

主論文の要旨

**Acute Improvement of Left Ventricular Relaxation as a
Predictor of Volume Reduction after Cardiac
Resynchronization Therapy: A Pilot Study Assessing
the Value of Left Ventricular Hemodynamic Parameter**

急性期左室弛緩の改善は心臓再同期療法後の左室
容積減少を予測し得る：左室血行動態指標評価による
パイロット研究

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

加藤 寛之

【緒言】

心臓再同期療法(CRT)は重症心不全に対する確立した治療法であり、近年心不全管理に広く用いられている。死亡や心不全入院率減少など CRT に関するエビデンスが蓄積される一方で、約 3 分の 1 の症例は CRT 不応例であると報告されている。CRT の機序は、電気的な心室非同期の是正により左室の逆リモデリングが引き起こされると推定されているが、一方で心エコーによる心室非同期指標は CRT への反応予測が困難であると報告されている。それ故、CRT への良好な反応を予測する術前因子を明らかにすることは臨床上有益であると考えられる。

侵襲的方法によって得られる左室圧最大増加速度(LV dP/dt_{max})は再現性のある左室収縮能指標である。CRT 急性期における LV dP/dt_{max} の改善と CRT 慢性期の左室逆リモデリングや臨床転帰の相関を示した報告がこれまでになされている。しかしながら、左室弛緩指標である左室圧最大降下速度(LV dP/dt_{min})や時定数(τ)と CRT 効果の相関については不明である。今回我々は、CRT 急性期の拡張能指標改善が左室逆リモデリングを予測できるとの仮説に基づいて、 τ と CRT 効果の相関について検討した。

【対象及び方法】

対象は 2007 年 4 月から 2011 年 3 月の間に中京病院で CRT(両室ペーシング)を施行した連続 42 症例のうち、大動脈弁置換術後である 1 症例と CRT 植込み 6 ヶ月後まで追跡不能であった 7 症例を除外した 34 症例とした。全ての対象患者において、CRT 植込み直後に血行動態指標評価のための検査を実施した。マノメーター付きカテーテルを左室に留置し、CRT on と CRT off の両設定時の左室血行動態指標を計測した。経胸壁心エコーを CRT 植込み前と CRT 植込み 6 ヶ月後に実施した。CRT レスポンダーは、CRT 植込み 6 ヶ月後に左室収縮末期容積(LVESV)が 15%以上減少した症例と定義した。

【結果】

患者背景を Table 1 に示す。平均年齢は 69 歳、24 例(70%)が男性で、平均 QRS 幅は 146ms であった。NYHA 心機能分類Ⅲ度またはⅣ度の心不全で、24 例(70%)が非虚血性心筋症であった。CRT レスポンダーは 19 例(55%)であった。レスポンダー群ではノンレスポンダー群よりも非虚血性心筋症が多く($P < 0.01$)、術前 QRS 幅が広がった($P < 0.05$)。

CRT がもたらす各血行動態指標の急性効果を Table 2 に示す。CRT による各血行動態指標の変化率は LV dP/dt_{max} は 11.1%($P < 0.01$)、LV dP/dt_{min} は 4.6%($P < 0.05$)、 τ は 3.7%($P < 0.05$)であった。レスポンダー群とノンレスポンダー群の比較では、LV dP/dt_{max} の改善率には両群に差を認めなかった($P = 0.17$)が、LV dP/dt_{min} と τ はレスポンダー群で有意に改善率が大きかった(LV dP/dt_{min} ; $P = 0.02$ 、 τ ; $P < 0.001$)。

CRT による血行動態指標(LV dP/dt_{max} 、LV dP/dt_{min} 、 τ)の改善が CRT レスポンダーを予測可能であるか評価するため、まず ROC 解析を行った。Tau における AUC が最も大きく(AUC = 0.93)、LV dP/dt_{min} (AUC = 0.75)と LV dP/dt_{max} (AUC = 0.64)よりも優れ

たレスポonder予測因子であると考えられた。Tau 改善率の至適カットオフ値は 3%であった(感度 80%、特異度 94%)。

次いで、患者背景因子(年齢、性別、非虚血性心筋症、左脚ブロック、右室ペースメーキング調律、QRS 幅)と CRT 急性期血行動態指標(LV dP/dt_{max}、LV dP/dt_{min}、tau)の改善率が CRT レスポonderを予測因子となり得るか単変量解析で評価した。非虚血性心筋症と LV dP/dt_{min}、tau において統計学的有意差を認め、これらの因子が CRT レスポンスに影響を及ぼすと考えられた。非虚血性心筋症と tau について多変量解析を行った結果、CRT 急性期の tau の改善のみが CRT レスポonderの独立した予測因子であった(Table 3)。

さらに CRT 急性期血行動態指標(LV dP/dt_{max}、LV dP/dt_{min}、tau)の変化率と、CRT6 ヶ月後の LVESV 変化率との相関を直線回帰分析で評価した(Figure 1)。Tau の短縮率と LVESV の減少率には有意な相関を認めた($r = 0.62$ 、 $P < 0.0001$)。

【考察】

CRT on と off 両設定時の左室血行動態指標を侵襲的方法によって測定した本研究において、CRT による急性期 tau の改善は CRT レスポonderを予測し得ることが示された。収縮能指標である LV dP/dt_{max} の改善よりも、tau の短縮が CRT 慢性期における左室逆りモデリングのより強い予測因子であった。さらに、LVESV 減少率と CRT による tau の短縮率には相関を認めた。これらの結果から、侵襲的方法により左室等容弛緩指標を評価することは、CRT 適応患者の患者選別を可能とする可能性が示唆された。

CRT 予後予測に心エコーを用いた拡張能評価が有用であるとする報告がなされているが、心エコーによる評価は侵襲的方法に比べて結果が検査者の技量に大きく依存する。そのため本研究ではカテーテルを用いた侵襲的方法を用いて評価を行い、CRT レスポonder予測には収縮能よりも拡張能が有用であることを示した。CRT による左室弛緩の改善と左室逆りモデリングが相関する機序は不明であるが、推定機序の 1 つとして、収縮の非同期が弛緩時間のばらつきを惹起し、その結果等容弛緩時間の延長を来している可能性が挙げられる。それ故、本研究でも CRT 急性期の等容弛緩時間の改善と左室逆りモデリングに相関を認めたと推察された。

本研究では LV dP/dt_{max} よりも tau の短縮(カットオフ値 3%)が CRT レスポonder予測に高い感度と特異度を示した。この結果は、収縮非同期の改善よりもベースラインの拡張能が死亡と心血管イベントの予測因子であったとする他の報告とある程度一致する結果である。本研究は 34 例の少ない症例を対象とした研究であるため、本研究のカットオフ値を他の心不全患者群に適応すべきではない。一方で、収縮能の改善よりもむしろ左室弛緩の改善率と CRT6 ヶ月後の LVESV 減少率に強い相関を認めたことは着目すべき点であると考えられる。拡張非同期は収縮非同期よりも高率に認められることを示した報告もなされており、本研究の結果から CRT レスポonderにはベースラインの拡張非同期が高率に存在する可能性が示唆された。しかしながら本研究では、等容弛緩時間と拡張非同期に関するデータがないため、更なる拡張能指標を評価した

研究が必要である。

CRT が拡張能を改善するか否かについては未だ結論は出ていないが、近年の報告では CRT レスポンダーにおいてのみ CRT 慢性期の拡張能改善が示されている。本研究は CRT 急性期の tau 改善は CRT レスポンダーにおいて認めることを示した最初の研究であり、それ故 CRT 急性期の tau 改善は CRT 慢性期の逆リモデリングを予測し得ると考えられた。

本研究では収縮非同期や拡張能に関する心エコー指標データがなく、また臨床転帰との関連も未評価である。また単施設で実施した小規模な症例数の研究であるため、CRT レスポンダー予測における tau の有用性を実証するためにはより大規模な臨床試験が必要であると考ええる。

【結語】

CRT 急性期における tau の改善は CRT 植込み 6 ヶ月後の左室逆リモデリングを予測し得ることが示された。また、拡張能を評価することは CRT レスポンダーの予測に有用である可能性が示唆された。