右室再同期療法の開発を目的として、1) 複雑な収縮様式を呈する右室の収縮過程を包括的に評価しうる心臓MRIストレイン法を用いて右室の機械的非同期の非侵襲的評価方法・指標を開発し、さらに2) 多点ペーシングによる右室再同期療法の非同期陽性右心不全例に対する有効性を検討する。

3. 研究の方法

本研究は、前向き介入研究の二段階の構成とし、まず1) Snake という手法を用いて右室短軸MRI画像において心内膜の輪郭を検出する方法を開発する。この手法は、輪郭を検出したい対象の領域の性質を表現する指標によって領域を分割して、その分割された領域の境界線（輪郭）を時間的に連続して輪郭を検出したい対象の領域の性質を表現する指標に近づけるという手法である。さらに2) 平成26年度には心臓MRIによる右室非同期指標を開発する。方法は、まず当院にて心臓MRIを撮像したすべて患者を対象に、右室局所の壁運動をストレイン解析を用いて評価し、各局所のストレイン曲線のなかで最早のピークと最も遅いピークとの時間差を非同期性を反映する指標（MRI非同期指標）と定義する。右室の電氣的非同期の反映である完全右脚ブロック例と非ブロック例に分け、前者を予知するMRI非同期指標値をROC解析を用いて算出する。3) 平成27-28年度には右室の収縮障害に加えMRI非同期指標が陽性である重症右心不全症例を対象に、右室2か所、左室1か所の多点ペーシングによる右室再同期療法を行い、植込み前、植込み直後の急性期及び慢性期にかけて臨床徴候の経過観察や心エコーによる両心室の機能、形態等の評価を行い、本治療の有効性について検討する。

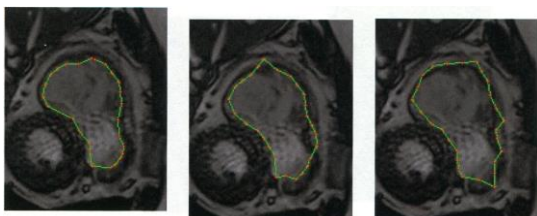
4. 研究成果

1) Snake法による右室の短軸像輪郭の検出

右室 MRI 画像と、正解と定義した輪郭に対する Snake 法で検出した輪郭とのズレを示す輪郭評価値(縦軸)を定量化したグラフを示す。赤、青及び緑の折れ線は、異なる輪郭の抽出方法に基づいた値であり、それぞれ通常 Sobel 法、輪郭形成なし、及び2種類の提案手法によるものであるが、いずれも低値のほうが理想的な輪郭であることを示している。横軸は画像番号である。



正常輪郭画像



通常 Sobel 輪郭変更なし 提案手法



定量評価比較

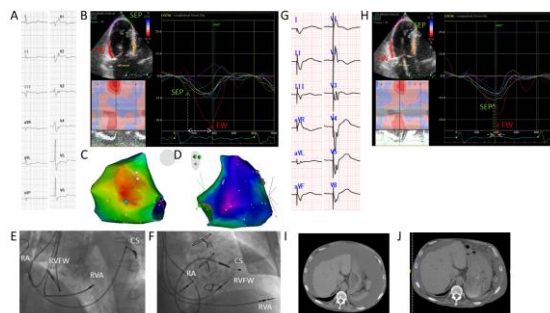
このように描出手法の工夫によっては、右室自由壁の輪郭を描出することが可能であった。しかし、実際の診断に実用化するまでの精度は得られなかった。

2) 右室心臓再同期療法の実際

ファロー四徴症術後に重症な右心不全を発症し、右室非同期を有する2症例において右室再同期療法を行った。

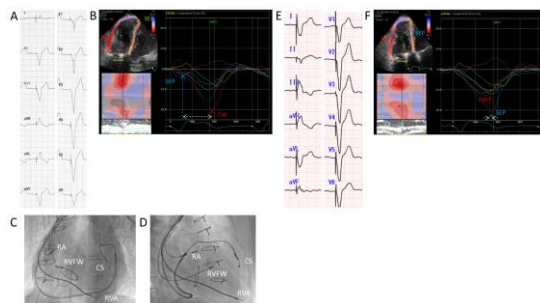
1) 症例は 66 歳、男性。利尿剤でコントロール不能な大量の腹水及びカテコラミン依

存性の低血圧の重度の右心不全症状を認めていた。心電図では、完全房室ブロックと第一度房室ブロック (A)、心エコーにて右室の機械的非同期を認めた。洞調律中の右室 activation map にて右室側壁の興奮が遅れる電気的非同期を認めた (C, D)。



右室自由壁基部と心尖部及び冠静脈洞に電極カテーテルを留置して右室再同期療法を行った (E, F)。心電図上 QRS 幅は狭くなった (G)。術後右心不全は改善し1週間でカテコラミンから離脱した。心エコー上も右室非同期は改善し (H)、右心機能も改善した。腹水の貯留も明らかに減少した (J)。

2) 症例は 56 歳、女性。数年来再燃と緩解を繰り返す浮腫を認めていた。徐脈性心房細動に対し右室心尖部にリードが留置されペースメーカーが移植されていた (A)。心エコーにより右室非同期を認めていた (B)。右室自由壁基部と冠静脈にリードを留置し、右室再同期療法を行った (C, D)。その結果、心電図上 QRS 幅は狭くなり (E)。右心不全は改善し、心エコー上、右室非同期の改善を認めた (F)。



3) 考察

難治性右心不全と右室の非同期を有するファロー四徴症術後の2症例に対し、右室心尖部と自由壁、冠静脈洞の3点ペーシングに

よる心臓再同期療法を施行し、著明な右心不全症状の改善を認めた。

(1) 右室非同期の機序について

2症例は、完全右脚ブロックあるいは右室ペースングにより電氣的非同期を生じ、さらに機械的非同期を生じたと考えられる。ファロー四徴症術後症例では、高率に手術侵襲による右脚近位部での完全右脚ブロックを併発するが、心筋障害により中位以下にブロックを生じることもある

(2) 右室非同期の機序について

このブロック部位の違いにより、右室の電氣的非同期の範囲が異なるとされる。すなわち、症例1のような自由壁全体の興奮が遅れるパターンは近位部のブロックに一致するが、中位以下のブロックでは自由壁の一部（流出路）のみに興奮の遅延を生じる。しかし、いずれも完全右脚ブロック波形を呈するため、心電図のみからの右室非同期の評価には限界がある。そこで、心エコー等による右室の機械的非同期の評価が必要となると思われる。

一方、右室ペースングによる右室の機械的非同期について言及した報告はみあたらない。完全右脚ブロックあるいは右室ペースングに併発する心不全において、右室の非同期が心不全の増悪因子になっている可能性があり、今後検討する必要があると思われる。

(3) 右室の機械的非同期の評価について

現在まで右室の機械的非同期の定義・標準的な評価法は示されていない。

我々は左室非同期の評価に準じて右室自由壁及び右室中隔の4点において2D speckle trackingによるlongitudinal strainで解析を試みた。症例2では高度の機械的非同期を検出することができたが、症例1では機械的非同期の程度が電氣的非同期の程度より軽く検出された。右室は、その収縮、形態、興奮伝播過程が複雑であるため、至適サンプリング部位の選択が難しいと考えられた。

(4) 右室ペースング部位の選択について
従来のペースング部位は、ファロー四徴症症例においても通常の両心室ペースングを行っているが、我々は、右室自由壁を含む多点ペースングを選択した。これは、通常の2点ペースングでは、右室心尖部ペースングによる右室非同期を残す可能性が懸念されたからである。実際、症例2においては、右室心尖部の単独ペースングによる右室非同期が自由壁のペースングを追加することで右室非同期が軽減したことが心エコー上示された。

(5) 右室非同期に対する再同期療法の効果とそのメカニズム

ファロー四徴症症例における臨床成績は少ないが、急性効果として両心室のdP/dPを上昇し、慢性期(6か月)の運動耐容能の増加、NYHAクラスの有意な改善を認めたとの報告がある。

再同期療法の効果のメカニズムとして、

- 1) 右室収縮能の増加
- 2) 収縮時間の短縮に伴う拡張時間の延長
- 3) 右室の拡大が左室の非同期を併発している症例においては、心室間非同期の改善があげられる。これらの効果は、広く完全右脚ブロックあるいは右室ペースングを合併する心不全例でも期待できる可能性がある。

(6) 結論

右室多点ペースングを含む心臓再同期療法は、右室非同期を有する難治性右心不全治療のオプションになりうる。

右室の機械的非同期の評価法の標準化、右心不全に対する心臓再同期療法の他疾患への応用が今後の課題である。

5. 主な発表論文等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

太田 昌樹 (OTA, Masaki)

独立行政法人国立病院機構高崎総合医療

センター（臨床研究部）・医師

研究者番号：10719876

(2)研究分担者

金古 善明 (KANEKO, Yoshiaki)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・准
教授

研究者番号：60302478

(3)研究分担者

中島 忠 (NAKAJIMA, Tadashi)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40510574