

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 室原豊明（名古屋大学大学院医学系研究科・教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、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。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

A. 研究目的

拡張型心筋症（DCM）患者の25～45%は、左室収縮の改善と容積の減少として定義される左室リバーシブルモデリング（LVRR）を示す。重症DCM患者を対象とした先行研究では、上行大動脈径（AoD）が小さく、AoDに対する肺動脈径（PAD）の比（PAD/AoD）が相対的に高くなることが報告されている。一方、PAD/AoD高値群と低値群で、PADは同程度であった。本研究では、比較的心不全（HF）症状の安定した（NYHA機能分類IまたはII度）DCM患者において、PAD/AoD比とLVRRの関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

心筋症精査のために当院に入院し、DCMの診断に至った69例を対象とした。12誘導心電図、血液生化学検査、心エコー、冠動脈造影、右心カテーテル、胸部CT撮影、心内膜生検を実施した。DCMは、左室駆出率50%未満で、左室の拡張（左室拡張末期径55mm以上または左室拡張末期径指数>33mm/m²[男性]または32mm/m²[女性]）を満たすものと定義し、心筋生検を含めた精査により二次性心筋症が否定された。標準プロトコルに従って撮像されたCT画像は、5mmスライス厚で評価され、肺動脈分岐高位でPADを測定し、同じ高位でAoDを測定した。ベースラインから1年後にフォローアップ心エコーを実施し、最終値35%以上にまで左室駆出率が10%以上増加し、10%以上の左室拡張末期径減少を認めるものをLVRRと定義した。心イベントは、HF悪化による入院、致死性不整脈、植込型補助人工心臓の装着、心臓関連死の複合イベントとした。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、本学の生命倫理委員会の承認を得たうえ、臨床研究倫理指針を遵守した。患者とは個別に書面で示した研究説明書を明示し、研究担当医師が十分に説明したうえで、文書による承諾が得られた症例を対象とした。診療情報を含めた個人情報、連結可能匿名化を行い、直接的に個人情報にアクセスできないよう配慮した。

C. 研究結果

平均年齢は50.0歳であり、LVRRは33.3%に認めた。LVRRを認めた患者では、高血圧の有病率が高く、HFの既往が少なかった。全例がNYHA I度またはII

度のHF症状を有した。LVRRの有無にかかわらず、薬物療法や検査パラメータに有意差はなかった。心電図では、LVRRのない患者ではQRS時間が広く、完全左脚ブロックの有病率が高かった。全患者のベースラインの心エコーパラメータでは、左室駆出率と左室拡張末期径はそれぞれ29.8%と64.5mmであった。LVEFは両群間で同程度であり、左室拡張末期径はLVRRを有する患者と有さない患者で有意差はなかった。右心カテーテル検査では、LVRRを有する患者は肺動脈楔入圧が有意に低く、肺動脈収縮期圧と平均圧が低かった。心拍出量と心係数は、LVRRのある患者とない患者で同様であった。心筋生検による線維化の程度は、LVRRのない患者ではLVRRのある患者よりも有意に高かった。CT画像では、平均AoDはLVRRのある患者でない患者より有意に大きかった（34.7mm vs 30.6mm、P=0.001）。PADは両群間で有意差はなかったが、PAD/AoD比はLVRR患者で有意に低かった（それぞれ81.4% vs 92.4%、P=0.003）。AoDと収縮期血圧（ $r=0.321$ 、 $P=0.008$ ）、PADと平均肺動脈圧（ $r=0.301$ 、 $P=0.012$ ）は、有意に関連した。

ROC曲線解析の結果、LVRRを予測するためのPAD/AoDカットオフ値は0.9（AUC 0.669、感度87%、特異度50%）であった。このカットオフ値を用いた検討では、PAD/AoD比低値群において、高血圧の有病率が有意に高く、試験前のHFの病歴が短かった。また、後者は利尿薬の使用が有意に少なく、B型ナトリウム利尿ペプチド濃度が低かった。心エコー検査では、PAD/AoD比が低いことは、左室拡張末期径が小さいこと、ベースラインの左室駆出率高値、中等度または重度の僧帽弁閉鎖不全の有病率が低いことと関連していた。PAD/AoD比低値群と高値群では、LVRRを有する患者が有意に多かった（それぞれ46.5%対11.5%、 $P=0.003$ ）。PAD/AoD比低値群で、PAWP、収縮期および平均肺動脈圧が低かった。PAD/AoD比高値群では、心筋線維化の程度が強かった。

単変量解析では、高血圧、LVRR予測スコア、右房圧、肺動脈楔入圧、収縮期肺動脈圧、心筋線維化、AoD、PAD/AoD比低値がLVRRの有意な予測因子として特定された。多変量解析では、PAD/AoD比低値がLVRRの独立した予測因子であった。

Kaplan-Meier生存解析では、LVRRを認めた患者では、有意に複合心イベントが少ないことが示された（log-rank、 $P=0.033$ ）。また、PAD/AoD低値群は、PAD/AoD比高値群よりも、イベント回避率が有意

に低かった (log-rank、 $P=0.006$)。

D. 考察

本研究では、症状の比較的軽度なDCMにおいて、PAD/AoD比低値はLVRRと関連し、カットオフ0.9を用いた群間解析では、低値群において心イベントが有意に少ないことが示された。本研究結果は、千村らの先行研究と同様であった。

DCM患者では大動脈硬化がLVRRと関連するとの報告もあり、LVRRを認めない患者では大動脈硬化が進行しており、AoDが縮小し、その結果PAD/AoD比が増加する可能性がある。PAD/AoD比高値群では、心係数も低値であった。この心係数の低下は、慢性的な大動脈リモデリングに影響し、下行大動脈が小径になる可能性がある。

心筋生検で評価された心筋線維化の程度は、LVRRの独立した予測因子とされる。本研究では、PAD/AoD比は、LVRRを認めない患者でLVRRを認める患者よりも有意に高く、心筋線維化が強い場合にはLVRRは起こりにくかった。これは心室コンプライアンス低下と心筋の線維化を意味する。実際、PAD/AoD高値群における心筋線維化は強かった。このメカニズムは、症状の比較的軽度なDCM患者のLVRRを予測するためにPAD/AoD比を使用することを支持するものである。

さらに、心エコー図では、PAD/AoD比が高い患者において、左室拡大とより重度の僧帽弁閉鎖不全が認められた。心室サイズの増大が、慢性的な容積および圧力の過負荷を反映し、心臓のリモデリングおよび心筋の線維化をもたらすかもしれない。

PAD/AoD比の上昇は、平均は動脈圧と相関があり、心不全患者における肺高血圧と死亡の独立した予測因子である。肺動脈の拡大は、肺実質破壊、低酸素、血流の集中化、血液量損失を反映し、肺動脈圧上昇のマーカーとなる可能性がある。

右心カテーテル検査による心内圧評価は、肺高血圧症の診断や治療方針の決定に有用である。一方、心筋生検は心室機能の可逆性に関連する線維化の程度を明らかにすることができる。本研究では、心内圧と心筋線維化が有意に認められた。

したがって、CTを用いたPADとAoDの測定は、LVRRと心イベントの早期予測に有用であると考えられた。CTによるPAD/AoD比の測定と解釈は比較的容易であり、DCM患者における高い予後予測に寄与すると考えられる。

E. 結論

DCMにおいて、PAD/AoD比は心内圧と心筋線維化を反映し、1年後の心機能改善および左室径縮小で定義されたLVRRを予測しうる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1) Shibata N, Hiraiwa H, Kazama S, Kimura Y, Araki T, Mizutani T, Oishi H, Kuwayama T, Kondo T, Morimoto R, Okumura T, Murohara T. Clinical Effect of Pulmonary Artery Diameter/Ascending Aorta Diameter Ratio on Left Ventricular Reverse Remodeling in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ J*. 2022 Jun 24;86(7):1102-1112. PMID: 35082187.

2) Hiraiwa H, Okumura T, Sawamura A, Araki T, Mizutani T, Kazama S, Kimura Y, Shibata N, Oishi H, Kuwayama T, Kondo T, Furusawa K, Morimoto R, Murohara T. Splenic size as an indicator of hemodynamics and prognosis in patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2022 Aug;37(8):1344-1355. PMID: 35092456.

3) Ito R, Hiraiwa H, Araki T, Mizutani T, Kazama S, Kimura Y, Oishi H, Kuwayama T, Kondo T, Morimoto R, Okumura T, Murohara T. Prognostic value of malnutrition evaluated using the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria and its association with psoas muscle volume in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2022 Dec;37(12):2002-2012. PMID: 35699761.

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

1) 平岩宏章, 伊藤亮太, 風間信吾, 木村祐樹, 近藤徹, 森本竜太, 奥村貴裕, 室原豊明. 第26回日本心不全学会学術集会. 奈良. 2022年10月 [Abstract No. PD 2-3]

2) 奥村貴裕, 六鹿雅登, 木村祐樹, 風間信吾, 平岩宏章, 森本竜太, 伊藤英樹, 吉住朋, 室原豊明. 心臓移植実施施設、DT非実施施設における重症心不全管理. 第60回日本人工臓器学会. 愛媛. 2022年11月 [Abstract No. SY 7-3]

3) Ryota Ito, Hiroaki Hiraiwa, Gaku Sakamoto, Yuichiro Koyama, Shingo Kazama, Ryota Morimoto, Takahiro Okumura, Toyoaki Murohara. Prognostic Value of Malnutrition Evaluated Using the Global Leadership Initiative on Malnutrition Criteria in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. The 87th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka. March, 2023. [Abstract No. PJ053-3]

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし