



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	全身疾患に伴う心筋症における新規診断および予後指標に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小林, 雄太
Description	配架番号 : 2646
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14700号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83017
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuta_Kobayashi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 小林 雄太

学位論文題名

全身疾患に伴う心筋症における新規診断および予後指標に関する研究

(Studies for novel diagnostic and prognostic indicators in patients with cardiomyopathy caused by systemic disease)

【緒言】 心筋症は心機能障害を伴う心筋疾患と定義されており、特発性心筋症と主として全身疾患に伴う二次性心筋症に分類されている。心疾患による死亡は悪性新生物について二番目に多いとされており、心筋症は心不全や致死的不整脈などを引き起こす予後不良な疾患群であることから、早期の診断および治療が必要である。しかしながら、二次性心筋症には希少疾患が多く、多数例の検討による病態解明が困難であるため、不明な点が多い。本研究では全身疾患に伴う二次性心筋症における新規の診断指標および予後指標に着目して研究を行った。

第一章

【背景と目的】 サルコイドーシスは、全身の多臓器に発症しうる原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。心臓病変の合併は心臓サルコイドーシスと呼ばれ、心室細動 (ventricular fibrillation; VF) など致死的不整脈による突然死や重症心不全を引き起こすことから最大の予後規定因子とされているが、心臓サルコイドーシスにおける予後不良因子は未だ不明な点が多い。体表 12 誘導心電図検査での T 波の頂点から終点までの時間 (T peak T end; TpTe) は心室筋の貫壁性再分極時間のばらつきを表しているとされており、心室性不整脈との関連が報告されている。また、TpTe と QT 時間の比率 (T peak T end to QT ratio; TpTe/QT) は徐脈や QT 延長の影響を受けず、さらにリエントリ性不整脈との関連が強いとの報告がある。しかしながら、心臓サルコイドーシスにおける TpTe/QT の予後的意義に関しては明らかにされていない。本研究の目的は心臓サルコイドーシス患者の TpTe/QT と長期予後の関係について検討することである。

【対象と方法】 本研究では、1986 年 8 月から 2019 年 3 月の間に北海道大学病院および国立循環器病研究センターにおいて心臓サルコイドーシスと診断された合計 180 人の患者を対象とした。うち、診断時の心電図データが確認できなかった症例 (n=61)、診断時にすでにステロイド治療を受けていた症例 (n=3)、恒久的ペースメーカーや植込み型除細動器を植え込まれていた症例 (n=15)、心臓再同期療法を受けていた患者 (n=3) を除外し、最終的に合計 90 人の連続患者を検討した。主要評価項目は完全房室ブロック (complete atrioventricular block; cAVB)、心室頻拍 (ventricular tachycardia; VT)・VF、心不全入院、全死亡の複合有害事象とした。観察期間は中央値 4.7 年 (四分位範囲 [IQR] 2.1-7.3) であった。

【結果】 患者背景に関しては、TpTe/QT 高値群 (≥ 0.242 : 中央値) は低値群 (< 0.242) に比較して、有意に若年で血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド (B-type natriuretic peptide; BNP) が低値であった。心臓サルコイドーシスにおける予後規定因子と報告されている左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) は両群間で差を認めなかった。観察期間内に 21 人 (23%) の患者で複合有害事象が発生した。生存解析では TpTe/QT 高値群は TpTe 低値群と比較して高率に有害事象の発生を認め (ログランクテスト $P < 0.001$)、特に VT/VF や心臓突然死 (sudden cardiac death; SCD) が高率に発生していたことが確認された (ログランクテスト $P = 0.002$)。多変量解析では、年齢、性別、LVEF で調整後も TpTe/QT が有害事象と有意かつ独立した関連を示した (ハザード比 1.09、95%信頼区間 1.02-1.17)。Receiver-operating characteristic 解析の結果、TpTe/QT の有害事象予測における C 統計量は、0.78 (95%信頼区間 0.65-0.92) であり、LVEF (C 統計量 0.68, 95%信頼区間 0.67-0.81) および BNP (C 統計量 0.60, 95%信頼区間 0.46-0.73) よりも優れていた。

【考察】 本研究では、心臓サルコイドーシス患者において TpTe/QT 高値がその後の cAVB、VT/VF、心不全入院、全死亡の複合有害事象、特に VT/VF や SCD と関連していることを明らかにした。その上、TpTe/QT が従来の予後予測因子よりも高精度で有害事象を予測し得ることを示した。この結果から、心臓サルコイドーシス患者における TpTe/QT の測定は正確なリスク層別を可能にし、高リスク患者群に対する注意深い経過観察や突然死予防を目的とした植込み型除細動器など早期の治療介入を行うことで、有害事象発生の抑制につながる可能性があると考えられた。心臓サルコイドーシス患者における致死性心室性不整脈の年間発症率は他の心筋症と比較しても高いと報告されており、本症では特に致死性不整脈である VT/VF、SCD のリスク層別が管理上きわめて重要である。本研究で着目した TpTe/QT は体表 12 誘導心電図で得られる情報のみでリスク層別を可能とし、非侵襲的、安価かつ簡便に検査を行うことができる点で臨床的意義が高いと考えられる。本研究の限界として、まず 2 施設かつ少数例での検討であることが挙げられる。第二に、除外例が 82 例 (46%) と多く、選択バイアスがかかっている可能性がある。最後に、植込み型心臓

電子機器が装着されていない患者では、常時心電図がモニターされていないことから、不整脈イベントが過小評価されている可能性がある。今後は多施設研究かつより詳細な検討が必要である。

【結論】 心臓サルコイドーシス患者において、免疫抑制療法開始前の心電図検査で得られたTpTe/QT 高値は不良な長期予後と関連していた。TpTe/QT は心臓サルコイドーシス患者のリスク層別に有用である可能性が示唆された。

第二章

【背景と目的】 デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy; DMD) およびベッカー型筋ジストロフィー (Becker muscular dystrophy; BMD) はジストロフィン遺伝子の変異によって引き起こされる X 連鎖劣性遺伝疾患であり、骨格筋の壊死と再生を主病態とする全身疾患である。DMD 患者では 20 歳までに 70%以上の患者に、BMD 患者では 40 歳までに 70%の患者に左室収縮障害を引き起こすことから重要な予後規定因子とされている。筋強直性ジストロフィー (Myotonic dystrophy; DM) はミオトニンプロテインキナーゼ遺伝子の変異によって引き起こされる常染色体優性遺伝形式の疾患である。DM における心臓病変は心房粗動や cAVB、VT といった不整脈の頻度が高いが、左室収縮障害を引き起こすこともある。また、DMD や BMD は患者だけでなく保因者にも同様の心筋病害を認めることが明らかとなっている。DMD、BMD そして DM による心臓病変の検出には CMR における LGE が早期発見に有用とされているが、びまん性心筋障害の検出感度が劣ることが問題視されている。CMR の T1 mapping による心筋細胞外容積分画 (extracellular volume; ECV) は心筋障害の定量的評価が可能な指標であり、びまん性心筋障害の検出感度に優れている。しかしながら、筋ジストロフィー患者および DMD、BMD 保因者において ECV を用いた心筋障害の検出が可能か否かは明らかにされていない。本研究の目的は筋ジストロフィー患者および DMD、BMD 推定保因者において CMR の T1 mapping による ECV を用いた心筋障害スクリーニングの有用性を検討することである。

【対象と方法】 本研究は、2019 年 8 月から 2020 年 3 月の間に北海道大学病院において筋ジストロフィーにともなう心臓病変の精査目的に CMR 検査を施行された患者 6 名と DMD もしくは BMD の推定保因者 5 名を対象とした。全症例で CMR を施行し、左室心筋に占める LGE の割合 (%LGE) を定量し、造影前後の native T1 値とヘマトクリット値から ECV (%) を算出した。

【結果】 患者背景に関して、患者群は全て男性で年齢中央値は 16.0 歳 (IQR 8.6-34.4 歳)、DMD が 1 例、BMD が 3 例、DM が 1 例であった。患者群全 6 症例のうち、4 例で LVEF の低下 (<55%) を認めた。LVEF 低下症例のうち、LGE 陽性症例は 3 例であった。ECV は 5 名の患者で上昇を認め、LGE を認めないものの ECV が上昇している症例は 2 例、LVEF 低下はないものの ECV 上昇を認める症例は 2 例であった。推定保因者群は全て女性で年齢の中央値は 46.0 歳 (IQR 43.0-51.7 歳)、3 例が DMD の推定保因者、2 例が BMD の推定保因者であった。推定保因者群全 5 例中 1 例で LVEF の低下 (<55%) を認め、同症例は LGE 陽性所見を認めた。また、すべての推定保因者で ECV の上昇を認め、LVEF 低下はないものの ECV が上昇している症例も 1 例認められた。

【考察】 本研究では、筋ジストロフィー患者と推定保因者の両者において CMR を用いた ECV 定量評価によるびまん性心筋障害の検出が可能であることを示した。さらに、ECV の上昇は LVEF の低下や LGE の出現に先行して出現することが示唆され、より感度の高い指標である可能性が示された。筋ジストロフィー患者では、診断時の心臓病変評価、そして加齢とともに心臓病変の頻度が増えることから定期的なフォローアップを行うことが推奨されている。また、DMD/BMD 保因者においても左室収縮障害や左室の線維化が生じることから、息切れや胸痛など心臓に起因する臨床症状が出現した時点で心精査が推奨されている。治療介入としてはアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACE-I) の有用性が報告されている。ところが、LVEF 低下例や LGE 陽性例では ACE-I の治療を開始しても、左室収縮障害の進行は抑制できない可能性も示唆されており、早期診断および治療介入が管理上極めて重要である。本研究では、患者群 6 例中 5 例に ECV 上昇を認め、推定保因者においては全例で ECV の上昇を認めた。特に、LGE が陰性である症例や LVEF の低下を認めない症例においても ECV の上昇を認めることが明らかとなった。したがって、ECV の上昇は LVEF の低下や LGE の出現に先行した極めて早期の心臓病変を検出している可能性があり、早期診断および治療介入の指標となる可能性が示唆された。本研究の限界として、単施設かつ少数例での検討であること、そして同一症例における ECV の経時的データがないため ECV と LGE 所見および LVEF の経時的な関連を評価出来なかった点が挙げられる。そのため、筋ジストロフィー患者及び推定保因者の予後に対する ECV の長期的影響を評価するには大規模多施設かつ長期追跡研究が必要である。

【結論】 筋ジストロフィー患者および推定保因者において、ECV は心臓病変の評価に有用であり、より早期の病変を検出できる可能性が示唆された。