

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

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 教授）

心筋症患者の重症化要因に関する研究

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

心筋症の中でも、拡大した左室と収縮機能の低下を特徴とする特発性拡張型心筋症(iDCM)は、その治療として収縮機能の改善および予後改善を目指したβ遮断薬などの心筋保護薬の投与が標準治療となっている。iDCM 症例の中には、これらの心筋保護薬により収縮機能が改善するいわゆるリバースリモデリングを呈する症例が存在するが、同様に収縮機能が低下した拡張相肥大型心筋症(dHCM)やその他の二次性心筋症における心筋保護薬によるリバースリモデリングを含めた効果に関しては不明な点が多い。

本研究の目的は、心筋症における心筋保護薬を中心とした最適化治療によるリバースリモデリングを評価することで、心筋症の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年から2015年までに入院した左室駆出率(LVEF)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い、その後、治療の最適化が検討された症例とし、心筋生検などの精査から1年間の臨床経過と心筋保護薬を含めた臨床情報を収集した。二次性心筋症の診断は前年度の研究に用いたものとし、dHCMの診断は、ファブリ病やアミロイドーシス、サルコイドーシスといった二次性心筋症など、他に診断される疾患を除外したのちに、肥大期の過去の記録、心筋生検での心筋細胞肥大を認めるものとした。また、iDCMはそれらの疾患を除外し、特定の原因を認めないものとした。

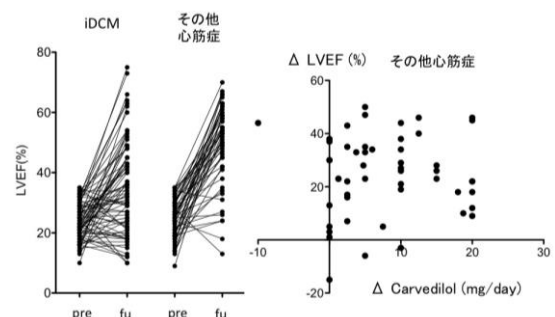
(倫理面への配慮)

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、

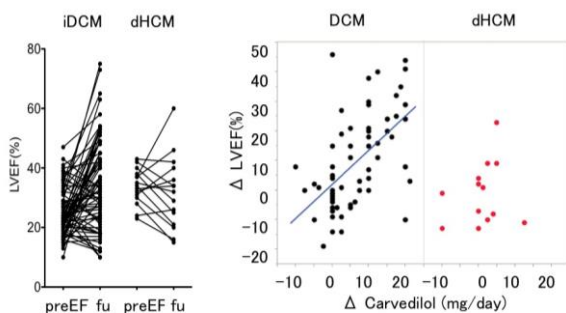
個人情報保護(試料および診療情報の匿名化)、研究計画・方法・結果の患者本人への開示、研究成果の公表、研究から生じる知的財産権の帰属などを記した説明書を渡し、データは匿名化を含め十分に配慮し管理した。

C. 研究結果

1年後のリバースリモデリングを評価するにあたり、LVEF35%未満に心機能が低下した症例に限り、検討を行ったところ、観察開始時の臨床的特徴としては、年齢(iDCM 74例: 51±15歳(平均値±標準偏差)、dHCM 8例: 52±15歳、その他心筋症 51例: 53±15歳)や血中BNP値(iDCM: 500±575pg/ml、dHCM: 603±399pg/ml、その他心筋症: 616±1387pg/ml)などの基礎患者背景には有意な差を認めなかったが、β遮断薬の使用量はその他心筋症において有意に少量であった(カルベジロール換算 iDCM: 7.6±8.2mg/day、dHCM: 8.8±7.5mg/day、その他心筋症: 2.4±5.1mg/day)。1年間に増量されたβ遮断薬の用量については、iDCMとその他心筋症との間には差は認めなかったが(iDCM: 7.0±8.1mg/day、dHCM: 0.8±1.1mg/day、その他心筋症: 7.7±7.4mg/day)、LVEFの改善については、その他心筋症の診断であった症例は、他の2群に比して有意に改善しており、dHCMにおいてはLVEFの改善は認められなかった(iDCM: 11±16%、dHCM: -2±7%、その他心筋症: 25±15%)。またβ遮断薬の1年間の変化量とLVEFの変化量との間には、iDCMで相関関係を認めたが($r=0.53$, $p<0.01$)、dHCM($p=0.4$)およびその他心筋症では関係性は認められなかった($p=0.8$)。



次に、dHCMの症例数がLVEF35%以上にも比較的多数認められるため、解析対象をLVEF50%未満として、iDCMとdHCMとのリバースリモデリングについて検討を行った。観察開始時点での心筋保護薬に関しては、 β 遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用率には差はなかったが、LVEF35%未満と同様に、増量出来た β 遮断薬の用量はdHCM (15例) で有意に低値であり (iDCM $6.5\pm 7.9\text{mg/day}$ $0.9\pm 5.7\text{mg/day}$, $p<0.05$)、iDCMに比してdHCMでは有意なLVEFの改善を認めなかった (iDCM: $10\pm 16\%$, dHCM: $-2\pm 10\%$, $p<0.01$)。また、iDCMでは β 遮断薬の増量用量とLVEFの改善に有意な相関関係 ($r=0.56$, $p<0.01$) を認めたが、dHCMでは認められなかった (下図)。



D. 考察

これまでの臨床試験と同様に、iDCMにおいては用量依存性にLVEFの改善を認めたが、iDCMと同様にLVEFをきたしていたその他心筋症である二次性心筋症では、心筋保護薬の用量とは非依存性に心機能改善を認めていた。一方、dHCMにおいては、最適化治療を検討しても、多くの例では心筋保護薬の増量ができない状況にあり、一度、収縮機能が低下した後は、ほとんど改善が期待できないことが確認された。

これらのことから、一見同様の形態を呈し、心筋症として一括りにされる収縮機能低下症例は、心筋保護薬など治療を考える上で、より正確に診断を行い層別化することが、心筋症の治療成績の向上に寄与する可能性が考えられ、前方視点的な更なる検討が今後必要であると考えられた。

E. 結論

特発性心筋症の心筋保護薬による治療反応性は疾患ごとに異なる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 学会発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

第80回日本循環器学会学術集会 2016年4月
坂田泰史. 市民公開講座 心不全はどんな病気か

36th ISHLT annual meeting 2016年4月
Nakamoto K, Ohtani T, Kioka H, Tsukamoto Y, Yoshioka D, Saito S, Yamaguchi O, Toda K, Sawa Y, Sakata Y. Considering LV Dimension Is Important in Assessing the Risk of Right Ventricular Failure after Left Ventricular Assist Device.

第55回日本人工臓器学会 2016年11月
坂田泰史. 植込型補助人工心臓実施施設から見た管理施設への期待

第27回日本心血管画像動態学会 2017年1月
坂田泰史. 左室拡張不全と心筋性状: 心エコー、MRI、CTでどこまで迫れるか?

第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月
坂田泰史. 委員会セッション ガイドライン解説 心臓移植適応判定と必要な検査

第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月
Ishihara S, Ohtani T, Konishi S, Sera F, Tsukamoto Y, Kioka H, Mizuno H, Yamaguchi O, Saito Y, Sakata Y, et al.

The difference of the incidence in reverse remodeling between DCM and DHCM patients.

第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月
Konishi S, Ohtani T, Mizuno H, Ishihara S, Chimura M, Minamiguchi H, Tsukamoto Y, Yamaguchi O, Sakata Y.

Electrocardiographical Predictors of Left Ventricular Reverse Remodeling in Non-ischemic Cardiomyopathy.

第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月
Katsimichas T, Ohtani T, Aasano Y, Kanzaki M, Tsukamoto Y, Kioka H, Mizuno H, Yamaguchi O, Sakata Y.

Morphological characteristics of the cardiomyocyte nuclear envelope as predictors of reverse remodeling in patients with non-ischemic cardiomyopathy.

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