

筑波大学

博士(医学)学位論文

心臓再同期療法デバイスの
胸郭インピーダンス測定法による至適化と
心エコー図検査による至適化の結果比較

2021

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

小川 孝二郎

目次

1.	背景	4
2.	目的と仮説	5
3.	対象	5
4.	方法	
4-1.	胸郭インピーダンス測定(ICG)による至適化の方法	6
4-2.	心エコー図検査(UCG)による至適化の方法	6
4-3.	評価指標とその定義	7
4-4.	対象患者のグルーピング	7
4-5.	統計解析	7
5.	結果	
5-1.	患者背景	8
5-2.	至適化した AV delay の比較	8
5-3.	至適化した VV delay の比較	9
5-4.	至適化した AV delay の乖離に関連した因子	9
5-5.	AVD ミスマッチ群内の比較	9
5-6.	MR・TR と、至適化した AV delay の乖離	9
6.	考察	
6-1.	仮説の検証	10
6-2.	UCG の AV delay および VV delay 至適化の問題点	10
6-3.	ICG による至適化の問題点	11
6-4.	至適化した AV delay の乖離を来す因子	12
6-5.	MR と UCG による至適化の問題点	12
6-6.	MR と ICG による至適化の問題点	13
6-7.	房室弁の閉鎖不全と ICG による拍出量測定の妥当性	13
7.	本研究の臨床的意義	13
8.	本研究の限界	14
9.	結語	15
10.	謝辞	15
11.	出典	15
12.	参考文献	16
13.	表/図	19

1. 背景

うっ血性心不全の患者が、十分な薬物療法を行った状況下でも、経過で自覚症状が顕在化したり、他覚所見が増悪したりすることは、多く認められる¹⁾。心臓再同期療法(Cardiac resynchronization therapy; CRT)は、このような薬物治療で十分な改善の得られない心不全患者の治療法の1つとして研究が進められてきた。最初のCRTデバイスは、左室収縮機能の低下および心室間・心室内非同期を認める心不全患者のうち、ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association; NYHA)心機能分類のクラスⅢまたはⅣの重症度に相当する患者に対して使用された²⁻⁴⁾。以降現在に至るまで、より重症度がより低い患者に対しても、適応の拡大が検討されてきた⁵⁻⁸⁾。

CRTには、臨床改善効果が十分でない、Non-responderと呼ばれる患者群が約3割存在する⁹⁾。この頻度低減が喫緊の課題である。CRTの効果、臨床転帰の改善を得るためには、心房心室間伝導時間(Atrio-ventricular delay; AV delay)および心室間・心室内伝導時間(Interventricular/ Intraventricular delay; VV delay)を至適化することが有用であると報告されている¹⁰⁻¹¹⁾。しかし、こうした至適化が日常的に十分行われていないことが指摘されている¹²⁾。より高頻度の至適化が困難であるため、AV delayやVV delayを自動で至適化する機能を搭載したCRTデバイスが登場し、臨床現場で多く使用されるようになった。自動至適化機能は、一定の時間もしくは拍動数毎に、AV delayやVV delayを自動調整する機能である。特にAV delayは、機種にもよるが1分毎¹³⁾もしくは256心拍毎¹⁴⁾の間隔で、自己の房室伝導を経由した興奮伝播とペーシングによる興奮伝播を融合させることを狙って、至適なタイミングで左心室¹³⁾もしくは両心室^{13,14)}をペーシングする機能を持ち合わせている。自動至適化機能は、安全で、心エコー図検査(Ultrasonic echocardiography; UCG)を使って至適化し一定のAV delayとVV delayで固定した場合に比べて、臨床Composite scoreの改善が認められ、臨床応用されるに至った¹³⁾。しかし、AV delayの自動至適化は自己の心房心室間伝導が一定時間内に認められる場合にのみ使用できる機能である^{13,14)}。完全房室ブロックや、不完全房室ブロックでも伝導時間の延長が著しい場合、固定のAV delayやVV delayを選択する必要がある。自動至適化機能が実用化された現在でも、マニュアルでの至適化が必要な症例が存在する。

CRTデバイスの至適化は、本来的には観血的な血行動態評価をもって判断することが最も正確である。ただし、至適化自体は外来診療でも要しうるため、非侵襲的な方法が望ましい。AV delayやVV delayの至適化は、UCGが実臨床では最も多く行われており、現実的には一択の状態である。ただしUCGも、CRTデバイスのAV delay至適化において、信憑性の高い方法とする報告がある一方で¹⁵⁾、再現性・有効性を懐疑的とする報告もあり¹⁶⁾、有効性の見解が一定しない。しかも、実臨床においては、UCGの検査できる数にも制限がある。

UCGによる至適化の有効性を低下させるような問題点を明確にすることで、UCGによる至適化がより有益なものになると考えられる。また、CRTデバイスの至適化を行うことができる方法が、UCG以外にも存在することで、検査の選択肢が増え、より多くの至適化を行うことが出来る。この2点は、ひいてはNon-responderとなる比率を低減できると考えられる。

インピーダンスカーディオグラフィ(Impedance cardiography; ICG)は、体表面に電極を、心臓を含む胸郭を挟むように設置し、低振幅・高周波数の電流を用いて電極間のインピーダンスを測定する装置である。胸郭内を血液が流れることにより胸郭インピーダンスも変化し、そこから1回拍出量(Stroke volume; SV)や心拍出量(Cardiac output; CO)が測定できる。CRTデバイスの至適化において、ICGがUCGの代

わりとなる実用性が備わっておれば、実臨床でより多く CRT デバイスの至適化が出来る可能性がある。

ICG で測定された SV や CO は、各々の侵襲的な計測値とも極めて良好な相関を示すことが示されている^{15,17)}。ペースメーカー患者^{18,19)}および CRT デバイス留置後患者^{20,21)}においても、ICG による AV delay の至適化の有用性も少数例ながら報告例がある。ただし、CRT デバイス留置患者では限定した設定値のみでの評価である^{20,21)}。CRT の適応となるような低心機能例の使用実績は少なく、有用性の評価が十分されている訳ではない²²⁾。

UCG による SV の予測値は、熱希釈法を用いた観血的測定方法による直接計測結果と良好な相関性が既に示されている²³⁾。至適な AV delay を非侵襲的検査である ICG と UCG の両者を用いて決定し、その結果同士の相関性を見た先行研究でも、概ね正の相関関係が示されている。ただし一部には、ICG と UCG の AV delay の至適化結果が、正の相関 (相関係数 0.67) と、ICG を UCG の代用とするのに十分と言い難い結果のものも存在する²⁴⁾。CRT の適応となる低心機能の患者は、正常心機能と異なり、何らかの誤差を生じる因子が存在する可能性も考えられる。

更に、UCG を用いた至適化において、直接 SV を評価しない方法がとられることも多い。ICG と UCG で何をもって至適とするか、評価指標が異なり得ることを意味する。本研究でも、UCG では後述のように直接 SV を計測せず、左室流入路でのドップラー波形から前負荷の最大化を目指して至適 AV delay を決定している。これが、ICG で得られる前方拍出の最大化につながらない病態として、僧帽弁閉鎖不全症(Mitral valve regurgitation; MR)や、心内シャントを持つ病態が挙がる。これらの病態は、CRT デバイス適応となる患者にも十分併存しうる。これが結果の乖離を来している可能性があるが、十分な検証はこれまで行われていない。

2. 目的と仮説

本研究の目的は、ICG を用いて CRT デバイスの至適化を行い、その結果を UCG による評価で行った至適化の結果と比較し、後述のごとく仮説をたて、得られた結果から仮説を検証することである。本研究の仮説は、AV delay に関して、(1) MR のある患者は ICG で至適化した AV delay(AVD-ICG)と UCG で至適化した AV delay(AVD-UCG)は異なる、(2) MR を認めない患者は AVD-ICG と AVD-UCG は同等である、(3) AVD-ICG と AVD-UCG の間に正の相関関係を認める、の 3 つである。VV delay に関しては、ICG で至適化した VV delay(VVD-ICG)と UCG 至適化した VV delay(VVD-UCG)の結果は同等と考えた。

3. 対象

本研究は、筑波大学附属病院、筑波メディカルセンター病院の 2 施設において、CRT デバイス留置患者を対象として、後ろ向き観察研究で行った。CRT デバイスの移植術は、十分な薬物療法を最短でも 3 か月以上行った上でなお、NYHA 分類クラス II・III・IV に相当する症状を有し、かつ左室収縮機能障害 (左室駆出率 35%未満) で心電図の QRS 幅 120 ミリ秒以上である患者⁶⁾に対して行った。なお、CRT デバイス以外の心臓植込型デバイスが既に留置されている患者、即ち、ペースメーカーや植込式除細動器 (Implantable cardioverter defibrillator; ICD) から CRT デバイスへのアップグレード症例も含めた。

上記に相当する患者 2014 年 1 月から 2016 年 12 月まで CRT デバイス留置に成功した患者連続 55 名に、ICG および UCG 両者による CRT デバイスの至適化を施行した。ICG および ICG による至適化施行時期は、両者とも植込術後約 1 週間を目途に行い、かつ 2 つの検査が 24 時間以上間隔の開かないよ

うに調整された。

55名から、AV delayの至適化が不可能であった持続性心房細動患者(n=5)、および頻回の心室期外収縮(全心拍数の10%以上)の患者(n=3)、および透析患者(n=1)、更にはICGとUCGのいずれかが行われなかった、もしくは24時間以上間隔が置いて行われた症例(n=4)を除外した。最終的に42名を評価の対象とした。

ICGおよびUCGどちらの至適化結果を用いて経過観察を行うか、もしくは自動至適化機能を有するデバイスの場合その至適化機能を作動させるか否かに関しては、各主治医の判断に委ねられた。

本研究は上記2施設の臨床研究倫理審査委員会の許可を得て行った(主導研究機関;筑波大学附属病院、臨床研究整理番号H30-262)。

4. 方法

4-1. 胸郭インピーダンス測定(ICG)による至適化の方法

本研究では、全例で日本国内において臨床使用可能なICG(Task Force Monitor Systems, CN Systems, Austria)を使用した²²⁾。電極は面状で、横隔膜に至近となるように左右の前側胸部にそれぞれ1枚ずつ、後頸部にも1枚の合計3枚を貼付し、前胸部と後頸部の電極間で胸郭インピーダンスを測定するシステムである。ICGによる至適化の実際を、(表1)に代表例で示す。

まずVV delayを0ミリ秒(左室・右室同時ペーシング)とした状態とする。まずは検査直前のAV delayの設定値から測定を開始した。AV delayやVV delayを調整できる間隔が、10ミリ秒または20ミリ秒と機種により差があり、全対象患者を20ミリ秒刻みで測定を行った。SVが最大値となったAV delayをAVD-ICGと定義した。続いてAV delayをAVD-ICGに固定して、VV delayを0ミリ秒から20ミリ秒ずつ延長(左室ペーシングを先行)させて計測した。SVが最大となったVV delayをVVD-ICGとした。各条件はそれぞれ90秒固定して計測を行った。90秒の計測時間は過去の報告より長い設定であるが²¹⁾、これは計測されたSV値がより安定することを重視して決定した。SVが複数のAV delayで同じ計測値であった場合は、心房の能動的収縮による効果を最大化する意味で、より長いAV delayをAVD-ICGとした。VV delayは計測を繰り返し、再現性をもってSVが最大化するVV delayをVVD-ICGとした。

4-2. 心エコー図検査(UCG)による至適化の方法

UCGを用いた至適化は、各施設の心エコー図専門医各1名ずつ計2名が、ICGによる至適化の結果を知らされない状態で評価を行った。日本国内で利用可能な機材(EPIQ 7C, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands および Vivid 7, General Electric, Milwaukee, WI, USA)を用いた。

UCGによる至適化も、AV delayを先に調整し、その後VV delayの調整を行った。AV delayは左室流入路の流入波形を用いて至適化した。心尖部4腔像で僧帽弁尖先端にサンプルを置き、経僧帽弁の血流ドップラー法でRitter's methodもしくはiterative methodのいずれかの方法を用いてAV delayを調整した^{26,27)}。AV delayは、拡張期MRを認めない範囲内で、20ミリ秒刻みで調節した。拡張早期急速流入波(E波)と拡張末期心房収縮波(A波)を同定し、E波開始からA波終了までの時間を十分に確保でき、かつE波A波の融合やA波の短縮化が認められないAV delayの中から、AVD-UCGを選択した。VV delayは、視覚での同期性の定性評価をまず行い、左室流出路でのtime-velocity integral(TVI)計測値を用いて評価した。TVIが最高値となるVV delayをVVD-UCGと定めた。

UCG は、CRT デバイス移植術後 6 か月 ± 1 か月に再検し、左室収縮末期容積が術前と比較して 15% 以上の縮小が得られているものを responder と定義した²⁸⁾。

4-3. 評価指標とその定義

ICG で至適と判断された AV delay/VV delay をそれぞれ AVD-ICG および VVD-ICG と記した。同様に、UCG で至適と判断された AV delay や VV delay を、AVD-UCG および VVD-UCG と表記した。VV delay は左室ペーシングが右室ペーシングに比べて先行するときに正の値をとるように定義した。AVD-ICG と AVD-UCG の差を Δ AVD とし、 Δ AVD は $(AVD-ICG)-(AVD-UCG)$ と定義した。同様に Δ VVD を $(VVD-ICG)-(VVD-UCG)$ とした。例えば Δ VVD が負の値であることは、UCG が ICG に比べ、左心室ペーシングの右心室ペーシングに対する先行度合いが、より大きい状態を至適と判断したことを意味する。

4-4. 対象患者のグルーピング

Δ AVD の大小に従って、 Δ AVD が 20 ミリ秒以内の患者を AVD マッチ群、20 ミリ秒より大きい患者を AVD ミスマッチ群に分類した。 Δ VVD も同様に Δ VVD が 20 ミリ秒以内の患者を VVD マッチ群、20 ミリ秒より大きい患者を VVD ミスマッチ群と分類した。

4-5. 統計解析

対象患者の調査項目を、AV delay をはじめ、結果的に正規分布をしたものは平均値 ± 標準偏差で評価した。VV delay をはじめ、正規分布をしないものは中央値[四分位範囲]で評価した。群間比較において、連続変数は Student's t 検定、AVD-ICG と AVD-UCG の比較は、対応のある t 検定を行い、関係性はピアソンの相関係数検定によって調べた。カテゴリー変数は Chi square 検定、Fisher の正確検定を用いた。AVD-ICG と AVD-UCG の乖離における評価は、ロジスティック回帰分析で検討した。P 値は <0.05 を統計的に有意とした。統計解析には IBM 社の SPSS Statistics を使用した。

5. 結果

5-1. 患者背景

解析対象患者 42 名は、10 名のアップグレード(4 名は ICD から、6 名はペースメーカーから各々 CRT デバイスへの)症例を含み、平均年齢は 68 ± 12 歳であった。詳細の患者背景を(表 2)に示す。心内シャント性心疾患の患者は含まれず、CRT デバイス移植術後に中等度以上の MR や三尖弁閉鎖不全 (Tricuspid valve regurgitation; TR)を認める患者が、それぞれ 12 名(29%)および 9 名(21%)存在した。対象の全患者が術前心電図の QRS 幅が 130 ミリ秒以上であった。ICG と UCG による CRT デバイス至適化の施行日は、それぞれ ICG が術後中央値で 6.9 日(範囲 5-9 日)、UCG は術後中央値 6.2 日(範囲 4-10 日)であった。27 名(64%)は、AV delay/VV delay の自動至適化機能を持ち合わせた機種が選択された。当初全患者が自動至適化機能を有効にして経過観察されたが、うち 2 名は、自動至適化の結果と、ICG または UCG を利用した至適化の結果が著しく異なるため、経過で自動至適化機能を無効とされ、固定 AV delay/VV delay に変更された。2 名とも、主治医判断で AV delay は AVD-UCG、VV delay は VVD-UCG が採用された。自動至適化機能のない CRT デバイスが挿入された 15 名(36%)は、ICG または UCG いずれかで至適化された固定の AV delay/VV delay が採用された。うち 2 名は AVD-ICG と AVD-UCG および VVD-ICG と VVD-UCG がそれぞれ同一であった。残る 13 名は、主治医が ICG および UCG どちらで調整した結果を採用するかを決定し、7 名が ICG、8 名が UCG で至適化した結果が選択された。

術後 6 ± 1 か月で行った UCG で responder は、41 名解析中 28 名(68%)が相当した。Responder に相当数患者のうち 21 名(75%)は、AV delay/VV delay の自動至適化機能を持ち合わせた機種の植え込みがなされていた。

5-2. 至適化した AV delay の比較

AVD-ICG および AVD-UCG が同一であったのは、5 名(12%)であり、この 5 名を含む計 19 名(45%)は AVD-ICG と AVD-UCG の差が 20 ミリ秒以内の AVD マッチ群に該当した(図 1A)。残る 23 名は AVD ミスマッチ群に該当し、16 名(38%)は AVD-ICG が AVD-UCG より短く、7 名(17%)は AVD-ICG が AVD-UCG よりも長い結果であった。

AVD-ICG 及び AVD-UCG はともに正規分布をしており、平均値 AVD-ICG は平均 AVD-UCG よりも有意に短く(129 ± 49 ミリ秒 vs. 146 ± 41 ミリ秒, $P=0.018$)、 Δ AVD は -18 ± 46 ミリ秒であった。単純回帰分析では AVD-ICG と AVD-UCG の間に軽度の正相関が認められた($r=0.48$, $P=0.001$, 図 1B)。術後の MR が無い、もしくは軽度の患者 30 名のみ限定すると、AVD-ICG と AVD-UCG の間により強い正の相関関係が認められた($r=0.52$, $P=0.003$, 図 2A)。他方、術後 MR が中等度から高度に認められる 12 名に限定すると、AVD-ICG と AVD-UCG の間に有意な相関関係は認められなかった($r=0.39$, $P=0.21$, 図 2B)。また、AVD-ICG は AVD-UCG に比べ有意に短い結果であった(131 ± 46 ミリ秒 vs. 148 ± 41 ミリ秒, $P<0.001$)。他方、術後 MR が軽度までの 30 症例に限定した場合も、AVD-ICG は AVD-UCG に比べ短い傾向を認めた(120 ± 58 ミリ秒 vs. 140 ± 40 ミリ秒, $P=0.27$)。

のちに Responder となった 28 名に限定した解析では、平均値 AVD-ICG は平均 AVD-UCG よりも短い傾向を認めたが、統計的有意差は認めなかった(124 ± 48 ミリ秒 vs. 138 ± 38 ミリ秒, $P=0.15$)。AVD-ICG と AVD-UCG に、相関性は認められなかった($r=0.34$, $P=0.081$)。

5-3. 至適化した VV delay の比較

VVD-ICGとVVD-UCGは共に非正規分布であり、それぞれの中央値の比較においては有意差を認めなかった(中央値 0[0 - 20] vs. 20[0 - 20], $P=0.15$)。VVD-ICGとVVD-UCGは19名(45%)で一致し、この19名を含む37名(88%)はVVDマッチ群に該当した(図 3A)。VVDマッチ群と非マッチ群の2群間で、有意差のある臨床指標は認められなかった。単純回帰分析ではVVD-ICGとVVD-UCGの間に軽度の正相関が認められた($r=0.51$, $P=0.001$, 図 3B)。

5-4. 至適化した AV delay の乖離に関連した因子

AVDマッチ群19名(45%)とミスマッチ群23名(55%)の比較を(表 2)に示す。術前の臨床指標には、2群間に有意差のあるものを認めなかった。単変量解析において、術後の指標では、中等度から高度のMRがAVDマッチ群に比べAVDミスマッチ群の患者に有意に多く認められた(11% vs. 43%, $P=0.037$)。

5-5. AVD ミスマッチ群内の比較

(表 3)に、AVDミスマッチ群23名のうち、AVD-UCGと比較してAVD-ICGの方が短かった16名と、より長かった7名の比較を示す。AVD-ICGがAVD-UCGより短かった群(16名)は、AVD-ICGがAVD-UCGより長かった群(7名)に比べ有意に低年齢であった(62 ± 12 歳 vs. 75 ± 9 歳, $P=0.018$)。その他の指標は有意差を認めなかった。

5-6. MR・TRと、至適化した AV delay の乖離

(図 1A, 1B, 2B)に白抜きの棒線および点で示したものは、術後に中等度から高度のMRを認めた例である。術後に中等度から高度のMRを認めた例を除くと、AVD-ICGとAVD-UCGの相関はやや強いもの($R=0.52$, $p=0.003$)となるが、中等度から高度のMRを認める例に限れば、AVD-ICGとAVD-UCGは有意な相関性を認めなかった($R=0.39$, $P=0.21$)。

単変量解析によるAVD-ICGとAVD-UCGの乖離を来す因子を(表 4)に示す。術後の中等度以上のMRは、AVD-ICGとAVD-UCGの乖離を来す、有意な指標であった(オッズ比(OR) 6.54, 95% confidence interval (CI) 1.22-35.1; $P=0.029$)。なお、TRが術後中等度または高度であることも、乖離を来しやすい傾向にあった(OR 3.72, 95% CI 0.670-20.6; $P=0.13$)。

6. 考察

本研究は、非侵襲的検査のICGを用いて CRT デバイスを至適化し、UCGを用いた至適化の結果との比較で行ったものである。結果の要点は、(1)AVD-ICG は、AVD-UCG に比べて有意に短いこと、(2)VVD-ICG と VVD-UCG には有意差を認めないこと、(3)術後に中等度および高度のMRのある患者は、ICG と UCG の至適化結果の乖離を認めやすい傾向にあることである。

本研究で Δ AVD は -18 ± 46 ミリ秒であった。現状臨床使用される CRT デバイスは 10 ミリ秒または 20 ミリ秒刻みで AV delay を調整でき、 Δ AVD 約 20 ミリ秒は、AV delay の最低調整幅の 1-2 刻み分のみのものでしかない。しかし、AV delay 調整における、脈圧や左室収縮力指標は、AV delay 10 ミリ秒の設定差で有意な変化を生じ得、至適 AV delay の ± 25 ミリ秒の逸脱で、多くが最大脈圧・最大左室収縮を得られなくなるとする報告もある²⁹⁾。AV delay が約 20 ミリ秒違うことは、有意な血行動態指標の変化を生じうる点からも、実臨床でも十分な違いをもたらすものと言える。

VV delay は、UCGの方がやや左室ペーシング先行を選択する傾向を認めたが、有意差を認めず、CRT デバイスの VV delay の調整において、ICG は UCG の代用になりうると考えられる。

6-1. 仮説の検証

今回、AVD-ICG と AVD-UCG の乖離する例は、中等度 MR の存在比率と同じ、即ち 3 割程度と仮定していた。しかし、術後中等度以上の MR のある症例のみならず、対象患者全体でも平均 AVD-ICG が平均 AVD-UCG に比べ有意に短い結果であり、仮説と一致しなかった。AVD-ICG が AVD-UCG に比べ短く導き出される、MR ではない何らかの理由があることが考えられた。

他方 VVD-ICG と VVD-UCG は有意差を認めず、結果も同一であるとした仮説に合致したと捉えた。本研究では AV delay を至適化した後に VV delay を至適化しており、VV delay 至適化施行時の AV delay には有意差があるため、これが統計的に有意とならなかったものの、VVD-ICG と VVD-UCG の中央値に差が出た原因の 1 つに考えられた。

AV delay において、ICG と UCG で同等の結果になると推測された、MR のない、もしくは軽度の患者でも有意差を生じた原因には、先行研究と異なり様々なデバイス設定の患者を全て含んでいることから、先行研究比で ICG の測定誤差を生じやすかった可能性が考えられた。

AVD-ICG と AVD-UCG に有意な差を生じると推測された、CRT デバイス移植後にも中等度または高度の MR を認める例で、AVD-ICG と AVD-UCG の間の正の相関関係が、より弱くなった点については、UCG による AV delay の至適化の方法が必ずしも SV の最大化に寄与していないとする推測に矛盾しない結果と考えた。

6-2. UCG の AV delay および VV delay 至適化の問題点

検者間誤差をはじめとした検査技術の問題は、UCG を用いた評価における完全に回避できない問題の 1 つである¹⁶⁾。UCG を用いた AV delay や VV delay の至適化が、侵襲的方法で計測した 1 回拍出量を増加しえなかったとする過去の報告もある³⁰⁾。

また、至適化の方法にも妥当性を疑問視する指摘がある。AV delay の至適化において、本研究では上述のように左室流入路のドップラーエコー法を用いて評価を行った^{2,31)}。主に左室の前負荷の最大化を狙った至適化の方法である。デュアルチャンバ型ペースメーカーにおける AV delay を、同方法を用いた至

適化を行うと、SVが増加したことが示され¹⁰⁾、CRTデバイスが実用化される以前から、AV delayの至適化の方法として実臨床で多く用いられてきた。CRTデバイスの有効性を示す過去の大規模研究でも、同方法を用いてAV delayの至適化がなされた³²⁾。アメリカ心エコー図学会 Expert Consensusとして、CRTデバイス移植後に、この方法を用いてAV delayの妥当性をスクリーニングすることが提案された²⁶⁾。これらの経緯・背景から、本研究を施行した施設に限らず、多くの施設で今もAV delay至適化の標準方法として用いられている。しかし、一部に前負荷の最大化で脈圧の最大化が得られずむしろ低下してしまう症例があること²⁹⁾が指摘されている。

なお、AV delayの至適化は、本研究のような僧帽弁輪部・左室流入路のドップラー法を用いるだけでなく、ICGと同様に実際の前方拍出量で直接評価する方法もある。本研究のVV delayの至適化と同様に、AV delayも左室流出路のTVI値を指標にして至適かどうかを決める方法である。AV delayを本研究で用いた方法と同様の僧帽弁輪部のドップラー法でまず至適化し、左室流出路のTVIを指標としてAV delayを再度至適化し、その違いを評価した過去の報告がある³¹⁾。左室流出路のTVI値を指標とした至適化した場合、僧帽弁輪部のドップラー波形で判断された至適AV delayでのTVI値より、より長いAV delayが至適と判断され、TVI値のさらなる増加も得られた³¹⁾。左室の前負荷の最大化が、必ずしも1回拍出量の最大化しないことに矛盾しない結果である。本研究でも、前方拍出を直接計測して至適AV delayを決めていたら、AVD-UCGはさらに長い結果であった可能性がある。

僧帽弁輪部のドップラー波形で、観血的手法で計測した1回拍出量の最大化が起こるのは、左心房興奮に続く左室圧のピーク(僧帽弁輪部ドップラー波形のA波のピークに相当する)に左室の機械的収縮が始まる事であり、それは左室拡張末期圧の変化とも異なる独立の指標であるとされる²⁹⁾。

なお、心室のペースング部位の違いでも至適AV delayが異なり、心室の局所性因子が前負荷以外の寄与因子として想定されている²⁹⁾。心室の局所性因子をより反映させる意味では、先にVV delayの至適化を行った上で、AV delayの至適化を行う事も1つの方法であると考えられる。

6-3. ICGによる至適化の問題点

ICGと観血的方法で測定された心拍出量の相関係数は0.7から0.9とされるが、ICGによるSV測定の正確性に影響を与える因子として、心内シャントや逆流性弁膜症、不整脈があげられ、極端に低いもしくは高い心拍出量の症例では正確性の低下が指摘されている²²⁾。ICGの妥当性は、そもそもCRT適応患者のような左室駆出率低下例では、未だ検証が不十分である。CRT後の心機能の経過に関し、Responderとなる場合でも多くは収縮機能の改善効果は通常約半年、早くても3か月以降に顕在化してくるとされる³³⁾。本研究の至適化を行った術後約1週間では、左室駆出率は低下したままであり、低心機能によりICGによるSV測定に誤差を生じた可能性は十分ある。

他に測定誤差を生じる理由には、ICGによるSV算出が、いくつかの仮定や近似に基づいており、これが一部実臨床で不適切な場合があると考えている。仮定には様々なものがあるが、(1)胸郭を固定容積の円筒形もしくは先端を切り取った円錐形として仮定する、(2)電極間距離を実際に計測せずに身長体重での代用する、(3)拍出血流を一定時間一定速度で流れる矩形波形状として捉える、などがある²²⁾。表4のAVD-ICGとAVD-UCGの乖離の寄与因子において、統計的に有意ではないものも含まれるが、年齢(若年であること)・体表面積が大きい事・房室弁の閉鎖不全症が存在することを挙げる。この乖離がICGによるSV予測の測定誤差が原因と仮定すると、(1)(2)(3)のそれぞれの仮定が、実際には無視しえない影響

を与えているためと考える。(1)若年であることは、血管エラスタンスが保ちえており、Windkessel 機能³⁴⁾が働きやすく胸郭を固定容積とした仮定に矛盾する事、(2)電極間距離の身長体重での代用式の整合性が乏しいことが、それぞれ原因として想定される。(3)は、後に詳述する。

6-4. 至適化した AV delay の乖離を来す因子

CRT 症例となる低心機能例での、心拍数一定・心房ペース固定の条件下で ICG と UCG の 2 つの方法で至適化した AV delay の結果の相関係数は 0.67 であったとする報告がある²⁴⁾。さらに強い正の相関性を示す結果の報告もあるが^{20,30)}、本研究では弱い相関関係しか示さず、AVD-ICG は AVD-UCG より有意に短い結果であった。

過去の研究と異なる結果となった原因は複数考えられる。1つは、本研究が心房ペース(19名)とセンシング(23名)の双方を対象としていることである。過去の報告では洞調律(心房センシング)のみ²⁰⁾または心房ペースのみ²⁴⁾のいずれかであったり、固定した AV delay での心房・心室ペース状態でのみの評価であったり³⁰⁾と、より限られた条件のみで評価している。本研究でも、心房ペース例は、統計的な有意差は認めないが、AVD-ICG と AVD-UCG の乖離を生じにくい傾向を認めた。心房センシングの患者は、固定心拍数での心房ペースされている患者より、1拍毎の心拍変動やこれに伴う心房心室興奮時間の変動が大きく、ICG での 1 回拍出量測定結果に影響している可能性が考えられる。

加えて、先の文献のように左室前負荷の最大化で脈圧の最大化が低下する患者が、本研究にも含まれている場合には²⁹⁾、異なる AV delay で実際に 1 回拍出量が増加した可能性がある。加えて、先の方拍出を指標として AV delay を評価した場合、本研究で用いた僧帽弁輪部ドップラー波形指標で至適化した AV delay より、さらに長い AV delay で SV が最大化するとして過去の報告³¹⁾を踏まえると、実際に SV が最大化する AV delay より、AVD-ICG はさらに短く算出されている可能性が考えられる。ただし、AVD-ICG が AVD-UCG より長く算出される症例もあり、平均 AVD-ICG が平均 AVD-UCG より短くなる詳細の理由は定かではない。

6-5. MR と UCG による至適化の問題点

本研究の結果で、CRT デバイス移植術後に中等度から高度の MR を認めることが、AVD-ICG と AVD-UCG の乖離を来す最も強い寄与因子であった。先の報告^{20,30)}では、弁膜症の有無とその程度に関する詳細は記載されていない。

過去により短い AV delay で僧帽弁を逆流する血液量が減少する、即ち逆流率が低下することで、前方拍出量が増加したとする報告がある²⁵⁾。本研究でも、より短い AV delay で僧帽弁逆流率が減少し、前方拍出が増加し、AVD-ICG が AVD-UCG より短く算出され、2 者の結果に乖離を生じた可能性がある。

UCG で僧帽弁輪部のドップラー波形を用いた、前負荷の最大化を指標とした至適化は、左心室の収縮期における総拍出量、即ち大動脈側への前方拍出量と左心房側への逆流量の総和を最大化するのに寄与しても、逆流率の増加を生じた場合、前方拍出量の増加に繋がらなかった可能性がある。UCG で直接前方拍出量を計測する方法は、測定誤差を生じやすいとされ、AV delay の至適化に頻用されない。しかし、上記の観点において、中等度や高度の MR を認める例においては、僧帽弁輪部のドップラー波形を用いず、直接左室流出路で前方拍出量を計測して至適化する方が適していると考えられる。

6-6. MRとICGによる至適化の問題点

ICGは、大動脈内を流れる血液の量や血流速度の変動で生じる胸郭インピーダンスの変化から1回拍出量を算出する。僧帽弁逆流は、血流量も速度も大動脈内のそれらに比べ近似的に無視しうる程度であり、計測に影響しない前提で算出される。よって、前方拍出量と僧帽弁逆流量を別々に算出することはできない。過去の報告では、血液の逆流がある際に得られる胸郭インピーダンスの波形が、逆流がない場合のそれと異なることが報告されている³⁵⁾。この報告で、インピーダンス波形が変化した主な部位は、ICGによるSV計測に直接影響する部位とは異なるが、ICGとUCGを用いた心拍出量計測の比較で、MRの存在しない場合の方がMRの存在する例よりも良好な相関が得られることは、過去にも報告がある³⁶⁾。これらの報告からは、ICGのSV算出過程で近似的に影響僅少としたが、実際にはMRが無視しえない程度にICGによるSV算出に影響している可能性がある。

なお、MRの影響が無視しえないとすると、ICGを用いた至適化を行う際に拡張期にもMRを生じる可能性とその影響も考える必要がある。ICGでは拡張期MRの存在を確認することができないため、本研究においてもAVD-ICGの条件下で拡張期MRを生じていた症例が含まれる可能性がある。拡張期MRによる影響が、ICGによるSV算出時に十分無視しうる小さなものかどうかの確証はなく、ICGによるSV算出に影響を来し、AVD-ICGとAVD-UCGの乖離に寄与していた可能性がある。

6-7. 房室弁の閉鎖不全とICGによる拍出量測定の妥当性

本研究において、CRTデバイス留置術後も中等度および高度のMRを認める例に限定すると、AVD-ICGとAVD-UCGの有意な相関関係が認められなかった。

ICGによるSV予測にいくつかの近似と仮定が使われていることは前述の通りだが、そのうちの1つである、(3)拍出血流を一定時間一定速度で流れる矩形波として捉えるというものが、MRの存在下では適さず、SV予測の不正確性に繋がっている可能性がある。考えられる機序として、第1に僧帽弁逆流による左心房内の乱流形成、第2に僧帽弁を逆流する血液が、上行大動脈内を順行性に流れる血液と同じ向きに流れるものの前方拍出に相当しないこと、第3に下行大動脈内を順行性に流れる血液と僧帽弁を逆流する血液が、お互いに概ね逆向きになること(対向流の形成)を挙げる。これらは、前方拍出された血液が、均一に胸郭内を流れるとした仮定に一致しておらず、無視しえない影響を生じ、実際のSVとICGで算出されるSVとの乖離を生じている可能性がある。単変量解析から、MRのみならず中等度以上のTRも、AVD-ICGとAVD-UCGの乖離の寄与因子である可能性があり、上記の考察に矛盾しないと考えられる。中等度以上のTRがある患者数は少なく、統計的に有意となるには不十分であった可能性がある。また体循環に比べ肺循環は一般的には低圧系であり、胸郭インピーダンスへの影響が、TRはMRに比べてより小さく、有意性を認めるに至らなかった可能性もある。

7. 本研究の臨床的意義

本研究の新規性として、これまでのICGのCRTデバイス至適化に関連した過去の研究と異なり、本研究はペーシング・センシングの設定条件を全く限定せずに解析を行った点がある。対象患者の弁膜症とその程度について十分な情報を持ち合わせた報告も、我々に知る範囲において他には無い。結果、中等度以上のMRの存在が、ICGおよびUCGともに至適化結果の乖離に重要な因子であると新たに判明した。

最終的な結果は、AV delayを至適化した結果に有意差を認める点で、CRTデバイス至適化において、

ICG がそのまま UCG の完全な代替手段になるとは結論はできない。その意味でも、臨床応用範囲は限定的である。UCG より短く導出される事や、MR のある症例で乖離しやすい点を念頭に置く必要があるが、UCG との結果比較で弱い正相関を認めた。測定誤差を生じるさらなる原因の同定が進めば、実臨床で UCG を用いて至適化をするかわりに ICG で代用して適切な至適化ができる可能性は十分ある。CRT デバイスを至適化する方法の選択肢を広げ、より適切な頻度で CRT デバイスの至適化をするのに寄与出来ると考える。一方で、VV delay を至適化した結果は UCG と同等の結果であった点は、ICG は CRT デバイスの VV delay の至適化における代用手段として有効である可能性を示したといえる。

なお、UCG の僧帽弁輪部(左室流入路)のドップラー法による至適化の不適切な点を指摘する報告は過去にも多々あるが、依然同方法で多く至適化が行われている実情がある。これに対し本研究結果は、中等度以上の MR が存在する症例における、僧帽弁輪部(左室流入路)のドップラー法による至適化の不適切性を改めて強調するものである。代わりに左室流出路で TVI 値を計測することでの AV delay の至適化を提案する。

8. 本研究の限界

本研究はまず症例数が全 42 名と少なく、統計評価に十分でない可能性がある。特に、VVD-ICG と VVD-UCG は今回統計的に有意差がないと判断したが、UCG の方が ICG に比べて、より左室ペーシングが先行した状態を至適と判断する傾向が認められた。この点は、十分な患者数の元で再検証をする必要がある。AVD-ICG と AVD-UCG の結果の乖離に影響する因子として有意差を認めたものは、本研究では中等度以上の僧帽弁閉鎖不全症のみであったが、他にも有意な因子が存在する可能性がある。

次に ICG や UCG の両者とも、至適化された AV/VV delay での SV を、最も正確と考えられる観血的方法により計測された SV を同時評価しておらず、本当に同条件下に SV の最大化が得られていたかどうかは不明である。ただし、侵襲的方法との比較は既に過去に検証されその有効性が示されている^{15,19,23)}。

また、臨床経過は評価されておらず、予後の観点で ICG と UCG のどちらの評価が優れているかは結論できない。本研究では過半数の 27 名(64%)が自動至適化機能を持った CRT デバイスを選択され、そのうち 25 名が ICG や UCG による至適化を行った後、ICG もしくは UCG で至適化した結果で維持することなく、再度自動至適化機能を有効にして経過フォローとされた。これは、自動至適化機能が UCG による至適化に比べて心収縮指標や臨床 Composite score において非劣性であることが示されている事¹²⁾、有効な左室ペーシングが、UCG により至適化された AV delay/VV delay に固定しておくよりも頻回に行うことが出来、再同期療法としての有効性がより高いものが期待できる³⁷⁾とした判断による。予後予測においては、自動至適化機能が無いデバイスを留置されている患者、もしくは自動至適化機能を持ち合わせていても、周期的な調整が実行できない房室ブロック患者等に限定し、予後への影響評価はクロスオーバーでの研究やランダム化研究による評価を要する。

9. 結語

我々の研究では、VV delay の至適化において ICG は UCG との同等の結果であった。しかし、AV delay においては、ICG を用いて至適化した AV delay は UCG で至適化した AV delay よりも有意に短い結果であった。若年者・体表面積の大きい患者、房室弁閉鎖不全の患者で、ICG による測定誤差を生じている可能性が考えられた。UCG は、僧帽弁輪部(左室流入路)のドップラー法を用いて至適化すると、心室局所性因子や僧帽弁逆流率の変化により、必ずしも前方拍出量の最大化を来していない可能性がある。代替手法として、左室流出路 TVI 値計測を筆頭に、直接前方拍出を計測する方法を推奨する。総じて、特に CRT デバイス移植術後も中等度以上の MR を認める例は、ICG と UCG それぞれの至適値の乖離を生じやすい結果であり、結果の解釈には注意を要する。

10. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において御指導を頂きました、本学循環器内科学家田真樹教授、青沼和隆教授、五十嵐都准教授に厚く御礼申し上げます。

11. 出典

本学位論文では、International Heart Journal 2020; 61: 896-904 doi: 10.1536/ihj.19-620 に掲載された論文の内容を、インターナショナル・ハート・ジャーナル刊行会の許可を得て再利用している。

12. 参考文献

1. Cleland JG, Clark AL. Delivering the cumulative benefits of triple therapy to improve outcomes in heart failure: too many cooks will spoil the broth. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1234-7.
2. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
3. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
4. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-94.
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38.
6. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl Med* 2010; 363: 2385-95.
7. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014; 370: 1694-701.
8. Chen K, Su H, Xie C, et al. Prognostic implications of QRS duration in third-degree atrioventricular block patients with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *Int Heart J* 2018; 59: 1320-6.
9. Daubert C, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2017; 38: 1463-72.
10. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2993-3001.
11. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation* 2003; 108: 1044-8.
12. Verma N, Boehmer J, Bhargava K, et al. Evaluation, Management, and Outcomes of patients poorly responsive to cardiac resynchronization device therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 2588-603.
13. Martin DO, Lemke B, Birnie D, et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1807-14.
14. Verma N, O'Donnell D, Bassiouny M, et al. Programming cardiac resynchronization therapy for electrical synchrony: reaching beyond left bundle branch block and left ventricular activation delay. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e007489.
15. Belardinelli R, Ciampani N, Costantini C, Blandini A, Purcaro A. Comparison of impedance cardiography with thermodilution and direct Fick methods for noninvasive measurement of stroke volume and cardiac output during incremental exercise in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1293-301.

16. Raphael CE, Kyriacou A, Jones S, et al. Multinational evaluation of the interpretability of the iterative method of optimization of AV delay for CRT. *Int J Cardiol* 2013; 168: 407–13.
17. Drazner MH, Thompson B, Rosenberg PB, et al. Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 993–5.
18. Ovsyshcher I, Zimlichman R, Katz A, Bondy C, Furman S. Measurements of cardiac output by impedance cardiography in pacemaker patients at rest: effects of various atrioventricular delays. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 761–7.
19. Ovsyshcher I, Furman S. Impedance cardiography for cardiac output estimation in pacemaker patients: review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 1412–22.
20. Braun MU, Schnabel A, Rauwolf T, Schulze M, Strasser RH. Impedance cardiography as a noninvasive technique for atrioventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 13: 223–9.
21. Heinroth KM, Elster M, Nuding S, et al. Impedance cardiography: A useful and reliable tool in optimization of cardiac resynchronization devices. *Europace* 2007; 9: 744–50.
22. Fortin J, Haïtchi G, Bojic A. Validation and verification of the Task Force® Monitor. Results of clinical studies for FDA 2001; 510: 014063.
23. Mercado P, Maizel J, Beyls C, et al. Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient. *Crit Care*. 2017; 21: 136. doi: 10.1186/s13054-017-1737-7.
24. TSE H-F, Yu C, Park E, et al. Impedance cardiography for atrioventricular interval optimization during permanent left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26: 189–91.
25. Rossi R, Muia N, Turco V, Sgura FA, Molinari R, Modena MG. Short atrioventricular delay reduces the degree of mitral regurgitation in patients with a sequential dual-chamber pacemaker. *Am J Cardiol* 1997; 80: 901–5.
26. Gorcsan J III, Abraham T, Agler DA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 191–213.
27. Kedia N, Ng K, Apperson-Hansen C, et al. Usefulness of atrioventricular delay optimization using Doppler assessment of mitral inflow in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 780–5.
28. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 483–90.
29. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1163–9.

30. Turcott RG, Witteles RM, Wang PJ, Vagelos RH, Fowler MB, Ashley EA. Measurement precision in the optimization of cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 395-404.
31. Kerlan JE, Sawhney NS, Waggoner AD, et al. Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2006; 3: 148-54.
32. Leon AR, Abraham WT, Brozena S, et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 2298-304.
33. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1615-22.
34. London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999;138:220-4
35. Schieken RM, Patel MR, Falsetti HL, Lauer RM. Effect of mitral valvular regurgitation on transthoracic impedance cardiogram. *Br Heart J* 1981; 45: 166-72.
36. van der Meer NJ, Vonk Noordegraaf A, Kamp O, de Vries PM. Noninvasive measurement of cardiac output: two methods compared in patients with mitral regurgitation. *Angiology* 1999; 50: 95-101.
37. Verma N, Stadler RW, Ghosh S, et al. Influence of automatic frequent pace-timing adjustments on effective left ventricular pacing during cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2017; 19: 831-7.

13. 表/図

(表1) 代表例:胸郭インピーダンス測定による CRT デバイスの至適化の方法

	AV delay 至適化								VV delay 至適化			
AV delay (ms)	60	80	<u>100</u>	120	140	160	180	200	100 (固定)			
VV delay (ms)	0 (固定)								<u>0</u>	20	40	60
心拍数 (回/分)	64	64	64	64	66	69	68	68	64	64	66	69
1 回拍出量 (ml)	59	61	61	59	57	54	54	52	61	58	54	54
心拍出量 (l/分)	3.8	3.9	3.9	3.8	3.8	3.7	3.7	3.5	3.9	3.7	3.6	3.7

AV delay の至適化は、まず VV delay 0 ミリ秒(ms)の条件に固定して施行した。本例の場合当初の AV delay の設定値であった 100 ms から開始し、20 ミリ秒刻みで延長もしくは短縮を行い、1 回拍出量が最大となる値を至適 AV delay と定めた。本例では AV delay が 80 ms と 100 ms の両方で 1 回拍出量 61 ml と最大となった。この様な場合、より長い方(100 ms)を至適値とした。続いて、AV delay を至適値に固定して VV delay の調整を行った。VV delay 0 ミリ秒(左室右室同時ペーシング)から、左室を 20 ミリ秒刻みで先行させて計測した。本例の場合、VV delay 0 ms が最大 1 回拍出量であり、これを至適値とした。

AV delay, AVD=心房心室間伝導時間(Atrio-Ventricular delay)

CRT=心臓再同期療法(Cardiac Resynchronization Therapy)

VV delay=心室間・心室内伝導時間(Interventricular/ Intraventricular delay)

(表 2) 患者背景

	全体 N=42	AVD マッチ群 N=19	AVD ミスマッチ群 N=23	P 値
年齢 (歳)	68±12	71±8	66±12	0.13
男性, n (%)	28 (67%)	12 (63%)	16 (70%)	0.75
体表面積 (cm ²)	1.61±0.19	1.58±0.21	1.63±0.17	0.35
NYHA 心機能分類, n (%)				
II	14 (33%)	6 (32%)	8 (35%)	1.00
III	26 (62%)	12 (63%)	14 (61%)	1.00
IV	2 (5%)	1 (5%)	1 (4%)	1.00
基礎心疾患, n (%)				
虚血性心筋症	12 (29%)	6 (32%)	6 (26%)	0.74
拡張型心筋症	18 (43%)	8 (42%)	10 (43%)	1.00
肥大型心筋症	2 (5%)	1 (5%)	1 (4%)	1.00
サルコイドーシス	8 (19%)	4 (21%)	4 (17%)	1.00
その他・分類不能	2 (5%)	0 (0%)	2 (9%)	0.49

併存疾患, n (%)

高血圧	19 (45%)	10 (53%)	10 (43%)	0.76
糖尿病	19 (45%)	8 (42%)	12 (52%)	0.55
慢性閉塞性肺疾患	8 (19%)	4 (21%)	4 (17%)	1.00
慢性腎臓病	26 (62%)	12 (63%)	14 (61%)	1.00

心電図所見

QRS 幅(ms)	(術前)	165±31	163±29	169±34	0.54
	(術後)	150±25	145±19	155±29	0.16
心房ペーシング, n (%)		24 (57%)	10 (53%)	14 (61%)	0.54

心エコー図所見

左室駆出率 (%)	31±9 (12 - 44)	31±8	30±9	0.62
左室拡張期容積 (ml)	176±64 (149-190)	163±60	186±67	0.26
左房径 (mm)	42±7 (18 - 53)	42±6	42±8	0.93

中等度～高度の弁膜症**僧帽弁閉鎖不全, n (%)**

(術前)	14 (33%)	4 (21%)	10 (43%)	0.19
(術後)	12 (29%)	2 (11%)	10 (43%)	0.037

三尖弁閉鎖不全, n (%)

(術前)	13 (31%)	5 (26%)	8 (35%)	0.74
(術後)	9 (21%)	2 (11%)	7 (30%)	0.15

大動脈弁閉鎖不全, n (%)

(術前)	2 (5%)	1 (5%)	1 (4%)	1.00
(術後)	2 (5%)	1 (5%)	1 (4%)	1.00

内服薬剤, n (%)

ACE 阻害剤/ ARB	34 (81%)	17 (89%)	17 (74%)	0.26
β 遮断剤	36 (86%)	17 (89%)	19 (83%)	0.67
MRA	30 (71%)	15 (80%)	15 (79%)	0.50
アミオダロン	25 (60%)	9 (47%)	16 (70%)	0.21

血液検査所見

血清クレアチニン (mg/dl)	1.3±0.8 (0.5-5.1)	1.3±0.8	1.3±0.9	0.93
総ビリルビン (mg/dl)	1.0±0.7 (0.3-3.8)	0.8±0.5	1.2±0.9	0.12
BNP (pg/ml)	390 [197 - 980]	252 [203 - 818]	460 [190 - 1021]	0.86
ヘモグロビン (g/dl)	12.7±2.3	12.7±2.6	12.7±2.1	0.99

ACE 阻害剤=アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACE=Angiotensin-Converting Enzyme)

ARB=アンジオテンシン受容体拮抗薬 (Angiotensin II Receptor Blocker)

BNP=B タイプ(脳性)利尿ペプチド (B-type (brain) Natriuretic Peptide)

MRA=ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (Mineralocorticoid Receptor Antagonist)

NYHA=ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association)

(表 3) AVD ミスマッチ群内の比較

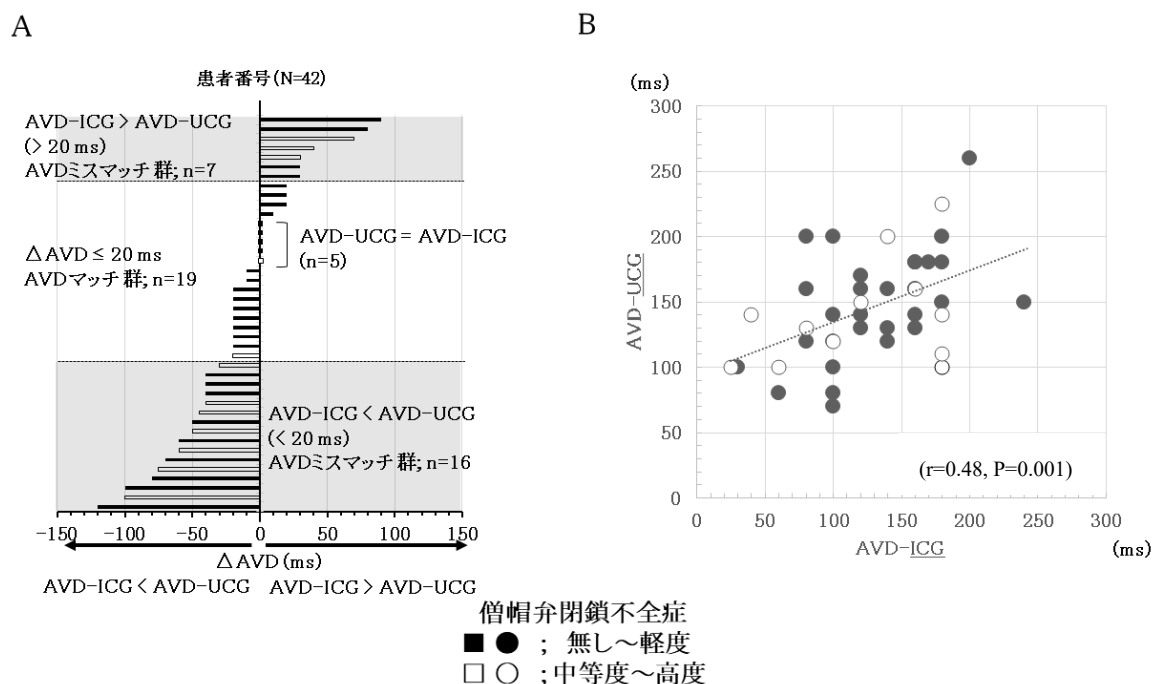
		AVD-ICG<AVD-UCG N=16	AVD-ICG>AVD-UCG N=7	P 値
年齢 (歳)		62±12	75±9	0.018
男性, n (%)		11 (69%)	5 (71%)	1.00
BMI (kg/m ²)		23.3±3.2	21.1±1.8	0.12
心電図所見				
QRS 幅(ms)	(術前)	174±32	159±38	0.33
	(術後)	163±29	139±23	0.068
心房ペーシング, n (%)		6 (38%)	3 (43%)	1.00
心エコー図所見				
左室駆出率 (%)		28±9	35±7	0.10
左室拡張期容積 (ml)		149±28	203±74	0.078
左房径 (mm)		42±6	39±10	0.32
中等度～高度の弁膜症				
僧帽弁閉鎖不全, n (%)	(術前)	7 (44%)	3 (43%)	1.00
	(術後)	7 (44%)	3 (43%)	1.00
三尖弁閉鎖不全, n (%)	(術前)	6 (38%)	2 (29%)	1.00
	(術後)	5 (31%)	2 (29%)	1.00

BMI=Body Mass Index

(表 4) AVD-ICG と AVD-UCG の至適化結果の乖離を来す因子

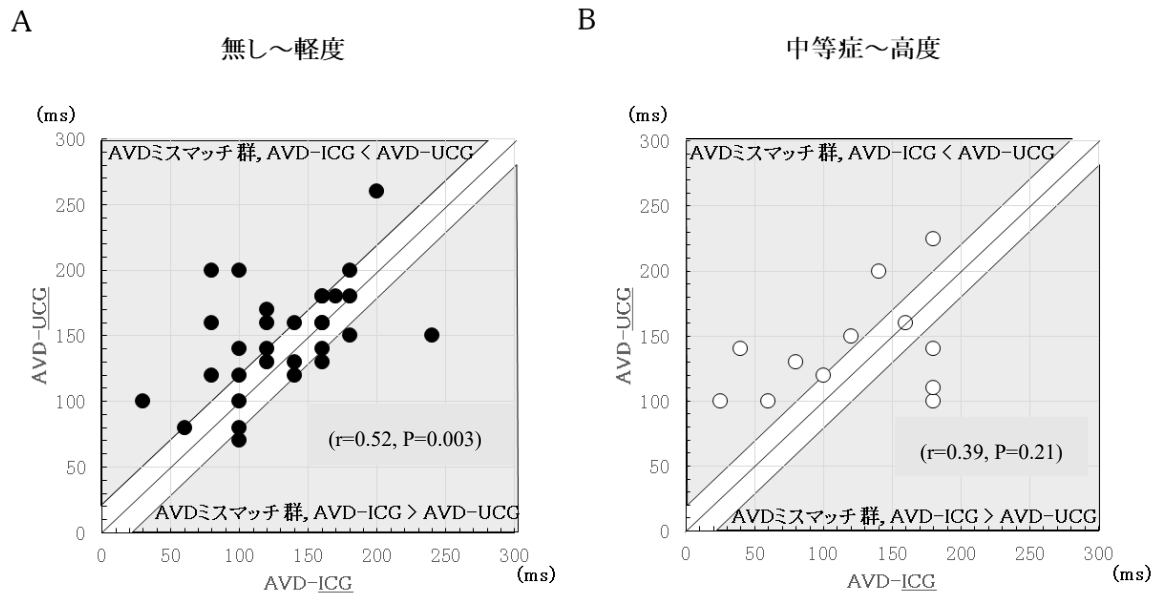
因子	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢, 10 歳増あたり	0.697	0.386 - 1.26	0.23
性別(男性)	1.33	0.368 - 4.83	0.75
体表面積, 0.1 m ² 増加あたり	5.01	0.180 - 140	0.34
NYHA 心機能分類クラス IV	0.818	0.048 - 14.0	0.89
基礎心疾患			
虚血性心筋症	0.765	0.200 - 2.93	0.70
拡張型心筋症	1.06	0.310 - 3.61	0.93
肥大型心筋症	0.818	0.048 - 14.0	0.89
併存疾患			
高血圧	0.692	0.204 - 2.35	0.56
糖尿病	1.50	0.441 - 5.10	0.52
慢性閉塞性肺疾患	0.789	0.169 - 3.69	0.76
慢性腎臓病	0.907	0.259 - 3.18	0.88
心電図検査所見			
QRS 幅, 10 ms 増加あたり	1.02	0.992 - 1.05	0.15
心房ペーシング	0.579	0.169 - 1.98	0.38
心エコー図検査所見			
左室駆出率, 10% 増加あたり	0.979	0.506 - 1.89	0.95
左室拡張末期容積, 10 ml 増加あたり	1.01	0.995 - 1.02	0.25
左房径, 10 (mm) 増加あたり	0.908	0.806 - 1.02	0.12
術後中等度～高度弁膜症			
僧帽弁閉鎖不全症	6.54	1.22 - 35.1	0.029
三尖弁閉鎖不全症	3.72	0.670 - 20.6	0.13
大動脈弁閉鎖不全症	0.818	0.048 - 14.0	0.89
血液検査所見			
log [BNP (pg/ml)], 1 増加あたり	0.988	0.375 - 2.61	0.98
ヘモグロビン, 1 g/dl 増加あたり	1.00	0.770 - 1.30	1.00

(図 1)



- A. 胸郭インピーダンス測定により至適化された AV delay (AVD-ICG)および心エコー図検査で至適化された AV delay (AVD-UCG)の比較。 Δ AVD が負の値であることは、AVD-ICG が AVD-UCG よりも短いことを示唆する。19 名(45%)は、2 者の結果が 20 ミリ秒以内の AVD マッチ群に該当した。過半数の患者で Δ AVD 陰性であった。術後僧帽弁閉鎖不全症が中等度以上に残る症例(白抜け)は、AVD ミスマッチに寄与し、多くが AVD ミスマッチ群であった。
- B. AVD-ICG と AVD-UCG には弱い正の相関が認められた($r=0.48, P=0.001$)。術後に中等度以上の僧帽弁閉鎖不全を認めた患者(白抜け印)に限ると、有意な相関性を認めなくなり($r=0.39, P=0.21$)、逆にこれらの患者を除いたものは、AVD-ICG と AVD-UCG の相関はやや強いもの($r=0.52, P=0.003$)となった。

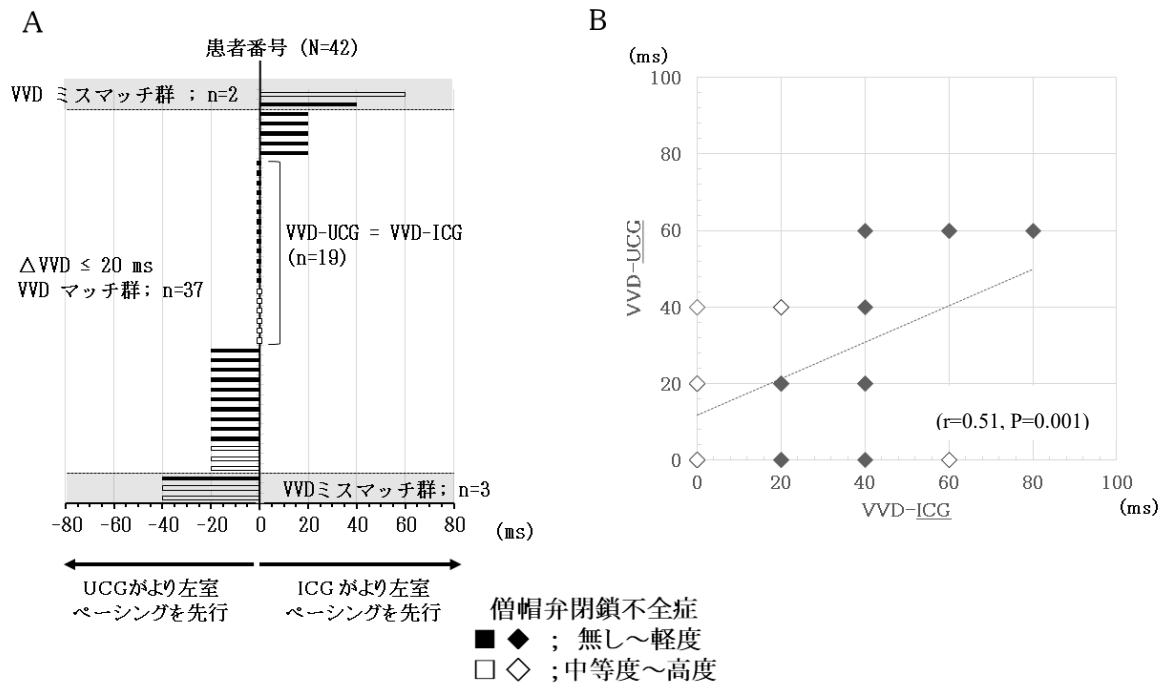
(図 2)



僧帽弁閉鎖不全の程度別に、軽度までの症例を黒点、中等度から高度の例を白点で示す。
グラフ内背景の白色の部分にある点は AVD マッチ群の患者に相当し、灰色の部分にある患者は AVD ミスマッチ群に相当する。

- A. 術後僧帽弁閉鎖不全症を認めない、もしくは存在しても軽度にとどまる患者 30 名のみ限定すると、AVD-ICG と AVD-UCG の間にやや強い正の相関関係が認められた($r=0.52$, $P=0.003$)。
- B. 他方、術後僧帽弁閉鎖不全症が中等度から高度を認める 12 名では、AVD マッチ群は 2 名のみで、かつ AVD-ICG と AVD-UCG の有意な相関関係は認められなかった($r=0.39$, $P=0.21$)

(図 3)



- A. 胸郭インピーダンス測定により至適化された VV delay (VVD-ICG)および心エコー図検査で至適化された VV delay (VVD-UCG)の比較。19名(45%)は、2者の結果が同じで、これらの患者を含む37名(88%)がVVD マッチ群に相当した。
- B. VVD-ICGとVVD-UCGには弱い正の相関が認められた($r=0.51$, $P=0.001$)。