

学位論文

「Energy Loss by Right Ventricular Pacing: Patients with vs without Hypertrophic Cardiomyopathy (右室心尖部ペーシングによるエネルギー損失の検討：肥大型心筋症の有無による差異について)」

DM 17001 荒川 雄紀

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 循環器内科学
指導教授 阿古 潤哉

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

ペースメーカーによる右室心尖部ペーシングは、徐脈性不整脈に対する確立された治療法である。しかし、長期的に右室心尖部ペーシングが心機能の低下、すなわちペーシング誘発心筋症 (pacing-induced cardiomyopathy: PICM) を招来し得る可能性がある。しかし、年余にわたる右室心尖部ペーシングによっても心機能が変化しない症例がいることも事実であり、ペーシングが引き起こす電氣的もしくは機械的に異常な心室興奮パターンが PICM の原因と考えられているが、詳細はメカニズム完全に明らかになっていない。その一方で、閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) において、右室心尖部ペーシングは左室流出路圧較差を改善する治療の選択肢のひとつとされているが、その機序もまた詳細には明らかになっていない。

Vector flow mapping (VFM) は心エコー図におけるカラードップラー画像と心室壁の運動情報から非侵襲的に心室内の血流を描出し、エネルギー損失 (Energy loss: EL) を算出するソフトウェアである。最近の報告によると弁膜症、虚血性心疾患、コントロール不良な糖尿病や慢性腎不全例では EL が上昇することが示されている。しかしペーシングがもたらす心室内の血流パターンの変化や EL に及ぼす影響は未だ明らかになっていない。この VFM を用いることで右室心尖部ペーシングが心内血流および EL に及ぼす影響を定量的に評価することができると考えられる。今回、私はペースメーカーによる右室心尖部ペーシングが及ぼす影響について正常心機能患者と肥大型心筋症患者に焦点をあて検討を行った。研究 I では心機能の保たれた心筋疾患のない患者において、正常な房室伝導と右室心尖部ペーシングにおける心内血流および EL の差異について検討した。研究 II では右室心尖部ペーシングが心内血流および EL に及ぼす影響について、肥大型心筋症の有無による差異を検討した。

研究 I . 心機能の保たれた心筋疾患のない患者群における右室心尖部ペーシングが心内血流および Energy loss におよぼす影響の検討

【背景】徐脈性不整脈に対するペーシング治療は確立された治療であるが、時に PICM を引き起こすことが報告されている。また右室心尖部ペーシングが心内血流に及ぼす影響もまた明らかになっていない。

【目的】ペースメーカー植込み患者において正常房室伝導と右室心尖部ペーシングにおける心内血流に及ぼす影響の差異を検討する。

【方法】2017 年から 2019 年に新規にデュアルチャンバーペースメーカーまたは植え込み型除細動器 (Implantable cardioverter defibrillator: ICD) 植え込みを行った患者 54 名のうち、正常房室伝導が欠如した症例および心機能の低下した症例、何らかの心筋症症例を除外し 20 名を対象とした。VFM を用いた血流解析を行い、AAI(single-chamber atrial pacing)モードから DDD(dual-chamber pacing)モードに変更した際の心内血流の変化を検討した。

【結果】AAI モードから DDD モードに変更することで拡張期の EL は変化を認めないが(19.0 ± 12.3 to 17.0 ± 14.8 mW/m, $p = 0.231$)、収縮期の EL は統計学的有意差を持って上昇を認めた(14.0 ± 7.7 to 17.0 ± 8.6 mW/m, $p = 0.003$)。

【結語】心筋症のない正常心機能群において、右室心尖部ペーシングは収縮期の EL を上昇させた。

研究Ⅱ．肥大型心筋症患者群における右室心尖部ペーシングが心内血流および **Energy loss** に及ぼす影響の検討

【背景】右室心尖部ペーシングは閉塞性肥大型心筋症における治療の選択肢の一つとされる。しかしその詳細なメカニズムは十分に解明されておらず、ペーシングが心内血流に及ぼす影響もまた明らかになっていない。

【目的】ペースメーカー植込み患者において、非肥大型心筋症患者群と肥大型心筋症患者群における右室心尖部ペーシングの影響の差異を解明する。

【方法】2017年から2019年に当院にDDDペースメーカーまたはICD植え込みを行い通院中の患者または新規にDDDペースメーカーまたはICD植え込みを行った肥大型心筋症患者16名を対象とした。VFMを用いた血流解析を行い、AAIモードからDDDモードに変更した際の心内血流の変化および非肥大型心筋症群との差異を検討した。

【結果】AAIモードからDDDモードに変更することで拡張期のELは変化を認めないが(28.7 ± 16.4 to 23.9 ± 19.7 mW/m, $p = 0.130$)、収縮期のELは統計学的有意差を持って低下を認めた(26.7 ± 14.2 to 21.6 ± 11.9 mW/m, $p < 0.001$)。

【結語】研究Ⅰの結果から非肥大型心筋症群と比較し、肥大型心筋症群では反対に、右室心尖部ペーシングは1心周期および収縮期のELを低下させた。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 研究Ⅰ：心機能の保たれた患者群における右室心尖部ペーシングが心内血流 および Energy loss に及ぼす影響の検討	2
2-1. 背景、目的	2
2-2. 方法	2
2-2-1. 対象	2
2-2-2. 心エコー図評価	3
2-2-3. EL 解析	3
2-2-4. 統計解析	3
2-3. 結果	4
2-3-1. 患者背景	4
2-3-2. 右室心尖部ペーシングによる EL の変化	4
2-4. 考察	4
2-4-1. 右室心尖部ペーシングが EL に及ぼす影響	4
2-4-2. EL の高増加群と低増加群間の患者背景の比較	4
2-5. 限界	5
2-6. 結語	5
3. 研究Ⅱ：肥大型心筋症における右室心尖部ペーシングが心内血流および Energy loss に及ぼす影響の検討	6
3-1. 背景、目的	6
3-2. 方法	6
3-2-1. 対象	6
3-2-2. 心エコー図評価	7
3-2-3. EL 解析	7
3-2-4. 統計解析	7
3-3. 結果	8
3-3-1. 患者背景	8
3-3-2. 右室心尖部ペーシングによる左室血流および EL の変化	8

3-4.	考察	9
3-4-1.	HCM において右室心尖部ペーシングが EL に及ぼす影響	9
3-4-2.	HCM における EL 上昇と左室内血流の変化	9
3-5.	限界	10
3-6.	結語	11
4.	総括	11
5.	今後の展望	11
6.	謝辞	11
7.	引用文献	11
8.	業績目録	15
9.	図表	17

1. 序論

ペースメーカーによる右室心尖部ペーシングは、徐脈性不整脈に対する確立された治療法である。しかし一部の症例では長期的な右室心尖部ペーシングにより心機能の低下を来することが報告されている。その一方で、年余にわたる右室心尖部ペーシングによっても心機能が変化しない症例がいることも事実であり、ペーシングが引き起こす電氣的もしくは機械的に異常な心室興奮パターンがその原因と考えられているが、詳細なメカニズムは明らかになっていない。

肥大型心筋症は心筋の肥大に基づく左室拡張能低下を特徴とする疾患群である。心肥大による左室流出路狭窄を認めるものは、閉塞性肥大型心筋症（HOCM）と分類され予後不良因子とされる。通常、右室心尖部ペーシングは心機能低下を引き起こす可能性があるその一方で、HOCM において右室心尖部ペーシングは左室流出路圧較差を改善する治療の選択肢のひとつとされている。しかしその機序もまた詳細には明らかになっていない。

Vector flow mapping (VFM) は心エコー図におけるカラードップラー画像と心室壁の運動情報から非侵襲的に心室内の血流を描出し、エネルギー損失（Energy loss: EL）を算出するソフトウェアである。ペーシングがもたらす心室内の血流パターンの変化や EL に及ぼす影響は未だ明らかになっておらず、この VFM を用いることで右室心尖部ペーシングが心内血流および EL に及ぼす影響を定量的に評価することができると考えられる。今回、私はペースメーカーによる右室心尖部ペーシングが及ぼす影響について正常心機能患者と肥大型心筋症患者に焦点をあて検討を行った。研究 I では心機能の保たれた心筋疾患のない患者において、正常な房室伝導と右室心尖部ペーシングにおける心内血流および EL の差異について検討した。更に EL の増加量の中央値により 2 群比較を行い、両群間の背景因子を検討した。研究 II では肥大型心筋症患者に焦点を当て、右室心尖部ペーシングが心内血流および EL に及ぼす影響について、非肥大型心筋症患者群との差異を検討した。

2. 研究 I：心機能の保たれた患者群における右室心尖部ペーシングが心内血流および Energy loss に及ぼす影響の検討

2-1 背景、目的

ペースメーカーによる右室心尖部ペーシングは、徐脈性不整脈に対する確立された治療法である^{1,2}。しかし、長期的な右室心尖部ペーシングが心機能の低下、すなわちペーシング誘発心筋症 (pacing-induced cardiomyopathy: PICM) を招来し得る可能性がある^{3,4}。その一方で、年余にわたる右室心尖部ペーシングによっても心機能が変化しない症例がいることも事実であり、ペーシングが引き起こす電気的もしくは機械的に異常な心室興奮パターンが PICM の原因と考えられているが詳細なメカニズムは明らかになっていない⁵。

Vector flow mapping (VFM) は心エコー図におけるカラードップラー画像と心室壁の運動情報から非侵襲的に心室内の血流を描出、可視化し、エネルギー損失 (Energy loss: EL) を算出できるソフトウェアである^{6,7}。EL は血液の粘性摩擦により乱流が発生する部位で粘性に伴い摩擦熱が生じ、この摩擦熱により散逸するエネルギーである。血流の速度や方向が急速に変化する際により大きな EL が生じる^{8,9}。これまでに、糖尿病¹⁰、慢性腎臓病¹¹、弁膜症^{12,13}、虚血性心疾患¹⁴などの存在が EL の上昇に関連したと報告されている。しかし、右室心尖部ペーシングが EL に及ぼす影響は十分に明らかになっていない。本研究では、心機能の保たれた患者群において右室心尖部ペーシングが EL に及ぼす影響を検討することを目的とした。

2-2 方法

2-2-1 対象

当院で 2017 年 5 月から 2019 年 4 月までの期間に、デュアルチャンバーペースメーカー (PM) または植込み型除細動器 (ICD) 植込みを受けた 54 症例を対象に VFM を用いた血流解析を行った。非生理的な右室心尖部ペーシングの影響を正常な房室伝導パターンと比較するため、生理的な房室伝導が保たれた症例を対象とした。また正常な心臓における右室心尖部ペーシングの影響を評価するために、洞不全症候群に対して PM 植込みを受けた症例、または致死性不整脈に対し ICD 植込みを受けた症例のうち心機能が保たれその他心筋疾患を有さない症例を対象とした。その結果、1) 左室駆出率低下 (左室駆出率 50%以下: 4 例)、2) 高度房室ブロックまたは完全房室ブロックにより房室伝導が欠如 (25 例)、3) その他の心筋症と診断 (2 例)、4) データ欠損 (1 例)、5) 心エコー図描出不良 (2 例) により計 34 症例を除外し、最終的に合計 20 症例を本研究の対象とした (図 1)。心室ペーシングリードはすべて右室心尖部に留置された。本研究において 17 症例は洞不全症候群に対して PM 植込みを受け、3 症例は心室細動に対して ICD 植込みを受けた。本研究は北里大学病院の倫理審査委員会により審査、承認を受けた (B18-043)。

2-2-2 心エコー図評価

心エコー図検査は ALOKA LISENDO 880 (Hitachi Aloka Medical Ltd., 東京, 日本) を用い左側臥位で行った。左室拡張末期径、左室収縮末期径、左房径は傍胸骨長軸像または短軸像で M モードまたは B モードを用いて計測した。左室駆出率は心尖部 4 腔像でシンプソン法を用いて計測した。左室流入血流速波形 (E 波、A 波)、拡張早期僧帽弁輪部速度 (e') は心尖部 4 腔像でパルスドップラー法、組織ドップラー法を用い計測した。VFM 解析に用いたカラードップラー画像は心尖部 3 腔像で右室心尖部ペーシングあり、なしの両者において記録した。エコー画像は左室流入路、左室腔、左室流出路、僧帽弁、大動脈弁のすべてが含まれるように調整した。連続する 3 心拍をハードディスクに記録し、VFM 解析ソフトウェア (DAS-RS1, Hitachi Aloka Medical Ltd., 東京, 日本) を用い解析を行った。

2-2-3 EL 解析

心拍数および心房収縮が EL に及ぼす影響を統一するために、AAI モード(single-chamber atrial pacing)、DDD モード(dual-chamber pacing)ともに心拍数は毎分 90 回に設定した。DDD モードにおいて、AV delay は 120~150msec に設定した。スペックルトラッキングにより心室壁の運動情報を得るために左室心内膜を手動的にトレースした。板谷らの作成したソフトウェアにより壁運動情報とカラードップラーデータから心内血流速度を計測した¹⁵。VFM 画像に基づき、EL、vortex area、circulation を計算した^{12,16}。過去の報告に基づき¹⁷⁻¹⁹、vortex area は各心周期において計測した生理的な渦の最大面積、circulation は渦度の強さの指標と定義し、VFM ソフトウェアにより自動計測した。EL は連続する 3 心周期の平均値として解析した。更に 1 心周期の平均 (全 EL)、収縮期の平均 (収縮期 EL)、拡張期の平均 (拡張期 EL) に分けて計算し、すべてのデータは AAI モード、DDD モードの両者において解析した。1 心周期は 2 つの連続する QRS 間と定義し、収縮期、拡張期は心エコー図における弁の開閉より定義した。描出不良により弁の開閉の評価が不十分であった場合、心電図を補助的に用いた。等容収縮期は僧帽弁の閉鎖から大動脈弁の解放までと定義した。収縮期は僧帽弁の閉鎖から大動脈弁の閉鎖まで、拡張期は大動脈弁の閉鎖から僧帽弁の閉鎖までと定義した。更に EL 上昇に関係する背景因子の検討を行うため、収縮期 EL の中央値により高増加群 (n=10)、低増加群 (n=10) の 2 群に分け患者背景の比較を行った。

2-2-4 統計解析

連続変数は平均±標準偏差として表記し、二分変数はパーセンテージ (%) で表記した。AAI モードと DDD モードのデータの比較に、Wilcoxon の符号付順位検定を使用した。統計学的有意差は p 値 0.05 未満と定義した。すべての統計解析には JMP software version 13.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

2-3 結果

2-3-1 患者背景

表 1 に両群のデバイス植込み時の患者背景を示す。高血圧症の罹患率は高増加群で有意に高値であった。その他患者背景は両群で有意差を認めなかった。表 2 に血液検査所見、心電図所見、心エコー図所見を示す。今回検討した各検査所見は両群で有意差を認めなかった。

2-3-2 右室心尖部ペーシングによる EL の変化

図 2 に AAI モードと DDD モード、すなわち右室心尖部ペーシングの有無での EL の変化の代表例を示す。DDD モードは AAI モードに比較し、主に収縮期において EL が上昇していることが分かる。図 3 に対象患者群 20 例での解析結果を示す。右室心尖部ペーシングにより全 EL および拡張期 EL は変化を認めないが、収縮期 EL は有意に上昇を認めた (14.0 ± 7.7 to 17.0 ± 8.6 mW/m, $p = 0.003$)。表 3 に血流解析の結果を示す。等容収縮期に形成される渦の vortex area、circulation とともに DDD モードが AAI モードより低値となる傾向があったが、有意差を認めなかった。

2-4 考察

2-4-1 右室心尖部ペーシングが EL に及ぼす影響

非生理的な右室心尖部ペーシングが左室収縮能に及ぼす悪影響の原因は完全には解明されていない。正常の房室伝導における心室内の伝導興奮はヒス束、右脚、左脚の順に興奮し、プルキンエ線維を介し心室筋が興奮する²⁰。右室心尖部ペーシングでは、最初に刺激部位の右室心尖部心筋が興奮することにより伝導パターンが変化し左室心筋の興奮は右室より遅れ、その結果心室間の同期不全および左室収縮の同期不全が生じる。いくつかの研究で右室心尖部ペーシングの影響が検討されており、ペーシングにより引き起こされる心室同期不全が非対称性の肥大²¹や僧帽弁閉鎖不全^{22,23}、左房径の拡大²⁴、収縮不全を来すと報告されている²⁵⁻²⁷。右室心尖部ペーシングによる心筋代謝や冠血流の低下、左室リモデリングなども同様に報告されている¹。本研究において、右室心尖部ペーシングは対象患者群 20 例の QRS 幅を有意に延長させた (101.3 ± 18.0 to 159.8 ± 23.5 msec, $p < 0.0001$)。右室心尖部ペーシングにより引き起こされた非生理的な心室伝導パターンと心室同期不全が収縮期 EL を上昇させた。この事実は将来的に PICM とされる左室収縮不全の原因の一つである可能性がある。

2-4-2 EL の高増加群と低増加群間の患者背景の比較

収縮期 EL の中央値により患者背景の 2 群比較を行うと、高増加群において高血圧症の罹患率が有意に高値であった。高血圧症を有する症例では、高血圧により上昇した壁応力により代償的に心室肥大が生じ、左室線維化、左室剛性の亢進、拡張障害へと進行すると

されている^{28・30}。本研究において高増加群では、有意に高血圧症の罹患率が高値であり、上述の心室肥大や心筋線維化、拡張障害により右室心尖部ペーシングの非生理的な伝導パターンの影響を受けやすくなった結果、高い EL が認められた可能性がある。

2-5 限界

本研究にはいくつかの限界がある。1 つ目は本研究が単一施設における小規模研究であることである。2 つ目に VFM はカラードップラー画像を用いた 2 次元での評価を行うデバイスであり、3 次元での血流評価は VFM 解析には不向きである。MRI 検査が 3 次元での血流評価に有用であるが、デバイス植込みを受けた症例に対して MRI 検査を行うことは現実的ではない。3 つ目に、本研究ではペーシングを行った急性期のみの評価である。したがって右室心尖部ペーシングによる EL の上昇が心不全や左室収縮不全、不整脈イベントなどの臨床経過に及ぼす影響は評価できておらず、今後更なる検討が望まれる。

2-6 結語

左室収縮能が保たれ心筋疾患を有さない患者群において、右室心尖部ペーシングが収縮期 EL を上昇させた。VFM 解析により右室心尖部ペーシングが EL に及ぼす影響が明らかとなった。

3. 研究Ⅱ：肥大型心筋症における右室心尖部ペーシングが心内血流および Energy loss に及ぼす影響の検討

3-1 背景、目的

肥大型心筋症（HCM）は、左室ないし右室心筋の肥大と心肥大に基づく左室拡張能低下を特徴とする疾患群である。心肥大による左室流出路狭窄を認めるものは閉塞性肥大型心筋症（HOCM）と分類され予後不良因子とされる。本稿研究Ⅰで述べた通り、長期的な右室心尖部ペーシングは PICM を引き起こす可能性があるが、その一方で HOCM において右室心尖部ペーシングは左室流出路圧較差を改善する治療の選択肢のひとつとされている³¹。右室心尖部ペーシングによる左室壁運動の同期不全や左室収縮力の低下、心室中隔の奇異性運動などがその機序と想定されているが詳細には明らかになっていない³²。本稿研究Ⅰでは、心機能の保たれた心筋疾患のない患者群において右室心尖部ペーシングが収縮期 EL を上昇させることが明らかとなった。本研究では、HCM に焦点を当て、右室心尖部ペーシングが EL に及ぼす影響について HCM の有無による差異を検討することを目的とした。

3-2 方法

3-2-1 対象

当院で 2017 年 5 月から 2019 年 4 月までの期間に、デュアルチャンバーペースメーカー（PM）または植込み型除細動器（ICD）植込みを受けた症例を対象とした。また HCM に焦点を当てるため、既に PM または ICD 植込みを受けた外来患者 13 症例も対象とし、計 70 症例の患者を対象に VFM を用いた血流解析を行った。54 症例の非 HCM 患者と 3 症例の HCM 患者は入院中に PM または ICD 植込術を受け、血流解析を行った。非生理的な右室心尖部ペーシングの影響を心機能が保たれた正常な房室伝導パターンと比較するため、生理的な房室伝導および左室駆出率が保たれた症例を対象とした。その結果、1) 左室駆出率低下（左室駆出率 50%以下：4 例）、2) 高度房室ブロックまたは完全房室ブロックにより房室伝導が欠如（25 例）、3) その他の心筋症と診断（2 例）、4) データ欠損（1 例）、5) 心エコー図描出不良（2 例）により、計 34 症例が除外され、最終的に合計 36 症例を本研究の調査対象とした（図 4）。心室ペーシングリードはすべて右室心尖部に留置された。肥大型心筋症群は流出路狭窄の有無にかかわらず HCM を有する患者群と定義した。HCM の診断は欧州および米国のガイドラインに基づき^{33,34}、画像検査（心エコー図検査、CT、MRI）により左室肥大（壁厚 15 mm 以上）と診断され、その他に左室肥大を来す原因がないものとした。また左室流出路狭窄は心エコー図検査の連続波ドップラーで左室流出路圧較差が 30 mmHg 以上とした。本研究において HCM を有さない患者群を非肥大型心筋症群と定義した。非肥大型心筋症群において、17 症例は洞不全症候群に対して PM 植込みを受け、3 症例は心室細動に対して ICD 植込みを受けた。肥大型心筋症群において、3 症例は洞不全症候群に対して、1 症例は間欠的房室ブロックに対して PM 植込みを受け、12 症例は心室頻拍または心室細動に対して ICD 植込みを受けた。本研究は北里大学病院の倫理審査委

員会により審査、承認を受けた。(B18-043)

3-2-2 心エコー図評価

心エコー図検査は ALOKA LISENDO 880 (Hitachi Aloka Medical Ltd., 東京, 日本) を用い左側臥位で行った。左室拡張末期径、左室収縮末期径、左房径は傍胸骨長軸像または短軸像で M モードまたは B モードを用いて計測した。左室駆出率は心尖部 4 腔像でシンプソン法を用いて計測した。左室流入血流速波形 (E 波、A 波)、拡張早期僧帽弁輪部速度 (e') は心尖部 4 腔像でパルスドップラー法、組織ドップラー法を用い計測した。VFM 解析に用いたカラードップラー画像は心尖部 3 腔像で右室心尖部ペーシングあり、なしの両者において記録した。エコー画像は左室流入路、左室腔、左室流出路、僧帽弁、大動脈弁のすべてが含まれるように調整した。連続する 3 心拍をハードディスクに記録し、VFM 解析ソフトウェア (DAS-RS1, Hitachi Aloka Medical Ltd., 東京, 日本) を用い解析を行った。

3-2-3 EL 解析

心拍数および心房収縮が EL に及ぼす影響を統一するため AAI モード(single-chamber atrial pacing)、DDD モード(dual-chamber pacing)ともに心拍数は毎分 90 回に設定した。DDD モードにおいて、AV delay は 120~150msec に設定した。スペックルトラッキングにより心室壁の運動情報を得るために左室心内膜を手動的にトレースした。板谷らの作成したソフトウェアにより壁運動情報とカラードップラーデータから心内血流速度を計測した¹⁵。VFM 画像に基づき、EL、vortex area、circulation を計算した^{12,16}。過去の報告に基づき¹⁷⁻¹⁹、vortex area は各心周期において計測した生理的な渦の最大面積、circulation は VFM ソフトウェアにより自動計測した。EL は連続する 3 心周期の平均値として解析した。更に 1 心周期の平均 (全 EL)、収縮期の平均 (収縮期 EL)、拡張期の平均 (拡張期 EL) に分けて計算し、すべてのデータは AAI モード、DDD モードの両者において解析した。1 心周期は 2 つの連続する QRS 間と定義し、収縮期、拡張期は心エコー図における弁の開閉より定義した。描出不良により弁の開閉の評価が不十分であった場合、心電図を補助的に用いた。等容収縮期は僧帽弁の閉鎖から大動脈弁の解放までと定義した。収縮期は僧帽弁の閉鎖から大動脈弁の閉鎖まで、拡張期は大動脈弁の閉鎖から僧帽弁の閉鎖までと定義した。

3-2-4 統計解析

連続変数は平均±標準偏差として表記し、二分変数はパーセンテージ (%) で表記した。AAI モードと DDD モードのデータを比較する場合は、Wilcoxon の符号付順位検定を使用し、非肥大型心筋症群と肥大型心筋症群の比較には Pearson の χ^2 検定または Mann-Whitney U 検定を用いた。統計学的有意差は p 値 0.05 未満と定義した。すべての統計解析には JMP software version 13.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

3-3 結果

3-3-1 患者背景

肥大型心筋症群の内訳は 2 症例の心尖部肥大（心尖部肥大のみ）、11 症例の中隔肥大（中隔肥大のみまたは中隔および隣接する部位の肥大）、3 症例のびまん性肥大であった。4 症例は閉塞性肥大型心筋症と診断された。そのうち 3 症例は内服加療により左室流出路狭窄は解除されており、1 症例のみ有意な流出路狭窄を認めた。表 4 に両群のデバイス植込み時の患者背景を示す。植込み時の年齢は肥大型心筋症群で有意に低値であった。その他患者背景は両群で差を認めなかった。表 5 に血液検査所見、心電図所見、心エコー図所見を示す。肥大型心筋症群では、非肥大型心筋症群と比較し心室中隔壁厚（ 17.1 ± 3.8 vs 10.5 ± 1.6 mm, $P_p < 0.001$ ）および左室後壁厚（ 12.6 ± 3.5 vs 10.2 ± 1.6 mm, $p = 0.031$ ）が有意に高値であった。同様に肥大型心筋症群においてデバイス植込み前の QRS 幅（ 121.6 ± 25.8 vs 101.3 ± 18.0 msec, $p = 0.015$ ）は有意に高値であった。デバイス植込み後の QRS 幅（ 178.0 ± 29.9 vs 159.8 ± 23.5 msec, $p = 0.301$ ）は両群で有意差を認めなかった。その他の検査所見に両群間で統計学的有意差を認めなかった。

3-3-2 右室心尖部ペーシングによる左室血流および EL の変化

図 5 に非肥大型心筋症群および肥大型心筋症群において AAI モードと DDD モードでの EL の変化の代表例を示す。非肥大型心筋症群では右室心尖部ペーシングを行うことで収縮期に EL が上昇しているが、肥大型心筋症群においては対照的に収縮期に EL が低下していることが分かる。図 6 に両群における AAI モードと DDD モードにおける左室内血流の変化の代表例を示す。非肥大型心筋症群（上段）において、右室ペーシングを行うことにより等容収縮期における渦は小さくなり vortex area、circulation は減少している。対照的に肥大型心筋症群（下段）においては、右室心尖部ペーシングは等容収縮期における渦を増大させ、vortex area、circulation は増加している。このことは肥大型心筋症群において右室心尖部ペーシングが左室内血流を改善させていることを示唆している。表 6 に EL の解析結果を示す。AAI モード時、肥大型心筋症群と比較して非肥大型心筋症群において、全 EL、収縮期 EL は有意に低値であり、拡張期 EL は両群で有意差を認めなかった。一方 DDD モードでは AAI モードに比較し、全 EL と収縮期 EL の変化率は肥大型心筋症群と比較して非肥大型心筋症群において有意に高値であった。図 7 に肥大型心筋症群における右室心尖部ペーシングによる EL の変化を示す。本稿研究 I の結果より、非肥大型心筋症群において DDD モードは AAI モードに比して収縮期 EL は有意に上昇を認めた（ 14.0 ± 7.7 to 17.0 ± 8.6 mW/m, $p = 0.003$ ）。対照的に肥大型心筋症群においては、AAI モードに比して DDD モードで全 EL および収縮期 EL は有意に低下した（ 26.7 ± 14.2 to 21.6 ± 11.9 mW/m, $p = 0.009$ ）。肥大型心筋症群には閉塞性肥大型心筋症や肥大のタイプの異なる症例が含まれるが、大部分の症例で同様の傾向を示した。また拡張期 EL の変化は AAI モードと DDD モードの間で統計学的有意差を認めなかった。表 7 に左室内血流解析の結果を示

す。非肥大型心筋症群において DDD モードでは AAI モードに比して等容収縮期に形成される渦の vortex area と circulation は低下する傾向があった (452.7 ± 229.1 to $387.5 \pm 201.8 \text{ mm}^2$, $p = 0.30$)。対照的に肥大型心筋症群においては、等容収縮期に形成される渦の vortex area と circulation は AAI モードに比して DDD モードで有意に増大した (270.4 ± 161.0 to $450.7 \pm 151.4 \text{ mm}^2$, $p = 0.016$)。図 8 に vortex area と circulation の右室心尖部ペーシングによる変化率を示す。肥大型心筋症群においていずれの変化率も非肥大型心筋症群と比較し有意に高値であった (116.7 ± 164.3 vs $-15.3 \pm 29.2\%$, $p < 0.001$; 133.4 ± 192.9 vs $-11.5 \pm 40.8\%$, $p < 0.001$)。

3-4 考察

3-4-1 HCM において右室心尖部ペーシングが EL に及ぼす影響

拡張期に流入した血液により左室内に渦が形成され、この渦は左室への血液の流入を促しエネルギーの散逸を抑え、血液の流れをスムーズに左室流出路に促す働きを持つ^{8,35}。拡張期において、僧帽弁周囲に時計方向の渦と反時計方向の渦が形成される。反時計方向の渦は速やかに消失し、時計方向の渦は等容収縮期まで残存する。収縮期において、等容収縮期まで残存した渦は上述の働きにより効率的な駆出に寄与する。心室内の EL は血流と渦の乱れにより起こる粘性摩擦により生じる。Li らは拡張障害を伴う糖尿病性心筋症において、EL は収縮不全を予測する有用な指標であると報告した¹⁰。その他にも弁膜症^{12,13}や虚血性心疾患¹⁴においても血流パターンが変化し EL が上昇すると報告されており、VFM を用いた心室内血流や EL の評価は左室収縮不全の予測因子として有用であると考えられる。しかし、右室心尖部ペーシングが生理的な渦や EL に及ぼす影響は未解明である。本研究では、我々は右室心尖部ペーシングが及ぼす影響について HCM の有無による差異に焦点をあて検討を行った。右室心尖部ペーシングは、非肥大型心筋症群において有意に収縮期 EL を上昇させ、その一方で肥大型心筋症群においては全 EL と収縮期 EL を低下させた。

3-4-2 HCM における EL 上昇と左室内血流の変化

等容収縮期に形成される渦の縮小化は HCM における収縮期 EL 上昇のメカニズムの一つと考えられる³⁶⁻³⁸。HCM は心筋の錯綜配列、線維化、左室拡張障害に特徴づけられる心筋症である^{33,34}。HCM の心内血流を検討した報告では、拡張障害のため正常例と比較して拡張早期に流入する血流が制限されより低速な血流を認めるとされる³⁶⁻³⁸。拡張早期の流入が制限された結果、低速な血流は等容収縮期に十分な大きさの渦を形成することができず駆出により多くのエネルギーの散逸が生じる。その結果 HCM では収縮期 EL が上昇するとされる。同様の傾向は本研究においても認められた。HCM において、形成が制限された小さい渦は右室心尖部ペーシングにより拡大し正常化が認められた (図 6)。このことは HCM においてペーシングが左室内血流パターンを改善させた結果、EL が低下したことを示唆する。HCM において右室心尖部ペーシングは左室流出路狭窄の解除に重要な役割を

果たすとされてきた³⁹⁾。左室収縮性の低下や、心室中隔の奇異性運動、僧帽弁尖の動的変化、心室リモデリングなどが右室心尖部ペーシングによる左室流出路圧較差軽減のメカニズムと考えられている^{31,40)}。本研究の結果より、前述のメカニズムだけでなく右室心尖部ペーシングによる血流の正常化と EL の低下が HOCM における血行力学的な改善に寄与すると考えられる。

過去の報告では、右室心尖部ペーシングは拡張障害を改善させずむしろ増悪させるとされている⁴¹⁻⁴³⁾。そのため右室心尖部ペーシングにより HCM における渦の形成が改善された理由は拡張障害の改善ではないと考えられる。Pak らは HCM や高血圧による左室肥大症例において、右室心尖部ペーシングが収縮末期容積を増大させ、心室内腔の圧迫を改善すると報告した⁴¹⁾。このような症例では、増大した収縮末期容積が拡張期における心室内腔の容積を保ちより大きな渦が形成される。したがって、収縮末期容積の増加がペーシングによる渦の増大のメカニズムのひとつである可能性が考えられる。しかし、本研究において左室収縮末期径、左室拡張末期径、左室駆出率は AAI モードと DDD モードで有意差を認めなかった。このことは症例数が少ないことによる可能性もあるが、これらの発見の主なメカニズムではないのかもしれない。実際に肥大型心筋症群におけるベースラインの渦の形成は制限されており、右室心尖部ペーシングにより渦は正常化し収縮期 EL が減少し、血行力学的な改善を認めた。渦の増大にその他の要因が関係している可能性があるが、我々の知る限り右室心尖部ペーシングによる EL 低下のメカニズムを明らかにした報告はなく、新たな発見と考えられる。

3-5 限界

本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究が単一施設における小規模研究であることである。非肥大型心筋症群において全症例が入院中に新規デバイス植込みを受けたが、その一方で肥大型心筋症群における大部分の症例は外来患者であった。入院患者においても心エコー図検査は安定した状況下で行われたが、このことは選択バイアスが生じる可能性がある。また肥大型心筋症群のすべての症例は房室伝導が保持されていたが、デバイス植込みから心エコー図検査まで 2262 ± 1448 日経過しており、低率の右室ペーシング ($17.6 \pm 26.7\%$) が行われていた。これらの因子がバイアスとなった可能性が考えられる。2 つ目に VFM はカラードップラー画像を用いた 2 次元での評価を行うデバイスであり、3 次元での血流評価は VFM 解析には不向きである。MRI 検査が 3 次元での血流評価に有用であるが、デバイス植込みを受けた症例に対して MRI 検査を行うことは現実的ではない。3 つ目に、本研究ではペーシングを行った急性期のみの評価である。したがって右室心尖部ペーシングが心不全や左室収縮不全、不整脈イベントなどの臨床経過に及ぼす影響は評価できていない。さらに HCM における EL 減少の現時点での臨床的意義は不明であり、より長期の経過を評価する検討が望まれる。

3-6 結語

非肥大型心筋症群において右室心尖部ペーシングが収縮期 EL を上昇させた。対照的に肥大型心筋症群においては、右室心尖部ペーシングは収縮期 EL を低下させた。VFM 解析により右室心尖部ペーシングの影響と HCM の有無による差異が明らかとなった。

4 総括

研究 I では、心機能の保たれた心筋疾患のない患者群において、VFM を用いて右室心尖部ペーシングが左室内血流及び EL に及ぼす影響を検討した。右室心尖部ペーシングが心機能に影響を及ぼすと報告されており、ペーシングを行うことで収縮期 EL も上昇を認めた。更に収縮期 EL の中央値により 2 群比較を行うと、高血圧症の罹患率が EL 高増加群で有意に高値であることが分かった。高血圧症により引き起こされる心室肥大や心筋線維化、拡張障害により、右室心尖部ペーシングの非生理的な伝導パターンの影響を受けやすくなり、高い EL が認められた可能性がある。

研究 II では、右室心尖部ペーシングが左室内血流および EL に及ぼす影響を HCM の有無に焦点を当て検討を行った。研究 I より心機能の保たれた心筋疾患を有さない患者群ではペーシングにより EL が上昇することが明らかとなったが、HCM においては反対にペーシングにより EL が低下することが明らかとなった。HCM において心室内で形成が制限された渦がペーシングにより正常化することが VFM を用いた解析で明らかとなった。ペーシングによる渦の改善、EL の低下は HOCM において右室心尖部ペーシングが左室流出路圧較差を改善する機序の一つである可能性がある。

5 今後の展望

私が行ったこの一連の検討により右室心尖部ペーシングが心室内血流に及ぼす影響が明らかとなった。ペーシングによる EL 上昇はその後の PICM の発症や、HCM における EL 低下は拡張相肥大型心筋症への進展などに関連する可能性がある。本研究ではペーシングを行った急性期の評価を行っており、長期的な影響に関しては今後の前向き研究により検討を重ねる必要がある。

6 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において御指導をいただきました、本学循環器内科学 阿古潤哉教授、庭野慎一診療教授、深谷英平講師に厚く御礼申し上げます。

7 引用文献

1. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The Effects of Right Ventricular Apical Pacing on Ventricular Function and Dyssynchrony. Implications for Therapy. J Am Coll Cardiol 2009;54:764-76.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Bordachar P,

- et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2013;15:1070–118.
3. Dreger H, Maethner K, Bondke H, Baumann G, Melzer C. Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for >15 years. *Europace* 2012;14:238–42.
 4. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, Gumber D, Kwon DH, Rickard JW, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm* 2016;13:2272–78.
 5. O’Keefe JH, Abuissa H, Jones PG, Thompson RC, Bateman TM, McGhie AI, et al. Effect of chronic right ventricular apical pacing on left ventricular function. *Am J Cardiol* 2005;95:771–3.
 6. Muñoz DR, Markl M, Mur JLM, Barker A, Fernández-Golfín C, Lancellotti P, et al. Intracardiac flow visualization: Current status and future directions. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1029–38.
 7. Uejima T, Koike A, Sawada H, Aizawa T, Ohtsuki S, Tanaka M, et al. A new echocardiographic method for identifying vortex flow in the left ventricle: Numerical validation. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:772–88.
 8. Xu L, Sun C, Zhu X, Liu W, Ta S, Zhao D, et al. Characterization of left ventricle energy loss in healthy adults using vector flow mapping: Preliminary results. *Echocardiography* 2017;34:700–8.
 9. Hayashi T, Itatani K, Inuzuka R, Shimizu N, Shindo T, Hirata Y, et al. Dissipative energy loss within the left ventricle detected by vector flow mapping in children: Normal values and effects of age and heart rate. *J Cardiol* 2015;66:403–10.
 10. Li C mei, Bai W juan, Liu Y ting, Tang H, Rao L. Dissipative energy loss within the left ventricle detected by vector flow mapping in diabetic patients with controlled and uncontrolled blood glucose levels. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1151–8.
 11. Zhong Y, Liu Y, Wu T, Song H, Chen Z, Zhu W, et al. Assessment of left ventricular dissipative energy loss by vector flow mapping in patients with end-stage renal disease. *J Ultrasound Med* 2016;35:965–73.
 12. Stugaard M, Koriyama H, Katsuki K, Masuda K, Asanuma T, Takeda Y, et al. Energy loss in the left ventricle obtained by vector flow mapping as a new quantitative measure of severity of aortic regurgitation: a combined experimental and clinical study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:723–30.
 13. Faludi R, Szulik M, D’hooge J, Herijgers P, Rademakers F, Pedrizzetti G, et al. Left ventricular flow patterns in healthy subjects and patients with prosthetic mitral

- valves: An in vivo study using echocardiographic particle image velocimetry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1501–10.
14. Agati L, Cimino S, Tonti G, Cicogna F, Petronilli V, De Luca L, et al. Quantitative analysis of intraventricular blood flow dynamics by echocardiographic particle image velocimetry in patients with acute myocardial infarction at different stages of left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1203–12.
 15. Itatani K, Okada T, Uejima T, Tanaka T, Ono M, Takenaka K. Intraventricular flow velocity vector visualization based on the continuity equation and measurements of vorticity and wall shear stress. *Jpn J Appl Phys* 2013;52:07HF16.
 16. Itatani K. When the blood flow becomes bright. *Eur Heart J* 2014;35:747–52a.
 17. Zhou BY, Xie MX, Wang J, Wang XF, Lv Q, Liu MW, et al. Relationship between the abnormal diastolic vortex structure and impaired left ventricle filling in patients with hyperthyroidism. *Medicine* 2017;96:1–7.
 18. Rodriguez Munoz D, Moya Mur JL, Fernandez-Golfin C, Becker Filho DC, Gonzalez Gomez A, Fernandez Santos S, et al. Left ventricular vortices as observed by vector flow mapping: Main determinants and their relation to left ventricular filling. *Echocardiography* 2015; 32: 96–105.
 19. Zhu X, Xu L, Zuo L, Wang J, Wang B, Hu R, et al. Quantitative Analysis of Left Ventricular Flow Dynamics in Latent Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Using Vector Flow Mapping. *Cardiol* 2020;710032. doi:10.1159/000504665.
 20. Hayes JJ, Sharma AD, Love JC, Herre JM, Leonen AO, Kudenchuk PJ, et al. Abnormal conduction increases risk of adverse outcomes from right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1628–33.
 21. Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing. *Circulation* 2006;113:2082–8.
 22. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: Insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1619–25.
 23. Cannan CR, Higano ST, Holmes DR. Pacemaker induced mitral regurgitation: An alternative form of pacemaker syndrome. *PACE* 1997;20:735–8.
 24. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: Echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:614–23.
 25. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*

- 2004;44:1883–8.
26. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2319–30.
 27. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:1619–25.
 28. Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, Nishikawa N, Yamamoto H, et al. Calcineurin inhibitor attenuates left ventricular hypertrophy, leading to prevention of heart failure in hypertensive rats. *Circulation* 2000;102:2269–75.
 29. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731–8.
 30. Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, Doi R, Mano T, Kuzuya T, et al. Renin angiotensin system-dependent hypertrophy as a contributor to heart failure in hypertensive rats: different characteristics from renin angiotensin system-independent hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:293–9.
 31. Daubert C, Gadler F, Mabo P, Linde C. Pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: An update and future directions. *Europace* 2018;20:908–20.
 32. 松本万夫, 加藤律史. 流出路狭窄に DDD ペースメーカーは有効か. *Heart View* 1998;2:101–7.
 33. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e212–60.
 34. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–79.
 35. Akiyama K, Maeda S, Matsuyama T, Kainuma A, Ishii M, Naito Y, et al. Vector flow mapping analysis of left ventricular energetic performance in healthy adult volunteers. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:21.
 36. Ji L, Hu W, Yong Y, Wu H, Zhou L, Xu D. Left ventricular energy loss and wall shear

- stress assessed by vector flow mapping in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:1383–91.
37. Ro R, Halpern D, Sahn DJ, Homel P, Arabadjian M, Lopresto C, et al. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1984–95.
 38. Cao Y, Sun X, Zhong M, Li L, Zhang M, Lin M, et al. Evaluation of hemodynamics in patients with hypertrophic cardiomyopathy by vector flow mapping: Comparison with healthy subjects. *Exp Ther Med* 2019;4379–88.
 39. Tolosana JM, Trucco E. Cardiac pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract* 2018;29:<https://doi.org/10.21542/gcsp.2018.29>.
 40. Ertrophic HY, Nishimura RA, Holmes DR, Ilstrup M, Tajik AJ. Effect of Dual-Chamber Pacing on Systolic and Diastolic Function in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:421–30.
 41. Pak PH, Maughan WL, Baughman KL, Kieval RS, Kass DA. Mechanism of Acute Mechanical Benefit from VDD Pacing in Hypertrophied Heart. *Circulation* 1998;98:242–8.
 42. Betocchi S, Elliott PM, Briguori C, Virdee M, Losi MA, Matsumura Y et al. Dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy: long-term effects on diastolic function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1433–40.
 43. Jurado Román A, Montero Cabezas JM, Rubio Alonso B, García Tejada J, Hernández F, Albarrán González-Trevilla A et al. Sequential atrioventricular pacing in patients with hypertrophic cardiomyopathy: An 18-year experience. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:377–83.

8 業績目録

(I) 主学術論文 (英文原著)

- ◎ 1. Arakawa Y, Fukaya H, Kakizaki R, Oikawa J, Saito D, Sato T, Matsuura G, Kobayashi S, Shirakawa Y, Nishinarita R, Horiguchi A, Ishizue N, Nabeta T, Kishihara J, Niwano S, Ako J. Energy Loss by Right Ventricular Pacing: Patients with vs without Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmia*. 2020;00:1–9. doi:10.1002/joa3.12472.

(II) 原 著 (主学術論文を除く)

1. Kobayashi S, Fukaya H, Oikawa J, Saito D, Sato T, Matsuura G, Arakawa Y, Shirakawa Y, Nishinarita R, Horiguchi A, Ishizue N, Kishihara J, Niwano S, Ako J.

Optimal interlesion distance in ablation index-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2020; doi:10.1007/s10840-020-00881-0.

- 2. Shirakawa Y, Niwano S, Oikawa J, Saito D, Sato T, Matsuura G, **Arakawa Y**, Kobayashi S, Nishinarita R, Horiguchi A, Ishizue N, Kishihara J, Fukaya H, Ako J. Prediction of Lethal Arrhythmic Events Through Remote Monitoring Using Heart Rate Variability Analysis in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator. Int Heart J. 2020;61:927-35.
- 3. Horiguchi A, Fukaya H, Oikawa J, Shirakawa Y, Kobayashi S, **Arakawa Y**, Nishinarita R, Nakamura H, Ishizue N, Igarashi G, Satoh A, Kishihara J, Niwano S, Ako J. Real-World Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients with a History of Percutaneous Coronary Intervention. Int Heart J. 2019;60:1321-7.
- 4. Nishinarita R, Niwano S, Fukaya H, Oikawa J, Nabeta T, Matsuura G, **Arakawa Y**, Kobayashi S, Shirakawa Y, Horiguchi A, Nakamura H, Ishizue N, Kishihara J, Satoh A, Ako J. Burden of Implanted-Device-Detected Atrial High-Rate Episode Is Associated With Future Heart Failure Events - Clinical Significance of Asymptomatic Atrial Fibrillation in Patients With Implantable Cardiac Electronic Devices. Circ J. 2019;83:736-42.

(Ⅲ) 著 書

荒川 雄紀, 阿古潤哉, 他 33 名: ハートナーシング秋季増刊「カテの基本と流れ・ナーズの役割がしっかりみえる&チームの中で動ける すごくわかる! 心臓カテーテル」、第 2 章 カテの適応疾患、合併症、薬剤について学ぼう、3) 緊急時に使用する薬剤、大阪、メディカ出版、2018

(Ⅳ) 総説・講座

なし

(Ⅴ) 症例・臨床治験・その他

- 1. Fukaya H, Niwano S, Tanabe S, Kishihara J, Shirakawa Y, Kobayashi S, **Arakawa Y**, Nishinarita R, Horiguchi A, Ishizue N, Wada T, Oikawa J, Ako J. Severe hypoperistalsis caused by a 3-min single shot cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: A case report. J Cardiol Cases. 2020;22:26-8.
- 2. Fukaya H, Kishihara J, Ishizue N, Kameda R, Shimohama T, **Arakawa Y**, Nishinarita R, Horiguchi A, Oikawa J, Niwano S, Ako J. Coronary Artery Injury Caused by Leadless Pacemaker Implantation. Circ J. 2020;84:530.

9 図表

表 1: 研究 I 低増加群、高増加群における患者背景

	低増加群 (n=10)	高増加群 (n=10)	p値
デバイス植え込み時年齢, 歳	74.8 ± 9.6	79.2 ± 4.9	0.363
男性, n (%)	6 (60)	2 (20)	0.170
身長, cm	158.9 ± 8.5	152.3 ± 4.8	0.058
体重, kg	59.1 ± 12.7	50.4 ± 6.9	0.096
収縮期血圧, mmHg	119.7 ± 15.5	120.5 ± 17.9	0.811
拡張期血圧, mmHg	69.6 ± 13.1	72.4 ± 13.8	0.799
高血圧症, n (%)	4 (40)	10 (100)	0.011
脂質異常症, n (%)	6 (60)	6 (60)	1.000
糖尿病, n (%)	5 (50)	4 (40)	1.000
虚血性心疾患, n (%)	3 (30)	3 (30)	1.000
慢性腎臓病, n (%)	1 (10)	3 (30)	0.582
喫煙, n (%)	5 (50)	3 (30)	0.645

平均 ± 標準偏差で表記。

表 2: 研究 I 血液検査、心電図、心エコー図所見

	低増加群 (n=10)	高増加群 (n=10)	p値
血液検査			
HbA1c, %	6.32 ± 0.65	5.85 ± 0.57	0.182
eGFR, mL/min/1.73m ²	53.9 ± 21.0	53.3 ± 18.5	0.524
血清クレアチニン, mg/dL	0.86 ± 0.25	1.46 ± 1.33	0.345
BNP, pg/mL	103.5 ± 109.2	302.1 ± 313.7	0.059
心電図			
QRS幅 (AAI), msec	105.8 ± 15.5	96.8 ± 20.1	0.150
QRS幅 (DDD), msec	160.9 ± 9.8	152.8 ± 18.1	0.335
心エコー図			
左室拡張末期径 (AAI), mm	43.6 ± 6.2	45.5 ± 4.7	0.494
左室収縮末期径 (AAI), mm	26.0 ± 5.6	26.3 ± 3.8	0.761
左室拡張末期径 (DDD), mm	44.2 ± 5.2	43.0 ± 4.6	0.622
左室収縮末期径 (DDD), mm	26.1 ± 3.6	27.6 ± 3.9	0.423
左房径, mm	34.8 ± 6.6	37.1 ± 6.2	0.426
心室中隔径, mm	10.4 ± 1.7	10.6 ± 1.6	0.788
左室後壁径, mm	10.4 ± 1.6	10.0 ± 1.6	0.440
左室駆出率 (AAI), %	67.2 ± 11.1	66.7 ± 4.7	0.406
左室駆出率 (DDD), %	62.1 ± 6.4	59.8 ± 6.8	0.332
LVOT-VTI (AAI), cm	18.0 ± 3.7	18.3 ± 7.9	0.387
LVOT-VTI (DDD), cm	17.4 ± 3.3	19.1 ± 4.1	0.508
E, cm/sec	59.4 ± 22.7	50.7 ± 20.6	0.326
A, cm/sec	73.3 ± 16.6	74.0 ± 21.5	0.762
E/e'	11.1 ± 4.3	10.7 ± 2.9	1.000

平均 ± 標準偏差で表記。

eGFR = estimated glomerular filtration rate; BNP = brain natriuretic peptide; LVOT-VTI = left ventricular outflow tract velocity time integral.

表 3: 研究 I 血流解析 (渦の面積、渦の渦度)

表3. 血流解析 (渦の面積、渦の渦度)

	AAI	DDD	p値
非肥大型心筋症群			
vortex area (等容収縮期), mm ²	452.7±229.1	387.5±201.8	0.300
circulation (等容収縮期), m ² /sec	14.0×10 ⁻³ ±9.5×10 ⁻³	12.9×10 ⁻³ ±9.4×10 ⁻³	0.651

平均 ± 標準偏差で表記。

表 4: 研究Ⅱ 非肥大型心筋症群、肥大型心筋症群における患者背景

	非肥大型心筋症群 (n=20)	肥大型心筋症群 (n=16)	p値
デバイス植え込み時年齢, 歳	77.0 ± 7.8	66.4 ± 14.7	0.043
男性, n (%)	8 (40)	9 (56)	0.503
身長, cm	155.6 ± 7.5	160.7 ± 9.2	0.171
体重, kg	54.7 ± 10.9	58.4 ± 12.1	0.381
収縮期血圧, mmHg	119.7 ± 15.5	120.5 ± 17.9	0.811
拡張期血圧, mmHg	69.6 ± 13.1	72.4 ± 13.8	0.799
高血圧症, n (%)	14 (70)	6 (38)	0.091
脂質異常症, n (%)	12 (60)	7 (44)	0.503
糖尿病, n (%)	9 (45)	2 (13)	0.067
虚血性心疾患, n (%)	6 (30)	2 (13)	0.257
慢性腎臓病, n (%)	4 (20)	7 (44)	0.159
喫煙, n (%)	8 (40)	7 (44)	1.000

平均 ± 標準偏差で表記。

表 5: 研究 II 血液検査、心電図、心エコー図所見

	非肥大型心筋症群 (n=20)	肥大型心筋症群 (n=16)	p値
血液検査			
HbA1c, %	6.11 ±0.65	5.94 ±0.80	0.321
eGFR, mL/min/1.73m ²	53.9 ±21.0	53.3 ±18.5	0.524
血清クレアチニン, mg/dL	1.16 ±0.98	1.05 ±0.30	0.108
BNP, pg/mL	202.8 ±250.3	364.4 ±239.8	0.033
心電図			
QRS幅 (AAI), msec	101.3 ±18.0	121.6 ±25.8	0.015
QRS幅 (DDD), msec	159.8 ±23.5	178.0 ±29.9	0.301
心エコー図			
左室拡張末期径 (AAI), mm	44.6 ±5.5	46.3 ±7.4	0.394
左室収縮末期径 (AAI), mm	26.2 ±4.7	26.5 ±5.7	0.907
左室拡張末期径 (DDD), mm	43.6 ±4.8	43.9 ±7.6	0.962
左室収縮末期径 (DDD), mm	26.9 ±3.8	26.6 ±6.6	0.632
左房径, mm	36.0 ±6.4	40.0 ±5.8	0.062
心室中隔壁厚, mm	10.5 ±1.6	17.1 ±3.8	<0.0001
左室後壁厚, mm	10.2 ±1.6	12.6 ±3.5	0.031
左室駆出率 (AAI), %	67.0 ±8.3	61.4 ±9.1	0.046
左室駆出率 (DDD), %	62.1 ±6.4	59.8 ±6.8	0.332
LVOT-VTI (AAI), cm	18.1 ±5.8	19.3 ±3.2	0.616
LVOT-VTI (DDD), cm	18.3 ±3.7	19.3 ±3.8	0.523
E, cm/sec	55.1 ±21.6	70.0 ±26.3	0.083
A, cm/sec	73.6 ±18.7	76.9 ±46.1	0.762
E/e'	10.9 ±3.6	16.0 ±7.3	0.020

平均 ± 標準偏差で表記。

eGFR = estimated glomerular filtration rate; BNP = brain natriuretic peptide; LVOT-VTI = left ventricular outflow tract velocity time integral.

表 6: 研究Ⅱ EL の肥大型心筋症の有無による差異

	非肥大型心筋症 (n = 20)	肥大型心筋症 (n = 16)	p値
全EL (AAI), mW/m	16.7±9.2	28.4±12.6	0.007
全EL (DDD), mW/m	17.7±10.9	23.2±13.2	0.214
収縮期EL (AAI), mW/m	14.0±7.7	26.7±14.2	0.005
収縮期EL (DDD), mW/m	17.0±8.6	21.6±11.9	0.445
拡張期EL (AAI), mW/m	19.0±12.3	28.7±16.4	0.111
拡張期EL (DDD), mW/m	17.0±14.8	23.9±19.7	0.192
全EL変化率, %	3.6±20.3	-20.1±18.3	0.005
収縮期EL変化率, %	26.9±32.8	-14.2±26.1	<0.001
拡張期EL変化率, %	-14.2±33.9	-19.9±39.9	0.702

平均±標準偏差で表記。

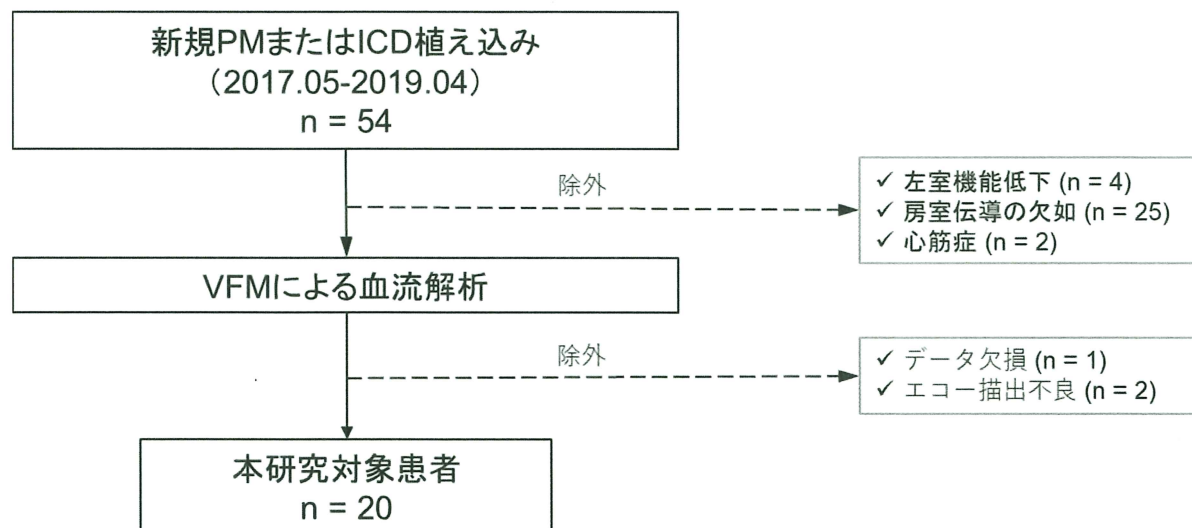
EL = energy loss.

表 7: 研究Ⅱ 血流解析 (渦の面積、渦の渦度)

	AAI	DDD	p値
非肥大型心筋症群			
vortex area (等容収縮期), mm ²	452.7±229.1	387.5±201.8	0.300
circulation (等容収縮期), m ² /sec	14.0×10 ⁻³ ±9.5×10 ⁻³	12.9×10 ⁻³ ±9.4×10 ⁻³	0.651
肥大型心筋症群			
vortex area (等容収縮期), mm ²	270.4±161.0	450.7±151.4	0.016
circulation (等容収縮期), m ² /sec	11.2×10 ⁻³ ±6.9×10 ⁻³	19.5×10 ⁻³ ±7.2×10 ⁻³	0.006

平均±標準偏差で表記。

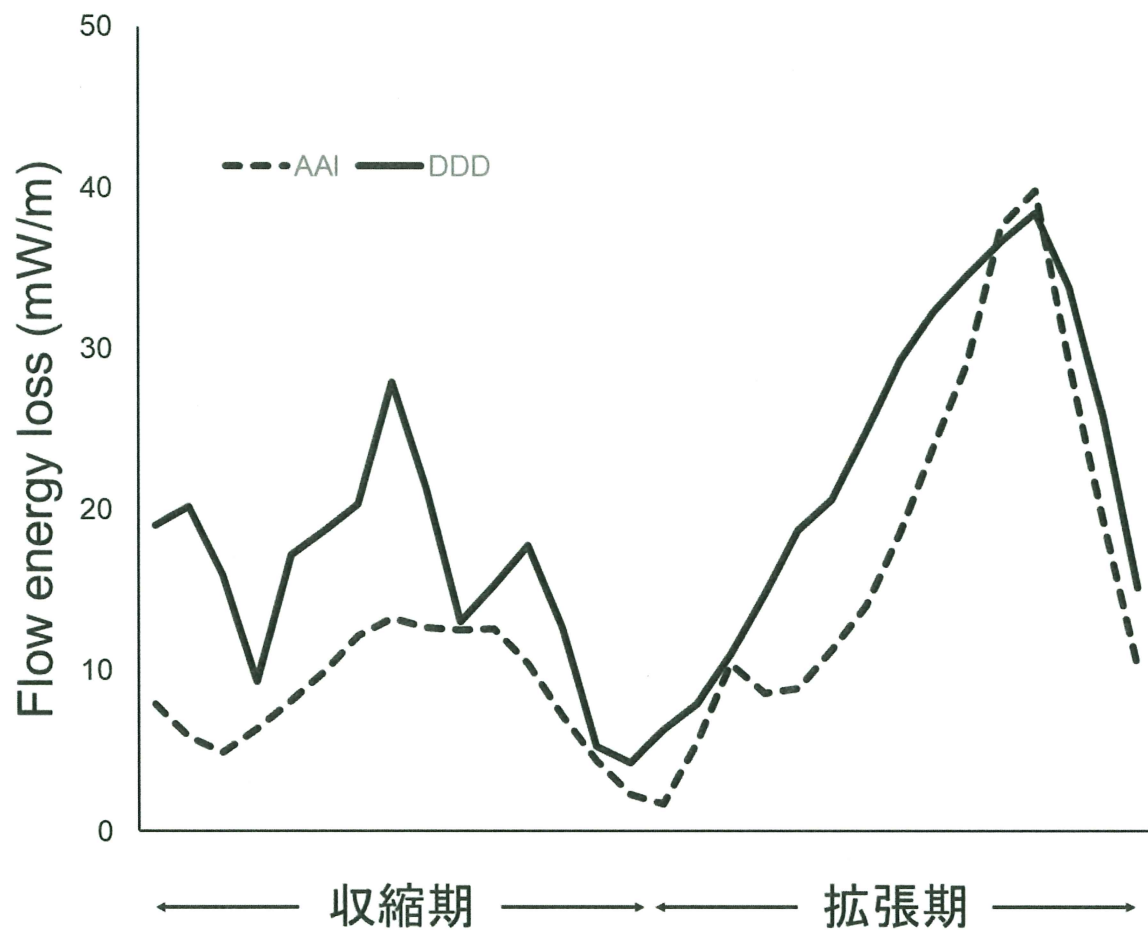
図 1: 研究 I 研究 I のフローチャート



研究 I のフローチャート。

PM, pacemaker; ICD, implantable cardioverter defibrillator; VFM, vector flow mapping.

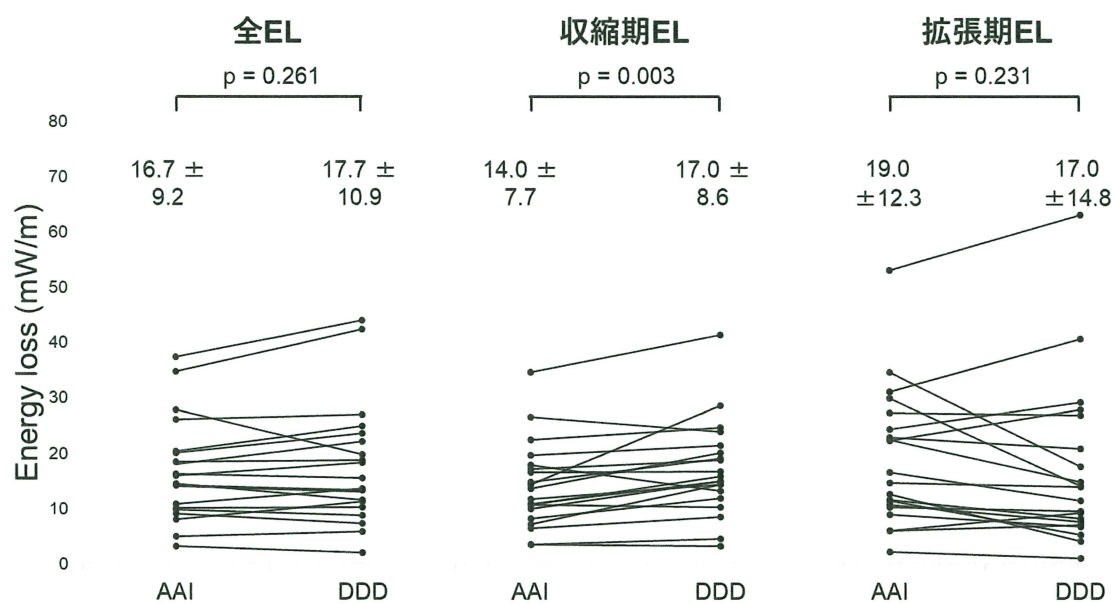
図 2: 研究 I ペーシングによる EL の変化の例



右室心尖部ペーシングによる EL の変化の例。右室心尖部ペーシングを行うことにより主に収縮期の EL が上昇している。

EL, energy loss.

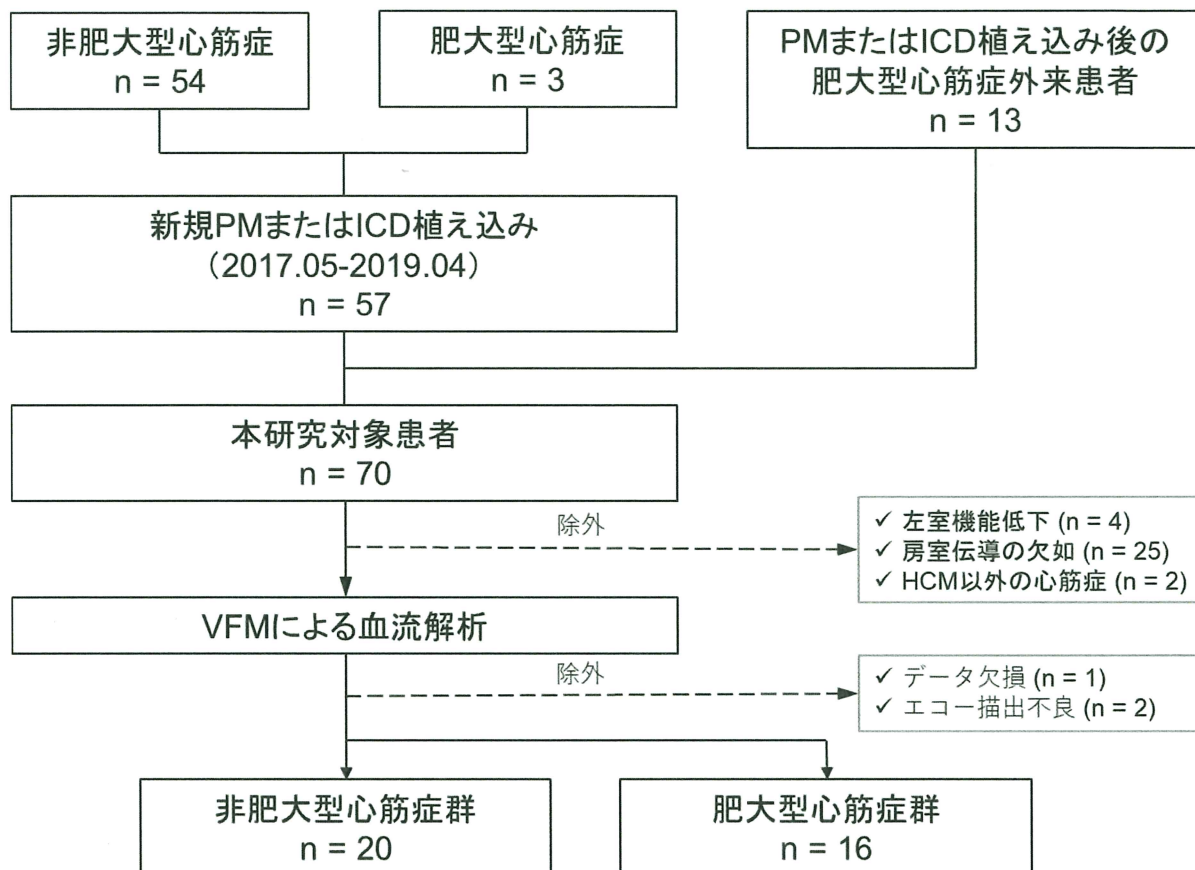
図 3: 研究 I ペーシングによる EL の変化



右室心尖部ペーシングによる EL の変化を示している。ペーシングにより全 EL と拡張期 EL は変化を認めないが、収縮期 EL は有意に上昇している。

EL, energy loss.

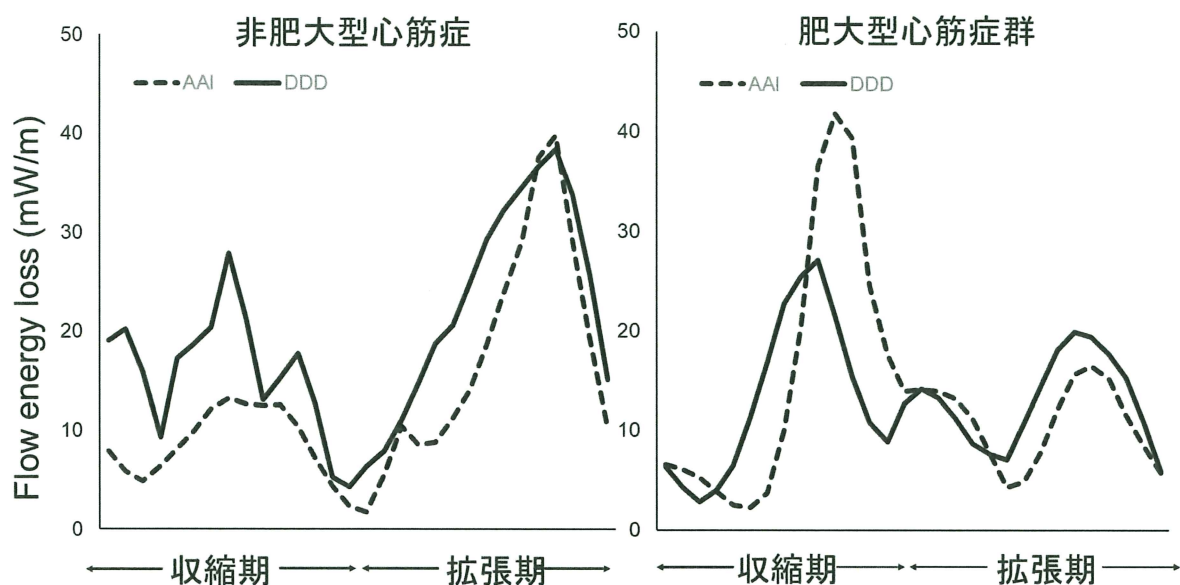
図 4: 研究Ⅱ 研究Ⅱのフローチャート



研究Ⅱのフローチャート。

PM, pacemaker; ICD, implantable cardioverter defibrillator; VFM, vector flow mapping.

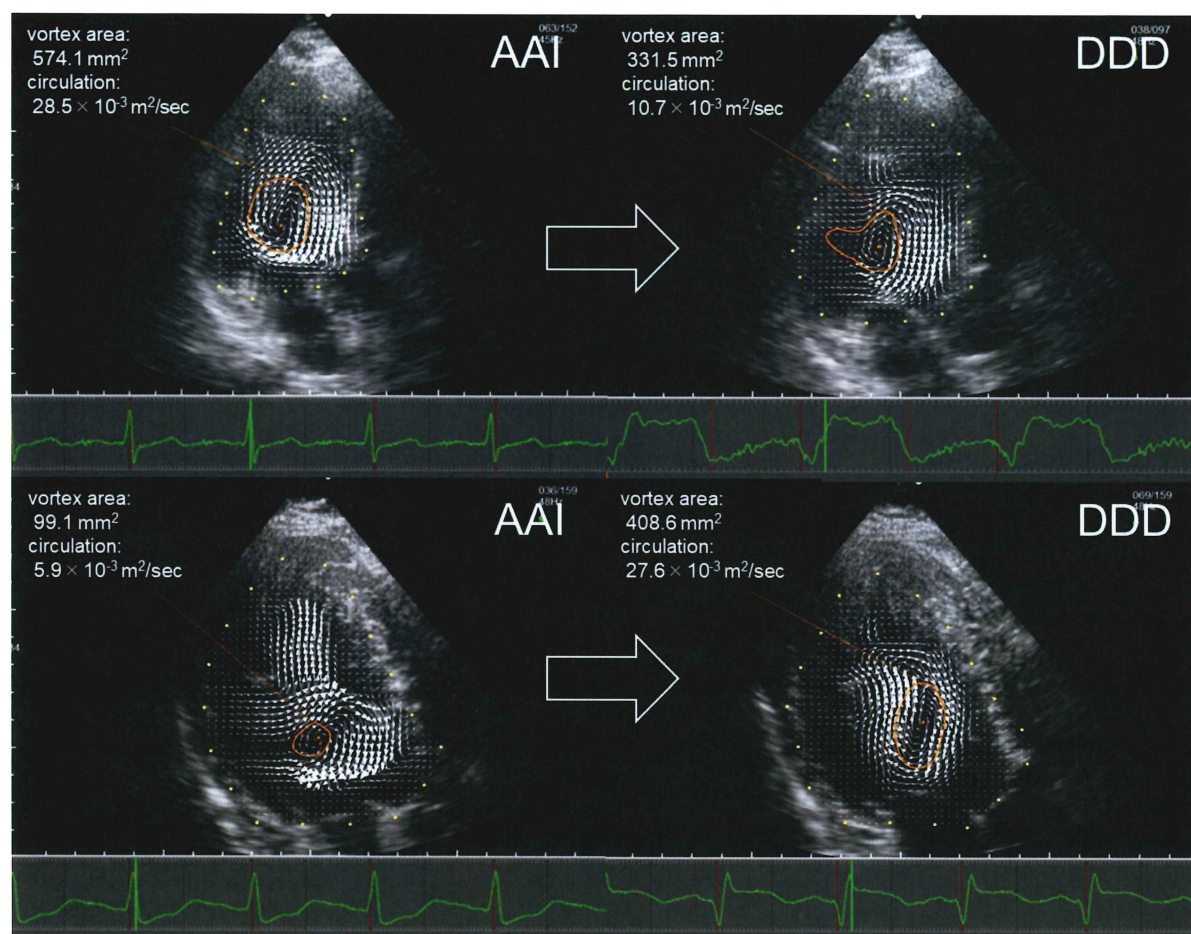
図 5: 研究Ⅱ 両群におけるペーシングによる EL の変化の例



非肥大型心筋症群、肥大型心筋症群における右室心尖部ペーシングによる EL の変化の例を示している。非肥大型心筋症群 (図左) では、ペーシングにより収縮期の EL は上昇しているが、対照的に肥大型心筋症群 (図右) では、ペーシングにより収縮期の EL は低下している。

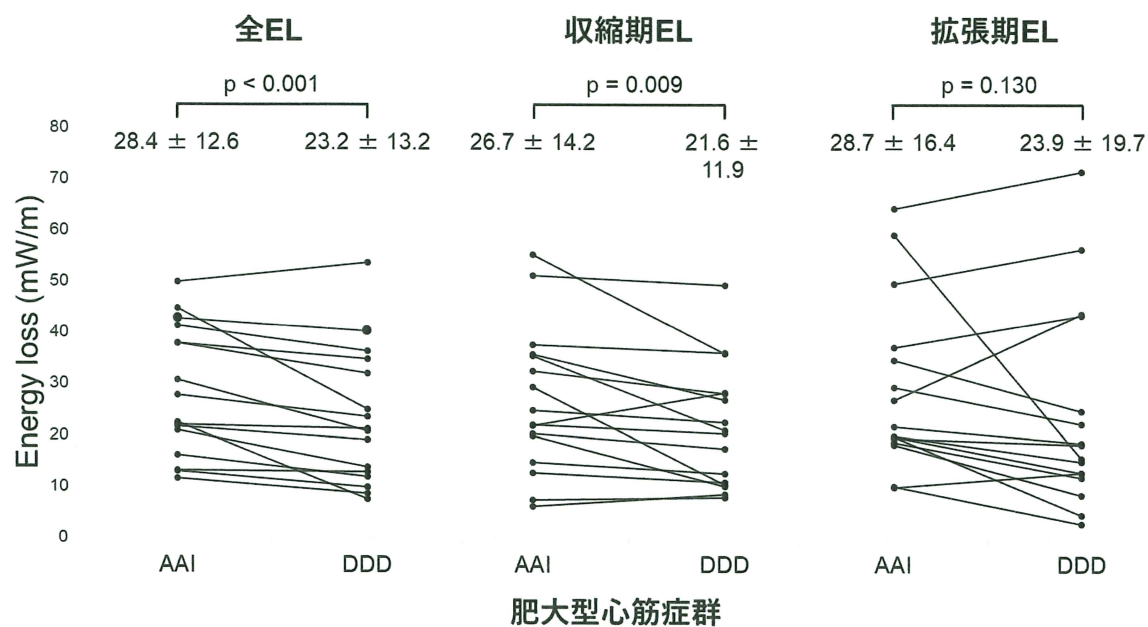
EL, energy loss.

図 6: 研究 II 右室心尖部ペーシングによる心室内血流の変化



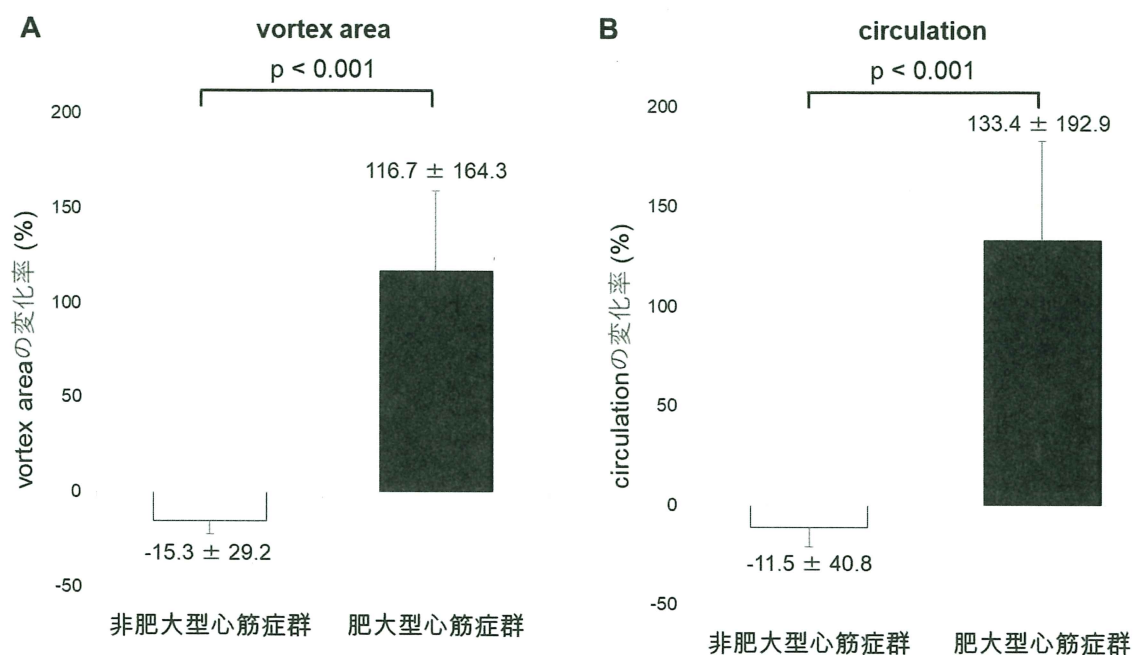
AAI モードから DDD モードに変更した際の左室内血流の変化の代表例を示している。非肥大型心筋症群（上段）において、ペーシングを行うことにより等容収縮期における渦は小さくなり vortex area、circulation は減少している。対照的に肥大型心筋症群（下段）においては、右室心尖部ペーシングは等容収縮期における渦を増大させ、vortex area、circulation は増加している。

図 7: 研究Ⅱ 肥大型心筋症群における EL の変化



肥大型心筋症群における右室心尖部ペーシングによる EL の変化を示している。ペーシングにより拡張期 EL は変化を認めないが、全 EL と収縮期 EL は有意に低下している。
EL, energy loss.

図 8: 研究Ⅱ 右室心尖部ペーシングによる vortex area、circulation の変化



非肥大型心筋症群、肥大型心筋症群における右室心尖部ペーシングによる渦の変化率を示している。ペーシングにより非肥大型心筋症群では vortex area、circulation とともに低下するのに対し、肥大型心筋症群では両者ともに増大している。