トピックス

Ⅳ. 予後・QOLの改善を目指す治療法の選択

2. 心臓再同期療法

岡村 英夫 草野 研吾

要 旨

約 10 年前に登場した心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy : CRT)は慢性心不全患者のQOLの改善のみならず, 生命予後をも改善する治療法として発展し, 今では慢性心不全治療のひとつの柱となった。さらに, より早期の心不全例におけるCRTの有効性も示され, その適応は拡大しつつある。一方で治療不応性の症例や, 左室ペーシングリード留置部位の制約などの課題も残る。

〔日内会誌 103 : 387~392, 2014〕

Key words 心室再同期療法, dyssynchrony, QRS幅, non-responder

はじめに

心筋症の中でも収縮機能低下による心不全を繰り返す慢性心不全の治療法として, 心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy : CRT) は確立した。CRTは心不全患者の心不全症状を軽減し, QOL (quality of life) を改善するのみでなく, 生命予後をも改善することが, 多くの臨床試験により証明されてきた。心不全患者では致死性不整脈による突然死の予防も重要であり, 除細動機能のついたCRT with defibrillator (CRT-D) が多くの症例で使用される。これらCRTおよびCRT-Dの適応については, 不整脈の非薬物療法治療ガイドライン (2011 年改訂版)¹⁾を基に決定することになるが, ガイドラインが発表された後にも新たなエビデンスが数多

く発表されており, 常にアップデートしてゆく姿勢が必要である。現在までのCRTの発展を振り返り, 有用性のエビデンスと今後の課題について考える。

1. QOLと生命予後の改善

重症心不全患者の多くが心電図上左脚ブロック型心電図を呈し, 心エコーで左室収縮の非同期性 (dyssynchrony) とそれに伴う僧帽弁の逆流を認めることが多いことに着目し, 両室ペーシングにより左室収縮の効率化を図る治療がCRTである。2002 年に発表されたMIRACLE Study²⁾では, New York Heart Association (NYHA) 分類クラスIIIまたはIV, QRS幅 130 ms以上, 左室駆出率 (EF) 35% 以下の患者を対象に, CRTが6分間歩行距離, QOLスコアを改善し, 心不

国立循環器病研究センター

Cardiomyopathy : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : IV. Selection of Therapy for Improvement of Prognosis and QOL ; 2. Cardiac resynchronization therapy.

Hideo Okamura and Kengo Kusano : National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan.

トピックス

図1. MIRACLE Studyが示したCRTの有効性

NYHAクラスⅢまたはⅣ、QRS幅 130 ms以上、左室駆出率 35%以下の低心機能患者を対象としCRT植込みの有無に割り付けた大規模試験。左図のように6分間歩行距離、QOLスコアは従来治療に比較し改善が大きく、右図のように心不全増悪による再入院率も有意に低下した。

(文献2より改変引用)

図2. COMPANION Studyが示したCRTとCRT-Dの有効性

NYHAクラスⅢまたはⅣ、QRS幅 120 ms以上、EF35%以下の患者を対象にCRT-P (CRT-pacemaker)、CRT-D、薬物治療の3群に振り分けた試験。CRT-P、CRT-Dともに有意に死亡または入院を減少させた。

(文献3より改変引用)

全増悪による再入院率も有意に低下させることを報告し、一躍脚光を浴びた(図1)。一方で低心機能患者では致死性不整脈による突然死リスクが高いことも知られており、植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator: ICD)はこうした低心機能例の生命予後を改善する治療として欠かせないことが知られている。した

がって、CRTの登場に遅れること数年で除細動機能の備わったCRT-Dが登場したのは当然の成り行きである。2004年にはCOMPANION Study³⁾が発表され、CRTとCRT-Dが慢性心不全患者のQOLのみでなく予後をも改善させることを報告した。この試験では、NYHAクラスⅢまたはⅣ、QRS幅 120 ms以上、EF 35%以下の低心機能患者を対象とし、薬物治療、CRT、CRT-Dの3群で比較が行われ、CRT、CRT-Dともに薬物治療に比して死亡または再入院のイベントが有意に低下することが報告された(図2)。このようにCRT登場当時はNYHAクラスⅢまたはⅣの進行した心不全患者が対象となり、数多くのエビデンスが発表されCRTは心不全治療のひとつの柱として確立した。

2. CRT適応の拡大へ

CRTの有効性が示されるに従い、より早期にCRTを導入することで心不全の進展を予防できるのではないか、という研究がすすめられた。2008年に発表されたREVERSE Study⁴⁾はNYHAクラスⅠまたはⅡ、QRS幅 120 ms以上、EF 40%

図3. RAFT Studyが示した軽症心不全に対するCRTの有効性

NYHAクラスIIまたはIII, QRS幅120 ms以上またはペースングQRS幅200 ms以上, EF 30%以下の心不全患者を対象にCRT-DとICDの2群間で心不全による死亡または入院イベントの発生率を比較. NYHAクラスに関わらず, ICD群に比べCRT-D群でイベントは有意に減少した. (文献6より改変引用)

以下の心不全患者を対象におけるCRTの効果を検討した試験であり, CRTにより左室のreverse remodelingが得られ, EFが改善することを報告した. また, 心不全による再入院までの期間もCRTにより延長することが示された. 2009年に発表されたMADIT-CRT Study⁵⁾も同様にNYHAクラスIまたはIIの患者を対象とし, 軽症の心不全におけるCRT-Dの有用性を示した. また, NYHAクラスIIまたはIIIの患者を対象としたRAFT Study⁶⁾が2010年に発表され, NYHAクラスIIとクラスIIIにおいてCRT-Dの有用性に違いがないことを示し, より早期のCRTの有効性を確かなものとした(図3). 現在の不整脈の非薬物療法治療ガイドライン(2011年改訂版)¹⁾を表に示す. NYHAクラスIIやQRS幅150 ms以上に関する適応も一部含まれるが, ここに示したような最近のエビデンスの結果が次回改定時に反映され, 適応が拡大するものと予想される.

3. CRTの効果は予測できるか

CRTが慢性心不全治療として普及する中で,

効果が十分に現れない治療不応症例(non-responder)が約30%存在することが明らかになってきた. 従って術前に治療反応症例(responder)を予測できないか, 様々な指標が探索されてきた. 最も有効な予測手段として期待されてきた心エコー検査であるが, 種々の心エコー指標からresponderの予測因子を検討したPROSPECT Study⁷⁾はdyssynchronyの有無を含め, どの単一指標もresponderを予測するに至らないという結果に終わった. 前述のMADIT-CRT Studyのサブ解析においてCRT-Dの恩恵をうけた患者は自己QRS幅が150 msec以上であり, 心電図波形による解析では左脚ブロック型が有効であることが報告された. RAFT Studyにおいても自己QRS幅150 ms以上がCRT-Dの効果が発揮される因子であり, 自己QRS幅が十分広いことが最大の予測因子といえる. 逆に, QRS幅が狭くてもdyssynchronyがあればCRTの効果が発揮されるのではないか, という期待がもたれてきたが, エコー上左室dyssynchronyを認めるQRS幅130 m未満のNYHAクラスIIIまたはIVの患者を対象としたEchoCRT Study⁸⁾ではCRTの有無で総死

トピックス

表. CRTおよびCRT-D植込みのガイドライン（文献1より抜粋引用）

心臓再同期療法（CRT-P）

Class I：

1. 最適の薬物治療でもNYHAクラスⅢまたは通院可能な程度のクラスⅣの慢性心不全を呈し、左室駆出率 35%以下、QRS幅 120 msec以上で、洞調律の場合。

Class II a：

1. 最適の薬物治療でもNYHAクラスⅢまたは通院可能な程度のクラスⅣの慢性心不全を呈し、左室駆出率 35%以下、QRS幅 120 msec以上で、心房細動を有する場合。
2. 最適の薬物治療でもNYHAクラスⅢまたは通院可能な程度のクラスⅣの慢性心不全を呈し、左室駆出率 35%以下で、徐脈に対してペースメーカーが植込まれ、または予定され、高頻度に心室ペースングに依存するかまたはそれが予想される場合。

Class II b：

1. 最適の薬物治療でもNYHAクラスⅡの慢性心不全を呈し、左室駆出率 35%以下で、徐脈に対してペースメーカーの植込みが予定され、高頻度に心室ペースングに依存することが予想される場合。

両室ペースング機能付き植込み型除細動器（CRT-D）

Class I：

1. 最適の薬物治療でもNYHAクラスⅢまたは通院可能な程度のクラスⅣの慢性心不全を呈し、左室駆出率 35%以下、QRS幅 120 msec以上、洞調律で、植込み型除細動器の適応となる場合。

Class II a：

1. 最適の薬物治療でもNYHAクラスⅢまたは通院可能な程度のクラスⅣの慢性心不全を呈し、左室駆出率 35%以下、QRS幅 120 msec以上、心房細動を有し、植込み型除細動器の適応となる場合。
2. 最適の薬物治療でもNYHAクラスⅡの慢性心不全を呈し、左室駆出率 30%以下、QRS幅 150 msec以上、洞調律で、植込み型除細動器の適応となる場合。
3. 最適の薬物治療でもNYHAクラスⅢまたは通院可能な程度のクラスⅣの慢性心不全を呈し、左室駆出率 35%以下で既に植込み型除細動器が植込まれ、または予定され、高頻度に心室ペースングに依存するかまたはそれが予想される場合。

Class II b：

1. 最適の薬物治療でもNYHAクラスⅡの慢性心不全を呈し、左室駆出率 35%以下、植込み型除細動器の植込みが予定され、高頻度に心室ペースングに依存することが予想される場合。

図 4. EchoCRT Studyが示したQRS幅の狭い症例におけるCRTの非有効性

NYHAクラスⅢまたはⅣ、QRS幅 130 ms未満でエコー上左室dyssynchronyを認める心不全患者を対象にCRTの効果を検討。死亡または心不全入院はCRTの有無で差はなく、死亡のイベントはCRT群で多く発生した。

（文献8より改変引用）

亡または心不全入院に差を認めず、逆に死亡のみの発生はCRT群に有意に多く発生し、QRS幅の狭い患者におけるCRTは逆効果となる可能

性が示された（図4）。この原因は明らかではないが、CRTの適応を考える際には、エビデンスに基づき十分検討する必要がある。CRTデバ

図 5. MADIT-CRT Studyのサブ解析が示した左室リード留置部位によるCRT効果の相違
左室リードの留置部位と心不全または死亡のイベントの発生の関係をみた。長軸方向には心基部，中央部，心尖部の3区分に分類したところ，心尖部に留置した場合はそれ以外の部位に留置した場合に比較しイベントの発生が多かった。
(文献 11 より改変引用)

スは両室ペーシングを行うことを前提とし設計されているため長いAV間隔の設定ができず，CRTが無効だからといって自己QRSに戻そうとしても，I度房室ブロック例では強制的に心室ペーシングが入ってしまうことがあり注意が必要である。

4. non-responderを減らすための工夫

心不全患者に心房細動の合併は少なくない。心房細動患者におけるCRTの有効性は示されているが⁹⁾，CRTの恩恵をうけるためには自己脈を十分に抑制して両室ペーシングに依存させる必要がある。このため，β遮断薬等の薬物で房室伝導を抑えるのが困難な場合には，房室結節アブレーションも積極的に検討されるべきである¹⁰⁾。

また，CRTの効果を予測する上で自己QRS幅は最も重要な要素であることは前述のとおりであるが，CRTの効果は左室ペーシングリードの留置部位に左右されることは十分予想される。前述のMADIT-CRT Studyのサブ解析¹¹⁾で左室リードの留置部位の違いによる効果の違いが検討され，左室リードが心尖部領域か否かにより効果に差があることが報告された (図 5)。RE-

VERSE Studyのサブ解析¹²⁾でも心尖部領域の留置例は予後が悪い。non-responderを減らすためには，左室心尖部領域からのペーシングは可能な限り避ける必要がある。左室リードの留置部位は冠静脈枝の分布に依存するだけでなく，枝の太さ，屈曲，横隔神経刺激などにより選択肢が極端に制限されることもあり，術者が自由に選べない症例も存在する。近年では左室4極リードを使用するなど，心尖部からの左室ペーシングを避ける様々な工夫が必要となることも珍しくない。

おわりに

CRTは慢性心不全治療に対する確立された治療であり，遅きに失することなく軽症例からの積極的な適応が望まれる。一方でnon-responderが存在することや，CRTが心不全を悪化させることもありうることに留意し適応を決定すべきである。特に自己QRS幅に注目することが重要である。さらに，植込み時には合併症に注意するとともにリードの留置部も配慮するなどの工夫が求められる。CRTは薬物療法やリハビリテーションなど，その他の心不全治療との総合治療

トピックス

のひとつであり，最大限有効に活用することが望まれる．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 奥村 謙, 他：不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度合同研究班報告). 日本循環器学会, 他編.
- 2) Abraham WT, et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346: 1845-1853, 2002.
- 3) Bristow MR, et al: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350: 2140-2150, 2004.
- 4) Linde C, et al: Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 52: 1834-1843, 2008.
- 5) Moss AJ, et al: Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 361: 1329-1338, 2009.
- 6) Tang AS, et al: Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 363: 2385-2395, 2010.
- 7) Chung ES, et al: Results of the prediction of response to CRT trial. *Circulation* 117: 2608-2616, 2008.
- 8) Ruschitzka F, et al: Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa1306687, 2013.
- 9) Delnoy PP, et al: Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol* 99: 1252-1257, 2007.
- 10) Ferreira AM, et al: Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 10: 809-815, 2010.
- 11) Singh JP, et al: Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial. *Circulation* 123: 1159-1166, 2011.
- 12) Thebault C, et al: Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J* 33: 2662-2671, 2012.