

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

A. 研究目的

非虚血性拡張型心筋症（NIDCM）患者における心筋の線維化は、不良な予後を予測する因子の一つとして報告されている。いっぽう、12誘導心電図におけるSelvester QRSスコアは、心筋梗塞患者における心筋癒痕量を反映し、予後不良と関連するとされる。しかしながら、NIDCM患者におけるSelvester QRSスコアの予後予測能および意義に関する報告はなく、その有用性は未だ不明であった。本研究においてわれわれは、NIDCM患者におけるSelvester QRSスコアと予後との関連を検討し、ヒト心筋検体におけるコラーゲン体積分画（collagen volume fraction: CVF）との相関を調べた。

B. 研究方法

永久的ペースメーカー植え込みあるいは心臓再同期治療（CRT）を受けていない、連続した91例のNIDCM患者を対象とした。NIDCM診断時における12誘導心電図を用いて、Selvester QRSスコアを算出した。同スコアは、独立した2人の循環器専門医によって計算され、結果が一致しない場合は3人目の専門医による追加評価を行った。予後追跡期間は 4.5 ± 3.2 年であった。主要評価項目としての心イベントは、心臓死、心不全悪化による入院、致死性不整脈の複合エンドポイントとして定義した。さらに追加解析として、NIDCM診断時に右室中隔より採取した心筋生検検体Picro-sirius Red染色標本を用いてCVFを評価した。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたり、本学の生命倫理委員会の承認を得たうえ、臨床研究倫理指針を遵守した。患者とは個別に書面で示した研究説明書を明示し、研究担当医師が十分に説明したうえで、文書による承諾が得られた症例を対象とした。診療情報を含めた個人情報、連結可能匿名化を行い、直接的に個人情報にアクセスできないよう配慮した。症例の登録にあたっては、個人を直接特定できる情報を含めていない。

C. 研究結果

全対象の平均年齢は53歳、男性は66例を占めた。ベースラインの左室駆出率は $32 \pm 9\%$ 、BNP値は $80 [43-237]$ pg/mLであり、平均Selvester QRSスコアは4.1 ptsであった。期間中に心イベントは20例（心臓死1例、心不全悪化による入院16例、致死性不整

脈3例）が観察された。Cox比例ハザード分析では、Selvester QRSスコアは心イベントの独立した予測因子であった（ハザード比1.32; 95%信頼区間1.05-1.67; $p=0.02$ ）。ROC曲線を用いた至適カットオフ値は、感度85%および特異度47%である3 pts（AUC=0.688, $p=0.011$ ）であった。Kaplan-Meier生存分析では、Selvester QRSスコア ≥ 3 群はSelvester QRSスコア < 3 群よりも心イベントが高率であった（Log-rank, $p=0.007$ ）。さらに、Selvester QRSスコアはCVFとの有意に相関した（ $r=0.46$, $p<0.001$ ）。

D. 考察

本研究にて、Selvester QRSスコアは、(1)NIDCM患者における心イベントの独立した予測因子であること、(2)心筋線維化を反映するCVFと有意に相関することが明らかになった。

本研究におけるSelvester QRSスコアの最大値は14 pts、中央値は3 ptsであり、心筋梗塞患者を対象としたこれまでの研究報告と異なり低値域にあった。しかしながら、過去のサルコイドーシスを対象としたQRSスコアと概ね一致しており、本研究の対象が比較的早期のNIDCM患者（NYHA心機能分類I～II度が85例を占める）であることも影響していたかもしれない。われわれは、NIDCMにおけるSelvester QRSスコアは心臓全体の心筋および間質組織の電気生理学的および病理学的変化を反映していると考えられる。実際、1年後の再評価では、Selvester QRSスコアは変化しており、心臓リモデリングの進行またはリバースリモデリングを伴う構造的または機能的変化を反映した可能性がある。

安静12誘導心電図は、非侵襲的で再現性があり、簡便かつ迅速にどこでも評価できる標準検査のひとつであり、心イベント予測における広汎な臨床応用への可能性を有することが示唆された。

E. 結論

Selvester QRSスコアは、CVFによって評価される心筋線維化を反映し、NIDCMにおける将来の心イベントを予測しうる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

1) Hiraiwa H, Okumura T, Sawamura A, Sugiura Y, Kondo T, Watanabe N, Aoki S, Ichii T, Kitaga

wa K, Kano N, Fukaya K, Furusawa K, Morimoto R, Takeshita K, Bando YK, Murohara T. The Selvester QRS score as a predictor of cardiac events in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 71(3) 284-290, 2018.

2) Tsuda T, Takefuji M, Wettschureck N, Kotani K, Morimoto R, Okumura T, Kaur H, Eguchi S, Sakauchi T, Ishihama S, Kikuchi R, Unno K, Matsushita K, Ishikawa S, Offermanns S, Murohara T. Corticotropin releasing hormone receptor 2 exacerbates chronic cardiac dysfunction. *J Exp Med.* 214(7) 1877-1888, 2017

3) Kondo T, Okumura T, Takefuji M, Hiraiwa H, Sugiura Y, Watanabe N, Aoki S, Ichii T, Kitagawa K, Kano N, Fukaya K, Furusawa K, Sawamura A, Morimoto R, Bando YK, Takemura G, Murohara T. Long-Term Pathological Follow-Up of Myocardium in a Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 10(3) e003826, 2017

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1) H. Hiraiwa, T. Okumura, A. Sawamura, Y. Sugiura, T. Kondo, N. Watanabe, S. Aoki, T. Ichii, N. Kano, K. Fukaya, K. Furusawa, R. Morimoto, K. Takeshita, Y. Bando, T. Murohara. The Selvester QRS score as a predictor of cardiac events in noni-

schemic dilated cardiomyopathy. ESC Congress 2017. Barcelona. 2017 Aug. [Abstract No. P712]

2) Takahiro Okumura, Tasuku Kuwayama, Tomoaki Haga, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Naoki Watanabe, Naoaki Kano, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Toyooki Murohara. Early administration of mineralocorticoid receptor antagonist is useful for cardiac reverse remodeling in asymptomatic patients with dilated cardiomyopathy. 第21回日本心不全学会学術集会. 秋田. 2017年10月 [Program and Abstract p75 P8-3]

3) Yuki Sugiura, Takahiro Okumura, Shogo Yamaguchi, Tasuku Kuwayama, Tuyoshi Yokoi, Tomoaki Haga, Hiroaki Hiraiwa, Naoki Watanabe, Toru Kondo, Naoaki Kano, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Yasuko K. Bando, Toyooki Murohara. Prognostic Impact of Mitral L Wave in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪. 2018年3月 [Abstract No. PE103-7]

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし