

心不全患者の心不全発症要因と増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

心サルコイドーシスは、未だ病因が十分に解明されていない心筋症である。これまで我々は酸化ストレスマーカーである8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)の産生が心サルコイドーシス患者の心筋組織において亢進しており、8-OHdGの尿中濃度が心サルコイドーシスの診断および炎症の活動性の評価、さらにはステロイド治療の効果判定にも有用であるとの報告を行ってきた。本研究では、活動性ある心サルコイドーシスに対して、尿中8-OHdGが、ステロイド治療後の予後予測因子として有用かどうかについて検討を行った。

B. 研究方法

心サルコイドーシス診断基準（2006年度改訂版）にて心サルコイドーシスと診断され、当院入院となった30症例を対象に、¹⁸F-FDG PET/CTを施行して炎症の活動性を評価するとともに、尿中8-OHdG、血漿BNPをはじめ心機能、腎機能、炎症のマーカーとなる項目の値を測定した。活動性が確認された症例に対してはステロイド治療を行った上で、その後の心血管死の有無を観察した。平均追跡期間は4年であった。

（倫理面への配慮）

患者の名前は匿名化され、そのデータは、名前や個人を特定できないように個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対わからないように配慮してある。

C. 研究結果

¹⁸F-FDG PET/CTにて炎症の活動性が確認された症例は20例であった。うち19例に対してステロイド治療を行ったが、7例で心血管死に至った。19例のうち、心血管死群(n=7)では、生存群(n=12)と比較して、尿中8-OHdGは有意に増加した(心血管死群 24.3 ± 4.6 ng/mg Cr vs 生存群 16.4 ± 5.5 ng/mg Cr, $P < 0.01$)。前記の測定項目に関して多変量解析を行ったところ、尿中8-OHdGは心血管死の独立した予後規定因子であった。ROC解析を行ったところ、尿中8-OHdGのカットオフ値は 19.1 (ng/mg Cr) (感度=1.00, 特異度=0.833, AUC=0.869)であり、尿中8-OHdG ≥ 19.1 (ng/mg Cr)群と尿中8-OHdG < 19.1 (ng/mg Cr)

r)群の2群に分けてKaplan-Meier法にて予後を比較検討したところ、前者が有意に予後不良であった($p < 0.01$)。

D. 考察

本研究におけるもっとも重要な知見は、ステロイド治療を行った活動性陽性の心サルコイドーシス患者において、酸化ストレスマーカーである尿中8-OHdGが予後予測因子として有用であるということである。このことは、以下の所見から支持される。(1) 観察期間中の心血管死の割合は活動性陽性群の方が陰性群に比べて明らかに高値である(37% vs 10%)。(2) ステロイド治療を行った活動性陽性の心サルコイドーシス患者において、尿中8-OHdGは心血管死群の方が生存群と比べて高値であったが、NYHA分類, LVEF, BNP, CRP, TNF α , IL-6, ACE, TnTといった項目については、有意な差は見られなかった。(3) 多変量解析を行ったところ、最終的に尿中8-OHdGとBNPが心血管死の独立した予後予測因子として残った。(4) 尿中8-OHdGがカットオフ値(19.1 ng/mg Cr)以上の群は未満の群と比較して、心血管死のリスクが有意に高値であり、BNPについても同様の結果であったが、ROC解析の結果から尿中8-OHdGの方がBNPよりも心血管死のより予後予測因子としてより優れていると考えられる。

E. 結論

活動性のある心サルコイドーシス患者において、尿中8-OHdGはステロイド治療後の予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 学会発表

1. 論文発表

Myoren T, Kobayashi S, Oda S, Nanno T, Ishiguchi H, Murakami W, Okuda S, Okada M, Takemura G, Suga K, Matsuzaki M, Yano M. An oxidative stress biomarker, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine,

predicts cardiovascular-related death after steroid therapy for patients with active cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 1;212:206-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.003.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

石口博智、小林茂樹、矢野雅文ら
「心サルコイドーシスの臨床病型および心筋組織と酸化ストレスとの関連に関する検討」
第2回日本心筋症研究会 2016年5月14日 松本

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
特記すべきことなし