

● 特別講演

心臓ペーシング治療の新しい試み

— ペーシングと心機能 —

産業医科大学第二内科学 安部 治彦

はじめに

従来から心臓ペーシング治療は循環器領域において、すでに確立した経験的治療法とされてきた。しかしながら、最近のevidence based medicine (EBM) に基づく科学的治療法により、従来の経験的治療が見直されてきている。その一つにペーシングリードの留置部位がある。

従来より、心室リードの留置部位は右室心尖部からのペーシングが一般的であった。しかしながら、最近の大規模臨床研究の結果から、右室心尖部ペーシングが長期的にみて心機能悪化をもたらし、ペーシング患者の死亡率と心不全、さらに心房細動の発生に関して悪影響をもたらしていることが徐々に判明してきている。現在、右室ペーシング部位の変更の必要性の有無が新たな心臓ペーシングに関する臨床的課題として浮かび上がっている。一方で、大規模臨床研究の成績から生理的ペーシングと非生理的ペーシングの生命予後に関する相違が認められないとの指摘がなされている。果たして生理的ペーシングを行うことは患者の生命予後を考えた場合にあまり意味のないことなのであろうか、との疑問が湧く。

そこで心疾患患者における予後規定因子として最も一般的に临床上使用されている圧受容体反射を生理的ペーシングと非生理的ペーシングで比較検討してみた。

1 心室ペーシング部位の重要性

1) 右室心尖部ペーシングの心機能に及ぼす影響

最近施行された心臓ペーシングに関する多くの大規模臨床多施設共同試験の結果^{1~5)}は、従

表1 ペーシングモードによる死亡率と心房細動発生率の比較

	↓ Mortality	↓ AF
Danish (AAI vs. VVI)	Yes	Yes
CTOPP (DDDR vs. VVIR)	No	Yes
MOST (DDDR vs. VVIR)	No	Yes
PASE (DDD vs. VVI)	No	No
UK-PACE (DDD vs. VVI)	No	Yes

来から行われていた右室心尖部からの心臓ペーシングは長期的にみて心機能を悪化させることを次第に明らかとさせつつある。1997年に報告されたAAIペーシングとVVIペーシングに関する8年間の長期フォローアップ成績 (Danish Study) の結果では、AAIペーシングはVVIペーシングに比し、明らかに死亡率、心不全発症率、脳血管疾患合併率、心房細動発生率等の点で優れていると報告されていた⁶⁾。しかしながら、その後報告されたDDDペーシングとVVIペーシングの予後比較試験 (CTOPP, MOST, PASE, UK-PACEなど) の結果 (表1) では、多くの報告で心房細動発生率に関してはDDDペーシングが優っていたものの、死亡率・心不全発症率に関しては、DDDペーシングの優位性が認められないとの報告がなされている^{1~4)}。これらの結果は、従来からの循環器専門医の常識を覆すものであり、生理的と考えられていたDDDペーシングの優位性が認められないとの事実は、不整脈専門医に大きな衝撃をもたらした。

さらに、2003年に報告されたDAVID研究では、心機能が低下した患者においては、DDDRペーシング (下限レート70 ppm) 群は非ペーシ

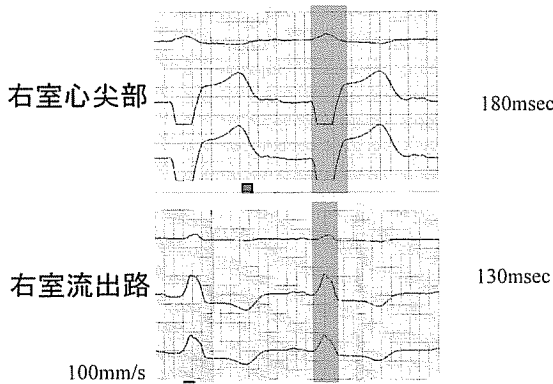


図1 右室心尖部と右室流出路からペーシングを行ったときのペーシングQRS幅の計測
ペーパースピード100 mm/secで正確に計測した。図からも明らかなように、右室流出路ペーシング時(130 msec)には右室心尖部ペーシング(180 msec)と比較してQRS幅が明らかに短縮していることがわかる。

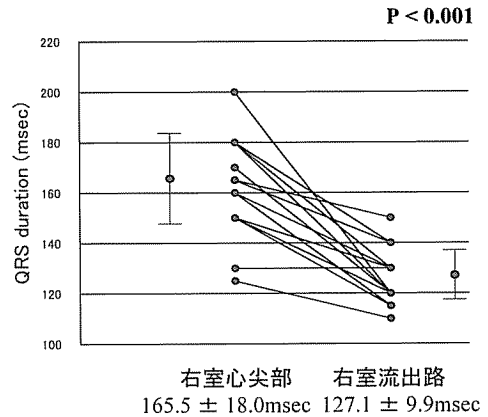


図2 同一患者で測定した右室心尖部と右室流出路からペーシングを行ったときのペーシングQRS幅の比較
右室心尖部 165.5 ± 18.0 msec 右室流出路 127.1 ± 9.9 msec
P < 0.001

グ群(VVI 40 ppmのback up pacing)に比し、明らかに高い心不全発症率であった^{3,4)}。しかしながら、CTOPP研究のその後のサブ解析により、ペーシング依存性の高い患者においては、生理的ペーシング(DDDまたはDDDR)は非生理的ペーシング(VVIまたはVVIR)に比し、有意に死亡率や心不全発症率で優っていることも明らかとなった⁷⁾。さらに、MOSTのサブ解析により、心室ペーシング(右室心尖部)の割合が高ければ高い患者ほど、心機能を悪化させ心不全による入院の割合が高く、また心房細動発生率も高くなることが明らかとされたのである⁸⁾。

これらの成績を踏まえて、従来からなされてきた右室心尖部ペーシングの心機能低下が生理的ペーシングの血行動態における優位性をうち消していることが予想され、新たな課題として問題になっている⁹⁾。

2) 右室ペーシング部位とQRS幅の関係

右室心尖部からのペーシングは正常左室の興奮様式を変化させる。その結果、左室の壁運動異常(dyssynchrony)をきたし、心機能の悪化をもたらすのではないかと、との想像は容易になされる。また、心不全患者においては、心電図上の自己QRS幅はその後の生存率に影響を及ぼすことが知られている。すなわち、自己QRS幅が

広ければ広いほど、予後不良で心不全による死亡率が高いとされている。さらに最近報告されたDAVID研究のサブ解析の結果では、心室ペーシング時のQRS幅が160 msec以上の患者はそれ以下の患者に比べて、明らかに心不全による入院の頻度が高いことも示された¹⁰⁾。

われわれは、ペースメーカー植え込み時に同一患者において、右室心尖部ペーシング時のQRS幅と右室流出路ペーシング時のQRS幅を計測してみた。図1, 2にその結果を示す。本検討では、大部分の患者はペースメーカー植え込み手術前の心エコー検査で正常心機能であったが、図からも明らかなように、右室心尖部ペーシング時に比べて右室流出路ペーシングでは心電図上QRS幅の著明な短縮を認めた(右室心尖部 vs. 右室流出路: 165.5 ± 18.0 msec vs. 127.1 ± 9.9 msec, p < 0.001)。このように、右室ペーシング部位によっても明らかにQRS幅の違いが存在するのである。

われわれは、2003年よりペースメーカー植え込み患者全例で右室流出路部位へのペーシングリード留置を行っているが、手技的な困難さもさほどなく右室心尖部とほぼ同じ手術時間内での留置が可能である(図3)。

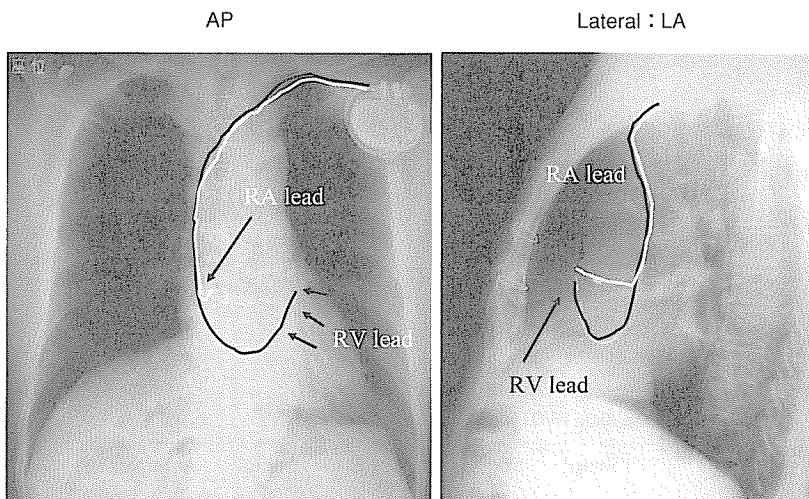


図3 右室流出路ペーシングを施行した患者の胸部X線像（正面像と側面像）

3) 右室心尖部ペーシングと右室流出路ペーシングの血行動態に及ぼす影響

右室心尖部ペーシングは心室ペーシングの割合が多ければ多いほど心機能低下と心房細動の発生頻度を増やすことは、前述したMOSTやDAVID研究のサブ解析でも明らかになっている。すなわち、洞不全症候群の患者のみならず心機能の低下した患者においては、心室ペーシングの割合が40%を超える群と40%以下の群では、その後の心不全発症率ならびに心不全による入院の頻度が高くなっていることが示されている。したがって、日常診療においては、洞不全症候群では極力心室ペーシングを使わないようにすることが心不全の予防の点で重要である。

すなわち、洞不全症候群に対してはシングルチャンパーペースメーカーであればAAIまたはAAIRペーシングを用い、デュアルチャンパーペースメーカー(DDDまたはDDDRモード)であればAV時間を極力延長し、心室はセンスするように設定することが重要である。シングルチャンパーペースメーカーを使用する場合には、房室伝導が良好であることが基本となる。一方、房室ブロックに対してペースメーカーを植え込む場合には、心室ペーシングが必ず必要となる

ため、右室ペーシング部位として現時点では右室心尖部留置は極力避けるべきであろう。現在、右心尖部と右室流出路ペーシングの心機能に対する大規模臨床比較試験が開始された段階であるため、最終的にはその結果を待つ必要があるが、右室流出路ペーシングの優位性が多い研究者により予測されている¹¹⁾。

図4、5に右室心尖部ペーシングと右室流出路ペーシングを行った場合の左室収縮能と拡張能についての研究結果を示している。右室心尖部ペーシングでは、ペースメーカー植え込み後18ヵ月で収縮能の低下が認められ、拡張能低下は6ヵ月目ですでに認められている。一方、右室流出路ペーシングでは右室心尖部ペーシングに比べて、収縮能も拡張能も6ヵ月と18ヵ月で比較的保たれているのがわかる。このように、右室ペーシング部位の違いによっても心機能に対する影響が明らかに異なっており、今後植え込み手術の際には考慮する必要があると思われる。

2 ペーシングモードによる圧受容体反射の相違

1) ペーシング患者における圧受容体反射(BRS)の測定

臨床の場においては、心不全、心筋梗塞、糖尿病患者の心臓突然死や生命予後推定の指標と

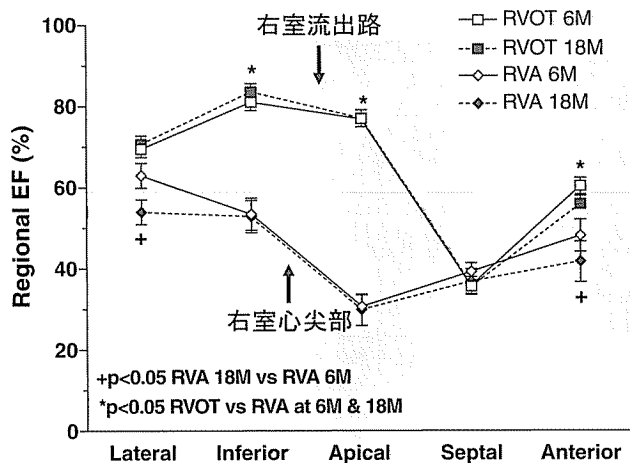


図4 ペーシング部位の心機能に及ぼす影響¹¹⁾
 右室心尖部ペーシングでは、流出路ペーシング患者に比べて、下壁、心尖部、前壁において明らかな駆出率の低下が認められる。

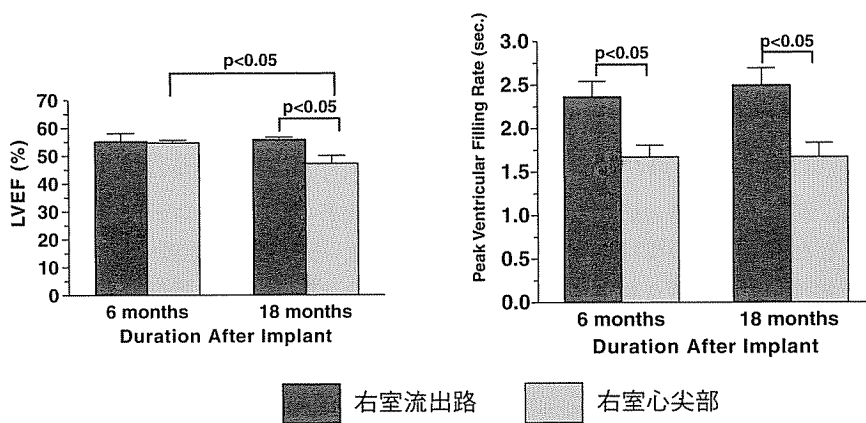


図5 ペーシング部位の心機能に及ぼす影響¹¹⁾
 収縮能と拡張能のそれぞれで比較してみると、いずれも右室心尖部ペーシングで低下することがわかる。

して、圧受容体反射機能(baroreflex sensitivity; BRS)が頻用されている。通常このBRSは、血圧変化に対する心拍数の変化の割合で測定されるが、ペーシング患者では、心拍数が一定であるため、このbaroreceptor-heart rate reflex sensitivity(BRS-HR)の測定はできない。したがって、ペーシング患者では、従来からBRSは測定できないと考えられてきた。われわれは、従来のBRS-HRのかわりに、baroreceptor-stroke vol-

ume reflex sensitivity(BRS-SV)が代用できることを報告している¹²⁾。この方法を用いることによりペーシング患者のBRSの測定が可能となる(図6)。方法は、Impedance Cardiology法ならびにTonometry法で測定し、その解析に周波数解析を用いて行った(図7)。

2) 生理的ペーシングと非生理的ペーシングにおけるBRSの違い

房室ブロック患者ならびに洞不全症候群患者

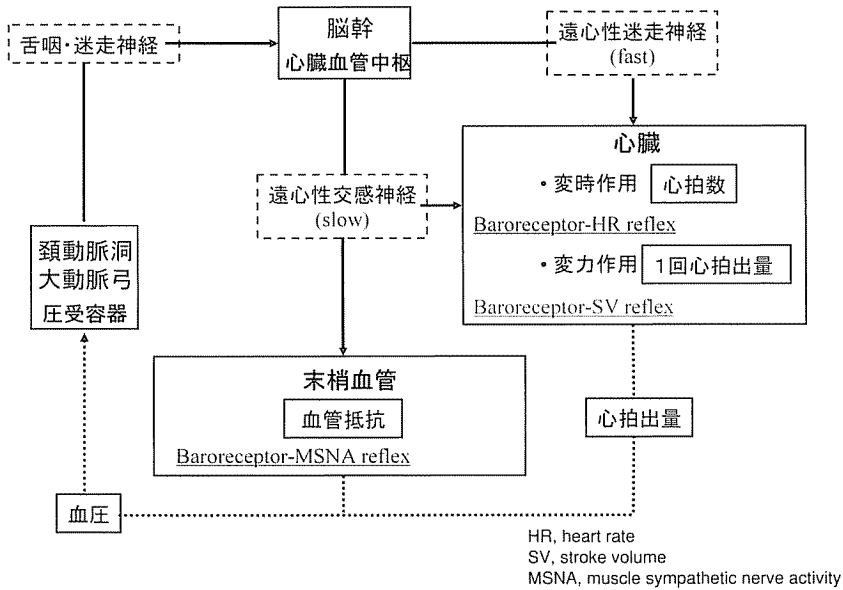


図6 圧受容器反射による血圧調節機構

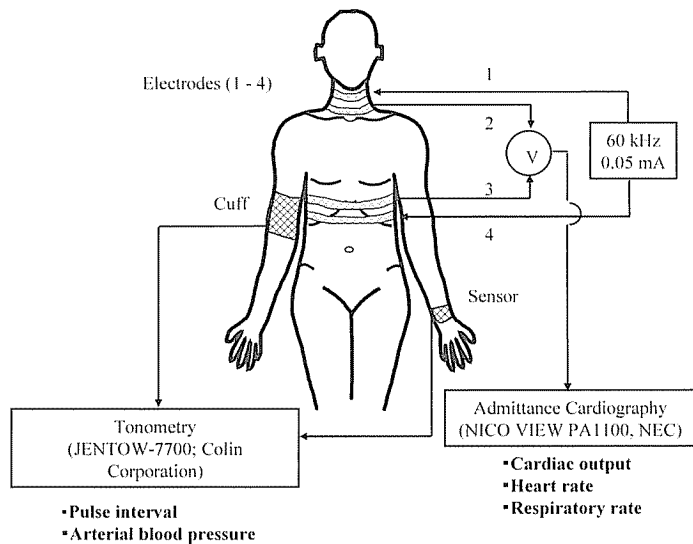


図7 実験の方法

でペーシングレートを一定にした後、ペースメーカーモードをDDDとVVIモードに変え、それぞれでBRS-SVを測定した。その結果、いずれの場合でもVVIモードに比べて、DDDモードでBRSは有意に高値を示した(図8, 9)。このことは、ペーシング患者における生理的ペーシング

の生命予後における優位性を示すと考えられる¹³⁾。

まとめ

最近の大規模臨床研究の結果から、右室心尖部からのペーシングは心機能を悪化させ、心房

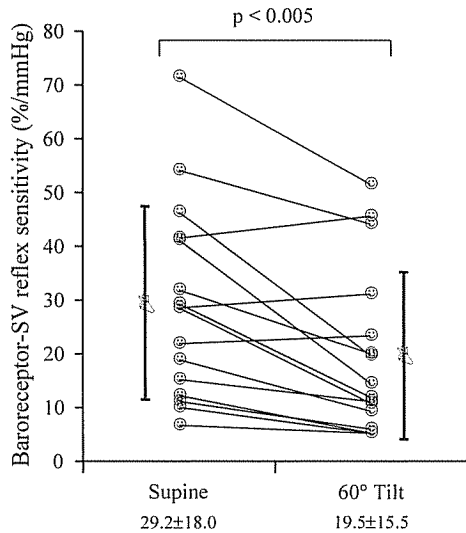


図8 ペーシング患者における圧受容器反射の臥位と立位での変化
いずれも健常者と同様な圧受容器反射の体位による変動を示した。

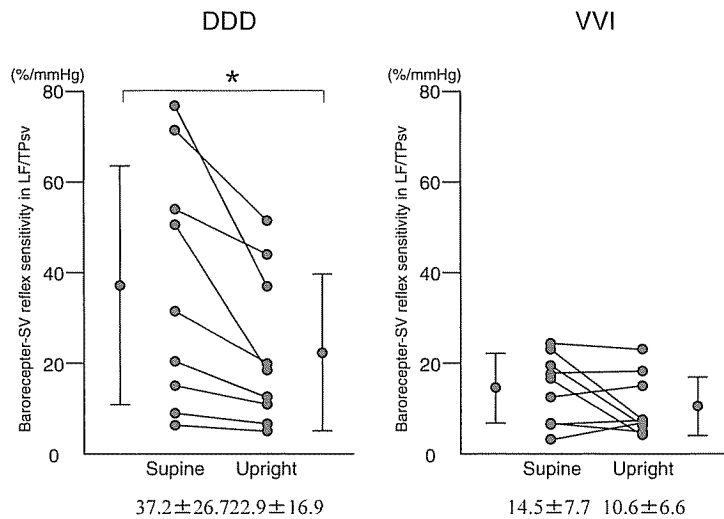


図9 生理的ペーシング(DDDモード)と非生理的ペーシング(VVIモード)時の圧受容器反射の変化
明らかに生理的ペーシングにおいて高い圧受容器反射を示した。

細動の発生率を高めることが明らかとなっている。洞不全症候群では房室伝導がよければAAI(R),あるいはAV時間をできるだけ延長し自己心室波を保つDDD(R)モードの設定が心不全や心房細動発生の予防の点で望ましく,極力心室ペーシングの使用頻度を減らす工夫が大切である。房室ブロック患者では,ペーシング留置部

位に対する配慮が必要で,右室流出路等へのペーシングリード植え込みが今後要求されるものと考えられる。また,生命予後の指標とされる圧受容器反射機能からみたペースメーカー患者の生理的ペーシングと非生理的ペーシングでは,生理的ペーシングで圧受容器反射は明らかに高値を示した。

文 献

- 1) Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854-62.
- 2) Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, et al. Effects of physiological pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000;342:1385-91.
- 3) Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia Het al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3159-61.
- 4) Wilkoff BL: The dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *Pacing Clin Electrophysiol (PACE)* 2003;26 (Pt 1):1566.
- 5) Montanez A, Hennekens CH, Zebede J, Lamas GA. Pacemaker mode selection: the evidence from randomized trials. *Pacing Clin Electrophysiol (PACE)* 2003;26:1270-82.
- 6) Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, et al. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210-6.
- 7) Tang ASL, Roberts RS, Kerr C, Gillis AM, Green MS, Talajic M, et al. CTOPP Investigators. Relationship between pacemaker dependency and the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. *Circulation* 2001;103:3081-5.
- 8) Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effects of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107: 2932-7.
- 9) Abe H, Nakashima Y. Does right ventricular apical pacing reduce left ventricular systolic function? (Editorial) *Internal Medicine* 2004;43:167-8.
- 10) Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, O'Neil GP, Rothbart S, Martins JB, et al. DAVID Investigators. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm* 2005;2:830-4.
- 11) Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1451-8.
- 12) Yasumasu T, Takahara K, Abe H, Nakashima Y. Determination of baroreceptor-stroke volume reflex sensitivity by power spectral analysis: a quantitative probe of baroreceptor-cardiac reflex. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:165-75.
- 13) Yasumasu T, Abe H, Oginosawa Y, Takahara K, Nakashima Y. Assessment of cardiac baroreflex function during fixed atrioventricular pacing using baroreceptor-stroke volume reflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16: 727-31.