



Real-world clinical outcomes of percutaneous transluminal septal myocardial ablation for patients with drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results from a...

中村, 公一

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8593号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482341>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Real-world clinical outcomes of percutaneous transluminal septal myocardial
ablation for patients with drug-refractory hypertrophic obstructive
cardiomyopathy: results from a retrospective multicenter registry of
non-high-volume centers

後ろ向き多機関レジストリーを用いたノンハイボリュームセンターにおける
薬剤抵抗性閉塞性肥大型心筋症に対する経皮的中隔心筋焼灼術の治療成績

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循 環 器 内 科 学
(指導教員：平田 健一 教授)

中村 公一

【背景】

閉塞性肥大型心筋症（Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: HOCM）は、肥大型心筋症の中で中隔基部の心筋肥大により安静時あるいは誘発時に左室流出路圧較差が 30mmHg 以上となるものと定義される。胸痛、失神や心不全症状を呈する疾患であり、 β 遮断薬などの薬物療法によって症状や左室流出路圧較差の改善を得られない症例において、中隔縮小治療の適応となる。中隔縮小治療は、経カテーテル的にエタノールを注入することで中隔心筋を縮小させる経皮的な中隔心筋焼灼術（Percutaneous transluminal septal myocardial ablation: PTSMA）と外科的に直視下で心筋を切除する中隔心筋切除術に分けられる。若年・青壮年の症例、心室中隔壁厚が 30mm 以上などの症例では中隔心筋切除術が推奨されるが、高齢患者など手術リスクが高い症例では PTSMA が選択されることが多い。今後、高齢化が進んでいく本邦において、PTSMA の施行数は増えていくことが予想される。

欧米のガイドラインにおいて、PTSMA を施行する上で必要な術者および施設の経験数が定められており、それを踏襲した本邦の心筋症診療ガイドライン（2018 年改訂版）においては、術者として 10 例以上、施設として 20 例以上の治療実績を有する習熟した術者および施設による施行が推奨されている。一方、実臨床においてはガイドラインの推奨基準を満たす術者および施設に集約されていないという現状がある。実際、PTSMA が施行された米国の施設の 67%において、年間の PTSMA 施行数が 10 例に満たなかったと報告されており、本邦においても、ガイドラインの推奨基準を満たさないノンハイボリュームセンターにおいて施行されている実態がある。ノンハイボリュームセンターにおける PTSMA の治療成績や予後を検討したデータは存在せず、神戸大学医学部附属病院を含む関連施設における PTSMA の安全性および有効性を検討することを本研究の目的とした。

【方法】

本研究は多機関後ろ向きコホート研究で、神戸大学医学部附属病院を含む関連施設 4 施設

（神戸大学医学部附属病院、大阪府済生会中津病院、兵庫県立姫路循環器病センター、兵庫県立淡路医療センター）において、2012 年 8 月から 2020 年 5 月の間に、薬物療法抵抗性の HOCM に対して PTSMA が施行された患者を対象とした。除外基準は、公開された情報から本試験に対して不参加の申し出があった者とした。

主要評価項目は、PTSMA 後 30 日時点におけるイベント（全死亡、心血管死、心室頻拍・心室細動に対する電氣的除細動または植込み型除細動器の適切作動、心タンポナーデ、恒久的ペースメーカー植込み、再治療）の発生率と定義した。また、副次評価項目は、PTSMA 術前と術後 30 日時点における経胸壁心エコー図検査によって測定した左室流出路圧較差、PTSMA 術前と術後 1 年時の New York Heart Association (NYHA) 心機能分類の各重症度の割合と定義した。患者背景や検査データなどの診療情報については、電子カルテあるいは電話による聴取により取得した。

【結果】

対象期間中、4 施設で合計 58 例（神戸大学医学部附属病院：17 例、大阪府済生会中津病院：13 例、兵庫県立姫路循環器病センター：16 例、兵庫県立淡路医療センター：12 例）が登録された。除外症例は認めず、全例が登録された。PTSMA 施行時の平均年齢は 73.1 歳、女性が 49 例（84.5%）と女性が多く、NYHA 心機能分類 III あるいは IV 度の心不全症状を呈する症例は 51 例（91.3%）であった。

手技背景としては、使用したエタノールの総投与量は 2.0ml（Interquartile range [IQR]: 1.5-2.8ml）、エタノール注入前後の経カテーテル的に測定した左室流出路圧較差はそれぞれ $80.1 \pm 46.2 \text{ mmHg}$ 、 $22.4 \pm 28.2 \text{ mmHg}$ であった。手技の成功の指標である術前左室流出路圧較差の 50%以下を達成した症例は 48 例（82.8%）であった。術後のクレアチンキナーゼの最大値は $1150.0 \pm 474.1 \text{ IU/L}$ であった。新規に完全右脚ブロックを認めた症例は 32 例（55.2%）、完全房室ブロックを認めた症例は 2 例（3.4%）で認め、心室細動あるいは心室頻拍は認めな

かった。

主要評価項目である術後 30 日時点でのイベント発生率は 3 例 (5.2%) (恒久的ペースメーカー植込み: 3 例) のみであった。術前と術後 30 日時点での経胸壁心エコー図検査データを比較すると、最大心室中隔壁厚は $18.3 \pm 3.1\text{mm}$ から $15.7 \pm 3.1\text{mm}$ に有意に低下 ($P=0.005$)、安静時の左室流出路圧較差も $82.3 \pm 54.1\text{mmHg}$ から $24.4 \pm 26.3\text{mmHg}$ に有意に低下 ($P<0.001$) していた。III 度以上の僧帽弁逆流を有する割合は 38.2%から 23.5%と有意な差は無かったが ($P=0.267$)、HOCM の特徴的所見である収縮期僧帽弁前方運動 (Systolic anterior motion: SAM) を認める症例は 94.1%から 58.8% ($P<0.001$) と有意に低下していた。

主要評価項目の回避率に関する Kaplan-Meier 曲線からは 1 年時点でのイベント回避率は 84.9% (95% Confidence interval [CI]: 75.1-94.7%) であり、Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析では、年齢 (Hazard ratio [HR]: 1.06; 95% CI 1.00-1.12; $P=0.048$)、Body mass index (BMI) (HR: 0.74; 95% CI 0.60-0.91; $P=0.003$) がイベント発生に関連していると考えられた。また、30 日時点における 30mmHg 以上の左室流出路圧較差 (HR: 6.56; 95% CI 1.44-29.90; $P=0.015$)、III 度以上の僧帽弁逆流 (HR 10.75; 95% CI 1.81-63.79; $P=0.009$) もイベント発生に関連したが、治療直後における同項目の関連は認めなかった。

術前と 1 年後の NYHA 心機能分類を比較したところ、術前の NYHA 心機能分類 III あるいは IV 度の心不全症状を呈する割合は 91.3%であったが、治療 1 年後には同割合は 0%となり、I 度 (95.1%)、II 度 (4.9%) の心不全症状を呈する症例のみとなった。

【論考】

本研究から、ガイドラインの推奨を満たさないノンハイボリュームセンター4 施設において、1) PTSMA 後 30 日時点でのイベント発生率は 5.2%であった、2) PTSMA 後 1 年時点において NYHA 心機能分類 I 度を呈する症例は 95.1%を占めた、3) PTSMA 後 30 日時点における 30mmHg 以上の左室流出路圧較差および III 度以上の僧帽弁逆流がイベント発生に関

連する可能性が示された。

本研究は本邦のノンハイボリュームセンターにおける PTSMA の治療成績を評価した初めての研究である。本邦および欧米のガイドラインでは PTSMA は習熟した術者および施設に集約されることが推奨されているが、このことは過去の研究から、経験が乏しい施設においては死亡率や合併症が増加するという結果に基づいている。過去の欧州の大規模レジストリー研究において、症例経験数が 50 例以上あるいは 50 例未満の施設で 30 日時点におけるイベント発生率を比較検討したところ、50 例未満の施設では有意にイベント発生率が高いという結果であった (21.2% vs. 11.7%; $P<0.001$)。一方、本研究において、主要評価項目である 30 日時点におけるイベント発生率は 5.2%であった。また、術前では 91.3%で NYHA 心機能分類 III あるいは IV 度の症状を呈していたが、治療 1 年後には全例が NYHA 心機能分類 I または II 度という結果であった。当院および他の 3 施設において PTSMA の施行件数は年間 0 ～5 例程度と多くないにも関わらず、過去の報告と比して良好な治療成績であった。

過去の研究において、恒久的ペースメーカー植込みは 10～12%の頻度で発生すると報告されているが、本研究では 5.2%と少数であった。この要因としては、治療前の左脚ブロックの存在が挙げられる。本治療の 46%で新規に右脚ブロックを来すとされており、治療前に左脚ブロックを有していることが完全房室ブロックのリスクとなることが知られているが、本研究において、治療前に左脚ブロックを有する症例は 58 例中 1 例のみであった。また、エタノール投与量の増加に伴い、完全房室ブロックのリスクも上昇すると報告されており、安全性および有効性を考慮した至適なエタノール投与量は 1.0～2.0ml とされている。本研究では 2.0ml (IQR: 1.5-2.8ml) とエタノール投与量が適正範囲内であったことも恒久的ペースメーカー植え込みが少なかった要因と考えられた。

本研究では、30 日時点における左室流出路圧較差が 30mmHg 以上であることがイベント発生に関連する可能性が示された。過去の研究によると、肥大型心筋症患者において、左室流出路圧較差が 30mmHg 以上であることは心臓突然死の独立予測因子であると報告されてい

る。本研究の結果はこれらの過去の報告とも一致していた。また、30 日時点における僧帽弁逆流が III 度以上であることも、左室流出路圧較差と同様にその後のイベント発生に関連している可能性が示されたが、治療直後における左室流出路圧較差および僧帽弁逆流の程度とイベント発生については有意な関連は示されなかった。この結果から、治療直後の左室流出路圧較差あるいは僧帽弁逆流の程度で治療効果の判断をするべきではなく、PTSMA 後、一定期間が経過した後に、再度評価する必要があることが示唆された。

【結論】

本研究の結果から、ノンハイボリュームセンターにおける PTSMA の安全性および有効性が示された。本研究の結果の妥当性を示すためには、更に登録症例や参加施設を増やした臨床研究の実施が必要である。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3258 号	氏 名	中村 公一
論 文 題 目 Title of Dissertation	Real-world clinical outcomes of percutaneous transluminal septal myocardial ablation for patients with drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results from a retrospective multicenter registry of non-high-volume centers 後ろ向き多機関レジストリーを用いたノンハイボリュームセンター における薬剤抵抗性閉塞性肥大型心筋症に対する経皮的中隔心筋焼 灼術の治療成績		
審 査 委 員 Examiner	主 査 山口 雅人 Chief Examiner 副 査 岡田 建次 Vice-examiner 副 査 寺部 浩人 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景】

閉塞性肥大型心筋症（Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: HOCM）は、 β 遮断薬などの薬物療法によって症状や左室流出路圧較差の改善を得られない症例において、中隔縮小治療の適応となる。中隔縮小治療は、経皮的の中隔心筋焼灼術（Percutaneous transluminal septal myocardial ablation: PTSMA）と外科的中隔心筋切除術に分けられる。ガイドラインにおいて、PTSMA を施行する上で必要な術者および施設の経験数が定められている一方で、実臨床では、推奨基準を満たさないノンハイボリュームセンターで施行されている実態があるが、これらセンターでの PTSMA の治療成績や予後を検討したデータは存在しない。そこで神戸大学医学部附属病院を含む関連施設における PTSMA の安全性および有効性を検討することを本研究の目的とした。

【方法】

本研究は多機関後ろ向きコホート研究で、神戸大学医学部附属病院を含む関連施設 4 施設において、2012 年 8 月から 2020 年 5 月の間に、薬物療法抵抗性の HOCM に対して PTSMA が施行された患者を対象とした。主要評価項目は、PTSMA 後 30 日時点におけるイベント（全死亡、心血管死、心室頻拍・心室細動に対する電気的除細動または植込み型除細動器の適切作動、心タンポナーデ、恒久的ペースメーカー植込み、再治療）の発生率と定義した。副次評価項目は、PTSMA 術前と術後 30 日時点における経胸壁心エコー図検査によって測定した左室流出路圧較差、PTSMA 術前と術後 1 年時の NYHA 心機能分類の各重症度の割合と定義した。

【結果】

対象期間中、4 施設で合計 58 例が登録された。PTSMA 施行時の平均年齢は 73.1 歳、女性が 49 例（84.5%）、NYHA 心機能分類 III あるいは IV 度の心不全症状を呈する症例は 51 例（91.3%）。エタノールの総投与量は 2.0ml（IQR: 1.5-2.8ml）、エタノール注入前後の左室流出路圧較差は 80.1 ± 46.2 mmHg、 22.4 ± 28.2 mmHg、手技成功の指標である

術前左室流出路圧較差の 50%以下を達成した症例は 48 例 (82. 8%)。新規に完全右脚ブロックを認めた症例は 32 例 (55. 2%)、完全房室ブロックを認めた症例は 2 例 (3. 4%) で、心室細動、心室頻拍は認めなかった。

主要評価項目である術後 30 日時点でのイベント発生率は 3 例 (5. 2%) (恒久的ペースメーカー植込み：3 例)。術前と術後 30 日時点での経胸壁心エコー図では、最大心室中隔壁厚は 18.3 ± 3.1 mm から 15.7 ± 3.1 mm に有意に低下 ($P=0.005$)、安静時の左室流出路圧較差も 82.3 ± 54.1 mmHg から 24.4 ± 26.3 mmHg に有意に低下 ($P<0.001$) していた。III 度以上の僧帽弁逆流を有する割合は 38. 2%から 23. 5%と有意な差は無かったが ($P=0.267$)、HOCM の特徴的所見である収縮期僧帽弁前方運動を認める症例は 94. 1%から 58. 8% ($P<0.001$) と有意に低下していた。

主要評価項目の 1 年時点でのイベント回避率は 84. 9% (95% Confidence interval [CI]: 75. 1-94. 7%) であり、Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析では、年齢、BMI がイベント発生に関連していると考えられた。また、30 日時点における 30mmHg 以上の左室流出路圧較差、III 度以上の僧帽弁逆流もイベント発生に関連したが、治療直後における同項目の関連は認めなかった。

術前と 1 年後の NYHA 心機能分類を比較したところ、術前の NYHA 心機能分類 III あるいは IV 度の心不全症状を呈する割合は 91. 3%であったが、治療 1 年後には同割合は 0%となり、I 度 (95. 1%)、II 度 (4. 9%) の心不全症状を呈する症例のみとなった。

【結論】

本研究から 1) PTSMA 後 30 日時点でのイベント発生率は 5. 2%、2) PTSMA 後 1 年時点において NYHA 心機能分類 I 度を呈する症例は 95. 1%、3) PTSMA 後 30 日時点における 30mmHg 以上の左室流出路圧較差および III 度以上の僧帽弁逆流がイベント発生に関連する可能性が示され、ノンハイボリュームセンターにおける PTSMA の安全性および有効性が示された。

以上、本研究では、従来行われていなかったノンハイボリュームセンターにおける薬剤抵抗性閉塞性肥大型心筋症に対する経皮的中隔心筋焼灼術（PTSMA）の臨床的安全性および有効性について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。