

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＞

総合研究報告書

■CONTENTS

I. 総合研究報告

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	5
(附)研究報告会資料	16

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

2005年度	128
2006年度	152
2007年度	180

III. [資料]研究成果の刊行物・別刷

Genetic variations of regulator of G-protein signaling 2 in hypertensive patients and in the general population Journal of Hypertension 23(8):1497-1505, 2005	215
Association analysis between hypertension and CYBA, CLCNKB, and KCNMB1 functional polymorphisms in the Japanese population-The Suita Study- Circulation Journal 69(2):138-142, 2005	224
Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics, symptoms and functional capacity in Japanese patients with severe pulmonary hypertension Circulation Journal 69(2):131-137, 2005	229
Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis The American Journal of Cardiology 95(1):143-146, 2005	236
Application of left ventricular assists systems and heart transplantation as an option for profound heart failure patients Journal of Cardiac Failure 11(9):Suppl. S256, 2005	240
Abnormal glucose tolerance contributes to the progression of chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy Hypertension Research 29(10):775-782, 2006	241
Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies Journal of the American College of Cardiology 48(7):1378-1384, 2006	249
Blockade of angiotensin II receptors reduces the expression of receptors for advanced glycation end products in human endothelial cells Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 26(10):e138-142, 2006	256
Assessment of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 gene on serum MCP-1 levels and myocardial infarction in Japanese Circulation Journal 70(7):805-809, 2006	262
The antagonism of aldosterone receptor prevents the development of hypertensive heart failure induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rat Cardiovascular Drugs and Therapy 20(2):93-102, 2006	267
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	277
A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart The Journal of Clinical Investigation 117(19):2824-2837, 2007	288
Sex hormone and gender difference- role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome Journal of Cardiovascular Electrophysiology 18(4):415-421, 2007	301
Polymorphism of CYP11B2 determines salt sensitivity in Japanese Hypertension 49:825-831, 2007	308
吹田市基本健診での生活習慣とメタボリックシンドロームに関する研究 厚生の指標 54(3): 1-6, 2007	316

I. 総合研究報告

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)

藤原久義*(大学院医学研究科循環病態学教授)

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)

横山光宏*

(神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学教授)

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)

*施設退任に伴い、2007年3月まで

治療について基礎的、臨床的研究が始まった。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して来た。特発性心筋症の診断基準は、1980年のWHO/ISFC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、北島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・

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、ファブリー病、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(附記資料参照)。

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

1)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。

2)テーマ研究

主な成果を以下に要約する。

①疫学研究：慢性心不全データベースにおける疫学的検討

全国の日本循環器学会研修施設から登録された慢性心不全患者データベース2675例を用いて、わが国における特発性心筋症(全体の18%をしめた拡張型心筋症485例)の臨床像・治療・予後を明らかにした。

②-1 病態生理：慢性心不全ゲノムデータベースにおける心不全関連遺伝子探索研究

ヒト心不全心筋のDNAチップデータから、心不全の指標変化と協調してその発現が変化する遺伝子心筋特異的MLCK(ミオシン軽鎖キナーゼ)を同定した。その遺伝子をゼブラフィッシュにて欠失すると心不全の病態を再現できることから、心臓特異的MLCKは心不全の病態と密接に結びついていることが示された。

②-2 病態生理：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

Diacylglycerol kinase(DGK)ζはGq 蛋白共役型受容体シグナルの調節因子として機能し、左室リモデリングを抑制した。DGKζは心不全治療の標的分子となる可能性があることが示唆された。

②-3 病態生理：心筋症におけるミトコンドリアDNAの役割

ミトコンドリアDNA(mtDNA)の損傷による酸化ストレス産生が亢進すると、心機能の低下が惹起されるが、ミトコンドリア転写因子Aは、mtDNAを保護し、心筋梗塞後リモデリングを抑制した。mtDNAは心不全治療の新たなターゲットで

あると考えられる。

②-4 病態生理：心筋症における炎症関連蛋白の重要性

拡張型心筋症および特定心筋疾患(心臓サルコイドーシスなど)の病態における炎症関連蛋白(myeloid related protein, tenascin-C)の関与を証明し、炎症関連蛋白が診断や病態把握および治療効果の判定に有用なマーカーであることを報告した。

②-5 病態生理：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

DCMで細胞外マトリックス蛋白ラミニンが増加するメカニズム解明のため、そのラミニン γ 1鎖プロモーター遺伝子の転写発現調節を検討、ラミニン増加に関与すると思われる2種の新蛋白Smarc-1rとSMARPを見出した。

②-6 病態生理：Sema3aによる心臓内交感神経のパターン形成-神経異常と不整脈-

心臓内交感神経は心表面を走行し外膜側から内膜側へ走行する。これは胎生期心内膜側心筋に軸索伸展阻害因子Sema3aが発現することに起因していた。Sema3aを消失・過剰発現すると交感神経は異常走行し、活動電位変化や不整脈が観察された。

②-7 病態生理：心筋症重症化のメカニズムの検討

心不全モデルとしてラット冠動脈結紮による慢性心筋梗塞を作製した。非梗塞部心筋で急性期にはジストロフィン関連タンパク(DAP)の各成分は変化しなかったが、慢性期にはa-サログリカン(SG)とジストロフィン(Dys)が選択的に減少した。RT-PCRで測定したmRNA量は急性期には、a-SG、b-SGとDysが代償性に増加したが、慢性期には各mRNA量は低下した。これは既に報告したDCM心筋でヒトも動物モデルも共に心筋細胞内因性のタンパク分解酵素、calpainの活性亢進によりDAPが加水分解されて心不全が増悪する説(Toyo-oka, et al: PNAS, 2004)を肯定し、慢性心筋梗塞にも共通したプロセスである事が示された。今後、calpainを標的にした治療開発が望まれる。

③-1 診断研究：中間型心筋症の動態とたこつぼ心筋症の病理学的研究

中間型心筋症は拡張相肥大型心筋症の移行経過だけでなく、肥大型心筋症に進展するベクトルを有する病態である。たこつぼ心筋症の診断基準を作成し、死亡率(4.5%)、病理所見(単一心筋細胞障害)を明らかにした。

③-2 診断研究：テネイシンCと心筋症の関連に関する検討

テネイシンCノックアウトおよび過剰発現マウスを用いた解析で、テネイシンCが間質線維化、炎症反応、心筋細胞肥大を促進することにより、拡張型心筋症患者の心室リモデリングを促進する可能性が示唆された。

テネイシンCは組織リモデリングに関連する細胞性基質タンパクとして重要である。ELISA法によるテネイシンC測定系を開発し、急性心筋梗塞後の患者において血清テネイシンCは、左室リモデリングの発症を予測し得るバイオマーカーであり、かつ心事故などの予後推定にも有用である(JACC, 2006)。さらに拡張型心筋症患者(DCM)では、NYHA心機能分類の重症度、左室拡大・機能障害と関連してテネイシンCが有意に上昇していることも判明した(Circ J, 2007)。

③-3 診断研究：心筋症の遺伝子変異に関する検討

原因不明の心筋症患者を対象としてサルコメアZ帯-I帯構成要素の遺伝子解析を実施し、新たな疾患遺伝子として以下を同定した。拡張型心筋症： α Bクリスタリン変異、ラミニン α 4変異、インテグリンキナーゼ変異、FHL2変異、肥大型心筋症：オブスキュリン変異、高血圧性拡張型心筋症：BMP10変異。また、それぞれの変異による細胞機能変化を証明した。さらC型肝炎ウイルス感染性心筋症感受性遺伝子として、拡張型ではIKBL遺伝子、肥大型ではDPB1遺伝子を同定した。

④-1 治療研究：心筋細胞シートによる心不全治療

温度応答性培養皿を用い、様々な細胞シートの作製に成功してきた。細胞シートは容易に積層化・3次元化が可能であり、この積層化細胞シートを用い、3次元組織の電気的性質および物質透過性を明らかにした。

④-2 治療研究：心不全に対するG-CSF治療の作用機序の解明と臨床応用

急性心筋梗塞や虚血再灌流障害に対するG-CSFの心臓保護作用の分子機序を解明した。また、急性心筋梗塞患者を対象に行った臨床研究の結果、G-CSFは心機能の低下や心臓リモデリングを軽減した。

④-3 治療研究：自己免疫と拡張型心筋症の関連

拡張型心筋症の自己免疫機序に着目し、いくつかの抗心筋自己抗体が病態生理学的意義を有することを明らかにした。抗心筋自己抗体を除去すべく、重症拡張型心筋症患者を対象とする免疫吸着療法の臨床応用に着手した。

④-4 治療研究：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

心移植対象で補助人工心臓を装着した85例を管理してきたが、移植26例、離脱9例を含め、4年生存率は60%である。22例の心移植を行い、1例死亡したが、最長8年7ヶ月を経過し、生存率は95.2%である。

④-5 治療研究：心ファブリー病の分子遺伝学的検討

心ファブリー病に対する遺伝子治療の有用性や予後予測因子を明らかにするとともに、不整脈源

性右室心筋症に対する分子遺伝学的検討を行った。また、心不全に対する和温療法は酸化ストレスを減少させ症状を改善することを示した。

④－6 治療研究：心筋症・心筋炎の進展因子に関する研究

心筋炎や心筋症の進展には、サイトカインのみならず、 β 受容体刺激も中心的な役割を担っている。心筋反応性T細胞上の β 2受容体はcAMP経路を介したサイトカイン分泌制御し、心筋炎を抑制する。 β 2受容体は心筋炎・心筋症治療における新たな治療ターゲットとして注目される。

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。

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

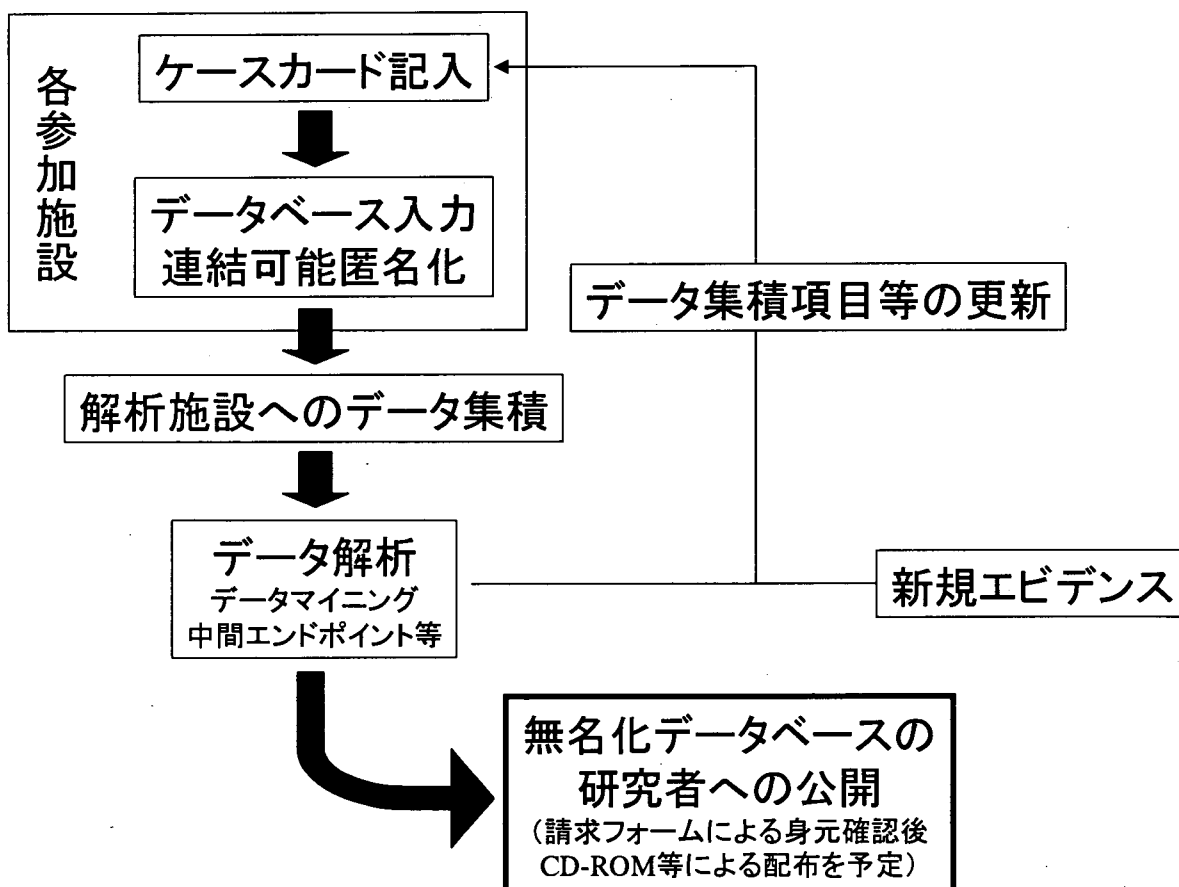
鷲尾 隆

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

8. 投薬内容

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

ARB : ☐ディオバン ☐ニューロタン ☐プロプレス ☐オルメテック ☐ミカルディス
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

Ca blocker: ☐ アダラート ☐ カルブブロック ☐ コニール ☐ ノルバスク
☐ ヘルベッサー ☐ 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

利尿剂:

☐アルダクトンA ☐ダイアート ☐ラシックス ☐ルプラック ☐その他
 投与量 mg mg mg mg mg

抗血小板藥：

☐バイアスピリン ☐バファリン ☐パナルジン ☐プレタール ☐その他
 投与量 _____ mg _____ mg _____ mg _____ mg _____ mg

抗凝固薬: ☐ワーファリン 投与量 mg

血管拡張薬: ☐アイトロール ☐ニトロール ☐ニトロダーム ☐フランドル
☐その他 投与量 mg

抗潰瘍薬: ☐ガスター ☐ザンタック ☐タケプロン ☐その他
投与量 mg

アデノシン増強薬： ☐ ペルサンチン 投与量 _____ mg

その他の投薬：（心血管病薬以外もご記入ください）

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

[illegible]

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

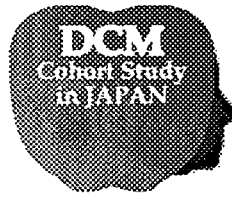
1. 心血管イベント（検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他）
入院：____年____月____日間 入院理由（ _____ ）
2. 心血管イベント（検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他）
入院：____年____月____日間 入院理由（ _____ ）
3. 心血管イベント（検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他）
入院：____年____月____日間 入院理由（ _____ ）
4. 心血管イベント（検査・心疾患による再入院・血管イベント・その他）
入院：____年____月____日間 入院理由（ _____ ）
5. 心血管イベント（検査・心疾患による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

患者情報管理表

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]



**厚生労働省難治性疾患克服研究事業
特発性心臓症に関する調査研究
＜友池班＞**

第1回総会

2005年7月1日(金)／国立循環器病センター

■ プログラム

ご挨拶 主任研究者： 友池 仁暢（国立循環器病センター）

セッション1：アポトーシス・細胞内シグナルと心不全

座長： 友池 仁暢（国立循環器病センター）

10:00 大津 欣也／堀 正二（大阪大学）

ミトコンドリア膜透過性遷移はアポトーシスではなくネクローシスに参与している

10:07 小林 成美／横山 光宏（神戸大学）

myocardin は Bcl-2 の転写活性を制御し、 β 受容体刺激による心筋細胞のアポトーシスを抑制する

10:14 今中 恭子（三重大大学）

心筋線維化進展の分子メカニズム

10:21 前嶋 康浩／磯部 光章（東京医科歯科大学）

早期老化による心筋細胞障害の機序についての検討

10:28 染川 智／斎藤 能彦（奈良県立医科大学）

心不全と T 型カルシウムチャンネル－新しい作用・意義－

セッション2：炎症と心不全

座長： 堀 正二（大阪大学）

10:35 品川 弥人／和泉 徹（北里大学）

エリスロポエチンによるラット実験的自己免疫性心筋炎における免疫調整作用の検討

10:42 北浦 泰（大阪医科大学）

特発性拡張型心筋症における組織リモデリングと慢性炎症に関する研究 テネイシン C 血中濃度と臨床検査指標との関連性の検討－第2報－

10:49 今泉 勉（久留米大学）

血圧変動の増大は炎症反応を惹起し心筋障害を助長する－血圧変動高血圧モデルを用いた検討－

10:56 藤原 久義（岐阜大学）

アンジオテンシンⅡタイプ1受容体のシグナル阻害は心筋梗塞巣の組織動態を改変する

11:03 久保田 徹／砂川 賢二（九州大学）

炎症制御にもとづく新たな心筋症・心不全治療戦略の開発：サイトカイン誘発性心筋症における MMP-2 の役割

セッション3：転写と心不全

座長： 松崎 益徳（山口大学）

11:30 三浦 俊郎／松崎 益徳（山口大学）

GAP junction タンパク Cx43 を発現する舌組織由来組織幹細胞を用いた心筋再生

11:37 竹石 恭知／久保田 功（山形大学）

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

11:44 鈴木 英明／武田 信彬（東京慈恵会医科大学）

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

11:51 木村 彰方（東京医科歯科大学）

拡張型心筋症に見出された α B クリスタリン変異の機能解析

11:58 前村 浩二／永井 良三（東京大学）

転写因子Hypoxia Inducible Factorの心筋リモデリングにおける役割の検討

12:05 中谷 武嗣（国立循環器病センター）

重症心不全症例に対する補助人工心臓および心臓移植の適応の現況

12:12 - 13:40 総会

セッション4：心不全の病態と治療

座長： 室原 豊明（名古屋大学）

13:40 鄭 忠和（鹿児島大学）

慢性心不全における温熱療法の効果：血中グレリン濃度と食欲に関する検討

13:47 馬場 彰泰／小川 聡（慶應義塾大学）

本邦の拡張型心筋症患者に対して免疫吸着療法を実施するための基礎的検討

13:54 清水 達也／岡野 光夫（東京女子医科大学）

積層化心筋細胞シートにおける電気生理学的解析

14:01 室原 豊明（名古屋大学）

特発性心筋症における頻度依存性心筋収縮弛緩予備能の破綻

14:08 河合 祥雄（順天堂大学）

心室remodelingとHCM/DCMの狭間

14:15 廣江 道昭（国立国際医療センター）

放射性同位元素（RI）標識抗テネイシンC抗体による炎症性心疾患の画像診断

セッション5：心不全の治療と予後

座長： 砂川 賢二（九州大学）

14:37 松森 昭（京都大学）

心筋症の予後および心筋症におけるC型肝炎ウイルス感染、炎症、免疫に関する研究

14:44 川名 正敏（東京女子医科大学）

拡張相肥大型心筋症の長期予後

14:51 筒井 裕之（北海道大学）

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

14:58 金 智隆／友池 仁暢（国立循環器病センター）

新しい心不全治療薬としてのヒスタミンH₂受容体遮断薬

15:05 島田 俊夫（島根大学）

血清心筋トロポニンTを用いての潜在する心筋傷害の探知の試み

15:12 福田 恵一（慶應義塾大学）

ノギンによるBMPシグナルの一過性の抑制はマウス胚性幹細胞を心筋細胞に分化させる

15:19 小室 一成（千葉大学）

心筋梗塞後の心臓リモデリングに対するG-CSFの作用機序の解明

ご挨拶 主任研究者： 友池 仁暢（国立循環器病センター）