

かった。一方、入院時 eGFR 低値は短期予後予測因子とはならないが、長期予後の予測因子となることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takei M, Shun Kohsaka S, Shiraishi Y, oda A, Izumi Y, Yagawa M, Mizuno A, Inohara T, Kohno T, Fukuda K, Yoshikawa T: Effect of estimated plasma volume reduction on renal function for acute heart failure differs between patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Failure* 2015 May;

Makino J, Kohsaka S, Shiraishi Y, Inohara T, Goda A, Izumi Y, Yagawa M, Mizuno A, Fukuda K, Yoshikawa T: Application of the United States acute heart failure risk prediction model in Japanese patients; analysis from a contemporary multicenter registry. *Int J Cardiol* 2015 Sep 15;195:323-5.

Banno A, Kohsaka S, Inohara T, Koide K, Shiraishi Y, Kohno T, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K: Early vs. Late Reverse Ventricular Remodeling in Patients with Cardiomyopathy. *J Cardiol* 2015 Sep 8 [Epub ahead of print]

Sadahiro T, Kohsaka S, Okuda S, Inohara T, Shiraishi Y, Kohno T, Yoshikawa T, Fukuda K: MRI and serum high-sensitivity C reactive protein predict long-term mortality in non-ischaemic cardiomyopathy. *Open 2015Heart* 2015 Oct 19;2(1):e000298.

Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, Mizuno A, Goda A, Izumi Y, Yagawa M, Akita K, Sawano M, Inohara T, Takei M, Kohno T, Higuchi S, Yamazoe M, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators: Validation of the Get With The Guideline-Heart Failure risk score in

Japanese patients and the potential improvement of its discrimination ability by the inclusion of B-type natriuretic peptide level. *Am Heart J* 2016 Jan;171(1):33-9.

2. 学会発表

Shiraishi Y, Benjamin D, Kohsaka S, Goda A, Izumi Y, Sawano M, Inohara T, Kohno T, Tagawa M, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T, Cleland JGF: Patient characteristics and outcome in Japanese and British patients admitted for acute heart failure: aa prospective international cohort study. 79th Japanese Circulation Society Meeting, Apr 25, 2015, Osaka

Kondo M, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Inohara T, Sawano M, Koide K, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K: Enhanced oxidative stress is associated with obesity and sleep-disordered breathing in patients with heart failure. 79th Japanese Circulation Society Meeting, Apr 24, 2015, Osaka

Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Izumi Y, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Inohara T, Fukuda K, Yoshikawa T: The implication and mid-term impact of guideline-based medical therapy in elderly population admitted with heart failure. 79th Japanese Circulation Society Meeting, Apr 24, 2015, Osaka

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

—炎症を基盤とした心筋症の画像診断による調査研究—

研究分担者：磯部 光章（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 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。

A. 研究目的

特発性心筋症と診断されている症例の中には、サルコイドーシスをはじめとする炎症を基盤とした心筋症が少なからず含まれている。殊に、心臓限局性心サルコイドーシス症（心サ症）は臨床的特徴が明らかではなく、侵襲的検査である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が困難であるという問題点を抱えている。私たちは心サ症の臨床的特徴を調査するために、ガイドラインと非侵襲的画像検査である心臓MRI・FDG-PET/CTによる診断における、心臓限局性心サ症と全身性心サ症の臨床的特徴を比較検討した。

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(心サ症診断は満たさず)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こと、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ことをinclusion criteriaとし、①、②群の臨床的特徴の比較を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録をもとにした観察研究であるため、疫学研究の倫理指針(第3項1-(2)-②-イ)に基づき、患者本

人からのインフォームド・コンセント取得は必要としない。しかし、研究計画に関しては院内掲示やホームページにて公表し、研究対象者となる患者が研究参加を拒否できるように十分配慮している。いずれの段階でも拒否でき、拒否による不利益はないものとする。このように、本研究を遂行するにあたり、倫理面で十分な配慮がなされているものとする。

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。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。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。臨床徴候では心臓限局性心サ症例では収縮不全心例が多く、心室瘤の頻度が多かった。

D. 考察

今回当施設にて当該疾患の後ろ向き調査を行ったが、心臓限局性心サ症例では心室機能が低下している一方で、心室瘤例を多く含んでいることが明らかとなった。また、心筋生検による確定診断が得られなくても、心サ症の病態把握に非侵襲的画像検査であるFDG-PETと心臓MRIによる診断が極めて有用であることが明らかとなった。

E. 結論

心臓限局性心サ症例の病態把握をするためには、

FDG-PET と心臓 MRI による診断が有用である。

研究協力者：前嶋康浩、小菅寿徳、手塚大介、平澤憲祐（東京医科歯科大学循環制御内科学）

F. 研究発表

1. 論文発表

Tezuka D, Terashima M, Kato Y, Toriihara A, Hirasawa K, Sasaoka T, Yoshikawa S, Maejima Y, Ashikaga T, Suzuki J, Hirao K, Isobe M. Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: application of cardiac magnetic resonance imaging and 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography. *J Card Fail* 21(4):313-22, 2015.

Nakatani T, Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Matsuda H, Nunoda S, Sawa Y, Isobe M. The Registry Report of Heart Transplantation in Japan (1999-2014). *Circ J* 80(1):44-5, 2015.

Yamazoe M, Mizuno A, Nishi Y, Niwa K, Isobe M. Serum alkaline phosphatase as a predictor of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol* 2015 Sep 9. [Epub ahead of print]

Yamazoe M, Mizuno A, Niwa K, Isobe M. Edema index measured by bioelectrical impedance analysis as a predictor of fluid reduction needed to remove clinical congestion in acute heart failure. *Int J Cardiol* 201:190-2, 2015.

Isobe M, Tezuka D. Isolated cardiac sarcoidosis: clinical characteristics, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 182:132-40, 2015.

Setoguchi M, Hashimoto Y, Sasaoka T, Ashikaga T, Isobe M. Risk factors for rehospitalization in heart failure with preserved ejection fraction compared with reduced ejection fraction. *Heart Vessels* 30(5):595-603, 2015.

2. 学会発表

磯部光章(会長講演):心臓移植の現況と展望, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

Isobe M: Management of severe heart failure in Japan: heart

transplantation and LVAD, HEART FAILURE 2015, ・ESC-欧州心不全会議, スペイン, 2015年5月23-26日

Hirasawa K, Tezuka D, Tao S, Hatano Y, Sasaoka T, Yoshikawa S, Sasaki T, Maejima Y, Goya M, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M: The impact of renal insufficiency on cardiac sarcoidosis patients, HERRT FAILURE 2015, ・ESC-欧州心不全会議, スペイン, 2015年5月23-26日

Sasaoka T, Hirasawa K, Tezuka D, Hatano Y, Yoshikawa S, Maejima Y, Goya M, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M: The impact of low dose carvedilol administration for reducing worsening renal function (WRF) and in-hospital stay in acute decompensated heart failure, HERRT FAILURE 2015, ・ESC-欧州心不全会議, スペイン, 2015年5月24-26日

F Ruschitzka, Isobe M, V Chopra, M.M. Hassanein (Panel discussion), HERRT FAILURE 2015, ・ESC-欧州心不全会議, スペイン, 2015年5月24-26日

Isobe M: 日本における心臓移植の歴史と今後の課題 (Selection of Heart Transplant Recipient in Japan), 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2015年4月24-26日

Arai H, Mizuno T, Fujiwara T, Oi K, Sasaoka T, Isobe M: Indication and Controversy of Ventricular Assist Device in Non-transplant Institute, 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2015年4月24-26日

Inaba O, Sasaoka T, Sakata Y, Ono M, Nunoda S, Sawa Y, Isobe M: Recent Trends of Applications of Heart Transplant Recipient Eligibility Assessment, 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2015年4月24-26日

Tezuka D, Isobe M: Clinical Characteristics of Definite or Suspected Isolated Cardiac Sarcoidosis, 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2015年4月24日-26日

Morimoto S, Tsutsui H, Kitakaze M, Kusano K, Yazaki Y, Tsuchida A, Terasaki F, Ishida Y, Nagashima T, Nagahiro T, Kato Y, Isobe M: Clinical Pictures of 134 Cases of Cardiac Sarcoidosis: A Multi-institutional Study, 第79回日本循環器学

会学術集会, 大阪, 2015年4月24-26日

Matsuda Y, Matsue Y, Yoshioka K, Sudo Y, Ninomiya R, Hoshino M, Kuroda S, Soeda M, Ono M, Iwatsuka R, Mizukami A, Yonetsu T, Suzuki M, Matsumura A, Hashimoto Y, Isobe M: The Incremental Prognostic Predict Ability of High-sensitivity Troponin I in Acute Heart Failure, 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2015年4月24-26日

磯部光章: 心臓限局性サルコイドーシス, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

猪又孝元, 鍋田健, 阿古潤哉, 磯部光章: 非虚血性心ポンプ異常における心筋症の鑑別診断ステップ—多施設調査からみる現状と問題点, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

森本紳一郎, 加藤靖周, 北風政史, 草野研吾, 矢崎善一, 土田哲人, 寺崎文生, 石田良雄, 中島崇智, 永広尚敬, 筒井裕之, 磯部光章: 心臓サルコイドーシスの病態と多施設調査結果報告, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

平澤 憲祐, 手塚 大介, 落田美瑛, 秦野 雄, 篠岡 太郎, 吉川 俊治, 小菅 寿徳, 足利 貴志, 磯部 光章: 心サルコイドーシスにおける PET 所見と心機能悪化の関連, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

手塚大介, 小菅寿徳, 平澤憲祐, 篠岡太郎, 磯部光章: 膠原病に伴う心筋障害と心臓MRI 所見について, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

川口直彦, 倉林学, 沖重薫, 磯部光章: 心臓再同期療法に対する non-responder における adaptive servo-ventilation 療法の効果について, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

中野国晃, 飯谷宗弘, 増田怜, 中村玲奈, 島田博史, 清水雅人, 藤井洋之, 山分規義, 西崎光弘, 磯部光章: 心尖部肥大型心筋症における非侵襲的検査による心不全合併リ

スク因子の検討, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

榊原温志, 近江哲生, 山本佑, 土居惇一, 増村麻由美, 吉田善紀, 岩井慎介, 三輪尚之, 大野正和, 高橋良英, 野里寿史, 佐藤康弘, 磯部光章: 心尖部に多発性血栓を認めた孤発性左室緻密化障害の一症例, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

庄司聡, 梅本朋幸, 岩井雄大, 山口純司, 新井紘史, 川初寛道, 宮崎亮一, 平尾龍彦, 山下周, 関川雅裕, 山口徹雄, 原信博, 稲葉理, 山内康熙, 宮本貴庸, 尾林徹, 磯部光章: 乳癌に対してトラスツズマブ使用中心不全となった一例, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

松田祐治, 吉岡賢二, 須藤悠太, 二宮亮, 星野昌弘, 黒田俊介, 大野真紀, 添田雅生, 岩塚良太, 米津太志, 鈴木誠, 松村昭彦, 橋本裕二, 磯部光章: 急性骨髄性白血病が関与した2次性心筋症の1例, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

池ノ内孝, 薄井宙男, 仲村太一, 堀真理子, 村上輔, 加藤陽子, 山本康人, 市川健一郎, 野田誠, 磯部光章: 拡張型心筋症類似の病態を呈した甲状腺クリーゼの1例, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

大坂友希, 小野裕一, 佐藤弘典, 宮崎徹, 萬野智子, 栗原顕, 清水茂雄, 大友建一郎, 磯部光章: 重症心筋炎を発症した高齢女性の一剖検例, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

金田俊雄, 栗原顕, 佐藤弘典, 大坂友希, 宮崎徹, 萬野智子, 小野裕一, 清水茂雄, 大友建一郎, 磯部光章: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に急性心筋炎を合併した一例, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

小澤貴暢, 野本英嗣, 吉竹貴克, 服部英二郎, 澤田三紀, 徳永毅, 磯部光章: 心筋炎を合併した好酸球性肉芽腫性多発血管炎の一例, 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015年7月4日

薄井宙男、池ノ内孝、仲村太一、堀真理子、加藤陽子、村上輔、瀬戸口雅彦、山本康人、市川健一郎、野田誠、磯部光章:慢性期多枝冠攣縮が認められたたこつぼ型心筋症の一例心電図変化をどうとらえるか、第1回日本心筋症研究会、東京、2015年7月4日

加藤信孝、沖重薫、後藤健太郎、川口直彦、山下光美、浅野充寿、中村知史、志村吏左、鈴木秀俊、青柳秀史、倉林学、磯部光章:難治性心室頻拍に対して高頻度心室ペーシングが有効であった、たこつぼ型心筋症の2例、第1回日本心筋症研究会、東京、2015年7月4日

大谷拓史、木村茂樹、三澤透、水澤真文、早坂和人、山上洋介、小嶋啓介、佐川雄一朗、菱刈景一、山尾一哉、中島永美子、杉山知代、中島淳、大久保健史、田中泰章、高木克昌、桑原大志、疋田浩之、高橋淳、磯部光章:心サルコイドーシス活動期からの経時的変化を観察し得た一例、第1回日本心筋症研究会、東京、2015年7月4日

石川妙、畔上幸司、村田和也、渡部真吾、櫻井馨、篠崎倫哉、磯部光章:原発性アルドステロン症による長期的な高血圧に合併した心サルコイドーシスの一例、第1回日本心筋症研究会、東京、2015年7月4日

仲村太一、薄井宙男、池ノ内孝、堀真理子、加藤陽子、村上輔、瀬戸口雅彦、山本康人、市川健一郎、野田誠、磯部光章:左室腔の減少に伴い心不全を繰り返したと考えられた心尖部肥大型心筋症の一例、第1回日本心筋症研究会、東京、2015年7月4日

林洋介、新田順一、佐藤慶和、渡辺敬太、稲村幸洋、鈴木雅仁、根木謙、林達哉、佐藤明、大和恒博、松村穰、浅川喜裕、磯部光章:周産期心筋症が疑われ不可逆的な完全房室ブロックを認めた一例、第1回日本心筋症研究会、東京、2015年7月4日

山口正男、稲垣裕、羽田昌浩、重田卓俊、谷中妙子、藤波竜也、石丸剛、岡田寛之、土信田伸夫、高元俊彦、村田健、磯部光章:治療抵抗性心不全のため救命し得なかった心ア

ミロイドーシスの1例、第1回日本心筋症研究会、東京、2015年7月4日

渡辺敬太、新田順一、林洋介、佐藤慶和、稲村幸洋、鈴木雅仁、根木謙、林達哉、佐藤明、大和恒博、松村穰、浅川喜裕、磯部光章:多発性血管炎合併好酸球性肉芽腫症治療7年後に心室頻拍を繰り返した一例、第1回日本心筋症研究会、東京、2015年7月4日

増村麻由美、高橋良英、岩井慎介、山本佑、土居淳一、榎原温志、吉田善紀、野本英嗣、杉山知代、近江哲生、大野正和、野里寿史、佐藤康弘、磯部光章:心臓造影MRIによる癒痕基質の同定が心室頻拍のアブレーションに有用であった心筋症の一例、第1回日本心筋症研究会、東京、2015年7月4日

的場孝盛、吉川俊治、平澤憲祐、植島大輔、小西裕二、篠岡太郎、小菅寿徳、前嶋康浩、足利貴志、磯部光章、鈴木基弘:ミトコンドリア病に伴う心筋症2症例の検討、第1回日本心筋症研究会、東京、2015年7月4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

—心筋症におけるミトコンドリア障害に関する臨床的研究—

研究分担者：後藤 雄一（国立精神・神経医療研究センター神経研究所）

研究要旨

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

A. 研究目的

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

平成21年10月に、ミトコンドリアの認定基準が制定されたが、その中に「心筋症」は診断要件の一症状として含まれていた。平成26年5月に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」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

1) 患者レジストリーにおける心筋症症例の把握

難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病の調査研究」班において、患者レジストリーシステムの構築を行

っている。その中の調査項目において、「心筋症」および心電図異常等の心症状の項目があり、心筋症を有する症例の把握を行う。

（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レジストリー構築や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

ミトコンドリア病の調査研究班において、患者レジストリーの構築を行っている。その方法は、筋ジストロフィーと同様なウェブを用いたシステムであり、平成27年度においてほぼ完成し、平成28年度早期の運用開始を待っているところである。

その収集情報項目の中に、病名としての「心筋症」が含まれており、ミトコンドリア病患者の中の「心筋症」症例の把握が可能になる。

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。したがって、ミトコンドリア病患者の全身的な症状群の中で、「心筋症」がどのような割合で存在するかを知ることは意味がある。

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。そのため、心筋症患者を多数診ている全国の循環器内科医や小児循環器医アンケート調査を行うことで、ミトコンドリア機能障害に基づく心筋症症例の把握を行うことが必要になる。

E. 結論

ミトコンドリア病全体の患者レジストリーを構築しながら、その一症状としての「心筋症」患者の把握、また「心筋症」患者の中にミトコンドリア機能異常に起因する症例がどれ程度存在するかの情報を把握することができる。

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

—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—

研究分担者：室原 豊明（名古屋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。

A. 研究目的

①拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究

肥大型心筋症の2～5%はその経過のなかで拡張相肥大型心筋症に移行する。拡張相肥大型心筋症は、拡張型心筋症よりも重症であり、治療抵抗性心不全から予後不良をなることが多い。このため、拡張相肥大型心筋症に対する有効な治療の早期確立が望まれているが、未だ小規模な観察研究報告しかなく、その臨床像や治療実態、予後は不明な点が多い。本研究では、拡張相肥大型心筋症患者を対象として多施設共同レジストリデータベースを構築し、本邦における拡張相肥大型心筋症の臨床像・治療状況および予後を明らかにすることを目的とする。

②軽症非虚血性拡張型心筋症におけるコレステロール代謝マーカの意義に関する研究

心不全は心臓のみならず他臓器にも障害を引き起こす慢性進行性の全身性疾患である。近年とくに、栄養障害や心臓悪液質へとつながる腹部臓器障害の合併の重要性が注目されている。実際、進行性の心不全症例では、しばしば腹部臓器障害に伴って、様々な腹部症状を呈する。しかしながら、これらを早期に診断する方法はいまだ確立されていない。先行研究にて、血清総コレステロール(TC)低値は心不全の予後不良因子と報告されている。さらに、コレステロールは腸管で吸収され、肝臓で合成されることから、我々はコレステロール吸収および合成の低下が、心不全における腸管や肝臓の機能障害を反映し、予後指標となり得

るとの仮説を立てた。早期の非虚血性拡張型心筋症(NIDCM)における、コレステロールの吸収マーカー(カンベステロール：Camp)と合成マーカー(ラソステロール：Lath)の病態および予後における臨床的意義を検討した。

B. 研究方法

①拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究

本研究は、拡張相肥大型心筋症患者を対象とした登録観察研究であり、北海道大学大学院医学系研究科循環病態内科学を中心に全国の日本循環器学会研修施設(13施設)で行う多施設共同探索研究である。本学も該当症例の登録を行うことで研究に参加する。

同意取得後、患者基本情報として、研究開始日、年齢、性別、身長、体重、家族歴を登録する。さらに、自覚症状、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、採血検査所見、心エコー所見、心臓核医学検査所見、薬物治療状況、非薬物治療状況、これまでの心血管イベントの有無を登録する。また、これまでのカルテに記載された情報を後ろ向きに見なおし、肥大型心筋症の発症年月日、年齢、初発症状、時期、心エコー所見、不整脈および塞栓症の有無を評価する。同様に、拡張相肥大型心筋症に移行した時点での評価をカルテより調査し登録する。追跡調査は登録後1年ごと5年後まで行う。

②軽症非虚血性拡張型心筋症におけるコレステロール代謝マーカの意義に関する研究

心筋生検を含む心臓精査にてNIDCMと診断され、

NYHA 心機能分類 I 度もしくは II 度であった連続 64 症例を本研究の対象とした。脂質降下療法施行中の症例は除外した。Camp と Lath の中央値 (Camp 3.6 µg/mL, Lath 1.4 µg/mL) により、以下のように 4 群に分類した。

- ・ 正常群 (Normal: N 群) high-Camp / high-Lath
- ・ 吸収低下群 (Absorption reduce: A) 群
low-Camp / high-Lath
- ・ 合成低下 (Synthesis reduce: S) 群
high-Camp / low-Lath
- ・ 両低下 (Double reduce: D) 群 low-Camp / low-Lath

全対象は、循環器専門医のもと、最適化した心不全治療下にフォローアップした。本研究における主要評価項目は、心不全死、非代償性心不全による入院、致死性不整脈からなる複合心イベントと定義した。

(倫理面への配慮)

①②両研究とも、本研究の遂行に関しては本学の生命倫理委員会の承認を得た上、臨床研究倫理指針を遵守し慎重におこなう。患者とは個別に、医師が書面示した研究説明書を明示し、十分に説明したうえで、文書による承諾が得られた症例を対象とした。診療情報を含めた個人情報、連結匿名化を行い、直接個人情報にアクセスできないように配慮した。症例の登録にあたっては、個人を直接特定できる情報を含めない。

C. 研究結果

①拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究

研究計画書にしたがって選択基準に該当する症例の登録を行い、研究に協力した。当院からの本年度の拡張相肥大型心筋症登録は 1 例であった。今後、症例登録を推進、患者の予後観察を継続し、研究協力を進めていく予定である。

②軽症非虚血性拡張型心筋症におけるコレステロール代謝マーカーの意義に関する研究

対象全体の BNP の中央値は 114 pg/mL、平均左室駆出率は 31.4% だった。4 群比較において、D 群の総コレステロール値と心係数は最も低く、BNP 値と肺動脈楔入圧は最も高であったが、中心静脈圧 (CVP) は 4 群間に有意な差を認めなかった。平均 2.4 年間のフォローアップ期間では、D 群に有意に多くの心イベントを認めた。Cox 比例ハザード解析において、D 群は独立した予後規定因子であった。

ROC 解析で求めたカットオフ値により、TC 153 mg/dL 以下であることは D 群を感度 57%、特異度 92% (AUC 0.76, 95% 信頼区間 0.56–0.88, $p=0.001$) で診断した。

D. 考察

①拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究

本研究は、これまでわが国での実情が明らかとなっていない拡張相肥大型心筋症にターゲットを絞った独創的な研究である。同時にその臨床におけるニーズは高い。現在、対象患者の登録中であり、今後まとまった解析データ公表が期待される。当院も引き続き、対象症例の登録に積極的に参加していく予定である。

②軽症非虚血性拡張型心筋症におけるコレステロール代謝マーカーの意義に関する研究

コレステロール吸収・合成の両者がともに低下していることは、腹部臓器障害を反映し、有用な予後指標となりうる事が明らかとなった。また、BNP 値や右心カテーテル検査データとの関連から、早期 NIDCM 患者のコレステロール代謝障害は右心不全よりも左心不全に強い影響を受けていることが示唆された。さらに、合成低下は吸収低下に先立って起こることが示され、TC 153 mg/dL をカットオフ値として、吸収・合成ともに低下していることを診断することが可能である。

E. 結論

①拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究

現在まで、拡張相肥大型心筋症を対象として行われた観察研究はいずれも小規模なものが多く、依然、その臨床像や治療の実態については不明な点が多い。そのため、拡張相肥大型心筋症に対する十分な理解と有効な治療法が確立されていない。本研究により、これまで行われてきたリアルワールドの病態・治療データやその後の経過を解析することで、病像や治療実態および経過を把握することができ、今後の治療法の開発や予防策の確立につながる可能性がある。

②軽症非虚血性拡張型心筋症におけるコレステロール代謝マーカーの意義に関する研究

血中カンペステロール値とラソステロール値がともに低下していることは、早期の NIDCM において、有用な予後指標になり得る。血清 TC 値 153 mg/dL 以下は、コレス

テロール吸収および合成両者の低下を反映し、心不全による腸管・肝臓障害の簡便な早期診断指標と考えられた。

研究協力者：

奥村貴裕(名古屋大学医学部附属病院 病院助教)

坂東泰子(名古屋大学医学部附属病院 講師)

F . 研究発表

1 . 論文発表

Hirashiki A, Kondo T, Okumura T, Kamimura Y, Nakano Y, Fukaya K, Sawamura A, Morimoto R, Adachi S, Takeshita K, Murohara T. Cardiopulmonary Exercise Testing as a Tool for Diagnosing Pulmonary Hypertension in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016 Feb 1. doi: 10.1111/anec.12308. [Epub ahead of print]

Yoshinaga M, Yoshikawa D, Ishii H, Hirashiki A, Okumura T, Kubota A, Sakai S, Harada K, Somura F, Mizuno T, Fujiwara W, Yokoi H, Hayashi M, Ishii J, Ozaki Y, Murohara T, Yoshida Y, Amano T, Izawa H. Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2015;56(4):415-20.

Bando YK, Murohara T. Heart Failure as a Comorbidity of Diabetes: Role of Dipeptidyl Peptidase 4. *J Atheroscler Thromb.* 2016 Feb 1;23(2):147-54.

2 . 学会発表

Sawamura A, Okumura T, Hiraiwa H, Kondo T, Aoki S, Ichii T, Furusawa K, Watanabe N, Kano N, Mori H, Fukaya K, Morimoto R, Hirashiki A, Takeshita K, Bando YK, Murohara T. Clinical Significance of Cholesterol Metabolism Impairment in Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. ポスター発表. 第80回日本循環器学会, 仙台

Kano N, Okumura T, Hiraiwa H, Kondo T, Watanabe N, Fukaya K, Aoki S, Ichii T, Furusawa K, Mori H, Sawamura A, Morimoto R, Bando YK, Murohara T. Prognostic Value of Sphericity Index Assessed by Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Dilated Cardiomyopathy. ポスター発表. 第80

回日本循環器学会, 仙台

Morimoto R, Ichii T, Aoki S, Furusawa K, Mori H, Hiraiwa H, Kondo T, Watanabe N, Kano N, Fukaya K, Sawamura A, Okumura T, Takeshita K, Murohara T. Dobutamine Stress as a Predictor of Left Ventricular Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy. ポスター発表. 第80回日本循環器学会, 仙台

Kano N, Okumura T, Hiraiwa H, Kondo T, Aoki S, Ichii T, Furusawa K, Watanabe N, Mori H, Fukaya K, Sawamura A, Morimoto R, Bando YK, Murohara T. Aspect Ratio of Left Ventricle in Cardiac Magnetic Resonance Predicts a Future Reverse Remodeling in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. 口述発表. 第19回日本心不全学会総会, 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

— 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） —

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

特定のサルコメア蛋白遺伝子変異を有する肥大型心筋症（HCM）は原因遺伝子変異を認めないHCMと比較して予後が不良である可能性が示唆されている。さらに、複合ヘテロ接合体変異はより重篤な表現型を示すことが明らかにされており、同定した変異情報がHCMのリスク層別化に有用である可能性がある。しかしながら、従来のサンガーシーケンス法では変異の同定に膨大な時間とコストがかかる。本研究では、次世代シーケンス（NGS）による網羅的原因遺伝子解析の有効性について検討した。

B. 研究方法

HCM22例に対して関連21遺伝子（TNNT2, TNNI3, MYBPC3, MYH7, MYL3, MYL2, TPM1, ACTC1, MYH6, TNNC1, VCL, MYOZ2, RYR2, PLN, LAMP2, PRKAG2, CALR3, CAV3, MYLK3, RPS7, SLC25A4）を搭載したカスタムパネルを用いてNGSによる遺伝子解析を行った。独自のフィルタリング法を用いて、有意な候補遺伝子の絞り込み解析を行った。

（倫理面への配慮）

対象者全員からNGSによる遺伝子解析に関する書面での同意書を取得した。また、本研究は金沢大学医学倫理審査委員会により承認された。

C. 研究結果

症例（n=22、家族性12例、孤発性10例）から得られた変異（n=2096）に対して良性既報変異及び出現頻度が1%以上の変異を除外し、変異悪性度スコアを統合したCombined Annotation Dependent Depletion scoreを用い、低悪性度と判断される変異を除外した。12例（54%）（家族性10例、孤発性2例）において原因遺伝子変異を特定し、内4つは新規変異であった。1例（4.5%）で重複遺伝子変異（TNNT2遺伝子およびVCL遺伝子のミスセンス変異）が同定され、同症例は拡張相HCMを呈し65歳で心不全死に至った。

D. 考察

NGSによるHCM原因遺伝子パネル解析は、特に家族性症例において83%（12例中10例）と高い診断率を認めた。また、約5%（22例中1例）において重複遺伝子変異の検出が可能であった。

E. 結論

NGSによる網羅的原因遺伝子解析はHCMの原因遺伝子変異同定に有用であった。今後、大規模コホートでの解析を行い、遺伝子変異情報の臨床への付加価値を検証する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nomura A, Tada H, Teramoto R, Konno T, Hodatsu A, Won HH, Kathiresan S, Ino H, Fujino N, Yamagishi M, Hayashi K.

Whole exome sequencing combined with integrated variant annotation prediction identifies a causative myosin essential light chain mutation (Arg94His) in hypertrophic cardiomyopathy

J Cardiol 2016;67:133-9.

2. 学会発表

Teramoto R, Konno T, Hayashi K, Fujino N, Yamagishi M.

Target sequencing panel focusing on 21 cardiomyopathy-associated genes efficiently identifies disease-causing variants in patients with hypertrophic cardiomyopathy

日本循環器学会学術集会総会 2016 (仙台, 2016 年 3 月 18-20 日) (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

—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）

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

心筋症の中でも、治療法が確立していない肥大型心筋症拡張相のその病態と治療法の実態を調査し、さらにそれらの症例の前向き観察研究を行う。かかる試みにより、我が国における肥大型心筋症拡張相の実態が明らかになり、さらにその有用な治療法が示唆されるものと期待される。

B. 研究方法

院内における肥大型心筋症拡張相の臨床パラメータを集積する。

（倫理面への配慮）

院内倫理委員会にはかりその倫理的妥当性の承認をうけ、その範囲において観察研究を行う。

C. 研究結果

現在データを主席しているところであり、その予後フォロー中である。

D. 考察

心筋症の中でも、治療法が確立していない肥大型心筋症拡張相のその病態と治療法の実態を調査し、さらにそれらの症例の前向き観察研究を行っているところである。かかる試みは、我が国では皆無で大変意義の高いものと窺知される。

E. 結論

心筋症の中でも、治療法が確立していない肥大型心筋症拡張相のその病態と治療法の実態を調査し、さらにそれらの症例の前向き観察研究を行っており、研究期間内にその成果が具体的に記述できるものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

北風政史：肥大型心筋症 419-420 頁（今日の治療指針—私はこう治療してしる—TODAY'S THERAPY 2015、医学書院）2015

Masafumi Kitakaze, Masanori Asakura, Atsushi Nakano, Seiji Takashima, Takashi Washio: Data mining as a powerful tool for creating novel drugs in cardiovascular medicine: The importance of a "Back-and-Forth Loop" between clinical data and basic research. Cardiovascular Drug and Therapy 29(3):309-315, 2015

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 252(7):822-823, 2015

中野敦、北風政史：循環器疾患とビッグデータ。Mebio 32(7):4-11, 2015

2. 学会発表

Atsushi Nakano, Osamu Seguchi, Takashi Washio,
Hiroyuki Daida, Masafumi Kitakaze

Crucial components of the characteristics for
st-segment elevation myocardial infarction in
acute coronary syndrome.

ESC 2015 (2015/8/29-9/2, London, UK)

Akira Funada, Hideaki Kanzaki, Teruo Noguchi,
Yasuo Sugano, Takahiro Ohhara, Takuya Hasegawa,
Yoshiaki Morita, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa,
Masafumi Kitakaze, Toshihisa Anzai

Prognostic significance of quantification of late
gadolinium enhancement in cardiac Magnetic
resonance of hypertrophic cardiomyopathy with
systolic dysfunction.

第 79 回日本循環器学会学術集会（平成 27 年 4
月 24-26 日、大阪）

Makoto Amaki, Rika Mizuta, Mari Sakamoto,
Akira Funada, Hiroyuki Takahama, Takahiro
Ohhara, Takuya Hasegawa, Yasuo Sugano, Hideaki
Kanzaki, Masafumi Kitakaze, Satoshi Yasuda,
Hisao Ogawa, Toshihisa Anzai

Changes in tricuspid annular plane systolic
excursion is the key determinant of exercise
capacity in patients with non-ischemic dilated
cardiomyopathy.

第 79 回日本循環器学会学術集会（平成 27 年 4
月 24-26 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

—心筋症の疾患別臨床的特徴に関する検討—

研究分担者：坂田 泰史（大阪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。

A. 研究目的

心筋症の中でも、特発性拡張型心筋症(iDCM)は拡大した左室と収縮機能の低下を特徴とするが、その診断は二次性心筋症を鑑別した除外診断になる。サルコイドーシス、アミロイドーシス、膠原病、心筋炎などの二次性心筋症には特異的な治療が存在するものがあり、生命予後も異なる可能性から異なる対応が必要な場合もあり、二次性心筋症の診断を行うことは临床上重要である。しかし、移植医療および再生医療を行う施設へ紹介される症例の中には、心エコー図上、左室駆出率が低下し、冠動脈疾患や弁膜症疾患が否定されれば、心筋生検などの精査が施行されずにiDCMと診断され、心筋保護薬による治療が行われている例が少なからず見受けられる。

本研究の目的は、形態的に心筋症が疑われた症例の精査後の診断名とその臨床的特徴を明らかにすることで心筋症における診断能と治療成績の向上を目指すものである。

B. 研究方法

対象は、大阪大学医学部附属病院に2011年1月から2015年12月までに入院した左室駆出率(EF)が50%未満に低下した心機能低下症例で、冠動脈疾患および弁膜症による心機能低下が否定され、心機能低下の原因として心筋症が考えられた症例のうち、原因検索として血液検査、核医学検査、心筋生検などの精査を行った221症例。心エコー図による形態および心機能に関連する指標や、B型ナトリウ

ム利尿ペプチド(BNP)などの血液検査を含めた臨床的特徴を検討した。

(倫理面への配慮)

大阪大学医学部附属病院循環器内科に入院した心筋症患者からは、本学の倫理委員会での審査を受け、承認を得た、臨床情報および患者由来の検体を用いた心筋症の病因に関する研究に対する同意書を文書で取得している。研究協力の任意性と撤回の自由、予想される利益と生じうる不利益、個人情報保護(試料および診療情報の匿名化)、研究計画・方法・結果の患者本人への開示、研究成果の公表、研究から生じる知的財産権の帰属などを記した説明書を渡し、データは匿名化を含め十分に配慮し管理した。

C. 研究結果

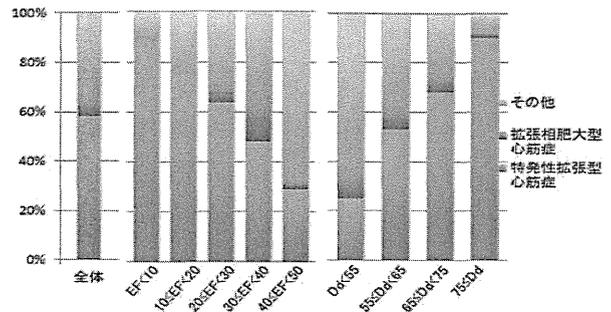
入院精査後に診断された疾患名は、iDCMが58%、拡張相肥大型心筋症(d-HCM)が8%であり、心サルコイドーシス、アミロイドーシス、頻脈誘発性心筋症、心筋炎、薬剤性心筋症など二次性心筋症に分類されるその他の心筋症が34%であった。診断名ごとで、年齢(iDCM: 49±16歳(平均値±標準偏差)、d-HCM: 50±15歳、その他の心筋症: 53±16歳、 $p=0.24$)および性別(女性割合、iDCM: 23%、d-HCM: 41%、その他の心筋症: 36%、 $p=0.06$)は有意な差を認めなかった。少数例であるが、サルコイドーシスは5例中4例、薬剤性心筋症は5例全例が女性であり、これらの疾患の中で心機能が低下する症例には、性差が関連する可能性も考えられた。

血液検査では、心不全の重症度を反映しうる血中 BNP 値は、それぞれ疾患間での有意な差は認めず (iDCM: 594±787pg/ml、d-HCM: 730±660pg/ml、その他の心筋症: 636±1266pg/ml、p=0.82)、ヘモグロビン値やヘマトクリット値、アンジオテンシン変換酵素活性も差は認めなかった。

一方、心エコー図より得られる形態的特徴に関しては、iDCM では、d-HCM およびその他の心筋症と比して、拡張期左室径 (Dd, iDCM: 67.6±11.3mm、d-HCM: 59.6±10.4mm、その他の心筋症: 58.7±8.5mm) および収縮期左室径 (Ds、iDCM: 60.6±12.4mm、d-HCM: 50.9±11.3mm、その他の心筋症: 49.2±9.8mm) が有意に高値であった。一方、その他の心筋症では、iDCM および d-HCM に比して、左房径が有意に低値 (LADs, iDCM: 45.3±9.4mm、d-HCM: 48.9±9.8mm、その他の心筋症: 41.8±7.9mm) で、拡張期左室後壁厚が有意に高値 (iDCM: 7.1±2.2mm、d-HCM: 7.9±2.3mm、その他の心筋症: 9.7±3.1mm) であった。

心機能に関連する指標としては、EF が iDCM において有意に低値 (iDCM: 24.8±10.1%、d-HCM: 32.7±6.8%、その他の心筋症: 30.8±11.1%) であった。左室流入血流速波形と僧帽弁輪運動に関しては、E/A (iDCM: 1.8±1.2、d-HCM: 2.6±1.3、その他の心筋症: 1.2±0.8)、および DT (iDCM: 146±55msec、d-HCM: 143±45msec、その他の心筋症: 175±69msec) で、その他の心筋症において有意な差を認めたが、e'および E/e'は異常値ではあるものの各疾患群の間には有意な差を認めなかった。

また、EF および Dd の程度と診断名の割合との関係を検討すると、EF40%台や拡張期左室径 55mm 未満で iDCM の割合が特に少なく、その他の心筋症の占める割合が多かった (図)。差の認められた心エコー図指標において、その他の心筋症であることの予測性を ROC 解析により検討すると、Dd は 62mm (感度: 0.72、特異度: 0.60、AUC: 0.71、p<0.001)、Ds は 55mm (感度 0.76、特異度 0.60、AUC 0.73、p<0.001)、LADs は 49mm (感度: 0.85、特異度: 0.36、AUC: 0.61、p=0.006)、EF は 35% (感度: 0.45、特異度: 0.78、AUC: 0.63、p=0.002) が cut-off 値であった。



D. 考察

iDCM や d-HCM と比して二次性心筋症は、各疾患により異なると思われるが、総じて血中 BNP 濃度で反映されるような心不全の重症度としては差がなく、左室拡張機能も同様に低下していた。一方、左室収縮機能を反映する EF の低下は軽度で、左室と左房の拡大を呈している症例は少なく、軽度のリモデリングの状態で心不全徴候を呈する可能性が考えられ、心不全への進展に差異が存在する可能性が考えられた。

E. 結論

EF 低下や Dd 拡大が高度でない例においては特に二次性心筋症の十分な精査が重要と考えられた。

研究協力者：大谷朋仁、石原里美

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

2016年5月 第2回心筋症研究会にて発表予定

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

—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

ラミン A/C 遺伝子 (LMNA) 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。本遺伝子異常により、心臓では、拡張型心筋症+心臓伝導障害を呈し、致死性不整脈や重症心不全の合併により予後不良な心筋症である。我々は、LMNA 関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のため genotype-phenotype 解析を行っている。

B. 研究方法

LMNA 変異の判明している発端者 38 例、家系内遺伝子変異キャリアー 27 例において性別、変異部位と病態（伝導障害、上室性不整脈、左室収縮能低下、致死性不整脈）との検討を行った。

C. 研究結果

全キャリアー 65 例に関して、性別を分けて（男性 39 例、女性 26 例）それぞれの評価項目の Kaplan-Meier curve にて検討したところ有意な相関は認めなかった。また、nuclear localization signal (NLS) が保持されているかで同様に検討したところ伝導障害、上室性不整脈とは有意な相関があったが (logrank test $p=0.012, 0.027$)、左室機能低下、致死性不整脈とは相関しない結果であった。

D. 考察

海外の報告で男性、NLS 部位の欠損は予後に関わる因子として報告されている。(Van Rijsingen et al. JACC 2011,

Wu Nucleus 2014) 本研究では異なる結果が得られているが解釈は慎重にすべきである。limitation として、症例数、フォローアップ期間の問題、本件研究では genotype された症例のみ解析対象としており、遺伝子解析を受けていない家系内キャリアー、既に亡くなられたキャリアー疑い症例は含まれないことが考えられた。今後これらの要因も考慮してさらに検討を進める必要があると考えられた。

E. 結論

本研究により日本における LMNA 関連心筋症の病態の把握、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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

西内 英: Abnormal expressions of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2015, London, United Kingdom, 8.29-9.2, 2015, (poster)

西内 英: LMNA Related Cardiomyopathy Specific Induced

Pluripotent Stem Cells derived Cardiomyocytes Stressed by Adrenergic Stimulation Recapitulate the Aging Related Phenotype in an Early Phase of Differentiation, 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪, 4.24-26, 2015 (oral)

西内 英: Abnormal expressions of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台, 3.18-20, 2016, (poster)

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門）

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

心不全に対する治療法の進歩により、治療成績は向上してきたが、心筋障害が高度な心不全においては心臓ポンプ機能代替手段が必要であり、補助人工心臓（VAS）や心臓移植の適応が考慮される。しかし、心臓移植適応と判定されても臓器提供が少ない我が国においては、心移植待機期間が長期化しており、心臓移植待機患者の多くは左心補助人工心臓（LVAS）装着下に長期間待機を行っている。在宅療法が行える植込型LVASが2011年4月から心臓移植へのブリッジ例に対して保険償還され、2013年からは比較的小型のシステムも導入されるようになり、心臓移植へのブリッジとしては原則として植込型LVASを用いる方針としてきた。今回これまでの成績を検討する。

B. 研究方法

当センターにおいて、2011年5月から2015年6月までに、植込型LVAS装着（治験1例をのぞく）を行った重症心不全62例（EVAHEART：14例、DuraHeart：9例、HeartMate-2：31例、Jarvik2000：8例）の成績を検討した。なお、13例は体外設置型（Nipro-TOYOBO LVAS）からの移行例であった。平均年齢は40.2±12.8歳、男女比は51:11、原疾患は拡張型心筋症が最も多く44例であった。

C. 研究結果

手術死亡（術後30日以内）はなく、遠隔期死亡は2例

で、ともに、脳合併症（術後64日m術後838日）によるものであった。なお、平均LVAS補助期間は685(145-1598)日であった。心臓移植が11例で実施され、入院継続中は2例で、他の47例は外来通院で心臓移植待機中である。累積生存率は1年98.3%、2年93.7%、脳合併症会費率は1年71.9%、3年54.7%、Drive line皮膚刺入部感染回避率は1年57.0%、3年51.4%であった。また、退院・在宅管理に至った60例において、復職・再就職は15%、復学は3%と社会復帰した。また、再入院は44例で延べ190回認めており、Drive line感染が41.1%と最も多く、脳血管障害：7.4%、不整脈；7.4%、出血：6.3%で、機器不調：3.2%などであった。遠隔期の問題として、Aortic Insufficiencyがあり、装着6ヶ月後に弁閉鎖術を必要とした症例があり、その後はLVAS装着時3例にAV plastyを追加した。また、機械弁置換の1例に対しては、装着時生体弁に再置換を行い、経過観察中である。

D. 考察

比較的小型の植込型LVASが導入され、体格の小さい症例に対しても積極的に適応されるようになったが、その生存率は良好で、在宅管理も積極的に行われるようになった。また、LVASにおける問題点として当初脳血管障害、Drive line感染および機器トラブルが多かったが、最近では皮膚刺入部感染による再入院例が多くを占めるようになってきている。機器に応じた対応について検討を進めている。また、補助期間の長期化に対して、積極的に社会復帰が行える体

制整備の検討が必要である。

E. 結論

植込型 LVAS により、重症心不全患者においても在宅管理にて心臓移植待機が行える状況となってきた。しかし、Drive line 感染、脳血管障害、機器トラブルなどへの対応を続ける必要がある。また、施行数の増加とともに、補助期間はさらに延長することが見込まれており、個々の症例において、装着デバイスの特徴を考慮した遠隔期管理を丁寧に行う必要がある。

研究協力者：

福 嶋 教 偉 国立循環器病研究センター移植部門
梁 瀬 正 伸 国立循環器病研究センター移植部門
瀬 口 理 国立循環器病研究センター移植部門
佐 藤 琢 真 国立循環器病研究センター移植部門
中 島 誠 子 国立循環器病研究センター移植部門
角 南 春 樹 国立循環器病研究センター移植部門
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門
・看護部

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