

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成2年度 安田寿一	肥大型・拡張型心筋症におけるレニン・アンジオテンシン系抑制薬の効果を明らかにした。	ヒト
2	平成4～10年度 矢崎義雄	心拒絶反応に対する免疫寛容誘導法の発見 (Isobe M Science)	動物
3	平成4～10年度 矢崎 義雄	心不全と致死性不整脈に対する β 遮断薬治療	ヒト
4	平成12年度 篠山 重威	移植心への遺伝子導入による拒絶反応の制御 (Suzuki J Nature Medicine)	動物
5	平成12年 篠山 重威	C型肝炎ウイルスによる心筋症にインターフェロン治療の有効性を示した。	
6	平成15年 北畠 顕	心筋炎の発症に NF- κ B、マスト細胞が重要であることを明らかにした。	動物
7	平成16年 北畠 顕	G-CSFによる心筋梗塞のリモデリング抑制効果とそのメカニズムを明らかにした。心筋症による慢性心不全の進行には左室リモデリングが関与しており、サイトカインによるリモデリング予防治療の可能性を示唆する。	動物

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成4～10年度 矢崎 義雄	わが国における拡張型心筋症における β 遮断薬治療の有用性を確立した。	ヒト
2	平成9～10年 篠山 重威	肥大型心筋症では、心筋虚血による運動時血圧反応低下が突然死の予測因子であることを示し、運動制限により突然死を防止しうることを証明した。	ヒト
3	平成10年度 篠山 重威	C型肝炎ウイルスによる潜在する心筋障害とそれに及ぼすインターフェロンの効果を明らかにした。	ヒト
4	平成11年 篠山 重威	心筋症ハムスターに対して、エンドセリン受容体遮断薬が死亡率を著明に改善し、血行動態を改善することを見いだした。	動物
5	平成11年度 篠山 重威	心不全患者に対する温熱療法は、心不全患者において低下している血管内皮機能を改善させ、心機能を改善させる。	ヒト
6	平成12年度 篠山 重威	心筋症ハムスターにおいて、温熱療法は心不全により低下している血管内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の発現を改善し、生命予後を改善させる。	動物

7	平成 13 年度 篠山 重威	C 型肝炎ウイルスによる潜在する心筋障害とそれに及ぼすインターフェロンの効果(第二報)	ヒト
8	平成 14 年度 北島 顕	心不全患者に対する温熱療法は、異常亢進している交感神経活性を低下させ、心不全に合併する不整脈を改善する。	ヒト
9	平成 14～16 年 北島 顕	野生型カベオリン-3 過剰発現により心筋細胞肥大を抑制しうることを証明した。	動物
10	平成 14～16 年度 北島 顕	心サルコイドーシス発症早期の有効な非侵襲的診断法の開発:超音波 integrated backscatter 法での検討(Heart 2004;90:1275)	ヒト
11	平成 14～16 年度 北島 顕	拡張型心筋症に対する β ブロッカー治療による冠微小循環の改善効果の検討(J Am Coll Cardiol 2005;45:318)	ヒト
12	平成 14～16 年度 北島 顕	拡張型心筋症に対する β ブロッカー治療による左室 dyssynchrony の改善効果の検討(J Am Coll Cardiol 2005;45 Suppl (in press))	ヒト
13	平成 16 年 北島 顕	強力な心肥大物質であるエンドセリンによる心肥大を PPAR- α 活性化薬であるフェノフィブレートが抑制することを見いだした。	動物
14	北島 顕	NF- κ B の活性化を阻害することで、アンジオテンシンによる心筋肥大、TNF- α による心筋傷害、および心筋梗塞後リモデリングが有意に抑制されることを明らかにした。	動物

ウ その他根本治療の開発についても

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 11 年度 篠山 重威	Gadolinium-DTPA Enhanced MRI による心サルコイドーシスの診断の試み	ヒト
2	平成 13 年 篠山 重威	新しく開発された免疫抑制薬 FTY720 がウイルス性心筋炎の治療に有効であることを動物モデルで示し、臨床応用の可能性を示した。	動物
3	平成 13 年 篠山 重威	サイトカイン遺伝子治療がウイルス性心筋症に有効であることを動物モデルを用いて明らかにした。	動物
4	平成 14 年 篠山 重威	マスト細胞の活性化、NF- κ B 抑制により心筋炎の発症を抑制できることを明らかにした。	動物
5	平成 14 年 北島 顕	骨格筋由来細胞の中に心筋細胞との共培養により心筋細胞への形質を獲得する細胞が存在することを報告した。細胞移植による心筋再生の基礎的検討である。	動物
6	平成 14～15 年度 北島 顕	マウス分離心筋梗塞モデルを使用して生体や細胞に優しい環境を作り効率よく心筋を再生した。	動物
7	平成 14～15 年 北島 顕	TGF- β の抑制により肥大心の拡張障害と線維化が抑制されることを証明し、心筋障害の抑制が可能であることを示した。	動物
8	平成 14～15 年 北島 顕	肥大心筋では MCP-1 を介す炎症反応が起こっており、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬はその抑制により間質の線維化を抑制することを示した。	動物
9	平成 14～15 年 北島 顕	肥大心筋における反応性線維化がアンジオテンシン II 受容体拮抗薬により抑制されることを示した。	動物
10	平成 15～16 年 北島 顕	Sca-1 陽性細胞と SP 細胞という二種類の成体心筋幹細胞の同定と単離を行い、下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンにより心筋細胞に分化させることに成功した。	動物

11	平成 15～16 年 北島 顕	細胞シート重層化による心筋組織の再生 (Cell sheet engineering for myocardial tissue reconstruction. Biomaterials. 2003;24:2309-2316.)	動物
12	平成 15～16 年 北島 顕	細胞外マトリックス分子テネイシン C の発現レベルにより拡張型心筋症の進行度を正確に評価し、適切な治療法を選択できる可能性が示唆された。	ヒト
13	平成 15～16 年 北島 顕	高血圧肥大心は線維化と拡張機能障害を発症するが、PPAR- α 活性化薬であるフェノフィブレートは、これら変化を抑制する。	動物
14	平成 15～16 年 北島 顕	骨髄間葉系幹細胞を用いることにより、再生心筋細胞を分化誘導できる	動物

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	平成元年	家族性肥大型心筋症における原因遺伝子の同定	Jarchoら NEJM 321:1372, 1989
2	平成元年～現在	心 Fabry 病を含む Fabry 病の病因遺伝子である α -galactosidase A 遺伝子の異常に関しては、これまでに 300 種類以上が報告されている。	The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 th ed. 3733-3774, 2001
3	平成 2 年	Harvard 大学の Seidman らによる研究。肥大型心筋症で収縮蛋白(ミオシン)の遺伝子変異がみられることを発見して心筋症の新しい病因解明、病態、あるいは予後の診断に大きな進歩をもたらした。	Cell 62:990-1006, 1990
4	平成 2 年～2000 年代	遺伝子変異と臨床病型の関連についての知見集積	特発性心筋症調査研究班平成 15 年度総括・分担研究報告集 pp.67-69, 2004
5	平成 2 年～現在	家族性肥大型心筋症の病因に関しては 1990 年の β 心筋ミオシン重鎖遺伝子に始まり、心筋トロポニン T 遺伝子、心筋トロポニン I 遺伝子、 α トロポミオシン遺伝子、心筋ミオシン結合蛋白 C 遺伝子、必須および調節ミオシン軽鎖遺伝子、心筋 α アクチン遺伝子、タイチン遺伝子、心筋トロポニン C 遺伝子、 α 心筋ミオシン重鎖遺伝子の 11 種類のサルコメア蛋白の遺伝子異常が報告されている。また肥大型心筋症と同様の病態を示す代謝性疾患として Fabry 病、AMP キナーゼ γ サブユニット遺伝子異常による Wolff-Parkinson-White 症候群を伴う病態なども明らかにされつつある。	Lancet 363: 1881-1891, 2004
6	平成 14 年	拡張型心筋症において C 型肝炎ウイルスが重要であることが報告された。	Chest 122:1348, 2002
7	平成 14 年	タイチン遺伝子変異は拡張型心筋症の原因となる	Gerull B, et al. Nat Genet. 30: 201-204, 2002
8	平成 15 年	拡張型心筋症においてエンテロウイルス、パルボウイルスが重要であることが報告された。	Circulation 108:945, 2003
9	平成 15 年	フォスフォランバン遺伝子変異は拡張型心筋症の原因となる	Schmitt JP, et al. Science 299:1410-1413, 2003
10	平成 16 年	心筋 K-ATP チャネル遺伝子 (ABCC9) の変異は拡張型心筋症の原因となる	Bienengraeber M, et al. Nat Genet. 36: 382-387, 2004
11	平成 16 年	心筋 Na チャネル遺伝子 (SCN5A) の変異は不整脈を伴う拡張型心筋症の原因となる	Circulation.; 110: 2163-2167, 2004
12	平成 16 年	心 Fabry 病は、遅発型肥大型心筋症と診断されたイタリア人女性患者の 12%に存在する。	Circulation 110: 1047-1053, 2004
13	平成 16 年	トロポニン I 遺伝子異常が始めて常染色体劣性遺伝形式の拡張型心筋症の原因と成りうる事が証明された。	Lancet. 363:371-2, 2004
14	平成 16 年	Muscle LIM protein が始めて肥大型心筋症の原因となりうる事が証明された。	Circulation. 107:1390-5, 2003.
15	平成 16 年	心筋再生に関する知識が集積	Circulation 109(23):2832-8, 2004
17	平成 16 年	心筋に対する自己抗体の存在と、DCM の病態についての報告(自己抗体吸着による心機能改善)	N Engl J Med 347(22):1806, 2002
18	平成 16 年	拡張型心筋症に関してはその 20-30%に家族性があると考えられており、ラミン A/C 遺伝子、ジストロフィン遺伝子、デスミン遺伝子などのほか肥大型心筋症の病因遺伝子の異常による例も報告されている。	J Clin Invest 2003; 111: 175. (Erratum 111: 1433), 2003

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	昭和 45 年	Swan-Ganz カテーテルの開発	NEJM 283:447, 1970
2	平成 2 年	カルシウムシグナリング異常が心不全発症の原因である	Cell 86,993,1990
3	平成 6 年	拡張型心筋症の一部が免疫異常に起因するとの認識と T 細胞活性化の関連の解明	Circulation 89(5):2421-32, 1994
4	平成 10 年	心筋症の動物モデルであるハムスターにおいて、エンドセリン遺伝子構造を決定し、心筋症ハムスター心臓での発現増大を見いだした。	J Cardiovasc Pharmacol 31:S392-4, 1998
5	平成 10 年	カルシニューリンが心肥大に関わる	Cell 93,215,1998
6	平成 11 年	エンテロウイルスの protease 2A が直接ディストロフィン複合体を破壊することが証明され、ウイルス感染により心筋症を来す機序が初めて示された。	Nature Med 5:320-6, 1999
7	平成 13 年	不全心筋におけるエンドセリンの産生増大に心筋エネルギー代謝障害が関与する。	Circulation 103:2387-2394, 2001
8	平成 14 年	遺伝的なディストロフィン異常があればエンテロウイルスの心筋障害が著明に強いことが報告され、心筋症における遺伝的素因と環境因子との関連が示された。	Nature Med 8:872-7, 2002
9	平成 14 年	HB-EGF の関与に関する報告	Nat Med 8(1):35-40, 2002
10	平成 16 年	C 型肝炎ウイルスコア蛋白のトランスジェニックが心筋症類似の病変を発症することが明らかにされた。	Circ Res 96: 2005

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	昭和 46 年	ACEI(アンギオテンシン変換酵素阻害剤)の開発	Biochemistry 10:4033, 1971
2	昭和 59 年	心房性ナトリウム利尿ペプチドの同定(寒川)	BBRC 118:131, 1983
3	平成 14 年	Ca ブロッカーはミオシン異常による肥大型心筋症に伴う突然死を予防する(動物実験レベル)	J Clin Invest 109: 1013-1020, 2002
4	平成 16 年	Adiponectin が AMP-activated protein kinase の活性化を介して心肥大を抑制することを始めて証明した。Adiponectin は、心筋症に対する新たな治療と成りうる。	Nature Med 10: 1384-9, 2004

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	昭和 44 年	左室補助心臓の提案(クーリー)	TASAIO 15:252, 1969
2	昭和 55 年	植え込み型除細動器(ミルウスキー)の発明	NEJM 303: 322, 1980
3	昭和 61 年	ACE 阻害薬が重症心不全治療に効果がある	N Eng J Med 314,1547, 1986
4	平成 5 年	β ブロッカーが心不全治療に効果ある	Lancet 342,1441,1995
5	平成 11 年	エンドセリン受容体遮断薬が、心筋症ハムスターの死亡率を著明に減少させることを見いだした。	Circulation 99:2171-2176, 1999
6	平成 11 年-	両室ペーシング療法と植え込み型除細動器によるペースメーカー治療法の確立	N Engl J Med 352(3):225-237, 2005
7	平成 13 年	拡張型心筋症に対する免疫グロブリン吸着療法により、心機能が改善することが報告された。	Circulation 103:2681, 2001
8	平成 13 年	Fabry 病に対する遺伝子組換え酵素蛋白を用いた酵素補充療法により、腎臓・心臓・皮膚の毛細血管内皮細胞のスフィンゴ糖脂質の減少を認めた。	E Engl J Med 345: 9-16, 2001
9	平成 13 年	Fabry 病に対する遺伝子組換え a-galactosidase A 酵素蛋白を用いた酵素補充療法により、Fabry 病の症状のひとつである疼痛の改善および腎機能の改善を認めた。	JAMA 285: 2743-2749, 2001
10	平成 13 年	心サルコイドーシスのステロイド療法の評価	Am J Med 110(7):520-527, 2001
11	平成 14 年	細胞内 Ca 濃度を制御することで拡張型心筋症の病態を軽減出来る(動物実験レベル)	Nat Med 8: 864-871, 2002
12	平成 15 年	拡張型心筋症に対するインターフェロン治療により心機能が改善することが報告された。	Circulation 107:2793, 2003
13	平成 15 年	Fabry 病に対する遺伝子組換え a-galactosidase A 酵素蛋白を用いた酵素補充療法により、心病変における肥大の減少および心機能の部分的改善を認めた。	Circulation 108: 1299-1301, 2003
14	平成 16 年	非持続性心室頻拍が頻発する心室性期外収縮を有す拡張型心筋症に対する植え込み型除細動器(ICD)の有効性を検討し、突然死に対する有効性が証明された。	N Engl J Med 350: 2151, 2004
15	平成 16 年	エンドセリンによる心肥大を、PPAR- α 活性化薬であるフェノフィブレートが抑制することを見いだした。	Circulation 109:904-910, 2004
16	平成 16 年	不整脈による突然死に対する植え込み型除細動器の臨床応用	N Engl J Med. 352(3):225-237, 2005

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献
1	昭和 42 年	心臓移植(バーナード)	Afr Med J 41:1271, 1967
2	平成 12 年-	細胞移植による心筋再生治療に関する知見の集積(幹細胞、ES 細胞工学、心筋細胞シートなど)	Circulation 109(23):2832-8, 2004
3	平成 12 年	Fabry 病モデルマウスに対するレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療により、臓器の a-galactosidase A 活性の上昇および蓄積したスフィンゴ糖脂質の減少を認めた。	Proc Natl Acad Sci USA 97: 7515-7520, 2000

4	平成 13 年	骨髄細胞が心筋細胞に分化する	Nature 410,701, 2001
5	平成 13-14 年	Fabry 病モデルマウスに対するアデノ関連ウイルスベクターを用いた遺伝子治療により、臓器の α -galactosidase A 活性の上昇および蓄積したスフィンゴ糖脂質の減少を認めた。	Proc Natl Acad Sci USA 98: 2676-2681, 2001 Hum Gene Ther 13: 935-945, 2002
6	平成 14 年	ホスホランパンを遺伝子導入することにより心不全が改善する	Nature Med 8,864, 2002
7	平成 15 年	ゼラチンを細胞の支持体として作製した心筋グラフトの移植実験	Circulation. 108 Suppl :II219-25, 2003
8	平成 15 年	コラーゲンを細胞の支持体として用いた心筋グラフトの開発	Heart Fail Rev. 8:259-269, 2003
9	平成 15 年	ファブリー病に対する組み換え α -Gal A の補充療法により、心機能改善と左室肥大の退縮が証明された。	Circulation. 108:1299, 2003
10	平成 16 年	Fabry 病モデルマウス新生児に対するレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療により、臓器の α -galactosidase A 活性の上昇および蓄積したスフィンゴ糖脂質の減少を認めた。	Proc Natl Acad Sci USA 101: 16909-16914, 2004
11	平成 16 年	拡張型心筋症の病因のひとつであると考えられているコクサッキーウイルスによる心筋炎の発症機序の一部が明らかにされた。	J Genvirol 86:197, 2004
12	平成 16 年	骨髄間葉系幹細胞由来の心筋細胞を心筋特異的蛋白の発現によりセルソーターで収集し、移植すると長期間心臓に生着出来る。	Cardiovasc Res 65:334-344, 2005
13	平成 16 年	フィブリン膜上に心筋細胞を培養すると、心筋細胞シートを作製できる。このシートを利用することにより移植用の組織を作製できる。	Artifi Org 2005 (in press)
14	平成 16 年	心筋幹細胞の単離と分化誘導	Circ Res 95: 911-21, 2004 Proc Natl Acad Sci USA 100: 12313-8, 2003 Cell 114: 763-76, 2003
15	平成 16 年	サイトカインによる心筋梗塞治療	Nature 410: 701-5, 2001
16	平成 16 年	本邦における心臓移植の再開	日本循環器学会における心臓移植適応評価. 移植 38 : 235-239, 2003.
17	平成 16 年	PPAR- α 活性化薬であるフェノフィブレートは、高血圧肥大心の線維化と拡張機能障害を改善	J Am Coll Cardiol 43: 1481-1488, 2004

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	C型肝炎ウイルスによる心筋症の発症頻度の解明	3年以内に解決できる	多施設共同研究や肝炎研究班との共同研究
2	PD-1 遺伝子異常の解明および心筋症における抗トロポニンI抗体の意義の解明	3年以内に解決できる	班研究で継続して行う
3	遺伝性拡張型心筋症の原因遺伝子は約 15%の症例で明らかになっているに過ぎないため、さらに別の原因遺伝子の特定が必要	数年以内に半数程度の原因を解明可能	候補遺伝子アプローチ
4	遺伝性肥大型心筋症の原因遺伝子は約 60%の症例で明らかになっているに過ぎないため、さらに別の原因遺伝子の特定が必要	数年以内に解明可能	候補遺伝子アプローチ
5	遺伝子変異と臨床病型	5年前後で解明可能	候補遺伝子アプローチ
6	拡張型心筋症患者における抗心筋抗体の検討	数年以内に解明可能	拡張型心筋症患者血清を用いた超微量分子解析
7	遺伝子を含めた発症・増悪に関連する因子の包括的検討	数年以内に解明可能	班研究を中心として全国的体制下で行う
8	日本全国における左室肥大を有する男性患者に対する Fabry 病(心 Fabry 病)のスクリーニング	可能	現在、研究を継続中
9	心 Fabry 病の新たな遺伝子異常の解明	可能	現在遺伝子解析進行中
10	肥大型心筋症において、拡張相へ移行していく機序ないしはリスクの検討	解決可能	調査班全体で対象例(臨床例)をエントリーし、各種検査法で経時的に評価
11	原因遺伝子や疾患感受性遺伝子の特定	ここ数年で解決可能	班研究を中心として全国的体制下で行うなど、大型課題として取り組む

12	発症や重症化の引き金になる蛋白分子の同定	10 年以内に治療まで結びつける	班研究を中心として全国的体制下で行うなど、大型課題として取り組む
----	----------------------	------------------	----------------------------------

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	遺伝子機能変化による心筋症発生機序の共通経路の解明	解決可能	動物モデルの作成を通じて数年以内にいくつかの共通経路が発見可能
2	ムスカリン M2 受容体ノックアウト・マウスを用いた同受容体を介する自己免疫機序の解明	解決可能	現在進行中
3	C 型肝炎ウイルスと HLA 遺伝子の関連の解明	極めて可能性大	3 年以内に明らかにする。
4	心筋炎における NF- κ B マスト細胞活性化の意義の解明	極めて可能性大	3 年以内に明らかにする。
5	心筋症における心筋トロポニン T の持続的上昇のメカニズムを解明する。	極めて可能性大	3 年以内に明らかにする。
6	DCM にいたる免疫異常、ウイルス感染との関連、自己抗体の存在と発症の関連、サイトカインや炎症と発生機序の関連	10 年以内に可能	班研究を中心として全国的体制下で個別・学際研究を行う、大型課題として取り組む必要性大
7	構造遺伝子のみならず、調節遺伝子の異常と発症の関連	可能	班研究を中心として全国的体制下で個別・学際研究を行う、大型課題として取り組む必要性大
8	心 Fabry 病の病変の心筋特異性の解明	可能	現在、研究計画立案中
9	心 Fabry 病の予後の検討	可能	現在、研究を継続中
10	HCV 感染に伴う心筋障害のバイオマーカーによる評価(住民健診受診者を対象)	可能	心筋 troponin T および血漿 BNP
11	透析患者における HCV 感染の心筋障害ならびに血管障害の関与	可能	心筋 troponin T, 血漿 BNP, 血清 HGF
12	心不全発症における心筋エネルギー代謝障害の役割に関する研究	可能	心不全モデル動物を用いて分子レベルで研究
13	アポトーシスの関与を定量化	10 年以内に可能	中型研究 疾患モデルから臨床例での検討
14	細胞内小器官の機能異常の分析	10 年以内	学際研究
15	心不全発症における心筋細胞死の分子機構	可能	今後数年

(3) 治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	血管網を伴った再生心筋組織の作製 (再生心筋組織のスケールアップ)	十分可能	血管になる前駆細胞の導入、血管新生に関わる因子の添加などを行い再生組織内に血管網を誘導
2	拡張型心筋症における免疫吸着療法による自己抗体除去	有効性は既にドイツ等で報告されている	複数の施設で臨床共同研究
3	C 型肝炎ウイルス心筋症に対する抗ウイルス療法の開発	極めて可能性大	1 年以内に予備的な臨床試験を開始
4	心筋症に対する抗マスト細胞療法	極めて可能性大	1 年以内に予備的な臨床試験を開始
6	心筋幹細胞が心筋細胞へ分化する分子機構の解明と、in vivo における役割の検討	可能性大	In vitro における心筋幹細胞分化誘導モデルの確立と in vivo 心筋幹細胞移植モデルによる検討
7	サイトカインの慢性心不全患者における有用性の検討	可能性大	慢性心不全動物実験モデルを用いたサイトカイン治療効果の検討
8	遺伝子変異に基づく心筋症の病態軽減法の開発	原因が判明した心筋症の共通病態形成経路の修飾による治療(予防)法が開発可能	細胞レベル、動物レベルでの実験治療法の開発に数年を要する。ヒトへの応用はそれ以後となる
9	制限酵素 SmaI をミトコンドリアに送り込みミトコンドリア心筋症の病因である mt8993T>G 変異を除去する遺伝子治療法の開発	安定したベクターの開発が必要である	アデノ随伴ウイルスベクターの開発と安全性確認に 3 年間必要
10	拡張型心筋症の心筋組織変化の主体、間質の線維化を制御することにより、心不全の進展予防と心機能の回復を目指す。	可能	間質変化の鍵となる分子テネイン C の生体内での機能解析と動物モデルを用いた治療応用実験をおこなう。
11	心 Fabry 病に対する酵素補充療法の有用性および安全性および治療開始時期および治療継続期間の検討	可能	現在、研究計画の立案を終了
12	各種薬物による肥大型心筋症における冠微小循環障害の改善効果の検討	冠微小循環障害を経時的に評価することで解決できる	臨床例に対して、各種薬物投与を行い、冠微小循環障害を経時的に評価
13	拡張型心筋症における β 遮断薬に対する responder と nonresponder の判別法の開発	各種検査法を駆使することで解決できる。	最新検査法をできるだけ用いて、多数の臨床例をエントリーして追跡調査していく。
14	心サルコイドーシスの Gadolinium-MRI によるスクリーニングと治療効果判定	可能	新しい撮像シーケンスを用いての試み

15	心不全に対するエンドセリン受容体遮断薬の改善効果の分子薬理学的研究	解決されることが期待される	分子薬理学的手法を用いて、心不全モデル動物にて検討する。
16	拡張型心筋症による重症治療抵抗性心不全に対する(骨格筋等)細胞移植	可能	・現在ブタで検討中 ・臨床試験を検討
17	分子作動薬の開発	5年以内にプロトタイプ	製薬との連携
18	運動対容能の改善法の開発	可能	5年程度
19	胚性幹細胞の効率的培養法、特異的心筋細胞分化	可能	論文投稿中

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法(重症化防止のための治療法)の確立

	重症化防止のための治療法確立について 解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な 場合の理由	左記理由を解決していく スケジュール
1	心筋症に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬療法	解決可能	(心不全に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬の適応未承認)	心不全に対する適応承認を早期に実現する。
2	心筋症に対する抗マスト細胞療法	解決可能	(心不全に対する適応未承認)	抗ヒスタミン薬などの心筋症に対する適応拡大のための臨床試験を2年以内に開始する。
3	現行のβ遮断剤、ARB等による内科薬物治療の最適化	解決可能	(心不全に対する適応未承認)	登録作業と臨床試験
4	両室ペーシング、ICDの適応決定と普及	解決可能		臨床研究
5	疾患活動性の非侵襲的、正確かつ経済的な評価法の確立	解決可能		5年以内に、現在予備調査を行なっている、ELISAによるテネイシンCの血中濃度測定の有用性に関する評価、ならびに抗テネイシンC抗体を用いたイムノシンチグラフィの実用化を目指す。
6	ポータブルサウナによる温熱療法の普及	解決可能		ポータブルサウナを1年で完成させ、多施設共同研究を行い、効果を検討。
7	肥大型心筋症において、拡張相への移行(重症化)の機序・危険因子を同定し、それに対する対策の検討。	重症化の機序・危険因子の解明が早期にできれば、対策の検討可能	まず重症化の機序・危険因子の解明が必要	調査研究班全体で対象例のエントリーを早期に行う。

8	心サルコイドーシスに関しては新しいシーケンスを用い撮像の安定性を高める	解決可能	シーケンスの再開発	現在虚血性疾患をモデルに微小心筋障害の探索を試みている
9	遺伝子診断の確立によって β 遮断薬によく反応する患者を見いだす	解決可能		現在進行中の J-CHF 試験で SNPs 分析の迅速化と診断精度の評価
10	遺伝子診断の確立によって ACE 阻害薬によく反応する患者を見いだす	解決可能		SNPs 分析の迅速化と診断精度の評価

5. 我が国における当該疾患に関する疫学データの収集状況について

(1) 推定患者数

・データが存在する

1976 年、初代班長河合忠一により日本で初めて疫学調査が行われた。1998 年、篠山重威班長は、疫学研究班と共同で大規模な全国疫学調査を実施し、拡張型心筋症 17,700 人、肥大型 21,900 人、拘束型 300 人と推定した。(特発性心筋症調査研究班平成 12 年度報告集)このような大規模疫学データは世界初のものである。

(松森昭ほか:特発性心筋症の全国調査. 特発性心筋症調査研究班平成 12 年度研究報告集 pp.40-60, 2000)

心 Fabry 病の我が国における推定患者数は 150 例(Circ J 2002; 66: 323-336.)

(2) 有病率

・データが存在する

上記のデータから有病率は人口 10 万人あたり、拡張型心筋症 14.0 肥大型心筋症 17.3、拘束型心筋症 0.2 であることが明らかとなった。この調査は病院受診者を対象としており、病初期の拡張型心筋症は無症状の場合も多いため、実際の有病率はより高いものと思われる。調査対象者全員に心エコー図にてスクリーニングした報告では、肥大型心筋症の有病率は、我が国で 10 万人あたり 374 人、米国で 170 人である(J Cardiol 1987;59:183, Circulation 1995;92:785)。前述の厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班による全国疫学調査(平成 10 年)では、肥大型心筋症の有病率は人口 10 万人あたり 17.3 人である(厚生省特定疾患調査研究班平成 11 年度研究報告集, 2000, 厚生省特定疾患調査研究班平成 12 年度研究報告集, 2001)。

心 Fabry 病に関しては、左室肥大を有する日本人(鹿児島県)男性患者の 3%に存在する(N Engl J Med 1995; 333: 288-293.)。慢性血液透析を施行中の日本人(鹿児島県・宮崎県)男性患者の 1.2%に存在する(Kidney Int 2003; 64: 801-807.)。肥大型心筋症と診断された英国人男性患者の 4%に存在する(Circulation 2002; 105: 1407-1411.)。遅発型肥大型心筋症と診断されたイタリア人女性患者の 12%に存在する(Circulation 2004; 110: 1047-1053.)。

(3) 死亡率(予後)

・データが存在する

初代班長河合忠一により得たデータを基に、1982 年 2 代班長戸嶋裕徳は拡張型心筋症の 5 年生存率 54%、10 年生存率 36%、肥大型心筋症は 5 年生存率 92%、10 年生存率 80%であることを報告した。昭和 57 年の厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班の報告では、肥大型心筋症の

5年生存率および10年生存率は、それぞれ91.5%81.88%である(厚生省特定疾患調査研究班昭和57年度研究報告集, 1983)

さらに、近年の薬物療法により予後が変化していると考えられたため、1998年の篠山班のデータベースを用い、2004年北畠班は疫学班の共同研究により5年生存率を見るための疫学調査を実施し、現在データを解析中である。今回の大規模予後調査は世界に例をみない画期的なものである。

心 Fabry 病の死亡率に関するデータは存在しないが、重症心不全発症後の予後に関しては、極めて不良であるという preliminary なデータが存在する。(Circulation 2004; 110: Suppl III-596.)

(4) 日常生活の障害度 (ADL)

- ・データが存在する

1999年の篠山班のデータによれば、NYHA 心機能分類で拡張型心筋症ではⅠ度 22.4%、Ⅱ度 40%、Ⅲ度 27.4%、Ⅳ度 10.3%、肥大型心筋症ではⅠ度 66.9%、Ⅱ度 28.2%、Ⅲ度 4.3%、Ⅳ度 0.9%である。

心 Fabry 病患者の日常生活の重症度に関するデータは存在しない。

(5) 重症度別の患者数

- ・データが存在する

1999年の篠山班のデータでは、上記の NYHA 分類に加え、運動耐容能、左室径、駆出分画、左室圧、肺動脈圧、心拍出量などに関し、障害の程度による患者分布が調査された。

(6) レセプト1件あたりの平均医療費(入院、外来別、合計)

- ・データが存在しない

6. その他(ご意見があれば、ご記載ください。)

1) 拡張型心筋症などの心不全治療の検討に関しては、今後、倫理的、社会的側面から、既存の治療法との非劣性試験しか立案できない可能性が大きいと考えられる。

2) ヒト検体を用いて遺伝子解析などを行う場合には、匿名性・患者情報の保持を確実にすることの他、倫理委員会の認証が必要であり、研究をしてから成果が明らかとなるまでにかかなりの年月が必要となる。

- 3) 心筋症をきちんと診断し全国レベルで集計するシステムを構築することは急務の課題であり、データベースを作成し、新しい診断や治療の有効性を評価するシステムの構築が望まれる。
- 4) ミレニアム・ゲノムや蛋白の分析が進んできたので、今後 10 年は成因、重症化の要因、画期的治療法の開発などが期待できる。

Ⅱ.特定疾患治療研究事業の対象となっている45疾患について

主任研究者；北畠 顕

疾患名；特発性心筋症調査研究班

1. 軽快者基準が策定されていない疾患について

ア. ①「軽快者基準を策定するにあたっての問題点」と②「解決の目途とその解決スケジュール」

①

- 1) 自覚症状、種々の検査所見により病気の重症度の変化、進行度が異なる場合があり、時に自覚症状的には軽快であるが、検査所見では悪化と判断せざるをえない例がある。
- 2) 心筋症の経過は多様であり軽快と考えられた場合でも再度悪化する例が多い点が問題である。

②

- 1) 自覚症状、各検査の比重をスコア化して評価する。
- 2) 心筋トロポニン I, トロポニン T, 脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP), proBNP などのバイオマーカー測定により、予後の推定が可能となる可能性があり、今後 5 年程度をかけ前向きに検討を行う必要がある。

イ. 軽快者基準が策定されていない疾患のうち、全ての患者を対象とするのではなく、ある一定の患者群の範囲(或いは一定の条件下)に限って軽快者基準を設定できる場合はないのか？

- 1) 現段階では特発性心筋症の原因自体明らかではなく、多因子が関連している可能性が強く、治療効果を予見して群に分類することは困難であると考え。
- 2) ACE 阻害薬・ β 遮断薬などの心不全治療薬中止後 1 年経過しても、心機能が正常に保たれるなどの基準を設けることは可能であるが、倫理的な問題が残る可能性がある。
- 3) 拡張型心筋症と診断されるものの中に心筋炎が存在することが考えられ、心筋炎の中には軽快するものも少なくなく、これらを対象に軽快者基準を設定できる可能性はある。

2. 治療研究事業の対象疾患患者について

(1) 当該疾患患者を「現在実施可能な一定の治療法によって、完治に至らしめることはできないが、病気の進行を阻止しうる患者群」と「現在実施可能な一定の治療によって病気の進行を阻止しできない患者群」に区分することは可能か？

1) ある程度可能

2) 現在検討中である心筋症の予後調査データを基に、今後さらに予後調査を継続することにより、予後を推定できる可能性がある。

3) 心筋トロポニン I, トロポニン T, BNP, proBNP などの既知のバイオマーカー、あるいは、テネイシン C, オステオポンチンなど現在検討中のバイオマーカーにより、将来的には区分することが可能となることも考えられる。

(2) もし、区分できる場合の基準は何が考えられるか？

1) ACE 阻害薬・ β 遮断薬などの標準的な心不全治療で心機能が改善するか否か。

2) 心筋トロポニン I, トロポニン T, BNP, proBNP などの既知のバイオマーカー、あるいは、テネイシン C, オステオポンチンなど現在検討中のバイオマーカーが考えられる。

(3) 更に、「現在実施可能な一定の治療によって病気の進行を阻止しできない患者群」の内、「重篤な予後となる患者群」を区分することは可能か？

多因子疾患であるため、非常に困難であるが、区分可能と考えられる。

(4) もし、区分できる場合の基準は何が考えられるか？

1) β 遮断薬導入不能例

2) 血中心筋トロポニン I, 心筋トロポニン T, BNP, proBNP 値などバイオマーカーによる基準が考えられる。

V 臨床調査個人票及び診断の手引き

26 特発性拡張型心筋症 臨床調査個人票

(1. 新規)

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生 年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日生 (満 歳)
住 所	郵便番号		電話 ()		出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県	
発 病 年 月	1. 昭和 2. 平成	年 月 (満 歳)	初診年月日	1. 昭和 2. 平成	年 月 日	保 険 種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 老
身体障害者 手 帳	1. あり (等級____級) 2. なし		介 護 認 定	1. 要介護 (要介護度____) 2. 要支援 3. なし			
生 活 状 況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 (____)) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)						
受 診 状 況 (最近6か月)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (____/月) 4. 往診あり 5. 入院なし 6. その他 (____)						
発症と経過 (具体的に記述)							
【WISH入力不要】							
既 往 歴	1. あり (1. 心筋炎 2. 狭心症・心筋梗塞 3. 弁膜疾患 4. 先天性疾患 5. 高血圧 (未治療時血圧 ____/____ mmHg、罹病期間 ____ 年間) 6. アルコール摂取 1. あり (1) 機会飲酒, 2) 日本酒換算 合/日) 2. なし 7. その他 (____))						2. なし
家 族 歴	(心疾患、急死を中心に) 1. あり (____) 患者との続柄 (____) 2. なし						
現 病 歴	(1) 初発症状 1. 呼吸困難 2. 全身倦怠感 3. 胸痛 4. 動悸 (不整脈) 5. その他 (____) 6. なし (2) 現在の自覚症状 1. 呼吸困難 2. 全身倦怠感 3. 胸痛 4. 動悸 (不整脈) 5. その他 (____) 6. なし						
症 状 及 び 所 見							
1. 自他覚所見 (平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日) 頸静脈怒張 1. あり 2. なし 肝腫大 1. あり 2. なし 浮腫 1. あり 2. なし チアノーゼ 1. あり 2. なし 不整脈 1. あり (不整脈の種類____) 2. なし 肺湿性ラ音 1. あり 2. なし 血圧 ____/____ mmHg 脈拍 ____/分 NYHA心機能分類 1. I 2. II 3. III 4. IV (必ず記入)				5. 心エコー図 (平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日) 検査時の調律 ____ 心拍数 ____/分 左室内径 LVDd ____ mm、LVDs ____ mm 左室壁厚 IVST ____ mm、LVPWT ____ mm 左房径 LAD ____ mm 右室径 RVD ____ mm 下大静脈径 IVCD ____ mm 左室駆出率 1. 正常 2. 低下 (____%) 局所壁運動低下 1. あり (部位: ____) 2. なし 心臓液貯留 1. あり 2. なし 拡張機能 E/A ____ DT ____ ms 僧帽弁逆流 ____ 度 その他 (____)			
2. 聴診所見 (平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日) 心音 III 音 (1. あり 2. なし) IV 音 (1. あり 2. なし) 心雑音 心雑音 1. あり 1) . 収縮期、2) 拡張期 2. なし				6. 心臓カテーテル検査 (平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日) 左室造影所見 壁運動低下 1. あり (左室駆出率 ____%) 2. なし 左室圧 ____/____ (拡張末期圧 ____) mmHg 肺動脈楔入圧 ____ mmHg 右室圧 ____/____ (拡張末期圧 ____) mmHg 大動脈圧 ____/____ (平均 ____) mmHg 肺動脈圧 ____/____ (平均 ____) mmHg 冠動脈造影所見 1. 正常 2. 異常 (____) 心筋生検所見 1. 正常 2. 異常 (____) 3. 未施行 (可能な限り心筋生検を行うこと)			
3. 胸部X線 (平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日) 心胸比 ____ % 肺野の異常 うっ血 1. あり 2. なし 胸水 1. あり 2. なし その他 1. あり (____) 2. なし				7. シンチグラム 1. 施行 (平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日) 2. 未施行 壁運動低下 1. あり (左室駆出率 ____%) 2. なし その他異常所見 (____)			
4. 心電図 (平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日) 洞調律 1. あり 2. なし 心拍数 ____/分 機軸度 ____ 度 心房細動 1. あり 2. なし 心室期外収縮 1. あり (Lown ____ 度) 2. なし 心室頻拍 1. あり 2. なし 伝導異常 1. あり 2. なし (1. SSS 2. I度房室ブロック 3. II度房室ブロック 4. III度房室 ブロック 5. 右脚ブロック 6. 左脚ブロック 7. 心室内伝導障 害) PQ時間 (____ msec) QRS時間 (____ msec) QT時間 (____ msec) 異常Q波 1. あり (____) 2. なし その他の異常 1. あり (____) 2. なし				8. 血液検査 (平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日) RBC ____ x10 ⁴ /mm ³ , Hb ____ g/dl, Ht ____ %, WBC ____ /mm ³ TP ____ g/dl, Alb ____ g/dl, GOT ____ IU/l, GPT ____ IU/l, LDH ____ IU/l, CK ____ IU/l, ALP ____ IU/l, BUN ____ mg/dl, Cr ____ mg/dl, UA ____ mg/dl, Na ____ mEq/l, K ____ mEq/l, Cl ____ mEq/l BS ____ mg/dl, CRP ____ mg/dl, ANP ____ pg/ml, BNP ____ pg/ml			

鑑別診断	以下の疾患を鑑別できること				
	(1) 虚血性心疾患 (2) 弁膜疾患・先天性心疾患 (3) 高血圧性心疾患 (4) 炎症性心筋疾患（心筋炎など） (5) 代謝性心筋疾患 (6) 全身性心筋疾患 (7) 神経・筋疾患（筋ジストロフィ含む） (8) 過敏性・中毒性疾患・産褥心				
治療法	使用薬剤等		治療効果		
	①ジギタリス	1. あり（薬品名・用量） 2. なし	1. 著効	2. 効果あり	3. 不変 4. 悪化 5. その他
	②利尿剤	1. あり（薬品名・用量） 2. なし	1. 著効	2. 効果あり	3. 不変 4. 悪化 5. その他
	③ACE阻害剤もしくはAII拮抗薬	1. あり（薬品名・用量） 2. なし	1. 著効	2. 効果あり	3. 不変 4. 悪化 5. その他
	④β遮断剤	1. あり（薬品名・用量） 2. なし	1. 著効	2. 効果あり	3. 不変 4. 悪化 5. その他
	⑤抗不整脈剤	1. あり（薬品名・用量） 2. なし	1. 著効	2. 効果あり	3. 不変 4. 悪化 5. その他
	⑥血管拡張剤	1. あり（薬品名・用量） 2. なし	1. 著効	2. 効果あり	3. 不変 4. 悪化 5. その他
	⑦カテコラミン	1. あり（薬品名・用量） 2. なし	1. 著効	2. 効果あり	3. 不変 4. 悪化 5. その他
	⑧その他薬剤	1. あり（薬品名・用量） 2. なし	1. 著効	2. 効果あり	3. 不変 4. 悪化 5. その他
	⑨補助循環	1. あり（期間） 2. なし	1. 著効	2. 効果あり	3. 不変 4. 悪化 5. その他
⑩心移植	1. あり（年月） 2. なし	1. 著効	2. 効果あり	3. 不変 4. 悪化 5. その他	
医療上の問題点					
【WISH入力不要】					
医療機関名		電話番号 () 記載年月日：平成 年 月 日			
医療機関所在地					
医師の氏名					

印

留意事項：

1. 原則として6ヶ月以内の資料に基づき記入のこと。ただし（スモン、遺伝子検査を要するもの）によってはこの限りではない。
2. 申請には、心電図、心エコー図、冠動脈造影のコピーを添付することが望ましい。
3. 心エコー図で十分計測可能な画像が得られない場合、左室造影あるいは心筋シンチグラフィで代替しても可とする。
4. 冠動脈造影は、原則的に必須とし、心内膜下心筋生検は心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。
5. 拡張相肥大型心筋症の場合も、拡張型心筋症に準じて記載する。