

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

成人例の左室緻密化障害の全国調査

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 宇一

平成 29 (2017) 年 5 月

目 次

・ 総括研究報告		
成人例の左室緻密化障害の全国調査 -----		1
池田 宇一		
・ 分担研究報告		
1 . 成人例の左室緻密化障害の後ろ向き観察研究 -----		4
磯部 光章		
2 . 成人例の左室緻密化障害の全国調査 -----		6
小山 潤		
・ 研究成果の刊行に関する一覧表 -----		8

成人例の左室緻密化障害の全国調査

池田 宇一

研究要旨：希少心筋疾患である成人例の左室緻密化障害のわが国における実態を明らかにするために、甲信地域の心エコー検査室における前向きコホート研究および日本心不全学会会員を対象とした後向きコホート研究を実施した。その結果、わが国でも成人例の左室緻密化障害は稀であり、欧米の報告同様、心不全や不整脈の合併頻度が高いことが明らかになった。

研究分担者：磯部光章・東京医科歯科大学医学部医学科・循環器制御学・教授
小山 潤・信州大学学術研究院医学系・准教授

A. 研究目的

左室緻密化障害（LVNC; left ventricular non-compaction）はこれまで見過ごされてきた希少心筋疾患で、従来は小児の疾患と考えられてきたが、最近では成人例での報告が散見される。左室緻密化障害は、突然死、心不全、塞栓症などの合併頻度が高いことが報告されているが、わが国における成人例の実態は全く不明である。

成人例の左室緻密化障害の一定の診断基準はまだないが、一般的には断層心エコーまたはMRI検査にて左室内面の肉柱形成とその間の深い陥凹を証明することで診断されている。Jenniは、断層心エコーによる診断基準として「左室が心膜側の緻密化層と心内膜側の非緻密化層の2層からなり、非緻密化層は肉柱様構造で、非緻密化層の厚さが緻密化層の2倍以上」であれば左室緻密化障害と診断できると提唱している（Heart, 2001）。Petersenは、MRIシネ画像で「左室の非緻密化層の厚さが緻密化層の2.3倍以上」であれば左室緻密化障害と診断できるとしている（JACC, 2005）。

成人における左室緻密化障害の発症頻度は不明である。また、左室緻密化障害の予後についても不明な点が多い。Oechslinらの研究が最も大人数で、

左室緻密化障害患者 34 名を平均 44 ヶ月フォローし、53%が心不全、41%が心室頻拍、24%が血栓塞栓イベントを発症したと報告しているが（JACC, 2000）、わが国のデータは無い。このように、希少難治性心筋症である左室緻密化障害の成人例のわが国における発症頻度や予後について明らかでなく、実態は不明である。そこで日本心不全学会では、申請者が委員長を務めるガイドライン委員会が中心となり、多施設コホート研究を実施し、わが国における成人例の左室緻密化障害の発症頻度および予後について明らかにする。

B. 研究方法

【前向きコホート研究】

長野・山梨の両県の基幹病院の心エコー検査室にて検査を受ける患者を対象とし、新規に登録されて成人例の左室緻密化障害患者の前向きコホート研究を行う。左室緻密化障害と診断された患者は定期的にホルター心電図検査、心エコー検査、血液検査（BNP など心不全関連マーカー）を実施し、心不全、不整脈、血栓塞栓症イベントの発生について追跡する。

【後向きコホート研究】

平成 27 年 7 月に日本心不全学会会員施設（355 施設）に対して、成人例左室緻密化障害の一次調査のアンケートを送付した。これまでに 141 施設が

ら過去 3 年以内に成人例左室緻密化障害の症例を経験したとの報告を受けている。これら施設に対して、症例の詳細に関する二次調査を依頼し、本疾患の実態を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本調査は信州大学医学部医倫理委員会の承認を得ている。個人情報および心エコーデータは、各施設で連結可能な匿名化したうえで、研究に使用する。家族内発症例には家族のスクリーニングも含め倫理面の十分な配慮を行う。収集した個人情報および心エコーデータは、鍵のかかるキャビネットに保管する。

C. 研究結果

【前向きコホート研究】研究代表者・分担者が所属する施設の心エコー検査室ならびに長野・山梨の両県の基幹病院の心エコー検査室にて検査を受ける患者を対象とした。平成 27 年 7 月に甲信心エコー図セミナー会員所属 20 施設に調査依頼を行い、前向きコホート研究を開始している。これまでに新規に 8 名の成人例の左室緻密化障害症例が登録されており、定期的にホルター心電図検査、心エコー検査、血液検査 (BNP など心不全関連マーカー) を実施し、心不全、不整脈、血栓塞栓症イベントの発生について追跡中である。

【後向きコホート研究】平成 27 年 7 月に日本心不全学会会員 (会員数 2,443 名) に対して、成人例左室緻密化障害の一次調査のアンケートを送付した。結果、141 施設の会員から過去 3 年以内に成人例左室緻密化障害の症例を経験したとの報告を受けた。

これら 141 施設に症例の詳細に関する二次調査を依頼し、60 施設から 310 症例の左室緻密化障害のデータを収集した。患者は男女比=3:1 で男性に多く、何らかの基礎心疾患を持つものが半数を占めた。左室駆出率は $38\pm 16\%$ と低下を示し、26% に心不全、11% に不整脈、6% に血栓塞栓症による入院歴を認めた。診断時の NYHA は 度(中央値)、BNP 値は中央値 323pg/ml と高値を示し、心筋生検では特異的所見を認めないものが 86 例中 38 例

を占めた。

本中間結果は、日本心不全学会の分科会である第 2 回日本心筋症研究会 (平成 28 年 5 月 14 日、松本市) で報告した。

D. 考察

平成 28 年度は、平成 27 年度に開始した成人例の左室緻密化障害の前向きおよび後向きコホート研究を継続した。わが国でも成人例の左室緻密化障害は稀であり、従来の欧米の報告同様、心不全や不整脈の合併頻度が高いことが明らかになった。

これら成果の一部は第 3 回日本心筋症研究会 (平成 29 年 4 月 22 日、岐阜市) で報告した。

E. 結論

わが国における成人例の左室緻密化障害の実態を初めて明らかにした。その臨床像は多彩であり、ガイドライン作成に向けて、今後さらなる前向き研究が必要とされる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minamisawa M, Koyam J, Kozuka A, Motoki H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Ikeda U. Regression of left ventricular hypertrabeculation appearance is associated with improvement of systolic function in adult patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. J. Cardiol. 2016; 68:431-438.
2. Minamisawa M, Miura T, Motoki H, Ueki Y, Shimizu K, Shoin W, Harada M, Mochidome T, Yoshie K, Oguchi Y, Hashizume N, Nishimura H, Abe N, Ebisawa S, Izawa A, Koyama J, Ikeda U. Prognostic impact of diastolic wall strain in patients at risk for heart failure. Inter. Heart J. 2017; 58:250-256.

2. 学会発表

1. 小山 潤 . 成人左室緻密化障害の全国調査 .
第 2 回日本心筋症研究会 2016 年 5 月 14 日、
松本

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治政策 三次公募採択課題）
（分担）研究報告書

成人例の左室緻密化障害の後ろ向き研究

研究分担者 磯部光章 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科学

研究要旨：かつては、左室緻密化障害は心筋の構築異常を伴う先天性心筋疾患であり、主に小児循環器科にて診療される疾患と考えられていたが、近年、小児のみならず成人例での報告例が増加している。現状では確立していない左室緻密化障害の診断基準を制定するためには左室緻密化障害の患者の実態調査を行う必要があるが、左室緻密化障害は希少疾患であるため、前向き観察研究のみでは十分なデータを収集できない可能性を考慮し、後ろ向き観察研究を施行することとした。

A．研究目的

成人例の左室緻密化障害の一定の診断基準はまだないが、一般的には断層心エコーまたは MRI 検査にて左室内面の肉柱形成とその間の深い陥凹を証明することで診断されている。希少難治性心筋症である左室緻密化障害の成人例のわが国における発症頻度や予後について明らかでなく、実態は不明である。そこで本研究では、希少難治性疾患であるか、確立した診断基準がない左室緻密化障害の患者の実態を明らかにすること。

B．研究方法

2015年7月より日本心不全学会会員を対象として左室緻密化障害の全国調査アンケートを実施した。当施設を含む355施設より回答が得られ、過去3年間に成人左室緻密化障害症例の経験があったのは141施設（40%）であり、310例の左室緻密化障害について後ろ向きに臨床的特徴について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録をもとにした観察研究であるため、疫学研究の倫理指針(第3項1-(2)-2イ)に基づき、患者本人からのインフォームト・コンセント取得は必要としない。

C．研究結果

当施設における2001年からの入退院患者のデータベースを検索したところ、3例の成人左室緻密化障害の症例が見出された。このうち、今回の研究の対象ある「2012年1月～2015年6日までの期間に当院および共同研究機関において心エコー検査室にて検査を受けた患者」に合致する症例は1例であった。

一方、本症例を含む全国調査では、初診時の平均年齢は51歳、男性：女性=3:1、左室緻密化障害の家族歴は7例（2.3%）、基礎心疾患を有しているのが149例（48%）であった。基礎心疾患の内訳は、拡張型心筋症71例、先天性心疾患15例、肥大型心筋症13例、弁膜症13例、二次性心筋症29例（心サルコイドーシス4例）であった。初診時の左室駆出率は38%であり、診断の契機として、非代償性心不全81例（26%）、心室不整脈34例（11%）、塞栓症19例（6%）であった。

D．考察

当施設における当該疾患の後ろ向き調査を行ったが、希少疾患である成人左室緻密化障害症例の収集は非常に困難であることを改めて実感した。また、全国調査では、成人例の左室緻密化障害の成因は多彩であり、単一の疾患単位として定義す

ることは難しいと考えられた。

なし

E. 結論

成人左室緻密化障害の症例の収集を単施設で行うとともに、全国調査のデータを解析した。今後は一次、二次調査を経て得られた左室緻密化障害の症例に関するデータを主研究機関にてまとめて患者の実態を明らかにし、この結果を左室緻密化障害の診断基準を確立するための基礎データとするため本研究を引き続き行っていく必要がある。

F. 健康危機情報

省略

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

成人例の左室緻密化障害の全国調査

研究分担者 小山 潤

研究要旨：近年、心臓超音波検査装置の技術革新により、左室心筋の緻密化障害症例が散見されるようになった。本研究は、左室緻密化障害を呈する患者の特徴、並存心疾患の種類、治療による形態の変化、リモデリングとの関連を全国調査により明らかにすることである。また、前向きに心臓超音波検査により患者を登録し、治療による臨床経過を観察することである。その結果、新たに 8 名の患者が登録され、臨床経過を観察中である。

A. 研究目的

近年、心臓超音波検査装置の進歩により、左室緻密化障害を呈する患者を散見するようになった。疾患概念としては、胎生期の左室緻密化が停止することで生じる異常とされるが、成人例でこのような形態を呈する患者が多く報告されており、ガイドライン上も統一された見解はない。本研究は、比較的疾患頻度が稀な左室緻密化障害の全国調査を行うことで、成人における左室緻密化障害は、先天的な異常では本疾患の頻度、並存する心疾患の種類、臨床経過などを明らかにすることである。

B. 研究方法

日本心不全学会に属する会員向けに、アンケート調査を行い、本疾患の並存疾患、治療による形態の変化の有無などを明らかにする。また、同症例の心エコー画像を匿名化した上で提供してもらい、形態的な特徴の計測をコアラボラトリーで行い、形態学的な特徴を明らかにし、形態学的診断基準をリニューアルする。

また、前向きに患者登録を行い、治療による臨床経過の観察、リモデリングに伴う形態の変化の有無を明らかにする。

(倫理面への配慮)

信州大学倫理委員会の承認を得ている。また、匿名化画像の供出に関し、必要に応じて施設ごとに

倫理委員会に諮り承認を得ている。

C. 研究結果

信州大学では、平成 27 年度から平成 28 年度にかけて 6 名の新規の成人左室緻密化障害患者を認めた。また、県立山梨中央病院から 2 名の患者登録を認めた。信州大学で登録されたいずれの患者も左室リモデリングを生じ、左室内腔が拡大している患者であった。基礎心疾患は形態的に拡張型心筋症が疑われた者が 4 名、大動脈弁閉鎖不全症 1 名、拡張相肥大型心筋症 1 名であった。

D. 考察

研究の実施経過：信州大学での心エコー施行患者数は年間約 5000 人で本調査実施期間中のスクリーニング患者数は約 10,000 患者であった。よって、コホート研究から算出された本疾患の罹患頻度は 0.06%であった。

E. 結論

今回明らかとなったことは、前向きコホート研究での成人左室緻密化障害の疾患頻度は 0.06%と極めて稀な疾患頻度であることである。このことから、今後の研究の方向性としては、多施設共同の前向きコホート研究が必要であることが示唆された。

F. 健康危機情報： なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Minamisawa M, Koyama J, Kozuka A, Miura T, Ebisawa S, Motoki H, Okada A, Izawa A, Ikeda U. Regression of left ventricular hypertrabeculation is associated with improvement in systolic function and favorable prognosis in adult patients with non-ischemic cardiomyopathy. J. Cardiol 2016; 68:431-438.

2. Minamisawa M, Koyama J, Ikeda U. Author's reply by Dr Koyama. J Cardiol doi:10.1016/j.jjcc 2016.03.001.

3. Minamisawa M, Miura T, Motoki H, Ueki Y, Shimizu K, Shoin W, Harada M, Mochidome T, Yoshie K, Oguchi Y, Hashizume N, Nishimura H, Abe N, Ebisawa S, Izawa A, Koyama J, Ikeda U. Prognostic impact of diastolic wall strain in patients at risk for heart failure. Inter. Heart J. 2017; 58: 250-256.

2 . 学会発表 : なし

H . 知的財産権の出願・登録状況 : なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Minamisawa M, <u>Koyam J</u> , Kozuka A, Motoki H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, <u>Ikeda U</u> .	Regression of left ventricular hypertrabeculation appearance is associated with improvement of systolic function in adult patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy.	J. Cardiol.	68	431-438	2016
Minamisawa M, <u>Koyama J</u> , <u>Ikeda U</u> .	Author's reply	J. Cardiol.	68	358-360	2016
Minamisawa M, Miura T, Motoki H, Ueki Y, Shimizu K, Shoin W, Harada M, Mochidome T, Yoshie K, Oguchi Y, Hashizume N, Nishimura H, Abe N, Ebisawa S, Izawa A, <u>Koyama J</u> , <u>Ikeda U</u> .	Prognostic impact of diastolic wall strain in patients at risk for heart failure.	Inter. Heart J.	58	250-256	2017