

令和元年6月11日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10063

研究課題名(和文) 心筋緻密化障害の病態解明-胎児発症例に焦点を当て-

研究課題名(英文) Clinical characteristics and prognosis of fetal left ventricular noncompaction in Japan

研究代表者

小澤 綾佳 (ozawa, sayaka)

富山大学・附属病院・診療助手

研究者番号：40596540

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：胎児期発症心筋症の全国調査を2010年から2016年の期間に行った。胎児期の拡張型心筋症15例、心筋緻密化障害16例、肥大型心筋症7例の全38症例について解析した。心筋緻密化障害の胎内診断と出生後診断が一致する例は56%であった。全症例の死亡/心移植例は16例(42.1%)であり、胎児死亡は3例であった。最も予後不良であったのは拡張型心筋症であった。死亡リスク因子は最終診断が拡張型心筋症であることと、胎児心不全スコアが6点以下であることであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少疾患である胎児期発症心筋症の全国調査を行うことで、本邦での胎児期心筋症の臨床像と、その予後を明らかにすることができた。胎児期の心筋症では型別に、合併疾患、予後が異なり、今後の診断の一助となり得る。胎児期の検査所見から、その予後の推定を行うことが可能となり、また心筋緻密化障害の胎児診断が難しいことが示され、胎児期に他病型との鑑別をする上での特徴を明らかとしたことは、今後胎児心筋症の診断基準を考察する上で重要な結果である。心筋症の病型毎の胎児期から出生後の臨床的特徴を知ることで、今後の家族に対する有用な情報提供や診断精度の上昇につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We conducted nationwide retrospective surveys about fetal cardiomyopathies (CM) in Japan from 2010 to 2016. We reviewed the fetal and perinatal information and echocardiograms of 38 affected fetuses. Fetal CM was divided into Dilated CM (15), Hypertrophic CM (7), and left ventricular noncompaction (LVNC) (16) from final diagnosis. Rate of concordance was 56% from final diagnosis to prenatal diagnosis in LVNC group. Among all fetuses, 16 (42.1%) died or underwent heart transplantation (HT), with 3 intrauterine deaths. The survival rate was most poor in Dilated CM group. Risk factors for deaths or HT for all fetuses were Dilated CM at final diagnosis and lower fetal heart failure score (6 points).

研究分野：胎児心臓病学

キーワード：胎児心筋症 左室心筋緻密化障害

### 1. 研究開始当初の背景

心筋緻密化障害(left ventricular noncompaction 以下 LVNC)は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を形態的特徴とする心筋症であり、1984年の最初の報告<sup>1)</sup>以来、報告例は増加し、その臨床像は無症状の症例から高度の心機能障害を有し心移植の対象になっているものまであり、きわめて多彩である。近年胎児心エコーの普及に伴い、胎児発症のLVNCの報告も増加してきた<sup>2)</sup>。乳児発症例よりもさらに予後不良であると類推されるが、胎内死亡し、出産に至らない例もあるため、その臨床像、予後はいまだ明らかではない。また、一方、心筋緻密化障害の診断には心臓超音波検査がもっとも有用であるが、統一した診断基準はない。胎児期に心不全発症している心筋症の中で、どれだけLVNCの症例が含まれるのか、また診断基準は胎児にも適したものであるのか、という研究はいまだ国内外を通じて行われていない。

胎児心筋症は希少な疾患ではあるため、全国の胎児心エコー外来主要施設に対する全国調査を通じ、その臨床像を明らかとすること、正確な診断が胎児期にも可能な診断基準を設けることが必要であると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、希少疾患である胎児心筋症の全国アンケート調査を行うことで、胎児期心筋緻密化障害の臨床像を調査し、予後への影響を検討することである。つまり臨床症状、検査データと心イベント・死亡/心臓移植との関連性の有無を分析することである。また、現在のLVNCの診断基準の正確さと胎児診断における問題点を明らかとする。

### 3. 研究の方法

#### (1)全国アンケート調査

胎児心臓病学会に登録されている胎児心エコー修練施設を中心に、胎児心エコー外来を開設している全国の130施設に1次アンケート調査を行い、2010年から2016年までの6年間に、胎児心筋症と診断した症例の経験を確認した。そこから協力可能な施設に症例情報、画像の提出を要する2次調査を依頼した。心臓超音波検査画像をDVDで提出いただいた。(図1)症例の臨床情報としては、母体情報(妊娠週数や母体合併症、妊娠経過)、胎児情報(診断週数、合併奇形、胎児の転帰、胎児診断、エコー検査情報)、出生後の経過、治療、最終診断名、出生後のエコー検査結果を得た。

胎児期心筋症 全国調査 調査方法

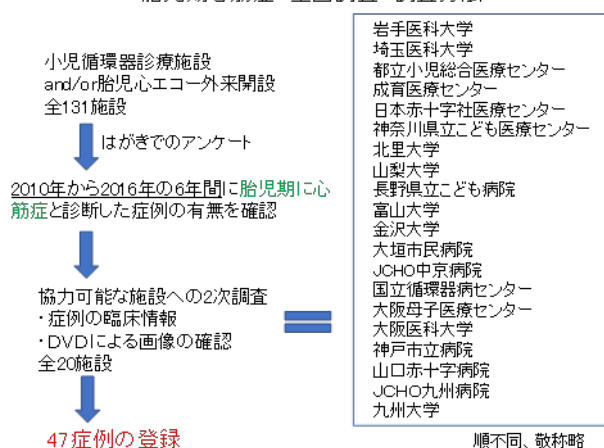


図1 胎児心筋症の全国調査方法

#### (2)対象の抽出

全国調査で集計した胎児症例の内、最終診断から、LVNC、DCM(拡張型心筋症)、HCM(肥大型心筋症)の3病型を抽出した。胎児心筋症の定義は、胎児期に心合併奇形によらない心拡大や壁肥厚、または心収縮能低下を伴う例であり、母体糖尿病合併と、母体SS-A抗体陽性による完全房室ブロック症例は除いた。以下に、最終診断の3病型の診断基準を示す。

LVNCの診断基準<sup>3)</sup>: 心室壁の1区域以上に非緻密化層/緻密化層で2以上の2層性の肉柱形成を認め、深い間隙を伴うこと。心筋壁肥厚があっても、心拡大があっても、上記の特徴があるものはLVNCと診断した。

DCM: 心拡大 and/or びまん性収縮性障害を認めること

HCM: 左室の明らかな壁肥厚を認めること(出生後の壁肥厚はz scoreで2.0以上)、心収縮力の低下の有無は問わない

#### (3)予後比較と予後不良因子の検討

3つの心筋症病型で、母体、胎児情報、出生後経過などの各パラメーターを比較し、それぞれの臨床的特徴を得た。また、エンドポイントは死亡か心移植とし、各群の予後を比較した。胎児期、出生後の各パラメーターの中から、予後不良因子を抽出した。また、胎内診断と最終診断を比較し、その診断の正確さについても検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 臨床的特徴と予後不良因子

胎児心筋症症例 47 例の登録があり、内心筋症でなかった症例、母体の他院への搬送で追跡不能な症例、設定した 3 病型以外の心筋症を除外して 38 例を研究に登録した。内訳は DCM 群 15 例、LVNC 群 16 例、HCM 群 7 例であった。

LVNC 群の 50% に濃厚な家族歴を認めた。LVNC 群の半数は先天性心疾患合併例であり、エプスタイン病がその内 50% を占めた。胎児心筋症症例は、そのほとんどが積極的治療を受けており、その中で死亡例/心移植例は 16 例 (42.1%) であり、胎児死亡は 3 例、出生後早期死亡は 12 例であった。死亡例の 81.2% (13/16) が生後 1 年以内の死亡であった。

DCM 群は、胎児期から僧帽弁閉鎖不全を伴う例が有意に多く、最も予後不良であった。(図 2、3)

図 2 : 3つの心筋症病型の予後

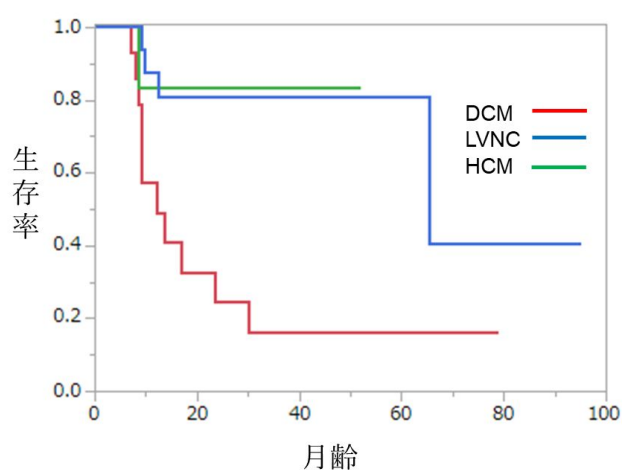
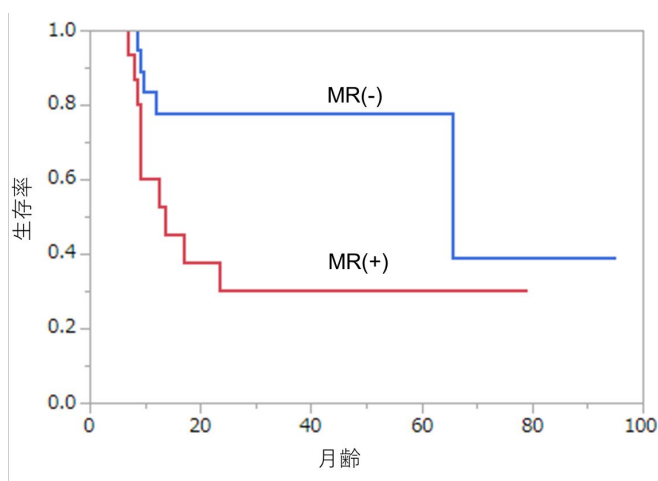


図 3 僧帽弁逆流合併の有無での予後



胎児心筋症症例は胎児期に週数は進むにつれて心拡大の進行、CVPS (胎児心不全スコア) の低下 (悪化) を有意に認めた。CVPS は、図 4 に示すように、5 つの胎児心不全兆候を示す因子から算出される値で、10 点が正常値である<sup>4)</sup>。いくつかのパラメーターから算出した予後不良因子は、CVPS 6 以下と、最終診断が DCM であることであった。(図 5)

また、LVNC の胎内診断と出生後最終診断の一致率は 56% と低かった。エコー画像で見ると、胎児期には 2 層性の構造や深い間隙がわかりにくい例が多く、壁肥厚から HCM との鑑別を困難としていた。中隔が明らかに肥厚しているのは HCM 群で、側壁、後壁、心尖部に肥厚が目立つものは出生後 LVNC と診断された例が多かった。

有意でないものの、胎内から明らかに DCM、LVNC と診断された例はその他の群よりも予後不良な傾向にあった。

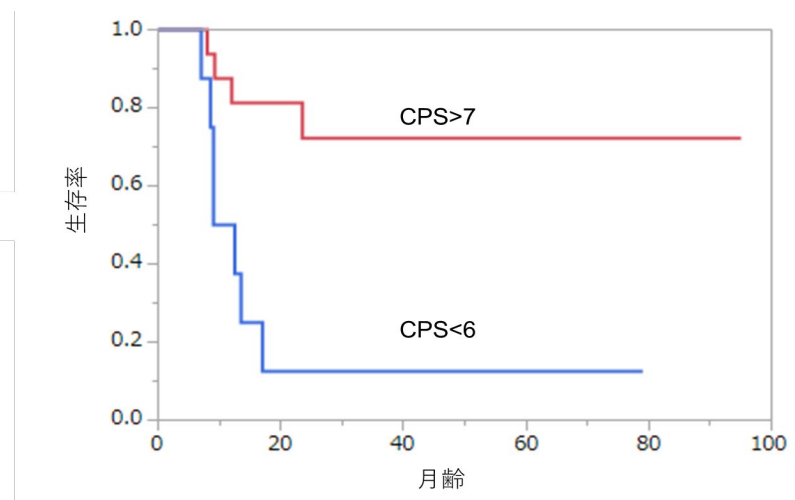
この全国調査結果から、LVNC 群を胎児期に診断することは可能であるが、出生後の循環動態の変化によって、より顕在化することで診断が確定する例があることが明らかとなった。また、

週数に従い、心不全兆候は進行しており、胎児期から、出生後にかけての注意深い観察が必要である。

図 4 CVPS(胎児心不全スコア)

		2(normal)	-1point	-2points
胎児水腫		なし	腔水症	皮下浮腫
CTAR		≤0.35	0.35-0.50	>0.50
静脈ドブラ	臍帯静脈	正常	正常	pulsationあり
	静脈管	正常	逆流あり	
動脈ドブラ:臍帯動脈		正常	拡張期途絶	拡張期逆行性
心機能	FS	>0.28	<0.28	
	三尖弁	二相性流入	汎収縮期TR	dP/dt<400 一相性流入
	僧帽弁	二相性流入		汎収縮期MR 一相性流入

図 5 CVPS スコア値による予後比較



< 引用文献 >

- (1) Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol.* 1984;53:1733-4.
- (2) Claudia S, Christian W, et al. Fetal ventricular hypertrabeculation/noncompaction: clinical presentation, genetics, associated cardiac and extracardiac abnormalities and outcome. *Pediatric Cardiol.* 2015;36:1319-26.
- (3) Paterick TE, Umland MM, Jan MF, Ammar KA, Kramer C, Khandheria BK, Seward JB, Tajik AJ. Left ventricular noncompaction: a 25-year odyssey. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:363-75.
- (4) James C. Diagnosis and treatment of foetal heart failure: foetal echocardiography and foetal hydrops. *Cardiology in the young.* 2015, 25(Suppl.2), 100-106.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

1. Keiichi H, Yukiko H, Makoto N, Nobuo M, Tohru T, Sayaka O, Fukiko I, et al. Clinical and echocardiographic Impact of Tafazzin variants on Dilated Cardiomyopathy

phenotype in left ventricular non-compaction patients in early Infancy. *Circ J* 2018;82:2609-2618.

2. Wang C, Asami T, Sayaka WO, Hideyuki N, Mako O, Nariaki M, Kazuyoshi S, Keihiro I, Keiichi H, Naoki Y, Xianyi Yu, Fukiko I. Long-Term Prognosis of Patients With Left Ventricular Noncompaction - Comparison Between Infantile and Juvenile Types. *Circ J*. 2017 Apr 25;81(5):694
3. Ce Wang, Yukiko H, Keiichi hirono, Asami Takasaki, Sayaka WO, Fukiko I. A Wide and Specific Spectrum of Genetic Variants and Genotype-Phenotype Correlations Revealed by Next-Generation Sequencing in Patients with Left Ventricular Noncompaction. *J Am Heart Assoc*. 2017 Aug 30;6(9). pii: e006210. doi: 10.1161/JAHA.117.006210.

〔学会発表〕(計 2 件)

- (1) 小澤綾佳、題名：胎児期発症心筋症の全国疫学調査 結果報告 - (2010 - 2016)  
第 25 回日本胎児心臓病学会学術集会 2019 年
- (2) 小澤綾佳、題名：本邦における胎児期発症心筋症の病型別診断と予後  
第 55 回日本小児循環器学会学術集会 2019 年予定

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：廣野 恵一  
ローマ字氏名：hirono keiichi  
所属研究機関名：富山大学附属病院  
部局名：小児科  
職名：助教  
研究者番号 (8 桁)：80456384

研究分担者氏名：市田 路子  
ローマ字氏名：ichida fukiko  
所属研究機関名：富山大学  
部局名：事務局

職名：学長補佐  
研究者番号（8桁）：30223100

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。