

授与番号	乙第 792 号
------	----------

## 論文内容の要旨

Gender Differences in the Circadian and Seasonal Variations in Patients with Takotsubo Syndrome: A Multicenter Registry at Eight University Hospitals in East Japan

(たこつぼ症候群の日内・季節変動における性差の検討: 東日本における8大学レジストリー)

(芳沢美知子, 伊藤智範, 森野禎浩, 谷合誠一, 石橋祐記, 小松孝昭, 田口功, 西成真琴, 阿古潤哉, 興野寛幸, 古川泰司, 村上力, 伊苺裕二, 加藤律史, 松本万夫, 佐久間理史, 杉村浩之, 明石嘉浩, 吉野秀朗)

(Internal Medicine 2021 60 巻, 17 号 令和3年3月掲載)

### I. 研究目的

たこつぼ症候群の予後は当初良好と考えられていたが, ここ最近の報告では急性期・長期死亡率が共に高く予後不良な疾患であることが報告されている。たこつぼ症候群は閉経後の女性に発症しやすく, 女性が全体の90%を占めるとされている。女性の発症要因は精神的ストレスが多く, 一方男性は身体的なストレスが多いとされる。また, 女性に比較して男性の院内死亡率は高く, 男性の予後が不良であることが解明されつつある。

たこつぼ症候群の発症に関する日内変動や季節変動について, これまでにも世界各地から報告されているが, その変動については意見の一致を見ていない。今回の研究の目的は, 本邦のたこつぼ症候群を登録調査し, 日本人での性差について検討し, さらに発症の日内変動と季節変動の性差について明らかにすることである。

### II. 研究対象ならび方法

対象は1997年5月1日~2014年12月31日までに八大学循環器研究会に参加している東日本8大学10施設(岩手医科大学附属病院循環器医療センター, 北里大学医学部附属病院, 東海大学医学部附属病院, 獨協医科大学附属病院, 獨協医科大学越谷病院, 獨協医科大学日光医療センター, 埼玉医科大学国際医療センター, 聖マリアンナ医科大学附属病院, 帝京大学医学部附属病院, 杏林大学医学部附属病院)に収容された急性冠症候群レジストリー10,622例から, たこつぼ症候群と診断された患者344例を後ろ向きに登録した。たこつぼ症候群の診断にはMayoの診断基準を使用した。

頻度の検定には $\chi^2$ 乗検定を用い, 2群間の検討にはマンホイットニーU検定を用いた。有意確率0.05未満をもって有意とした。統計ソフトはSPSS for Windows (Version 21.0, シカゴ, イリノイ, 米国)を用いた。日内変動, 季節変動に関しては, 発症時刻は6時間毎の4つ, 発症日は3ヶ月毎の4つに分類し, Stat Mate を使用して比較検討を行った。

### Ⅲ. 研究結果

#### 1. 患者背景と性差

患者数は344例で、うち男性は73例、女性は271例であった。平均年齢は71.7±11.5歳で、男女で有意差は認めなかった ( $p=0.899$ )。冠危険因子は、糖尿病や家族歴に有意差を認めなかったが、喫煙は男性に、脂質異常症は女性に多かった。冠動脈造影 (CAG) またはコンピューター断層撮影による冠動脈造影 (CTA) で75%以上の冠動脈狭窄病変を認めた症例は、男性 19%、女性 5%と男性で有意に多かった ( $p=0.002$ )。発症要因となったストレスについては、精神的ストレスが 23%、身体的ストレスは 50%であった。男性の身体的ストレスは64%で、女性の46%に比較して有意に多かった ( $p=0.011$ )。

入院時所見は、男性の心拍数、白血球数、CRP が女性に比較して有意に高値であった。経胸壁心エコーでの左室駆出率や、LVG での壁運動異常の部位に男女差はなかった。

#### 2. 院内死亡

男性が 18%、女性が 7%で男性の院内死亡が有意に高かった ( $p=0.005$ )。特に男性の非心臓死による院内死亡率が 14%と女性の4%に比べて有意に高かった ( $p=0.003$ )。

#### 3. 日内変動

対象全体では午後の発症が最も多く、夜間に少なかった ( $p<0.001$ )。

女性は全体と同様の日内変動を認めたが、男性にその傾向は認めたが有意差はなかった ( $p=0.058$ )。

#### 4. 季節変動

全体では秋の発症が最も多く、春の発症が少なかった ( $p=0.003$ )。

女性では同様の季節変動を認めた ( $p=0.020$ )。一方、男性は季節変動を認めなかった ( $p=0.855$ )。

### Ⅳ. 結 語

本邦で実施した多施設共同登録研究では、心血管死亡には性差はなかったが、非心臓死は男性に多かった。また、たこつぼ症候群の発症は午後に多く、季節では秋から冬にかけて多かった。性差の検討では女性は全体と同様の結果であったが、男性では日内変動や季節変動を認めなかった。この男女による違いはたこつぼ症候群の発症原因、機序に性差がある可能性を示唆しており、今後更なる検討が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 旭 浩一 (内科学講座：腎・高血圧内科分野)

副査 准教授 田代 敦 (臨床検査医学講座)

副査 准教授 石田 大 (内科学講座：循環器内科分野)

たこつぼ症候群(TTS)は、さまざまな病態に付随して心臓に収縮障害をきたす“症候群”と認識されている。発症には精神的、身体的ストレスの関与、頻度には性差が指摘されているが、その詳細な機序は解明されておらず、治療法も未確立である。

申請者らは、日本人の TTS において、特に発症の日内変動と季節変動の性差を明らかにすることを目的に国内 8 施設で登録された 344 例の TTS (男性 73 例, 女性 271 例) のデータを用いて後方視的観察研究を実施した。その結果、TTS の院内死亡率は、男性が女性より高く (18%対 7%;  $p=0.005$ )、心臓死率は男女で有意差なく、非心臓死率は男性で女性より高かった (14%対 4%;  $p=0.003$ )。また、発症の日内変動は、対象全体では午後に多く夜間に少ない変動を認め ( $p<0.001$ )、男女共に同様の傾向であったが女性のみで有意で、男性で有意でなかった ( $p=0.058$ )。さらに、発症の季節変動は、対象全体では秋に多く春に少ない変動を認め ( $p<0.003$ )、女性で同様に有意であった ( $p<0.020$ ) が、男性では変動を認めなかった。

本論文は TTS 発症の日内および季節変動に性差があることを日本人患者集団で示した初の論文であり、TTS の発症機序の解明に資する新知見と考えられる。よって学位に値する。

## 試験・試問の結果の要旨

研究内容ならびに関連領域の学識に関して、「ストレスの分類と評価法」、「データ収集の手法と限界」、「新知見の臨床的意義」、「臓器連関の視点からの TTS の病態解釈」、「循環器疾患における性差」等、広範にわたる試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

## 参考論文

1. Safety and feasibility of retrograde INOUE-BALLOON for balloon aortic valvuloplasty without rapid ventricular pacing during transcatheter aortic valve replacement (経カテーテル的大動脈弁置換術におけるイノウエバルーンの安全性と有用性) (二宮亮, 他 10 名と共著). Cardiovascular Intervention and Therapeutics 37 巻 2 号 (2022 年): p372-380
2. Impact of the Great East Japan earthquake and tsunami on the incidence of takotsubo syndrome using a multicenter, long-term regional registry (東日本大震災、津波のたこつぼ症候群発症への長期の影響) (伊藤智範, 他 9 名と共著). Circulation Journal 85 巻 10 号 (2021 年): p1834-1839