

# 心臓再同期療法患者における予後予測因子の検討： 電氣的遷延を伴う左室ペーシングの意義

柳下大悟<sup>1,2</sup> 庄田守男<sup>1,2\*</sup> 萩原誠久<sup>1</sup>

心臓再同期療法(CRT)には30～40%のノンレスポonderが存在する。左室リード位置がその一因とされ、左室電氣的興奮遅延部位への留置が推奨されるが、瘢痕組織による局所伝導障害によってCRT効果は減弱する。われわれは左室ペーシング刺激からQRSまでの時間(S-QRS)が局所瘢痕組織による電氣的遷延を反映し、CRT効果の予測因子であることを報告した。本研究ではS-QRSがCRT患者の予後に関連するかを検証した。対象はガイドラインに準拠してCRT植込みを行った連続82症例(LVEF 26.7 ± 6.3%, QRS幅 158.7 ± 31.0 msec)。先行研究に倣い、Short S-QRS群(SS-QRS; < 37 msec)とLong S-QRS群(LS-QRS; ≥ 37 msec)に分類した。一次エンドポイントは総死亡、二次エンドポイントを総死亡および心不全入院とした。両群間においてQRS幅やQ-LV時間に有意差はなく、S-QRSはSS-QRS群 25.9 ± 5.3 msec, LS-QRS群 51.5 ± 13.7 msecだった(p < 0.01)。平均 44.5 ± 21.1 カ月の観察期間で総死亡は24名(29%)、二次複合イベントは47名(57%)に発生した。いずれのエンドポイントもLS-QRS群で累積イベント発生率は有意に高く、S-QRS ≥ 37 msecは総死亡(ハザード比: 2.6, p = 0.03)および二次複合イベント(ハザード比: 2.4, p < 0.01)の独立予測因子だった。S-QRSはCRT患者の予後規定因子であり、適切な左室リード留置部位の有用な指標である。

(心電図, 2023; 43: 242-253)

## Keywords

- 心臓再同期療法
- 電氣的遷延
- S-QRS時間
- 心不全
- 予後

1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)

2東京女子医科大学循環器内科先進電氣的心臓制御研究部門

\*は責任者を示す

## I. 背景

心臓再同期療法(CRT)は左室収縮力低下とQRS幅延長を伴う慢性心不全患者に対する確立された植込み型心臓デバイス治療であり<sup>1),2)</sup>、死亡率や心不全入院率の低減が示されている<sup>2),3)</sup>。CRT後の左室逆りモデリングは強力な予後予測因子であるが<sup>4)</sup>、CRT患者の30～40%がCRT無効例(ノンレ

*Left Ventricular Stimulation With Electrical Latency Predicts Mortality in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy*  
Daigo Yagishita, Morio Shoda, Nobuhisa Hagiwara

2023年4月7日 原稿受領 / 2023年7月28日 掲載承認

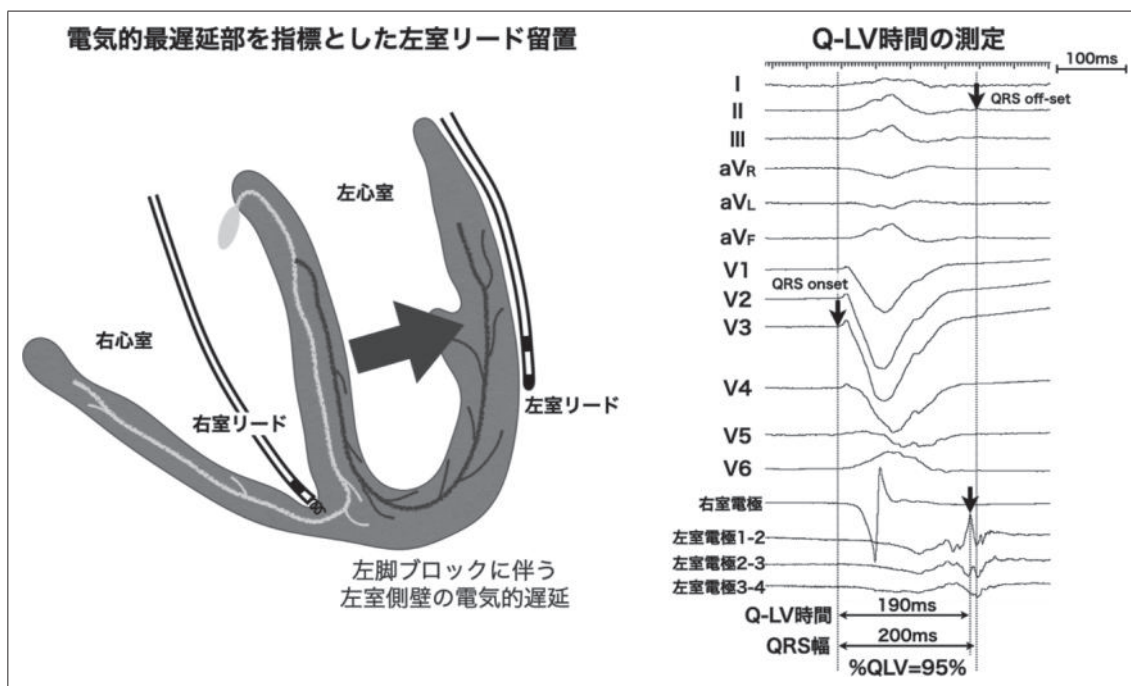


図1 Q-LV時間の測定

左脚ブロックによる電氣的最遅延部位を指標とした左室リード植込みの図を示す。洞調律中の自己QRS立ち上がりから左室電極局所までの時間をQ-LV時間と定義した。QRS開始点と終了点および左室最遅延電位を矢印で示す。

[文献15より引用改変]

スポンダー)となる<sup>5)</sup>。適切な左室リード留置部位が臨床的または機械的なCRT有効例(レスポナー)の重要な予測因子であり、左室の電氣的最遅延部位が至適留置部位とされる<sup>6)~9)</sup>。一般的に、左室電氣的遅延部位はQRSの開始から左室電極の局所電位までの時間(Q-LV)で評価され、左室ペースング部位のQ-LVが長い患者( $\geq 95$  msec)では臨床転帰が良好であることが知られている(図1)<sup>7),9)</sup>。

また、左室ペースング部位局所における癒痕組織や線維化の存在は、もう一つのCRTノンレスポナーの要因である<sup>10)~12)</sup>。われわれは先行研究において、左室ペースング刺激からQRS立ち上がりまでの時間(S-QRS)が機械的レスポナーの独立予測因子であることを報告した<sup>13)</sup>。この左室ペースング部局所における電氣的遷延は、癒痕組織や線維化などの局所組織性状に関連した伝導障害を示唆して

いると考えられる(図2)<sup>14)</sup>。したがって、長いS-QRS ( $\geq 37$  msec)はCRTノンレスポナーと関連し、左室ペースング部位として不適切であることを報告したが、S-QRSという新しいCRT効果予測指標が長期的な生命予後の予測指標となりうるかは、まだ評価できていない。

そこで本研究は、S-QRSの総死亡および心不全入院に対する長期予後予測診断能を調査した。

## II. 方 法

2012年1月から2018年12月までに東京女子医科大学病院で本邦のガイドラインに準拠してCRT植込みが施行された患者を対象とした。洞調律で自己房室伝導を有し、3ヵ月以上の適切な薬物治療下においてもNYHA II~IV度の慢性心不全であること、QRS幅120 msec以上、左室駆出率35%以下で

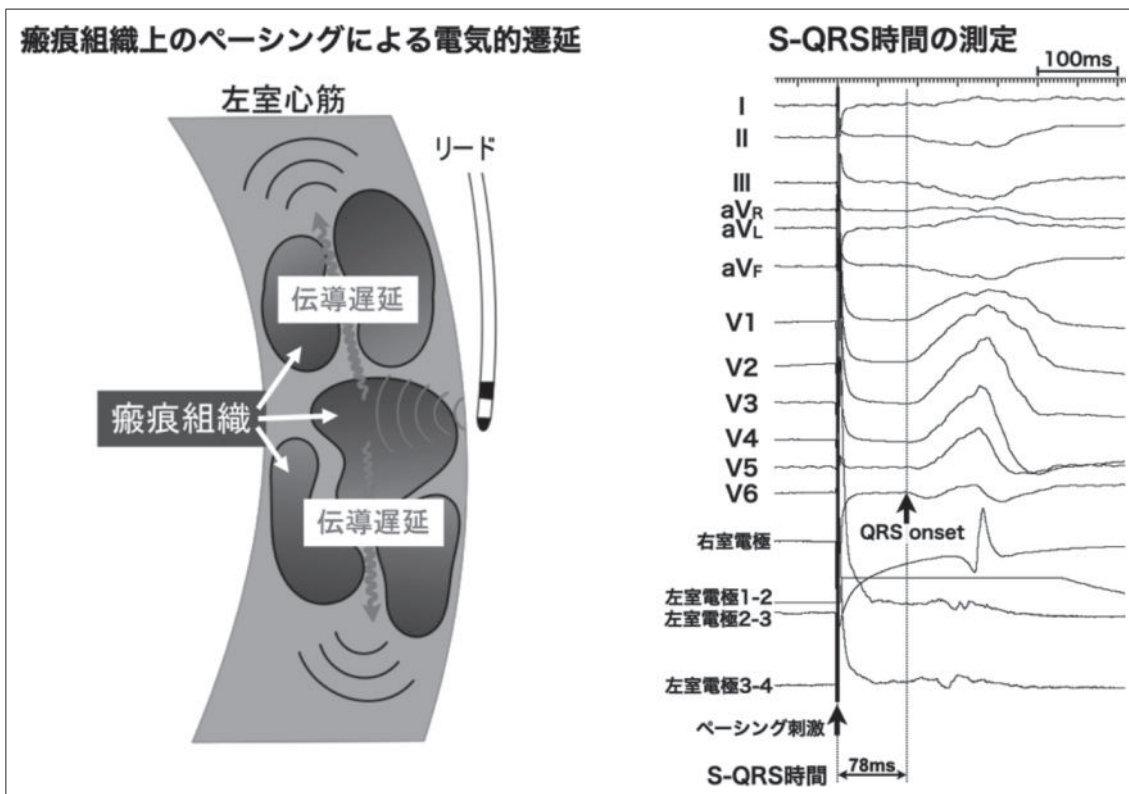


図2 S-QRS時間の測定

瘢痕組織上のペースングは電氣的遷延を生じQRSの立ち上がりまでに時間を要す。左室ペースングスパイクからQRSの立ち上がりまでをS-QRS時間と定義した。ペースング刺激とQRS開始点を矢印で示す。

[文献15より引用改変]

CRT植込みが施行された連続82症例を後ろ向きに解析した。

CRT植込みは一般的な方法で行われ、使用可能なデリバリーシステムを用いて経冠静脈的に左室リードを挿入し、Q-LVを指標に左室電氣的遅延部へ留置した。術中は12誘導心電図および心内心電図の連続記録を行った。

Q-LVは自己QRSの立ち上がりから左室電極の局所電位のピークまでを測定し(図1)<sup>6), 8)</sup>、自己QRS幅に対するQ-LVの割合を%Q-LVとして算出した。S-QRSは左室ペースングスパイクからQRSの立ち上がりまでを測定した(図2)<sup>13), 15)</sup>。これらの計測は記録速度200mm/秒で測定した。Q-LVは95msec<sup>6)</sup>、S-QRSは37msec<sup>13)</sup>を適切なカットオフ値として患者群を分類し、適切な左室リード留置をQ-LV $\geq$ 95

msecかつS-QRS $<$ 37msecを達成しえた場合と定義した。

CRT植込み6ヵ月後に心エコー図検査を行い、左室収縮末期容量(LVESV)が15%以上縮小した患者をレスポnderと定義した。長期予後調査において、一次エンドポイントを全死亡、心臓移植、および左室補助人工心臓の装着(LVAD)を含む総死亡とし、二次エンドポイントを総死亡と心不全入院の複合イベントとして評価した。

### III. 結 果

#### 1. 患者背景

本研究ではCRT植込みを受けた連続82症例(男性80%；平均年齢64.5歳；非虚血性心筋症72%)を解析対象とした(表1)<sup>15)</sup>。平均QRS幅は158.7 $\pm$

表1 SS-QRS群(< 37 ms)とLS-QRS群(≥ 37 ms)の患者背景

	Total (N = 82)	S-QRS < 37 ms (N = 43)	S-QRS ≥ 37 ms (N = 39)	p value
年齢(歳)	64.5 ± 13.3	65.9 ± 13.2	63.0 ± 13.4	0.41
男性(%)	66(80)	33(77)	33(85)	0.41
基礎心疾患				
虚血性(%)	23(28)	15(36)	8(21)	0.15
非虚血性(%)	58(72)	27(64)	31(79)	
New York Heart Association クラス				
II (%)	50(61)	26(60)	24(62)	1
III / IV (%)	32(39)	17(40)	15(38)	
術前自己QRS幅(msec)	158.7 ± 31.0	162.4 ± 30.3	154.5 ± 31.6	0.19
自己QRS波形				
左脚ブロック型(%)	49(60)	25(58)	24(62)	0.74
右脚ブロック型(%)	13(16)	6(14)	7(18)	
心室内伝導障害型(%)	20(24)	12(28)	8(21)	
CRTデバイス種類				
CRT-D (%)	70(85)	34(79)	36(92)	0.12
CRT-P (%)	12(15)	9(21)	3(8)	
発作性心房細動(%)	34(41)	18(42)	16(41)	1
糖尿病(%)	32(39)	19(44)	13(33)	0.37
高血圧(%)	36(44)	22(51)	14(36)	0.19
eGFR (mL/min/m <sup>2</sup> )	55.9 ± 69.5	59.8 ± 93.6	51.7 ± 23.8	0.47
血清クレアチニン値(mg/dL)	1.4 ± 1.1	1.5 ± 1.2	1.4 ± 0.94	0.4
BNP (pg/dL)	646.5 ± 540.7	619.3 ± 566.1	676.5 ± 516.8	0.35
薬物治療				
β遮断薬(%)	77(94)	42(98)	35(90)	0.19
アンギオテンシン変換酵素阻害薬/ アンギオテンシン受容体拮抗薬(%)	78(95)	41(95)	37(95)	1
ループ利尿薬(%)	60(73)	29(67)	31(79)	0.32

すべてのデータは平均±標準偏差または実数(%)で示す。

[文献15より引用]

31.0 msecで左脚ブロック型QRS波形は49人(60%)に認められた。平均左室駆出率は26.7 ± 6.3%で32人(39%)がNYHA III度またはIV度の重症心不全を呈していた。

すべての左室リードはQ-LVを指標に留置され、Q-LV ≥ 95 msecを達成したのは65人(79%)だった。平均Q-LVおよびS-QRSはそれぞれ116.9 ± 33.1 msec, 38.1 ± 16.4 msecだったが、Q-LVとS-QRSに有意な相関関係は認められなかった(R = - 0.09; p = 0.67)。

CRT術前および6ヵ月後のLVESV評価では、44

人(55%)がレスポナーとなった。ROC曲線解析では、曲線下面積はQ-LVよりもS-QRSの方が大きく、レスポナー予測診断能はS-QRSの方が高かった(Q-LV, AUC = 0.66; p < 0.05, S-QRS, AUC = 0.78; p < 0.05)。

## 2. S-QRSの長短による心電図および心エコー図評価項目の比較

研究対象患者82名をS-QRSによってShort S-QRS群(SS-QRS群; < 37 msec)およびLong S-QRS群(LS-QRS群; ≥ 37 msec)に分類した。両群間で術前

表2 SS-QRS群(< 37 ms)とLS-QRS群(≥ 37 ms)における心電図指標の比較

	Total (N = 82)	S-QRS < 37 ms (N = 43)	S-Q ≥ 37 ms (N = 39)	p value
術前自己QRS幅(ms)	158.7 ± 31.0	162.4 ± 30.3	154.5 ± 31.6	0.19
PQ間隔(ms)	224.1 ± 53.7	214.9 ± 54.1	234.5 ± 52.0	0.08
Q-LV時間(ms)	116.9 ± 33.1	118.3 ± 34.3	115.3 ± 32.0	0.71
% Q-LV (%)	74.3 ± 16.5	73.7 ± 17.9	74.9 ± 15.1	0.97
S-QRS時間(ms)	38.1 ± 16.4	25.9 ± 5.3	51.5 ± 13.7	
両心室ペーシングQRS幅(ms)	150.5 ± 21.1	144.1 ± 17.2	157.6 ± 22.9	< 0.01
QRS幅の変化(ms)	- 8.1 ± 29.9	- 18.3 ± 27.7	+ 3.1 ± 28.5	< 0.01
Sensed AVディレイ設定(ms)	122.4 ± 39.0	117.2 ± 33.2	127.8 ± 44.1	0.34
Paced AVディレイ設定(ms)	159.8 ± 41.8	153.4 ± 34.8	166.4 ± 47.5	0.28
VVディレイ設定(ms)	+ 8.7 ± 17.3	+ 9.4 ± 18.0	+ 7.9 ± 16.7	0.43

[文献15より引用]

表3 SS-QRS群(< 37 ms)とLS-QRS群(≥ 37 ms)における術前および6ヵ月後の心エコー図指標の比較

	Total (N = 82)	S-QRS < 37 ms (N = 43)	S-QRS ≥ 37 ms (N = 39)	p value	
術前	左室拡張末期容積(mL)	247.7 ± 92.2	227.2 ± 74.9	270.4 ± 104.6	0.03
	左室収縮末期容積(mL)	184.8 ± 84.5	165.2 ± 69.2	206.4 ± 94.9	0.02
	左室駆出率(%)	26.7 ± 6.3	28.1 ± 6.3	25.1 ± 6.0	0.01
術後	左室拡張末期容積(mL)	214.5 ± 77.5	186.1 ± 60.0	245.0 ± 83.3	< 0.01
	左室収縮末期容積(mL)	152.4 ± 69.9	126.0 ± 54.6	180.8 ± 74.1	< 0.01
	左室駆出率(%)	31.8 ± 8.5	34.8 ± 8.9	28.5 ± 6.9	< 0.01
CRT6ヵ月後	左室収縮末期容積の変化(mL)	- 32.3 ± 47.2	- 40.2 ± 39.8	- 23.8 ± 53.4	< 0.01
	左室駆出率の変化(%)	+ 4.9 ± 5.8	+ 6.4 ± 6.1	+ 3.3 ± 5.1	0.02
	左室収縮末期容積の縮小率(%)	- 15.3 ± 22.6	- 20.8 ± 25.0	- 9.2 ± 18.1	< 0.01
	レスポンス率(%)	44(56)	34(79)	11(28)	< 0.01

[文献15より引用]

患者背景において有意差は認められなかった(表1)<sup>15)</sup>。心電図指標に関して、術前QRS幅やQ-LV、% Q-LVに有意差はなかったが、CRT植込み後の両室ペーシングQRS幅(BiV-QRSd)はSS-QRS群で有意に狭く、術前後におけるQRS幅の差はSS-QRS群で有意に大きかった(表2)<sup>15)</sup>。S-QRSとBiV-QRSdの間には弱い相関関係が認められた( $R = 0.34$ ;  $p < 0.01$ )。心エコー図指標に関して、LS-QRS群では術前の左室駆出率が有意に低く、左室容量も有意に大きかった(表3)<sup>15)</sup>。LVESVはSS-QRS群で有意な縮小が認められたが(165.2 ± 69.2 mLから126.0 ± 54.6 mL;  $p < 0.01$ )、LS-QRS群では有意な改善が認められな

かった(206.4 ± 94.9 mLから180.8 ± 74.1 mL;  $p = 0.26$ )。LVESV縮小率はLS-QRS群に比べSS-QRS群で有意に大きく(-9.2 ± 18.1% vs. -20.3 ± 25.0%;  $p < 0.01$ )、レスポンス率も有意に高かった(29% vs. 79%;  $p < 0.01$ )(表3)<sup>15)</sup>。

### 3. 電気的遷延を伴う左室ペーシングと長期予後の関連性

中央値42.5ヵ月(IQR: 27~60ヵ月)の観察期間において、24人(29.3%)に一次エンドポイントが発生し、20名が死亡し、4名がLVAD植込みに至った。死因の多くは心不全死であり(17名; 70.8%)、心臓突然死が2名(8.3%)、LVAD関連合併症で2名



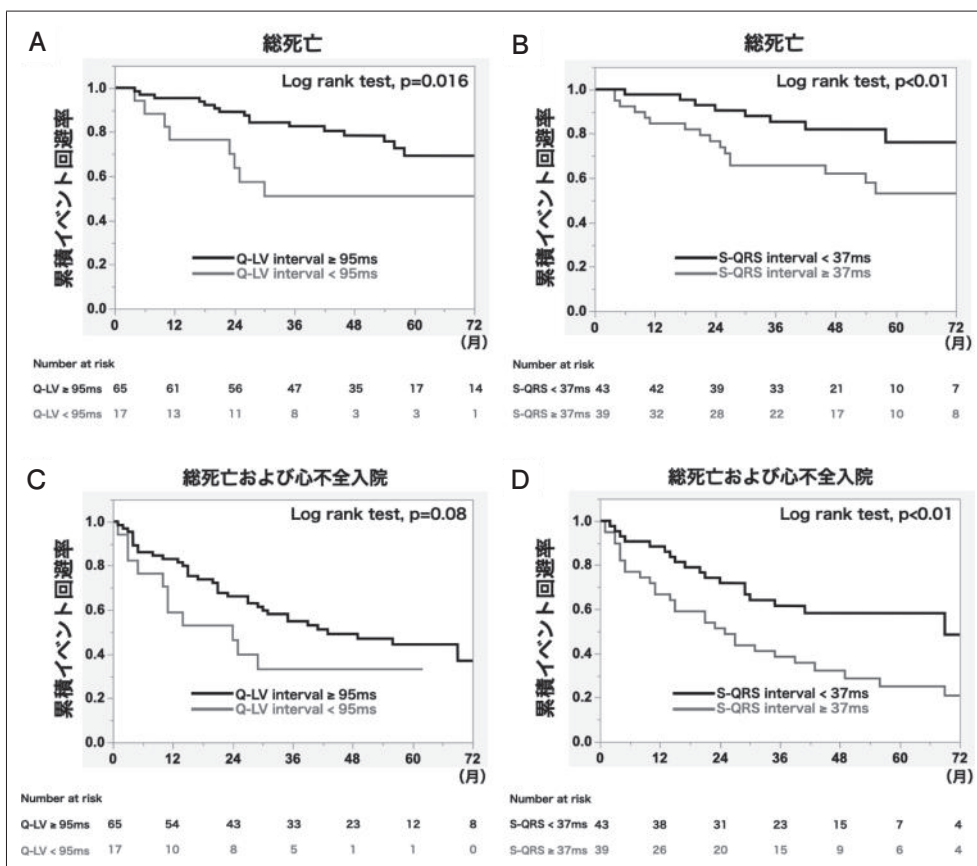


図3 Q-LV (≥ 95 ms vs. < 95 ms) および S-QRS (< 37 ms vs. ≥ 37 ms) における一次および二次複合エンドポイントのカプランマイヤー曲線

Q-LV (A) および S-QRS (B) で比較した総死亡におけるカプランマイヤー曲線. Q-LV (C) および S-QRS (D) で比較した二次複合エンドポイントにおけるカプランマイヤー曲線. 総死亡は全死亡、心移植および左室補助人工心臓装着を含む.

[文献 15 より引用]

(8.3%) が死亡した. 非心臓死は 3 名 (12.5%) だった.

カプランマイヤー法による単変量解析で Long Q-LV 群 (≥ 95 msec) と Short Q-LV 群 (< 95 msec) で 5 年後の累積生存率を比較すると, Long Q-LV 群で有意に生存率が高かった (69.2% vs. 51.0%; p = 0.016) (図 3A)<sup>15)</sup>. 同様に SS-QRS 群と LS-QRS 群で比較を行うと, SS-QRS 群で有意に生存率が高かった (76.2% vs. 53.1%; p < 0.01) (図 3B)<sup>15)</sup>. Cox 比例ハザードモデルにおいて, Q-LV < 95 msec および S-QRS ≥ 37 msec のいずれも総死亡に関連した独立予測因子であった (Q-LV < 95 msec; ハザード比 3.23;

95% CI 1.29-8.06; p = 0.012, S-QRS ≥ 37 msec; ハザード比 2.6; 95% CI 1.11-6.12; p = 0.028) (表 4)<sup>15)</sup>.

中央値 31 ヶ月 (IQR: 14~53 ヶ月) の観察期間において, 47 名 (57.3%) に二次複合イベント (総死亡および心不全入院) が発生した. 二次エンドポイントにおける 5 年後の累積生存率は Long Q-LV 群 (≥ 95 msec) と Short Q-LV 群 (< 95 msec) の比較では有意差は認められなかったが (図 3C)<sup>15)</sup>, SS-QRS 群と LS-QRS 群の比較では SS-QRS 群で有意に生存率が高かった (58.2% vs. 25.0%; p < 0.01) (図 3D)<sup>15)</sup>. Cox 比例ハザードモデルにおいて, Q-LV < 95 msec および S-QRS ≥ 37 msec のいずれも二次エンドポイ

表 4 単変量・多変量解析による一次エンドポイントおよび二次複合イベントに関連する臨床指標の検討

	総死亡						総死亡または心不全入院					
	単変量解析			多変量解析			単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値
年齢 (1歳増加)	0.98	0.95-1.02	0.26				1.01	0.99-1.03	0.48			
男性	0.97	0.36-2.60	0.95				0.68	0.35-1.35	0.27			
NYHAクラス III / IV	1.84	0.82-4.09	0.14				0.93	0.52-1.68	0.82			
虚血性心疾患	1.31	0.56-3.06	0.54				1.35	0.73-2.49	0.34			
発作性心房細動	2.34	1.04-5.29	0.04	2.47	1.004-6.06	0.048	2.06	1.15-3.69	0.016	2.49	1.28-4.84	< 0.01
糖尿病	1.49	0.66-3.34	0.33				1.77	0.99-3.15	0.052	2.37	1.30-4.34	< 0.01
高血圧	0.95	0.42-2.14	0.89				1.06	0.59-1.89	0.85			
左脚ブロック型 QRS 波形	0.96	0.43-2.16	0.92				1.08	0.60-1.94	0.79			
eGFR (1 mL/min/m <sup>2</sup> 増加)	0.98	0.96-1.00	0.12				0.99	0.98-1.001	0.25			
BNP (1 pg/dL 増加)	1.001	1.00-1.001	0.04	1.001	0.99-1.001	0.37	1.001	1.00-1.001	0.034	1	0.99-1.001	0.44
QRS 幅 (1 ms 増加)	1.01	0.99-1.02	0.22				0.99	0.99-1.01	0.44			
Q-LV (1 ms 増加)	0.99	0.98-1.01	0.28				0.99	0.979-0.998	0.02			
Q-LV (< 95 ms)	2.74	1.16-6.44	0.02	3.23	1.29-8.06	0.012	1.82	0.92-3.62	0.088	2.19	1.07-4.47	0.03
S-QRS (1 ms 増加)	1.03	1.01-1.05	< 0.01				1.02	1.01-1.04	< 0.01			
S-QRS (≥ 37 ms)	2.58	1.10-6.03	0.03	2.6	1.11-6.12	0.028	2.19	1.21-3.95	< 0.01	2.38	1.31-4.33	< 0.01
術前左室拡張末期容積 (1 mL 増加)	1.00	0.99-1.00	0.79				1.00	0.996-1.002	0.83			
術前左室収縮末期容積 (1 mL 増加)	1.00	0.99-1.01	0.48				1.00	0.997-1.003	0.83			
術前左室駆出率 (1% 増加)	0.96	0.90-1.02	0.19				0.99	0.94-1.04	0.59			

[文献 15 より引用]

ントに関連した独立予測因子であった(Q-LV < 95 msec ; ハザード比 2.19 ; 95% CI 1.07-4.47 ; p = 0.03, S-QRS ≥ 37 msec ; ハザード比 2.38 ; 95% CI

1.31-4.33 ; p < 0.01) (表 4)<sup>15)</sup>.

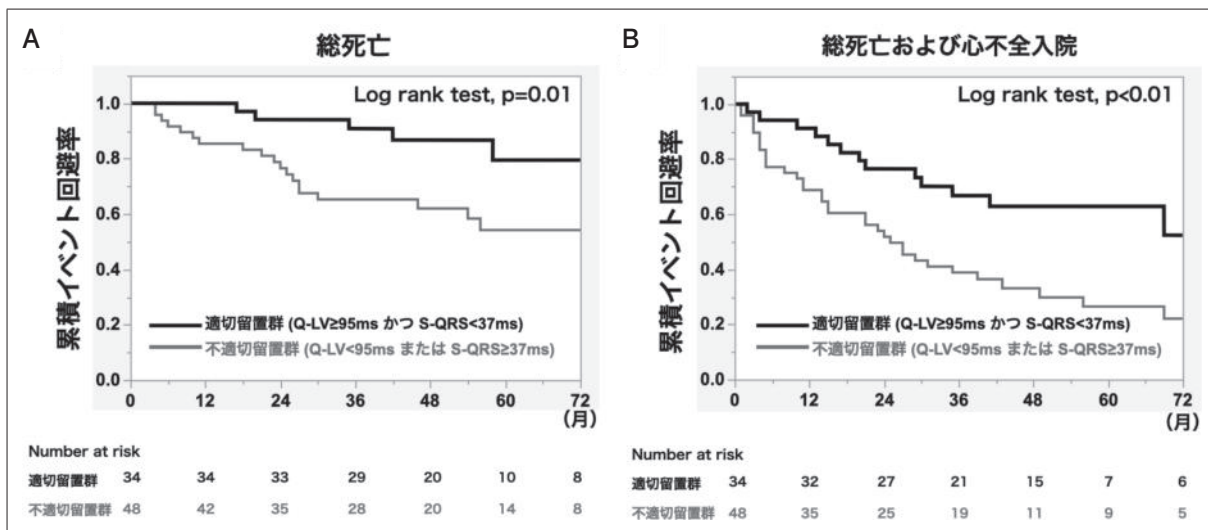


図4 左室リード適切留置群および不適切留置群における総死亡(A)および二次複合エンドポイント(B)のカプランマイヤー曲線

〔文献15より引用〕

#### 4. 適切な左室リード留置の成否と長期予後の関連性

最後に、適切な左室リード留置(Q-LV  $\geq$  95 msec かつ S-QRS < 37 msec)を達成した適切留置群と達成しなかった不適切留置群に分類して比較検討した。一次・二次いずれのエンドポイントにおいても5年後の累積生存率は適切留置群で有意に高かった(一次エンドポイント 79.5% vs. 54.2%; p < 0.01, 二次エンドポイント 62.8% vs. 26.5%; p < 0.01)(図4)<sup>15)</sup>。Q-LV  $\geq$  95 msec かつ S-QRS < 37 msecの成否は、総死亡に関する唯一の独立予測因子であった(表5)<sup>15)</sup>。

#### IV. 考 察

本研究の主要結果は以下の4点である。① Q-LV時間の長短にかかわらず、SS-QRS群(< 37 msec)のレスポンス率は79%でLS-QRS群( $\geq$  37 msec)に比べ有意に高かった。② S-QRS時間のレスポンス予測診断能はQ-LVよりも高かった。③ S-QRS  $\geq$  37 msecおよびQ-LV < 95 msecは、いずれも総死亡および心不全入院の独立予測因子であった。④ S-QRS  $\geq$  37 msecおよびQ-LV < 95 msecの両方を

達成しえた適切な左室リード留置は、総死亡および心不全入院の唯一の独立予測因子であった<sup>15)</sup>。

##### 1. S-QRS時間は局所組織性状を反映する

左室リード留置部位はCRT後の逆リモデリングや臨床転帰にかかわる重要な因子であり、Q-LVで評価される左室内電気的最遅延部位への留置が推奨される<sup>6), 8)</sup>。しかし、このような電気的最遅延部位は局所の瘢痕・線維化組織と関連している可能性がある<sup>14)</sup>。様々な画像診断で瘢痕組織の局在を評価し、瘢痕組織からペーシング部位を外すことが良好な逆リモデリングや予後をもたらすことが知られている<sup>10), 14)</sup>。しかし、これらの研究はすべてCRT植込み後の評価であり、電位指標を用いた植込み術中の瘢痕組織評価がより理想的である。

われわれは先行研究で、適切な左室リード留置(S-QRS < 37 msec かつ Q-LV  $\geq$  95 msec)が達成できた患者ではLVESV縮小率が-29%と非常に大きく、レスポンス率も96%と高いことを報告した<sup>13)</sup>。本研究においても、S-QRS < 37 msecはQ-LVの長短に関わらず有意にレスポンス率が高く、Q-LVよりも良好なレスポンス予測診断能であることが示された。また、適切な左室リード留置が達成でき



表5 適切な左室リード留置の成否と一次エンドポイントおよび二次複合エンドポイントの関連性を検討した単変量・多変量解析

	総死亡						総死亡または心不全入院					
	単変量解析			多変量解析			単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値
発作性心房細動	2.34	1.04-5.29	0.04	2.18	0.92-5.18	0.08	2.06	1.15-3.69	0.016	2.41	1.24-4.68	< 0.01
糖尿病	1.49	0.66-3.34	0.33				1.77	0.99-3.15	0.052	2.31	1.26-4.24	< 0.01
BNP (1 pg/dL 増加)	1.001	1.00-1.001	0.04	2.93	0.50-14.3	0.22	1.001	1.00-1.001	0.034	1.00	0.99-1.001	0.32
適切な左室リード留置 (Q-LV $\geq$ 95 ms かつ S-QRS < 37 ms)	0.3	0.11-0.80	0.016	0.29	0.11-0.77	< 0.01	0.4	0.21-0.76	< 0.01	0.37	0.20-0.71	< 0.01

[文献 15 より引用改変]

た患者では総死亡において71%の低減，二次エンドポイントにおいても63%の低減が得られた。したがって，われわれの提唱するS-QRSとQ-LVの両方を指標にした左室リード留置は妥当であろう。

## 2. CRT患者におけるS-QRSの予後予測診断能

長いS-QRSが予後に与える影響を図5に示す。左室ペースング部位局所の癒痕組織の存在は，血行動態の改善や逆リモデリングが得られにくいことが知られている<sup>11), 16)</sup>。CRTによる左室収縮の改善には左室全体およびペースング部位局所において相当量の残存心筋が必要とされる。残存心筋が少ないノンレスポonderではCRT後の良好な長期予後は期待できず，したがって，左室ペースング部の局所性状を反映するS-QRSは独立した予後予測因子となりえたと考えられる。本研究における死因の多くは心不全死であり，心不全入院発生率単独で解析してもLS-QRS群はSS-QRS群よりもイベント発生率が有意に高かった(69.2% vs 37.1% ; P < 0.01)。左室ペースング部局所の癒痕組織の有無がノンレスポonder，ひいては長期予後に寄与している。

心室内再同期の観点では，左室ペースング部局所の癒痕組織は長い電氣的遷延を引き起こすため両室

ペースング時QRS幅の短縮が得られにくい<sup>17)</sup>。このような電氣的遷延によってAV Delay (AVD)やVV Delay (VVD)の最適化が複雑化するだけでなく，デバイスによる自動最適化アルゴリズムの使用も不適切となりうる。本研究では心エコーガイドに最適化が行われ，両群間でAVDやVVDに有意差は認められなかったが，LS-QRS群のほとんどが自動最適化アルゴリズムを使用することができなかった。このような不利益もまたノンレスポonderや長期予後悪化の一因と考えられる。

癒痕組織近傍でのペースングはまた，心室性不整脈発生リスク要因である。CRT後に増加する心室性不整脈は癒痕組織近傍の左室ペースングが原因とする報告や<sup>18)</sup>，癒痕組織上のペースングにより再分極不均一性が増大し，受攻期を増加させるとも報告されている<sup>19)</sup>。このような心室性不整脈のハイリスクである点もまたLS-QRS群の総死亡率が高いことに関連していると考えられる(図5)。

## 3. 左室リードの至適留置部位指標としてのS-QRS

適切な左室ペースング部位は，左室の機動的・電氣的遅延部位だけでなく，左室全体およびペースング部の癒痕組織の局在を評価するべきである。画像

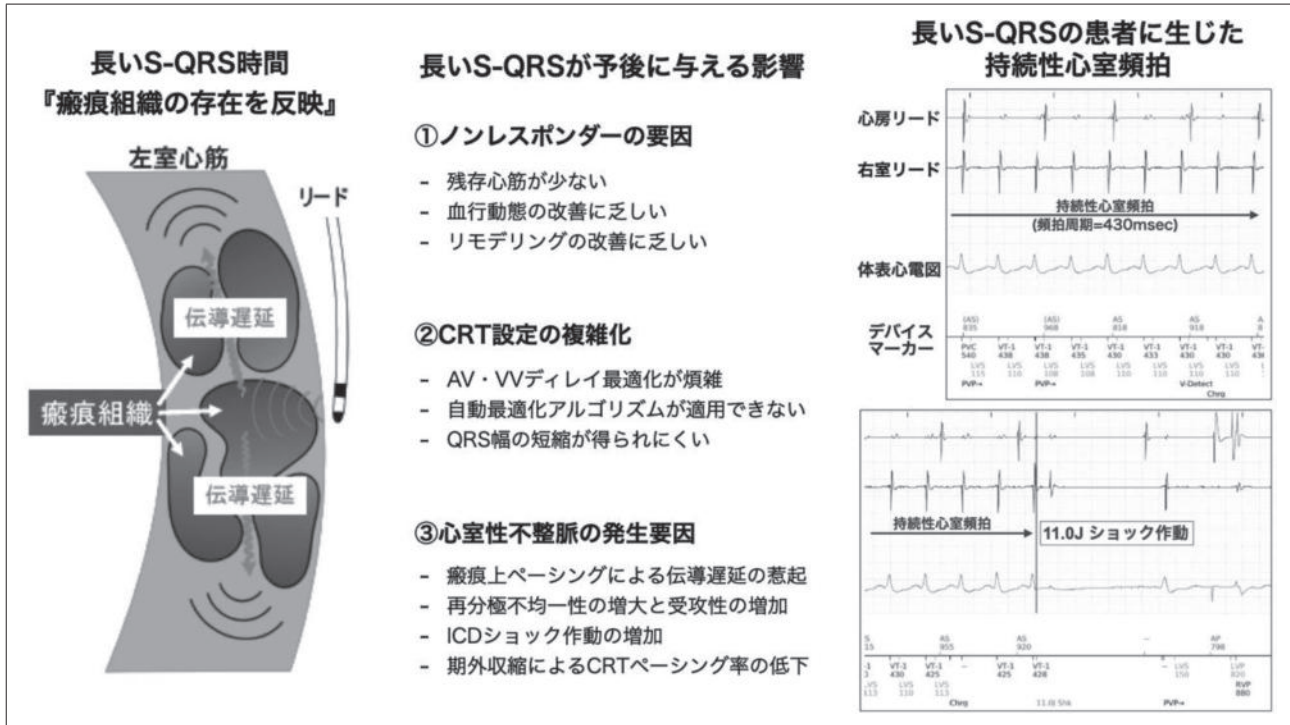


図5 長い S-QRS 時間が予後に与える影響

[文献 15 より引用改変]

診断は左室全体の瘢痕・繊維化組織の描出に長けているが、ペースング部局所の組織性状の判定には術中電気生理指標である S-QRSの方がより理想的である。われわれは Q-LV と S-QRS がレスポンスや予後に関連していることを明らかにし、これらの指標を組み合わせることで至適ペースング部位を探索することを提唱した。しかし、常に十分に長い Q-LV ( $\geq 95$  msec) かつ短い S-QRS ( $< 37$  msec) を達成できるとは限らない。多点ペースング<sup>20)</sup>や高出力ペースング<sup>21)</sup>、二相性ペースング<sup>22)</sup>といった広範囲を補足可能なペースング方法が長い S-QRS を解決するかもしれない。これらのコンセプトを確立するためには、さらなる前向きな研究が必要である。

## V. 結 語

CRT 患者において、左室ペースング部位局所における  $Q-LV < 95$  msec および  $S-QRS \geq 37$  msec は、いずれも総死亡および心不全入院の独立予測因子で

あった。Q-LV と S-QRS を組み合わせた適切な左室リード留置は、左室逆リモデリングだけでなく良好な長期的臨床転帰に関連している。

## 付記

本稿は、第 22 回鈴木謙三記念医科学応用研究財団助成による日本不整脈心電学会論文賞を受賞した論文をもとに、総説としてまとめたものである。なお、図表(表 1~5, 図 1~5)については受賞論文<sup>15)</sup>より引用、改変させていただいた。

## 受賞論文

Yagishita D, Yagishita Y, Kataoka S, Yazaki K, Kanai M, Ejima K, Shoda M, Hagiwara N : Left Ventricular Stimulation With Electrical Latency Predicts Mortality in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. J Am Coll Cardiol EP 2021 ; 7 : 796-805

## 利益相反・研究財源

柳下大悟および庄田守男は「日本メドトロニック、バイオトロニックジャパン、ボストンサイエンティフィックジャパン、アボットメディカルジャパン」の支援による寄附講座に所属している。

## 〔文 献〕

- 1) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. : Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 1845-1853
- 2) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. : The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 1539-1549
- 3) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. : Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 1928-1932
- 4) Mathias A, Moss AJ, McNitt S, et al. : Clinical Implications of Complete Left-Sided Reverse Remodeling With Cardiac Resynchronization Therapy : A MADIT-CRT Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2016 ; 68 : 1268-1276
- 5) Auricchio A, Prinzen FW : Non-responders to cardiac resynchronization therapy : the magnitude of the problem and the issues. *Circ J*, 2011 ; 75 : 521-527
- 6) Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, et al. : The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodeling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 2516-2524
- 7) Roubicek T, Wichterle D, Kucera P, et al. : Left Ventricular Lead Electrical Delay Is a Predictor of Mortality in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015 ; 8 : 1113-1121
- 8) Singh JP, Fan D, Heist EK, et al. : Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : 1285-1292
- 9) Kandala J, Upadhyay GA, Altman RK, et al. : QRS morphology, left ventricular lead location, and clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 2013 ; 34 : 2252-2262
- 10) Bilchick KC, Kuruvilla S, Hamirani YS, et al. : Impact of mechanical activation, scar, and electrical timing on cardiac resynchronization therapy response and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2014 ; 63 : 1657-1666
- 11) de Roest GJ, Wu L, de Cock CC, et al. : Scar tissue-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy : an acute pressure-volume loop study. *Am Heart J*, 2014 ; 167 : 537-545
- 12) Nguyen UC, Mafi-Rad M, Aben JP, et al. : A novel approach for left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy : Intraprocedural integration of coronary venous electroanatomic mapping with delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*, 2017 ; 14 : 110-119
- 13) Yagishita D, Shoda M, Yagishita Y, et al. : Time interval from left ventricular stimulation to QRS onset is a novel predictor of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 2019 ; 16 : 395-402
- 14) Bisson A, Pucheux J, Andre C, et al. : Localization of left ventricular lead electrodes in relation to myocardial scar in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Heart Assoc*, 2018 ; 7 : e009502
- 15) Yagishita D, Yagishita Y, Kataoka S, et al. : Left ventricular stimulation with electrical latency predicts mortality in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *JACC EP*, 2021 ; 7 : 796-805
- 16) Becker M, Zwicker C, Kaminski M, et al. : Dependency of cardiac resynchronization therapy on myocardial viability at the LV lead position. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011 ; 4 : 366-374
- 17) Lecoq G, Leclercq C, Leray E, et al. : Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 1094-1100
- 18) Roque C, Trevisi N, Silberbauer J, et al. : Electrical storm induced by cardiac resynchronization therapy is determined by pacing on epicardial scar and can be successfully managed by catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014 ; 7 : 1064-1069
- 19) Mendonca Costa C, Neic A, Kerfoot E, et al. : Pacing in proximity to scar during cardiac resynchronization therapy increases local dispersion of repolarization and susceptibility to ventricular arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*, 2019 ; 16 : 1475-1483
- 20) Zanon F, Marcantoni L, Baracca E, et al. : Optimization of left ventricular pacing site plus multipoint pacing improves remodeling and clinical response to cardiac resynchronization therapy at 1 year. *Heart Rhythm*, 2016 ; 13 : 1644-1651
- 21) Ishibashi K, Kubo T, Kitabata H, et al. : Improvement of cardiac function by increasing stimulus strength during

left ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy. *Int Heart J*, 2015 ; 56 : 62-66  
22) Thakor NV, Ranjan R, Rajasekhar S, et al. : Effect of

varying pacing waveform shapes on propagation and hemodynamics in the rabbit heart. *Am J Cardiol*, 1997 ; 79 : 36-43

## Left Ventricular Stimulation With Electrical Latency Predicts Mortality in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy

Daigo Yagishita<sup>1,2</sup>, Morio Shoda<sup>1,2</sup>, Nobuhisa Hagiwara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University

<sup>2</sup>Clinical Research Division for Heart Rhythm Management, Tokyo Women's Medical University

The time interval from left ventricular (LV) pacing to the earliest onset of QRS (S-QRS) is associated with local tissue property and an electrical latency of S-QRS  $\geq 37$  ms has been previously proposed as an independent predictor of mechanical response to cardiac resynchronization therapy (CRT). This study sought to evaluate the prognostic value of S-QRS for long-term clinical outcomes in patients undergoing CRT. We included 82 consecutive heart failure (HF) patients with reduced LV ejection fraction ( $\leq 35\%$ ), and a wide QRS complex ( $\geq 120$  ms) who underwent CRT. Patients were divided into a Short S-QRS group ( $< 37$  ms, SS-QRS) and a Long S-QRS group ( $\geq 37$  ms, LS-QRS). The primary endpoint was total mortality including LV assist device implantation or heart transplantation, whereas the secondary endpoint was total mortality or HF hospitalization. S-QRS was  $25.9 \pm 5.3$  ms in SS-QRS and  $51.5 \pm 13.7$  ms in LS-QRS ( $p < 0.01$ ), and baseline QRS duration and electrical activation at the LV pacing site (i.e. Q-LV) were similar. During mean follow up of  $44.5 \pm 21.1$  months, 24 patients (29%) reached the primary endpoint, while the secondary endpoints were observed in 47 patients (57%). LS-QRS had significantly worse event-free survival for both endpoints. LS-QRS was an independent predictor of total mortality (HR=2.6, 95% CI=1.11 to 6.12,  $p=0.03$ ) and the secondary composite events (HR=2.4, 95% CI=1.31 to 4.33,  $p < 0.01$ ). S-QRS  $\geq 37$  ms at the LV pacing site was a significant predictor of total mortality and HF hospitalization. S-QRS guided optimal LV lead placement is critical in CRT patients.

**Keywords :** Cardiac resynchronization therapy, Electrical latency, S-QRS interval, Heart failure, Mortality