

## 「今、私が考えるCRT (心臓再同期療法) 適応基準」

古堅 あずさ

Azusa FURUGEN, MD

東京女子医科大学循環器内科

**症 例**: 36歳, 女性.**主 訴**: 息切れ, 腹部緊満感, 下腿浮腫.**既往歴**: 肺炎 (11歳時), 虫垂炎 (13歳時).**現病歴**: 1980年 (11歳時), 心電図異常を指摘された.

1991年 (22歳時), 顔面および下腿浮腫を自覚し近医を受診. 胸部レントゲン写真にて心拡大を, 心エコーにて心肥大 (ASH +) を指摘された. 肥大型心筋症が疑われ, 内服加療開始されたが自覚症状改善したため1週間で自己中止した.

2001年8月 (32歳時), 徐々に心不全症状を来し近医受診. 受診時, 心房細動でありCTR 64%, 心エコーにて左室拡大および収縮能低下, IVS 10 mmへ菲薄化傾向を指摘された. 心不全と診断され同院へ入院. 安静および内服加療再開にて症状改善したため, 以後は外来にて経過観察となったが徐々に症状は増悪傾向であった.

2003年9月, 近医へ精査加療目的に第2回入院. 拡張相肥大型心筋症と診断され, 内服加療を強化されたがNYHA III ~ IV度で経過.  $\beta$ 遮断薬の導入も試みられたが血圧低下のため断念された. この後, ACE阻害薬の導入も試みられたが血圧低下のため中止, ピモベンダン内服開始された. 心房細動を認められ, アミオダロン導入となった.

2004年8月, さらなる心不全加療目的に当科紹介受診され, 9月に当科第1回入院となった.

**現 症**: 身長 168.7 cm, 体重 58.8 kg, 血圧 94/68 mmHg, 脈拍 84/分 整, 胸部 III音 (+) IV音 (+), 収縮期雑音 2/VI (apex): 両下肺ラ音 (-). <腹部>肝: 4横指触知, 腹部膨隆 (腹囲 83 cm). <四肢>両側下腿浮腫 (2+), 下腿皮膚色素沈着 (+).

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 151 – 160

## 検査所見

- 胸部X線写真 (図1)**: 著明な心拡大 (心胸郭比 78%, 右I, II弓, 左II-IV弓の突出), 肺血管陰影増強.
- 心電図 (図2)**: 洞調律, 心拍数60/分, PQ時間260 ms, 心室内伝導障害を認め, QRS幅200 msと延長していた.
- 血液生化学検査**: WBC 6,600/mm<sup>3</sup>, RBC 441×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 14.0 g/dl, Ht 42.6%, Plt 13.2×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, TP 7.5 g/dl, Alb 4.6 g/dl, T-bil 3.1 mg/dl, AST 34 U/l, ALT 15 U/l, LDH 334 U/l, BUN 27.1 mg/dl, Cr 1.0 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 102 mEq/l, BNP 1772.2 pg/ml.

- 心エコー図**: 左室拡張末期径61 mm, 収縮末期径54 mm, 左室拡張末期容量165 ml, 左室収縮末期容量135 ml, 左室駆出率18%であった. 両心房の拡大を認める. 左室壁厚はIVS 9 mm, PWT 13 mmであった (図3a, b). 僧帽弁逆流, 三尖弁逆流とも mild 強, 三尖弁逆流速度より求めた右室-右房圧較差は21 mmHgであり, 推定肺動脈圧は36-41 mmHg, 全周性に心嚢液貯留を認め, 腹部には著明な腹水貯留を認めた. IVC径28 mmと拡張しており, 呼吸性変動を認めない. ICT 160 ms, Tei index 0.84, 左室前駆出時間 (PEI) 200 ms, 拡張期流入時間率 (LVFT/RR) 42%であった. 心室間同期不全 (interventricular dyssynchrony) (図3c) と, 組織ドプラー法を用いた同期不全評価にて心室内同期不全 (intraventricular dyssynchrony) (図3d) を認めた.

東京女子医科大学循環器内科  
162-8666 東京都新宿区河田町 8-1  
E-mail: azusacirc@rio.odn.ne.jp



図1 入院時胸部X線写真.

- 5 心臓MRI (図4) : 造影遅延相で前壁～中隔に貫壁性に、左室中部下壁内膜側に比較的高度のlate enhancementが認められる。遅延相短軸像では中隔から連続し右室壁の一部にもlate enhancementが認められる。
- 6 核医学検査<TI-BMIPP> (図5) : TIとBMIPPともに前壁中隔に高度集積低下を認め、両核種の集積低下は同程度。血流代謝乖離を認めず。
- 7 入院後経過 : 入院時NYHA IV度、腹水貯留による腹部膨満著明で歩行困難であった。前医からのピモベンダン (2.5 mg/day) を継続し、フロセミド (160 mg/day) 内服を静脈注射に変更。安静・塩分制限にて経過観察をし、体重58.8→53 kg, BNP 1,772→1,334 pg/dlに改善したものの胸部レントゲンでは依然、肺うっ血を認め、心胸郭比74%と改善はわずかであった。

これまでにβ遮断薬およびACE阻害薬導入・維持に不成功しており現状では薬物療法の限界があること、著明な両心不全の状態にあること、心エコーにて心室内および心室間同期不全を認めたため両室ペーシングにより血行動態の改善を図る方針とし、心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization Therapy : CRT) を施行した (図6a, 6b)。CRT施行後より収縮期血圧は88 mmHg→102

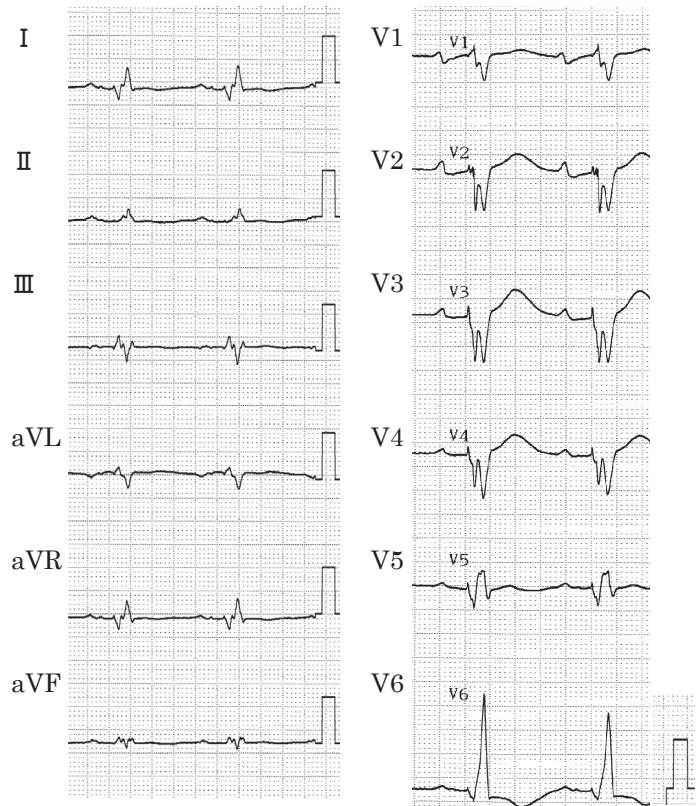


図2 入院時心電図.

mmHgに上昇し、尿量増加を認めた。心室内同期不全は40 ms残存するものの心室内、心室間ともに再同期を得ることができ (図7a, 7b)、1週間後にCTR 68%まで改善し、自覚症状の改善もみられ歩行可能となった。フロセミド漸減とともにエナラプリルおよびビソプロロール導入・漸増に成功し、ピモベンダンを減量した (図8)。CRT施行3カ月後までにNYHA II度へ改善し6分間歩行470 m, CTR 58%, BNP 264 pg/dlへ改善を認めた (図9)。以後、外来にて経過観察。

2006年、心房粗動を認め、カテーテルアブレーション治療施行。2007年、除細動器付き両室ペースメーカー (CRT-D) へのupgradeを行った。

CRT施行後4年以上経過している現在、過労にて軽度心不全増悪を来たし一時的な利尿剤増量と安静を目的とした短期入院があったもののNYHA II度で経過している。

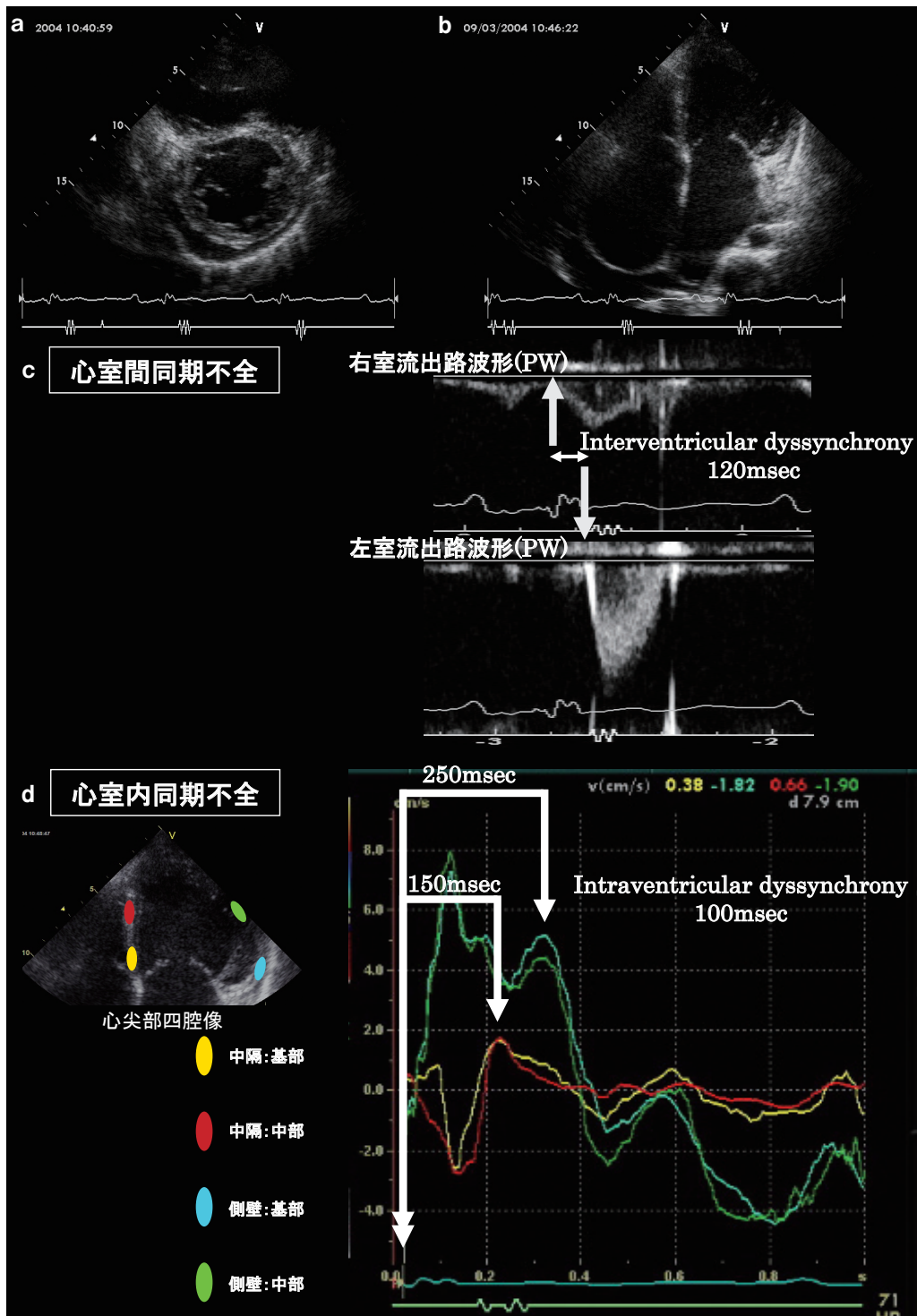


図3 入院時心エコー図.

a: 乳頭筋レベル左室短軸像, b: 心尖部四腔像, c: 心室間同期不全評価, d: 心室内同期不全評価.

心室間同期不全 (c) は右室流出路, 左室流出路それぞれのパルスドプラ波形 (PW) を用い, QRS on set を始点として駆出開始までの時間を測定し, その差を計測する. 本症例では 120 ms であった (cut off 値  $\geq 40$  ms). 組織ドプラを用いた心室内同期不全評価 (d) は, 関心領域 (ROI) を設定し時間-速度曲線を求め QRS on set を始点とし最大速度となるまでの時間を測定し, 領域間の時間差を同期不全の程度とする. 本症例では左室側壁-心室中隔間の時相差は 100 ms であった (cut off 値  $> 60$  ms).



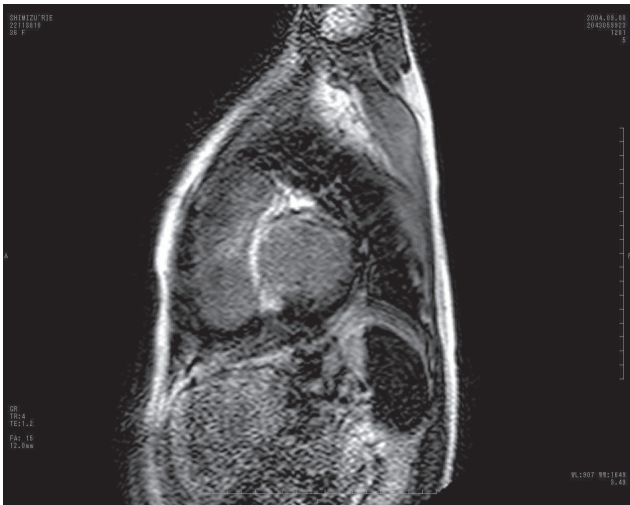


図4 心臓 MRI.  
前壁～中隔に貫壁性に late enhancement が認められる。

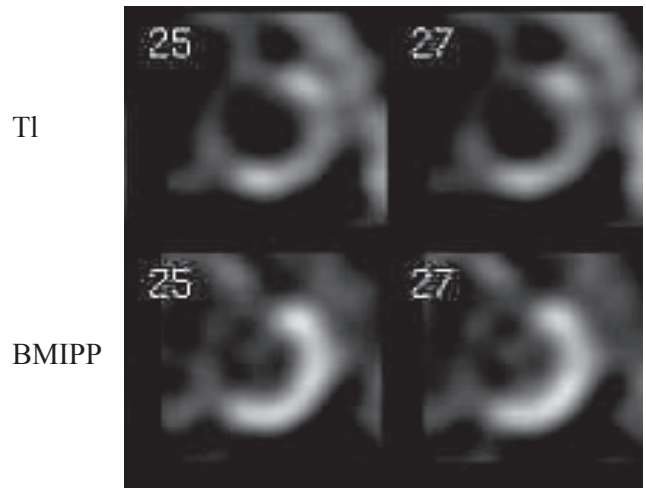


図5 TI-BMIPP.  
TI, BMIPPに乖離所見を認めなかった。心室中隔～前壁の代謝低下を示す左脚ブロックパターンの分布を示した。

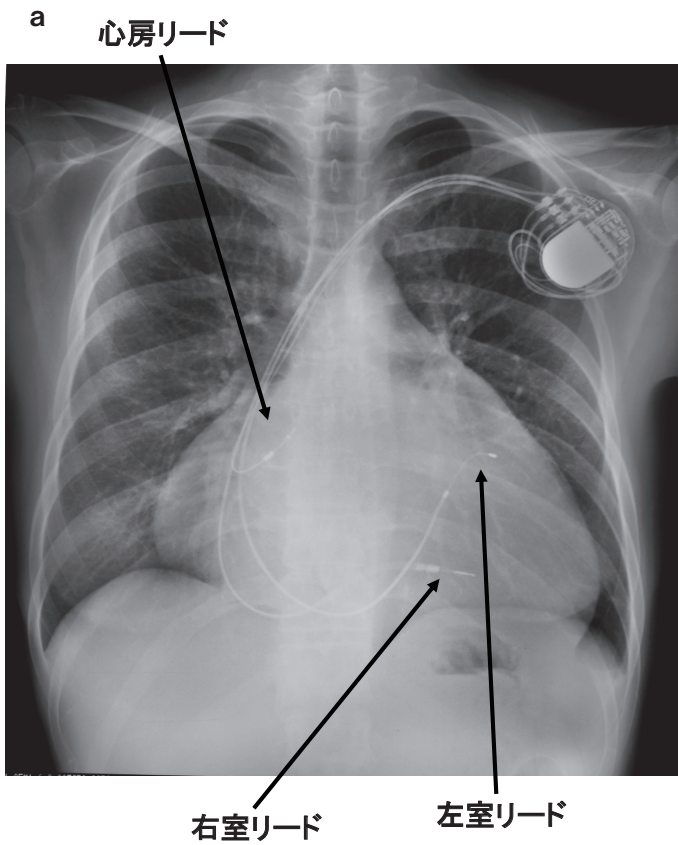
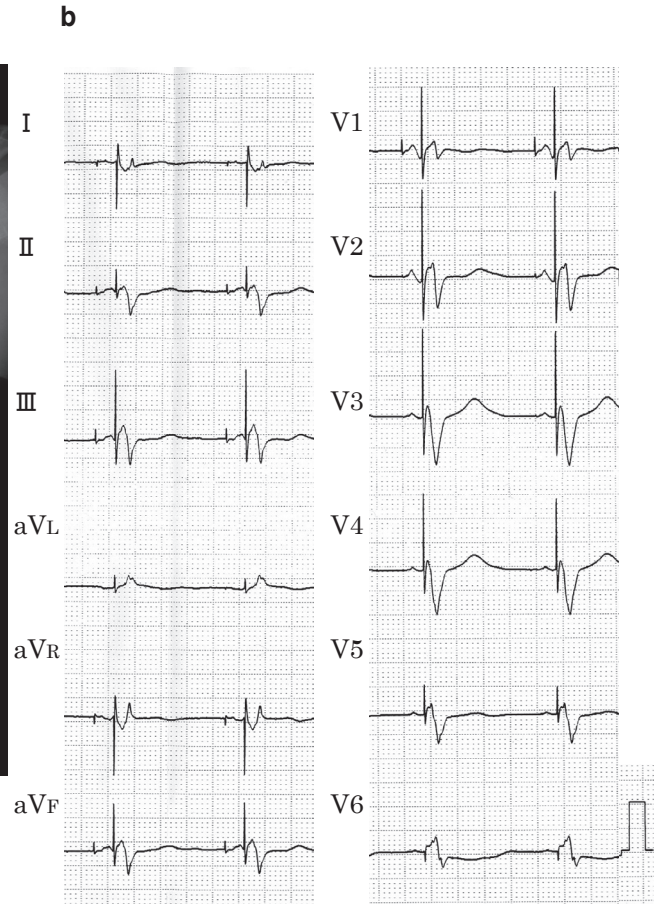


図6 CRT 施行直後の胸部 X 線写真と心電図。  
a: 胸部 X 線写真, b: 心電図。



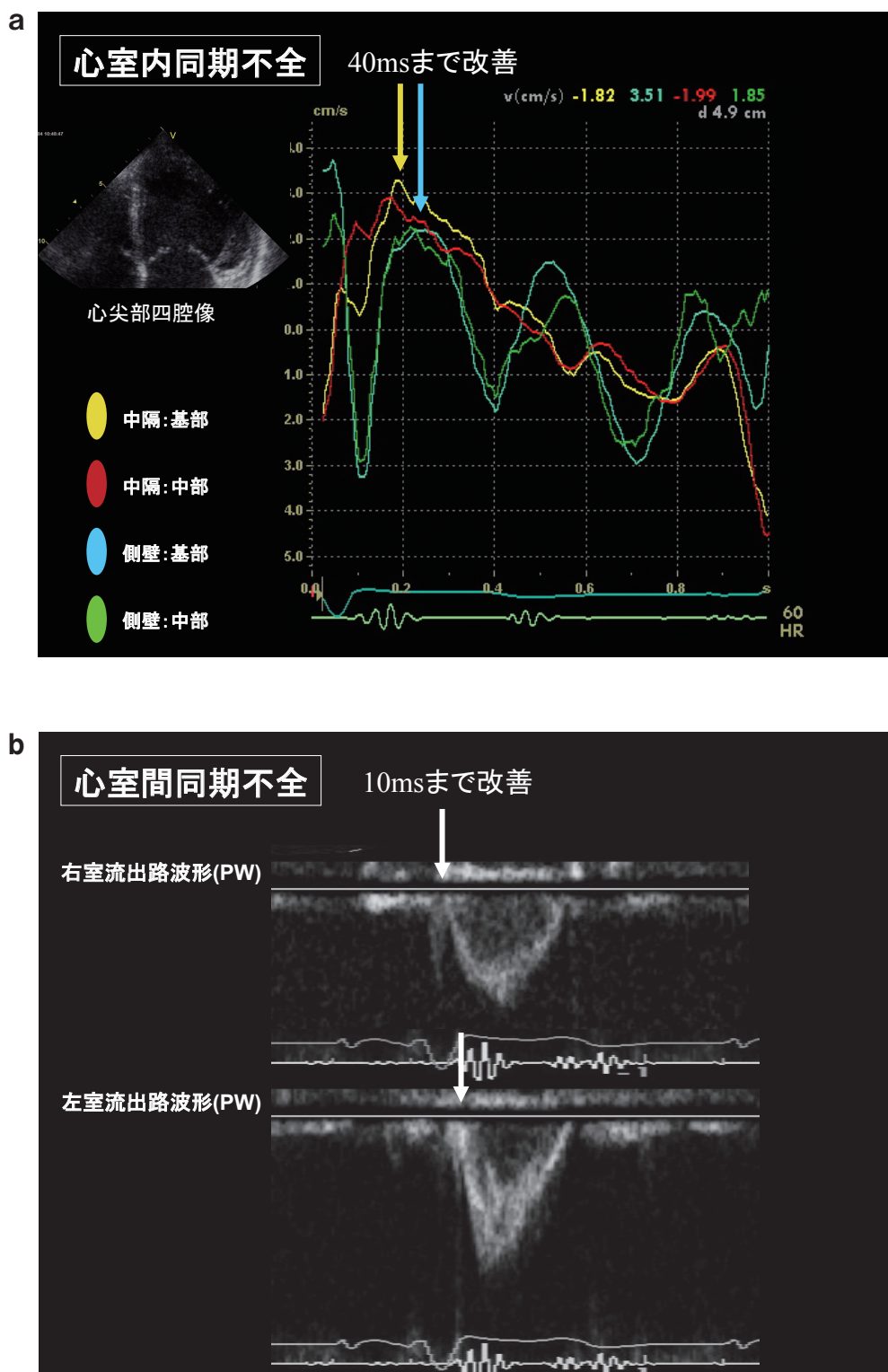


図7 CRT 施行直後の再同期評価。

a：心室内同期不全評価， b：心室間同期不全評価。

施行前に比し左室側壁-心室中隔間の時相差は40msと短縮 (a)，心室間も10msに短縮 (b) しており，ともに再同期を得ることができた。

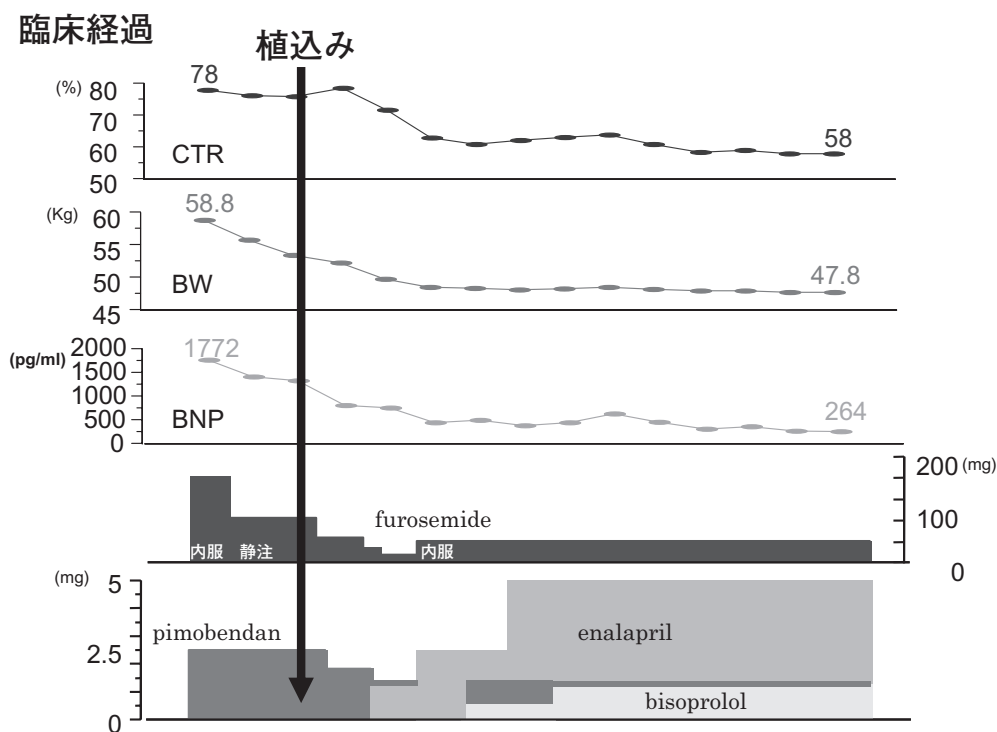


図8 治療内容と臨床経過.

入院時からCRT施行後3カ月までのCTR、体重、BNPの推移と薬物治療内容を示した。入院時BNP 1,772 pg/dlであり、安静と利尿薬を内服から静脈内投与へ変更することで体重は低下を認めたが、自覚症状は大きく変化せず胸部X線写真にて肺うっ血所見は改善なく、BNPも1,334 pg/dlまでしか低下を認めなかった。CRT施行後1週間で臥位が可能となり、胸部X線写真で肺うっ血所見は消失し、BNP 762 pg/dlに改善した。1週間経過した後に、furosemideを漸減し尿量保持が可能であることを確認しpimobendanを減量。2週間経過時点で6分間歩行275 m（入院時は歩行不能）が可能になった。以後も経過良好であり、furosemideを内服に変更し、これまでに導入困難であったenalaprilそしてbisoprololの導入・漸増に成功した。

## 考 察

心室内伝導障害を有する症例に対し血行動態の改善を得る治療としてCRTが注目され、多くの臨床試験においてCRT施行後の予後改善効果が報告され、現在では重症心不全に対する治療戦略において重要な選択枝の一つとなっている。しかし一方で、QRS幅による適応基準では約30%の症例に治療効果を認めないことも指摘され<sup>1)</sup>、非反応例 (non-responder) となる原因・理由について様々な検討がなされている。その一つとして、機械的同期不全 (mechanical dyssynchrony) の程度が軽度な症例ではCRTによる効果が認められ難いことが指摘された。Mechanical dyssynchronyをいかに評価するかが検証され、心エコーを用いた直接的なmechanical dyssynchrony評価の有用性を示す多くの論文が発表されている<sup>2-4)</sup>。

Non-responderになる要因としてmechanical dyssyn-

chronyの有無以外に 1) 心筋 viabilityの問題、2) 至適血管へのlead留置の可否、3) 症例の重症度、が挙げられており、われわれの経験においてもこれらの検討はCRT施行にあたり重要な評価項目であると実感している。

本症例は、心不全に対する標準的薬物治療を何度と試みられたものの、血圧低下を来すなどの理由にて継続することができず、治療に難渋した経過があった。通常的心エコー検査で左室はswinging motionであり、心室中隔の異常早期運動（最近ではseptal flashと呼ばれている）も疑われた。Conventionalな同期不全指標であるPitzalisらが報告したM-mode法を用いるseptal-wall-motion delay (SPWMD)<sup>5)</sup>は本症例では測定困難であった。ICT延長およびPEI延長という血行動態の不利を示す所見も得た。組織ドブラを施行しmechanical dyssynchronyの有無について評価を行った。

図3c, dに示したように、心室内同期不全のみならず心室



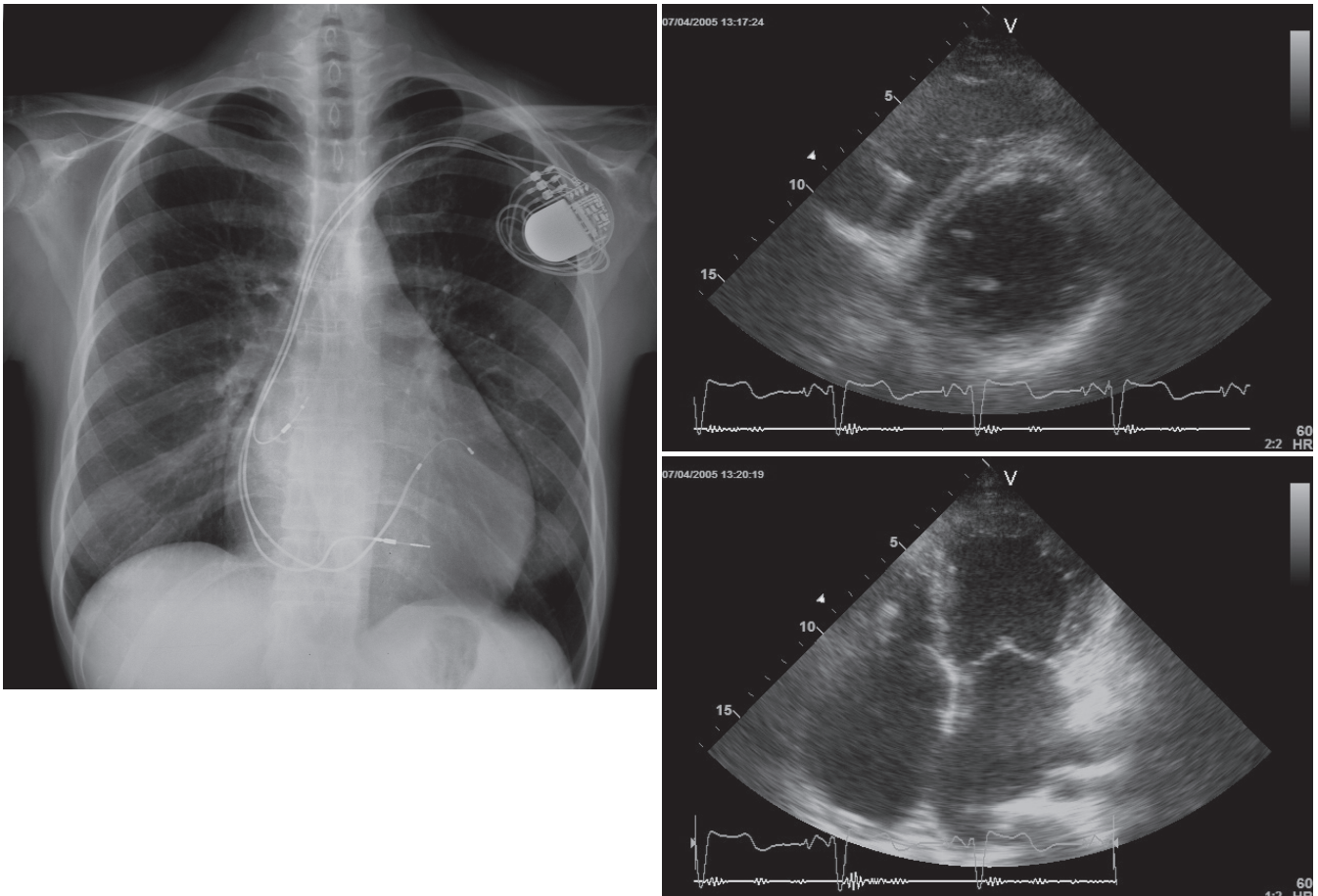


図9 CRT 施行後慢性期の胸部 X 線写真と心エコー図。

左：CRT 施行後3カ月の胸部 X 線写真（CTR 58%），右上：乳頭筋レベル左室短軸像，右下：心尖部四腔像。

CRT 施行後6カ月に左室拡張末期径 59 mm，収縮末期径 51 mm，左室拡張末期容量 153 ml，左室収縮末期容量 82 ml，左室駆出率 35% であった。僧帽弁逆流は軽度認める程度までに改善した。心嚢液貯留は認めない。

間同期不全も著明であり，まず CRT による血行動態の改善を図り，効果が得られた後にさらなる薬物療法強化を治療方針とした。

心筋 viability の評価は MRI を用いた報告が多い<sup>6-7)</sup>。本症例では収縮遅延部位である後側壁の viability は保たれ，前壁～中隔に貫壁性の late enhancement を認めた（図4）。Viability がある領域としてより重要なのは収縮遅延領域である後側壁領域であり<sup>6)</sup>，本症例ではこれを満たしていること，また前壁～中隔領域においては心エコーによる strain 評価にて strain 値を認めたため心筋短縮（≒収縮）は残存しており，前壁～中隔にも viability がある可能性が示唆され，心筋 viability の点からは non-responder となる可能性は低いと考えた。

有効な mechanical dyssynchrony を認めても，至適位置に冠静脈枝が有る確にリード留置の成功なくしては再同期を得るのが困難となる<sup>8)</sup>。本症例では MDCT にて冠静脈洞枝の MPR を作成し，左室側壁枝径 6 mm，冠静脈洞への合流部は 7 mm であることを確認。心エコーにて評価した収縮遅延部位に一致した冠静脈枝であることからリード留置の目標血管とした。実際には，側壁枝へ挿入可能であったが，分岐角度が大きく左室基部レベルへのやや浅い留置で終了した。

CRT 施行後より血圧は上昇した。利尿薬を漸減しても尿量は保たれ，ACE-I および  $\beta$ -blocker の導入に成功し，CRT 施行3カ月には心エコーにて reverse remodeling を認めた。Reverse remodeling は CRT の継続によってもたらされる最

大の効果であり、生命予後改善<sup>9)</sup>につながる一因である。

CRT 施行後には TI/BMIPP ともに心室中隔～前壁に分布の改善を認め、心エコーによる strain 評価でも strain 値の改善を認めた。各検査所見から残存心筋があったことを逆説的に証明でき、MRI で認めた心室中隔～前壁の late enhancement は心筋浮腫であったと推察した。

CRT の適応基準について考えるとき、現行のガイドラインにある適応基準の根拠となった大規模臨床試験<sup>11)</sup>から知られた non-responder の問題を解決すべく、前述した要因について現在までに蓄積された知見を知り、自らの症例を検討していくことが大切である。

Mechanical dyssynchrony に関しては議論が多く、これまでに conventional な指標のみならず、組織ドプラを用いた多くの心エコー指標が提唱され、いずれの指標がより良いのかを評価する目的で PROSPECT 試験<sup>10)</sup>が実施された。結果は、これまでにシングルセンターから発表されたような感度・特異度ともに良好である指標は得られず、心エコー指標については混沌とした状態が続いているのが現状である。しかし、この結果で心エコーは CRT responder の predictor となり得ないと結論づけるのは尚早であり、心電図による適応基準で十分とするのでは約 30% に認める non-responder の解決から遠ざかることとなる。よって、現在われわれは心エコーによる mechanical dyssynchrony 評価を断層画像の特徴、血行動態評価、組織ドプラ法、speckle tracking 法を用いて多角的に行っている。

PROSPECT 試験における組織ドプラ法を用いた指標の中で最も良好であったのは、今回の評価にも用いている心尖部四腔像の長軸方向への時間-速度曲線から得られる左室側壁-中隔間の時相差であったが、それでも感度 53%、特異度 69% (AUC 0.61) と低い結果だった。

本症例の施行当時、speckle tracking 法による評価を行うことができなかったが、後日当時の画像を解析し speckle tracking 法にても著明な心室内同期不全を認めた (図 10)。短軸像を用いた speckle tracking 法は同一心拍で多領域の評価が可能であり、radial 方向および circumferential 方向ともに解析可能である。同期不全の程度のみならず、収縮の拡散パターンを簡便に見ることもできる。

LV dyssynchrony の指標として radial strain を用いた場合 cut off が 130 ms と報告<sup>11)</sup>されている。Circumferential strain についてはまだ明確な指標はない。われわれのこれま

での経験から得られた数値は circumferential strain にて 120 ms 前後であるが、検討を継続中である。

Speckle tracking 法で得られた時間-ストレイン曲線にて“心室中隔の早期運動”を 2D image での主観的なものではなく客観的に評価可能である。心室中隔と前壁中隔はわずかな心筋短縮を示し、収縮早期に完結している。この様子は radial, circumferential strain とともに観察できる (図 10)。同期不全評価を必要とする症例は低心機能であり、心拡大があり壁厚も薄い傾向にある。われわれの経験では、特に心室中隔～前壁中隔において壁厚 9 mm 未満の症例では circumferential strain を用いた解析のほうが radial strain を用いたものより CRT responder を感度、特異度ともにより良く予測できている。これは壁厚が薄いことが、radial 方向の ROI の規定因子となり解析に影響を与えるが、circumferential 方向では speckle を追従していく方向は“円周方向”であるために、脱落 data も少なく壁厚の影響を radial 方向よりは受けにくいことによると推察される。本症例は IVS 9 mm の境界域であり、両者とも評価可能であったが、radial strain よりも circumferential strain のほうがより鋭敏に心室中隔～前壁中隔の早期運動を捉えた印象をうける。

組織ドプラ法と Speckle tracking 法による解析結果を比較すると、心室中隔の異常早期運動をより良く評価できていたのは speckle tracking 法を用いたものであった。組織ドプラでは十分に捕らえることができている。これは評価方向そして壁運動速度を用いていることに影響されている可能性が考えられる。また、speckle tracking 法にて収縮早期にこの peak を認めることを考えると、現在提唱されている組織ドプラの計測時相 (駆出期) は見直さなくてはならないことも考えられる。また、speckle tracking 法では、心筋が伸展される様子がより良く理解でき、同期不全によってもたらされる各領域の心筋短縮 (収縮) のばらつきによる非効率性の理解も早い。

組織ドプラの欠点と dyssynchrony の評価方向の議論を克服する上で、speckle tracking 法による strain curve 評価法は前進できる可能性がある。

同期不全を評価する場合には、単なる時相のズレではなく空間的な収縮の拡散状況を的確に捉えることが理想である。その上で現在は 3D echo を用いた speckle tracking も可能となっており、新しい手法を検証しながらより精度と再現性の高い指標を見出していかななくてはならない。PROSPECT 試



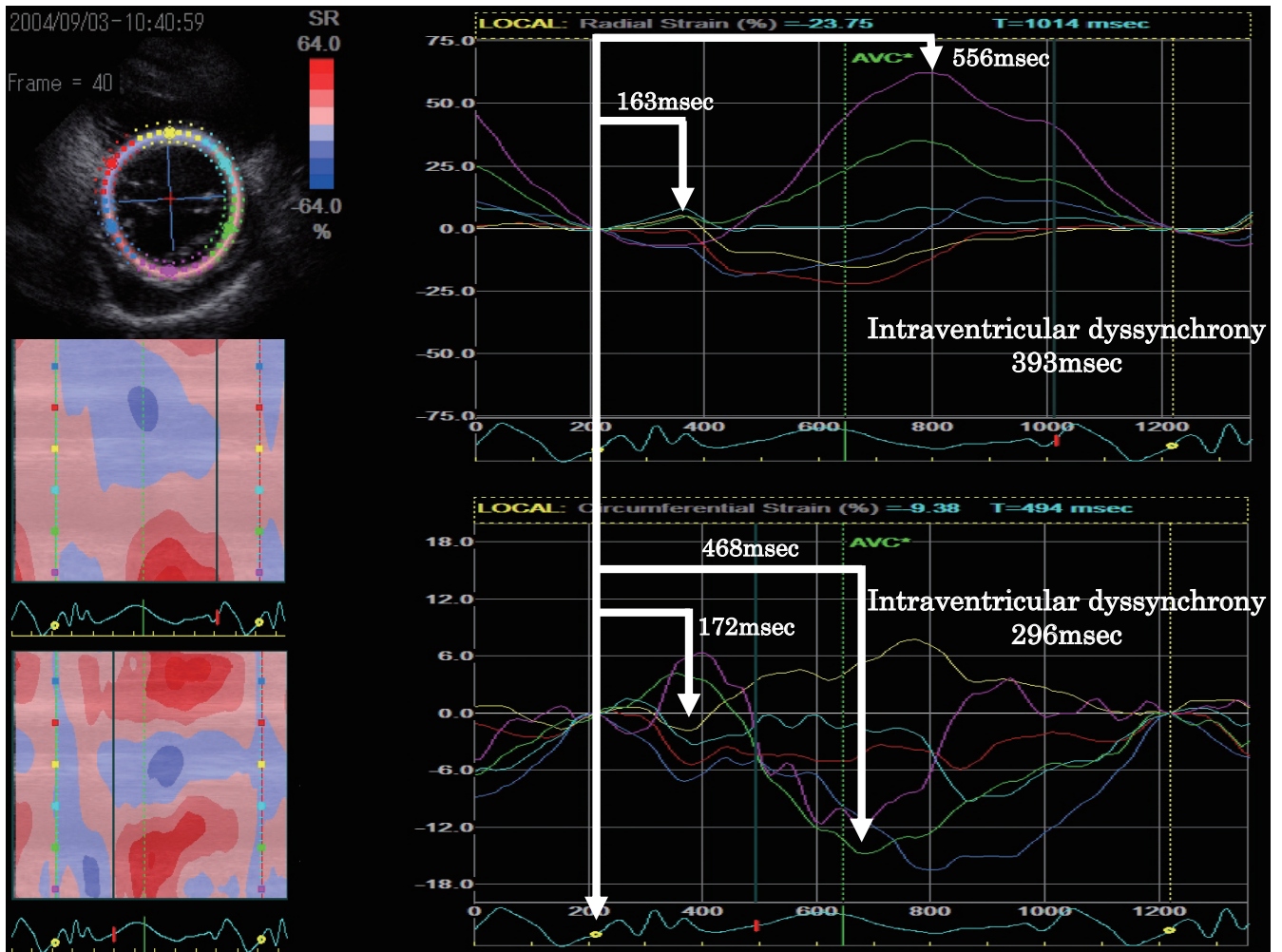


図10 speckle tracking 法を用いた心室内同期不全評価。

右上：radial strain を用いた時間-ストレイン曲線，右下：circumferential strain を用いた時間-ストレイン曲線。

左室短軸像を用いた6領域の時間-ストレイン曲線を求める。右上図はradial方向の解析図であり，曲線は上向き，心筋収縮は陽性値をしめす。右下図はcircumferential方向の解析図であり，曲線は下向き，心筋収縮は陰性値をしめす。左上図のROIの色が右図の曲線の色と一致して表示される。右上図のように前壁中隔（黄）の心筋短縮は，QRS on setから163 msの早期にピークを迎え，後壁（ピンク）は556 msと大きく遅延している。右下図では心室中隔（赤），前壁中隔ともに早期にピークを迎え，一方，後壁と側壁（緑）は収縮早期に一度伸展されて（ストレイン値が陽性値を示している）から短縮をしている様子がより良く理解することができる。radial方向，circumferential方向ともに図中の大動脈閉鎖時間（AVC）を迎えても遅延領域の心筋収縮が持続していることも理解できる。speckle tracking 法では心室内同期不全はradial方向で393 ms（cut off 値 > 130 ms），circumferential方向で296 msであった。

験の結果からも理解できるように feasibility の克服と検者間測定の際ばらつきが少ない（再現性が高い），かつ responder 予測能が高い心エコー指標の確立が望まれる。

## 文 献

1) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL,

Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J, MIRACLE Study Group. Multi-center InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845-1853.

2) Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Am J Cardi-

- ol 2003; 91: 684–688.
- 3) Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1238–1240.
  - 4) Gorcsan J 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1178–1181.
  - 5) Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, Anaclerio M, Forleo C, Rizzon P. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 65–69.
  - 6) Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 969–976.
  - 7) Van de Veire NR, Schuijff JD, Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ. Magnetic resonance imaging and computed tomography in assessing cardiac veins and scar tissue. *Europace*. 2008; 10: 110–113.
  - 8) Campen CM, Visser FC, de Cock CC, Vos HS, Kamp O, Visser CA. Comparison of the haemodynamics of different pacing sites in patients undergoing resynchronisation treatment: need for individualisation of lead localisation. *Heart* 2006; 92: 1795–1800.
  - 9) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–1549.
  - 10) Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117:2608–2616.
  - 11) Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 960–968.