

**厚生労働省難治性克服研究事業
特発性心筋症に関する調査研究
＜友池班＞**

2007年度報告書

■CONTENTS

I. 総括研究報告

特発性心筋症に関する調査研究[友池 仁暢]	1
(附)CCMM研究計画書	3

II. 分担研究報告

[筒井 裕之] わが国における拡張型心筋症を基礎疾患とした慢性心不全患者の臨床像	14
[久保田 功]心筋細胞内脂質代謝とGq蛋白共役型受容体シグナルの制御	17
[和泉 徹] 心筋炎による電氣的・構造的リモデリングと抗酸化剤による抑制作用の検討	19
[小川 聡]重症拡張型心筋症患者に対する免疫吸着療法の試み	24
[永井 良三]合成プロスタサイクリンアゴニストによる虚血性心疾患治療効果	27
[堀 正二]心不全発症・進展における細胞内情報伝達機構の解明	29
[松森 昭]拡張型心筋症の病態における心臓リンパ管の関与の解明	31
[北風 政史]不全心筋ゲノム研究から同定された新しい心不全関連遺伝子MLCK3の検討	33
[中谷 武嗣]特発性心筋症に対する機能代替法としての補助人工心臓・心臓移植に関する研究	35
[松崎 益徳]拡張型心筋症の発症と進展機序に関する自己免疫学的検討	37
[今泉 勉]心不全の病態における樹状細胞の役割に関する検討	39
[砂川 賢二]不全心筋に対する迷走神経刺激による心筋のレドックス変化に関する検討	43
[鄭 忠和]慢性心不全に対する和温療法の酸化ストレスに及ぼす効果	45
[豊岡 照彦]骨格筋芽細胞移植による拡張型心筋症の治療開発：心筋再生医療の基礎検討	47
[川名 正敏] 治療抵抗性の肥大型閉塞性心筋症に対するジソピラミド-DDDペーシング併用療法の急性効果	51
[磯部 光章]酸化ストレス誘導性の早期老化による心筋細胞障害の機序についての検討	53
[小室 一成]心不全に対するG-CSF治療の作用機序の解明と臨床応用	56
[廣江 道昭] 血清テネイシンCの臨床的意義について：新しい霊長類拡張型心筋症モデルの解析を中心に	58
[木村 彰方]肥大型心筋症に見出されたオブスキュリン変異の解析	60
[岡野 光夫]細胞シート工学を用いて作製した3次元組織の物質透過性の解析	63
[福田 恵一]心臓交感神経の幼若化～神経機能と心肥大の関連	65
[武田 信彬]ラミニン γ 1鎖プロモーター遺伝子の転写発現調節における検討	70
[河合 祥雄]たこつぼ心筋症の予後全国調査	72
[室原 豊明] 特発性拡張型心筋症における収縮予備能破綻評価に関するドブタミン負荷試験の有用性について ..	74
[今中 恭子]心臓特異的過剰発現マウスを用いたテネイシンCの分子機能解析	76
[北浦 泰]組織ドブラ法を用いた新しい左室dyssynchronyの表示法	78
[斎藤 能彦]心筋線維化の検出能：心筋生検と心臓MRIの比較	80
[島田 俊夫] 住民健康診断における新しいバイオマーカーによる心機能障害の早期発見に関する臨床研究	82
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	86

IV. [資料]研究成果の刊行物・別刷

Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): Two randomised trials Lancet 370(9597):1483-1493, 2007	121
Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals: Japanese cardiac registry of heart failure in general practice (JCARE-GENERAL) Circulation Journal 71:449-454, 2007	132
Cardiac-specific overexpression of diacylglycerol kinase ξ prevents Gq protein-coupled receptor agonist-induced cardiac hypertrophy in transgenic mice Circulation 113:60-66, 2006	138
Resveratrol ameliorates experimental autoimmune myocarditis Circulation Journal 71:397-404, 2007	145
Antigen-specific effects of autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase pump in immunized cardiomyopathic rabbits International Journal of Cardiology 112:15-20, 2006	153
A synthetic small molecule, ONO-1301, enhances endogenous growth factor expression and augments angiogenesis in the ischaemic heart Clinical Science 112:607-616, 2007	159
The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress Nature Medicine 13(5):619-624, 2007	169
Prognosis and prognostic factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Japan: Results from a nationwide study Heart 93:711-715, 2007	175
A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart The Journal of Clinical Investigation 117(10):2812-2824, 2007	180
Relationship between acute rejection and cyclosporine or mycophenolic acid levels in Japanese heart transplantation Circulation Journal 71:289-293, 2007	193
Identification of autoantibodies with the corresponding antigen for repetitive coxsackievirus infection-induced cardiomyopathy Circulation Journal 68:677-682, 2004	198
Safety and efficacy of repeated sauna bathing in patients with chronic systolic heart failure: A preliminary report Journal of Cardiac Failure 11(6):432-436, 2005	204
Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction Circulation Research 73:794-805, 2007	209
Significance of asymmetric basal posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's Disease The American Journal of Cardiology 99:261-263, 2007	221
Which skeletal myoblasts and how to be transplanted for cardiac repair? Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008 (in press)	224
Usefulness of the brain natriuretic peptide to atrial natriuretic peptide ratio in determining the severity of mitral regurgitation The Canadian Journal of Cardiology 23(4):295-300, 2007	231
Induction of premature senescence in cardiomyocytes by doxorubicin as a novel mechanism of myocardial damage Aging Cell, 2007 (in press)	237
Feasibility and safety of granulocyte colony-stimulating factor treatment in patients with acute myocardial infarction International Journal of Cardiology 122:41-47, 2007	251
Th1-type immune responses by Toll-like receptor 4 signaling are required for the development of myocarditis in mice with BCG-induced myocarditis Journal of Autoimmunity 29:146-153, 2007 (in press)	258

Structural analysis of obscurin gene in hypertrophic cardiomyopathy Biochemical and Biophysical Research Communications 362:281-287, 2007	267
Sema3a maintains normal heart rhythm through sympathetic innervation patterning Nature Medicine 13(5):604-612, 2007	274
Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy Circulation Journal 71:990-992, 2007	283
Prognostic value of pacing-induced mechanical alternans in patients with mild-to moderate idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm Journal of the American College of Cardiology 47(7):1382-1389, 2006	286
Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse: Involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation Journal of Cardiovascular Pharmacology 48(5):261-268, 2007	294
A novel method of displaying left ventricular function and dyssynchrony using tissue Doppler imaging (in submission)	302
Cardiac expression of placental growth factor predicts the improvement of chronic phase left ventricular function in patients with acute myocardial infarction Journal of the American College of Cardiology 47(8):1559-1567, 2006	321

I. 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金(難治性克服研究事業)

総括研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

総括研究者： 友池 仁暢(国立循環器病センター院長)

＜研究要旨＞心筋症は難治性で予後不良であり5年生存率は重篤な“がん疾患”よりも低い。心筋症には特発性拡張型心筋症のほかに肥大型心筋症・拘束型心筋症・ミトコンドリア病(心筋症)・ファブリー病・家族性突然死症候群が生命を脅かす病態として難治性疾患に挙げられている。2次性心筋症も重篤な心不全をきたす疾患群であり、特発性心筋症研究班では心サルコイドーシスを課題として取り上げてきた。これら心筋症の予後については河合班が昭和年に発足以来の課題であり詳細な断面調査が繰り返し行われてきた。心筋症とその重篤な病態としての心不全の診断と治療は日進月歩の進歩がみられ、時代に即応した転帰の把握は重症で難治性の心疾患に欠かせぬ情報である。本研究では、詳細な臨床指標、検査指標のうち、いかなるパラメータが、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症・ミトコンドリア病(心筋症)・ファブリー病・家族性突然死症候群の予後規定因子になるのかを前向きに多施設で検討するとともに、心筋症の病態・治療・疫学に関し研究を行う。

＜分担研究者＞

筒井裕之(北海道大学循環病態内科学教授)

久保田 功

(山形大学医学部器官病態統御学講座循環・呼吸・腎臓内科学分野教授)

和泉 徹(北里大学医学部循環器内科学教授)

小川 聡(慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科教授)

永井良三

(東京大学大学院医学系研究科循環器内科教授)

堀 正二

(大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学教授)

松森 昭

(京都大学大学院医学研究科循環器内科学助教授)

北風政史

(国立循環器病センター臨床研究開発部部長)

中谷武嗣(国立循環器病センター臓器移植部部長)

松崎益徳

(山口大学大学院医学研究科器官病態内科学教授)

今泉 勉(久留米大学医学部第三内科教授)

砂川賢二

(九州大学大学院医学研究院循環器内科学教授)

鄭 忠和

(鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学教授)

断の手引き」を作成した。心筋症とその病態に関する研究は世界的に長足の進歩を遂げ、診断や治療法に日進月歩の革新が続いている。その背景の下、1995年WHO/ISFC合同委員会で再改訂が行われ、心筋症を“心機能障害を伴う心筋疾患”と広く定義し、“原因不明”の語が削除された。これに伴いわが国でも2003年に「拡張型心筋症診断の手引き」が改訂された。2005年には、北畠班と本研究班が合同で「心筋症診断の手引きとその解説」を刊行した。ヒトゲノムの解読、ナノテクノロジーの幕開け、コンピューターサイエンスの進歩による画像診断精度の向上と情報源の多面化により、本研究班は、①診断基準の見直しを含めた診療マニュアルの改訂、②遺伝子解析や免疫学的解析に基づいた病因の解析による予防法の革新、③心筋再生医療を研究レベルから臨床へ展開等をさらにすすめていく必要があると考えた。また、1998年から本研究班と疫学研究班とが共同で行なっている特発性心筋症の全国疫学調査により、特発性心筋症におけるEBMの充実とコホート研究も行ってきた。この作業は、心臓移植待機患者の正確な把握・重症例に対する医療をシステム化する上で不可欠である。

A. 研究目的

1974年、特定疾患調査研究班(旧厚生省)を中心として特発性心筋症の疫学・病因・病態・診断・治療について基礎的、臨床的研究が始った。班組織による研究は今日まで継続しており、この領域での進歩・発展に大きな貢献を果たして来た。特発性心筋症の診断基準は、1980年のWHO/ISFC合同心筋症定義分類委員会の勧告を受け、1986年旧厚生省特定疾患調査研究班において「特発性心筋症診

B. 研究方法

上記の研究目標を効率よく具体的に遂行するため、冒頭掲出の組織構成に加え、研究協力者を適材適所に役割を担っていただく研究班を組織した。

班全体で取り組む課題として、従来からの病因・病態・診断・治療における我が国最先端の研究を継続するとともに、以下の4項目を中心に据えた。すなわち、1)特発性心筋症の診療マニュアル

の作成と診断基準の見直し(拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、ARVC、二次性心筋症(含たこつぼ型)、ミトコンドリア病、Fabry病、家族性突然死症候群、虚血性心筋症)、2)横断的・縦断的臨床調査基盤研究、3)心筋再生医療の基礎的・臨床的検討、4)免疫学的解析、遺伝子他型解析による病因的解析研究である。

1)登録追跡研究：CCMM研究

中心課題4件のうち、1)と2)を遂行するためには、研究班が共同で特発性心筋症症例の集積を行う必要がある。集積した特発性心筋症症例の詳細な臨床指標、検査指標のうち、いかなるパラメータが、拡張型心筋症の予後規定因子になるのかを前向きに多施設で検討する。この目的を満たすため、「心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究(CCMM研究)」を班に構成し、登録作業を開始することが出来た(添付書類参照)。

研究概要：1)各病態の転帰を追跡する。これらのデータを連結可能匿名化して臨床診断・治療の際の対比情報として活用できるようにする。2)転帰(生存曲線、心事故発生、心不全再燃・重症化、QOLを含む概念として)を規定する臨床指標、検査指標の探索と精度評価と前向き検討した。3)最終年度には発症登録と転帰調査を全国規模で展開すべき要件を明らかにし、ネットワークを提案・構築をした。

対象と方法：本研究は、特発性拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、ミトコンドリア病(心筋症)、ファブリー病、家族性突然死症候群、サルコイドーシスと新規に診断された症例およびその他の心筋症症例において、診療において測定されている詳細な臨床指標、検査指標のうちいかなる因子または因子の組み合わせが、これらの心筋症の予後規定因子になるのかを前向きに多施設で検討するものである。エントリー時の臨床指標、検査指標を投薬内容と合わせてデータベースに登録し、心事故の有無を5年間フォローアップし、心事故の発生と登録された因子の関連について従来の統計法とともにデーターマイニング手法を用いて解析した。

2)テーマ研究

心筋再生医療の基礎的・臨床的検討、免疫学的解析、遺伝子他型解析による病因的解析研究を基礎医学的及び臨床医学的に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の班員、協力者所属施設及び関連施設

は、厚生省倫理規定に基づき所属施設内に倫理委員会がすでに設置されており、かつ、事前に申請者の所属施設内の倫理委員会で倫理面からの審査を受けた。

C. 研究結果

(登録追跡研究：CCMM研究)国立循環器病センターをはじめとした各参加施設で倫理委員会に提出した。各参加施設において、倫理委員会の承認を得て実際に登録を開始した。上記特発性心筋症症例を含め心不全にて入院した症例の今後の予後追跡を含めた承諾と登録を行っており、現在までに約2500症例の登録を完了した。今後とも症例登録と予後追跡を行い、全国に跨るネットワークと症例データベースの活用について検討していく予定である。その結果、再入院を規定する因子は心機能低下、強心薬の使用が再入院を増加させ、逆にACE阻害薬・抗血小板薬・スタチンの使用が再入院を減少させることが明らかになった。また、死亡については血中BNPレベルがよいマーカーになること、β遮断薬が死亡を減少させることが明らかになった。これらのデータをさらに蓄積させ、特発性心筋症の診療マニュアルの作成と診断基準の見直しに役立てていきたい。

D. 考察

これらの研究によりさらに特発性心筋症の基礎的・臨床的病態が明らかになり、その克服への手がかりがえられたものと考える。

E. 結論

各心筋症の病態を基礎医学的及び臨床医学的に検討するとともに「心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究」(CCMM研究)の研究計画を策定し、日本全国に跨る特発性心筋症研究のネットワークを前向き臨床研究(症例登録と無名データベース化)を含めて構築した。

F. 健康危機情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的所有権の取得状況

なし。

CCMM研究計画書

1. 臨床研究課題名

「心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究」

(略名)

CCMM研究

(CM Classification by their Mortality and Morbidity)

2. 研究の背景

心筋症は、最終的に難治性心不全に陥るため予後不良の病気である。実際、心移植の適応となる症例の多くは特発性拡張型心筋症を基礎疾患としているため、本疾病の克服は医学的見地のみならず社会的にもきわめて重要となる。特発性拡張型心筋症に対して現在様々な治療法が開発・応用されているにもかかわらず、最終的には心移植に頼らざるを得ないのが現状である。欧米に比し心移植の実施症例数が伸び悩んでいるわが国において心筋症の病態解明・治療法の開発は、患者家族・医療従事者にとっての悲願である。拡張型心筋症は、特発性であったとしても、また、十分に治療を行ったとしてもその予後はバラエティに富んでおり、予後に大きく影響を与える因子に関しての検討は少ない。

心筋症は難治性で予後不良であり5年生存率は重篤な“がん疾患”よりも低い。心筋症には特発性拡張型心筋症のほかに肥大型心筋症・拘束型心筋症・ミトコンドリア病(心筋症)・ファブリー病・家族性突然死症候群が生命を脅かす病態として難治性疾患に挙げられている。2次性心筋症も重篤な心不全をきたす疾患群であり、特発性心筋症研究班では心サルコイドーシスを課題として取り上げてきた。これら心筋症の予後については河合班が昭和年に発足以来の課題であり詳細な断面調査が繰り返し行われてきた。心筋症とその重篤な病態としての心不全の診断と治療は日進月歩の進歩がみられ、時代に即応した転帰の把握は重症で難治性の心疾患に欠かせぬ情報である。

3. 研究の目的

詳細な臨床指標、検査指標のうち、いかなるパラメータが、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症・ミトコンドリア病(心筋症)・ファブリー病・家族性突然死症候群・サルコイドーシス(心筋症)の予後規定因子になるのかを前向きに多施設で検討する。

- 1) 各病態の転帰を追跡する。これらのデータを無名化して臨床診断・治療の際の対比情報として活用できるようにする。
- 2) 転帰(生存曲線、心事故発生、心不全再燃・重症化、QOLを含む概念として)を規定する臨床指標、検査指標の探索と精度評価と前向き検討。
- 3) 最終年度には全国規模で展開すべき要件を明らかにし、発症登録と転帰のネットワークを提案・構築をする。

4. 試験実施体制

4.1 試験責任医師

国立循環器病センター 院長

友池 仁暢

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

TEL 06-6833-5012(内線2225)/FAX 06-6836-1120

4.2 試験実施機関および機関責任医師

特発性心筋症研究班(友池班)

4.3 試験調査管理担当者

国立循環器病センター 心臓血管内科部門

部長

北風 政史

4.4 試験データ管理場所および解析管理者

試験データ管理場所:

国立循環器病センター 臨床研究センター 臨床研究開発室

試験データ解析管理者:

国立循環器病センター 臨床研究センター 臨床研究開発室 柳 好江

TEL 06-6833-5012(内線8625)

大阪大学産業科学研究所

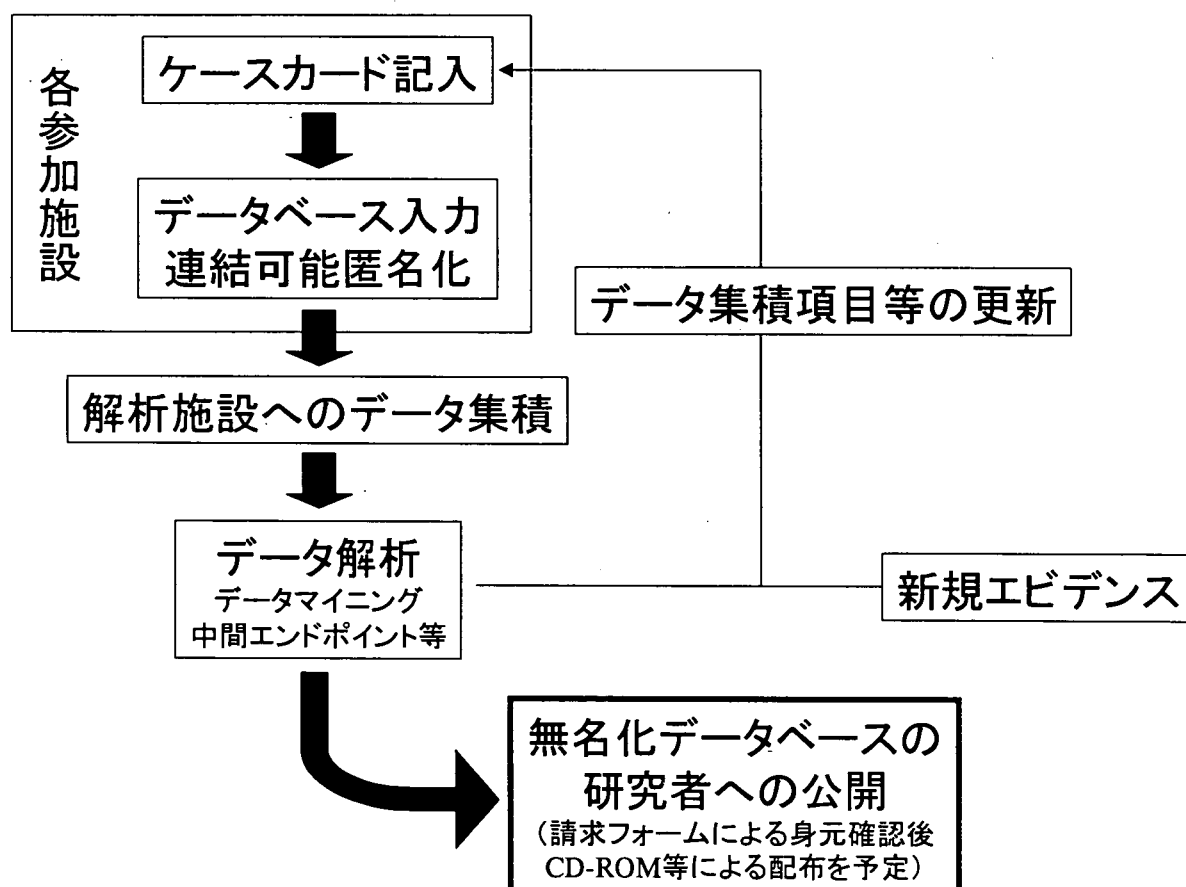
鷲尾 隆

TEL 06-6879-8541/FAX 06-6879-8544

5. 臨床研究の計画

5.1 研究デザイン

本研究は、特発性拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、ミトコンドリア病(心筋症)、ファブリー病、家族性突然死症候群、サルコイドーシスと新規に診断された症例およびその他の心筋症症例において、診療において測定されている詳細な臨床指標、検査指標のうちいかなる因子または因子の組み合わせが、これらの心筋症の予後規定因子になるのかを前向きに多施設で検討するものである。エントリー時の臨床指標、検査指標を投薬内容と合わせてデータベースに登録し、心事故の有無を5年間フォローアップし、心事故の発生と登録された因子の関連について従来の統計法とともにデータマイニング手法を用いて解析する。



5.2 対象の選択

5.2.1 対象疾患

特発性拡張型心筋症

肥大型心筋症

拘束型心筋症

ミトコンドリア病(心筋症)
ファブリー病
家族性突然死症候群
サルコイドーシス
と新規に診断された症例
(DCM・HCM以外はすでに診断・治療されている症例も対象とする。)

5.2.3 除外基準

承諾が得られない症例(各施設での分析過程で、非承諾例を除外すると成績の評価に耐えることが出来ない場合、モニタリング委員会で症例収集を再検討し、臨床研究等のガイドラインに則した解決を図る)

6. 登録・観察スケジュール

6.1 登録

心筋症として治療されている症例の安定期における臨床指標、検査指標を投薬内容と共に各施設でデータベース登録を行い症例登録とする。

6.2 観察

1年に1度のケースカードを心事故発生時(入院・死亡)を含め5年間登録する。
臨床指標・検査指標で臨床的に必要と考えられるものについてケースカードに記入する。

6.3 臨床指標・検査指標

調査票参照

7. 評価項目

【主要評価項目】

1. 心血管イベント(心不全増悪、不整脈頻発、脳卒中等)の有無
2. 心血管イベントまでの観察期間
3. 在院日数、再入院までの日数、年間入院回数

【副次評価項目】

1. 生存率
2. 血中BNP値(絶対値、変化量)
3. 心臓超音波検査(LVDd, LVDs, LAD, EF, A/E)
4. NYHA分類・SAS分類
5. Tei Index

7.1 心血管イベントの定義

1. 心臓死
2. 心臓疾患による再入院(不整脈、慢性心不全急性増悪を含む)
3. 脳卒中・心筋梗塞を含む血管イベント

8. 倫理的配慮

8.1 インフォームドコンセント

本研究は介入研究ではなく観察研究であるが、個人情報を取り扱うため同意を得た上で登録を行う。データベースは各施設で入力した後、ID、名前(イニシャル)を削除し個人の類推が不可能でかつ重複しないIDに付け替えた(連結可能匿名化)上でデータ管理室(国立循環器病センター)にて集積し解析を行う。

8.2 無名化データベース

連結可能匿名化をされて国立循環器病センターで集積・解析されたデータは施設名・登録番号など個人を特定する情報を完全に消去するとともに、身長・体重などのデータも層別化することにより無名化データベースとして再構築を行い公開する。かかるデータベース使用希望者には身元確認・使用目的の明確化を義務付け目的外使用および二次配布は基本的にこれを認めないものとする。

「心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究」 の説明文書

【研究目的及び内容】

研究目的：

この研究は心不全治療と治療効果の実態を患者さんの立場に立って調べることで、より有効な治療ができるようにしようとするものです。この研究のために使われるあなたの病気や身体の様子、生活の様子についての情報は、医学的情報との関連解析の後、個人を特定できないデータとして医療の諸方面に役立てて頂けるよう、公的ホームページ等に活用させていただきます。

研究方法：

あなたの検査データや処方箋を、各病院において個人が特定できないようにして（連結可能匿名化）、中央解析施設である国立循環器病センターで解析を行います。なお退院後に電話による健康状況などの問い合わせをすることがあります。

【研究計画書等の開示】

あなたが希望される場合、この研究の研究計画とその進捗状況を見ることが出来ます。

【予測される危険性及びその対応】

この研究は観察研究であるのでこの研究のための新たな投薬や採血は必要ありません。また、治療に関する制約も無く、通常の治療が行われます。個人情報も連結可能匿名化を行い強力に保護されます。

【研究への協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。同意しなくてもあなたの不利益になるようなことはありません。

また、一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができ、その場合は採取した血液やあなたの検査結果などは診療記録として残りますが第三者提供による研究に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合は国立循環器病センターのホームページに同意取り消しのあったことを記事として掲載します。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。その結果、将来、あなたと同じような病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われることを期待しています。

個人情報保護を徹底しているので、研究協力者が研究参加によって不利益を被る可能性はありません。

【費用負担に関すること】

この研究は観察研究であり、この研究を行うことによる新たな費用は発生しません。なお、この研究に協力することで発生する交通費、謝金等は支給しません。

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。

ん。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれらについても権利はありません。

【倫理的配慮】

この研究は、国立循環器病センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

【個人情報保護に関すること】

この研究で集められた電子化データは適切なセキュリティを施したコンピュータに保存されます。また、公開時には個人情報を完全に消去し個人を特定できないようにしますのであなたのプライバシーは守られます。

平成 年 月 日

(説明者)

所 属

氏 名

(署名または記名・押印)

お問い合わせ先：国立循環器病センター

吹田市藤白台5-7-1 TEL(06)6833-5012 内線2225 北風部長室

「心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究」 への協力に関する同意書

国立循環器病センター 病院長 殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日

(説明者)

所 属

氏 名

(署名または記名・押印)

私は、「心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究」(主任研究者 国立循環器病センター 院長 友池仁暢)に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- ・ 研究目的及び内容
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 予測される危険性及びその対応
- ・ 研究への協力の任意性と撤回の自由
- ・ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- ・ 費用負担に関すること
- ・ 知的所有権に関すること
- ・ 倫理的配慮
- ・ 個人情報の保護に関すること

平成 年 月 日

氏 名

(署名または記名・押印)

住 所

電話番号

() - _____

(別紙4)

試料等の取扱い(破棄・変更)依頼書

国立循環器病センター 病院長殿

私は、貴センターの「心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究」(主任研究者 国立循環器病センター院長 友池 仁暢)に関して協力することに同意しておりましたが、この

度、前回の同意に関して下記のとおり一部変更しますので、対象となる私の試料の取扱い及びそれに付随する全ての情報を適切に処理して頂きますようお願いいたします。

記

☐ 当該研究中の情報は全て破棄、削除してください。

☐ 当該研究終了後の情報は全て破棄、削除してください。

平成 年 月 日

氏 名 _____
(署名または記名・押印)

住 所 _____
電話番号 () - _____

.....
(以下は国立循環器病センターが記入します。試料等の廃棄が完了後、本用紙の写しをお送り致します。)

上記のごとく、_____様 (ID番号 _____) から申し出がありましたので、当該研究のために収集した試料の廃棄及びそれに付随する全ての情報の削除等の手続きをお願いいたします。

研究計画責任者： _____ (署名または記名・押印)

同意の説明を行った医師： _____

.....
上記の個人情報および同意書が無効化されたことを確認しました。

平成 年 月 日

個人情報管理者： _____ (署名または記名・押印)

上記の検体が廃棄されたことを確認しました。

平成 年 月 日

検体管理責任者： _____ (署名または記名・押印)

上記の情報が削除されたことを確認しました。

平成 年 月 日

解析責任者： _____ (署名または記名・押印)

.....
_____様の試料の廃棄およびそれに付随する全ての情報の削除・無効化の手続きが全て完了したことを確認しました。

平成 年 月 日

研究責任者： _____ (署名または記名・押印)

症例番号

心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究

個人調査票

厚生労働省難治性疾患克服研究事業・特発性心筋症に関する調査研究班

記入年月日 : 200__年__月__日__回目

施設名・所属 : _____

記入者名 : _____

性別 : ☐男性 ☐女性

診断時年齢 : _____歳 家族歴 あり・なし

登録疾患 : ☐拡張型心筋症 ☐肥大型心筋症
☐拘束型心筋症 ☐ミトコンドリア病 (心筋症)
☐ファブリー病 ☐家族性突然死症候群
☐サルコイドーシス (心筋症)

調査項目 :

1. 身体所見

身長_____cm 体重_____kg BMI_____kg/m²

臍周囲_____cm 心音 Ⅲ音・Ⅳ音 心停止暦 あり・なし 浮腫 あり・なし

2. 日常生活動作能力 (ADL)

NYHA分類 I・Ⅱs・Ⅱm・Ⅲ・Ⅳ SAS_____Mets

3. 血圧

収縮期血圧_____mmHg 拡張期血圧_____mmHg 心拍数_____BPM

4. 血液検査

RBC _____×10⁵ Plt _____×10⁴ WBC _____ (Neu _____% Lym _____% Eos _____%)

空腹時血糖 _____mg/dL HbA1c _____% BNP _____pg/mL

(高感度)CRP _____mg/dL Cre _____mg/dL 中性脂肪 _____mg/dL

HDLコレステロール _____mg/dL LDLコレステロール _____mg/dL

GOT _____IU GPT _____IU γ GPT _____IU T-Bil _____mg/dL CPK _____IU

尿酸 _____mg/dL Na _____mEq/L K _____mEq/L トロポニンT _____IU HCV抗体 陽性・陰性

5. 心電図

安静時心電図 異常所見なし・あり ()

ホルター心電図 総心拍数_____拍 最大心拍数_____拍/分 最小心拍数_____拍/分

上室性期外収縮 総数_____拍 (二連発_____回、三連発以上_____回)

心室性期外収縮 総数_____拍 (二連発_____回、三連発以上_____回)

NSR Af Af (一過性) AF VT VF CLBBB (該当項目に○をつけてください。)

6. 胸部レ線

CTR _____% 肺鬱血 あり・なし 異常所見 ()

7. 心臓超音波検査

LAD _____mm LVDd _____mm LVDs _____mm EF _____% IVS _____mm PW _____mm IVC _____mm

E/A _____ DT _____ms Tei index _____ TR-PG _____mmHg

弁膜症 AR ()/IV MR ()/IV TR ()/IV PR あり・なし

AS _____()mmHg MS _____()mmHg TS _____()mmHg ()内mean圧

8. イベント (新規登録時は不要)

心血管イベント (心臓死・心不全増悪・不整脈頻発・脳卒中・その他) なし

入院: 200__年__月__日間 入院理由 ()

死亡: 200__年__月 死亡理由 (心臓死・その他_____)

7. その他 (MIBG, 合併症, 人工弁置換術, CRT, HOT/CPAPなど)

空腹時IRI _____μU/mL _____

ACEI： ☐ インヒベース ☐ エースコール ☐ コバシル ☐ タナトリル
☐ レニベース ☐ プレラン ☐ その他 投与量 _____ mg

抗高脂血症薬: ☐メバロチン ☐リピトール ☐リポバス ☐ローコール ☐ベザトール
☐その他: 投与量 mg

β blocker: ☐アーチスト ☐ケルロング ☐セレクトール ☐セロケン
☐メインテート ☐その他 投与量 mg

☐ジゴキシシン ☐アカルディ ☐メキシチール ☐アミオダロン☐
 投与量 _____ mg _____ mg _____ mg _____ mg _____ mg

症例番号 _____

心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究

個人調査票

厚生労働省難治性疾患克服研究事業・特発性心筋症に関する調査研究班

DCM・HCM以外の症例は発症から登録時までの臨床経過を記述してください。(初回のみ)

____年 ____月 ____日 発症
(初発症状：心不全・不整脈・その他 _____)

____年 ____月 ____日 確定診断

1. 心血管イベント (検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他)
入院：____年____月 ____日間 入院理由 (_____)
2. 心血管イベント (検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他)
入院：____年____月 ____日間 入院理由 (_____)
3. 心血管イベント (検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他)
入院：____年____月 ____日間 入院理由 (_____)
4. 心血管イベント (検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他)
入院：____年____月 ____日間 入院理由 (_____)
5. 心血管イベント (検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他)
入院：____年____月 ____日間 入院理由 (_____)
6. 心血管イベント (検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他)
入院：____年____月 ____日間 入院理由 (_____)
7. 心血管イベント (検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他)
入院：____年____月 ____日間 入院理由 (_____)
8. 心血管イベント (検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他)
入院：____年____月 ____日間 入院理由 (_____)
9. 心血管イベント (検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他)
入院：____年____月 ____日間 入院理由 (_____)
10. 心血管イベント (検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他)
入院：____年____月 ____日間 入院理由 (_____)

心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究

患者情報管理表

登録症例の混乱を避けるために症例番号を調査票の左上段にご記入頂き、同時に患者情報管理表にも各症例に対応する事項を記入し、各施設で保管お願い申し上げます。

[illegible]

Ⅱ．分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金(難治性克服研究事業) 分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—わが国における拡張型心筋症を基礎疾患とした慢性心不全患者の臨床像—

分担研究者： 筒井 裕之(北海道大学循環病態内科学教授)

＜研究要旨＞心筋症は難治性で予後不良であり5年生存率は重篤な“がん疾患”よりも低い。心筋症には特発性拡張型心筋症のほかに肥大型心筋症・拘束型心筋症・ミトコンドリア病(心筋症)・ファブリー病・家族性突然死症候群が生命を脅かす病態として難治性疾患に挙げられている。2次性心筋症も重篤な心不全をきたす疾患群であり、特発性心筋症研究班では心サルコイドーシスを課題として取り上げてきた。これら心筋症の予後については河合班が昭和年に発足以来の課題であり詳細な断面調査が繰り返し行われてきた。心筋症とその重篤な病態としての心不全の診断と治療は日進月歩の進歩がみられ、時代に即応した転帰の把握は重症で難治性の心疾患に欠かせぬ情報である。本研究では、詳細な臨床指標、検査指標のうち、いかなるパラメータが、拡張型心筋症・肥大型心筋症・拘束型心筋症・ミトコンドリア病(心筋症)・ファブリー病・家族性突然死症候群の予後規定因子になるのかを前向きに多施設で検討するとともに、心筋症の病態・治療・疫学に関し研究を行う。

A. 研究目的

わが国では循環器領域における疫学研究データが極めて乏しいため、慢性心不全の臨床像、治療、予後などの実態は不明である。欧米で行われた研究結果をそのままわが国にあてはめることができないのは言うまでもなく、わが国独自の研究が必要である。さらに、大規模臨床試験の患者は、年齢や基礎疾患など実際の患者(Real world)とは大きく異なっており、一部の患者しか反映していないことから、臨床試験と並行して観察研究が必要である。本研究の目的は、全国多施設共同のデータベースを用いて、わが国における拡張型心筋症を基礎疾患とした慢性心不全患者の臨床像を明らかにすることである。

B. 研究方法

心不全の増悪のために入院治療を行った患者を対象とした全国患者登録データベースを用いて拡張型心筋症を基礎疾患とした慢性心不全患者の臨床像を解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施しているが、特に倫理委員会の審査、対象患者からの同意取得、匿名性などに特段の倫理的配慮を行っている。

C. 研究結果

我々は「慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究(JCARE-CARD研究)」として、全国レベルで2675例の患者登録データベースを構築した。患者の平均年齢は71歳で、65

歳以上の高齢者が70%を占めた。特に女性の高齢者の占める割合が高かった。心不全の原因となる基礎心疾患は、虚血性心疾患が32%と最も多く、弁膜症、高血圧、拡張型心筋症(18%)が続いた。虚血性心筋症(ICM)425例と非虚血性(拡張型)心筋症(DCM)373例を比較すると、ICMはより高齢で、高血圧、糖尿病、高脂血症、腎不全、貧血、脳卒中などの合併症の頻度が高かった。一方、拡張型心筋症では心房細動の合併が高値であった。院内粗死亡率は虚血性と非虚血性で差はみとめなかった(4.2 vs 4.3%; P=NS)。一方、長期(2.1年)粗死亡率は、ICMがより高かった(14 vs 24%; P<0.05)。また、心不全増悪による再入院は30-40%の患者でみとめられた。慢性心不全の長期予後は改善していると思われるが、症状増悪による再入院率は未だ高く、標準的薬物治療に加え、包括的な疾患管理が必要であると考えられる。

D. 考察

我々は、7年前より福岡市において慢性心不全にて入院治療を受けた患者を対象とした登録観察研究を行ってきた。さらに、平成16年より全国レベルで慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究を開始した。本研究は、わが国の慢性心不全患者の基礎疾患、合併症、重症度などの臨床像や治療、予後などの実態、さらに予後の規定因子を明らかにするものである。また、実際の患者で治療法の有効性を解析することによって、無作為コントロール試験では得られないわが国独自のエビデンスを創出していくことを目標としている。さらに、将来にわたって継続し、循環器領域における登録観察研究のモデル研

究となることも目指している。今後、長期予後やその規定因子の解析もふくめ、さらに詳細な検討を進めていく予定である。

E. 結論

全国多施設データベースを用いて、わが国における慢性心不全患者の臨床像を明らかにした。

F. 研究危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

- Monden Y, Kubota T, Tsutsumi T, Inoue T, Kawano S, Kawamura N, Ide T, Egashira K, Tsutsui H, Sunagawa K: Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 73:794-805, 2007
- Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, for the JCARE-GENERAL Investigators: Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals - Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in General Practice (JCARE-GENERAL) - . *Circ J* 71:449-454, 2007
- Tsutsui H, Matsushima S, Kinugawa S, Ide T, Inoue N, Ohta Y, Yokota T, Hamaguchi S, Sunagawa K: Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart. *Hypertens Res* 30:439-449, 2007
- Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, Tamaki N, Tsutsui H: Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor- α can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Hypertens Res* 30:541-548, 2007
- Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, Tamaki N, Tsutsui H: Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 50:1144-1149, 2007
- 絹川真太郎, 筒井裕之: 高血圧性心疾患と心不全. *Medicina* 44: 130-135, 2007
- 眞茅みゆき, 筒井裕之: 心不全の疫学を探る - 日本発の日本人のための心不全エビデンス -, JCARE研究. *内科* 99: 405-409, 2007
- 和泉 徹, 児玉和紀, 筒井裕之, 眞茅みゆき: 心不全 - いかに予防するか -. *内科* 99: 505-515, 2007
- 筒井裕之: 細胞骨格微小管. *日本臨床* 65:

116-124, 2007

- 筒井裕之: CHARM(カンデサルタン)試験. *日本臨床* 65: 507-512, 2007
 - 小野塚久夫, 筒井裕之: 肥大型心筋症について. *健康な子ども* 36:28-29, 2007
 - 絹川真太郎, 筒井裕之: 心不全におけるミトコンドリア障害と酸化ストレス. *細胞工学* 26: 401-404, 2007
 - 絹川真太郎, 筒井裕之: 不全心の分子機構に関する基礎研究の現状と展望: 総論. *日本臨床* 65: 87-91, 2007
 - 岡本 洋, 筒井裕之: 日本における心不全の疫学的事項の概要. *日本臨床* 65: 49-54, 2007
 - 眞茅みゆき, 筒井裕之, 砂川賢二, 竹下 彰: JCARE研究. *日本臨床* 65: 69-73, 2007
 - 後藤大祐, 筒井裕之: ESCのガイドライン. *日本臨床* 65: 480-483, 2007
 - 絹川真太郎, 筒井裕之: 心不全におけるミトコンドリア障害と酸化ストレス. *細胞工学* 26: 401-404, 2007
 - 眞茅みゆき, 筒井裕之: 急性および慢性心不全の疫学. *Medical Practice* 24: 770-774, 2007
 - 筒井裕之: わが国における慢性心不全の現状 - 臨床疫学研究によるエビデンスから - 臨床薬理. *Jpan J Clin Pharmacol Ther* 38(5): 49S-50S, 2007
 - 眞茅みゆき, 筒井裕之: 高齢心不全患者の臨床的特徴と管理. *循環器科* 62: 141-145, 2007
 - 絹川真太郎, 筒井裕之: 酸化ストレスと心不全. 酸化ストレスと心血管病, p. 209-214, 横山光宏・藤田敏郎(編), 日本医学出版, 東京, 2007
 - 絹川真太郎, 筒井裕之: 高血圧性心不全. 別冊 日本臨床 - 新領域別症候群シリーズNo.4 循環器症候群(第2版) I -, p. 164-167, 日本臨床社, 大阪, 2007
 - 筒井裕之: 心不全. 内科学(第九版), p. 405-413, 杉本恒明・矢崎義雄(編), 朝倉書店, 東京, 2007
- ### 2) 学会発表
- Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M: Disease Management of Heart Failure in the Elderly. 第71回日本循環器学会総会学術集会 (Controversy), 2007年3月15日/神戸
 - Kinugawa S, Tsutsui H: The Role of Reactive Oxygen Species on Exercise Capacity in Chronic Heart Failure. 第71回日本循環器学会総会学術集会 (Meet the expert), 2007年3月16日/神戸
 - Shingu Y, Kuniyama T, Shiiya N, Murashita T, Yamada S, Onozuka H, Tsutsui H, Matsui Y: Does Cardiac Volume Reduction Surgery with Overlapping Left Ventriculoplasty have Adverse Effect on Left Ventricular Diastolic Function? 第71回日本循環器学会総会学術集会 (Topic), 2007

年3月16日／神戸

- ・ 筒井裕之：高齢者心不全の実態からみた治療のあり方。第25回日本老年学会総会(シンポジウム)，2007年6月21日／札幌
- ・ Tsutsui H, Kinugawa S : Impact of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus on Heart Failure. 第11回日本心不全学会学術集会(シンポジウム)，2007年9月10日／千葉
- ・ Tsutsui H, Makaya M, Kinugawa S, Takeshita A : Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with Dilated Cardiomyopathy—Results from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)－. 第11回日本心不全学会学術集会(シンポジウム)，2007年9月10日／千葉
- ・ Tsutsui H: Mitochondria, Oxidative Stress and Cardiovascular Diseases. The 3rd SEOUL

Conference on Cardiovascular Research (Symposium), October 5, 2007/Seoul

H. 知的財産権出願・登録状況
なし。

<研究協力者>

JCARE研究班

眞茅みゆき

(国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部ゲノム疫学研究室・室長)

絹川真太郎・後藤数智・小松博史・小浅真由美・
本間貴子・會田晶子・藤井美和子・三浦志保・
二宮依里奈

(北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学)

菅 唯志・高田真吾・高橋智宏・面川雅司

(北翔大学健康プランニング学科)