

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—心サルコイドーシスの診断について—

研究分担者：磯部光章（東京医科歯科大学 循環制御内科学）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

（倫理面への配慮）

A. 研究目的

心臓限局性心サルコイドーシス症(心サ症)の存在が報告されているが臨床的特徴が明らかではなく心筋生検による組織診断が得られないと拡張型心筋症との鑑別に苦慮する。本研究の目的は現在汎用されている、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会により策定された2006年の診断ガイドラインと心臓MRI、FDG-PET/CT診断による心臓限局性心サ症と全身性心サ症の臨床的特徴を比較することである。

B. 研究方法

心サ症が疑われた全83例に対して後ろ向き解析を行い、現行ガイドラインにより①全身性心サ症②心臓限局性心サ症(組織診断を含む)③全身性サルコイドーシス(心サ症の心臓徴候は満たさず)の3群に分類した。②群で組織学的証明のない例は心サ症臨床徴候を満たし、虚血性心疾患の除外、他臓器にサルコイドがない事、心臓MRIもしくはFDG-PET/CTが施行され、心サ症に特徴的なパターンをもつ事をinclusion criteriaとし、①、②群の臨床的特徴の比較を行った。心臓MRIの解析では左室壁の部位と進達度について解析を行った。FDG-PETの解析ではAHAの定める心筋の17部位よりmean SUVを計測し、症例ごとの変動係数(COV)を算定した。

患者データは匿名化を行い、別途対応表により管理した。後ろ向き解析のため、研究内容を公示し、当院医学部の倫理審査委員会で承認された。

C. 研究結果

①30例、②11例(組織診2例)、③26例に分類され16例が除外された。臨床徴候の比較では、基部中隔の菲薄化、完全房室ブロック、心室頻拍、局所壁運動異常の発症頻度は①、②群で有意差はみられなかった。一方で、心臓限局性心サ症例では左室駆出率が有意に低く、心室瘤が多くみられた。心臓MRIは②群の4例中全例が遅延造影陽性で、2例に心室瘤を認めた。好発部位は中隔側で52.9%と有意に多くみられ( $p<0.001$ )進達度は76.9%で外膜側に有意に高い頻度でみられた( $p=0.011$ )。FDG-PET/CTは②群の全7例でいずれもfocal(3例)またはfocal on diffuse(4例)のパターンを認めた。COVは①、②群でコントロールケースより有意に高い値を示し( $p<0.001$ )、一方両群間での有意差はみられなかった。

D. 考察

限局性心サ症についての疫学的特徴は報告されていない。特に心サ症では一般的に壁の形態・機能・特徴が症例ごとにバラエティに富んでおり、例えば基部中隔菲薄化な

どの特徴的所見も全例に見られるわけではないので、心エコーの診断には限界がある。また心筋生検は陽性率 2-3 割であるので組織学的診断にのみ重きをおくと、生検が偽陰性となったケースの治療機会を逸することになる。加えて現在の診断項目の中には致死的不整脈の発症事象が条件として含まれており、早期診断という点では問題がある。

心臓 MRI と FDG-PET は最近心サ症での報告が増えている診断ツールである。今回我々は疑診例を含む限局性心サ症例での心臓 MRI と FDG-PET/CT のデータを解析した。本結果からサルコイドの他臓器徴候のないケースでも心臓 MRI 遅延造影のパターンの解析と FDG 集積の mean SUV から算出された COV を比較することにより、限局性心サ症が診断できる可能性が示された。本研究は臨床研究としては症例数が少ないため、今後さらに多くのケースで検証されることが必要である。

## E. 結論

心臓限局性心サ症例では全身性と多くの臨床徴候で相性がみられた一方、左室機能の低下と心室瘤例を多く含んだ。心臓 MRI と FDG-PET/CT とによる診断が心臓限局性心サ症では有用である。

研究協力者：手塚大介

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Isobe M, Tezuka D: Isolated cardiac sarcoidosis: Clinical characteristics, diagnosis and treatment. Int J Cardiol. 2015.182;132-40.

Tezuka D, Isobe M, et al: Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: application of cardiac MRI and FDG-PET/CT. J Card Fail. 2014. in press

磯部光章：心臓限局性サルコイドーシスの臨床像．日内会誌 2015.104;120-7

手塚大介，磯部光章：心サルコイドーシス．日

内会誌 2014.103;299-308

## 2. 学会発表

手塚大介，磯部光章他：FDG-PET/CT，心臓 MRI で診断された孤発性心サルコイドーシスの臨床的特徴について．日本心臓病学会，2014.9，仙台

手塚大介，磯部光章他：Diagnosis and treatment of isolated cardiac sarcoidosis. 日本心不全学会，2014.10，大阪

手塚大介，磯部光章：限局性心サルコイドーシスの診断と治療．日本心エコー図学会，2015.3

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）） 分担研究報告書

## 特発性心筋症に関する調査研究

### —心筋症におけるミトコンドリア障害に関する臨床的研究—

研究分担者：後藤 雄一（国立精神・神経医療研究センター神経研究所）

#### 研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

#### A. 研究目的

ミトコンドリア機能異常によって、心筋症が発症することはよく知られている。ミトコンドリア心筋症は、通常全身性の疾患であるミトコンドリア病の一臓器症状として出現することが多い。そのため、ミトコンドリア病の診断プロセスが患者発見の契機になる場合と、特発性心筋症と診断されてから実はミトコンドリア病であったという診断経過をとる場合がある。どちらにしても、ミトコンドリア病であるかどうかの診断手段や検査所見が重要であることに違いはない。

平成21年10月に、ミトコンドリアの認定基準が制定されたが、その中に「心筋症」は診断要件の一症状として含まれていた。平成26年5月に成立した「難病の患者に対する医量等に関する法律」において、国や地方公共団体が医療費支援を行う「指定難病」の考え方に大きな変化があった。

本研究班では、ミトコンドリア病の指定難病としての診断基準を明確にし、わが国における患者数、心筋症発症者を疫学的に調査することを目的とする。

#### B. 研究方法

認定基準の改定、重症度スケールの策定  
新たな難病政策における指定難病として、診断基準と重症度分類を策定する。

#### （倫理面への配慮）

本年度の調査研究においては特に倫理審査を必要とするものはないが、診断基準を踏まえてアンケート調査を行う際には倫理委員会への申請を行う予定である。

#### C. 研究結果

##### 診断基準

平成21年に制定した「ミトコンドリア病の認定基準」には、何点か問題点があった。

症状としての糖尿病の項目を入れていない。実は糖尿病を認定基準にそのまま入れると患者数が5万人を超える可能性があり、難病指定の要件に抵触するという危険性があったからである。しかし、糖尿病単独の患者が認定されないというのは問題であり、糖尿病を症状の一項目に入れることについては異論がない。ただその際、重症度で線引きをするという方法を採用する必要があった。

しかし、平成26年5月23日に成立し、平成27年1月1日施行された「難病の患者に対する医量等に関する法律」において、国や地方公共団体が医療費支援を行う「指定難病」の考え方に大きな変化があった。

即ち、対象患者数の定義が、「人口の0.1%程度以下であること」とされ、患者数による制限が緩和された。実際は、日本の人口は約1.27億人であり、その0.1%は約127万人となるが、当面の間は、0.15%未満を目安として、具体的

には患者が 18 万人 (0.142%) 未満であった場合には「0.1% 以下に」に該当するものとするという見解が出された。これにより、ミトコンドリア機能異常による糖尿病患者は十分その範囲内にあることから、診断基準に糖尿病をいれることに障害がなくなった。

また、これまでの診断基準では、確定診断のためには病理学的、生化学的、遺伝学的な有意な所見のうち、2つ以上の項目を必要とすることを条件にしていた。その理由は、単に変異遺伝子が血液で証明されたのみでは他臓器症状がミトコンドリア機能低下に由来するかが明確でなく、基本的には罹患臓器の検体を使ってミトコンドリア異常を確認することが一般的であるからである。しかし、眼症状を主体とするレーベル遺伝性視神経萎縮症（レーベル病）では、ほとんどが眼に限定した臨床症状をもつ患者であり、眼球について病理学的、生化学的検討を加えることは不可能であったために、これまでの認定基準ではレーベル病患者は診断基準を満たすことができないことが多かった。この点については、日本神経眼科学会でも憂慮すべき問題として認識しており、独自に診断基準を策定しており難病認定のための動きをしていた。平成 26 年 9 月になり、この点について研究班と学会がメールでやり取りし、レーベル病においては遺伝子変異と眼底所見をもって確定する改訂案をまとめ、新しい診断基準案にこの点を盛り込んだ。

#### 重症度スケール

診断基準を広く患者を網羅することに主眼を置いて改訂したことと平行して、医療費補助を受けられる患者を選定する目的で「重症度スケール」が必要である。

すでに、2008 年の厚生労働科学研究費（古賀靖敏班長）において作成されたものを基盤にして、昨年までの研究班で案を作成してあり、これを土台にして「重症度スケール」を本研究班で検討し確定した。

#### D. 考察

ミトコンドリア機能障害に起因する心筋症はミトコンドリア病の部分症状と位置づけられるものの、心症状は患者の予後に大きく左右する。

一方で、心筋症として診断された患者がミトコンドリア病機能異常に起因する可能性について、他の臓器症状、血

液学的な乳酸・ピルビン酸高値、心筋の病理学的検索によるミトコンドリア病理異常の有無などを調査する事が必要になるであろう。その際に、今回の診断基準に示された臓器症状、検査内容を参考にすることが重要である。

#### E. 結論

新たな診断基準による患者認定が平成 27 年 1 月から始まっている。この診断基準に沿ったわが国におけるミトコンドリア患者数の把握、心筋症症状を有する患者の把握は、平成 27 年予定されている疫学研究において明らかになる。

研究協力者：特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

特になし

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—拡張型心筋症における心筋 SPECT 位相解析エントロピーの有用性—

研究分担者：室原 豊明（名古屋大学・循環器内科）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

A. 研究目的

特発性心筋症は一つの臨床病型に数多くの候補遺伝子が含まれており、循環器難病の原因同定に際して症例間比較が困難であることが多く、循環器分野独特の解析戦略が必要である。かかる特性を加味しながら、特発性心筋症の原因解析拠点形成のため、室原を代表とする名古屋大学研究分担チームでは、以下の2項目について重点をおき研究を実施している：

1) 糖尿病合併心不全（糖尿病性心筋症や遺伝的糖尿病合併心不全）の原因メカニズム解析。

2) 左室補助人工心臓 (Left Ventricular Assist Device; LVAD) 治療に反応して可逆性心臓組織変化 (リバースリモデリング) を示し、心機能に改善のあった症例と、LVAD 治療導入後も心機能やリモデリングが変化しない、不可逆性リモデリング症例の原因メカニズム解析。

B. 研究方法

1) 糖尿病合併心不全の原因メカニズム解析

(研究協力者：坂東)

糖尿病性心筋症動物モデル名古屋大学の研究体制には、基礎研究による同定遺伝子の試験管内機能解析も可能なシステムを有しているため、同定された原因遺伝子の分子レベルでの解析（例：遺伝子編集による遺伝子改変動物や培養心筋細胞での効果判定）を実施する。このことによ

て、原因遺伝子同定による精密な疾患分類の実現、早期診断と治療最適化は、重症化予防医療の実現を目指す。

2) LVAD 治療に対する可逆性リモデリングの原因メカニズムの解析

(研究協力者：奥村)

具体的には、LVAD 治療を実施した難治性心筋症症例のうち、可逆性心臓リモデリングをしめた症例と、不可逆性心臓リモデリング患者における心筋標本と採血検体を用いて、病理標本比較解析と原因遺伝子の生化学的同定を行い、既知遺伝子、未知遺伝性疾患の新規原因分子の同定と機能解析を行う。

(倫理面への配慮)

上記研究についてはすべて、名古屋大学生命倫理委員会の承認を得ており、患者には同意を書面で取得した上実施している。

C. 研究結果

1) 本年度の研究成果によって、糖尿病性心筋症の原因の一つに、心臓への脂肪沈着を原因のひとつとする心臓毛細血管増生能の欠如があり、これはインクレチン作動薬により改善させることができる可能性を動物モデルで見出した。

2) 本年度の研究成果によって、LVAD 治療に対する可逆

性リモデリングを生じる症例と、不可逆的なりモデリングを示す症例の心臓病理標本を比較解析した結果、心筋線維・収縮器には有意な変化はなく、不可逆的なりモデリングを示す症例の心臓病理標本には、心筋細胞自体の Ontosis (細胞質容積の病的増大)が認められた。

#### D. 考察

1) 今後、臨床的に同様の効果が確認できるか否か、また、発症メカニズムにおける血糖調節ホルモンの分子標的を明らかにする必要がある、現在も研究を継続している。

2) 心筋細胞自体の Ontosis (細胞質容積の病的増大)の分子レベルでの検証、発症メカニズムについて、網羅的解析が不可欠でありこれを予定している。

#### E. 結論

1) 糖尿病性心筋症の原因の一つに、心臓毛細血管増生能の欠如があり、インクレチン作動薬により改善可能な可能性が示された。

2) LVAD 装着が必要な重症心不全症例には不可逆性リモデリングを示すタイプがあり、これには心筋細胞自体の Ontosis (細胞質容積の病的増大)が関与している可能性がある。

研究協力者：

名古屋大学循環器内科 坂東泰子 奥村貴裕

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(英文原著)

Yamada T, Hirashiki A, Okumura T, Adachi S, Shimazu S, Shimizu S, Morimoto R, Takeshita K, Naganawa S, Kondo T, Murohara T: Prognostic impact of combined late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance and peak oxygen consumption in ambulatory patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2014.20(11);825-32

Bando YK, Murohara T: Diabetes-related heart failure - Does diabetic cardiomyopathy exist? -

*Circ J.* 2014.78(3);576-83.

Hirashiki A, Kondo T, Adachi S, Nakano Y, Shimazu S, Shimizu S, Morimoto R, Okumura T, Murohara T: Prognostic value of pulmonary hypertension in ambulatory patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J.* 2014.78(5);1245-53.

(和文業績)

坂東泰子, 室原豊明: 心不全患者に対する糖尿病治療法基礎及び臨床データから考察する. *Cardiovascular Contemporary*, メディシントラル社. vol3, p32-37, 2014

##### 2. 学会発表

Bando Y, Okumura T, Murohara T: Comprehensive and therapeutic strategy for heart failure via dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-incretine axis. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2014.3.22, Osaka

Kawase H, Bando Y, Aoyama M, Monji A, Mitsui T, Murohara T: Dipeptidyl peptidase 4 inhibition ameliorates hypertensive heart failure via suppression of angiotensin-II-dependent natrium loading and modulating NHE expression. 第18回日本心不全学会, YIA 審査講演(基礎), 2014.10.11, 大阪

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）） 分担研究報告書

## 特発性心筋症に関する調査研究

— 肥大型心筋症における fragmented QRS と心イベント発症との関連に関する研究 —

研究分担者：山岸正和（金沢大学循環器内科）

### 研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

### A. 研究目的

12誘導心電図における Fragment QRS (fQRS)は心室内伝導遅延を反映し、冠動脈疾患において心イベント発症との関連が報告されている。しかしながら、肥大型心筋症 (HCM) における fQRS と心イベントとの関連は不明な点が多い。本研究の目的は、fQRS が HCM 患者において心イベント発症と関連するか否かを検討することである。

### B. 研究方法

2008年から2010年にかけてLeft Ventricular Hypertrophy Multicenter Registration Study in Japanに登録した193例のHCM患者のうち、当施設で登録し経過を追えた94例のHCM患者を後ろ向きに解析した。全例において12誘導心電図、心エコーを施行し、また心筋サルコメア遺伝子変異をPCR-high resolution melting法および直接塩基決定法により検索した。fQRSはDasらの基準に準じ、連続する2誘導以上においてQRS complexにnotch (fragmentation)を認めた場合に陽性と判断した。臨床情報は電子診療録より抽出し、以下のイベントを心イベントと定義した：心臓死、心室頻拍、心室細動、新規心房細動、心不全入院。

### （倫理面への配慮）

本研究は金沢大学医学倫理審査委員会により承認を受けた。

### C. 研究結果

fQRSは94例中31例（33%）において認められた。fQRS群は非fQRS群と比較して有意に年齢が高かったが（63±13歳 vs. 55±19歳,  $p=0.02$ ）、左室最大壁厚や左室駆出率、流出路閉塞例の割合、心筋サルコメア遺伝子を有する患者の割合に関しては両群間に差は認められなかった。中央値4.6年のフォローアップ期間中、心臓死は2例、心室頻拍を5例、新規心房細動を11例、心不全入院を9例で認めた。多変量ロジスティック解析を行った結果、fQRSは心臓死、心室頻拍および新規心房細動を独立して予測し得なかったが、心不全入院の独立した予測因子であった(adjusted hazard ratios = 5.4, 95% CI = 1.2–36,  $P=0.03$ )。Kaplan-Meier生存解析では、fQRS群は非fQRS群と比較して有意に低い心不全回避率を呈した (79.0% vs. 95.1%, log rank test,  $P=0.03$ )。

### D. 考察

fQRS は心室内伝導遅延により生じ、その存在は心筋線維癒痕を反映すると報告されている。近年、ガドリニウム遅延造影を併用した心臓 MRI にて線維癒痕を非侵襲的に検出可能となった結果、肥大型心筋症において線維癒痕が心室性不整脈のみならず左室拡張不全、更には左室収縮不全と関連することが相次いで報告された。これらの所見を併せて考察すると、今回対象とした HCM 患者において fQRS 群は非 fQRS 群と比較してより広範囲の線維癒痕を有し、

このため心不全発症頻度の増加に関与した可能性が示唆された。今回認められた fQRS と心不全発症との関連の機序を解明するために、今後 HCM 患者において fQRS が線維瘢痕を反映するか否かにつき心臓 MRI を用いて調査する必要がある。更に、fQRS が HCM における心イベント発症の予測因子となり得るか否かについて、大規模前向き研究を行う必要があると考えられた。

## E. 結論

HCM 患者において、fQRS は心不全発症と関連することが示唆された。

研究協力者：

金沢大学循環器内科 野村章洋

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Nomura A, Konno T, Fujita T, Tanaka Y, Nagata Y, Tsuda T, Hodatsu A, Sakata K, Nakamura H, Kawashiri MA, Fujino N, Yamagishi M, Hayashi K.

Fragmented QRS predicts heart failure progression in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Circ J. 2014.79(1):136-43.

### 2. 学会発表

Nomura A, Konno T, Fujita T, Tanaka Y, Hayashi K, Nagata Y, Tsuda T, Hodatsu A, Sakata K, Nakamura H, Kawashiri MA, Fujino N, Yamagishi M.

Fragmented QRS predicts heart failure Progression in patients with hypertrophic cardiomyopathy

European Society of Cardiology, Annual congress in 2014

(Valcerona, Spain, 2014 年 9 月 1 日)

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

## 3. その他

特になし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—慢性心不全の予後を関数式によって予測する他施設共同臨床研究—

研究分担者：北風 政史（国立循環器病研究センター臨床研究部 部長）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、特発性心筋症を含めた慢性心不全の病態と治療効果を数式にて関連づけ、これにより慢性心不全の予後を推定できるか否かを明らかにすることである。

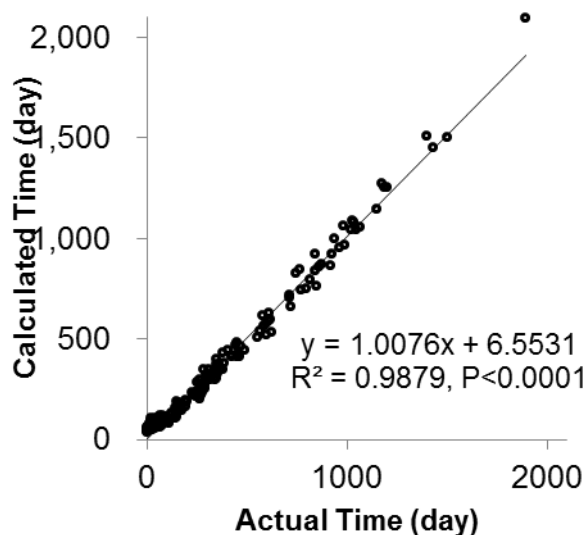
B. 研究方法

我々のこれまでの研究によって、退院日から心不全による再入院または死亡までの予測日数 Y（目的変数）を、血液検査、心エコー図検査、心臓カテーテル検査結果などのデータ 219 属性、治療内容 183 属性の計 402 属性の説明変数を使用することにより関数で表すことに成功した。患者 i の退院日から再入院または死亡までの日数  $Y_i$  は、 $\max(T)$  を再入院または死亡までの日数の最大値、 $\beta^T$  を各属性のベクトル、 $X_i$  をそれぞれの属性値、 $\max(X)$  を属性の最大値、 $c$  を定数とすると以下の様な関数式にて表すことが出来た。

$$Y_i = \frac{\max(T)}{\beta^T \cdot \{X_i / \max(X)\} + c} \quad (\text{関数式 A})$$

また、本関数式によって算出される退院日から心不全再入院までの予測日数は、下記のごとく実際の日数と極めてよく相関していたことから、臨床的有用性が高いと考えられた。

そこで我々は以下の2つの研究を計画し実施した。



① 関数式の妥当性を検証するための観察研究

関数式の妥当性を検証するための観察研究を計画して実行している。上記関数式を構成している 408 属性の内、構成的に深く関与している 50 属性を抽出して簡易関数式を作成した。この関数式の妥当性を検討することを目的に多施設共同前向き観察研究を実施に移した。国立循環器病研究センターと北海道大学、九州大学が参加し、心不全の増悪にて入院治療した慢性心不全患者を登録し、50 属性に渡る臨床項目を収集した後に、退院後に心不全再入院までの日数を現在前向きに収集している。

② 関数式の有用性を検証するための観察研究

50 属性から作成した簡易関数式の臨床的有用性を検討す

ることを目的に多施設共同前向き介入研究の準備を進めている。対象を心不全の診断にて入院治療を行った慢性心不全患者 200 例とし、本関数式によって算出される退院後の再入院予想入院日を算出する。その結果を退院後の外来主治医に伝えそれをガイドにした心不全治療を行う群（100 例）と、外来主治医に予想入院日を伝えずに心不全治療を行う群（100 例）に無作為割付けを行い、その後の死亡または心不全増悪による再入院を前向きに観察する。（外来主治医に対して非盲検，患者に対して盲検）。かかる検討により、本関数式の重要性と、また、数式を構成するパラメーターを意識して治療することの有用性が明らかとなると考えられる。本試験も国立循環器病研究センターと北海道大学，名古屋大学，奈良県立医科大学，九州大学にて患者の登録を行う予定としている。

さらに以下の研究も実施した。

### ③ 心不全患者の退院時の BNP から、その後の心不全再入院，死亡までの日数を推定する数理的方法と方程式の確立

BNP は心不全患者の予後を予測する重要な因子の一つと考えられているが、BNP 値と心不全再入院または死亡までの日数との関連性は未だ不明である。そこで我々は、BNP 値と再入院までの日数との関連性の有無を数理的方法にて検証し、退院時 pBNP から再入院日を予測する数式を求めることができるか否かを検討した。まず、BNP や再入院等に関する仮説を立て、仮説から導かれる数式を作成の後連立方程式を解いて、退院時の pBNP と再入院日までの日数の関係式を求めた。その後、実際のデータがその仮説に従っているかを検討した。

まず、以下の 6 つの仮説を立てた。

(ア) 心機能悪化に関する仮説；BNP 等による心機能の改善効果が無ければ、一定の速度で心機能悪化度(x)の期待値 E(x)は増加する。（病状によってこの進行度は異なる）

(イ) BNP により心機能悪化度改善に関する仮説；BNP 量(y)の期待値 E(y)の単位時間あたりの消費量に比例して、心機能悪化度(x)の期待値 E(x)は減少する。（病状によってこの進行度は一定である）

(ウ) BNP の消費過程に関する仮説；BNP 量(y)の期待値 E(y)の単位時間あたりの消費量は、期待値 E(y)に比例する。

（この依存度は病状によらずに一定である）

(エ) BNP の生産過程に関する仮説；心機能悪化度(x)のべき乗により、BNP 量(y)の単位時間あたりの生産量が与えられる。（病状によってこの進行度は異なる）

(オ) 再入院/死亡確率(p)と心機能悪化度(x)に関する仮説；1 日あたりの再入院/死亡確率(p)は心機能悪化度(x)に比例する。

(カ) 心不全再入院/死亡までの日数の期待値 (d) と再入院/死亡確率(p)に関する仮説；1 日当たりの再入院/死亡確率(p)の逆数が、心不全再入院/死亡までの日数の期待値 (d) となる。

以上の 6 つの仮説から導かれる方程式を立て連立方程式を解くと、 $d=eb \cdot ya$ （関数式 B）となった。

次に、国立循環器病研究センターにおいて心不全治療を受けた後に 2007 年 1 月から 2008 年 12 月までに退院した 253 名の慢性心不全患者を対象に解析を実施した。

### （倫理面への配慮）

本研究に関わる全ての者は、“ヘルシンキ宣言（2008 年 10 月修正）”及び“人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2014 年 12 月 22 日改正）”を遵守して実施することとしている。また、研究担当（分担）医師は、当該研究計画書を遵守して研究を実行する。

## C. 研究結果

### ① 関数式の妥当性を検証するための観察研究

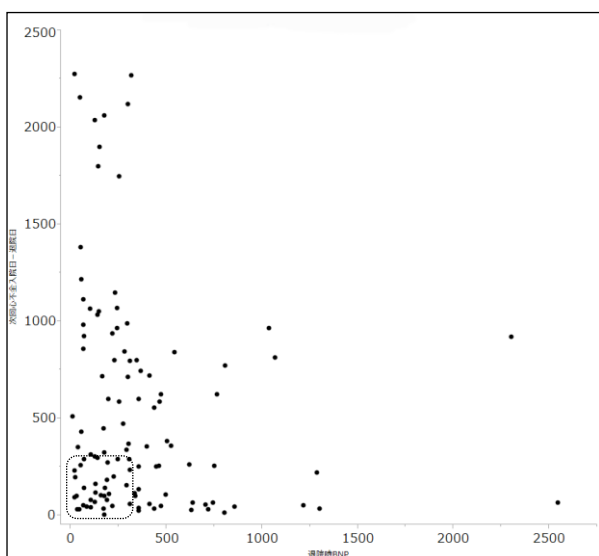
142 名の登録が完了し、2015 年 1 月時点で 41 名が心不全によって再入院している。今後も登録数を増やして引き続き経過観察する予定としている。

### ② 関数式の有用性を検証するための観察研究

試験グループを構成し、割り付けシステムの開発導入を含めた試験実施体制を整備した。また、試験計画書を作成し、当センター倫理審査委員会にて審議の予定となっている。

### ③ 心不全患者の退院時の BNP から、その後の心不全再入院，死亡までの日数を推定する数理的方法と方程式の確立

国立循環器病研究センターにおいて心不全治療を受けた後に2007年1月から2008年12月までに退院した253名の慢性心不全患者を対象に解析を行った。253名の内114名が、2014年8月までに心不全再入院または心不全による死亡しており、これらの患者の207属性を対象に後ろ向きに解析した。すると、実際の退院時BNP(X軸)と再入院日までの日数(Y軸)の分布は下図の様になった。退院時BNPと再入院までの日数とは何らかの逆相関関係があると想定していたが、解析の結果この散布図に上記で求めた関数式Bは当てはまらないことがわかった。



関数式が当てはまらない原因として、退院時のBNPが低いにも関わらず再入院までの日数が短い一群(破線)が存在するためと考えられた。この一群を同定する為に、退院時BNPと再入院までの日数の中央値(それぞれ、244pg/ml, 294日)をカットオフ値として原点集団(27例)と非原点集団(87例)とし207属性に関して特徴を比較した。すると、原点集団は非原点集団と比較して、心臓術後状態(48.2 vs 18.4%, p=0.0029)、心房細動(59.3 vs 31.0%, p=0.009)、左室径が保たれている(拡張末期径; 53.8 vs 60.0mm, p=0.0419、収縮末期径; 39.8 vs 48.6mm, p=0.0149)、左室短縮率が保たれている(27.6 vs 20.4%, p=0.0097)症例が多いことが明らかとなった。ROC解析と多変量解析の結果、心臓術後状態で左室短縮率が20.3%以上の患者が原点集団に多いことが判明した。この一群を除くと、退院時BNPと再入院までの日数は(日数) =  $\exp(-0.3340 \times \ln(\text{BNP}) + 7.550)$ の関数式にて表すことが可能となった。

#### D. 考察

慢性心不全はあらゆる循環器疾患の共通最終像であることから、その病態や治療方法が希求されているものの未だ十分に解明されていない。その理由として、慢性心不全の病態や治療方法には個体差が大きく、規格化することが困難であり、大まかなエビデンスをもとに各医療従事者の経験などによって診断や治療が行われているためと考えられる。このことが、慢性心不全の治療を複雑にしており、平均在院日数の増加をもたらす医療費の抑制を妨げているものと考えられる。これは、慢性心不全の病態と治療に関わる因子が非常に多いこと、さらに、どの因子が重要であるかが依然明かでないことに起因する。これらの原因によって今まで慢性心不全の病態を画一化(数式化)できなかったと考えられる。しかしながら、他の応用科学の分野では多くの現象は数式化されている。例えば、工学においてエンジンや飛行機の翼などすべての製造物は規格化・数式化できているため、これらの制作・修理は、規格・定量化されている。更に最近ではコンピュータの開発により、シミュレーション医学の進歩、及び莫大な変数をもつような複雑な数理モデルに関しても実用的な時間内で求めることが可能となってきている。また、医療機器においても、技術変革によるデジタル化への進化も著しく、実臨床においてコンピュータ(Web site)による健康管理は、メディカルスタッフによる直接の指導と同様な良好な結果が得られたという結果も報告された(NEJM 2011;365:1959-68)。これらのことから、この工学の概念を医学にとりいれ、慢性心不全において、その病態と治療を数式化することを本研究の目的とした。本研究を達成することにより、慢性心不全の病態把握と治療の普遍化・均てん化が容易になると考えられ、各個人において慢性心不全の病態と治療に関わる因子を改善させることにより、治療の自動化が可能となると考えられる。

#### E. 結論

心不全の病態を関数式によって表すことを試み、臨床的有用性を検証する研究を実施している。この手法は他疾患に対しても容易に応用が可能であり、これは、将来的にテーラーメイド医療の実現、現時点では解明されていないリスク因子、薬剤作用の発見につながる可能性が高いものと期待される。

研究協力者：諏訪秀明（国立循環器病研究センター心臓血管内科レジデント），坂本真里（国立循環器病研究センター心臓血管内科専門修練医）

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Imazu M, Takahama H, Asanuma H, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Anzai T, Kitakaze M: Pathophysiological impact of serum fibroblast growth factor 23 in patients with nonischemic cardiac disease and early chronic kidney disease.

AJP-Heart Circ Physiol. 2014.307;H1504-11

中野敦、北風政史

心不全の予後を予測することはできるのか？—心不全数式化への挑戦

医学のあゆみ 2015.252(7);822-3

### 2. 学会発表

(国内)

Suwa H, Nakano A, Funada A, Oohara T, Sugano Y, Hasegawa T, Kanzaki H, Anzai T, Washio T, Kitakaze M

心不全患者の再入院予測における血漿BNP値の意義  
第18回日本心不全学会学術集会（平成26年10月10-12日，大阪）

Hamasaki T, Nakano A, Takahashi K, Kanzaki H, Asakura M, Kitakaze M

心不全予防試験における新しい試験デザインの試み：適応的デザイン

第18回日本心不全学会学術集会（平成26年10月10-12日，大阪）

(海外)

Nakano A, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M

Phosphorylation of CLIP-170 by AMPK plays a crucial role for the speed of microtubule polymerization and directional cell migration.

FASEB Science & Research Conferences 2014 (2014/9/28～10/3、Lucca, Italy)

Imazu M, Asakura M, Hasegawa T, Asanuma H, Ito S, Nakano A, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Kanzaki H, Takahama H, Morita T, Anzai T, Kitakaze M

Effects of the oral adsorbent of AST-120 in patients with both chronic heart failure and chronic kidney disease.

AHA 2014 (2014/11/15-19, Chicago U.S.A.)

Sakamoto M, Funada A, Amaki M, Ohara T, Sugano Y, Hasegawa T, Kanzaki H, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Kitakaze M, Anzai T

More impaired diastolic function of light chain amyloidosis contributes to poor prognosis compared with transthyretin amyloidosis～Result from longitudinal study of biopsy-proven cardiac amyloidosis～.

ACC2015 (2015/3/14-16, San Diego U.S.A.)

Sakamoto M, Asakura M, Hamasaki T, Funada A, Amaki M, Ohara T, Hasegawa T, Sugano Y, Kanzaki H, Anzai T, Kitakaze M

Incidence of cancer increased in patients with chronic heart failure.

ACC2015 (2015/3/14-16, San Diego U.S.A.)

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）） 分担研究報告書

## 特発性心筋症に関する調査研究

### —ラミン A/C 遺伝子関連心筋症の解析—

研究分担者：木村 剛（京都大学・循環器内科学）

#### 研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

#### A. 研究目的

lamin A/C 遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白である lamin A, C をコードし、核膜の構造保持や DNA 転写、遺伝子発現に重要な役割を果たす。本遺伝子異常は laminopathy と総称される種々の疾患を引き起こし、特に心臓では、拡張型心筋症+心臓伝導障害を呈する。本疾患は、致死性不整脈や重症心不全の合併も多く、根本的治療法のない難治性疾患である。我々は、lamin A/C 関連心筋症の病態解明のため、laminA/C 遺伝子変異が判明している患者の表現型に関して検討を行った。

#### B. 研究方法

lamin A/C 遺伝子変異の判明している発端者 29 例、家系内遺伝子変異キャリアー 27 例において表現型（年齢、性別、伝導障害、心機能低下、致死性心室性不整脈、突然死の家族歴）と変異型（missense 変異、non-missense 変異）の検討を行った。

#### C. 研究結果

発端者 29 例の変異型は missense 変異 38%、non-missense 変異 62%（nonsense 変異 14%、deletion 変異 42%、insertion 変異 3%、splicing error 3%）であった。missense 変異群、non-missense 変異群の比較にて、伝導障害（洞不全症候群（39% vs 18%）、房室ブロック（61% vs 46%）に差は認め

ず、左室機能低下が non-missense 変異群で有意に多い結果であった（78% vs 36%、 $P<0.05$ ）。心室頻拍・心室細動の発症は両群で差を認めなかった。また、心機能低下は、non-missense 群でより早期に発症していた（logrank test  $p=0.029$ ）。家系内遺伝子変異キャリアー 27 例を加えた、計 56 例の解析でも、心機能低下は、non-missense 群でより早期に発症する同様の結果を認めた（logrank test  $p=0.014$ ）。

#### D. 考察

lamin A/C 遺伝子関連心筋症の致死性心室性不整脈発症に関わる因子として、269 例の検討にて、非持続性心室頻拍、左室機能低下、男性、non-missense 変異の 4 つの因子が相乗的に関わるということが報告されている。（Van Rijnsingen et al. JACC 2011）日本人の症例における本研究では、左室機能低下に non-missense 変異が関わるということが示唆される新たな知見が得られた。予後や致死性心室性不整脈との関連は明らかではなかったが、症例数、フォローアップ期間の問題があり、今後の検討課題である。

#### E. 結論

lamin A/C 遺伝子関連心筋症患者において、non-missense 変異は、missense 変異例より、早期にまた高率に左室機能低下を来す可能性が示唆された。本知見が病態の把握、患者診療への還元されることが期待される。

研究協力者：牧山武（京都大学循環器内科）

## F．研究発表

### 1．論文発表

Ohno S, Omura M, Kawamura M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Ushinohama H, Makita N, Horie M. Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction. *Europace*. 2014.16(11);1646-54

Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe I, Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N. Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014.7(3);511-7.

### 2．学会発表

牧山 武: Update in genetics of cardiomyopathy-Laminopathy-, The 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session, Delhi, India, 10.29-11.1, 2014. (invited speaker)

牧山 武: Sudden Cardiac Death Risk Assessment Risk Stratification of Patients with Brugada Syndrome, The 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session, Delhi, India, 10.29-11.1, 2014. (invited speaker)

西内 英: The Relationship Between the Type of Mutations in lamin A/C Gene and Cardiac Phenotype: Genetic Risk Factor for Dilated Cardiomyopathy, The 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session, Delhi, India, 10.29-11.1, 2014.(poster)

西内 英: Lamin A/C-Related Cardiomyopathy Specific Induced-Pluripotent Stem Cells-Derived Cardiomyocytes Stressed by Adrenergic-Stimulation Recapitulate the Aging-Related Phenotype in an Early Phase of Differentiation (abstract poster session)

早野 護: Cardiac Na<sup>+</sup> Channel Gene Mutations associated with Dilated Cardiomyopathy, European Society of Cardiology

(ESC) Congress 2014, Barcelona, Spain, 8.30-9.3, 2014. (poster)

西内 英: Recapitulation of Lamin A/C-related Cardiomyopathy Using Patient-specific Induced Pluripotent Stem Cells: A Novel Splicing Mutation in the LMNA Gene, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2014, Barcelona, Spain, 8.30-9.3, 2014. (poster)

西内 英: The Relationship Between the Type of Mutations in Lamin A/C Gene and Cardiac Phenotype-Genetic Risk Factor for Dilated Cardiomyopathy-, 第78回日本循環器学会学術集会, 東京, 3.21-23, 2014 (Oral, Featured research session)

早野 護: Cardiac Na<sup>+</sup> Channel Gene Mutations associated with Dilated Cardiomyopathy, 第78回日本循環器学会学術集会, 東京, 3.21-23, 2014 (Oral)

牧山 武: Modeling Inherited Arrhythmias Using Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes and Application in Personalized Medicine, 第31回日本心電学会学術集会、第29回日本不整脈学会学術大会合同学術集会, 東京, 7.22-25, 2014 (シンポジウム)

## G．知的所有権の取得状況

### 1．特許取得

特になし

### 2．実用新案登録

特になし

### 3．その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

—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—

研究分担者：中谷 武嗣（国立循環器病研究センター 移植部 部長）

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

A. 研究目的

心不全に対する各種治療法の進歩により、その治療成績は向上してきたが、高度心筋障害を伴う心不全では心臓ポンプ機能の代替が必要であり、補助人工心臓（VAS）や心臓移植が考慮される。しかし、臓器提供の少ない我が国における心移植待機期間は3年前後と長く、臓器移植待機患者の多くが左心補助人工心臓（LVAS）装着下に長期間待機を必要としている。2011年4月からは在宅療法が行える植込型LVASが心臓移植へのブリッジ例に対して保険償還され、その施行数が増加している。2013年からは心臓移植へのブリッジとしては、原則として植込型LVAS装着を行ってきた。今回LVAS装着前の状態が、装着後の予後にどのように影響するか検討を行う。

B. 研究方法

対象は、2001年5月～2012年7月の間に当センターにおいて体外設置型あるいは植込型LVAS装着を施行した108症例で、両心補助例、データが不十分例および術後2ヶ月以内の死亡例を除く83例で検討を行った。検討は、術前、術後1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月の血液検査・エコー検査結果と予後を比較し、エンドポイントは死亡とした。

（倫理面への配慮）

植込型補助人工心臓による心臓移植へのブ

リッジ治療は、保険診療に基づくもので、対象と

なる患者および家族に対しては、十分なインフォームドコンセントを行い、同意を得た上で行った。

C. 研究結果

83例（平均LVAS補助期間717±334日）中、9例が離脱、22例が心臓移植待機中、38例（平均LVAS補助期間891±329日）が心臓移植を受け、14例が死亡した。今回の検討では、術後2か月目におけるBNP値が有意に予後に影響を示した。

D. 考察

従来LVAS装着における術前状態が予後に大きく影響するとされ、INTERMACSにおけるレベル別の生存率においても、レベル1は予後が不良とされている。今回の評価では、LVAS装着による循環動態の改善さらには全身状態の改善がどのようにもたらされるかが予後に影響することが示された。今後、装着前のみならず、装着後の状態にも注目する必要があると考えられる。

E. 結論

LVAS装着後の予後予測には、装着前の評価のみならず、装着後の因子にも注目する必要がある。

研究協力者：

佐藤琢真 国立循環器病研究センター移植部  
築瀬正伸 国立循環器病研究センター移植部  
瀬口 理 国立循環器病研究センター移植部  
角南春樹 国立循環器病研究センター移植部  
藤田知之 国立循環器病研究センター心臓外科  
秦 広樹 国立循環器病研究センター心臓外科  
堀由美子 国立循環器病研究センター移植部・看護部

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Suwa H, Seguchi O, Fujita T, Murata Y, Hieda M, Watanabe T, Sato T, Sunami H, Yanase M, Hata H, Nakatani T.:

Paracorporeal ventricular assist device as a bridge to transplant candidacy in the era of implantable continuous-flow ventricular assist device. *J Artif Organs*, doi 10.1007/s10047-013-0731-3

Nakatani T, Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Matsuda H, Yozu R, Isobe M :The registry report of heart transplantation in Japan.

*Circ J*. 2014.78(11);2604-2609

Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, Ichihara Y, Ono M, Kyo S, Nishimura T, Nakatani T, Toda K, Sawa Y, Tominaga R, Tanoue T, Saiki Y, Matsui Y, Takemura T, Niinami H, Matsumiya G and the J-MACS Research Group. Post-approval study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: a Japanese multicenter study using J-MACS. *J Heart Lung Transplant*. 2014.33(6);599-608

Nakajima S, Seguchi O, Murata Y, Fujita T, Hata H, Yamane T, Hieda M, Watanabe T, Sato T, Sunami H, Yanase M, Kobayashi J, Nakatani T.: Left coronary artery occlusion caused by a large thrombus on the left coronary cusp in a patient with a continuous-flow ventricular assist device. *J Artif Organs*.

2014.17;197-201

### 2. 学会発表

Nakatani T: Approaches to end-of life care in the failing LVAD patient. American Heart Association Scientific Sessions 2014,

Chicago, IL, USA., 2014.11.15-19.

中谷武嗣：Clinical results of implantable ventricular assist device from the standpoints of internal medicine physicians. 第78回日本循環器学会学術集会、東京、2014.3.21-23.

中谷武嗣：Present status of registry for mechanical assisted circulatory support in Japan (J-MACS). シンポジウム、第78回日本循環器学会学術集会、東京、2014.3.21-23.

築瀬正伸、佐藤琢真、角南春樹、村田欣洋、瀬口 理、秦広樹、藤田知之、小林順二郎、中谷武嗣：補助人工心臓の進歩<体外設置型から植込型へ>。第62回日本心臓病学会学術集会、シンポジウム、仙台、2014.9.26-28.

藤田知之、秦 広樹、島原佑介、佐藤俊輔、中谷武嗣、小林順二郎：左室形成術と補助人工心臓の適応と限界—NCVCの経験—。第67回日本胸部外科学会定期学術集会、シンポジウム、福岡、2014.9.30-10.3.

堀 由美子、伊藤文代、中谷武嗣：補助人工心臓装着患者および心臓移植後患者のQOLと社会復帰。第18回日本心不全学会学術集会、シンポジウム、大阪、2014.10.10-12.

秦 広樹、藤田知之、瀬口 理、築瀬正伸、佐藤琢真、島原佑介、佐藤俊輔、中谷武嗣、小林順二郎：国立循環器病研究センターにおける植込み型補助人工心臓の手術成績と Destination Therapy への課題。第52回日本人工臓器学会大会、シンポジウム、仙台、2014.10.17-19.

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし



# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）） 分担研究報告書

## 特発性心筋症に関する調査研究

### —（アンドロゲン依存性拡張型心筋症に対するフルタミドの効果に関する臨床研究）—

研究分担者：斎藤能彦（奈良県立医科大学・第1内科）

#### 研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

#### A. 研究目的

拡張型心筋症は突然死や難治性心不全の原因となる難病である。その拡張型心筋症の20-35%は家族性に発症することから、それらの病因は遺伝子変異であることが報告されている。

当科でフォローしている難治性家族性拡張型心筋症の一家系は、男性では20歳代より房室ブロックと両心室拡張が出現し心不全を呈する。一方、女性では閉経前には房室ブロックのみが出現し心室の形態異常は出現しないが、閉経後に徐々に両心室拡張が出現し心不全を呈している。有効な治療法がほとんどないが、この家系の遺伝子解析により原因遺伝子はラミンA/CをコードするLMNA遺伝子のナンセンス変異(R225X)であることが解明された。このような性差には性ホルモンの影響が推測されたが、詳細は不明であった。

しかし、最近になりLMNAに変異(H222P)を組み込んだ拡張型心筋症モデルマウスが作成され、興味深いことに、雄の変異マウスは雌の変異マウスに比較して心室拡張を来すため予後が悪いことが報告された。また、この雄の変異マウスに睾丸摘出やアンドロゲン受容体拮抗薬投与で心室のリモデリングが改善し予後が改善したとの報告がある。以上よりLMNA変異による拡張型心筋症の進行には男性ホルモンであるアンドロゲンが深く関与していることが推測された。実際に、本家系の拡張型心筋症の剖検心

筋を詳細に解析したところ、心筋の核内受容体のアンドロゲン受容体の核内移行が認められ、アンドロゲンによるシグナルの活性化が認められた。

当科では本家系で閉経後の症例をフォローしている。本研究ではオダイン錠(一般名：フルタミド)を投与することで心室リモデリングの進行を抑制できるかどうかを検討することを目的として本研究を計画した。

#### B. 研究方法

同意を得た患者に、通常的心不全治療に加えてフルタミド(商品名：オダイン錠等)を62.5mgより開始する。研究治療期を通じて、被験者の状態および副作用に慎重に注意を払いながら、漸次375mgまで増量する。研究治療期は2年間とし、通常診療と同じく血液検査、心エコー、胸部X線写真等で経過を観察する。現在投与している内服薬は原則的に継続投与し、今研究における併用制限薬はない。

主要評価項目はBNP値の改善及び悪化、副次評価項目は左室拡張期径、左室収縮期径、左室駆出率、左房径、心胸郭比の改善及び悪化とする。

#### (倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

患者の診療記録や検査結果といった個人情報の保護に

は十分配慮する。この試験で得られた記録は各参加医師が保管する。研究の結果などを学会または誌上に発表する際には個人を特定できないように配慮する。

本研究の実施にあたり、下記の事項を原則として患者本人によく説明し、自由意思による同意を文書にて得る。

- 1) 本研究の内容、目的について
- 2) 研究への参加同意について
- 3) 同意の撤回について
- 4) 研究の方法について
- 5) 研究に参加することによって予想される利益と不利益について
- 6) 他の治療法とその内容について
- 7) 研究参加に関する費用について
- 8) 研究の倫理審査について
- 9) 人権・プライバシーの保護について
- 10) 質問の自由

なお、本研究は本学倫理委員会での審議、承認を得て行うものである。

### C. 研究結果

平成 26 年度末現在、2 名の患者を本研究にエントリーした。各症例の経過は以下の通りである。

症例 1. 66 歳女性。平成 6 年に II 度房室ブロックを指摘され、平成 9 年に DDD ペースメーカー移植術が施行された。平成 15 年より当院に通院加療され、胸部 Xp で CTR 値は 60% 程度であった。平成 22 年頃より心エコー検査で右室拡大と高度三尖弁逆流の増悪を指摘されるとともに、徐々に CTR 値の増悪(CTR 値 70%)が認められるようになった。BNP 値は 100 pg/ml で推移していた。平成 25 年 1 月よりフルタミド内服が開始され、胸部 Xp で CTR 値は 70%、BNP 値は 100 pg/ml と増悪することなく経過している。しかし、心エコー検査では依然高度の三尖弁逆流は変化なく経過している。

症例 2. 60 歳女性。症例 1 の実妹。平成 12 年に完全房室ブロックを指摘され、DDD ペースメーカー移植術が施行された。平成 16 年より当院に通院加療され、胸部 Xp で CTR 値は 60%、BNP 値は 20 pg/ml で推移していた。症例 1 と同様に徐々に心室リモデリングの進行することが予

想されたため、平成 26 年 6 月よりフルタミド内服が開始された。内服開始後 CTR 値や BNP 値の増悪を認めることなく経過し、心エコー検査で右室拡大や三尖弁逆流を認めることなく経過している。

### D. 考察

本研究では、2 名の拡張型心筋症患者にフルタミドを投与し、アンドロゲンの作用を阻害することで心室リモデリングの進行を抑制できるか評価することを目的とした。現時点では、治療開始後 1 年前後と経過観察期間は短く、今後の経過を引き続き注意深く観察する必要があるが、特記すべき副作用は認めておらず、安全に使用できている。現在、閉経後の女性患者のみのエントリーであるが、今後 LMNA 異常を有する男性患者に対しても、本法の有効性を確認、評価する必要がある。

### E. 結論

性差を呈する LMNA 異常による拡張型心筋症進展に対する抗アンドロゲン療法の安全性が短期間の追跡調査ではあるが確認された。

研究協力者：

奈良県立医科大学 第 1 内科 尾上健児  
中野知哉

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

未発表

#### 2. 学会発表

平成 27 年 7 月 心筋症 2015 で発表予定

### G. 知的所有権の取得状況

#### 1. 特許取得

特になし

#### 2. 実用新案登録

特になし

#### 3. その他

特になし

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）） 分担研究報告書

## 特発性心筋症に関する調査研究

### —FDG-PET 陽性の心サルコイドーシス患者における尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine の予後予測因子 としての有効性に関する検討—

研究分担者：矢野 雅文（山口大学大学院医学系研究科・器管病態内科学）

#### 研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

#### A. 研究目的

心サルコイドーシスは、心不全、房室ブロック、心室頻拍・心室細動棟の合併により、予後不良と考えられている。最近、我々は、心サルコイドーシスの患者において、酸化ストレスマーカーである尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)は、心サルコイドーシスの患者の活動性を良く反映することを報告した。本研究では、尿中 8-OHdG が、心サルコイドーシス患者の予後予測因子となりうるかどうかについて検討した。

#### B. 研究方法

心サルコイドーシス診断基準(2006年改訂版)により心サルコイドーシスと診断され入院となった30症例を対象に、尿中 8-OHdGをはじめ心機能・腎機能・炎症マーカーを入院時に計測し、心血管死の有無を平均4年前向きに観察した。

#### （倫理面への配慮）

患者の名前は匿名化され、そのデータは、名前や個人を特定できないように個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対わからないように配慮してある。

#### C. 研究結果

FDG-PET 陰性群(n=10)に対し、陽性群(n=20)は有意に予

後不良であった。後者のうち、死亡群(n=7)では、生存群(n=13)と比較して、尿中 8-OHdG は有意に高値であった。ROC 解析では、尿中 8-OHdG のカットオフ値は 19.1(ng/mg Cr)であり、尿中 8-OHdG > 19.1 群は尿中 8-OHdG < 19.1 群に対し、有意に心血管死のリスクが高値であった。多変量解析にて、尿中 8-OHdG と BNP が心サルコイドーシスの独立した予後規定因子であった。

#### D. 考察

サルコイドーシスは、非乾酪性類上皮肉芽種を特徴とする全身炎症性の疾患であるが、その病因に関しては、未だ明らかではない。今回の研究で、心サルコイドーシスの活動性や予後は、心筋酸化ストレスと関連があることが示唆された。

#### E. 結論

FDG-PET 陽性の心サルコイドーシスの患者において、尿中 8-OHdG は予後予測因子として有用であることが示唆された。

研究協力者：小林 茂樹

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kobayashi S, Susa T, Ishiguchi H, Myoren T, Murakami W, Kato T, Fukuda M, Hino A, Suetomi T, Ono M, Uchinoumi H, Tateishi H, Mochizuki M, Oda T, Okuda S, Doi M, Yamamoto T, Yano M

A low-dose  $\beta$ 1-blocker in combination with milrinone improves intracellular  $Ca^{2+}$  handling in failing cardiomyocytes by inhibition of milrinone-induced diastolic  $Ca^{2+}$  leakage from the sarcoplasmic reticulum

PLoS One. 2015.10(1);e0114314

Fukuda M, Yamamoto T, Nishimura S, Katoh T, Murakami W, Hino A, Ono M, Tateishi H, Oda T, Okuda S, Kobayashi S, Koseki N, Kyushiki H, Yano M

Enhanced binding of calmodulin to RyR2 corrects arrhythmogenic channel disorder in CPVT-associated myocyte

Biochem Biophys Res Commun. 2014.448(1);1-7.

Yano M, Okuda S

Does a ripple of  $Ca^{2+}$  leak develop into a rogue wave that can trigger pathological hypertrophy?

J Am Coll Cardiol. 2014.63(15);1580-2

## 2. 学会発表

Myoren T, Kobayashi S, Ishiguchi H, Murakami W, Ono M, Okuda S, Nao T, Yamada J, Okamura T, Yano M:

Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a biomarker of oxidative stress, predicts cardiac events in patients with cardiac sarcoidosis. 87th Scientific Session of American Heart Association, 2014.11.(Chicago, USA)

Murakami W, Kobayashi S, Ishiguchi H, Myoren T, Nishimura S, Kato T, Oda T, Okuda S, Yamamoto T, Yano M:

A recombinant atrial natriuretic peptide prevents aberrant  $Ca^{2+}$  leakage through ryanodine receptor by suppression of mitochondrial reactive oxygen species production in failing cardiomyocytes. 87th Scientific Session of American Heart Association, 2014.11. (Chicago, USA)

Okuda S, Fukuda M, Katoh T, Nishimura S, Oda T, Kobayashi S, Yamamoto T, Yano M:

Stabilization of RyR2 by inhibition of CaMKII-mediated aberrant  $Ca^{2+}$  release may suppress arrhythmogenesis in cardiac thronn T-related familial hypertrophic cardiomyopathy. European Society of Cardiolgy Congress 2014, 2014.8. (Barcelona, Spain)

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし