

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

研究分担者 坂田泰史（大阪大学医学系研究科・教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究は、心筋症の実態を把握し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした調査研究の分担研究として、臨床課題の1つである重症の特発性心筋症における補助人工心臓治療後の右室不全を、画像指標である胸部単純CT画像から測定される大動脈径および肺動脈径によって予測できることを明らかにした。短期的な血行動態に影響されにくい指標であり、血行動態情報と組み合わせることでより高い精度での予測性を示すと考えられた。また右室不全をきたす病態として左室拡大の乏しい臨床像と合致するものであった。

A. 研究目的

特発性心筋症の多くは左室収縮機能の低下を認めて心不全を呈する。重症例は心臓移植治療の対象となり、移植待機者の約4分の3は特発性心筋症である。移植を待機している患者の約9割において、植込み型左室補助人工心臓（LVAD）を用いた治療が行われるが、術後に補助されない右室の機能障害による右心不全（RVF）を生じる例が存在し、予後不良およびQOLの低下へとつながる。本邦でも心臓移植への橋渡し治療のほか、永久治療法（Destination therapy）としてもLVADが用いられる状況となり、今後、重症の特発性心筋症患者の治療におけるLVAD治療の重要性は増大し、LVAD治療後の生命予後およびQOLの向上のためには、RVFの発症予測はさらに重要となる。RVFの予測因子としては、いくつかの血行動態指標が報告されているが、LVAD治療術前は血行動態が変化する状況であり、血行動態の影響を受けない指標の確立が望まれている。近年、我々は短期的な血行動態の影響を受けずに長期的な心機能の状態を反映すると思われる大動脈径および肺動脈径の変化と予後との関係性を明らかにし報告した（Chimura M, Sakata Y, et al. JHLT 2018;37:1341-1350）

本研究の目的は、短期的な血行動態の影響を受けない大動脈径および肺動脈径指標の、LVAD治療後のRVFの予測性を検討することである。

B. 研究方法

2009年12月から2018年5月までの間に大阪大学医学部附属病院にてLVAD植込み術を受けた173症例のうち、術前に大動脈径と肺動脈径を評価できるCTが撮像され、術後の予後が追跡可能であった123例を対象に臨床データを収集した。

RVFは、術後に右室補助人工心臓（RVAD）の使用、または、30日以上の中強心薬および肺血管拡張薬の使用とした。大動脈径および肺動脈径は、単純胸部CT画像より既報（Chimura M, Sakata Y, et al. JHLT 2018;37:1341-1350）と同様に取得し、術前の血行動態指標と合わせて、術後のRVFとの関係性について評価した。

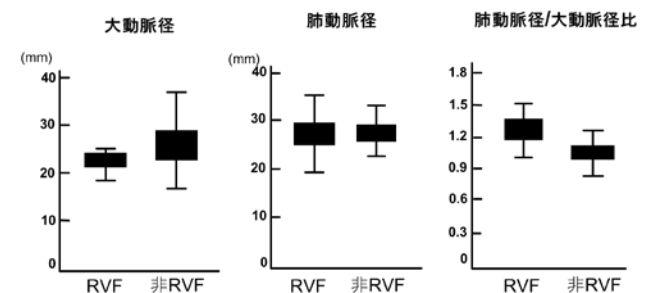
（倫理面への配慮）

大阪大学医学部附属病院循環器内科に入院した心筋症患者からは、本学の倫理委員会での審査を受け、承認を得た、臨床情報および患者由来の検体を用いた心

筋症の病因に関する研究に対する同意書を文書で取得している。研究協力の任意性と撤回の自由、予想される利益と生じうる不利益、個人情報保護（試料および診療情報の匿名化）、研究計画・方法・結果の患者本人への開示、研究成果の公表、研究から生じる知的財産権の帰属などを記した説明書を渡し、後ろ向き観察研究に関する臨床データの使用については大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 ホームページにおいて研究情報提示を行い、オプトアウトを行っている。また、データは匿名化を含め十分に配慮し管理した。

C. 研究結果

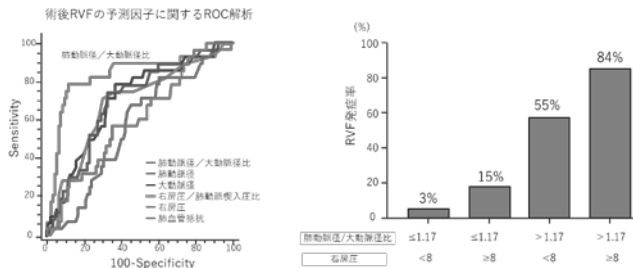
対象の123例のうち、28例（23%）にRVFを認めた。RVF症例と非RVF症例とでは年齢（44±15 vs.43±14歳、 $p=0.75$ ）、性別（男性、61 vs.74%、 $p=0.19$ ）に差は認めなかった。RVF症例は非RVF症例に比べて、大動脈径は有意に低値で（24±4 vs. 27±5mm、 $p<0.01$ ）、肺動脈径/大動脈径比は有意に高値であったが（1.24±0.20 vs. 1.06±0.10、 $p<0.01$ ）、肺動脈径には差を認めなかった（29±3 vs. 28±4mm、 $p=0.40$ ）。



また、心臓超音波検査指標では、RVF症例は非RVF症例に比べて、左室駆出率の低下に差を認めなかったが（23±9 vs. 17±7%、 $p=0.28$ ）、左室拡張末期径が有意に低値（68±13 vs. 72±12mm、 $p=0.04$ ）であった。一方、右室拡張末期径には差を認めなかった（40±8 vs. 40±10mm、 $p=0.85$ ）。また、術前の右心カテーテル検査により取得された血行動態指標では、収縮期血圧（93±13 vs. 90±13 mmHg、 $p=0.43$ ）、平均肺動脈圧（31±9 vs. 29±10 mmHg、 $p=0.33$ ）、肺動脈楔入圧（22±7 vs. 20±9 mmHg、 $p=0.51$ ）、心係数（2.2±0.7 vs. 2.3±0.6 L/min/m²、 $p=0.75$ ）には差を認めなかったが、

肺血管抵抗 (3.1±2.5 vs. 2.3±1.4 W.U., p=0.03)、右房圧 (10±5 vs. 7±5 mmHg, p=0.01)、右房圧/肺動脈楔入圧比 (0.46±0.20 vs. 0.35±0.21 mmHg, p=0.01) がRVF症例で有意に高値であった。

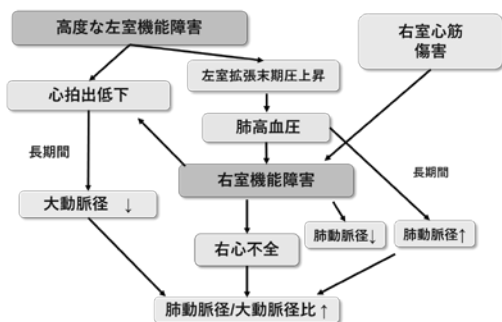
これの臨床指標の中で、肺動脈径/大動脈径比によるLVAD術後RVFの予測能は良好であった(感度:83%、特異度:81%、Cut-off値:1.17)。また、血行動態指標である右房圧と組み合わせることで高率にRVFを発症する症例が同定できる可能性が示された。



D. 考察

右心機能は血行動態の影響を受けやすく、右心機能の変化は、短期的な血行動態の影響で生じる変化と、短期的な血行動態と関連しない、心筋症としてまたは長期的な血行動態の影響として生じる右室心筋の障害による変化とが併存すると考えられている。短期的に変動しにくい肺動脈径/大動脈径比でRVFの予測が可能であったが、短期的にも変動しうる右房圧を組み合わせることで、より臨床状況に沿ったRVFの予測性の評価につながるものと考えられた。

重症の特異性心筋症患者における右室障害と肺動脈径、大動脈径との関係 (仮説)



肺動脈径および大動脈径は心筋症の経過の中で生じた右室、左室の機能障害による影響を反映しているものと考えられる。右室機能が低下すると肺動脈径は低下する方向へ変化することと、肺高血圧により肺動脈径は拡大する方向へ変化することとの2つの相反する要素のバランスで肺動脈径が規定されている可能性があり(上図)、肺動脈径単独ではRVFとが関連性を認めなかったものと推察される。一方、RVF症例は左室径の拡大が乏しく、大動脈径が低値であったことから、RVFをきたしやすい病態として、持続した低心拍出の状態が考えられた。RVF症例におけるそのような病態を生じる一因に、右室機能障害のために左室の前負荷が不足した状態の影響や左室の強い拡張機能障害の存在などが推察された。大動脈径で補正した肺動脈径(肺動脈径/大動脈径比)はRVFで高値を示したことから、低拍出の状態でも左心不全からの肺動脈圧の上昇も生じたしやすい病態の可能性が推察さ

れ、拡大の乏しい左室での高度な左室拡張機能障害の関連も推察された。

E. 結論

血行動態の影響を受けにくい胸部単純CTでの肺動脈径と大動脈径比を用いた評価に、血行動態評価を組み合わせることで、簡易にLVAD術後のRVFを予測できる可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid C M, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Böhm M, Butler J, Drazner MH, Felker G M, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Piepoli MF, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2021 Feb 19. doi: 10.1002/ejhf.2115
- Koyama S, Ito K, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y, Matsunaga H, Ieki H, Ozaki K, Onouchi Y, Takahashi A, Nomura S, Morita H, Akazawa H, Kim C, Seo JS, Higasa K, Iwasaki M, Yamaji T, Sawada N, Tsugane S, Koyama T, Ikezaki H, Takashima N, Tanaka K, Arisawa K, Kuriki K, Naito M, Wakai K, Suna S, Sakata Y, Sato H, Hori M, Sakata Y, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Matsuda F, Kamatani Y, Komuro I. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*.52, pages1169–1177,2020.

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

- Sakata Y. Heart failure requiring implantable LVAD, APSC 2020, web開催 2020/7/31 シンポジウム 口頭英語, Page APSC10-5
- Ohtani T, Chimura M, Sakata Y. Right Ventricular Failure and the Diameters of Pulmonary Artery and Ascending Aorta. -As a Marker of Disease Chronicity.第84回日本循環器学会学術集会 2020/7/29 Web開催 英語口述 Page Symposium16-4
- Sakata Y. An Overview of Dilated Cardiomyopathy.第84回日本循環器学会学術集会 2020/8/1 Web開催、シンポジウム 口頭日本語 Pageトピックス 心筋症1-1
- Sakata Y. Decision Tree of Advanced Heart Failure with Available Clues to Assess LV Reversibili

- ty.第84回日本循環器学会学術集会 2020/8/2 Web開催、口頭英語 Page Plenary2-6
5. 土肥 智晴, 新岡 宏彦, 彦惣 俊吾, 板野 景子, 大谷 朋仁, 佐藤 淳哉, 三宅 淳, 坂田 泰史. Prediction of Prognosis of Patients with Heart Failure Using Machine Learning on Myocardial Histopathological Image.第84回日本循環器学会学術集会 2020/8/2 Web開催、口頭日本語 Page シンポジウム22-2
 6. 瀬尾 昌裕, 山田 貴久, 玉置 俊介, 河合 努, 大谷 朋仁, 中本 敬, 小西 正三, 坂田 泰史. Association between Malnutrition and Exercise Intolerance in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy.第84回日本循環器学会学術集会 2020/8/1 Web開催、日本語ポスター Page PJ38-8
 7. 坂本 陽子, 大谷 朋仁, 中本 敬, 世良 英子, 彦惣 俊吾, 澤 芳樹, 坂田 泰史. The Factors Impacting on Resting Energy Expenditure and a Novel Biomarker for Adequate Nutritional Management in Refractory Heart Failure Patients.第84回日本循環器学会学術集会 2020/8/1 Web開催、日本語ポスター Page PJ37-5
 8. 坂田 泰史. Important Issues of the Enhancement of the Medical System.第85回日本循環器学会学術集会 2021/3/27, 横浜/Web開催、日本語口述,

SS26-5

9. 宮下 洋平, 朝野 仁裕, 坂田 泰史, 松本 博志. The Necessity of Whole Exome Analysis in Autopsy Cases of Sudden Unexpected Death.第85回日本循環器学会学術集会 2021/3/27, 横浜/Web開催、日本語口述, TP14
10. Chimura M, Ohtani T, Sera F, Nakamoto K, Konishi S, Higuchi R, Kajitani K, Miyawaki H, Suna S, Sakata Y. Perfusion Defect Extent on Myocardial Technetium-99m Sestamibi Predicts Left Ventricular Recovery after Left Ventricular Assist Device Implantation in Non-ischemic Cardiomyopathy.第85回日本循環器学会学術集会 2021/3/26-28 横浜/Web開催、英語口述 (OE115-4)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし