



Cardiac resynchronization therapy improves left atrial reservoir function through resynchronization of the left atrium in patients with heart failure with reduced...

Dokuni, Kumiko

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2021-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7907号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007907>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Cardiac resynchronization therapy improves left atrial reservoir function through resynchronization of the left atrium in patients with heart failure with reduced ejection fraction

心臓再同期療法は、収縮不全心における左室非同期の改善のみならず、

左房再同期による左房リザーバー機能の改善をもたらす

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学
(指導教員：平田 健一 教授)
堂國 久美子

【背景】

近年、我が国では心疾患による死亡率は増加の一途をたどっており、平成10年以降は悪性新生物に次ぐ死因の第2位となっている。中でも特に慢性心不全による死亡率は高く、現在大きな社会問題となっている。慢性心不全は高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病および、これに基づく冠動脈疾患や心筋障害により左室駆出率 (Ejection fraction: EF) が低下することにより生じることが多いが、収縮不全心を基盤とした心室内伝導障害が生じると、その予後はさらに悪化する。

また、心室内伝導障害は同期不全をもたらすことにより、左室の収縮能、拡張能ともに低下させ、慢性心不全患者の予後を悪化させる大きな要因となっている。これに対して、心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy: CRT) は電気刺激により心室内電導障害を改善させることによって心室の収縮効率を上げ、慢性心不全患者の予後を改善させる治療法である。

一方、慢性心不全において左房機能は重要な予後規定因子であることが多くの研究によって明らかになっている。肺静脈圧を上昇させることなく、十分な左室前負荷を担保するのが左房機能の本質であり、特に慢性心不全においては、左房は上昇した左室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure: LVEDP) を肺静脈に伝搬させないための重要な機構となっている。

これまで左室同期不全が左房機能に与える影響、および CRT の左房機能への影

響について検討した研究は極めて少ない。左房壁は僧帽弁輪を介して左室壁と隣接しており、左室の非同期的な収縮・拡張は左房の非同期にもつながると考えられ、左房リザーバー機能に影響を与えるのではないかという予想が立てられる。

今回我々は、①左室同期不全は左房非同期を通じて左房機能、特にリザーバー機能へ悪影響を与えているのではないか、②CRTにより左房非同期は改善し、障害された左房リザーバー機能が改善するのではないか、③さらに CRT 後に左房の再同期が得られない症例は予後が悪いのではないかという仮説を立て、それぞれ検証した。

【方法】

左室同期不全を有する収縮不全心 (EF < 40%) で、当院当科において CRT を受けた電気的同期不全 (QRS 幅 > 130 ms) を有する慢性心不全患者 40 人と、電気的同期不全のない (QRS 幅 ≤ 130 ms) 収縮不全心 28 人のベースラインでの経胸壁心エコー図検査における心機能の指標を後ろ向きに比較検討した。また、CRT 施行群では、CRT 施行後 6 か月の時点での経胸壁心エコー図検査の指標を収集し、CRT 前後での心機能を比較検討した。なお、CRT 施行群においては、CRT 後 24 か月間の心血管イベント (死亡、心室細動・心室頻拍といった致死的不整脈の発生、ICD(植え込み型除細動器: implantable cardioverter defibrillator)ショック作動、および心不全入院) についても解析し検討した。なお、収縮不全心群と年齢性別をマッチさせた 20

人の心機能正常群をベースライン比較のために選別した。

左房機能の比較検討のため、経胸壁心エコー図検査において 2D speckle-tracking 法を用いて、左房のストレイン解析を行った。左房リザーバー機能の指標として、心室収縮期における左房長軸方向の進展率を left atrial -global longitudinal strain (LA-GLS) として数値化した。また、左室壁の非同期的な収縮および拡張が、左房心筋運動における同期不全を起こす可能性を探るため、左房壁を 12 の領域に区分し、それぞれの領域のストレイン値が最大になるまでの時間のばらつきを LA time-diff と定義し、左房の非同期の指標とした。左室に関しても、非同期の指標として LV time-diff を左房と同様に計測し、左室非同期の指標とした。なお、CRT 施行後 6 か月の時点での左室収縮末期容積が 15%以上減少した場合に、CRT responder と定義した。

【結果】

ベースライン比較では、収縮不全心患者の左房容積係数 (left atrial volume index : LAVi) は心機能正常群と比較して有意に大きく (46 ± 16 vs. 30 ± 14 mL/m², $P < 0.01$)、LA-GLS は有意に小さかった (13.0 ± 4.8 vs. $30.6 \pm 10.7\%$, $P < 0.01$)。面白いことに左室非同期の指標である LV time-diff が、収縮不全心では正常群と比較して有意に大きかっただけでなく (381 ± 178 vs. 177 ± 62 ms, $P < 0.01$)、左房非同期の指標である LA time-diff も有意に大きかった (298 ± 136 vs. 186 ± 78 ms, $P < 0.01$)。なお、収縮不全心の中でも、

電氣的同期不全を有する群でより顕著に LA time-diff は大きかった。

40 人の CRT 施行群は全て 24 か月後までイベントの調査が可能であり、その内訳は死亡 0 人、ICD 適切作動 3 人、心不全入院 6 人であった。CRT responder 群 (31 人) では CRT 前に比較して LAVi の低下 (from 48 ± 17 to 37 ± 18 mL/m², $P < 0.05$)、LA-GLS の上昇 (from 11.9 ± 4.7 to $19.6 \pm 10.1\%$, $P < 0.05$) および LA time-diff の低下 (from 338 ± 123 to 245 ± 141 ms, $P < 0.05$) を認めたが、non-responder 群 (9 人) では CRT 前後でどの指標も変化しなかった。ROC 曲線による解析では、心血管イベントを予測する cut-off 値は、6 か月後の LA time-diff 値が 202 ms、LA-GLS 値が 14.6%であった。また、CRT 群全体における解析では、6 か月後の時点の LA time-diff < 202 ms の群と、LA-GLS > 14.6%の群で有意に心血管イベントが少ないことが判明した。なお、CRT responder 群のみの解析では、6 か月後の時点で LA time-diff > 202 ms の群では、24 か月にわたる観察期間においてほとんど心血管イベントを認めなかった。

【考察】

左室収縮不全を有する患者は、正常群と比較し左房拡大が顕著であり、LA-GLS の低下と LA time-diff の増大を認めたことから、左房リザーバー機能が障害されていることが示唆された。これは電氣的同期不全を有する収縮不全心でより顕著に認められ、左室の同期不全が左房の同期不全とそれに伴うリザーバー機能の低下を引き起

こすと考えられた。また CRT responder 群では、治療 6 か月後に有意に LA-GLS が上昇し、LA time-diff は縮小した。これは、CRT が左室だけでなく左房の同期不全を改善し、左房リザーバー機能の改善につながったためと考えられた。特記すべきことは、CRT 後 6 か月の時点で LA-GLS が高い群と LA time-diff が小さい群で、心血管イベントが有意に少なく、CRT responder 群のみの解析では 6 か月後に LA time-diff が小さい群でほとんど心血管イベントが観察されなかったことである。これは CRT による左室の再同期に加えて、左房の再同期がリザーバー機能を改善させ、肺静脈血流うっ滞の解除および肺うっ血の改善をもたらされたことが予後の改善につながったのではないかと考えられた。今回の後ろ向き研究では、イベント数が少ない (N=9) ことから CRT 後の予後予測因子を探るための多変量解析は施行できなかったが、CRT 後の左房リザーバー機能と左房同期不全の評価を行うことで、患者の予後予測につながると考えた。また CRT 後に残存する左房同期不全の改善につながる新たな治療法が収縮不全心患者の予後改善につながる可能性があると考えた。

【結語】

収縮不全心では左房リザーバー機能の低下を認め、それは左室同期不全のある患者で顕著であった。CRT は左室だけでなく左房を再同期させることで、左房リザーバー機能を改善させ、CRT 後の慢性心不全患者の予後も改善させた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3007 号	氏 名	堂 國 久美子
論文題目 Title of Dissertation	<p>Cardiac resynchronization therapy improves left atrial reservoir function through resynchronization of the left atrium in patients with heart failure with reduced ejection fraction</p> <p>心臓再同期療法は、収縮不全心における左室非同期の改善のみならず、左房再同期による左房リザーバー機能の改善をもたらす</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 河野 誠司 Chief Examiner</p> <p>副 査 見土 裕三 Vice-examiner</p> <p>副 査 石田 達郎 Vice-examiner</p>		

(要旨は1, 000字~2, 000字程度)

【背景】慢性心不全は、種々の原因で左室駆出率 (EF) が低下することにより生じることが多いが、収縮不全心を基盤とした心室内伝導障害が生じると、その予後はさらに悪化する。心室内伝導障害は同期不全をもたらし、左室の収縮能・拡張能ともに低下させ、慢性心不全患者の予後を悪化させる。心臓再同期療法 (CRT) は電気刺激により心室内伝導障害を改善させることによって心室の収縮効率を上げ、慢性心不全患者の予後を改善させる治療法である。一方、慢性心不全において左房機能は重要な予後規定因子である。慢性心不全においては、左房は上昇した左室拡張末期圧 (LVEDP) を肺静脈に伝搬させないための重要な機構となっている。

これまで左室同期不全が左房機能に与える影響、および CRT の左房機能への影響について検討した研究は極めて少ない。今回本研究者は、左室同期不全は左房非同期を通じて左房機能、特にリザーバー機能へ悪影響を与えているのではないかと、CRT により左房非同期は改善し、障害された左房リザーバー機能が改善するのではないかと、さらに CRT 後に左房の再同期が得られない症例は予後が悪いのではないかとという仮説を立て、検証した。

【方法】左室同期不全を有する収縮不全心 (EF < 40%) で、当院当科において CRT を受けた電気的同期不全 (QRS 幅 > 130 ms) を有する慢性心不全患者 40 人と、電気的同期不全のない (QRS 幅 ≤ 130 ms) 収縮不全心 28 人のベースラインでの経胸壁心エコー図検査における心機能の指標を後ろ向きに比較検討した。また、CRT 施行群では、CRT 施行後 6 か月の時点での経胸壁心エコー図検査の指標を収集し、CRT 前後での心機能を比較検討した。なお、CRT 施行群においては、CRT 後 24 か月間の心血管イベント (死亡、心室細動・心室頻拍といった致死的不整脈の発生、ICD (植え込み型除細動器) ショック作動、および心不全入院) についても解析し検討した。なお、収縮不全心群と年齢性別をマッチさせた 20 人の心機能正常群をベースライン比較のために選別した。

左房機能の比較検討のため、経胸壁心エコー図検査において 2D speckle-tracking 法を用いて、左房のストレイン解析を行った。左房リザーバー機能の指標として、心室収縮期における左房長軸方向の進展率を LA-GLS として数値化した。また、左室壁の非同期的な収縮および拡張が、左房心筋運動における同期不全を起こす可能性を探るため、左房壁を 12 の領域に区分し、それぞれの領域のストレイン値が最大になるまでの時間のばらつきを LA time-diff と定義し、左房の非同期の指標とした。左室に関しても、非同期の指標として LV time-diff を左房と同様に計測し、左室非同期の指標とした。なお、CRT 施行後 6 か月の時点での左室収縮末期容積が 15%以上減少した場合に、CRT responder と定義した。

【結果】ベースライン比較では、収縮不全心患者の左房容積係数 (left atrial volume index: LAVi) は心機能正常群と比較して有意に大きく、LA-GLS は有意に小さかった。面白いことに左室非同期の指標である LV time-diff が、収縮不全心では正常群と比較して有意に大きかっただけでなく、左房非同期の指標である LA time-diff も有意に大きかった。なお、収縮不全心の中でも、電気的同期不全を有する群でより顕著に LA time-diff は大きかった。

CRT 施行群 40 人は全て 24 か月後までイベントの調査が可能であり、その内訳は死亡 0 人、ICD 適切作動 3 人、心不全入院 6 人であった。CRT responder 群 (31 人) では CRT 前に比較して LAVi の低下、LA-GLS の上昇および LA time-diff の低下を認めたが、non-responder 群 (9 人) では CRT 前後でどの指標も変化しなかった。ROC 曲線による解析では、心血管イベントを予測する cut-off 値は、6 か月後の LA time-diff 値が 202 ms、LA-GLS 値が 14.6%であった。また、CRT 群全体における解析では、6 か月後の時点の LA time-diff < 202 ms の群と、LA-GLS > 14.6%の群で有意に心血管イベントが少ないことが判明した。なお、CRT responder 群のみの解析では、6 か月後の時点で LA time-diff > 202 ms の群では、24 か月にわたる観察期間においてほとんど心血管イベントを認めなかった。

【考察】左室収縮不全を有する患者は、正常群と比較し左房拡大が顕著であり、LA-GLS の低下と LA time-diff の増大を認めたことから、左房リザーバー機能が障害されていることが示唆された。これは電気的同期不全を有する収縮不全心でより顕著に認められ、左室の同期不全が左房の同期不全とそれに伴うリザーバー機能の低下を引き起こすと考えられた。また CRT responder 群では、治療 6 か月後に有意に LA-GLS が上昇し、LA time-diff は縮小した。これは、CRT が左室だけでなく左房の同期不全を改善し、左房リザーバー機能の改善につながったためと考えられた。特記すべきことは、CRT 後 6 か月の時点で LA-GLS が高い群と LA time-diff が小さい群で、心血管イベントが有意に少なく、CRT responder 群のみの解析では 6 か月後に LA time-diff が小さい群でほとんど心血管イベントが観察されなかったことである。これは CRT による左室の再同期に加えて、左房の再同期がリザーバー機能を改善させ、肺静脈血流うっ滞の解除および肺うっ血の改善をもたらされたことが予後の改善につながったのではないかと考えられた。今回の後ろ向き研究では、イベント数が少ない (N=9) ことから CRT 後の予後予測因子を探るための多変量解析は施行できなかったが、CRT 後の左房リザーバー機能と左房同期不全の評価を行うことで、患者の予後予測につながると考えた。また CRT 後に残存する左房同期不全の改善につながる新たな治療法が収縮不全心患者の予後改善につながる可能性があると考えた。

【結語】収縮不全心では、左房リザーバー機能の低下を認め、左室同期不全のある患者で顕著である。CRT は左室だけではなく左房を再同期させることで、左房リザーバー機能を改善させ、CRT 後の慢性心不全患者の予後も改善させた。本研究は、LA time-diff という独自のパラメーターを考案し、CRT による左房の同期不全の病態把握に新たな知見を与えた重要な研究である。

よって本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があるものと認める。