

背景

肥大型心筋症 (HCM) は、左室または右室の肥大を特徴とし、その結果、心室の拡張機能が障害される。HCM は 250~500 人に 1 人が罹患するといわれ、遺伝性心疾患の中で最も頻度の高い疾患である。HCM 患者のうち、心室壁が菲薄化する拡張相 (DHCM) に移行する患者群があり、全体の 7.5% が 15 年以内に DHCM を発症すると推定されている。DHCM は予後不良であり、死亡までの期間は約 8.4 年とされているが、その発症に影響する因子は同定されていない。また、DHCM に影響を及ぼす因子を検討した先行研究の多くは、経皮経中隔心筋焼灼術 (PTSMA) などの中隔縮小療法を受けている患者を除外している。しかし、PTSMA は治療抵抗性の HCM 患者に対して広く行われている治療である。そこで、本研究では DHCM ならびにその移行期と捉えることが出来る「LVEF の軽度低下」に関与する因子、更には PTSMA が長期的な LVEF に与える影響について検討を行った。本研究の目的は、PTSMA を受けた症例を含む HCM 患者において、DHCM 発症ならびに LVEF 低下の予測因子を同定することである。

対象と方法

2009 年 2 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに当院の HCM レジストリに登録された患者を対象とした。2 年以内に死亡または脱落した患者 (39 例) を除外した 291 名のうち、研究期間終了時の LVEF に基づいて、A 群 (LVEF60%以上)、B 群 (LVEF50~59%)、C 群 (LVEF50%未満) の 3 群に分け、患者背景を比較、DHCM 発症 (LVEF50%未満) または LVEF 低下 (60%未満) の予測因子同定した。また、それぞれの LVEF 低下に影響する因子のうち、単変量解析で有意であった項目の上位 3 変数から構成したスコアリング法を導入し、各危険因子に 1 点を割り当て、DHCM 発症または LVEF 低下のリスクを予測可能か検討した。

結果

追跡期間中 (平均 64.9 ヶ月) の LVEF は、60%以上が 239 例 (A 群)、50~59% が 33 例 (B 群)、50%未満が 19 例 (C 群) であった。C 群は A 群および B 群に比べて、男性比率、心房細動 (AF)、非持続性心室頻拍 (NSVT)、ペースメーカー植え込み (PMI) または植え込み型除細動器 (ICD) 植え込み、血清 C 反応性蛋白 (CRP)、血清クレアチニン、eGFR 値、左室拡張末期径 (LVDd)、左室収縮末期径 (LVDs) が有意に高かった。さらに、A 群に比べ B+C 群 (最終 LVEF が 60%未満) は、糖尿病発症率が有意に高く、LVEF の年間低下率も有意に高かったが、B 群と C 群でほぼ同様であった ($-3.05\% \pm 2.84\%$ 、 $-3.80\% \pm 2.43\%$)。さらに B+C 群は A 群に比し心不全による入院頻度が高く、C 群は観察期間中の死亡率が有意に高かった。PTSMA は C 群では 1 例のみ、A+B 群では 74 例に施行された。単変量回帰分析では、男性、AF、eGFR、NSVT、PMI もしくは ICD、CRP、LVDs が LVEF50%未満の予測因子、男性、AF、eGFR、DM、NSVT、PMI もしくは ICD、

LVDs、CRP が LVEF60%未満の予測因子であった。多変量解析では、AF、NSVT、LVDs が LVEF50%未満ならびに LVEF60%未満発症の予測因子であった。そこで、AF、NSVT、LVDs>25.4mm (ROC 曲線より算出) の 3つのパラメータに基づくスコアリングを導入したところ、2点と3点の患者は DHCM 発症リスクならびに LVEF 低下 (60%未満) いずれにおいても有意に関連していた。また、LVEF 低下率に対する PTSMA の影響を調べるため、観察期間前に PTSMA を行った群 (n=49)、観察期間中に PTSMA を行った群 (n=30)、PTSMA を行わなかった群 (n=212) の 3群間に分けたところ、LVEF 低下率/年は 3群間で差はなかった。

考察

本研究により、AF、NSVT、LVDs 拡大が DHCM および LVEF 低下の有意な予測因子として同定された。さらに、3つの危険因子をスコアリング法に組み込み、LVEF 低下のリスク層別化につながることを示唆された。本研究の新規性は、PTSMA 実施例を含めた解析を行ったことである。DHCM に移行した患者の予後は、移行しなかった患者や拡張型心筋症患者よりも不良といわれている。HCM 患者における心房細動は、左室拡張機能障害と密接に関連しており、左心房から左心室への血液流入を妨げ、左心房の容積および圧力の過負荷をもたらす。また、NSVT は、HCM 患者における心臓突然死の予測因子とされ、本研究では LVEF の低下および DHCM の発症と有意に関連していた。中高年の HCM 患者では、線維化や筋細胞の減少が進行するため NSVT の発生率が高く、これらの病的変化と並行して収縮機能も低下するとされている。PTSMA は閉塞性肥大型心筋症に対する中隔縮小療法であるが、現在では外科的切除術の適応とならない多くの患者がこの手技を受けている。本研究では、PTSMA は LVEF の経年的な低下には影響しないことが示された。

本研究にはいくつかの限界がある。第1に、本研究は単一施設による後ろ向き研究であり、比較的症例数が少なかった。第2に、追跡期間が DHCM のリスクを検出するのに十分でない可能性があり、追跡期間は 3群間で異なっていた。さらに、長期に経過を追えた症例のみに限定したことから 2年間の追跡期間中に死亡した患者は除外した。第3に心臓 MRI による遅延造影は定量化されておらず、DHCM 発症の有意性を同定することはできなかった。第4に、我々が検討した予測因子は、LVEF 低下の原因であると同時に結果である可能性がある。最後に、我々は DHCM リスクに基づいて患者を層別化するための新しいスコアリング法を導入したが、このスコアリング法は異なるより大規模な集団で検証する必要がある。

結論

本研究結果から AF、NSVT、LVDs 拡大が DHCM 発症の有意な予測因子であることが示された。スコアリング法を含め、より大規模な集団を含む検証研究が必要である。