

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 (課)・論	第730号	氏名	貝 森 峻
審査委員会委員	主査氏名	宮本 伸一	
	副査氏名	斎藤 功	
	副査氏名	遠藤 裕一	
論文題目			
Obesity cardiomyopathy could contribute to sudden cardiac death: a Japanese epidemiological morphological study (日本における肥満心筋症の疫学的、形態学的検討。肥満心筋症が心臓性突然死に寄与している可能性について)			
論文掲載雑誌名 Cardiovascular Diabetology			
論文要旨			
(目的) 肥満は増加しており、日本でも同様である。近年、肥満患者における原因不明の心肥大が肥満心筋症(OCM)として認識されるようになったが、本邦における OCM の存在とその形態学的特徴は未だ不明である。本研究で司法解剖例における OCM の存在数や形態学的特徴、死因との関連について後方視的に探索する。(研究対象及び方法) 大分大学で実施された法医学解剖 418 例のうち焼死等の死後変化が高度であった 124 症例を除いた 294 例を解析した。被解剖者の年齢、性別、身長、体重、皮下脂肪厚、心臓重量、心臓の肉眼所見(各弁輪径、左右心室筋および中隔心筋の厚さ、左右流出路心筋の厚さ、mid-ventricle レベルで切割された断面における左右心室外周の脂肪厚)、病理学的所見(左室心筋細胞の短軸直径、線維化、脂肪浸潤)、剖検診断(死因)、併存症・基礎疾患について、後方視的に検討した。OCM 症例を、心肥大を伴わない肥満(OB)群および心肥大を伴わない正常体重群(正常対照)と比較した。(結果) 294 例のうち、19 例(6.5%)が OCM であった。OCM 群と非 OCM 群では、OCM 群の方がやや若かった($p = 0.081$)。死因については、OCM 群の方が心臓血管疾患と診断されており、約半数は心臓突然死(SCD)と診断された。心臓重量の中央値は OCM 群の方が OB 症例よりも有意に重かった。巨視的には、OCM 群の心臓は”globoid”(=類円形)な外観を有しており、右室流出路の心筋が肥厚していた。一部の OCM 症例では左室心筋に局所的な間質性線維化や心筋細胞の核の大小不同、クロマチン増量が認められた。左室心筋細胞の大きさは、OCM 群、OB 群、正常群の順に大きかった。OCM 群では、OB 群と比較して、左室後壁、右室前壁および側壁の外膜脂肪沈着が高度であった。(考察) OCM 群は正常体重のコントロールに比べ、心外膜脂肪組織の沈着、類円形の形状、右室流出路心筋の肥厚を示した。OCM にみられる globoid な外観は、血行動態異常の結果である可能性がある。右室流出路心筋の肥厚は、OCM における肺高血圧症のような病態生理による右心負荷を反映している可能性がある。一方、心外膜脂肪の不整脈誘発性を報告した研究もあり、OCM を有する SCD 症例では致死的不整脈が起こる可能性も否定できない。(まとめ) 約 6%が原因不明の心肥大を伴う OCM と分類された。肉眼的には心外膜側の脂肪組織沈着が主な特徴的で、類円形の外観と脂肪組織の沈着は、典型的な肥満とは異なり、拡張型心筋症に類似した病理像である可能性がある。一部の心臓において、間質の線維化等がみられたが、非特異的なものであった。OCM は SCD の一因となる可能性がある。 本研究は、司法解剖体を用いるという通常とは異なるアプローチで肥満が直接的単独で心筋に与える影響を証明したものであり、今後欧米化する本邦において注目すべき論文である。よって審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。			

最終試験 の結果の要旨 学力の確認

審査区分 (課)・論	第730号	氏名	貝 森 峻
審査委員会委員	主査氏名	佐本 伸二 	
	副査氏名	斎藤 功 	
	副査氏名	斎藤 裕一 	
学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。 1. 心臓性突然死の定義は何か。またどのように診断したのか。 2. 解剖体では実際の動いている心臓の内腔の大きさ(前負荷)は測定できないのではないのか。 3. 睡眠時無呼吸症候群は肥満、突然死と関連するが、今回はこの疾患は考慮しているのか。 4. 肥満が独立した因子というが、どのような因子と比較して独立していたのか。 5. 高血圧、糖尿病等の疾患の有無はどのように確認したのか。確実なデータは存在したのか。 6. RVOT, LVOTを測ったとあるが、何を測ったのかわからない。記載すべきでないのか。 7. 全解剖体から各種条件でふるいにかけてグループ分けしているが、その過程(数)を論文中(方法)に記述すべきではないのか。 8. 各グループが同数(19)なのはあえて合わせたのではなくて、偶然だったのか。 9. 大分県内のSCDを対象としたことによる結果は一般化することは可能であるのか。 10. 本研究対象者数は結果を導くための妥当な数であったのか。 11. 生存中にOCMの有無を診断できる可能性はあるか。 12. アジア人のOCMに関するエビデンスはこの論文以外にはないのか。 13. リスクファクターとしてのOCMによるSCDへの寄与はどの程度のあると考えるのか。 14. 大分県のデータは日本の結果として普遍性のあるものとするのか。 15. 患者の振り分け方法および選別の妥当性であったのか。 16. わが国と他国との肥満の基準が異なるが、そのことは結果に影響しないか? 17. SCDの診断方法は妥当であったのか。 18. 皮下脂肪測定の意義はどう考えるか。内臓脂肪との関連性今後検討すべきではないか。 19. OCMを早期に鑑別する方法はないのか。 20. この研究を踏まえて臨床にフィードバックするために必要な指標や検討項目を挙げられるか。 これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 貝森 峻

論 文 題 目

Obesity cardiomyopathy could contribute to sudden cardiac death: a Japanese epidemiological morphological study

(日本における肥満心筋症の疫学的、形態学的検討。肥満心筋症が心臓性突然死に寄与している可能性について)

要 旨

ア. 緒 言 (目的)

世界人口における肥満は増加しており、日本でも同様である。肥満は心肥大と拡張型心筋症様の心機能障害を引き起こすことが知られている。近年、肥満患者における原因不明の心肥大が肥満心筋症(OCM)として認識されるようになったが、本邦におけるOCMの存在とその形態学的特徴は未だ不明である。そこで本研究では、司法解剖例におけるOCMの存在数や形態学的特徴、死因との関連について後方視的に探索することを目的とした。

イ. 研究対象及び方法

2020 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日の間に、大分大学医学部法医学講座で実施された法医解剖 418 例のうち焼死等の死後変化が高度であった 124 症例を除いた、294 例を解析した。被解剖者の年齢、性別、身長、体重、皮下脂肪厚、心臓重量、心臓の肉眼所見(各弁輪径、左右心室筋および中隔心筋の厚さ、左右流出路心筋の厚さ、mid-ventricle レベルで切割された断面における左右心室外周の脂肪厚)、病理学的所見(左室心筋細胞の短軸直径、線維化、脂肪浸潤)、剖検診断(死因)、併存症・基礎疾患について、後方視的に検討した。OCM は、肥満(体格指数[BMI] $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)を有する人における、糖尿病や高血圧といった基礎疾患を伴わない心肥大(男性 $\geq 400 \text{ g}$ 、女性 $\geq 320 \text{ g}$)と定義した。OCM 症例を、心肥大を伴わない肥満(OB)群および心肥大を伴わない正常体重群(正常対照)と比較した。Fischer の正確検定、Kruskal-Wallis 検定および Dunn 検定、ブートストラップおよびブートストラップ検定を SPSS で行った。必要に応じて Bonferroni 補正を適用した。

ウ. 結 果

294 例のうち、19 例(6.5%)が OCM であった。OCM 群と非 OCM 群では、OCM 群の方がやや若かった($p = 0.081$)。死因については、OCM 群の方が心臓血管疾患($p < 0.001$; odds ratio=9.01, 95% confidence interval [CI]=3.36–24.39)と診断されており、約半数は心臓突然死(SCD)と診断された($p < 0.001$; odds ratio=19.23, 95% CI=6.80–55.56)。心臓重量の中央値は OCM 群の方が OB 症例よりも有意に重かった(435g, 四分位範囲[IQR]408-515g vs. 360g, IQR341-385g)。巨視的には、OCM 群の心臓は”globoid”(=類円形)な外観を有しており、右室流出路の心筋が肥厚していた。一部の OCM 症例では左室心筋に局所的な間質性線維化や心筋細胞の核の大小不同、クロマチン増量が認められた。左室心筋細胞の大きさは、OCM 群、OB 群、正常群の順に大きかった。OCM 群では、OB 群と比較して、左室後壁、右室前壁および側壁の外膜脂肪沈着が高度であった。

エ. 考 察

OCM 群の心臓は、正常体重のコントロール心臓に比べ、心外膜脂肪組織の沈着、類円形の形状、右室流出路心筋の肥厚を示した。重度の肥満者にみられる特徴的な血行動態異常は、循環血液量と心拍出量の増加であり、うっ血性心不全と心室の拡張をもたらすとされている。従って、OCM にみら

れる globoid な外観は、血行動態異常の結果である可能性がある。右室流出路心筋の肥厚は、OCM における肺高血圧症のような病態生理による右心負荷を反映している可能性がある。また、心外膜脂肪組織は心筋の拡張と機能障害の一因となることが報告されている。したがって、肥満に伴う心不全に加えて、脂肪組織の沈着によって誘発される拡張機能障害もうっ血性心不全を引き起こす可能性がある。一方、心外膜脂肪の不整脈誘発性を報告した研究もある。OCM を有する SCD 症例では致死的不整脈が起こる可能性も否定できない。

オ. 結 語 (まとめ)

本研究では、約 6% が原因不明の心肥大を伴う OCM と分類された。これらの症例では、肉眼的には心外膜側の脂肪組織沈着が主な特徴的であった。類円形の外観と脂肪組織の沈着は、典型的な肥満とは異なり、拡張型心筋症に類似した病理像である可能性がある。一部の心臓において、間質の線維化等がみられたが、非特異的なものであった。OCM は SCD の一因となる可能性があり、さらなる臨床的研究が必要である。