

論文要旨

Significance of Asymmetric Basal Posterior Wall Thinning in Patients with Cardiac Fabry's Disease

〔心ファブリー病患者における非対称性左室後壁基部菲薄化の重要性〕

川野 誠

【序論および目的】

古典的ファブリー病は、多臓器障害を認め多彩な死因を呈する疾患である。これに対し、心障害のみを認め他の臓器障害を欠く、心ファブリー病と呼ばれる非典型的なファブリー病が報告されている。心ファブリー病は、左室肥大を有する男性患者の中に3-6%というこれまで考えられていたよりも高い頻度で存在することが示唆されている。

心ファブリー病患者では、病初期には、心不全を伴わない対称性左室肥大を認めるが、病期の進行とともに、左室後壁基部に限局した菲薄化、左室機能障害、拘束型僧帽弁流入血流、機能性僧帽弁逆流が出現し、重症心不全や心臓死に至る。本研究の目的は、心ファブリー病患者において左室後壁基部菲薄化、左室機能障害、拘束型僧帽弁流入血流、機能性僧帽弁逆流の出現時期および経時的変化を心エコー図を用いて評価し、これらの所見の出現がNYHA III度の心不全や心臓死の予測因子となりうるか否かを検討することである。

【材料および方法】

心ファブリー病男性患者連続13例を対象とした。心エコー図により心病変の経時的変化を41±9ヶ月間にわたり観察し、各観察時点での心室中隔壁厚・左室後壁壁厚、左室駆出率(EF)、左房径、左室Tei index、僧帽弁流入血流波形、機能性僧帽弁逆流率を評価した。心エコー図上の、心室中隔壁厚・左室後壁壁厚の比(VStH/PWth)>1.3, 1.5, 1.7, 1.9、EF<50%、左房径>40 mm、Tei index>0.50, 0.60, 0.70, 0.80、拘束型僧帽弁流入血流(E/A>2かつdeceleration time<150 ms)、機能性僧帽弁逆流率>30%のそれぞれの所見の出現と、臨床上のイベントであるNYHA III度の心不全、心臓死の出現との時間的な関連を検討するために、Kaplan-Meier法による解析を行った。

【結 果】

経過観察期間中、13 例中 8 例が NYHA III 度以上の心不全を発症し、6 例が心不全により死亡した。これらの症例では、全例において非対称性の左室後壁基部菲薄化、EF の低下、左房径の拡大、Tei index の上昇、拘束型僧帽弁流入血流、機能性僧帽弁逆流を認めた。Kaplan-Meier 法による解析の結果、心エコー図所見のうち Tei index>0.60、VSth/PWth>1.3, 1.5, 1.7 が NYHA III 度の心不全および心臓死に有意に先行して出現していた。Tei index>0.60 は、NYHA III 度心不全に平均 4.4 年、心臓死に 5.1 年先行して出現した。VSth/PWth>1.3, 1.5, 1.7 は、NYHA III 度心不全にそれぞれ平均 4.0 年、3.8 年、3.4 年先行して出現し、心臓死にそれぞれ平均 4.7 年、4.5 年、4.1 年先行して出現した。

【結論及び考察】

本研究により、心ファブリー病患者では、Tei index の上昇および左室後壁基部の菲薄化が NYHA III 度の心不全および心臓死に有意に先行して出現することが示された。本研究の結果は、心 Fabry 病の病期の把握や本症に対する酵素補充療法や遺伝子治療の至適開始時期の検討に有用と思われる。

Tei index を用いた予後の予測は、心アミロイドーシスでは可能であると報告されているが、本研究により、心 Fabry 病においても可能であることが明らかとなった。また、古典的ファブリー病の心病変では左室後壁基部の菲薄化や線維化を認めることが報告されているが、本研究によりこの所見は心 Fabry 病でも確認され、心不全や心臓死の予測に有用であることが示された。

心ファブリー病は、これまで考えられていたよりも高い頻度で存在することが示唆されているが、左室肥大を有する患者における心 Fabry 病の頻度やスクリーニングの有用性については、より大規模な研究が必要と考えられる。本研究により、心 Fabry 病では心臓死をきたし、Tei index>0.60 や左室後壁基部菲薄化が心不全や心臓死を予測しうるということが明らかとなったが、多彩な死因を呈する古典的 Fabry 病でも同様であるか否かについては検討を要すると考えられた。組織ドプラー法や Tei index を用いることにより、より早期かつ正確な予後予測が可能となる可能性があり、今後の検討が必要と思われた。

論文審査の要旨

報告番号	医研第 643 号	氏名	川野 誠
審査委員	主査	川平 和美	
	副査	坂田 隆造	金蔵 拓郎

欧文タイトル Significance of Asymmetric Basal Posterior Wall Thinning in Patients With Cardiac Fabry's Disease

(和文タイトル) (心 Fabry 病患者における非対称性左室後壁基部菲薄化の重要性)

Fabry 病は、リソソーム加水分解酵素のひとつである α -galactosidase A (α -gal A) の遺伝的欠損により生じる X 染色体劣性のスフィンゴ糖脂質代謝異常症である。本症では、 α -gal A 活性欠損により、本酵素の生体内基質であるスフィンゴ糖脂質が全身の臓器組織に進行性に蓄積することにより発症する。典型的 Fabry 病男性患者では、比較的若年より四肢末端痛、低汗症、被角血管腫、角膜混濁などの多臓器障害を認め、40-50 歳代で腎不全、脳血管障害、心不全により死亡する。この様な多臓器障害を認める典型的 Fabry 病は、稀な疾患と考えられている。これに対し、左室肥大を主とした心障害のみを認め、典型的 Fabry 病で認める他の臓器障害を欠く非典型的な Fabry 病が存在することが報告されている。この心障害のみを呈する非典型的 Fabry 病は、原因不明の左室肥大を有する患者の中に人種を越えて数%の頻度で存在することが明らかとなり、心 Fabry 病という疾患概念が提唱されている。

心 Fabry 病は、病初期には対称性左室肥大を認めるのみで、左室収縮能は良好である。しかし、病期の進行とともに、心エコー図において左室後壁基部肥大の消失・菲薄化、左室壁運動の低下、左房拡大、Tei index の上昇、拘束型僧帽弁流入血流、有意な機能性僧帽弁逆流の出現を認め、重症心不全や心臓死に至る。本研究の目的は、心 Fabry 病において心エコー図所見の自然経過を観察し、左室後壁基部肥大の消失・菲薄化、左室壁運動の低下、左房拡大、Tei index の上昇、拘束型僧帽弁流入血流、有意な機能性僧帽弁逆流の出現が、心不全および心臓死を予測するための有意な先行因子となりうるか否かを検討することである。

本研究における対象は、左室肥大患者連続 450 名に対するスクリーニングの結果検出された心 Fabry 病患者連続 13 例 (43-79 歳、全例男性) である。心エコー図上のイベントである心室中隔と左室後壁の壁厚比 (VS/PW) $>1.3, 1.5, 1.7, 1.9$ 、左室駆出率 $<50\%$ 、左房径 >40 mm、Tei index $>0.50, 0.60, 0.70, 0.80$ 、拘束型僧帽弁流入血流 (E/A >2 かつ E 波減速時間 <150 ms)、機能性僧帽弁逆流率 $>30\%$ のそれぞれの所見の出現と、臨床上的イベントである末期心不全 (NYHA III 度)、心臓死の出現との時間的な関連を検討するために Kaplan-Meier 法による解析を行った。

経過観察期間中 8 例が NYHA III 度心不全を発症し、うち 6 例が死亡した。心エコー図所見のうち Tei index >0.60 、VS/PW $>1.3, 1.5, 1.7$ が NYHA III 度心不全および心臓死に有意に先行して出現した。Tei index >0.60 は、NYHA III 度心不全に平均 4.4 年、心臓死に平均 5.1 年先行して出現した。VS/PW $>1.3, 1.5, 1.7$ は、NYHA III 度心不全にそれぞれ平均 4.0 年、3.8 年、3.4 年先行して出現し、心臓死にそれぞれ平均 4.7 年、4.5 年、4.1 年先行して出現した。

以上より、心 Fabry 病では、Tei index の上昇および左室後壁基部肥大の消失・菲薄化が末期心不全および心臓死に有意に先行して見られ、予後予測因子となりうることが明らかとなった。

本研究の結果は、心 Fabry 病の自然経過の理解や病期の把握、本症に対する酵素補充療法の至適開始時期、治療継続期間を検討する上で極めて有用で意義深いものと考えられる。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 643 号	氏名	川野 誠
審査委員	主 査	川平 和美	
	副 査	坂田 隆造	金蔵 拓郎
<p>主査および副査の3名は、平成19年1月23日、学位請求者 川野 誠 君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>(質問1) 心Fabry病は心障害のみを呈する非典型的なFabry病とのことであるが、心臓以外に病変が無いことは確認されているか。</p> <p>(回答) 心Fabry病の剖検例においては、光顕レベルで心臓以外に明らかな病変を認めていない。生存中の患者に対する各臓器の生検による評価は施行していないが、典型的Fabry病と心Fabry病では臨床症状や発症年齢が異なること、酵素の残存活性や遺伝子異常が異なることなどから、心Fabry病との診断は妥当である。</p> <p>(質問2) 典型的Fabry病と心Fabry病の遺伝子異常に相違は認められるか。</p> <p>(回答) 典型的Fabry病では、ミスセンス変異、ナンセンス変異、欠失、重複、スプライシング異常など、400種類を超える多種多様な遺伝子異常が報告されている。これに対し、心Fabry病では典型的Fabry病とは異なるミスセンス変異および遺伝子コード領域には異常を認めないにもかかわらずmRNAの減少を認めた症例が報告されている。</p> <p>(質問3) 酵素補充療法により心機能などに臨床的な変化はあるか。</p> <p>(回答) 心病変に対する酵素補充療法の有用性に関するこれまでの報告では、左室壁厚・心筋重量の減少、組織ドプラーでのストレインレートの改善が示されている。しかし、これらの研究は、比較的若年で左室機能が保たれた症例を対象としている。今回の研究の対象である進行した左室機能障害を有する症例に対する酵素補充療法の有用性については報告がなく、今後の検討が必要と考えられる。</p> <p>(質問4) 酵素補充療法の行なわれた患者は除外されたのか。</p> <p>(回答) 経過観察中に酵素補充療法が開始された患者は3名であった。酵素補充療法開始以後のデータは除外したが、結果には影響を与えていないと考えている。</p> <p>(質問5) Fabry病は伴性劣性遺伝であるが、女性保因者にも症状が出現するか。また、女性で症状を認める場合は軽症例が多いのか。肥大型心筋症と診断されたイタリア人患者における心Fabry病の頻度に関し、男性は3%であるのに対し女性は12%と頻度が高いが何か理由があるか。</p> <p>(回答) 女性保因者の場合、個々の細胞に2本存在するX染色体の一方が胎生期にランダムに不活化されるため、個々の細胞のα-galactosidase A活性は正常か欠損かのいずれかとなる。その結果、血漿や臓器組織のα-galactosidase A活性は、著明な低値を示すものから正常域のものまで多様となり、臨床症状や臨床所見も、男性患者と同様に重症な病像を呈するものから無症状のものまで様々である。イタリアで女性の頻度が高い理由は不明である。</p> <p>(質問6) 心Fabry病患者では心臓のみに病変が見られるのはなぜか。</p> <p>(回答) 心Fabry病患者では、α-galactosidase A活性は完全欠損ではなく残存活性を有している。このため、心臓以外の臓器では残存する酵素活性でもスフィンゴ糖脂質が代謝され得るが、心臓ではより高い活性が必要ではないかと推測される。また、心筋細胞にはターンオーバーがないことも理由のひとつとして考えられる。</p> <p>(質問7) 心Fabry病では左室肥大を呈するとのことであるが、右室肥大は認めないのか。</p> <p>(回答) 右室肥大を呈する症例もある。</p> <p>(質問8) α-galactosidase A活性の高低は予後に影響を与えるか。</p>			

(回答) 我々が測定しているのは血漿の α -galactosidase A 活性であり、血漿 α -galactosidase A と予後が相関する可能性は否定的と推測される。臓器における α -galactosidase A 活性が予後と相関するか否かについては不明であり、検討を要すると考える。

(質問 9) 代謝性疾患では、治療の一環として食餌療法が行われることが多いが、Fabry 病では如何か。

(回答) 動物実験において良好な結果が得られておらず、臨床的には行われていない。

(質問 10) 心 Fabry 病は常に病状が進行する疾患であるか。

(回答) 心 Fabry 病では、 α -galactosidase A 活性の低下により、基質であるスフィンゴ糖脂質が心臓に進行性に蓄積するとされている。このため、病状は進行性に増悪すると考えられる。

(質問 11) それならば、心 Fabry 病と診断がついた時点で予後の予測が可能、すなわち、いずれ心不全・不整脈を来し死に至る、と予測されるので、Tei index やその他の心エコー所見で予後を予測する意義は薄れるのではないか。

(回答) 心 Fabry 病の自然経過の理解および治療の観点から意義があると考えている。特に、治療に関しては、本症に対する根本的治療法である酵素補充療法が 2004 年 4 月から本邦でも可能となっている。しかし、酵素補充療法に要する時間やコストの関係から、診断された時点で直ちに全例に本療法を開始することは現実的には困難である。現時点においては、酵素補充療法の至適開始時期および治療継続期間等は不明であり、Tei index をはじめとした各種データを蓄積して酵素補充療法の至適開始時期や継続期間等を明らかにして行くのに有用である。

(質問 12) 本研究で用いた統計学的手法に関して、0 歳からの観察でなくても良いのか。

(回答) 本研究では、Kaplan-Meier 法による評価を行った。この方法には、観察終了時にイベントが発生していない後方打ち切り、観察開始時にすでにイベントが発生している前方打ち切りがある。前方打ち切りが存在しても Kaplan-Meier 法による分析は可能と考える。本研究などの予後評価に関する研究は、プロスペクティブな評価が望ましいと考えられるが、本研究はレトロスペクティブなものであり限界があることは否めない。

(質問 13) 心 Fabry 病において左室後壁基部が限局性に菲薄化するのは何故か。

(回答) 明らかな原因は、現在のところ不明である。可能性のひとつとして、左室後壁基部以外の心筋層は 3 層で構成されているが、左室後壁基部は 2 層で構成されており、この部位が負荷に対し脆弱であることが推測される。しかし、拡張相肥大大型心筋症ではびまん性に左室壁厚が減少するなど、菲薄化が左室後壁基部に限局しない心疾患も多く、今後検討を要すると考える。

(質問 14) 心 Fabry 病の心筋においてアポトーシスが生じている可能性があるか。

(回答) 心 Fabry 病の末期には心筋細胞死、線維化が生じるが、この心筋細胞死がアポトーシスであるのかネクロシスであるのかは不明である。心 Fabry 病で認める左室肥大についても、スフィンゴ糖脂質の蓄積だけでは説明し得ない部分もある。

(質問 15) 心 Fabry 病では、対称性左室肥大を呈する時点で拡張能障害は存在するのか。

(回答) 肥大を呈するが左室収縮能が良好な時期には、心エコー図上は拘束型左室流入血流パターンを呈するまでには至っていない。しかし、心臓カテーテル検査では左室拡張末期圧の上昇が見られ、拡張能障害が存在する。収縮能よりも先に拡張能が傷害されると考えられる。

(質問 16) 心エコー図などで他の心疾患と比較して心 Fabry 病に特異的な所見はあるか。

(回答) 本症では左室肥大を認め、末期には左室後壁基部に限局した菲薄化が出現する。この左室後壁基部に限局した菲薄化は筋ジストロフィーでも認めることがあり、本症に特異的とは言いがたい。しかし、筋ジストロフィーでは左室肥大を認めず、本症との鑑別は可能と考えられる。また、Fabry 病の心臓では心エコー図で心内膜側に bilayer appearance を認め、この所見の有無により本症の鑑別が可能であるとの報告が 2006 年になされている。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格をもつものと認めた。