

## 要旨

特発性拡張型心筋症 (idiopathic dilated cardiomyopathy: IDCM)は左心室 (left ventricular: LV)内腔の拡大と心筋収縮不全を特徴とする疾患であり、心ポンプ失調からなる心不全や致死性不整脈などによる心臓死を惹起する。IDCM は遺伝性と後天性の混合した疾患群であり、定義はLVの形態的および機能的分類に基づいている。多くは進行性の転機をたどり、心臓移植レシピエントの大部分を占める予後不良な疾患である。

1990年代より登場した $\beta$ 遮断薬をはじめとする神経体液性因子調整薬により、IDCMの予後は飛躍的に改善したが、同時に新たな課題に直面している。つまり、IDCM患者の中に神経体液性因子調整薬により予後改善の恩恵を受けるレスポナーと、そうでないノンレスポナーの存在が顕在化してきたことである。近年、IDCMをはじめとする心筋収縮不全に関する研究により、レスポナーにおいては、治療開始後に左室逆リモデリング (left ventricular reverse remodeling: LVRR)と呼ばれるLV径の縮小と心筋収縮能の改善を認めることが知られている。しかしながら、LVRRへ至る臨床経過やその予測に関する研究は不十分であり、未解明な部分が多い。

そこで、本学位研究では、IDCMにおけるLVRRとその後の遠隔期予後との関係に関し、LVRR出現時期に着目し検討を行った。臨床研究としてIDCM患者における1) 至適薬物療法 (optimal pharmacotherapy: OPT)後LVRRの出現時期と予後との関係の検討、2) 心筋イメージングから予測するLVRR出現時期の検討、を企画した。

## 研究 I. IDCM 患者における OPT 後 LVRR の出現時期と予後との関係の検討

【背景】LVRRはIDCM患者における遠隔期のリスク層別化を行う上で、重要な予後良好因子とされる。LVRR出現時期は患者ごとに様々であるが、そのことが持つ臨床的意義は明らかではない。

【目的】IDCM患者におけるLVRR出現時期と遠隔期予後の関連を検討する。

【方法】1996-2011年、当科に入院しIDCMと診断され、OPTが開始された連続264例のうち心エコー図の解析が不可能であった41例、初回入院中に死亡した4例、心エコー図による経過観察期間中に心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy: CRT)を追加導入された12例を除外した207例を解析対象とした。LVRRは36ヶ月までの心エコー図での経過観察期間中に認めた、左室駆出分画 (left ventricular ejection fraction: LVEF)の10%以上の改善および左室拡張末期径係数 (left ventricular end-diastolic dimension index: LVEDDi)の10%以上の改善と定義した。対象患者はLVRR出現時期により次の3グループに群分けされた。1) Early LVRR群: LVRRを12ヶ月以内に認めた患者群、2) Delayed LVRR群: Early responder群を除きLVRRを36ヶ月までに認めた患者群、3) No LVRR群: 36ヶ月までにLVRRを認めなかつ

た患者群。主要エンドポイントは、心不全増悪入院、致死性心室性不整脈、または、全死亡の複合エンドポイントとした。

【結果】LVRRは全対象患者の52%にあたる108例で認めた。その内訳は、Early LVRR群: 83例(40%)、Delayed LVRR群: 25例(12%)、No LVRR群: 99例(48%)であった。主要エンドポイントに対するイベント回避率は、Delayed LVRR群がNo LVRR群に対し有意に高かったが( $P = 0.001$ )、Early LVRR群のDelayed LVRR群に対する優位性は認めなかった( $P = 0.743$ )。Early LVRR群を除いた(Delayed LVRR群+No LVRR群)124例を対象に、Delayed LVRR群を予測する6ヶ月時点でのLVEF改善率( $\Delta$ LVEF)およびLVEDDi改善率( $\% \Delta$ LVEDDi)に関するReceiver operating characteristic曲線を比較すると、Area under curveはそれぞれ $\Delta$ LVEF: 0.640、 $\% \Delta$ LVEDDi: 0.820であり、 $\% \Delta$ LVEDDiの $\Delta$ LVEFに対する優位性が認められた( $P = 0.038$ )。

【結語】IDCM患者のうち12%に認めるDelayed LVRRは、40%に認めるEarly LVRRに劣らず遠隔期予後良好因子であり、Early LVRRを認めなくとも、治療初期にLVEDDiの縮小をきたす症例はDelayed LVRRを認める可能性が高い。

## 研究II. IDCM患者における心筋イメージングから予測するLVRR出現時期の検討

【背景】IDCM患者のリスク層別化の指標として、心筋線維化を反映する心臓核磁気共鳴画像法におけるガドリニウム遅延造影 (late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance imaging: LGE-cMRI)が有用であることが報告されており、LVRR出現時期とLGE-cMRIの関係を明らかにすることで日常診療に有用なリスク層別化指標となりうる。

【目的】IDCM患者におけるLGE-cMRIとLVRR出現時期の関係を検討する。

【方法】1996-2012年、当科に入院しIDCMと診断され、OPTが開始された連続271例のうち心エコー図の解析が不可能であった45例、初回入院中に死亡した4例、心エコー図による経過観察期間中にCRTを追加導入された12例を除外した214例を解析対象とした。LVRRは、36ヶ月までの心エコー図での経過観察期間中に認めた、LVEFの10%以上の改善およびLVEDDiの10%以上の改善と定義した。対象患者はLVRR出現時期により次の3グループに分けられた。1) Early responder群: LVRRを12ヶ月以内に認めた患者群、2) Late responder群: Early responder群を除きLVRRを36ヶ月までに認めた患者群、3) Non responder群: 36ヶ月までにLVRRを認めなかった患者群。主要エンドポイントは心不全増悪入院、致死性心室性不整脈、または全死亡の複合エンドポイントとし、研究Iの結果との相同性を確認した。続いて、治療開始時LGE-cMRIの解析が可能であった66例(23%)に対し、各群とLGE陽性率、LGE陽性範囲(LGE%area)につき検討した。

【結果】Early responder群: 59例(28%)、Late responder群: 56例(26%)、Non responder群: 99

例 (46%)であった。治療開始後の経過観察時点におけるバイタルサインや血液検査所見、および治療内容を含めた多変量比例ハザードモデルにおいて、Early responder 群 (hazard ratio [HR] 0.26, 95% confidence interval [CI] 0.09-0.61;  $P < 0.001$ )、Late responder 群 (HR 0.30, 95%CI 0.12-0.62;  $P < 0.001$ )に分類されることは、独立した主要エンドポイント回避の予測因子であった。各群と LGE-cMRI の関係における検討では、Late responder 群および Non responder 群では Early responder 群に対し LGE 陽性率が高かった (Late responder 群: 65%、Non responder 群: 83%、Early responder 群: 23%;  $P < 0.001$ )。一方、LGE%area は Early responder 群および Late responder 群において Non responder 群より小さかった ( $2 \pm 3\%$ ,  $4 \pm 3\%$  vs.  $12 \pm 10\%$ ,  $P < 0.001$ )。

【結語】 LGE-cMRI が陽性であることに加え、LGE%area に着目することで、LVRR 達成時期に着目した IDCM 患者層別化が可能となりうる。