

学 位 論 文 要 旨

氏 名

石井 俊輔



論 文 題 目

「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」

指 導 教 授 承 認 印

阿古 雅哉



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

氏 名 石井 俊輔

序論

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時点で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±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 (EMB) との対比は少ない。さらに、EMB 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 EMB 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 LVDd 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。