

CRTノンレスポonderをレスポonderに変える一時的ペーシング

2016/2/3

心不全患者の約25%では、局所的な電氣的興奮の遅延による非協調的な収縮が原因で病状が悪化します。この改善のために、ペースメーカーを用いた**心臓再同期療法** Cardiac Re-synchronization Therapy (CRT) が行われ、良好な成績を上げていることは皆さん良くご存知のことと思います。ただし、もともと非協調的な収縮を示さない75%の心不全患者では、CRTによる恩恵が得られないこととなります。そんな75%の人に朗報となるかもしれない動物実験の成績が、2015年12月号の Science Translational Medicine誌に発表されました。単純な一時的ペーシングにより、CRTのノンレスポonderがレスポonderになる可能性があるという、魔法のような方法です。

【論文】

ペースメーカー誘導一時的非同期は心不全の進展を抑える

Pacemaker-induced transient asynchrony suppresses heart failure progression

Kirk JA, et al.

[Science Translational Medicine 2015;7:319ra207](#)

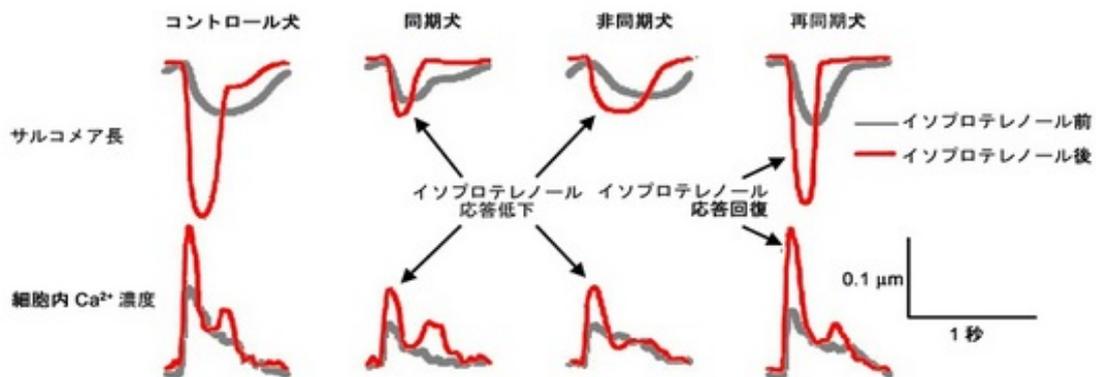
●筆者たちが本法に着眼したきっかけ

どうして、筆者たちはこの方法に着眼したのだろうか？ これには、本ブログ 2011年12月号「[CRTはなぜ効果があるのか](#)」でも紹介した筆者ら自身による先行研究が関係します (Science Translational Medicine 2011;3:100ra88)。この先行論文では、イヌで左脚ブロック作成犬 (非同期犬) と非作成犬 (同期犬) で左房から高頻度刺激 (200回/分) を行い、非同期犬の一部で一定期間の非同期後に左室と右室の同時ペーシングにより再度収縮を同期させ (再同期犬)、心不全の程度を比較しています。

図1では、その評価項目の1つである交感神経β受容体アゴニストのイソプロテレノールに対する収縮の程度 (サルコメア長。図1上) と細胞内Ca²⁺濃度変化 (Ca²⁺トランジェント) の結果を示します。再同期により、収縮の程度とCa²⁺動

態が改善しているのですが（図1右）、この研究でさらに筆者らが着目したのは、最初からずっと同期していた犬（同期犬、図1左から2番目）では非同期犬（図1右から2番目）と同程度に心機能が低下しており、再同期犬（図1右）では同期犬より心機能が回復し、コントロール犬（図1左）と同程度になっていることです。すなわち、一旦非同期の時期がないと再同期の恩恵を受けられないことを意味します。

図1 左脚ブロックによる非同期犬モデルにおける再同期(CRT)の効果

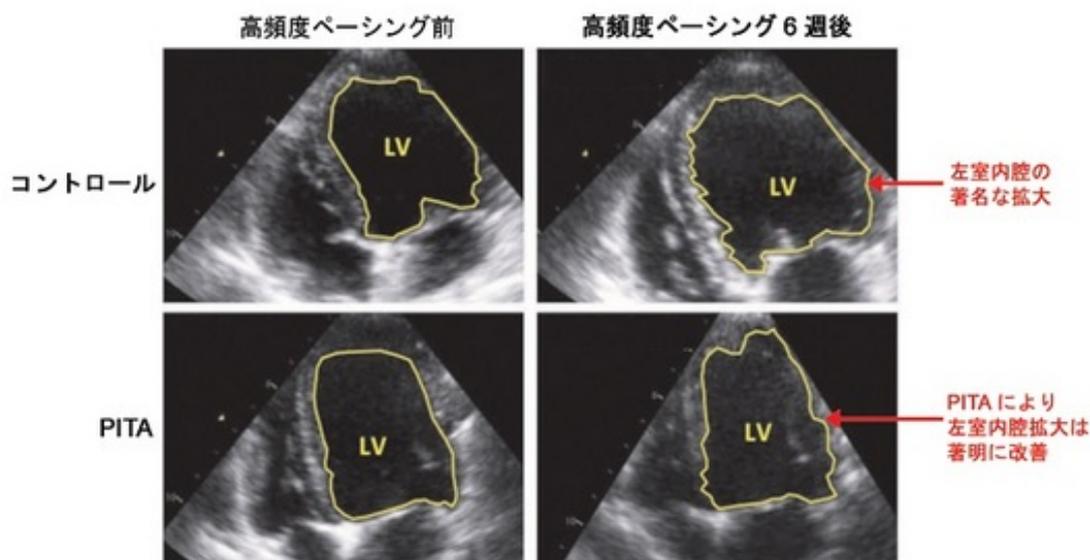


●ペースメーカー誘導一時的非同期（Pacemaker-induced transient asynchrony:PITA）

筆者らは非同期の時期を一時的に設けてはと考えて、イヌで6週間の左房高頻度ペーシング（200回/分）により心不全を誘発する際、半分のイヌで一時的に右室ペーシングにより非同期の時期を設けています。1日中非同期ペーシングを行うと心機能低下による忍容性、すなわち心不全が非代償性となることが問題となるので（2011年12月のブログでもその懸念を記載しました）、イヌの非活動帯である0時から6時の6時間だけ、2週目から6週目の間、一時的に非同期ペーシングを行っています。

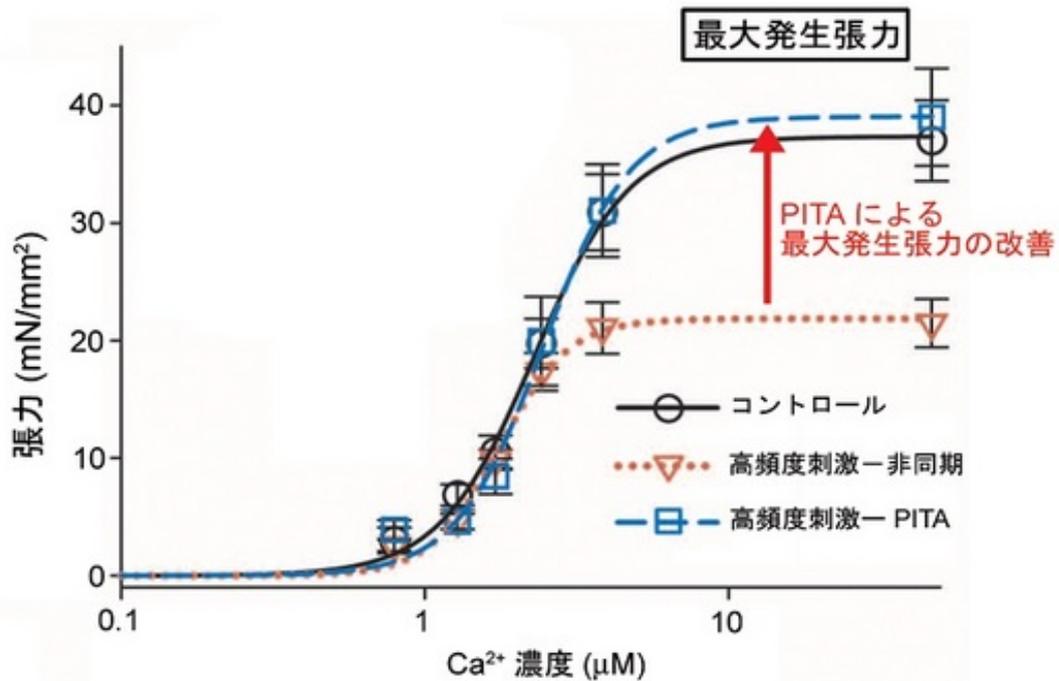
これを筆者らは「ペースメーカー誘導一時的非同期（Pacemaker-induced transient asynchrony:PITA）」と呼んでいます。心エコー検査で心機能を評価すると、PITAにより左室内腔の拡大は著明に抑制され（図2）、左室駆出率等のパラメーターの有意な改善が見られています。また先行論文および本ブログ図1で示したイソプロテレノールの応答性も、改善が確認されました。

図2 心エコー検査で評価する心機能に対するPITAの影響



PITAが心機能改善をもたらした機序として、2つのことが示唆されています。交感神経β受容体密度の増加と収縮タンパク質のCa²⁺感受性の変化です。図3では後者のCa²⁺感受性の変化を示しています。高頻度刺激-非同期（赤色）では、Ca²⁺による最大発生張力が低下しています。ところが、PITA（青色）によりこれがコントロール状態まで回復しています。その分子メカニズムとしてGSKと呼ばれるリン酸化酵素の関与などが明らかとなっていますが、詳細になりすぎるので本ブログでは省略します。

図3 高頻度刺激とPITAによるCa²⁺感受性の変化



●考察

✓非同期のように**長期間続くと生体にとって不利になることでも、短期間だとかえって保護的になる現象**は他にも見られます。その代表が、虚血プレコンディショニングでしょう。心筋梗塞を起こすとき、その前に短時間の虚血が繰り返して起こっていると心筋梗塞の範囲が小さくて済むことが知られています。このような事象は神経系や免疫系でも数多く知られており、もしかしたら生体にとっては普遍的な現象なのかもしれません。

✓本結果から、CRTやPITAの効果は刺激そのものによる影響ではなくて、刺激によって生体を持つ代償機転を引き出していることが予想されます。すなわち、刺激が入ると生体はこれに対抗しようという代償機転を働かせます。それが短時間であれば効果的ですが、長時間になると代償機転の破綻をきたして一気に坂道を転がり落ちるように病状が悪化すると考えられます。**弱い刺激で生体を持つ代償機転・防御機構をうまく引き出すことが新たな治療法発想の鍵となるのかもしれません。**

✓心不全の時には、心室期外収縮の頻発により自然にランダムな非同期となることがあります。また、CRTでは片方のリードのペースティング不全のために不本意にも非同期となることがあります。この場合は、非同期が短期間となることがほとんどです。これらは、臨床的には心機能の増悪をもたらすことが明らかとなっており、改善は決してもたらされません。本論文でも、ランダムな非同期と短時間の非同期の影響を調べていますが、心機能の改善をもたらさないことが確認されています。PITAが効果を示すためには、規則正しい興奮である必要があります、また**持続時間は長すぎるとダメですが、短すぎても効果がなく、至適な時間域というものがあるよう**

です。

© 2006-2016 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.