

学位論文

「拡張型心筋症における左室逆リモデリングの予測因子の検討」

DM 10002 石井 俊輔

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 循環器内科学
指導教授 阿古 潤哉

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

この四半世紀、拡張型心筋症 (DCM)を代表とした心不全治療は飛躍的に発展した。しかし、未だ難治性疾患であることに変わりはなく、現在でも本邦においては心臓移植レシピエントの大半を占める。そこで、患者個々に合わせた治療が求められるが、その実践には予後予測指標が重視される。近年、左室径の縮小と収縮能の改善、すなわち、左室逆リモデリング (LVRR)に注目が集まっている。これは強力な正の予後規定因子であることが報告されるが、完全には解明されていない。

そこで本学位研究では、DCM における予後予測指標に関する検討を行った。臨床研究として 1) 心不全急性増悪期の心拍数と LVRR に関する検討、2) 心筋組織性状から予測する LVRR の検討、を企画した。

研究Ⅰ．心不全急性増悪時の心拍数と LVRR の関連

【背景】心拍数は、循環器疾患のみならず一般的な生命予後における予測因子であるとの報告がある。心不全においても、心拍数、特に頻脈が予後悪化要因として着目されてきた。しかし、その報告のほとんどは、慢性安定期における検討である。

【目的】心不全増悪イベント時の心拍数と長期予後としての心機能改善度の関連を検討する。

【方法および結果】2002～10 年に初発急性心不全にて当科に入院し、DCM と診断され至適薬物療法が開始された連続 78 例を対象とした。入院時、 β 遮断薬導入時、退院時、1 年後の 4 時点に各種臨床指標の抽出を行った。入院時心拍数の中央値である 113/分で 2 群に分けたうえで、心エコー図で評価した 1 年間の左室駆出率 (LVEF)および左室拡張末期径 (LVDd)の変化を各群間で比較した。入院時の BNP 値や心エコー図指標、心筋生検から評価した心筋線維化率、退院時の薬物加療などの患者背景に両群間で有意差は認められなかった。 β 遮断薬導入による心拍数変化は同等であるにも関わらず、1 年後の左室形態変化をみると、入院時心拍数が 113/分以上の群 ($n = 40$; H 群)は、100/分未満の群 ($n = 38$; L 群)に比して、LVEF が有意に改善し (57 ± 11 vs. $46 \pm 12\%$, $P < 0.001$)、LVDd も有意に縮小した (55 ± 8 vs. 61 ± 10 mm, $P < 0.01$)。Kaplan-Meier 曲線においても H 群は L 群に比し有意に心血管イベントが少なかった ($P = 0.038$)。さらに、重回帰分析を用いた検討においても、初回急性心不全入院時の心拍数のみが、1 年後の左室駆出率の改善と関わる独立した規定因子であった。

【結語】急性心不全入院時の心拍数は、慢性期とは異なり、頻脈症例ほど有意な LVRR がみられた。

研究Ⅱ．心筋組織所見と LVRR の関連

【背景】心不全治療下での LVRR および予後の予測因子として、心筋線維化を反映する心臓 MRI 遅延造影 (CMR-LGE)が強烈な存在感を持ち始めている。しかし、組

織像の gold standard として君臨してきた心内膜心筋生検との対比は少ない。さらに、心筋生検が評価できる線維化以外の組織変性の意義検討は皆無に近い。

【目的】 DCM 例における心筋組織性状と LVRR の関連を検討する。

【方法および結果】 1996-2011 年に左室心内膜心筋生検を経て DCM と診断され、至適薬物療法が開始された連続 162 例を対象とした。退院時および 1 年後に心エコーによる評価を行い、LVRR の有無を確認した。本研究における LVRR の定義は、LVEF 10%以上の改善および左室拡張末期径係数 10%以上の縮小とした。また、心筋生検の組織所見は、間質性線維化、肥大、空胞変性、筋原線維の粗鬆化の 4 つの項目をそれぞれ 4 段階の半定量評価で行った。至適薬物療法開始後 1 年間で 78 例 (48%) に LVRR が認められ、Kaplan-Meier 曲線による検討でも LVRR の達成は良好な予後を示した ($P < 0.001$)。LVRR の独立した予測因子は、QRS 幅 ($P = 0.034$)、 β 遮断薬の内服量 ($P = 0.009$)に加えて、心筋生検所見においては、線維化度でなく、空胞変性と粗鬆化からなる心筋細胞変性度であった ($P = 0.003$)。さらに、心筋生検と同時期に CMR が施行された 78 例における追加検討では、CMR-LGE と心筋生検の線維化度との相関関係は認められず、LVRR の予測因子の検討では、QRS 幅 ($P = 0.032$)、心筋細胞変性度 ($P = 0.010$)に加えて CMR-LGE が LVRR の独立した予測因子であった ($P < 0.001$)。

【結語】 DCM における標準治療後の LVRR と予後を予測する線維化指標として、LGE は EMB より有用であった。EMB による組織評価が有する予後予測能としての意義は、従来強調されてきた線維化の評価ではなく、むしろ心筋細胞変性をはじめとする心筋実質の評価に基づいていた。

目次

	頁
0. 序論 -----	1
1. 研究Ⅰ．心不全急性増悪時の心拍数と左室逆リモデリングの関連 -----	1
1-1. 背景 -----	1
1-2. 目的 -----	1
1-3. 方法 -----	1
1-3-1. 対象 -----	1
1-3-2. 各評価項目の評価方法 -----	2
1-3-3. 統計解析 -----	3
1-4. 結果 -----	3
1-4-1. 入院時患者背景 -----	3
1-4-2. 心拍数および左室機能の経時的変化 -----	3
1-4-3. LVRR および長期予後の予測因子の検討 -----	4
1-5. 考察 -----	4
1-5-1. 既存の報告と対比した急性心不全時の心拍数の意義 -----	4
1-5-2. 運動負荷試験に類似する急性心不全入院時の心拍反応 -----	5
1-5-3. 頻脈誘発性心筋症の病態生理を考慮した増加した心拍数の意義 -	6
1-5-4. 臨床的意義 -----	6
1-5-5. 限界 -----	7
1-6. 結語 -----	7
2. 研究Ⅱ．心筋組織所見と左室逆リモデリングの関連 -----	8
2-1. 背景 -----	8
2-2. 目的 -----	8
2-3. 方法 -----	8
2-3-1. 対象 -----	8
2-3-2. 心エコー図評価と LVRR および心血管イベントの定義 -----	9
2-3-3. 心内膜心筋生検標本の組織学的評価 -----	9
2-3-4. CMR-LGE の評価 -----	9
2-3-5. 統計解析 -----	9
2-4. 結果 -----	10
2-4-1. 全研究集団における LVRR と予後の予測因子 -----	10
2-4-2. CMR-LGE が施行されたサブグループの解析結果 -----	10
2-5. 考察 -----	11
2-5-1. LVRR の予測因子 -----	11
2-5-2. 心内膜心筋生検および CMR-LGE によって評価した心筋線維化 --	11
2-5-3. 心内膜心筋生検による心筋組織性状の評価の重要性 -----	12

2-5-4. 臨床的意義 -----	
2-5-5. 限界 -----	12
2-6. 結語 -----	13
3. 総括 -----	13
4. 今後の課題 -----	13
5. 謝辞 -----	13
6. 参考文献 -----	14
(7. 図表 -----)	18

0. 序論

この四半世紀、拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy; DCM)を代表とした心不全治療は飛躍的に発展した。しかし、未だ難治性疾患であることに変わりはなく、現在でも本邦においては心臓移植レシピエントの大半を占める。そこで、患者個々に合わせた治療が求められるが、その実践には予後予測指標が重視される。近年、治療介入に伴う左室径の縮小と収縮能の改善、すなわち、左室逆リモデリング (left ventricular reverse remodeling; LVRR)に注目が集まっている。これは強力な正の予後規定因子であると報告されるが、完全には解明されていない。

そこで本学位研究では、DCM における予後予測指標に関する検討を行った。臨床研究として、1) 心不全急性増悪時の心拍数と LVRR に関する検討、2) 心筋組織所見と LVRR に関する検討、を企画した。

1. 研究 I . 心不全急性増悪時の心拍数と左室逆リモデリングの関連

1-1. 背景

安静時心拍数の増加は、一般住民における全死亡率および心血管死亡率と強く関連している¹⁾。ヒト不全心筋においては、心拍数が増加するにつれて発生張力が低下 (negative force-frequency)し²⁾、さらに、酸素消費量の増加や、拡張期時間の短縮による相対的虚血を導くと報告される³⁾。今日までに、増加した心拍数を減少させることは、エネルギー供給を促進し、エネルギー消費を低減することによって⁴⁾、心筋収縮能を改善させ⁵⁾、心不全患者における心血管転帰を改善することが示された。したがって、増加した心拍数は慢性心不全においても強力な予後不良因子と考えられている⁶⁾。一方、安定期の心拍数が広く検討されているのとは対照的に、急性心不全の際の心拍数の臨床的意義はほとんど検討されていない⁷⁾。

LVRR は、心室容量の減少と心臓形態の正規化の両方を特徴としており、心ポンプ機能の飛躍的な向上に加え予後改善につながる。この LVRR という概念は、予後改善を目的とした β 遮断薬⁸⁾ や心臓再同期療法の治療研究⁹⁾ の結果から得られ、比較的早期に患者の予後を予測できる指標として注目が集まっている。これまでも、長期管理におけるリスクの層別化を目的として、治療前の早期の臨床指標から LVRR を予測する検討がなされたが、完全には解明されていない。

1-2. 目的

本研究では初発急性心不全時の入院時心拍数と、LVRR および心血管イベントとの関連を検討した。

1-3. 方法

1-3-1. 対象

2002 年から 2010 年に、初発急性心不全で当院に入院し、非虚血性拡張型心筋症 (non-ischemic DCM; NIDCM) と診断された 106 例を対象とした。急性心不全の診断は、胸部 X 線および心エコー図などを含む臨床検査と、Framingham 診断基準¹⁰⁾を用い、少なくとも 2 人の経験豊富な循環器内科医によって判断された。NIDCM は、心エコー図で、1) 左心室駆出分画率 (LV ejection fraction; LVEF) < 40%、2) 左室拡張末期径 (LV end-diastolic dimension; LVDd) > 55 mm、3) 左室壁厚 < 12 mm、を満たし、冠動脈造影および左室心内膜心筋生検によって 2 次性心筋症を除外したのちに診断された。入院中に死亡した 2 例の患者は、遠隔期の心エコー図の評価が不可能であったため、本研究から除外した。また、頻脈誘発性心筋症の関与を排除する目的に、上室性または心室性不整脈を合併した 28 例の患者は除外し、洞調律の患者のみを対象とした。最終的に、78 例の患者を本研究対象として選択した。心不全治療は、治療指針に沿って行われ¹¹⁾、利尿薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤 (angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACEI) またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) に加え β 遮断薬治療が導入された。 β 遮断薬は、心拍数 60 未満の徐脈、収縮期血圧 90 未満の低血圧、高度房室ブロックの出現、めまいなどの自覚症状がない限り、日本国内での目標用量まで増量された (カルベジロール 20 mg / 日、ビソプロロール 5 mg / 日)。各薬剤の用量は同等の投与量となるよう、以下のように換算した。 β 遮断薬の用量はカルベジロール等量で換算し (ビソプロロール、0.2)、ACEI はエナラプリルで換算 (ペリンドプリル、0.4; リシノプリル、1; テモカプリル、0.4)、ARB はカンデサルタンで換算 (ロサルタン、6.25; バルサルタン、10; テルミサルタン、5; オルメサルタン、2.5)、アルドステロン拮抗薬はスピロノラクトンで換算 (エプレレノン、1) とした¹²⁾。全症例において包括的な心臓リハビリテーションが可能な限り早期に開始され、必要な臨床データは 2011 年末まで収集した。なお、本研究は、北里大学医学部倫理委員会の承認の下に遂行された。

1-3-2. 各評価項目の評価方法

胸部 X 線や血液検査などを含む全ての臨床データは、急性心不全入院時、 β 遮断薬導入前、退院時および 1 年後に抽出した。入院時の項目は、急性心不全に対する初期治療を開始する前の救急室で計測された。本研究における主要評価項目となる LVRR の観察は心エコー図を用い、経胸壁アプローチで行われ、可能な限り経験豊富な同じ検者によって繰り返された。胸骨左縁長軸像で、LVDd、左室収縮末期径、左房径、左室壁厚を測定し、LVEF は、心尖部四腔像および二腔像から modified Simpson 法を用いて算出した。入院中に、2 次性心筋症を鑑別する目的に左室心内膜心筋生検が行われ、少なくとも 3 つの心筋組織が左室後壁から採取された。組織切片はマッソントリクローム染色が行われ、心筋線維化率を画像解析ソフト (Lumina Vision、三谷、日本) を用いて分析した。心筋線維化率は、心筋の

総面積に対する結合組織面積の割合として計算した¹³⁾。本研究における副次評価項目となる心血管イベントは、1) 突然死、2) 心不全増悪による再入院、3) 重大な心室性不整脈 (major ventricular arrhythmias; MVAs)とした。突然死は、NYHA 心機能分類 I-III の安定した状態において、症状出現から 1 時間以内の死亡か睡眠中の死亡と定義し、MVAs は心室細動もしくは血行動態が不安定となるか、30 秒以上持続する心室頻拍と定義した。

1-3-3. 統計解析

対象患者は、急性心不全入院時の心拍数の中央値によって 2 群に分けた。群間比較には Chi square 検定、Mann-Whitney U 検定、Student's t 検定を用い、心血管イベント回避率は、Kaplan-Meier 曲線、Log-rank 検定によって検討した。さらに、LVEF の 1 年間の変化量を目的変数に置き、重回帰分析を用いて 1 年後の LVRR を予測した。受信者動作特性 (receiver operating characteristic; ROC) 曲線を用い、1 年後の LVEF $\geq 55\%$ となることを予測するための入院時心拍数のカットオフレベルを測定した。全ての値は平均値 \pm 標準偏差あるいは n (%) として記載し、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。また、統計解析ソフトとして、JMP 9.0 (SAS Institute inc, NC, USA) を使用した。

1-4. 結果

1-4-1. 入院時患者背景

患者背景を表 1 に示す。全体の年齢は 54 ± 14 歳、74% が男性であった。87% が NYHA 心機能分類 IV の急性心不全で入院し、左室駆出率は $28 \pm 9\%$ と高度に低下していた。約半数に高血圧の既往があり、15 例が入院前に降圧剤の処方を受けていた。入院時心拍数の中央値 (113/分) に基づいて 2 群に分けた (H 群: ≥ 113 /分、L 群: < 113 /分)。血清脳性ナトリウム利尿ペプチド (B-type natriuretic peptide; BNP) 値や血清ノルエピネフリン値、LVEF、心筋線維化率、薬物加療に両群間で有意差は認められなかった。H 群は入院時心拍数が高く (126 ± 12 vs. 96 ± 17 /分, $P < 0.001$)、収縮期血圧が高く (154 ± 47 vs. 133 ± 29 mmHg, $P = 0.020$)、初期加療に人工呼吸器を必要とした頻度が有意に高かった (28 vs. 5% , $P = 0.029$)。

1-4-2. 心拍数および左室機能の経時的変化

本研究は初発急性心不全患者を対象としたため、入院前に神経体液性因子調整薬を処方されていた患者は少なかった。 β 遮断薬療法は、心不全が安定化した後に開始され (第 12 ± 9 病日)、退院時まで増量された (第 31 ± 12 病日)。カルベジロール換算で 12.0 ± 8.1 mg/日まで増量され、両群間で有意差は認められなかった。さらに、ほぼ全ての患者に、ACEI または ARB が処方された。そして約半数はアルドステロン拮抗薬が処方された。エナラプリル、カンデサルタン、およびスピロ

ノラクトン換算した処方量に両群間で有意差は認められなかった (表 1)。入院時心拍数は両群で大きく異なっていたが、 β 遮断薬導入時、退院時、1 年後は同等の推移を示し、 β 遮断薬導入後の心拍数減少の程度は両群間で有意差は認められなかった (図 1a)。入院期間中の LVEF と LVDd の経時的変化は類似していたにも関わらず、1 年後の左室機能は L 群に比べて H 群でより有意に改善した (図 1b、c)。さらに、入院時心拍数は、1 年間の LVEF の変化量と有意に相関していた ($r = 0.50$ 、 $P < 0.001$ 、図 2)。

1-4-3. LVRR および長期予後の予測因子の検討

LVRR の予測因子の検討として行った回帰分析を表 2 に示す。単回帰分析では、入院時の高い心拍数および高い収縮期血圧、退院時の高い血清ナトリウム値、小さい左房径、小さい左室拡張末期径が 1 年後の LVRR に有意に関連することが示された。これらの因子を包含した多変量解析では入院時心拍数のみが、1 年後の LVRR の独立した予測因子であることが示された ($\beta = 0.396$ 、95%信頼区間 0.089 ~ 0.481、 $P = 0.005$)。また、1 年後に LVEF $\geq 55\%$ (正常域) に達することを予測する ROC 曲線は、入院時心拍数 112 回/分をカットオフとして、AUC 0.74 と有用な予測因子となることが示された (図 3)。さらに、Kaplan-Meier 曲線では、L 群に比較して H 群が、有意に心血管イベントが少ないことが示された ($P = 0.038$) (図 4)。

1-5. 考察

1-5-1. 既存の報告と対比した急性心不全時の心拍数の意義

これまでの急性心不全を対象とした数少ないレジストリの中では、急性心不全入院時の高い心拍数は予後不良要因であると報告される。例えば、OPTIMIZE -HF 試験においては、入院時の高い心拍数、低い収縮期血圧、高い血清クレアチニン値、低い血清ナトリウム値、高齢は、院内死亡率と関連していると報告した⁷⁾。ADHERE 試験では、低い収縮期血圧、高い血清尿素窒素値、高い血清クレアチニン値ほど強い因子ではないが、高い心拍数も同様に予後不良因子であると報告した¹⁴⁾。さらに、Aronson らは、高い心拍数、高い血清尿素窒素値、低い血清ナトリウム値、高齢が急性心不全患者の予後の独立した予測因子であることを示した¹⁵⁾。本研究は、既存の報告とは対照的に、急性心不全時の増加した心拍数が、良好な経過を示す因子であることを初めて示した。既存の報告と矛盾するこの結果は、いくつかの要因に相違があることを考慮する必要がある。第一に本研究は、一部の既存の報告が示した入院中の死亡という短期予後ではなく、1 年後の LVRR、およびその後の長期予後を焦点とした。我々の知る限り、急性心不全増悪時の早期の臨床指標を用いて、長期予後を予測できる指標を示す報告はない。第二に、本研究の主要評価項目である LVRR は、上記の急性心不全を対象としたレジストリにおいては調査されていない。第三に、他の 2 次性心筋症から派生する

幅広い変動を避けるため NIDCM のみを対象とした。第四に、前述した既存の報告と比較して入院時心拍数の平均値に大きな差があった。本研究の入院時心拍数が 111 ± 21 /分であったのに対し、OPTIMIZE-HF 試験は 87 ± 22 /分、Aronson らの報告は 84 ± 16 /分であり、本研究集団の入院時心拍数は明らかに高値を示していた。急性心不全時の心拍数は、初期治療などによって大きく変動し、心拍数測定タイミングは重要である。事実、本研究集団においても、初期加療開始後には急速に徐拍化し、病棟入室時の心拍数は 101 ± 17 拍/分に減少した。しかし、既存の急性心不全レジストリでは心拍数測定の正確なタイミングは記載されていない。第五に、本研究集団は初発急性心不全を対象としたため、入院前から心拍数に關与する β 遮断薬の処方を受けていた患者が非常に少なかった^{7, 14, 15}。

1-5-2. 運動負荷試験に類似する急性心不全時の心拍反応

β 遮断薬の有用性は複数の要因が関わっていると考えられているが、その一つに心拍数の減少があり、心拍数減少効果と左室駆出率の改善の密接な関連を示した報告もある。また最近では、心拍数を選択的に減少させる I_f チャンネル抑制薬 (イバブラジン) においても、心拍数の減少そのものが、予後改善に繋がったと報告される^{6, 16}。我々の研究では、急性心不全時の心拍数が頻脈であるほど、その後の LVRR を導いた。ここで、退院時には目標心拍数へ向け薬物加療が強化されたため、心拍数減少の程度が LVRR や予後と関連したとの指摘もあろう。しかし、本研究において注目すべきことは、LVRR が β 遮断薬による心拍数減少効果とは独立していることである。入院時の心拍数の中央値で分けた 2 群は、 β 遮断薬導入時には、心拍数はほぼ同等であり (80 ± 11 vs. 79 ± 10 拍/分, $P = 0.768$)、 β 遮断薬による心拍数減少効果も同等であった (-15 ± 9 vs. -15 ± 10 拍/分, $P = 0.906$) (図 1)。また、心不全予後を改善させることが報告される、ACEI、ARB、アルドステロン拮抗薬 (17-19) の処方、両群間で有意差はなく、これらのことは本研究結果が前提として、これまで数多く報告される薬物加療と心不全予後との関連に関する研究とは独立していることを裏付ける。

交感神経の慢性的な活性化は、心筋における酸素消費量を増加させ、肥大を促進し、線維化を促進する。従って、心不全患者においては交感神経活性が亢進するほど予後不良であることが報告され²⁰、 β 遮断薬による交感神経への介入は慢性期心不全治療の中心に位置づけられている。一方で、急性期には交感神経の興奮と副交感神経の抑制で心拍数が上昇し、運動時の心拍数上昇と類似する。運動負荷時においては、負荷に伴った満足な心拍上昇が得られないことを *chronotropic incompetence* と言い、運動耐容能の低下や心血管死の増加と関連していると報告される²¹⁻²⁵。心不全慢性期においては、高い心拍数が有害であることは明らかであるが、急性心不全時にはむしろ良好な心拍反応を示し、運動負荷時同様良き指標になるのではないかと考えられた。

1-5-3. 頻脈誘発性心筋症の病態生理を考慮した増加した心拍数の意義

NIDCM の LVRR を考える上で、頻脈誘発性心筋症の関与は常に念頭に入れるべきである。頻脈誘発性心筋症は、慢性の頻脈性不整脈によって左室壁運動低下と拡張が引き起こされ、心拍数の正常化によって改善する可逆性左室機能障害として特徴づけられる²⁶⁾。一般的に洞性頻脈時は除外され、上室性または心室性の頻脈性不整脈が先行する際に用いられる疾患名である。本研究では、頻脈誘発性心筋症の病態関与を可能な限り除外する目的で、洞調律の患者のみを対象とした。さらに、頻脈誘発性心筋症は、頻脈による一時的な左室機能障害であって、器質的な心筋傷害が元々存在するものではないが、本研究においては LVEF が改善し正常化した症例でさえも明らかな心筋線維化が確認された。したがって、我々の研究は、頻脈誘発性心筋症に関するこれまでの研究とも異なるものである。頻脈誘発性心筋症の原因は十分明らかとはなっていないが、いくつかの可能性が提案されており、心室機能障害の重症度は頻脈持続時間と最大心拍数に関連すると考えられている。本研究の結果は、急性心不全時の病的な頻拍を速やかに正常化させる治療戦略を否定するものではないことを付言しておきたい。

1-5-4. 臨床的意義

予後の改善は、心不全管理においても当然ながら重要な目標である。この目標は、科学的根拠すなわち大規模臨床試験に基づいている。しかしながら、個々の患者への薬物療法や非薬物療法などが、効果的であったのか否かを判断するのは医療者、患者ともに認識するのは非常に困難である。従って、その対策として必要なのは、治療効果が実感できるサロゲートマーカーの存在であると考えられる。オーダーメイドの治療法は、そのような過程を経てようやく可能となる。LVRR を起こす機序は完全には解明されていないが、治療効果を示す重要な結果であると認識されており、良好な予後をもたらす²⁷⁾。ACEI に加えて β 遮断薬を用いる薬物治療は、LVRR を強く導く治療戦略の一つであり、収縮障害を持った心不全患者の予後を改善させることが示されている²⁸⁾。早い段階で LVRR を予測することの臨床的意義は、治療戦略に関する肯定的な意思決定を可能にする。LVRR をする可能性が高い場合は、我々はその改善を待つことができる。例えば、LVEF \leq 35% の場合、植込み型除細動器および心臓再同期療法を考慮するが、高コストであり、特に超高齢者の場合にはその侵襲性も問題となる。しかし、初発の急性心不全入院で頻脈を示した NIDCM 患者の場合は、 β 遮断薬療法や心臓リハビリテーションなどを含めた包括的な心不全治療が顕著な LVRR に結びつくことがある。このように、急性心不全時の救急室での心拍数を調査することで、NIDCM におけるその後の LVRR を予測し、医療費削減にもつながる可能性がある。

1-5-5. 限界

本研究は後向き非ランダム化試験で、単一の施設で行われた。本研究では、入院時に得られた臨床データに基づいた予後および LVRR に関連する因子の解析を行った。急性心不全発症から医療機関受診への決定は、個々の患者に委ねられるため、救急室での最初に測定された臨床指標は、バイアスにつながる可能性がある。また、DCM を呈する他の 2 次性心筋症から派生する幅広い変動を避けるため、NIDCM に限ったためサンプルサイズが比較的小さい。さらに、鑑別目的に全症例で心臓カテーテル検査が施行された患者を対象としたことは、検査ができない非常に重症な心不全患者や、腎機能障害患者などが研究から除外されていることを表す。

1.6. 結語

NIDCM における初発急性心不全入院時の心拍数は、 β 遮断薬による心拍数減少効果とは関係なく、頻脈症例ほど有意な LVRR がみられた。

2. 研究Ⅱ．心筋組織所見と左室逆リモデリングの関連

2-1. 背景

心内膜心筋生検標本による組織学的評価と心不全予後との関連は古くから報告され、心筋生検は心筋組織性状を評価する **gold standard** として君臨してきた。しかしながら、その報告の多くは 20 年以上前に遡り²⁹⁻³²⁾、 β 遮断薬療法が広く一般に普及してきた最近の報告は乏しく、また、線維化以外の組織変性の意義検討は皆無に等しい。一方で、最近では心筋線維化を反映する心臓 MRI 遅延造影 (**cardiac magnetic resonance-late gadolinium enhancement; CMR-LGE**) が強烈な存在感を持ち始め、**CMR-LGE** による心筋間質の評価は **LVRR** および予後の予測因子と報告される^{33,34)}。しかし、心筋生検と **CMR-LGE** による線維化評価の対比は乏しく、これら二つのモダリティを用いた心筋組織性状の評価と **LVRR** の関連に関する検討はほとんどない。

2-2. 目的

本研究では、特発性拡張型心筋症における心筋生検および **CMR-LGE** で評価した心筋組織性状と **LVRR** との関連を検討した。

2-3. 方法

2-3-1. 対象

1996 年から 2012 年に特発性拡張型心筋症 (**idiopathic DCM; IDCM**) で入院し、至適薬物療法が開始された 187 例を対象とした。**IDCM** は、心エコー図で、1) **LVEF** < 45%、2) 左室拡張末期径係数 (**LV end-diastolic dimension index; LVEDDI**) > 32 ml/m²、3) 左室壁厚 < 12 mm を満たし、冠動脈造影および左室心内膜心筋生検によって次の 2 次性心筋症を除外したのちに診断された。有意な冠動脈疾患、心アミロイドーシス、サルコイドーシス、代謝障害、内分泌障害、神経筋疾患、産褥性心筋症、心臓弁膜症、薬剤性心筋症、アルコール性心筋症は除外した。また、心筋生検により活動性心筋炎と診断された 25 例は除外され、最終的に 162 例を対象患者として選択した。診断時に **CMR-LGE** が施行された患者は 78 例存在した。心不全治療は、治療指針に沿って行われ¹¹⁾、利尿薬および **ACEI** また **ARB** に加え β 遮断薬治療が導入された。 β 遮断薬は、心拍数 60 未満の徐脈、収縮期血圧 90 未満の低血圧、高度房室ブロックの出現、めまいなどの自覚症状がない限り、日本国内での目標用量まで増量された (カルベジロール 20 mg / 日、ビソプロロール 5 mg / 日)。 β 遮断薬の用量はカルベジロール等量で換算した (ビソプロロール、0.2)¹²⁾。全症例において包括的な心臓リハビリテーションが可能な限り早期に開始され、臨床データは 2012 年末まで収集した。尚、本研究は、北里大学医学部倫理委員会の承認の下に遂行された。

2-3-2. 心エコー図評価と LVRR および心血管イベントの定義

胸部 X 線や血液検査などを含む、全ての臨床データは安定期である退院時、および 1 年後に抽出した。本研究における主要評価項目となる LVRR の観察は心エコー図を用い、経胸壁アプローチで行われ、可能限り経験豊富な同じ検者によって繰り返された。胸骨左縁長軸像で、LVDd、左室収縮末期径、左房径、左室壁厚を測定し、LVEF は、心尖部四腔像および二腔像から modified Simpson 法を用いて算出した。LVRR の定義は、薬物加療開始後 1 年の時点で 10% 以上の LVEF の改善かつ 10% 以上の LVEDDI の縮小とした。本研究における副次評価項目となる心血管イベントは、1) 突然死、2) 心不全増悪による再入院、3) MVAs とした。突然死は、NYHA 心機能分類 I-III の安定した状態において、症状出現から 1 時間以内の死亡か睡眠中の死亡と定義し、MVAs は心室細動もしくは血行動態が不安定となるか、30 秒以上持続する心室頻拍と定義した。

2-3-3. 心内膜心筋生検標本の組織学的評価

全症例で診断目的に左室心内膜心筋生検が行われ、少なくとも三つの心筋組織が、左室後壁から採取された。組織切片は、ヘマトキシリンエオジン染色およびマッソントリクローム染色が行われた。心筋炎を除外する目的に、必要に応じて CD3、CD68、テネイシン C の免疫染色が行われた³⁵⁾。組織学的評価は、光学顕微鏡を用いて、各標本をランダムに 10 視野選択し、4 段階の半定量評価で行った (0 = 正常、1 = 軽度変性、2 = 中程度変性、3 = 高度変性)。評価項目は次の 4 項目を行った。それらは、1) 間質性線維化、2) 肥大、3) 空胞変性、4) 筋原線維の粗鬆化であり、心筋実質の評価となる空胞変性および筋原線維の粗鬆化のスコアの和を心筋細胞変性と定義した。組織評価は、臨床経過を知らない 3 人の経験豊富な検者によって行われた³⁵⁾。

2-3-4. CMR- LGE の評価

CMR の撮影には GE 社の Signa HD 1.5T を用いた。全ての CMR-LGE 画像は心電図同期下に行い、ガドリニウム造影剤を 0.2 mmol/kg 静注し、10~15 分後に撮像した。画像は、短軸像を 8mm 間隔で 4 断面撮像し、さらに長軸四腔断面、長軸三腔断面の撮像を行った。LGE の有無は臨床経過を知らない経験豊富な 2 人の検者によって短軸、長軸断面を参照し判定し、LGE の分布に関しては Ziosoft 社の Ziostation 2 を用いて、短軸 4 断面での正常心筋の 5SD 以上の信号強度を示す領域を定量し、心筋領域に対する LGE 分布領域の占める割合を LGE area として算出した。

2-3-5. 統計解析

対象患者は、1 年後の LVRR の有無によって 2 群に分けた。群間比較には Chi

square 検定、Mann-Whitney U 検定、Student's t 検定を用いた。心血管イベント回避率は、Kaplan-Meier 曲線、Log-rank 検定によって検討した。さらに、ロジスティック回帰分析を用いて 1 年後の LVRR を予測した。全ての値は平均値±標準偏差、中央値 [四分位範囲] あるいは n (%) として記載し、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。また、統計解析ソフトとして、JMP 10.0 (SAS Institute inc, NC, USA) を使用した。

2-4. 結果

2-4-1. 全研究集団における LVRR と予後の予測因子

心筋生検が施行された研究対象の患者背景を表 3 に示す。全体の年齢は 55 ± 14 歳で、73% が男性であった。安定期である退院時には、93% が NYHA 心機能分類 I または II の患者であり、LVEF は $31 \pm 8\%$ であった。LVRR は、1 年後に 78 例 (48%) で達成した。 β 遮断薬、ACEI および ARB は、全体の 90% 以上の患者で処方された。年齢、性別、左脚ブロックの有無、収縮期血圧、心エコー図所見は両群で有意差を認めなかったが、LVRR を認めた群は NYHA 心機能分類が低く、QRS 幅が狭く、 β 遮断薬の内服量が多い傾向を認めた。また、心筋生検の組織学的評価では、LVRR を認めた群で間質性線維化が少なく、肥大が強く、空胞変性および粗鬆化などを含めた心筋細胞変性度が強い傾向がみられた。多変量ロジスティック回帰分析において、QRS 幅および β 遮断薬の内服量に加え、心筋細胞変性が 1 年後の LVRR 達成の独立した予測因子となり、間質線維化の程度は予測因子とはならなかった (表 4)。LVRR の有無で層別化した Kaplan-Meier 曲線では、LVRR を認めた群は有意に心血管イベントが少なかった (図 5)。また、高度の心筋細胞変性を認める群 (スコア 4-6) は、軽度の心筋細胞変性を認める群 (スコア 0-3) に比べ、心血管イベントが有意に多かったのに対し (図 6a)、間質線維化は同様の傾向を示さなかった (図 6b)。

2-4-2. CMR-LGE が施行されたサブグループの解析結果

全研究対象のうち、78 例 (48%) の患者が診断時に心内膜心筋生検に加え、CMR-LGE が施行された。心筋生検および CMR-LGE が施行されたサブグループの解析では、間質性線維化を含む心筋生検による組織評価と CMR-LGE には有意な関連は認められなかった (図 7)。また、多変量ロジスティック回帰分析では、QRS 幅、心筋細胞変性度、CMR-LGE が LVRR の独立した予測因子であった (表 5)。さらに、心筋細胞変性度と LGE の有無で 4 群に分けると、軽度の心筋細胞変性 (スコア 0-3) かつ LGE を認めない群は、高度の心筋細胞変性かつ LGE を認める集団と比較して LVRR の達成率が非常に優れていた (74% vs. 19%, $P = 0.006$) (図 8)。

2-5. 考察

2-5-1. LVRR の予測因子

LVRR は、DCM などの収縮性心不全の長期管理におけるリスク層別化を可能とし²⁷⁾、魅力的なサロゲートマーカーである。LVRR の正確な機序は解明されていないが、臨床試験に基づきいくつかの仮説が提案されている。LVRR を生じさせるためには、血行動態の改善、神経体液性因子の調整、心臓再同期療法などが必要であり、それらの介入は心筋細胞レベルの分子生物学的異常の改善を導くと考えられている³⁷⁾。至適薬物療法後の LVRR を予測する早期の臨床指標は、これまでもいくつか報告された。Merlo らは、高い収縮期血圧および左脚ブロックが無いことが、LVRR の予測因子であると報告した³⁸⁾。また Choi らは、高い収縮期血圧、QRS 幅 < 120 ms、多い β 遮断薬の内服量、低い BNP 値が LVRR の独立した予測因子であると報告した³⁹⁾。本研究でも、狭い QRS 幅、多い β 遮断薬の内服量が LVRR の独立した予測因子であることが示され、さらに心筋組織性状の評価では、心筋生検による心筋細胞変性と CMR-LGE が LVRR の独立した予測因子であることが示された。この結果の一部はこれまでの研究を支持する。ただし、本研究は、初発の IDCM を対象とし、臨床的に安定し、薬物加療が行われた後の退院時のデータを抽出したため、収縮期血圧や心拍数あるいは BNP 値など血行動態の影響を受ける因子は LVRR との関連が示されなかった。

2-5-2. 心内膜心筋生検および CMR-LGE によって評価した心筋線維化

心筋線維化は、心不全に繋がる心室リモデリングおよび不整脈基盤の形成と関連している。剖検例における心筋線維化と CMR-LGE が一致することが、報告されているなか⁴⁰⁾、本研究における心筋生検における間質性線維化と CMR-LGE に有意な関連は示されなかった (図 7)。これらの結果の解離は十分に説明しがたいが、いくつかの要因が想定される。ひとつには心筋線維化の発生機序の違いがある。一般的に線維化は、1) 神経体液性因子の活性化、2) 炎症、3) 微小血管の虚血がその進展に寄与すると考えられている⁴¹⁾。DCM においては、上記の機序による反応性の線維化および、修復過程で生じる置換性線維化が混在するにも関わらず、CMR-LGE は炎症の修復過程で生じた置換性線維化はとらえるが、びまん性線維化の検出が困難との報告もある⁴²⁾。そのため、CMR-LGE は間質性線維化を過小評価する可能性がある。一方、心筋生検は、微細な間質性線維化をとらえるのに有用であるが、心内膜より深層の置換性線維化をとらえることは困難である。今回の対象群のなかにも、心筋生検においては線維化がほとんど確認されないにも関わらず、CMR-LGE が認められる症例が存在した。本研究においては、心筋生検により評価した間質性線維化ではなく、CMR-LGE が至適薬物療法後の LVRR の独立した予測因子として示された (表 5)。

2-5-3. 心内膜心筋生検による心筋組織性状の評価の重要性

心筋生検により評価した間質性線維化の程度と LVRR の関係の議論は、現在でも絶えない。一部の報告では有意な相関を示したが²⁹⁾、これらの研究調査を否定する報告も数多い。例えば河合らは、LVRR は心筋線維化の程度と相関しなかったことを示した⁴³⁾。本研究では、心筋生検によって評価した線維化は LVRR の独立した予測因子ではなかった。これまでの心筋症の組織学的研究は、線維化だけでなく、空胞変性や心筋線維の粗鬆化などの心筋実質の退行性変化を明らかにした⁴⁴⁾。DCM においては、これらの心筋細胞変性はより顕著であり、その程度は左室駆出率や予後と関連すると報告される⁴⁵⁾。また、最近では IDCM における空胞変性 (自家貪食) の存在は、予後不良要因であると報告され⁴⁶⁾、心筋間質の線維化の評価同様、心筋実質の評価にも注目が集まっている。しかしながら、これまで心筋細胞変性度と LVRR の関係を検討した報告はない。本研究においては、心筋細胞変性度は至適薬物療法後の LVRR および予後の独立した予測因子であった (表 4、5)。心機能の改善を示す LVRR において、心筋実質を評価することは重要と考えられた。

2-5-4. 臨床的意義

早い段階で LVRR を予測することの臨床的意義は、治療戦略に関する肯定的な意思決定を可能にする。LVRR をする可能性が高い場合は、我々はその改善を待つことができる。LVEF \leq 35% の場合は、植込み型除細動器および心臓再同期療法を考慮するが、高コストであり、特に超高齢者の場合にはその侵襲性も問題となる。しかし、IDCM と初めて診断され至適薬物加療が開始された症例で、狭い QRS 幅、軽度の心筋細胞変性、CMR-LGE が認められない症例は、可能な限り国内の目標用量まで β 遮断薬を増量することで、顕著な LVRR に結びつくことがある。このように、いくつかの臨床指標を調査することで、IDCM におけるその後の LVRR を予測し、医療費削減にもつながる可能性がある。

2-5-5. 限界

本研究は後向き非ランダム化試験で、単一の施設で行われた。また心筋生検はサンプリングエラーの問題がある。DCM 患者の心筋の組織学的変化は、心臓全体に比較的均一に分布すると報告されるが^{47,48)}、解析に影響を与える可能性がある。また、光学顕微鏡による心筋細胞変性は様々な要因により構成される。ミトコンドリアの増加および変性、グリコーゲンの増加、リソソームの活性化、リポフスチン沈着などが挙げられるが、我々は電子顕微鏡を用いた詳細な評価を行っていない。DCM を呈する他の 2 次性心筋症から派生する幅広い変動を避けるため、IDCM に限ったためサンプルサイズが比較的小さい。また、鑑別目的に全症例で心臓カテーテル検査が施行された患者を対象としたことは、検査ができない非

常に重症な心不全患者や、腎機能障害患者などが研究から除外されていることを表している。

2.6. 結語

IDCM における標準治療後の LVRR と予後を予測する線維化指標として、CMR-LGE は心筋生検より有用であった。心筋生検による組織評価が有する予後予測能としての意義は、従来強調されてきた線維化の評価ではなく、むしろ心筋細胞変性をはじめとする心筋実質の評価に基づいていた。

3. 総括

研究 I では、心不全急性増悪時の心拍数と LVRR の関連を検討し、NIDCM における初発急性心不全入院時の心拍数は、頻脈症例ほど有意な LVRR を認めることを示した。研究 II では、心筋組織所見を含めた安定期データと LVRR の関連を検討し、IDCM における標準治療後の LVRR と予後を予測する指標として、NYHA 心機能分類、QRS 幅、心筋細胞変性度、CMR-LGE が有用であることを示した。急性期ならびに退院前安定期のパラメーターを用いてその後の LVRR を予測することは、DCM 患者におけるリスクの層別化を図ることを可能とする。それらは、心臓再同期療法や心臓移植など、患者個々に合わせた治療介入の時期判断の助けとなり、心不全再発リスクを下げる治療戦略に繋がるであろうと考えられた。

4. 今後の課題

研究 I. 本研究において、急性心不全発症から医療機関受診への決定は、個々の患者に委ねられるため、救急室で最初に測定された心拍数は、均一の条件設定ではない可能性がある。運動負荷試験やカテコラミン負荷試験などの介入により均一な条件設定の下に比較検討していく必要がある。

研究 II. 光学顕微鏡により評価した心筋細胞変性は様々な要因により構成されるが本研究においてはその詳細は定かではない。電子顕微鏡や特殊免疫染色による詳細な検討を行い検討していく必要がある。

5. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において御指導を頂きました、本学循環器内科学阿古潤哉教授、猪又孝元講師に厚く御礼申し上げます。

6. 参考文献

1. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
2. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 1992;85:1743-50.
3. Reil JC, Böhm M. BEAUTIFUL results--the slower, the better? *Lancet* 2008;372:779-80.
4. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:236-40.
5. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, Richard V, Henry JP, Lallemand F, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004;109:1674-9.
6. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost- Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-94.
7. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:347-56.
8. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyooka T, Handa S, Yokoyama M, et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004;147:324-30.
9. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
10. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6.
11. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
12. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Krackhardt F, Pavlovic M, et al. Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the

CIBIS-ELD trial. *Clin Res Cardiol* 2008;97:578-86.

13. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circ J* 2011;75:2605-13.

14. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80.

15. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med* 2004;116:466-73.

16. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 2008;101:865-9.

17. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.

18. Matsumori A. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5:669-77.

19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

20. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.

21. Camm AJ, Fei L. Chronotropic incompetence, Part II: clinical implications. *Clin Cardiol* 1996;19:503-8.

22. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart study. *Circulation* 1996;93:1520-6.

23. Ellestad MH. Chronotropic incompetence: the implication of heart rate response to exercise (compensatory parasympathetic hyperactivity?). *Circulation* 1996;93:1485-7.

24. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999;281:524-9.

25. Chen JY, Lee YL, Tsai WC, Lee CH, Chen PS, Li YH, et al. Cardiac autonomic functions derived from short-term heart rate variability recordings associated with heart rate recovery after treadmill exercise test in young individuals. *Heart Vessels* 2011;26:282-8.

26. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med*

2003;114:51-5.

27. Francis GS, Tang WH. Beta-blockers and reverse remodeling: what are the implications? *Am Heart J* 2003;145:200-2.

28. Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T, Okawa M, Yamasaki N, Kitaoka H, et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and b blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;107:1065-70.

29. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, Iwakura K, Kumagai K, Kondoh N, et al. Which subgroup of patients with dilated cardiomyopathy would benefit from long-term beta-blocker therapy? A histologic viewpoint. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:628-33.

30. Sekiguchi M, Haze K, Hiroe M, Konno S, Hirosawa K. Interrelation of left ventricular function and myocardial ultrastructure as assessed by endomyocardial biopsy: comparative study of hypertrophic and congestive cardiomyopathies. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1976;12:327-34.

31. Ogasawara S, Sekiguchi M, Hiroe M, Morimoto S, Hirosawa K. Prognosis of dilated cardiomyopathy. An integrated analysis including endomyocardial biopsy findings. *Heart Vessels* 1994;1:78-82.

32. Pelliccia F, d'Amati G, Cianfrocca C, Bernucci P, Nigri A, Marino B, et al. Histomorphometric features predict 1-year outcome of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy considered to be at low priority for cardiac transplantation. *Am Heart J* 1994;128:316-25.

33. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1977-85.

34. Leong DP, Chakrabarty A, Shipp N, Molaei P, Madsen PL, Joerg L, et al. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *Eur Heart J* 2012;33:640-8.

35. Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, Otsuka K, Otsuka K, Katashima T, et al. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation. *Hum Pathol* 2009;40:1015-22.

36. Vasiljević JD, Otasević P, Popović ZB, Nesković AN, Vidaković R, Popović ZV, et al. Semiquantitative histomorphometric analysis of myocardium following partial left ventriculectomy: 1-year follow-up. *Eur J Heart Fail* 2005;7:763-7.

37. Mann DL, Barger PM, Burkoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2465-72.

38. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1468-76.
39. Choi JO, Kim EY, Lee GY, Lee SC, Park SW, Kim DK, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling and subsequent outcome in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2013;77:462-9.
40. Delnoij T, van Suylen RJ, Cleutjens JP, Schalla S, Bekkers SC. In vivo histology by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2009;30:2492.
41. Schalla S, Bekkers SC, Dennert R, van Suylen RJ, Waltenberger J, Crijns HJ, et al. Replacement and reactive myocardial fibrosis in idiopathic dilated cardiomyopathy: comparison of magnetic resonance imaging with right ventricular biopsy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:227-31.
42. Jellis C, Martin J, Narula J, Marwick TH. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:89-97.
43. Kawai K, Takaoka H, Hata K, Yokoya Y, Yokoyama M. Prevalence, predictors, and prognosis of reversal of maladaptive remodeling with intensive medical therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;84:671-6.
44. Kawai S, Okada R. A histopathological study of dilated cardiomyopathy: With special reference to clinical and pathological comparisons of the degeneration predominant type and fibrosis predominant type. *Jpn Circ J* 1987;51:654-60.
45. 広江道昭、森本紳一郎、小笠原定雄、岳マチ子、関口守衛、広沢弘七郎：心内膜心筋生検法 - 基礎的問題点と心筋生検法による心機能・予後との関連的評価 - . *日本臨床* 1980;38:2144.
46. Vigliano CA, Cabeza Meckert PM, Diez M, Favaloro LE, Cortés C, Fazzi L, et al. Cardiomyocyte hypertrophy, oncosis, and autophagic vacuolization predict mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1523-31.
47. Unverferth DV, Fettes JK, Unverferth BJ, Leier CV, Magorien RD, Arn AR, et al. Human myocardial histologic characteristics in congestive heart failure. *Circulation* 1983;68:1194-200.
48. Roberts WC, Ferrans VJ. Pathologic anatomy of the cardiomyopathies. Idiopathic dilated and hypertrophic types, infiltrative types, and endomyocardial disease with and without eosinophilia. *Hum Pathol* 1975; 6:287-342.

7. 図表

図の説明

(図 1) 心拍数および左室機能の経時的変化。入院時心拍数の中央値 (113/分) で群分けした 2 群の心拍数の経時的変化は、入院時心拍数を除き、同様な経過を示した (a)。入院期間中の左心室駆出分画率 (LVEF) および左室拡張末期径 (LVDd) の経時的変化は同様であったにも関わらず、1 年後には入院時心拍数が高い群が左室逆リモデリングが顕著であった (b、c)。

* p 値 < 0.05 vs. 入院時心拍数 < 113/分の群

†p 値 < 0.001 vs. 入院時心拍数 < 113/分の群

(図 2) 入院時心拍数と 1 年間の左心室駆出分画率 (LVEF) 変化量。入院時心拍数と 1 年間の Δ LVEF は有意な相関関係を認めた ($r = 0.50$ 、 $P < 0.001$)。

(図 3) 1 年後の左心室駆出分画率の改善を予測する ROC 曲線。1 年後に $LVEF \geq 55\%$ となることを予測する ROC 曲線は、入院時心拍数のカットオフは 112/分で、感度 76%、特異度 66%、AUC 0.74 であった。

(図 4) 入院時心拍数の中央値で群分けした Kaplan-Meier 曲線。観察期間中 (1398 ± 878)、入院時心拍数 ≥ 113 /分の群は、良好な経過を示した ($P = 0.038$)。

(図 5) 左室逆リモデリング (LVRR) の有無で群分けした Kaplan-Meier 曲線。観察期間中 (1431 ± 928)、LVRR を認めた群は、LVRR を認めない群と比較して良好な経過を示した ($P < 0.001$)。

(図 6) 組織学的評価に基づいて群分けした Kaplan-Meier 曲線。軽度の心筋細胞変性を認めた群 (スコア 0-3) は、高度の心筋細胞変性を認めた群 (スコア 4-6) と比較して良好な経過を示した ($P = 0.008$) (a)。しかし間質性線維化に関しては、同様の傾向を示さなかった ($P = 0.415$) (b)。

(図 7) CMR-LGE と組織学的評価の関係。LGE 領域と間質性線維化には関連がなく ($P = 0.245$)、心筋細胞変性との間にも関連が認められなかった ($P = 0.150$)。

(図 8) 心内膜心筋生検による心筋細胞変性の評価と CMR-LGE が示す左室逆リモデリング (LVRR) 達成率。軽度の心筋細胞変性 (スコア 0-3) かつ CMR-LGE が認められない群は、高度の心筋細胞変性 (スコア 4-6) かつ CMR-LGE を認める群に比較して、高い LVRR 達成率を示した (74 vs. 19%)。

図1

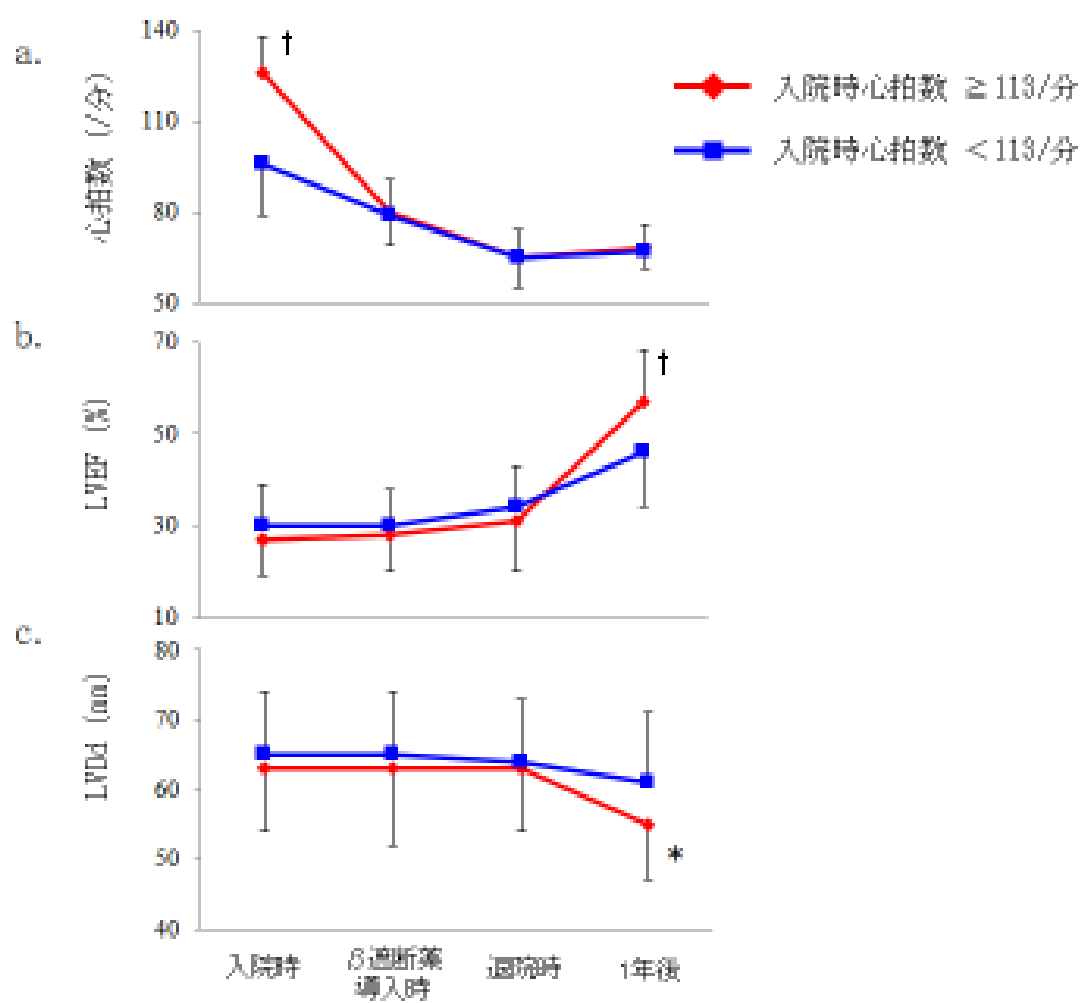


図2

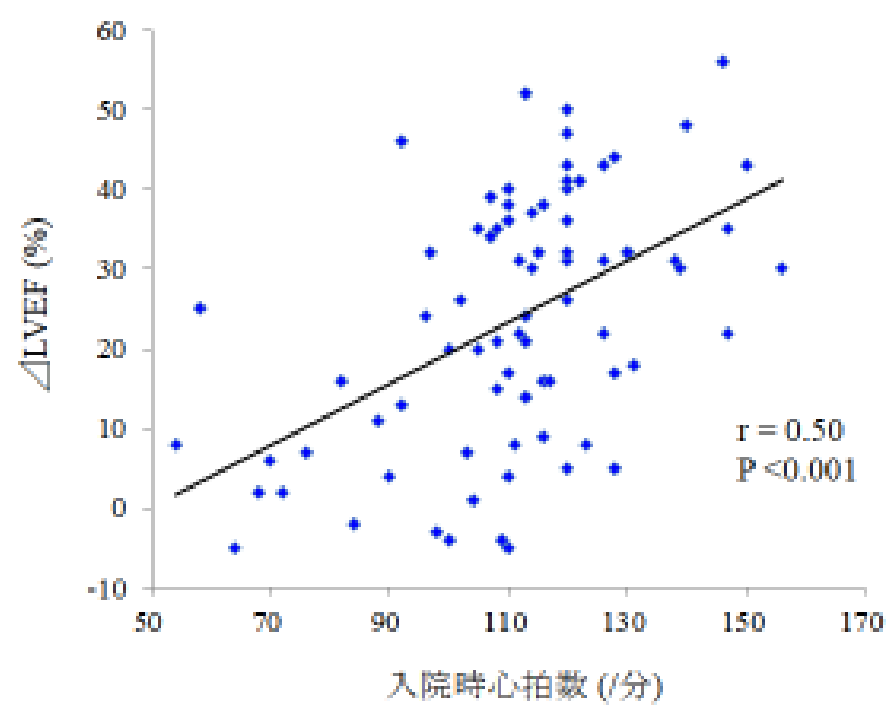


図3

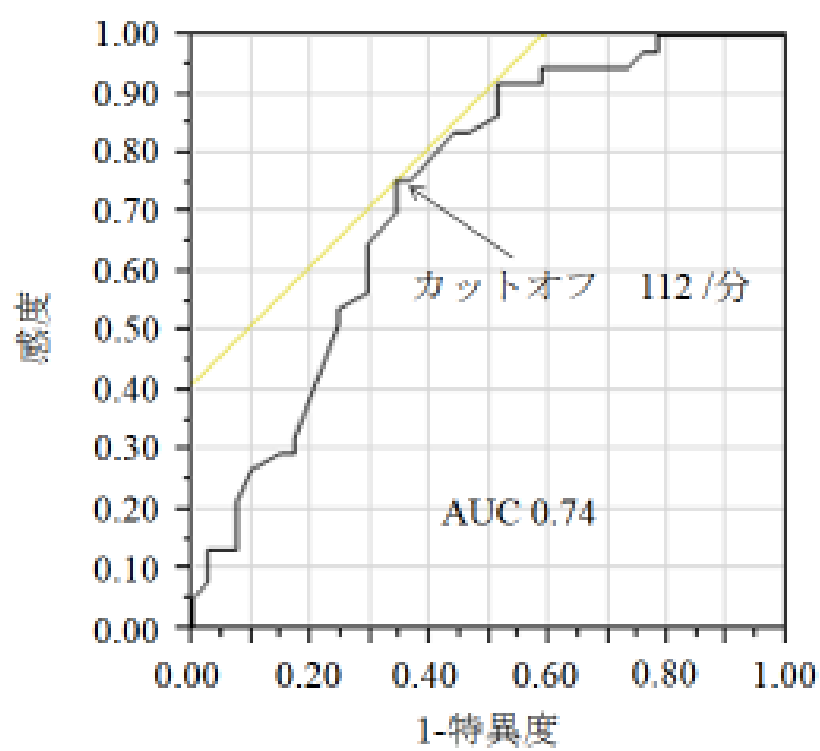


図4

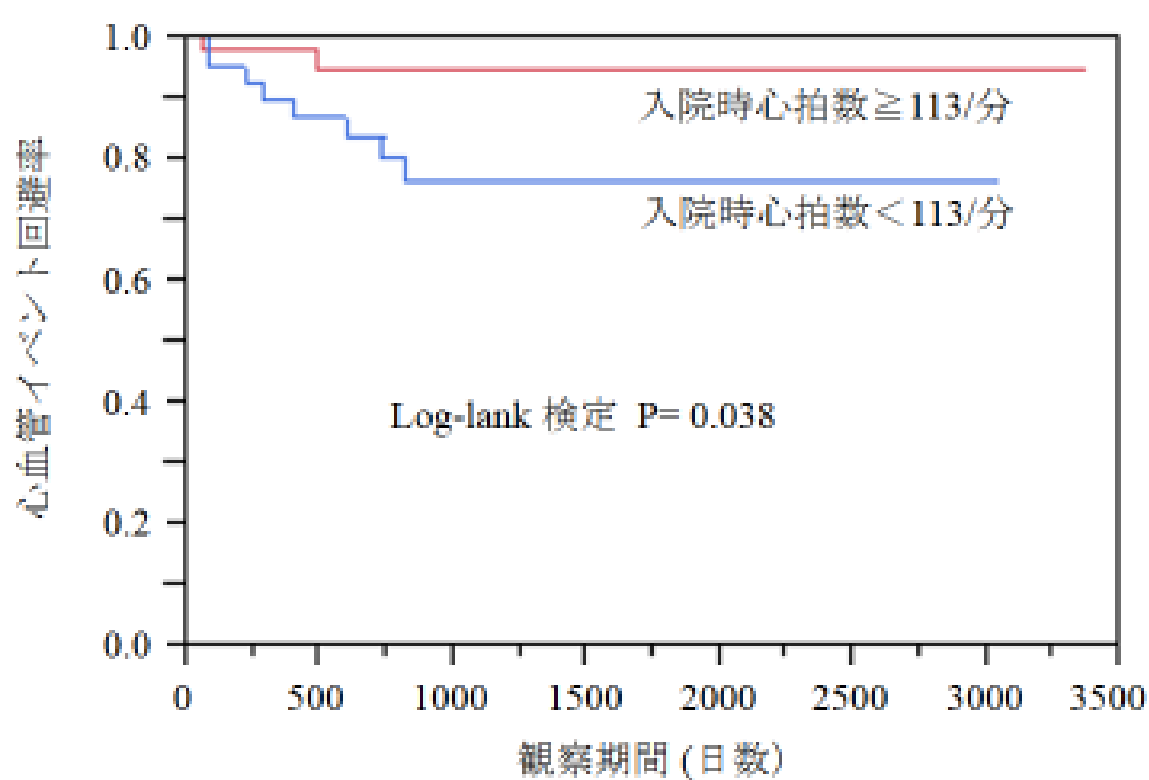


図5

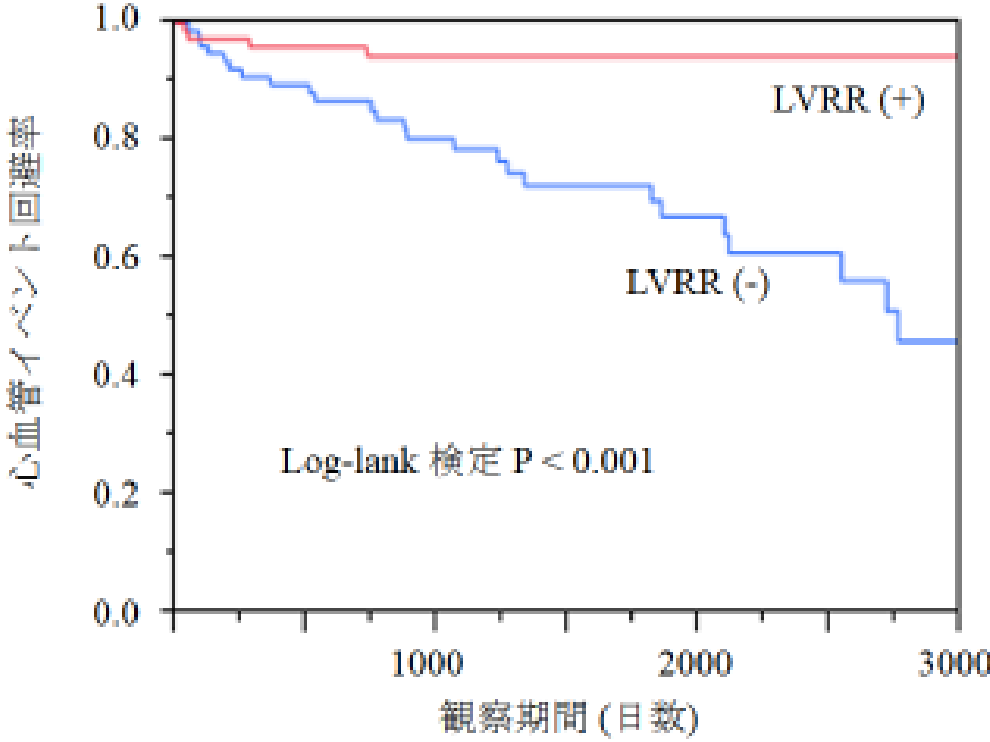


図6

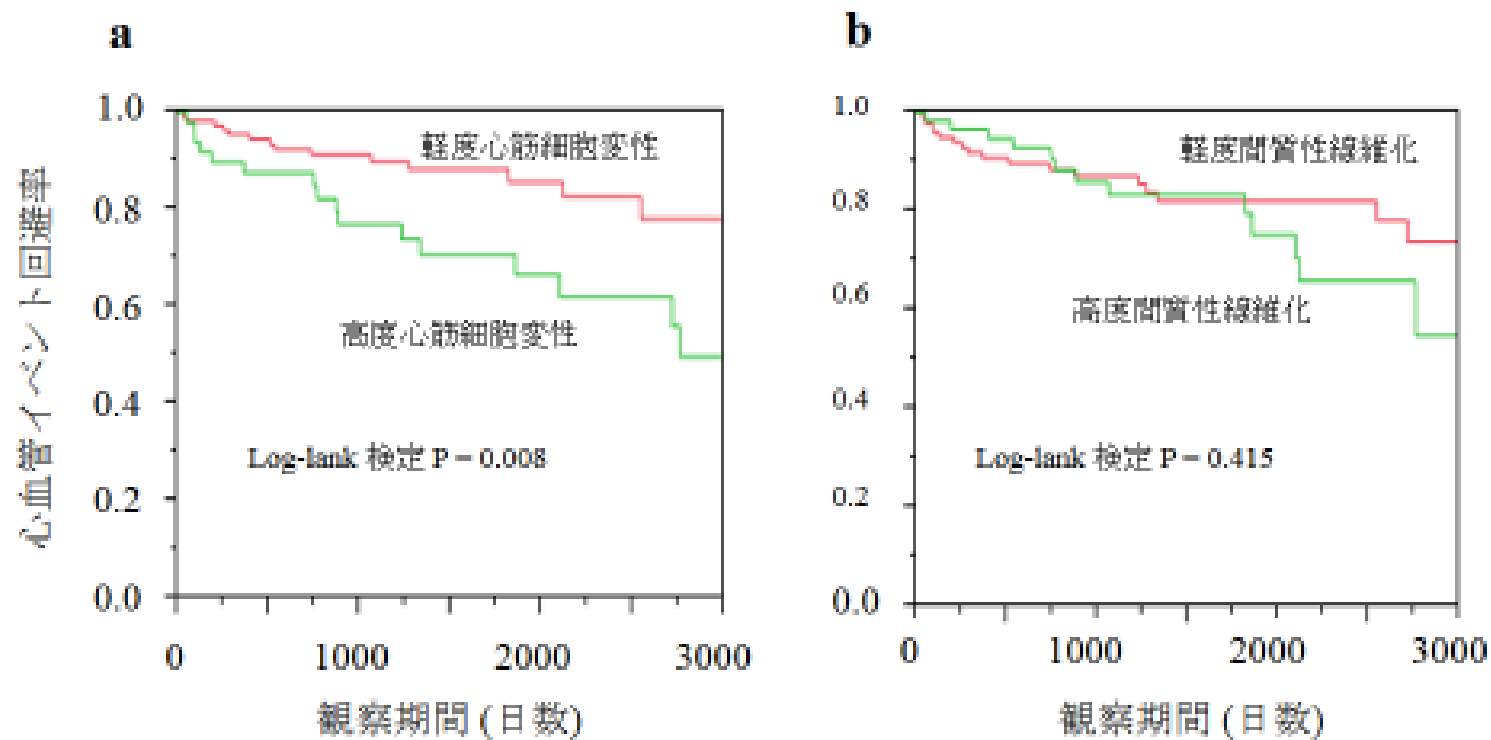


図7

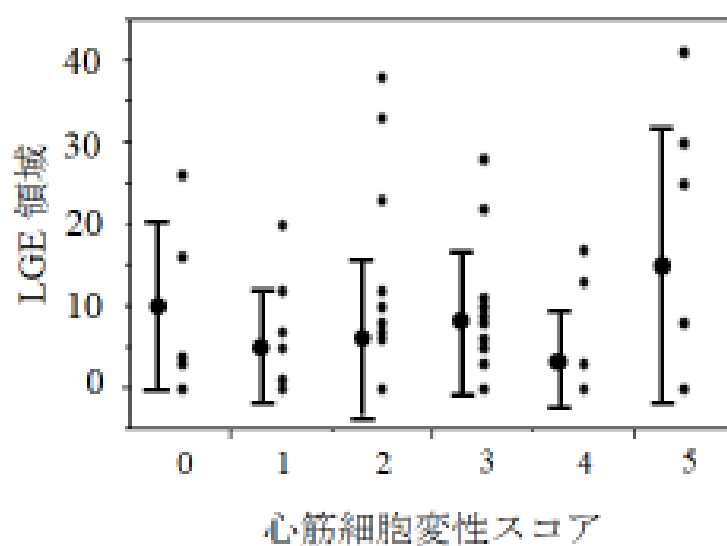
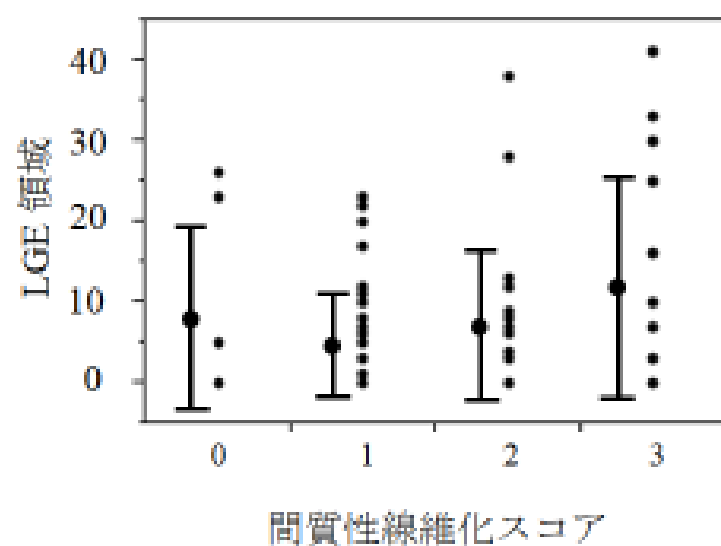


図8

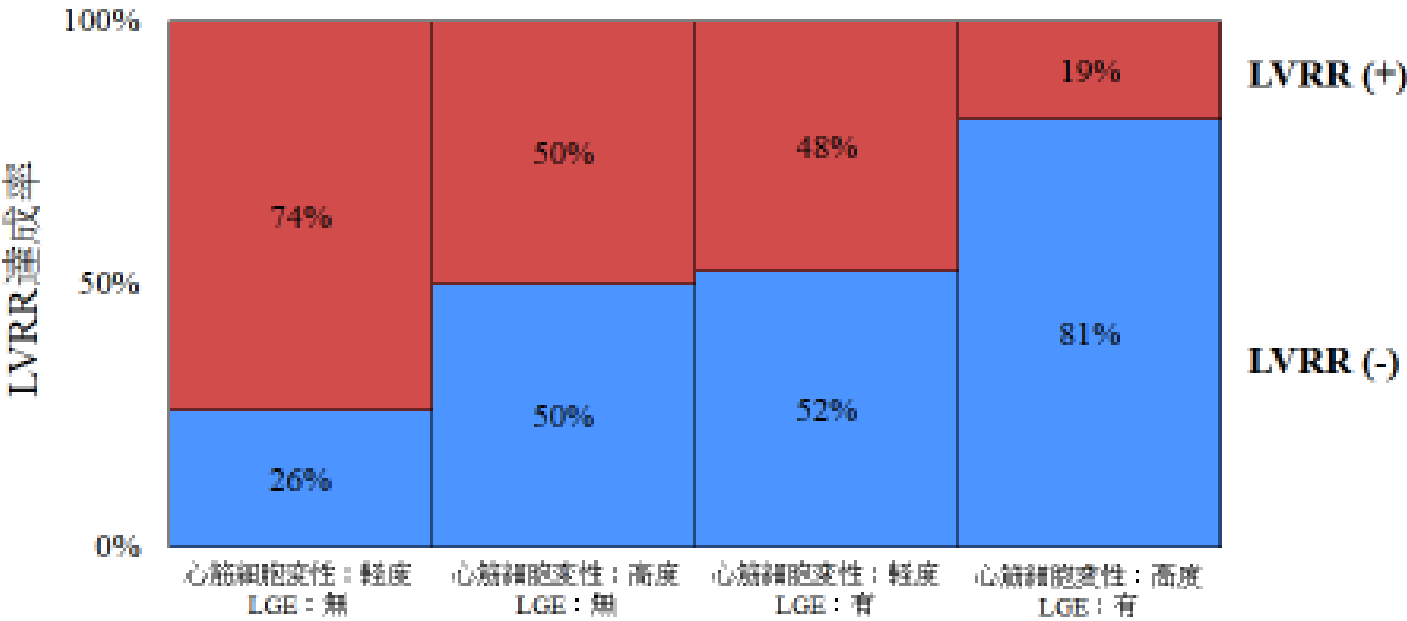


表1. 患者背景

	全症例 (n = 78)	HR ≥ 113/分 (n = 40)	HR < 113/分 (n = 38)	P 値
年齢, 歳	54 ± 14	53 ± 13	56 ± 13	0.487
男性, n (%)	58 (74)	29 (73)	29 (76)	0.700
高血圧, n (%)	38 (48)	22 (55)	16 (42)	0.255
高脂血症, n (%)	23 (29)	14 (35)	9 (24)	0.273
糖尿病, n (%)	15 (19)	8 (20)	7 (18)	0.860
NYHA心機能分類 IV, n (%)	68 (87)	35 (88)	34 (89)	0.785
心拍数, /分	111 ± 21	126 ± 12	96 ± 17	< 0.001
左室ブロック, n (%)	14 (18)	10 (25)	4 (11)	0.096
初発期血圧, mmHg	144 ± 40	154 ± 47	133 ± 29	0.020
血液学的検査				
陽性ナトリウム利尿ペプチド, pg/ml	916 ± 641	854 ± 689	903 ± 590	0.727
ノルエピネフリン, pg/ml	687 ± 422	669 ± 482	706 ± 351	0.739
総ビリルビン, mg/dl	1.1 ± 0.6	1.1 ± 0.7	1.0 ± 0.5	0.503
尿素窒素, mg/dl	18 ± 6	19 ± 7	17 ± 6	0.107
クレアチニン, mg/dl	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.292
ナトリウム, mEq/l	140 ± 4	140 ± 4	140 ± 3	0.950
心エコー図検査				
左房径, mm	44 ± 8	43 ± 9	46 ± 7	0.180
心室中隔厚, mm	9.0 ± 1.9	8.9 ± 2.0	9.1 ± 1.8	0.700
心室後壁厚, mm	9.3 ± 2.0	9.6 ± 2.2	9.3 ± 1.7	0.540
左室拡張末期径, mm	64 ± 9	63 ± 9	65 ± 9	0.257
左室収縮末期径, mm	56 ± 9	55 ± 9	56 ± 10	0.524
左室射出率, %	28 ± 9	27 ± 8	30 ± 9	0.128
梗塞化率, %	7.3 ± 6.3	6.4 ± 4.8	8.2 ± 7.5	0.304
急性期機械的治療				
人工呼吸器, n (%)	13 (17)	9 (23)	2 (5)	0.029
大動脈内バルーンポンピング	3 (4)	3 (8)	0 (0)	0.085
経皮的な肺補助装置	2 (3)	2 (5)	0 (0)	0.163
入院前薬物治療				
利尿剤	6 (8)	1 (3)	5 (13)	0.076
ACEI/ARB	11 (14)	3 (8)	8 (21)	0.086
カルシウム拮抗薬	12 (15)	5 (13)	7 (18)	0.469
辺縁性薬物治療				
利尿剤	71 (91)	37 (92)	34 (89)	0.640
カルベジロール換算量, mg/day	12.0 ± 8.1	12.4 ± 8.0	11.6 ± 8.1	0.658
ACEI/ARB	76 (97)	39 (98)	37 (97)	0.971
エナラプリル換算量, mg/day	6.1 ± 4.8	3.5 ± 4.4	3.1 ± 4.9	0.698
カンデサルタン換算量, mg/day	6.6 ± 3.8	3.3 ± 4.2	3.0 ± 4.3	0.757
アルドステロン拮抗薬	35 (45)	17 (43)	18 (47)	0.696
スピロノラクトン換算量, mg/day	12.3 ± 15.3	10.9 ± 14.5	13.8 ± 16.1	0.399

ACEI = アンギオテンシン変換酵素阻害薬, ARB = アンギオテンシン II 受容体拮抗薬

表2. 左室逆リモデリングを予測する回帰分析

	単回帰分析			重回帰分析		
	β	95% 信頼区間	P 値	β	95% 信頼区間	P 値
入院時データ						
年齢	0.006	-0.251~0.264	0.960			
性別	0.023	-7.384~9.046	0.841			
NYHA心機能分類	0.006	-10.921~11.539	0.956			
心拍数	0.502	0.234~0.538	<0.001	0.396	0.089~0.481	0.005
左胸ブロック	0.098	-5.305~13.305	0.395			
収縮期血圧	0.414	0.080~0.243	<0.001	0.198	-0.053~0.204	0.243
血液学的検査						
脳性ナトリウム利尿ペプチド	0.109	-0.003~0.008	0.349			
アルブミン	-0.009	-0.010~0.009	0.943			
総ビリルビン	0.103	-3.140~8.474	0.371			
尿糖濃度	-0.076	-0.765~0.382	0.509			
クレアニン	0.178	-2.688~22.897	0.120			
ナトリウム	0.088	-0.598~1.354	0.443			
心エコー図検査						
左房径	-0.130	-0.725~0.202	0.265			
左室拡張末期径	-0.130	-0.615~0.166	0.256			
射血分数	-0.244	-1.261~0.051	0.070	-0.008	-0.748~0.709	0.958
退院時データ						
NYHA心機能分類	-0.094	-14.486~6.041	0.415			
心拍数	-0.015	-0.417~0.366	0.897			
収縮期血圧	0.311	0.095~0.534	0.006	0.089	-0.191~0.345	0.563
血液学的検査						
脳性ナトリウム利尿ペプチド	-0.145	-0.032~0.007	0.208			
総ビリルビン	-0.154	-24.515~4.602	0.177			
ナトリウム	0.329	0.541~2.605	0.003	-0.026	-1.182~0.986	0.840
心エコー図検査						
左房径	-0.281	-1.176~0.117	0.018	-0.169	-1.115~0.238	0.198
左室拡張末期径	-0.263	-0.865~0.055	0.027	-0.089	-0.643~0.360	0.572

表3. 患者背景

	心臓生検施行患者				心臓生検およびCMR-LOE施行患者			
	全症例 n = 162	LVR (-) n = 84	LVR (+) n = 78	P 値	全症例 n = 78	LVR (-) n = 38	LVR (+) n = 40	P 値
年齢, 歳	55±14	54±14	55±14	0.532	55±14	55±13	56±14	0.749
男性, n (%)	118 (73)	60 (71)	58 (75)	0.544	59 (80)	28 (80)	31 (80)	0.831
NYCTA心臓病分類				0.943				0.278
I, n (%)	37 (17)	30 (13)	17 (22)		14 (18)	3 (13)	9 (22)	
II, n (%)	119 (74)	48 (79)	57 (73)		48 (79)	30 (79)	39 (79)	
III, n (%)	12 (7)	6 (9)	4 (5)		6 (8)	3 (8)	3 (8)	
心拍数, /分	68±9	68±10	67±9	0.538	68±10	67±11	68±10	0.709
左室ブロッカー, n (%)	15 (10)	13 (16)	16 (11)	0.334	10 (13)	4 (11)	6 (15)	0.335
QRS幅, ms	129±21	128±19	134±20	0.021	119±20	129±20	131±19	0.589
右室室速延, ms/deg	111±13	110±18	112±13	0.394	108±13	108±18	109±11	0.731
血漿中の鉄量								
貯蔵フェリチン利用ベグマ, pg/ml	189±108	210±144	158±139	0.073	177±131	190±134	157±148	0.245
トランスフェリンサチラシ, mEq/ml	84±38	83±35	82±34	0.585	83±33	83±33	88±33	0.764
心臓コロン病分類								
左房症, mm	43±8	43±7	43±8	0.978	43±7	43±7	43±7	0.389
左室拡張末期径, mm	64±8	64±8	63±8	0.378	64±7	65±7	63±7	0.288
左室拡張末期径指数, mm/m ²	40±3	40±3	39±3	0.021	39±3	39±3	39±3	0.879
左室肥厚率, %	31±8	32±8	30±8	0.138	31±7	32±7	31±7	0.817
運動耐量								
最大酸素, n (%)	119 (84)	77 (92)	78 (97)	0.189	76 (97)	38 (92)	40 (100)	0.342
カルベクロール熱原量, mg/day	12±7	12±8	14±7	0.002	13±7	11±8	14±7	0.168
ACEI/ARB, n (%)	119 (84)	81 (96)	78 (100)	0.082	77 (99)	37 (97)	40 (100)	0.360
アルドステロン拮抗薬, n (%)	82 (53)	38 (45)	44 (58)	0.133	38 (49)	21 (54)	37 (88)	0.321
臨床学的評価								
間質性肺病				0.033				0.007
Grade 0, n (%)	18 (11)	7 (8)	11 (14)		8 (10)	4 (11)	3 (8)	
Grade 1, n (%)	84 (52)	41 (49)	43 (55)		38 (49)	15 (39)	23 (58)	
Grade 2, n (%)	39 (25)	39 (47)	18 (24)		20 (26)	11 (29)	9 (22)	
Grade 3, n (%)	12 (14)	17 (21)	3 (4)		14 (18)	19 (50)	4 (10)	
肥満				0.949				0.075
Grade 0, n (%)	9 (6)	6 (7)	3 (4)		5 (6)	3 (8)	3 (8)	
Grade 1, n (%)	18 (11)	11 (13)	7 (9)		14 (18)	11 (29)	3 (8)	
Grade 2, n (%)	31 (20)	33 (40)	36 (46)		15 (20)	18 (47)	39 (98)	
Grade 3, n (%)	72 (44)	34 (41)	38 (49)		34 (43)	9 (24)	13 (33)	
左室肥厚				<0.001				0.039
Grade 0, n (%)	13 (14)	8 (17)	17 (22)		11 (14)	4 (11)	7 (18)	
Grade 1, n (%)	82 (50)	37 (44)	43 (55)		42 (53)	19 (50)	28 (68)	
Grade 2, n (%)	48 (29)	35 (42)	13 (17)		17 (22)	11 (29)	6 (15)	
Grade 3, n (%)	9 (6)	9 (17)	3 (4)		5 (6)	4 (11)	1 (3)	
肺静脈血流速度低下				0.001				0.041
Grade 0, n (%)	34 (15)	9 (11)	13 (18)		12 (15)	3 (13)	7 (18)	
Grade 1, n (%)	74 (46)	30 (36)	44 (58)		41 (53)	18 (47)	23 (58)	
Grade 2, n (%)	34 (21)	28 (33)	18 (23)		14 (18)	18 (47)	9 (22)	
Grade 3, n (%)	18 (11)	7 (9)	3 (4)		1 (3)	1 (3)	0 (0)	
心臓細胞毒性				<0.001				0.023
2 [2-4]	3 [2-4]	3 [2-4]	3 [1-4]		3 [2-3]	3 [2-4]	3 [1-4]	
CMR-LOE								
LVEF, n (%)	—	—	—	—	37 (47)	24 (63)	13 (33)	0.007
LVEF 指数, %	—	—	—	—	6.7±2.3	10.9±12.0	2.0±3.8	<0.001

ACEI = アンギオテンシン変換酵素阻害薬, ARB = アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬

表4. 左室逆リモデリング予測するロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
NYHA心機能分類	0.681	0.304 to 1.473	0.331
QRS 幅	0.987	0.976 to 0.999	0.034
脳性ナトリウム利尿ペプチド	0.999	0.998 to 1.002	0.866
カルベジロール換算量	1.067	1.016 to 1.123	0.009
組織学的評価			
間質性線維化	0.824	0.529 to 1.271	0.383
肥大	1.286	0.851 to 1.964	0.233
心筋細胞変性	0.455	0.259 to 0.773	0.003

表5. 左室逆リモデリングを予測するロジスティック回帰分析 (サブグループ)

	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
QRS 幅	0.979	0.958 to 0.998	0.032
カルベジロール換算量	1.041	0.959 to 1.133	0.333
組織学的評価			
間質性線維化	0.850	0.416 to 1.736	0.652
心筋細胞変性	0.268	0.082 to 0.741	0.010
LGE領域	0.855	0.762 to 0.930	<0.001