

博士論文

心臓 MRI における二つの異なる撮像シーケンス間の左室心筋容積
ならびに左室内腔容積の換算方法の確立と、それを用いた
非閉塞性肥大型心筋症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の効果
に関する研究 ～左室形態・機能の長期定量的評価に基づく知見～

山崎 憲

目次

要旨	1
第1部	
序文	5
目的	8
方法	9
結果	16
考察	20
結論	24
第2部	
序文	26
目的	37
方法	39
結果	53
考察	68
結論	89
謝辭	91
引用文献	92

要旨

(a) 背景

1) 心臓 MRI における異なる撮像シーケンス間の左室心筋容積ならびに左室内腔容積の換算方法

当初、肥大型心筋症においてアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が、肥大型心筋症の心肥大を改善するという仮説を立てて、本研究を行うこととしていた。

上記の研究を遂行していくにあたっては、心臓 MRI にて左室心筋容積を計測することで心肥大の改善の有無を検討したが、研究が長期に渡ったため、MRI の撮像シーケンスを途中で変更せざるを得なかった。しかしながら、撮像シーケンスによって解剖学的境界の認識 (edge detection) が異なる可能性があり、そのため撮像シーケンスによって左室心筋容積や左室内腔容積に差が生じてしまうことがあると考えられた。そこで上記研究を遂行するにあたっては異なる撮像シーケンス間での左室心筋容積ならびに左室内腔容積の換算方法を確立する必要があった。

2) 非閉塞性肥大型心筋症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の効果

肥大型心筋症は従来の薬物療法は対症療法に留まっていた。肥大型心筋症では肥大の進行

と共に様々な合併症が引き起こされるため、心筋肥大を改善することはこれらの合併症を減少させることも期待できるが、肥大を改善するといった薬物療法は現在まで確認されていなかった。そこでアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が、肥大型心筋症の心肥大を改善するという仮説を立てて、本研究を行うこととした。

(b) 方法

1) 心臓 MRI における異なる撮像シーケンス間の左室心筋容積ならびに左室内腔容積の換算方法

同一症例において、同日に TGE (turbo gradient echo) と SFP (steady free precession) のそれぞれの撮像シーケンスで同一断面を撮像し、左室心筋容積及び左室内腔容積を計測して換算比を求めた。

2) 非閉塞性肥大型心筋症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の効果

非閉塞性肥大型心筋症例を無作為に ARB 群 (ARB 投与群) と non-ARB 群 (ARB 非投与群) に割り付け、3 年間の介入期間で心臓 MRI にて毎年左室心筋容積の計測を行い、左室心筋容積比 (初回の左室心筋容積との比) を求めた。

(c) 結果

1) 心臓 MRI における異なる撮像シーケンス間の左室心筋容積ならびに左室内腔容積の換算方法

連続 10 症例の TGE と SFP の左室心筋容積の換算比は 1.13、左室内腔容積の換算比は 0.84 であった(いずれも、換算比 = TGE / SFP)。

2) 非閉塞性肥大型心筋症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の効果

ARB 群において、3 年後の左室心筋容積比の有意な減少が心臓 MRI によって示された ($p=0.03$)。

また、3 年後において ARB 群の左室心筋容積比と non-ARB 群の左室心筋容積比について、有意差を認めた。

(d) 結論

二つの異なる撮像シーケンス間で左室心筋容積および左室内腔容積の換算式を示した。

また、ヒトの非閉塞性肥大型心筋症において 3 年の長期にわたる ARB 投与の結果、左室心筋容積比が有意に減少することを示した。

第1部

心臓 MRI における二つの異なる撮像シーケンス間の 左室心筋容積ならびに左室内腔容積の換算方法

序文

(a) 心臓 MRI の利点および問題点

今日において、左室心筋容積及び左室内腔容積を計測するには様々な方法があるが[1]、心臓 MRI は造影剤が不要であることや時間分解能・空間分解能に優ること、任意断面を厳密に設定することができることから、より正確な左室心筋容積や左室内腔容積の計測が可能であるという利点を持つ。

しかしながら心臓 MRI の歴史においてはモーションアーチファクトによる画質の低下が問題となってきた[2]。すなわちアーチファクトには体動によるアーチファクトの他に、心拍動によるモーションアーチファクトと呼吸によるモーションアーチファクトとがあり、こうしたアーチファクトの存在は心機能や形態の評価の際に解剖学的境界が不鮮明となるため、計測に際して不利益となる。そのため心拍動については撮像時に心電図同期させ、かつ呼吸によるモーションアーチファクトを抑えるために撮像している間は数秒から数十秒の呼吸止めを行わなくてはならない。ところが呼吸を止めている時間はできるだけ短くしないと呼吸苦のため呼吸止めに失敗する確率が高くなり、すなわち長い呼吸止めはアーチファクトによる画質低下が起きる要因となる。幸い時代が進むにつれ MRI 機器が進化し、撮像シーケンスの改良の結果、撮像の高速化により呼吸止めの時間も短くなり、それに伴い呼吸止め失敗による画質低下も少なくなってきた[3]。

(b) 二つの撮像シーケンス(TGE と SFP)相互換算方法の確立の必要性

前述の通り、心臓 MRI による左室機能・形態の計測は利点が数多くあるものの、左室心筋重量や左室内腔容積の計測において、撮像シーケンスの違いは計測値に影響する[4]。そのため前回の画像と比較する際は撮像シーケンスを変更することは極力避ける必要がある。しかしながら、特に臨床現場においては限られた時間内に検査を行う必要があるため、また、前述のように新しい撮像シーケンスでは撮像時間の短縮で呼吸止め時間を短くすることができるのでモーションアーチファクトによる失敗が少なくなるなどの利点もあるため、最新のシーケンスを使用せざるを得ない。

また、本研究と平行して行われた「非閉塞性肥大型心筋症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(以下 ARB)の効果」(第 2 部にて後述)に関する研究を遂行するにあたっては、一症例あたり介入期間 3 年という長期に渡り行うこととなったため本研究の終了まで多くの時間を要し、その間 MRI の機器更新がなされた。

新しい装置は従来の撮像シーケンス(TGE:turbo gradient echo)での撮像も可能だが、心臓 MRI の検査は通常の保険診療で行われたため新しい撮像シーケンスでの撮像が強く望まれた。つまり診療時間帯において迅速に行わなければならなかったため、機器の更新に合わせて撮像時間を短縮する必要性が生じ、呼吸止め時間の短縮が可能な SFP(steady free precession)の撮像シーケンスが用いられることとなった。従って、時期によって異なる撮像シーケンス(TGE、お

よび SFP)で撮像・計測を行わざるを得なかった。

しかしながら、撮像シーケンスが異なることは edge detection (解剖学的境界の認識)へ影響し、計測値に齟齬を生じさせる可能性がある[4]。そのため、長期に渡っての心臓の形態・機能の比較を行うためには異なる撮像シーケンス間でのデータの換算方法を確立しなければならなかった。

目的

(a) 二つの撮像シーケンス(TGE と SFP)相互換算方法の確立

MRI において撮像シーケンスが異なることは edge detection (解剖学的境界の認識) へ影響し、計測値に齟齬を生じさせる可能性がある[4]。そのため、特に長期間の心形態・機能の観察において、これらの比較を行うためには異なる撮像シーケンス間 (TGE: turbo gradient echo と SFP: steady free precession それぞれの撮像シーケンス間) でのデータの換算方法を確立する必要がある。そこで本研究は異なる二つの撮像シーケンス間での左室心筋容積、左室内腔容積の相互換算を可能にすることを目的とした。

方法

(a) 磁気共鳴画像診断法の撮像パラメータ等の規格化

(1) TGE (turbo gradient echo) の撮像パラメータと空間分解能

ドイツ Siemens 社の Magnetom Vision (1.5T) については、エコー時間 6ms、繰り返し時間 13ms、フリップ角 30° にてシネ画像 (マトリックス: 140×256 、画像サイズ: $350\text{mm} \times 350\text{mm}$ 、空間分解能: $1.4\text{mm} \times 2.5\text{mm}$) を得た。

(2) SFP (steady free precession) の撮像パラメータと空間分解能

ドイツ Siemens 社の Magnetom Avanto (1.5T) については、エコー時間 2ms、繰り返し時間 4ms、フリップ角 30° にてシネ画像 (マトリックス: 154×320 、画像サイズ: $350\text{mm} \times 350\text{mm}$ 、空間分解能: $1.1\text{mm} \times 2.3\text{mm}$) を得た。

(3) 撮像断面と撮像心時相の規格化

まず胸部水平面像を得たのち左室長軸像を撮像し、その画面上にて連続的に 10mm 間隔で厚

さ 10mm (スライスギャップ 0mm) の左室短軸断面像 (症例に応じて 5 断面から 10 断面) を得た。左室短軸シネループは心電図 R 波を 0ms とし、TGE においてはそこから 80ms、160ms、240ms の 80ms ごとの時相で、SFP では同じく 40ms、80ms、120ms の 40ms ごとの時相で画像を得た。

これらの得られた各シネ画像のうち、0ms を拡張終期、最も左室内腔容積が小さい時相を収縮終期とした。

(b) 磁気共鳴画像の表示パラメータの規格化

(1) 画像表示・計測用ソフトウェア

画像表示ならびに計測にはフランス Medasys 社、DxMM を使用した。また、画像表示の上で再現性に考慮することもさることながら、後述の左室心筋容積及び左室内腔容積の計測に際し解剖学的な境界の容易な区別が可能となるように表示パラメータ (window center と window width) を規格化する必要があった[5]。

(2) 表示パラメータ決定のための左室心筋及び左室内腔の MR 値の測定方法

表示パラメータ(window center 及び window width)決定に使用する MR 値は、左室心筋と左室内腔のそれぞれについて代表となる部位に ROY を設定し、これによって ROY 内のピクセルの平均値を求めることができるため、その平均値を代表値として使用した。

(3) Window center の定義

Window center については次のように定義した[5]。

Window center = 左室心筋の MR 値と左室内腔の MR 値の平均値

(4) Window width の定義

Window width を狭くすることによってコントラストが増大し、edge detection が容易になる反面、window width の範囲を超える MR 値は白または黒として表示されることにより全体の解剖学的構造の把握が困難となるため、これを狭くすることには限界がある。そこで window width を次のように定義した[5]。

Window width = $3 \times (\text{左室内腔の MR 値} - \text{左室心筋の MR 値})$

(c) 左室内腔容積と左室心筋容積の計測方法

(1) 計測方法

左室内腔容積及び左室心筋容積の計測に際しては、edge(境界)の自動検出機能を用いると解剖学的境界を正確に認識できないことがしばしばある。そのため前述の通り、解剖学的境界の認識が容易となるように表示パラメータ(window center と window width)を規格化した上で、コンピュータディスプレイ上にてペンタブレットを使用してトレースすることによって行った(図 1)。

左室心筋容積は、肥大型心筋症においては収縮期に乳頭筋と左室壁の境界が不明瞭となることから乳頭筋を含めて計測した。

左室内腔容積についても同様の理由から乳頭筋を除いて計測を行った。

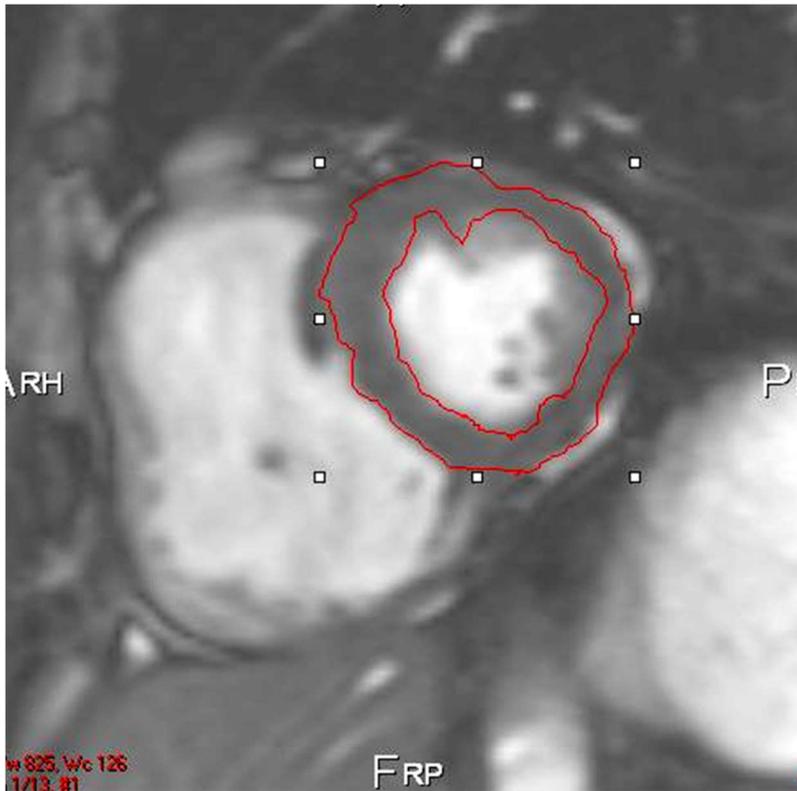
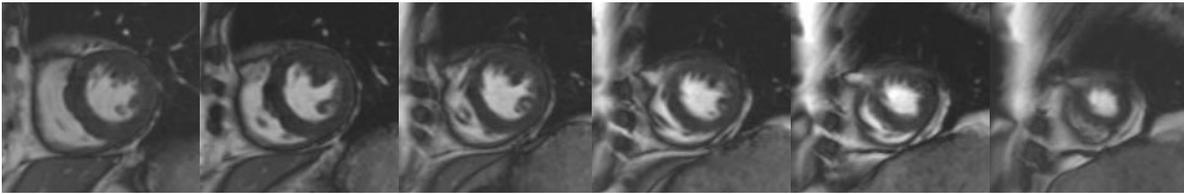


図 1 左室心筋容積、左室内腔容積の計測

左室心筋容積及び左室内腔容積の計測に際し、各左室短軸断面像にて左室心筋面積および左室内腔面積を計測し、これを Simpson 法にて加算することで左室心筋容積および左室内腔容積を求めた。

左室心筋面積については、まず上図の如く心基部から心尖部まで左室全体を 10mm ごとに厚さ 10mm の左室短軸断面像数枚のシネループを得た。続いて、下図のように各左室短軸断面像において左室心筋外周の内側の面積を求め、これと同じ断面像における左室内腔面積との差を左室心筋面積とした。

(2) 左室拡張終期容積と収縮終期容積の算出方法

各左室短軸断面像にて左室拡張終期及び左室収縮終期の左室内腔面積を求め(図 1)、Simpson 法により加算し、拡張終期および収縮終期それぞれの左室内腔容積を得た。

(3) 左室心筋容積の算出方法

拡張終期の各左室短軸断面像における左室心筋外周の内側の面積と左室内腔面積との差をもって左室心筋面積とし(図 1)、Simpson 法により各断面の左室心筋面積を加算することで左室心筋容積を得た[6]。

(d) 異なる撮像シーケンス(TGE と SFP)間の計測値相互換算方法

同一症例において、同日に TGE と SFP のそれぞれのシーケンスで同一断面を撮像し、前述の規格化された表示パラメータを設定した上で左室心筋容積及び左室内腔容積を計測して換算比を求めた。

$$\text{換算比} = \frac{\text{TGE による計測値}}{\text{SFP による計測値}}$$

(e) 統計処理

統計処理用のソフトウェアには IBM 社の SPSS を使用した。

結果

(a) TGE および SFP の左室心筋容積ならびに左室内腔容積

当施設で施行した連続 10 症例の TGE および SFP の左室短軸断面像は、概して TGE では壁が厚く見える傾向にあり、内腔は狭く見える傾向にあった(図 2)。実際に左室心筋容積は TGE で $128.4 \pm 12.4 \text{ cm}^3$ 、SFP で $115.4 \pm 12.3 \text{ cm}^3$ 、左室内腔容積は TGE で $57.1 \pm 14.3 \text{ cm}^3$ 、SFP で $67.4 \pm 13.6 \text{ cm}^3$ であった(表 1)。

表 1 TGE と SFP による左室心筋容積と左室内腔容積

	SFP による計測(cm^3)	TGE による計測(cm^3)
左室心筋容積	115.4 ± 12.3	128.4 ± 12.4
左室内腔容積	67.4 ± 13.6	57.1 ± 14.3

n=10

TGE: Turbo Gradient Echo

SFP: Steady Free Precession

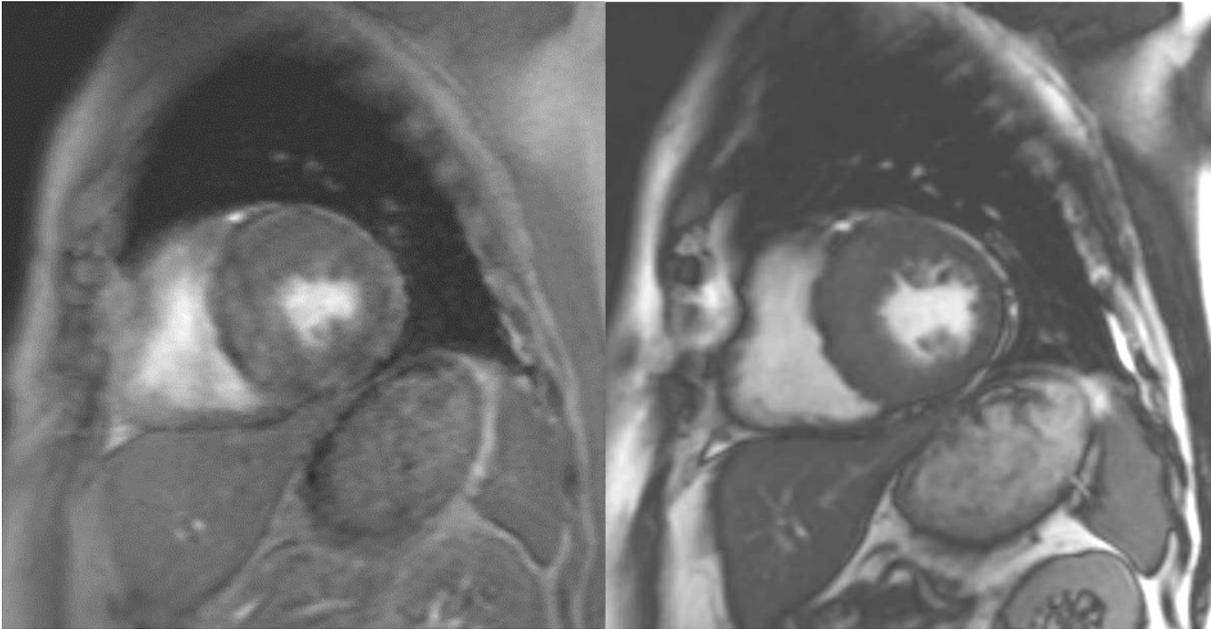


図 2 異なる撮像シーケンスにおける左室短軸像

同一人物を同日に、同一レベル、同心時相(拡張終期)において TGE(Turbo Gradient Echo) (左)と SFP(Steady Free Percussion) (右)の撮像シーケンスで撮像した左室短軸画像。撮像シーケンスの違いは edge detection(解剖学的境界の認識)に影響を及ぼし、見た目のみならず、実際の左室心筋容積、左室内腔容積の実測値についても差異が発生した。

(b) SFP による計測値から TGE による計測値への換算結果

当施設で施行した連続 10 症例の TGE と SFP の左室心筋容積の換算比は(TGE による左室心筋容積) / (SFP による左室心筋容積) = 1.13 であった(表 2、図 3)。

同様に左室内腔容積の換算比は(TGE による左室内腔容積) / (SFP による左室内腔容積) =

0.84であった(表 2、図 3)。

表 2 SFP による計測値から TGE による計測値への換算比

	換算比
左室心筋容積	1.13
左室内腔容積	0.84

n=10

TGE: Turbo Gradient Echo

SFP: Steady Free Precession

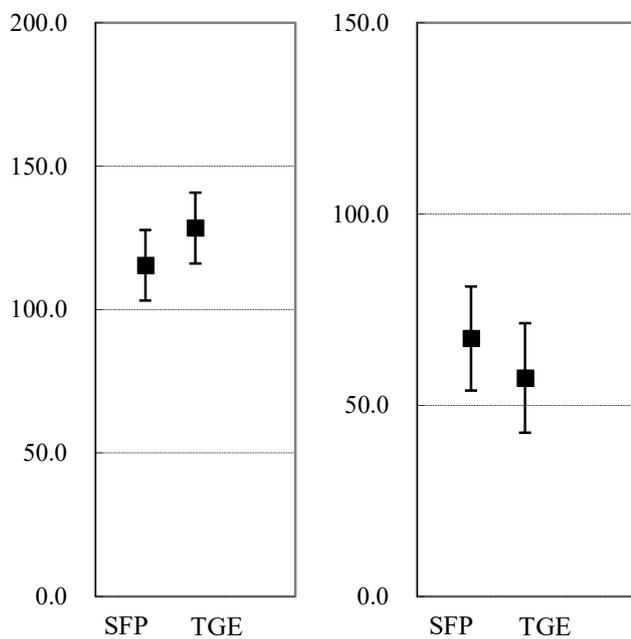


図 3 SFP による計測値から TGE による左室心筋容積および左室内腔容積の計測値

左図は左室心筋容積(cm^3)、右図は左室内腔容積(cm^3)の SFP および TGE での計測値。換算比(TGE による計測値/SFP による計測値)はそれぞれ 1.13(左室心筋容積)、0.84(左室内腔容積)であった。

考察

(a) 心臓 MRI による計測の意義

心臓 MRI は完全に非侵襲的に左室内腔容積や左室心筋容積の計測が可能であるといった利点を持っている。例えば、心臓 MRI においては、導入コスト及びランニングコストの問題や設備的な制約による問題、ペースメーカー等金属の持ち込みに制限があるなどの問題はあるものの、撮像時間は以前よりは短縮されつつあり、また、造影剤を用いずに心機能・形態の評価ができるため腎臓への負担は無く、アナフィラキシーショックのような重大な副作用も生じない。さらに時間分解能・空間分解能に優れている点や、直接的に任意断面を設定することができるといった利点は、より正確な左室内腔容積と左室心筋容積の計測を可能にしている[2]。

一方で心臓 MRI 以外に左室内腔容積や左室心筋容積を計測する方法として心エコー図法、心臓 CT、心筋シンチグラフィ等があるが、次のような欠点がある。

心エコー図法では方位分解能における限界やアーチファクトによる描出不良などの問題があり[7]、その他にも左室内腔容積や左室心筋容積を求める際に以下のような様々な限界がある。例えば、Teichholz 法では一次元情報(左室内径)から回転楕円体を仮定し、左室内腔容積や左室心筋容積を算出する[8]。Single plane area length 法では一組の一次元情報と二次元情報(左室長軸像における左室長径と左室内腔面積)から回転楕円体を仮定し算出する。Modified

Simpson 法 (bi-plane 法) では複数の一次元情報 (左室二腔または四腔像における一定間隔の左室内径) をもとに円筒または回転楕円体を仮定して左室内腔容積を算出するが[9]、いずれも左室の形状が一定であると仮定したうえでの幾何学的推定値である。心エコー図法は装置の取り扱いが簡便であるため、緊急時や小さい診療所でも左室内腔容積や左室心筋容積を短時間で求めることが可能であるが、至適断面の設定には解剖学的要因と術者の技術に大きく依存するため、測定結果は信頼性に欠けることがある[10]。

心臓 CT では短時間で撮像が可能であり、空間分解能も優れているが、放射線による被爆のみならず、造影剤による腎障害やアナフィラキシーショック等の問題がある。また、直接的に左室短軸像を撮像することはできず、raw data としての水平断面像から三次元再構成を行うことで観察断面としての左室短軸像が得られる。その際にはデータの補完が人工的に行われ、結果的に三次元再構成によって得られた画像は再構成の回数を重ねるごとに raw data と大きく乖離してしまうことになる[11]。

心筋シンチグラムでは放射線被爆の問題に加え、空間分解能が大きく劣るため容積の正確な計測は困難である[12]。

以上より、本研究において心臓 MRI で撮像・計測を行ったことは、非侵襲的に計測ができ、かつ正確な計測値を用いて解析ができたという点において非常に有意義であったと言える。

(b) 異撮像シーケンス間換算式が必要になった経緯および換算式の解釈

計測に際し、撮像シーケンスや撮像パラメータ(エコー時間、フリップ角等)、表示パラメータ(window center、window width)は edge detection(解剖学的境界の認識)に大きい影響を与え、計測値に齟齬を生じさせる[8]。そのため計測にあたっては、edge detection への影響を可能な限り排除するために本来は撮像シーケンスや撮像パラメータ、表示パラメータを共通にしておくべきである。

しかしながら、第2部で後述の「非閉塞性肥大型心筋症のARBによる効果」に関する研究は観察期間3年としたため、研究全体が終了するまで6年という歳月を要した。このことから、研究期間中のMRIの機種更新に伴う撮像シーケンスの変更のため二種類の異なる撮像シーケンス(TGE:turbo gradient echo および SFP:steady state free precession)を使用せざるを得なかった。

実際の撮像に際しては心拍数により多少の増減はあるものの、TGEでは約20-30秒の呼吸止めが必要となる一方、SFPは10-15秒の呼吸止めですむことが多いため、呼吸止め失敗によるモーションアーチファクトの出現頻度はSFPの方が少なくなる。さらに、本研究は通常診療中で行われているため、検査時間も限りがある。新しい装置はTGEとSFPのどちらの撮像シーケンスでも撮像可能だが、これらの理由により、新しい装置の導入後は撮像時間の短縮が可能なSFPで撮像することとなった。

ところがその結果、TGEとSFPという二つの異なる撮像シーケンスを用いたことで、左室心筋容積ならびに左室内腔容積の計測においては、edge detection に際し計測値に齟齬が生じないように二つのシーケンス間での換算式が必要となった(図 2)[4]。

そこで本研究では心臓 MRI を施行した 10 症例にて同日に同一断面において撮像パラメータ及び表示パラメータを規格化したうえで、両撮像シーケンスで左室心筋容積及び左室内腔容積(左室拡張終期容積・左室収縮終期容積)を計測し、そこから両撮像シーケンス間の換算式を求めた。

なお、本研究と同じ撮像シーケンス間(TGE 及び SFP)での左室心筋重量の比較を行った Pleinらの報告[4]では換算比(TGEによる左室心筋容積/SFPによる左室心筋容積)は1.14であり、一方で本研究において換算比は1.13であり非常に近い数値だった。しかしながら撮像シーケンスが同じであっても実際には施設によって機種や撮像パラメータ、表示パラメータが異なるため、各施設でそれぞれの換算比を求めるべきであるという点について留意が必要である。

結論

次に示すように心臓 MRI にて、左室心筋容積および左室内腔容積における TGE (turbo gradient echo) 及び SFP (steady free precession) の二つの異なる撮像シーケンス間の換算比から次の換算式を示すことができた。

$$\text{(TGE による左室心筋容積)} = \text{(SFP による左室心筋容積)} \times 1.13$$

$$\text{(TGE による左室内腔容積)} = \text{(SFP による左室内腔容積)} \times 0.84$$

前述のとおり、「非閉塞性肥大型心筋症への ARB の効果に関する研究」(第 2 部にて後述)は長期に渡ることとなり、そのため MRI の撮像シーケンスを研究途中で変更せざるを得なかった。しかしながら、第 1 部の結果をもって ARB の非閉塞性肥大型心筋症における効果に関する研究を遂行することが可能となった。

また、経過を追う際は撮像シーケンスの違いは左室心筋容積および左室内腔容積に差異を生じることとなるため、画像比較には換算比が必要となる。

第 2 部

非閉塞性肥大型心筋症における

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の効果

～左室形態・機能の長期定量的評価に基づく知見～

序文

(a) 肥大型心筋症における薬物治療の現状と問題点

(1) 肥大型心筋症の病態と薬物療法

肥大型心筋症では、原因遺伝子として、さまざまな遺伝子が発見されているが、中でもサルコメア遺伝子(筋原線維をコードする遺伝子)の異常が多く発見されつつある[13]。しかしながら、未だ全ての病原遺伝子の解明はなされておらず、肥大型心筋症の詳細な発症メカニズムについても不明点が多いままである。さらに現在、肥大型心筋症に対して、自覚・他覚症状への対症療法として β 遮断薬やカルシウム拮抗薬が使用されているが、遺伝的異常により組織学的・機能的変化に至る過程を阻止するような薬物による根本的治療は未だ確立されていない[14]。これら対症療法に限らず、根本的薬物療法や外科的療法も含め治療を実際に行うにあたっては、肥大型心筋症における諸症状を起こすメカニズムとしての以下のような病理的・機能的変化をまず踏まえる必要がある。

肥大型心筋症では病理学的に心筋細胞の肥大と中等度の間質の線維化や錯綜配列が特徴的であり、これらが壁厚増大の本質であると考えられる[15]。また、時間の経過とともにこれらの病理学的変化が進行し、壁厚増大のみならず収縮機能及び拡張機能が次第に悪化すると心不全をも

たらず。さらに、肥大の進展と共に心室頻拍や心房細動などの不整脈の合併も多くみられる傾向があり[16]、心筋組織における間質線維の増生が顕著になると最終的に拡張相肥大型心筋症へ移行し、心不全は増悪する[17, 18]。

なお現在一般に行われている薬物療法はすべてこれらの諸症状に対する対症療法であるが、いずれも遺伝的異常により組織学的・機能的変化に至る過程を阻止するといった根本的治療ではないため、以下のような様々な限界が存在する。

(2) 肥大型心筋症における薬物療法の限界

1) β 遮断薬の薬理効果と限界

肥大型心筋症合併症の自覚症状としては、心不全による労作時息切れや、心筋細胞の肥大による酸素消費量の増加に起因する虚血が生じることで起きる胸痛及び労作時息切れ等がある。 β 遮断薬は、閉塞性肥大型心筋症において陰性変時作用による拡張期充満時間の延長と、陰性変力作用によって酸素消費量を減少させることで心不全や心筋虚血を改善し、胸痛や労作時息切れ等の自覚症状を軽減する[19]。

しかしながら、 β 遮断薬は肥大や心不全に至る過程を改善・阻止するという根本的治療には貢献しない。

2) カルシウム拮抗薬の薬理効果と限界

肥大型心筋症において、カルシウム拮抗薬は末梢動脈血管の拡張作用により後負荷を軽減するほか、拡張機能のうち弛緩(*relaxation*)を改善し、労作時息切れ等の自覚症状を軽減する効果がある[20]。

しかしながら、特にニフェジピンやベラパミルといったカルシウム拮抗薬を左室流出路の閉塞性肥大型心筋症や心室中部閉塞性肥大型心筋症(*mid-ventricular obstruction*)に使用する場合、これらの強力な末梢動脈血管拡張作用により左室流出路の圧較差が増大するために十分な注意が必要となるうえ[16]、カルシウム拮抗薬には原因遺伝子による変化を改善・阻止するという薬理作用は無い。

3) その他の治療薬の薬理効果と限界

閉塞性肥大型心筋症では陰性変力作用による左室流出路の圧較差軽減とそれに伴う自覚症状軽減目的のために I 群抗不整脈薬が用いられることもあるが、 β 遮断薬およびカルシウム拮抗薬と同様、根本的治療が目的ではない。

以上、いずれの薬剤も使用に際しては様々な制約があり、また心肥大に至る過程を阻止するような根本的治療に使用されるわけでも無く、対症療法に留まるという点において限界があるといえる。

(b) 肥大型心筋症における根本的薬物療法の理念

(1) 病原遺伝子の形質発現へのメカニズム

1) サルコメア遺伝子異常と肥大型心筋症の関係

肥大型心筋症の形質発現へのメカニズムはすべてが解明されている訳ではないが、心筋ミオシン結合蛋白 C や β ミオシン重鎖など数十種類のサルコメア(筋原線維)の遺伝子異常がわかっており[21]、家族歴を有する場合がある[22]。しかしながら肥大型心筋症において既知のサルコメア遺伝子異常を持つ割合は数十%であり[21-23]、また、浸透率に影響を与える因子として性別、年齢、環境因子などが考えられるが、これらが肥大発現にどのように関わっているかはほとんど解明されていない[24, 25]。

さらに、サルコメア遺伝子異常のみならず、以下に述べるようにそれ以外の原因遺伝子が発症に関係しているとの報告もある。

2) AT1受容体(アンジオテンシン II 1型受容体)遺伝子多型と肥大型心筋症の関係

肥大型心筋症における肥大発現と関連している遺伝子として、Osteropらはサルコメア遺伝子異常とは関係なく AT1 受容体の遺伝子多型が関与している可能性を報告した[26]。この報告で彼らは AT1 受容体の遺伝子多型が肥大の発現に関わっていると結論付けているが、実際にどの

ようなメカニズムで AT1 受容体の遺伝子多型が肥大型心筋症発現に関わっているかは未だ不明のままとしている。

(2) 根本的薬物療法の理念

上記のような遺伝子異常から組織学的・機能的変化に至る過程を阻止・改善するといった根本的薬物療法は肥大進展(壁厚増大)の抑制のみならず、合併症発症の抑制や重症化の予防、QOL(Quality of life)の改善を図ることができる可能性を持っている。そのため、根本的薬物療法は肥大型心筋症の合併症に対する外科的治療を不要にすることも期待できる。

(c) ARB(AT1 受容体拮抗薬)の有効性を示唆する知見

(1) 動物実験における肥大と AT1 受容体拮抗薬の想定されている関係

以下に述べるように、動物実験としてはマウスやハムスターの肥大型心筋症モデルを用い、ARB の一つであるロサルタン・カリウムが肥大型心筋症における増生した間質の線維化を抑制・退縮させるという研究がある。Lim らはトロポニン T 肥大型心筋症トランスジェニック・マウス・モデルで ARB のロサルタン・カリウムの投与によって、心臓における Collagen I α と TGF- β 1 の発現

低下、間質線維の可逆的減少を報告している[27]。

さらにそれとほぼ同時期に、Masutomo さんも肥大型心筋症を起こすとされる BIO 14.6 種心筋症ハムスター(ジストロフィン結合タンパク 50K DAP 細胞膜欠損ハムスター)を用いて、上記と同様にロサルタン・カリウムによって MMP (matrix metalloproteinase) 及び TIMP (tissue inhibitor of MMP) を介して増生されるといわれている間質線維の減少を報告した[28]。

ヒトにおける肥大型心筋症でも間質線維の中等度増生があり、これも心筋細胞の肥大や錯綜配列と並んで壁厚増大や合併症の原因の一つとされている[16-18]。そのため仮にヒトにおいても同様の肥大発現メカニズムが関与していると仮定すると、これらの動物における研究は、ヒトにおいても ARB が肥大型心筋症における根本的薬物療法として壁厚増大の進展抑制または退縮に有効である可能性を示唆している。

(2) 伸展刺激とアンジオテンシン II との関係

Yamazaki さんは in vitro の実験において、ラットの心筋細胞の伸展刺激による心筋細胞の肥大化に際してアンジオテンシン II が関与していることを報告した[29]。この報告で彼らは肥大型心筋症モデルを使用しているわけではないが、伸展刺激による心筋細胞の肥大発現の際にアンジオテンシン II の局所的な賦活化がみられるという点において、アンジオテンシン II の心筋細胞における autocrine または paracrine による関与が示唆され、実際にヒトにおいても in vitro の実験か

ら心筋細胞は伸展刺激でアンジオテンシン II が賦活化し、autocrine 作用によって肥大を起こすことが Sadoshima らによって見いだされている[30]。

また、Kojima らは伸展刺激によって肥大したラットの心筋細胞を用い、in vitro で間質におけるシグナル伝達を ARB の一つであるカンデサルタンが阻害することを報告した[31]。この研究でも肥大型心筋症のモデルを用いているわけではないが、心筋細胞の肥大は間質線維増生とアンジオテンシン II のシグナル伝達を介して関係しており、そのために ARB が間質線維の増生を抑制することを示唆しているのみならず、間質線維に対して心筋線維が占める割合が相対的に増加することで左室心筋収縮力を維持させることも期待できる。

この研究はヒトの通常的心筋細胞を用いたものであるが、肥大型心筋症でも同様のメカニズムによって心筋細胞の肥大が起きていると仮定すれば、肥大型心筋症においても心筋細胞の肥大にアンジオテンシン II が関与していることになる。さらにアンジオテンシン II による心筋細胞の肥大化が可逆的であれば、ARB が心筋細胞の肥大を抑制する可能性も想定される。

(3) AT1 受容体の遺伝子多型と肥大発現の関係

前述のように肥大型心筋症においては、形質発現の因子として AT1 受容体の遺伝子多型が関わっている可能性も示唆されている[26]。一方で Bonnardeaux らは高血圧症でも全ての症例が高血圧性心疾患に伴う肥大を起こすわけではなく、肥大型心筋症と同様に高血圧症においても

AT1 受容体の遺伝子多型が肥大発現に関与している可能性を報告した[32]。高血圧症による心筋肥大では、病理学的には肥大型心筋症よりも高度な間質線維の増生が見られるが、心筋細胞の肥大や錯綜配列といった肥大型心筋症に特徴的な所見は認められないといった相違はある。しかしながら、肥大型心筋症と高血圧性肥大心の双方において間質線維の増生という点については共通している。また高血圧性心疾患における肥大では ARB が有効であることがわかっており、その理由として ARB が間質線維を退縮させるためであると推察されている[33]。つまり、肥大型心筋症における間質線維増生のメカニズムが高血圧性心疾患と共通しているものがあるとするればヒトの肥大型心筋症でも ARB が有効である可能性がある。

(d) 非閉塞性肥大型心筋症における ARB の短期薬効評価とその問題点

(1) 3 年間の長期的薬効評価の必要性

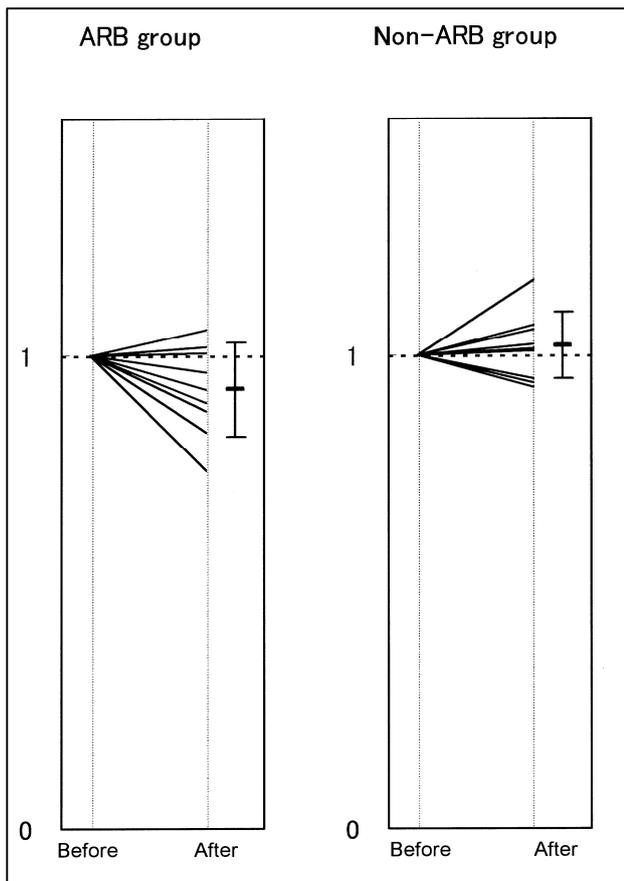
これらの知見を基に肥大型心筋症において ARB が肥大退縮に有効であると考え、自主臨床試験「非閉塞性肥大型心筋症に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬の肥大抑制に関する研究」(P2003017-11X)を立ち上げ(プロトコールは方法で後述)ARB の一つであるロサルタン・カリウムを用い、ARB 群(ARB 投与群)と non-ARB 群(ARB 非投与群)と無作為に分け、薬効評価を行うこととした。

なお、閉塞性肥大型心筋症を対象とした理由は、ARB では後負荷減少による圧較差の増悪を引き起こす可能性があるためである。

また、左室心筋容積及び左室内腔容積を計測するには様々な方法があるが[1]、この臨床試験では心臓 MRI は造影剤が不要であることや時間分解能・空間分解能に優ること、任意断面を厳密に設定することができることから正確な左室心筋容積や左室内腔容積の計測が可能であるという利点を持つため心臓 MRI によって計測を行うこととした[34]。

そしてまず介入開始の 1 年後で解析を行い、その結果、ARB 群(ロサルタン・カリウム投与群、n=9)では左室心筋容積比(ARB 投与開始から 1 年後の左室心筋容積の初回左室心筋容積に対する比)の有意な減少が認められた。一方で non-ARB 群(ロサルタン・カリウム非投与群、n=10)において左室心筋容積比に有意な変化は認められなかった[35](図 3)。

しかしながら実際は肥大型心筋症の症例数が限られるため、さらなる確証を得るためには3年間の時系列で評価する必要があると考えられた。



[35]より引用

図4 1年間ARBでの非閉塞性肥大型心筋症における左室心筋容積比の結果

非閉塞性肥大型心筋症の症例に1年間ARB(ロサルタン・カリウム)を用いて左室心筋容積比をARB群とnon-ARB群で比較した。

左図はARB群(n=9)で1年後における左室心筋容積比は 0.93 ± 0.10 、右図はnon-ARB群(n=10)における結果で左室心筋容積比は 1.02 ± 0.07 であった。エントリー前(Before)と1年後(After)にかけての線は全例における左室心筋容積比の変化を示している。

(2) 長期介入に伴う心臓 MRI における技術的課題

心臓 MRI を用いて左室心筋容積及び左室内腔容積を計測するにあたっては介入期間が長期にわたったため、新しい機種を導入による撮像シーケンスの変更を行わざるを得ず、異なる撮像シーケンス間(TGE:turbo gradient echo、および SFP:steady free precession)における計測結果に齟齬が生じることが想定された[4, 36]。従ってこれらを解決するために、「非閉塞性肥大型心筋症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の効果」に関する研究と平行して「心臓 MRI における二つの異なる撮像シーケンス間の左室心筋容積ならびに左室内腔容積の換算方法」の研究(第 1 部にて前述)が行われ、SFP で撮像されたデータは TGE ベースのデータに換算することによって、第 2 部(非閉塞性肥大型心筋症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の効果)にて解析を行うことが可能となった。

目的

(a) 左室駆出率維持の確認

序文で前述のように ARB は肥大型心筋症において線維化を抑制する可能性、すなわち肥大型心筋症において組織的・機能的変化に至る過程を阻止あるいは改善するといった根本的薬物療法となる可能性がある。

また、肥大型心筋症では病態の進行と共に心筋の収縮機能が低下するが、ARB によって線維化を抑制することができれば左室駆出率の維持が期待される。さらに、後述する ARB による左室心筋の肥大退縮効果を確認する際に、心筋細胞の脱落・壊死がその要因でないことを確認するためにも左室駆出率の低下が無いことを確認する必要がある。

そのため本研究は非閉塞性肥大型心筋症において、ARB による左室駆出率の維持を心臓 MRI にて確認することを目的とした。

(b) 左室心筋容積比減少の確認

ARB は前述した様々な知見から肥大型心筋症において壁厚の増大を抑制・退縮させる可能性があり、3年間にわたって ARB 群と non-ARB 群に分けて左室心筋容積の計測を心臓 MRI にて

行ったが、左室心筋容積では臨床試験開始時での ARB 群、non-ARB 群両群間の左室心筋容積の数値に差が大きい場合は比較が困難となる。そのため、本研究は左室心筋容積比(初回の左室心筋容積との比)を求めることによって ARB による左室心筋肥大の減少を確認することを目的とした。

方法

(a) 対象

(1) 非閉塞性肥大型心筋症例の選択方法

閉塞性肥大型心筋症は後負荷減少による圧較差増大を引き起こす可能性があり、ARB の適応とならないため、対象は非閉塞性肥大型心筋症とした。

そのうえで東京大学医学部附属病院にて心臓 MRI を行い、以下の基準にて非閉塞性肥大型心筋症と診断された症例について連続的に、書面によるインフォームドコンセントを得て、IRB (institutional review board) の指導により東京大学医学部附属病院自主臨床試験「非閉塞性肥大型心筋症に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬の肥大抑制に関する研究」(P2003017-11X) にエントリーを行った。

1) 本研究における非閉塞性肥大型心筋症例の選択基準

本研究は東京大学医学部附属病院における自主臨床試験の範囲内で行われ、また非閉塞性肥大型心筋症の選択基準は以下の通りとした[13]。

i) 聴診所見: Valsalva 手技にて駆出性収縮期雑音が増強されない[15]

ii) 陰性 T 波または異常 Q 波の心電図所見[37, 38]

iii) 心臓 MRI にて最大左室壁厚 15mm 以上[15, 35]

2) 除外基準

本研究における除外基準も選択基準同様に自主臨床試験の範囲内で行われ、以下のように設定した。

i) MRI 禁忌症例

ii) 収縮期血圧 180mmHg 以上、または拡張期血圧 110mmHg 以上の高血圧症例(日本高血圧治療ガイドライン 2000 年に基づく)

iii) ARB の使用に耐えられないと考えられる低血圧の症例(収縮期血圧 90mmHg または拡張期血圧 60mmHg 以下)

iv) その他、不相当と判断した症例

3) 休薬期間

すでに ARB や ACE 阻害薬、 $\alpha 1$ 遮断作用のある $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬、カテコラミン系昇圧薬、抗アルドステロン薬などレニン-アンジオテンシン系に影響する可能性のある薬剤を服用中の場合は初回心臓 MRI の前に wash-out 期間として 4 週間の休薬を行った。

休薬期間に不具合が生じた場合は後述の中止基準によるものとする。

4) 目標症例数

目標症例数については、治験第 II 相試験(少数の患者を対象とした治験)を参考とし[39-41]、症例数を設定した。

$$n = \left(Z\alpha\sqrt{P_0(1-P_0)} + Z\beta\sqrt{P_1(1-P_1)} \right)^2$$

上式における P0 は閾値奏効率、P1 は期待奏効率である。上式に定数 (Z α =1.645、Z β =0.842、P $_0$ =0.20、P $_1$ =0.35) [39-40]を当てはめると n=50 となるが、離脱症例を予想し 10 例加えて 60 例と設定した。

また、東大病院における臨床試験開始時(2003 年)の肥大型心筋症の心臓 MRI 施行症例数は 2001 年で 104 例、2002 年で 87 例であり、そのうち臨床試験を担当する医師がそのうち約 8 割程度受け持つと仮定すると 60 例となり、最終的に 60 例に設定した。

(2) ARB 群と non-ARB 群への症例登録方法

UMIN(大学病院医療情報ネットワーク研究センター)医学研究支援システムによる中央管理にて ARB 群(ロサルタン・カリウム投与群)と non-ARB 群(ロサルタン・カリウム非投与群)への割り付けを行った。なお、同システムは臨床試験登録時の収縮期血圧 140mmHg 未満か 140mmHg

以上、年齢 50 歳未満か 50 歳以上、性別を割り付け条件として、無作為に割り付けが行われた。

(3) 介入期間における心臓 MRI 施行と血圧測定

1) MRI 施行のタイミング

ARB 群ではエントリー後直ちにロサルタン・カリウム[®]の服用を開始し、エントリー前の 1 回に加え、エントリーの 1 年後、2 年後、3 年後に心臓 MRI を行った。

non-ARB 群についてもエントリー前と、エントリーの 1 年後、2 年後、3 年後に心臓 MRI を行った。

2) 血圧測定のタイミング

血圧測定は心臓 MRI 施行のタイミングで行われた。

(4) ARB 群における降圧薬服用方法

ARB 群においてはロサルタン・カリウム 50mg を朝食後服用とした。経過中に血圧が上昇した際には収縮期血圧 140mmHg 未満を目標にレニン-アンジオテンシン系への影響がないように、ACE 阻害薬や抗アルドステロン薬、 $\alpha 1$ 遮断作用のある $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬を除く降圧剤を併用した。

なお、服用し忘れた場合は当日の夕方までであれば服用するよう指導を行った。

(5) non-ARB 群における降圧薬服用方法

経過中に血圧が上昇した際には収縮期血圧 140mmHg 未満を目標にレニン-アンジオテンシン系への影響がないように、ACE 阻害薬や抗アルドステロン薬、 $\alpha 1$ 遮断作用のある $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬を除く降圧剤を併用した。

(6) その他の併用禁止薬について

レニン-アンジオテンシン系に影響するカテコラミン系昇圧剤は併用禁止とした。

(7) 中止基準

- i) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ii) 心不全や致死性不整脈出現のため試験の継続が困難となった場合
- iii) 中止が望ましいと思われる血圧の著しい上昇(高血圧緊急症等)や低下(収縮期血圧 90mmHg または拡張期血圧 60mmHg 以下)を認めた場合
- iv) 有害事象による試験の継続が困難な場合
- v) 著しく服薬コンプライアンスが不良(75%以下)の場合
- vi) 閉塞性肥大型心筋症に移行した場合

vii) その他、中止したほうが良いと判断した場合や試験全体が中止された場合

(b) 磁気共鳴画像診断法の撮像パラメータ等の規格化

(1) TGE(turbo gradient echo)の撮像パラメータと空間分解能

先のシーケンス間相互換算方法確立の研究で用いたのと同じ方法(ドイツ Siemens 社 Magnetom Vision(1.5T)使用、エコー時間 6ms、繰り返し時間 13ms、フリップ角 30°、マトリックス:140×256、画像サイズ:350mm×350mm、空間分解能:1.4mm×2.5mm)にて規格化を行った。

(2) SFP(steady free precession)の撮像パラメータと空間分解能

先のシーケンス間相互換算方法確立の研究で用いた方法(ドイツ Siemens 社 Magnetom Avanto(1.5T)使用、エコー時間 2ms、繰り返し時間 4ms、フリップ角 30°、マトリックス:154×320、画像サイズ:350mm×350mm、空間分解能:1.1mm×2.3mm)にて規格化を行った。

(3) 撮像断面と撮像心時相の規格化

先のシーケンス間相互換算方法確立の研究で用いた方法同様、胸部水平面像を得たのち左室長軸像を撮像し、その画面上にて連続的に 10mm 間隔で厚さ 10mm (スライスギャップ 0mm) の左室短軸断面像 (症例に応じて 5 断面から 10 断面) を得た。左室短軸シネループは心電図 R 波を 0ms とし、TGE においてはそこから 80ms、160ms、240ms の 80ms ごとの時相で、SFP では同じく 40ms、80ms、120ms の 40ms ごとの時相で画像を得た (図 1)。

これらの得られた各シネ画像のうち、0ms を拡張終期、最も左室内腔容積が小さい時相を収縮終期とした。

(c) 磁気共鳴画像の表示パラメータの規格化

(1) 画像表示・計測用ソフトウェア

先のシーケンス間相互換算方法確立の研究で用いた方法と同じように、画像表示ならびに計測にはフランス Medasys 社、DxMM を使用した。

(2) 表示パラメータ決定のための左室心筋及び左室内腔の MR 値の測定方法

先のシーケンス間相互換算方法確立の研究で用いた方法同様、左室心筋と左室内腔のそれぞれについて代表となる部位に ROY を設定し、これらの ROY の MR のピクセルの平均値を使用し、以下のように window center、window width を定義した。

(3) Window center の定義

Window center は次のように定義した[5]。

Window center = 左室心筋の MR 値と左室内腔の MR 値の平均値

(4) Window width の定義

Window width は次のように定義した[5]。

Window width = $3 \times (\text{左室内腔の MR 値} - \text{左室心筋の MR 値})$

(d) 左室内腔容積と左室心筋容積の計測方法

(1) 計測方法

計測に際しては、まず解剖学的境界の認識が容易となるように表示パラメータ(window center と window width)を上記のように規格化し、コンピュータディスプレイ上にてペンタブレットを使用してトレースすることによって行った(図 1)。

左室心筋容積は、肥大型心筋症においては収縮期に乳頭筋と左室壁の境界が不明瞭となるという理由から乳頭筋を含めて計測した。

左室内腔容積についても上記の理由から乳頭筋を除外して計測を行った。

(2) 左室拡張終期容積と収縮終期容積、及び左室駆出率の算出方法

シーケンス間相互換算方法確立の研究同様、各左室短軸断面像にて左室拡張終期及び左室収縮終期の左室内腔面積を求め(図 1)、Simpson 法により加算し、拡張終期および収縮終期それぞれの左室内腔容積を得た。

また、左室駆出率の算出には以下の計算式を用いた[6]。

$$\text{左室駆出率} = \frac{\text{左室拡張終期容積} - \text{左室収縮終期容積}}{\text{左室拡張終期容積}} \times 100(\%)$$

(3) 左室心筋容積の算出方法

拡張終期の各左室短軸断面像における左室心筋外周の内側の面積と左室内腔面積との差をもって左室心筋面積とし、Simpson 法により各断面の左室心筋面積を加算することで左室心筋容積を得た(図 1)[6]。

(e) Intra-observer variability と inter-observer variability の評価

(1) Intra-observer variability の評価

左室心筋容積及び左室内腔容積について、同一計測者が同一画像を用い、表示パラメータ(window center、window width)を規格化したうえで、これらを 2 回計測することによって intra-observer variability が求められた[42, 43]。

$$\text{Intra-observer variability} = \frac{\text{同一計測者による 2 回の計測値の標準偏差}}{\text{同一計測者による 2 回の計測値の平均値}} \times 100(\%)$$

(2) Inter-observer variability の評価

左室心筋容積及び左室内腔容積について、異なる2名が同一画像を用い、表示パラメータを規格化したうえで、これらの計測を行うことで inter-observer variability が求められた[42, 43]。

$$\text{Inter-observer variability} = \frac{\text{2 名による計測値間の標準偏差}}{\text{2 名による計測値の平均値}} \times 100(\%)$$

(f) 異なる撮像シーケンス(TGE と SFP)間での計測値の換算

左室心筋容積および左室内腔容積について、シーケンス間相互換算方法確立において求められた換算比を用いて SFP での計測値については全て TGE ベースに換算した。

$$(\text{TGE による左室心筋容積}) = (\text{SFP による左室心筋容積}) \times 1.13$$

$$(\text{TGEによる左室心筋容積}) = (\text{SFPによる左室心筋容積}) \times 0.84$$

なお、TGE で撮像した画像による計測値はそのまま用いられた。

(g) 統計処理

(1) 統計処理用ソフトウェア

統計処理用のソフトウェアには IBM 社の SPSS を使用した。

(2) 平均値の表示方法

平均値の表示は全て「平均値±標準偏差」とした。

(3) Unpaired t-test

Unpaired t-test は群間の比較に用いた。有意差は 0.05 未満と設定した。

(4) ANOVA

群内の時系列的変化を解析するため ANOVA (分散分析) を用いた。有意差は 0.05 未満と設定した。

(h) 計測施設、データの取り扱い

計測は東京大学内科第 213 研究室にて行われ、計測データは東京大学医学部附属病院内で扱われた。また、MRI 画像データの扱いは東京大学医学部附属病院の規定の範囲で行われた。

(i) 利益相反および保険診療の範囲

(1) 利害関係

今回の臨床試験については、非閉塞性肥大型心筋症について、ロサルタン・カリウム(当時は万有製薬:現 MSD の先発品:商品名ニューロタンのみ)は保険適応ではないため研究費(寄付金)によって賄われたが、寄付金と本研究との関係について、特定の製薬会社や MRI 装置を含む特

定の医療機器メーカーなどとの利害関係はなく、従って利益相反は生じていない。なお、ロサルタン・カリウム処方は臨床試験部を通じて行われた。

また、目標血圧(収縮期血圧 140 未満)を達成するために追加された他の降圧薬については通常の保険診療の範囲で行われた。

(2) 心臓 MRI の保険診療適応

今回の自主臨床試験(2003017-11X)において、心臓 MRI の検査は非閉塞性肥大型心筋症を対象にして行われたため保険適応があり、従って保険診療の範囲で行われた。

結果

(a) 本研究へのエントリーおよび臨床像

(1) 解析対象

東京大学医学部附属病院自主臨床試験「非閉塞性肥大型心筋症に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬の肥大抑制に関する研究」(2003017-11X)には最終的に非閉塞性肥大型心筋症例 24 名が登録され、UMIN 医学研究支援システムにより年齢(50 歳未満または 50 歳以上)、血圧(140mmHg 未満または 140mmHg 以上)および性別を割り付け条件とした上で連続的にかつ無作為に ARB 群と non-ARB 群にそれぞれ 12 例ずつ割り付けられた。しかし、心臓 MRI では検査に際して数秒から数十秒の呼吸止めが必要であり、これが困難であると体動や呼吸止め失敗によるモーションアーチファクトが生じるために計測が不可能になることがある。ARB 群において、このようなモーションアーチファクトにより 1 例が解析不能にて離脱となった。また、ARB 群ではさらにもう 1 例が心室頻拍に伴う除細動器の植え込みにより MRI 検査が不可能となり、離脱となった。なお、この症例は心不全のためニューロタンは継続となった。

一方 non-ARB 群では 1 例が連絡先不明となったことにより、さらに他の 1 例は高血圧症発症に伴い他院で別の ARB(テルミサルタン)を服用開始されたことにより離脱となり(糖尿病を合併して

おり、血圧コントロールが厳しくなったものと思われた)、最終的に ARB 群 10 例、non-ARB 群 10 例が本研究での解析対象となった(図 5)。

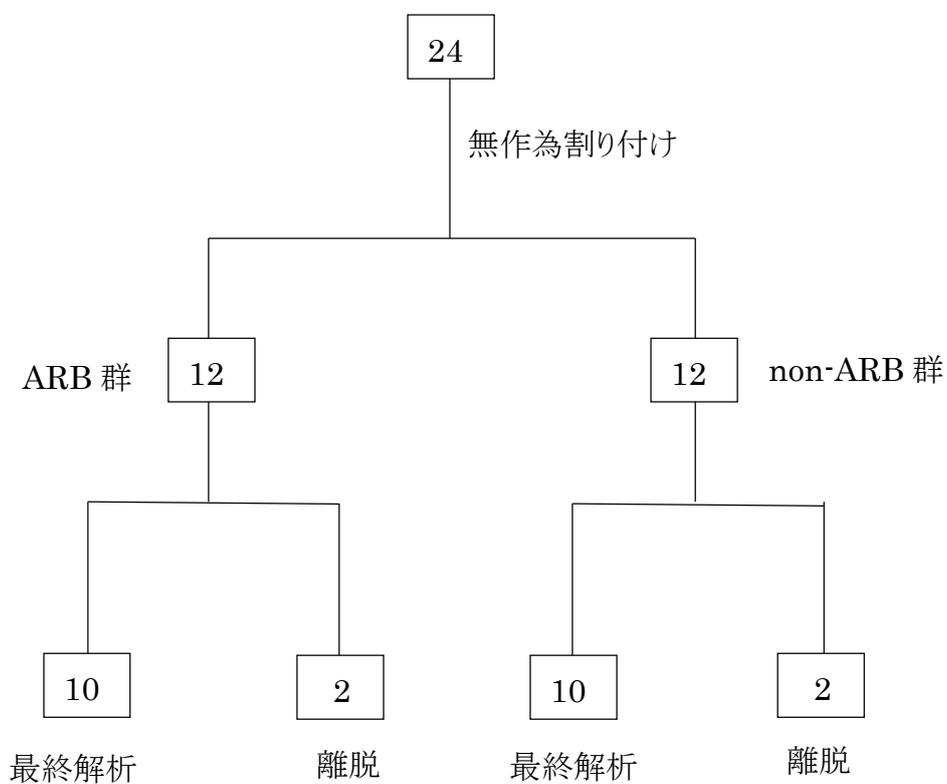


図 5 臨床試験へのエントリー状況

臨床試験への登録は ARB 群 12 例、non-ARB 群 12 例(計 24 例)であったが、両群でそれぞれ 2 例ずつの離脱があり、最終的に解析対象となったのは ARB 群 10 例および non-ARB 群 10 例の計 20 例であった。

なお、臨床試験登録時の非閉塞性肥大型心筋症 24 例における形態的特徴としては、肥大部分について心基部優位が 4 例 (ARB 群 3 例、non-ARB 群 1 例)、心室中部優位が 1 例 (ARB 群)、心尖部優位が 18 例 (ARB 群 7 例、non-ARB 群 11 例)、解析不能が上述の 1 例であった。

心尖部肥大の有無については、22 例に心尖部肥大 (14mm 以上) があり (上述のように、うち 18 例が心尖部優位)、残りの 2 例のうち 1 例は心室中部の肥大、1 例は前述のとおり解析不能であった (表 3)。上記の心室中部肥大例に関して、心室中部閉塞 (mid-ventricular obstruction) は認められなかった。また、心尖部肥大症例のうち、non-ARB 群の 1 例に心尖部分離腔 (apical sequestration) が認められた。

表 3 臨床試験登録時の左室における肥大の分布

		症例数
優位な肥大の部位 (n=24)	心基部	4
	心室中部	1
	心尖部	18
	解析不能	1
心尖部肥大の有無 (n=24)	あり	22
	なし	1
	解析不能	1

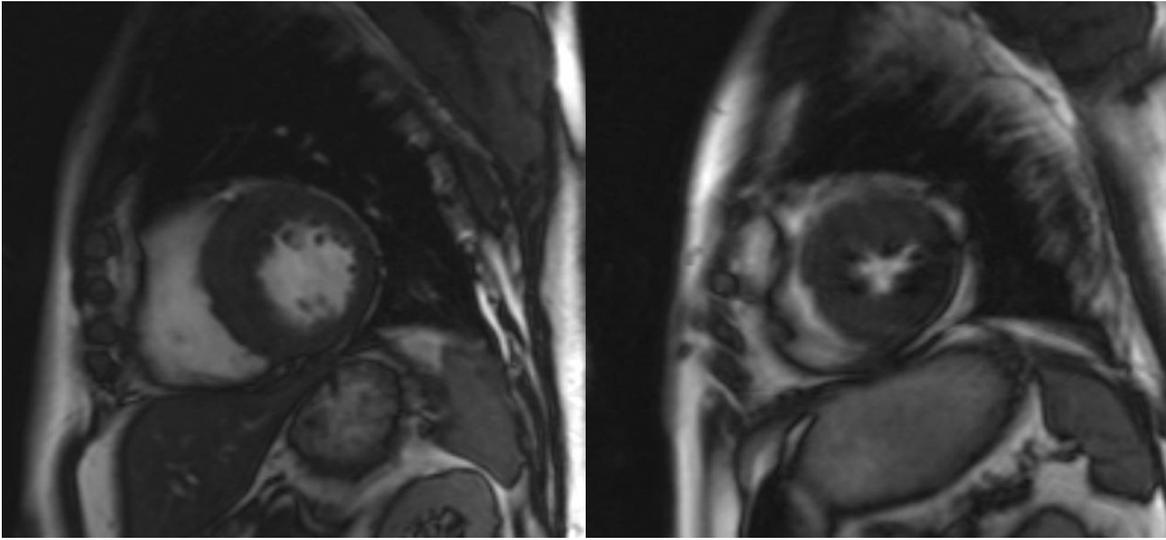


図 6 心基部肥大例および心尖部肥大例の心臓 MRI 像

左図は心基部肥大例における心臓 MRI 左室短軸の拡張終期画像。右図は心尖部肥大例における心臓 MRI 左室短軸の拡張終期画像。いずれも SFP の撮像シーケンスにて撮像された。

(2) 解析対象の臨床像

最終的に本研究の解析対象となった 20 症例 (ARB 群: 10 例、non-ARB 群: 10 例) の構成としては、全て男性で、選択時の平均年齢は 56.8 ± 7.6 歳であった。また、臨床試験のエントリー前に施行した心電図所見については全例が陰性 T 波 ($0.52 \pm 0.10\text{mV}$) を有し、同様にエントリー前に施行した心臓 MRI による最大壁厚は $20.8 \pm 1.3\text{mm}$ であった (表 4)。

表 4 本研究エントリー時の解析対象となった被験者の臨床像

		ARB 群 (n=10)	non-ARB 群 (n=10)
年齢 (歳)		55.9±1.9	57.6±2.9
血圧 (mmHg)		128.4±3.2/79.3±2.2	128.4±3.5/80.2±2.2
心臓 MRI での最大壁厚 (mm)		21.9±1.7	19.7±0.8
心電図所見	陰性 T 波	10	10
	異常 Q 波	0	0

(b) 介入期間中の血圧コントロール状況

(1) ARB 群における血圧の時系列

ARB 群における血圧値の時系列について、ANOVA による解析では収縮期血圧及び拡張期血圧共に各時点における有意差は認められなかった(表 5、図 7)。

なお、両群とも各時点での実際の収縮期血圧は 142mmHg を超えることはなかった。

表 5 血圧の時系列

血圧	ARB 群				non-ARB 群			
	エントリー前	1年後	2年後	3年後	エントリー前	1年後	2年後	3年後
収縮期血圧 (mmHg)	128.4 ±3.2	124.8 ±3.6	122.5 ±3.4	122.6 ±4.2	128.4 ±3.5	127.4 ±3.1	125.3 ±3.1	124.8 ±4.5
拡張期血圧 (mmHg)	79.3 ±2.2	76.7 ±2.5	77.7 ±2.1	75.7 ±1.9	80.2 ±2.2	83.7 ±3.4	81.1 ±2.9	78.5 ±3.3

unpaired t-test にて各時点で両群の血圧に有意差なし。ANOVA による群内解析でも全てにおいて有意差なし。

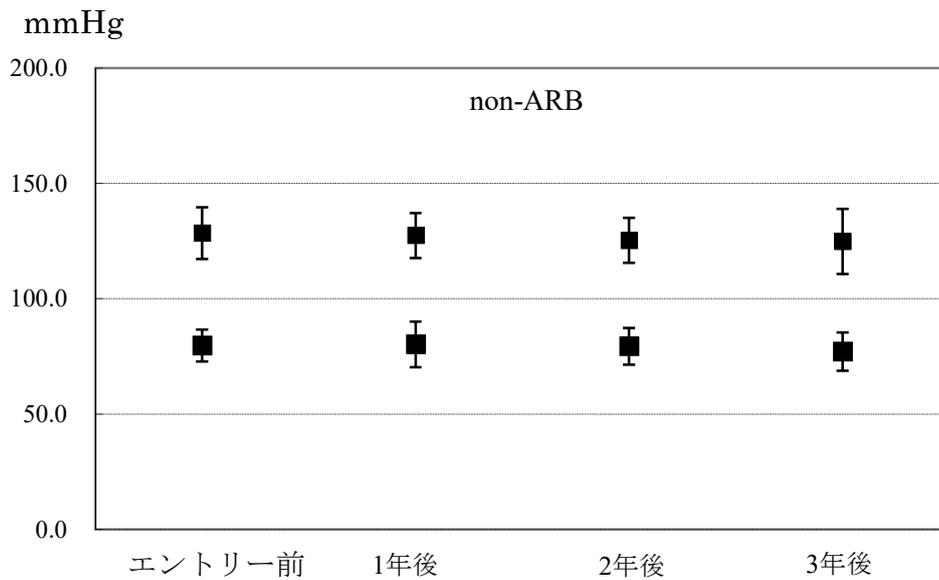
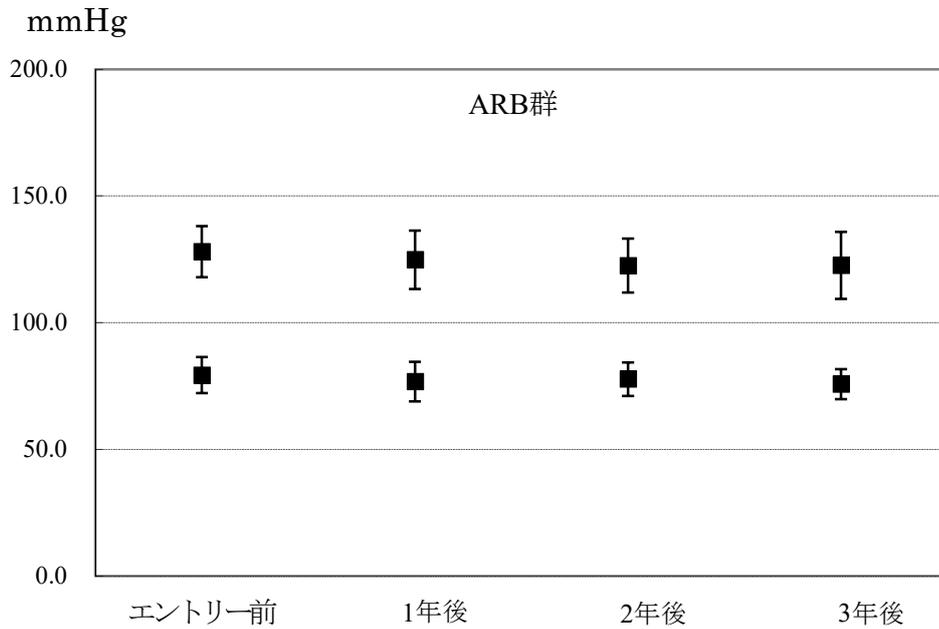


図7 血圧の時系列

上図はARB群、下図はnon-ARB群における血圧の時系列。unpaired t-testにて各時点で両群の血圧における有意差を認めなかった。また、ANOVAによる群内解析でも全てにおいて有意差を認めなかった。

(2) non-ARB 群における血圧の時系列

non-ARB 群における血圧値の時系列について、ANOVA による解析では収縮期血圧及び拡張期血圧共に各時点における有意差は認められなかった(表 5、図 7)。

(3) 両群における各時点での血圧値

エントリー前、エントリーの 1 年後、2 年後、3 年後のいずれの時点でも unpaired t-test による解析において ARB 群と non-ARB 群の両群間での血圧値に有意差は認められなかった(表 5、図 7)。

(4) 休薬期間における降圧剤の使用

前述のように臨床試験開始前にレニン-アンジオテンシン系に影響する可能性のある薬剤を使用している場合は初回心臓 MRI の前に 4 週間の休薬を行う必要があり、その際は他の降圧薬を使用するなどの配慮を行う必要があったが、実際は全例が初回心臓 MRI 後にエントリーとなり、また全例が上記薬剤を使用していなかったため、休薬期間を置くことは無かった。

(5) 他の降圧薬の使用

既述のように介入期間中は収縮期血圧 140 mmHg 以下でコントロールすることを目標としたが、ARB 群においてはロサルタン・カリウムを除き降圧薬を使用した症例はなかった。

一方 non-ARB 群では、3 例においてレニン＝アンジオテンシン系に影響が無いとされる選択的 $\beta 1$ 遮断薬、カルシウム拮抗薬、サイアザイド系利尿薬が収縮期血圧 140 mmHg 以下を目標とする血圧コントロールのため使用された。

(c) Intra-observer variability、及び Inter-observer variability の結果

(1) Intra-observer variability の結果

Intra-observer variability の結果は、左室心筋容積については $2.1 \pm 1.9\%$ 、左室内腔容積については $4.9 \pm 3.9\%$ であった。

(2) Inter-observer variability の結果

Inter-observer variability の結果は、左室心筋容積については $4.1 \pm 2.8\%$ 、左室内腔容積については $9.6 \pm 7.6\%$ であった。

(e) 左室内腔容積と左室駆出率の時系列

(1) 左室拡張終期容積と左室収縮終期容積の時系列

左室内腔容積の時系列について、ANOVAによる解析ではARB群及びnon-ARB群のそれぞれについて、左室拡張終期容積・左室収縮終期容積とも各時点で有意差は認められなかった(表6)。

また、ARB群とnon-ARB群の両群間でのunpaired t-testによる解析について、エントリー前、エントリーの1年後、2年後、3年後のいずれの時点においても両群間の左室拡張終期容積および左室収縮終期容積に有意差は認められなかった。

表 6 左室内腔容積及び左室駆出率の時系列

	ARB 群				non-ARB 群			
	エントリー前	1 年後	2 年後	3 年後	エントリー前	1 年後	2 年後	3 年後
左室拡張 終期容積 (cm ³)	95.4±7.7	94.0±6.1	98.3±6.1	102.1±7.8	95.4±7.6	102.0±6.7	97.2±7.2	96.1±4.8
左室収縮 終期容積 (cm ³)	17.8±1.6	17.7±1.9	20.3±2.0	22.2±2.1	21.4±2.0	21.6±2.4	22.5±3.6	24.5±2.2
左室駆出 率 (%)	81.3±0.9	81.2±1.5	78.7±1.4	78.0±1.3	77.7±1.7	79.4±1.7	76.4±1.6	74.5±1.7

(2) 左室駆出率の時系列

左室駆出率の時系列について、ANOVA による解析では ARB 群及び non-ARB 群共に各時点で有意差は認められなかった(表 6)。

また、ARB 群と non-ARB 群の両群間での unpaired t-test による解析では、エントリー前、エントリーの 1 年後、2 年後、3 年後のいずれの時点においても両群間で左室駆出率に有意差は認められなかった。

(f) 左室心筋容積の時系列

ARB 群においては、ANOVA による左室心筋容積の時系列の解析にて、エントリー前と比較してエントリーの 2 年後 ($p=0.04$) およびエントリーの 3 年後 ($p=0.02$) で左室心筋容積の有意な減少が認められた(表 7)。なお、ARB 群 10 例のうち 3 例については、3 年間の介入で左室心筋容積がほぼ不変、1 例については増加していた。

一方で non-ARB 群については ANOVA による解析にて各時点において左室心筋容積に有意差は認められなかった(表 7)。

表 7 左室心筋容積の時系列

	ARB 群				non-ARB 群			
	エントリー前	1 年後	2 年後	3 年後	エントリー前	1 年後	2 年後	3 年後
左室心筋容積 (cm^3)	191.4 ± 15.4	182.9 ± 14.6	178.9 $\pm 16.2^*$ ($p=0.04$)	174.1 $\pm 15.5^*$ ($p=0.02$)	175.1 ± 15.6	176.0 ± 15.0	174.3 ± 12.4	182.3 ± 16.2

* ANOVA による解析にてエントリー前と有意差あり

(f) 左室心筋容積比の時系列

各時点での左室心筋容積比(エントリー前の左室心筋容積との比)の時系列において、ARB 群についてはANOVAによる解析にて、エントリー前と比較してエントリーの3年後で左室心筋容積比の有意な減少が認められた(表8、図8)($p=0.03$)。

一方でnon-ARB群についてはANOVAによる解析にて各時点間において左室心筋容積比に有意差は認められなかった(表8、図8)。

また、non-paired t-testによる群間比較では、3年後のARB群とnon-ARB群において左室心筋容積比に有意差を認めた($p=0.03$) (表8、図8)。

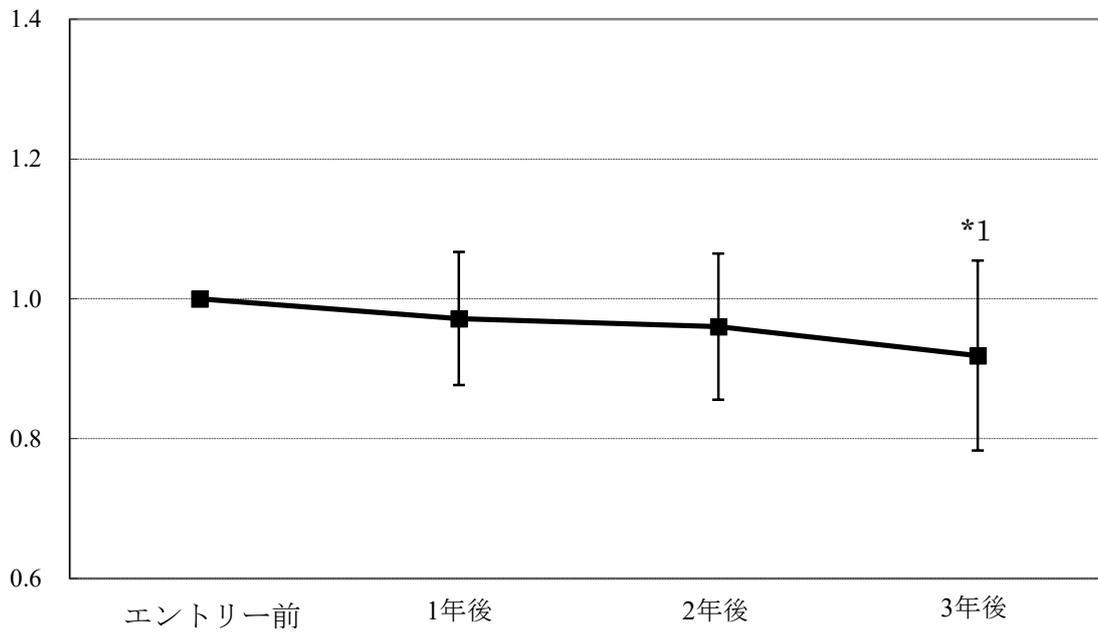
表8 左室心筋容積比の時系列

	ARB 群				non-ARB 群			
	エントリー前	1年後	2年後	3年後	エントリー前	1年後	2年後	3年後
左室心筋容積比	1	0.97 ±0.10	0.96 ±0.11	0.92 ±0.14 *1 ($p=0.03$)	1	1.00 ±0.05	1.02 ±0.07	1.07 ±0.14 *2 ($p=0.03$)

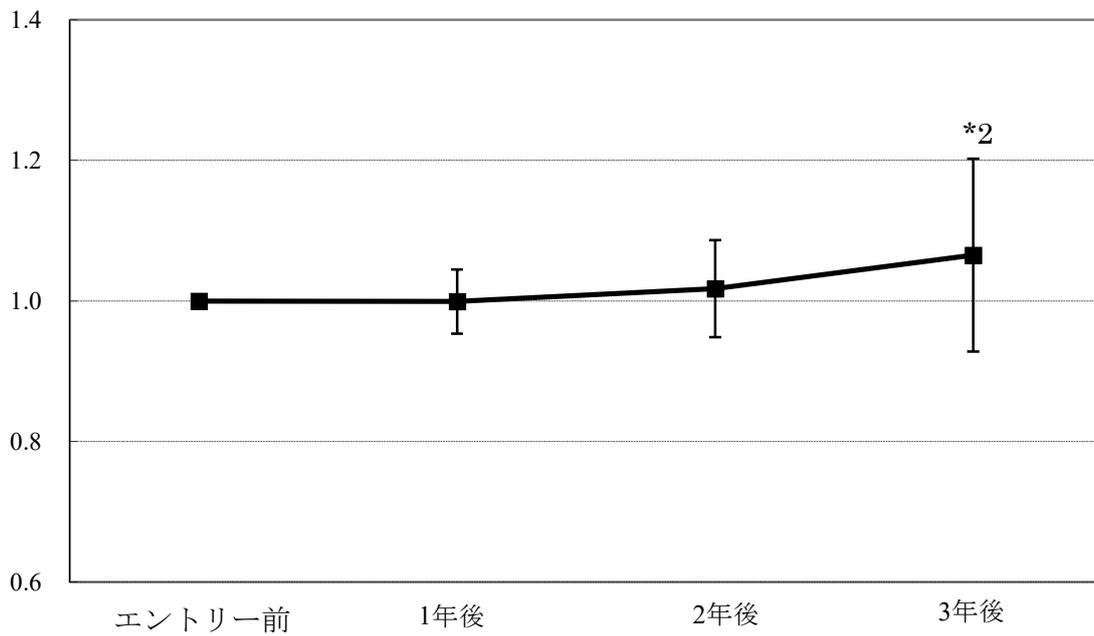
*1 ANOVAによる解析にてARB群エントリー前と有意差あり

*2 non-paired t-testにてARB群の3年後と有意差あり

ARB群における左室心筋容積比の時系列



non-ARB群における左室心筋容積比の時系列



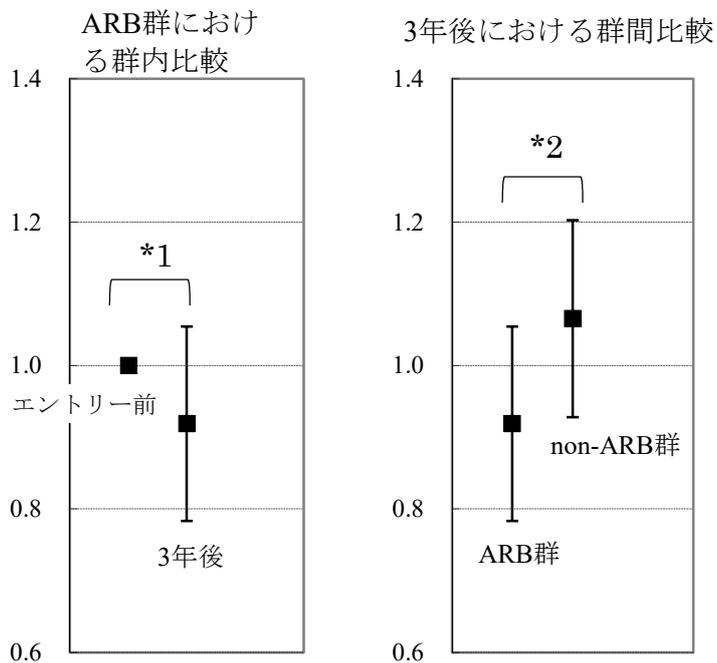


図8 左室心筋容積比の時系列

非閉塞性肥大型心筋症例 20 名において、本研究のエントリー前と、エントリーの 1 年後、2 年後、3 年後の計 4 回心臓 MRI を行い左室心筋容積を計測し(表 7)、エントリー前との比をとり、左室心筋容積比を求めた(表 8)。その結果、ARB 群(n=10)においてエントリー前と比較して、エントリーの 3 年後(p=0.03) (*1) で有意な減少が認められた。一方で non-ARB 群(n=10)では、各時点で有意差は認められなかった。

また、3 年後の両群の左室心筋容積比には有意差を認めた(p=0.03) (*2)。

考察

(a) 本研究の意義

(1) 根本的薬物療法による合併症の予防

1) 肥大型心筋症における合併症の成因と症状

肥大型心筋症では心不全や致死性不整脈といった重大な合併症が問題となり、またこれらは肥大の進展に伴って増加する傾向にあるが[16]、肥大型心筋症の遺伝子異常によって様々な変化を起こす過程を改善・阻止するといった薬物による治療(根本的薬物療法)は以下に述べるような合併症を予防する可能性があると考えられる。

まず肥大型心筋症における病初期の変化として、壁厚増大に加えて収縮機能と拡張機能の軽度低下が起きる[44]。そこで以前、私は一見心不全が進行していないような肥大型心筋症においても左室収縮機能が軽度低下し、それにもかかわらず求心性肥大が顕著になるために計算上の左室駆出率が高値を示し、そのため心拍出量が減少することに気づきにくくなるという問題点を指摘した[45]。そのため、本来なら病初期からの注意深い長期観察が肝要となるにも関わらず、左室駆出率と心拍出量の乖離による誤解が病態の悪化を放置する原因にもなり得る。また、拡張機

能障害は充満時間の短縮や弛緩の悪化などにより心拍出量の低下をもたらす、それが労作時息切れなどの自覚症状の原因となる。他にも心筋細胞の肥大は酸素消費量の増加をもたらす、心筋虚血による症状(労作時胸痛、労作時息切れ)の原因となる。さらに病態が進むと間質の線維化が進展し、一部の症例では最終的に拡張相と呼ばれる段階(肥大型心筋症拡張相)に達することによって心不全は顕著となり、低心拍出量症候群(LOS)から多臓器不全が起きる[46]。

このように心臓移植が必要な状態になってから根本的治療を開始するよりは、自覚症状のない病初期から根本的治療薬による治療を行った方が QOL の面や倫理的な面、あるいは医療経済の面からも望ましい。つまり、肥大型心筋症では病初期からの経過観察のみならず、早期からの根本的薬物療法も病態を進行させないために必要である。

2) 肥大型心筋症の合併症における従来療法の問題点

さらに根本的薬物療法は突然死を起こすような致死性不整脈を抑えることができる可能性がある。例えば肥大型心筋症では壁厚の増大に伴って心室頻拍や心室細動が増加する傾向にあり[16]、これらの致死性不整脈に対する薬物療法としてアミオダロンがあるが[47]、アミオダロンは間質性肺炎や甲状腺炎などの重篤な副作用を起こしうるため適応の選択が難しいうえ、厳重な観察が必要となる[48]。そのため、心停止の既往がある場合には薬物療法よりはむしろ植え込み型除細動器が適応となる[49]。しかしながら、植え込み型除細動器では植え込みの際の侵襲や誤作動などによる患者の QOL(Quality of Life)の低下も懸念される。根本的治療薬は病態の進展を抑制す

ることによってこれらの致死性不整脈を予防する可能性をもっており、さらに植え込み型除細動器といった外科的治療を回避することもできる可能性もある。

他に問題となる不整脈としては心房細動や心房粗動、上室頻拍があり現在はそれぞれの不整脈に対する治療が必要に応じて行われるが、根本的薬物療法によってこうした不整脈の発症も抑制することができれば不整脈に対する治療は不要となる。例えば、頻拍性心房粗細動や上室頻拍では拡張時間短縮からの左室流入低下による心拍出量の減少が心不全を誘発するが、心拍数のコントロールのための抗不整脈薬(β 遮断薬やカルシウム拮抗薬)は拡張時間を延長することによって心拍出量を十分保ち、心不全を軽減または予防する。しかし、 β 遮断薬は日本人には多いとされる異型狭心症[50]のみならず喘息や慢性閉塞性肺疾患症例には原則として禁忌であるなどの制約があり、またカルシウム拮抗薬では強力な血管拡張作用に基づく急激な血圧低下に注意する必要があるなどの制限がある。さらに心房粗細動では左房内血栓による塞栓性脳梗塞予防のための薬物(ワーファリン等の抗凝固薬)の投与も必要となるが、これは脳出血といった別の合併症の原因となることも少なくない。また、心房粗細動そのものを予防するためにI群抗不整脈薬が使用されることもあるが、抗不整脈薬には催不整脈作用があり、別の不整脈の原因ともなる。しかしながら、根本的薬物療法により心房粗細動の発症を抑制できるようになれば当然これらの薬物投与は不要となる。

また、ジギタリスは心房細動における除細動や心不全において利尿薬とともに症状に応じて選

扱われる。しかしながら閉塞性肥大型心筋症では、その陽性変力作用によって流出路狭窄が悪化することがあるため慎重に適応を選択する必要があるといった問題を抱えているうえ、適正に使用しないとジギタリス中毒の原因にもなる。

3) 根本的薬物療法の意義

このように肥大型心筋症の合併症は死亡を含むイベントを起こす可能性があるほか、入院や不快感などによる QOL 低下にもつながるだけでなく、合併症に対する治療がさらに別の合併症を生む原因となり得るが、根本的薬物療法はこれらの問題を解決することが期待できる。

なお、本研究における症例のほとんどが健診にて心電図異常が見つかった症例であるため、全ての症例が壮年期発症であり、進行は緩徐であると考えられる。そのため本研究の症例では顕著な不整脈や心不全などの合併症は認められなかった。しかし肥大は徐々に進行していると考えられ、いずれはこうした合併症を併発することになると考えられる。前述のように肥大の進展に伴って心不全や不整脈が増加する傾向にあるため[16]、肥大進展の抑制はこれら合併症を軽減させる可能性がある。こうした意味においても根本的薬物療法の開発は重要な意義を持つこととなる。

(2) 心臓 MRI による計測の意義

心臓 MRI は完全に非侵襲的に左室内腔容積や左室心筋容積の計測が可能であるといった利点を持っている。また、心臓 CT と異なり任意の断面像を設定できることや、心エコー図法のように

計測者の技術による計測値の相違を最小限にすることができ、放射線被曝もない。

また、本研究においては研究の長期化に伴い撮像シーケンスを変更せざるを得なかったという問題が生じたが、「二つの異なる撮像シーケンス間の換算方法の確立」(第 1 部)における研究で TGE と SFP という二つの撮像シーケンス間での換算が可能となったためにこの問題は解消できた。

結論として、心臓 MRI で撮像・計測を行ったことは、非侵襲的に計測ができ、かつ正確な計測値を用いて解析ができたという点において非常に有意義であったと言える。

(b) 介入期間における後負荷の影響

後負荷の増減は左室心筋容積に少なからず影響を与える。例えば、動脈硬化による血管抵抗の増大、つまり後負荷の増大が起きた場合、代償的に心筋が肥大することによって心拍出量は保たれるようになる。逆に後負荷が減少すると心筋の肥大は抑制または退縮することがわかっている [51]。従って本研究においては左室心筋容積の減少が後負荷の影響によるものかどうかを確認する必要がある。

後負荷の指標の一つとして末梢動脈血圧が挙げられるが、本研究ではこれを指標とした。その結果、介入期間中の血圧について ARB 群でも有意な低下はなく、また血圧上昇時には降圧薬を追加することで両群とも血圧値の変化は認められなかった(表 5、図 7)。つまり本研究においては、

後負荷による影響を最小限に保つべく両群で血圧は終始コントロールされていたことになる。それにもかかわらず ARB 群で肥大の退縮を認めたということは、ARB 群における肥大退縮には後負荷が影響していないことを示唆している。

(c) 本研究の解釈

(1) 左室駆出率が保持されていることの解釈

本研究において、ARB 群と non-ARB 群の両群とも介入期間中に肥大型心筋症における左室駆出率は保持されていた(表 6)。

ARB には、高血圧性肥大心や拡張型心筋症、虚血性心疾患において、左室収縮機能を改善する効果が認められており、これらの疾患における心不全改善のメカニズムとしては、reverse remodeling による心筋細胞の収縮能の回復、間質線維の退縮などが考えられている[52]。つまり、これらの疾患と同様に肥大型心筋症でも ARB によって reverse remodeling が起きていれば心筋細胞の収縮能の回復や間質線維の退縮が ARB によってなされ、壁の収縮機能が改善されることとなる。しかし ARB 群において実際には左室駆出率が保持されていた。その理由として、ARB が求心性肥大の改善をもたらしたことによって左室駆出率は見かけ上変化が無かったことが考えられる。つまり、本来肥大型心筋症では自然経過として収縮機能は徐々に悪化していくが、

肥大型心筋症における求心性肥大により左室内腔の狭小化が起きると、実際には心筋収縮力の低下ならびに心拍出量の低下があるにもかかわらず、こうした変化が軽度の場合は見かけ上の左室駆出率が不変であるか良い数値を示すことがある[45]。そのため、結果的にARBによって収縮機能が改善されたとしても、求心性肥大が改善することによって見かけ上の左室駆出率が変化していなかったと考えられる。

仮に本研究における介入期間である3年を超える期間のARB投与で左室駆出率の改善が認められるようであれば、ARBによる心筋細胞のreverse remodelingによる収縮力の改善や間質線維の退縮の関与の可能性はさらに高まると考えられる。

また、ARB群において左室駆出率が保持されているということは、左室心筋容積の減少の主な原因が心筋細胞の脱落・壊死ではないことも示唆している。

一方でnon-ARB群でも左室駆出率の有意な変化は認められなかった。本研究ではnon-ARB群において有意差は無いものの、左室心筋容積比の増加傾向が認められたが(表8)、この結果から考えられる可能性として、求心性肥大の進展のために実際には収縮機能が低下しているにもかかわらず、一見左室駆出率が変化していないようにみえた可能性がある。

なお、ARB群において左室拡張終期容積が有意差は無いものの増加傾向を示しているが(表6)、これはARBによって求心性肥大が改善している可能性を示唆している。

(2) 左室心筋容積比の時系列の解釈

本研究においてエントリー前において ARB 群、non-ARB 群間での左室心筋容積に有意差は無いものの、ARB 群で $191.4 \pm 15.4 \text{ cm}^3$ 、non-ARB 群で $175.1 \pm 15.6 \text{ cm}^3$ とばらつきがあるため(表 7)、1 年後から 3 年後の左室心筋容積とエントリー前の左室心筋容積の比(左室心筋容積比)をとって標準化し、解析する必要があり、その結果 ARB 群において 3 年後の左室心筋容積比の有意な減少を認めた(表 8、図 8)。この結果からは、以下の理由により ARB が主に間質における線維を退縮させたか、あるいは ARB が心筋細胞の肥大化を阻止したと想定される。

まず、左室心筋容積の減少が起きる理由として考えられるのは、後負荷の影響や肥大した心筋細胞の正常化、間質線維の退縮、錯綜配列の是正、心筋細胞の脱落・壊死である。しかしながら、上述の通り左室駆出率が保持されていることから心筋細胞の脱落・壊死が ARB 群における左室心筋容積減少の主な原因でないことが示唆され、また、前述のように後負荷も左室心筋容積の変化にはほとんど影響していないことも示された。さらに既述の動物実験モデルによる研究[27, 28]では ARB による間質線維の減少は示されたものの、ARB による錯綜配列の是正についてはトロポニン T の肥大型心筋症トランスジェニック・マウスの研究からは認められず[27]、また、心筋細胞についてはこれらの研究では触れられていない。そのため、依然として ARB によって心筋細胞の肥大退縮が起きているかどうかについては現時点では不明のままである。

一方で、non-ARB 群については左室心筋容積比の有意な変化は認められなかったが、増加傾

向にあった。この結果から、non-ARB 群において、肥大型心筋症の自然経過として左室心筋容積比が増加傾向を示した可能性が考えられる。

(3) 1年後の解析結果との差異についての解釈

介入開始1年後の解析[35]では、ARB群において左室心筋容積比の有意な減少を認めたが、本研究ではこれを認めず、3年後のARB群の左室心筋容積比において初めて有意な減少が認められた。この理由として、症例数が少ない中で前述のように別の症例が加わった一方で脱落症例が生じたために、同一の臨床試験内(2003017-11X)で行われたにもかかわらず起きたものと考えられた。なお、3年間の解析では有意差は無いもののエントリー前と1年後、1年後と2年後、2年後と3年後において左室心筋容積比が減少傾向を示した(表8、図8)。すなわちこれは、長期のARB投与で左室心筋容積比が徐々に減少していることを示唆しているものと考えられた。

(4) 群間の比較に関する解釈

前述のようにエントリー前の左室心筋容積については有意差が無いものの、両群でばらつきが生じている可能性があるため1年後から3年後の左室心筋容積の群間での直接比較は出来ないが、左室心筋容積比をとることによって群間比較が可能となり、実際に3年後においてARB群とnon-ARB群の間に左室心筋容積比で有意差を認めた(表8、図8)。

これは非閉塞性肥大型心筋症において、自然経過症例と比較して、ARB の肥大退縮効果を示す大きな根拠となり得る。

(5) 対象の臨床像に関する解釈

本研究の対象となった 20 名は全て男性であった(表 4)。その理由として肥大型心筋症では男性が多いことが知られており[22]、それが反映されていると考えられる。

また、その 20 名における平均年齢は 56.8 ± 7.6 歳であり、全症例が壮年期であった(表 4)。今回のエントリーに際し、当施設の心臓 MRI 症例の大部分が 35 歳時及び 40 歳以上での健診における心電図で初めて異常が見つかった症例であるため、そのことが本研究において全症例が壮年期発症である理由の一つと考えられる。加えて、若年発症例は重症合併症を併発していることも多く、そのためすでに医療施設で治療を受けており、健診施設からの紹介で当施設を受診する機会はほとんどなかったために本研究にエントリーされなかったとも考えられる。

心電図については、本研究において全例が陰性 T 波を呈する症例であった(表 4)。肥大型心筋症では一般的に異常 Q 波または陰性 T 波を呈する[16]。しかしながら、異常 Q 波を呈する肥大型心筋症患者は陰性 T 波と比べて少なく[53]、実際に私たちの研究グループが連続的に肥大型心筋症 200 例(男性:女性=172:28)を調査したところ、異常 Q 波を呈する症例は 9%であった[54]。またこの研究では、陰性 T 波を呈する症例における女性の割合は少なかった(男性:女性

=162:20)。つまり、本研究において全例が男性かつ陰性 T 波であったことについて大きな矛盾は無いと言える。

(6) 症例数に関する解釈

前述のとおり、自主臨床試験(2003017-11X)において目標症例数を 60 例と設定していたにもかかわらず実際にエントリーとなったのは 24 例であった。60 例の設定根拠の一つとして当施設における肥大型心筋症の心臓 MRI の施行数があるが、2003 年以降も症例数が極端に減ることはなかった(2003 年の肥大型心筋症における心臓 MRI 施行数 103 例)。それでも目標以下の症例数となってしまった原因として、臨床試験参加に同意する患者が少なかったことが挙げられる。その理由として、検査は当院で行うが経過観察は他院主治医のもとで行いたいとする患者の希望や、臨床試験への参加そのものを患者がためらったことなどが考えられる。

また、最終的に解析を行ったのは 20 例であるが、それでも十分な標準偏差をもって有意差を認めたことから問題はないと考えられる(表 8、図 8)。

(7) 臨床試験のデザインに関する解釈

今回の臨床試験は per protocol 解析(臨床研究実施計画書に適合した対象集団についての解析)によって行われた[55]。その理由として、呼吸止め困難によるモーションアーチファクトからくる

心臓 MRI 計測不適例や、心不全・不整脈等の合併症出現による離脱症例の存在が予想されたことが挙げられる。実際に致死性不整脈(心室頻拍)によって植え込み型除細動器の植え込みを実施した例やモーションアーチファクトによる画像不良に伴い計測が困難であった症例も 1 例おり、その他にもプロトコールから離脱した症例がいたために、臨床試験にエントリーした 24 名のうち 4 名を離脱症例として除外し、最終的に 20 例で解析を行った。従って今回の臨床試験は per protocol 解析が適当であったと考えられる。

(f) 肥大型心筋症における遺伝形質発現に対する ARB の抑制効果に関する仮説

(1) 過去の動物モデルから得られる仮説

Limらは TGF- β 1 を介して間質線維の増生や錯綜配列を起こすとされているサルコメア遺伝子異常を組み込んだマウス、すなわちトロポニン T 肥大型心筋症トランスジェニック・マウス・モデルにおいて ARB の一つであるロサルタン・カリウムによって細胞間質線維が可逆的に減少することを報告し[27]、さらに同じ頃に Masumoto らも肥大型心筋症の BIO14.6 種ハムスター(ジストロフィン結合タンパク 50K DAP 細胞膜欠損ハムスター)を用いた実験にてもロサルタン・カリウムが間質線維を減少させることを報告した[28]。但し、Lim らの報告では、ロサルタン・カリウムは錯綜配列には影響を及ぼさなかったとしている[27]。また、ロサルタン・カリウムが錯綜配列には影響を及

ばさなかったとしても、これらの動物実験による研究は、少なくとも肥大型心筋症の原因遺伝子が間質線維を増生させ、さらに線維芽細胞にも AT1 受容体が存在し、ARB が AT1 受容体を拮抗的に遮断することによって可逆的に間質線維を退縮させるという可能性を示唆している。

但し、ARB による肥大型心筋症における肥大退縮の考え得る理由としては、間質線維の退縮以外にも肥大した心筋細胞のサイズの正常化が残されている。しかしながら、上記の動物実験モデルにおける研究では ARB が肥大した心筋細胞の正常化によって退縮をもたらすという可能性を示すことはできず、そのためこれらの関与を示すには別の仮説が必要となる。

(2) ヒト実験モデルから得られる仮説

肥大型心筋症の原因遺伝子であるサルコメア遺伝子異常や AT1 受容体の遺伝子多型は心筋細胞の肥大や間質線維の増生等に関わっていると考えられるが、前項の動物実験から導かれた間質線維と ARB の関係に関する仮説からは肥大型心筋症における原因遺伝子と心筋細胞の肥大化、及びアンジオテンシン II ならびにその受容体との関係については依然として未知のままである。但し、仮に肥大型心筋症における遺伝子異常と AT1 受容体や間質線維の増生、心筋細胞の肥大化に関連があるとすれば、様々な知見から以下のように考えることができる。

まず、ヒトにおいて肥大を起こした心筋細胞がアンジオテンシン II を産生し、endocrine や paracrine、autocrine 作用を起こすことがわかっているが[30, 56, 57]、仮に肥大型心筋症にお

ける心筋細胞からもアンジオテンシン II が産生され、このアンジオテンシン II が endocrine や paracrine によって線維芽細胞に作用して間質線維の増生をもたらし、さらにこの変化が可逆的であると仮定した場合、ヒトにおいても前述の動物実験同様に ARB が肥大型心筋症における壁厚の増大や心不全の原因でもある間質線維の増生を可逆的に改善できるという仮説をたてることができる。

また、ヒトの in vitro の実験において、心筋細胞は伸展刺激でアンジオテンシン II の産生が賦活化し、肥大を起こすことが知られており[30]、もし高血圧による強い伸展刺激があればアンジオテンシン II が容易に賦活化するとの推察が可能である。しかしながら実際には肥大型心筋症においては非高血圧症例でも肥大を起こすことから、仮に肥大型心筋症における肥大の発現にも高血圧性心疾患における左室心筋の肥大と同様のメカニズムが関わっていると仮定した場合、肥大型心筋症ではサルコメア遺伝子異常や AT1 受容体の遺伝子多型が肥大発現へのシグナル伝達過程に進展刺激に対して感受性を高めていると推察することができ、また、その傍証となり得る例として心尖部肥大型心筋症を挙げることができる。例えば、心尖部肥大型心筋症[34]では心尖部の初発肥大部位は自由壁であり、そこは乳頭筋の付着部位である。すなわち、わずかな心室内の圧変化によっても腱索を通じて乳頭筋に伸展刺激が生じ、その刺激が心尖部自由壁に作用し、そこに局所的なアンジオテンシン II 賦活化が生じることで壁厚の増大が起きていることが推察される。

さらに、伸展刺激によって肥大した心筋細胞はアンジオテンシン II を産生し[29]、心筋細胞の autocrine による肥大や[30]、paracrine による近接する心筋細胞の肥大のみならず[58]隣接する線維芽細胞にも影響することによって間質線維の増生が起き[59]、さらにこのサイクルの繰り返しが局所的な壁厚増大を助長することもあり得る。

仮にアンジオテンシン II と心筋細胞の肥大の相互作用が可逆的で、かつ肥大型心筋症でもこのような反応がおきているのであれば、これら一連の過程の基礎部分である心筋細胞の AT1 受容体を ARB によって遮断することは、肥大型心筋症において間質線維を抑制・退縮させることに加えて心筋細胞の肥大も抑制・退縮させる可能性もある。

(3) 本研究結果から得られる仮説

本研究は、ヒトの非閉塞性肥大型心筋症において、ARB による左室駆出率を維持したままでの左室心筋容積比の有意な減少を示した。その考えられる要因を前項に示した理由も提示しながら以下に述べる。

まず本研究において、ARB 群にて末梢動脈血圧が維持されていることから後負荷の変化は無かったといえ、つまり後負荷は左室心筋容積の変化に影響していないと考えられる。さらに左室駆出率も維持されていることから、心筋細胞の脱落・壊死は左室心筋容積減少の主な原因ではないと考えられる。すなわち、ARB によって左室心筋容積減少を引き起こしたと考えられる残された要

因として、間質線維の減少や肥大した心筋細胞の正常化、錯綜配列の是正が考えられる。そのうち、前述の肥大型心筋症動物実験モデルの研究[27, 28]が示すように、ヒトでも同様のメカニズムが関与していれば錯綜配列の是正ではなく、ARB による間質線維の退縮が左室心筋容積減少の主な理由の一つとして考えられる。但し、肥大した心筋細胞の正常化を否定する従来の研究は無く、間質線維の減少以外にも依然として肥大した心筋細胞の退縮の可能性が ARB による左室心筋容積減少の原因として残ることとなり、そのため前項では ARB によって肥大した心筋細胞の正常化に至る仮説を示した。

以上より肥大型心筋症においては、アンジオテンシン II がサルコメア遺伝子異常や AT1 受容体遺伝子多型による肥大発現へのシグナル伝達過程に間接的あるいは直接的に、かつ相互的に関与し、さらに autocrine のみならず paracrine や endocrine 作用によって心筋細胞や線維芽細胞に作用することで心筋細胞の肥大や間質線維増生を起し、ARB がこれらの作用を遮断することで壁厚増大を可逆的に抑制・退縮させる可能性がある。さらに壁厚増大の可逆的な退縮は、これが原因で起こると考えられている心不全や不整脈などの合併症を抑制すると考えられる。つまり、ARB は肥大型心筋症の異常遺伝子による病理学的変化とそれによる合併症を抑制する根本的薬物療法として使用できるという仮説が成り立つと言える。

(g) ARB による肥大型心筋症の治療

(1) 血圧低値の肥大型心筋症における ARB の使用

肥大型心筋症は血圧が低値である症例も数多く存在する。一般に心不全や血圧低値を示す症例への降圧薬の投与は慎重に行われるべきだが、ARB は非高血圧症例でも血圧低下作用は緩徐であり[52, 60]、カルシウム拮抗薬などの他の強力な降圧薬と比較して安全に使用でき得るという利点を持つ。実際に陳旧性心筋梗塞による心不全にて血圧低値を示す症例ですでに ARB による使用実績がある[60, 61]。実際に本研究においてもエントリー時の平均血圧は ARB 群で $128.4 \pm 3.2 \text{ mmHg}$ であったが、介入期間中に有意な血圧低下は認められなかった(表 5、図 7)。このことから、ARB が血圧低値を示す非閉塞性肥大型心筋症の根治的治療薬として慎重投与を要するものの、降圧薬の中では比較的安全に使用可能であるといえる。

(2) 閉塞性肥大型心筋症への ARB の応用

閉塞性肥大型心筋症は非閉塞性肥大型心筋症に比べ予後は悪く、心不全や不整脈の出現もより高頻度となるため[15]、根治的薬物療法の有用性はより増すと考えられる。しかしながら閉塞性肥大型心筋症では、ARB の投与は静脈拡張に伴う前負荷の減少がもたらす心腔の狭小化や、末梢動脈血管拡張による後負荷減少を起し、左室流出路または心室中部の圧較差の悪化を誘

発することがあるため一般的には禁忌とされている。但し、以下の点に注意すれば ARB による根本的治療は、理論的には閉塞性肥大型心筋症にも応用できると考えられる。

例えば、 β 遮断薬は陰性変力作用により圧較差を軽減することができる。すなわち、 β 遮断薬と ARB の併用で圧較差のモニタリングをしながら慎重に治療を行えば閉塞性肥大型心筋症においても ARB によって肥大退縮を図ることは理論上可能である。もし閉塞部位における肥大退縮が ARB によって一旦なされれば、圧較差の解消が期待され、さらに圧較差の解消が重症化へのリスクを結果的に軽減することとなる。

また、閉塞性肥大型心筋症において薬物療法以外の治療法には心筋切除[62]、経皮的中隔心筋焼灼術(アルコールの冠動脈心室中隔枝注入)[63]、心房・心室ペーシング[64]がある。しかしながらこれらの治療は侵襲的であるため、手術痕の疼痛や癒痕化による皮膚や筋肉の可動域の制限、美容上の問題など様々な弊害がある。そこで病初期に上述の方法を用いればこれら外科的治療が不要になる可能性がある。

(3) 重症化と遺伝子異常、ARB との関係

肥大型心筋症には後述のような予後の悪い症例もあり、こうした症例は突然死を起こすリスクが高い[45, 47]。しかし、重症化を予期し、早期に根治的薬物療法を行うことによってこれらを予防することが出来る可能性がある。

肥大型心筋症の予後を規定する因子として、遺伝子異常の種類[22]、左室流出路の閉塞[20]、若年発症[16]、拡張相への移行[44]、心尖部分離腔(apical sequestration)[65]などが報告されている。例えば、サルコメア遺伝子の異常に関しては β ミオシン重鎖や心筋トロポニン T の変異で拡張相肥大型心筋症への移行や突然死の報告が特に多い[21]。拡張相へ移行した症例では心臓移植が必要となることもあり、移植後も免疫抑制剤の投与が必要となるなど、患者には物理的にも精神的にも相当な負担が強いられることになる[66]。また、アンジオテンシン変換酵素の遺伝子多型は肥大型心筋症の原因遺伝子とはされていないものの、これと肥大型心筋症の重症化の関係を示唆する報告もある[67]。また、壁厚増大や閉塞性肥大型心筋症における圧較差増大も致死性不整脈や心不全などの合併症を悪化させる傾向にある[15]。このことから、逆に根本的薬物療法による左室心筋容積の減少によって、合併症が軽減される可能性がある。但し、実際にはそのようなデータはほとんど無いため、今後の研究が期待される。

さらに前述した Lim らの研究でも、トロポニン T の遺伝子異常が間質増生や錯綜配列を起こすが、ロサルタン・カリウムが間質線維を退縮させることを示し、また間質増生が突然死を増加させる可能性があることから[68]、ヒトにおいても突然死を防ぐ可能性について述べられている[27]。

なお、本研究では ARB 群においても左室心筋容積減少を認めなかった症例が少数あり、遺伝子異常の種類によって ARB の効果が異なる可能性もある。そのため将来的に遺伝子診断が普及し、重症化の予測が容易になれば遺伝子診断による治療(pharmacogenetics)が有望と言え

る。これは最も効率的で副作用の少ないといわれるテーラーメイド医療としての側面も持っており、最も理想的な治療法の一つといえる[69, 70]。しかしながら、実際の臨床現場ではプライバシーの問題や費用の点から遺伝子検査は一般的では無く、遺伝子診断により重症化を予測するには解決すべき問題が多い。例えば、Osterop[®]らは、肥大型心筋症の肥大発現がサルコメア遺伝子異常だけでなく、AT1受容体(アンジオテンシン II 1型受容体)遺伝子多型というサルコメア遺伝子以外の他の遺伝的要素も関わっている可能性を報告しており[26]、仮に肥大発現にこれら両者の遺伝子異常が関与しているとするれば、検査すべき遺伝子は複数となる可能性がある。つまり、一部の症例は多因子疾患であるという可能性を否定できず、その場合は複数の遺伝子診断が必要となるために検査に費用がかかることが懸念される。また、将来的に費用面での解決がなされたとしてもプライバシーの問題はつきまとうことになるため遺伝子検査が全ての症例に適用されるわけでは無く、むしろ個々の症例の事情に応じて複数の候補となる治療法の中から選択されることとなる。本研究においても、ARB群で4例について左室心筋容積減少が認められず、そのうち1例は増加していた。それにもかかわらず、ARB群全体では有意な左室心筋容積・左室心筋容積比の減少が認められた。加えてARBは他の降圧薬と比べても比較的安全に使用が可能といえる。つまり、ARBによる根本的薬物療法が重症化予防の試行的投与として遺伝子検査の前にまず行われることも選択肢の一つとして考えられる。

また、重症化の抑制は手術件数の減少や免疫抑制剤等の高価な薬剤の使用量の軽減、入院

日数の減少により医療コストの削減にもつながる。つまり ARB による根本的治療薬の発展は、肥大型心筋症における重症化の予防のみならず、最終的には医療経済へ貢献することになると考えられる。

結論

本研究はヒトの非閉塞性肥大型心筋症において、ARB が左室駆出率を維持しつつ、左室心筋肥大の改善に有効であることを示した最初の研究であり、次の二つを示した。

1) 非閉塞性肥大型心筋症において、ARB の 3 年間投与で左室駆出率が維持されることを心臓 MRI によって示した。

2) 非閉塞性肥大型心筋症において、ARB の 3 年間投与で有意に左室心筋容積比が減少することを心臓 MRI によって示した。

AT1 受容体は非閉塞性肥大型心筋症において少なくとも間質線維の増生に関わっていると考えられ、ARB がこれを可逆的に退縮させたことが示唆される。加えてARB が肥大した心筋細胞の正常化に貢献した可能性についても様々な知見から否定はできず、これらの結果 ARB が左室心筋容積の有意な減少に寄与した可能性もある。

肥大型心筋症において肥大の発現には遺伝子や環境因子を含む様々な要因が複雑に関わっており、これらの機序を完全に解明するには多くの時間を要すると思われる。それでも、今後さらに肥大発現のメカニズムや遺伝子異常との関係の詳細が解明されていき、ARB によるテーラード

ド医療の実現や、合併症の予防、重症化・死亡率の減少、QOLの改善を目標とする研究がなされることを期待される。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、多くのご支援とご指導を賜りました。

初めは何もわからなかった私をここまで導いてくださった循環器内科の鈴木順一先生、永井良三教授、小室一成教授、渡辺昌文先生、島本涼一先生、辻多恵子先生、大本由樹先生、上原雅恵先生、放射線科の大友 邦教授、臨床試験部の諸先生方、元クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニットの諸先生方のご支援がなければここまで私の研究が成就することはなかったと思います。厚く御礼申し上げます。

引用文献

1. Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, Roman MJ, Laragh JH. Left ventricular mass as a measure of preclinical hypertensive disease. *Am J Hypertens* 5:175S-181S 1992
2. Glover GH, Pauly JM. Projection reconstruction techniques for reduction of motion effects in MRI. *Magn Reson Med* 28:275–289 1992
3. Pruessmann KP, Weiger M, Boesiger P. Sensitivity encoded cardiac MRI. *J cardiovascular magnetic resonance* 3:1-9 2001
4. Plein S, Bloomer TN, Ridgway JP, Jones TR, Bainbridge GJ, Sivananthan MU. Steady-state free precession magnetic resonance imaging of the heart: Comparison with segmented k-space gradient-echo imaging. *J Magnetic Resonance Imaging* 14:230-236 2001
5. Suzuki J-i, Caputo GR, Kondo C, Higgins CB. Cine MR imaging of valvular heart disease: display and imaging parameters affect the size of the signal void caused by valvular regurgitation. *Am J Roentgenol.* 155:723-727 1990

6. Dulce MC, Mostbeck GH, Friese KK, Caputo GR, Higgins CB. Quantification of the left ventricular volumes and function with cine MR imaging: comparison of geometric models with three-dimensional data. *Radiology*. 188:371-376 1993
7. Kremkau FW, Taylor KJW. Artifacts in ultrasound imaging. *J Ultrasound Med* 15:227-237 1986
8. Wilson DJ, North N, Wilson RA. Comparison of left ventricular ejection fraction calculation methods. *Echocardiography* 15:709-712 1998
9. Russo C, Hahn RT, Jin Z, Homma S, Sacco RL, Tullio MRD, Comparison of echocardiographic single- vs. biplane method in the assessment of left atrial volume and validation by real time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 23: 954-960 2010
10. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Harwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 44:878-886 2004
11. Rutten A1, Isgum I, Prokop M. Calcium scoring with prospectively ECG-triggered

CT: using overlapping datasets generated with MPR decreases inter-scan variability.

Eur J Radiol 80:83-88 2011

12. Nakajima K1, Higuchi T, Taki J, Kawano M, Tonami N. Accuracy of ventricular volume and ejection fraction measured by gated myocardial SPECT: comparison of 4 software programs. J Nucl Med 42:1571-1578 2001

13. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 93:841-842 1996

14. Spirito P, Sideman CE, McKenna WJ, Marson BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. New Eng J Med 336:775-785 1997

15. St John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, O'Brien PC, Frye RL. Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. British Heart J 44:433-443 1980

16. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hertrophic cardiomyopathy.

clinical spectrum and treatment. *Circulation* 92:1680-1692 1995

17. Yutani C, Imakita M, Ishibahi-Ueda H, Hatanaka K, Nagata S, Sakakibara H, Nimura Y. Three autopsy cases of progression to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 109:545-553 1985

18. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ, Gersh JG. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation* 92:2488-2495 1995

19. Tajik AJ, Murphy JG. Hypertrophic and restrictive cardiomyopathies. Lippincott Williams & Wilkins (Philadelphia) 455-474 2000

20. Betocchi S, Cannon RO, Watson RM, Bonow RO, Ostrow HG, Epstein SE, Rosing DR. Effects of sublingual nifedipine on hemodynamics and systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 72:1001-1007 1985

21. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burban M, Gueffet JP, Millaire A, Desnos M, Schwartz K, Hainque B, Komajda M; EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic

cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 107:2227-2232 2003

22. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *New Eng J Med* 326:1108-1114 1992

23. Nishi H, Kimura A, Harada H, Koga Y, Adachi K, Matsuyama K, Koyanagi T, Yasunaga S, Imaizumi T, Toshima H, Sasazuki T. A myosin missense mutation, not a null allele, causes familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 91:2911-2915 1995

24. Morano I. Tuning the human heart molecular motors by myosin light chains. *J mol Med* 77:544-555 1999

25. Trinick J, Tskhovrebova L. Tinin: A molecular control freak. *Trends Cell Biol* 9:377-380 1999

26. Osterop APRM, Kofflard MJM, Sandkuij LA, ten Cate FJ, Krams R, Schalekamp MA, Danser AH. At1 receptor A/C1166 polymorphoism contributions to cardiac

hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 32:825-830

1998

27. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, Youker K, Evans A, Entman M, Roberts R, Marian AJ. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 103:789-791 2001

28. Masutomo K, Makino N, Sugano MM, Fushiki S. Effects of losartan on the collagen degradative enzymes in hypertrophic and congestive types of cardiomyopathic hamsters. *Mol Cell Biochem* 224:19-27 2001

29. Yamazaki T, Komuro I, Kudo S, Zou Y, Shiojima I, Mizuno T, Takano H, Hiroi Y, Ueki K, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Yazaki Y. Angiotensin II partly mediates mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res* 77:258-265 1995

30. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Molecular medicine autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 75:977-984 1993

31. Kojima M, Shiojima I, Yamazaki T, Komuro I, Zou Z, Wang Y, Mizuno T, Ueki K,

Tobe K, Kadowaki T. Angiotensin II receptor antagonist TCV-116 induces regression of hypertensive left ventricular hypertrophy in vivo and inhibits the intracellular signaling pathway of stretch-mediated cardiomyocyte hypertrophy in vitro. *Circulation* 89:2204-2211 1994

32. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 24:63-69 1994

33. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H; LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effect of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. (LIFE) substudy. *JAMA* 288:1491-1498 2002

34. Suzuki J-i, Shimamoto R, Nishikawa J, Yamazaki T, Tsuji T, Nakamura F, Shin WS, Nakajima T, Toyo-Oka T, Ohotomo K. Morphological onset and early diagnosis in apical hypertrophic cardiomyopathy: a long-term analysis with nuclear magnetic resonance

imaging. *J Am Coll Cardiol* 18:120-126 1991

35. Yamazaki T, Suzuki J-i, Shimamoto R, Tsuji T, Ohmoto-Sekine Y, Ohtomo K, Nagai R. A new therapeutic strategy for hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy in humans. *Int Heart J* 48:715-724 2007

36. Özen¹ AC, Ludwig U, Öhrström LM, Rühli FJ, Bock M. Comparison of ultrashort echo time sequences for MRI of an ancient mummified human hand. *Magnetic Resonance in Med* 75:701-708 2016

37. Usui M, Inoue H, Suzuki J-i, Watanabe F, Sugimoto T, Nishikawa J. Relationship between distribution of hypertrophy and electrocardiographic changes in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 126:177-183 1993

38. Suzuki J-i, Shin WSS, Shimamoto R, Yamazaki T, Tsuji T, Murakawa Y, Nakajima T, Toyooka T, Nishikawa J, Ohtomo K, Nagai R, Omata M. Clinical implication of left precordial T wave inversions in the presence of complete right bundle branch block. *Jpn Heart J* 40:745-753 1999

39. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A,

Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC. Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357: 1810-1820 2008

40. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials*. 10:1-10 1989

41. Lang TA, Michelle S. How to report statistics in medicine: Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. Philadelphia, American College of Physicians. 1997

42. Semelka RC, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Kondo C, Suzuki J-i, Caputo GR, C B Higgins CB. Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging. *Radiology* 174:763-768 1990

43. Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate F, Borges AC, Kasprzak J, Firsichke C, Lafitte S, Al-Saadi N, Kuntz-Hehner S, Engelhardt M, Becher H, Vanoverschelde JL. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J*. 26:607-616 2005

44. Suzuki J-i, Chang JM, Caputo GR, Higgins CB. Evaluation of right ventricular early diastolic filling by cine nuclear magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 18:120-126 1991
45. Yamazaki T, Suzuki J-i, Shimamoto R, Tsuji T, Ohmoto Y, Toyo-oka T, Omata M, Ohtomo K, Nagai R. Focalized contractile impairment at hypertrophied myocardial proven in consideration of wall stress in patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J* 47:247-258 2006
46. Doi K, Toda G, Iliev II, Hayano M, Yano K. Clinical analysis of hypertrophic cardiomyopathy which evolved into dilated phase during long-term follow-up. *Jpn Heart J* 40:579-587 1999
47. Marian AJ. Predictors of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 82:774-778 1998
48. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 46:168-172 1981

49. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes NA 3rd, Spirito P. Efficacy of the implantable cardioverter-defibrillator for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 342:365–373 2000
50. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 101:1102-1108 2000
51. Michel JB. Relationship between decrease in afterload and beneficial effects of ACE inhibitors in experimental cardiac hypertrophy and congestive heart failure. *Eur Heart J* 11:17-26 1990
52. Pitt B1, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study (ELETE II). *J Card Fail* 5:146-154 1999

53. Lemery R, Kleinebenne A, Nihoyannopoulos P, Aber V, Alfonso F, McKenna WJ. Q waves in hypertrophic cardiomyopathy in relation to the distribution and severity of right and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 16:368-374 1990
54. Ohmoto-Sekine Y, Suzuki J-i, Shimamoto R, Yamazaki T, Tsuji T, Nagai R, Ohtomo K. Gender-Specific clinical characteristics of deep Q waves in hypertrophic cardiomyopathy. *Gender Med* 4:274-283 2007
55. Abraha I, Cherubini A, Cozzolino F, De Florio R, Luchetta ML, Rimland JM, Folletti I, Marchesi M, Germani A, Orso M, Eusebi P, Montedori A. Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 350:h2445 2015
56. Schunkert H, Dzau VJ, Tang SS, Hirsch AT, Apstein CS, Lorell BH. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload left ventricular hypertrophy effects on coronary resistance, contractility, and relaxation. *J Clin Invest* 86:1913-1920 1990
57. Brasier AR, M Jamaluddin, Han Y, Patterson C, Runge MS. Angiotensin II induces

gene transcription through cell-type-dependent effects on the nuclear factor- κ B (NF- κ B) transcription factor. *Cell* 75:977-984 1993

58. Gray MO, Long CS, Kalinyak JE, Li HT, Karliner JS. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF- β 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovascular Res*

[http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00121-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00121-7) :352-363 1998

59. Kupfahl C, Pink D, Friedrich K, Zurbrügg HR, Neuss M, Warnecke C, Fielitz J, Graf K, Fleck E, Regitz-Zagrosek V. Angiotensin II directly increases transforming growth factor β 1 and osteopontin and indirectly affects collagen mRNA expression in the human heart.

Cardiovascular Res [http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00037-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00037-7) :463-475 2000

60. Agodoa L, Anderson C, Asseibergs F, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration). Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin–angiotensin system. *J Hypertens* 25:951-958 2007

61. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New Eng J Med* 349:1895-1916 2003
62. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, Redwood DR. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis: Techniques and the results of pre and post-operative assessment in 83 patients. *Circulation* 52:88-102 1975
63. Seggewiss H, Gleichmann U, Faber L, Fassbender D, Schmidt HK, Strick S. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 31:252-258 1998
64. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term result of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 90:2731-2742 1994

65. Nakamura T, Matsubara K, Furukawa K, Kitamura H, Azuma A, Sugihara H, Katsume H, Nakagawa M, Miyao K, Kunishige H. Apical sequestration in hypertrophic cardiomyopathy: its clinical features and pathophysiology. *Cardiol* 21:361-374 1991
66. Biagini E1, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Coccolo F, Ragni L, Lofiego C, Grigioni F, Potena L, Rocchi G, Bacchi-Reggiani L, Boriani G, Prandstraller D, Arbustini E, Branzi A, Rapezzi C. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 101:387-392 2008
67. Burugada R, Kelsey W, Lechin M, Zhao G, Yu QT, Zoghbi W, Quinones M, Elstein E, Omran A, Rakowski H, Wigle D, Liew CC, Sole M, Roberts R, Marian AJ. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Investg Med* 45:542-551 1997
68. Chiribiri A, Leuzzi S, Conte MR, Bongioanni S, Bratis K, Olivotti L, De Rosa C, Lardone E, Di Donna P, Villa AD, Cesarani F, Nagel E, Gaita F, Bonamini R. Rest perfusion abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with myocardial fibrosis and risk factors for sudden cardiac death. *Clin Radiol*. 70:495-501 2015

69. Watanabe A. Pharmacogenomics and personalized medicine. J Nippon Med School

8:9-17 2012

70. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. New Eng J Med

363:301-304 2010