



# Predicting scores for left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy

Yamamoto, Tetsushi

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2016-02-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙第3297号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003297>

※ 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。



## 学位論文の内容要旨

### Predicting scores for left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy

### Duchenne 型筋ジストロフィーの左室収縮異常を予測するスコア法の検討

山本哲志、河野誠司、杉山大典、大西哲存、林伸英、  
竹島泰弘、川合宏哉 平田健一、松尾雅文、熊谷俊一

#### 【背景】

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)は出生男児 3300 人に 1 人の割合で発生する進行性の筋疾患で、多くの症例の心筋は拡張型心筋症様の不可逆的な変化をきたす。気管切開にて呼吸管理していた過去には多くの症例が気道感染によって死亡していたが、非接触性陽圧管理(NIPPV)が行われている現在では呼吸不全死と心不全死が主な死因とされている。一方で DMD にはアンジオテンシン転換酵素阻害薬(ACEI)に代表される心不全治療薬の内服が予後を改善することも報告されており、心不全治療薬の内服が必要な症例を適切に早期に見出すことは重要である。脳性利尿ペプチド(BNP)は心不全の代表的なマーカーとして知られているが、DMD の場合、BNP などの心不全のマーカーは重症化しないと上昇しない事が既に報告されており、心不全治療薬の内服が必要な症例を選択するためには、心エコー図検査による心機能評価が必須である。

現在、心エコー図検査は多くの施設で施行可能であるが、DMD では側彎などの胸郭変形や検査体位に制限があるなど良好な記録には技術や知識が必要なため、心電図検査のように何処でも繰り返し実施できるわけではない。また DMD 全症例に繰り返し心エコー図検査を実施することは医療経済上も適切ではない。一方で DMD の心筋障害は極めて早期に収縮異常を来す症例から成人しても左室収縮能が保持される症例まであり、年齢と心筋障害の程度が一致しないと報告されており、年齢を基準にして画一的に検査を行うと早期に収縮異常を来す症例を見落とす可能性がある。DMD における心エコー図検査の適応と時期についての統一的な見解は存在せず、各施設の独自の判断で行われているのが現状である。

そこで本研究では、心筋収縮異常をきたす DMD の背景因子を検討し、どのような症例に心エコー図検査が必要であるかについて、臨床所見や血液検査データを元に左室収縮能異常を予測する項目を決定し、簡便なスコアリングシステムを作ることを目的とした。

#### 【対象・方法】

神戸大学医学部付属病院通院加療中で遺伝子診断にて診断が確定している DMD 連続 102 症例(11.4±4.3 歳)を対象とし、心エコー図検査時の年齢、血圧、胸部レントゲン写真、血液検査結果を後方視的に比較検討した。採血項目からはクレアチンキナーゼ(CK)と BNP、レントゲン写真より側彎の有無、身長体重より体表面積(BSA)、さらに心エコー検査室入室時の車椅子の使用の有無をパラメーターに用いた。ACEI 内服症例と NIPPV 使用症例は心機能への影響を考慮し対象から除外した。心エコー図検査は東芝社製 Aplio XG を用いて左室の収縮異常の有無を確認した。左室収縮はアメリカ心エコー図学会のガイドラインに従い、左室を 17 分割し半定量法(1: normal; 2: hypokinesis; 3: akinesis; 4: dyskinesis)を用いて 18 点以上を除外し、側彎は Cobb 角

30 度以上を側彎ありと判断した。

スコアの算出方法は先述の項目と左室の収縮異常との関連を t 検定または  $\chi^2$  を用いて有意な項目に絞り、次いで Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を用いて cut off 値を算出し各変数を 2 変量化後 Multiple logistic regression を用いて関連ある因子を特定した。次いで最低の Odds 比で関連ある因子の Odds 比を除いて重み付けを行いスコアとした。 $p < 0.05$  を有意水準とし、統計処理は R (version 2.9.2 R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いた。

#### 【結果】

102 例の対象のうち、ACEI 内服者 1 人、NIPPV 使用者 13 人、両者を併用する 2 人の計 16 名を除いた連続 86 名が対象症例となった。86 症例の内訳は心エコー図にて 64 例が左室正常収縮で、残りの 22 例が収縮低下症例であった。

今回検討した項目のうち t 検定または  $\chi^2$  検定で左室収縮能正常群と異常群で有意な差を認めた項目は年齢、BSA、CK、BNP、側彎、車椅子使用であった。次いでこれらの項目を用いて ROC 解析で左室収縮異常を見出す cut off 値を求めると、それぞれ、年齢 12 歳以上、BSA  $1.16\text{m}^2$  以上、CK  $470\text{IU/l}$  以下、BNP  $17.86\text{pg/ml}$  以上となった。さらに、それぞれの cut off で 2 変量化し Multiple logistic regression で左室収縮異常との関連を検討した結果、有意な関連を認めたのは、BNP、CK、BSA、側彎であった。側彎と BSA のオッズ比の 5.0 で BNP、CK のオッズ比を除いて BNP 6 点、CK 2 点、BSA と側彎を 1 点とする重み付けを行った。このスコアを用いると、3 点以上で左室収縮異常を感度よく予測できた(感度 95.5%、特異得意度 68.3%、AUC 0.87)。最後に Multiple logistic regression で有意とされた各変数と本スコア 3 点以上で ROC 解析で比較を行うと、BNP、CK、BSA、側彎といずれの因子に対しても AUC が有意に大きかった。

【考察】DMD の心筋障害を予測するための本スコアでは、複数の項目を組み合わせ、さらに重み付けを行うことで、BNP のように従来から知られている心不全のマーカーを単独で用いるよりも、より感度よく心機能低下症例を予測することが出来た。

DMD に見られる側彎による高度な胸郭の変形は種々の臓器を圧迫する。側彎による大動脈の蛇行が左室の後負荷増大になることや、肺及び気管支の圧迫は呼吸障害を引き起こし、呼吸不全は心不全の誘引となることが報告されており側彎による骨格の変形が心筋障害に影響していると考えられる。体表面積の増大は心拍出量の増大に結びつき、側彎同様に左室後負荷に関連する因子と考えられる。CK が独立した規定因子となった直接的な理由は不明であるが、2 つの可能性を考えた。第一に、骨格筋の崩壊と同様に DMD の進行とともに検出できない程度のわずかな心筋崩壊が起きてい

る可能性がある。第二に収縮低下群が収縮正常群に比して有意に高齢であることより、経年的変化が関連していることは明らかであるが、年齢ではなく CK が独立した規定因子と成り得たのは、高齢でも正常収縮例や、若年者の収縮低下例が存在するように、経年的変化と全身筋量の両方が必要であったためと考えられた。

本研究の限界は、ACEI や NIPPV などの心不全治療を開始した症例には適応できないことであるが、むしろ本スコアは心筋収縮能が低下している症例を早期に選別して治療を開始するのが目的であり問題ないと考えられる。

#### 【結語】

DMD を対象に左室壁運動異常を予測するスコアを検討した。今回の指標を用いる事で従来の指標よりも感度良く、心エコー図検査を必要としている症例を検出できる。

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科 臨床検査医学 西村 善博 (特命教授))

山本 哲志

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2149号	氏 名	山本 哲志
論文題目 Title of Dissertation	Predicting scores for left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy Duchenne 型筋ジストロフィーの左室収縮異常を予測するスコア法の検討		
審査委員 Examiner	主 査 森 岡 一 朗 Chief Examiner 副 査 戸 田 達 史 Vice-examiner 副 査 石 田 達 郎 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

## 【背景】

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は出生男児 3300 人に 1 人の割合で発生する進行性の筋疾患で、多くの症例の心筋は拡張型心筋症様の不可逆的な変化をきたす。気管切開にて呼吸管理していた過去には多くの症例が気道感染によって死亡していたが、非接触性陽圧管理 (NIPPV) が行われている現在では呼吸不全死と心不全死が主な死因とされている。一方で DMD にはアンジオテンシン転換酵素阻害薬 (ACEI) に代表される心不全治療薬の内服が予後を改善することも報告されており、心不全治療薬の内服が必要な症例を適切に早期に見出すことは重要である。脳性利尿ペプチド (BNP) は心不全の代表的なマーカーとして知られているが、DMD の場合、BNP などの心不全のマーカーは重症化しないと上昇しない事が既に報告されており、心不全治療薬の内服が必要な症例を選択するためには、心エコー図検査による心機能評価が必須である。

現在、心エコー図検査は多くの施設で施行可能であるが、DMD では側彎などの胸郭変形や検査体位に制限があるなど良好な記録には技術や知識が必要なため、心電図検査のように何処でも繰り返し実施できるわけではない。また DMD 全症例に繰り返し心エコー図検査を実施することは医療経済上も適切ではない。一方で DMD の心筋障害は極めて早期に収縮異常を来す症例から成人しても左室収縮能が保持される症例まであり、年齢と心筋障害の程度が一致しないと報告されており、年齢を基準にして画一的に検査を行うと早期に収縮異常を来す症例を見落とす可能性がある。DMD における心エコー図検査の適応と時期についての統一的な見解は存在せず、各施設の独自の判断で行われているのが現状である。

そこで本研究では、心筋収縮異常をきたす DMD の背景因子を検討し、どのような症例に心エコー図検査が必要であるかについて、臨床所見や血液検査データを元に左室収縮能異常を予測する項目を決定し、簡便なスコアリングシステムを作ることを目的とした。

## 【対象・方法】

神戸大学医学部付属病院通院加療中で遺伝子診断にて診断が確定している DMD 連続 102 症例 (11.4 ± 4.3 歳) を対象とし、心エコー図検査時の年齢、血圧、胸部レントゲン写真、血液検査結果を後方視的に比較検討した。採血項目からはクレアチンキナーゼ (CK) と BNP、レントゲン写真より側彎の有無、身長体重より体表面積 (BSA)、さらに心エコー検査入室時の車椅子の使用の有無をパラメーターに用いた。ACEI 内服症例と NIPPV 使用症例は心機能への影響を考慮し対象から除外した。心エコー図検査は東芝社製 Aplio XG を用いて左室の収縮異常の有無を確認した。左室収縮はアメリカ心エコー図学会のガイドラインに従い、左室を 17 分割し半定量法 (1: normal; 2: hypokinesis; 3: akinesis; 4: dyskinesis) を用いて 18 点以上を除外し、側彎は Cobb 角 30 度以上を側彎ありと判断した。

スコアの算出方法は先述の項目と左室の収縮異常との関連を  $t$  検定または  $\chi^2$  を用いて有意な項目に絞り、次いで Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を用いて cut off 値を算出し各変数を 2 変量化後 Multiple logistic regression を用いて関連ある因子を特定した。次いで最低の Odds 比で関連ある因子の Odds 比を除いて重み付けを行いスコアとした。 $p < 0.05$  を有意水準とし、統計処理は R (version 2.9.2 R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いた。

#### 【結果】

102 例の対象のうち、ACEI 内服者 1 人、NIPPV 使用者 13 人、両者を併用する 2 人の計 16 名を除いた連続 86 名が対象症例となった。86 症例の内訳は心エコー図にて 64 例が左室正常収縮で、残りの 22 例が収縮低下症例であった。

今回検討した項目のうち  $t$  検定または  $\chi^2$  検定で左室収縮能正常群と異常群で有意な差を認めた項目は年齢、BSA、CK、BNP、側彎、車椅子使用であった。次いでこれらの項目を用いて ROC 解析で左室収縮異常を見出す cut off 値を求めると、それぞれ、年齢 12 歳以上、BSA  $1.16\text{m}^2$  以上、CK  $470\text{IU/l}$  以下、BNP  $17.86\text{ pg/ml}$  以上となった。さらに、それぞれの cut off で 2 変量化し Multiple logistic regression で左室収縮異常との関連を検討した結果、有意な関連を認めたのは、BNP、CK、BSA、側彎であった。側彎と BSA のオッズ比の 5.0 で BNP、CK のオッズ比を除いて BNP 6 点、CK 2 点、BSA と側彎を 1 点とする重み付けを行った。このスコアを用いると、3 点以上で左室収縮異常を感度よく予測できた（感度 95.5%、特異度 68.3%、AUC 0.87）。最後に Multiple logistic regression で有意とされた各変数と本スコア 3 点以上で ROC 解析で比較を行うと、BNP、CK、BSA、側彎といずれの因子に対しても AUC が有意に大きかった。

#### 【考察】

DMD の心筋障害を予測するための本スコアでは、複数の項目を組み合わせ、さらに重み付けを行うことで、BNP のように従来から知られている心不全のマーカーを単独で用いるよりも、より感度よく心機能低下症例を予測することが出来た。

DMD に見られる側彎による高度な胸郭の変形は種々の臓器を圧迫する。側彎による大動脈の蛇行が左室の後負荷増大になることや、肺及び気管支の圧迫は呼吸障害を引き起こし、呼吸不全は心不全の誘引となることが報告されており側彎による骨格の変形が心筋障害に影響していると考えられる。体表面積の増大は心拍出量の増大に結びつき、側彎同様に左室後負荷に関連する因子と考えられる。CK が独立した規定因子となった直接的な理由は不明であるが、2 つの可能性を考えた。第一に、骨格筋の崩壊と同様に DMD の進行とともに検出できない程度のわずかな心筋崩壊が起きている可能性がある。第二に収縮低下群が収縮正常群に比して有意に高齢であることより、経年的変化が関連していることは明らかであるが、年齢ではなく CK が独立した規定因子と成り得たのは、高齢でも正常収縮例や、若年者の収縮低下例が存在するように、経年的変化と全身筋量の両方が必要であったためと考えられた。

本研究の限界は、ACEI や NIPPV などの心不全治療を開始した症例には適応できないことであるが、むしろ本スコアは心筋収縮能が低下している症例を早期に選別して治療を開始するのが目的であり問題ないと考えられる。

#### 【結語】

DMD を対象に左室壁運動異常を予測するスコアを検討した。今回の指標を用いる事で従来の指標よりも感度良く、心エコー図検査を必要としている症例を検出できる。

本研究は、Duchenne 型筋ジストロフィーの左室収縮能異常を予測するスコアを研究したものであるが、従来全く行なわれてこなかった「BNP、CK、BSA、側彎を用いた左室収縮能異常の予測法」の開発に成功し、重要な知見を得たものであると認める。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。