

[299]

氏 名（本籍）	よし だ けんたろう 吉 田 健太郎（千 葉 県）		
学 位 の 種 類	博 士（医 学）		
学 位 記 番 号	博 甲 第 5113 号		
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	<b>Effect of triangle ventricular pacing on haemodynamics and dyssynchrony in patients with advanced heart failure: a comparison study with conventional bi-ventricular pacing therapy</b> (心室 3 点ペーシング法が重症心不全患者の血行動態および心室同期不全に及ぼす効果：心室 2 点ペーシング法との比較研究)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	榊 原 謙
副 査	筑波大学准教授	医学博士	鬼 塚 正 孝
副 査	筑波大学准教授	医学博士	鴨 田 知 博
副 査	筑波大学講師	博士（医学）	榎 本 佳 治

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### （目的）

心臓同期不全とは、心室の一部における電氣的伝導遅延および機械的収縮遅延により心室の全体的な収縮時相が乱れる現象である。早期に興奮する部位では弛緩も早期となり、この結果、心室は容積の縮小よりもむしろ形態の変化にエネルギーを費やすことになり心室の収縮効率が低下する。幅の広い QRS により示される心臓同期不全の発生率は、心不全の重症度に伴って増加する。進行した心不全患者の約 3 分の 1 において同期不全が存在し、予後不良因子のひとつとされている。このような心不全患者に左室を多点からペーシングすることで左室の収縮を同期させる治療を心臓再同期療法（Cardiac Resynchronization Therapy: CRT）と呼び、通常は左室側壁と右室心尖部の 2 点からペーシングすること（Bi-ventricular pacing: Bi-V）で収縮の同期不全を是正する。欧米の大規模臨床試験において同治療が総死亡を有意に低下させることが示されている一方で、QRS 幅に基づく CRT 適応基準を満たす症例に同治療を導入しても、約 2～3 割の症例ではその効果が得られない（Non-responder）という問題が存在する。

不十分な適応基準に基づく不適切な患者選別が Non-responder を生む原因の一つとして挙げられるが、近年欧米を中心に行われた臨床試験では、左室同期不全をより正確に検出し Non-responder を減少させ得るパラメーターは見出されなかった。その一方で、患者選別が適切であっても、ペーシングによる再同期が不十分な場合にも Non-responder が生じることとなる。その視点から、より効果的なペーシングによる左室再同期を目指すことに焦点を当てて我々が開発した新たなペーシング法が“Triangle Ventricular Pacing”（Tri-V）である。これは通常の Bi-V に加えて、3 つ目のペーシング部位として右室流出路からのペーシングを成立させる手法であり、左室のより高度な再同期を期待するものである。本研究の目的は Tri-V が生み出す左室再同期効果を通常の Bi-V と比較することで、左室再同期における Tri-V の優位性を実証することである。

#### (対象と方法)

本研究の対象は 21 名の薬物治療抵抗性の重症心不全患者（平均年齢  $64 \pm 12$  歳，男性 14 名）である。NYHA 分類 III 度以上の重症心不全を有し，左室駆出率は 35% 以下，左脚ブロック型の幅の広い QRS ( $>120\text{ms}$ ) を呈することが適応基準であった。心房細動例は除外された。心不全の機序は虚血性が 5 名，非虚血性が 16 名であった。心室出力を 2 チャンネルしか持たない通常の CRT ペースメーカを用いて 3 点ペーシングを成立させるための方法は以下の如くであった。まず，特殊な Y コネクターをペースメーカ本体の右室リード接続端子に接続し右室ペーシング出力を陰極と陽極に分離，陽極には右室心尖部リードを，陰極には右室流出路リードを接続した。ここで High-output pacing 下（平均出力  $3.9 \pm 1.9 \text{ V}/0.4 \text{ ms}$ ）に右室心尖部において陽極ペーシングを発生させることで 3 点ペーシングを成立させた。左室ペーシング，心房ペーシングは一般的手法が採られた。Base line（洞調律），Bi-V（右室心尖部 + 左室側壁ペーシング），Tri-V（右室心尖部 + 左室側壁 + 右室流出路ペーシング）下に，Swan-Ganz カテーテル，Micro-manometer-tipped カテーテル（特殊な Pig tail カテーテル）を使用して各種血行動態指標を計測した。併行して心エコー図法（Vivid 7 system）により左室 12 箇所における QRS から最大収縮速度到達までの時間（Ts; the time to peak myocardial velocity during the systolic phase）を測定し，左室同期不全の程度を定量化した。

#### (結果)

術中の血行動態および心エコー図検査の指標は以下の通りであった。QRS 幅 (ms) : Baseline  $183 \pm 36$ , Bi-V  $153 \pm 30$ , Tri-V  $135 \pm 19$  ( $p < 0.01$ ; Bi-V との比較，以下同様)，左室最大収縮期圧変化率 ( $dP/d_{\max}$ ) (mmHg) : Baseline  $746 \pm 165$ , Bi-V  $909 \pm 186$ , Tri-V  $959 \pm 195$  ( $p = 0.04$ )，心拍出量 (L/min) : Baseline  $3.1 \pm 1.0$ , Bi-V  $3.4 \pm 1.1$ , Tri-V  $3.8 \pm 1.2$  ( $p < 0.001$ )，Ts-SD (ms) (Standard deviation of Ts for the 12 segments) : Baseline  $54.0 \pm 35.0$ , Bi-V  $33.6 \pm 15.3$ , Tri-V  $22.4 \pm 8.1$  ( $p = 0.03$ )。Tri-V は Bi-V に比して有意に血行動態および心エコー指標を改善させ，より高度な左室再同期効果を有することが示された。

#### (考察)

正常心におけるヒスーブルキンエ線維を介した左室興奮は前壁 / 中隔領域に始まる。Bi-V 下には，同領域はペーシング部位である右室心尖部および左室側壁の双方から遠いため，興奮開始が遅延することが報告されている。3 次元で左心室の興奮伝播を表示することが可能な Electroanatomical mapping system を使用して電氣的な再同期効果を検証したところ，Tri-V においては右室流出路からのペーシングが有効に作用して Bi-V 下に認められる前壁 / 中隔の興奮遅延が生じないことが判明した。心エコーによる機械的な再同期効果の検証においても，Bi-V 下には収縮遅延が生じていた前壁領域の収縮が Tri-V 下には是正されていることが証明された。つまり，電氣的にも（心筋の電氣的興奮），機械的にも（心筋の実際の収縮），左室前壁 / 中隔領域の良好な再同期が得られたことが示され，これが Tri-V の再同期効果が Bi-V に勝る主因であると考えられた。

#### (結論)

Tri-V は右室流出路からの追加ペーシングにより左室前壁領域の良好な再同期を得ることに成功し，その結果，Bi-V に比して有意に同期不全，左室機能を改善させた。Tri-V は Non-responder を減少させる可能性をもった治療法である。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では，心室同期不全を原因とする心不全の症例において心室 2 点ペーシングよりも 3 点ペーシングを採用した方が，より有効な心室同期効果が得られることを示した。なお本論文は，吉田健太郎氏が筆頭著者として European Heart Journal にすでに掲載が決まっている。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。