

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

心筋症患者において、 β 遮断薬を中心とする心筋保護薬による左室の反応性はさまざまであり、左室駆出率が改善する、左室リバースリモデリングを認める症例は、改善を認めない症例に比して、その後の予後が良好であることが知られており、心筋症の治療戦略を考える上で重要な情報である。しかし、治療開始時に、簡便にその反応性・可逆性を予測できる指標はまだ確立されていない。

近年、標準12誘導心電図と、それらの情報から右側胸部3誘導および背側胸部3誘導をアルゴリズムによって導出した、導出18誘導心電図を簡便に作成することが可能となり、情報量の増加により後壁梗塞の診断などでの有用性が報告されている。

そこで、心筋症患者での導出18誘導心電図を含めた臨床指標と左室リバースリモデリングとの関係性（予測性）について検討を行った。

B. 研究方法

2011～2016年に大阪大学医学部附属病院において入院精査を施行した、左室駆出率35%以下の非虚血性・非弁膜症性の心筋症連続216例のうち、心電図への影響がある、心室ペーシング波形や急性冠症候群の既往があるものを除いた125例で解析を行った。左室リバースリモデリングは、1年間の心不全治療の最適化ののちに、左室駆出率が10%単位以上増加し、かつ左室駆出率が35%以上に改善したものとし、1年以内の心臓死および左室補助人工心臓装着は左室リバースリモデリングなしと定義した。1年後の左室リモデリングの有無により、左室リモデリング群（LVRR(+)群, n=59）および非左室リモデリング群（LVRR(-)群, n=66）の2群に分け、入院時の心電図指標との関係を検討した。また、心筋症群に年齢、body mass indexを一致させた正常の心エコー図所見を有する症例を対照群として作成した。

心電図指標の内、分裂QRSは主要冠動脈領域（II, aVL, V6）[II, III, aVF] [V1-V5]のいずれかにおいて、複数誘導にR'波、R/S波ノッチを認めるものとし、QRS幅が120ミリ秒以上の場合には定義しなかった。

（倫理面への配慮）

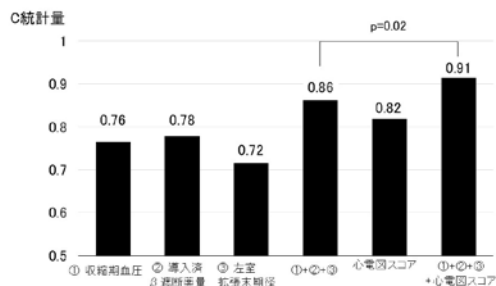
大阪大学医学部附属病院循環器内科に入院した心筋症患者からは、本学の倫理委員会での審査を受け、承認を得た、臨床情報および患者由来の検体

を用いた心筋症の病因に関する研究に対する同意書を文書で取得している。研究協力の任意性と撤回の自由、予想される利益と生じうる不利益、個人情報保護（試料および診療情報の匿名化）、研究計画・方法・結果の患者本人への開示、研究成果の公表、研究から生じる知的財産権の帰属などを記した説明書を渡し、データは匿名化を含め十分に配慮し管理した。

C. 研究結果

まず、対照群において、心電図指標の男女差を検討ところ、導出6誘導には男女差を認めなかったが、一部の指標（PR時間、QRS幅、T軸、V2-V5誘導のQRS波高）に男女差を認めたため、リバースリモデリングとの関係を検討するときには、それら男女差を加味した解析を行った。心筋症群全体としては、対照群に比してQRS時間、QTc時間が長く、P波幅、QRS-T角が大きく、心房細動や分裂QRSの頻度が高く、これらは左室リバースリモデリングの有無によらなかった。LVRR(+)群は対照群に比して、QRS軸が小さく、QRS波高は四肢誘導、右側胸部誘導、背側胸部誘導のいずれにおいても対照群と差がないか、または増大していた。LVRR(-)群のQRS波高は対照群と比して一定の傾向を示さなかった。また、LVRR(+)群はLVRR(-)群に比して、四肢誘導（I, II, aVR, aVF）、前胸部誘導（V3-V6）、右側胸部誘導（導出V4R-V5R）における増大したQRS波高、小さいQRS軸、小さいQRS幅、分裂のないQRS波形を認めた。これらの結果をもとに、ROC解析での左室リバースリモデリングを予測するarea under the curveから、① aVRにおけるQRS波高（675 μ V以上）、② QRS幅が106ms未満かつ分裂QRSでないこと、③ QRS軸（67度未満）の3要素（各1点）からなる簡便な心電図スコアを作成した。結果、作成した心電図スコアは、左室リバースリモデリングの頻度と相関し、C統計量0.82、感度76%、特異度73%であり、年齢、基礎心筋症の種類、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド値、心不全治療内容等を調整しても有意な予測指標であった。また、左室リバースリモデリングと関連の強かった、収縮期血圧、導入 β 遮断薬量、左室拡張末期径、およびそれらの3つの組み合わせに対して、それぞれ心電図スコアを加えることで、C統計量が有意に増加した（0.76、0.78、0.72、0.86 vs. 0.91, p<0.05）。

心電図スコアおよび関連因子のLVRR予測性



D. 考察

導出誘導のQRS波高は、心筋症患者において一部変化を認めたが、予測性の高さとしては、aVRが最もすぐれていた。LVRR(+)群の1年後では、左室径の減少と、対照群とほぼ同等までの胸部誘導のQRS波高の減高を認めており、QRS波高は、電極までの距離と心臓起電力との両方を反映して心筋症患者では変化するものと考えられた。また、今回抽出された3要素からなる心電図スコアと心筋性状や形態との関係を、心筋生検指標および心臓MRI所見にて検討を行ったところ、左室拡張末期容積との明らかな関連はなく、ガドリニウム遅延造影の頻度、生検組織での心筋細胞肥大や心筋線維化の程度と関連を認めた。このことから、心電図スコアとなった心電図指標の一部は、組織性状を反映しているものと考えられた。今回の検討からは、血圧などの他の左室リバーシブルモデリングと関連する臨床指標に加えた評価することでより良好な予測性を示し、診療の一助となるものと考えられた。

E. 結論

非虚血性心筋症患者において、体表面心電図からの情報は、左室リバーシブルモデリングの簡便な予測指標となりうると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

Chimura M, Ohtani T, Sakata Y (13/13), et al. Ratio of pulmonary artery diameter to ascending aortic diameter and severity of heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Nov;37(11):1341-1350.

Suwa Y, Higo S, Sakata Y (12/12). Old-Age Onset Progressive Cardiac Contractile Dysfunction in a Patient with Polycystic Kidney Disease Harboring a PKD1 Frameshift Mutation. *Int Heart J*. 2019 Jan 25;60(1):220-225.

2. 学会発表

宮脇大、大谷朋仁、多久和綾子、宮下洋平、木岡秀隆、朝野仁裕、坂田泰史. 拡張相肥大型心筋症診断におけるMYBPC3・MYH7遺伝子変異の有用性.

第4回日本心筋症研究会 (2018年6月2日・奈良市)

朝野仁裕、宮下洋平、多久和綾子、山本泰士、宮脇大、大谷朋仁、山田憲明、四宮春輝、伯井秀行、木岡秀隆、彦惣俊吾、澤芳樹、高島成二、坂田泰史. ゲノム情報を心筋症診療に生かす「拡張型心筋症における全エクソームシーケンスの応用と展望. 第4回日本心筋症研究会 (2018年6月2日・奈良市)

坂田泰史. 心不全治療の現状と課題. 第136回日本循環器学会 北陸地方会 (2018年7月8日、富山市)

井手 盛子、坂田 泰史. 心臓MRIで心筋中層に遅延造影像を認めた拡張型心筋症の症例. 第66回日本心臓病学会学術集会総会 (2018年9月7日～9日、大阪市)

坂田泰史. CRT予後改善効果のEBMと課題 overview. 第66回日本心臓病学会学術集会総会 (2018年9月7日～9日、大阪市)

宮脇 大、大谷 朋仁、世良 英子、中本 敬、小西 正三、千村 美里、仙石 薫子、樋口 理絵、塚本 泰正、彦惣 俊吾、坂田 泰史. 心臓移植適応検討を行った特発性拡張型心筋症の予後の検討. 第22回日本心不全学会学術集会 (2018年10月11日～13日、東京都)

坂田泰史. Cardiomyopathy. 第22回日本心不全学会学術集会 (2018年10月11日～13日、東京都)

Sunaga A, Minamiguchi H, Sakata Y, et al. The impact of catheter ablation in atrial fibrillation patients with cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Sessions 2018 (November 10.- November 14, 2018, Chicago) *Circulation*. 2018;138:A15359

Oeun B, Hikoso S, Sakata Y, et al. The Association between Diabetes Mellitus and Worsening Renal Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. 第83回 日本循環器学会学術集会総会 (2019年3月29～31日、横浜市)

Konishi S, Ohtani T, Sakata Y, et al. Association of Nutrition Status and Liver Congestion in Patients with Reduced Ejection Fraction. 第83回 日本循環器学会学術集会総会 (2019年3月29～31日、横浜市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし