

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 田中 智美  |
| 学位      | 博士 (医学)  |
| 学位記番号   | 新大院博 (医) 第 863 号   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当   |
| 博士論文名   | Electrocardiographic Abnormalities and Risk of Developing Cardiac Events in Extracardiac Sarcoidosis(心外サルコイドーシスにおける心電図異常と心臓イベント発生に関する検討) |
| 論文審査委員  | 主査 教授 菊地 利明<br>副査 教授 日比野 浩<br>副査 教授 南野 徹   |

博士論文の要旨

背景・目的

サルコイドーシスは多臓器に非乾酪性肉芽種を形成する全身性疾患であるが、なかでも心病変は突然死や心機能低下をきたし、致命的となりうる。進行した心病変に対しては副腎皮質ステロイドホルモン投与による治療の効果は限定的であるが故、早期診断は重要となるが、心病変の有無は早期に診断する事が難しく、診断されない事も多い。本研究では、心臓以外の臓器病変を持つサルコイドーシス患者 (心外サルコイドーシス患者) において、心電図異常とサルコイドーシスによる心臓イベント発生の関連を調査した。

方法

1999 年から 2009 年に新潟大学で 1 年以上経過観察を受け、組織的、もしくは臨床的に診断された心外サルコイドーシス患者 227 人について前向き観察研究を行った。

心電図所見の定義として以下のものを用いた。PR 間隔が 200ms 以上の場合 1 度房室ブロックと診断した。非特異的 ST-T 異常は 1. 平坦 T 波、2. 陰性または二層性 T 波、3. 0.5mm 以上の水平型または下降型 ST 低下、4. 1.0mm 以上の上行型 ST 低下の場合診断した。Fragmented QRS (fQRS) は以下と定義した。QRS 間隔が正常範囲 (QRS<120ms) で、1. additional R 波 (R') のある場合、2. R 波または S 波にノッチがある場合、隣り合った 2 つの誘導で R' 波を認める場合に診断した。

QRS 間隔が延長している (QRS $\geq$ 120ms) 例では、R 波か S 波に 2 つ以上のノッチがある場合に診断した。

データ分析は以下のように行った。心外サルコイドーシス患者の初回心電図異常と、経過観察中に出現した心室性頻拍、ペースメーカーが必要となる徐脈、心不全といった重症心イベント発生の関係を調べた。サルコイドーシスではなく、他の器質的心疾患から心イベントが発生した患者は除外した。データは平均 $\pm$ SD もしくは数値 (パーセンテージ) で表記した。ハザード比および 95%信頼区間は年齢、性別で補正したコックス比例ハザードモデルをから算出した。すべての統計学的分析は SPSS バージョン 21.0 で行い、P 値<0.05 を統計学的に有意とした。

結果

6.2±3.6年の経過観察中に、11人(4.8%)が心イベント(心室性不整脈4人、完全房室ブロック4人、心不全2人)を発症した。11人すべてで心イベント出現前に心電図異常を認めた。そのうち9人は初回心電図でPR間隔延長(4人)、右脚ブロック(2人)、fQRS(7人)、ST-T異常(4人)といった心電図異常を認めた。残りの2人のうち1人は右脚ブロックと左脚前枝ブロックが心イベント出現の1.1年前に出現し、もう一人は心イベント出現の3.3年前にST-T異常が出現した。

年齢、性別で補正した多変量解析では初回心電図での高い心拍数、PR間隔延長が心イベント発症と関連があった。QRS間隔、補正QT間隔、QT間隔は心イベントとは相関が見られなかった。1度房室ブロック、右脚ブロック、fQRS、ST-T異常も心イベント発生と関連があった。

#### 考察

本研究では、心病変による症状やイベントがない心外サルコイドーシス患者の25%に心電図異常を認め、さらに伝導障害、ST-T異常、fQRSといった心電図異常は心イベント発生と関連を認めた。

右脚ブロック、PR間隔延長といった軽度の伝導障害と心イベントの関連を認めたが、心サルコイドーシス患者で右脚ブロックの頻度が高いことはこれまでに知られている。完全房室ブロックは心サルコイドーシスで最も出現しやすい所見の一つで、本研究においてPR間隔延長は心イベント出現と関連があった。これらの伝導障害は、心サルコイドーシスで病変が起きやすい部位の一つである心室中隔基部で刺激伝導系が侵される初期に出現する可能性がある。しかし、心機能低下、高度の房室ブロック、一般人口での死亡率と関連がある左脚ブロックは、本研究では稀で心イベント出現と関連を認めなかった。

ST-T異常は心イベントを発症した患者の36%で認めた。ST-T異常は損傷した心筋を反映するとされ、本研究には心不全が出現したすべての患者で心不全に先行してST-T異常が出現した。また、心機能低下を来した患者の大部分の初回心電図でfQRSを認めた。fQRSは、もともと陳旧性心筋梗塞の癒痕心筋の存在下に認められたが心サルコイドーシスでも出現し、本研究でも心外サルコイドーシス患者の8%で認めた。さらに、fQRSは不整脈イベント予測に有用であるという報告があり、本研究では心室性不整脈を発症した4人のうち3人の初回心電図でfQRSが認められ、fQRSは心外サルコイドーシス患者で心イベント発生と関連が認められた。

これらの結果は心電図異常が心イベントの前に出現すること示唆しており、心電図異常を示す心外サルコイドーシス患者には、さらなる精密検査や注意深い経過観察が必要になると考えられた。

#### 審査結果の要旨

サルコイドーシスは多臓器に非乾酪性肉芽腫を形成する全身性疾患であるが、なかでも心病変は突然死や心機能低下をきたし、致命的となりうる。本研究では、心電図異常とサルコイドーシスによる心臓イベント発生の関連を、心外サルコイドーシス患者227人において前向き観察研究で調査した。

約6年の経過観察中に、11人(4.8%)が心イベントを発症した。11人すべてで心イベント出現前に心電図異常を認めた。そのうち9人は初回心電図でPR間隔延長、右脚ブロック、fQRS、ST-T異常といった心電図異常を認めた。残りの2人のうち1人は右脚ブロックと左脚前枝ブロックが心イベント出現の1年前に出現し、もう一人は心イベント出現の3年前にST-T異常が出現した。年齢、性

別で補正した多変量解析では初回心電図での高い心拍数、PR 間隔延長が心イベント発症と関連があった。QRS 間隔、補正 QT 間隔、QT 間隔は心イベントとは相関が見られなかった。1 度房室ブロック、右脚ブロック、fQRS、ST-T 異常も心イベント発生と関連があった。

本論文は「心電図異常が心イベントの前に出現すること示唆しており、心電図異常を示す心外サルコイドーシス患者には、さらなる精密検査や注意深い経過観察が必要になること」を示した点に、博士論文としての価値を認める。