

拡張型心筋症患者における心機能に関する研究

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

12誘導心電図におけるQRS幅の延長は心筋障害を示唆する。幅の広いQRSを呈する拡張型心筋症(DCM)患者は予後不良と考えられており、心室同期障害を認める場合には心室再同期療法(CRT)が適応となる。一方、幅の狭いQRSを呈するDCMにおいて、通常、心臓超音波検査では同期障害を同定することは困難である。近年、心電図同期^{99m}Tc-MIBI perfusion SPECTを用いて、左室心筋全体の潜在的同期障害を評価できるようになった。われわれは、^{99m}Tc-MIBI心筋SPECT位相解析における収縮時相のばらつきを示すphase entropyが、QRS幅の狭い拡張型心筋症の潜在的な心筋障害を反映し、予後を早期に予測する有用な指標になりうるとの仮説を立てた。本研究では、QRS<120msのDCM患者を対象として、^{99m}Tc-MIBI心筋SPECT位相解析におけるphase entropyと予後について検討した。さらに潜在的な心筋障害の検索のため、心筋生検検体を用いて、収縮関連蛋白mRNA(SERCA2a)発現との関連を調べた。

B. 研究方法

QRS<120msのDCM患者46例を本研究の対象とした。全患者に心電図同期^{99m}Tc-MIBI perfusion SPECTおよび心内膜心筋生検を施行した。^{99m}Tc-MIBI SPECT位相解析におけるphase entropyはcardio REPO software (FUJI FILM RI pharma)を用いて自動算出した。phase entropyの中央値0.61にてphase entropy高値群(HE群: n=23)と低値群(LE群: n=23)に分け、生存解析による予後解析を行った。心イベントは、心臓突然死、致死性不整脈および心不全入院と定義した。また、心筋生検検体を用いて、心筋関連収縮蛋白SERCA2a mRNAを測定した。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたり、本学の生命倫理委員会の承認を得たうえ、臨床研究倫理指針を遵守した。患者とは個別に書面で示した研究説明書を明示し、研究担当医師が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、連結可能匿名化を行い、直接的に個人情報にアクセスできないよう配慮した。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ていない。

C. 研究結果

全対象の平均年齢は55歳、男性は78%を占めた。

平均BNP値は134pg/mL、NYHA心機能分類はI度41%、II度52%であった。Kaplan-Meier生存解析では、HE群において有意に心イベントが高率であった(Log-rank, P=0.015)。さらに多変量解析では、phase entropy高値は、心イベントの独立した規定因子であった(hazard ratio, 5.77; 95%信頼区間, 1.02-108.32; P=0.047)。心筋検体における収縮関連蛋白(SERCA2a) mRNA発現量に関し、SERCA2a/GAPDHはphase entropyと逆相関した(r=-0.67, P<0.001)。

D. 考察

本研究にて、(1)^{99m}Tc-MIBI心筋SPECT位相解析におけるphase entropyがQRS幅の狭いDCM患者の新規予後マーカーとなりうること、(2)SERCA2a mRNA発現量がphase entropyと逆相関することが明らかになった。この結果は、比較的早期軽症のDCM患者に有用な臨床的意義を与えうる。QRS幅が狭く通常的心臓超音波検査にて収縮同期障害の同定が困難な患者群において、^{99m}Tc-MIBI心筋SPECT位相解析におけるphase entropyは早期に潜在的な収縮同期障害を同定でき、病態生理学的には心筋の収縮関連蛋白異常を反映している可能性がある。

E. 結論

心室全体の収縮同期障害を示唆するphase entropyは^{99m}Tc-MIBI心筋SPECT位相解析にて評価でき、QRS幅の狭いDCM患者における新規予後マーカーとなりうる。また、phase entropyは収縮関連蛋白(SERCA2a) mRNA異常に基づくDCM早期の潜在的収縮同期障害を反映するかもしれない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

- 1) Kano N, Okumura T, Isobe S, Sawamura A, Watanabe N, Fukaya K, Mori H, Morimoto R, Kato K, Bando YK, Murohara T. Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS. *J Nucl Cardiol.* 2017 Feb 7. doi:10.1007/s12350-017-0807-1. [Epub ahead of print]
- 2) Morimoto R, Okumura T, Hirashiki A, Ishii H, Ichii T, Aoki S, Furusawa K, Hiraiwa H, Kond

o T, Watanabe N, Kano N, Fukaya K, Sawamura A, Takeshita K, Bando YK, Murohara T. Myocardial contractile reserve predicts left ventricular reverse remodeling and cardiac events in dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2017 Mar 18. pii:S0914-5087(17)30058-8. doi:10.1016/j.jjcc.2017.02.005. [Epub ahead of print]

- 3) Morimoto R, Okumura T, Bando YK, Fukaya K, Sawamura A, Kawase H, Shimizu S, Shimazu S, Hirashiki A, Takeshita K, Murohara T. Biphasic Force-Frequency Relation Predicts Primary Cardiac Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J*. 2017 Feb 24;81(3):368-375.

2. 学会発表

- 1) Ryota Morimoto, Takeo Ichii, Soichiro Aoki, Kenji Furusawa, Hiroki Mori, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Naoki Watanabe, Naoaki Kano, Kenji Fukaya, Akinori Sawamura, Takahiro Okumura, Kyosuke Takeshita, Yasuko Bando, Toyoaki Murohara. Dobutamine Stress as a Predictor of Left Ventricular Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy. 第20回日本心不全学会学術集会. 札幌. 2016年10月
- 2) Kenji Fukaya, Takahiro Okumura, Hiroaki Hirai

wa, Toru Kondo, Souichiro Aoki, Takeo Ichii, Kenji Furusawa, Naoki Watanabe, Naoaki Kano, Hiroaki Mori, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Yasuko Bando, Toyoaki Murohara. Cardiomyocyte bulking is a novel predictor of left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. 第20回日本心不全学会学術集会. 札幌. 2016年10月

- 3) Hiroaki Hiraiwa, Takahiro Okumura, Yuki Sugiuwa, Katsuhide Kitagawa, Toru Kondo, Soichiro Aoki, Takeo Ichii, Kenji Furusawa, Naoaki Kano, Naoki Watanabe, Akinori Sawamura, Kenji Fukaya, Ryota Morimoto, Yasuko K. Bando, Toyoaki Murohara. Selvester QRS Score as a Predictor of Cardiac Events and Myocardial Fibrosis in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢. 2017年3月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

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