

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）） 総括研究報告書

特発性心筋症に関する調査研究

研究代表者：筒井 裕之（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

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

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。1980年にWHO/ISFC合同委員会が特発性心筋症の分類定義をし、1995年に改訂され、現在広く用いられている。分子生物学や遺伝子解析の進歩による特発性心筋症の病因・病態が明らかにされるにつれ、2000年にESCやAHAで新たな分類定義が提唱された。しかしながら、我が国独自の新たなエビデンスを収集、分析、評価し、診療に応用することが必要である。

現在までに、我々は心不全患者を対象とした全国規模のレジストリー研究（JCARE-CARD）を行い、心筋症患者の特徴、予後規定因子を明らかにした（Circ J 2012, 2011 など多数）。特に、拡張相肥大型心筋症の特徴や予後を明らかにした（J Cardiol 2013）。この様な状況で、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する。さらに、研究成果の社会への還元を行うことも本研究の重要な目的の一つである。

B．研究方法

これまで研究班で行ってきた研究の継続と新たなエビ

デンスを創出する新規の研究の2つを大きな柱とし、全体研究、サブグループ研究、個別研究の3層で研究を進め、最終的に日本循環器学会や日本心不全学会と連携し、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立・改訂を目指す。本年度は以下の研究に取り組んだ。

I. 全体研究

心筋症症例登録研究（CCMM研究）の継続、特定疾患登録システムを用いた調査研究システムの構築、JCARE-CARDデータベースを用いた長期予後調査に取り組んだ。

II. サブグループ研究

わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究、重症心不全患者の予後を推定する予測式の構築、心筋症患者を対象とした栄養状態・運動能力調査および栄養・運動の包括的な介入プログラムの開発の3テーマに取り組んだ。

III. 個別研究

各分担研究者が特発性心筋症の発症関連要因・予防要因や重症化の危険因子、予後関連因子を多面的に解明する研究に取り組んだ。

IV. 診療への普及と患者・社会への還元

特発性心筋症の診断、治療の現状および研究開発の状況を、患者およびその家族に広く伝えるため疾患概要等の詳細な情報を「難病情報センターのホームページ」などにおいて印刷可能な電子媒体として無料公開

する。さらに、双方向での情報提供のためセミナーを開催する。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関しては、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に準拠して行った。すべての被験者に研究の意義、必要性および危険性につき説明し、書面で同意を得た。研究計画は北海道大学病院の自主臨床試験審査委員会の審査を受け、承認を得た。

C . 研究結果

I. 全体研究

本年度はそれぞれの研究を継続、推進、準備した。指定難病の個人調査票を改訂し、心筋症調査研究システムの構築準備を行った。

II. サブグループ研究

わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究

多施設登録観察研究のプロトコールを作成し、北海道大学病院の自主臨床試験倫理審査委員会での承認後、登録を開始した。

重症心不全患者の予後を推定する予測式の構築

国立循環器病センターにおいてプロトコールを作成し、分担研究者各施設での倫理委員会承認後、web登録を開始した。現在、150症例の登録が進んでいる。

心筋症患者を対象とした栄養状態・運動能力調査および栄養・運動の包括的な介入プログラムの開発

多施設登録観察研究のプロトコールを作成し、北海道大学および各施設での倫理審査承認後、登録が進められ、156例が登録された。

III. 個別研究

各分担研究者が特発性心筋症の発症関連要因・予防要因や重症化の危険因子、予後関連因子を多面的に解明する研究を行い、進捗状況が班会議で報告された。詳細は分担研究者からの報告を参照。

IV. 診療への普及と患者・社会への還元

日本循環器学会および日本心不全学会と協力し、特発性心筋症の重症度分類を作成した。現在、特発性心筋症の認定基準として用いられている。さらに、難病情

報センターのホームページを改訂し、特発性心筋症の詳細な情報公開を行った。また、複数の市民公開講座（平成26年6月1日・奈良県立医科大学、同6月21日・東京医科歯科大学、同10月5日・秋田大学、平成27年1月18日・福島県立医科大学）を行った。

D . 考察

研究班全体で全体研究、サブグループ研究、個別研究の3層の研究に取り組んできた。全体研究では症例登録数の増加や解析システムの構築などが来年度の課題である。サブグループ研究は計画通り順調に進んでおり、患者登録数も伸びている。心筋症患者の栄養状態・運動能力の調査研究は156症例で登録を完了し、解析予定である。これらの研究を通して、最終的には本研究期間内に多くのガイドラインの改訂を目指す。

特発性心筋症を含む難病指定制度が変更されたが、それに併せて特発性心筋症の重症度を作成した(資料)。現在、難病認定に用いられており、診療への普及という点で役割を果たしていると考ええる。今後、今回作成した重症度分類の評価が必要である。

本年度は、難病情報センターのホームページ改訂を行った。さらに、複数の市民公開講座を行った。これらの取り組みを通して、今後も本研究班の研究結果を幅広く情報発信していくことが重要である。

E . 結論

全体研究、サブグループ研究、個別研究をそれぞれ推進した。また、研究結果を診療や社会へ普及させる取り組みを行った。

研究協力者：絹川真太郎、横田卓、松島将士

F . 健康危険情報

特になし

F . 研究発表

1 . 論文発表

Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Tsutsui H: Weekend versus weekday hospital admission and

outcomes during hospitalization for patients due to worsening heart failure: a report from Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Heart Vessels. 2014.29(3);328-335

Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Matsushima S, Sakakibara M, Ishimori N, Goto D, Tsutsui H: Hyponatremia is an independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure. J Cardiol. 2014.63(3);182-188

Hamaguchi S, Kinugawa S, Matsushima S, Fukushima A, Yokota T, Sakakibara M, Yokoshiki H, Tsuchihashi-Makaya M, Tsutsui H; JCARE-CARD Investigators: Clinical characteristics and CHADS2 score in patients with heart failure and atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2014.176(1):239-242

Hirabayashi K, Kinugawa S, Yokota T, Takada S, Fukushima A, Suga T, Takahashi M, Ono T, Morita N, Omokawa M, Harada K, Oyama-Manabe N, Shirato H, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H: Intramyocellular lipid is increased in the skeletal muscle of patients with dilated cardiomyopathy with lowered exercise capacity. Int J Cardiol. 2014.176(3):1110-2

2 . 学会発表

(国内)

福島 新, 絹川真太郎, 横田 卓, 松島将士, 正木芳弘, 降旗高明, 高田真吾, 門口智泰, 堀 享一, 阿部隆弘, 小島尚子, 勝山亮一, 沖田孝一, 筒井裕之: 血中脳由来神経栄養因子 (BDNF) の低下は慢性心不全患者の独立した予後規定因子である. 第 20 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2014.7.19

(海外)

Tsuchihashi-Makaya M, Matsuoka S, Kayane T, Koizumi M, Yamada M, Okada A, Yazawa M, Kinugawa S: Impact of health literacy on long-term outcomes in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.16. (Chicago, USA)

Tsuchihashi-Makaya M, Fukushima A, Kinugawa S, Kinugasa Y, Ono T, Matsuo H, Okada A, Kato M, Yamamoto K, Tsutsui H: Influence of nutrition status on depressive symptom and quality of life in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.16. (Chicago, USA)

Tsuda M, Kinugawa S, Fukushima A, Matsushima S, Furihata T, Takada S, Kadoguchi T, Kudo M, Matsumoto J, Yokota T, Okita K, Tsutsui H: Changes of metabolomic profiling are associated with reduced exercise capacity in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.17. (Chicago, USA)

Saito A, Ishimori N, Nishikawa M, Kinugawa S, Tsutsui H: Circulating invariant natural killer T cells are decreased in patients with chronic heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.17. (Chicago, USA)

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