

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461061

研究課題名(和文)新規発症した高度左室駆出率低下患者に対する 遮断薬治療後の反応の予測

研究課題名(英文) Prediction of reverse remodeling after beta-blocker therapy in patients with newly onset left ventricular dysfunction

研究代表者

小山 潤 (KOYAMA, Jun)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：10303463

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：拡張型心筋症の診断がなされた患者の治療後の形態変化を追跡した。連続23名を対象とした。平均追跡期間は61か月で、半年後に左室駆出率が改善を示した患者は9例、改善を示さなかった患者は14名であった。治療前の心機能に関しては、心エコー所見上両群で差はなかった。経時的変化に関しては、治療開始後6か月までに改善が認められたグループは以後左室駆出率は維持され、非改善群では以後不変であった。スペックルトラッキング法による左室Global longitudinal strain(GLS)は非緻密化層の面積の変化と直線相関関係を認めた。心機能改善を認めた群では心臓死はほとんどなかった。

研究成果の概要(英文)：We prospectively examined 23 consecutive adult patients with dilated cardiomyopathy. LV reverse remodeling (RR) was defined as an absolute increase in LV ejection fraction of >10% at 6 months follow-up. Left ventricular hypertrabeculation (LVHT) area was calculated by subtraction from the outer edge to the inner edge of the LVHT at end-systole. The mean follow-up period was 61 months. LVRR was observed in 9 patients (39%). The changes in the mean LVHT area showed significant correlation with the changes in LV ejection fraction ($r=0.78$, $P<0.0001$). Cardiac death occurred in 7 patients (50%) without LVRR, but no patients with LVRR died (log-rank, $P=0.003$). Furthermore, composite of cardiac death and hospitalization of heart failure occurred in 10 patients (71%) without LVRR, whereas there was one patient with LVRR (log-rank, $P<0.001$). Regression of LVHT is associated with improvement in LV systolic function. LVRR might be associated with a favorable prognosis in patients with LVHT.

研究分野：循環器内科学

キーワード：拡張型心筋症 遮断薬 左室駆出率 Reverse remodeling スペックルトラッキング

1. 研究開始当初の背景

新規発症した高度左室駆出率低下患者は、急性期の心不全治療（酸素化、肺うっ血に対する治療、心収縮補助のためのカテコラミン使用など）を行い、急性期を脱した後に長期的な予後を見据えた治療戦略が必要となる。特にβ遮断薬は心機能改善効果が証明されており、必須の治療法である。このような適切な内科治療にも関わらず、心不全症状が持続し、左室駆出率が35%以下にとどまるような症例では、ICDあるいはCRTが考慮される。過去の報告では、β遮断薬導入後の心機能改善は症例によっては半年以上を要することがあるが、その間にICDにより予防可能な致死性不整脈のリスクを負うことになる。また、医療経済上あるいは患者の予後を考えた場合早期のCRT導入が望ましいことを示唆する報告も存在する。

近年使用できるようになったスペックルトラッキングエコー法は、従来の心エコー法では検出できない心機能のわずかな変化を検出することができる鋭敏な検査法である。特に左室長軸方向の収縮性(GLS)は拡張型心筋症の心機能評価法として重要な位置付けがされてきている。この方法を用いて新規発症高度左室駆出率低下患者のβ遮断薬に対する心機能の変化を経時的に追跡し、慢性期心機能改善を予測する因子が明らかとなれば、非改善症例に対するCRT、ICD導入を早期の段階で決定でき、医療経済上、患者予後改善の点で大きなメリットとなることが予想される。

2. 研究の目的

心不全の治療ガイドラインでは、適切な内科治療にも関わらず、心不全症状がNYHA2-3度、左室駆出率が35%以下の患者では、植え込み型除細動器(ICD)植え込みが推奨される。また、NYHA 3-4度の患者では心室再同期療法(CRT)が考慮される。最近の考えでは、医療経済上あるいは患者の予後を考えた場合に、より早期のCRT導入が望ましいと考えられている。β遮断薬内服は左室駆出率を改善することが証明されている薬剤であるが、心機能改善効果が出現するまでに時間を要し、心機能が悪い期間にICDで予防できる不整脈が出

現し、死亡するリスクもあると考えられる。β遮断薬の早期効果を心エコーで評価し、将来の心機能改善の予測ができれば、ICD、CRTの適切な導入が可能である。

3. 研究の方法

【対象患者】

本学附属病院入院患者のうち新規発症した高度左室駆出率低下患者で、一般的治療としてのβ遮断薬導入対象となる患者に、観察研究であることを説明し、インフォームド・コンセントの得られたものを対象とする。

急性期の心不全治療が完了し、原因精査のための心臓カテーテル検査が終了し、β遮断薬投与の適応があると判断された患者の心機能を経過観察する。

【治療・検査方法】

β遮断薬はカルベジロールあるいはビソプロロールを選択する。選択は主治医の判断による。主に血圧の状態により2剤の選択がされる。すなわち、血圧、脈拍が保たれている患者ではビソプロロールが選択される確率が高くなり、低血圧、徐脈傾向を示す患者ではカルベジロールが選択される確率が高くなる。カルベジロール初期量1.25mg、ビソプロロール初期量0.625mgから投与を開始し、1週間ごとに投与量を倍増してゆく。心不全症状がコントロールされた時点で退院となり、以後は外来通院で薬剤の増量と心エコー検査、採血などを行う。

治療開始前後で毎回心電図、心エコー検査（組織ドプラ、スペックルトラッキング法などを含む）、血算、生化学、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の採血を行う。これらの検査は治療開始1、2週後、1、2、3、6、9、12ヶ月後に主に外来にて行う。検査担当者は同一検者とし、経時的比較が可能のように、画像断面、撮像条件を同一にして経過観察を行う。β遮断薬療法前に、心臓核医学検査(^{123}I -MIBGと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI)にて、心機能および心臓交感神経機能の評価を行う。

4. 研究成果

拡張型心筋症の診断がなされた患者のう

ち、左室の肉柱が目立ち、左室緻密化障害と診断された患者に注目し、治療後の形態変化を追跡した。左室緻密化障害と診断された患者連続 23 名を対象とした。平均追跡期間は 61 か月で、半年後に左室区出率が 10%以上改善(reverse remodeling: RR)を示した患者は 9 例、改善を示さなかった患者は 14 名であった。ヘモグロビンレベル、心不全による入院は RR を示さなかった群で有意に大であった。年齢は RR 群で有意に若く、心不全罹患期間は有意に短かった。内服薬は ACE 阻害薬、ARB、 β 遮断薬アルドステロン拮抗薬、ワルファリン内服は RR のない群で服薬頻度が有意に高かった。心室再同期療法、アルドステロン拮抗薬の使用は RR を示さなかった群で頻度が高かった。治療前の心機能に関しては、左房、左室サイズ、僧帽弁血流、肺静脈血流、弁輪組織ドプラ指標、肉柱の程度分布などに両者で差はなかった。経時的変化に関しては、RR 群で非緻密化層 / 緻密化層比の減少が有意であった。また、治療開始後 6 か月までに改善が認められたグループは以後左室駆出率は維持され、非改善群では以後不変であった。スペックルトラッキング法による左室 Global longitude strain(GLS)、非緻密化層の面積、左室腔面積、非緻密化層の面積率は RR 群で 6、12、24 ヶ月後で有意な改善を示した。一方で、非 RR 群では、GLS、非緻密化層の面積、左室腔面積、非緻密化層の面積率は変化を認めなかった。BNP は RR 群で 6、12、24 か月で有意な低下を示し、非 RR 群は 6、12、24 か月で不変であった。追跡期間は非 RR 群で 49 か月、RR 群で 79 か月と長かった。非緻密化層面積の変化は左室区出率の変化と負の相関 ($r = -0.78$) を示し、左室 GLS の変化と正相関 ($r = 0.61$) を示した。追跡期間中、心臓死は非 RR 群で 7 名 (50%) を認めたのに対し、RR 群では死亡は無かった(log-rank, $p = 0.003$)。機械的循環補助装置は非 RR 群で 3 名が使用したのに対して、RR 群では使用は無かった(log-rank, $p = 0.001$)。心不全入院は非 RR 群で 10 名 (71%) を認めたのに対して、RR 群では 1 名であった(log-rank, $p < 0.001$)。治療後 6 か月の時点で非緻密化層 / 緻密化層比が 2 未満であった患者は Kaplan-Meier 解析で有意に予後が良好であった。治療開始後 6 か月の時点で非緻密化層 / 緻密化層比が 0.41 を超えた場合、感度 75%、特異度 80%で

死亡を予測し、治療開始後 6 か月の時点で左室緻密化層が 2.2cm^2 以上退縮した場合、感度 87.5%、特異度 74.3%で心事故からの回避を予測可能であった。

Receiver Operating Characteristics 解析では、心臓死の予測に関し比緻密化層 / 緻密化層比の変化に関する area under the curve (AUC) は 0.78 ($p = 0.028$)、非緻密化層面積の変化の AUC は 0.86 ($p = 0.006$)であった。また、心臓死と機械的循環装置使用の予測に関しては、緻密化層 / 緻密化層比の変化に関する AUC は 0.92 ($p = 0.001$)、非緻密化層面積の変化の AUC は 0.89 ($p = 0.002$)であった。計測の再現性に関しては GLS の検者内 CV は 7.3%、検者間 CV は 6.3%と再現性は良好であった。

左室緻密化障害は従来遺伝性の疾患と考えられてきたが、拡張型心筋症の患者の中には形態的に左室緻密化障害のパターンを示す患者が存在し、治療の結果この所見が消失することがあることを明らかにした。比緻密化層の消退は左室収縮性の変化と相関を示し、39%に RR が認められること、治療後 6 か月までに RR を認めると、以後心機能は 24 か月後まで維持されることが明らかとなった。このように、成人の左室緻密化障害患者は、小児に見られるような先天性左室緻密化障害とは異なる疾患単位であることが明らかとなった。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

1. Minamisawa M, Koyama J, Kozuka A, Miura T, Ebisawa S, Motoki H, Okada A, Izawa A, Ikeda U. Regression of left ventricular hypertrabeculation is associated with improvement in systolic function and favorable prognosis in adult patients with non-ischemic cardiomyopathy. J Cardiol 2016; 68:431-438. 査読有
doi: 10.1016/j.jjcc.2015.11.008.
2. Minamisawa M, Koyama J, Ikeda U. Author's reply by Dr Koyama. J Cardiol 2016;68:359-360. 査読有
doi:10.1016/j.jjcc 2016.03.001.

[学会発表](計 1 件)

1. 南澤匡俊、小山 潤、小塚綾子、元木博彦、柴 祐司、伊澤 淳、富田 威、宮下裕介、池田宇一 左室緻密化障害患者の左室リバーサルリモデリングは予後予測因子である 第25回日本心エコー図学会学術集会 2014年4月17-19日、金沢

6 . 研究組織

(1)研究代表者

小山 潤 (KOYAMA, Jun)
信州大学・学術研究院医学系・准教授
研究者番号：10303463