

【要約】

A comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy for severe heart failure patients

(重症心不全症例に対する心臓再同期療法の効果の検討)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：小林 欣夫 教授)

伊藤 竜

・背景

心臓再同期療法（CRT）は左室駆出率が低下している心不全症例に対して効果的な治療法である。CRTは心収縮の同期効率と左室駆出率を改善させ、QOLの向上や心不全症状の緩和・心不全入院の抑制をもたらす。QRS幅（QRSd）はCRT適応の重要な因子であり、QRSd > 150msの症例にはCRTの効果が高いことが知られており、一方でQRSd < 150msの症例にはCRTの効果が得られない可能性や、有害である可能性があることが報告されている。一方で、左室の大きさが小さい症例であればQRSd < 130msであってもCRTが有効である可能性が示唆されている。それに加えて、QRSdと左室の大きさの比がCRTの有効性のより良い予測因子となる可能性があることが示されている。それ故、今回QRSd/左室拡張末期容積（LVEDV）が、左室駆出率の低下した心不全症例を対象としたCRTの有効性の予測因子となりうるかを検討した。

・方法

千葉大学病院の心臓植え込み型デバイスのデータベースを後ろ向きに解析した。2008年1月から2018年12月の期間に、除細動器付き両心室ペースメーカー（CRTD）植え込みをされた患者を登録した。CRTD植え込み時に持続性心房細動であった症例は除外した。同様に、CRTD植え込み時に、NYHAクラス分類Ⅱ未満の比較的心不全症状が軽い症例や、左室駆出率が35%以上である症例も除外した。したがって、登録された症例は洞調律・NYHAクラス分類ⅢまたはⅣ・左室駆出率35%以下のCRTD植え込み後の症例である。これらの症例を、日本循環器学会/日本不整脈心電学会・不整脈に対する非薬物治療ガイドラインのCRT推奨に準じて以下のように分割した。①左脚ブロック（LBBB）かつQRSd ≥ 120 msの症例群、②非左脚ブロックかつQRSd ≥ 150 msの症例群、③非左脚ブロックかつQRSd 120-149 msの症例群である。これらの症例群はそれぞれ、上記ガイドラインのCRT推奨クラスⅠ、Ⅱa、Ⅱbに該当し、クラスⅠ群、クラスⅡa群、クラスⅡb群とした。これら3群の予後と、QRSd/LVEDVがCRTの予後に及ぼす影響をそれぞれ比較検討した。主要評価項目は全死亡と心不全入院の複合とした。副次評価項目は、CRTD植え込み後の適切除細動作動と脳卒中発症とした。

・結果

2008年1月から2018年12月までの期間にCRTDを植え込まれた症例は150例であり、うち36例が持続性心房細動または左室駆出率 > 35%、NYHAクラス分類Ⅱで除外されたため、114例が本研究の対象となった。症例の平均年齢は70 ± 16歳；男性64%；BMI, 23 ± 4であった。全て

の症例は日本循環器学会ガイドライン推奨クラス I または II の適応で CRTD 植え込みをされていた。平均追跡期間は 65 ± 58 か月であり、主要評価項目は 63 例 (10.38%/年) で認められ、全死亡と心不全入院はそれぞれ 30 例 (5.22%/年) と 33 例 (6.85%/年) であった。副次評価項目は、適切除細動作動と脳卒中がそれぞれ 16 例 (3.09%/年) と 12 例 (2.13%/年) であった。114 例の症例はクラス I 群 (60 例)、IIa 群 (30 例)、IIb 群 (24 例) に分割された。主要評価項目は 3 群間で有意差を認めなかった (43.3% vs. 50.0% vs. 37.5%, $p = 0.72$)。全死亡、心不全入院単独でも有意差を認めなかった (31.6% vs. 26.6% vs. 12.5%, $p = 0.54$; 23.3% vs. 36.6% vs. 33.3%, $p = 0.27$)。適切除細動作動と脳卒中も 3 群間で有意差を認めなかった (8.3% vs. 23.3% vs. 16.6%, $p = 0.06$; 8.3% vs. 13.3% vs. 16.6%, $p = 0.58$)。

一方、平均の QRSd と LVEDV はそれぞれ 158 ± 22 ms、 244 ± 105 mL であり、平均の QRSd/LVEDV は 0.78 ± 0.41 であった。QRSd/LVEDV で ROC 曲線を描いたところ、best cut-off point は 0.67 であった (AUC = 0.62)。114 例中、10 例がデータの欠損のため除外された。対象となった 104 例の症例を QRSd/LVEDV ≥ 0.67 の群 ($n = 54$, 51.9%) と QRSd/LVEDV < 0.67 の群 ($n = 52$, 48.1%) に分割した。QRSd/LVEDV ≥ 0.67 の群は他方と比較して高齢であり、身長が低かった (66.3 ± 8.1 vs. 62.0 ± 9.9 歳; $p = 0.015$; 161.0 ± 7.0 cm vs. 166.2 ± 7.8 cm, $p < 0.001$)。女性の割合もまた QRSd/LVEDV ≥ 0.67 の群の方が大きかった (38.8% vs. 21.1%, $p = 0.023$)。更に、QRSd/LVEDV ≥ 0.67 の群は左室容積が小さく、LVEF が他方よりも良好であった。2 群間で主要評価項目に有意差は認めなかった (35.1% vs. 51.9%, $p = 0.49$)。しかし、QRSd/LVEDV ≥ 0.67 の群は他方と比較して有意に全死亡が少なかった (14.8% vs. 34.6%, $p = 0.0024$)。心不全入院は 2 群間で有意差を認めなかった (24.1% vs. 34.6%, $p = 0.63$)。適切除細動作動と脳卒中もまた 2 群間で有意差を認めなかった (7.4% vs. 19.2%, $p = 0.08$; 7.4% vs. 13.4%, $p = 0.52$)。

・考察

本研究は BMI23.1 と欧米の患者背景と比較して小柄な重症心不全群に対する CRT の効果の評価したものである。本邦のガイドラインに沿った 3 群間では、主要評価項目に有意差を認めなかった。現在、QRSd の延長が心筋障害による心筋伝導障害の他に、左室拡大による伝導距離の増大によっても生じると考えられており、前者は CRT の治療対象となるのに対して、後者は CRT の効果が限定的になるので、CRT の有効性

を予測する場合にはその双方を考慮する必要があると考えられる。QRSd が比較的狭い症例であっても、LVEDV が小さい場合は CRT が有効である可能性があり、逆に QRSd が広い症例であっても、LVEDV がかなり大きい場合には CRT の効果が限定的である可能性が考えられる。QRSd/LVEDV は心筋伝導障害と伝導距離の双方を考慮されたパラメータであり、CRT の有効性の予測に有効であったと考えられる。

・研究の限界

単施設後ろ向き研究であり、症例数が少ない点があげられる。その他に、診断が医師の裁量に委ねられる点や、無作為化試験ではない点、日本人の限られたコホートである点が挙げられる。

・結論

本研究の患者群では、QRSd/LVEDV が高い重度心不全症例に対する CRT は全死亡が少なかった。QRSd/LVEDV が CRT の予後を予測するマーカーとして有効である可能性が示唆された。