

論文の内容の要旨

「慢性心不全症例における高分解能ホルター心電計を用いた 連続心室遅延電位による予後予測の検討」

学位申請者 松崎 淳

キーワード： 高時間分解能ホルター心電計 心室遅延電位 慢性心不全
予後予測因子 心原性死亡

背景

厚生労働省の調査によると、心不全の推計患者数は平成 20 年度に約 47,500 人、平成 23 年度に約 52,700 人と年々増加の傾向にある。心不全における心原性死亡の予知指標として左室駆出率 (LVEF) が代表的であるが、LVEF 以外では非持続性心室頻拍(non-sustained ventricular tachycardia / NSVT) が予後関連因子である。増加の一途をたどる心不全患者の中で、ハイリスク症例を高精度に予測する非侵襲的マーカーを同定することは急務である。

目的

われわれは平均加算心電図法を利用した心室遅延電位 (LP) に注目してきた。LP は心筋の脱分極を反映する代表的指標であり、その検出方法は非侵襲的手法であるとともに、器質的心疾患における致死性心室不整脈の発生ならびに心臓突然死の予知指標として有用性が高い。今回の目的は、心室性不整脈を合併した慢性心不全患者を対象に高時間分解能ホルター心電計を用いた心室遅延電位 (LP) の連続記録を行い、LP 変動率と予後との関係を明らかにすることである。

方法

対象は、2005 年 1 月から 2009 年 12 月まで東海大学医学部附属病院 (神奈川県伊勢原市) に心不全 (NYHA II~IV) の診断で入院した全 1583 例中、入院中に NSVT が認められかつ臨床研究への参入に同意が得られた 90 例である (男性 76 名、平均年齢 62.1 ± 13.5 歳)。対象 90 例を死亡群 (n=16) と生存群 (n=74) に分類し、死亡群はさらに心原性死亡群 (n=10) と非心原性死亡群 (n=6) に分類した。

評価項目は、年齢、性別、心臓超音波による LVEF、標準 12 誘導心電計による PQ、QRS、QTc 時間、ホルター心電計による LP、LP の変動係数 (CV: coefficient of variation) とした。LP は以下の 3 指標; filtered QRS (fQRS), the duration of

low-amplitude signal under 40 μ V for the terminal portion of QRS (LAS40), root mean square voltage in the last 40 msec (RMS40) を求めた。24 時間記録中, f-QRS の最大算出値を Maximum fQRS (Max-fQRS), LAS40 μ V の最大算出値を Maximum LAS40 (Max-LAS40), RMS40 の最小算出値を Minimum RMS40 (Min-RMS40) と定めた。

結果

心原性死亡群, 非心原性死亡群, 生存群における背景比較において, LVEF $\leq$ 45% 例, QRS 時間延長例, Max-fQRS $\geq$ 114ms 例は心原性死亡群で有意に多かった。そこで LVEF に着目して LVEF > 45% 群 (EF 良好群: n=50), LVEF $\leq$ 45% 群 (EF 不良群: n=40) の 2 群に分類し, 年齢, 性別, 虚血性・非虚血性心疾患, PQ, QRS, QTc 時間, LP パラメータ, 冠危険因子を検討した。平均年齢は EF 不良群で低値であった ($p < 0.01$)。平均 LVEF 値は EF 良好群: $58.6 \pm 6.0\%$, EF 不良群: $34.3 \pm 9.7\%$ であった ($p < 0.001$)。LVEF: 45% と, Max-fQRS: 114ms をカットオフ値として全 90 例の心原性死亡を分類したところ, LVEF $\leq$ 45% かつ Max-fQRS $\geq$ 114ms を満たす患者は 31 例であったが, そのうち 10 例 (32%) が心原性死亡であった。その他の群ではいずれも心原性死亡は認められなかった。

予後予測値を高めるため, LVEF $\leq$ 45% かつ Max-fQRS $\geq$ 114ms の 2 つの予測因子に LP の変動係数を追加して 3000 日後までの生存曲線を求めた。CV カットオフ値は, fQRS, LAS40, RMS40 の各々 0.05, 0.09, 0.2 に設定した。fQRS-CV $\geq$ 0.05 では 2/10 例 (20%), fQRS-CV < 0.05 で 8/21 例 (38%) に心原性死亡が認められた ($p = 0.43$)。LAS40-CV $\geq$ 0.09 で 10/26 例 (38%), LAS40-CV < 0.09 で 0/5 例 (0%) に心原性死亡が認められた ($p = 0.07$)。RMS40-CV $\geq$ 0.2 では, 5/22 例 (23%), RMS40-CV < 0.2 では 5/9 例 (56%) に心原性死亡が認められた ($p = 0.20$)。Kaplan-Meier 解析では LVEF $\leq$ 45% かつ Max-fQRS $\geq$ 114ms かつ LAS40-CV < 0.09 を満たす患者群においては死亡例が 1 例も認められなかった。

ここまでの解析結果から, LAS40-CV < 0.09 を満たす患者群においては予後良好である可能性が示唆されたため, 予測因子として ROC 解析を施行した。1) LVEF を単独で用いた場合, 2) Max-fQRS と LAS40-CV の 2 因子を併用した場合, 3) LVEF と Max-fQRS と LAS40-CV の 3 因子を併用した場合における心原性死亡に対するハザードスコアを求め, 感度, 特異度, 正診率, 陽性的中率, 陰性的中率, オッズ比及び AUC (area under the curve) を算出した。LVEF 単独使用では, 感度 80%, 特異度 74%, 正診率 74%, オッズ比 8.4 (95%CI: 1.8-39.5), AUC 0.838 であった。いっぽう Max-fQRS と LAS40-CV の併用では, 感度 80%, 特異度 65%, 正診率 67%, オッズ比 6.0 (95%CI: 1.3-28.0), AUC 0.748 と,

LVEF 単独使用時に比較して信頼度が低下した。LVEF と Max-fQRS と LAS40-CV の 3 因子を併用した場合は、感度 80%, 特異度 83%, 正診率 82%, オッズ比 12.3 (95%CI: 2.6-57.9), AUC 0.869 と予測信頼度が上昇した。

考察

高時間分解能ホルター心電計で算出された Max-fQRS $\geq$ 114sec の群で有意に心原性死亡が多く認められたが、Max-LAS40 では有意差は認められなかった。そのため、LP 各パラメータ (fQRS, LAS40, RMS40) の CV を追加の指標として検討したところ、LAS-CV を用いると特異度、正診率が上昇し、心原性死亡のオッズ比が上昇した。LP の変動性を予後予測因子に加味することで心不全症例における心原性死亡の新たな予知指標になる可能性があると考えられた。

心室性不整脈の予知には LP 以外に再分極異常を反映した TWA (T-wave Alternans) や TWV (T-wave Variability) 等の有用性も報告されている。また、自律神経機能の指標としては、HRV (Heart Rate Variability) や HRT (Heart Rate Variability), DC (Deceleration Capacity) 等の指標も開発されている。今回我々は LVEF, fQRS, LAS40-CV を組み合わせて評価することにより予測精度を高めることが出来たものの、LVEF 単独と比較し陽性的中率は 8% の上昇に留まった。さらなる信頼性の向上には、再分極異常の指標と自律神経指標をも考慮した検討が必要であると考えられる。

結論

NSVT 合併心不全例に対して、高分解能ホルター心電計を用い LP 変動と予後との関係について検討した。心原性死亡の予測因子として LVEF と Max-fQRS と LAS40-CV の 3 因子を併用した場合は、感度 80%, 特異度 83%, 正診率 82%, オッズ比 12.3 と高値であった。従来からの予後予測因子である LVEF と Max-fQRS に加え、LAS40 の変動を加味した評価法は心不全における心原性死亡の新たなリスク指標となる可能性が示唆された。