

**Utilization and efficacy of cardiac  
resynchronization therapy in patients  
with chronic heart failure  
-A report from the CHART-2 Study-**

(慢性心不全患者における心臓再同期療法の  
使用実態と有効性についての検討  
-CHART-2 研究からの報告-)

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

内科病態学講座・循環器内科学分野

林 秀華

## 目次

	ページ
1. 要約	4
2. 略語	6
3. 研究背景	8
3.1 心不全とそのリスクの進展ステージ	8
3.2 心不全の病型と進展ステージに応じた治療戦略	8
3.3 心不全（HF <sub>r</sub> EF）に対する非薬物治療：デバイス治療の役割	10
3.4 デバイス治療に関する課題	12
3.5 心不全とそのハイリスク症例データベースとしての CHART-2 研究	13
4. 研究目的	14
5. 研究方法	15
5.1 研究デザイン	15
5.2 研究対象患者	15
5.3 統計解析	17
6. 研究結果	19
6.1 患者背景	19
6.2 CRT 植え込みの時間経過	20
6.3 CRT 植え込みに関する阻害因子	20
6.4 CRT の適正使用の予後への影響	21
6.5 CRT 適応患者の臨床転帰の発生頻度	22

6.6	適応がない患者への CRT 植え込みについて	22
7.	考察	24
7.1	CRT の使用率について	24
7.2	CRT 植込みに関する阻害要因	25
7.3	CRT の予後への影響	28
7.4	本研究の限界	33
8.	結論	35
9.	謝辞	36
10.	文献	37
11.	図の説明	56
12.	図	66
13.	表	82

## 1. 要約

**研究目的：**心臓再同期療法（Cardiac Resynchronization Therapy; CRT）は心電図の QRS 幅が延長した、低心機能の心不全患者に対して有効な治療法である。

しかし日本の慢性心不全患者における CRT の使用実態と CRT 植え込み後の長期予後についての報告は少ない。

**方法：**慢性心不全患者の多施設前向き観察研究である第二次東北慢性心不全登録研究（Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district -2;

CHART-2 研究）（N=10,219）に登録された、米国心臓病学会/米国心臓協会

（American College of Cardiology Foundation/American Heart Association;

ACCF/AHA）におけるステージ C/D 患者 3447 人を抽出し、CRT の適正使用と

予後について検討した。左室駆出率（left ventricular ejection fraction; LVEF）が

35%より大きい患者、QRS 幅が狭い（QRS<120 ミリ秒）患者、ニューヨーク心

臓協会（New York Heart Association; NYHA）心機能分類 I 度の患者とデータ欠

損の患者を除いた 167 人を、日本循環器学会による不整脈の非薬物治療ガイド

ラインに基づいて CRT の適応と植え込みの有無によって以下の 4 群に分類し

た：A 群（適応あり／CRT 植え込みあり、N=43）、B 群（適応あり／CRT 植え

込みなし、N=48）、C 群（適応なし／CRT 植え込みあり、N=38）、D 群（適応

なし／CRT 植え込みなし、N=38）。これら 4 群の予後について比較検討し、続

いて CRT の適応がある 2 群間で相対リスクを評価した。一次エンドポイントは、全死亡、心血管死と心不全入院、心不全死と心不全入院の複合エンドポイントの 3 つとした。観察期間中央値は 3.6 年であった。

**結果：**167 人のうち 91 人が、CRT 植え込みの Class I または IIa 適応を満たしていたが、そのうち 43 人 (47%) に CRT の植え込みが行われていた。多変量解析では、年齢上昇が CRT の不使用と有意に相関していた (5 歳ごとの年齢上昇 OR 1.46、95%CI 1.11-2.05、 $P=0.012$ )。4 群間で、心血管死または心不全入院の累積発生率は、CRT の適応があるにも関わらず植え込まれていない患者 (B 群) で最も高く、CRT の適応がなく植え込みもない患者 (D 群) で最も低かった ( $P=0.029$ )。

**結論：**本研究では、本来適応がある患者の半数しか CRT が適切に植え込まれていない、CRT 不使用の有意なリスク因子が高齢である、という実態が明らかになった。CRT の適応を有するにも関わらず植え込まれていない患者では、死亡や心不全入院のリスクが高くなることから、その適正使用が求められる。

## 2. 略語

- ACCF/AHA : American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, 米国心臓病学会/米国心臓協会
- ACE-I : angiotensin-converting enzyme inhibitor, アンギオテンシン変換酵素阻害薬
- ARB : angiotensin II receptor blocker, アンギオテンシン II 受容体拮抗薬
- ARNI : angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬
- BNP : brain natriuretic peptide, 脳性ナトリウム利尿ポリペプチド
- CHART : Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district, 東北慢性心不全登録研究
- CI : confidence interval, 信頼区間
- CRP : C-reactive protein, C 反応性蛋白
- CRT : cardiac resynchronization therapy, 心臓再同期療法
- eGFR : estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量
- ESC : European Society of Cardiology, 欧州心臓学会
- HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, 高比重リポ蛋白
- HR : hazard ratio, ハザード比

- ICD : implantable cardioverter defibrillator, 植込み型除細動器
- JCS : Japanese Circulation Society, 日本循環器学会
- LDL-C : low density lipoprotein cholesterol, 低比重リポ蛋白
- LVEF : left ventricular ejection fraction, 左室駆出率
- LVDD : left ventricular end-diastolic diameter, 左室拡張末期径
- MRA : mineralocorticoid receptor antagonist, ミネラルコルチコイド受容体拮抗

薬

- NYHA : New York Heart Association, ニューヨーク心臓協会
- OR : odd ratio, オッズ比
- SGLT2 阻害薬 : Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, ナトリウム-グルコー

ス共輸送体 2 阻害薬

- VAD : ventricular assist device, 補助人工心臓

### 3. 研究背景

#### 3.1. 心不全とそのリスクの進展ステージ

心不全とは、「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓の器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義され、あらゆる心疾患の終末像である<sup>1</sup>。心不全状態においては、心臓のポンプ機能が低下し、主要臓器の酸素需要に見合う十分な量の血液を供給できなくなり、肺または全身静脈圧が上昇する結果、臓器うっ血を来すことがある。労作性呼吸困難、息切れ、尿量減少、下腿浮腫などの症状が出現し、日常生活が制限される。心不全患者は世界中で急増しており<sup>2,3</sup>、日本においても高齢化に伴い患者数が急速に増加している（図1）<sup>4</sup>。心不全の進展ステージとして、器質的心疾患はないが高血圧や糖尿病などのリスク因子を有するステージAから始まり、心筋梗塞や無症候性の弁膜症などの器質的心疾患を有するステージBへと進む。ひとたび心不全を発症すると（ステージC）、急性心不全による入院を繰り返すことが多くなり（ステージD）、階段状に身体機能が低下し、治療抵抗性となってやがて死に至る（図2）<sup>1</sup>。

#### 3.2. 心不全の病型と進展ステージに応じた治療戦略



各ステージにおける治療目標はステージの進行を抑制することにあるが、急性期から慢性期治療への移行が重要である。急性期には非代償性の心不全の安定化、すなわち循環動態の安定、呼吸困難の改善、臓器うっ血の改善を目的とする。酸素療法で呼吸管理を行うとともに、収縮期血圧が低く臓器低灌流がある場合は強心薬を、収縮期血圧が保たれている場合には血管拡張薬を使用し循環動態の安定を図る。また効果的な除水と臓器うっ血の改善のために、利尿薬を使用することもある。心不全が代償され、急性期を脱した後は、心不全の長期管理と生存期間の延長を目的とした慢性期治療へと移行する。心不全患者は心機能に応じて、LVEF の低下した心不全（Heart failure with reduced LVEF; HFrEF）、LVEF の保たれた心不全（Heart failure with preserved LVEF; HFpEF）、そしてその中間の心不全（Heart failure with mid-range LVEF; HFmrEF）の3つに分けられ、治療法が選択される（図3）<sup>5</sup>。特に HFrEF においては、進行性の左室拡大と収縮性の低下、すなわち左室リモデリングを生じることが心不全悪化、死亡へつながると考えられており、左室リモデリングを抑制し、心不全の予後を改善することが治療の中心となっている。これまでアンジオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACE-I）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker; ARB）、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（mineralocorticoid receptor antagonist; MRA）、 $\beta$ 遮断薬は、HFrEF

の生命予後、および心血管イベントに対する有効性がさまざまな大規模臨床試験によって確立されている<sup>6-18</sup>。さらに近年ではイバブラジン、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; ARNI）、ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬（Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SGLT2 阻害薬）といった新たな治療薬の予後改善結果が報告されている<sup>19-23</sup>。

### 3.3. 心不全（HFrEF）に対する非薬物療法：デバイス治療の役割

しかし、最大限の薬物治療を行っても症候性で、適応がある場合は非薬物治療を検討する必要がある。近年、非薬物療法の中でもデバイス治療の位置づけが高まっている。デバイス治療とは、体内または体外に何らかの機器を装着することで電気生理や血行動態に大きな影響を与える治療である。代表的なものとして植込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator; ICD）（図4）や心臓再同期療法（cardiac resynchronization therapy; CRT）（図5）、補助人工心臓（ventricular assist device; VAD）（図6）が挙げられる。ICDとは、経静脈的に右室に通電もできるショックリードを留置し、心室頻拍や心室細動などの致死性不整脈を感知した際に、除細動などで不整脈を停止させるデバイスである。HFrEFでは心不全に伴う持続性心室頻拍、心室細動、心臓突然死の発生リスク

が高く、突然死予防として ICD は抗不整脈薬よりも生命予後を改善させた<sup>24</sup>。<sup>25</sup>。また HFrEF はしばしば房室伝導障害や心室内伝導障害を合併するが、伝導障害は左室リモデリングを来し、生命予後を悪化させる<sup>26</sup>。CRT は右室に留置したリードと、冠静脈洞に留置した左室リードの両方から同時にペーシングをすることにより、左室収縮の同期性を回復させる。両心室ペーシングを行うことで、伝導障害によって生じた左室非同期性を補正し、その結果、左室内径を縮小させ LVEF が改善するだけでなく、運動耐容能を含めた QOL を改善させることが知られている<sup>27,28</sup>。また、ICD や CRT は、HFrEF 患者の全死亡および心不全入院を改善することが示されている (図 7)<sup>29,30</sup>。

しかし、CRT を植え込んだ患者の中には、約 30-40%において治療に対する反応が乏しい症例が存在するとされており、CRT の有効性にも限界がみられる。心不全が重度に進行した場合には VAD や心臓移植など特別な治療の導入も考慮しなければならない。VAD は重度の心不全状態となった心臓の代わりとして、血液循環を補助するポンプ機能を補う医療機器である。ポンプと、ポンプによって心臓から血液を吸引する脱血管、吸引した血液を動脈に送り出す送血管、動力源となる電源供給部から構成されている。心臓移植を待機している重症心不全患者の状態維持に用いられる他、移植適応がない一部の患者に対して長期在宅療法 (Destination therapy) としても用いられる。

### 3.4. デバイス治療に関する課題

アジアの 11 の国と 3 つの地域の 5276 人の心不全患者を対象とした ASIAN-HF レジストリでは、一次予防のための ICD の使用率は最大でも 55%であった（図 7）<sup>31</sup>。一方で当研究グループからの先行研究では、日本循環器学会のガイドラインで Class I または IIa の適応を持つ患者の一次予防のための ICD の使用率は 37%とさらに低率であった（図 9）<sup>32</sup>。これらの研究結果からは、エビデンスやガイドライン推奨にも関わらず、デバイス治療の恩恵を受ける心不全患者が限定的であることが示唆された。

最近の研究では、HFrEF 患者の 24-47%に QRS 幅の延長または左脚ブロックを認めることが明らかとなっている（図 10）<sup>33</sup>。これらの患者に対する CRT の有効性は確立しており、心不全患者数の増加に伴って CRT の使用率も直線的に増加することが予想された。しかし現実には、ヨーロッパ諸国においても、適応患者に対する CRT の使用率は最大でも 30%であることが示されている<sup>34,35</sup>。日本では、欧米諸国と同様に心不全患者数は増加しているにも関わらず<sup>36</sup>、CRT の新規植え込みや交換件数は横ばいである（図 11）<sup>37</sup>。また、日本では慢性心不全患者の CRT の使用率と CRT 植え込み後の臨床転帰に関するデータは限られている。

### 3.5. 心不全とそのハイリスク症例データベースとしての CHART-2 研究

1999年に東北大学循環器内科と関連病院が協力し、東北心不全協議会が設立された。2006年から同協議会を運営母体として行われた慢性心不全およびそのハイリスク症例を対象とした大規模多施設前向きコホート研究が CHART-2 研究である<sup>38-42</sup>。CHART-2 研究では登録時に、身体情報、検査所見、内服情報、心臓超音波検査所見を含む約 300 項目に及ぶ患者情報を記録している。さらに、少なくとも年に 1 回登録時と同じ項目について調査するとともに、臨床研究コーディネーターによるカルテ調査や電話インタビューを行い、データの収集・確定作業を継続している。慢性心不全患者を対象とした大規模多施設前向きコホート CHART-2 研究を基に、本邦における CRT の使用実態と CRT 植え込み後の長期予後という临床上重要な未解決の課題について検討することを着想した。

#### 4. 研究目的

本研究の目的は、CHART-2 研究に登録された心不全患者を対象に、日本における CRT の使用実態を明らかにし、CRT の有効性について評価することである。

## 5. 研究方法

### 5.1 研究デザイン

CHART-2 研究には、東北大学病院及び東北地方の 23 関連病院が参加し、2006 年から 2010 年の症例登録期間に、20 歳以上の循環器外来通院患者または退院直前の心不全患者を合計 10,219 人登録した (図 12)<sup>38-42</sup>。CHART-2 研究では 2005 年に発表された米国心臓病学会財団/米国心臓協会 (ACCF/AHA) の心不全ガイドライン<sup>43</sup>に基づいて、以下の 4 つの心不全ステージの患者を登録した (図 13)。すなわちステージ A として、心不全及び器質的心疾患の既往を有しない冠動脈疾患患者 741 人、ステージ B として、心不全の既往はないが、心臓に器質的構造異常のある患者 4,219 人、ステージ C として、心不全の既往を有する患者及びステージ D として、難治性心不全患者 4,687 人をそれぞれ登録した。心不全の診断はフラミンガム基準<sup>44</sup>に基づき、循環器専門医により行われた。CHART-2 研究の実施にあたり、東北大学医学部倫理委員会及び各々の参加病院の倫理委員会において、研究実施を承認されている (UMIN 000000562、NCT 00418041)。また、CHART-2 研究は 1964 年に発行されたヘルシンキ宣言に則り施行され、登録時に全症例より書面で同意を取得している。

### 5.2 研究対象患者

本研究における対象患者選択を図 13 に示す。CHART-2 研究に登録されたステージ C/D の心不全患者から、2015 年 1 月 1 日時点で生存しているステージ C/D の心不全患者 3,447 例を登録した。続いて QRS 幅が 120 ミリ秒より短い、または QRS 幅のデータが欠損している患者 2810 人、LVEF が 35%以上、または LVEF データ欠損の患者 452 人、NYHA クラス I 度または NYHA のデータ欠損患者 18 人を除外し、最終的に 167 人のステージ C/D の心不全患者を抽出した。さらに CRT の適応と CRT の植え込みの有無により 4 群に分けた。

なお CRT の適応については 2006 年または 2011 年の日本循環器学会不整脈非薬物治療ガイドラインに基づいて検討を行った<sup>45,46</sup> (表 1)。CRT の対象症例は、十分な薬物治療を行っても症状が改善しない NYHA クラス III 度ないし IV 度の慢性心不全症例を対象とし、LVEF が 35%以下に低下しており、かつ QRS 幅が 120 ミリ秒以上に延長していることが適応基準となる。2006 年と 2011 年のガイドラインの違いについては次の通りである：1)適応となる最小の QRS 幅が 130 ミリ秒から 120 ミリ秒へと短縮された。2)洞調律や心房細動といった心拍リズムの違いによって適応が区別された。3)NYHA クラス II 度、LVEF30%以下、かつ QRS 幅が 150 ミリ秒以上の患者が適応に含まれた。

研究のエンドポイントは、全死亡、心血管死、心不全死、心不全入院とした。心血管死は心臓、脳、大血管由来の原因による死亡、心不全死はうっ血性心不全に



よる血行動態失調が先行して認められる死とした。心不全入院は労作時や夜間の呼吸困難、肺水腫、下腿浮腫、倦怠感の増加、運動耐容能の低下、腎機能の悪化、頸静脈圧の上昇などの心不全の徴候や症状を有しており、利尿薬の静脈注射が必要な心不全増悪による入院と定義した。

### 5.3 統計解析

患者背景に関して、連続変数は平均値±標準偏差、または中央値（四分位範囲）として表記した。群間比較（連続変数）は分散分析（正規変数）あるいは Kruskal-Wallis 検定（ノンパラメトリック）を用いた。カテゴリ変数は Fisher の正確確率検定を用いて比較した。

慢性心不全患者における CRT の適応と植え込みの有無の予後予測能を比較するために、CRT 適応と植え込みの有無に応じて 4 群に分類した。4 群間で Kaplan-Meier 法と多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて、CRT の適応および植え込みの有無と予後との関係を検討した。

CRT 植え込みに関連する因子を探索するために、以下の変数を用いてロジスティクス回帰分析を行った：年齢、性別、収縮期血圧、心拍リズム、NYHA クラス II/III/IV、心不全入院歴、心房細動、心室頻拍、虚血性心疾患、高血圧性心筋症、弁膜症、拡張型心筋症、肥大型心筋症、LVEF、左室拡張末期径（left

ventricular end-diastolic diameter、LVDd)、脳性ナトリウム利尿ポリペプチド (brain natriuretic peptide、BNP)、QRS 幅。

また、CRT の適応がある患者を対象に、CRT 植え込みの有無による全死亡、心血管死と心不全入院、および心不全死と心不全入院の発生頻度への影響に関して、千人年法を用いて検討した。最近の研究では、CRT 植え込みによる左心室のリバースリモデリングは植え込み後も維持されることが示されており、適応患者へ早期に CRT を植え込むことが長期の有益性をもたらすことが示唆されている<sup>47</sup>。本研究でも、登録から CRT 植え込みまでの期間の中央値（中央値；1.79 年）で層別化を行い、CRT 植え込みのタイミングと予後との関係性について詳細な解析を行った。

全ての統計解析は、統計ソフトウェア R (バージョン 3.6.1) (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行い、統計解析においては両側 P 値が 0.05 未満のときに統計学的に有意差があると定義した。

## 6. 研究結果

### 6.1 患者背景

2015年1月1日時点で生存している CHART-2 研究ステージ C/D の心不全患者 3,447 人のうち、167 人が CRT 適応の候補患者であった。日本循環器学会不整脈非薬物治療ガイドライン<sup>45, 46</sup>に基づいて、CRT の適応と植え込みの有無により A 群（適応あり/CRT 植え込みあり、N=43）、B 群（適応あり/CRT 植え込みなし、N=48）、C 群（適応なし/CRT 植え込みあり、N=38）、D 群（適応なし/CRT 植え込みなし、N=38）の 4 群に分類した。適応があった 91 人のうち、実際に CRT の植え込みが行われたのは 43 人（47%）であった（図 14）。表 2 に CRT 適応の候補患者 167 人の CRT 植え込み適応評価時の患者背景を示す。適応の有無に関わらず、CRT 植え込みが行われた A 群と C 群の患者は、他の 2 群に比べて若年であり、収縮期血圧が低く、BNP 値が高く、心室頻拍の既往が多かった。また女性の割合は A 群で最も多かった。QRS 幅の延長は、CRT 適応基準の一つであり、A 群（適応あり/CRT 植え込みあり）において他の 3 群よりも延長しており、また左脚ブロックの合併率も高かった。体表面積で調整した QRS 幅を男女で比較してみると、いずれの群においても女性の方が男性よりも有意に QRS 幅が延長していた（表 3）。4 群間で左室の収縮末期径または拡張末期径に有意な差は認めなかったが、CRT の適応基準の一つでもある LVEF については、CRT 適応が

ある群（A 群と B 群）は CRT 適応がない他の 2 群（C 群と D 群）に比べてより低下していた。心不全の背景疾患として最も多かったのは、A 群では拡張型心筋症、他の 3 群では虚血性心疾患だった。既往歴においては B 群（適応あり/CRT 植え込みなし）と C 群（適応なし/CRT 植え込みあり）で心房細動が多かった。内服薬については、CRT 植え込みがない群（B 群と D 群）においてスタチンの内服率が高かったが、 $\beta$  遮断薬、ACE 阻害薬、ARB、または MRA においては 4 群間で有意な差は認めなかった。

## 6.2 CRT 植え込みの時間経過

登録から CRT 植え込みまでの中央値は 1.79 年であった。CRT の植え込み率は観察期間の初期に増加し、その後減少した。CRT の植え込みが行われた患者（A 群と C 群）においては、半数以上が 2006 年の日本循環器学会不整脈非薬物治療ガイドライン<sup>45</sup>に基づいて、2007 年から 2011 年の間に CRT が植え込まれていた（図 15）。

## 6.3 CRT 植え込みに関する阻害因子

表 4 に重回帰分析における適応患者の CRT の植え込みに関連する因子を示した。CRT 植え込みは、年齢上昇、LVEF と負の相関を認め、女性、QRS 幅の延長、拡

張型心筋症、左脚ブロックと正の相関を認めた。

#### 6.4 CRT 適正使用の予後への影響

観察期間中央値 3.6 年の間に、4 群間で全死亡発生率には有意な差は認めなかった (図 16A)。しかし、心血管死と心不全入院の複合累積発生率、ならびに心不全死と心不全入院の複合累積発生率は、4 群間で有意差を認め、中でも適応があるにも関わらず CRT が植え込まれていない群 (B 群) が最も高かった (P=0.029)

(図 16B、C)。A 群 (適応あり/CRT 植え込みあり) と B 群を比較すると、いずれの臨床転帰においても A 群の方が B 群より発生率が低かった (図 17A-C)。一方 CRT の適応がない 2 群では、CRT が植え込まれている C 群の発生率は、植え込まれていない D 群よりも高い傾向を認めた。特に C 群 (適応なし/CRT 植え込みあり) では、他の 3 群と比較して、観察期間の初期に発生率が急激に増加した。

また CRT が植え込まれている A 群と C 群では、それぞれ 33 人 (77%)、27 人 (31%) に CRT-D が植え込まれていたが (図 14)、観察期間中に A 群では 18 人 (54.5%)、C 群では 18 人 (66.7%) に抗頻拍ペーシングまたはショック作動が生じていた。突然死は、CRT が植え込まれている A 群 (適応あり) および C 群 (適応なし) では認めず、CRT が植え込まれていない B 群 (適応あり) では 3

人（6.3%）、D群（適応なし）では4人（10.5%）認めた。

A群と比較して、C群とD群の全死亡のハザード比はそれぞれ0.72（95%CI：0.34-1.54）と0.66（95%CI：0.31-1.41）であった（図18A）。B群はA群よりも全死亡に関して高いハザード比を有した（HR1.24、95%CI：0.66-2.33）。他の臨床転帰においても同様の傾向を認めた（図18B、C）。

### 6.5 CRT 適応患者の臨床転帰の発生頻度

CRTの適応があるA群とB群において、全死亡、心血管死と心不全入院、心不全死と心不全入院のいずれの臨床転帰の発生率に有意な差は認めなかった（図17A-C）。しかし1000人年あたりの発生頻度は、CRTの植込みがないB群の方がいずれの転帰においても高い傾向を示した（全死亡：138.1対165.7/1000人年、 $P=0.569$ 、心血管死+心不全入院：164.3対259.3/1000人年、 $P=0.139$ 、心不全死+心不全入院：153.8対219.4/1000人年、 $P=0.283$ ）（図19A-C）。また登録からCRT植え込みまでの期間（中央値1.79年）によって層別化すると、CRT植え込みが早期に行われた群は、遅く植え込みを行った群よりも良好な予後を示した（図20A-C）。

### 6.6 適応がない患者へのCRT植え込みについて

本研究では、ガイドライン上適応はないが CRT が植え込まれた患者（C 群）も 38 人存在していた。 CRT の適応基準である NYHA 心機能分類、QRS 幅、LVEF の合致状況を見ると、ほとんどの症例で 3 つの基準のうち 2 つを満たしており、特に NYHA 心機能分類を満たしている患者が多かった（表 5）。

## 7. 考察

本研究では、我が国における大規模前向き観察研究である CHART-2 研究において、心不全患者の CRT の使用率と有効性について検討した。その結果、3 つの重要な知見が得られた。第一に、CRT の適応と考えられる患者への実際の適応率は 47%と、その割合は半数にも満たないという実態が明らかになった。第二に、CRT 植え込みの阻害因子の一つとして高齢が重要な因子であった。第三に、CRT の適応を有するにも関わらず植え込まれていない患者では死亡や心不全入院のリスクが高くなること、適応患者に対しては早期に CRT を植え込むことが良好な予後と関連していた。

### 7.1 CRT の使用率について

最近の研究では心不全患者数は急速に増加していると報告されている<sup>2,3,36</sup>。日本の一次予防のための CRT-D（除細動機能付き）および CRT-P（除細動機能なし）の植込み数は 2011 年までは増加していたが、2011 年から 2014 年にかけては CRT-D の植込み数は減少し、CRT-P は横ばいで推移している（**図 21**）<sup>48</sup>。同様の傾向は欧米諸国でも見られている（**図 22**）<sup>49</sup>。2000 年から 2012 年に患者登録をしたスウェーデン心不全研究では、適応患者のうち 21%しか CRT が植え込まれていなかった<sup>34</sup>。これらの研究結果を踏まえると、心不全患者が増加してい



るにも関わらず、CRT は必ずしも適切に使用されていない可能性が示唆された。これまで多くの研究で CRT はまだ十分に使用されておらず、ガイドライン推奨と実臨床とのギャップがあることが示されている<sup>34, 49-51</sup>。CRT の有効性を検証する大規模臨床試験では、一般的に高齢の心不全患者の割合が低いことにも留意する必要がある<sup>52</sup>。

日本では、心不全患者を対象とした多施設共同前向きコホート研究がいくつか行われているが<sup>53, 54</sup>、CRT の使用実態を明らかにしたデータは乏しい。CHART-2 研究は、心不全の診断はすべて循環器内科医が行い、病歴や検査結果、心エコー所見などすべての患者データは 1 年に 1 回記録されている。平均追跡期間は 8.5 年で他の心不全コホート研究よりも長く、平均年齢 (68.3±0.3 歳)、男性の割合 (69.6%)、虚血性心疾患の割合 (56.3%) は CRT 使用率を評価した心不全コホート研究と同様であった<sup>34, 49-51</sup>。そのため、CHART-2 研究のデータを分析し、CRT の適正使用状況や CRT 使用の阻害要因などを検討することが重要であると考えた。

## 7.2 CRT 植込みに関する阻害要因

本研究では、適応がある患者のうち 47% に CRT が植え込まれていた。植え込み率は 他国の 42.5% (オランダ)<sup>50</sup>、38.8% (米国)<sup>51</sup>、26.3% (米国)<sup>49</sup> であった

調査と同様であった。本研究ではさらに、2006年のJCSガイドラインに基づいて2007年から2011年の間に半数以上のCRT植込みが行われており（図15）、より最近のCRT植込み率は想定より高くないことが示唆された。以上よりCRTの使用率を向上させるためにはCRTの使用を妨げる要因を評価する必要があると考えられた。

本研究では、CRTの不使用に関連する重要な因子が高齢であることを明らかにした。これまでにいくつかの研究で、高齢はCRTの不使用に関連する相対リスクの一つであると報告されている<sup>34,50</sup>。最近の米国の80歳以上の患者を含めた研究では、年齢に関係なくCRTの生存率への有益な影響は変わらないことが示されている（図23）<sup>55</sup>。さらにKronらの報告では、75歳以上の高齢者にCRTの植え込みを行ったところ、NYHA機能分類とLVEFが改善したことが示されている<sup>52,56</sup>。また別の研究では、高齢者における心不全の罹患率や死亡率の減少の程度は、若年患者と同程度であったことも報告されている<sup>57</sup>。これらの研究から、植え込みの基準を満たす場合には、高齢者であってもCRTの植え込みを検討する価値があることが示唆される。しかしながら、高齢者においては年齢のみならず、フレイルや認知機能、併存疾患などの評価も予後予測に重要である。本研究においては、各種検査結果だけでなく植え込み評価時のカルテ記載を基に再評価を行っている。高齢のため患者本人が希望しなかった、認知機能低下を理

由に患者家族から申し出があったなど、CRT 植え込みを躊躇した理由が明らかになった症例があったものの一限定的で、多くの場合は CRT 植え込みの検討の有無、そして CRT 植え込みを断念した明確な理由を記載することに欠いており、統計学的に正確な評価は困難であった。年齢や体重、認知機能など 8 つの評価項目をスコア化して評価した過去の文献的考察では、フレイルは CRT が非有効であることの独立した予測因子であることが報告されている<sup>58</sup>。高齢患者に対する CRT の適応については、患者ごとにフレイルや認知機能、併存疾患、そして患者と家族の意思などを評価し、十分議論する必要がある。

一方、本研究では QRS 幅、拡張型心筋症、左脚ブロック、そして女性が CRT の植え込みと有意に正の相関を示した。CRT の主な役割は伝導障害による左心室の同期不全を回復させることであり、CRT 候補患者選択の際には、QRS 幅の延長や左脚ブロックなどの左室伝導障害を呈する因子を有する症例が望ましいと考えられる<sup>59-61</sup>。実際、LVEF35%未満の心不全患者において、QRS 幅の延長と心室間の協調運動遅延には有意な相関関係があると報告されており<sup>62</sup> (図 24)、米国心臓学会／米国心臓協会 (ACCF/AHA) のガイドラインアップデートや欧州心臓学会 (European Society of Cardiology, ESC) のガイドライン改訂では 2012 年版から CRT の適応条件に QRS 幅と左脚ブロックが組み込まれた<sup>63,64</sup>。JCS ガイドラインもそれに倣い、2018 年の改訂版からは NYHA クラス分類、LVEF、QRS

幅だけでなく、心拍リズムと左脚ブロックの有無も適応条件に追加し、適応患者の評価を行うこととなった<sup>65</sup>。これらのガイドラインによって、明確な心電図基準を参考に CRT の有効性が高い患者を選択することが可能になった。拡張型心筋症などの非虚血性心疾患患者は、虚血性心疾患患者と比較して、左室収縮機能やリバーズリモデリングの改善が大きく、臨床転帰が良好な傾向にあることが報告されている<sup>66</sup>。

これまでの研究では、特に非虚血性心疾患の患者において、女性は生存率が高く、男性に比べて女性の方が CRT 植え込み後の左心室容積の減少と LVEF の改善が得られることも示されている (図 25)<sup>67,68</sup>。CRT が女性により有効である理由として次のことが考えられる。女性の方が男性よりも正常の QRS 幅が 5-10 ミリ秒ほど短く、CRT 適応患者で男性と同じ QRS 幅であっても、女性の方が相対的に伝導障害や同期不全がより大きく、CRT が有効である可能性がある (図 26)<sup>69</sup>。

CHART-2 研究のすべての登録患者は循環器内科医によって治療されており、これらの条件に精通している循環器内科医が CRT 植え込みの判断に関わっているため、より多くの女性患者で植え込みを検討した可能性がある。本研究においては、体表面積で調整後の QRS 幅は男性に比べて女性の方が延長していた。

### 7.3 CRT の予後への影響

CRT は、QRS 幅が広く、左室収縮機能障害を有する心不全患者の罹患率と死亡率を低下させることが報告されている<sup>70, 71</sup>。米国心臓協会の Get with The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) プログラムでは、入院中に CRT を植え込んだ患者は、植え込まなかった患者と比べて死亡率が低く、心不全による再入院が少なかったことを明らかにした (図 27)<sup>51</sup>。

本研究でも、適応があるにも関わらず CRT の植え込みがない患者 (B 群) では、心血管死、心不全死、心不全入院の累積発生率がその他の 3 群に比べて高かった。CRT の適応がある患者 (A 群と B 群) は、CRT の植え込みの有無に関わらず、全死亡、心血管死、心不全死、心不全入院のいずれの発生率にも有意な差は認めなかった (図 17A-C)。しかし、CRT の植え込みがない患者 (B 群) の相対ハザード比は、すべての転帰において CRT の植え込みがある患者 (A 群) よりも高いことが分かった (図 18A-C)。さらに、A 群 (植え込みあり) は B 群 (植え込みなし) に比べて LVEF が低く、BNP 値が高かったにも関わらず、比較的良好な臨床経過を示した。

過去に米国で行われた研究では、CRT が植え込まれた患者と植え込まれなかった患者の予後が示されており、CRT が植え込まれた患者は植え込まれなかった患者と比較し、死亡率及び心不全再入院率が半分程度になることが報告されている<sup>51</sup> (図 27)。本研究でも、CRT の適応がある患者において、CRT の植え込み

がある A 群は植え込みがない B 群に比べて良好な予後を示している。より詳細な分析を行うと、早期に CRT が植え込まれた場合、CRT 植え込みがない患者に比べて、臨床転帰の発生頻度は半分以下に低下することが示された (図 20)。

診断から CRT 植え込みまでの期間について、2 分化した期間で層別化すると、早期に植え込んだ患者の方が植え込み後の LVEF 改善率が大きく、より良好な心筋のリバースリモデリングと関連していたと報告されている<sup>72</sup>。これらの結果からは、適応がある患者に CRT を使用するだけでなく、適切なタイミングで CRT を使用することが、患者の予後に対してより有益な効果をもたらすことが示唆された。

本研究では CRT が植え込まれていない患者のみで突然死が生じている一方、CRT が植え込まれた患者のうち 70%以上で CRT-D が選択され、その半数以上で適切作動していた。近年の薬物治療の発展により、HF<sub>r</sub>EF 患者における突然死の発生率は減少傾向にあるが<sup>73</sup>、CRT は ICD の適切作動率を 66%減少させた<sup>74</sup>。CRT の不整脈抑制効果は心筋のリバースリモデリングと関連してすることも報告されている<sup>75</sup>。本研究においては、CRT が植え込まれた A 群と C 群は、いずれも CRT 植え込み後 2015 年時の平均 LVEF は 50%以下と明らかな改善は認められていない。以上から本研究の対象症例においては、CRT によるリバースリモデリング効果の影響よりも、除細動機能による適切作動の影響が大きいもの

と考えられた。

またガイドライン上適応はないが CRT が植え込まれた患者（C 群）の臨床背景は、適切に植え込まれた患者（A 群）と類似しており、患者の平均年齢は比較的若年、BNP 高値、心室頻拍頻度の高い症例であったことから、CRT を植え込まれた患者はその適応の有無に関わらず、比較的病状が進行した心不全患者であることが示唆された。現在使用されているガイドラインは改訂され、さらに適応条件が細かく分類されているが<sup>65</sup>、調査当時のガイドラインでは CRT の適応には LVEF、QRS 幅、NYHA クラスの 3 つの基準をすべて満たす必要があった<sup>45, 46</sup>。ガイドライン上は適応がないが CRT が植え込まれた C 群の患者は、3 つの基準をすべて完全には満たしていなかったが、ほとんどの患者において 3 つのうち 2 つの基準を満たしていた。これらの結果から、C 群（適応なし/CRT あり）の患者は、CRT の適応を完全には満たさないものの、A 群（適応あり/CRT あり）と同等の重症の心不全患者であり、日本では症例が限られている、治療の最終手段である心臓移植を考慮する前段階の治療としては、CRT しか治療オプションがなかったことが推察された。

また C 群については、他の 3 群と比較して観察期間の初期に臨床転帰の累積発生率が急激に上昇した。この結果には次の 2 つの理由が考えられた。第一に、C 群は、治療介入を必要とする病状が進行した心不全患者であったことから、CRT

の植え込みを行っても現病の病状改善が十分には得られなかった可能性が考えられた。第二に、CRT の植え込みが有害な結果をもたらした可能性である。CRT は心室の同期不全を解消するために植え込まれるが、もし CRT が左室の非同期収縮を助長する場合、左室の収縮機能は悪化すると考えられる<sup>77</sup>。さらに左室ペースティングは十分な拡張が得られていないにも関わらず左室収縮を引き起こし、心室頻拍などの心室性不整脈を引き起こすことがあり、心不全の増悪や除細動器の発動、突然死の原因となることがある<sup>78, 79</sup>。しかしながら本研究においては、CRT が予後不良に関して多変量で有意な因子ではないため、後者の可能性は低いものと考えられた。

補助人工心臓市販後レジストリの J-MACS Statistical Report ならびに循環器疾患診療実態調査である JROAD より、心不全入院患者数並びに CRT 植え込み数と VAD (Ventricular Assistant Device) 植え込み数の年次推移を示す (図 28)<sup>36, 37, 80</sup>。CRT の植え込み数が約 5000 人と横ばいで推移している一方、ここ推年で VAD を植え込んでいる総患者数は経年的に増加している (図 28)。しかし、同じ J-MACS Statistical Report において LVAD 植え込み症例における ICD/CRT 植え込み割合は 40%とも報告されており (図 29)<sup>80</sup>、依然として相当数の重症心不全症例が本治療を受けていることが示唆される。LVAD 治療の拡大と CRT の件数との関係については、今後のデータを経時的に解析することで、さらに検証してい



く必要があると考えられた。

#### 7.4 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、CHART-2 研究は日本の心不全患者を対象とした観察研究であるため、本研究の結果を異なる国や他の集団に対して一般化するには注意を要する。第二に、CRT の適応については一度しか評価は行っておらず、なかには観察期間中に CRT の適応を満たすようになった患者もおり、CRT の使用率が過小評価される可能性がある。第三に、CRT の有効性について検討するにあたり、CRT の適応患者（A 群と B 群）合わせて約 1000 症例が適切なサンプル数であり、本研究のサンプル数は CRT 適応がある心不全患者の予後を検討するのに検出力が不十分であり、探索的な研究との位置づけとなる。第四に、CRT の有効性を検証する様々な研究の結果、ガイドラインが改訂され、本研究とは患者の適応条件が異なる可能性がある。第五に、CRT 不使用のリスク因子である高齢について、年齢以外にも認知機能やフレイルなどその他の関連要素との関係性を考察できていない可能性がある。こうした点を踏まえて、さらなる研究が必要と考えられる。

## 8. 結論

本研究では、本来適応がある患者の半数しか CRT の植え込みがなされていないこと、CRT 不使用の有意なリスク因子が高齢であること、が明らかとなった。CRT の適応を有する患者は死亡・心不全入院のリスクが高く、適切な時期に CRT の植え込みを行うことが患者の予後改善につながると考えられる。

## 9. 謝辞

本研究をまとめるにあたり、御指導を賜りました当科の安田聡 教授、CHART-2 研究の主任研究者である下川宏明 名誉教授（現 東北大学客員教授、国際医療福祉大学副大学院長）に深く感謝し、御礼申し上げます。また、御指導頂きました坂田泰彦 前准教授（現 国立循環器病研究センター）、中野誠院内講師（不整脈グループ主任）、宮田敏 前准教授（現 帝京大学）、白戸崇特任准教授、後岡広太郎特任准教授、並びに CHART-2 研究の研究母体である東北心不全協議会の皆様、臨床研究コーディネーター (clinical research coordinator; CRC) の皆様に厚く感謝・御礼申し上げます。

CHART-2 研究は厚生労働省、文部科学省、AMED よりサポートを受け、第一三共株式会社、バイエル薬品、協和発酵キリン株式会社、興和創薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、大日本住友製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より一部のサポートを受けております。また、本研究においては日本メドトロニック株式会社より一部のサポートを受けております。

## 10. 参考文献

1. 筒井裕之, 磯部光章, 伊藤宏, 伊藤浩, 奥村謙, 小野稔, 北風政史, 絹川弘一郎, 木原康樹, 後藤葉一, 小室一成, 齋木佳克, 齋藤能彦, 坂田泰史, 佐藤直樹, 澤芳樹, 塩瀬明, 清水渉, 下川宏明, 清野精彦, 野出孝一, 肥後太基, 平山篤志, 眞茅みゆき, 増山理, 室原豊明, 百村伸一, 矢野雅文, 山崎健二, 山本一博, 吉川勉, 吉村道博. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 日本循環器学会/日本心不全学会. 2017.
2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1123-1133.
3. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002; 106: 3068-3072.
4. Yasuda S, Miyamoto Y and Ogawa H. Current Status of Cardiovascular Medicine in the Aging Society of Japan. *Circulation.* 2018; 138: 965-967.
5. 筒井裕之, 井手友美, 伊藤浩, 絹川弘一郎, 絹川真太郎, 木原康樹, 齋藤

能彦, 坂田泰史, 清水涉, 野出孝一, 眞芽みゆき, 室原豊明, 山本一博,  
岩崎雄樹, 大石醒悟, 岡田明子, 衣笠良治, 田中敦史, 中川仁, 坂東泰  
子, 溝手勇, 赤阪隆史, 小野稔, 木村剛, 香坂俊, 小菅雅美, 百村伸一.  
急性・慢性心不全診療(2021年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップ  
データ版) 日本循環器学会/日本心不全学会. 2021.

6. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987; 316: 1429-1435
7. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med.* 1992; 327: 685-691.
8. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325: 293-302.
9. Matsumori A. Assessment of Response to Candesartan in Heart Failure in Japan (ARCH-J) Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5: 669-677.
10. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees.

Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362: 772-776.

11. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000; 355: 1582-1587.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709-717.
13. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309-1321.
14. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 364: 11-21.
15. Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, et al. J-EMPHASIS-HF Study Group. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of

- Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF).  
*Circ J.* 2018; 82: 148-158.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1349-1355.
  17. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353: 9-13.
  18. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1651-1658.
  19. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376: 875-885.
  20. Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A, et al. J-SHIFT Study Investigators. Efficacy and Safety of Ivabradine in Japanese Patients With Chronic Heart Failure - J-SHIFT Study. *Circ J.* 2019; 83: 2049-2060.
  21. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N*

- Engl J Med.* 2014; 371: 993-1004.
22. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1995-2008.
  23. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA.* 2020; 323: 1353- 1368.
  24. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1576-1583.
  25. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000; 102: 748-754.
  26. Tedrow U, Sweeney MO, Stevenson WG. Physiology of cardiac resynchronization. *Curr Cardiol Rep.* 2004; 6: 189-193.
  27. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies



- (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001; 344: 873-880.
28. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1845-1853.
29. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005; 352: 225-37.
30. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Mark Estes III NA, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1329-38.
31. Fen Chia YM, Teng THK, Tan ESJ, Tay WT, Richards AM, Chin CWL, Shimizu W, Park SW, Hung CL, Ling LH, Ngarmukos T, Omar R, Siswanto BB, Narasimhan C, Reyes EB, Yu CM, Anand I, MacDonald MR, Yap J, Zhang S, Finkelstein EA, Lam CSP. Disparity Between Indications for and Utilization of Implantable Cardioverter

- Defibrillators in Asian Patients With Heart Failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10: e003651.
32. Satake H, Fukuda K, Sakata Y, Miyata S, Nakano M, Kondo M, Hasebe Y, Segawa M, Shimokawa H. Current Status of Primary Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter Defibrillator in Patients With Chronic Heart Failure – A Report From the CHART-2 Study. *Circ J*. 2015; 79: 381-390.
33. Lund LH, Jurga J, Edner M, Benson L, Dahlström U, Linde C, Alehagen U. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2013; 34: 529-539.
34. Lars H. Lund, Frieder Braunschweig, Lina Benson, Marcus Ståhlberg, Ulf Dahlström, and Cecilia Linde. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 1270-1279.
35. Looi KL, Gavin A, Sidhu K, Cooper L, Dawson L, Slipper D, Lever N. Utilization of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure in the Northern Region of New Zealand. *J Arrhythm*. 2018; 35: 52-60.

36. Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17: 884-892.
37. The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases (JROAD): Annual Report 2020.
38. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H and Shimokawa H. Trend of Westernization of Etiology and Clinical Characteristics of Heart Failure Patients in Japan. *Circ J.* 2011; 75: 823-833.
39. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H and Investigators C-. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 1258-1269.
40. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H and Investigators C-. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan -- report from the CHART Studies. *Circ J.* 2015; 79: 2396-407.
41. Miura M, Sugimura K, Sakata Y, Miyata S, Tadaki S, Yamauchi T, Onose T, Tsuji

- K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Shimokawa H and Investigators C-. Prognostic Impact of Loop Diuretics in Patients With Chronic Heart Failure- Effects of Addition of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and beta-Blockers. *Circ J*. 2016; 80: 1396-403.
42. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H and Investigators C-. Prognostic Impact of Diabetes Mellitus in Chronic Heart Failure According to Presence of Ischemic Heart Disease - With Special Reference to Nephropathy. *Circ J*. 2015; 79: 1764-72.
43. Hunt SA, American College of C and American Heart Association Task Force on Practice G. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: e1-82.
44. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM and Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971; 285: 1441-6.
45. 笠貫宏, 相澤義房, 大江透, 大西哲, 奥村謙, 加藤貴雄, 新田隆, 松本万

- 夫，三崎拓郎，山口巖，石川利之，岩亨，梅村純，栗田隆志，庄田守男，住友直方，中里祐二，中村好秀，庭野慎一，平尾見三，松田直樹，児玉逸雄，田中茂夫，早川弘一，平岡昌和，三井利夫. 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2006年改訂版). 日本循環器学会/日本心不全学会. 2006.
46. 奥村謙，相澤義房，青沼和隆，磯部文隆，大西哲，加藤貴雄，清水昭彦，新田隆，萩原誠久，松本万夫，村川裕二，石川利之，岩亨，梅村純，草野研吾，栗田隆志，佐々木真吾，志賀剛，庄田守男，住友直方，中里祐二，中村好秀，庭野慎一，平尾見三，大江透，笠貫宏，木村剛，児玉逸雄，田中茂夫. 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版). 日本循環器学会/日本心不全学会. 2011.
47. Alvarez-Alvarez B, García-Seara J, Martínez-Sande JL, Rodríguez-Mañero M, López XAF, González-Melchor L, et al. Long-term cardiac reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Arrhythm*. 2021; 37: 653–659.
48. Yokoshiki H, Shimizu A, Mitsuhashi T, Furushima H, Sekiguchi Y, Manaka T, Nishii N, Ueyama T, Morita N, Nitta T, Okumura K. Trends and determinant factors in the use of cardiac resynchronization therapy devices in Japan: Analysis of the Japan cardiac device treatment registry database. *J Arrhythm*. 2016; 32: 486-490.
49. Randolph TC, Hellkamp AS, Zeitler EP, Fonarow GC, Hernandez AF, Thomas KL,

- Peterson ED, Yancy CW, Al-Khatib SM. Utilization of cardiac resynchronization therapy in eligible patients hospitalized for heart failure and its association with patient outcomes. *Am Heart J.* 2017; 189: 48-58.
50. Raafs AG, Linssen GCM, Brugts JJ, Erol-Yilmaz A, Plomp J, Smits JPP, Nagelsmit MJ, Oortman RM, Hoes AW, Brunner-LaRocca HP. Contemporary use of devices in chronic heart failure in the Netherlands. *ESC Heart Failure.* 2020; 7: 1771-1780.
51. Curtis AB, Yancy CW, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, McBride ML, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN, Fonarow GC. Cardiac resynchronization therapy utilization for heart failure: Findings from IMPROVE HF. *Am Heart J.* 2009; 158: 956-64.
52. Kron J, Aranda JM, Miles WM, Burkart TA, Woo GW, Saxonhouse SJ, Sears Jr SF, Conti JB. Benefit of cardiac resynchronization in elderly patients: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009; 25: 91-6.
53. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. *Circ J.* 2006; 70: 1617-1623.

54. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, Koseki Y, Sakuma M, Kagaya Y, et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku District: third year follow-up. *Circ J*. 2004; 68: 427-34.
55. Heidenreich PA, Tsai V, Bao H, Curtis J, Goldstein M, Curtis L, Hernandez A, Peterson P, Turakhia MP, Masoudi FA. Does age influence cardiac resynchronization therapy use and outcome? *JACC Heart Fail*. 2015; 3: 497-504.
56. Kron J, Conti JB. Cardiac resynchronization therapy for treatment of heart failure in the elderly. *Heart Fail Clin*. 2007; 3: 511-8.
57. Penn J, Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Klein HU, Cannom DS, Solomon SD, Barsheshet A, Huang DT. Improved outcome with preventive cardiac resynchronization therapy in the elderly: a MADIT-CRT substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22: 892-7.
58. Kubala M, Guédon-Moreau L, Anselme F, Klug D, Bertaina G, Traullé S, Buiciuc O, Savoure A, Diouf M, Hermida J. Utility of frailty assessment for elderly patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3: 1523–33.
59. Adelstein EC, Althouse AD, Schwartzman D, Jain SK, Soman P, Saba S. Scar burden, not intraventricular conduction delay pattern, is associated with outcomes

in ischemic cardiomyopathy patients receiving cardiac resynchronization therapy.

*Heart Rhythm*. 2018; 15: 1664-1672.

60. Jastrzebski M, Baranchuk A, Fijorek K, Kisiel R, Kukla P, Sondej T, Czarnecka D.

Cardiac resynchronization therapy – induced acute shortening of QRS duration predicts long-term mortality only in patients with left bundle branch block.

*Europace*. 2019; 21; 281-289.

61. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K

Ford I, Gorcsan 3rd J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-

resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J*

*Med*. 2013; 369: 1395-405.

62. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, Tavazzi L.

Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure

patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004; 25: 571-578.

63. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, Dimarco JP, Dunbar SB, Estes NA 3rd, Ferguson

TB Jr, Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ,

Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD. 2012 ACCF/AHA/HRS

focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm

abnormalities: a report of the American College of Cardiology



Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 1737-53.

64. MuMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787-847.

65. 栗田隆志, 野上昭彦, 安部治彦, 安藤献児, 石川利之, 今井克彦, 碓氷章彦, 沖重薫, 草野研吾, 熊谷浩一郎, 合屋雅彦, 小林義典, 清水昭彦, 清水涉, 庄田守男, 住友直方, 瀬尾由広, 高橋淳, 芑田浩, 内藤滋人, 中里祐二, 西村隆, 新田隆, 庭野慎一, 萩原誠久, 村川裕二, 山根禎一, 相庭武司, 井上耕一, 岩崎雄樹, 因田恭也, 鵜野起久也, 小鹿野道雄, 木村正臣, 坂本俊一郎, 佐々木真吾, 里見和浩, 志賀剛, 鈴木嗣敏, 関口幸夫, 副島京子, 高木雅彦, 池主雅臣, 西井伸洋, 野田崇, 蜂谷仁, 光野正孝,

三橋武司, 宮内靖史, 宮崎文, 森本大成, 山崎浩, 相沢義房, 大江透, 木村剛, 種本和雄, 筒井裕之, 三田村秀雄. 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版). 日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2019.

66. Wikstrom G, Blomström-Lundqvist C, Andren B, Lönnerholm S, Blomström P, Freemantle N, Remp T, Cleland JGF. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2009; 30: 782-788.
67. Becker M, Zwicker C, Kaminski M, Napp A, Altiok E, Ocklenburg C, Friedman Z, Adam D, Schauerte P, Marx N, Hoffmann R. Dependency of cardiac resynchronization therapy on myocardial viability at the LV lead position. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4: 366-74.
68. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, Greenberg H, Hall JW, McNitt S, Zareba W, Solomon S, Steinberg JS. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 813-820.
69. Cheng YJ, Zhang J, Li WJ, Lin XX, Zeng WT, Tang K, Tang AL, He JG, Xu Q, Mei MY, Zheng DD, Dong YG, Ma H, Wu SH. More favorable response to cardiac resynchronization therapy in women than in men. *Circ Arrhythm Electrophysiol*.

2014; 7: 807-15.

70. Varma N, Manne M, Nguyen D, He J, Niebauer M, Tchou P. Probability and magnitude of response to cardiac resynchronization therapy according to QRS duration and gender in nonischemic cardiomyopathy and LBBB. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1139-47.
71. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude DJ, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3547-3556.
72. Wang NC, Li JZ, Adelstein EC, Althouse AD, Sharbaugh MS, Jain SK, Mendenhall GS, Shalaby AA, Voigt AH, Saba S. New-onset left bundle branch block-associated idiopathic nonischemic cardiomyopathy and time from diagnosis to cardiac resynchronization therapy: The NEOLITH II study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018; 41: 143-154
73. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, Dargie HJ, Granger CB, Kjekshus J, Køber L, Latini R, Maggioni AP, Packer M, Pitt B, Solomon SD, Swedberg K, Tavazzi L, Wikstrand J, Zannad F, Zile MR, McMurray

- JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med.* 2017; 377: 41-51.
74. Arya A, Haghjoo M, Dehghani MR, Alasti M, Alizadeh H, Kazemi B, Sadr-Ameli MH. Effect of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2005; 2: 1094–1098.
75. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, Al-Ahmad A, McNitt S, Foster E, Huang DT, Klein HU, Zareba W, Eldar M, Goldenberg I. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 2416–2423.
76. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1539-1549.
77. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, Roy D, Philippon F, Dorian P, Talajic M, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Andrade J, Khairy P. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and a QRS Complex < 120 Milliseconds: the Evaluation of

- Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) trial. *Circulation*. 2013; 127: 873-881.
78. Nayak HM, Verdino RJ, Russo AM, Gerstenfeld EP, Hsia HH, Lin D, Dixit S, Cooper JM, Callans DJ, Marchlinski FE. Ventricular Tachycardia Storm After Initiation of Biventricular Pacing: Incidence, Clinical Characteristics, Management and Outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 708-715.
79. Roque C, Trevisi N, Silberbauer J, Oloriz T, Mizuno H, Baratto F, Bisceglia C, Sora N, Marzi A, Radinovic A, Guarracini F, Vergara P, Sala S, Paglino G, Gulletta S, Mazzone P, Cireddu M, Maccabelli G, Bella PD. 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.
80. Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support(J-MACS) Statistical Report. 日本胸部外科学会. 2020.

## 11. 図の説明

### 図 1. 日本における年間心不全入院数

近年、高齢化に伴い我が国の心不全患者数も増加傾向を示している。

文献 4 より引用改変

### 図 2. 心不全の自然史

高血圧・糖尿病などの生活習慣病や、心筋梗塞などによる心臓の構造異常など、発症ハイリスクの状態から、ひとたび心不全を発症すると、急性心不全による入退院を繰り返すことが多くなり、階段状に身体機能が低下し、やがて死に至る。

文献 1 より引用改変

### 図 3. 心不全治療のアルゴリズム

ステージ C における治療は慢性心不全治療と急性増悪時における急性心不全の両方が含まれ、LVEF に応じて選択される。ステージ C における治療を十分に行っても安静時に高度な症状があり、増悪による入院を反復する状態になるとステージ D としての治療を選択する。

文献 5 より引用

#### 図 4. 植え込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD)

右心室にリードを留置し、持続性心室頻拍や心室細動といった致死性不整脈を電氣的除細動で停止させることで、心臓性突然死を予防する機器。

#### 図 5. 心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy; CRT)

右室リード、また冠静脈洞分枝に留置した左室リードを用いて、両心室を同時にペースングして、非同期化していた心室の同期性を回復させる機器。

#### 図 6. 補助人工心臓 (ventricular assist device; VAD)

ポンプと、ポンプによって心臓から血液を吸引する脱血管、吸引した血液を動脈に送り出す送血管、動力源となる電源供給部から構成されており、心機能の一部を代替して血液循環を補助する医療機器。

#### 図 7. 低心機能の心不全患者への ICD と CRT 植え込みの予後への影響

虚血性心疾患・非虚血性心疾患、いずれにおいても心機能が低下した心不全患者を対象としたランダム化比較試験では、(A)ICD も(B)CRT もそれぞれ全死亡を有意に減少させる。

略語：SCD-HeFT; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

MADIT-CRT; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with  
Cardiac Resynchronization Therapy

文献 29, 30 より引用改変

**図 8. アジア諸国における一次予防のための ICD 適正使用率**

アジアの 11 の国と 3 つの地域の 5276 人の心不全患者を対象とした ASIAN-HF  
レジストリでは、一次予防のための ICD の使用率は最大でも 55%であった。

略語：ASIAN-HF; Asian Sudden Cardiac Death in Heart Failure

文献 31 より引用改変

**図 9. CHART-2 研究における一次予防のための ICD の適正使用率**

日本循環器学会のガイドラインで Class I または IIa の適応を持つ患者の一次予防  
のための ICD の使用率は 37%であった

文献 32 より引用改変

**図 10. 心不全患者の QRS 間隔の分布**

スウェーデン心不全研究における心不全患者の QRS 間隔の分布である。25171  
人中、31%の心不全患者は QRS 間隔が 120 ミリ秒以上であった。また LVEF 別



にみると、LVEF30%未満では46%、LVEF30%から39%では33%、LVEF40%から49%では25%、そしてLVEF50%以上では18%が、QRS間隔が120ミリ秒以上であった。

文献33より引用

#### 図11. 日本における心不全患者とCRT植え込み数の推移

日本の心不全患者数は増加しているが、CRTの新規植え込み数および交換数はほぼ横ばいで推移している。

文献36、37より引用改変

#### 図12. CHART-2研究の概要

CHART-2研究は、2006年から2010年に東北大学および23関連病院において全ての慢性心不全患者とそのハイリスク症例10,219例を登録し、現在も追跡調査を継続中の多施設前向き疫学研究である。

文献38より引用改変

#### 図13. 心不全ステージ分類

CHART-2 研究はステージ A の一部（冠動脈疾患）とステージ B、C、D の心不全患者を対象としている。

文献 43 より引用改変

#### 図 14. 患者選択のフローチャート

CHART-2 研究において、慢性心不全患者（ステージ C/D）3447 人を抽出し、2006 年または 2011 年の日本循環器学会不整脈非薬物治療ガイドラインに基づいて、A 群（適応あり/CRT あり、N=43）、B 群（適応あり/CRT なし、N=48）、C 群（適応なし/CRT あり、N=38）、D 群（適応なし/CRT なし、N=38）の 4 群に分類した。

#### 図 15. CRT 植え込みの動向について

CRT の植え込みがある患者（A 群と C 群）においては、半数以上が 2006 年の日本循環器学会不整脈非薬物治療ガイドラインに基づいて 2007 年から 2011 年の間に CRT が植え込まれていた。

#### 図 16. 各臨床転帰の累積発生率

CRT の適応および CRT 植え込みの有無と予後（全死亡・心血管死+心不全入院・心不全死+心不全入院）に関する Kaplan-Meier 曲線。心血管死+心不全入院、心不全死+心不全入院については 4 群間で累積発生率に有意差を認めた。

赤線：A 群、緑線：B 群、青線：C 群、黄色線：D 群を表す。

A：全死亡

B：心血管死+心不全入院

C：心不全死+心不全入院

#### 図 17. CRT 適応患者の各臨床転帰の累積発生率

CRT 適応がある A 群（CRT 植え込みあり）と B 群（CRT 植え込みなし）の、予後（全死亡・心血管死+心不全入院・心不全死+心不全入院）に関する Kaplan-Meier 曲線。いずれの臨床転帰においても有意差は認めなかった。

赤線：A 群、緑線：B 群を表す。

A：全死亡

B：心血管死+心不全入院

C：心不全死+心不全入院

#### 図 18. CRT 適応および植え込みの有無の全死亡・心不全入院との関連

CRT 適応および植え込みの有無別の Cox 比例ハザードモデルのフォレストプロット。A 群（適応あり/CRT あり）を対照とした。A 群と比較して、C 群と D 群の全死亡の HR は 1 より小さかった。しかし B 群は A 群よりも高い HR を有し、他の臨床転帰においても同様の傾向を認めた。

A：全死亡

B：心血管死+心不全入院

C：心不全死+心不全入院

略語：HR（ハザード比）；hazard ratio, CI（信頼区間）；confidence interval

#### 図 19. CRT 適応患者の臨床転帰の発生頻度

CRT の適応がある A 群と B 群において、各臨床転帰の 1000 人年あたりの発生頻度は、B 群の方がいずれも高い傾向を示した。

A：全死亡

B：心血管死+心不全入院

C：心不全死+心不全入院

#### 図 20. 登録から CRT 植え込みまでの中央値で層別化後の CRT 適応患者の臨床転帰の発生頻度

CRT の適応がある A 群と B 群において、登録から CRT 植え込みまでの中央値で A 群を層別化すると、各臨床転帰の 1000 人年あたりの発生頻度は、B 群と比較して A 群の中でも CRT を早期に植え込んだ患者群の方が有意に低かった。

A：全死亡

B：心血管死+心不全入院

C：心不全死+心不全入院

#### 図 21. 日本の CRT 植え込み数の推移

日本の一次予防のための CRT-D および CRT-P の植込み数は 2011 年までは増加していたが、2011 年から 2014 年にかけては CRT-D の植込み数は減少し、CRT-P は横ばいで推移している。

文献 48 より引用改変

#### 図 22. 米国の CRT 植え込み率の推移

アメリカの心不全プログラムのデータからも、CRT 植え込み率は 2005 年から 2008 年にかけての増加率が高く、その後は横ばいで推移している。

文献 49 より引用改変

### 図 23. 年齢と CRT との関係性

高齢患者の CRT-D による生存率への有益性は若年患者と同様である。

文献 55 より引用改変

### 図 24. QRS 幅と心室同期障害について

LVEF35%未満の心不全患者においては、QRS 幅の延長と心室間の協調運動遅延には有意な相関関係がある。

文献 62 より引用改変

### 図 25. CRT の有効性と性差について

CRT の有効性は性差が存在し、男性に比べて女性の方が有効性は高い。

文献 68 より引用改変

### 図 26. QRS 幅別の CRT への反応性の性差

同じ QRS 幅であっても、男性に比べて女性の方が、相対的に伝導障害や同期不全が大きく、CRT によって LVEF が改善した割合が大きい。

文献 69 より引用改変

### 図 27. CRT 適正使用による予後への影響

CRT を植え込んだ患者は、植え込まなかった患者と比べて死亡率が低く、心不全による再入院が少なかったことを明らかにした。

実線：2005 年から 2007 年の間に心不全入院、CRT 植え込みを検討

波線：2008 年から 2010 年の間に心不全入院、CRT 植え込みを検討

点線：2011 年から 2012 年の間に心不全入院、CRT 植え込みを検討

A：全死亡

B：心不全入院

文献 51 より引用改変

### 図 28. 日本における心不全患者と CRT 植え込み数、LVAD 植え込み数の推移

日本の心不全患者数は増加しているが、CRT の新規植え込み数および交換数はほぼ横ばいで推移している。一方で LVAD 植え込みの総数は増加している。

文献 36、37、80 より引用改変

### 図 29. LVAD 植え込み前の ICD・CRT 使用

LVAD 植え込み患者において、LVAD 植え込み前の ICD/CRT 植え込みの割合は 40%程度であり、相当数の重症心不全患者が CRT 植え込みを行っていることが示唆される。

文献 80 より引用改変



12. 図

図 1

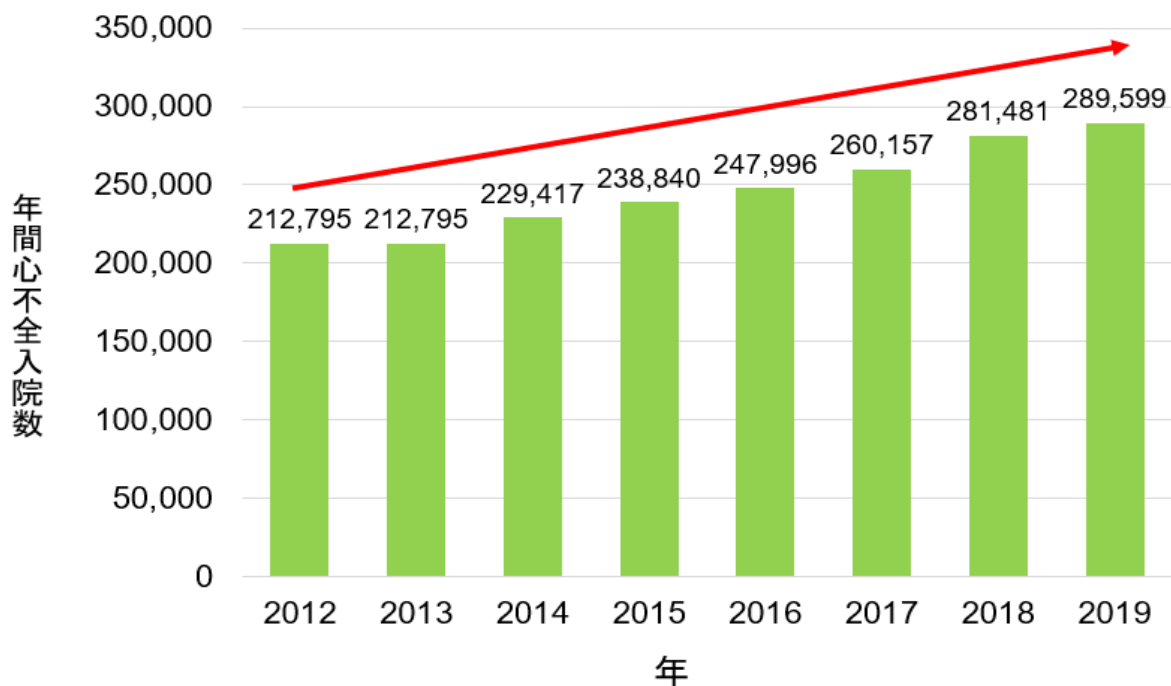


図 2

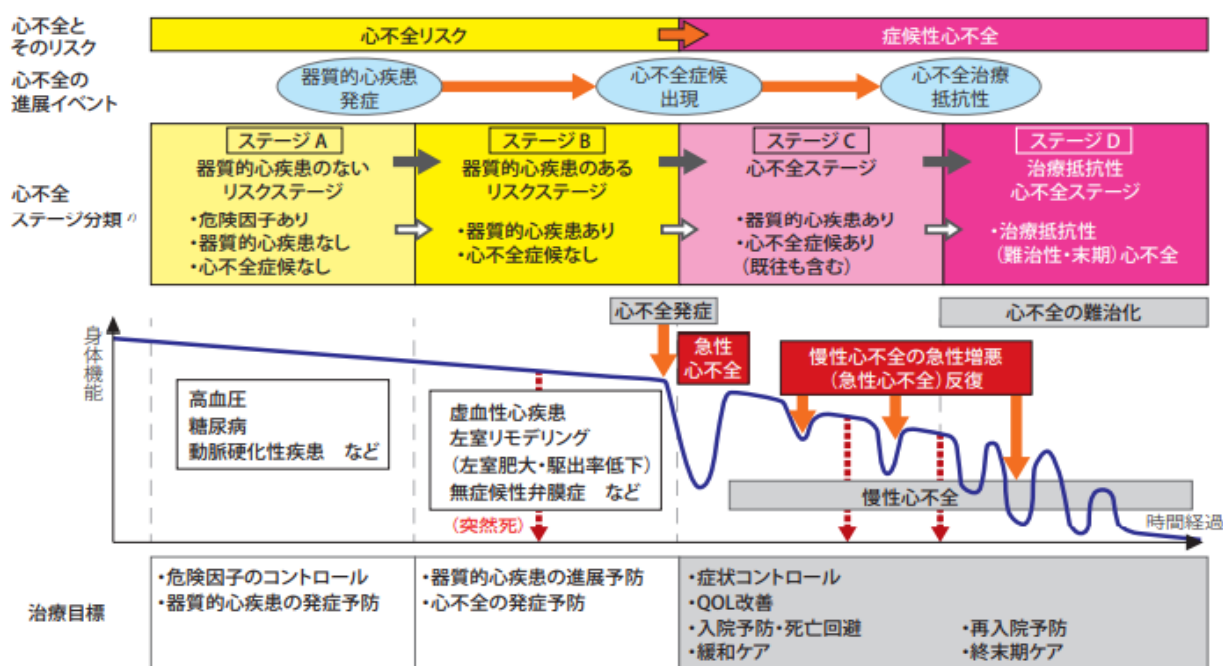
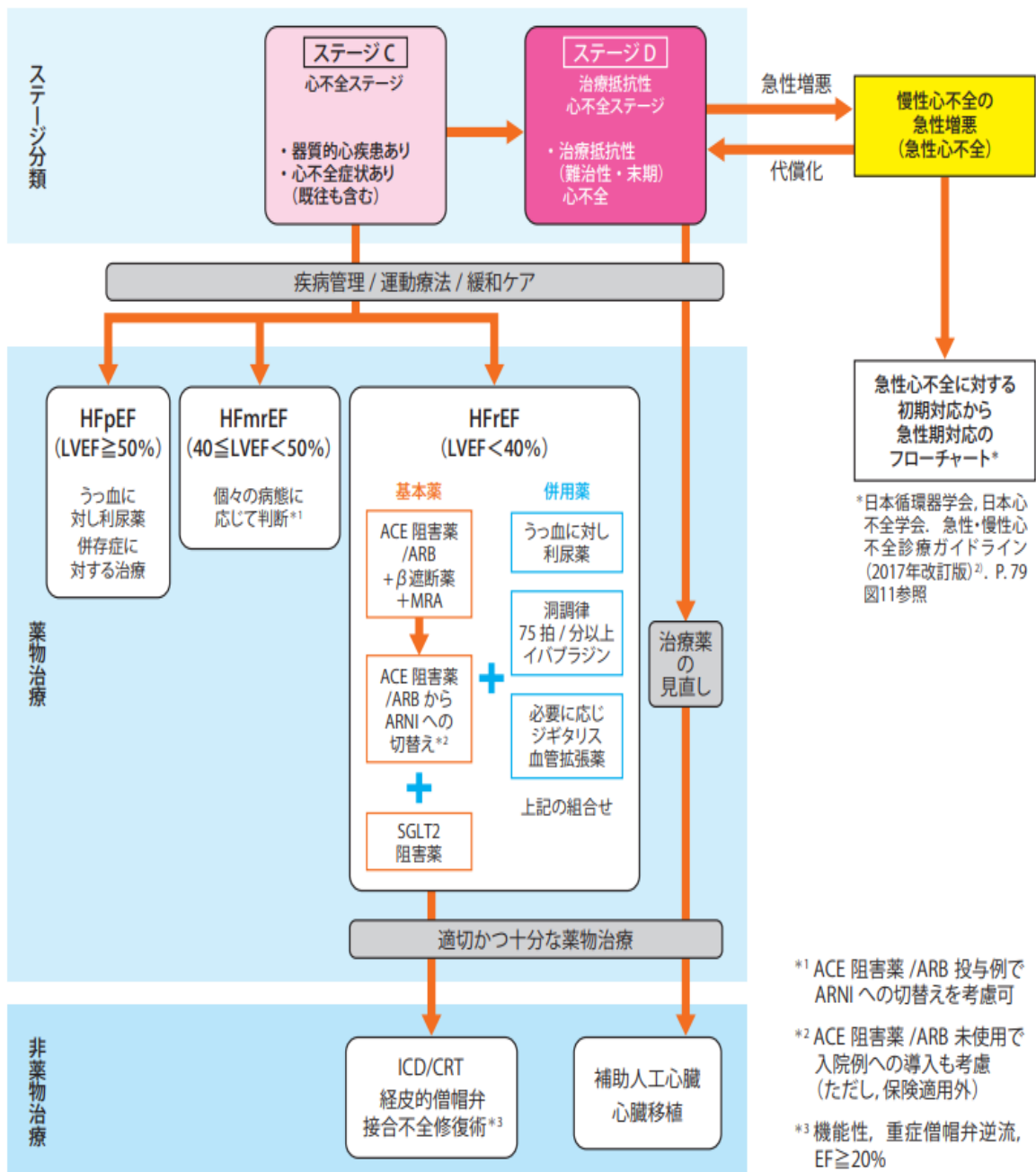


図 3



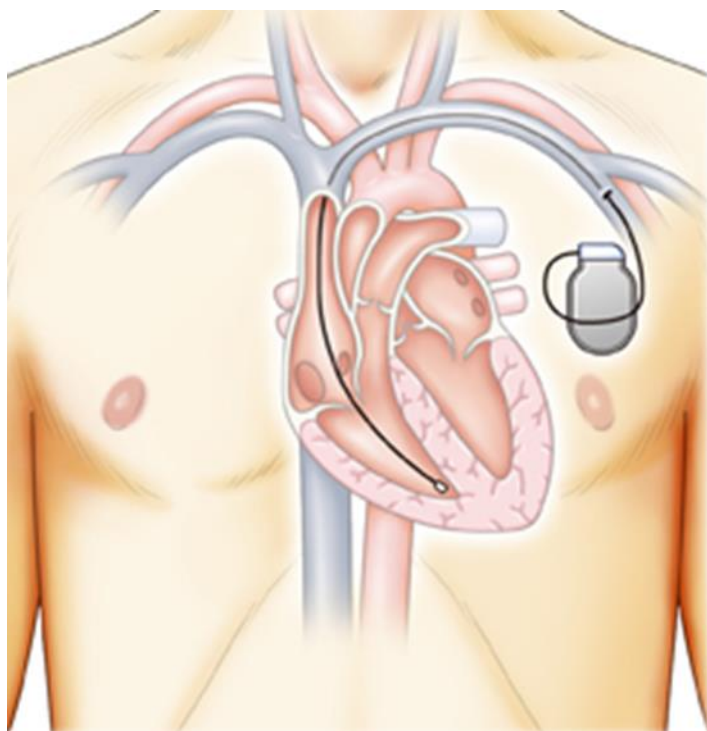


图 4

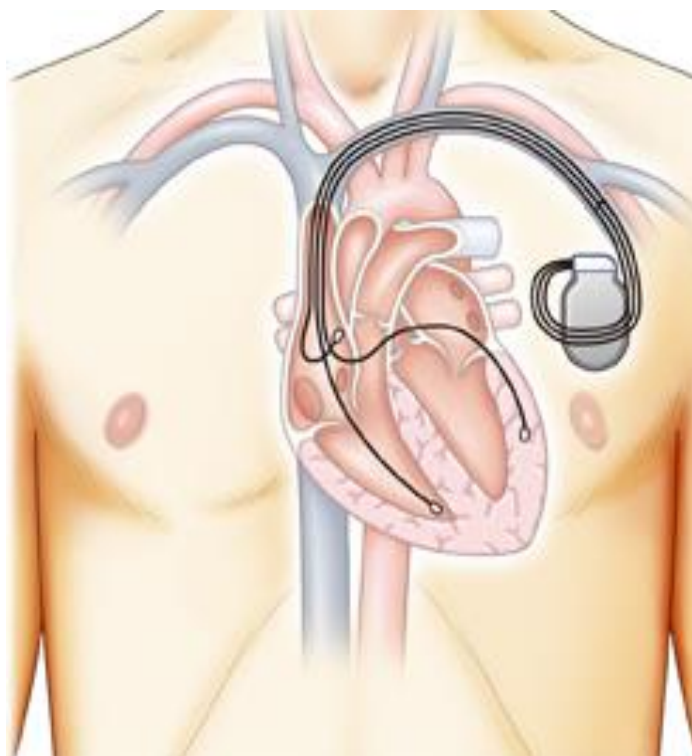


图 5

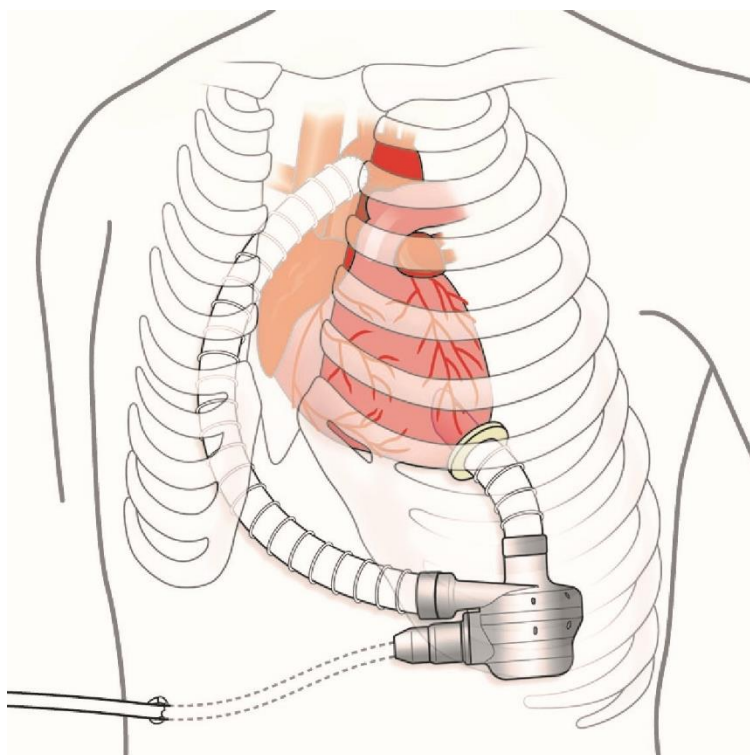


图 6

図 7 (A) SCD-HeFT

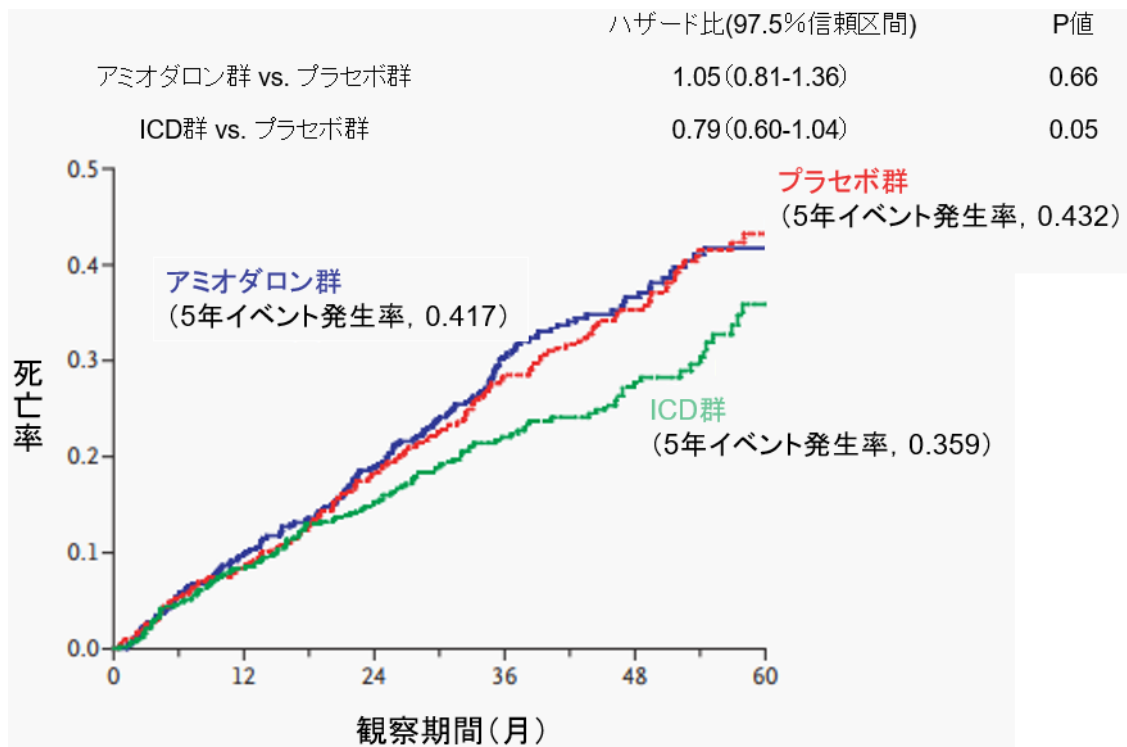


図 7 (B) MADIT-CRT

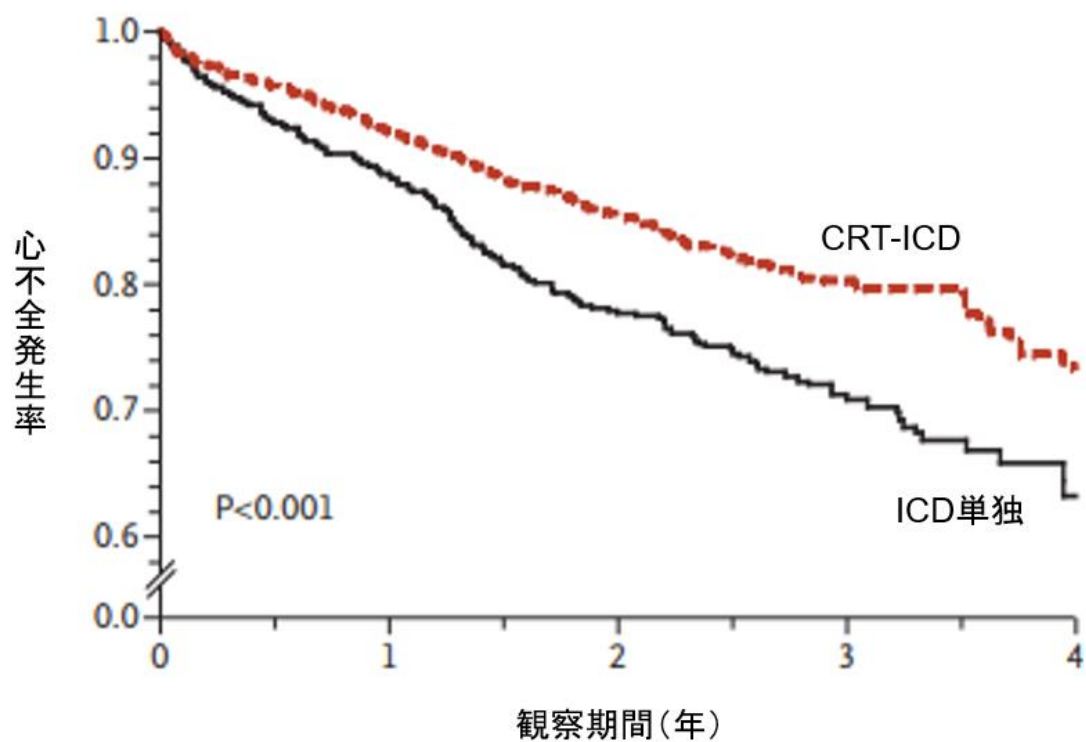


図 8

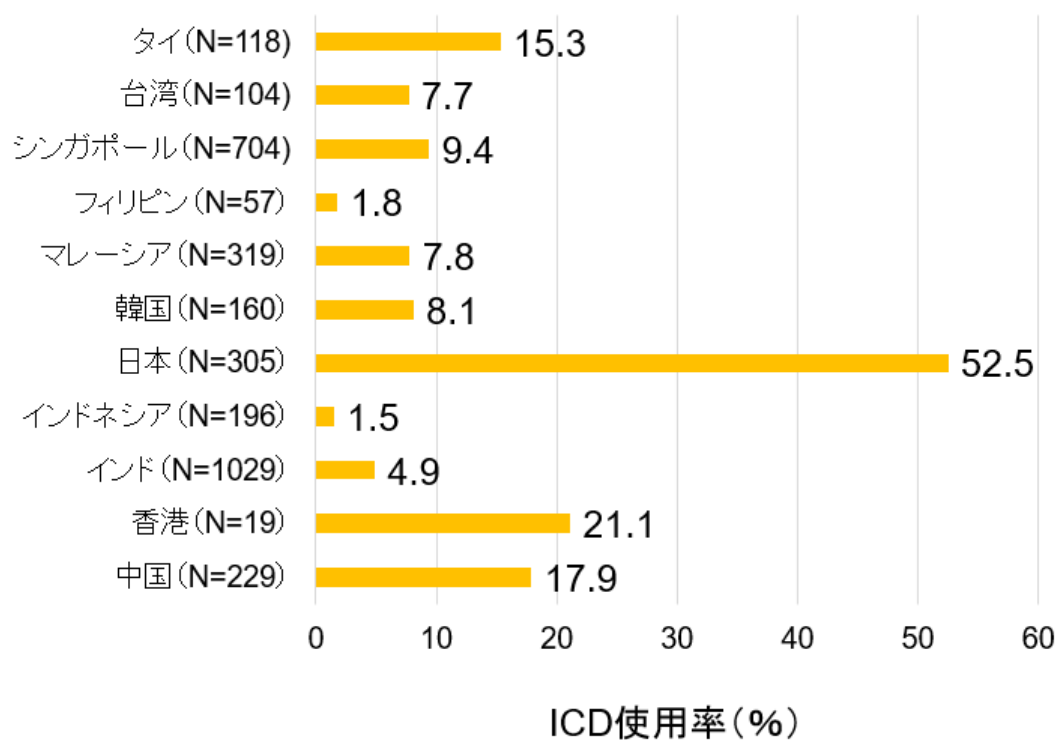


図 9

## CHART-2研究 (N=2778)

	<b>Class I 適応 (N=56)</b>	<b>Class IIa 適応 (N=259)</b>	<b>適応なし (N=2463)</b>	<b>P値</b>
全体	17 (30.4%)	17 (6.6%)	21 (0.9%)	<0.001
CRT-D	15 (88.2%)	17 (100%)	19 (90.5%)	0.368

Class I 適応: LVEF $\leq$ 35%, (+)NSVT  
 Class IIa 適応: LVEF $\leq$ 35%, (-) NSVT  
 適応なし: LVEF>35%

図 10

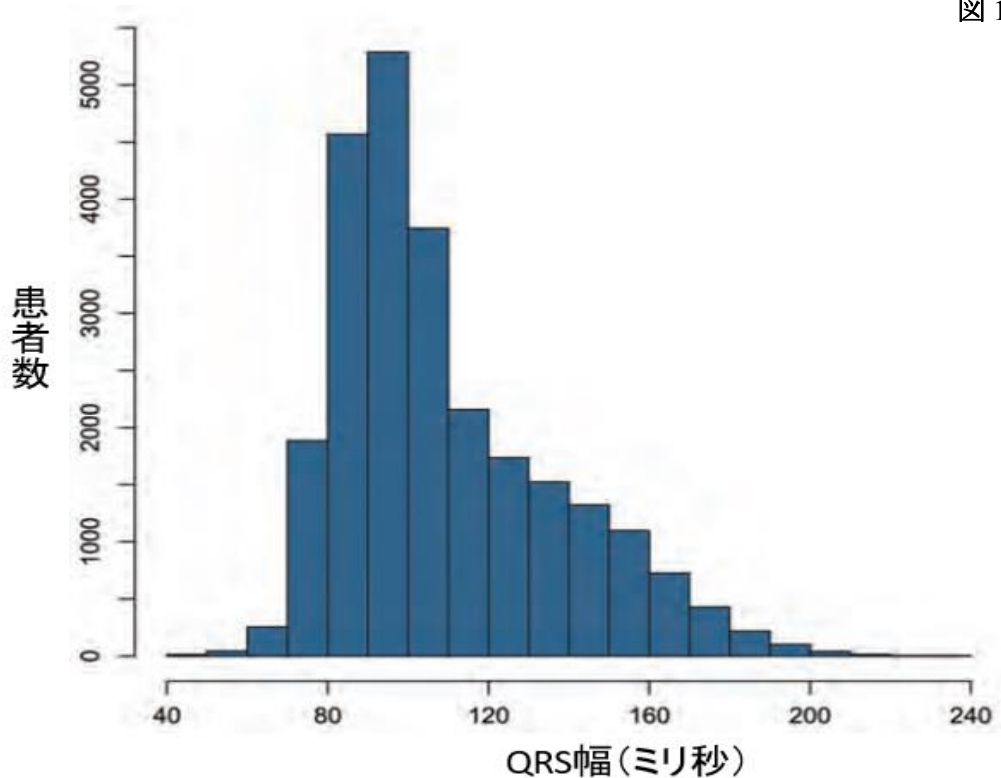


図 11

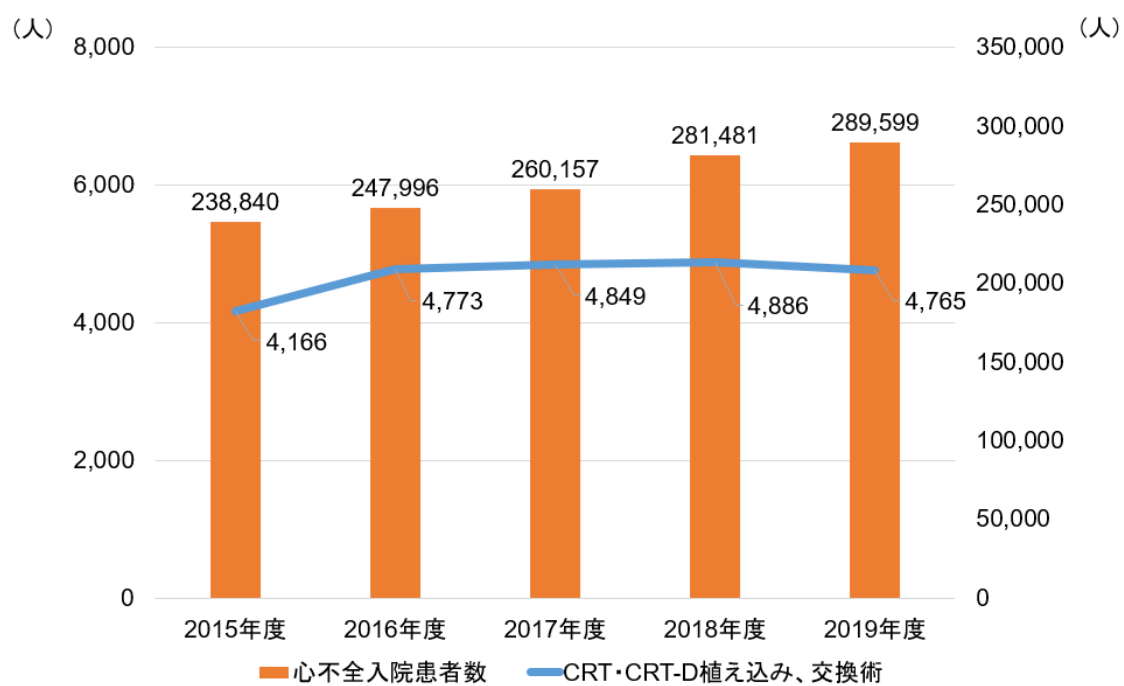


図 12

## Chronic Heart Failure Analysis and Registry In the Tohoku District-2 第二次東北慢性心不全登録研究

- 1.参加施設: 東北大学および23関連病院
- 2.登録対象: 全ての慢性心不全患者と  
そのハイリスク症例を連続登録
- 3.登録症例数: 10,219例
- 4.追跡: 2006年 - 2010年に登録を行い、  
現在も追跡調査を継続中
- 5.主要評価項目: 全死亡、心不全入院、  
急性心筋梗塞、脳卒中



図 13

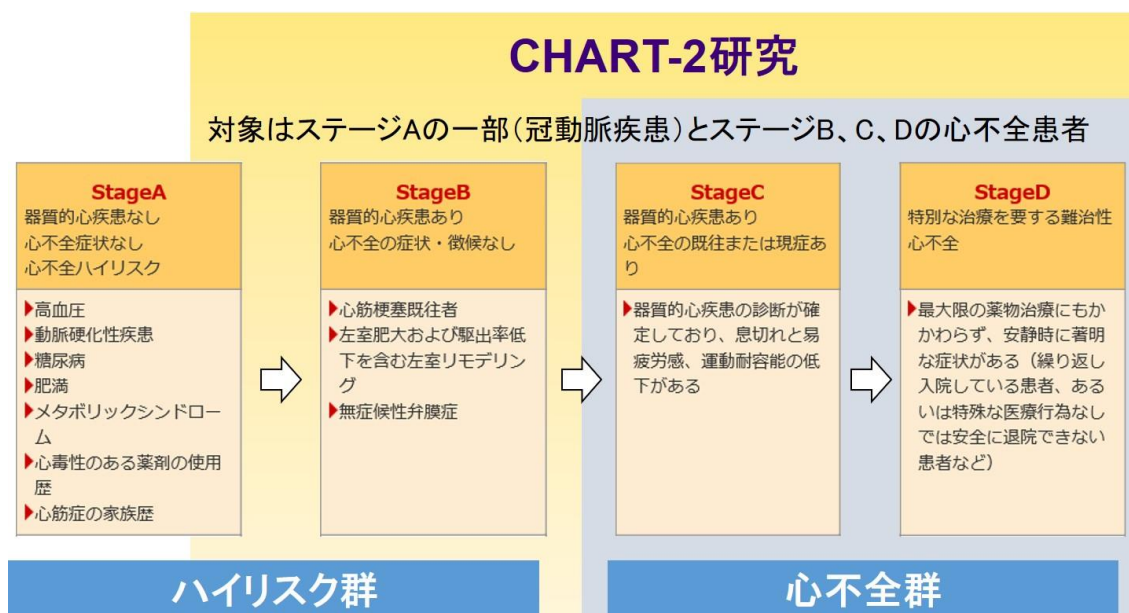




図 14

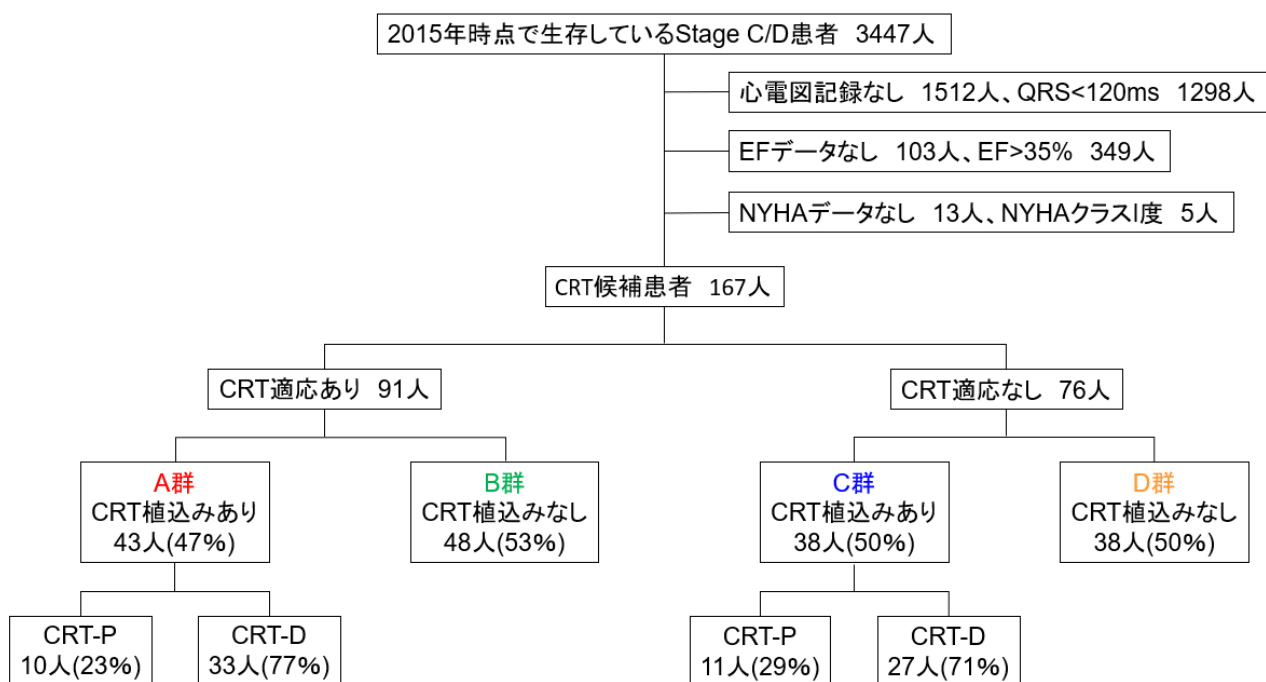


図 15

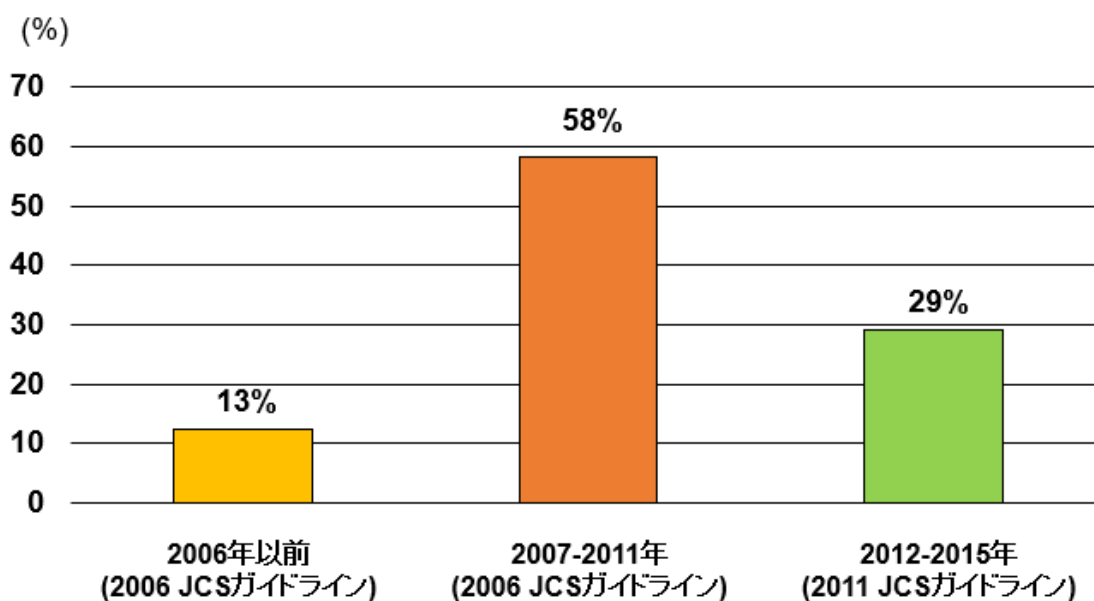


図 16

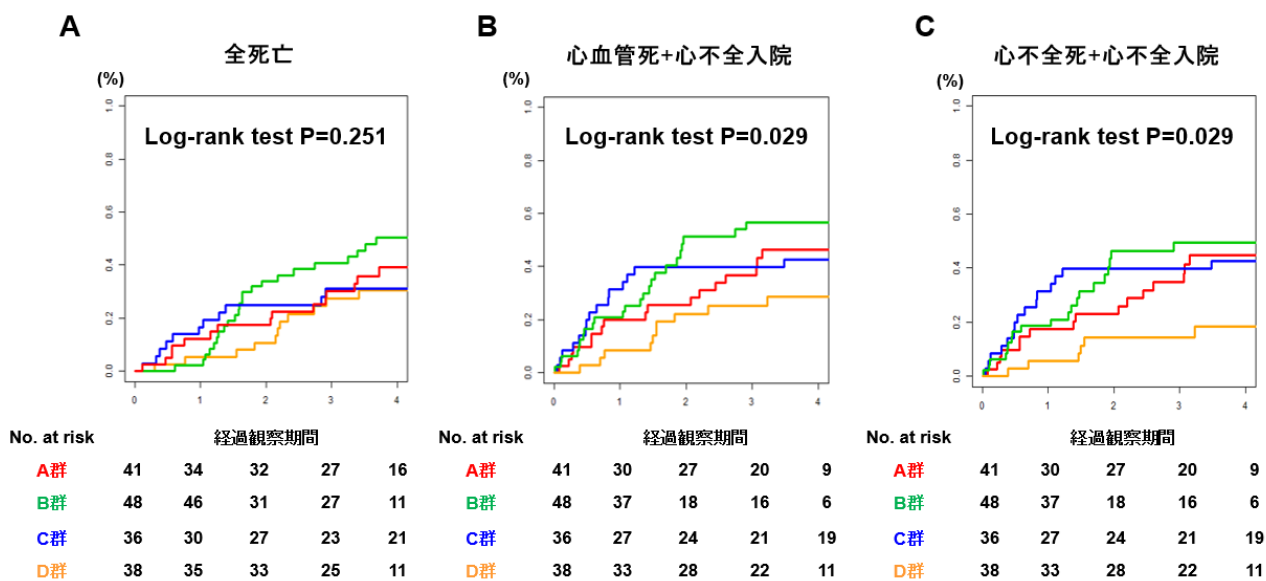


図 17

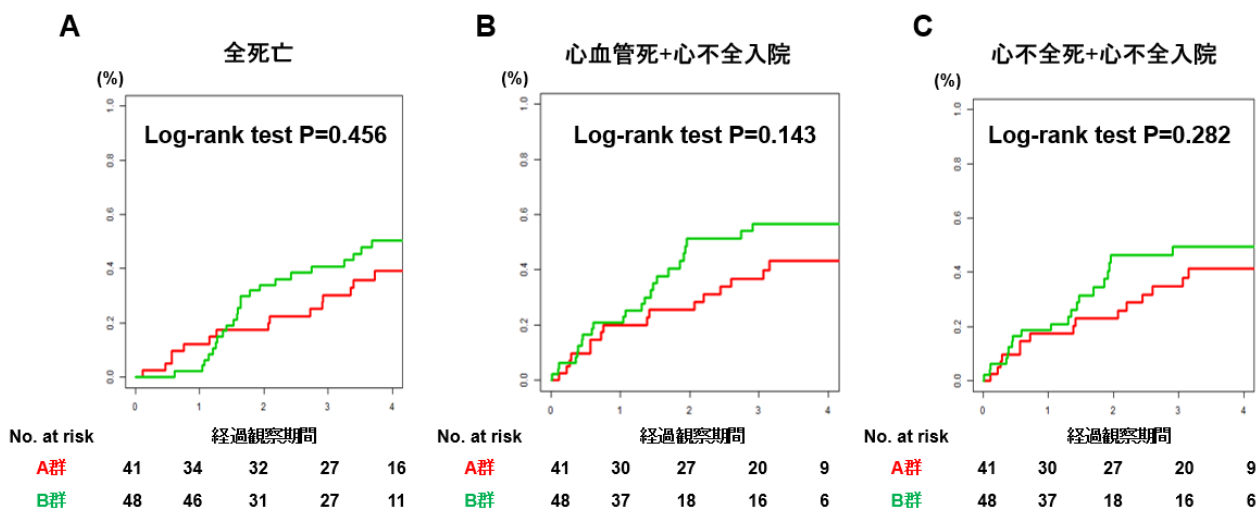


図 18

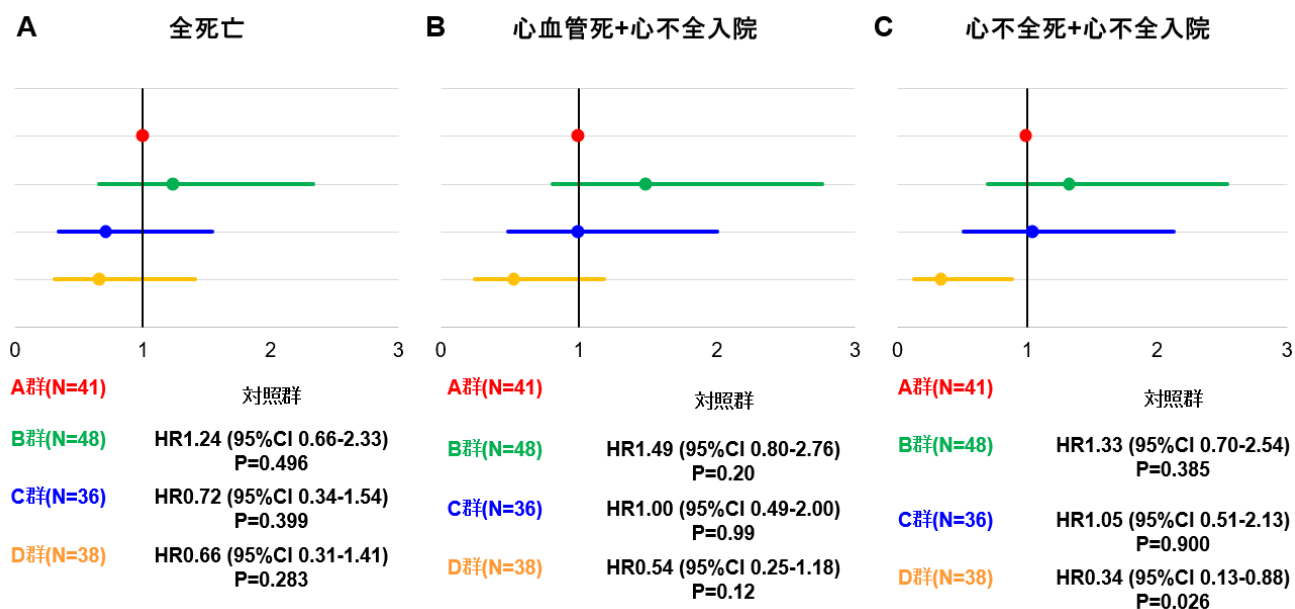


図 19

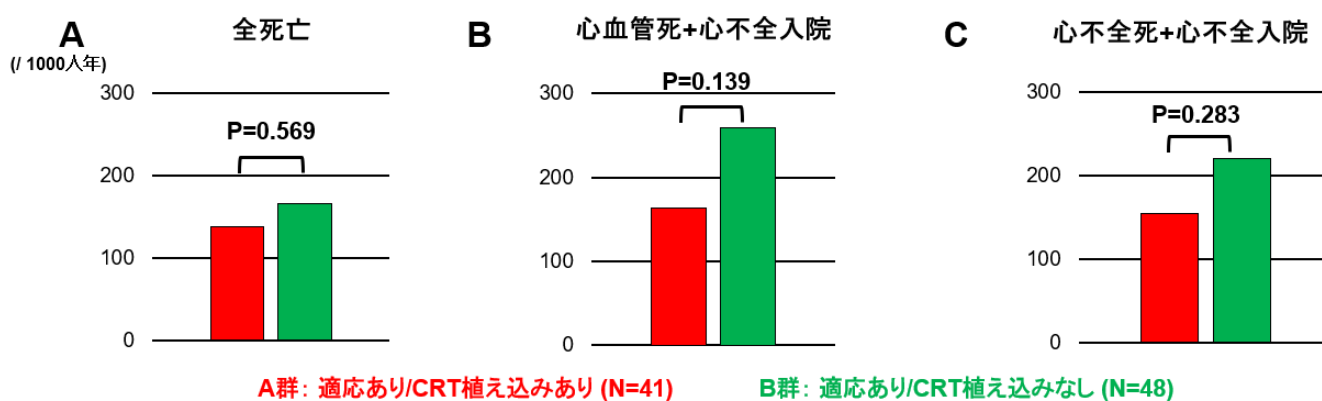


図 20

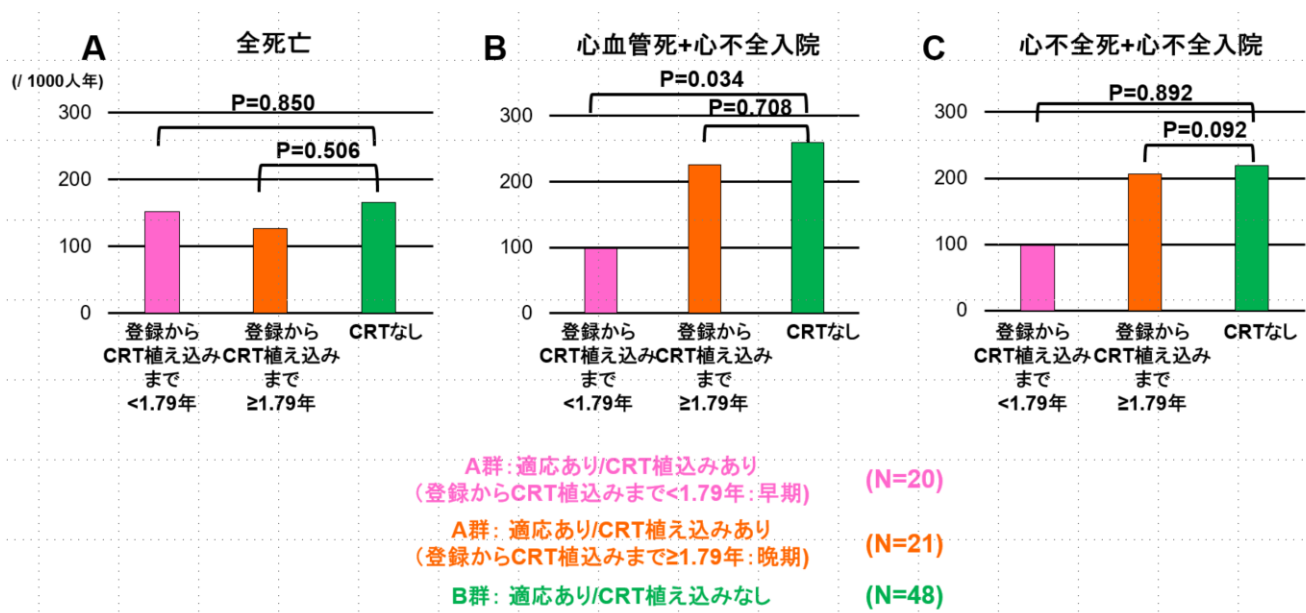


図 21

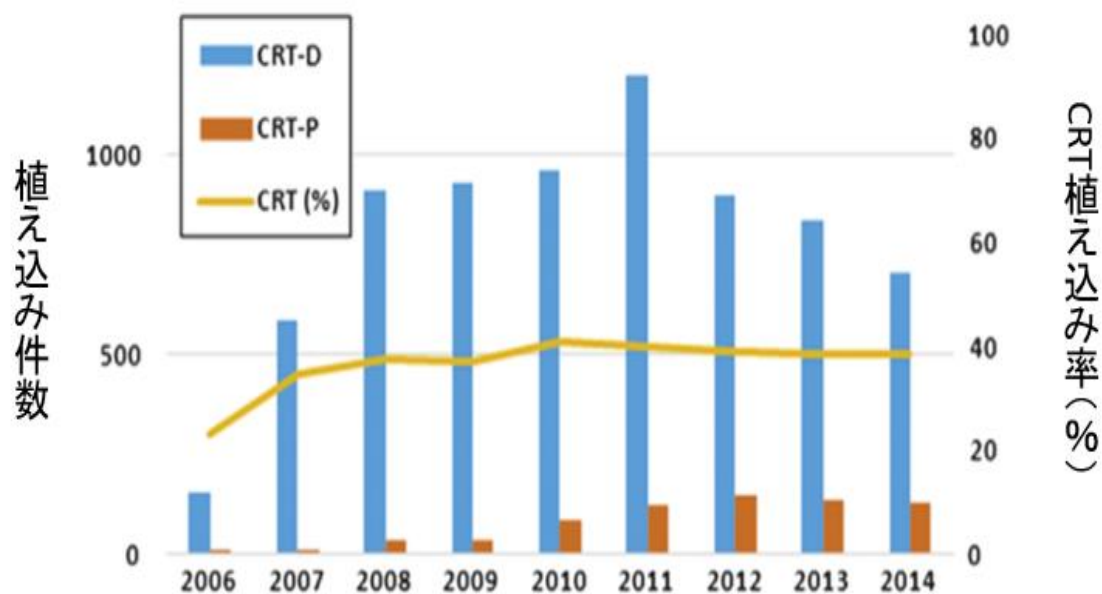


図 22

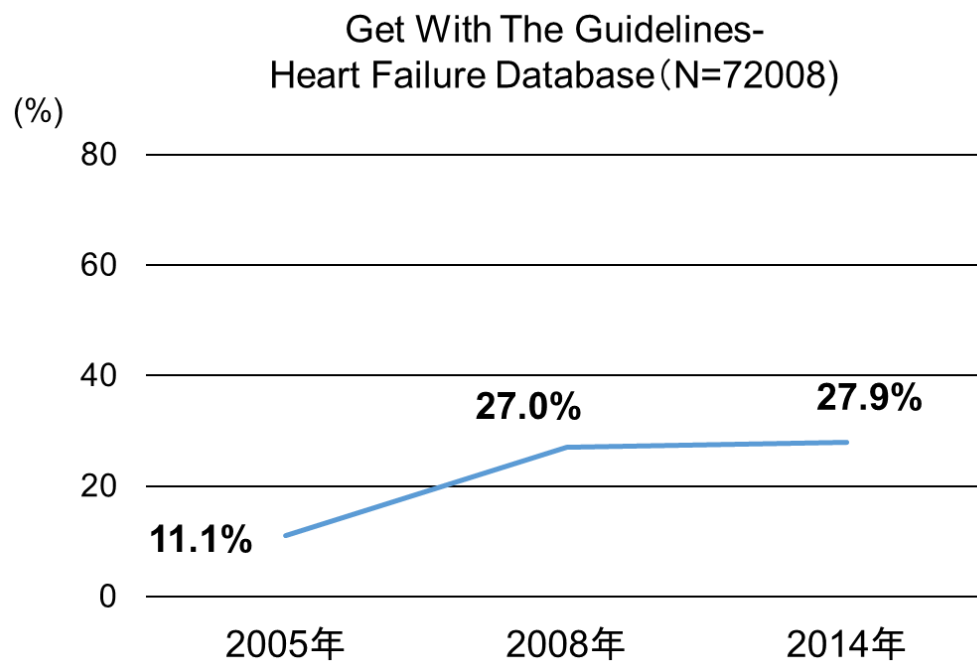


図 23

National Cardiovascular Disease Registry-ICD registry (N=70854)

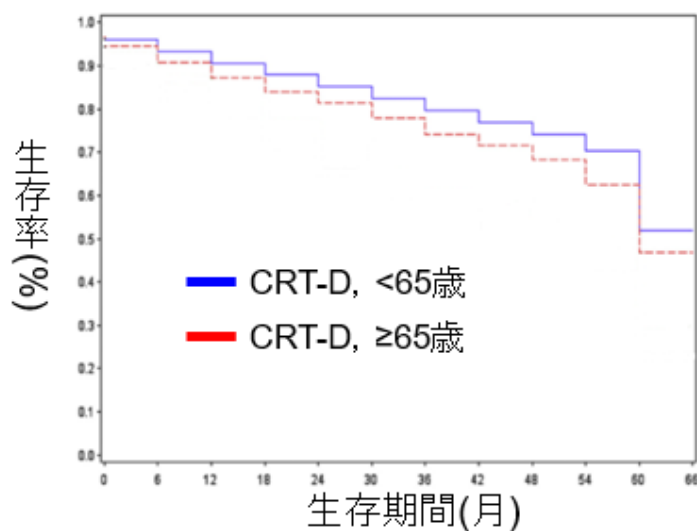


図 24

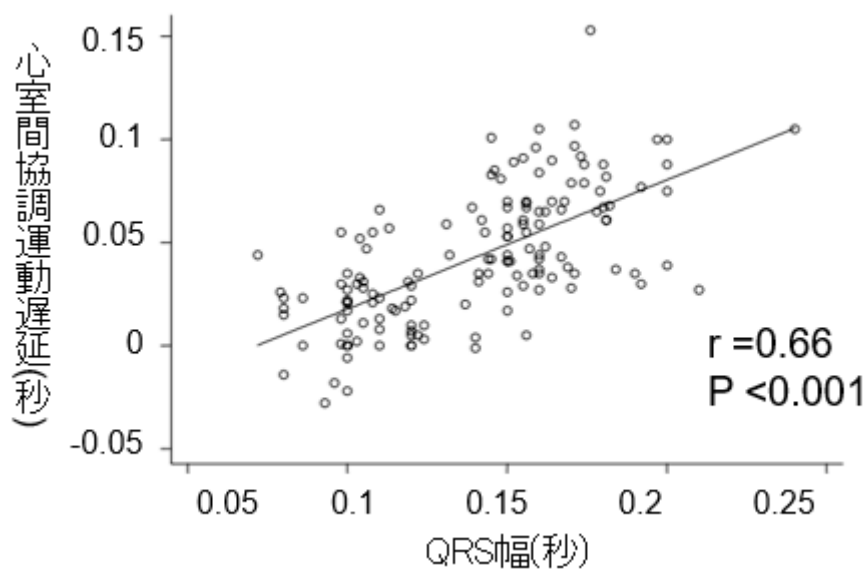


図 25

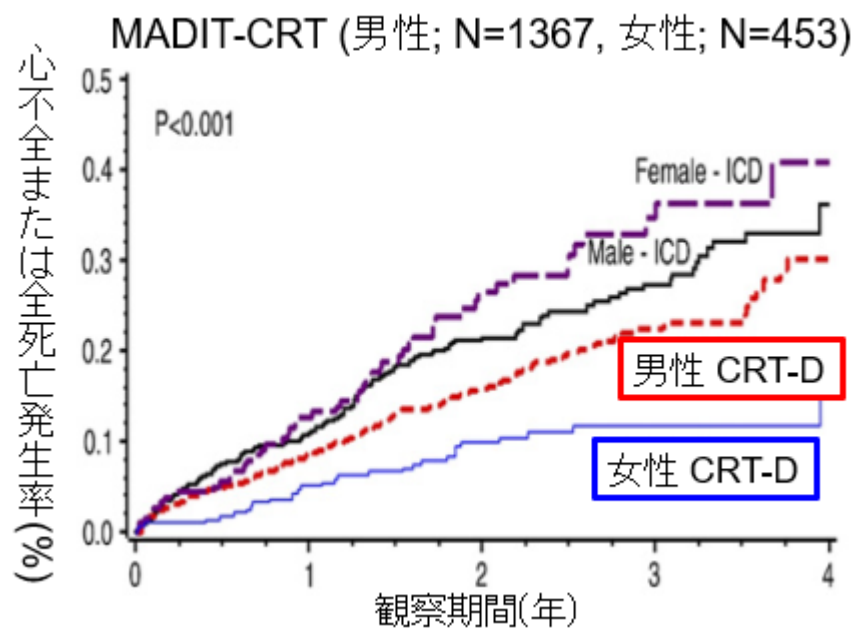


図 26

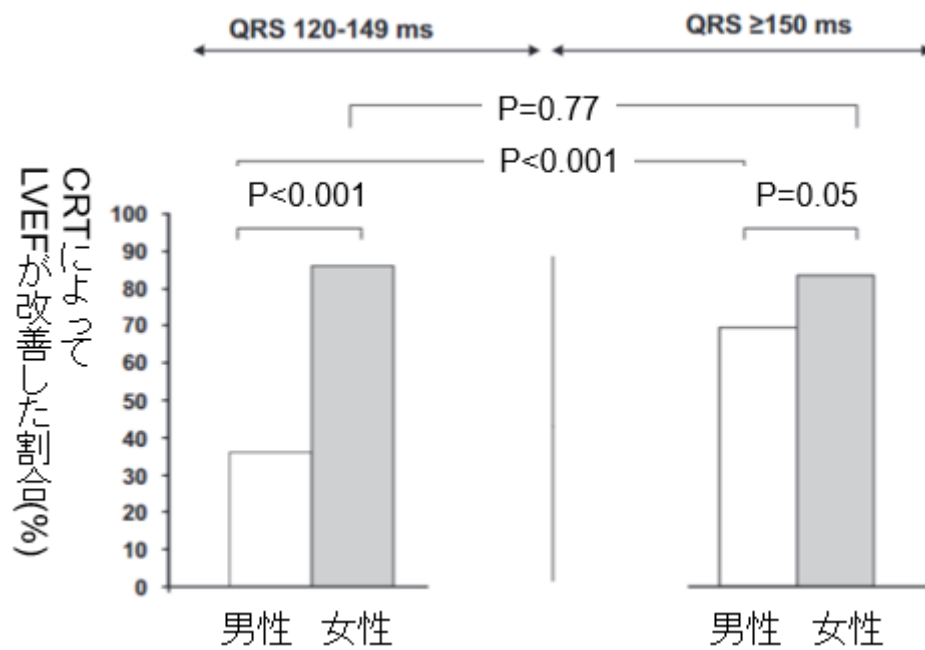


图 27

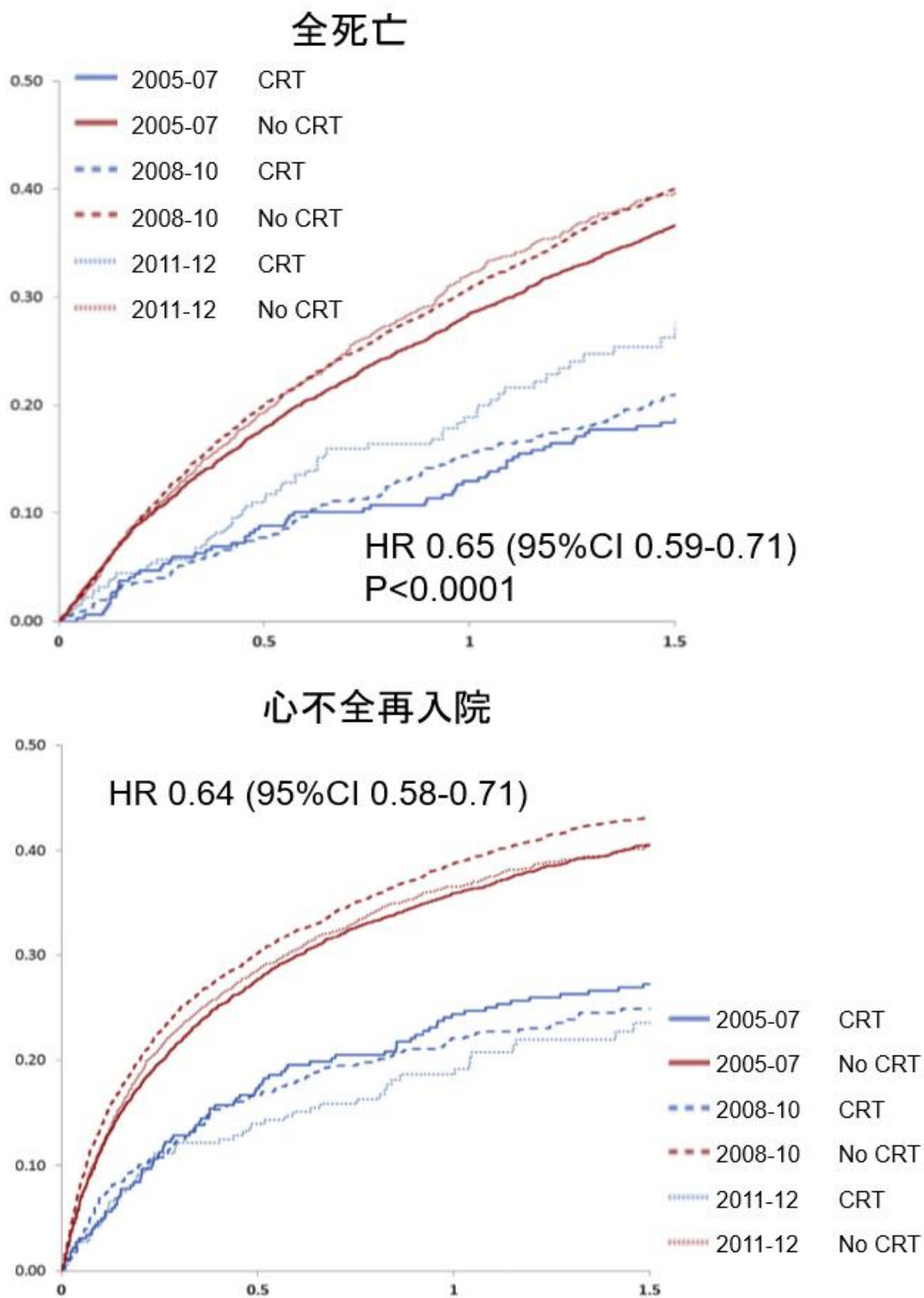




図 28

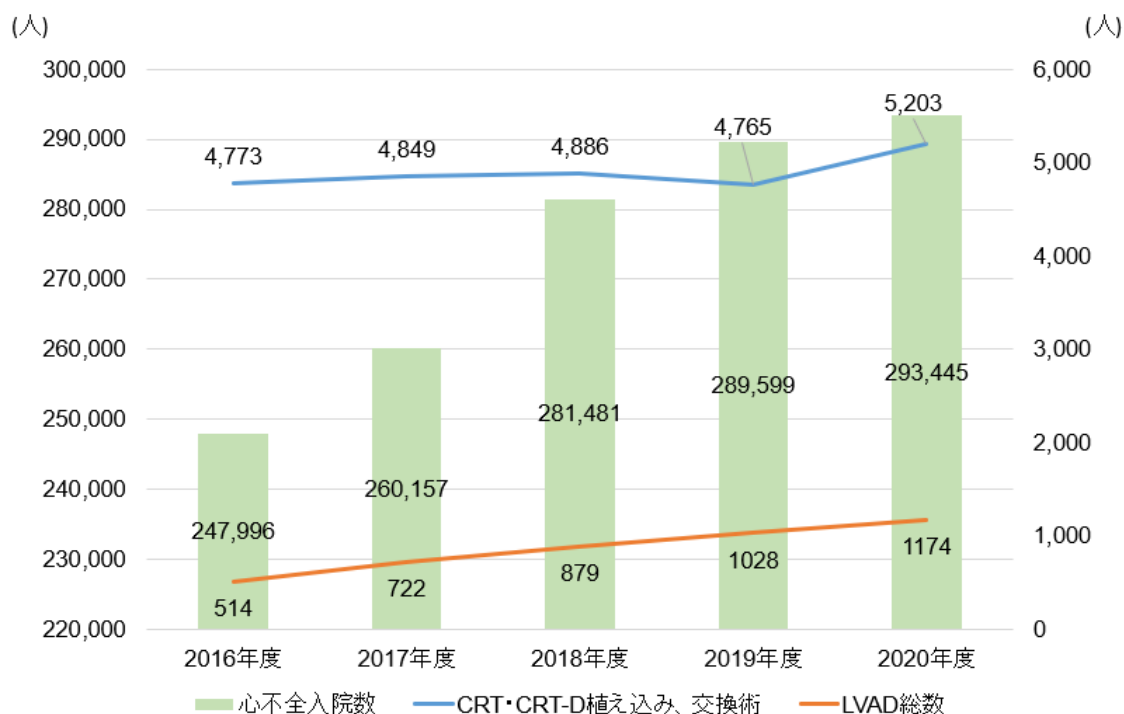


図 29



## VAD植え込み前のICD・CRT使用

ICD/CRT*	全体例数 (割合%)	Primary LVAD (割合%)	BTB (割合%)
ICDのみ	116 (11)	104 (13)	12 (6)
CRTのみ	29 (3)	29 (4)	0 (0)
ICD/CRT	404 (39)	368 (45)	36 (18)
なし	479 (47)	325 (39)	154 (76)
合計	1028	826	202

BTB: 過去に体外式VADの使用経験がある

CRT: Cardiac Resynchronization Therapy(心臓再同期療法)

ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator(植え込み型除細動器)

LVAD: Left Ventricular Assist Device(左心補助人工心臓)

Primary LVAD: 過去に体外式VADの使用経験がない

## 13. 表

表 1. CRT 植え込みに使用したガイドラインと適応基準とクラス分類

	2006 JCS ガイドライン	2011 JCS ガイドライン	
	NYHA クラス III 度 または IV 度	NYHA クラス III 度 または IV 度	NYHA クラス II 度
クラス I	LVEF $\leq$ 35% QRS $\geq$ 130 ミリ秒 心室内伝導障害	LVEF $\leq$ 35% QRS $\geq$ 120 ミリ秒 洞調律	
	LVEF $\leq$ 35% 徐脈に対する心室ペーシング グ		
クラス IIa	LVEF $\leq$ 35% 心室ペーシング	LVEF $\leq$ 35% QRS $\geq$ 120 ミリ秒 心房細動	LVEF $\leq$ 30% QRS $\geq$ 150 ミリ秒 洞調律
	LVEF $\leq$ 35% ICD 植え込み後		
CRT 植え 込み年次	2006 年以前に CRT 植え込み	2012 年から 2015 年に CRT 植え込み	
	2007 年から 2011 年に CRT 植え込み	CRT 植え込みなし	

略語： CRT（心臓再同期療法）；cardiac resynchronization therapy, ICD（植込み型除細動器）；implantable cardioverter defibrillator, JCS（日本循環器学会）；Japanese Circulation Society, LVEF（左室駆出率）；left ventricular ejection fraction, NYHA（ニューヨーク心臓協会）；New York Heart Association

表 2. 患者背景

	A 群	B 群	C 群	D 群	P 値
	(+)適応 (+) CRT (N=43)	(+)適応 (-) CRT (N=48)	(-)適応 (+) CRT (N=38)	(-)適応 (-) CRT (N=38)	
年齢(歳)	64.98±12.61	72.02±11	60.37±13.94	70.71±10.2	<0.001
女性, N(%)	24 (55.8%)	8 (16.7%)	9 (23.7%)	7 (18.4%)	<0.001
収縮期血 圧(mmHg)	107±19	110±16	110±20	121±17	0.007
拡張期血 圧(mmHg)	65±10	67±12	65±14	69±10	0.32
BSA (m <sup>2</sup> )	1.55±0.21	1.66±0.17	1.69±0.19	1.71±0.2	0.002
QRS 間隔 (msec)	174±22	150±25	150±33	142±17	<0.001
左脚ブ ロック, N(%)	28 (65.1%)	14 (29.2%)	11 (28.9%)	16 (42.1%)	0.003
LVDd (mm)	67.4±9.4	63.8±7.9	66.2±9.9	65.5±8.5	0.292
LVDs (mm)	59.3±9.0	55.3±8.2	54.8±11.8	54.5±10.2	0.09
LVEF (%)	24.8±6.6	28.6±6.0	33.8±11.3	31.4±9.5	<0.001
ヘモグ ロ ビン(g/dL)	12.9±1.7	13.5±1.9	13.0±1.9	13.8±1.3	0.075
HDL-C (mg/dL)	48.9±14.2	51.8±15.0	47.9±19.1	51.1±13.4	0.682
LDL-C (mg/dL)	105.0±24.1	98.4±26.6	106.8±31.5	96.2±26.6	0.311
BUN (mg/dL)	23 (15, 29.8)	21 (14, 25.8)	22 (15, 30)	18.1 (13.9, 22.5)	0.115
Cre (mg/dL)	1.03 (0.72, 1.3)	1.05 (0.85, 1.59)	1.07 (0.86, 1.41)	0.97 (0.8, 1.17)	0.377
BNP (pg/mL)	481 (252, 1006)	287 (112, 472)	413 (180, 728)	99 (62, 192)	<0.001
心不全の 背景疾患, N(%)					

虚血性心疾患	12 (27.9%)	23 (47.9%)	12 (31.6%)	20 (52.6%)	0.055
高血圧性心疾患	0 (0%)	1 (2.1%)	0 (0%)	1 (2.6%)	0.854
弁膜症	2 (4.7%)	2 (4.2%)	0 (0%)	3 (7.9%)	0.452
拡張型心筋症	18 (41.9%)	14 (29.2%)	10 (26.3%)	8 (21.1%)	0.212
肥大型心筋症	1 (2.3%)	0 (0%)	3 (7.9%)	0 (0%)	0.061
既往歴 , N(%)					
高血圧	36 (87.8%)	46 (97.9%)	32 (88.9%)	36 (94.7%)	0.228
糖尿病	19 (44.2%)	21 (43.8%)	18 (47.4%)	24 (63.2%)	0.263
脂質異常症	40 (97.6%)	47 (100%)	36 (100%)	37 (97.4%)	0.583
心房細動	7 (17.1%)	12 (25.5%)	8 (22.2%)	7 (18.4%)	0.047
心室頻拍	13 (31.7%)	12 (25.5%)	11 (30.6%)	9 (23.7%)	0.001
脳卒中	11 (26.8%)	8 (17%)	5 (13.9%)	4 (10.5%)	0.292
悪性腫瘍	4 (9.8%)	7 (14.9%)	4 (11.1%)	8 (21.1%)	0.528
内服薬 , N(%)					
β遮断薬	40 (93%)	40 (83.3%)	32 (84.2%)	33 (86.8%)	0.529
ACE-I	23 (53.5%)	26 (54.2%)	24 (63.2%)	20 (52.6%)	0.779
ARB	19 (44.2%)	13 (27.1%)	15 (39.5%)	16 (42.1%)	0.319
MRA	23 (53.5%)	21 (43.8%)	23 (60.5%)	21 (55.3%)	0.472
スタチン	16 (37.2%)	27 (56.2%)	11 (28.9%)	26 (68.4%)	<0.001
Ca拮抗薬	6 (14%)	10 (20.8%)	7 (18.4%)	6 (15.8%)	0.856
利尿薬	38 (88.4%)	37 (77.1%)	31 (81.6%)	28 (73.7%)	0.359

略語 : ACE-I(アンギオテンシン変換酵素) ; angiotensin converting enzyme inhibitors,

ARB (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) ; angiotensin II receptor blockers, BNP (脳

性ナトリウム利尿ポリペプチド) ; brain natriuretic peptide, BSA (体表面積) ; body

surface area, BUN (尿素窒素) ; blood urea nitrogen, Cre (クレアチニン) ; creatinine, HDL-C (高比重リポ蛋白) ; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C (低比重リポ蛋白) ; low density lipoprotein-cholesterol, LVDd (左室拡張末期径) ; left ventricular diastolic dimension, LVDs (左室収縮末期径) ; left ventricular systolic dimension, MRA (ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬) ; mineralocorticoid receptor antagonist,

表 3. 体表面積で補正後の QRS 幅

Group	A 群		B 群		C 群		D 群		P 値
	(+) 適応 (+) CRT (N=43)	(-) 適応 (-) CRT (N=48)	(-) 適応 (-) CRT (N=38)	(-) 適応 (-) CRT (N=38)					
QRS/BSA (ミリ秒/m <sup>2</sup> )	114 ± 21		91 ± 18		91 ± 25		84 ± 13		<0.001
	男性 (N=19)	女性 (N=24)	男性 (N=40)	女性 (N=8)	男性 (N=29)	女性 (N=19)	男性 (N=31)	女性 (N=7)	
QRS/BSA (ミリ秒/m <sup>2</sup> )	105 ± 20	121 ± 20	88 ± 16	110 ± 18	83 ± 23	116 ± 16	81 ± 13	97 ± 7	<0.001

略語：BSA（体表面積）；body surface area

表 4. CRT 不使用のリスク因子

	OR	95% CI	P 値
年齢/5 歳	1.47	1.11-2.05	0.013
LVEF	1.11	1.00-1.25	0.069
QRS 幅/10 ミリ秒	0.57	0.41-0.75	<0.001
女性	0.10	0.02-0.40	0.002
拡張型心筋症	0.25	0.06-0.94	0.049
左脚ブロック	0.23	0.06-0.82	0.027

調整因子：年齢/5 歳、収縮期血圧、LVDd、LVEF、BNP、QRS 間隔/10 ミリ秒、性別、心不全入院の既往、虚血性心疾患、高血圧性心疾患、弁膜症、拡張型心筋症、肥大型心筋症、左脚ブロック、NYHA 分類、心房細動、心室頻拍

略語：LVEF（左室駆出率）；left ventricular ejection fraction, OR（オッズ比）；odds ratio, NYHA（ニューヨーク心臓協会）；New York Heart Association

表 5. ガイドラインの適応条件に合致しなかった CRT 植え込み患者の適応基準合致状況

ガイドライン	デバイスの有無	NYHA III / IV	QRS >130msec	LVEF ≤ 35%	人数(%)
2006 不整脈非薬物治療 ガイドライン	(-)	○	○	×	5(13%)
		○	×	○	8(21%)
		×	○	○	2(5%)
	(+) )	○	○	×	4(11%)
		×	○	○	3(8%)
2011 不整脈非薬物治療 ガイドライン	(-)	○	○	×	4(10%)
		○	×	○	5(13%)
		×	○	×	1(3%)
	(+) )	○	○	×	5(13%)
		×	○	×	1(3%)

略語： LVEF（左室駆出率）；left ventricular ejection fraction, NYHA（ニューヨーク心臓協会）；New York Heart Association



