

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 中村 洋範



論 文 題 目

「慢性心不全患者における予後規定因子の検討」

指 導 教 授 承 認 印

阿古 雅司



# 慢性心不全患者における予後規定因子の検討

氏名 中村 洋範

## 【序論】

近年、世界中で心不全の罹患者、死亡者が増加の一途をたどっている。特に本邦においては高齢化が急速に進行し高齢者を中心に心不全の増加傾向が顕著である。この四半世紀で心不全治療は飛躍的に進歩し CRT-D や VAD などのデバイスも急速に普及している。しかしながら、心不全はいわば心疾患の最終形態であり症例や患者背景に応じたオーダーメイド治療が求められている。そのためには、予後予測指標を明らかにすることは極めて重要である。本学位研究では慢性心不全症例における予後規定因子に関して検討を行った。研究 I では ICD 適応のある低左心機能症例における予後規定因子、研究 II では心不全リスクの高い長期持続性心房細動症例における予後規定因子の検討を行った。

## 研究 I：低左心機能患者における予後予測因子としてのトロポニン T についての検討

【背景】低左心機能患者は致死性不整脈による心臓突然死のリスクが高く一次予防としての植え込み型除細動器 (ICD) の有用性は言うまでもないが、それらのリスク層別化に関する検討は未だ不十分である。トロポニン T (cTnT) は心筋障害を反映し、急性期心筋虚血のみならず心筋炎や心不全においても予後と関連したバイオマーカーであることが知られているが、実臨床においてルーチン検査としての cTnT の有用性は明らかではない。

【目的】低左心機能患者における cTnT と予後規定因子の関連性を検討する。

【方法】2010 年から 2013 年における当院のカテーテル検査データベースより ICD 一次予防植え込み適応のある低左心機能症例を対象とした後ろ向き研究である。症例選択基準は LVEF $\leq$ 35%、NYHA class II 以上の症例とし、除外基準として急性冠症候群症例、ICD 二次予防植え込み症例、NYHA class IV 症例、データ欠損症例とした。対象症例を血清 cTnT 値の 4 分位点によって 3 群 (H 群、I 群、L 群) に分け患者群を比較した。主要エンドポイントは心臓血管死とした。cTnT は外来安定期に採血されたものを用いた。

【結果】上記基準で選出された対象症例は計 70 症例 (平均年齢  $62 \pm 13$  歳、男性 56 例、虚血性心疾患 36 例、非虚血性心疾患 34 例) であった。平均 2.2 年間の観察期間の中で心臓血管死は 17 例 (致死性不整脈 9 例、心不全 7 例、心筋梗塞 1 例) であった。Kaplan-Meier 解析では H 群 (cTnT $>0.04$  ng/ml) は他の群に比べ最も心臓血管死のリスクが高かった ( $p<0.001$ )。この結果は、患者背景を虚血性心疾患症例、非虚血性心疾患に限定しても同様であった。一方で、L 群 (cTnT $\leq 0.006$  ng/ml) では観察期間中に心臓血管死は認められなかった。

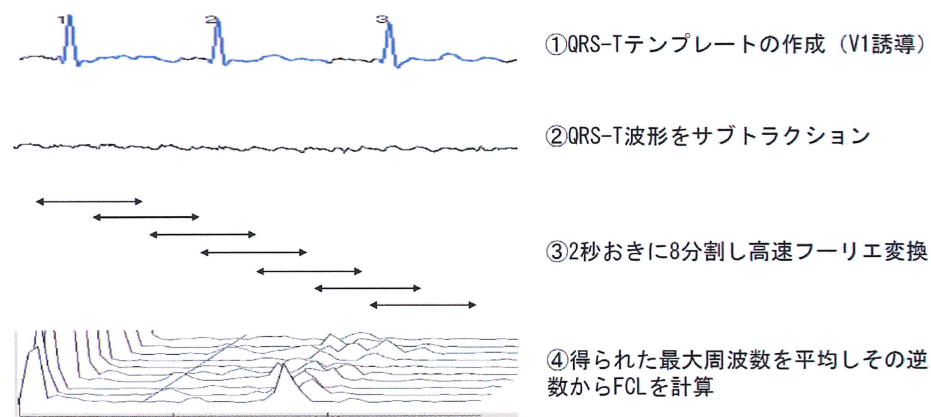
【結語】cTnT は ICD 適応のある低左心機能症例の心臓血管死と関連しており、それは非虚血性心疾患症例でも虚血性心疾患でも同様であった。cTnT が低左心機能患者における ICD 適応含め治療介入の一助を担う可能性が示唆された。

## 研究Ⅱ：長期持続性心房細動患者における予後予測因子としての細動波周期長（FCL）の検討

【背景】心房細動は罹病期間とともに発作性、持続性、長期持続性と変化し高率に心不全を合併し症状悪化を招くと同時に予後にも強く関連している。長期持続性心房細動患者の予後を規定する因子は未だ明らかになっていない。

【目的】長期持続性心房細動患者における予後規定因子を検討する。

【方法】当院二次予防センターで2014年に当院外来通院中の長期持続性心房細動症例229例のうち、僧房弁狭窄症あるいは人工弁症例、血液透析症例、抗不整脈薬投与症例、ペースメーカー植え込み症例、データ欠損症例を除外した193例を対象に後ろ向き研究を行った。主要エンドポイントは心血管イベント（心不全、心筋梗塞）、脳血管イベント（脳卒中、一過性脳虚血発作）、全死亡の複合イベントとした。イベントの有無で症例を2群に分け、患者背景や各種検査項目などの臨床パラメータ（患者背景、心電図所見、心臓超音波検査所見、24時間ホルター心電図所見、血液検査所見、内服薬）を比較した。本研究ではパラメータの一つとして心房細動周期長（fibrillation cycle length: FCL）を計測した（図1）。



（図1）細動波周期長（FCL）は体表12誘導心電図から得られた細動波のFFT解析により求めた。

【結果】2.6年間（中央値）の観察期間において生じた複合イベントは計31症例であり、心血管イベントは18例（心不全16例、心筋梗塞2例）、脳血管イベントは8例（脳卒中7例、一過性脳虚血発作1例）、全死亡は6例であった。単変量解析では年齢（ $p=0.0037$ ）、体表面積（ $p=0.0069$ ）、心不全の既往（ $p<0.001$ ）、LVEF（ $p=0.0217$ ）、左房容積（ $p=0.0013$ ）、FCL（ $p<0.001$ ）が複合イベントと関連していた。多変量解析では心不全の既往（ $p=0.0217$ ）とFCL（ $p<0.001$ ）が独立した予後規定因子であることが示唆された。ROC曲線より算出したカットオフ値（AUC 84.6%、感度 85.2%、特異度 74.8%）を用いてコックス比例ハザード回帰分析を行ったところ、FCLが延長している（ $FCL>160ms$ ）症例は有意にイベントと関連していることが示唆された（ハザード比 12.9、信頼区間 4.99-44.1、 $p<0.001$ ）。また、FCLは体表面積（ $r=-0.23$ 、 $p<0.001$ ）、QRS幅（ $r=0.24$ 、 $p=0.0307$ ）、LVEF（ $r=-0.19$ 、 $p=0.001$ ）、左房容積（ $r=0.34$ 、 $p=0.0246$ ）、右房径（ $r=0.26$ 、 $p<0.0055$ ）と相関を示していた。

【結語】非弁膜症性長期持続性心房細動患者において、FCLは心血管イベントに関連しており、予後予測に有用である。FCLは様々な臨床パラメータを複合的に反映した間接的な指標であり、患者背景や基礎疾患によってFCLの臨床的解釈をさらに検討する必要がある。今後の検討によっては予後予測のみならず治療方針の決定や治療効果判定に有用な指標となることが期待される。