

氏名・(本籍)	奈良 育美 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 948 号
学位授与の日付	平成 29 年 9 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Morphological determinants of obstructive hypertrophic cardiomyopathy obtained using echocardiography (心エコーを用いた閉塞性肥大性心筋症における解剖学的危険因子の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 山本 浩史 (副査) 教授 尾野 恭一 教授 後藤 明輝

学位論文内容要旨

Morphological determinants of obstructive hypertrophic cardiomyopathy obtained using echocardiography

(心エコーを用いた閉塞性肥大型心筋症における解剖学的危険因子の検討)

奈良 育美

研究目的

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy: HCM) は比較的一般的な遺伝性心筋症であり、無症候性ものから進行性心不全を呈するもの、さらには突然死を引き起こすもので様々な臨床経過を有する。左室流出路 (left ventricular outflow tract: LVOT) 閉塞は、HCM において突然死の危険因子の一つとして知られている。LVOT 閉塞に影響を与える因子として、僧帽弁前尖の収縮期前方運動 (systolic anterior motion: SAM)、LVOT 狭窄、心室中隔肥厚などが挙げられる。また、乳頭筋や腱索の異常が LVOT 閉塞に影響を与えることも報告されている。しかしながら、LVOT 閉塞に寄与する解剖学的因子の詳細は依然として明らかでない。そこで本研究では、HCM における LVOT 閉塞の解剖学的危険因子を解明することを目的とし、心エコー検査を用いて検討を行った。

研究方法

2009年4月から2015年3月までの間に当院でHCMと診断された57例を対象とした。HCMの診断は臨床症状、心電図、心エコー検査を用いて行い、他の心疾患及び全身性疾患を有する患者は除外した。57例のうち、虚血性心疾患 (n=2)、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) <50% (n=3)、植え込み型除細動器またはペースメーカー植え込み術後の患者 (n=2) の合計7例が除外され、最終的に50例が解析対象となった。初診時の心エコー検査により求めた安静時の左室流出路圧較差 (left ventricular outflow tract pressure gradient: LVOTPG) により、患者を2群に分類した。LVOTPGが30mmHg以上の症例をHOCM (hypertrophic obstructive cardiomyopathy) 群、LVOTPGが30mmHg未満の症例をHNCM (hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy) 群とした。全患者に対し、経胸壁心エコー検査を用い各種基本パラメータを計測した。僧帽弁複合体に関しては、僧帽

弁輪径に加えて、僧帽弁前尖長 (AML length) 及び僧帽弁後尖長 (PML length) を計測した。また乳頭筋の形態に関しては、乳頭筋-心室中隔間距離、乳頭筋の厚さ、及び乳頭筋の奇形の有無を評価した。

研究成績

対象患者の平均年齢は62.4±15歳であり、このうち男性は54%であった。平均年齢、性別、体表面積、収縮期血圧、心拍数、ヘモグロビンに関して、HOCM群とHNCM群の間に有意差はなかった。LVOTPGはHOCM群がHNCM群に比し有意に大きかった (74.4±46.7 vs 8.5±5.9mmHg, P<0.0001)。SAMは、HOCM群において全患者に観察されたのに対し、HNCM群においては58%の患者のみで観察された。2群間でLVEF、左室拡張末期径 (left ventricular end-diastolic dimension: LVDD)、左室収縮末期径 (left ventricular end-systolic dimension: LVDS)、心室中隔厚 (interventricular septum thickness: IVST)、左室後壁厚 (posterior LV wall thickness: PWT)、LVOT径に有意差を認めなかった。乳頭筋の形態に関して、乳頭筋の厚さ及び乳頭筋の奇形の有無は2群間で有意差がなかった。HOCM群では乳頭筋-心室中隔間距離はHNCM群よりも有意に短い結果となった (5.97±2.3 vs 9.20±1.9mm, P<0.0001)。AML lengthはHOCM群で有意に長い結果であった (24.7±5.8 vs 20.1±5.4mm, P<0.01)。PML length、僧帽弁輪径は2群間で有意差を認めなかった。さらに、AML length/LVDS比はHOCM群で有意に高値であり (1.02±0.34 vs 0.78±0.26, P<0.01)、同様にPML length/LVDS比もHOCM群で有意に高値であった (0.60±0.20 vs 0.51±0.15, P<0.05)。LVOT閉塞に最も影響を与える解剖学的因子を決定するため、ROC曲線を用いて検討した。乳頭筋-心室中隔間距離、AML length、AML length/LVDS比、PML length/LVDS比について比較したところ、AML length/LVDS比がLVOT閉塞の最も強力な予測因子であった (AUC 0.71、95%CI: 0.55-0.87, P<0.05)。また、全患者において、LVOTPGとAML length/LVDS比との間には正の相関が存在した (r = 0.466, R² = 0.174, P = 0.0028)。LVOTPGに影響を与える因子に関して多変量解析を行った。変数にはLVEF、AML length / LVDS比、PML length / LVD比、および乳頭筋-心室中隔間距離を用いたところ、AML length / LVDS比のみがLVOTPGに関与する独立した危険因子であった (係数= 0.430、標準誤差= 17.87, P = 0.002, R² = 0.185)。

結論

HCM患者におけるLVOT閉塞の解剖学的危険因子として、AML length / LVDS比が高値であること、乳頭筋-心室中隔間距離の短縮が挙げられた。なかでも、AML length / LVDS比のみがLVOT閉塞に寄与する独立した危険因子であった。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 山本 浩史

申請者： 奈良 育美

論文題名： MORPHOLOGICAL DETERMINANTS OF OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY OBTAINED USING ECHOCARDIOGRAPHY
(心エコーを用いた閉塞性肥大性心筋症における解剖学的危険因子の検討)

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、肥大性心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) における左室流出路 (LVOT) の閉塞病態を決める因子を心臓超音波検査から得られる諸指標を用いて明らかにし、罹患患者の長期経過観察に役立てることを目的としている。HCM と診断され評価に適切と判断された 50 名 (62.4±15 歳、男性 54%) の患者を対象として左室流出路圧較差 (LVOTPG) が 30mmHg 以上 (HOCM 群) と 30mmHg 未満 (HNOCM 群) の群に分け、それぞれの群において各種基本指標および僧帽弁輪径、僧帽弁前尖長 (AML length)、僧帽弁後尖長 (PML length)、乳頭筋-心室中隔間距離、乳頭筋の厚さ等を評価した。その結果、僧帽弁前尖の収縮期前方運動 (SAM) の頻度は HOCM 群で 100%、HNOCM 群で 58%であった。HOCM 群は HNOCM 群に比し、乳頭筋-心室中隔間距離は有意に短く AML length は有意に長く、AML length/LVDs 比と PML length/LVDs 比が有意に高値であった。ROC 曲線を用いた検討では AML length/LVDs 比が LVOT 閉塞に最も影響を与える解剖学的因子であった。多変量解析では AML length/LVDs 比が LVOTPG に関与する独立危険因子であった。本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

HOCM における SAM の病態と原因に関しては多数報告されているが、外来経過観察で使える簡便で有用性が高い指標に関しては十分に検討されていない。HOCM の軽症から重症に至る過程で、どのような超音波検査指標が危険因子として重要であるのかに関して未だ明らかにされていなかった。これは外科的見地からも極めて有意義であり手術を要する状態になるまでの期間推定やその個人差を知るのに重要な情報を与えてくれる。この研究の斬新さは、AML length/LVDs

比という簡便な指標が LVOT 閉塞の独立危険因子として有用であり、感度および特異度 (ROC 曲線) の点で他指標に比較して優れていることを明らかにしたことである。今後の HCM 診療に大きな示唆を与え、これからの発展性が期待できる研究であると判断する。

2) 重要性

今までの超音波検査においては HOCM 患者の形態的指標として SAM の有無、左室壁厚、LVOTPG 等が評価可能であったが、どのような患者が進行していくのかは不明であった。この研究の重要性は、HOCM へ進展しその重症度が増大するリスクを有する個人を簡便に外来診療で見出し (特定し)、重症度の経時的変化を評価することによって、患者背景因子との関連や LVOTPG 増大速度との関連を明らかにできる点である。またこの指標で見出された高リスク軽症 HOCM 患者に対する早期薬物治療の可能性や個々の患者に関する精密な薬物選択に資するばかりでなく、軽症のうちからレスポンスの発見に有用となる。さらに外科治療に至る期間の予測ができるようになる点でも重要である。

3) 研究方法の正確性

HOCM の病態および重症度の評価に関しては、世界で通用する心臓超音波検査指標が用いられているため諸指標の妥当性は確立されており、検査者の経験によるばらつきも生じにくい。AML length や LVDs は明瞭に測定可能で誤差が入りにくく、AML length/LVDs 比は関与数値が少ない (2つ数値) 点で信頼度が高い指標である。他のいくつかの指標と比較し、ROC 曲線上の AUC (Area Under Curve) が統計的に有意に高値であることから、検出指標として感度・特異度も高いと言える。また数値の統計処理は適切であり、結果から正しい結論を導き出している。

4) 表現の明瞭さ

文章 (英文) 表現は適切 (well-written) であり、明白にかつ簡潔に結論が導き出され理解しやすい内容となっている。研究テーマ、目的、方法、結果、考察は正しく記載されていると判断する。

以上の点から、本論文は学位を授与するに十分値する研究内容と判定する。