

心不全患者の重症化危険因子と予後関連因子に関する研究

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めざし、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。

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。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。

また循環器内科において荻尾七臣主任教授の統率の元、循環器リスク患者における心臓・血管関連の予後に関する前向き研究（Coupling 研究）が開始され、自治医科大学においても心不全既往例を含めたハイリスク症例を登録しており血管機能検査結果を含めて 5000例を超える症例のデータが集積し予後調査を併せて実施している。その中に心筋症症例も含まれており、今後それらの血管機能とそれぞれの心筋症の予後・病態との関連性についても検討を行う。

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。

また

（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。

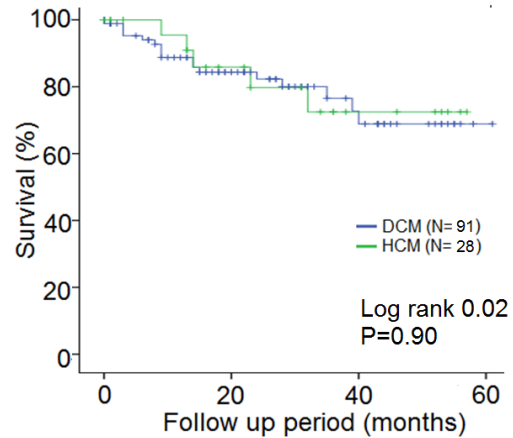
C. 研究結果

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。

当院におけるICD, CRTD 植込み症例は日本循環器学会ガイドラインに基づいて実施されており、心機能低下、心筋症の症例でVT/VFがハイリスクのための一次予防、あるいはVT/VF既往のある症例の二次予防としてICD, QRS幅120msec以上、EF 35%未満の中等症以上の心不全にはCRTを植込んでいるが実施実績は添付の表の通りとなる。

	DC M	HC M	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

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。今後も継続して新規症例を加えつつ予後および薬物療法についての治療反応性について検討を行っていく。

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）と連携し心不全および心臓血管の病態に関わる心臓血管バイオマーカーの探索を継続しており脳性利尿ペプチドBNPの修飾体の評価をTOF-MSを活用し実施しており、臨床的に有益な候補マーカーを複数検出出来ており、今後さらに大規模な集団で評価を行う予定である。またTMAO（トリメチルアミン-N-オキシド）は冠動脈疾患発症のマーカーとして最近報告があり注目される物質であるが心不全との関連

性も考慮されており測定系を構築できたため臨床薬理学とともにこの解析を進めている。

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するとともに、デバイス植込み症例では積極的に遠隔監視システムを導入し、心不全症例の増悪時の早期発見、合併する不整脈の早期検出に努めており、それらについてもデータベース化しており、今後そこからのエビデンス構築を図りたいと考えている。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。

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(成人先天性心疾患センター) 准教授 今井靖

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujiu K, Shibata M,, Nagai R et al. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. Nature Medicine (in press)
2. Fujiwara K, Yatabe M,, Nagai R. et al. Identification of M2 macrophages in anterior pituitary glands of normal rats and rats with estrogen-induced prolactinoma. Cell Tissue Res. 2017 Epub ahead of print
3. Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. J Clin Invest. 2017;127:14-23.
4. Kai H, Kohro T,, Nagai R et al. Impact of systolic blood pressure on hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease during anti-platelet therapy: The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. Int J Cardiol. 2016;224:112-113.
5. Takeuchi Y, Yahagi N,, Nagai R et al. KLF15 Enables Rapid Switching between Lipogenesis and

Gluconeogenesis during Fasting. Cell Rep. 2016;16(9):2373-86.

6. Nishizaki Y, Shimada K, Nagai R et al. Association between the docosahexaenoic acid to arachidonic acid ratio and acute coronary syndrome: a multicenter observational study. BMC Cardiovasc Disord. 2016 Jul 7;16(1):143.

7. Zempo H, Suzuki JI, Nagai R. et al. Influence of periostin-positive cell-specific Klf5 deletion on aortic thickening in DOCA-salt hypertensive mice. Hypertens Res. 2016;39(11):764-768.

8. Semba H, Takeda N, Nagai R et al. HIF-1 α -PDK1 axis-induced active glycolysis plays an essential role in macrophage migratory capacity. Nat Commun. 2016 ;7:11635.

9. Ogata F, Fujiu K, Nagai R et al. Excess Lymphangiogenesis Cooperatively Induced by Macrophages and CD4(+) T Cells Drives the Pathogenesis of Lymphedema. J Invest Dermatol. 2016;136:706-14.

10. Zhan H, Aizawa K, Nagai R, et al. Ataxia telangiectasia mutated in cardiac fibroblasts regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity. Cardiovasc Res. 2016;110(1):85-95.

2. 学会発表

永井良三 第 80 回日本循環器学会 会長特別企画 2「日本循環器学会 80 年の歩み—先達からのメッセージ—」

Cardiology as systems medicine

G. 知的所有権の取得状況（本研究に関して該がある場合に記載下さい）

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