

主論文の要旨

**A clinical score for predicting left ventricular reverse
remodelling in patients with dilated cardiomyopathy**

〔 拡張型心筋症患者におけるリバーズリモデリング予測スコアの開発 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

木村 祐樹

【緒言】

拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM) は心筋収縮不全と左室内腔の拡張を特徴とし、急性増悪を繰り返す予後不良・進行性の疾患である。DCM 患者の予後は、心不全の薬物療法の進歩により過去 20 年間で大きく改善している。左室リバーズリモデリング (left ventricular reverse remodelling) を来した患者の予後は良好である。LVRR を予測することは、デバイス治療や補助人工心臓、心臓移植など長期的な治療方針を決定する上で重要である。多くの LVRR 予測因子が報告されているが、確立した単一の指標は存在しない。そこで多くの施設で利用可能な LVRR 予測のためのスコアリングシステムを構築することを目的として本研究を行った。

【方法】

2000 年 1 月から 2019 年 12 月までに当院にて DCM と診断した 131 人を対象とした。冠動脈造影検査、心内膜下生検を含む検査により二次性心筋症が除外され、左室拡張 (左室拡張末期径 [left ventricular end-diastolic dimension: LVEDD] > 55 mm または左室拡張末期径係数 > 33 mm/m² [男性]、32 mm/m² [女性]) と心筋収縮不全 (左室駆出率 [left ventricular ejection fraction: LVEF] < 50%) を満たす場合に DCM と診断した。主要評価項目は LVRR とし、心不全専門医による最適な薬物療法を行い、1±0.5 年後の経胸壁心エコーにて LVEF が 10% 以上改善し、35% を超えた場合かつ LVEDD が 10% 以上縮小した場合を LVRR と定義した。

多変量解析により同定された予測因子をオッズ比に従って点数化し、各予測因子のスコアを合計して LVRR 予測スコアを作成した。ROC 解析を行い、この LVRR 予測スコアの予測精度を評価した。

【結果】

患者の平均年齢は 50.1±11.9 歳で男性が 73% であった。診断時の心機能は LVEF 32.2±9.5%、LVEDD 64.1±12.5 mm であった。患者の大部分 (95%) は New York Heart Association (NYHA) 機能分類 I または II に分類された。1±0.5 年後の評価では 45 人 (34%) に LVRR を認めた。単変量解析では 14 項目が LVRR と有意に関連していた。そのうち 5 つの変数 (高血圧の既往、DCM の家族歴なし、罹病期間 < 90 日、LVEF < 35%、QRS 幅 < 116 ms) がステップワイズ法によって予測因子として選択された。これらの変数に関して多変量解析を行い、高血圧の既往 (オッズ比 6.86; 95% 信頼区間 2.00-23.59; P=0.002)、DCM の家族歴なし (オッズ比 10.45; 95% 信頼区間 1.16-94.37; P=0.037)、罹病期間 < 90 日 (オッズ比 6.72; 95% 信頼区間 2.38-18.96; P<0.001)、LVEF < 35% (オッズ比 13.66、95% 信頼区間 4.04-46.22、P<0.0001)、QRS 幅 < 116 ms (オッズ比 5.94; 95% 信頼区間 1.70-20.68; P=0.005) が LVRR の独立した予測因子であった。オッズ比に従って各項目を点数化した (高血圧の既往; 1 点、DCM の家族歴なし; 2 点、罹病期間 < 90 日; 1 点、LVEF < 35%; 2 点、QRS 幅 < 116 ms; 1 点)。これらの点数を合計して LVRR 予測スコアを算出した (0~7 点)。LVRR 予測スコアにより LVRR 率を層別化する

ることができた(0点;0% [0/4]、1点;0% [0/5]、2点;0% [0/11]、3点;6.7% [2/30]、4点;17.4% [4/23]、5点;48.2% [13/27]、6点;79.2% [19/24]、7点;100% [7/7])。ROC解析ではLVRR予測スコアのカットオフ値は >5 であった(曲線下面積0.89;95%信頼区間0.82-0.94; $P<0.0001$; 感度87%; 特異度78%)。

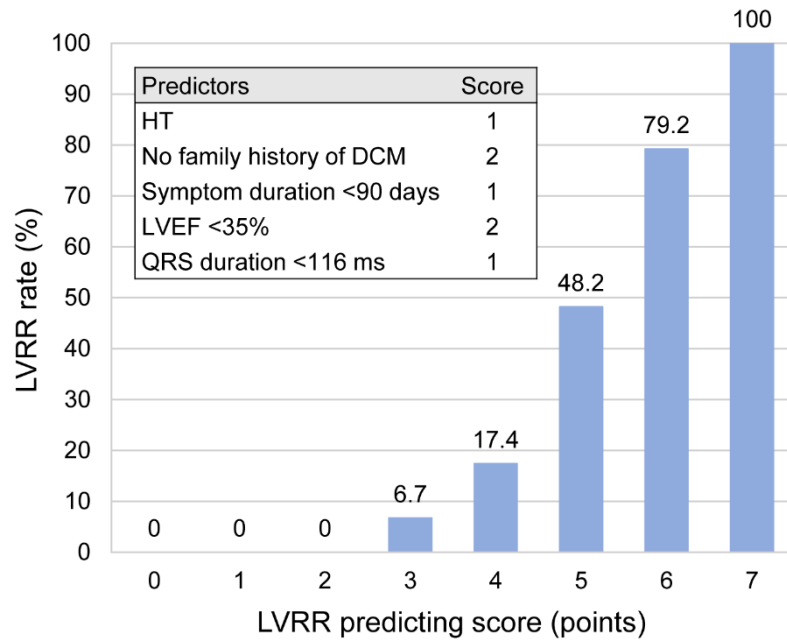
【考察】

本研究で作成したLVRR予測スコアは、高血圧の既往、DCMの家族歴なし、罹病期間 <90 日、LVEF $<35\%$ 、QRS幅 <116 msの5項目で構成されている。高血圧の既往歴や収縮時血圧は過去の研究でもLVRRの予測因子であると報告されている。高血圧による後負荷の増大は、左室の壁応力を増加させ、心機能に対して負の影響を与える。高血圧患者では心臓保護薬の導入が比較的容易であり、薬物治療により後負荷を是正することができる。家族性DCMは、主に心筋細胞の細胞骨格、サルコメア蛋白、Z帯、核膜をコードするいくつかの異なる遺伝子の変異によって引き起こされる。予後に対する遺伝子変異の影響は、変異した遺伝子によって異なる。しかしDCMの家族歴のある患者は、家族歴のない患者に比べ、心臓MRIで検出される高度な遅延造影の頻度が多く、将来の心血管イベントが増加すると報告されている。同様に罹病期間や心電図でのQRS幅延長は線維化を示す遅延造影の頻度との関連が報告されており、不可逆的な心筋細胞障害を反映している可能性がある。また遺伝子変異はLVEFにも影響すると考えられている。タイチン変異を有する患者は診断時のLVEFは低いがLVRRを認める頻度が高い。一方で、ラミン変異を有する場合は逆のパターンを示すことが多い。過去の報告においても診断時のLVEF低下がLVRR予測因子として報告されており、遺伝子変異を反映している可能性が考えられる。

DCM患者の治療において、植込型除細動器などのデバイス治療や補助人工心臓・心臓移植といった重症心不全治療を検討するタイミングは重要である。致死性不整脈は、DCMの診断後6ヶ月以内に認めることが多く、そのうち70%は90日以内に発生している。ガイドラインでは最適な薬物療法を3ヶ月以上行ってもLVEFが35%以下である症候性の心不全患者に対して、植込型除細動器が推奨されている。一方で、LVRRは治療開始後6ヶ月後に始まり、12~24ヶ月かけて完了すると報告されている。LVRRを来した患者では致死性不整脈のリスクは低いため、植込型除細動器の適応を考える際にはLVRRの可能性も考慮する必要がある。LVRR予測スコアは簡便にLVRR率を予測することができるため、心不全治療のタイミングを考える上で有用と考えられる。

【結論】

DCM患者におけるLVRRの独立した臨床的予測因子は、高血圧の既往、DCMの家族歴なし、罹病期間 <90 日、LVEF $<35\%$ 、QRS幅 <116 msの5項目であった。これらの予測因子を用いたLVRR予測スコアは、簡便にLVRRを予測することが可能であり、DCMにおいて治療方針を決定する上で有用な臨床指標と考えられる。



Figure

LVR 予測スコアによる LVR 率の層別化を行った。

LVR 予測スコアは、高血圧の既往 (HT) (1 点)、DCM の家族歴なし (2 点)、罹病期間 < 90 日 (1 点)、LVEF < 35% (2 点)、QRS 幅 < 116 ms (1 点) の 5 つの予測因子から構成されている。

各項目の合計点数をスコアとした。