

主論文の要旨

Sokolow-Lyon voltage is suitable for monitoring improvement in cardiac function and prognosis of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy

Sokolow-Lyon voltage は特発性拡張型心筋症における
心機能改善の評価および予後の判定に有用である

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)

深谷 兼次

【背景、目的】

拡張型心筋症（DCM）は左心室の拡張と収縮能の低下を特徴とする心不全の主要な原因疾患である。 β 遮断薬やレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系阻害薬などの心保護薬によって左室拡張末期径の縮小や心収縮能の改善を認める症例があり、この現象は左室リバースリモデリング（LVRR）と称される。LVRRは良好な予後の予測因子であり治療方針に大きく影響する重要な所見である。一般的にLVRRは心臓超音波検査によって評価されているが、欧米諸国を含む諸外国では心臓超音波検査の普及率に地域間較差があり、また検者間による評価の誤差も生じ得るため、より普及率が高く簡便で再現性の高い検査での評価が求められる。

心電図検査における Sokolow-Lyon voltage criteria は左室肥大の診断基準として一般的に使用されており、左室心重量（LVM）と相関する。Sokolow-Lyon voltage は高血圧患者における左室心重量の変化と相関して変動することが報告されており、左室形態の経時的変化をモニタリングする上で有用であることが示唆される。しかし、DCMにおけるLVRRとSokolow-Lyon voltageとの関連を示した報告はない。そこで本研究ではDCMにおいてSokolow-Lyon voltageとLVRRに伴う左室形態および心収縮能の経時的変化および予後との関連について検討した。

【対象および方法】

本研究は、2008年7月から2014年1月に名古屋大学医学部附属病院で検査した New York Heart Association（NYHA）心機能分類がIからIIIのDCM患者68例を対象とした後向き観察研究である。左室拡張末期径（LVDd）が55mm以上かつ左室駆出率（LVEF）が50%以下で、心筋病理において他の心筋症の所見を認めないものをDCMと定義した。冠動脈疾患、中等度以上の弁膜症、重度の高血圧、心筋炎、二次性心筋症、脚ブロック、ペースメーカーおよび心臓再同期療法の施行、有意な心嚢水および胸水の貯留を有する症例は除外した。

登録時に心電図、心臓超音波検査、血液検査および両心カテーテル検査を行った。12ヶ月後にも心電図および心臓超音波検査を行い、LVRRの判定と心電図および心臓超音波検査における所見の経時的変化および相関を検討した。

Sokolow-Lyon voltage は心電図におけるV1誘導のS波振幅とV5あるいはV6誘導のR波振幅の最大和と定義され、本研究においてQRS voltage と称した。QRS voltage は心電計により自動解析され、登録時と12ヶ月後のQRS voltage の変化量と変化率をそれぞれ Δ QRS voltage および $\Delta\%$ QRS voltage と定義した。

心エコーでLVEF、LVDd、中隔壁厚（IVST）、左室後壁厚（PWT）、LVMおよびLVMを体表面積で除したLV Mass index（LVMI）を計測し、登録時と12ヶ月後の各パラメーターの変化量（ Δ ）と変化率（ $\Delta\%$ ）を求めた。

LVRRは12ヶ月フォローアップ時においてLVEFが10%以上増加しLVDdが10%以上減少したものと定義した。エンドポイントは12ヶ月フォローアップ時以降に生じた心臓死、心不全入院、致死性不整脈の複合エンドポイントとした。

$\Delta\%$ QRS voltage と心臓超音波所見の変化率の相関性について Pearson の相関係数を用いて解析した。 $\Delta\%$ QRS voltage を用いた LVRR の検出能およびカットオフ値を求め、Receiver-operator characteristic (ROC) 解析を用いた。ROC 解析にて求めた $\Delta\%$ QRS voltage のカットオフ値により患者を 2 群分けし、Kaplan-Meier 法にて両群の生存曲線を描き、log-rank 法にて予後の差を比較した。全ての有意水準は 5% で判定した。

【結果】

① 患者背景：

68 人が登録され、平均年齢は 52.1 ± 12.6 歳、男性 69%、NYHA 心機能分類で I 度 22 人、II 度 29 人、III 度 6 人であった (Table 1)。LVRR は 30 人 (44.1%) に認められた。予後の観察期間中央値は 3.9 年であった。LVRR の有無によって 2 群分けして比較したところ (LVRR 群：30 人、non-LVRR 群：38 人)、登録時の QRS voltage ($4.24 \pm 1.49\text{mV}$ vs. $3.65 \pm 1.79\text{mV}$; $P=0.151$)、LVEF ($31.6 \pm 6.7\%$ vs. $32.8 \pm 9.2\%$; $P=0.549$)、LVDd ($65.2 \pm 6.0\text{mm}$ vs. $64.2 \pm 5.9\text{mm}$; $P=0.469$)、LVMI ($182.2 \pm 37.5\text{g/m}^2$ vs. $163.8 \pm 46.9\text{g/m}^2$; $P=0.085$) に有意差を認めなかった (Table 2)。

② 心電図および心臓超音波所見の経時的変化：

LVRR 群では 12 ヶ月フォローアップ時に LVEF は有意に増加し ($31.6 \pm 6.7\%$ to $54.8 \pm 7.3\%$; $P<0.001$)、QRS voltage ($4.24 \pm 1.49\text{mV}$ to $2.93 \pm 1.00\text{mV}$; $P<0.001$)、LVDd ($65.2 \pm 6.0\text{mm}$ to $52.3 \pm 5.9\text{mm}$; $P<0.001$)、LVMI ($182.2 \pm 37.5\text{g/m}^2$ to $127.1 \pm 26.1\text{g/m}^2$; $P<0.001$) は有意に低下した。一方 non-LVRR 群では LVEF は有意に増加したが ($32.8 \pm 9.2\%$ to $39.0 \pm 11.6\%$; $P=0.012$)、QRS voltage ($3.65 \pm 1.79\text{mV}$ to $3.28 \pm 1.52\text{mV}$; $P=0.339$)、LVDd ($64.2 \pm 5.9\text{mm}$ to $62.0 \pm 7.1\text{mm}$; $P=0.152$)、LVMI ($163.8 \pm 46.9\text{g/m}^2$ to $158.6 \pm 40.8\text{g/m}^2$; $P=0.604$) は有意な変化を認めなかった (Table 3)。 $\Delta\%$ QRS voltage、 $\Delta\%$ LVDd、 $\Delta\%$ LVMI は LVRR 群で有意に低く ($\Delta\%$ QRS voltage: -1.1% vs. -0.3% ; $P<0.001$, $\Delta\%$ LVDd: $-19.6 \pm 7.6\%$ vs. $-3.3 \pm 8.3\%$; $P<0.001$, $\Delta\%$ LVMI: $-28.3 \pm 16.7\%$ vs. $0.6 \pm 27.7\%$; $P<0.001$)、 $\Delta\%$ LVEF は LVRR 群で有意に高かった ($23.1 \pm 9.7\%$ vs. $6.2 \pm 11.7\%$; $P<0.001$) (Table 4)。

③ $\Delta\%$ QRS voltage と心機能および心形態の相関性：

$\Delta\%$ QRS voltage は $\Delta\%$ LVEF、 $\Delta\%$ LVDd、 $\Delta\%$ LVMI とそれぞれ有意に相関した ($\Delta\%$ LVEF: $R= -0.412$; $P<0.001$, $\Delta\%$ LVDd: $R= 0.622$; $P<0.001$, $\Delta\%$ LVMI: $R= 0.436$; $P<0.001$) (Figure 1)。

④ $\Delta\%$ QRS voltage による LVRR の検出能と、DCM における予後の層別化：

ROC 解析にて $\Delta\%$ QRS voltage を用いた LVRR の検出能を評価し、 $\Delta\%$ QRS voltage のカットオフ値-14.7% [ROC 曲線下面積 (AUC) =0.775 ; 95%信頼区間 0.662-0.889 ;

P<0.001]の際に、感度 63.2%、特異度 83.3%であった (Figure 2)。

観察期間中に心血管イベントは 13 例に認められ、11 例の心不全入院、2 例の致死性不整脈を認めた。 $\Delta\%$ QRS voltage のカットオフ値-14.7%で患者を 2 群に分け Kaplan-Meier 法で長期予後の評価を行なったところ、 $\Delta\%$ QRS voltage が 14.7%以上減少した群は有意に予後良好であった (Log rank P=0.022) (Figure 3)。

【考察】

本研究では以下の 2 点が示された。

至適薬物療法を受けた代償期 DCM 患者において、

1. 経時的に記録した心電図における Sokolow-Lyon voltage の変化率 ($\Delta\%$ QRS voltage) は、経時的に記録した心臓超音波検査における LVEF・LVDd・LVMI の変化率 (Δ LVEF、 $\Delta\%$ LVDd、 $\Delta\%$ LVMI) と有意に相関し、特に $\Delta\%$ LVDd と最も強く相関した。
2. $\Delta\%$ QRS voltage が 14.7%以上減少した場合は LVRR の発生を示唆し、以後の良好な心血管予後を示した。

先行研究では健常者および高血圧患者において、Sokolow-Lyon voltage の減少が LVMI および LVDd の減少と関連することが報告されており、本研究の結果から DCM の治療に伴う LVRR においても同様の傾向があることが明らかとなった。Sokolow-Lyon voltage は左室の径や壁厚などの形態および電気生理学的特性などの心臓の性質に影響を受ける。本研究において、LVRR の際に LVDd は有意な減少を認めたが IVST や PWT などの左心室壁厚は有意な変化を認めず、LVMI の減少は主に LVDd が減少したことが影響したと考察され、そのため $\Delta\%$ QRS voltage が $\Delta\%$ LVDd と最も相関したと考察される。 $\Delta\%$ QRS voltage は Δ LVEF とも相関しており左室収縮能の変化も反映していると思われるがその機序は明らかでなく、今後の検討が必要である。

心不全において Sokolow-Lyon voltage criteria による左室肥大所見を認める患者の予後は不良であると言われているが、本研究では LVRR を生じた群と生じなかった群で登録時および 12 ヶ月フォローアップ時における QRS voltage に差を認めなかった。一方で LVRR が生じた群では QRS voltage が有意に低下しており予後は良好であった。Sokolow-Lyon voltage の絶対値は左室肥大の診断に一般的に使用されている指標であるが、胸郭の厚さ、心電図電極から心臓までの距離、胸水といった心外要因が影響するため、その感度および特異度は必ずしも高くない。そのため、対象によって心臓の状態と QRS voltage が必ずしも相関しない場合がある。Sokolow-Lyon voltage は絶対値のみでなく経時的な相対変化を評価することで、DCM を含む心臓疾患の診療においてより多面的にリスクの評価が可能であると考察される。

心電図は心臓超音波検査と比較して簡易で再現性があり専門技師を要さず検者間の誤差が少ないため、非循環器専門医においても実行可能な検査である点も重要である。心臓超音波検査の実施が困難な施設においては、心電図における QRS 波高値の

減少が DCM の新たな治療目標となり得るかもしれない。

【結論】

Sokolow-Lyon voltage を経時的に評価することは LVRR の検出に有用であり、薬物療法によって $\Delta\%$ QRS voltage が 14.7%以上減少した場合に、LVRR の発生および以後の良好な心血管予後が推測される。