

201510034A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

## 特発性心筋症に関する調査研究

平成 27 年度 総括分担研究報告書

研究代表者 筒井裕之  
（国立大学法人 北海道大学）

平成 28（2016）年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

## 特発性心筋症に関する調査研究

平成 27 年度 総括分担研究報告書

研究代表者 筒井裕之

（国立大学法人 北海道大学）

平成 28（2016）年 5 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

特発性心筋症に関する調査研究	1
筒井 裕之	

### II. 分担研究報告

心筋症患者における High Mobility Group Box 1 (HMGB1)の発現とその意義に関する検討	4
久保田 功	
心不全患者の前向き登録観察研究	6
下川 宏明	
VAD 装着後の血管機能含めた心不全状態の検討	8
小室 一成	
実地臨床における心筋症の実態把握	11
永井 良三	
心筋症発症要因と予後関連因子に関する研究	15
福田 恵一	
炎症を基盤とした心筋症の画像診断による調査研究	17
磯部 光章	
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	21
後藤 雄一	
わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究	23
室原 豊明	
拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究（データ収集）	26
山岸 正和	
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	28
北風 政史	
心筋症の疾患別臨床的特徴に関する検討	30
坂田 泰史	
ラミン A/C 遺伝子関連心筋症の解析	32
木村 剛	
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	34
中谷 武嗣	
心内膜心筋生検を用いたたこつぼ心筋症発症機序の解明	36
斎藤 能彦	

たこつぼ型心筋症における交感神経活動の異常亢進と心筋内酸化ストレスの関係に関する 検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	38
矢野 雅文	
二次元 HPLC を用いた心筋症患者の血中・尿中分岐鎖キラルアミノ酸含量解析	40
井手 友美	
心不全関連遺伝子の網羅的解析、IV 特に非翻訳領域の重要性	43
豊岡 照彦	
心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討	45
竹石 恭知	
不整脈源性右室心筋症の診断基準を用いた長期予後予測	47
志賀 剛	
特発性心筋症の原因遺伝子変異に関する研究	50
木村 彰方	
心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的作用	53
吉村 道博	
拡張型心筋症患者の間質病変の診断:Native T1 マッピングによる線維化の評 価と病理組織学的評価の比較	55
今中 恭子	
血清尿酸値と心臓拡張能の関連についての検討	57
石坂 信和	
高血圧性心筋症の疫学と治療に対する反応性の検討	60
平山 篤志	
肉芽腫性病変の消褪した心臓サルコイドーシスの病理学的診断に関する検討	62
植田 初江	
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	<b>65</b>
<b>IV. 附録</b>	
研究成果の刊行物・印刷	77
研究班総会・研究報告会	200

## I. 総括研究報告および II. 分担研究報告

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

特発性心筋症に関する調査研究

研究代表者：筒井 裕之（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学教授）

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

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。1980年にWHO/ISFC合同委員会が特発性心筋症の分類定義をし、1995年に改訂され、現在広く用いられている。分子生物学や遺伝子解析の進歩による特発性心筋症の病因・病態が明らかにされるにつれ、2000年にESCやAHAで新たな分類定義が提唱された。しかしながら、我が国独自の新たなエビデンスを収集、分析、評価し、診療に応用することが必要である。

現在までに、我々は心不全患者を対象とした全国規模のレジストリー研究（JCARE-CARD）を行い、心筋症患者の特徴、予後規定因子を明らかにした（Circ J 2012, 2011など多数）。特に、拡張相肥大型心筋症の特徴や予後を明らかにした（J Cardiol 2013）。このような状況で、本研究は心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し、診断基準や診療ガイドラインの確立を目指し、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とする。さらに、研究成果の社会への還元を行うことも本研究の重要な目的の一つである。

B. 研究方法

これまで研究班で行ってきた研究の継続と新たなエビデンスを創出する新規の研究の2つを大きな柱とし、全体

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

I. 全体研究

心筋症症例登録研究（CCMM研究）の継続、特定疾患登録システムを用いた調査研究システムの構築に取り組んだ。

II. サブグループ研究

①わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究（27年度途中よりAMED難治性疾患実用化研究で継続）、②心筋症を基礎とする重症心不全患者の予後を推定する予測式の構築、③心筋症患者を対象とした栄養状態・運動能力調査および栄養・運動の包括的な介入プログラムの開発の3テーマに取り組んだ。

III. 個別研究

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

IV. 診療への普及と患者・社会への還元

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

開催する。

### (倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

### I. 全体研究

本年度はそれぞれの研究を継続、推進、準備した。拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症の指定難病個人調査票の最終改訂を行い Web 登録の準備を行った。Web 登録による心筋症調査研究が推進可能となった。

### II. サブグループ研究

#### ①わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究 (27年度途中より AMED 難治性疾患実用化研究へ移行)

本年度は他施設における自主臨床試験倫理審査委員会での承認後、登録が開始され、40 症例登録された。

#### ②心筋症を基礎とする重症心不全患者の予後を推定する予測式の構築

国立循環器病センターを中心に複数の施設で登録が進み、150 症例が登録され、現在解析中である。

#### ③心筋症患者を対象とした栄養状態・運動能力調査および栄養・運動の包括的な介入プログラムの開発

登録症例は 156 例に上り、1 年後の予後調査が行われた。その結果を解析中である。

### III. 個別研究

各分担研究者が特発性心筋症の発症関連要因・予防要因や重症化の危険因子、予後関連因子を多面的に解明する研究を行い、進捗状況が班会議 (第 1 回日本心筋症研究会) で報告された。詳細は分担研究者からの報告を参照。

### IV. 診療への普及と患者・社会への還元

日本循環器学会および日本心不全学会と協力し、本研究班が中心となり、特発性心筋症の重症度分類を作成し、特発性心筋症の認定基準として用いられている。さらに、難病情報センターのホームページを適宜改訂

し、特発性心筋症の詳細な情報公開を行った。

## D. 考察

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

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

定期的な難病情報センターのホームページ改訂や市民公開講座を行うことによって、今後も本研究班の研究結果を幅広く情報発信していくことが重要である。

## E. 結論

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

研究協力者：絹川真太郎、横田卓、松島将士

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Takada S, Kadoguchi T, Oba K, Okita K, Tsutsui H: Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. J Card Fail 2015. 21(4):300-306

Takahashi M, Kinugawa S, Takada S, Hirabayashi K, Yokota T, Matsushima S, Saito A, Okita K, Tsutsui H: Low-intensity exercise under ischemic conditions enhances metabolic stress in patients with heart failure. Int J Cardiol 2015. 201:142-144

Asakawa N, Sakakibara M, Noguchi K, Kamiya K, Yamada S,

Yoshitani T, Ono K, Oba K, Tsutsui H: Adaptive servo-ventilation has more favorable acute effects on hemodynamics than continuous positive airway pressure in patients with heart failure. *Int Heart J* 2015.56(5):527-32

Okada K, Yamada S, Iwano H, Nishino H, Nakabachi M, Yokoyama S, Abe A, Ichikawa A, Kaga S, Nishida M, Hayashi T, Murai D, Mikami T, Tsutsui H: Myocardial shortening in 3 orthogonal directions and its transmural variation in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2015.79(11):2471-9

Mizukami K, Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, Temma T, Matsui Y, Tsutsui H: Predictors of high defibrillation threshold in patients with implantable cardioverter-defibrillator using a transvenous dual-coil lead. *Circ J* 2015.79(1):77-84

Hayashi T, Yamada S, Iwano H, Nakabachi M, Sakakibara M, Okada K, Murai D, Nishino H, Kusunose K, Watanabe K, Ishizu T, Wakami K, Yamada H, Dohi K, Seo Y, Ohte N, Mikami T, Tsutsui H: Left ventricular global strain for estimating relaxation and filling pressure –A Multicenter Study. *Circ J* 2016, in press

## 2. 学会発表

津田正哉, 絹川真太郎, 福島 新, 高田真吾, 横田 卓, 松島将士, 降旗高明, 松本純一, 筒井裕之: 血中代謝プロファイリングによる慢性心不全患者における運動耐容能低下の機序解明. 第 19 回日本心不全学会学術集会, 2015.10.22

## 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

—心筋症患者における High Mobility Group Box 1 (HMGB1)の発現とその意義に関する検討—

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。

の関連を明らかにすることである。

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)、交感神経活性の亢進、多臓器連関、遺伝子異常など様々な要因が関与していることが知られている。現在の予後を改善する慢性心不全の治療薬としては、βブロッカー、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、抗アルドステロン薬などが用いられている一方で、拡張型心筋症をはじめとする心筋症の進行を抑制することが困難な症例が以前多く存在している。すなわち、β受容体やRAS関連シグナルを薬剤で抑制しても、心筋症患者では胎児型遺伝子発現のような遺伝子的変化、線維化や心筋細胞アポトーシスや心筋細胞肥大をはじめとする形態的变化、不整脈出現といった電気生理学的変化が十分には抑制できていない患者が多数存在している状況である。

心不全が新規に出現したり増悪するような状況下では心筋細胞のDNA障害が出現していることが知られ、我々は以前から、DNA障害のマーカーである血中8-OHdGの上昇が慢性心不全の急性増悪や死亡率の上昇と関連することを報告した。High mobility group box 1 (HMGB1)は、非ヒストン核蛋白であるが、DNA傷害に対する修復機構に関与することが知られているが、我々はストレス下では核内から核外に局在変化をきたすことを明らかにしている。そこで、本研究では、心不全患者の心筋細胞でのHMGB1の局在を明らかにし心筋傷害の程度や心不全の重症度と

B. 研究方法

心臓超音波にて拡張型心筋症および肥大型心筋症が疑われ、心筋生検を施行した連続27例の慢性心不全患者(CHF, Chronic heart failure)を対象とした。臨床背景調査、心臓カテーテル検査、超音波心臓図、血液検査を行い、III度以上の弁膜症、虚血性心臓病が疑われる症例、3か月以内のACSの既往を除外した症例の検討を行った。心筋症が疑われたが、最終的に心筋症が否定された5例の生検サンプルをコントロールとした。

生検サンプルは、HE染色で心筋細胞面積、Elastica-Masson染色法で心筋サンプルの線維化の評価を行った。また、生検サンプルを免疫染色法でHMGB1の染色を行い、各症例少なくとも500個以上の心筋細胞数の核数(ND)と、核内HMGB1陽性核数(NH)を計測した。

(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 20 名、女性 7 名であり、平均 55 才であった。臨床背景として拡張型心筋症は 20 例、肥大型心筋症は 3 例、他の心筋症患者は 4 名であった。NYHA 分類の内訳は Class I 33%, Class II 33%, Class III 30%, IV 4%53% が Class II, 47% が Class III もしくは IV であった。コントロール患者と比較すると、心筋症患者では有意に心筋細胞周囲線維化を認め、核内 HMGB1 陽性細胞の割合（以下、NH/ND）が低値であった。加えて、心不全患者で比較すると、NH/ND は NYHA の重症度、左室重量係数、血中逆相関した。これらのことから、心不全の進展に HMGB1 の局在変化が関与していることが明らかとなった。

#### D. 考察

本研究では、ヒト不全心で HMGB1 が核内から局在変化し重症度に関連することを明らかにした。これまで我々は、酸化ストレス、肥大刺激により HMGB1 が細胞質へ局在変化をきたし、その結果心筋細胞障害が出現することを *in vivo*, *in vitro* で明らかにしている。このことは、RAS や交感神経などの神経体液性因子の抑制だけでは、一度出現した心筋細胞傷害を十分に抑制できない一つの要因として考えることができる。すなわち、核内 HMGB1 の細胞質への移行を抑制したり、核内 HMGB1 を増加させたりするような治療法が新規治療戦略になる可能性があることを示唆していると考えられる。

#### E. 結論

心不全患者では、核内 HMGB1 の発現量が減少しており、心不全の臨床的な重症度と逆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

##### 1. 論文発表

Yashiro Y, Arimoto T, Hashimoto N, Tamura H, Iwayama T, Ishigaki D, Kumagai Y, Nishiyama S, Takahashi H, Shishido T, Miyamoto T, Watanabe T, Kubota I. Predictors of left atrial coagulation activity among paroxysmal atrial fibrillation patients. *Circ J*. 2015;79:61-9.

Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, Takahashi T, Yokoyama M, Kinoshita D, Honda Y, Funayama A, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Kubota I. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2015;26:118-22.

Ishigaki D, Arimoto T, Iwayama T, Hashimoto N, Kutsuzawa D, Kumagai Y, Nishiyama S, Takahashi H, Shishido T, Miyamoto T, Watanabe T, Kubota I. Prevention of immediate recurrence of atrial fibrillation with low-dose landiolol after radiofrequency catheter ablation. *J Arrhythm*. 2015;31:279-85.

##### 2. 学会発表

心筋症患者での High Mobility Group Box 1 (HMGB1) 発現とその意義に関する検討. 木下大資. 第 1 回日本心筋症研究会東京 2015.07.04

Regression of sokolow-lyon voltage is associated with higher incidence of cardiac events in patients with chronic heart failure. Kinoshita D. ESC CONGRESS 2015 London 2015.08.29-09.02

Fat free mass index is an important predictor for future cardiac events in patients after cardiac surgery. Kinoshita D. American Heart Association Scientific Sessions 2015 Orlando 2015.11.07-11

#### 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

—心不全患者の前向き登録観察研究—

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。

わが国の倫理指針に則り研究を遂行した。

A. 研究目的

特発性拡張型心筋症（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した一方で、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たことを明らかにした。しかしながらDCM症例に関しては、海外ではその予後がエビデンスに基づく治療により近年改善していることが報告されているものの、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。そこで本研究では近年の日本における心不全診療の変遷を検討した。

B. 研究方法

2000年～2004年に慢性心不全症例を登録し、2005年まで追跡調査を行った前向き研究観察CHART（Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku distinct）-1研究（N=1,278）と2006年から2010年に症例登録を行い、現在も追跡調査を進行中である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）

C. 研究結果

2群間において年齢、性別、心拍数、血圧値、腎機能、BNP値にCHART-1症例とCHART-2症例の間で有意差は認めなかった。心臓超音波検査の諸指標は、左室駆出率（Left ventricular Ejection Fraction; LVEF）（42.6 vs. 44.9%; P=0.014）、左室拡張期末期径（left ventricular end - diastolic dimension; LVDd）（61.1 vs. 58.8mm; P<0.001）、左室収縮末期径（LV end-systolic diameter; LVDs）（48.8 vs. 46.0mm; P<0.001）であり、CHART-2症例において心機能が保たれていた。高血圧（37.9 vs. 66.7%; P<0.001）、脂質異常症（12.7 vs. 69.0; P<0.001）、糖尿病（14.1 vs. 20.4; P=0.017）の頻度は全て、CHART-1症例からCHART-2症例にかけて増加していた。RAS阻害薬の投与率（80.1 vs. 82.5%; P=0.052）に有意差は認めなかったが、β遮断薬（48.0 vs. 79.9%; P<0.001）、抗アルドステロン薬（20.2 vs. 36.9%; P<0.001）の使用はCHART-2症例で増加する一方で、ループ利尿薬（74.7 vs. 63.2%; P<0.001）、ジギタリス製剤（55.8 vs. 35.8%; P<0.001）の使用は減少していた。植込み型除細動器（ICD; Implantable cardioverter-defibrillator）、もしくは両室ペーシング機能付き植込み型除細動器（CRT-D; cardiac resynchronization therapy defibrillator）の埋込はCHART-2症例で増加（0.7 vs. 4.8%; P=0.001）した。3年死亡率はCHART-1研究で14%、CHART-2研究で9%と有意に改善が見られ（HR 0.60, 95% CI 0.49-0.81; P<0.01）、特に心血管

死は有意に減少したが（調整 HR 0.26; 95% CI: 0.14–0.50, P<0.001）、心不全入院の頻度には差はなかった（調整 HR, 0.90; 95% CI: 0.59–1.37, P=0.632）。LVEF>40%、BNP<220pg/ml、β遮断薬使用群及びアルドステロン受容体拮抗薬使用群で特に CHART-1 研究から CHART-2 研究にかけての予後改善が見られた。

#### D. 考察

本研究によりわが国の慢性心不全診療においてエビデンスに基づく治療が浸透し、予後が改善していることが示された。しかしながらわが国は世界一の長寿国であり、高齢者の心不全が世界で最も多い国である。そのため今後はわが国から多くのエビデンスを発信し、今後アジアも含め世界に訪れる高齢者心不全の増加に対してその先駆けとなるエビデンスを発信して行く必要があると考えられた。

#### 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。

#### 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, the CHART-2 Investigators, Improved long-term prognosis of patients with dilated cardiomyopathy with implementation of evidenced-based medications. -A report from the CHART Studies- *Circ J.* 79:1332-1341, 2015.

Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H, the CHART-2 Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan -A report from the CHART Studies- *Circ J.* 79:2396-2407,2015.

Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J,

Miyata S, Shimokawa H, Prognostic impacts of anemia in patients with chronic heart failure with a special reference to clinical background -A report from the CHART-2 Study- *Circ J.* 80:157-167,2016.

#### 2. 学会発表

Ushigome R, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Sato K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Shimokawa H. Recent trends in the prevalence, management and clinical outcomes of patients with symptomatic chronic heart failure in Japan -A report from the CHART studies- European Society of Cardiology Congress 2015 (August 29 – September 2, London, UK).

Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Sato K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Takahashi J, Shimokawa H. Recent trends in clinical characteristics, management and prognosis in patients with symptomatic heart failure—The CHART Studies— 第79回日本循環器学会学術集会（2015年4月24日～26日、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

—VAD 装着後の血管機能含めた心不全状態の検討—

研究分担者 小室 一成 東京大学医学部医学系研究科循環器内科 教授  
研究分担者 赤澤 宏 東京大学医学部医学系研究科循環器内科 講師

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

特発性心筋症の臨床像を明らかにすること、および現行の重症度分類・診断基準、治療ガイドラインを適正化することを目的とする。

B. 研究方法

ガイドライン策定・診断基準改定および今後の十分な検討のために、特発性心筋症を対象とした前向き研究、後ろ向き研究をすすめる。特に当院では心臓移植検討を要する重症の心筋症患者があつまる状況があり、豊富な症例数を有している。また補助人工心臓の症例数も日本随一の数をほこり、補助人工心臓治療を含めた予後の予測含めて検討できる。この施設の特徴を生かし、前向きの登録作業によって、より特発性心筋症の病像を明らかにすべく多面的な解析を検討している。

特に今後 destination therapy などが検討されていく状況においてはどのように適切に対象者を選択するかが重要になってくる。それには補助人工心臓患者の血行動態含めた身体能力の評価、精神・認知機能の評価が重要と考えられるが、特に我々は補助人工心臓後の血管機能にも注目

し、検討をすすめ、解析を加えている。

また先述べたように、当施設では多数の心筋症症例が集まる結果、今まで報告のない稀有の症例を経験することも多く、これらの症例に対しては遺伝子異常の解析なども含めて詳細に検討を加え、積極的に論文化など含め報告している。

（倫理面への配慮）

今回の研究に関する倫理面への配慮についてであるが、研究目的のための血液を含めた生体試料の利用については、あらかじめ患者に試験概要の説明を行い、説明用紙、同意書を用意し、同意取得した場合のみ研究にリクルートする。研究実施に係る生データ類および同意文書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。患者 data については、被験者識別コードを用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。今回は特に血液検査以外に侵襲的治療や検査は研究の範囲に含まれない。血液検査に関しても採取量は通常量であり、特に通常予想されるよう以上のリスクは考えにくい。他に行う生理検査に関しても、通常予想される以上のリスクについては考えられない。

## C. 研究結果

特発性心筋症の登録においては漸次すすめているが、全体的にはまだはっきりとした結果は得られていない。

血管機能の評価においても、心筋症に伴う心不全の発症とともに低下し、その低下は補助人工心臓などの介入によって改善するが、補助人工心臓の状態、その際の溶血、炎症状態によって左右され、病態は複雑さをはらんでいる。

## D. 考察

今後さらに症例を登録し、詳細に臨床経過を follow することで心筋症のより適切な診断基準を策定する際に必要な知見を得ることができると考えられる。

## E. 結論

適切な診断基準、ガイドライン作成には、より多くの心筋症の詳細な登録が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Yamaguchi T, Amiya E, Watanabe M, Komuro I. Improvement of Severe Heart Failure after Endovascular Stent Grafting for Thoracic Aortic Aneurysm. *Int Heart J.* 2015;56(6):682-5.

Fujino T, Kinugawa K, Nitta D, Imamura T, Maki H, Amiya E, Hatano M, Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Komuro I, Ono M. Donor age is a predictor of early low output after heart transplantation. *J Cardiol.* 2015 Aug 10. pii:S0914-5087(15)00219-1.

Yagi H, Hatano M, Takeda N, Harada S, Suzuki Y, Taniguchi Y, Shintani Y, Morita H, Kanamori N, Aoyama T, Watanabe M, Manabe I, Akazawa H, Kinugawa K, Komuro I. Congenital Contractural Arachnodactyly without FBN1 or FBN2 Gene Mutations Complicated by Dilated Cardiomyopathy. *Intern Med.* 2015;54(10):1237-41.

Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Komuro I. Should cardiac resynchronization therapy be a rescue therapy for inotrope-dependent patients with advanced heart failure? *J Card Fail.* 2015 Jun;21(6):535-8.

Yagi H, Amiya E, Shintani Y, Nitta D, Numakura S, Hosoya Y, Watanabe M, Fukayama M, Komuro I. A representative case of hereditary transthyretin amyloidosis complicated by intramyocardial hemorrhage. *Amyloid.* 2015 Mar;22(1):70-2.

Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Hatano M, Ono M, Nakamura F, Kurokawa M, Komuro I. How Should We Treat Early Post-Transplant Lymphoproliferative Disease After Heart Transplantation? *Int Heart J.* 2015;56(6):676-8.

Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Komuro I. Complete left bundle branch block and smaller left atrium are predictors of response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Circ J.* 2015;79(11):2414-21.

### 2. 学会発表

第 80 回日本循環器学会総会

今村輝彦 Everolimus Attenuates Myocardial Hypertrophy and Improves Diastolic Function in Heart Transplant Recipients

新田大介 A Novel Scoring System Predicts Ineligibility for Destination Therapy Among Patients Receiving Extracorporeal Ventricular Assist Device Implantation

## 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する高次機能病院であり、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

という診療状況にある。

	DCM	HCM	心サ症	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

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。また予後についても一年毎にフォローを継続しそのデータ集積を行った。

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。

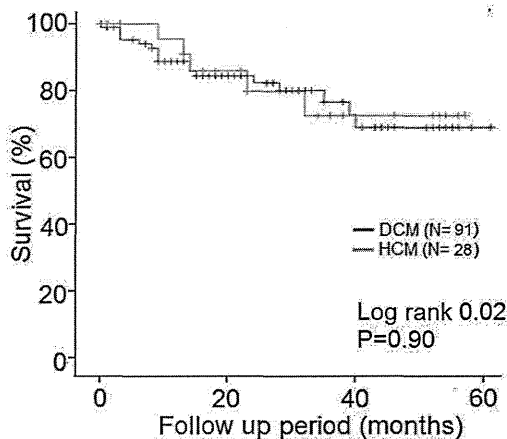
#### (倫理面への配慮)

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。

<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。経年的に患者への予後調査を継続しているが昨年度と比較し傾向に変化はない。

心筋症については地域的に家族がその出身地でまとも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、今後の課題としたい。

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(臨床薬理学講座など)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。すでに数百名の循環器症例について時系列データを含めて血液検体バンクを構築し、心不全に関連したバイオマーカーについて TOF-MS などを活用し BNP の分解産物を含めた既存のバイオマーカーの修飾、分解産物、さらに新規バイオマーカー探索を開始した。

また心不全診療体制を構築し、看護師などパラメディカルの協力を得て包括的な管理が可能な心不全外来を構築した。また心臓血管外科においては植え込み型 VAD 植込み実施施設となり、重症心不全での入院・管理が増えつつある。次年度以降これら重症心不全についてもデータ収集を実施したい。

### 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

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

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

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;23:374-80

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: 218-26

Ogata F, Fujii K, Matsumoto S, Nakayama Y, Shibata M, Oike Y, Koshima I, Watabe T, Nagai R, Manabe I. Excess lymphangiogenesis cooperatively induced by macrophages and CD4(+) T cells drives the pathogenesis of lymphedema. *J Invest Dermatol*. 2016 Mar;136(3):706-14.

Ueshima K, Itoh H, Kanazawa N, Komuro I, Nagai R, Takeuchi M, Yamazaki T; EMPATHY study group. Rationale and Design of the Standard Versus Intensive Statin Therapy for Hypercholesterolemic Patients with Diabetic Retinopathy (EMPATHY) Study: a Randomized Controlled Trial. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Mar 8. [Epub ahead of print]

Son BK, Sawaki D, Tomida S, Fujita D, Aizawa K, Aoki H, Akishita M, Manabe I, Komuro I, Friedman SL, Nagai R, Suzuki T. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is required for aortic dissection/intramural haematoma. *Nat Commun*. 2015 Apr 29;6:6994.

Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. High incidence and severity of periodontitis in patients with Marfan syndrome in Japan. *Heart Vessels*. 2015 Sep;30(5):692-5.

Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I. Relationship between serum IgG4 concentrations

and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography. J Cardiol. 2016 ;Mar;67(3):254-61.

Imai Y, Morita H, Takeda N, Miya F, Hyodo H, Fujita D, Tajima T, Tsunoda T, Nagai R, Kubo M, Komuro I. A deletion mutation in myosin heavy chain 11 causing familial thoracic aortic dissection in two Japanese pedigrees. Int J Cardiol. 2015 15;195:290-2.

#### (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 年刊行

#### 2. 学会発表

永井良三 循環器研究の要素とシステム 西丸記念講演  
日本脈管学会 2015 東京

永井良三 Cardiology as system medicine 会長特別企画  
講演 日本循環器学会学術集会 2016.3 仙台

今井 靖 不整脈臨床における  $\beta$  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 年 7 月 25 日

今井 靖 LVAD 治療の患者選択と患者紹介のタイミング  
日本不整脈学会 2014 年 7 月 24 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

—心筋症発症要因と予後関連因子に関する研究—

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

特発性心筋症を含むADHF患者における入院時腎機能及び入院中の変化が臨床転帰に及ぼす影響について明らかにする。

B. 研究方法

2014年9月まで都内四つの施設に入院したADHF患者を前向きに登録した。入院時腎機能及びその変化が臨床転帰に及ぼす影響について検討した。

（倫理面への配慮）

各施設の倫理委員会で本研究に関する審査を受け、承認を得た。臨床疫学倫理指針に基づき、各施設で本研究に関する情報を広く公開し、包括同意を得た。

C. 研究結果

同期間に入院した1732例のADHF患者を解析対象とした。入院時eGFR中央値は49.5mL/min/m<sup>2</sup>であった。平均観察期間は559日であった。eGFR低値群では年齢高値、男性が多かった。虚血例はeGFR低値群に多かった。心エコー所見では、eGFR低値群でLVEF低値、三尖弁圧較差は高値であった。eGFR低値群ではヘモグロビン値およびナトリウム値が低値であった。バイオマーカーについては、血漿BNP値、好中球グラチナーゼ関連リポカリン(NGAL)および好感度CRPがeGFR低値群で高値であったが、トロポニンTは差がなかった。

WRFはeGFR低値群に多かった。短期予後を観察した Kaplan-Meier生存曲線ではWRFは腎機能の変動がなかった群に比べて生存率が低値であった。院内死亡を従属変数にしたロジスティック解析では、強心薬使用とWRFは独立した予後予測因子となった。

長期予後解析では、eGFR低値群は高値群に比べて死亡あるいは心不全による入院件数が多かった。この結果は、rEFでもpEFでも同様であった。Cox比例ハザード解析で、入院時eGFR低値が独立した予後予測因子となった。WRFは長期予後予測因子とはならなかった。

D. 考察

慢性心不全における慢性腎臓病の存在が生命予後に及ぼす影響についてはすでに多数の研究結果が発表され、その意義は確立されている。しかし、ADHF患者の出発点である入院時eGFRが短期及び長期予後に及ぼす影響については十分明らかにされていない。eGFR値が長期予後に及ぼす影響がpEFとrEFで異なるかについては一定した見解を見ない(MAGGIC, 2012; Damman, 2014)。本研究では両者に違いはなかった。

E. 結論

特発性心筋症症例を含むADHF患者を前向きに登録したデータベースを用いて、入院時腎機能及びその変化が臨床転帰に及ぼす影響について検討した。急性期腎機能悪化は院内死亡の予測因子となったが、長期予後とは関連しな