2014年1月15日公示

心臓再同期療法（CRT）適応決定のための諸指標の解説

日本超音波医学会用語・診断基準委員会
委員長　廣岡　芳樹

循環器担当小委員会委員
委員長　竹中　　克[1]
委員　　有田　武史[2]
　　　　瀬尾　由広[3]
　　　　古堅あずさ[4]

序

重症心不全の治療法として心臓再同期療法（CRT）の有用性は広く認知されている．本治療法の適応決定には，「非同期（dyssynchrony）」の存在を証明することが重要である．当初は心電図所見の完全左脚ブロックと QRS 幅が重要視されたが，これだけでは適応決定が万全ではない，すなわち本法が無効な症例も選択されてしまうことが問題となった．これに対する対策として，心エコー法，特に組織ドプラ法を使用し非同期の存在を証明する手段が多く報告された．しかし，手段の再現性と精度の問題に加えて治療の成否が非同期のみで決定されるわけではないことにより，単一の指標で本治療の適応決定は行うことが出来ないのが現状である．そのために，現在も多くの指標が考案され，報告され続けているために，それらを取捨選択し，解説を加えることが必要と考えられるに至り，日本超音波医学会用語・診断基準委員会では，循環器領域担当小委員会として「心臓再同期療法（CRT）適応決定のための諸指標の解説」を作成した．本解説は，常に進歩し続けている「適応決定のための諸指標」を小委員会の見識と責任により，2009 年の時点で取捨選択し，まとめ上げてものであることを断っておく．それぞれの指標の解説に加えて，当該指標のエビデンスについても言及しているので，それらを参考に臨床の場で役立てていただければ幸いである．

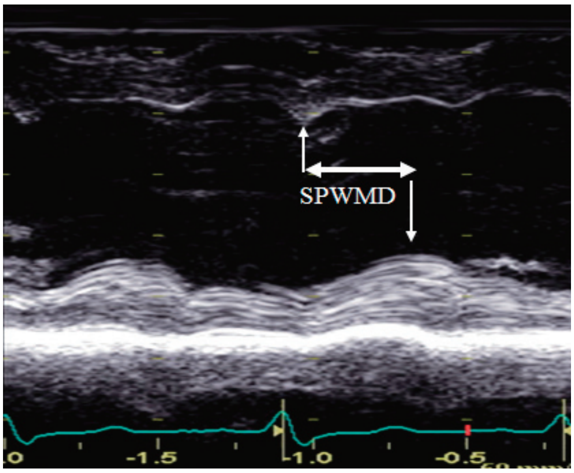

Fig. 1　M モード心エコーによる左室非同期の評価（SPWMD）

1. 変位の指標

1）M モード心エコー　SPWMD

【解説】SPWMD（septal-to-posterior wall motion delay）は，Pitzalis ら[1)]により提唱された指標で，M モード心エコー法で計測される心室中隔と左室後壁の最大変位間の時間である（**Fig. 1**）．

【エビデンス】慢性期における左室収縮末期容積の 15％以上の減少を responder と定義した場合，SPWMD の cut-off 値は 130 ms で，これ以上の場合に responder となることが予測される．Pitzalis ら[1)]の報告では，感度は 100%，特異度は 63％であったが，その後の研究[2-4)]においては，SPWMD の有用性は高くなく，感度は 24－63％，特異度は 48－52％と報告されている．測定可能率に関しても，

[1]東京大学医学部附属病院検査部，[2]社会保険小倉記念病院，[3]筑波大学循環器内科，[4]東京女子医科大学循環器内科

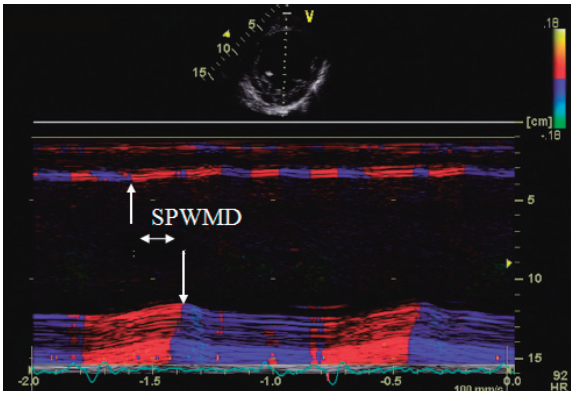

Fig. 2　M モード組織カラードプラ法による左室非同期の評価（SPWMD）

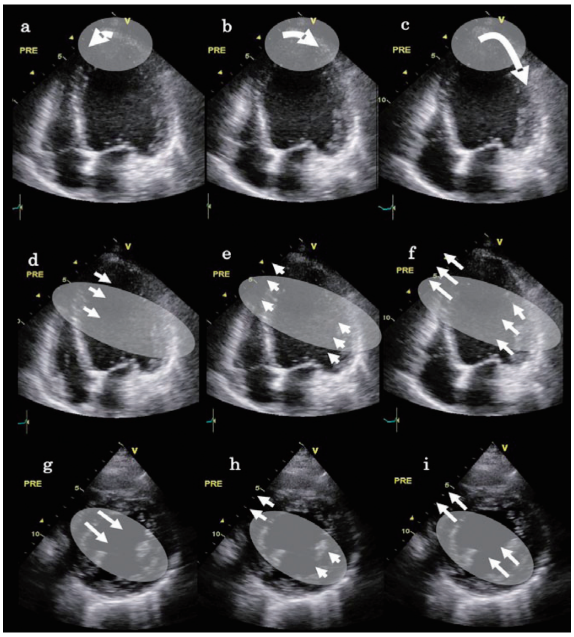

Fig. 3　Eyeballing の実際．**a-c** shuffle，**d-f** 新鮮部四腔断面での swinging motion，**g-i** 左室短軸断面での swinging motion

Pitzalis ら[1]は 92％と報告したが，Marcus ら[2]によれば 45％ときわめて低い．PROSPECT study[4]での測定可能率は 71％で，検者内測定誤差は 24.3％，検者間誤差は 72.1％であった．

以上，SPWMD は，①壁運動の解析部位が中隔と後壁に限定されていること，②中隔または後壁の壁運動の最大変位の同定が困難な例があること，の 2 点が問題点である．前者の問題点に関しては，任意方向 M モード心エコー図の使用により，測定可能率は 60％から 92％へと改善する[5]．

2）M モード組織カラードプラ　SPWMD

【解説】M モード心エコー図でなく，M モードカラードプラ法により SPWMD を計測する方法もある[6]（**Fig. 2**）．

【エビデンス】検者間の SPWMD 値の相関は，従来法では r = 0.575 に対して，M モードカラードプラ法では 0.929，検者内の相関では，従来法が r = 0.714，M モードカラードプラ法は 0.967 といずれも大幅に改善された．また，CRT 適応（SPWMD ＞130 ms）に関する検者間の不一致は，従来法が 26％に対して，M モードカラードプラ法は 2.3％であった．

3）断層心エコー　Eyeballing（肉眼判断）

【解説】肉眼で判断する場合には，**Fig. 3** に示す三つの異常運動に注意する．心尖部四腔断面での shuffle motion と swinging motion，左室短軸断面での swinging motion である．Shuffle motion は，心尖部四腔断面にて心尖部周辺が側壁方向に回転する動きであり，非同期心に特異的な動きで，rocking motion，apical transverse motion，longitudinal rotation, swinging motion などと呼ばれることもある．収縮早期には一瞬素早く心室中隔方向に回転し，その後比較的ゆっくりと収縮末期まで左室側壁方向へ回転する．Swinging motion はいわゆる「押し合いへしあい」の動きで，左室短軸断面，心尖部四腔断面のいずれでも認識出来る．心室中隔は収縮早期に短時間左室内腔方向へ変位した後速やかに元に戻る（septal flash[7] または multiphasic septal motion[8]）．中隔が右室方向へ変位する時には左室後側壁は左室内腔方向へ変位する．左室後側壁の内方変位の終了は左室全体の収縮末期よりもやや遅れる（“postsystolic shortening”）．心尖部四腔断面においても同様であるが，この場合には心尖部寄りの中隔と基部寄りの左室側壁に注目する．

【エビデンス】Jansen ら[8]は，shuffle motion 単独で CRT 後の reverse remodeling を感度 73％から 86％，特異度 75％から 88％で予測でき，eyeballing 評価でも十分であると報告した．また，shuffle 及び multiphasic septal motion のいずれかがあると感度 87％から 92％，特異度 75％から 81％と報告した．また，De Boeck ら[9]はいずれかの異常運動があると感度 87％，特異度 47－52％で reverse remodeling が見られたと報告した．Jansen らの報告では対象 53 例中 26 例が虚血性で，LVEDV 254.5 ml，LVEF 22.0％，全て洞調律の LBBB，De Boeck らの報告も対象 41 例中 16 例が虚血性で，LVEDV 238.4 ml,

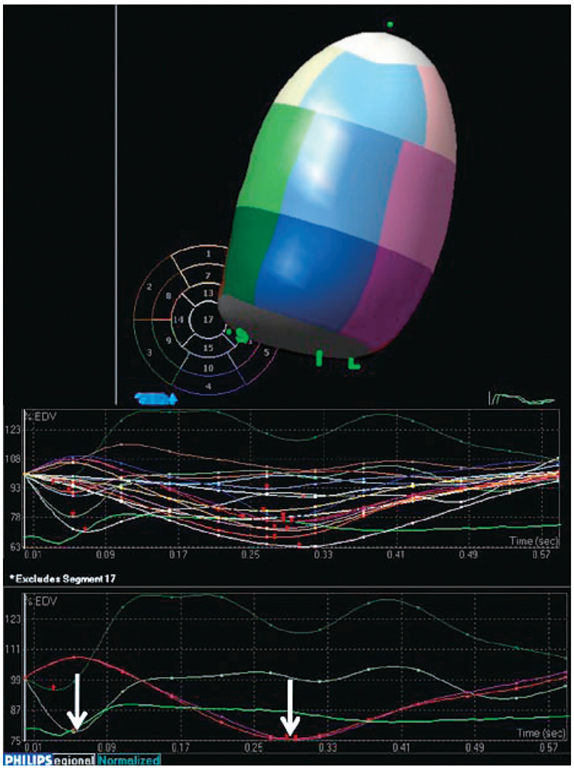

Fig. 4　3D 心エコーによる左室非同期の評価

LVEF 18.6%，全て洞調律の LBBB であった．

4）3D 心エコー　Systolic Dyssynchrony Index

【解説】3D 心エコーから左室セグメント別の容積曲線を算出し dyssynchrony を評価出来るのは，現在のところ Philips の iE33 のみである（**Fig. 4**）．それぞれの容積曲線が最小になる時間 time to minimum volume（Tmv）の apical cap（心尖端）を除く左室 16 セグメントでの標準偏差を求め，それを RR 間隔に対する％表示したものを Systolic Dyssynchrony Index（SDI）と呼ぶ．SDI は RR で補正されるため，心拍数の影響を受け難い．こちらも変位（左室心筋の変形は考慮しない）から算出される指標であるが，M モード心エコー法や組織ドプラによる変位の指標と異なり，左室 16 セグメントを検討している点がポイントである．

【エビデンス】Kapetanakis ら[10]は，CRT 症例 26 例，非 CRT 症例 174 例，健常例 89 名で検討を行い，カットオフ値は出していないものの，術前 SDI が，responder では 16.1 ± 5.1%，non-responder では 7.1 ± 3.6％（p = 0.0005）であったと報告した．Marsan ら[11]は CRT 症例 57 例で検討し，SDI＞6.4％は感度 88％特異度 85％で CRT のレスポンスを予測出来るとした．Soliman ら[12]は CRT 症例 90 例を検討し，SDI＞10％が感度 96％，特異度 88％で CRT のレスポンスを予測出来るとした．

2. 速度の指標

1）組織ドプラ　Yu Index（SD of time to peak velocities of LV 12 segments）

【解説】心尖部四腔断面，心尖部長軸断面，心尖部二腔断面のいずれかの断面または全ての断面で，組織カラードプラ法を記録する（撮像条件：速度レンジ = ± 16 cm/s，フレームレート≧100 Hz，ドプラビーム方向と心筋壁（測定領域）との角度＜30°，少なくとも連続 3 心拍の画像取り込み）．撮像した画像の各測定領域に関心領域を設定し，**Fig. 5** のように時間－速度（長軸方向の移動速度）曲線を求める．心電図の QRS onset から「駆出期内の最大速度」までの時間（Ts）を計測する（**Fig. 5 a** が中隔の Ts，**b** が側壁の Ts）．それぞれの測定領域で求めた Ts を用いるのは，1）から 3）の同期不全指標の全てに共通である．心室中隔・左室側壁（心尖部四腔断面），前壁中隔・左室後壁（心尖部長軸断面），前壁・下壁（心尖部二腔断面）の 6 領域を，心基部レベルと乳頭筋レベルのそれぞれで測定し，計 12 領域の Ts の標準偏差（Ts-SD）が Yu index である．

【エビデンス】CRT 施行 3 ヵ月後に LVESV 15％以上減少している場合に CRT responder と定義すると，初期の報告では感度･特異度ともに 100％であった[13]が，後の検討では感度 87％，特異度 81％で responder を予測可能とした（Ts-SD = 34.4 ms が cut-off 値）[14]．しかし，PROSPECT study[4]にて，Ts-SD は 50％の症例でしか測定することが出来ず，intraobserver variability が 11.4％，interobserver variability 33.7％とその誤差は大きく，reverse remodeling 予測においても感度 78％，特異度 31％（AUC 0.55，p = 0.35）とシングルセンターで検証されてきた結果とは大きくかけ離れたものであった．本指標の問題点[15–18]として以下が挙げられる．

①測定が多点に及び煩雑であること

②Ts の測定を駆出期に限定していること

③intraobserver と interobserver variability が大きいこと

④正常例においても Ts-SD＞34.4 ms を有する例を認めることがあること

⑤陽性的中率が低いこと

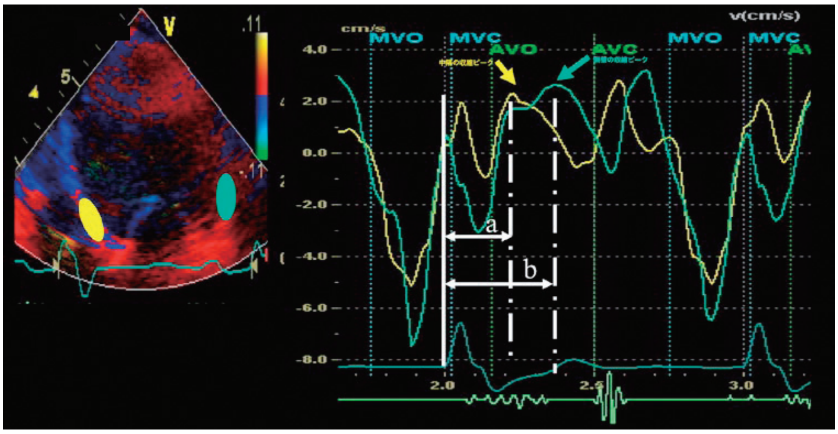

Fig. 5　組織ドプラによる左室非同期の評価（Yu index）

2）組織ドプラ　Bax　Index（maximum　delay of peak velocity among basal 4 segments）

【解説】心基部レベルの中隔・側壁（心尖部四腔断面）及び前壁・下壁（心尖部二腔断面）の 4 領域の Ts の最小値と最大値の差（maximum　delay）が Bax index である．最小値は中隔で，最大値は側壁で得られることが多い．

【エビデンス】CRT 施行 3 ヵ月後に LVESV　15％以上減少している場合に CRT responder と定義すると，maximum　delay = 65 ms（実質的には中隔と側壁間の delay）を cut-off 値とし感度 92％，特異度 92％で responder を予測可能と報告されている[19]．Reverse remodeling 予測のみではなく，本指標を用いて CRT 施行後の心血管イベントを層別化出来ると報告されている[20]．PROSPECT study[4] では reverse remodeling 予測において AUC 0. 61（cut off 値 = 60 ms，p = 0. 012），と組織ドプラ法を用いた指標の中では最大であったものの感度 52. 6％，特異度 69. 2％と振るわず，心電図指標を上回るものではなかった．評価領域が 4 箇所のみで簡便な方法であるが，評価領域が少ないことが本指標の限界ともなり得る．

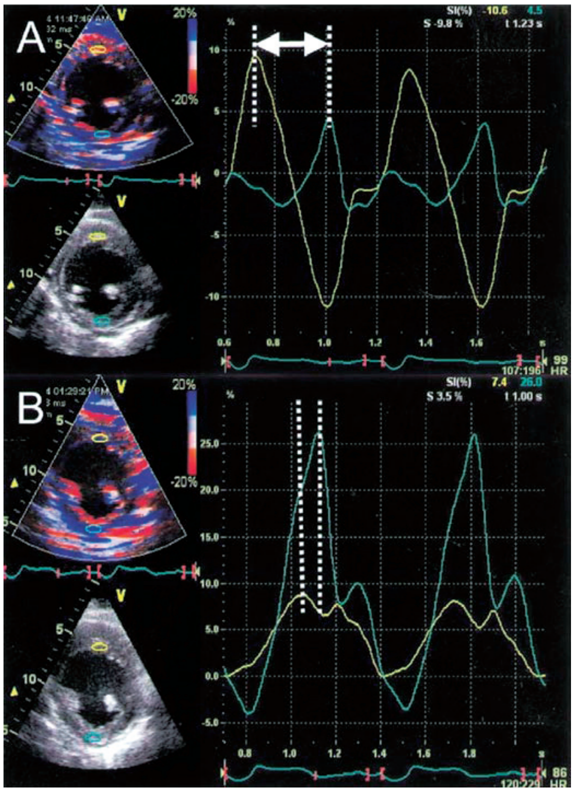

Fig. 6　組織ドプラによる左室非同期の評価（Bax index）

3）組織ドプラ　Gorcsan Index（delay of peak velocity between the opposite 2 segments）

【解説】心基部レベルの前壁中隔と後壁（心尖部長軸断面）2 領域の Ts の差が Gorcsan index である．

【エビデンス】CRT 施行 48 時間後に stroke volume が 15％以上増加している場合に CRT responder と定義すると，65 ms を cut-off 値とし感度 87％，特異度 100％で responder（急性効果）を予測可能とした[21]．本指標の限界として，responder 判定が急性期であり，慢性効果を十分に予測し得ないことが挙げられたが，全 29 症例中 12 例では慢性期（5 ± 2 ヵ月）の変化についても評価され，急性期に non-responder であった 7 例中 5 例が LVESV　15％以上の減少を示す responder になったと報告されている．

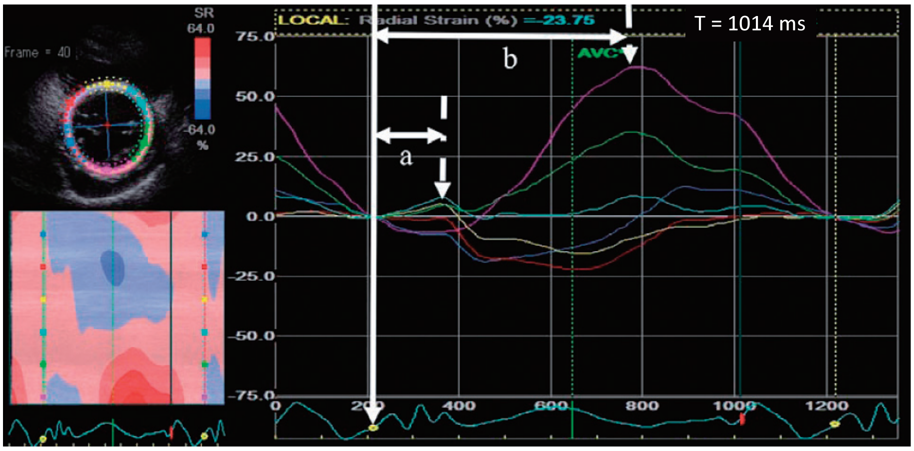

Fig. 7　スペックルトラッキング（radial strain）による左室非同期の評価

3. Strain の指標

1）組織ドプラ　Tissue Doppler Radial Strain Delay Index

【解説】Speckle tracking による strain 解析が一般的でなかった頃に，Dohi[22] らは組織ドプラにより計測した左室壁 radial strain により CRT のレスポンスを予測可能であると報告した．胸骨左縁左室短軸断面において組織カラードプラを記録し，左室前壁と後壁に ROI を設定し，速度情報から計算した radial strain 曲線を得る．両曲線のピークの時間的ずれをもって Radial Strain Delay Index とする（**Fig. 6**）．**Fig. 6** では CRT により値が改善している（A→B）．

【エビデンス】Dohi[22] らは，この数値が 130 ms 以上であり，左室リードが後側壁に位置していれば，急性期（CRT 施行翌日）の心拍出量の 15％以上の増加を感度 95％，特異度 88％で予測可能と報告した．しかし，組織ドプラ法は超音波入射角度の影響を強く受けるために，多数のセグメントの評価は困難で，角度依存性の少ない speckle tracking 法登場以降はこの指標を検討した論文は無い．

2）スペックルトラッキング法　Speckle Tracking Radial Strain Delay Index

【解説】胸骨左縁左室短軸断面（乳頭筋レベル）をスペックルトラッキング法で解析し，時間－radial strain 曲線を得，心電図の QRS onset から最大 strain 値までの時間の前壁中隔（**Fig. 7 a**）と後壁（**Fig. 7 b**）の差を計算する（Speckle Tracking Radial Strain Delay Index）．スペックルトラッキング法の撮像条件として，①内膜面の描出が良好となるようゲイン調整を行うこと，②フレームレートは 60－80 Hz を保つこと，③少なくとも連続 3 心拍の画像取り込みを行うこと，が推奨される．時間－radial strain 曲線の解析は以下のように行う．①撮像した画像を，収縮末期の時相で心内膜面のトレースをする．特に中隔の心内膜トレースを丁寧に行う．②心内膜トレース後に，関心領域を心外膜にあわせて設定する．③セミオートに解析され，時間－radial strain 曲線が得られる．④ QRS onset から各領域の最大 strain 値までの時間を求め，領域間の時間差を求める．

【エビデンス】本指標が 130 ms であれば，CRT 施行 48 時間後に心拍出量 15％以上の増加を，感度 91％，特異度 75％で予測可能と報告した[23]．また，CRT 施行 3 ヵ月後に LVEF が 15％以上増加している場合を CRT responder と定義すると，cut off 値 130 ms で感度 89％，特異度 83％で esponder を予測可能と報告した[23]．本法は組織ドプラ法に比し角度依存性が少ないこと，intraobserver 及び inter-observer variability が少ないことが利点として挙げられる．一方，断層心エコー図画像の質に左右されること，拡大心を対象とするため十分な frame rate を得ることが困難な場合があることが限界点に挙げられる．本法と組織ドプラ法を用いた指標を組み合わせた方が，より良く responder を予測出来るとの報告がある[24]．CRT 施行 6 ヵ月後に LVEF が 15％以上増加している場合を responder と定義すると，組織ドプラ法で中隔と側壁の時相差が 60 ms を cut-off 値とすると感度 72％，特異度 77％であり，全 12 領域における最大時相差が 65 ms を cut-off 値と

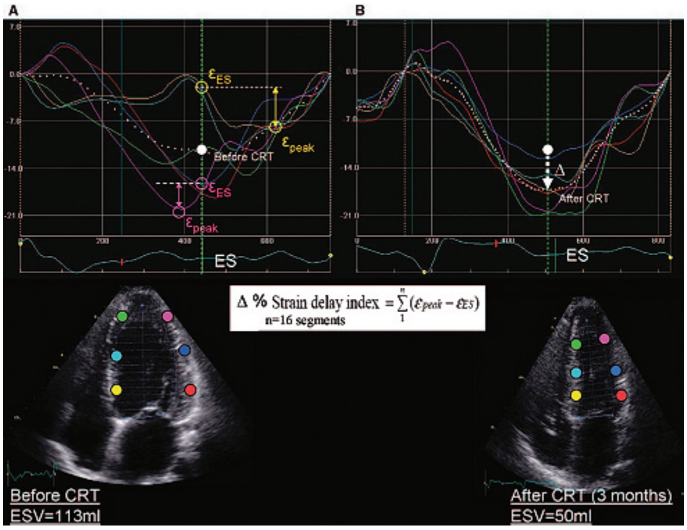

Fig. 8 スペックルトラッキング（longitudinal strain）による左室非同期の評価

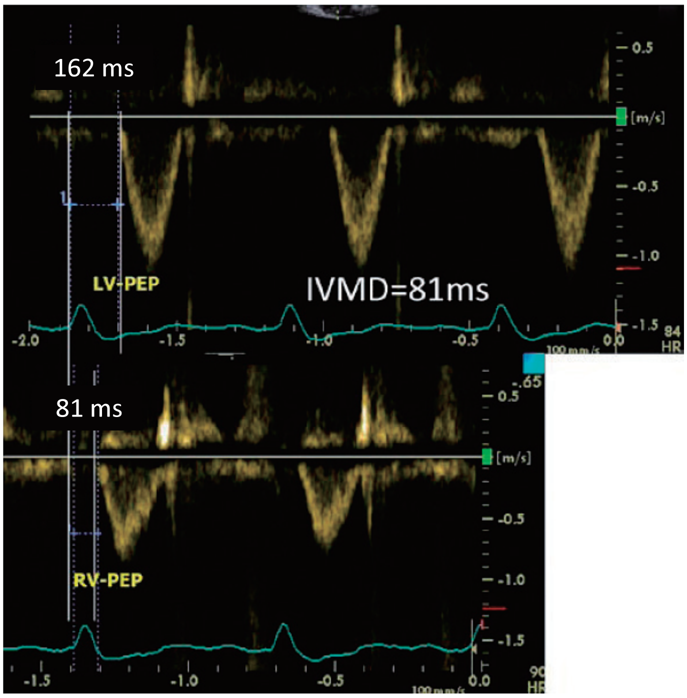

Fig. 9 パルスドプラによる心室間非同期の評価

すると感度84％，特異度76％，Yu index を用いた場合, cut-off 値32 ms で感度80％, 特異度78％であった．Speckle Tracking Radial Strain Delay Index を用い，cut-off 値130 ms とすると感度84％，特異度73％であった．中隔と側壁の時相差＝60 ms（AUC＝0. 775）と Speckle Tracking Radial Strain Delay Index＝130 ms（AUC＝80. 5）の cut-off 値を用いた複合指標では，感度88％，特異度80％であり，AUC＝84. 6と単独指標を用いるよりも改善されることが報告された[24]．

3）スペックルトラッキング法 Speckle Tracking Longitudinal Strain Delay Index

【解説】心尖部断面をスペックルトラッキング法で解析し，各領域の最大 longitudinal strain 値と収縮末期 longitudinal strain 値の差の左室16領域での総和が Speckle Tracking Longitudinal Strain Delay Index（SDI）である（**Fig. 8**）．最大 longitudinal strain 値は全心周期を対象とする（すなわち, 収縮期,

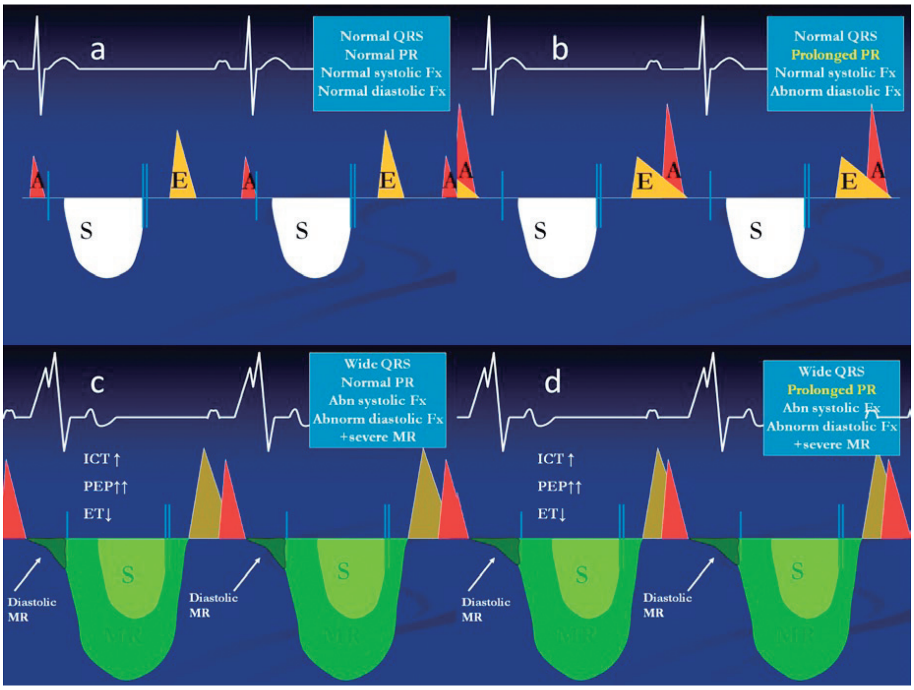

Fig. 10　血流ドプラによる心房・心室非同期の評価

拡張期を問わない）．収縮末期時の strain 値と最大 strain 値の差は各領域の無駄に使用されたエネルギー（wasted energy）を表現し収縮寄与度を評価している．寄与していない領域が多く，ストレイン値の差が大きいほど本指標は大となる（仮に最大 strain 値が全ての領域で収縮末期に得られるならば，本指標はゼロとなる）．瘢痕・繊維化組織部位の strain 値の差は小さくなることから，非虚血性のみならず虚血性心疾患の場合も CRT 効果予測において，これまでの各指標よりもより良い応用の可能性が期待出来る．

【エビデンス】SDI ≧ 25％であれば CRT 施行 3 ヵ月の左室収縮末期容積 15％減少を感度 95％，特異度 83％で予測可能と報告している[25]．本法は生じ得るエネルギーに対し，消費の非効率性を間接的に評価していると考えられる．

4.　血流の指標

1）血流ドプラ　Interventricualr Dyssynchrony

【解説】Interventricular dyssynchrony（心室間非同期）は右室と左室の収縮弛緩のタイミングのずれのことで，簡便な指標としては両心室の駆出血流速度波形のタイミングのずれが使用される．但し，心室の等容収縮期，等容弛緩期，充満期に関する同期性はこの指標では得られない．具体的には，パルスドプラ法により左室流出路（心尖部左室長軸断面または五腔断面にて）及び右室流出路（傍胸骨大動脈弁レベル短軸断面または右室流出路断面にて）血流速度波形を記録する．QRS 起始からそれぞれの駆出血流の起始までの時間を計測する（**Fig. 9**）．これらが LV-PEP と RV-PEP（preejection period：前駆出時間）で，両者の差が IVMD（interventricular mechanical delay：心室間の機械的ずれ）である（**Fig. 9**）．IVMD が大きいほど，左室が右室より遅く興奮・収縮することになり，IVMD ＞ 40 ms または LV-PEP ＞ 140 ms を interventricular dyssynchrony と定義する[26]．ここで忘れてならないのは，PEP が心室収縮能と後負荷の影響を受けるために，純粋に伝導遅延，非同期だけを表現している訳ではない点である．

【エビデンス】Wiesbauer ら[27]は 200 例の CRT 症例の解析で，LV-PEP 及び IVMD の有用性を再確認した．また，Richardson ら[28]は CARE-HF のサブ解析ではあるが，IVMD ＞ 49 ms が CRT に対するレスポンスの予測因子であると報告した（但し，CARE-HF に登録されている患者はある種の dyssynchrony を有する集団でありこの数値はそのまま心不全全体に当て嵌めることは出来ない）．一方，心室内非同期指標と比較して LVPEP，IVMD はいずれも有力な予測因子ではないとする報告も散見さ

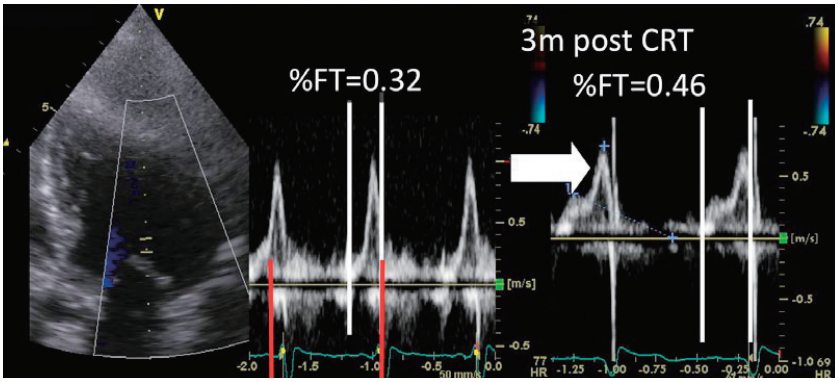

Fig. 11　心臓再同期療法後に見られた左室充満時間の延長

れる[11, 12]．

2）血流ドプラ　Atrio-ventricular Dyssynchrony

【解説】洞調律例の心室充満は，拡張早期急速流入（E 波）と拡張末期心房収縮（A 波）の二峰性である（**Fig. 10**）. E 波と A 波が十分に分離していれば，E 波開始から A 波終了までの充満時間（filling time: FT）は確保される（**Fig. 10 a**）．PR 間隔が延長すると，A 波が早く起こるため，E 波と A 波が融合する（**Fig. 10 b**）．また，不全心では等容弛緩時間の延長により E 波は遅れ，A 波と融合し，心室充満が不十分になり得る（**Fig. 10 c**）．この等容弛緩時間の延長に PR 間隔延長が加わると，E 波と A 波の融合はさらに顕著となる（**Fig. 10 d**）．E 波と A 波の融合，言い換えると FT の短縮が，心房心室間非同期（atrio-ventricular dyssynchrony）で，心室充満が不十分になり，左室前負荷が減少してしまう．また，重症の僧帽弁逆流例では，「拡張期の」僧帽弁逆流が FT 短縮により増強される可能性がある（**Fig. 10 c, d**）．RR 時間に対する FT の割合（%FT）により CRT に対するレスポンスを予測出来るとする報告がある[26]．典型的には CRT 施行後%FT は延長する（**Fig. 11**）.

【エビデンス】Cazeau ら[26]は CRT 症例 66 例で，%FT を含む非同期の諸指標を検討し，%FT＜40%が CRT に対するレスポンスを予測出来たと報告した．しかし，その後の幾つかの研究では%FT の有用性を示す研究は少なく，PROSPECT[4]においても ROC 解析で AUC = 0. 57 という結果であった．%FT は再現性が高く，この AV dyssynchrony の概念は簡便で，CRT 前予測よりも CRT 後の optimization により重要な概念である．

5．心室全体の機能の指標

1）QRS 時間

ガイドラインでは QRS 時間 130（もしくは 120）ms 以上の心室内伝導障害を有することが CRT 適応の必要条件である．QRS 時間と心エコーによる左室壁運動の機械的同期不全の間には相関が見られず，QRS 時間が 120 ms 未満の症例の約 3 割に機械的同期不全が認められ，一方 150 ms 以上の症例の約 3 割に同期不全が認められない[29, 30]．さらに，心エコーによる CRT の効果判定予測を行った研究で，responder と non-responder の間に QRS 時間の差は認められなかった[1, 19, 31]．このため，心エコーによる心室壁運動の機械的同期不全評価が注目されてきたが，CRT の生命予後に関するランドマークトライアルである Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation（MIRACLE）試験[32]，Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure（COMPANION）試験[33]及び Cardiac Resynchronization-Heart Failure（CARE-HF）試験[34]において，心エコーによる機械的同期不全の有無は適応基準に含まれていない．唯一 CARE-HF 試験において，QRS 時間が 120 から 149 ms の症例に限って心エコーによる同期不全の評価が課せられたのみである．QRS 時間に優る心エコー指標が確立されていない現状では，QRS 時間は CRT 適応に関する左室内同期不全を裏付ける唯一の基準である[35]．

2）左室流入血流速波形 E/A

左室流入血流速波形 E/A 比による CRT レスポンダー予測に関する報告では，CRT 前の拘束性流入障害の存在は CRT 後の予後予測の規定因子であると報告されている[36, 37]．一方，CRT 後にその急性

及び慢性効果によって収縮機能が改善する症例では左室流入血流速波形が拘束性もしくは偽正常化パターンから弛緩障害パターンに改善しE/Aが低下する[38, 39]．したがって，CRT症例における左室流入血流速波形の経時的な記録はCRTに対するresponseを判断する上で有用である．

3）Tei Index（Myocardial performance index）

Sutton ら[40]は Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation（MIRACLE）trialに参加した症例のCRT後12ヵ月の観察研究においてTei-indexを計測した．CRTにより6ヵ月及び12ヵ月後の左室収縮末期容量はCRT前よりも低下しており，Tei-indexも1.06 ± 0.65から6ヵ月後0.86 ± 0.33（p＜0.05 vs CRT前），12ヵ月後0.86 ± 0.34（p＜0.05 vs CRT前）と改善した．以上より，CRTにより左室効率が改善していることが示された．また，Soliman ら[41]はCRT後の心事故発生とTei indexとの関連を検討した．CRT前のTei indexは0.92 ± 0.31で両群に差を認めなかったものの，CRT 3ヵ月後のTei indexはイベント発症群で有意に大きく（0.92 ± 0.34 vs 0.64 ± 0.30 P＜0.001），Tei indexの改善が認められないこととイベント発生が関連している（Hazard ratio 32.2 p＜0.001）ことを示した．

Yuasa ら[42]はCRT前，1日後，6ヵ月後に両心室のTei Indexを計測し，responder（左室収縮末期容量10％減少）とnon responderの比較を行った．左室・右室ともにTei indexはCRTにより1日後に前と比較し有意に減少し，6ヵ月後にも減少が認められた．Responderは前の左室Tei indexがnonresponderに比べ有意に大（0.77 ± 0.16, 0.58 ± 0.22, P = 0.003）であり，6ヵ月後のTei indexは有意に減少していた．一方，nonresponderでは6ヵ月後のTei indexはCRT前と変化が認められなかった．CRT前の左室Tei indexはCRT後の左室収縮末期容量低下率の独立した規定因子であった．また，左室Tei indexの変化率はCRT後の左室収縮末期容量低下率と有意な負の相関を認めた（r = 0.43, p = 0.006）．一方，右室Tei indexはCRT前には2群間で同等だが，CRT後慢性期にはresponderにおいてのみ改善が認められた．

4）左室径

Díaz-Infante ら[43]は左室拡張末期径75 mm以上に拡大した症例は，CRT non-responderの独立規定因子であると報告した（p = 0.026，OR = 3.1）．この研究では僧帽弁逆流の存在もCRT non-responderの規定因子であり，CRT non-responderの左室拡大は僧帽弁逆流と関連した著明な左室リモデリングの結果と考えられている．また，Gradaus ら[37]は左室収縮末期径がCRT non-responderの独立規定因子であると報告した（p = 0.009，OR = 7.83）．この研究では拘束性流入障害と肺動脈楔入圧もnon-responderの規定因子であったことから，左室拡大によるwall stressの増大が左室拡張障害と関連している可能性を示唆している．

5）僧帽弁逆流

CRTにより機能性僧帽弁逆流（MR）は，急性期及び中期的には改善すると報告されている．急性期に改善するメカニズムは左室乳頭筋収縮を含めた再同期と収縮機能改善による僧帽弁閉鎖力の増大である．一方，MRはCRT症例の3分の1に認められたが，慢性期まで改善しないMRの存在は予後と関連し，CRTのレスポンス率が50％程度と低く，予後不良因子である[44]．その原因として左室リモデリングによるtetheringの影響が示唆されている．Sitges M ら[45]は151例のCRT症例において，CRT後急性期，6ヵ月及び12ヵ月に僧帽弁形態，左室リモデリング，左室同期性の機能性MRに及ぼす影響について検討した．治療前にERO 0.10 cm^2以上のMRを認めた57例の平均では逆流弁口面積は急性期に18％，12ヵ月後に38％減少した．12ヵ月後には48％の症例で有意なMRの減少が認められ，主にMR改善例においてESVの縮小，tenting areaの縮小，左室非同期（septal-lateral delay）の改善が認められた．しかし，MR非改善例では12ヵ月後の左室非同期や僧帽弁形態にCRT前と有意な差異が認められなかった．CRT前のtenting areaはMR改善の独立規定因子であり，tenting area＞3.8 cm^2を基準とするとCRTにより有意なMRの改善が認められないことを感度53％，特異度89％で予測した．すなわち，僧帽弁tetheringが高度でtenting areaが非常に大きな症例ではCRTでは長期の左室のreverse remodelingが見込めない可能性がある．

以上，単一の指標でCRT responderを予測することは難しい．末尾に代表的指標のまとめを示すので，参考にしていただきたい（**Table**）．

Table 提唱された非同期指標それぞれの研究結果のまとめ

指標	著者・文献	Responderの定義	Responders	Cut-off値	感度	特異度	Interobserver variability	Intraobserver variability	経過観察期間	例数	QRS幅	心房細動	LVEDV	LV EF	虚血性	CLBBB
SPWMD	Pitzalis [1]	ΔLVESV＞15%	60%	130ms	100%	63%	−	−	1ヶ月	20	＞140ms	0%	index 150±53ml	24±5%	49%	100%
SPWMD	Marcus [2]	ΔLVESV＞15%	−	130ms	24%	66%	−	−	6ヶ月	79	＞120ms	paf 16%	−	22±7%	72%	60%
SPWMD	PROSPECT [4]	ΔLVESV＞15%	56%	130ms	64%	52%	24%	72%	6ヶ月	498	＞130ms	−	230±99ml	24±7%	46%	−
Eyeball	Jansen [8]	ΔLVESV＞10%	70%	−	87-92%	69-81%	11±4%	6±2%	3ヶ月	53	＞120ms	0%	254±86ml	22±7%	49%	100%
Eyeball	De Boeck [9]	ΔLVESV＞15%	59%	−	88%	47-53%	−	−	6ヶ月	41	≧130ms	0%	238±81ml	19±7%	39%	100%
Systolic Dyssynchrony Index	Marsan [11]	ΔLVESV＞15%	63%	0.056	88%	86%	mean difference 0.1±1%	mean difference 0.03±0.5%	48時間	56	＞120ms	0%	201±48ml	28±6%	58%	66%
Systolic Dyssynchrony Index	Soliman [12]	ΔLVESV＞15%	76%	10%	96%	88%	11%	−	12ヶ月	90	＞120ms	0%	232±62ml	23±4%	51%	−
Ts-SD	Yu [13]	ΔLVESV＞15%	57%	32.6ms	100%	100%	＜5%	＜5%	3ヶ月	30	＞140ms	0%	−	−	40%	57%
Ts-SD	Yu [14]	ΔLVESV＞15%	54%	34.4ms	87%	81%	6%	4%	3ヶ月	56	＞120ms	0%	178±75ml	26±9%	50%	−
Ts（maximum delay）	Bax [19]	ΔLVESV＞15%	74%	65ms	92%	92%	−	−	6ヶ月	85	≧120ms	0%	258±56ml	23±7%	55%	100%
Ts（opposite segment）	Gorcsan [21]	ΔSV＞15%	52%	65ms	65%	87%	6±11%	4±8%	48時間	29	＞130ms	0%	−	26±6%	72%	−
Radial Strain Delay Index	Dohi [22]	ΔSV＞15%	55%	130ms	95%	88%	4±4%	2±2%	24時間	38	≧130ms	0%	−	26±8%	74%	39%
Radial Strain Delay Index	Suffoletto [23]	ΔLVEF＞15%	76%	130ms	89%	83%	6±6%	8±7%	3ヶ月	50	＞120ms	0%	−	26±7%	62%	−
Combined analysis	Gorcsan [24]	ΔLVEF＞15%	66%	SDI 130ms	88%	80%	−	−	6ヶ月	176	＞120ms	0%	−	23±6%	60%	−
Longitudinal Strain Delay Index	Lim [25]	ΔLVESV＞15%	64%	25%	95%	83%	6%	4%	3ヶ月	100	＞120ms	0%	231±90ml	26±9%	35%	−
IVMD	Weisbauer [27]	ΔEF＞15%, or ΔLVESV＞15%, or MR↓＞1grade	70%	60ms	20%	91%	−	−	10ヶ月	179	＞120ms	15%	−	26±8%	27%	−
LV-PEP	Weisbauer [27]	ΔEF＞15%, or ΔLVESV＞15%, or MR↓＞1grade	70%	140ms	28%	87%	−	−	10ヶ月	179	＞120ms	15%	−	26±8%	27%	−

文　献

1） Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. J Am Coll Cardiol 2002;40:1615‒22.

2） Marcus GM, Rose E, Viloria EM, et al. VENTAK CHF/CONTAK-CD Biventricular Pacing Study Investigators.l. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2005;46:2208‒14.

3） Díaz-Infante E, Sitges M, Vidal B, et al. Usefulness of ventricular dyssynchrony measured using M-mode echocardiography to predict response to resynchronization therapy. Am J Cardiol 2007;100:84‒9.

4） Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT（PROSPECT）trial. Circulation 2008;117:2608‒16.

5） 酒巻文子, 瀬尾由広, 石津智子, ほか. 左室内非同期検出における任意方向　Mモード法の有用性. J Cardiol Jpn Ed 2009;4(1):20‒8.

6） Sorrell VL, Ross WD, Gregoire J, et al. Color M-mode echocardiography is more reproducible than conventional M-mode echocardiography for septal-to-posterior wall motion delay measurements. Echocardiography 2008;25:821‒6.

7） Parsai C, Bijnens B, Sutherland GR, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. Eur Heart J 2009;30:940‒9.

8） Jansen AH, van Dantzig J, Bracke F, et al. Qualitative observation of left ventricular multiphasic septal motion and septal-to-lateral apical shuffle predicts left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2007;99:966‒9.

9） De Boeck BW, Meine M, Leenders GE, et al. Practical and conceptual limitations of tissue Doppler imaging to predict reverse remodelling in cardiac resynchronisation therapy. Eur J Heart Fail 2008;10:281‒90.

10） Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time threedimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. Circulation 2005;112:992‒1000.

11） Marsan NA, Bleeker GB, Ypenburg C, et al. Real-time three-dimensional echocardiography as a novel approach to assess left ventricular and left atrium reverse remodeling and to predict response to cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm 2008;5:1257‒64.

12） Soliman OI, Geleijnse ML, Theuns DA, et al. Usefulness of left ventricular systolic dyssynchrony by realtime threedimensional echocardiography to predict long-term response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2009;103:1586‒91.

13） Yu CM, Fung WH, Lin H, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2002;91:684‒8.

14） Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. J Am Coll Cardiol 2005;45:677‒84.

15） Anderson LJ, Miyazaki C, Sutherland GR, et al. Patient selection and echocardiographic assessment of dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. Circulation 2008;117:2009‒23.

16） Miyazaki C, Powell D, Bruce CJ, et al. Comparison of echocardiographic dyssynchrony assessment by tissue velocity and strain imaging in subjects with or without systolic dysfunction and with or without left bundle-branch block. Circulation 2008;117:2617‒25.

17） De Boeck BW, Meine M, Leenders GE, et al. Practical and conceptual limitations of tissue Doppler imaging to predict reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail 2008;10:281‒90.

18） Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT（Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy）study in perspective. J Am Coll Cardiol 2009;53:1933‒43.

19） Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2004;44:1834‒40.

20） Zhang Q, van Bommel RJ, Fung JW, et al. Tissue Doppler velocity is superior to strain imaging in predicting longterm cardiovascular events after cardiac resynchronization therapy. Heart 2009;95:1085‒90.

21） Gorcsan J 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, et al. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2004;93:1178‒81.

22） Dohi K, Suffoletto MS, Schwartzman D, et al. Utility of echocardiographic radial strain imaging to quantify left ventricular dyssynchrony and predict acute response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2005;96:112‒6.

23） Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, et al. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. Circulation 2006;113:960‒8.

24） Gorcsan J 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2007;50:1476‒83.

25） Lim P, Buakhamsri A, Popovic ZB, et al. Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: a new marker of response to cardiac resynchronization therapy. Circulation 2008;118:1130‒7.

26） Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:137‒43.

27） Wiesbauer F, Baytaroglu C, Azar D, et al. Echo Doppler parameters predict response to cardiac resynchronization therapy. Eur J Clin Invest 2009;39:1‒10.

28） Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, et al. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. Eur Heart J 2007;28:1827‒34.

29） Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:544‒9.

30） Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. Eur Heart J 2004;25:571−8.
31） Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2004;110: 66−73.
32） Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al: MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002;346:1845−53.
33） Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure（COMPANION）Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004;350:2140−50.
34） Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al: Cardiac Resynchronization-Heart Failure（CARE-HF）Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005;352:1539−49.
35） Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, et al: American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21:191−213.
36） Soliman OI, Theuns DA, ten Cate FJ, et al. Baseline predictors of cardiac events after cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic etiology. Am J Cardiol 2007;100:464−9.
37） Gradaus R, Stuckenborg V, Löher A, et al. Diastolic filling pattern and left ventricular diameter predict response and prognosis after cardiac resynchronisation therapy. Heart. 2008;94:1026−31.
38） Waggoner AD, Faddis MN, Gleva MJ, et al. Cardiac resynchronization therapy acutely improves diastolic function. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:216−20.
39） Waggoner AD, Faddis MN, Gleva MJ, et al. Improvements in left ventricular diastolic function after cardiac resynchronization therapy are coupled to response in systolic performance. J Am Coll Cardiol 2005;46:2244−9.
40） Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, et al. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation（MIRACLE）. Circulation 2006;113（2）:266−72.
41） Soliman OI, Theuns DA, Ten Cate FJ, et al. Predictors of cardiac events after cardiac resynchronization therapy with tissue Doppler-derived parameters. J Card Fail 2007;13:805−11.
42） Yuasa T, Miyazaki C, Oh JK, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on the Doppler Tei index. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:253−60.
43） Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, et al: SCARS Investigators. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. Am J Cardiol 2005;95:1436−40.
44） Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, et al. 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.
45） Sitges M, Vidal B, Delgado V, et al. Long-term effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral valve regurgitation. Am J Cardiol 2009;104:383−8.