

主論文の要旨

Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS

左室収縮位相エントロピー：幅の狭いQRS波を呈する
拡張型心筋症患者における新規予後予測因子

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)

加納 直明

【緒言】

拡張型心筋症 (Dilated cardiomyopathy: DCM) 患者における電氣的な非同期性は心電図の QRS 幅で評価され、幅の広い QRS 波は予後不良であることが知られている。しかしながら QRS 幅の狭い DCM の中には機械的な非同期収縮 (Left ventricular mechanical dyssynchrony: LVMD) を呈することがあると報告されており、その LVMD の評価は主に心臓超音波検査 (UCG) が用いられる。近年、心電図同期心筋単光子放射型コンピュータ断層撮影法 (SPECT) でも LVMD を評価することが可能になっており、特定の断面での評価である UCG よりも左室全体の LVMD を反映している。しかしながら、QRS 幅の狭い DCM における左室全体の LVMD の予後的意義は明らかになっていない。そこで我々は QRS 幅の狭い DCM における、心電図同期心筋 SPECT で求めた LVMD の指標であるエントロピーの予後的意義に関して検討を行った。

【対象及び方法】

対象は当院で DCM の精査入院をした正常 QRS 幅を呈する患者のうち、^{99m}Tc-sestamibi を用いて心電図同期心筋 SPECT を施行し得た 46 例とした。基礎心疾患として冠動脈疾患、弁膜症、アルコールや炎症性疾患による心筋症、二次性心筋症、ならびに New York Heart Association (NYHA) IV 度の心不全症状を有する患者は除外した。心電図同期心筋 SPECT のカウントの時間的变化にフーリエ変換を応用することで収縮位相値を求め、そこから極座標マップを作成し、ヒストグラム解析を行うことで左室収縮位相の標準偏差、分布幅、エントロピーを算出した。この位相解析にはソフトウェアのカーディオレポ®を用いた。これらの指標のうち、非同期性を最も鋭敏に反映し、かつヒストグラムから外れた値の影響が少ないと考えられているエントロピーを左室全体の LVMD の指標として用いた。エントロピーは 0 から 1 の数値で表され、高値ほど LVMD が強いという指標である。エントロピーの中央値は 0.61 であり、患者を 0.61 以上のエントロピー高値群 (HE 群)、0.61 未満のエントロピー低値群 (LE 群) に振り分けた。また、12 誘導心電図、UCG、心臓カテーテル検査、心筋生検、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) も施行した。mRNA 発現量の検討はグリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素をハウスキーピング遺伝子として用いた。フォローアップ中のエンドポイントは複合心血管イベント (心臓死、致死性不整脈、入院を要する心不全増悪の合計) とした。本研究は、ヘルシンキ宣言に従い、名古屋大学生命倫理審査委員会に承認を受けて行った。研究実施にあたり全患者に説明を行い、書面での同意を得るという方法でインフォームドコンセントを取得した。

【結果】

全体の平均年齢は 55±12 歳で男性が 78%を占めていた。41%が NYHA I 度に、52%が NYHA II 度に分類された。糖尿病は HE 群で有意に多かった。QRS 幅の平均値は全体で 108±8ms、LE 群で 107±9ms、HE 群で 109±7ms であり、二群間で有意差をみとめなかった (Table 1)。心電図同期心筋 SPECT の所見では、左室駆出率の平均値は全

体で $28.9 \pm 8.7\%$ 、LE 群で $31.8 \pm 8.2\%$ 、HE 群で $26.1 \pm 8.5\%$ であり、HE 群で有意に低下していた。エントロピーの平均値は全体で 0.63 ± 0.12 、LE 群で 0.54 ± 0.06 、HE 群で 0.73 ± 0.09 であった (Table 2)。平均 3.8 年間のフォローアップ期間で 9 例の心血管イベントを認め、内訳は 2 例が心臓死、5 例が入院を要する心不全増悪、2 例が致死性不整脈であった。 Kaplan-Meier 生存解析では HE 群で生存率が有意に低値であった (ロジック $P=0.015$ 、Figure 1)。心血管イベントに対する単変量コックス比例ハザード解析では、HE 群であること [ハザード比 (Hazard ratio: HR) 8.56, 95% 信頼区間 (95% confidential interval: 95% CI) 1.57-158.82, $P=0.010$]、BNP 値 (HR 8.81, 95% CI 1.74-64.62, $P=0.007$) が有意な予後規定因子であった。この 2 つを含む多変量コックス比例ハザード解析では、HE 群であること、BNP 値はそれぞれ独立した予後規定因子であった (Table 3)。心筋生検検体を用いた RT-PCR は 22 例に施行した。心筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase (sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase: SERCA2a) の mRNA 発現量は LE 群で 0.55 ± 0.19 、HE 群で 0.36 ± 0.14 であり、HE 群で有意に低下していた ($P=0.015$)。また、エントロピーと SERCA2a の mRNA 発現量は有意な負の相関関係を呈していた ($r=-0.67$, $P<0.001$, Figure 2)。

【考察】

本研究において、左室全体の LVMD の指標である心電図同期心筋 SPECT の位相解析から得られたエントロピーは、正常 QRS 幅を呈する DCM の新規予後予測因子であることを示した。左室の非同期性は心不全の進行に深く関わっており、電気的な非同期性の指標である幅の広い QRS 波は心不全患者の 14-47% に認めると報告されている。一方で電気的な非同期性を認めない正常 QRS 波の心不全患者においても、LVMD は 27-56% に認められると報告されておりその評価は重要である。LVMD の評価には一般的に UCG が用いられるが、再現性が低く検査者の技量に依存する上、特定の断面での評価に限られるといった問題点があり、更には心機能の低下した DCM では LVMD の評価が難しい場合がある。一方で心電図同期心筋 SPECT の位相解析はソフトウェアにより自動的に算出される数値であり、再現性が高く、また左室全体の収縮位相の非同期性を評価しているため、より理想的な LVMD の指標と考えられる。今回の研究から正常 QRS 幅を呈する DCM において、エントロピーを評価することで予後の層別化が可能になると考える。

また、我々は本研究でエントロピーが SERCA2a の mRNA 発現量と有意な負の相関関係があることも示した。心臓のポンプ機能は心筋細胞内カルシウムハンドリングに密接に関連しており、重症心不全では、SERCA2a の mRNA 値や蛋白量が低下し心筋小胞体へのカルシウム汲み上げ能が低下していると報告されている。今回エントロピーと SERCA2a が有意に負の相関関係を認めたことから、左室全体の LVMD は心筋カルシウムハンドリング異常を反映している可能性が示唆された。

【結語】

心電図同期心筋 SPECT の位相解析で得られたエントロピーは左室の全体的な LVMD の指標であり、正常 QRS 幅を呈する DCM 患者の新規予後規定因子であった。エントロピーは、SERCA2a の低下に起因するカルシウムハンドリング異常と関係がある可能性が示唆された。