

表1 予後要因別スコア (数字がスコアを示す)

性	年齢		収縮期血圧 (mmHg)	
	スコア	範囲	スコア	範囲
女	0	≤21	0	47-53
	-2	22-23	1	54-58
男		24-26	2	≥59
		27	1	125-127
		28	0	128-144
		29-30	-1	145-151
		31	-2	152
		32-33	-3	153-154
		34	-4	155
		35-38	-5	156-157
		39-46	-4	158
				≥159
				10

血清クレアチニン (mg/dl)	
≤1.25	0
1.26	1
1.27	2
1.28	3
1.29	5
1.30	6
1.31	7
1.32	8
1.33	9
1.34	10
1.35	11
1.36	12

尿蛋白	尿潜血 (RBC/HPF)	血清総蛋白 (g/dl)	初回腎生検所見
(-), (+)	0	0	予後良好群
(+)	11	1-29	予後比較的
(++)	20	≥30	良好群
(+++)	24		予後比較的
			不良群
			予後不良群

RBC/HPF: red blood cells per high-power field.

表2 「合計スコア」別の4ないし7年間の慢性透析療法導入リスク予測値

合計スコア	導入リスク(%)		合計スコア	導入リスク(%)		合計スコア	導入リスク(%)		合計スコア	導入リスク(%)	
	4年	7年		4年	7年		4年	7年		4年	7年
-8	0.0	0.1	19	0.3	0.7	46	4.4	10.6	73	48.0	81.0
-7	0.0	0.1	20	0.3	0.8	47	4.8	11.6	74	52.0	84.1
-6	0.0	0.1	21	0.4	0.9	48	5.3	12.8	75	55.7	86.9
-5	0.0	0.1	22	0.4	1.0	49	5.9	14.0	76	59.3	89.4
-4	0.0	0.1	23	0.4	1.1	50	6.5	15.4	77	63.0	91.6
-3	0.0	0.1	24	0.5	1.2	51	7.1	16.8	78	66.6	93.6
-2	0.0	0.1	25	0.5	1.4	52	7.8	18.4	79	70.3	95.2
-1	0.0	0.1	26	0.6	1.5	53	8.6	20.2	80	73.8	96.5
0	0.0	0.1	27	0.7	1.7	54	9.5	22.0	81	77.3	97.5
1	0.0	0.1	28	0.7	1.8	55	10.4	24.0	82	80.6	98.3
2	0.1	0.1	29	0.8	2.0	56	11.5	26.2	83	83.6	98.9
3	0.1	0.2	30	0.9	2.2	57	12.6	28.5	84	86.5	99.3
4	0.1	0.2	31	1.0	2.5	58	13.8	31.0	85	89.0	99.6
5	0.1	0.2	32	1.1	2.7	59	15.1	33.6	86	91.3	99.8
6	0.1	0.2	33	1.2	3.0	60	16.6	36.4	87	93.3	99.9
7	0.1	0.2	34	1.3	3.3	61	18.2	39.4	88	94.9	99.9
8	0.1	0.2	35	1.5	3.7	62	19.9	42.5	89	96.3	100.0
9	0.1	0.3	36	1.6	4.0	63	21.7	45.8	90	97.4	100.0
10	0.1	0.3	37	1.8	4.4	64	23.7	49.1	91	98.2	100.0
11	0.1	0.3	38	2.0	4.9	65	25.9	52.6	92	98.8	100.0
12	0.1	0.4	39	2.2	5.4	66	28.2	56.2	93	99.3	100.0
13	0.2	0.4	40	2.4	6.0	67	30.6	59.9	94	99.6	100.0
14	0.2	0.5	41	2.7	6.6	68	33.2	63.5	95	99.8	100.0
15	0.2	0.5	42	3.0	7.2	69	36.0	67.2	96	99.9	100.0
16	0.2	0.6	43	3.3	7.9	70	38.9	70.8	97	99.9	100.0
17	0.2	0.6	44	3.6	8.7	71	42.0	74.4	98	100.0	100.0
18	0.3	0.7	45	4.0	9.6	72	45.3	77.8	≥99	100.0	100.0

Mininum risk (0.0-0.9%)  
 Low risk (1.0-4.9%)  
 Moderate risk (5.0-19.9%)  
 High risk (20.0-59.9%)  
 Very high risk (60.0-100.0%)

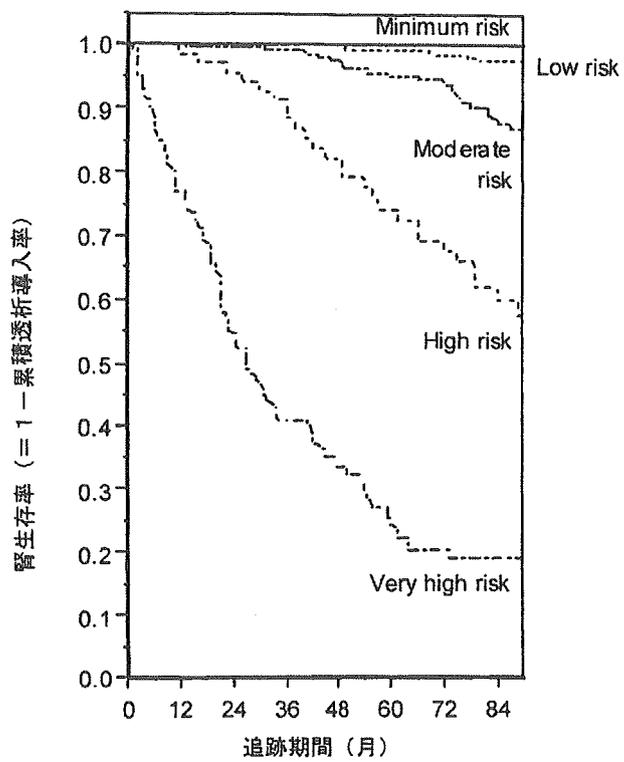


図1 各リスクカテゴリーごとの Kaplan-Meier 腎生存曲線

## わが国の肥大型心筋症の予後と予後要因

— 全国疫学調査 5 年後の予後調査より —

中川 秀昭、三浦 克之、アリ・ナセルモアッデリ、曾山 善之、森河 裕子  
（金沢医科大学・健康増進予防医学）、松森 昭（京都大学大学院・医学研究科・  
循環病態学）、北畠 颯（前・北海道大学大学院・医学研究科・循環病態学）、  
稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）

### 研究要旨

わが国の肥大型心筋症患者の予後（5年生存率）および予後規定要因を明らかにするために、1999年実施の全国疫学調査2次調査対象症例の5年後の予後調査を実施した。全国疫学調査2次調査症例2,134例のうち医療機関からの協力が得られた1,605例について5年後の予後を追跡した。原則として医療機関からの予後情報の提供を受けたが、追跡中断例では市町村への住民票請求により生死の確認を行った。追跡を行った1,605例中、追跡期間中に241例が死亡し、全体での5年生存率は84%であった。1998年中に初めて診断された342例での5年生存率は86%であった。予後関連要因に関する単変量解析においては、患者の加齢、低い肥満度、糖尿病既往、高いNYHA分類、心房細動、左脚ブロック、心尖部肥大がない、高い心胸比、低い左室駆出率、病床数が少ない病院が、予後不良の要因であった。重要な要因をモデルに含むCox比例ハザードモデルによる多変量解析では、患者の加齢、高いNYHA分類、左脚ブロック、心尖部肥大がない、高い心胸比、低い左室駆出率が、互いに独立して有意に高いハザード比を示し、予後不良要因と考えられた。中でも低い左室駆出率と高い心胸比との関連が最も強く、左室駆出率の1標準偏差低下あたりの多変量調整ハザード比は1.42（95%信頼区間 1.20-1.69）、心胸比の1標準偏差上昇あたりのハザード比は1.61（95%信頼区間 1.26-2.05）であった。医療機関による偏りのないわが国での本症患者の予後が明らかになった。わが国での本症予後は欧米からの報告とほぼ同様と考えられた。予後要因の中では、左室駆出率低下と心胸比上昇がそれぞれ独立して重要な予後予測要因であると考えられた。

### A. 研究目的

肥大型心筋症は原因不明の心筋疾患であり、重症例では突然死や心不全を引き起こすため、本症の克服は社会的な課題でもある。わが国における

肥大型心筋症患者の予後については、厚生省特発性心筋症研究班が1983年に報告して以来<sup>1)</sup>、全国規模でわが国を代表するデータを示したものはなかった。したがってここ20年来でわが国での本症患者の予後がどの程度改善したのかについては明

らかになっておらず、特に病院規模などによる偏りのない全国レベルでの調査が必要であった。また大規模な予後調査がないため、わが国の近年の本症患者の予後規定要因や治療内容による予後の違いも十分明らかになっていない。

全国患者数推定および臨床疫学像を明らかにするために1999年に厚生省特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査では、2次調査において2,134例の本症患者の検査・治療等の諸データが得られている<sup>2)6)</sup>。そこで、2003年末にて調査実施後5年を経過するにあたり、わが国の本症患者の予後の現状および予後規定要因を明らかにすることを目的として、2次調査報告症例を対象とした5年後の予後調査を実施した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

1999年に厚生労働科学研究特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査の第2次調査（臨床疫学像調査）において調査された1998年受診の肥大型心筋症患者を対象とし、2003年末現在の予後を確認した。全国疫学調査2次調査では肥大型心筋症患者2,134例が約210診療科から報告されたが、このうち予後調査への協力を表明した医療機関における計1,605例を調査対象とした。

### 2. 実施可能性調査および本調査

予後調査への協力可能性調査を郵送にて各2次調査報告医療機関宛てに行った。未回答機関に対しては催促を2回行った。各医療機関に対しては調査方法の説明と該当症例数、前回報告担当者名を提示した。

次に、実施可能性調査で協力を表明した医療機関に対し郵送にて1999年報告症例の予後調査を実施した。調査では2003年末現在の予後を確認した。調査項目は高い協力率・回収率を得るため、予後を知るための必要最小限にとどめ、①最終生存確認年月、②生死の別、③死亡している場合は死因、④転院者・通院中止者の住所（住民基本台帳、住民票を利用しての生死の確認のため）とした。転院者・通院中止者で追跡が中断されている症例については、市町村への住民票請求による生死の確認を行った。

### 3. 倫理的配慮

研究計画全体として、①特定疾患の疫学研究班における特発性心筋症予後調査主任研究者の中川秀昭が所属する金沢医科大学倫理委員会、および②特発性心筋症調査研究班（臨床班）の予後調査主任研究者である松森昭が所属する京都大学医学部倫理委員会の2つの倫理審査委員会の承認を得た。

本調査は1999年に全国患者数を把握するために実施した全国疫学調査の2次調査資料報告症例について予後調査を実施するものだが、当該調査から5年を経っており、かつ多人数を対象としているため、現時点で対象者全員からインフォームドコンセントをとるのは困難である。そこで「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）に基づいて、以下のような倫理的配慮を行った。①倫理審査委員会の承認：研究全体の実施計画に関して、研究を遂行する金沢医科大学、京都大学の2大学倫理委員会の承認を得る。②資料の匿名化：2次調査票は、個人識別情報のファイルAと臨床症状に関するファイルBとに分割し、ファイルAを基に予後調査を実施する。個人情報管理者を研究グループ外の金沢大学医学部保健学科の城戸照彦教授に依頼する。ファイルAを含めた研

研究班が所持する個人情報関連資料すべては個人情報管理者が管理し、調査事務局（金沢医科大学）にはおかない。個人情報管理者から調査医療機関に対して、予後調査用の調査用紙を発送する。研究班研究者が入手できる予後情報は匿名化され、個人情報の保護は担保される。③研究計画、研究結果の公表：本研究の方法は倫理的配慮も含めて、研究成果と一緒に広く社会に公表する。

#### 4. データ解析

ベースラインの各種予後要因のカテゴリごとに Kaplan-Meier 法で5年間の生存率曲線および5年生存率を算出し、カテゴリ間の生存率の有意差を log-rank test にて検定した。さらに、各種予後要因のカテゴリ別の多変量調整ハザード比を Cox 比例ハザードモデルにて算出した。性・年齢のみ調整したモデルと、重要な要因を同時に含む多変量調整モデルを検討した。

### C. 研究結果

追跡を行った 1,605 例中、追跡期間中に 241 例が死亡し、全体での 5 年生存率は 84%であった。1998 年中に初めて診断された 342 例での 5 年生存率は 86%であった。

追跡開始時点の各種要因の状況を表 1 に示す。女性の割合は 30.3%で、60 歳以上は 57.1%を占めた。90%以上の症例が NYHA 分類の I か II であった。予後関連要因に関する単変量解析 (log-rank test) においては、患者の加齢、低い肥満度、糖尿病既往、高い NYHA 分類、心房細動、左脚ブロック、心尖部肥厚がない、高い心胸比、低い左室駆出率、病床数が少ない病院が、統計学的に有意な予後不良の要因であった (表 1)。

性・年齢を調整した各種予後要因のハザード比を表 2 に示す。BMI20 未満の症例は、20-25 の症例

に比べて 2 倍以上のハザード比を示した。糖尿病の既往は有意に予後不良であった。NYHA 分類 I に比べて、III は 4 倍以上、IV は 6 倍以上予後不良であった。心房細動のハザード比は 1.82 で有意であった。左脚ブロックのハザード比は 3 倍以上であった。心尖部肥厚のある症例は有意に予後良好であった。心胸比は上昇とともに予後不良となり、50%未満に比べ 60%以上では 3.80 倍となった。左室駆出率も低下とともに予後不良となり、80%以上に比べ、60%未満で 2.01 倍、50%未満で 4.70 倍と予後不良であった。病院規模では、大学病院の症例の予後が良好であった。

重要な 11 要因全てをモデルに含む Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、患者の加齢、高い NYHA 分類、左脚ブロック、心尖部肥厚がない、高い心胸比、低い左室駆出率が、互いに独立して有意に高いハザード比を示し、予後不良要因と考えられた (表 3)。Wald 統計量を見ると、中でも低い左室駆出率と高い心胸比との関連が最も強く、左室駆出率の 1 標準偏差 (13%) 低下あたりの多変量調整ハザード比は 1.42 (95%信頼区間 1.20-1.69)、心胸比の 1 標準偏差 (6.2%) 上昇あたりのハザード比は 1.61 (95%信頼区間 1.26-2.05) であった。

### D. 考察

わが国における肥大型心筋症患者の予後については、厚生省特発性心筋症研究班が 1983 年に報告して以来<sup>1)</sup>、全国規模でわが国を代表するデータを示したものはなかった。したがってここ 20 年来でわが国での本症症例の予後がどの程度改善したのかについては明らかになっていなかった。また 1983 年の調査でも対象となったのは研究班班員が所属する大学病院および規模の大きな公立病院であり、中小の医療機関における症例を含めたわが

国における本症症例の予後を明らかにしたのは初めてのことといえる。また、医療機関において予後不明であった症例について、市町村への住民票請求を活用して高い追跡率が得られたのは、疫学研究班と臨床研究班との初めての共同研究によるものであり、偏りがなく、精度の高い予後が明らかになったと言える。

本研究で5年生存率が84%であり、年間死亡率が2.2%から3.2%であったが、これは近年の欧米からの報告とほぼ同程度であり<sup>7,8)</sup>、わが国の本症患者の予後は欧米並みといえる。

本研究で心胸比は他の要因とは独立して強い予後予測因子であった。特に心胸比60%以上で予後不良であったが、これまで心胸比による予後予測について報告したものは少なく、貴重な知見である。また、左室駆出率低下も独立した強い予測因子であった。これについても、従来心臓超音波検査が一般的でなかったためか報告はあまり見られず、今後重要な指標となると考えられる。これらはNYHA分類による心不全症状の有無とは独立した要因であることが重要である。

心尖部肥厚が良好な予後と関連することは欧米からも報告があったが、わが国でも同様であった。一方、心室中隔厚が有意な予後予測要因とならなかったことは、欧米からの報告と食い違っている。また、心房細動による予後悪化についてはすでに報告があったが<sup>9)</sup>、われわれの分析では他の要因を調整した場合有意な要因とはならなかった。

以上、いくつかの新たな独立した予後予測要因が明らかになったとともに、従来指摘されていたいくつかの要因は予後との関連を示さなかった。メカニズムは不明であるが、アジア系民族における肥大型心筋症が欧米白人におけるものと若干異なる可能性がある。一方、今回の検討では死因について検討されていないこと、また、治療内容が考慮されていないことなどの限界がある。さらに

詳細な分析を進める予定である。

## E. 結論

医療機関による偏りのないわが国での本症患者の予後が明らかになった。わが国での本症予後は欧米からの報告とほぼ同様と考えられた。予後要因の中では、左室駆出率低下と心胸比上昇がそれぞれ独立して重要な予後予測要因であると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

未発表

### 2. 学会発表

三浦克之、中川秀昭、松森昭. 肥大型心筋症患者の5年生存率および予後要因に関する全国疫学調査. 第70回日本循環器学会総会, 2006年3月(名古屋)(予定)

## I. 知的財産の出願・登録状況

なし

## 参考文献

- 1) 河合忠一、ほか：特発性心筋症の予後調査。厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和57年度研究報告集。1983; 63-66.
- 2) 中川秀昭、森河裕子、三浦克之、篠山重威、松森昭、中山登美子、玉腰暁子、大野良之、川村孝. 特発性心筋症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患調査研究事業. 特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績集(主任研究者

- 稲葉裕). 2000; 49-54.
- 3) 中川秀昭、三浦克之、森河裕子、篠山重威、松森昭、玉腰暁子、大野良之、川村孝. 特発性心筋症の臨床疫学像—全国疫学調査2次調査より—. 厚生科学研究特定疾患調査研究事業. 特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績集(主任研究者稲葉裕). 2001; 97-103.
  - 4) 松森昭、長谷川浩二、篠山重威、中川秀昭、森河裕子、三浦克之. 特発性心筋症の全国疫学調査. 厚生科学研究特定疾患調査研究事業. 特発性心筋症調査研究班平成12年度研究報告集(班長篠山重威). 2001; 40-60.
  - 5) Miura K, Nakagawa H, Morikawa Y, Sasayama S, Matsumori A, Hasegawa K, Ohno Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart* 2002; 87:126-130.
  - 6) Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, Sato Y, Nakagawa H, Morikawa Y, Miura K, Ohno Y, Inaba Y, Sasayama S. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66(4):323-336.
  - 7) Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:882-888.
  - 8) Dimitrow PP, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz k, Dubiel JS. Sex-based comparison of survival in referred patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med* 2004;117:65-66.
  - 9) Olivotto I, Cecchi F, CaseySA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.

表 1. わが国の肥大型心筋症患者における、各種要因の分布と、要因カテゴリ別の 5 年生存率（全国疫学調査成績）

	対象数	(%)	死亡数	5年 生存率	p 値 (log-rank test)
性					
男	1118	(69.7)	156	0.85	
女	487	(30.3)	85	0.81	0.056
年齢 (歳)					
<30	157	(9.9)	15	0.90	
30~59	531	(33.1)	46	0.91	
≥60	917	(57.1)	180	0.80	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
<20	182	(14.0)	42	0.76	
20-24.9	733	(56.3)	101	0.86	
≥25	387	(29.7)	47	0.87	<0.001
家族歴					
あり	207	(16.9)	28	0.86	
なし	1015	(83.1)	145	0.85	0.784
高血圧					
あり	456	(31.2)	76	0.83	
なし	1005	(68.8)	144	0.85	0.287
糖尿病					
あり	131	(8.9)	32	0.74	
なし	1332	(91.1)	197	0.84	0.002
飲酒歴					
あり	475	(36.3)	81	0.82	
なし	832	(63.7)	125	0.84	0.375
喫煙歴					
あり	535	(39.3)	77	0.85	
なし	825	(60.7)	128	0.84	0.573
NYHA 分類					
I	908	(65.3)	101	0.88	
II	406	(29.2)	72	0.81	
III	62	(4.5)	28	0.53	
IV	14	(1.0)	7	0.43	<0.001
心調律					
正常洞調律	1347	(91.4)	183	0.86	
心房細動	113	(7.7)	29	0.73	
心房粗動	13	(0.9)	4	0.68	<0.001

左室側高電位					
あり	1021	(68.9)	151	0.84	
なし	461	(31.1)	65	0.85	0.843
左脚ブロック					
あり	45	(3.3)	15	0.66	
なし	1303	(96.7)	185	0.85	<0.001
心尖部肥厚					
あり	532	(41.1)	61	0.88	
なし	763	(58.9)	122	0.83	0.018
心胸比 (%)					
<50	353	(26.7)	28	0.92	
50~54	484	(36.7)	61	0.87	
55~59	283	(21.4)	44	0.83	
≥60	200	(15.2)	62	0.68	<0.001
左室駆出率 (%)					
<50	67	(5.9)	29	0.56	
50~59	88	(7.8)	19	0.77	
60~69	243	(21.5)	33	0.85	
70~79	439	(38.9)	57	0.86	
≥80	292	(25.9)	33	0.88	<0.001
心室中隔厚 (mm)					
<11	145	(9.8)	20	0.85	
11~15	540	(36.5)	69	0.87	
16~20	476	(32.1)	78	0.83	
21~25	208	(14.0)	37	0.81	
≥26	112	(7.6)	19	0.82	0.284
医療機関の病床数					
<299	140	(8.9)	28	0.79	
300~399	93	(5.9)	20	0.78	
400~499	121	(7.7)	14	0.88	
≥500	360	(22.8)	67	0.81	
大学病院	867	(54.8)	109	0.87	0.005
診断後経過年数 (年)					
<1	463	(30.6)	65	0.84	
1~1.9	116	(7.7)	17	0.85	
2~2.9	144	(9.5)	18	0.87	
3~3.9	97	(6.4)	17	0.82	
4~4.9	97	(6.4)	15	0.84	
5~9.9	312	(20.6)	45	0.85	
≥10	283	(18.7)	54	0.80	0.544

表 2. わが国の肥大型心筋症患者における各種要因カテゴリ別の総死亡ハザード比 (Cox 比例ハザードモデルによる) (全国疫学調査成績)

	粗ハザード比 (95%信頼区間)	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)
性		
男	1	1
女	1.29 (0.99-1.68)	1.22 (0.93-1.59)*
年齢 (歳)		
<30	1	1
30~59	0.68 (0.49-1.58)	0.92 (0.51-1.66) †
≥60	2.10 (1.24-3.54)	2.15 (1.27-3.64) †
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
<20	1.89 (1.32-2.70)	2.32 (1.61-3.34)
20-24.9	1	1
≥25	0.88 (0.62-1.24)	0.93 (0.66-1.31)
家族歴		
あり	0.94 (0.63-1.42)	1.18 (0.78-1.79)
なし	1	1
高血圧		
あり	1.16 (0.88-1.53)	0.95 (0.72-1.26)
なし	1	1
糖尿病		
あり	1.80 (1.24-2.61)	1.64 (1.12-2.39)
なし	1	1
飲酒歴		
あり	1.13 (0.86-1.50)	1.20 (0.87-1.65)
なし	1	1
喫煙歴		
あり	0.92 (0.96-1.22)	0.92 (0.67-1.26)
なし	1	1
NYHA 分類		
I	1	1
II	1.65 (1.22-2.23)	1.51 (1.11-2.05)
III	5.17 (3.40-7.89)	4.71 (3.08-7.19)
IV	9.04 (4.19-19.5)	6.27 (2.84-13.9)
心調律		
正常洞調律	1	1
心房細動	2.14 (1.45-3.17)	1.82 (1.22-2.70)
心房粗動	2.30 (0.85-6.20)	1.97 (0.73-5.31)
左室側高電位		
あり	1.03 (0.77-1.38)	0.98 (0.73-1.31)
なし	1	1

左脚ブロック		
あり	2.76 (1.63-4.68)	3.11 (1.83-5.27)
なし	1	1
心尖部肥厚		
あり	0.69(0.51-0.94)	0.66(0.48-0.89)
なし	1	1
心胸比 (%)		
<50	1	1
50~54	1.59 (1.01-2.48)	1.46 (0.93-2.29)
55~59	2.06 (1.28-3.30)	1.80 (1.12-2.91)
≥60	4.50 (2.88-7.03)	3.80 (2.37-6.08)
左室駆出率 (%)		
≥80	1	1
70~79	1.16 (0.75-1.78)	1.13 (0.73-1.73)
60~69	1.25 (0.77-2.03)	1.22 (0.75-1.98)
50~59	2.18 (1.24-3.84)	2.01 (1.14-3.54)
<50	4.80 (2.91-7.90)	4.70 (2.82-7.76)
心室中隔厚 (mm)		
<11	1	1
11~15	0.91 (0.55-1.50)	0.74 (0.45-1.21)
16~20	1.19 (0.73-1.95)	1.00 (0.61-1.64)
21~25	1.34 (0.78-2.31)	1.16 (0.67-1.99)
≥26	1.28 (0.68-2.40)	1.31 (0.70-2.46)
医療機関の病床数		
<299	1	1
300-399	1.01 (0.57-1.80)	1.08 (0.61-1.91)
400-499	0.55 (0.29-1.04)	0.60 (0.32-1.15)
≥500	0.88 (0.56-1.36)	0.90 (0.60-1.40)
大学病院	0.57 (0.38-0.87)	0.64 (0.42-0.97)
診断後経過年数 (年)		
<1	1	1
1~1.9	0.97 (0.57-1.65)	1.02 (0.60-1.75)
2~2.9	0.80 (0.47-1.35)	0.83 (0.49-1.41)
3~3.9	1.14 (0.67-1.95)	1.29 (0.76-2.21)
4~4.9	1.00 (0.57-1.75)	0.99 (0.56-1.74)
5~9.9	0.92 (0.63-1.35)	0.98 (0.67-1.44)
≥10	1.30 (0.91-1.87)	1.30 (0.91-1.88)

\* 年齢のみ調整

† 性のみ調整

表 3. わが国の肥大型心筋症患者における総死亡に関する多変量調整ハザード比 (Cox 比例ハザードモデルによる) (全国疫学調査成績)

	多変量調整ハザード比 * (95%信頼区間)	Wald 統計量	p 値
性			
男	1		
女	0.77 (0.46-1.30)	1.0	0.324
年齢			
1 歳上昇あたり	1.02 (1.01-1.04)	8.2	0.004
糖尿病			
あり	1.03 (0.47-2.28)	<0.1	0.941
なし	1		
NYHA 分類			
I	1		
II	1.19 (0.74-1.94)	0.5	0.472
III	3.41 (1.75-6.67)	12.9	<0.001
IV	2.85 (0.87-9.39)	3.0	0.084
心調律			
正常洞調律	1		
心房細動	1.36 (0.75-2.46)	1.0	0.306
心房粗動	0.62 (0.16-2.30)	0.5	0.471
左脚ブロック			
あり	3.14 (1.28-7.71)	6.2	0.013
なし	1		
心尖部肥厚			
あり	0.58 (0.36-0.92)	5.4	0.021
なし	1		
心胸比 †			
1 標準偏差(6.2%)上昇	1.61 (1.26-2.05)	14.4	<0.001
BMI †			
1 標準偏差(3.4 kg/m <sup>2</sup> )上昇	0.80 (0.63-1.01)	3.7	0.056
心室中隔厚 †			
1 標準偏差(5.8mm)上昇	1.15 (0.94-1.40)	1.9	0.163
左室駆出率 †			
1 標準偏差(13%)低下	1.42 (1.20-1.69)	16.4	<0.001

\* 全ての変数を同時に含むモデルにおけるハザード比

† 各変数の 1 標準偏差上昇または低下あたりのハザード比

## わが国の拡張型心筋症の予後と予後要因

－全国疫学調査 5 年後の予後調査より－

中川 秀昭、三浦 克之、アリ・ナセルモアッデリ、曾山 善之、森河 裕子  
（金沢医科大学・健康増進予防医学）、松森 昭（京都大学大学院・医学研究科・  
循環病態学）、北畠 顕（前・北海道大学大学院・医学研究科・循環病態学）、  
稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）

### 研究要旨

わが国の拡張型心筋症患者の予後（5年生存率）および予後規定要因を明らかにするために、1999年実施の全国疫学調査2次調査対象症例の5年後の予後調査を実施した。全国疫学調査2次調査症例1,932例のうち医療機関からの協力が得られた1,554例について5年後の予後を追跡した。原則として医療機関からの予後情報の提供を受けたが、追跡中断例では市町村への住民票請求により生死の確認を行った。追跡を行った1,554例中、追跡期間中に420例が死亡し、全体での5年生存率は73%であった。1998年中に初めて診断された390例での5年生存率は78%であった。予後関連要因に関する単変量解析においては、患者の加齢、低い肥満度、高いNYHA分類、左胸ブロック、高い心胸比、高い左室拡張期径、高い左室径指数、低い左室駆出率、長い診断後経過年数が、予後不良の要因であった。重要な要因をモデルに含むCox比例ハザードモデルによる多変量解析では、男性、患者の加齢、家族歴、高い左室径指数、低い左室駆出率が、互いに独立して有意に高いハザード比を示し、予後不良要因と考えられた。左室径係数の1標準偏差上昇あたりの多変量調整ハザード比は1.33（95%信頼区間1.07-1.65）、左室駆出率の1標準偏差低下あたりのハザード比は1.26（95%信頼区間1.02-1.55）であった。以前のわが国からの報告と比べると、本症の予後はかなり改善してきていると考えられた。また、医療機関による偏りのないわが国での本症患者の予後が明らかになった。予後要因の中では、左室径と左室駆出率がそれぞれ独立して有用な予後予測要因であると考えられた。

### A. 研究目的

拡張型心筋症は原因不明の心筋疾患であり、重症例では致死的であり、心臓移植の対象にもなるため、本症の克服は社会的な課題でもある。わが国における拡張型心筋症患者の予後については、

厚生省特発性心筋症研究班が1983年に報告して以来<sup>1)</sup>、全国規模でわが国を代表するデータを示したものはなかった。したがってここ20年来でわが国での本症患者の予後がどの程度改善したのかについては明らかになっておらず、特に病院規模などによる偏りのない全国レベルでの調査が必要であ

った。また大規模な予後調査がないため、わが国の近年の本症患者の予後規定要因や治療内容による予後の違いも十分明らかになっていない。

全国患者数推定および臨床疫学像を明らかにするために1999年に厚生省特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査では、2次調査において1,932例の本症患者の検査・治療等の諸データが得られている<sup>2)6)</sup>。そこで、2003年末にて調査実施後5年を経過するにあたり、わが国の本症患者の予後の現状および予後規定要因を明らかにすることを目的として、2次調査報告症例を対象とした5年後の予後調査を実施した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

1999年に厚生労働科学研究特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査の第2次調査（臨床疫学像調査）において調査された1998年受診の肥大型心筋症患者を対象とし、2003年末現在の予後を確認した。全国疫学調査2次調査では肥大型心筋症患者1,932例が約220診療科から報告されたが、このうち予後調査への協力を表明した医療機関における計1,554例を調査対象とした。

### 2. 実施可能性調査および本調査

予後調査への協力可能性調査を郵送にて各2次調査報告医療機関宛てに行った。未回答機関に対しては催促を2回行った。各医療機関に対しては調査方法の説明と該当症例数、前回報告担当者名を提示した。

次に、実施可能性調査で協力を表明した医療機関に対し郵送にて1999年報告症例の予後調査を实

施した。調査では2003年末現在の予後を確認した。調査項目は高い協力率・回収率を得るため、予後を知るための必要最小限にとどめ、①最終生存確認年月、②生死の別、③死亡している場合は死因、④転院者・通院中止者の住所（住民基本台帳、住民票を利用しての生死の確認のため）とした。転院者・通院中止者で追跡が中断されている症例については、市町村への住民票請求による生死の確認を行った。

### 3. 倫理的配慮

研究計画全体として、①特定疾患の疫学調査研究班における特発性心筋症予後調査主任研究者の中川秀昭が所属する金沢医科大学倫理委員会、および②特発性心筋症調査研究班（臨床班）の予後調査主任研究者である松森昭が所属する京都大学医学部倫理委員会の2つの倫理審査委員会の承認を得た。

本調査は1999年に全国患者数を把握するために実施した全国疫学調査の2次調査資料報告症例について予後調査を実施するものだが、当該調査から5年を経っており、かつ多人数を対象としているため、現時点で対象者全員からインフォームドコンセントをとるのは困難である。そこで「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）に基づいて、以下のような倫理的配慮を行った。①倫理審査委員会の承認：研究全体の実施計画に関して、研究を遂行する金沢医科大学、京都大学の2大学倫理委員会の承認を得る。②資料の匿名化：2次調査票は、個人識別情報のファイルAと臨床症状に関するファイルBとに分割し、ファイルAを基に予後調査を実施する。個人情報管理者を研究グループ外の金沢大学医学部保健学科の城戸照彦教授に依頼する。ファイルAを含めた研究班が所持する個人情報関連資料すべては個人情報管理者が管理し、調査事務局（金沢医科大学）

にはおかない。個人情報管理者から調査医療機関に対して、予後調査用の調査用紙を発送する。研究班研究者が入手できる予後情報は匿名化され、個人情報の保護は担保される。③研究計画、研究結果の公表：本研究の方法は倫理的配慮も含めて、研究成果と一緒に広く社会に公表する。

#### 4. データ解析

ベースラインの各種予後要因のカテゴリごとに Kaplan-Meier 法で5年間の生存率曲線および5年生存率を算出し、カテゴリ間の生存率の有意差を log-rank test にて検定した。さらに、各種予後要因のカテゴリ別の多変量調整ハザード比を Cox 比例ハザードモデルにて算出した。性・年齢のみ調整したモデルと、重要な要因を同時に含む多変量調整モデルを検討した。

### C. 研究結果

追跡を行った 1,554 例中、追跡期間中に 420 例が死亡し、全体での 5 年生存率は 73%であった。1998 年中に初めて診断された 390 例での 5 年生存率は 78%であった。

追跡開始時点の各種要因の状況を表 1 に示す。女性の割合は 30.3%で、60 歳以上は 57.1%を占めた。90%以上の症例が NYHA 分類の I か II であった。予後関連要因に関する単変量解析 (log-rank test) においては、患者の加齢、低い肥満度、高い NYHA 分類、左脚ブロック、高い心胸比、高い左室拡張期径、高い左室径指数、低い左室駆出率、長い診断後経過年数が、統計学的に有意な予後不良の要因であった (表 1)。

性・年齢を調整した各種予後要因カテゴリ別の総死亡ハザード比を表 2 に示す。BMI は高いほど予後が良好になる傾向を示した。拡張型心筋症の家族歴は有意にハザード比を上げた。高血圧、糖

尿病の有無、飲酒、喫煙との関連は認めなかった。NYHA 分類 I に比べて、III、IV では約 3 倍予後不良であった。心房細動存在はハザード比を下げた。左脚ブロックは有意にハザード比を上げた。心胸比は上昇とともに予後不良となり、50%未満に比べ 60%以上では 1.95 倍となった。左室拡張期径は有意な関連がなかったが、身長を加味した左室径指数 (LVD index) は上昇とともに予後不良となり、32mm/m<sup>2</sup> 未満に比べ、37mm/m<sup>2</sup> では 2 倍以上、47mm/m<sup>2</sup> 以上では 3.68 倍予後不良となった。左室駆出率も低下とともに予後不良となり、50%以上に比べ、30%未満で 2.46 倍、20%未満で 3.11 倍と予後不良であった。病院規模と夜ごとの関連は認めなかった。

重要な 10 要因全てをモデルに含む Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、性、患者の加齢、家族歴、高い NYHA 分類、高い左室径指数、低い左室駆出率が、互いに独立して有意に高いハザード比を示し、予後不良要因と考えられた (表 3)。Wald 統計量を見ると、性、年齢以外では高い左室径指数と低い左室駆出率との関連が強く、左室径係数の 1 標準偏差 (10.6mm/m<sup>2</sup>) 上昇あたりの多変量調整ハザード比は 1.33 (95%信頼区間 1.07-1.65)、左室駆出率の 1 標準偏差 (12.7%) 低下あたりのハザード比は 1.26 (95%信頼区間 1.02-1.55) であった。

### D. 考察

わが国における拡張型心筋症患者の予後については、厚生省特発性心筋症研究班が 1983 年に報告して以来<sup>1)</sup>、全国規模でわが国を代表するデータを示したものはなかった。したがってここ 20 年来でわが国での本症症例の予後がどの程度改善したのかについては明らかになっていなかった。また 1983 年の調査でも対象となったのは研究班班員が

所属する大学病院および規模の大きな公立病院であり、中小の医療機関における症例を含めたわが国における本症症例の予後を明らかにしたのは初めてのことといえる。また、医療機関において予後不明であった症例について、市町村への住民票請求を活用して高い追跡率が得られたのは、疫学研究班と臨床研究班との初めての共同研究によるものであり、偏りがなく、精度の高い予後が明らかになったと言える。

1983年のわが国の特発性心筋症研究班による報告<sup>1)</sup>では、昭和49年に15施設から報告された603例を追跡し、5年生存率は54%と報告されている。また、そのうち新症例の5年生存率は69%であった。そのほかわが国からの報告では1987年のOgasawaraらの報告<sup>7)</sup>における5年生存率53%、1989年のKogaらの報告<sup>8)</sup>における5年生存率51%などがある。いずれの報告からの数値よりも、今回の検討による5年生存率はかなり良好になっている。その要因としては、もちろん治療法の進歩が挙げられるが、そのほかに、検診の普及により自覚症状のない段階での発見が増えたことや、心臓超音波検査の普及により偶然発見される症例が多くなったこともあるだろう。また、今回の調査対象医療機関は中小の医療機関も含まれており、重量例の多い大学病院を中心とした従来との報告に比べて軽症例が多く含まれている可能性もある。

しかし、1983年の研究班の報告を詳細に見てみると、NYHA分類別の5年生存率もかなり改善していることが分かる。1983年報告ではNYHA分類Iで77%、IIで66%、IIIで61%、IVで54%であり、今回の報告では特にIとIVで10%程度上昇している。近年の治療法の向上の効果といえよう。

今回の結果を欧米からの報告と比較するとどうであろうか。1960年代、1970年代の欧米からの本症患者の予後の報告では、5年生存率は50%前後であったが、1980年代以降の報告では80%前後に向

上している<sup>9-11)</sup>。この予後の向上については、治療の進歩とともに、軽症患者の発見増加も挙げられているが、今回の日本人における予後と欧米における予後は、ほぼ同レベルと考えて良いだろう。

予後要因については、これまでの欧米からの報告においても、また、1983年の特発性心筋症研究班の報告においても、心胸比との強い関連が報告されており、今回の結果と同様であった。また、心臓超音波検査の普及により、欧米では左室駆出率の強い予後予測能が報告されているが、今回われわれの分析においてもこれが示された。NYHA分類の予後予測能についても同様である。

年齢がより若いこと、および、女性であることで予後が良好であることが従来から報告されているが、今回の分析では特に多変量調整モデルにおいて女性の予後が良好であることが示された。

一方、今回の検討では死因について検討されていないこと、また、治療内容が考慮されていないことなどの限界がある。さらに詳細な分析を進める予定である。

## E. 結論

以前のわが国からの報告と比べると、拡張型心筋症患者の予後はかなり改善してきていると考えられた。また、医療機関による偏りのないわが国での本症患者の予後が明らかになった。予後要因の中では、性と年齢に加え、左室径と左室駆出率がそれぞれ独立して有用な予後予測要因であると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表 未発表

## 2. 学会発表

中川秀昭、三浦克之、松森昭. 拡張型心筋症患者の5年生存率および予後要因に関する全国疫学調査. 第70回日本循環器学会総会, 2006年3月(名古屋)(予定)

## I. 知的財産の出願・登録状況

なし

## 参考文献

- 1) 河合忠一、ほか：特発性心筋症の予後調査. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和57年度研究報告集. 1983; 63-66.
- 2) 中川秀昭、森河裕子、三浦克之、篠山重威、松森昭、中山登美子、玉腰暁子、大野良之、川村孝. 特発性心筋症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患調査研究事業. 特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績集(主任研究者稲葉裕). 2000; 49-54.
- 3) 中川秀昭、三浦克之、森河裕子、篠山重威、松森昭、玉腰暁子、大野良之、川村孝. 特発性心筋症の臨床疫学像—全国疫学調査2次調査より—. 厚生科学研究特定疾患調査研究事業. 特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績集(主任研究者稲葉裕). 2001; 97-103.
- 4) 松森昭、長谷川浩二、篠山重威、中川秀昭、森河裕子、三浦克之. 特発性心筋症の全国疫学調査. 厚生科学研究特定疾患調査研究事業. 特発性心筋症調査研究班平成12年度研究報告集(班長篠山重威). 2001; 40-60.
- 5) Miura K, Nakagawa H, Morikawa Y, Sasayama S, Matsumori A, Hasegawa K, Ohno Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart* 2002; 87:126-130.
- 6) Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, Sato Y, Nakagawa H, Morikawa Y, Miura K, Ohno Y, Inaba Y, Sasayama S. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66(4):323-336.
- 7) Ogasawara S, Sekiguchi M, Hiroe M, et al. Prognosis of dilated cardiomyopathy: from a retrospective to a prospective study employing multivariate analysis. *Jpn Circ J* 1987; 51: 699-706.
- 8) Koga Y, Ogata M, Kihara K, Tsubaki K, Toshima H. Sudden death in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1989; 53: 1546-1556.
- 9) DeGuzman GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-1575.
- 10) Komajda M, Jais JP, Reeve F, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 824-831.
- 11) Segrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh BJ. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: a population-based study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 117-123.

表 1. わが国の拡張型心筋症患者における、各種要因の分布と、要因カテゴリ別の 5 年生存率（全国疫学調査成績）

	対象 数	(%)	死亡 数	5 年生存率	p 値 (log-rank test)
性					
男	1128	(72.6)	315	0.71	
女	426	(27.4)	105	0.74	0.229
年齢 (歳)					
<30	96	(6.2)	20	0.77	
30-59	668	(43.0)	130	0.80	
≥60	790	(50.8)	270	0.64	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
<20	268	(22.0)	96	0.62	
20-24.9	654	(53.6)	178	0.71	
≥25	298	(24.4)	64	0.77	<0.001
家族歴					
あり	87	(6.9)	29	0.64	
なし	1165	(93.1)	302	0.73	0.112
高血圧					
あり	297	(20.1)	86	0.69	
なし	1178	(79.9)	306	0.73	0.376
糖尿病					
あり	199	(13.3)	60	0.68	
なし	1298	(86.7)	343	0.72	0.252
飲酒歴					
あり	495	(36.3)	128	0.72	
なし	866	(63.7)	247	0.70	0.313
喫煙歴					
あり	547		144	0.72	
なし	833	(60.6)	232	0.71	0.615
NYHA 分類					
I	300	(25.9)	39	0.86	
II	601	(51.8)	152	0.73	
III	413	(35.6)	155	0.61	
IV	146	(12.6)	49	0.64	<0.001
心調律					
正常洞調律	1053	(72.6)	292	0.71	
心房細動	378	(26.1)	83	0.77	
心房粗動	20	(1.3)	8	0.60	0.051
左室側高電位					
あり	562	(39.9)	142	0.73	
なし	846	(60.1)	222	0.72	0.490
左脚ブロック					
あり	191	(14.4)	73	0.60	
なし	1131	(85.6)	286	0.73	<0.001

心胸比 (%)					
<50	209	(14.8)	39	0.81	
50-54.9	324	(23.0)	70	0.77	
55-59.9	342	(24.2)	79	0.76	
≥60	536	(38.0)	187	0.63	<0.001
左室拡張期径 (mm)					
<50	99	(6.7)	25	0.72	
50-59	453	(30.7)	97	0.78	
60-69	615	(41.7)	165	0.71	
≥70	308	(20.9)	113	0.62	<0.001
左室径指数 (mm/m <sup>2</sup> )					
<32	167	(14.2)	26	0.83	
32-36.9	334	(28.4)	66	0.79	
37-41.9	325	(27.6)	97	0.69	
42-46.9	192	(16.3)	68	0.62	
≥47	159	(13.5)	68	0.55	<0.001
左室駆出率 (%)					
<20	140	(12.2)	53	0.59	
20-29	282	(24.6)	102	0.62	
30-39	336	(29.2)	86	0.72	
40-49	235	(20.4)	53	0.76	
≥50	154	(13.4)	26	0.82	<0.001
医療機関の病床数					
<299	99	(7.0)	30	0.66	
300-399	138	(9.7)	43	0.67	
400-499	99	(7.0)	29	0.67	
≥500	421	(29.5)	118	0.71	
大学病院	666	(46.8)	165	0.74	0.353
診断後経過年数 (年)					
<1	534	(35.2)	132	0.72	
1-1.9	216	(14.2)	45	0.79	
2-2.9	153	(10.1)	38	0.75	
3-3.9	125	(8.2)	32	0.74	
4-4.9	83	(5.5)	25	0.69	
5-9.9	283	(18.6)	98	0.65	
≥10	125	(8.2)	41	0.66	0.021

表 2. わが国の拡張型心筋症患者における各種要因カテゴリ別の総死亡ハザード比 (Cox 比例ハザードモデルによる) (全国疫学調査成績)

	粗ハザード比 (95%信頼区間)	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)
性		
男	1	1
女	0.87 (0.70-1.09)	0.82 (0.65-1.02)
年齢 (歳)		
<30	1	1
30-59	0.84 (0.52-1.34)	0.80 (0.50-1.29)
≥60	1.60 (1.02-2.52)	1.58 (1.00-2.49)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
<20	1.41 (1.10-1.81)	1.53 (1.19-1.97)
20-24.9	1	1
≥25	0.76 (0.57-1.00)	0.85 (0.64-1.13)
家族歴		
あり	1.36 (0.93-1.99)	1.51 (1.03-2.22)
なし	1	1
高血圧		
あり	1.11 (0.89-1.54)	1.00 (0.79-1.28)
なし	1	1
糖尿病		
あり	1.17 (0.89-1.54)	1.11 (0.84-1.46)
なし	1	1
飲酒歴		
あり	0.90 (0.72-1.11)	0.82 (0.65-1.03)
なし	1	1
喫煙歴		
あり	0.95 (0.77-1.17)	0.88 (0.70-1.10)
なし	1	1
NYHA 分類		
I	1	1
II	2.14 (1.50-3.04)	1.92 (1.34-2.73)
III	3.53 (2.48-5.02)	3.33 (2.34-4.74)
IV	3.04 (2.00-4.64)	2.84 (1.86-4.33)
心調律		
正常洞調律	1	1
心房細動	0.77 (0.61-0.99)	0.69 (0.54-0.88)
心房粗動	1.49 (0.74-3.01)	1.26 (0.62-2.55)
左室側高電位		
あり	0.93 (0.75-1.15)	0.90 (0.73-1.11)
なし	1	1
左脚ブロック		
あり	1.70 (1.31-2.20)	1.58 (1.22-2.05)
なし	1	1