

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

—心不全患者における脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor:BDNF）の意義—

研究分担者：久保田 功

（山形大学医学部第一内科）

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

心不全の発症とその進展には、レニンアンジオテンシンシステム（RAS）、交感神経活性などさまざまな因子が関与していることが知られているが、 β ブロッカーの投与や、ACE 阻害薬、アンジオテンシン I 受容体拮抗薬、抗アルドステロン薬などによる RAS 抑制を行っても拡張型心筋症をはじめとする心筋症の病態を十分に抑制することができていない。すなわち、受容体活性を薬剤で抑制しても、心筋症患者では胎児型遺伝子の発現や線維化をはじめとする変化がすすみ、緩徐に心機能障害が進行することが知られている。すなわち、慢性心不全は、種々の原因から生じる慢性の心筋障害により心機能が低下した状態であり、薬剤に抵抗性で生命予後がきわめて悪い、終末的な病態であるといえ、その詳細なメカニズムの解明が重要である。

以前から、精神的ストレスと心血管病の発症が着目されている。近年、うつ状態の評価に関して brain-derived neurotrophic factor (BDNF) が着目されているものの、心不全との関連に関しては十分に明らかとなっていない。そこで、本研究では、心不全患者の BDNF 値を測定し健常人との比較を行うとともに心不全の重症度との関連性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

当院にうつ血性心不全や不整脈の検査目的で入院した連続 134 例の患者を対象とした。また、心血管病をもつものの心不全を呈していない 23 例の患者をコントロールとして対象とした。臨床背景、心臓カテーテル検査や超音波心臓図、血液検査にて、III 度以上の弁膜症、3 か月以内の ACS の既往、血清クレアチニン値 2.0 mg/dl 以上の患者を除外した 134 例の心不全患者の検討を行った。また、うつ病を発症しているもしくは治療中である患者を除外した。心不全患者の臨床所見の重症度は NYHA 分類を用いて評価した。血中 BDNF 濃度は、ELISA 法を用いて検討を行った。

（倫理面への配慮）

超音波心臓図検査、血液生化学検査などは、一般診療範囲で行ない、患者負担の増加はない。また、使用済み検体は、施設の取り決めに従い、廃棄物の物理的封じ込めを徹底している。心不全患者の研究プロトコールは山形大学医学部倫理委員会で承認を受けて、患者からは文書で同意を得ている。

C. 研究結果

対象患者は、男性 80 名、女性 54 名であり、平均 71 才であった。NYHA 分類は 53%が Class II, 47%が Class III もしくは IV であった。臨床背景として高血圧合併もしくは既往患者は 57%、糖尿病合併は 34%、脂質異常症合併患

者は11%であった。コントロール患者の血清 BDNF 濃度は 25.8±8.4 ng/ml であったが、心不全患者では 14.7±8.4 ng/ml であり有意に心不全患者では低値を呈していた。また、NYHA の重症度にしたがって、血清 BDNF 値は低下していた。このことは、心不全の重症度にしたがって、BDNF が低値していくことが明らかとなった。

D. 考察

BDNF は neurotrophin ファミリーに属している増殖因子である。BDNF 受容体は様々な臓器に発現し、細胞増殖、生存に関与していることが知られている。BDNF 心臓特異的過剰発現マウスを用いた実験では、BDNF が心筋梗塞に対して心保護的に作用することが報告されており、ヒトにおいても循環 BDNF が心臓に作用し保護的に働いていることが示唆されている。心不全患者のうつ状態を評価することができなかったが、心不全患者では BDNF 値とうつ状態には関連がないとする報告もあり、引き続き BDNF の意義を検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

心不全患者では、血中 BDNF 濃度が低下しており、心不全の臨床的な重症度と相関していることが明らかとなった。

研究協力者：宍戸 哲郎

F. 研究発表（本研究に関する発表を記載ください）

1. 論文発表

Narumi T, Shishido T, Kubota I et al.:

High-mobility group box 1-mediated heat shock protein beta 1 expression attenuates mitochondrial dysfunction and apoptosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2015.82;1-12

Yashiro Y, Kubota I et al.: Predictors of left atrial coagulation activity among paroxysmal atrial fibrillation patients. *Circ J.* 2015.79;61-69

Otaki Y, Kubota I et al.: Association of renal tubular damage with cardio-renal anemia syndrome in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2014.173;222-228

2. 学会発表

Narumi T, Kubota I et al. Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure. ESC CONGRESS 2014. Barcelona, Spain; August-September 2014

Ishigaki D, Kubota I et al. The correlation between complex fractionated atrial electrogram and high sensitivity-C reactive protein. American Heart Association Scientific Sessions 2014, Chicago; November 2014

成味太郎，久保田功：栄養障害は心不全患者の予後不良因子である．第111回日本内科学会総会・講演会，東京；2014年4月

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

—我が国における特発性拡張型心筋症の診療実態の変遷・CHART 研究における知見—

研究分担者：下川 宏明（東北大学大学院医学系研究科・循環器内科学分野）

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

発性拡張型心筋症（DCM）は原因不明の心筋疾患であり、心筋収縮力低下と左室内腔拡張を特徴とする心疾患である。我々は、近年我が国の慢性心不全診療においてβ遮断薬およびレニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用率が増加する一方で、ループ利尿薬やジギタリスの使用率は低下し、それに伴い心不全患者の予後が大きく改善していることを明らかにした。また、海外では Merlo, M らによって DCM 患者の予後は EBM に基づいた治療によって近年改善していると報告された。しかし、わが国における DCM 患者の特徴や予後の時代的変遷に関する報告は 1990 年代や 2000 年代初頭になされたのみであり、レニンアンジオテンシン系（RAS）阻害薬やβ遮断薬治療登場後の知見は未だ十分ではない。

B. 研究方法

2000年～2005年に慢性心不全症例を登録した前向き研究観察 CHART (Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku distinct) -1 研究 (N=1,278) と 2006年から現在も進行中である CHART-2 研究 (N=10,219) に登録された DCM 症例 1,016 例 (CHART-1, N=306 vs. CHART-2, N=710) の臨床的特徴と予後を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を

計画・実施するが、特に以下の倫理的配慮を行う。

（1）倫理委員会の審査：研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十分に行われているか審査を受け承認を得た。

（2）対象患者からの同意取得：研究に際しては、あらかじめ研究内容や意義、危険性、およびプライバシー侵害の恐れがないこと、同意しなくても不利益は受けないこと、同意は随時撤回できること等を患者に説明し、文書で同意を得た。

（3）匿名性：症例の登録は、各施設における ID で行い、データがどの症例のものかは診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者は ID がどの患者のものか特定できないため、患者のプライバシーは確実に保護される。さらに、データベースには別の症例コードを入力するためデータベースから患者個人を特定することは困難である。

C. 研究結果

表に 2 群間の症例背景の比較を示す。2 群間において年齢、性別、収縮期血圧、心拍数、BNP 値に差はなく、高血圧、脂質異常症、糖尿病の合併頻度は CHART-2 で増加した。RAS 阻害薬、β遮断薬、抗アルドステロン薬は CHART-2 群において使用頻度が高い一方でループ利尿薬、ジギタリスの使用頻度は CHART-2 群で低かった。

表: 治療内容の変遷

	CHART-1 N=311	CHART-2 N=806	P 値
年齢 (years), mean ± SD	61.7 ± 14.0	62.8 ± 13.4	0.204
男性 (%)	72.3	73.8	0.65
EF ≤ 40 (%)	42.5	38.2	0.193
合併症 (%)			
高血圧	38.6	67.7	<0.001
脂質異常症	12.9	70.8	<0.001
糖尿病	14.1	21.5	0.005
心房細動	34.7	40.3	0.01
投薬			
RAS阻害薬	84.5	85.5	0.702
β遮断薬	48.2	80.3	<0.001
ループ利尿薬	74.3	62.8	<0.001
ジギタリス	55.2	35.5	<0.001
CRT/ICD埋込率 (%)	1	7.8	<0.001

3年死亡率はCHART-1で14%、CHART-2で9%と有意に改善が見られ、心血管死亡率、心不全入院率ともに改善した(図)。しかしながら背景因子で調整後は3年死亡率(調整HR 0.60, 95% CI 0.49-0.81; P<0.01)、心血管死亡率(調整HR 0.26; 95% CI: 0.14-0.50, P<0.001)は有意に減少したが、心不全入院に改善を認めなかった(調整HR, 0.90; 95% CI: 0.59-1.37, P=0.632)。部分集団解析の結果、LVEF>40%、β遮断薬使用群で特にCHART-1からCHART-2にかけての予後改善が見られた。

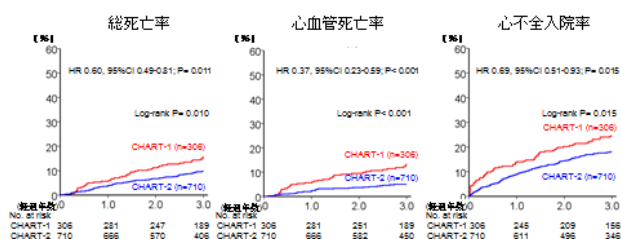


図: CHART-1からCHART-2にかけての心血管イベントの推移

D. 考察

CHART-1に比較してCHART-2ではエビデンスに基づく治療が浸透し、生命予後が改善したが、それは主にLVEF>40%、群とβ遮断薬使用群において認められた。CHART-1研究におけるβ遮断薬処方量の情報が無いため、推測であるがこの生命予後改善にはβ遮断薬の投与率のみならず処方量の増加が大きく関与していると考えられた。しかしながら逆にLVEF≤40%の群では生命予後の改善は

認めておらず、こうした低左心機能例における予後の改善が今後の課題と考えられた。

E. 結論

本研究より、近年我が国における拡張型心筋症における心不全標準治療薬の投与率は上昇しており、予後の改善を伴っていることが示された。

研究協力者: 牛込亮一、後岡広太郎、坂田泰彦

F. 研究発表

1. 論文発表

Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators: Improved long-term prognosis of dilated cardiomyopathy with implementation of evidenced-based medication - report from the CHART studies. Circ J. 2015. in press

Onose T, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Tsuji K, Abe R, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators: Predictors and prognostic impact of post-traumatic stress disorder after the great East Japan earthquake in patients with cardiovascular disease. Circ J. 2015.79(3);664-7.

Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators: Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circ J. 2015.79(3);574-82.

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

—非 VAD 実施施設から紹介後、早期に VAD 装着を必要とする症例を予測する因子の解析—

研究分担者：小室 一成（東京大学大学院医学系研究科 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。

（倫理面への配慮）

後方視的な臨床データ解析に関して、当院の規則に基づき同意を得て施行した。

A. 研究目的

植込み型補助人工心臓 (ventricular assist device, VAD) は、重症心不全患者に対する重要な治療手段である。しかし臨床現場においては、非 VAD 実施施設から VAD 実施施設に適切なタイミングで患者を紹介することがしばしば困難である。このタイミングを計る指標として現在は主に INTERMACS Profile が用いられているが、この分類は主観的で主治医の方針により左右される難点がある。そこで今回、VAD 実施施設である当院に紹介となった症例の入院時の客観的かつ非侵襲的データから、その後早期に VAD が必要である事を予測する因子を解析した。

B. 研究方法

2011 年 1 月以降、当院に紹介となった心不全症例のうち、年齢 65 歳以下かつ当院に入院する前 1 ヶ月以内に心不全治療のため前医に入院していた症例を対象とした。機械的循環補助下に転院となった症例は除外した。紹介入院後 120 日以内に VAD 装着もしくは死亡した症例を早期 VAD 装着群と定義した。各種臨床パラメーターを用いた単変量および多変量解析を行い、早期 VAD 装着群を予測しうる入院時検査所見を抽出した。オッズ比、95%信頼区間、P 値は PASW Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いて算出した。ROC 解析は JMP9 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)を用いて行った。

C. 研究結果

46 症例（男性 40 症例、39±13 歳）が対象となり、原疾患としては特発性拡張型心筋症が 72%を占めており、虚血性心疾患が原因であるものは 9%に留まっていた。全症例の生存率および VAD 回避生存率は図 1 の通りである。46 症例のうち、26 症例が入院後 120 日以内に VAD 装着術を施行もしくは死亡していた。早期 VAD 装着群入院時の各種データを用いて多変量解析を行ったところ、収縮期血圧 93mmHg 未満 (P=0.013、オッズ比 13.335)、ヘモグロビン値 12.7g/dl 未満 (P=0.013、オッズ比 12.175)、血清総コレステロール値 144mg/dl 未満 (P=0.031、オッズ比 8.096)が、早期の VAD 装着を予測する有意な因子であった。これらの 3 因子のうち 2 つを満たす場合、感度 0.81、特異度 0.85 で早期の VAD 装着を予測し得た。ROC 解析では、INTERMACS Profile や、心不全患者の予後予測に用いられる Seattle Heart Failure Model (SHFM)よりも精度よく早期 VAD の必要性を予測し得た (図 2)。さらに、これらの 3 因子のうち 2 つを満たす場合、当院入院後の VAD 回避入院率は入院早期より著しく低下していた (図 3)。

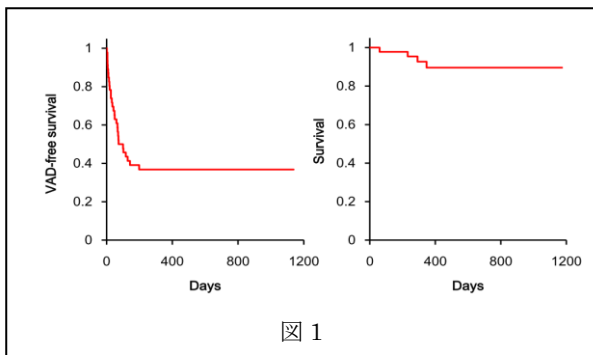


図 1

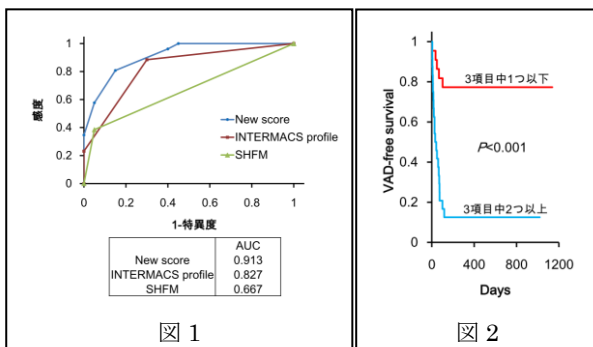


図 1

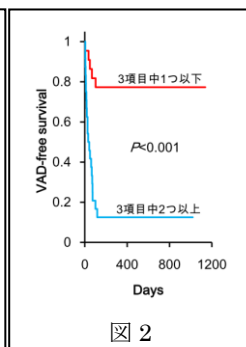


図 2

D. 考察

低血圧、血清総コレステロール低値、および貧血の3因子のうち2つを満たす症例は当院に転院後早期にVADを必要としており、このような症例はすぐにVAD実施施設への紹介を考慮するべきと考えられた。さらには、このような症例の転院後のVAD回避生存率は、当院のステータス1症例の移植登録後のVAD回避生存率とほぼ同等である。心臓移植登録の手続きには通常数カ月間を要する事を考えると、今回の3因子中2つを満たす時点での転院はすでに遅く、結果的にそれが早期VAD装着群のうち1名が死亡、7名が救命のために緊急で体外式VAD装着という結果につながっている可能性がある。より早期に紹介することがさらに望ましいと考えられた。

E. 結論

低血圧、血清総コレステロール低値、および貧血の存在は、非VAD実施施設から紹介となった心不全症例の早期VAD必要性を予測する因子であった。これらに当てはまる症例は早期にVAD実施施設への紹介、およびVAD装着が必要と考えられる。

研究協力者：藤野 剛雄、波多野 将

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujino T et al: Low blood pressure, low serum cholesterol and anemia predict early necessity of ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure at the time of referral from non-ventricular assist device institutes. *Circ J.* 2014.78(12);2882-9.

2. 学会発表

Fujino T et al: How to decide the timing of referral for ventricular assist device implantation in patients with stage D heart failure? 第78回日本循環器学会総会・学術集会, 2014.3.21, 東京

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
—実地臨床における心筋症の実態把握—
研究分担者：永井 良三（自治医科大学）

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

心筋症は心不全の原因疾患として代表的な疾患であるが、その臨床現場における趨勢・傾向の把握および治療法に対する反応性については現在の治療手段でのデータの蓄積が大変重要である。自治医科大学附属病院は栃木県南部・茨城県西部を医療圏とし地域医療の要として機能する基幹病院であり、日本全体の人口の縮図を把握できると考え、実地臨床における実態を把握することとした。自治医科大学循環器内科の臨床規模については

一般病床（循環器センター） 68床

CCU 8床 post CCU 2床

年間入院患者数 1,767名（男性 1,269名、女性 498名）

緊急入院 828名（46.9%） 平均在院日数 9.2日

疾患内訳	心不全	415
	急性心筋梗塞	165
	狭心症	570
心筋症	拡張型心筋症	37
	肥大型心筋症	23

これら入院症例を中心に、心筋症および関連する心疾患についての実態把握を行うことを目的とした。

B. 研究方法

過去 29,863 症例（1999-2014 年）の入院台帳を調査し、心筋症（DCM, HCM）の病名にて抽出を行ったところ 824

名の入院（重複あり）があり、2009年以降の入院症例について担当医の協力により生存・死亡の確認、健康状態の調査を実施、97%の症例について追跡しえた。

（倫理面への配慮）

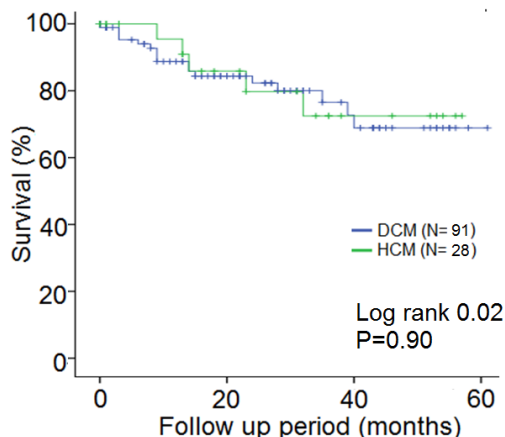
ガイドラインに基づき個人情報情報を完全に匿名化しプライバシーの保全に細心の注意を払い、評価を行った。

C. 研究結果

2009年-2013年入院症例における心臓血管イベントについて評価を行ったところ肥大型心筋症は94名（重複排除）あり、そのうち15例が死亡しており、その死因は心室頻拍・細動、心不全が大半であった。拡張型心筋症は160名存在し、そのうち26名が死亡した。心不全進行、不整脈によると考えられる突然死が占めた。

	DCM	HCM	sarcoidosis	OMI	合計
2006	4	3	1	8	16
2007	13	8	2	9	32
2008	9	2	3	7	21
2009	16	6	6	20	48
2010	10	6	8	12	36
2011	11	1	10	7	29
2012	11	3	5	13	32
合計	78	34	37	81	230

<表> 当院における ICD, CRTD 植込み症例
心機能低下、心筋症の症例で VT/VF のリスクが高い、あるいはその既往のある症例には植込み型除細動器(ICD)が行われるが当院での実施実績は添付の表の通りとなる。日本循環器学会の調査結果などと矛盾しない頻度で、虚血性心疾患に比較して心筋症での実施が多いことが確認できる。ICD, CRTD での予後について生存曲線を以下に示すが、



5年生存率が70%程度であり、欧米の主な大規模試験の population に比して良好な経過と考えられるが、3割程度の症例を失っており、今後これらの予後不良例に対する検討が必要と考えられる。心筋症については地域的に家族がその出身地でまとまって生活していることが多く、家族的集積、家族性心筋症が比較的多く認められており、現在、遺伝子検体を含めて調査を進めており、今後の課題とした。

心筋症および類縁疾患について、その心筋の性状評価に心臓 MRI は強力なツールと考えられる。当院においては心筋症および心サルコイドーシスが想定される患者において心臓 MRI 検査を積極的に実施しており、その病理像、および MRI 画像からの予後予測などを行っている。特に本邦では心サルコイドーシスの頻度が高く、栃木県においてもその例外ではない。2006年3月-2013年1月の期間中 ICD および CRT-D 植え込み術を施行した心臓サルコイドーシス患者の中で、術前に心臓 MRI 検査を行った患者における MRI 画像の所見と ICD の作動について検討を行った。平均観察期間は 37±22 ヶ月間であった。

そうするとショック治療は 19 例中 5 例 年率 8.5%
抗頻拍ペーシング+ショック 8 例で年率 13.7%であった。
連続 18 例を対象 対象 平均年齢 61±12 歳

男性 33%

この症例の中でエコー所見において中隔壁の菲薄化を伴う症例では ICD の適切作動の頻度が高く、エコーにおける中隔菲薄化はサルコイドーシスの心筋傷害・心室性不整脈のマーカーになることが示された。

Variable	Appropriate therapy group (n = 8)	Therapy free group (n = 10)	p value
Basal IVS thickness (mm)	6.2±3.1	8.0±2.0	0.159
IVS ratio (%)	62.0±25.8	83.4±24.4	0.091
IVS ratio below 60 % (%)	63.0	30.0	0.188
IVS thinning	75.0	20.0	0.018

(IVS 菲薄化は 60%以下の厚さになるか 4mm 以下になるものと定義した。典型例は以下の図)。



MRI 検査の所見で見た場合に、LGE が陽性であることが適切作動に関連する結果であった。

Variable	Appropriate therapy group (n = 8)	Therapy free group (n = 10)	p value
LGE (%) (N)	100 (8/8)	70 (7/10)	0.038
Ga scintigraphy (%)	25.0	0	0.260
LV dysfunction as LVEF under 50% (%)	88.0	60.0	0.200
ECG abnormality (%)	75.0	70.0	0.827
CRT-D (%)	50.0	40.0	0.693
Secondary Prevention (%)	88.0	20.0	0.002

今後、現在、ICD, CRT-D も MRI 撮影可能なデバイスが登場しており、今後も心筋症全体を対象を広げ、MRI 画像による心筋症のリスク層別化を実施する予定である。

循環器内科診療の電子カルテ、カテーテル・エコーなどの検査データを網羅する包括的にデータベース構築を行うフローについても整備を行いつつあり、今後心不全・心筋症の診療についても活用を目指している。また基礎部門と連携し、心不全および心臓血管の病態に関わる新規分子の機能解析・新規心臓血管バイオマーカーの探索を継続する予定である。

D. 考察

急性心不全、および慢性化した心不全について予後調査を含めてデータベース化を行っており、リアルワールドにおける心不全・心筋症の実態が把握でき、そこから得られた課題について、より広く多施設調査・全国調査の実施、介入試験へ導くことが可能と考えられる。今後、データベースシステムの網羅化・改良とともに、近隣医療機関を包含する網羅的な臨床データベースを拡大することで地域全体の心疾患の実態調査を可能に出来ると考える。

また当院においては高血圧、血管特性についての臨床・研究基盤があり、とくに 24 時間血圧測定、血圧日内変動などの実績がある。その点から心不全患者・心筋症症例の血圧・脈拍の詳細なデータ取得を行い、心筋症、心不全の予後との関連性についても今後検討を行うべきと考える。また植込み型左室補助装置(LVAD)植込みが当施設においても開始された経緯から重症心不全症例の入院が増加しており今後それらの病態についても評価が必要と考えられる。

E. 結論

心不全について自治医科大学の今までの集積症例の心筋症について予後調査を実施した。さらに施設を拡大し、より大規模なデータベースを構築することで心不全、心筋症についての治療実態、予後が把握できるとともに予防策・治療介入策の探索が可能になると考えられる。

研究協力者：内科学講座循環器内科学部門准教授 今井靖

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujino T, Yao A, Hatano M, Inaba T, Muraoka H, Minatsuki S, Imamura T, Maki H, Kinugawa K, Ono M, Nagai R, Komuro I: Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hypertension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*.2015 Epub

Ueno M, Maeno T, Nishimura S, Ogata F, Masubuchi H, Hara K, Yamaguchi K, Aoki F, Suga T, Nagai R, Kurabayashi M:

Alendronate inhalation ameliorates elastase-induced pulmonary emphysema in mice by induction of apoptosis of alveolar macrophages. *Nat Commun*. 2015 in press

Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, Imamura T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinugawa K, Yao T, Fukayama M, Nagai R, Komuro I: Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, Imatinib, Is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Int Heart J*. 2015 in press

Satonaka H, Nagata D, Takahashi M, Kiyosue A, Myojo M, Fujita D, Ishimitsu T, Nagano T, Nagai R, Hirata Y: Involvement of P2Y12 receptor in vascular smooth muscle inflammatory changes via MCP-1 upregulation and monocyte adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 epub

Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujiu K, Manabe I, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tsuruta D, Trojanowska M, Nagai R, Sato S: Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis. *Nat Commun*. 2014 epub

Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Nagata K, Nagai R, Komuro I: Elevated C-reactive protein levels and enhanced high frequency vasomotion in patients with ischemic heart disease during brachial flow-mediated dilation. *PLoS One*. 2014.9(10);e110013

Kuga K, Yamasaki H, Hattori A, Xu DZ, Watanabe S, Arimoto T, Aonuma K, Kohro T, Yamazaki T, Nagai R: Prognosis of myocardial infarction with left ventricular dysfunction in the coronary revascularization era. Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J*. 2014.78(10);2483-91

Ozeki A, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Takata M, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Watanabe S, Omori K,

- Yamada N, Tahara Y, Hirata Y, Nagai R: Effect of add-on aliskiren to type 1 angiotensin receptor blocker therapy on endothelial function and autonomic nervous system in hypertensive patients with ischemic heart disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014.16(8);591-8
- Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I: Association between serum IgG4 concentrations and the morphology of the aorta in patients who undergo cardiac computed tomography. *J Cardiol*. 2015.65(2);150-6
- Nishimura S, Nagasaki M, Okudaira S, Aoki J, Ohmori T, Ohkawa R, Nakamura K, Igarashi K, Yamashita H, Eto K, Uno K, Hayashi N, Kadowaki T, Komuro I, Yatomi Y, Nagai R: ENPP2 contributes to adipose tissue expansion and insulin resistance in diet-induced obesity. *Diabetes*. 2014.63(12);4154-64
- Hirokawa M, Morita H, Tajima T, Takahashi A, Ashikawa K, Miya F, Shigemizu D, Ozaki K, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Imai Y, Tanaka T, Tsunoda T, Matsuda K, Kadowaki T, Nakamura Y, Nagai R, Komuro I, Kubo M: A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2015.23(3);374-80
- Myojo M, Nagata D, Fujita D, Kiyosue A, Takahashi M, Satonaka H, Morishita Y, Akimoto T, Nagai R, Komuro I, Hirata Y: Telmisartan activates endothelial nitric oxide synthase via Ser1177 phosphorylation in vascular endothelial cells. *PLoS One*. 2014.9(5);e96948.
- Wang JH, Eguchi K, Matsumoto S, Fujiu K, Komuro I, Nagai R, Manabe I: The ω -3 polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, attenuates abdominal aortic aneurysm development via suppression of tissue remodeling. *PLoS One*. 2014.9(5);e96286.
- Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y: Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome--a possible role of Prevotella intermedia. *PLoS One*. 2014.9(4);e95521.
- Hirsch E, Nagai R, Thum T: Heterocellular signalling and crosstalk in the heart in ischaemia and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2014. 102(2);191-3.
- Fujiu K, Wang J, Nagai R: Cardioprotective function of cardiac macrophages. *Cardiovasc Res*. 2014.102(2);232-9.
- Kinugawa K, Nagai R, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, Shimizu W, Aiba T, Kitakaze M, Sakamoto A, Ikeda T, Imai Y, Daimon T, Fujino K, Nagano T, Okamura T, Hori M; J-Land Investigators: Impacts of patient characteristics on the effectiveness of landiolol in AF/AFL patients complicated with LV dysfunction: Subgroup analysis of the J-Land study. *Adv Ther*. 2014.31(4);426-39.
- Takata M, Amiya E, Watanabe M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Uno K, Saito A, Murasawa T, Ono M, Nagai R, Komuro I: Brachial artery diameter has a predictive value in the improvement of flow-mediated dilation after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Heart Vessels*. 2015.30(2);218-26
- Fujiu K, Nagai R: Fibroblast-mediated pathways in cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2014.70;64-73.
- Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Ando J, Nagai R, Komuro I: Association of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptor levels with epicardial adipose tissue and coronary artery calcification. *Clin Chim Acta*. 2014.428;63-9.
- Amiya E, Watanabe M, Takata M, Nakao T, Hosoya Y, Watanabe S, Nagai R, Komuro I: Diurnal body temperature rise is reduced in diabetes with autonomic neuropathy. *Clin Auton Res*. 2014.24(2);95-7.

(和文業績)

永井良三 臨床病理 (印刷中)

循環器研究における要素研究とシステム研究

心不全のすべて 今井靖編集 診断と治療社 2015年3月
月刊行

2. 学会発表

永井良三：総合科学としての動脈硬化研究. 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会 会長講演, 2014.7.11

永井良三：これからの臨床医学研究. 第21回日本排尿機能学会 特別講演, 2014.9.19

今井 靖：不整脈臨床におけるβ遮断薬：ランジオロールの有用性・可能性. 第23回日本心血管インターベンション治療学会学術集会, 2014.7.25

今井 靖：LVAD治療の患者選択と患者紹介のタイミング. 日本不整脈学, 2014.7.24.

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

—全ゲノム関連解析を用いた心肥大感受性遺伝子の同定—

研究分担者：福田 恵一（慶應義塾大学医学部・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

父親からの30億個のゲノム配列と母親からの30億個のゲノム配列の重なりによって個人の設計図はつくられている。ゲノムはA,T,G,Cの4つのコードの配列からなるが、ひとりひとりのゲノム配列は数百万個も違う。これが個人個人の多様性を生んでいる。GWASとは、ゲノム上に1000万箇所程度ある一塩基多型（SNP）に注目し、SNPの遺伝子型を決定し、形質の違いによって遺伝子型の頻度が異なるSNPを明らかにするというものである。SV₁、RV₅が心肥大の指標として同様に妥当かを検討した上で、それぞれの心電図形質に関連する遺伝子をGWASで探索することを目的とする。

B. 研究方法

日本人健常人3000人のデータベース(JPDSC)を使用してRV₅とSV₁に影響を及ぼす遺伝子以外に要因（年齢、身長、体重、血圧）について検討を行った。これらの交絡因子による影響を除外した値を用いて、遺伝的要因をGWASで探索した。

（倫理面への配慮）

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会によって承認されている。

C. 研究結果

RV₅とSV₁の相関は乏しいことから、それぞれの心電図形質に関連する遺伝子をGWASで探索した。その結果、低いp値が得られたSNPの遺伝子型については、別のコホート研究のデータを用いて再現性を確認した。

D. 考察

心肥大は、心不全に至る最終共通経路であり、心血管イベントを予測する因子であることが疫学研究から明らかになっている。本研究で、日本人における心肥大感受性遺伝子が明らかになれば個別医療、あるいは、心肥大の分子機序に直接介入できる新規治療法の開発につながる可能性がある。

E. 結論

日本の心肥大を規定する遺伝子の同定に成功した。

研究協力者：佐野 元昭

F. 研究発表

1. 論文発表

Sano M, Kamitsuji S, Kamatani N, Hong KW, Han BG, Kim Y, Kim JW, Aizawa Y, Fukuda K; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium

(JPDSC). Genome-wide association study of electrocardiographic parameters identifies a new association for PR interval and confirms previously reported associations. Hum Mol Genet. 2014.23(24);6668-76.

2. 学会発表
未発表。

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、ミトコンドリア病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。

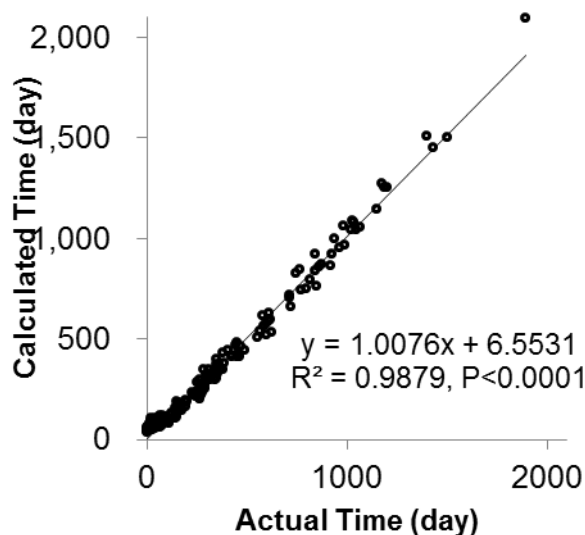
B. 研究方法

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、 β^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、構成式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ないで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

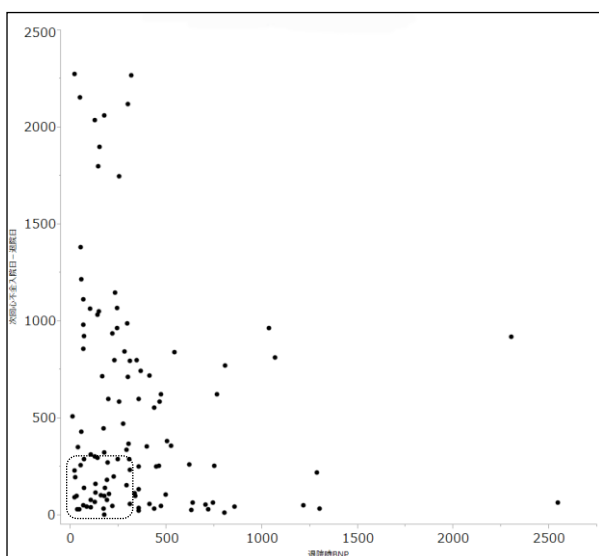
142 名の登録が完了し、2015 年 1 月時点で 41 名が心不全によって再入院している。今後も登録数を増やして引き続き経過観察する予定としている。

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⁺ 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⁺ 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 β 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

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

—抗がん剤による心機能低下に関する後ろ向き検討—

研究分担者：砂川 賢二（九州大学・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。

(図2)

A. 研究目的

多彩な分子標的薬による癌治療の開発とともに、心筋障害を有する薬剤が広く使用されるようになった。これらの薬剤に対する心筋障害の臨床的特徴とその予防、治療に関して、十分な理解が得られていない。本研究では、九州大学病院での抗癌剤誘発性心筋症の発症率、予後、死因を調査し、発症起因因子、予後予測因子を検証した。

B. 研究方法

九州大学病院にて2007年度から2014年度に心機能に影響をおよぼす可能性のある化学療法を施行し、心エコー検査を施行した550名の患者について解析可能な436名についてその化学療法の薬剤、治療法、予後について解析を行った。(図1)

(倫理面への配慮)

九州大学倫理委員会の承認を得た上で実施した。

C. 研究結果

1. 使用薬剤の内訳

436名の対象患者において、45種類の悪性腫瘍に心毒性を有する抗がん剤が使用され、アントラサイクリン系薬剤の使用がもっとも高頻度であった(68%)。また、チロシンキナーゼ阻害剤に分子標的薬の併用も約1/4で認められた。

薬剤性心筋症(chemotherapy-induced cardiomyopathy :

CCMP)の定義として、The Cardiac Review and Evaluation Committee (CRCE) criteriaに従い、下記のいずれかを満たすものを抽出した。

- 1) LVEFが5%以上低下し、55%以下となり、症状を伴うもの
- 2) LVEFが10%以上低下し、55%以下となるが、症状を伴わないもの

2. 薬剤性心筋症発症の危険因子

薬剤性心筋症発症の危険因子として多変量解析を行った。男性(OR 2.21 (1.23-4.00))、心疾患の既往があること(OR 3.26(1.39-7.50))、アントラサイクリン系薬剤の使用(OR 2.40 (1.23-5.34))、があげられた。(表1)

また、薬剤性心筋症患者の転帰として、78名に心イベントが発生したが、心不全による入院が12名(15%)、全死亡17名(22%)のうち、心臓死は2名(2.6%)であった。薬剤性心筋症は、抗がん剤治療直後および1ヶ月後のトロポニンTの測定が、予後指標となることが知られている(Cardinale, A. et al. *J Am Coll Cardiol* 2000, *Circulation* 2004)が、今回の調査で抗がん剤治療後にトロポニンTの測定が行われている症例は、0/78症例であった。

また、抗癌剤治療による利益と心毒性の危険性のバランスをとるため、癌専門医と循環器内科医の連携は不可欠であ

るが、癌専門医から循環器内科にコンサルトのあった抗癌剤心筋症の症例は、**48/78 症例 (61.5%)**であった。さらに、薬剤性心筋症症例で心機能改善を認めた因子について単変量解析を行ったところ、ACE 阻害剤の使用の有無が有意に改善効果について影響を及ぼすことが明らかとなった。

(表 3 および図 3)

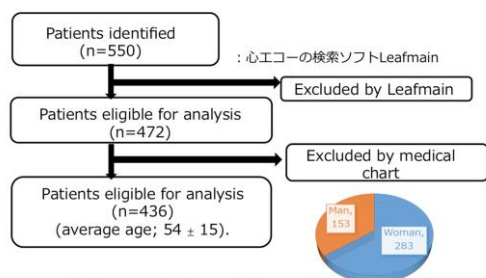


図1. 薬剤性心筋症のスクリーニング

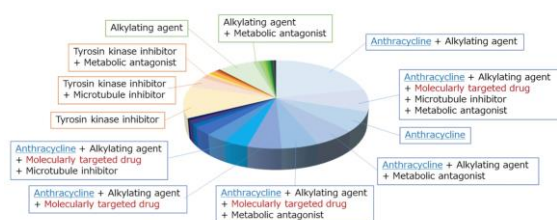


図2. 使用された抗がん剤

表1. 薬剤性心筋症発症の危険因子

Predictor	Odds ratio (95% CI)	P value
Male sex	2.21 (1.23-4.00)	0.0079
Age > 65	0.69 (0.34-1.35)	0.29
Cardiac disease	3.26 (1.39-7.50)	0.0074
Hypertension	0.87 (0.43-1.69)	0.69
Diabetes	0.97 (0.39-2.20)	0.94
Anthracycline	2.49 (1.23-5.34)	0.0103
Alkylating agent	1.01 (0.53-1.98)	0.97
Molecularly targeted drug	1.29 (0.68-2.43)	0.42
Microtubule inhibitor	1.26 (0.60-2.60)	0.53
Metabolic antagonist	0.63 (0.33-1.15)	0.13
Mediastinal radiotherapy	1.20 (0.64-2.17)	0.57
Statin	0.58 (0.17-1.60)	0.31

表2. 薬剤性心筋症発症の予後

Cardiac Events	Total (n=78)
Sudden death	0 (0%)
Cardiac death	2 (2.6%)
Heart failure requiring hospitalization	12 (15.4%)
Arrhythmias (ablation)	6 (7.7%) ((3), 3.8%)
Acute coronary syndrome	1 (1.3%)
Cumulative events	21
Death	17 (21.8%)

表3. 薬剤性心筋症の心機能改善に關与する因子

Variable	P
Age	1
Male sex	0.784
Hypertension	0.059
Diabetes	0.228
Radiation therapy	0.37
Cardiology consultation	1
Anthracycline	0.768
Alkylating agent	0.776
Molecularly targeted drug	1
ACE inhibitor	0.035
Beta blocker	0.174
Statin	1

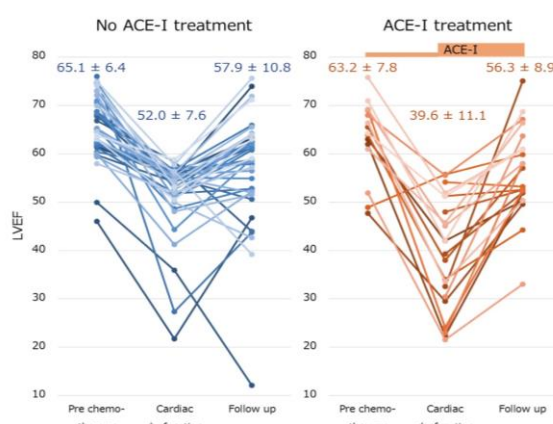


図3. ACE阻害剤有無による心機能変化の比較

D. 考察

抗癌剤による心毒性は、特に癌再発の際に治療選択を制限している。そのため、早期の抗癌剤心筋症患者の同定、治療介入が必要である。患者の利益のためには、癌専門医と循環器医師の連携が不可欠で、陰性的中率の高いトロポニンの測定により、心筋障害の程度の階層化を行う必要がある。特に、無症候性患者が多いため、意義は大きい。

E. 結論

心毒性を有する分子標的薬の開発と使用増加に伴い、薬剤性心筋症の発症には注意が必要である。今後、薬剤性心筋症の診断ならびに治療、予防に関する指針の策定が望まれる。

研究協力者：大谷規彰、肥後太基

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Ohtani K, Ide T, Sunagawa K, et al. Current Status of Chemotherapy -induced Cardiomyopathy. 日本循環器学会学術集会, 2015.4.11

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

—心筋試料を用いた心不全関連遺伝子の網羅的 GWAS 解析 (IV)—

研究協力者：豊岡 照彦（北里大学・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

近年の種々の遺伝子解析技術の進歩により重症心不全や拡張型心筋症(DCM)が遺伝的負荷が強く、民族差などの解明が進んで来た(Kato/Toyo-oka, Lancet 1997; Hershberger et al., Nature (Review Cardiol) 2013)。一方、近年の高速演算機と microarray など大容量解析機器の開発により、罹患者の多く、従来単一遺伝子で説明困難だった common disease（高血圧、高脂血症、内臓脂肪等のメボ）も SNP や CNV 解析で複数遺伝子の相互作用による病態修飾が目される。

本研究は豊岡らが東大・医学部・心臓外科学教室、及び人類遺伝学教室と共同研究中の各種心不全、重症心不全関連 SNP 解析と、上記メボとの合併例が散見される臨床所見を網羅的遺伝子解析により家族性負荷、人種差の検証を目的とする。

B. 研究方法

解析試料は従来末梢血、白血球由来の genomic DNA を用いているが、心不全では例外的に心筋内の活性酸素が局所で遺伝子変異を来す場合が少なくないことから、原則、患者の同意が得られた場合は手術時の心筋試料を、困難な場合のみ血液材料を用いた。更に人種差を確認を確認する目的で海外データは主に白人で発表され、東洋人のデータが少ない現状を鑑み、白人 DCM 患者由来の心筋を共同研究機関、

ドイツ、Max-Planck 研究所から供与頂いた。

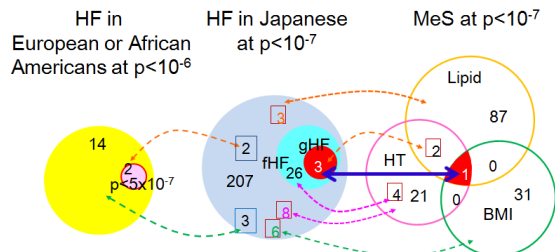
（倫理面への配慮）

日本人試料について、筆者が兼任する北里大学と東京大学の倫理委員会承認を、白人試料はドイツ・ハッセン州の医療倫理委員会承認を得て実施した。

C. 研究結果

①白人中心のメボ(MeS)SNP と日本人重症心不全(HF)関連 SNP との共通した SNP について、 χ^2 検定の有意閾が $p < 10^{-7}$ の場合、MeS の中の高血圧(HT)との関連報告と日本人 HF で我々が検出した SNP の中で 15-loci が共通した(Ehret et al., Nature, 2011)。脂質関連では 3 loci が(Teslovich et al., Nature, 2010)、BMI では 6 loci が(Speliotes et al., Nat-Genet,

Genetic overlap between HF and MeS under the different ethnicities



Each number denotes numbers of SNP loci of HF (heart failure) or metabolic syndrome (MeS). BMI, fHF, BMI, gHF and HT indicate body mass index, familial HF, genetic HF, hypertension, respectively.

2010)共通していた(下図)。

②次に、米国、AHA から報告され HF-SNP 解析結果(Smith et

al., Circulation (CV genetics), 2010)では検定閾値が $p < 5 \times 10^{-7}$ ではヨーロッパ系の米国人の 1-SNP と、アフリカ系米国人 1 locus が共に日本人の HF-SNP と共通し、 $p < 10^{-6}$ では、3 loci が共通して認められた。

各々の locus 変異の医学、生物学的意義を現在、解析中であるが、これは ORF 内で個々のアミノ酸変異に留まらず、LD plot による連鎖不平衡現象、遺伝子全体の発現量を制御する promoter 解析、antisense DNA、microRNA(miR)の重要性と、点変異から演繹されるタンパク複合体の高次構造の検討を進めている。その結果、心不全では特に臨床的に意義の深い CREB 依存性発現誘導や各種の心筋細胞内代謝に関わる興味深い遺伝子変異が同定された。

D. 考察

上記の SNP は種々の遺伝子上に位置し、アミノ酸変異を伴う exon 変異に加え、従来無視されてきた gSNP や iSNP にも高頻度に認められた。遺伝学的には明瞭な有意差を呈した(上記 AHA 論文では $p = 1.41 \sim 6.70 \times 10^{-8}$)。この点は、①今回、筆者らが用いた解析法の妥当性と、②SNP 変異解析に際して従来の exom 解析のみでは説明が不十分で(Yang et al., NEJM, 2013)、病態を増悪/または逆に改善する複数遺伝子間の干渉などが、ル間の相互作用も俯瞰する新たな algorism の展開が必要なことを示唆している。

E. 結論

これらの結果は、我々が見出した HF 関連 SNP 群は、欧州関連 SNP 群も共有し、人種的にはヨーロッパ系とアフリカ系の双方に認められ、臨床的にも人類学的にも興味深い。更に、上記の網羅的解析により SNP 変異の全体像が把握可能で、一部の SNP は既存の市販薬の薬理作用、CYP 代謝酵素など、遺伝薬理学(Pharmacogenetics)的な解析で治療薬選択や適切な処方量の設定などに応用して HF の重症化予防、生命予後の改善と QOL が改善している。

研究協力者：中島敏明 東大・心筋虚血治療部門、木下 修、小野 稔、許 俊鋭、東大、心臓外科、M. Richter, S. Kostin, J. Schaper Dept.Exp.Cardiol.,Max-Planck Inst, 豊岡理人・徳永勝士 東大、人類遺伝学教室。

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

—高感度トロポニンTは心不全症例の非心臓死の予測因子となる—

研究分担者：竹石 恭知（福島県立医科大学医学部 循環器・血液内科学講座分野）

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

血中トロポニン値は心不全症例において心臓死の独立した危険因子である。しかし、感染症、脳血管疾患といった非心疾患でもトロポニンが上昇することが報告されている。そこで、心不全症例において高感度トロポニンT (hs-TnT) と非心臓死、全死亡との関連を検討した。

B. 研究方法

非代償性心不全の治療のために入院した連続444例を対象とした。入院時の hs-TnT の中央値により、group L (< 0.028 ng/mL, N = 220) と group H (≥ 0.028 ng/mL, N = 224) の2群に分類した。心エコー所見、心臓死、非心臓死、総死亡について2群間で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学倫理委員会の承認を受け行われた。

C. 研究結果

Group H では group L に比し、左室壁厚が高値、左室駆出率が低値であった。観察期間中に計77例の死亡（心臓死49、非心臓死28）を認めた。Group H では心臓死、非心臓死、総死亡のいずれも group L よりも多かった。多変量解析では他の危険因子で調整後、hs-TnT は心臓死、

非心臓死、総死亡の独立した危険因子であった。

D. 考察

虚血、炎症、低酸素、カテコラミン濃度の上昇などにより、心筋細胞が障害され、血中トロポニン濃度の上昇を来した可能性が考えられた。

E. 結論

高感度トロポニンTは心不全症例の心臓死のみならず非心臓死の予測因子となる。

研究協力者：中村裕一、義久精臣

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura Y, Takeishi Y, et al: High-sensitivity cardiac troponin T predicts non-cardiac mortality in heart failure. *Circ J.* 2014.78;890-5

Abe S, Takeishi Y, et al: Liver dysfunction assessed by model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) scoring system predicts adverse prognosis in heart failure. *PLoS One.* 2014.9:e100618

Tagiguchi M, Takeishi Y, et al: Impact of body mass index on mortality in heart failure patients. *Eur J Clin Invest.* 2014.44;

2. 学会発表

Nakamura Y, Takeishi Y, et al: High-sensitivity cardiac troponin T predicts non-cardiac mortality in heart failure. Congress of the European Society of Cardiology, 2014.

Shimizu T, Takeishi Y, et al: Impact of chronic obstructive pulmonary disease on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients. Scientific Sessions of American Heart Association 2014.

Nakamura Y, Takeishi Y, et al: Impact of peripheral artery disease on prognosis in heart failure patients. Scientific Sessions of American Heart Association 2014.

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

—心臓再同期療法患者における突然死リスクに関する研究—

研究分担者：志賀 剛（東京女子医科大学・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。

た。生存曲線を図1に示す。

A. 研究目的

心不全患者の死因の40~50%は突然死といわれている。また、突然死の90%は心室頻拍(VT)・心室細動(VF)であることから心不全治療を行う上で致死性不整脈に対する予知と対策が必要である。心臓再同期療法(Cardiac resynchronization therapy; CRT)を行った心不全患者における突然死は少ないことが報告されているが、そのリスク因子に関する検討は少ない。今回、CRTを行っている非虚血性心不全患者を対象に、植え込み後の突然死を来すリスク因子について検討した。

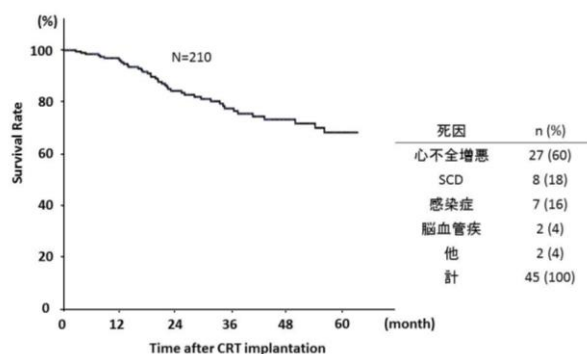


図1 CRT 施行後の生存曲線と死因

突然死例と非突然死例の臨床背景には有意な差は認めなかった。(表1)

表1 突然死 (SCD) と臨床背景

	SCD- (n=202)	SCD+ (n=8)	p
Men	141 (70)	5 (63)	0.660
Age (year)	60 ± 13	53 ± 12	0.095
QRS幅(msec)	164 ± 39	154 ± 43	0.667
LVEF (%)	25 ± 10	24 ± 10	0.995
sustained VT/VF	60 (30)	3 (38)	0.637
BNP (pg/mL)	373 [185-735]	325 [156-787]	0.844
NYHA functional class			
II / III / IV	88/93/21 (44/42/10)	4/3/1 (50/38/13)	0.892
eGFR (mL/min/1.73m ²)	72 ± 40	68 ± 30	0.948
upgrade (n)	86 (43)	3 (38)	0.776
Heart Disease			0.959
Dilated cardiomyopathy	94 (47)	3 (38)	
Dilated phase hypertrophic cardiomyopathy	35 (17)	2 (25)	
Valvular	26 (13)	1 (13)	
Sarcoidosis	16 (8)	1 (13)	
Others	31 (15)	1 (13)	
Medications			
Beta-blockers	176 (87)	7 (88)	0.975
ACE inhibitors/ARB	185 (92)	7 (88)	0.686
Amiodarone	92 (46)	3 (38)	0.654

B. 研究方法

2000年から2013年までに、東京女子医科大学病院でCRTを施行した非虚血性拡張型心筋症患者連続211例を対象とし、後ろ向きに検討を行った。評価項目は、VT/VFを含めた突然死の有無とした。

(倫理面への配慮)

東京女子医科大学倫理委員会承認済（承認番号：3116-R）

C. 研究結果

平均観察期間 33±27 か月間で、死亡に至った症例 39 例 (18%)のうち、突然死と判断された症例は 9 例(4%)であっ

突然死を来した症例では、non-Responder の割合が高い傾向があり(83% vs. 46%, p<0.10)、CRT 植え込み後の filtered

QRS 幅 (fQRS) が有意に長かった(218±50ms vs. 188±30ms, p<0.05)。

多変量解析において、filtered QRS 幅(HR1.02, 95% CI 1.01-2.04, p<0.05)および Responder の有無(HR28.63, 95% CI 1.52-538.07, p<0.05)は植え込み後の突然死に対する有意な独立因子であった。

ROC 解析から求めた fQRS 値 194.5msec (AUC=0.769、感度 87.5%、特異度 68.3%) で分けてみると、fQRS>194.5msec の例が fQRS<194.5msec に比し、有意に突然死が多かった。(図 2)

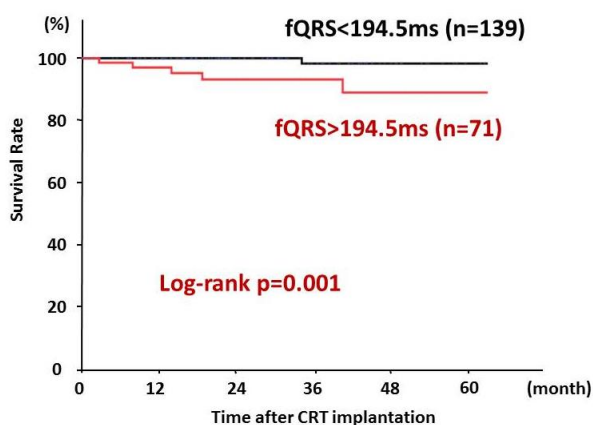


図 2 fQRS による突然死回避率の比較 (Kaplan-Meier 解析)

D. 考察

今回の検討から、CRT 施行後の加算平均心電図での fQRS と CRT 施行後の突然死との関連性が示唆された。QRS 幅と心不全患者の生命予後との関連性は指摘されている。しかし、QRS 幅と心不全患者の突然死との関連性を明確に示した報告はなく、さらに高リスクである両室ペーシング治療を行っている心不全患者で検討した報告はない。CRT の大規模臨床試験からは、CRT の有効性は QRS 幅が重要であることが示されている。今回の検討から、fQRS が Responder の有無とも独立した因子であったことから、CRT 後にも QRS 幅が広く、心室の伝導障害が高度であるほど、心臓突然死に結びつく可能性が示唆された。

これまでに我々は CRT 患者における Tpeak-Tend dispersion と心室性不整脈発現との関連性を示した¹⁾。CRT 施行後の突然死の中には、心室性不整脈による突然死も含まれており、不整脈リスク評価が重要であることが示唆される。CRT 施行後の患者においては、再分極指標のみでな

く、脱分極指標としての fQRS 幅もリスク評価として有用であることが示唆された。

E. 結論

CRT を施行した非虚血性心不全患者において、fQRS および Responder の有無は突然死の危険因子として重要であることが示唆された。

参考文献：

- 1) Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Futagawa K, Matsuyama Y, Shoda M, Kasanuki H, Hagiwara N. Interlead difference between T-peak to T-end intervals in resynchronization patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *J Electrocardiol* 2010; 43: 706-712

研究協力者：

- 鈴木敦 (東京女子医科大学循環器内科)
鈴木豪 (東京女子医科大学循環器内科)
江島浩一郎 (東京女子医科大学循環器内科)
庄田守男 (東京女子医科大学循環器内科)

F. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, Kobayashi S, Suzuki S, Nishimura K, Suzuki A, Minami Y, Ishigooka J, Kasanuki H, Hagiwara N: Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. *J Cardiol*. 2014.64;456-462

Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N: Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm Original Research Article. *J Arrhythmia*. 2015.31;1-5

2. 学会発表

Suzuki A, Shiga T, Tobita T, Kato Y, Tsukamoto K, Ejima K, Suzuki T, Manaka T, Shoda M, Hagiwara N: Association

between heart and ventricular arrhythmias in non-ischemic heartfailure patients receiving implantable cardioverter defibrillators. ESC Congress 2014, 2014.05.17 (Athens, Greece)

Suzuki A, Shiga T, Tobita T, Kato Y, Tsukamoto K, Ejima K, Suzuki T, ManakaT, Shoda M, Hagiwara N: Association between heart rate and ventricular arrhythmias in non-ischemic heart failure patients receiving implantable cardioverter defibrillator. ESC Congress 2014, 2014.05.17 (Athens, Greece)

志賀剛：心房細動患者への治療アプローチ：マスから個への視点. 第31回日本TDM学会, 2014.05.31, 東京

志賀剛：抗不整脈薬と催不整脈作用—Safety first へのTDMの役割. 第31回日本TDM学会, 2014.06.01, 東京

鈴木敦, 志賀剛, 吉田健太郎, 貫敏章, 芹澤直紀, 江島浩一郎, 鈴木豪, 眞中哲之, 庄田守男, 萩原誠久：Predictive value of QRS duration and renal dysfunction for mortality in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. 第31回日本心電学会学術集会, 2014.07.22, 東京

Suzuki A, Shiga T, Yoshida K, Suzuki T, ManakaT, Shoda M, Nakai K, Kasanuki H, Hagiwara N: Proarrhythmic effect of cardiac resynchronization therapy and transmural dispersion in patients with nonischemic heart failure. ESC Congress 2014, 2014.08.31 (Barcelona, Spain)

Nakai K, Itoh M, Suzuki A, Shiga T, Shoda M, Hagiwara N: Significance of interlead difference of tpeak-end intervals and t-wave current density alternans in long QT syndrome with icd implantation. ESC Congress 2014, 2014.09.01 (Barcelona, Spain)

鈴木敦, 志賀剛, 鈴木豪, 吉田健太郎, 江島浩一郎, 眞中哲之, 庄田守男, 萩原誠久：両室ペーシング治療を行った心不全患者における Filtered QRS と予後との関連性. 第62回日本心臓病学会学術集会, 2014.09.26, 仙台.

鈴木敦, 志賀剛, 吉田健太郎, 芹澤直紀, 加藤賢, 江島浩一郎, 鈴木豪, 眞中哲之, 庄田守男, 萩原誠久：CRT を施行した心不全患者における肺動脈喫入圧と心不全増悪入院の関連性. 第18回日本心不全学会学術集会, 2014.10.12, 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））
研究協力報告書

特発性心筋症に関する調査研究
—小児心筋症における原因遺伝子変異の探索—

研究協力者：木村 彰方（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）

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

肥大型心筋症（HCM）、拘束型心筋症（RCM）、拡張型心筋症（DCM）は遺伝子変異が原因となることが知られており、我々も原因遺伝子探索を行い、これまでに多くの原因遺伝子変異を同定して来た。ことにHCMについては、成人症例を中心に実施した変異検索により、明らかな家族歴を有する家族性HCM（n=282）の46.8%、家族歴がないもしくは明らかでない孤発性HCM（n=100）の14.0%に、ミオシン重鎖（MYH7）、ミオシン結合蛋白C（MYBPC3）、トロポニンT（TNNT2）などのサルコメア収縮要素遺伝子に変異があること、2つ以上の変異を有する重複変異例が家族性HCMの2.7%であることを報告している。しかしながら、小児症例についての遺伝子変異パターンは不明であった。そこで、小児心筋症患者を対象として病因変異を探索することを目的とした。

B. 研究方法

15歳未満で発症した小児心筋症発端患者として、HCM患者（n=30、うち孤発性18例）、RCM患者（n=5、うち孤発性4例）、DCM患者（n=5、うち孤発性2例）を対象とした。変異検索対象遺伝子は、サルコメア収縮要素遺伝子を中心としたが、一部の症例については、体系的解析として、心筋症関連遺伝子として報告されている67種類の遺伝子の全エクソンについて次世代シーケンサーを用いて

変異を検索した。検出された変異は、サンガー法で確認した後、病因となる可能性について、以下の検討を行った。まず、①当該変異が健常者集団にも認められる遺伝子多型でないことをdbSNPデータベース、1000ゲノムデータベース、HGVデータベースで確認する。②当該変異が心筋症関連変異データベースに登録されているかどうかを検討する、③これまでに報告されていない新規変異の場合には、*in silico*解析としてPolyPhen-2、SIFT、Mutation Tasterの3種のプログラムを用いて機能変化を予測する。④可能な限り両親についても変異の有無を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究には、心筋症患者およびその血縁者を対象とした遺伝子解析研究が含まれるが、それらはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って遂行することとして、東京医科歯科大学難治疾患研究所倫理審査委員会に研究計画を提出し、その承認を受けている（「肥大型心筋症の病因と病態形成機構の究明に関わる研究（研究代表者：木村彰方）」（平成26年3月24日付承認）、「拡張型心筋症の病因と病態形成機構の究明に関わる研究（研究代表者：木村彰方）」（平成26年3月24日付承認）および「難治性不整脈の病因と病態形成機構の究明に関わる研究（研究代表者：木村彰方）」（平成26年3月24日付承認））。また、本研究に関連する組換えDNA実験「難治性疾患の病因と

病態形成機構の解明に関する研究(研究代表者:木村彰方、承認番号 2013-070C、平成 26 年 6 月 12 日付承認)」および動物実験「難治性疾患の病因と病態形成機構の解明に関する研究(研究代表者:木村彰方、承認番号 0150233A、平成 26 年 3 月 26 日付承認)」についても、それぞれ学内委員会による承認を受けている。

C. 研究結果

多数の原因遺伝子について変異検索を行うために、次世代シーケンサーを用いたスクリーニングシステムを構築した。変異検索の対象とした遺伝子はこれまでに心筋症関連遺伝子として報告されている 67 種類とした(表 1)。

No	遺伝子名	exon数	アンプリコン	No	遺伝子名	exon数	アンプリコン	No	遺伝子名	exon数	アンプリコン
1	ABCC9	39	51	24	ILK	12	12	47	PRDM16	18	38
2	ACTC1	6	10	25	ISL1	6	9	48	PRKAG2	18	18
3	ACTN2	21	27	26	JPH2	6	13	49	PSEN1	11	13
4	ANKRD1	9	10	27	JUP	13	22	50	PSEN2	11	15
5	BAG3	4	10	28	LAMA4	40	50	51	RBM20	14	25
6	CALR3	9	13	29	LAMP2	11	15	52	SCN5A	30	56
7	CAV3	2	5	30	LDB3	16	27	53	SDHA	15	22
8	CRYAB	3	5	31	LMNA	13	18	54	SGCD	9	9
9	CSR3P	5	5	32	MTO1	14	22	55	TAZ	11	14
10	DES	9	13	33	MURC	2	6	56	TCAP	2	5
11	DOLK	1	9	34	MYBPC3	32	49	57	TGFB3	7	11
12	DSG2	15	29	35	MYH6	37	59	58	TIEG1	5	13
13	DSP	25	60	36	MYH7	38	53	59	TMEM43	12	16
14	DTNA	28	28	37	MYL2	7	8	60	TMPO	10	19
15	EMD	6	8	38	MYL3	6	10	61	TNNC1	6	8
16	EYA4	20	23	39	MYLK2	12	21	62	TNNT3	7	9
17	FHL1	10	12	40	MYOZ2	5	6	63	TNNT2	21	17
18	FHL2	5	7	41	MYPN	19	34	64	TPM1	16	17
19	FHOD3	25	36	42	NEBL	33	39	65	TTN	315	737
20	FKTN	11	15	43	NEXN	12	17	66	TTR	4	4
21	GAA	19	31	44	OBSN	106	212	67	VCL	22	32
22	GATAD1	5	7	45	PKP2	14	24				
23	GLA	7	11	46	PLN	1	1				

表 1 心筋症関連遺伝子リスト

15 歳以下で発症した小児心筋症例について変異検索を実施したところ、個々の症例で多数の変異候補が同定された。ことに次世代シーケンサーを用いたスクリーニングでは多数の候補が検出されたため、まずサンガー法による確認を行った。サンガー法で確認された変異については、健康人遺伝子多型データベース (dbSNP、1000 ゲノム、HGVD) に登録されていないことを確認した。また、心筋症関連変異データベースへの登録の有無や、我々がこれまでに報告した心筋症病因変異との一致を検討した。さらに、これまでに報告のない新規の変異については、PolyPhen-2、SIFT、Mutation Taster の 3 種のプログラムを用いて機能変化を予測し、いずれのプログラムとも大きな機能変化 (damaging, disease-causing など) があるとした変異を病因変異であるとした。

その結果、家族性 HCM の 83.3%、孤発性 HCM の 72.2%、孤発性 RCM の 100%、家族性 DCM の 66.7%、孤発性 DCM

の 50%に、主にサルコメア収縮要素遺伝子に病因変異が見出された。また、家系解析を行ったところ、孤発性 HCM の 16.7%が重複変異、33.3%が患者に初めて生じた新生変異、孤発性 RCM の 66.7%が新生変異と考えられた。また、両親のいずれかに変異があるものの発症していない見かけ上の孤発例は、孤発性 HCM の 22.2%、孤発性 RCM の 33.3%、孤発性 DCM の 50%であった。(図 1)

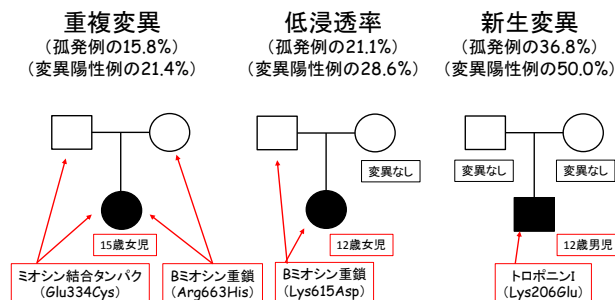


図 1 孤発性 HCM 症例の家系解析例

D. 考察

本研究ではこれまでに体系的な遺伝子解析がなされていなかった小児心筋症例についての病因変異検索を実施した。その結果、病因変異の内訳はサルコメア収縮要素遺伝子群の変異が中心であり、成人発症例と大きな違いはなかったが、成人発症例に比較して、小児発症例ではより高頻度に病因変異が検出されることが判明した。また、重複変異例が多いこと、孤発例には新生変異が高頻度に認められることが成人発症例と大きく異なる点であった。

欧米でも同様の検討が行われており、変異遺伝子の分布はわが国での解析結果と大きな違いはないが、変異が見出される頻度はわが国の症例の法が高い傾向にあった。今後さらに症例を増やして検討することが必要である。

E. 結論

小児心筋症では家族性、孤発性に関わらず変異陽性率が高く、重複変異や新生変異が多いことから、遺伝子変異検索の有用性が示された。

研究協力者: 林丈晴 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授)

F. 研究発表

1. 論文発表

Pinós T, Fuku N, Cámara Y, Arai Y, Abe Y, Rodríguez-Romo G, Garatachea N, Santos-Lozano A, Miro-Casas E, Ruiz-Meana M, Otaegui I, Murakami H, Miyachi M, Garcia-Dorado D, Hinohara K, Andreu AL, Kimura A, Hirose N, Lucia A: The rs1333049 polymorphism on locus 9p21.3 and extreme longevity in Spanish and Japanese cohorts. *Age*. 2014.36(2);933-43.

Okada S, Suzuki Y, Arimura T, Kimura A, Narumi H, Hasegawa S: A novel de novo mutation of beta-cardiac myosin heavy chain gene found in a 12-year-old boy with hypertrophic cardiomyopathy. *J Genet*. 2014.93(2);557-560.

Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Käåb S, Guichney P, Bhuiyan ZA, Shimizu W, Watanabe H, Chazin WJ, George AL: Novel calmodulin (CALM2) mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014.7(4);466-474.

Tanaka A, Yuasa S, Mearini G, Egashira T, Seki T, Kodaira M, Kusumoto D, Kuroda Y, Okata S, Suzuki T, Arimura T, Makino S, Kimura K, Kimura A, Furukawa T, Carrier L, Nobe K, Fukuda K: ET-1 induces myofibrillar disarray and contractile vector in hypertrophic cardiomyopathy-iPS cell-derived cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc*. 2014.3(6);e001263.

2. 学会発表

稲垣夏子, 林丈晴, 武井康悦, 近森大志郎, 谷本幸介, 山科章, 木村彰方: 心室中部閉塞型肥大型心筋症の病因変異探索. 日本人類遺伝学会第59回大会, 2014.11.20, 東京
林丈晴, 谷本幸介, 木村彰方: 遺伝性心筋症変異スクリーニングシステムの構築. 日本人類遺伝学会 59 回大会, 2014.11.20, 東京

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

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

—心不全に陥る過程での基礎疾患と危険因子の関係について—

研究協力者：吉村道博（東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科）

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

心不全の基礎心疾患は様々である。ただし、その基礎疾患から重症化して心不全に至るには何らかの要因の関与が想定される。複数の疾患を比べることでその特徴が浮き出てくる可能性がある。本研究においては、心不全にて入院になった症例群を対象に非虚血性心疾患と虚血性心疾患に分けて、心不全に至った要因の差を検討した。

B. 研究方法

当科に入院した連続155例を検討した。虚血群59例、非虚血群96例である。倫理面への配慮：当院の倫理委員会の許可を得ている。

C. 研究結果

虚血群は非虚血群よりも年齢が高かった。糖尿病、脂質異常症の発症率は虚血群で高かった。心房細動は非虚血群で多い傾向にあった。Hb値は虚血群で低い傾向にあった。多変量解析の結果、糖尿病 (odds ratio 3.517, 95% CI 1.601-7.727)のみが虚血群で多いことが示された。

D. 考察

心不全で入院した症例の中で、その基礎疾患が虚血と非虚血で比べることで、その危険因子の差が明確になった。一般的には虚血性心疾患の発症要因として、糖尿病の他に

も高脂血症、高血圧、肥満、喫煙など種々の危険因子が存在するが、それにもかかわらず心不全に至るには糖尿病が大きな危険因子であることが浮き彫りになった。なぜ、糖尿病だけが虚血を基盤とする心不全に強く絡んでくるのかは未だ不明である。少なくとも心不全で入院して来た場合、その基礎疾患を推定するのに糖尿病の存在が虚血の一つの判断材料になることは興味深い。多変量解析では有意差は認めなかったが、心房細動は逆に非虚血群にかなり多く認められた。症例数を増やして今後検討する必要がある。

E. 結論

心不全に至るには、その基礎疾患と危険因子の組み合わせが重要な意味を持つ可能性がある。今回は虚血・糖尿病・心不全の関係が強調されたが、今後、例えば心筋症で心不全に至った症例を多数例で解析して、他の疾患と比較し、その特徴を検討する必要がある。

研究協力者：小武海公明、小菅玄晴

F. 研究発表

1. 論文発表

Kosuga T, Komukai K, Miyanaga S, Kubota T, Nakata K, Suzuki K, Yamada T, Yoshida J, Kimura H, Yoshimura M: Diabetes is a predictor of coronary artery stenosis in patients hospitalized with heart failure. Heart Vessels. 2015. in press

2. 学会発表

小菅玄晴, 小武海公明, 吉村道博 他: 心不全入院症例の基礎疾患に関する検討: 冠動脈疾患の予測因子. 第62回日本心臓病学会学術集会, 2014.9.27, 仙台

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

—拡張型心筋症の間質病変-T1マッピングによるびまん性心筋線維化の定量評価—

研究協力者：今中恭子

（三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学・三重大学マトリックスバイオロジー研究センター）

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

拡張型心筋症患者で、心不全に伴って心筋の構築変化をきたして心室拡大をきたす心室リモデリングは、その予後を規定する重要な因子として、その分子機構の解明と進行を防ぐ治療法の研究が続けられてきた。実質細胞である心筋細胞の再性能に乏しい心臓では、傷害を受けた組織は膠原線維によって置き換えられ、すなわち線維化によって組織構造を安定化させる。従って線維化は心筋組織修復にとって必須の反応であるが、不適切で過剰な反応は心機能を損ない、心室リモデリングを促進すると考えられる。従って、線維化の程度は心機能に影響する重要な因子として関心をもたれ、現在、その程度を評価する方法の確立が精力的にすすめられている。中でも、遅延造影MRIによるびまん性心筋線維化の定量評価法は拡張型心筋症患者において将来の心事故リスク判定に有用であることが示唆されているが、より正確な診断法の開発がのぞまれる。最近、新たな撮像法であるT1マッピングによる細胞外分画定量評価が注目されている。しかし、実際の病理組織学的評価との比較検討は十分なされていない。本研究では、拡張型心筋症患者においてModified look-locker Inversion

Recovery (MOLLI)法によるT1マッピングで計測した造影前後のT1緩和時間、細胞外分画と右室中隔心筋生検より得

られた病理組織標本による線維化面積率を比較することを目的とする。

B. 研究方法

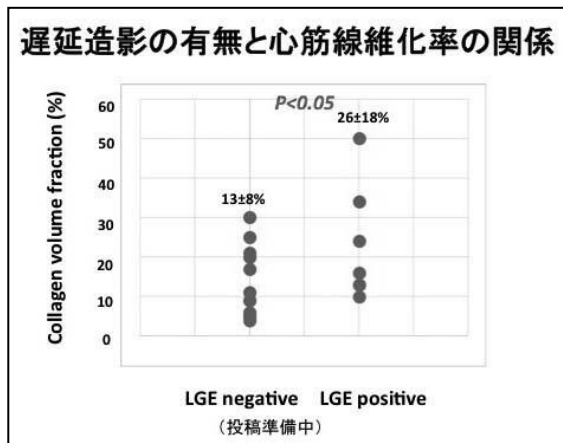
拡張型心筋症患者20名を対象に、3テスラMRI装置を用いて、シネMRI、遅延造影MRI、造影前後T1マッピングを撮像した。T1マッピングは、3-3-5 MOLLI法を用いて、11（3+3+5）の異なるTIの画像を17心拍で撮像し、T1回復曲線を得てT1値を計算。心拍補正後の造影前後T1値、心筋と血液の造影濃度比より細胞外分画を算出した。心内膜心筋生検により右室心室中隔の心筋組織を10%ホルマリン溶液で24時間固定してパラフィン切片を作成し、ピクロシリウスレッド染色を行いコンピューター解析法により心筋間質線維化を定量評価した。短軸スライス(中央部)心室中隔での造影前T1値、細胞外分画とシリウスレッド染色像での心筋線維化率を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」および「臨床研究に関する倫理指針—厚生労働省告示」の精神に基づき、被験者の人権および福祉を守り、試験の科学的な質と信頼性および安全性を確保するためにGCP基準を遵守のうえ実施した。

C. 研究結果

病理組織学的心筋線維化率、造影前T1値、T1マッピングから算出された細胞外分画は、 $16.4 \pm 11.5\%$ (4%-50%)、 $1398.0 \pm 55.1\text{ms}$ (1249.9 ms-1491.8 ms)、 $32.6 \pm 7.2\%$ (22.7%-58.7%)であった。非虚血性遅延造影は5名に認められた。非虚血性遅延造影を認める症例では、認めない症例15例と比較して有意に心筋線維化率が高値 ($26 \pm 18\%$ vs. $13 \pm 8\%$, $p < 0.05$)であったが、両群間での心筋線維化率には大幅な重なり合いを認めた(下図)。



造影前後T1値より算出された細胞外分画、造影前T1値ともに病理組織学的心筋線維化率と中等度以上の良好な相関を認めた($r^2=0.51, 0.46, p < 0.05$)。さらに、検者間、検者内信頼性は、いずれも0.9以上と良好であった。

D. 考察

造影前T1緩和時間は、病理組織学的心筋線維化率と有意な相関を認め、ガドリニウム造影剤を使用することなく心筋組織の膠原線維の増加を評価する指標となると考えられた。しかしながら、本研究で比較対象とした、心内膜心筋生検で鉗子が到達し得る心内膜下数ミリ以内の心室中隔右室心筋の組織小片が、心臓全体の線維化をどの程度正確に反映し得るかという問題が残る。今後、T1マッピングから算出された理論的な“細胞外分画”が、実際に心筋細胞の外にある膠原線維量を評価しているのか、より大きなヒト切除心筋や剖検心を用いて、あるいは動物モデルを用いて、詳細に比較検討する必要があると考えられる。

E. 結論

拡張型心筋症において、造影前T1マッピングによりガドリニウム造影剤を使用することなくびまん性心筋線維化の定量評価できる可能性が示唆された。

研究協力者：

中森史朗, 土肥薫, 伊藤正明

(三重大学大学院医学系研究科循環器腎臓内科学)

石田正樹, 後藤義崇, 佐久間肇

(同放射線医学)

F. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

第79日本循環器学会(2015年4月大阪)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

—FGF23/Klotho系と心臓拡張能の関連についての検討—

研究分担者：石坂 信和（大阪医科大学・内科学Ⅲ）

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

FGF23は骨から分泌されるホルモンであり、尿細管からのリンの再吸収抑制により、血中リン濃度の恒常性維持にはたっている。腎機能低下症例ではFGF23が高値であることが知られているが、これは、リン排泄低下および、血清のリン上昇に反応した現象であると理解されている。また、FGF23は腎臓における作用発現のためには、抗加齢タンパクとして同定された α -KlothoのFGFRへの結合が必要であるとされている。一方、疫学的な検討からFGF23は、心肥大や冠動脈硬化などと関連していることが示されている。これらのことから、FGF23は慢性腎臓病例において認められる心血管イベントリスク亢進の背景因子である可能性が示唆されている。われわれは、循環器内科症例を対象にした研究で、FGF23が高値であるほど心肥大が強く、また、左室駆出率が低いことを報告した。今回は、左室駆出率が保たれた症例を対象として、血清FGF23および α -Klothoと左室拡張能の関連について検討した。

B. 研究方法

経胸壁心エコーにより、Simpson法で、左室駆出率が50%以上と保たれている症例のうち、洞調律の症例を対象とした。FGF23および α -KlothoはELISA法にて測定。拡張障害の有無は、E/A、E/e'、血漿BNP値、左室肥大の有無を加味して、総合的に判定した。

最終的には269症例が検討対象となった。

（倫理面への配慮）

本研究は、大阪医科大学の倫理委員会にて承認されてい

る。また、循環器内科に入院となった患者のうち、臨床研究に対して書面で同意をいただいた症例を対象とした。

C. 研究結果

30症例が、拡張機能障害あり、と判定された。拡張障害を有する症例では、認めない症例に比較して女性の頻度が高く、高齢であった。検査データでは、拡張機能障害を認める症例で血中ヘモグロビン値、血清アルブミン値が低かった。拡張機能障害を従属変数としたロジスティック回帰分析では、 $\log(\text{FGF23})$ は有意な関連因子としては選択されなかったが、 $\log(\alpha\text{-Klotho})$ は、オッズ比0.53(1標準偏差あたり)で有意な負の関連を示した。また、性別、年齢、腎機能、血中ヘモグロビン値、血清アルブミン値を共変量とした多変量モデルにおいても、同様に $\log(\alpha\text{-Klotho})$ は有意な独立した拡張機能障害の関連因子であることが示された(図1)。

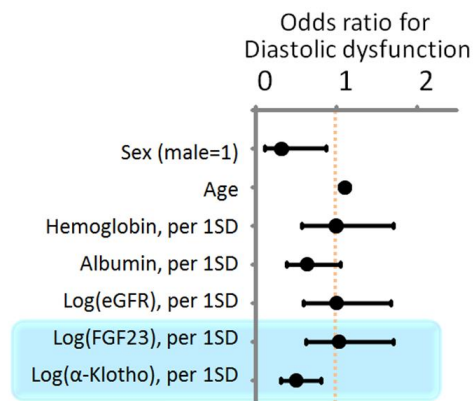


図1. 拡張機能障害を従属変数としたロジスティック回帰分析

男女別の検討においても、 $\log(\alpha\text{-Klotho})$ は有意な独立した拡張機能障害の関連因子であることが示されたが、対象症例数が少ないため、女性においては、この関連は有意なレベルに達しなかった(図2)。

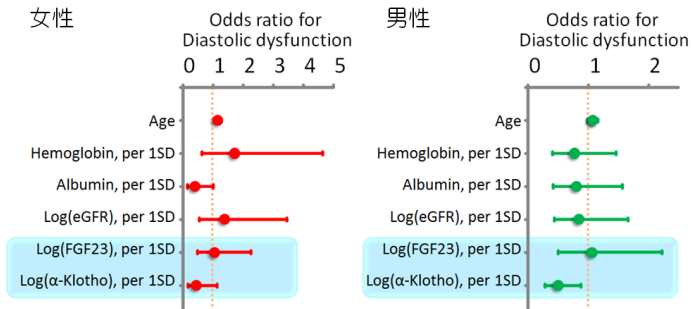


図2. 拡張機能障害を従属変数としたロジスティック回帰分析(男女別)

D. 考察

本研究では、FGF23 および $\alpha\text{-Klotho}$ と心臓拡張機能障害の関連について、心収縮能が保たれた症例を対象に検討した。その結果、 $\alpha\text{-Klotho}$ が低い症例において、拡張機能障害の頻度が高く、 $\log(\alpha\text{-Klotho})$ の1SDの低下ごとにリスクが倍増していることが明らかになった。また、以前の検討で、心収縮能障害と関連を認めた FGF23 は、拡張機能障害との間には有意な関連を認めないことが明らかになった。

拡張障害を有する群では、女性の頻度が多く、また、より高齢であったが、これらの結果は、従来の知見と合致するものである。また、今回の検討で、ヘモグロビン低下や血清アルブミン低値の存在も、拡張障害のリスクとなることが認められた。なお、 $\alpha\text{-Klotho}$ と拡張機能障害の関連は、これらの因子、すなわち性別、年齢、ヘモグロビンや血清アルブミンとは独立した関係である。

E. 結論

循環器内科入院症例を対象にした検討では、以前、FGF23 が高値であるほど、心収縮能は低値であり、心重量が大きいこと、また、 $\alpha\text{-Klotho}$ はこれらのパラメータとの関連は弱いことを示した。今回の検討では、逆に $\alpha\text{-Klotho}$ の低値は、拡張障害のリスク増加と関連し、FGF23 とはこのような関連を認めなかった。

FGF23 や $\alpha\text{-Klotho}$ をターゲットとした治療により、心筋症・非心筋症例の心臓収縮能・拡張能が改善するかどう

かについては、今後の検討を要する。

研究協力者：石坂信和、岡本祐典

F. 研究発表

1. 論文発表

Okamoto Y, Fujita SI, Morita H, Kizawa S, Ito T, Sakane K, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N: Association between circulating FGF23, $\alpha\text{-Klotho}$, and left ventricular diastolic dysfunction among patients with preserved ejection fraction. Heart and Vessels 2015. in press

Ozeki M, Fujita S, Kizawa S, Morita H, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N: Association of serum levels of FGF23 and $\alpha\text{-Klotho}$ with glomerular filtration rate and proteinuria among cardiac patients. BMC Nephrol. 2014.15;147

2. 学会発表

森田英晃, 星賀正明, 宗宮浩一, 伊藤隆英, 藤田修一, 石坂信和: 血中 $\alpha\text{-Klotho}$ /FGF23 比と左室機能・左室肥大の関連についての検討. 第 111 回日本内科学会講演会, 2014.4, 東京

星賀正明, 柴田兼作, 藤田修一, 森田英晃, 岡本祐典, 宗宮浩一, 花房俊昭, 石坂信和: 糖尿病加療中の循環器疾患症例における血清 FGF23 と心臓リモデリング. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014.5, 大阪

石坂信和: 駆出率の保たれた心不全における IgG4 関連自己免疫の関与についての検討. 第 56 回日本老年医学会学術集会, 2014.6, 福岡

大関道薫, 森田英晃, 藤田修一, 武田義弘, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: 血中 $\alpha\text{-Klotho}$ 濃度の低値は冠動脈病変の独立した危険因子の可能性がある. 第 62 回日本心臓病学会学術集会, 2014.9, 宮城

藤田修一, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: アルブミン尿および糸球体濾過率と血中 $\alpha\text{-Klotho}$ 値の関連

についての検討. 第 62 回日本心臓病学会学術集会, 2014.9, 宮城

森田英晃, 藤田修一, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: 血清 FGF23 値と心臓リモデリングの関連は慢性腎臓病の有無に関わらず存在する. 第 62 回日本心臓病学会学術集会, 2014.9, 宮城

森田英晃, 藤田修一, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: 慢性腎臓病症例において血中 α -Klotho 低値は左室拡張能障害のリスクを増大する. 第 62 回日本心臓病学会学術集会, 2014.9, 宮城

坂根和志, 藤田修一, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: 循環器症例における推定右室圧と血清尿酸値および FGF23 の関連. 第 18 回日本心不全学会学術集会, 2014.10, 大阪

坂根和志, 大関道薫, 森田英晃, 宗宮浩一, 星賀正明, 石坂信和: 血清 Fbrioblast growth factor-23 高値は非 CKD 症例において拡張不全のリスク因子となる. 第 18 回日本心不全学会学術集会, 2014.10, 大阪

Hoshiga M, Morita H, Sohmiya K, Ito T, Okamoto Y, Ishizaka N: An increased level of serum FGF23 is independently associated with lower ankle-brachial index in cardiac patients. The 18th International Vascular Biology Meeting, 2014.4, Kyoto

Morita H, Fujita S, Ito T, Sohmiya K, Hoshiga M, Ishizaka N: Serum FGF23 concentration is associated with cardiac hypertrophy and decreased systolic function among both CKD and non-CKD cardiac patients. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.16. (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

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
—慢性心不全における左室駆出率ごとの原因疾患調査—

研究分担者：平山篤志

（日本大学医学部内科学系循環器内科学分野）

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

左室収縮能低下を伴う慢性心不全；Heart failure with reduced ejection fraction (HF-REF)の予後は、RAAS阻害薬、 β 遮断薬などによる神経体液性因子を抑制する薬物治療によって改善されることが示されてきた。しかしながら左室収縮能が維持された慢性心不全；Heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF)に対しては、それらの治療は必ずしも良い成績を示すことが出来ず、現在、新しい薬物が様々な相の治験が進行している。しかし、HF-PEFの診断において、左室駆出率；Ejection fraction (EF)をどこで区切るかについては議論のあるところである。今回、我々は慢性心不全患者についてEFごとに原因疾患の割合を調査した。

B. 研究方法

日本大学医学部附属病院および関連病院において2010年9月1日から行っている「SAKURA AHFS Registry」のデータベースを用いて、慢性心不全患者の退院時のEFと原因疾患の割合についての調査を行った。慢性心不全をEF \geq 55%；HF-PEF、45% $<$ EF $<$ 55%；HF-Impaired EF、EF \leq 45%；HF-REFの3群に分類し、その原因疾患の割合について調査した。

（倫理面への配慮）

データベース化する段階で患者個人情報はすべて匿名化されており、また、本研究は介入試験ではなく観察試験であるため、倫理的に問題になることはないと思われる。

C. 研究結果

2010年9月1日から2014年8月31日の間に急性心不全の診断にて入院した1987名のうち、急性心筋梗塞および急性肺血栓塞栓症を除いた、慢性心不全の急性増悪患者1561名について検討した。平均年齢は73 \pm 13歳、女性の比率は36%であった。HF-PEF、HF-Impaired EF、HF-REFはそれぞれ579人(37%)、281人(18%)、701人(45%)で、平均年齢は77 \pm 11歳、74 \pm 13歳、70 \pm 13歳、女性の割合は49%、32%、26%であった。原因疾患については下図のようになった。

D. 考察

HF-Impaired EF(45% $<$ EF $<$ 55%)群においては虚血性心筋症の割合が多く、この疾患群をHF-PEFもしくはHF-REFのどちらに含めるかによって、HF-PEFの病態および治療の臨床的効果に違いが生じる可能性が考えられる。

E. 結論

急性心不全レジストリからのデータベースを使用し、慢性心不全の原因疾患をEFごとに調査したのでここに報告

する。

研究協力者：加藤真帆人、大矢俊之、飯田圭、奥村
恭男、國本聡、廣高史

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

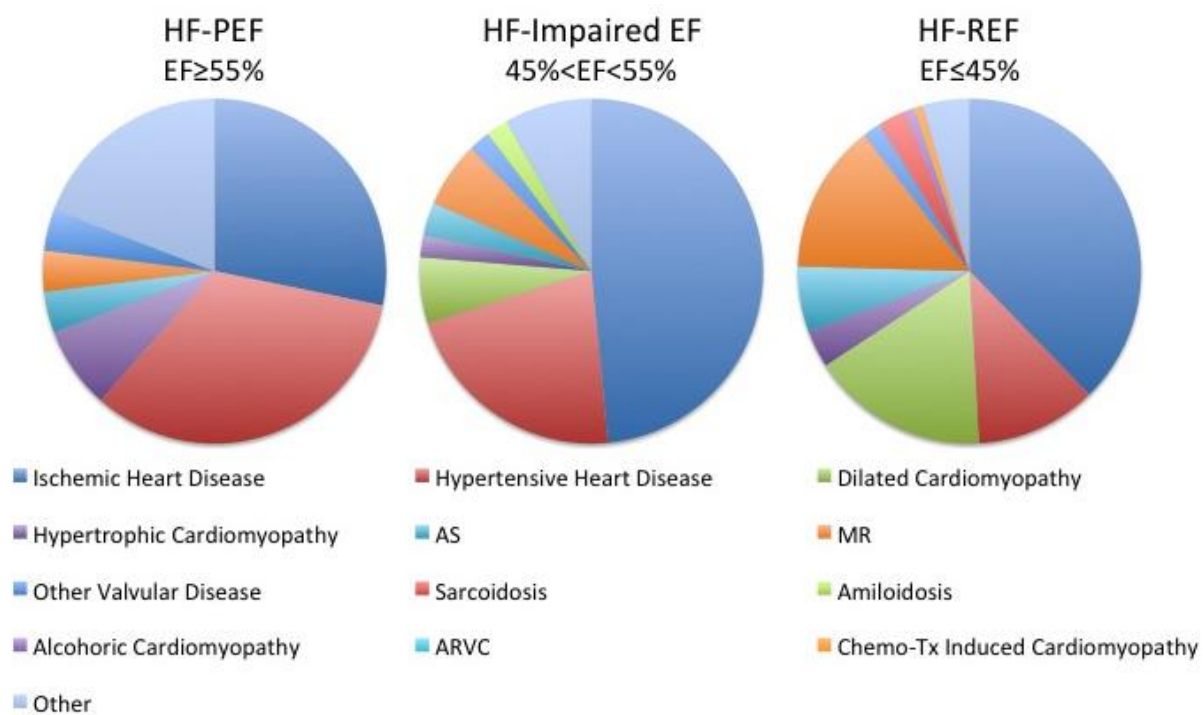
特になし

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

—心サルコイドーシスの好発部位である房室接合部・刺激伝導系周囲のリンパ管分布の特徴—

研究協力者：植田初江

（国立循環器病研究センター病理部）

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筋症の病態を示すことがあり、特発性心筋症と診断されることがある。治療上でも特発性心筋症との鑑別が重要となる。肉芽腫病変は肺ではリンパ管の走行に沿って分布することが示唆されており、心サルコイドーシスにおいても同様の機序が推察できる。そこで今年度は心サルコイドーシスのリンパ管について検討した。心サルコイドーシスの好発部位である心室中隔上部の房室結節周囲のリンパ管の分布を組織学的に調べることで、不整脈原性との関連について検討する。

B. 研究方法

13例の心疾患のない成人剖検心(男性8例, 平均年齢53歳, 平均心重量319g)を用いた。ホルマリン固定後に房室結節とHis束を含む房室接合部を心房・心室を含み一塊に切り出してパラフィン包埋。房室弁輪に水平の方向の断面で連続切片標本(7 μ m厚, 20枚毎)を作製。リンパ管内皮のマーカーである抗podoplanin抗体(D2-40, マウスモノクローナル, DAKO)による免疫染色を施行。房室接合部を心房(三尖弁輪, 僧帽弁輪, 心房中隔)、房室結節、His束、心室中隔頂上部、心室中隔の7部位に分け、それぞれの部位の最大断面でのリンパ管の数を画像解析を用いて測定した(個/mm²)。

(倫理面への配慮)

剖検症例については遺族等の自由意思により、臓器の一部の医学研究目的使用についての承諾を含む剖検承諾書をもって同意とした。患者の人権擁護に十分配慮し、研究データと患者の個人情報とは匿名化処理を行い、個人情報の保護の観点から厳重に取り扱った。

C. 研究結果

リンパ管の分布はHis束で最も多く(6.8個 \pm 4.0個, $p < 0.0001$)、心室中隔の頂上部の心臓線維輪移行部でも多く分布していた(3.7個 \pm 3.3個, $p < 0.0001$)が、房室結節では有意差はないが分布は少なかった(2.4 \pm 1.9個)。その他の心筋部分ではいずれも平均1個未満でリンパ管の分布は目立たなかった。

D. 考察

サルコイドーシスはリンパ行性に病変が広がると言われているものの、心サルコイドーシスのリンパ管についてはこれまで検討されたことが無い。本研究では心サルコイドーシスのリンパ管がHis束で最も多く、心室中隔の頂上部にも多く認められたことから、心サルコイドーシスでの不整脈の発症にも関連があると思われる。

E. 結論

リンパ管の分布は His 束以下の房室接合部心室側に多く、このリンパ管の分布の特徴がサルコイドーシスの肉芽腫の好発部位に関連があると推察された。

研究協力者：松山高明、岩上直嗣

F. 研究発表

1. 論文発表

Funada A, Kanzaki H, Noguchi T, Morita Y, Sugano Y, Ohara T, Hasegawa T, Hashimura H, [Ishibashi-Ueda H](#), Kitakaze M, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T. Prognostic significance of late gadolinium enhancement quantification in cardiac magnetic resonance imaging of hypertrophic cardiomyopathy with systolic dysfunction. *Heart Vessels*. 2015 [Epub ahead of print]

Sato T, [Matsuyama TA](#), Seguchi O, Murata Y, Sunami H, Yanase M, Fujita T, [Ishibashi-Ueda H](#), Nakatani T. Restrictive myocardium with an unusual pattern of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*. 2015 [Epub ahead of print]

Hashimura H, [Ishibashi-Ueda H](#), Yonemoto Y, Ohta-Ogo K, [Matsuyama TA](#), Ikeda Y, Morita Y, Yamada N, Yasui H, Naito H. Late gadolinium enhancement in cardiac amyloidosis: attributable both to interstitial amyloid deposition and subendocardial fibrosis caused by ischemia. *Heart Vessels*. 2015 [Epub ahead of print]

Tateishi E, Noguchi T, Goto Y, Morita Y, [Ishibashi-Ueda H](#), Yamada N, Kanzaki H, Nishimura K, Miyamoto Y, Anzai T, Ogawa H, Yasuda S. Prognostic impact of blood pressure response plus gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2015 [Epub ahead of print]

Seguchi O, Fujita T, Murata Y, Sunami H, Sato T, Watanabe T, Nakajima S, Kuroda K, Hisamatsu E, Sato T, Yanase M, Hata H, Wada K, [Ishibashi-Ueda H](#), Kobayashi J, Nakatani T. Incidence, etiology, and outcome of primary graft dysfunction in adult

heart transplant recipients: a single-center experience in Japan. *Heart Vessels*. 2015 [Epub ahead of print]

Hata H, Fujita T, Shimahara Y, Sato S, [Ishibashi-Ueda H](#), Kobayashi J. A 25-year study of chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene in mitral valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014.20(4);463-8

[Ishibashi-Ueda H](#), Ikeda Y, [Matsuyama TA](#), Ohta-Ogo K, Sato T, Seguchi O, Yanase M, Fujita T, Kobayashi J, Nakatani T. The pathological implications of heart transplantation: experience with 50 cases in a single center. *Pathol Int*. 2014.64(9);423-31.

Hata H, Fujita T, [Ishibashi-Ueda H](#), Nakatani T, Kobayashi J. Pathological analysis of the aortic valve after long-term left ventricular assist device support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014.46(2);193-7.

Hirano K, Tanaka T, Ikeda Y, Yamaguchi S, Zaima N, Kobayashi K, Suzuki A, Sakata Y, Sakata Y, Kobayashi K, Toda T, Fukushima N, [Ishibashi-Ueda H](#), Taviani D, Nagasaka H, Hui SP, Chiba H, Sawa Y, Hori M. Genetic mutations in adipose triglyceride lipase and myocardial up-regulation of peroxisome proliferated activated receptor- γ in patients with triglyceride deposit cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014.443(2);574-9.

2. 学会発表

[Ishibashi-Ueda H](#), Yamanishi H, Ogata J. The recent changes of underlying diseases causing cardioembolic stroke from a serial autopsy study. The 2nd International Conference on Heart and Brain, Paris, France, February 27 – March 1, 2014.

松山高明, 植田初江他. 臨床病理科ラット心房筋の不整脈 原生 Ca²⁺動態. 第 103 回日本病理学会総会. 広島, 2014. 4. 3.

Taka-aki Matsuyama, Hatsue Ishibashi-Ueda, et al. Structural variation around the atrioventricular conduction bundle exhibited by histological three-dimensional reconstruction. 第 29

回日本不整脈学会学術大会・第31回日本心電学会学術集会. 東京, 2014.7.

Taka-aki Matsuyama, Hatsue Ishibashi-Ueda, et al. Variations of myocardial approaches to the atrioventricular node in the posteroinferior atrioventricular junction. 第9回田原・アショッフシンポジウム東京, 2014.7.

松山高明. 心筋梗塞(急性期～慢性期)に関連する不整脈の病理学的解析. 第29回犬山不整脈カンファレンス. 名古屋, 2014.8.

松山高明, 植田初江 他. 梗塞心の致死性不整脈発生におけるプルキンエ線維の役割 -高速オプティカルマッピングと細胞内カルシウム動態との統合的解析-. 第55回日本組織細胞化学会総会・学術集会. 松本市, 2014.9.

岩上直嗣, 松山高明, 植田初江 他. 正常剖検心の房室結節周囲リンパ管構造分布から推測される心サルコイドーシス発生様式. 第34回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会. 新潟, 2014.11.

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