

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 斎藤能彦 奈良県立医科大学・第1内科教授

心筋症患者の心不全発症要因と憎悪因子に関する研究

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

たこつぼ心筋症(TTC)は身体的・精神的ストレスを背景として急性冠症候群に類似した胸痛などの症状を突然呈し、冠動脈の支配領域を超えて一過性に心尖部から心室中部にかけての無収縮と心基部の過収縮が出現する疾患である。数週間の経過でほぼ正常化する場合が多いが、約20%で急性心不全を呈し、集中治療など高度医療を要する場合もあり、その発症機序解明は医学的にも医療経済的にも重要な課題である。TTCの明確な発症機序については議論の余地があるが、入院時の血漿カテコラミン値が高値であること、心臓核医学検査で心筋血流シンチよりも¹²³I-MIBGシンチの方が冠動脈支配領域に一致しない心尖部を中心とした集積低下もしくは欠損を強く認められることからカテコラミン毒性による心筋傷害が関与していると推測されている。本研究では心筋炎などの心筋疾患鑑別目的で心内膜心筋生検を受けたTTC患者およびその心筋組織を用い、正常対象者および慢性心不全を呈する拡張型心筋症(DCM)患者と比較検討することでTTC発症機序を解明することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

当院で心機能低下のため急性期に心内膜心筋生検が施行されTTCと診断された26例(TTC群)と、不整脈(房室ブロックや洞不全症候群)の原疾患として一次性心筋症除外目的に左室心内膜心筋生検が施行され心筋症が否定された19例(normal control群: NC群)および臨床的・病理学的にDCMと診断された26例(DCM群)を対象に、臨床的特徴および病理学的特徴についての比較検討を行った。病理学的には一般染色および、カテコラミン過剰亢進時にβアドレナリン受容体(β-AR)のdesensitizationやdown-regul

ationに關与するG-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2)やβ arrestin2に対する抗体を用いた蛍光免疫染色により評価した。

(倫理面への配慮)

本試験に關係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

患者の診療記録や検査結果といった個人情報保護には十分配慮する。この試験で得られた記録は各参加医師が保管する。研究の結果などを学会または誌上に発表する際には個人を特定できないように配慮する。

本研究の実施にあたり、下記の事項を原則として患者本人によく説明し、自由意思による同意を文書にて得る。

- 1) 本研究の内容、目的について
- 2) 研究への参加同意について
- 3) 同意の撤回について
- 4) 研究の方法について
- 5) 研究に参加することによって予想される利益と不利益について
- 6) 他の治療法とその内容について
- 7) 研究参加に関する費用について
- 8) 研究の倫理審査について
- 9) 人権・プライバシーの保護について
- 10) 質問の自由

なお、本研究は本学倫理委員会での審議、承認を得て施行した。

C. 研究結果

TTC群はNCおよびDCM群と比較して高齢であり女性の割合が高かった。心エコーでのEFはNC群 64.0±9.4%, DCM群 33.2±8.9%に対しTTC群 47.8±14.0%であった。血液検査ではTTC群でCK 291.3±259.1 U/L と心筋逸脱酵素の軽度上昇が認

められたのに対し、NC 群は 119.1 ± 74.3 U/L, DCM 群は 126.3 ± 69.0 U/L にと上昇は認められなかった。心不全の指標である BNP は TTC 群 489.7 ± 406.6 pg/ml であり、DCM 群 678.5 ± 932.4 pg/ml と同様に上昇が認められた。NC 群は 66.2 ± 78.4 pg/ml であった。一般染色において間質線維化面積率は TTC 群 $12.7 \pm 6.8\%$ であり、DCM 群 $14.5 \pm 14.0\%$ と同様 NC 群 $7.1 \pm 5.2\%$ と比較して有意に高値であった。

蛍光免疫染色において、心筋細胞における GRK2 陽性面積率は TTC 群において最大で、次いで DCM 群が高値であり NC 群とも有意差が認められた (NC 群 $9.6 \pm 5.6\%$, TTC 群 $33.0 \pm 6.0\%$, DCM 群 $16.5 \pm 4.7\%$, $p < 0.001$)。β arrestin2 陽性面積率も同様の結果であった (NC 群 $3.0 \pm 3.0\%$, TTC 群 $28.0 \pm 13.4\%$, DCM 群 $8.8 \pm 5.9\%$, $p < 0.001$)。

D. 考察

急性期のたこつぼ心筋症の心筋組織では既知の報告通り過収縮帯および線維化が多く認められた。免疫染色では TTC 群において GRK2 および β arrestin2 が有意に上昇していた。またその値は TTC 群で有意に DCM 群より高く、DCM 群における慢性的なカテコラミン刺激よりも強いレベルの

カテコラミンが β-アドレナリン受容体に作用し、その desensitization や down-regulation が生じ、これが TTC 発症と関連していることが示された。

E. 結論

今回の検討により、たこつぼ心筋症では拡張型心筋症における慢性心不全よりも強いレベルのカテコラミン毒性が発生機序の一因であることが病理学的に初めて示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

平成 28 年 5 月 松本市で開催の日本心不全学会第 2 回日本心筋症研究会

平成 29 年 3 月 金沢市で開催の第 81 回日本循環器学会学術集会

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