

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 山 崎 憲

本研究は主に二つの研究からなっている。一つは、心臓 MRI において異なる撮像シーケンスで左室心筋容積および左室内腔容積の換算式を求める研究（第 1 部）である。

もう一つは ARB（アンギオテンシン II 受容体拮抗薬）が非閉塞性肥大型心筋症において心筋肥大を退縮させることを心臓 MRI によって示した研究（第 2 部）であり、下記の結果を得ている。

1. ARB（アンギオテンシン II 受容体拮抗薬）が非閉塞性肥大型心筋症において心筋肥大を退縮させることを心臓 MRI によって示す研究を遂行するためには 6 年の期間を要したが、その間 MRI 装置は新しい装置に置き換えられ、そのため撮像シーケンスを変更せざるを得なかった。

その結果、初期は TGE（Turbo Gradient Echo）で撮像、後期は SFP（Steady Free Precession）で撮像することとなったが、これら撮像シーケンスの違いは 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った。そのため、両撮像シーケンス間において、左室心筋容積ならびに左室内腔容積の換算比を求める必要があり、 $(\text{TGE による左室心筋容積}) = (\text{SFP による左室心筋容積}) \times 1.13$ 、 $(\text{TGE による左室内腔容積}) = (\text{SFP による左室内腔容積}) \times 0.84$ という結果を得た（第 1 部）。

これによって 2 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相互換算が可能となった。

2. 上記第 1 部の結果をもって、長期的に ARB による非閉塞性肥大型心筋症の心筋肥大の退縮の研究を遂行することが可能となったが、自主臨床試験（承認番号：P2003017-11X）の中でまず非閉塞性肥大型心筋症の症例 24 例をランダムに ARB 群（ARB 投与群）と non-ARB 群（ARB 非投与群）に分け、3 年間の介入を行った（第 2 部）。評価として、最も正確に左室内腔容積および左室心筋容積を評価することのできる検査の一つである心臓 MRI を用いてこれらの計測を Simpson 法にて 1 年ごとに行った。また、ARB の効果を検討するには、左室心筋容積では両群間の数値の差が大きいと比較が困難となるため、初回の左室心

筋容積との比（左室心筋容積比）を求め、臨床試験にエントリーした 24 例のうち、4 例が脱落となり、最終的に ARB 群 10 例、non-ARB 群 10 例で ANOVA にて解析した。

その結果、ARB 群において 3 年後の ARB 群において左室心筋容積比の有意な低下を認めただけ、エントリーから 3 年後において両群の左室心筋容積比に有意差を認めた。

これは ARB 群において有意に肥大が退縮したことを示唆している。

3. ARB 群における左室肥大の退縮が、ARB による抹消血管の拡張に伴う後負荷の減少が原因である可能性も考えられたが、拡張期血圧が介入期間を通して有意な変化がなかったことから否定的である。このことから、ARB が血圧正常例に対しても比較的安全に使用できるということも示している。

4. また、両群において左室駆出率は保たれていた。このことから ARB 群において左室肥大退縮の主な原因が心筋細胞の脱落や壊死ではないことを示唆している。

加えて、肥大型心筋症では求心性肥大に伴って一見左室駆出率がよく見えても実際は収縮能が低下していることが別の研究で示されているが、ARB による求心性肥大の退縮に伴い左室駆出率に変化がないということは、逆に左室収縮能は改善している可能性を示すということでもある。

5. 臨床研究のデザインとしては 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）である。その理由として、心臓 MRI 計測不適例や、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、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 例あり、その他にもプロトコルから離脱した症例がいたために、計 4 名の離脱症例が生じた。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。

以上、本研究は心臓 MRI において異なる二つの撮像シーケンス（TGE 及び SFP）での左室心筋容積ならびに左室内腔容積の換算式を示し、また、適切な臨床研究デザインのもと、非閉塞性肥大型心筋症において ARB の 3 年間の投与で心臓 MRI による計測で左室駆出率が維持されること、さらに、有意に左室心筋容積比が減少することを示した。これによって将来の肥大型心筋症の治療の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。