

学位論文題名

左室拡張障害が肥大型心筋症の臨床経過に及ぼす影響

学位論文内容の要旨

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) は、圧・容量負荷をもたらす循環器疾患や心肥大を惹起する全身疾患がないにもかかわらず、主として左室心筋に肥大をきたす遺伝性疾患である。その一部は、突然死をきたしたり、致命率が高い拡張型心筋症様病態への移行を示すが、本症患者の生命予後は、全体として、さほど悪くはないとされている。しかし、その長期経過中には、心不全、不整脈、血栓塞栓症など、種々の合併症が生じることがわかっている。従来から、HCMの心機能障害の主体は左室拡張障害と考えられており、これがHCMにおける心不全や心房細動の重要な原因のひとつと推定されてきた。しかし、拡張障害が、HCMの経過や予後に対して、実際にどのような影響を与えるかについては、これまで明らかにされていなかった。その原因として、本症が特発性心筋症のひとつに数えられることからわかるように、その病態解明が他の心疾患より遅れていたことがあげられる。加えて、HCMの拡張障害を正確に評価するための非侵襲的手法がなかったことが、本症における拡張障害の意義を明確にできなかった重要な原因であったと考えられる。HCMにおける拡張障害の存在は、左室圧曲線の拡張早期圧下降の時定数 (Tau) が延長することによって証明されている。しかし、その測定に侵襲的手技と高価なカテーテルを必要とするため、臨床例への施行は容易ではない。このため、拡張機能評価には、パルスドプラー法による経僧帽弁血流波形分析が広く用いられてきたが、この方法には、左房圧が上昇すると正確な評価が困難になるという欠点がある。それに代わる方法として、カラーMモード法による左室流入血流伝播速度 (flow propagation velocity, FPV) の計測が、より正確な拡張機能の評価法として、最近、注目されてきた。

これらの非侵襲的左室拡張機能指標がHCMの経過中の合併症予測に有用であることを示す成績は、これまで報告されていない。そこで、本研究では、HCM例においてこれらの拡張機能指標を計測し、その臨床経過との対応を検討する。これによって、HCMにおける拡張機能評価の臨床的意義を明らかにするとともに、本症の予後予測に適した非侵襲的拡張機能指標をみいだすことが、本研究の目的である。

FPVを含む心エコードプラー検査を行い、対象は1年以上の経過観察が可能であったHCM 43例と心疾患を示唆する問題点を認めなかった22例を正常対照とした。左室内径短縮率が25%未満の左室収縮不全を伴う拡張相肥大型心筋症例、および経過観察開始時点から慢性心房細動を伴う例は除外した。心エコードプラー法により、左室拡張末期径 (LVDd)、左室内径短縮率、心室中隔厚、左室後壁厚、左房径 (LAD)、僧帽弁逆流の程度、経僧帽弁血流の拡張

早期と心房収縮期のピーク流速 (E)、心房収縮期ピーク流速 (A)、E/A、E 波の減速時間 (DT)、等容弛緩期時間 (IRT)、FPV および FPV/E を計測した。左室流出路圧較差は、連続波ドプラ法により計測した血流速度から簡易ベルヌーイ式を用いて算出し、30mmHg 以上を有意の左室流出路狭窄とした。また、HCM 例の経過中の心事故として、心房細動／粗動の治療のための入院 (AF 事故)、心室頻拍／細動の治療のための入院 (VT 事故)、および心不全の治療のための入院 (HF 事故) の有無を調べた。また、以上の 3 種の心事故に加えて、心臓死、心原性脳塞栓および他の不整脈など上記以外の心事故を全て合わせたものを総心事故とした。なお、複数の問題が重複して発生し入院加療に至ったと考えられる場合、例えば、頻脈性心房細動により心不全をきたした際は、AF 事故と HF 事故とが同時に生じたものと扱った。追跡中にペーシング植え込みや薬物など HCM の治療と心事故との関連も分析した。

平均 43 ± 22 月の追跡期間中、AF 事故が 9 例 (21%)、VT 事故が 7 例 (16%)、HF 事故が 11 例 (26%) にあり、総心事故は 19 例 (44%) にみられた。Cox 比例ハザードモデル分析の結果、AF 事故では FPV/E が、VT 事故では心室中隔厚が、HF 事故で FPV/E が、また総心事故については、LAD と FPV/E が、それぞれ独立の予測因子として選択された。Kaplan-Meier 生存分析の結果、 $FPV/E < 0.40$ の高度拡張障害群では、 $FPV/E \geq 0.40$ の軽度障害群に比し、AF 事故、HF 事故および総心事故の発生が有意に多かった。HCM の治療と心事故との間の組み合わせのいくつかに、有意の関連がみられたが、心事故内容の予防や対処のために治療が行われたという因果関係が明確であると考えられる。

本研究では、カラー M モード指標、なかでも FPV/E が、拡張不全の結果として予想される心房細動や心不全の発生と密接な関連を示したのに対し、パルスドプラ法による経僧帽弁血流指標では、これらの心事故との有意の関連が一切示されなかった。従来のパルスドプラ指標が、HCM の拡張機能を必ずしも正確に反映しないことが、その原因と考えられた。また、HCM における拡張機能異常の臨床的意義がこれまで明確にされなかった理由も、このことで説明されると考えられる。HCM 患者では、左室拡張障害が、心房細動や心不全などの発生を通じて、その後の臨床経過を大きく修飾することがわかった。カラー M モードドプラ法により計測される拡張機能指標 FPV/E は、このような心事故の予測に極めて有用であり、 $FPV/E < 0.40$ と高度の拡張障害を有する HCM 患者には、その後の心事故発生への注意と対策を怠らないことが肝要であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顕
副 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 川 口 秀 明

学位論文題名

左室拡張障害が肥大型心筋症の臨床経過に及ぼす影響

肥大型心筋症 (HCM) の生命予後はさほど悪くはないが、その長期経過中には、心不全、不整脈、血栓塞栓症など、種々の合併症が生じることがわかっている。従来から、HCM の心機能障害の主体は左室拡張障害と考えられてきた。しかし、拡張障害が、HCM の経過や予後にどのような影響を与えるかについては、これまで明らかにされていなかった。その原因として、その病態解明が他の心疾患より遅れたことと HCM の拡張障害を正確に評価するための非侵襲的手法がなかったことがあげられる。HCM における拡張障害の存在は、左室圧曲線の拡張早期圧下降の時定数 (Tau) の延長によって証明されているが、その測定には侵襲的手技と高価なカテーテルを必要とする。このため、拡張機能評価にはパルスドプラ法による経僧帽弁血流波形分析が広く用いられてきたが、この方法には、左房圧が上昇すると正確な評価が困難になるという欠点がある。それに代わる方法として、カラーMモード法による左室流入血流伝播速度 (FPV) の計測が、より正確な拡張機能の評価法として、最近、注目されてきた。これらの非侵襲的左室拡張機能指標が HCM の経過中の合併症予測に有用であることを示す成績は、これまで報告されていない。そこで、本研究では、HCM 例においてこれらの拡張機能指標と臨床経過との対応を検討する。これによって、HCM における拡張機能評価の臨床的意義を明らかにするとともに、本症の予後予測に適した非侵襲的拡張機能指標をみいだすことが、本研究の目的である。対象は、FPV を含む心エコードプラ検査を行い、1年以上の経過観察が可能であった HCM 43 例である。左室内径短縮率が 25%未満の左室収縮不全を伴う拡張相肥大型心筋症例、および経過観察開始時点から慢性心房細動を伴う例は除外した。心エコードプラ法により、左室拡張末期径、左室内径短縮率 (IVST)、心室中隔厚、左室後壁厚、左房径 (LAD)、経僧帽弁血流の拡張早期 (E) と心房収縮期 (A) のピーク流速、E/A、E 波の減速時間 (DT)、等容弛緩期時間、FPV および FPV/E を計測した。また、経過中の心事故として、心房細動/粗動の治療のための入院 (AF 事故)、心室頻拍/細動の治療のための入院 (VT 事故)、および心不全の治療のための入院 (HF 事故) の有無を調べた。また、以上の 3 種の心事故に加えて、心臓死、心原性脳塞栓および他の不整脈など上記以外の心事故を全て合わせたものを総心事故とした。平均 42±23 月の追跡期間中、AF 事故が 9 例 (21%)、VT 事故が 7 例 (16%)、HF 事故が 11 例 (26%) にあり、総心事故は

19例(44%)にみられた。Cox 比例ハザードモデル分析の結果、AF 事故では FPV/E が、VT 事故では IVST が、HF 事故で FPV/E が、また総心事故については、LAD と FPV/E が、それぞれ独立の予測因子として選択された。Kaplan-Meier 生存分析の結果、FPV/E < 0.40 の高度拡張障害群では、FPV/E ≥ 0.40 の軽度障害群に比し、AF 事故、HF 事故および総心事故の発生が有意に多かった。本研究では、カラーMモード指標、なかでも FPV/E が、拡張不全の結果として予想される心房細動や心不全の発生と密接な関連を示したのに対し、パルスドプラ法による経僧帽弁血流指標では、これらの心事故との有意の関連が一切示されなかった。従来のパルスドプラ指標が、HCM の拡張機能を必ずしも正確に反映しないことが、その原因と考えられた。また、HCM における拡張機能異常の臨床的意義がこれまで明確にされなかった理由も、このことで説明されると考えられる。HCM 患者では、左室拡張障害が、心房細動や心不全などの発生を通じて、その後の臨床経過を大きく修飾することがわかった。カラーMモードドプラ法により計測される拡張機能指標 FPV/E は、このような心事故の予測に極めて有用であり、FPV/E < 0.40 と高度の拡張障害を有する HCM 患者には、その後の心事故発生への注意と対策を怠らないことが肝要であると考えられた。口頭発表に際して、川口教授から、等容弛緩時間の肥大型心筋症の拡張機能評価における役割と予後予測における意義について、また本症における心不全と生命予後との関係について質問があった。また、安田教授からは、本症における心室頻拍の発生原因、および心不全の程度と拡張機能指標との関係についての質問があった。最後に、主査の北島教授から今回の成績を本症の治療法の選択にどのように役立てるについて質問があった。これらの質問に対し、本申請者は、本研究や過去の論文の成績を述べ、概ね適切な回答を行った。

この論文は、肥大型心筋症における心事故の発生と左室拡張機能との間の密接な関連を示したことに新規性があるものとして高く評価され、今後この分野における更なる研究の発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における日頃の研鑽や取得単位数なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。