

主論文の要旨

**Biphasic Force-Frequency Relation Predicts
Primary Cardiac Events in Patients
With Hypertrophic Cardiomyopathy**

肥大型心筋症における収縮頻度連関の
新規予後予測因子としての検討

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

森本 竜太

【緒言】

肥大型心筋症（HCM）は異常な心筋肥大を来す心筋疾患であり、その発症頻度は一般的に健常者の 500 人に 1 人とされる。臨床経過は多岐にわたり、一部の患者群においては経過中に突然死や心不全症状の悪化が認められる。HCM 患者における突然死発症の危険因子としては、心室性不整脈の有無、意識消失歴、突然死の家族歴、著明な左室肥大、運動時の血圧低下、また、左室内圧較差の有無や心房細動の有無などが挙げられる。しかし これらの危険因子を 1 つも有しない、左室駆出率の保たれている患者群においても、時に突然死や心不全入院を認めるため早期より潜在的な心筋障害を有する患者の同定はその後の心イベントを予想する上で非常に重要である。

以前より正常心筋において心拍数と左室収縮(LVdP/dt_{max})の変時的関連は収縮頻度連関(Force-Frequency Relationship: FFR)として知られている(Bowditch's staircase 効果)。FFR は収縮予備能の指標ともされており、ペーシング負荷によって順次、左室収縮力が増強する Monophasic pattern (MoF)を示すが、HCM の一部の病態下においては時に左室収縮力が減少する Biphasic pattern (BiF)をとる。しかしながら FFR の表現型の違いが HCM 患者の予後を予測しうるか、又、いかなる病理学的背景が FFR 表現型の違いに関与しているかは明らかではない。

【対象及び方法】

本研究では FFR pattern の違いが予後予測として有効かどうかを検証するために、左室駆出率が 50%以上に保たれた NYHA I 度もしくは II 度の HCM 患者 113 例を対象とした。両心カテーテル検査にて登録時の血行動態を評価するとともに、左心室内に 6Fr マイクロマノメータ付きピッグテールカテーテルを留置し、10 拍/分の右房ペーシング漸増下に LVdP/dt_{max} を測定した。Biphasic pattern の定義としてペーシング頻度の上昇に伴い LVdP/dt_{max} が増加後、最大 LVdP/dt_{max} と比較して最大ペーシング頻度時の LVdP/dt_{max} が 5%以上低下したものとする。得られた FFR により Monophasic pattern (MoF 群: 86 例)と Biphasic pattern (BiF 群: 27 例)に分類、心イベント(心臓突然死、心不全像増悪による入院、致死性不整脈による ICD 植え込み)の有無に関して追跡評価(平均追跡期間: 4.7 年)を行うとともに、両群間における心筋生検検体による線維化や心筋肥大の程度、収縮関連蛋白の発現量の違いの有無を検討した。また全患者を既存の危険因子(心室頻拍の有無・意識消失歴・突然死の家族歴・過度な壁厚の有無・運動負荷時の血圧低下)を併存していることや心尖部肥大型、閉塞性肥大型など形態的の相違により分類、長期追跡評価を行うことによりこれらの項目の予後予測能としての有効性の再評価を行った。

【結果】

登録患者の平均年齢は 56.4 歳、BNP 値は 56.4 pg/mL、左室駆出率は 71.4%であった (Table 1)。Biphasic pattern は 27 人 (23.9%) に認められ(Figure 1)、BiF 群では BNP 値が有意に高値 (124.0 vs 47.9 pg/mL、 $p=0.026$)であったが、その他の項目に関して両群

間に有意な差を認めなかった。心イベントに関しては追跡期間中に突然死3例、心不全入院4例、ICD 植え込み5例の計12例に認められ(Table 2)、BiF群(Log rank: $p < 0.001$)と閉塞性肥大型心筋症有群(Log rank: $p = 0.003$)において有意に多く、驚くべきことに既存のリスク因子の有無(Log rank: $p = 0.065$)や心尖部型肥大型心筋症の有無(Log rank: $p = 0.335$)に関しては生存曲線上2群間に有意な差を認めなかった(Figure 2B、2C)。心イベント発生に関して、単変量解析上有意であった年齢、肺動脈楔入圧、左室拡張末期容積係数、BiF群であること、以上の4項目による多変量解析では左室拡張末期容積係数(HR: 1.051, $p = 0.014$)とBiF群(HR: 15.260, $p = 0.001$)であることが独立した予測因子であった(Table 3)。さらに組織学的な検討ではFFR patternの違いによる間質線維化の比率と心筋細胞面積に関しては2群間において有意な差を認めなかったが(Figure 3B、3C)、筋小胞体における Ca^{2+} ポンプに関して中心的な役割をする収縮関連蛋白;SERCA2aの蛋白発現量はBiF群でMoF群と比較して有意な低下を認めた($p = 0.017$)(Figure 4)。

【考察】

本研究によりFFR表現型の異常(Biphasic pattern)がHCM患者において、その後の心イベントを予測し得ることが明らかとなり、本研究の対象患者間では既存の危険因子の有無や心尖部肥大型の有無では2群間に生存曲線上有意な差を認めなかった。HCM患者の中で潜在的な心筋障害を有する患者をより早期に、より詳細に層別化する方法が求められるが、本研究においては心イベントがBiF群において有意に多く、また心筋生検検体からの組織学的な評価では線維化率や心筋細胞の肥大の程度に関しては2群間に有意な差を認めなかったが、蛋白定量ではBiF群においてSERCA2aに関して有意に発現量の低下を認めた。本研究はFFRの表現型の違いが予後予測に有用であることを示しただけでなく、その違いに関して組織学的な検討では有意な違いを見いだせない時期においても、細胞内Caハンドリング関連蛋白の異常という分子生物学レベルでの異常の関与を示した。

近年、左心室の駆出率が低下した心不全患者に対しAAVI/SERCA2aによる遺伝子導入療法が予後を改善しないことがCUPID2試験で示された。しかしながらCUPID2試験においては80%の患者がNYHA3-4度と病期としては進行している患者が多く含まれており、より早期な段階での治療介入効果に関しては現時点では不明である。今後、本研究に登録されたようなFFRの異常を有するが、比較的自覚症状の乏しい患者に対して選択的にAAVI/SERCA2aによる遺伝子導入療法を採用することにより、潜在的な心筋障害を有する心筋症患者の予後を改善させることも可能かもしれない。

【結語】

心房ペーシングによって評価し得るFFRの表現型異常は、無あるいは軽症候のHCM患者に対して、その後の心イベント予測因子としては既存の危険因子と比較してもより有用であり、その表現型の違いの理由として、収縮関連蛋白の潜在的な低下を反映することが示された。