

# 肺サルコイドーシスにおける心室遅延電位の検出および臨床的意義

淀川顕司\* 岩崎雄樹 清水 渉

心サルコイドーシスは脚ブロックや房室ブロックなどの伝導障害で発症することが多く、伝導異常を鋭敏に反映する加算平均心電図がその早期診断に有用である可能性がある。われわれは心電図正常の肺サルコイドーシス患者 74 例で加算平均心電図を記録分析し、その後の心イベントとの関連性を解析した。結果、29 名 (39.2%) が加算平均心電図において LP 陽性であった。平均 9.8 年のフォローアップ期間で LP 陽性例のうち 8 例が心イベントを発症した (完全房室ブロック 4 例、心室頻拍 2 例、心不全 2 例)。一方、心室遅延電位陰性群では 1 例のみ (心不全) であった。多変量解析の結果、LP のみが独立した危険因子であった (ハザード比 9.66, 95% 信頼区間 1.20–78.01,  $p = 0.033$ )。Kaplan-Meier 法を用いた解析では、LP 陽性患者は陰性患者に比し有意に心イベントを起こしやすい (log-rank,  $p = 0.004$ ) ことが判明した。以上の結果から、肺サルコイドーシスにおける心室遅延電位は、心イベントの早期予測に有用である可能性が示唆された。

(心電図, 2020; 40: 69-74)

## I. 背景

サルコイドーシスは本来予後良好な疾患であるが、ひとたび心サルコイドーシスを合併すると房室ブロック、致死性不整脈や心不全をきたし、予後不良に転じる。しかし、サルコイドーシス患者におい

て心合併症を早期に発見することは困難であることが多い。

心サルコイドーシスは脚ブロックや房室ブロックなどの伝導障害で発症することが多く、伝導異常を鋭敏に反映する加算平均心電図がその早期診断に有用である可能性がある。われわれは以前、明らかな心電図異常を有さない肺サルコイドーシスの多くで、加算平均心電図における心室遅延電位 (LP) を検出したことを報告した<sup>1)</sup>。今回われわれは、より多数の患者で長期にフォローすることにより、LP の臨床的意義を検討した<sup>2)</sup>。

**Keywords**

- 加算平均心電図
- サルコイドーシス
- 心病変

日本医科大学循環器内科  
 (〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5)  
 \*は責任者を示す

*Detection and Clinical Significance of Ventricular Late Potentials in Patients with Pulmonary Sarcoidosis*  
 Kenji Yodogawa, Yu-ki Iwasaki, Wataru Shimizu

2019年9月29日 原稿受領 / 2019年10月23日 掲載承認

## II. 対象と方法

対象は1996年4月から2010年12月までに日本医科大学付属病院を受診し、経気管支肺生検で肺サルコイドーシスと診断された心電図正常の患者74例(男性20例, 平均年齢 $55.4 \pm 14.5$ 歳). 心疾患の既往のある患者, ステロイドを内服中の患者は対象から除外した. 全例で加算平均心電図を記録分析し, 脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)やアンギオテンシン変換酵素(ACE), 心臓超音波検査での左室駆出率(LVEF)やホルター心電図における心室期外収縮(PVC)数などとともに, その後の心イベント(心血管死, 突然死, 完全房室ブロックや心室頻拍などの致死性不整脈の発生, 入院を要する心不全)との関連性を解析した.

加算平均心電図は全例シールドルーム内で記録を行った. 機種はSignal Processor DP1100(NEC社製)を用い, X, Y, Z誘導をノイズレベルが $0.2 \mu V$ 未満になるように加算平均し, 40~250 Hzの双方向性バンドパス・フィルターで処理した. 各波形をSimsonらによって開発された方法でベクトルマグニチュード波形を合成した<sup>3)</sup>.

LP陽性基準は, ① The filtered QRS duration (f-QRS)  $\geq 120$  ms, ② The root mean square voltage of the terminal 40 ms in the f-QRS complex ( $RMS_{40}$ )  $< 20$  mV, ③ The duration of low amplitude signals  $< 40$  mV ( $LAS_{40}$ )  $\geq 38$  msのうち2つ以上を満たすものとした.

統計には単変量・多変量解析にCox比例ハザードモデルを用いた. またイベント発生率の比較はKaplan-Meier法を用い, log-rank testで $p < 0.05$ を有意とした.

## III. 結果

29名(39.2%)が加算平均心電図においてLP陽性であった(表1). 図1にLP陽性の実例を示す. 平均9.8年のフォローアップ期間でLP陽性例のうち8例が心イベントを発症した(完全房室ブロック4例, 心室頻

表1 臨床背景(n = 74)

年齢(歳)	55.4 $\pm$ 14.5
男性	20
多臓器病変	
眼	20
皮膚	11
その他	4
ACE (IU/L)	19.7 $\pm$ 8.3
BNP (pg/ml)	13.7 $\pm$ 6.4
PVCs (beats/day)	21.2 $\pm$ 53.7
E/A比	1.1 $\pm$ 0.2
LVEF (%)	68.2 $\pm$ 5.7
LP	29
f-QRS (ms)	106.7 $\pm$ 13.3
$RMS_{40}$ ( $\mu V$ )	16.6 $\pm$ 9.5
$LAS_{40}$ (ms)	39.6 $\pm$ 12.5

拍2例, 心不全2例). 一方, 心室遅延電位陰性群では1例のみ(心不全)であった(表2, 3). 単変量解析では男性, LPが有意な心イベント発症の危険因子であったが, 多変量解析の結果, LPのみが独立した危険因子であった(ハザード比9.66, 95%信頼区間1.20-78.01,  $p = 0.033$ , 表4). Kaplan-Meier法を用いた解析では, LP陽性患者は陰性患者に比し有意に心イベントを起こしやすい(log-lank,  $p = 0.004$ , 図2)ことが判明した.

## IV. 考察

### 1. 加算平均心電図による心室遅延電位の検出

本研究では, 心電図正常の肺サルコイドーシスの約40%に心室遅延電位を認めた. 元来, サルコイドーシス患者において, 臨床的に心病変を合併する頻度は5%程度であるが, 剖検例では高頻度に心病変を認めると報告されている<sup>4)</sup>. また, 本邦でのサルコイドーシス剖検例の検討では, 実に58%に心病変を認めている<sup>5)</sup>.

今回肺サルコイドーシス患者に認めたLPは, 心電図変化に表れない, わずかな領域での炎症性肉芽種や線維化を反映している可能性がある.

以前のわれわれの報告では, ステロイド投与後にLPが消失する例もあることを示している<sup>6)</sup>が, 不変

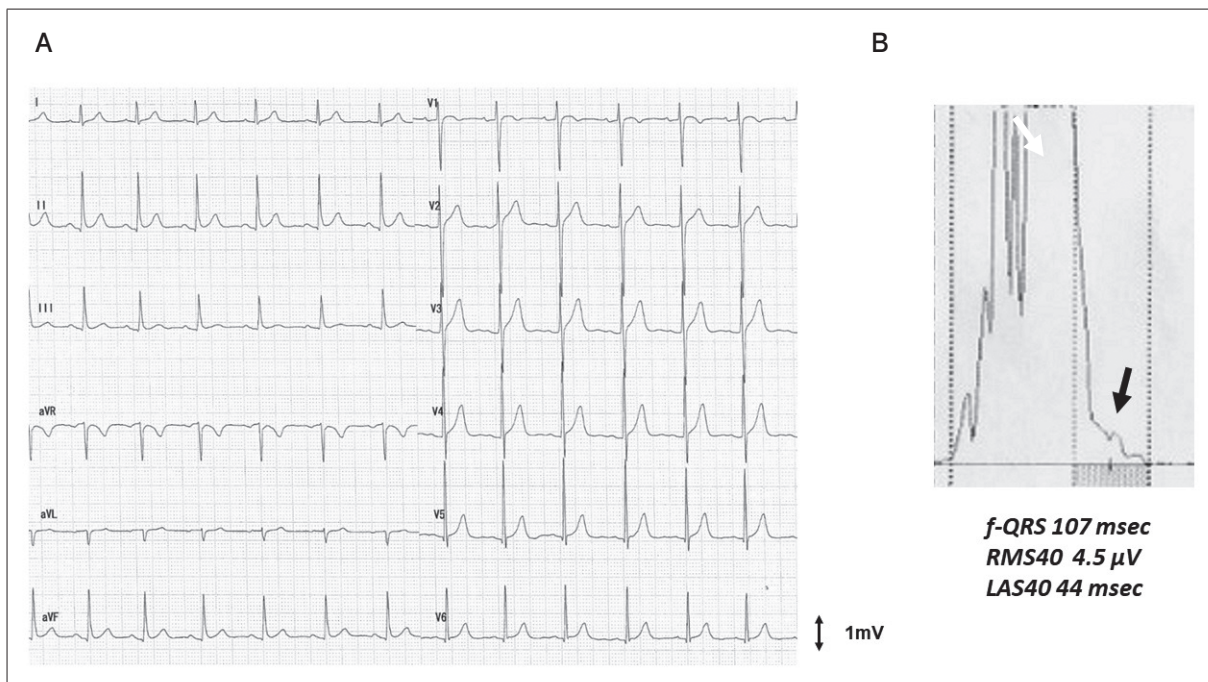


図1 LP陽性の実例

12誘導心電図では正常範囲であるが、加算平均心電図ではLPを認める(矢印).

表2 心イベント発生患者(1)

No.	年齢(歳)	性別	PVC (beats/day)	ACE (IU/L)	BNP (pg/ml)	E/A比	LVEF (%)	f-QRS (ms)	RMS <sub>40</sub> (μV)	LAS <sub>40</sub> (ms)
1	78	F	18	13.2	14	1.4	77	141	1.7	81
2	69	F	12	15.5	18	0.7	58	130	2.6	58
3	48	M	3	20.8	4.4	0.9	79	131	1.8	75
4	49	M	38	11.5	20	0.6	58	111	3.6	62
5	60	M	4	16.3	15.9	0.5	69	133	2.1	69
6	42	M	3	15.8	13.8	0.8	70	107	4.5	44
7	34	M	77	31.1	8.1	1.8	74	104	4.2	43
8	55	F	2	30.5	17.5	1.4	65	126	1.1	70
9	42	F	26	24.8	25.4	1.2	62	97	13.7	34

表3 心イベント発生患者(2)

No.	LP	他臓器病変	心イベント発生までの期間(年)	イベント発生時の症状	心イベント内容
1	+	皮膚	9.9	呼吸困難	心不全
2	+	—	6	めまい	完全房室ブロック
3	+	眼	9	呼吸困難	完全房室ブロック
4	+	皮膚	5.8	呼吸困難	完全房室ブロック
5	+	—	12	呼吸困難	心不全
6	+	—	2.5	失神	心室頻拍
7	+	眼	3	動悸	心室頻拍
8	+	眼	6.3	呼吸困難	完全房室ブロック
9	—	眼	11.1	呼吸困難	心不全

表4 Cox比例ハザードを用いた心イベント発生に関する各因子の単変量および多変量解析

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比(95% CI)	p値	ハザード比(95% CI)	p値
年齢(歳)	0.99(0.94-1.04)	0.621		
男性	3.76(1.01-14.02)	0.048	2.83(0.75-10.62)	0.124
眼病変	2.25(0.60-8.40)	0.227		
皮膚病変	1.63(0.34-7.89)	0.542		
PVC (beats/day)	1.00(0.99-1.01)	0.983		
ACE (IU/L)	0.97(0.90-1.06)	0.538		
BNP (pg/ml)	1.09(0.99-1.19)	0.088	1.08(0.98-1.18)	0.126
LVEF (%)	0.98(0.87-1.10)	0.685		
E/A	0.46(0.02-10.45)	0.624		
LP	8.61(1.42-90.54)	0.022	9.66(1.20-78.01)	0.033

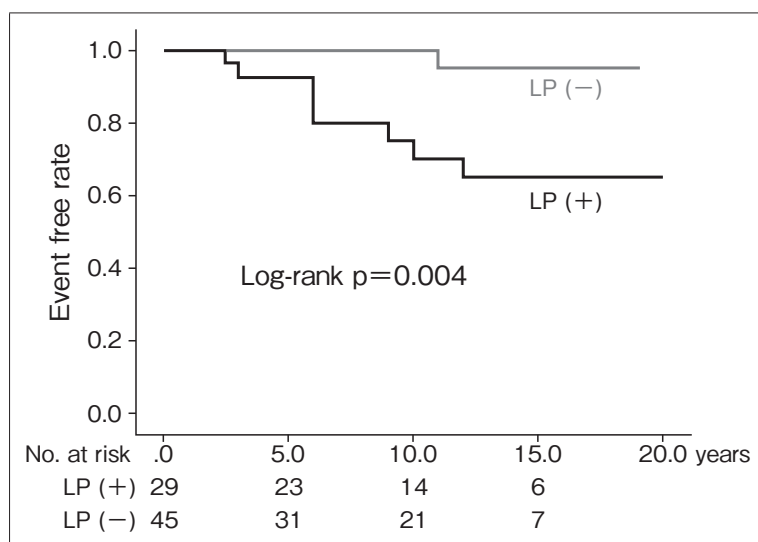


図2

Kaplan-Meier 曲線

LP陽性は陰性群に比し、有意に心イベントを発症した。

の症例もあり、実臨床においては炎症性肉芽種と線維化の両者が混在しているものと思われる。

## 2. サルコイドーシスにおける心病変早期診断の重要性

サルコイドーシスでは心病変の有無が予後に直結するため、その早期診断・治療は極めて重要である。Chiuらはステロイド治療を行った心サルコイドーシス43例を検討し、LVEF30%以上であれば心機能を改善させうるが、30%未満の低心機能患者では改善がなかったことを報告している<sup>7)</sup>。すなわち、心病変が進行すると線維化が進行するため、ステロイドの効果も期待できなくなると考えられる。したがっ

て、心病変の早期診断は重要な課題であるが、現時点では早期診断に有用なモダリティは確立されていない。

## 3. 心サルコイドーシス早期診断における加算平均心電図の可能性

これまで、肺サルコイドーシスにおけるLPが予後予測に有用か否かは不明であったが、今回われわれは患者を平均約10年と長期にフォローすることによって、LPを有する患者は有意に心イベントを起こしやすいことを明らかにした。このことは、肺サルコイドーシスを管理していくうえで、極めて有用な情報であると考えられた。今後はLPの経時的変化

など、より詳細な検討、また positron emission tomography (PET) や心臓 magnetic resonance imaging (MRI) なども含めた病態の検討が必要である。

## V. 結 論

肺サルコイドーシスにおける心室遅延電位は、心イベントの早期予測に有用である可能性が示唆された。

## 付記

本稿は、第19回鈴木謙三記念医科学応用研究財団助成による日本不整脈心電学会論文賞を受賞した論文をもとに総説としてまとめたものである。なお、図については受賞論文より引用させていただいた。

## 受賞論文

Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, Iwasaki YK, Hayashi M, Miyauchi Y, Azuma A, Shimizu W : Prognostic significance of ventricular late potentials in patients with pulmonary sarcoidosis. *Heart Rhythm*, 2018 ; 15 : 798-802

## [文 献]

- 1) Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, et al. : Non-invasive detection of latent cardiac conduction abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis. *Circ J*, 2007 ; 71 : 540-545
- 2) Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, Iwasaki YK, Hayashi M, Miyauchi Y, Azuma A, Shimizu W : Prognostic significance of ventricular late potentials in patients with pulmonary sarcoidosis. *Heart Rhythm*, 2018 ; 15 : 798-802
- 3) Simson MB : Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*, 1981 ; 64 : 235-242
- 4) Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH : Cardiac sarcoid : a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation*, 1978 ; 58 : 1204-1211
- 5) Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, et al. : Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1976 ; 278 : 455-469
- 6) Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, et al. : Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2011 ; 16 : 140-147
- 7) Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, et al. : Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*, 2005 ; 95 : 143-146

## Detection and Clinical Significance of Ventricular Late Potentials in Patients with Pulmonary Sarcoidosis

Kenji Yodogawa, Yu-ki Iwasaki, Wataru Shimizu

Department of Cardiovascular Medicine, Nippon Medical School

Early detection of cardiac involvement in sarcoidosis is difficult but important to achieve optimal treatment. Signal-averaged electrocardiography (SAECG) can detect subtle cardiac electrical abnormalities known as late potentials (LPs) and would be useful for the early diagnosis of cardiac involvement. We prospectively studied 74 patients with pulmonary sarcoidosis without overt electrocardiographic abnormalities. All participants underwent SAECG, cardiac echocardiography, and 24-hour ambulatory Holter monitoring. Serum angiotensin-converting enzyme and B-type natriuretic peptide levels were also evaluated. We followed up these patients to evaluate the incidence of cardiac events including cardiac death, arrhythmias, and heart failure requiring hospital admission. Of the studied population, 29 patients (39.2%) had detectable LP. During a mean follow-up period of 9.8 years, 8 patients with LPs had cardiovascular events, including development of complete atrioventricular block (n=4), ventricular tachycardia (n=2), and heart failure (n=2). Only 1 of 45 patients without LP developed cardiac event (heart failure). Multivariate analyses revealed that LPs were associated with an increased risk of developing cardiac events (hazard ratio 9.66 ; 95% confidence interval 1.20-78.01 ; p = .033) whereas age, sex, serum angiotensin-converting enzyme and B-type natriuretic peptide levels, number of premature ventricular contractions on 24-hour Holter monitoring, and echocardiographic parameters were not associated with subsequent cardiac events. SAECG may be useful for the early detection of cardiac sarcoidosis and could be used as a screening test for further risk stratification.

**Keywords :** Signal-averaged ECG, Sarcoidosis, Cardiac involvement