

平成26年度 特発性心筋症に関する調査研究 総会・研究報告会

日時：2014年10月30日（月）10:30～15:15予定

場所：東京大学病院

発表：5分 質疑応答：3分

10:30 開会のご挨拶 筒井 裕之							
セッション	座長	時間	班員名	ご所属	タイトル（最新情報）	セッション	順番
1	国立循環器病研究センター 北風 政史	10:35	小室 一成	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学	非補助人工心臓実施施設から紹介後、早期に補助人工心臓装着を必要とする症例を予測する因子の解析	1	1
		10:43	山岸 正和	金沢大学医薬保健研究域医学系 循環器科学専攻・臓器機能制御学	12誘導心電図におけるFragmented QRSは肥大型心筋症における心不全発症を予測する	1	2
		10:51	後藤 雄一	国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第二部小児神経学	ミトコンドリア病の診断基準改定の考え方	1	3
		10:59	福田 恵一	慶應義塾大学医学部 循環器内科	日本人の心電図形質を規定する遺伝的要因の探索	1	4
		11:07	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 循環制御内科学	FDG-PET/CT、心臓MRIで診断された心臓限局性心サルコイドーシスの臨床的特徴について	1	5
		11:15	竹石 恭和	福島県立医科大学医学部 循環器・血液内科学講座	高感度トロポニンTは心不全症例の非心臓死の予測因子となる	1	6
11:23～11:33 休憩							
2	大阪大学 坂田 泰史	11:33	北風 政史	国立循環器病研究センター 臨床研究部	心不全症例における血中BNPレベルと心不全による再入院までの日数の関連について	2	7
		11:41	室原 豊明	名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学	拡張型心筋症における心筋血流SPECT位相解析エントロピーの有用性	2	8
		11:49	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院 循環器内科学	九州大学病院における抗癌剤心筋症の後ろ向き調査	2	9
		11:57	植田 初江	国立循環器病研究センター 病理部・バイオバンク	心サルコイドーシスの好発部位である房室接合部・刺激伝導系周囲のリンパ管分布の特徴	2	10
		12:05	豊岡 照彦	北里大学医学部 循環器内科	心不全関連遺伝子の網羅的解析 (IV) 非翻訳性RNA (ncRNA) 変異の重要性と polymorphismの問題点	2	11
		12:13	平山 篤志	日本大学医学部内科学系 循環器内科学分野	慢性心不全における左室駆出率ごとの原因疾患調査	2	12
12:21-13:10 総会・昼食							
3	名古屋大学 室原 豊明	13:10	斎藤 能彦	奈良県立医科大学 第一内科	当院での拡張型心筋症の臨床的特徴	3	13
		13:18	坂田 泰史	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学	特発性拡張型心筋症における予後評価要因に関する研究	3	14
		13:26	久保田 功	山形大学医学部 内科学第一講座	脳由来神経栄養因子 (BDNF) は慢性心不全患者の予後予測因子となる	3	15
		13:34	志賀 剛	東京女子医科大学 循環器内科	非虚血性心筋症患者における心臓再同期治療と突然死リスク	3	16
		13:42	中谷 武嗣	国立循環器病研究センター 臓器移植部	重症心不全における重症度分類について	3	17
		13:50	下川 宏明	東北大学大学院医学研究科 循環器内科学分野	我が国における重症心不全の臨床背景と予後の時代的変遷: CHART研究からの知見	3	18
		13:58	筒井 裕之	北海道大学大学院医学研究科 循環器内科学	心サルコイドーシスにおけるPropionibacterium Acnes特異的モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的診断の有用性に関する検討	3	19
14:06-14:25 休憩							
4	北海道大学 筒井 裕之	14:25	木村 彰方	東京医科歯科大学大学院 難治疾患研究所 分子病態分野	小児心筋症における原因遺伝子変異の探索	4	20
		14:33	永井 良三	自治医科大学	自治医科大学病院入院心不全症例の趨勢・傾向と肥大型・拡張型心筋症の実態把握	4	21
		14:41	矢野 雅文	山口大学医学部付属病院 循環器内科学	FDG-PET陽性の心サルコイドーシス患者における尿中8-hydroxy-2'-deoxyguanosineの予後予測因子としての有効性に関する検討	4	22
		14:49	木村 剛	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学	ラミンA/C遺伝子関連心筋症における遺伝子型と心臓	4	23
		14:57	今中 恭子	三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学	拡張型心筋症の間質病変- T1マッピングによるびまん性心筋線維化の定量評価	4	24
		15:05	石坂 信和	大阪医科大学 内科学III	FGF23/Klotho系と心臓拡張能の関連についての検討	4	25
15:15 閉会のご挨拶 筒井 裕之							

(お名前敬称略)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：非補助人工心臓実施施設から紹介後、早期に補助人工心臓装着を必要とする症例を予測する因子の解析

お名前・ご施設名：波多野将¹⁾、絹川弘一郎²⁾、藤野剛雄¹⁾、新田大介¹⁾、
今村輝彦²⁾、牧尚孝¹⁾、網谷英介¹⁾、小室一成¹⁾

1.東京大学医学部附属病院循環器内科

2.同重症心不全治療開発講座

背景：非補助人工心臓（VAD）実施施設から紹介となった重症心不全症例に対し、VAD装着の適切なタイミングを決定することはしばしば困難である。そこで、VAD実施施設である当院に紹介となった症例の入院時の客観的かつ非侵襲的データから、その後早期にVADが必要である事を予測する因子を解析した。

方法：2011年1月以降、当院に紹介となった心不全症例のうち、年齢65歳以下かつ当院に入院する前1ヶ月以内に心不全治療のため前医に入院していた症例を対象とした。機械的循環補助下に転院となった症例は除外した。

結果：拡張型心筋症32症例、拡張相肥大型心筋症4症例など46症例（男性40症例、39±13歳）が対象となり、うち26症例が入院後120日以内にVAD装着術を施行もしくは死亡していた。入院時の各種データを用いて多変量解析を行ったところ、収縮期血圧93mmHg未満（ $P=0.013$ 、オッズ比13.335）、ヘモグロビン値12.7g/dl未満（ $P=0.013$ 、オッズ比12.175）、血清総コレステロール値144mg/dl未満（ $P=0.031$ 、オッズ比8.096）が、早期のVAD装着を予測する有意な因子であった。これらの3因子のオッズ比を元に新たなスコアリングを作成したところ、ROC解析にてAUCは0.913であった。

結論：低血圧、血清総コレステロール低値、および貧血の存在は、非VAD実施施設から紹介となった心不全症例の早期VAD必要性を予測する因子であった。これらに当てはまる症例は、早期にVAD実施施設への紹介が望ましいと考えられる。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：12誘導心電図における Fragmented QRS は肥大型心筋症における心不全発症を予測する

お名前・ご施設名：今野哲雄、野村章洋、山岸正和
金沢大学循環器内科

【背景】Fragmented QRS (frag-QRS) は心室内伝導遅延を反映し、虚血性および非虚血性心疾患において心イベント発生と関連することが示されている。しかしながら、frag-QRSが肥大型心筋症（HCM）において予後予測因子となりうるか否かについては十分に明らかにされていない。

【目的】HCM患者において、frag-QRSと心イベント発生との関連を明らかにすること。

【方法と結果】94名のHCM患者（男性56名、平均年齢 58±17歳）を後ろ向きに調査した。Dasらの報告にしたがい、連続する2誘導以上で認められるRsR' パターンをfrag-QRSと定義した。Frag-QRSと、(1) Major arrhythmic events; MAE（心臓突然死・持続性心室頻拍・心室細動）、(2)新規心房細動の出現、(3)入院を要する心不全、との関連についてCox比例ハザードモデルを用いて解析した。Frag-QRSは31名（33%）において認められた。4年間のイベント発生率は、それぞれMAE 5.4%・新規心房細動 12.5%・心不全入院10.7%であった。多変量解析において、frag-QRSとMAEおよび新規心房細動との間に関連は認められなかったが、frag-QRSと心不全入院との間に相関が認められた（adjusted HR [95%CI]: 5.4 [1.2-36], P=0.03）。Kaplan-Meier生存解析では、frag-QRS (+) 群はfrag-QRS (-) 群と比較して有意に心不全発生が高率であった（79.0% vs. 95.1%, Logrank test; P=0.03）。

【結論】frag-QRSはHCMにおける心不全発症リスクの層別化に有用であるかもしれない。今後、HCMにおいて frag-QRS が心イベントの予測因子となりうるか否かについて、前向き試験での検討が望まれる。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： ミトコンドリア病の新診断基準改定の考え方

名前・施設名： 後藤雄一

国立精神・神経医療研究センター

平成 21 年 10 月に「ミトコンドリア病」が特定疾患に認定され、医療費補助事業の対象となった。ミトコンドリア機能異常に起因する糖尿病（ミトコンドリア糖尿病）の患者が全糖尿病患者の 10%であるという疫学的根拠に基づいて、当初の認定基準では、5 万人以下の患者数という難病の定義に鑑み、ミトコンドリア糖尿病の患者が認定されないような基準を採用していた。これにより、認定基準と診断基準が異なるというわかりにくい基準となっていた。平成 26 年 5 月 23 日に成立した「難病の患者に対する医療等の法律」によっておおよそ人口の 0.1%以下という患者数が示されたために、ミトコンドリア糖尿病患者の認定を行っても難病の基準を超えないことが予想できるため、認定基準と診断基準を統一した「新診断基準」を作成し、同時に重症度スケールを策定した。さらに、ミトコンドリア病の一病型であるレーベル遺伝性視神経症について、神経眼科学会から新たな認定基準案が示されたことで、その趣旨を踏まえ、「新診断基準」のさらなる改訂作業を試みている。平成 27 年 1 月に予定されている難病医療法の施行を前に、ミトコンドリア病の診断基準の考え方とその動きをまとめて報告する。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： 日本人の心電図形質を規定する遺伝的要因の探索

お名前・ご施設名： 福田 恵一

慶應義塾大学医学部・循環器内科

心電図形質は、遺伝と環境の両方の影響を受ける多因子形質であることが知られている。GWAS は、多因子形質に関連する遺伝子を探索するのに威力を発揮する。我々は、日本人健常者 3000 人のデータベースを用いて QT, PR, QRS に関連する遺伝子を探索し、欧米人で見つかっている遺伝子と比較検討した。現在、心電図形質を用いて、日本人の左室肥大に影響を与えている遺伝子について検討中である。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：FDG-PET/CT、心臓 MRI で診断された心臓限局性心サルコイドーシスの臨床的特徴について

お名前・ご施設名：磯部 光章・手塚 大介
東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科

背景：心臓限局性心サルコイドーシス症(心サ症)の存在が報告されているが臨床的特徴が明らかではなく心筋生検による組織診断が得られないと拡張型心筋症との鑑別に苦慮する。

目的：ガイドラインと心臓 MRI、FDG-PET/CT 診断による心臓限局性心サ症と全身性心サ症の臨床的特徴を比較する。

方法：心サ症が疑われた全 83 例に対して後ろ向き解析を行い、現行ガイドラインにより①全身性心サ症②心臓限局性心サ症(組織診断を含む)③全身性サルコイドーシス(心サ症診断は満たさず)の 3 群に分類した。②群で組織学的証明のない例は心サ症臨床徴候を満たし、虚血性心疾患の除外、他臓器にサルコイドがない事、心臓 MRI もしくは FDG-PET/CT が施行され、心サ症に特徴的なパターンをもつ事を inclusion criteria とし、①、②群の臨床的特徴の比較を行った。

結果：①30 例、②11 例(組織診 2 例)、③26 例に分類され 16 例が除外された。心臓 MRI は②群の 4 例中全例が遅延造影陽性で、2 例に心室瘤を認めた。FDG-PET/CT は②群の全 7 例でいずれも focal(3 例)または focal on diffuse(4 例)のパターンを認めた。臨床徴候では心臓限局性心サ症例では収縮不全心例が多く、心室瘤の頻度が多かった。

結語：心臓限局性心サ症例では心室機能が低下している一方で心室瘤例を多く含み FDG-PET と心臓 MRI による診断が有用である。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：高感度トロポニンTは心不全症例の非心臓死の予測因子となる

お名前・ご施設名：竹石 恭知
福島県立医科大学医学部 循環器・血液内科学講座

【目的】血中トロポニン値は心不全症例において心臓死の独立した危険因子である。しかし、感染症、脳血管疾患といった非心疾患でもトロポニンが上昇することが報告されている。そこで、心不全症例において高感度トロポニンT (hs-TnT) と非心臓死、全死亡との関連を検討した。【方法】非代償性心不全の治療のために入院した連続444例を対象とした。入院時のhs-TnTの中央値により、group L (< 0.028 ng/mL, N = 220) と group H (≥ 0.028 ng/mL, N = 224) の2群に分類した。心エコー所見、心臓死、非心臓死、総死亡について2群間で比較した。【結果】Group H では group L に比し、左室壁厚が高値、左室駆出率が低値であった。観察期間中に計77例の死亡（心臓死49、非心臓死28）を認めた。Group H では心臓死、非心臓死、総死亡のいずれも group L よりも多かった。多変量解析では他の危険因子で調整後、hs-TnT は心臓死、非心臓死、総死亡の独立した危険因子であった。【結論】高感度トロポニンTは心不全症例の心臓死のみならず非心臓死の予測因子となる。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：心不全症例における血中 BNP レベルと心不全による再入院までの日数の関連について

お名前・ご施設名：中野敦、諏訪秀明、朝倉正紀、北風政史

国立循環器病研究センター 臨床研究部

血中 BNP レベルは、心不全の診断や重症度の判定に非常に有用なバイオマーカーであるが、慢性心不全患者の予後予測に対する有用性に関しては十分に検討されていない。そこで我々は、2007年から2008年までの2年間に当センターにおいて心不全の診断のもと入院加療を行い、退院後に死亡または心不全の増悪にて再入院に至った連続113例を対象として、退院時の血中BNP値と死亡または心不全再入院までの日数との関係を後ろ向きに解析した。興味深いことに、退院時の血中BNP値が低いにも関わらず死亡または再入院までの日数が少ない一群（26例）が存在した。この群は、他の患者と比較して、心臓手術歴を持ち、心房細動を合併している患者が多く、心エコー図による左室拡張末期径が小さく、左室短縮率が大きかった。多変量解析の結果、心臓手術歴を有し、左室短縮率が20.3%より大きい場合に、この一群を他の群と識別することが可能であった。この一群の17例（65%）がこの条件に一致し、他の群ではこの条件に一致する患者はなかった。以上から、心臓手術歴を有し、左室収縮能が比較的保たれた心不全入院歴がある心不全患者においては、退院時の血中BNPレベルが低くても、死亡または心不全再入院の危険性が高いことを念頭に置き経過観察を行う必要があると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：拡張型心筋症における心筋 SPECT 位相解析エントロピーの有用性

お名前・ご施設名：奥村貴裕、坂東泰子、室原豊明
名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学

【背景・目的】不全心筋では、心筋収縮機構における同期性のばらつきが報告されている。しかしながら、非虚血性心筋症患者において、左室収縮におけるばらつきの指標である entropy と長期予後の関連を検討した報告はない。今回、われわれは、拡張型心筋症患者において、^{99m}Tc-sestamibi を用いて評価した entropy と長期予後との関連について検討した。

【方法】対象は、拡張型心筋症患者 45 例。全例に ^{99m}Tc-sestamibi 心筋血流 SPECT と心臓カテーテル検査を行った。心筋血流 SPECT 位相解析により、左室収縮のばらつきの指標である entropy を自動算出し、中央値にて entropy 高値群(HE 群：entropy \geq 0.61)と entropy 低値群(LE 群：entropy $<$ 0.61)に分類した。【結果】平均年齢は 55 歳、BNP は 104pg/mL であった。QRS 幅と左室駆出率の平均は、それぞれ 114msec, 29.5%であり、いずれも両群間に有意な差を認めなかった。Kaplan-Maier 生存分析では、心イベント発症率は、HE 群で有意に高値であり(p=0.007)、Cox 比例ハザード解析では、entropy \geq 0.61 は独立した予後規定因子であった(HR=6.81, p=0.027)。【結語】左室収縮のばらつきの指標である entropy は、拡張型心筋症患者における予後予測に有用であることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： 九州大学病院における抗癌剤心筋症の後ろ向き調査

お名前・ご施設名： 大谷規彰、井手友美、砂川賢二

背景) 癌薬物療法は、治癒率、生存率の向上に寄与しているが、抗癌剤による心筋障害は予後を悪化させる。新たに登場した癌分子標的薬は、従来の抗癌剤とは異なる機序による心筋障害を引き起こす。2000年に報告された抗癌剤心筋障害の予後は極めて悪いものであったが、現在は心不全治療も進歩している。今回、当院における抗癌剤使用症例における心筋障害の発症について検討した。

対象および方法) 2007年4月より2014年3月までに当院で癌薬物療法を施行し、前後で心エコー検査を施行された436症例を対象とした。平均年齢は 54 ± 15 歳で、女性が65%であった。対象腫瘍は45腫瘍で、全症例が抗癌剤治療(アントラサイクリン系68%、アルキル化剤68%、分子標的薬44%など)を受けていた。癌薬物療法後に左室駆出率が60%以下となった症例、もしくは治療前と比較し10%以上低下した症例を抗癌剤心筋症と定義し、評価した。

結果) 抗癌剤心筋症を発症したのは78名(18%、平均年齢 50 ± 16 歳)で、女性が51%であった。左室駆出率の変化率は24.8%(64.6%→48.4%)であった。多変量解析では男性、心疾患の既往、アントラサイクリン系の使用が心筋症発症に寄与していた($P<0.05$)。入院を要した心不全を発症したのは12症例であり、不整脈は6例に認められ、そのうち3例が電氣的焼灼術を施行された。観察期間中に抗癌剤心筋症患者の17例が死亡したが、心臓死は2症例であり、突然死は認められなかった。患者の生活の質と最善の予後のために、循環器内科医と腫瘍専門医の連携は必須と考えられるが、循環器科に相談があったのは48症例(62%)にとどまった。予後を予測する血清マーカーとしてトロポニンが知られているが、測定されている症例はなかった。心筋症発症後に心機能改善群と非改善群で比較すると、ACE阻害剤の投与のみが心機能改善に寄与していた($P<0.05$)。

結論) 心筋障害を引き起こす危険性のある抗癌剤使用歴のある患者のうち18%が抗癌剤心筋症を発症していた。危険因子として男性、心疾患の既往、アントラサイクリン系の使用が示された。抗癌剤心筋症例のうち15%が心不全による入院を必要としていたが、心臓死は腫瘍死と比較し少なかった。医師間の連携の強化およびACE阻害剤を中心とする心不全治療により、心機能および予後が改善される可能性が示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：心サルコイドーシスの好発部位である房室接合部・刺激伝導系周囲のリンパ管分布の特徴

お名前・ご施設名：松山高明¹，岩上直嗣²，大郷恵子¹，池田善彦¹，

鎌倉史郎²，草野研吾²，植田初江¹

1.国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科

2.国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 不整脈科

サルコイドーシスの肉芽腫病変は肺ではリンパ管の走行に沿って分布することが示唆されており、心サルコイドーシスにおいても同様の機序が推察できる。心サルコイドーシスの好発部位である心室中隔上部の房室結節周囲のリンパ管の分布を組織学的に検討した。13例の心疾患のない成人剖検心(男性8例，平均年齢53歳，平均心重量319g)を用いた。ホルマリン固定後に房室結節とHis束を含む房室接合部を心房・心室を含み一塊に切り出してパラフィン包埋。房室弁輪に水平の方向の割面で連続切片標本(7 μ m厚，20枚毎)を作製。リンパ管内皮のマーカーである抗podoplanin抗体(D2-40，マウスモノクローナル，DAKO)による免疫染色を施行。房室接合部を心房(三尖弁輪，僧帽弁輪，心房中隔)、房室結節、His束、心室中隔頂上部、心室中隔の7部位に分けそれぞれの部位の最大割面でのリンパ管の数を測定した(個/mm²)。リンパ管の分布はHis束で最も多く(6.8個 \pm 4.0個， $p < 0.0001$)、心室中隔の頂上部の心臓線維輪移行部でも多く分布していた(3.7個 \pm 3.3個， $p < 0.0001$)が房室結節ではやや数を減じていた(2.4 \pm 1.9個)。その他の部分ではいずれも平均1個未満でリンパ管の分布は目立たなかった。リンパ管の分布はHis束以下の房室接合部心室側に多く、このリンパ管の分布の特徴がサルコイドーシスの肉芽腫の好発部位に関連があると推察された。

厚生労働科学研究費補助金
 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 特発性心筋症に関する調査研究
 2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：心不全関連遺伝子の網羅的解析(IV);非翻訳性 RNA(ncRNA)変異の重要性と polymorphism の問題点

名前・施設名：豊岡照彦 1,阿古俊哉 1,中島敏明 2,小野 稔 3,許 俊鋭 4, M.Richter5, S. Kostin5, J. Schaper5, 豊岡理人 6, 徳永勝士 6
北里大・循環器内科、2 東大・虚血病態生理、3 東大・心臓外科、4 東京都健康長寿医療センター、5Dept.Exp.Cardiol,Max-Planck Inst, 6 東大、人類遺伝学

[序] 最近 DCM の頻度は予想以上に遺伝的負荷が強く (Hershberger *et al.*, *Nature Review Cardiol*, 2013), DCM に代表される重症心不全(HF)は他の common disease と同様、複数遺伝子の組合せが病態を修飾すると考えられる。HF 関連遺伝子として歴史的に核遺伝子内の、比較的解析が容易で病態を議論しやすい領域をコードする exon 部分(ORF)の変異が報告されてきた。近年、microarray と高速大容量演算機の進歩によりゲノムの全貌が明らかになりつつある。

[方法] AHA/ACC と日循の診断基準を満たす心不全患者の血液、心移植または LVAD 装着時の心筋由来の genomic DNA(n=175)から whole genomic DNA を単離・精製した。また、白人は DCM 発症頻度が我国の約 10% で極端に少ないことから、民族差を反映する mt-haplogroup を検討した (Shin *et al.*, *Am J Hum Genet*, 2000)。核遺伝子解析には Affymetrix SNP microarray v6.0 と mt の全配列を Sanger 法で決定した (Toyo-oka *et al.*, in “Genes and cardiovascular function”, eds, Stadal *et al.*, Springer, 2011)。今回は intron, miR, ncRNA、等の非翻訳部分と antisense 部分の変異に特化して議論する。

[結果、および考察]

microRNA(miR)は転写の際に silencer 機能を有し、コードするタンパク全体の転写を直接制御する点から注目されている。この点で、miR の機能は ORF 内の点変異、欠失や挿入(in/del)による部分的な変異より生理的意義が大きいと予想される。

特に心室筋の myosin 重鎖(MYH7)の発現量は合成と分解のバランスで規定される点で今回の変異の生理的意義が大きく(右図)、網羅的研究でも特に注目された。

また、ナトリウム利尿 peptide(ANP)は体液量を調節する最も重要なであり、今回一部の心不全患者で認められた ANP 受容体(ANPR)の antisense DNA 内

を制御する予想され、ANP による体液量調節も今後注目されると考える。更に、我々が心不全ゲノムスクリーンで報告した β -sarcoglycan 遺伝子(SGCD)に関して intron 内の splicing 部分の変異が報告され、正常配列の mRNA の発現量が激減した小児の DCM 症例は、研究の新たな方向を示唆している。特に変異解析の結果と病原性について従来、遺伝子多型とされた部位の評価は問題が大きい。今回は未だ、解析不十分な部分(上図?)が山積しており、現在進行中のデータで議論頂ければ幸甚である。

Chr.#	gene #	approx length (Mbp)	sequenced length	HF-related allele #	HF/length (Mbp)	miR	AS	Splicing acceptor	Splicing donor	misc	total ONY
1	>3000	240	>90%	45865	191	136	801(miR 1)	2	6		18213
2	>2500	240	>95%	56452	232	33	441(miR 0)	3	0		15989
3	1900	200	>95%	12579	64	5	369(miR 0)	0	1		3209
4	1600	190	>95%	26712	141	8	124(miR 0)	0	2		14375
5	1700	180	>95%	56291	313	36	446(miR 0)	0	0	SGGD	4013
6	1900	170	>95%	48149	198	42	312(miR 0)	1	1		18213
7	1800	150	>95%	20389	136	32	1(miR 0)	0	0		11673
8	1400	140	>95%	48527	247						13431
9	>1400	130	>85%	41451	319						10553
10	>1400	130	>95%	25083	193						8999
11	2000	130	>95%	1480	11.0						379
12	1600	130	>95%	42750	329						10170
13	800	110	>80%	34063	310						9042
14	1200	100	>80%	23849	276						8341
15	1200	100	>80%	26121	261	35	217(miR 1)	2	1	MYH7-AS	6396
16	1300	90	>85%	23237	258	15	110(miR 1)	1	1	ANP?	6396
17	1600	80	>95%	9513	119	15	144(miR 0)	1	0		7259
18	600	70	>95%	11191	160	15	43(miR 0)	0	0		2293
19	>1700	60	>85%	7824	127	45	72(miR 0)	0	1	LDLR?	2636
20	900	60	>90%	22907	360	53	417(miR 2)	1	1		3391
21	400	40	>70%	12537	313	16	81	0	0		6041
22	800	40	>70%	11411	285	34	103(miR 1)	1	0		3277
X	>1400	150	>85%	42223	282	53	430(miR 0)	0	1	ZNF	2923
Y	>368	50	>50%	966	7	0	0	1	81	1	9301
mt	37	0.016584	complete	119	16569	0	0	0	0	Haplogroup	5
Unambiguous assembly	44	116									

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：慢性心不全における左室駆出率ごとの原因疾患調査

お名前・ご施設名：加藤真帆人、大矢俊之、飯田圭、奥村恭男、
國本聡、廣高史、平山篤志

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

研究目的

左室収縮能低下を伴う慢性心不全；Heart failure with reduced ejection fraction (HF-REF)の予後は、RAAS阻害薬、 β 遮断薬などによる神経体液性因子を抑制する薬物治療によって改善されることが示されてきた。しかしながら左室収縮能が維持された慢性心不全；Heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF)に対しては、それらの治療は必ずしも良い成績を示すことが出来ず、現在、新しい薬物について様々な相の治験が進行している。しかし、HF-PEFの診断において、左室駆出率；Ejection fraction (EF)をどこで区切るかについては議論のあるところである。今回、我々は慢性心不全患者についてEFごとに原因疾患の割合を調査した。

研究方法

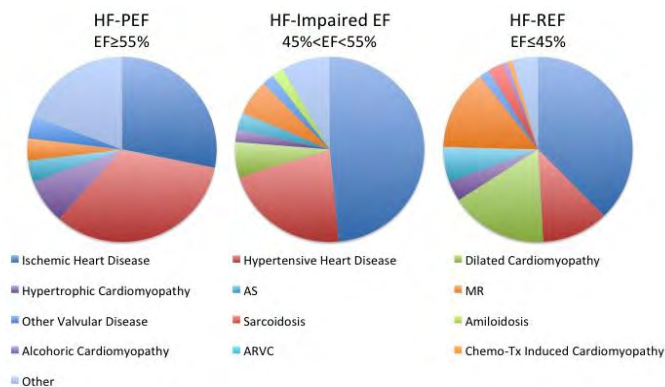
日本大学医学部附属病院および関連病院において2010年9月1日から行っている「SAKURA AHFS Registry」のデータベースを用いて、慢性心不全患者の退院時のEFと原因疾患の割合についての調査を行った。慢性心不全をEF \geq 55% (HF-PEF)、45% $<$ EF $<$ 55% (HF-Impaired EF)、EF \leq 45% (HF-REF)の3群に分類し、その原因疾患の割合について調査した。

研究結果

2010年9月1日から2014年8月31日の間に急性心不全の診断にて入院した1987名のうち、急性心筋梗塞および急性肺血栓塞栓症を除いた、慢性心不全の急性増悪患者1561名について検討した。平均年齢は73 \pm 13歳、女性の比率は36%であった。HF-PEF、HF-Impaired EF、HF-REFはそれぞれ579人(37%)、281人(18%)、701人(45%)で、平均年齢は77 \pm 11歳、74 \pm 13歳、70 \pm 13歳、女性の割合は49%、32%、26%であった。原因疾患については下図のようになった。

考察および結論

HF-Impaired EF (45% $<$ EF $<$ 55%)群においては虚血性心筋症の割合が多く、この疾患群をHF-PEFもしくはHF-REFのどちらに含めるかによって、HF-PEFの病態および治療の臨床的効果に違いが生じる可能性が考えられる。



厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： 当院での拡張型心筋症の臨床的特徴

お名前・ご施設名： 齋藤 能彦

奈良県立医科大学第1内科

背景：

拡張型心筋症は、心筋収縮不全と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群である。多くの場合進行性で、慢性心不全症状を特徴とし急性増悪を繰り返し予後不良である。ただしこれまで、その他の心不全の原因疾患との比較した、予後や併存疾患についての報告はほとんどない。このため今回我々は、急性心不全のために入院した心不全患者を対象とした拡張型心筋症の特徴についてまとめた。

方法：

The NARA-HF Study 2に登録された（急性非代償性心不全のため2007年1月1日から2012年12月31日までに当院に入院した患者）611例を対象とし、心不全の原因疾患が拡張型心筋症の群（DCM群）と、それ以外の群（Non DCM群）の2群に分け、baseline characteristicsおよび予後について比較検討した。

結果：

平均年齢は72.8歳、41.4%が女性で、DCM group 89例、Non DCM group 522例であった。平均追跡期間は29.1ヶ月であり、全死亡は258例で、DCM群 33例(37.1%)、Non DCM群 225例(43.1%)であった。

DCM群のほうが、若年（平均66.1歳）であり、高血圧・糖尿病および脂質異常症などの併存疾患の割合は低い傾向にあった。DCM群において、入院時の収縮期血圧は低く、心拍数は高く、また心エコー検査でのLVEFは低く、LVEDDは大きかった。入院時の血液検査では、DCM群のほうがHbおよびeGFRは高く、BNPも高い傾向にあった。

Kaplan-Meierによる生存曲線では、全死亡において、DCM群のほうが予後は良い傾向にあったが、心血管死亡については、両群間で差を認めなかった。

結語・考察：

DCM群のほうが、併存疾患は少ないものの、入院時にはすでに心機能が低下している傾向があった。しかし予後はDCMの方が良好である傾向があった。なおDCMでも高血圧や糖尿病の依存症が6割、4割に達しており、これらの管理にも注意を払うべきであろう。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor：BDNF）は慢性心不全患者の予後予測因子となる

お名前・ご施設名： 宍戸 哲郎、門脇 心平、久保田 功
 山形大学医学部内科学第一講座

心不全の発症とその進展には、レニンアンジオテンシンシステム、交感神経活性などさまざまな因子が関与していることが知られています。また、以前から、精神的ストレスと心血管病の発症が着目されています。近年、うつ状態の評価に関して brain-derived neurotrophic factor (BDNF) が着目されているものの、心不全の進展との関連に関しては十分に明らかになっていませんでした。BDNF は神経栄養因子の一つであり、末梢、中枢神経の成長、分化、生存に関与していることが知られています。そこで、我々は、血中 BDNF と心不全患者の重症度や予後との関連を検討しました。当院に入院した慢性心不全患者のうち、III 度以上の弁膜症、3 か月以内の ACS の既往、血清クレアチニン値 2.0 mg/dl 以上の患者、うつ病の治療を受けている患者を除外した 134 例を検討しました。エンドポイントは、心血管死もしくは心不全悪化による再入院とし、観察期間の中央値は 353 日でした。血清 BDNF は市販の ELISA キットを用いて測定しました。心不全患者の BDNF 濃度は、同年齢で心不全を持たない循環器患者と比べて優位に低値を呈しました。また、心不全患者の NYHA クラスが重症化するにつれて BDNF 濃度が低下していました。ROC 曲線を作成しカットオフ値を 12.4 ng/ml とし、BDNF 濃度の値で患者を 2 群に分け Kaplan-Meier 解析を行うと BDNF 濃度低値群では、心血管イベントの発症率が高いことがわかりました。多変量解析において、BDNF 濃度低値は独立した危険因子 (hazard ratio 2.932, 95% confidence interval 1.622-5.301, p=0.0004) でした。今回の検討では、心不全患者の精神状態の評価を行いませんでしたが、BDNF が低値を示すような何らかの要因が、心不全の予後に関与することを意味しており、その解明が新たな心不全治療の開発につながる可能性が示唆されました。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：非虚血性心筋症患者における心臓再同期治療と突然死
リスク

お名前・ご施設名：鈴木 敦、志賀 剛、庄田 守男、萩原 誠久
東京女子医科大学 循環器内科

【目的】心不全患者の死因の40～50%は突然死といわれている。また、突然死の90%は心室頻拍(VT)・心室細動(VF)であることから心不全治療を行う上で致死性不整脈に対する予知と対策が必要である。心不全患者に対して心臓再同期治療(Cardiac resynchronization therapy; CRT)が突然死を減らすか否かはまだ議論があるが、そのリスクに関する検討は少ない。今回、CRTを行っている非虚血性心不全患者を対象に、植え込み後の突然死を来すリスクについて検討した。

【対象および方法】2000年から2013年までに、東京女子医科大学病院でCRTを施行した非虚血性拡張型心筋症患者連続211例を対象とし、後ろ向きに検討を行った。評価項目は、VT/VFを含めた突然死の有無とした。

【結果】平均観察期間 33 ± 27 か月間で、死亡に至った症例39例(18%)のうち、突然死と判断された症例は9例(4%)であった。突然死を来した症例では、non-Responderの割合が高い傾向があり(83% vs. 46%, $p<0.10$)、CRT植え込み後のfiltered QRS幅が有意に長かった($218\pm 50\text{ms}$ vs. $188\pm 30\text{ms}$, $p<0.05$)。多変量解析において、filtered QRS幅(HR1.02, 95% CI 1.01-2.04, $p<0.05$)およびResponderの有無(HR28.63, 95% CI 1.52-538.07, $p<0.05$)は植え込み後の突然死に対する有意な独立因子であった。

【結論】CRTを施行した非虚血性心不全患者において、filtered QRS幅およびResponderの有無は突然死の危険因子として重要であることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：我が国における重症心不全の臨床背景と予後の時代的変遷
: CHART 研究からの知見

お名前・ご施設名：坂田泰彦¹、牛込亮一¹、後岡広太郎¹、三浦正暢¹、
但木壮一郎¹、山内 毅¹、宮田敏²、高橋潤¹、下川宏明^{1,2}

¹東北大学大学院循環器内科、

²東北大学大学院循環器 EBM 開発学

【背景】我が国における重症心不全の特徴やその予後の時代的変遷についての知見は十分でない。

【方法】東北不大学が 2000-2005 年に行った多施設前向き心不全観察研究 CHART (Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku distinct)-1 研究と現在進行中の CHART-2 研究に登録された EF 35%未満、または NYHAⅢ度以上の重症心不全 1,278 例(CHART-1, N=356 vs. CHART-2, N=922)の臨床的特徴とその予後を比較した。

【結果】CHART-1、CHART-2 両群間において年齢(69 歳 vs. 70 歳, P=0.08)、男性(61% vs. 65%, P=0.15)、BNP 値(239pg/ml vs. 219mg/ml, P=0.22)に差はなかった。CHART-1 群に比較して CHART-2 群では虚血性心不全の割合が有意に増加し(19.9% vs. 23.3%, P<0.01)、RAS 阻害薬 (69% vs.84%,)、β 遮断薬 (30% vs. 58%)、抗アルドステロン薬(23% vs. 39%)の使用頻度は上昇を認めたが (各処方とも P<0.01)、ジギタリス(45% vs. 28%)とループ利尿薬 (76% vs. 67%) の使用頻度は低下した (共に P<0.01)。ICD 植込み症例の頻度は (1% vs. 5%, P=0.09) と CHART-2 群で高かった。CHART-1 研究から CHART-2 研究にかけて虚血性心不全症例では 3 年全死亡率(35% vs. 20%)と心不全入院率(41% vs. 23%)は共に有意な低下を認めた(全て P<0.01)。非虚血性心不全症例では 3 年全死亡率(28% vs. 22%, P=0.10)には有意差は認めないものの、心不全入院率(41% vs. 25%, P<0.01)は有意な低下を認めた。

【結論】我が国において 2000 年以降、EBM の浸透に伴い、重症心不全、特に虚血性心不全の予後が改善していることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：心サルコイドーシスにおける Propionibacterium Acnes 特異的モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的診断の有用性に関する検討

お名前・ご施設名：浅川直也、野口圭士、神谷究、吉谷敬、榊原守、
松島将士、絹川真太郎、筒井裕之
北海道大学 循環器内科

【背景】心サルコイドーシスは、サルコイドーシスの死因として最も頻度の高い重要な病変であり、ステロイド治療を含めた治療方針を決定するため、他の心筋疾患との鑑別を迅速に行うことが重要である。しかし、心サルコイドーシスは心筋内において、病変が散在性に存在するため、心内膜心筋生検(EMB)での組織学的診断率は低いのが現状である。近年、Propionibacterium acnes (P. acnes)への感染、免疫反応がサルコイドーシスの原因として提唱されている。本研究では EMB を用いて、心サルコイドーシスとその他の心疾患における P. acnes 特異的モノクローナル(PAB)抗体の陽性率を比較した。

【方法と結果】対象は2001年1月1日以降に当院に入院し、臨床的かつ他臓器を含めた組織学的に心サルコイドーシスと診断された9名(59.2 ± 14.7歳, 男性4人)、その他の心疾患のため EMB を必要とした対照群9名(51.2 ± 15.3歳, 男性8人)とした。心サルコイドーシスの診断は、サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き(2006 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会)を参考にした。心サルコイドーシス群では H-E 染色にて非乾酪性肉芽腫は2例で検出され、両症例で肉芽腫内に PAB 抗体陽性所見を認めた。さらに、心筋細胞内の PAB 抗体陽性所見は対照群と比較して心サルコイドーシス群で有意に高値であった(89% vs. 22%, p=0.015)。

【結論】PAB 抗体は心サルコイドーシスの補助的な組織学的診断に有用となる可能性がある。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： 小児心筋症における原因遺伝子変異の探索

お名前・ご施設名： 木村彰方、林丈晴

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野

我々は肥大型心筋症（HCM）、拘束型心筋症（RCM）、拡張型心筋症（DCM）の原因遺伝子探索を行い、これまでに多くの原因遺伝子変異を同定して来た。ことに HCM については、成人症例を中心に実施した変異検索により、明らかな家族歴を有する家族性 HCM（n=282）の46.8%、家族歴がないもしくは明らかでない孤発性 HCM（n=100）の14.0%に、ミオシン重鎖（MYH7）、ミオシン結合蛋白 C（MYBPC3）、トロポニン T（TNNT2）などのサルコメア収縮要素遺伝子に変異があること、2つ以上の変異を有する重複変異例が家族性 HCM の 2.7%であることを報告しているが、小児症例についての遺伝子変異パターンは不明であった。そこで、15歳以下で発症した小児心筋症発端患者として、HCM 患者（n=30、うち孤発性 18 例）、RCM 患者（n=5、うち孤発性 4 例）、DCM 患者（n=5、うち孤発性 2 例）で変異検索を実施したところ、家族性 HCM の 83.3%、孤発性 HCM の 72.2%、孤発性 RCM の 100%、家族性 DCM の 66.7%、孤発性 DCM の 50% に、主にサルコメア収縮要素遺伝子に病因変異が見出された。また、家系解析を行ったところ、孤発性 HCM の 16.7%が重複変異、33.3%が患者に初めて生じた新生変異、孤発性 RCM の 66.7%が新生変異と考えられた。また、両親のいずれかに変異があるものの発症していない見かけ上の孤発例は、孤発性 HCM の 22.2%、孤発性 RCM の 33.3%、孤発性 DCM の 50%であった。以上より、小児心筋症では家族性、孤発性に関わらず変異陽性率が高く、重複変異や新生変異が多いことから、遺伝子変異検索の有用性が示された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： 自治医科大学病院入院心不全症例の趨勢・傾向と
肥大型・拡張型心筋症の実態把握

お名前・ご施設名： 今井靖、荻尾七臣、永井良三
自治医科大学

自治医科大学附属病院は主に栃木県南部、茨城県西部を医療圏とし地域医療の要として機能する基幹病院である。循環器内科入院が 50-60 床程度であるが在院日数は平均 7 日で全国的にみても回転が速く、しかもその半数が急性心筋梗塞、急性心不全といった急性疾患の緊急入院が占めており、地域における中核機関医療機関の要としての任を果たしている。

これらの急性心不全、およびその慢性化した心不全について現在集計を行っており、その臨床的重症度について評価するとともに、利尿ペプチド・強心薬・ジギタリス、心保護薬、利尿剤など薬剤毎に急性期管理の転帰・慢性期予後がどのように影響を受けるか現在調査中である。またこれらの入院症例の中には、肥大型心筋症、拡張型心筋症に代表される心筋症が多く含まれる。あわせてその心筋症の評価には最近、心臓 MRI による心筋評価を積極的に実施しており、特に拡張型心筋症の心サルコイドーシス、心筋炎などとの鑑別を行いつつデータを蓄積しつつある。

心筋症および心不全を来す種々の心疾患においては心室頻拍、心室細動といったハイリスク心室不整脈を伴うことも稀ではなく、適応があれば植え込み型除細動器 ICD, 心臓再同期療法 CRT などが植え込まれており、当院は栃木県下では 2 つある大学病院のみがそれらの植え込みを実施している状況にあり、その植え込み・管理についても自治医大ではデータが集積しやすい環境にある。すでに本邦で植え込みの認可を受けて 10 年近く経過しており、心筋症・心不全における ICD, CRT 治療のイベント発生率、また CRT 治療の有効性について検討を加えたい。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：FDG-PET 陽性の心サルコイドーシス患者における尿中
8-hydroxy-2'-deoxyguanosine の予後予測因子としての有効性に
する検討

お名前・ご施設名：小林 茂樹・矢野 雅文

山口大学大学院医学系研究科 器管病態内科学

【背景】心サルコイドーシスは、心不全、房室ブロック、心室頻拍・心室細動の合併により、予後不良と考えられている。最近、我々は、心サルコイドーシスの患者において、酸化ストレスマーカーである尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)は、心サルコイドーシスの患者の活動性を良く反映することを報告した。【目的】尿中 8-OHdG が、心サルコイドーシス患者の予後予測因子となりうるかどうかについて検討した。【方法】心サルコイドーシス診断基準(2006年改訂版)により心サルコイドーシスと診断され入院となった30症例を対象に、尿中 8-OHdG をはじめ心機能・腎機能・炎症マーカーを入院時に計測し、心血管死の有無を平均4年前向きに観察した。【結果】FDG-PET 陰性群(n=10)に対し、陽性群(n=20)は有意に予後不良であった。後者のうち、死亡群(n=7)では、生存群(n=13)と比較して、尿中 8-OHdG は有意に高値であった。ROC 解析では、尿中 8-OHdG のカットオフ値は 19.1(ng/mg Cr)であり、尿中 8-OHdG >19.1 群は尿中 8-OHdG <19.1 群に対し、有意に心血管死のリスクが高値であった。【結論】FDG-PET 陽性の心サルコイドーシスの患者において、尿中 8-OHdG は予後予測因子として有用であることが示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：ラミン A/C 遺伝子関連心筋症における遺伝子型と心臓
表現型の関連

お名前・ご施設名：張田 健志、西内 英、牧山 武、木村 剛
京都大学大学院医学研究科 循環器内科学

背景: ラミン A/C 遺伝子(LMNA)は、核膜の裏打ちタンパクであるラミン A、C をコードし、本遺伝子異常により心臓伝導障害(CCD)を合併した拡張型心筋症(DCM)が引き起こされる。しかし、左室機能の低下等の表現型に関しては家系により異なる。

目的: LMNA 変異キャリアにおける遺伝子型と心臓表現型の関連性について明らかにすること。

方法、結果: 遺伝子解析にて診断した LMNA 関連心筋症 29 家系の発端者について検討した。心症状としては 18 例に DCM、25 例に CCD、16 例に VT/VF、13 名に AF を認めた。non-missense 変異を 18 例(62%)に認め(4 nonsense, 12 deletion, 1 insertion, 1 splicing error)、missense 変異を 11 例(38%)に認めた。DCM 発症者は、non-missense 変異群にて 78%(14/18)と missense 変異群(36%(4/11))に比べて有意に多かった。心臓突然死の家族歴や他の心臓表現型については 2 群間では差を認めなかった。29 例の発端者に加え、LMNA 変異を持つ血縁者 27 例も加えた 56 例にて心臓表現型の発症時期を解析した。CCD の発症年齢は 2 群間で差を認めなかったが、DCM は non-missense 変異群で有意に若年で発症していた。(logrank test $p=0.014$; HR=3.59; 95%CI 1.27 to 12.8)

結論: LMNA 関連心筋症において、non-missense 変異は DCM 早期発症のリスクファクターであると考えられた。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル：拡張型心筋症の間質病変-T1マッピングによるびまん性心筋線維化の定量評価

お名前・ご施設名：中森史朗¹⁾ 土肥 薫¹⁾ 伊藤正明¹⁾、石田正樹²⁾ 後藤義崇²⁾、佐久間 肇^{2、4)} 今中恭子^{3)、4)}

三重大学大学院医学系研究科 1)循環器腎臓内科学、2)放射線医学、3)修復再生病理学、4)三重大学マトリックスバイオロジー研究センター

【目的】

拡張型心筋症患者において、Modified look-locker Inversion Recovery (MOLL)法によるT1マッピングで計測した造影前後のT1緩和時間と右室中隔心筋生検より得られた病理組織標本によるびまん性心筋線維化を比較すること。

【方法】

3テスラMRI装置を用いて、シネMRI、遅延造影MRI、造影前後T1マッピングを撮影した拡張型心筋症患者20名を対象に、短軸スライス(中央部)心室中隔での造影前T1値、造影前後T1値より算出された細胞外分画と心筋シリウスレッド染色像での心筋線維化率を比較した。

【結果】

非虚血性遅延造影を認める症例では、認めない症例と比較して有意に心筋線維化率が高値(26±18vs.13±8%, p<0.05)であったが、両群間での心筋線維化率には大幅な重なり合いを認めた。造影前後T1値より算出された細胞外分画、造影前T1値ともに心筋線維化率と中等度以上の良好な相関を認めた(r²=0.51, 0.46, p<0.05)。

【結論】

造影前T1緩和時間は、病理組織学的心筋線維化率と良好な相関を認めた。拡張型心筋症において、造影前T1マッピングによりガドリニウム造影剤を使用することなくびまん性心筋線維化の定量評価できる可能性が示唆された。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
特発性心筋症に関する調査研究
2014年度 総会・研究報告会 抄録

タイトル： FGF23/Klotho 系と心臓拡張能の関連についての検討

名前・施設名： 寺崎 文生、石坂 信和
大阪医科大学

FGF23 は骨から産生されるホルモンであり、尿細管からのリンの再吸収を抑制することで血清のリンを低下させる働きを有している。また、この FGF23 の腎における作用発現には、FGFR-1c への結合とともに、共受容体として Klotho が必要であると考えられている。われわれは、循環器症例において、FGF23 値の高値が、心筋重量高値や左室駆出率の低値と関連していることを報告した。今回われわれは、左室駆出率の保たれた症例を対象として、左室拡張能と血中 FGF23/ α -Klotho 濃度の関連を検討した。

洞調律で左室駆出率が 50%以上、かつ検討に必要なデータを完備している非透析症例、269 例を対象とした。拡張能は、血漿 BNP、左室重量係数に加え、血流波形および組織ドプラから得られた、E/e'、E/A、DcT などのデータをもとに総合的に判断した。拡張能障害を有する症例の α -Klotho 値は 252pg/mL と、拡張能が保たれている症例の 390pg/mL より有意に低値であった。また、多変量線形回帰分析において、Log(α -Klotho)は log(BNP)および log(E/e')との間に年齢、性別、血圧とは独立した負の関連を有していた。「拡張能障害」を従属変数とした、多変量ロジスティック回帰分析においても、Log(α -Klotho)は、オッズ比 0.50 (95%CI 0.31-0.81、P<0.01 per 1 SD)と拡張能障害に対する有意な独立した負のプレディクタであった。一方、FGF23 は、拡張能障害との間に独立した関連を有していなかった。血中 α -Klotho 低値は、心収縮能の保たれた症例において、拡張機能障害と関連している可能性が示唆された。

平成27年度

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「特発性心筋症に関する調査研究」 演題一覧

（2015年7月4日 第一回日本心筋症研究会 東京）

- S-1-3** 心サルコイドーシスの新たな酸化ストレスマーカー（尿中 8OHdG）の臨床的有効性に関する検討
小林 茂樹（山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学）
- Y-4** Impaired Respiratory Function in MELAS-Induced Pluripotent Stem Cells with High Heteroplasmy Level
小平 真幸（慶應義塾大学医学部 循環器内科）
- O-1-2** 遺伝子組み換え BCG システムを用いた新たな慢性心筋炎マウスモデルの確立
田尻 和子（筑波大学 医学医療系 循環器内科）
- O-2-1** 心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討
義久 精臣（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）
- O-2-5** 心サルコイドーシス患者における P.acnes 特異的モノクローナル抗体の陽性率に関する検討
浅川 直也（北海道大学 循環器内科）
- P-1-2** 心臓 MRI 用いた心サルコイドーシス早期診断における有用性
國本 聡（日本大学 医学部内科学系 循環器内科学分野）
- P-3-1** 血清 FGF19 と心臓リモデリングの関連
森田 英晃（大阪医科大学 循環器内科）
- P-3-4** 心筋症患者での High Mobility Group Box 1 (HMGB1) 発現とその意義に関する検討
木下 大資（山形大学医学部 内科学第一講座）
- P-3-5** 心サルコイドーシスの肉芽腫病変とリンパ管分布の特徴
松山 高明（国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科）
- P-4-3** 心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的な作用
井上 康憲（東京慈恵会医科大学付属病院 循環器内科）
- P-6-1** 慢性腎臓病を合併した慢性心不全患者への経口吸着薬 AST-120 投与の効果の検討
北風 政史（国立循環器病研究センター 心臓血管内科）
- P-13-2** 左室流出路狭窄を伴う心肥大を呈した E66Q 変異による心ファブリー病の姉妹例
及川 雅啓（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）

平成27年度

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「特発性心筋症に関する調査研究」 演題一覧

（2015年7月4日 第一回日本心筋症研究会 東京）

- S-1-3** 心サルコイドーシスの新たな酸化ストレスマーカー（尿中 8OHdG）の臨床的有効性に関する検討
小林 茂樹（山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学）
- Y-4** Impaired Respiratory Function in MELAS-Induced Pluripotent Stem Cells with High Heteroplasmy Level
小平 真幸（慶應義塾大学医学部 循環器内科）
- O-1-2** 遺伝子組み換え BCG システムを用いた新たな慢性心筋炎マウスモデルの確立
田尻 和子（筑波大学 医学医療系 循環器内科）
- O-2-1** 心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討
義久 精臣（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）
- O-2-5** 心サルコイドーシス患者における P.acnes 特異的モノクローナル抗体の陽性率に関する検討
浅川 直也（北海道大学 循環器内科）
- P-1-2** 心臓 MRI 用いた心サルコイドーシス早期診断における有用性
國本 聡（日本大学 医学部内科学系 循環器内科学分野）
- P-3-1** 血清 FGF19 と心臓リモデリングの関連
森田 英晃（大阪医科大学 循環器内科）
- P-3-4** 心筋症患者での High Mobility Group Box 1 (HMGB1) 発現とその意義に関する検討
木下 大資（山形大学医学部 内科学第一講座）
- P-3-5** 心サルコイドーシスの肉芽腫病変とリンパ管分布の特徴
松山 高明（国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科）
- P-4-3** 心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的作用
井上 康憲（東京慈恵会医科大学付属病院 循環器内科）
- P-6-1** 慢性腎臓病を合併した慢性心不全患者への経口吸着薬 AST-120 投与の効果の検討
北風 政史（国立循環器病研究センター 心臓血管内科）
- P-13-2** 左室流出路狭窄を伴う心肥大を呈した E66Q 変異による心ファブリー病の姉妹例
及川 雅啓（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「特発性心筋症に関する調査研究」 演題一覧

- S-1-3** 心サルコイドーシスの新たな酸化ストレスマーカー（尿中 8OHdG）の臨床的有効性に関する検討
小林 茂樹（山口大学大学院 医学系研究科 器官病態内科学）
- Y-4** Impaired Respiratory Function in MELAS-Induced Pluripotent Stem Cells with High Heteroplasmy Level
小平 真幸（慶應義塾大学医学部 循環器内科）
- O-1-2** 遺伝子組み換え BCG システムを用いた新たな慢性心筋炎マウスモデルの確立
田尻 和子（筑波大学 医学医療系 循環器内科）
- O-2-1** 心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討
義久 精臣（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）
- O-2-5** 心サルコイドーシス患者における P.acnes 特異的モノクローナル抗体の陽性率に関する検討
浅川 直也（北海道大学 循環器内科）
- P-1-2** 心臓 MRI 用いた心サルコイドーシス早期診断における有用性
國本 聡（日本大学 医学部内科学系 循環器内科学分野）
- P-3-1** 血清 FGF19 と心臓リモデリングの関連
森田 英晃（大阪医科大学 循環器内科）
- P-3-4** 心筋症患者での High Mobility Group Box 1 (HMGB1) 発現とその意義に関する検討
木下 大資（山形大学医学部 内科学第一講座）
- P-3-5** 心サルコイドーシスの肉芽腫病変とリンパ管分布の特徴
松山 高明（国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科）
- P-4-3** 心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的作用
井上 康憲（東京慈恵会医科大学附属病院 循環器内科）
- P-6-1** 慢性腎臓病を合併した慢性心不全患者への経口吸着薬 AST-120 投与の効果の検討
北風 政史（国立循環器病研究センター 心臓血管内科）
- P-13-2** 左室流出路狭窄を伴う心肥大を呈した E66Q 変異による心ファブリー病の姉妹例
及川 雅啓（福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座）

1. 心サルコイドーシスの新たな酸化ストレスマーカー(尿中 8OHdG)の臨床的有効性に関する検討

小林茂樹、矢野雅文

山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学

【目的】心サルコイドーシス(CS)の活動性・ステロイド治療の効果判定・予後予測に尿8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8OHdG)が有用かどうかについて検討した。【方法】CSと診断した31症例を対象に、以下について検討した。1) 冠静脈洞、大動脈の血中8OHdG濃度と尿中8OHdG濃度を測定し、PETで活動性のあるCS患者と活動性のいないCS患者で比較検討した 2) 活動性のあるCS患者にステロイド治療を行い、治療前後の尿中8OHdG濃度および¹⁸F-FDG PETの変化が相関するかどうか 3)CS患者の心血管イベントを前向きに平均4年フォローアップした。【結果】1)活動性のあるCS患者は、活動性のないCS患者に比較して、血清の8OHdG濃度は大動脈よりも冠静脈洞で有意に高値であり、尿中8OHdGの濃度も有意に高値であった。2)ステロイド治療前後で、尿中8OHdGの変化と¹⁸F-FDG PETの変化は有意に相関した。3)尿中8OHdGは、多変量解析で独立した予後規定因子であった。【総括】尿中8OHdG濃度は、CSの活動性の評価・ステロイド治療の効果判定・予後評価に有用と思われた。

「本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである」

2. Impaired respiratory function in MELAS-induced pluripotent stem cells with high heteroplasmy level

小平真幸^{1,2}、湯浅慎介¹、畠山英之³、後藤雄一³、福田恵一¹

¹慶應義塾大学医学部循環器内科、²足利赤十字病院、³国立精神神経センター

Mitochondrial diseases are heterogeneous disorders, caused by mitochondrial dysfunction. Mitochondria are not regulated solely by nuclear genomic DNA but by mitochondrial DNA. It is difficult to develop effective therapy for mitochondrial disease because of lack of mitochondrial disease models. Mitochondrial myopathy, encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) is one of the major mitochondrial diseases. The aim of this study is to generate MELAS-specific induced pluripotent stem cells (iPSCs) and demonstrate that MELAS-iPSCs can be mitochondrial disease models. We successfully established iPSCs from the primary MELAS-fibroblasts carrying 77.7% of m.3243A>G heteroplasmy. MELAS-iPSC lines ranged from 3.6% to 99.4% of m.3243A>G heteroplasmy levels. The enzymatic activities of mitochondrial respiratory complexes indicated that MELAS-iPSC-derived fibroblasts with high heteroplasmy level showed the deficiency of complex I activity but MELAS-iPSC-derived fibroblasts with low heteroplasmy level showed normal complex I activity. Our data indicate that MELAS-iPSCs can be model for MELAS but we should carefully select MELAS-iPSCs in heteroplasmy levels and respiratory functions for mitochondrial disease modeling.

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである

3. 遺伝子組み換え BCG システムを用いた新たな慢性心筋炎マウスモデルの確立

田尻 和子¹、松尾 和浩²、保富 康宏³、青沼 和隆¹、今中 恭子⁴

¹筑波大学医学医療系循環器内科、²日本 BCG 研究所、

³医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター、⁴三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学

【目的】拡張型心筋症の心筋生検標本から炎症細胞浸潤がしばしば観察され、慢性心筋炎を基盤とする病態が示唆されている。既存の心筋炎モデルは拡張型心筋症への慢性炎症の関与を調べるには不向きであり、新たな慢性心筋炎モデル動物が必要とされている。BCG は生体内でマクロファージや樹状細胞に持続感染する細胞内寄生細菌であり、終生に渡り免疫反応が持続する。また BCG 自身が免疫反応を高めるアジュバント活性を持つ。そこで我々は、BCG に自己心筋ミオシン遺伝子を組み込んだ組換え BCG を用いて慢性自己免疫性心筋炎/拡張型心筋症モデルマウスの作成を試みた。

【方法と結果】心筋ミオシンエピトープ遺伝子を組み込んだ組換え BCG (rBCG-MyHC α) を作成し、マウスへ接種し、25 週目まで観察したところ、心筋組織中に持続性の炎症細胞浸潤と線維化の進行を認め、左室の拡大、壁運動の低下を認めた。心臓に浸潤する CD4⁺T 細胞を flow cytometry を用いて観察すると、長期間に渡って CD44^{high}CD62L^{low} エフェクター T 細胞が多数を占め、またそれらは IFN- γ や IL-17 を多く産生していた。

【考察】 rBCG-MyHC α 投与による心筋炎/心不全モデルマウスは心筋炎惹起性エフェクター T 細胞を長期間に渡って持続的に生み出し、慢性心筋炎を引き起こしている事が示唆された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

第1回心筋症研究会 演題

4. 心筋症における心筋生検有用性の相違に関する検討

義久精臣¹、鈴木聡¹、及川雅啓¹、小林淳¹、竹石恭知¹

¹福島県立医科大学 循環器・血液内科学講座

【目的】各種心筋症の診断における心筋生検の有用性の相違については明らかでない。【方法】心筋生検前後の診断の相違について検討した。【結果】拡張型心筋症疑い (D 群 143 例)、肥大型心筋症疑い (H 群 75 例)、その他心筋症疑い (C 群 160 例) の合計 378 例 (平均 56 歳、男性 234 例) を対象とした。各群における生検後の診断は以下の通りであった。D 群：拡張型心筋症に矛盾せず (113 例、79.0%)、サルコイドーシス (1 例、0.7%)、非特異的所見 (29 例、20.3%)、H 群：肥大型心筋症 (29 例、38.7%)、アミロイドーシス (3 例、4.0%)、Fabry 病 (2 例、2.7%)、非特異的所見 (41 例、54.7%)、C 群：アミロイドーシス (3 例、1.9%)、肥大型心筋症 (2 例、1.3%)、サルコイドーシス (2 例、1.3%)、Fabry 病 (2 例、1.3%)、非特異的所見 (151 例、94.4%)。生検前後の臨床診断一致率は D 群 (79.0%)、H 群 (29.0%)、C 群 (0%) であった。【考察】拡張型心筋症の診断における心筋生検の有用性は相対的に低い。一方、肥大型心筋症を疑う症例では心筋生検が特に有用である可能性が示唆された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

5. 心臓 MRI 用いた心サルコイドーシス早期診断における有用性

國本聡、山本顕介、中井俊子、奥村恭男、加藤真帆人、高山忠輝、廣高史、渡辺一郎、平山篤志

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

【目的】心臓サルコイドーシス(心サ症)は進行性の二次性心筋症のひとつであり、現在の診断基準に照らし確定診断が得られた段階では、すでに重症化していることがほとんどであり、その場合の予後は大変不良である。我々は伝導障害を呈する心サ症について、その早期診断における CMR の臨床的有用性を検討した。

【方法】高度房室ブロックの原因検索のため CMR を施行した症例を対象とし、CMR による心サ症の早期診断と、その診断に基づく早期治療の臨床的効果を前向きに調査した。

【結果】観察期間である 2009 年から 2013 年の総撮像数は 1487 症例であった。このうち高度房室ブロックの原因検索を目的に施行した対象症例は 66 例であり、遅延造影陽性症例は 13 例(20%)、CMR により心サ症と診断した症例は 9 例(14%)であった。うち 5 例に早期治療を行い 3 例(60%)でブロックの改善を認め、1 例においてはペースメーカー植込みを回避できた。

【考察】CMR は、伝導障害によって心サ症が疑われる症例に対する早期診断において有用であり、早期治療が可能となることで予後悪化を抑制できる可能性がある。

(本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである)

6. 血清 FGF19 と心臓リモデリングの関連

森田英晃、藤田修一、坂根和志、武田義弘、石坂信和

大阪医科大学 循環器内科

【目的】

FGF19 サブファミリーのなかで、FGF21 および FGF23 は心臓リモデリングと関連している可能性が示唆されている。今回われわれは、血清 FGF19 と心機能・心肥大の関連を検討した。

【方法】

循環器内科に入院となった男性 78 症例(平均年齢は 70.4 ± 9.4 歳)を対象とした。心エコーから左室駆出率(LVEF)、左室重量係数(LVMI)を求めた。FGF19、FGF23 は ELISA 法にて測定した。

【結果】

LVMI は、 $\log(\text{FGF23})$ ($R=0.30$)、 $\log(\text{FGF19})$ ($R=-0.29$)と、また、LVEF は $\log(\text{FGF23})$ ($R=-0.30$)と有意な相関を認めた。年齢、高血圧、 $\log(\text{eGFR})$ 、HOMA-IR、 $\log(\text{FGF19})$ 、 $\log(\text{FGF23})$ を独立変数、LVMI を従属変数とした多変量回帰分析では、 $\log(\text{FGF19})$ は、標準化 $\beta=-0.28$ ($p=0.10$)で LVMI と有意な関連を認めた。

【考察】

FGF19 はインスリン抵抗性、FGF23 と独立して心肥大と負の関連を有している。
本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

7. 心筋症患者での High Mobility Group Box 1 (HMGB1) 発現とその意義に関する検討

木下 大資¹、宍戸 哲郎¹、高橋 徹也¹、渡邊 哲¹、久保田 功¹

¹山形大学医学部 内科学第一講座

- ◆ 【目的】 HMGB1 は非ヒストン核蛋白であり、転写因子活性の調節や損傷 DNA の修復に関与する。我々は、神経体液性因子などの刺激により心筋細胞の HMGB1 の局在や発現が変化することを報告している。そこで、本研究では、心筋症の組織的進展度と HMGB1 の発現の変化を明らかにすることを目的とした。
- ◆ 【方法】 心筋症を疑い心筋生検を行った 32 例の心不全患者のうち、心筋症と診断した症例 27 例を心筋症群、心筋症ではないと診断した 5 例を Control として用いて HMGB1 の発現を検討した。また、組織的に中等度以上の変化を abnormal 群として軽度の群と比較を行った。
- ◆ 【結果】 心筋症群は Control に比較して BNP 高値、左室駆出率低値を呈していたが、年齢は有意差を認めなかった。免疫染色での HMGB1 陽性細胞数は Control に比較して心筋症群で有意に減少していた。組織的異常を認める群では、軽微な群に比べ、有意に HMGB1 陽性細胞の比率が低値であった。
- ◆ 【考察】 心筋症患者では、HMGB1 核内陽性細胞が優位に少なく、組織的傷害の程度と関連を認めた。核内 HMGB1 発現を維持することが、心筋症予防や治療のターゲットとなる可能性が示唆された。「本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである」

8. 心サルコイドーシスの肉芽腫病変とリンパ管分布の特徴

松山高明¹、岩上直嗣²、植田初江¹、草野研吾²

¹国立循環器病研究センター 臨床検査部 臨床病理科、

²国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 不整脈科

【目的】サルコイドーシスの肉芽腫性病変は肺門部リンパ節が好発部位であるように、リンパ管の分布に沿って形成される傾向が指摘されている。心サルコイドーシスの肉芽腫病変の局在も同様にリンパ管分布の関与が考えられる。これまで我々は、正常剖検心のリンパ管分布の組織学的解析を行い、心サルコイドーシスの主要な好発部位である心室中隔頂上部の His 束およびその周囲の線維輪部分にリンパ管が比較的豊富に分布していることを示した。今回、心サルコイドーシス症例で検討した。

【方法】心サルコイドーシスの剖検症例 3 例（女性 2 例）を用いて、肉芽腫性病変周囲のリンパ管分布を免疫染色（D2-40; podoplanin, DAKO, Japan）により観察した。

【結果】いずれの症例も多核巨細胞を含む肉芽腫の形成がみられた。多くの肉芽腫性病変の周囲には D2-40 が陽性の小管腔がみられ、肉芽腫とその周囲にはリンパ管が豊富であると思われた。また、肉芽腫が線維瘢痕化した部分でもリンパ管が残存したところがみられた。

【考察】リンパ管分布の特徴を把握することは、心サルコイドーシスの肉芽腫性病変の形成の機序を解明する一助になる可能性がある。

「本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである」

9. 心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的 作用

井上 康憲¹、川井 真¹、吉村 道博¹

¹東京慈恵会医科大学付属病院循環器内科

- ◆ 背景：心不全と糖尿病は、その進展過程でお互いが悪影響を及ぼしている。しかし、両者の同時期の関係についての報告は少ない。本研究では、ナトリウム利尿ペプチド (NP) とインスリン抵抗性(IR) の関連性を加味して心不全と糖尿病の関係を調べた。
- ◆ 方法：心臓カテーテル検査を行った 840 症例を用いて解析した。
- ◆ 結果：単回帰分析で HbA1c は心係数と負の相関関係にあったが、左心拡張末期圧 (LVEDP) とは有意な関係を認めなかった。寧ろ BNP と負の相関を示した。多変量解析では、HbA1c は LVEDP および BNP と有意な相関は示さなかった。HbA1c の上昇は、NP と IR の潜在的な負の関係で抑えられていると想定して次の多変量解析を行った。BNP は年齢、クレアチニン、LVEDP と正の相関を示し、男性、BMI そして HOMA-IR ($P<0.001$) と負の相関を示した。一方、HbA1c とは有意な関係は認めなかった。
- ◆ 考察：糖尿病と心不全は相互に悪化すると思われるが、NP の IR 改善作用は強く、その関係性は薄められている。(本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。)

10. 慢性腎臓病を合併した慢性心不全患者への 経口吸着薬 AST-120 投与の効果の検討

今津美樹¹、朝倉正紀¹、高濱博幸¹、浅沼博司²、舟田晃³、天木誠¹、菅野康夫¹、
大原貴裕¹、長谷川拓也¹、神崎秀明¹、盛田俊介⁴、安斉俊久¹、北風政史¹

(発表者：北風政史)

¹国立循環器病研究センター、²京都府立医科大学付属病院、

³金沢大学付属病院、⁴東邦大学医療センター 大森病院

【目的】尿毒症物質の一つであるインドキシル硫酸 (IS)は、腎疾患だけでなく心血管疾患の予後との関連も報告されているが、心血管疾患における尿毒症物質の影響については不明な点が多い。今回我々は、慢性心不全患者における IS の意義について検討した。

【方法】当院の CKD stage 3 以下の慢性心不全入院患者群 49 名と、有田町コホート研究から性別と eGFR のマッチングにより選出したコントロール群を比較した。次に外来通院中の CKD stage 3-5 の慢性心不全患者より、1 年間の経口吸着薬投与群、非投与群 (各々 8 名) を選出し投与前後を比較した。

【結果】心不全群では、コントロール群と比べ血漿 IS 値、拡張能の指標の一つである E/e' が高値であり、左室内径短縮率 (FS)は低値だった。次に、経口吸着薬の投与群では、投与後に血漿 IS 値、クレアチニン値、BNP 値が低下し、FS と E/e' は改善した。一方で非投与群では、これらの値は変化しなかった。

【考察】慢性心不全患者における経口吸着薬の投与では、腎機能だけでなく心臓の収縮能と拡張能が改善を認めた。経口吸着薬は拡張機能障害のある心不全の新たな治療薬となる可能性がある。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

11. 左室流出路狭窄を伴う心肥大を呈した E66Q 変異による心ファブリー病の姉妹例

及川雅啓¹、坂本信雄¹、小林淳¹、鈴木聡¹、義久精臣¹、八巻尚洋¹、中里和彦¹、鈴木均¹、齋藤修一¹、中野創²、竹石恭知¹

¹福島県立医科大学循環器・血液内科学講座、²弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座

症例は 66 歳女性。胸部不快感を主訴に近医受診し閉塞性肥大型心筋症疑いにて当院紹介となった。心エコーでは両室肥大と 60 mmHg の圧較差を伴う左室流出路狭窄を認め、心筋生検にて心筋細胞の空胞化と PAS 染色陽性の沈着物、電子顕微鏡検査にて Zebra body が確認された。α GLA 活性は正常範囲であり、遺伝子解析において E66Q 変異が同定された。皮疹、腎機能障害など他臓器の所見は認められないため、心ファブリー病と診断した。本症例の妹も 50 歳時より左室肥大と約 100mmHg の圧較差を伴う左室流出路狭窄を認め、閉塞性肥大型心筋症とされていたが、姉の診断をきっかけに遺伝子解析を行ったところ E66Q 変異を認め、心ファブリー病と診断した。現在 E66Q 変異の病因性については議論があり、治療を必要としない症例も多いとされるが、本例のように E66Q 変異を持ち、α GLA 活性低下が認められないにも関わらず、心ファブリー病を発症する場合もあり、E66Q 変異が心臓にもたらす影響を考察する上で興味深い症例と考えられた。尚、本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施した。

**平成28年度 厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業【難治性疾患政策研究事業】
「特発性心筋症に関する調査研究」演題一覧
2016年5月14日 第二回日本心筋症研究会 長野県松本市**

苗字	名前	所属	演題タイトル	プログラム番号	発表日	セッション時間	発表形式	セッション名	会場
石原	里美	大阪大学大学院 医学研究科 循環器内科/ 奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科	心筋症が疑われた症例の最終診断名とそお臨床的特徴	Y-6	5月14日(土)	9:10-10:40	口演発表	YIA	オープンスタジオ
松島	将士	北海道大学 大学院医学研究科 循環病態内科学	わが国の拡張相肥大型心筋症を対象として多施設登録観察研究	O-1-1	5月14日(土)	10:50-12:20	口演発表	会長推薦演題①	オープンスタジオ
中嶋	安曜	国立循環器病センター 心臓血管内科	拡張相肥大型心筋症の病理組織における予後予測因子の検討	O-1-2	5月14日(土)	10:50-12:20	口演発表	会長推薦演題①	オープンスタジオ
林	丈晴	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子病態	若年、小児発症の肥大型及び拘束型心筋症の原因遺伝子解析	O-1-3	5月14日(土)	10:50-12:20	口演発表	会長推薦演題①	オープンスタジオ
寺本	了太	金沢大学大学院 臓器機能制御学 循環器内科	次世代シーケンスによる候補遺伝子パネルを用いた肥大型心筋症	O-1-4	5月14日(土)	10:50-12:20	口演発表	会長推薦演題①	オープンスタジオ
渡邊	綾	東京大学医学部附属病院 循環器内科	定常流植込型左室補助装置患者における血管内皮機能の評価-機	O-2-5	5月14日(土)	14:40-16:10	口演発表	会長推薦演題②	オープンスタジオ
大森	拓	三重大学病院 循環器・腎臓内科学	肺高血圧症剖検例に見られた特殊な炎症性心筋間質病変	P-8-6	5月14日(土)	13:40-14:30	ポスター発表	心不全・その他	ポスター会場
小林	茂樹	山口大学大学院医学研究科 器官病態内科学	タコブト型心筋症の一過性の心筋障害には心筋内酸化ストレスが関	P-10-4	5月14日(土)	13:40-14:30	ポスター発表	たこつぼ型心筋症	ポスター会場
木村	泰三	筑波大学 循環器内科	心不全の進行を修飾する炎症の制御因子	P-11-3	5月14日(土)	13:40-14:30	ポスター発表	バイオマーカー	ポスター会場
東口	浩弘	東京大学医学部附属病院 循環器内科	低炭水化物高脂肪食は拡張型心筋症の心機能低下を抑制する	O-2-1	5月14日(土)	14:40-16:10	口演発表	会長推薦演題②	オープンスタジオ
澤村	昭典	名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科	非虚血性拡張型心筋症における腹部臓器障害早期診断指標としてのコレステロール代謝マーカーの意義	O-2-3	5月14日(土)	14:40-16:10	口演発表	会長推薦演題②	オープンスタジオ
小西	正則	東京医科歯科大学大学院 医歯薬総合研究科 循環制御内科学	急性心筋炎における細胞性免疫を標的とした新規非侵襲的診断法	O-2-4	5月14日(土)	14:40-16:10	口演発表	会長推薦演題②	オープンスタジオ
馬詰	武	北海道大学大学院 産科生殖医学	バイオマーカーによる周産期心筋症早期発見の新しいスクリーニング法の可能性	P-1-5	5月14日(土)	13:4-14:30	ポスター発表	二次性心筋症	ポスター会場
及川	雅啓	福島県立大学 循環器・血液内科学講座	左室E/E'とE/Aの積は非虚血性心筋症の予後予測因子となる	P-3-3	5月14日(土)	13:4-14:30	ポスター発表	画像評価	ポスター会場
高橋	徹也	山形大学医学部 循環・呼吸・腎臓内科学分野	DCMIにおける肝線維化スコアリングシステムを用いた心肝連関の検討	P-11-4	5月14日(土)	13:4-14:30	ポスター発表	バイオマーカー	ポスター会場
木下	浩司	東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科	急性心不全の血漿BNP濃度に対する肥満の抑制効果について: 分散構造分析を用いた検討	P-11-5	5月14日(土)	13:4-14:30	ポスター発表	バイオマーカー	ポスター会場

心筋症が疑われた症例の最終診断名とその臨床的特徴

石原里美^{1,2}、大谷朋仁¹、木岡秀隆¹、塚本泰正¹、中本敬¹、中村憲史¹、千村美里¹、山口修¹、齋藤能彦²、坂田泰史¹

¹大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

²奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科

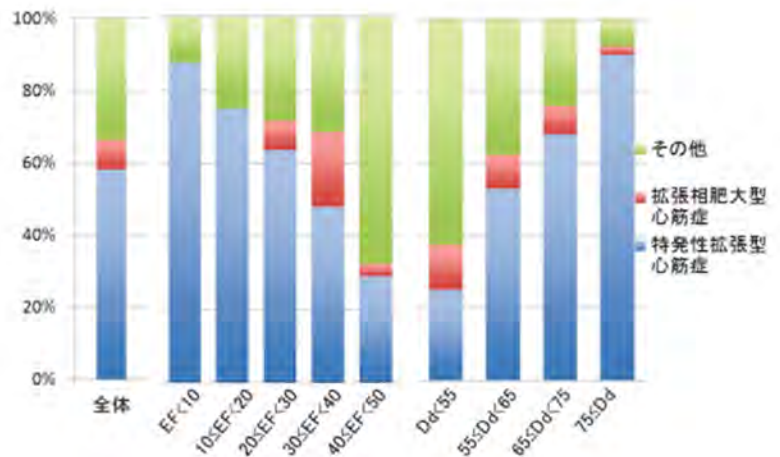
【目的】形態的に心筋症が疑われた症例の精査後診断名と臨床的特徴を検討。

【方法】対象は2011年1月から5年間に当院で入院精査し、弁膜症と冠動脈疾患が否定された左室駆出率(EF) < 50%の連続215例。

【結果】心筋生検などの精査後診断は、特発性拡張型心筋症(DCM)が58%、拡張相肥大大型心筋症が8%、心サルコイドーシス、心筋炎、薬剤性心筋症などのその他疾患が34%であった。診断名ごとで、BNP値に差はなかったが、DCMではEFが低く、左室径(Dd)が大きく、EF40%台やDd55mm未満でDCMの割合が特に少なかった(図)。

【考察】EF低下やDd拡大が高度でない例では特に二次性心筋症の十分な精査が重要と考えられた。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」の個別研究として実施した。



本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

わが国の拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究

松島将士¹、絹川真太郎¹、北風政史²、福田恵一³、竹石恭知⁴、下川宏明⁵、斎藤能彦⁶、
筒井裕之¹

¹北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学、²国立循環器病研究センター臨床研究部循環器内科学、³慶應義塾大学医学部循環器内科、⁴福島県立医科大学医学部循環器血液内科学講座、⁵東北大学大学院医学研究科循環器内科学分野、⁶奈良県立医科大第一内科循環器内科学

【目的】多施設登録観察研究によりわが国における拡張相肥大型心筋症（dHCM）の実態を解明することを目的とする。

【方法】2015年4月から2015年12月に厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」班の6施設において登録されたdHCMの初診時および経時的データおよび登録時のデータを解析した。

【結果】32例が登録され、登録時の年齢は 57.3 ± 18.5 歳、男性は18例（56%）であった。肥大型心筋症（HCM）診断時の年齢は 42.8 ± 17.6 歳で、発症から 6.6 ± 8.8 年経過し、dHCM移行時の年齢は 54.9 ± 15.2 歳で、発症から 18.0 ± 12.5 年、HCM診断から 11.3 ± 7.9 年経過していた。HCM診断時、dHCM移行時、登録時の左室拡張末期径は 46.4 ± 10.1 mm、 54.5 ± 7.1 mm、 56.9 ± 6.9 mm、左室駆出率は $66.1 \pm 14.5\%$ 、 $45.5 \pm 8.3\%$ 、 $36.2 \pm 10.0\%$ 、心室中隔壁厚は 20.0 ± 6.5 mm、 15.8 ± 4.6 mm、 12.7 ± 3.7 mmであった。登録時NYHA分類Ⅲ/Ⅳが31%をしめ、BNP 632 ± 493 pg/mlであった。内服薬がレニンアンジオテンシン系阻害薬76.1%、 β 遮断薬93.8%、ループ利尿薬71.0%、アミオダロン44.8%であった。また、植え込み型除細動器植え込み34.4%、両室ペーシング機能付き植え込み型除細動器植え込み28.1%であった。登録時に心不全入院歴を62.5%に認めた。

【考察】dHCMはHCMから約10年で緩徐進行し、心不全を含む心血管イベントによる入院の頻度が高かった。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」およびAMED「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究」によって行われた研究である。

拡張相肥大型心筋症の病理組織像における予後予測因子の検討

中嶋安曜¹、菅野康夫¹、中嶋絢子²、大郷恵子²、神崎秀明¹、池田善彦²、植田初江²、安斉俊久¹

¹国立循環器病研究センター 心臓血管内科、²国立循環器病研究センター 病理部

【目的】

拡張相肥大型心筋症 (d-HCM) は肥大型心筋症の 3-6% に生じる予後不良な亜型であるが、病理組織像と予後との関連は明らかではない。今回、d-HCM 症例の心筋生検標本を用いて、病理組織像と予後との関連を検討した。

【方法】

当施設で診断した d-HCM で、2000-2014 年に心筋生検を施行した 31 例の臨床データおよび心筋生検標本を解析した。線維化は Masson trichrome 染色標本を画像処理し、Collagen area 面積を評価した。

【結果】

診断時の平均年齢は 56 ± 15 歳、女性 7 例だった。病理組織像では 24 症例で線維化を認め、26 例で配列異常を呈していた。4 \pm 4 年の経過中に 13 例 (42%) に死亡・心移植・致死的不整脈のイベントを認め、高度な線維化 (Collagen area > 20%) を伴う症例では、有意にイベントが多かった ($p=0.02$)。

【考察】

高度な線維化を有する群で d-HCM の予後は不良であり、病理組織において線維化を定量的に評価することで、予後予測が可能であることが示唆された。

なお本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

若年、小児発症の肥大型及び拘束型心筋症の原因遺伝子解析

林 丈晴¹ 谷本幸介² 木村彰方¹

東京医科歯科大学難治疾患研究所 ¹分子病態、²ゲノム解析室

【目的】肥大型心筋症(HCM)と拘束型心筋症(RCM)はともに心室の拡張障害を主徴とし、とくにHCMは若年の心臓突然死の主たる原因疾患である。これまで、若年、小児発症の日本人のHCMやRCMについて体系的な遺伝子解析研究はほとんど報告されていない。

【方法】全国多施設より収集された16歳未満発症のHCM発端者48例(家族性:FHCM 18例、孤発性:SHCM 30例)またRCM 7例(家族性:FRCM 3例、孤発性:SRCM 4例)の末梢血ゲノムDNAを用いて、これまで心筋症の原因として報告されている67種の遺伝子についてIon-torrent systemによる変異解析を行った。健常者データベースを用いた変異の抽出、サンガー法による確認を行い、*in-silico*変異機能変化予測、同一家系内での変異解析を行い、病因変異を確定した。

【結果】FHCMの14例(78%)、SHCMの23例(77%)に、FRCMでは1例(33%)、SRCMの3例(75%)にサルコメアをコードする遺伝子を中心に病因変異を同定した。FHCM、SHCMに*LAMP2*変異が1例ずつ、SHCMに新たに*DES*の変異を認めた。サルコメア変異陽性例では、FHCMに比べSHCMで発症年齢が低い傾向にあった。

【考察】若年、小児HCM及びRCMでは家族例、孤発例共にサルコメア構成遺伝子を中心に高率に変異が同定され、原因遺伝子解析の有用性が示された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

次世代シーケンスによる候補遺伝子パネルを用いた肥大型心筋症の原因遺伝子解析

寺本了太¹、藤野陽¹、多田隼人¹、今野哲雄¹、林研至¹、川尻剛照¹、山岸正和¹

¹金沢大学大学院 臓器機能制御学 循環器内科

【目的】特定のサルコメア蛋白遺伝子変異を有する肥大型心筋症(HCM)は原因遺伝子変異を認めないHCMと比較して予後が不良である可能性が示唆されている。さらに、複合ヘテロ接合体変異は小型魚類モデルにおいてより重篤な表現型を示すことが明らかにされている。本研究では次世代シーケンス(NGS)による網羅的原因遺伝子解析の有効性について検討した。

【方法】HCM22例に対して関連21遺伝子を搭載したカスタムパネルを用いてNGSによる遺伝子解析を行った。独自のフィルタリング法を用いて、有意な候補遺伝子の絞り込み解析を行った。

【結果】症例(n=22、家族性12例、孤発性10例)から得られた変異(n=2096)に対して良性既報変異及び出現頻度が1%以上の変異を除外し、変異悪性度スコアを統合したCombined Annotation Dependent Depletion scoreを用い、低悪性度と判断される変異を除外した。12例(54%) (家族性10例、孤発性2例)において原因遺伝子変異を特定し、内5つは新規変異であった。2例(9%)で重複遺伝子変異を認めた。

【考察】NGSによるHCM原因遺伝子パネル解析は、特に家族性症例において高い診断率を認めた。今後は大規模コホートでの解析を行い、遺伝子変異情報の臨床への付加価値を検証する必要がある。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

定常流植込型左室補助装置装着患者における血管内皮機能の評価 - 機種による比較 -

渡邊 綾¹、網谷 英介¹、今村 輝彦¹、波多野 将¹、大関 敦子¹、遠藤 美代子²、
加賀美 幸江²、根本 真理子²、赤澤 宏¹、渡辺 昌文¹、
木下 修³、縄田 寛³、小野 稔³、絹川 弘一郎⁴、小室 一成¹

¹ 東京大学医学部附属病院循環器内科、² 東京大学医学部附属病院臓器移植医療部、
³ 東京大学医学部附属病院心臓外科、⁴ 富山大学医学部第二内科

【目的】 心筋症をはじめとする重症心不全患者の治療法として、心移植件数は以前に比べ増加しているものの依然として深刻なドナー不足の状態であり、Bridge to Transplant のみならず Destination Therapy としての左室補助装置 (LVAD) の需要は高まり装着期間も長期化している。合併症の少なさや患者 QOL の改善の観点から定常流植込型 LVAD (CF-LVAD) が主流となっている。同じ定常流であっても遠心ポンプと軸流ポンプとでは装置の大きさ、ポンプ回転数、血圧の変化に対する流量の変化など異なる点が多いが、それらが全身に与える影響について詳細な評価はなされていない。我々は血管内皮機能のひとつである血流依存性血管拡張反応 (FMD) を測定することで、CF-LVAD が血管内皮に与える影響を比較検討した。

【方法】 2011年4月から2015年5月までに東京大学医学部附属病院でLVADを装着した53名(男性43名、平均年齢37.1歳)の患者について、術後5週の時点でのFMDを測定した。装着したLVADはEVAHEART®(EVA)19名、DuraHeart®(Dura)14名およびHeartMateII®(HMII)20名の3機種であった。FMDの測定は上腕で行い、解放後60秒前後での最大血管径を用いて算出した。また各検査値はFMD測定時と同じ回転数での値でFMD測定から至近の値を使用した。

【結果】 他2機種と比較してHMIIでは有意にFMDが高かった(EVA 5.65±2.79%、Dura 6.09±3.96%、HMII 9.28±2.85%、EVA/HMII:p<0.01、Dura/HMII:p<0.05)。年齢や喫煙歴はFMDとの相関が高かったが、年齢、性別、喫煙歴等、FMDに影響を与える可能性のある因子の影響を除いても、LVAD機種が最も強い独立した因子であることがわかった。

【考察】 HMIIは軸流ポンプであるため、他2機種と比較して小型であり低侵襲である。これを反映してHMII装着患者ではCRPやBNPが有意に低かったことから、患者への侵襲の違いがFMDに影響した可能性が示唆された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである

肺高血圧症剖検例に見られた特殊な炎症性心筋間質病変

大森拓¹、土肥薫¹、松田明正¹、萩原義人¹、栗田泰郎¹、藤本直紀¹、
藤井英太郎¹、山田典一¹、伊藤正明¹、今中 恭子²

¹三重大学 循環器・腎臓内科学、²修復再生病理学

生来健康であった43歳女性。特発性肺動脈性肺高血圧症の診断でシルデナフィルを導入後も息切れ症状の改善が得られず当院へ紹介された。高度の肺高血圧の状態に対しアンプリセンタンを導入、その4か月後にエポプロステノール持続静注も開始した。当院入院時の胸部CTで肺静脈閉塞性疾患もしくは肺毛細血管腫症(PCH)も否定できない所見を認めていたが、肺水腫を起こすことなく推移した。その後エポプロステノールを漸増させたがWHO機能分類Ⅲ-Ⅳで推移し血行動態の改善も乏しく、肺移植適応評価のため他院へ紹介した矢先、急性肺炎による呼吸不全増悪のため当院へ緊急入院した。加療により一時的に炎症反応の低下が得られたが、入院13日目の朝、診断から4年後に突然呼吸不全が増悪し、心肺停止となった。剖検では、肺組織にはPCHを示唆する毛細血管の増生が確認され、心筋組織には間質に強い浮腫と多彩な炎症細胞浸潤、微小血管の破壊像が見られたが、心筋細胞の融解・壊死はほとんど見られなかった。

本症例は臨床的にはPCHの自然経過と診断していたが、剖検で予想していなかった非定型心筋炎の組織像が認められ、その病態について論議したい。

本症例発表は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究の一部として実地するものである。

タコツボ型心筋症の一過性の心筋障害には心筋内酸化ストレスが関与している

小林茂樹¹、矢野雅文¹

¹ 山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学

【背景】カテコラミン心筋障害がたこつぼ心筋症 (TC) の一過性の心機能障害の原因と考えられているが、その詳細な機序は明ではない。【目的】情動的ストレスが原因で TC を発症した患者において、心臓での交感神経過緊張が心筋内の酸化ストレスを増加させ、それが一過性心機能障害に関与してルカを明らかにする。【方法】TC の患者 (n=10)、急性前壁中隔心筋梗塞 (AMI) の患者 (n=10)、拡張型心筋症 (DCM) の急性増悪患者 (n=10) において、発症から一週間、心機能指標、カテコラミン濃度、酸化ストレスのマーカールとして尿中 8OHdG、CK の測定を行った。【結果】TC 患者の尿中 8OHdG 濃度のプロファイルは、AMI や DCM の患者のプロファイルに比較して有意に高値であった。TC 患者の来院時の冠静脈洞のノルエピネフリン (NE) 濃度と 8OHdG の濃度は大動脈や末梢静脈の濃度よりも有意に高値であった。また、TC の患者では冠静脈洞と大動脈の血清 8OHdG 濃度差と尿中 8OHdG の濃度は来院時の心左室機能低下の程度と有意に相関していた。一方、冠静脈洞と大動脈の NE 濃度差は相関を持っていなかった。【考察】情動的ストレスによる心臓局所のカテコラミンの急激な上昇は、心筋内酸化ストレスを上昇させ、その結果、一過性の左室機能障害を引き起こすことが示唆された。

「本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである」

心不全の進行を修飾する炎症の制御因子

木村泰三¹、佐藤明¹、田尻和子¹、酒井俊¹、廣江道昭²、青沼和隆¹、今中恭子³

¹筑波大学循環器内科、²国立国際医療センター、³三重大学修復病理学

【目的】細胞外マトリクス分子テネイシンC (TNC)は心不全増悪因子として働くことが知られている。心筋梗塞後の左室リモデリングをモデルとして心不全進行を修飾する炎症の制御機構におけるTNCの分子機能を解明する。

【方法】TNC ノックアウト(KO)と野生型マウスで心筋梗塞モデルを作成し、梗塞後12週間における生存率、左室径、駆出率を両群で比較した。さらに心筋梗塞後1週間の急性期における心筋組織に浸潤した炎症細胞をFACS解析で比較した。さらに培養系でマウス単離マクロファージに対するTNCの作用、受容体、シグナルを検討した。

【結果】心筋梗塞後慢性期に両群の生存率に有意差は認めなかったが、心エコーではTNC-KO群で有意に左室径が小さく、駆出率は良かった。梗塞後急性期で、TNC-KO群で有意に炎症抑制性のCD206陽性M2マクロファージが多かった。培養系でTNCはToll-Like receptor 4を介してマクロファージのM1polarizationを促進した。

【考察】TNCは急性期にマクロファージM1/M2制御を介して炎症を持続、促進し、慢性期心室リモデリングを促進する可能性が示唆された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

低炭水化物高脂肪食は拡張型心筋症の心機能低下を抑制する

東口治弘^{1,2}、候 聡志¹、原田睦生^{1,2}、瀧本英樹^{1,2}、小室一成¹

¹東京大学医学部附属病院循環器内科、²東京大学医学部肺高血圧先進医療研究学講座

【目的】拡張型心筋症（DCM）の予後は薬物療法の開発により改善したが、未だ充分とは言えず新たな治療法の開発が望まれる。虚血心疾患の治療には薬物療法に加え食事療法が有効性であるが、DCM における食事療法に関しては殆ど検討されていない。そこで我々は DCM モデルマウスを用いて、食事内容による DCM への影響を検討した。

【方法】DCM マウスとして変異型アクチンを過剰発現させた遺伝子改変マウスを用いた（文献）。DCM マウスと野生型マウス（WT マウス）に普通食もしくは低炭水化物高脂肪食を3ヶ月間与え、心機能および血中脂質パラメーターを評価した。

【結果】両マウスともに低炭水化物高脂肪食により血中コレステロール、3-ヒドロキシ酪酸の増加を認めたが、血中中性脂肪値に変化は認めなかった。普通食下の心機能はWT マウスと比較しDCM マウスでは左室内腔の拡大と心収縮力の低下を認めた。WT マウスでは低炭水化物高脂肪食による心機能への影響はなかったが、DCM マウスでは普通食で認めた左室内腔拡大が軽減し心収縮力は改善した。

【考察】本実験の結果は、低炭水化物高脂肪食療法が拡張型心筋症の新たな治療となりうることを示唆している。

【文献】Toko H et al, Circulation 2010; 122: 891

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

非虚血性拡張型心筋症における腹部臓器障害早期診断指標としての コレステロール代謝マーカーの意義

澤村昭典¹、奥村貴裕¹、平岩宏章¹、青木聡一郎¹、一居武夫¹、近藤徹¹、渡邊直樹¹、
加納直明¹、古澤健司¹、森寛暁¹、深谷兼次¹、森本竜太¹、坂東泰子¹、室原豊明¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学

【目的】軽症の非虚血性拡張型心筋症（NIDCM）における、コレステロール吸収マーカー（カンペステロール）と、合成マーカー（ラソステロール）の臨床的意義検討すること。

【方法】対象は当院にてNIDCMと診断された連続103例の内、NYHA心機能分類ⅠもしくはⅡ度であり、脂質降下療法が施行されていない64例（平均53歳、女性31%）とした。中央値によって、カンペステロール<3.6μg/mLとラソステロール<1.4μg/mLをそれぞれ吸収障害、合成障害と定義し、全64例を非障害群、吸収障害群、合成障害群、二重障害群の4群に分類した。

【結果】二重障害群では他群と比較し、有意にBNP値と肺動脈楔入圧が高く、総コレステロール値と心係数は低かった。生存解析においては、平均2.5年の追跡期間中、二重障害群では有意に多くの心イベントが発生していた。

【考察】本研究結果から、コレステロールの吸収・合成の低下は比較的早期のNIDCMにおいても予後指標となることが示された。コレステロール代謝マーカーであるカンペステロールとラソステロールは、心不全に伴う腹部臓器障害の、早期診断マーカーとなる可能性が示された。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

急性心筋炎における細胞性免疫を標的とした新規非侵襲的診断法の検討

小西正則^{1,2}、前嶋康浩¹、足利貴志¹、磯部光章¹

¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科学

²Department of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

【目的】本研究では、急性心筋炎の診断および病態の解析に細胞性免疫関連分子を標的とした Fluorescence reflectance imaging (FRI)を用いた新規の非侵襲的画像診断法が有用であるかどうかについて検討した。

【方法】細胞障害性 CD8 陽性 T 細胞(CTL)から分泌されるグランザイム B の活性を標的とした新規蛍光プローブを合成し、CTL のマウス心筋細胞に対する反応を *in vitro* 実験で検討した。また *in vivo* 実験では、本プローブによりマウス急性心筋炎を適正に評価できるかどうか FRI を用いて評価した。

【結果】CTL と共培養したマウス心筋細胞内ではグランザイム B 発現量が有意に上昇しており、本プローブとの反応も有意に増加していた。また、CTL 誘導性自己免疫心筋炎マウスモデルの心筋組織において、グランザイム B 活性の上昇と心筋細胞のアポトーシスには強い関連があることが FRI で検出された本プローブの局在の観察によって明らかとなった。

【考察】CTL 由来のグランザイム B 活性を標的とした FRI による画像診断によって急性心筋炎における心筋障害の局在を評価することができた。今後、本法が他の免疫異常を基盤とした心筋疾患の病態解明・診断・治療効果判定にも有用な非侵襲的な画像診断法であるかどうか評価を行っていく。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

バイオマーカーによる周産期心筋症早期発見の 新しいスクリーニング法の可能性

馬詰 武¹、山田 聡²、山田崇弘¹、村井大輔²、林 大知²、岩野弘幸²、
西野久雄³、横山しのぶ³、筒井裕之²、水上尚典¹

¹北海道大学大学院 産科生殖医学、²北海道大学大学院 循環病態内科学、³北海道大学病院 検査・輸血部

【目的】 妊娠中の心エコー計測の基準値を策定するとともに、早期発見が困難な周産期心筋症（PPCM）につながる異常所見をバイオマーカーでスクリーニングする方法の作成を目的とした。

【方法】 正常妊娠の60名で、妊娠中と産後の6時点で心エコーと血液検査を行い、基準値を策定した。各種合併症をもつ症例を含む146名で左室拡大、左房拡大、左室肥大、左室収縮障害、拡張障害の出現と、6種類のバイオマーカーの関係を検討した。

【結果】 心形態・機能異常の5所見のいずれかが陽性となる頻度は後期と産後早期で高く、これを検出する精度はNT-proBNPと高感度トロポニンI（hs-TnI）で同程度であった。両者の組み合わせで後期と産後早期にスクリーニングした場合、心形態・機能異常を感度78%、陽性的中率15%で検出でき、またNT-proBNPは左室拡大と左房拡大を、hs-TnIは左室肥大と左室収縮機能障害を反映した。

【考察】 心不全様の愁訴をもつ妊婦のNT-proBNPとhs-TnIを測定することで、心エコー検査の必要性を適切にスクリーニングできる可能性が示唆され、将来のPPCM早期診断の端緒となるものと期待される。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

左室 E/E' と E/A の積は非虚血性心筋症の予後予測因子となる

及川雅啓、小林淳、義久精臣、鈴木聡、坂本信雄、八巻尚洋、國井浩行、中里和彦、鈴木均、
斎藤修一、竹石恭知

福島県立医科大学 循環器血液内科学講座

【目的】 拡張早期左室流入波/僧帽弁輪早期拡張速比 (E/E')、僧帽弁血流速パターン (E/A) は左室拡張末期圧、左房圧変化と関連する。そのため、E/E' と E/A の総合評価が心不全患者の予後予測に有用か検討した。【方法】 対象は、当院に入院となった非虚血性心筋症患者連続 56 例。全例に心臓カテーテル検査、心エコー検査、予後追跡調査を行った。【結果】 E/E' と E/A の積 (EExEA) を算出し、中央値により、高 EExEA 群 (≥ 12.6) と低 EExEA 群 (< 12.6) に分けたところ、高 EExEA 群では、B 型ナトリウム利尿ペプチド値 ($\log \text{BNP } 2.39 \pm 0.57$ vs. 1.97 ± 0.55 , $P < 0.01$)、平均肺動脈圧 ($24[16-27]$ vs. $14[12-19]$ mmHg, $P < 0.01$)、平均肺動脈楔入圧 ($16[10-19]$ vs. $8[6-10]$ mmHg, $P < 0.01$) が高値を示した。平均 963 日の観察期間に、高 EExEA 群は低 EExEA 群と比べ、高い心イベント発生率を示した (13% vs. 2%, $P < 0.05$)。【考察】 EExEA は非虚血性心筋症の血行動態を反映し、新たな予後予測因子となりうる。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

DCMにおける肝線維化スコアリングシステムを用いた心肝連関の検討

高橋徹也、宍戸哲郎、渡邊哲、須貝孝幸、豊島拓、木下大資、横山美雪、西山悟史、高橋大、有本貴範、宮本卓也、久保田功

山形大学医学部循環・呼吸・腎臓内科学分野

【目的】近年心肝連関という概念が提唱されており、心不全患者において肝機能異常は独立した予後規定因子として知られている。非脂肪性肝疾患線維化スコア(NaflD fibrosis score、NFS)は非脂肪性肝疾患患者において肝線維化と強く相関することが知られている。しかし、心筋症患者におけるNFSと予後との関係については知られていない。

【方法】当院へ入院した拡張型心筋症(DCM)患者計104人においてNFSと予後との関係について検討を行った。

【結果】2474日の観察期間中に38人の心血管イベントを認めた。イベント有群は無群と比較し、NFSは有意に高値だった(-0.09 vs -0.71、 $p < 0.05$)。多変量Cox比例ハザード解析においてNFSの上昇は心血管イベントの独立した危険因子だった(ハザード比 1.37、 $p < 0.05$)。NFSの平均値により患者を2群に分け生存分析を行うと、NFS高値群で有意に心血管イベント発生率が高かった($p < 0.05$)

【考察】DCM患者においてNFSは心血管イベントの独立した危険因子だった。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

急性心不全の血漿 BNP 濃度に対する肥満の抑制効果について： 共分散構造分析を用いた検討

木下浩司、川井真、南井孝介、小川和男、井上康憲、吉村道博

東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科

【目的】肥満は BNP 値を低下させる因子と考えられているが、十分な検討はなされていない。本研究では、入院時と治療後を経時的に見ることで肥満の BNP 値に与える影響を検討した。

【方法】急性心不全 (N=372) の治療前後において、治療前の体格指数 (BMI) を肥満と体液貯留の総合的指標として、治療後を真の肥満の指標として捉え、解析した。

【結果】重回帰分析では、治療前後でそれぞれ BMI と BNP は負の相関を示した。しかし、肥満 (治療後 BMI) による急性期 BNP 値への影響は不明であり、理論的パスモデルを構築して共分散構造分析を行った。最適モデルでの治療前 Log BNP に対する直接的影響力は、治療後 Log BNP ($\beta : 0.484$)、治療後 BMI ($\beta : -0.506$)、入院時 BMI ($\beta : 0.374$) であり、入院時 Log BNP に対し入院時 BMI は正の相関を、治療後 BMI は負の相関を認めた。

【考察】高度の統計手法を用いて、入院時 BMI は体液貯留の要素を多く含んでいること、肥満が入院時 BNP 値を強く抑制していることが明らかとなった。心不全の指標として BNP を用いる際は、肥満の影響を十分に考慮する必要がある。

本研究は厚生労働省「特発性心筋症に関する調査研究」における個別研究として実施したものである。

特発性心筋症調査研究班・拡張相肥大型心筋症 登録観察研究班合同成果報告 ～心筋症研究の最前線～

特発性心筋症調査研究班/拡張相肥大型心筋症登録観察研究班/第20回日本心不全学会学術集会

日時 10月7日(金) 14:15～16:00

会場 第20回日本心不全学会学術集会 第4会場 リージェントホール(ロイトン札幌2F)

座長 磯部 光章(東京医科歯科大学大学院循環制御内科学)
絹川真太郎(北海道大学大学院 医学研究科 循環病態内科学)

SP1-1 Trends in Clinical Characteristics, Treatments and Prognosis in Patients with Dilated Cardiomyopathy in Japan -Epidemiologic Insights from the CHART Studies-

下川 宏明(東北大学大学院 医学系研究科循環器内科学分野/東北大学大学院医学系研究科 循環器EBM開発学寄附講座)

SP1-2 A Multi-center Observational Study of Dilated Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy

松島 将士(九州大学大学院医学研究院 循環器内科学)

SP1-3 Clinical Diagnosis and Prognosis of Isolated Cardiac Sarcoidosis, an Inflammation-mediated Cardiomyopathy

前嶋 康浩(東京医科歯科大学 医学部附属病院 循環器内科)

SP1-4 肥大型心筋症の心エコー法による評価：心筋線維化や合併症との関連を含めて

山田 聡(北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学)

SP1-5 Distinct Roles of Myocardial Biopsy in Patients with Suspected Cardiomyopathy

竹石 恭知(福島県立医科大学 医学部 循環器内科学講座)

SP1-6 拡張型心筋症患者の間質病変の評価

今中 恭子(三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学講座)

SP1-7 Genetic Approaches to Hypertrophic Cardiomyopathy

山岸 正和(金沢大学医薬保健研究域医学系 循環器病態内科学)

お問合せ

第20回日本心不全学会学術集会 運営事務局

〒060-0005 札幌市中央区北5条西5丁目2-12 住友生命札幌ビル 株式会社コングレ北海道支社 内
TEL : 011-233-0005 / FAX : 011-233-0035 / EMAIL : jhfs2016@congre.co.jp

特発性心筋症調査研究班・拡張相肥大型心筋症 登録観察研究班合同成果報告 ～心筋症研究の最前線～

特発性心筋症調査研究班/拡張相肥大型心筋症登録観察研究班/第20回日本心不全学会学術集会

日時 10月7日(金) 14:15～16:00

会場 第20回日本心不全学会学術集会 第4会場 リージェントホール(ロイトン札幌2F)

座長 磯部 光章(東京医科歯科大学大学院循環制御内科学)
絹川真太郎(北海道大学大学院 医学研究科 循環病態内科学)

SP1-1 Trends in Clinical Characteristics, Treatments and Prognosis in Patients with Dilated Cardiomyopathy in Japan -Epidemiologic Insights from the CHART Studies-

下川 宏明(東北大学大学院 医学系研究科循環器内科学分野/東北大学大学院医学系研究科 循環器EBM開発学寄附講座)

SP1-2 A Multi-center Observational Study of Dilated Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy

松島 将士(九州大学大学院医学研究院 循環器内科学)

SP1-3 Clinical Diagnosis and Prognosis of Isolated Cardiac Sarcoidosis, an Inflammation-mediated Cardiomyopathy

前嶋 康浩(東京医科歯科大学 医学部附属病院 循環器内科)

SP1-4 肥大型心筋症の心エコー法による評価：心筋線維化や合併症との関連を含めて

山田 聡(北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学)

SP1-5 Distinct Roles of Myocardial Biopsy in Patients with Suspected Cardiomyopathy

竹石 恭知(福島県立医科大学 医学部 循環器内科学講座)

SP1-6 拡張型心筋症患者の間質病変の評価

今中 恭子(三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学講座)

SP1-7 Genetic Approaches to Hypertrophic Cardiomyopathy

山岸 正和(金沢大学医薬保健研究域医学系 循環器病態内科学)

お問合せ

第20回日本心不全学会学術集会 運営事務局

〒060-0005 札幌市中央区北5条西5丁目2-12 住友生命札幌ビル 株式会社コングレ北海道支社 内

TEL:011-233-0005/FAX:011-233-0035/EMAIL:jhfs2016@congre.co.jp

SP2-1 Trends in Clinical Characteristics, Treatments and Prognosis in Patients with Dilated Cardiomyopathy in Japan -Epidemiologic Insights from the CHART Studies-

Hiroaki SHIMOKAWA^{1,2}

¹Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine,

²Department of Evidence-based Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

Dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the major etiologies for heart failure (HF) in Japan. Along with the changes in life-styles and implementation of evidence based medications, however, clinical features of DCM patients may have been changed in the recent years in Japan. Thus we compared clinical background, treatments and prognosis between 306 (mean age 61.7 years, male 72.5%) and 710 (mean age 62.9 years, male 72.8%) DCM patients in our CHART (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District)-1 (2000-2005, N= 1,278) and the CHART-2 (2006-present, N= 10,219) Studies, respectively. As a result, we found that 1) the prevalence of hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus was all significantly increased, 2) the use of beta-blockers and aldosterone antagonists was significantly increased, while that of loop diuretics and digitalis was significantly decreased, and 3) the 3-year mortality rate was significantly improved (14% vs. 9%, adjusted hazard ratio (HR) 0.60, 95% confidence interval (CI) 0.49-0.81; P= 0.0011) from the CHART-1 to the CHART-2 Study. Interestingly, the prognostic improvement was particularly evident in subgroups with BNP levels of <220pg/ml, LVEF of >40%, beta-blocker use and aldosterone antagonist use. In conclusion, our CHART Studies indicate that long-term prognosis of DCM patients has been improved, along with the implementation of evidence-based medications in the recent decades in Japan.

SP2-2 A Multi-center Observational Study of Dilated Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy

Shouji MATSUSHIMA¹, Shintaro KINUGAWA², Hiroyuki TSUTSUI¹,
dHCM Investigators AMED³

¹Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Science, Fukuoka, Japan,

²Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan,

³AMED dHCM investigators

Introduction Clinical characteristics of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy (dHCM) have not been fully elucidated.

Purpose The purpose of this study was to reveal clinical features, treatment, and prognosis in Japanese patients with dHCM.

Methods and Results Thirty eight dHCM patients (57.9±17.4 years old, male 58%) were registered at multiple centers in Japan from April 2015 to June 2016. The interval from the onset of symptoms to the first diagnosis of HCM was 6.4±8.9 years, and from HCM to the transition to dHCM was 11.7±7.5 years thereafter. At the time of detection of HCM, the transition to dHCM, and the registration, left ventricular (LV) diastolic diameter, was 45.8±10.2, 54.3±6.8, and 56.2±7.7mm, respectively. LV ejection fraction was 67.4±13.5, 44.9±8.6, and 35.9±9.9%, and the thickness of intraventricular septum was 20.0±6.3, 15.2±4.6, and 12.3±3.6mm. At registration, New York Heart Association functional class III or IV was 34% and plasma B-type natriuretic peptide was 690.7±561.4pg/ml. dHCM patients were treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in 47.4%, angiotensin receptor blockers in 32.4%, β-blocker in 94.7%, loop diuretics in 67.6%, and amiodarone in 40.0% and had implantable cardioverter-defibrillator in 39.5% and cardiac resynchronization therapy with defibrillator in 23.7%. Twenty five patients (65.8%) had prior heart failure hospitalization.

Conclusions HCM slowly develops into dHCM over about 10 years. dHCM patients have a high rate of heart failure hospitalization.

SP2-3 Clinical Diagnosis and Prognosis of Isolated Cardiac Sarcoidosis, an Inflammation-mediated Cardiomyopathy

Yasuhiro MAEJIMA, Daisuke TEZUKA, Kensuke HIRASAWA, Mitsuaki ISOBE
Department of Cardiovascular Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Increasing lines of evidence suggest that the existence of isolated cardiac sarcoidosis (iCS), a variant of sarcoidosis that does not have extra-cardiac lesions. Although it is very difficult to make a diagnosis as iCS, recent progress of cardiac imaging modalities enabled us to diagnose as iCS easier than before. Here, we demonstrate that the clinical characteristics of iCS by comparison with those of systemic CS (sCS). Consecutive 83 patients who referred for CS were enrolled. sCS ($N=30$) and iCS ($N=11$) were diagnosed according to clinical guidelines. ^{18}F -fluoro-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography showed that 6 of iCS had focal or focal-on-diffuse uptake of FDG. Likewise, cardiac magnetic resonance imaging revealed that 4 iCS had late gadolinium enhancement. Left ventricular ejection fraction of iCS was significantly lower compared to those of sCS. Similarly, the incidence of both ventricular aneurysm and ventricular tachycardia in iCS was significantly higher than those in sCS. Thus, these results suggest that the clinical manifestations of iCS would be worse as compared to those of sCS.

SP2-4 肥大型心筋症の心エコー法による評価：心筋線維化や合併症との関連を含めて

山田 聡¹, 岡田 一範², 筒井 裕之¹

¹北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学、²北海道大学大学院 保健科学研究所

肥大型心筋症(HCM)では、左室駆出率(LVEF)は左室収縮機能を過大評価し、LVEFが保たれていても心筋短縮能を反映する心筋ストレイン(St)は低下していることが明らかになっている。しかし、StとLVEFとの関係は不明であり、Stを評価することの意義は明確にされていない。心筋各層のStを評価した我々の検討では、HCMでは長軸方向のStは全層で低下していたが、円周方向のStは外層で低下し、内層では正常に保たれていた。このように、心筋短縮能の低下にも関わらず内層の円周方向Stが保たれる機序には相対的壁厚の増大が関与しており、これが正常に保たれたLVEFと関連していた。また、近年、HCMで低下したStとCMRの遅延造影や、心血管合併症あるいは不整脈との関連が報告されている。そこで、HCMにおける心血管合併症と心エコー指標との関係を検討したところ、合併症を有する例ではCMRで遅延造影が好発するといわれている部位で心筋Stが低下しており、長軸方向Stと左室後壁厚が合併症の独立規定因子であった。HCMにおいて心筋短縮能を評価することは、正確な病態把握や予後予測に有用である可能性がある。

SP2-5 Distinct Roles of Myocardial Biopsy in Patients with Suspected Cardiomyopathy

Yasuchika TAKEISHI, Akiomi YOSHIHISA

Department of Cardiovascular Medicine, Fukushima Medical University

Background: Although myocardial biopsy provides important information for the diagnosis of cardiomyopathy, the indication should be considered carefully because of its invasiveness. We examined whether diagnostic significance of myocardial biopsy is different among types of cardiomyopathy.

Methods and Results: We retrospectively analyzed 378 patients with suspected cardiomyopathy who underwent myocardial biopsy (initially suspected dilated cardiomyopathy: group D, n=143; suspected hypertrophic cardiomyopathy: group H, n=75; and suspected other types cardiomyopathy: group C, n=160). Left ventricular ejection fraction was lower (38.2 vs. 56.2 and 50.9%, $P<0.05$) and B-type natriuretic peptide was higher (602.7 vs. 390.0 and 174.3 pg/ml, $P<0.05$) in group D than in groups H and C. Cardiac index was lower in groups D and H than in group C (2.5 and 2.6 vs. 2.9 l/min/m², $P<0.05$). The pathological findings in each group were as follows: group D (dilated cardiomyopathy compatible 79.0%, sarcoidosis 0.7%, unspecific findings 20.3%), group H (hypertrophic cardiomyopathy 38.7%, amyloidosis 4.0%, Fabry disease 2.7%, unspecific findings 54.7%) and group C (amyloidosis 1.9%, hypertrophic cardiomyopathy 1.3%, sarcoidosis 1.3%, Fabry disease 1.3%, unspecific findings 94.4%). The concordance of diagnosis before and after myocardial biopsy was 79.0% in group D and 29.0% in group H.

Conclusion: Diagnostic impact of myocardial biopsy may be relatively high in patients with suspected hypertrophic cardiomyopathy compared to those with suspected dilated cardiomyopathy.

SP2-6 拡張型心筋症患者の間質病変の評価

今中 恭子¹, 中森 史朗², 石田 正樹³, 土肥 薫², 伊藤 正明²

¹ 三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学講座、

² 三重大学 医学系研究科 循環器腎臓内科学、³ 三重大学 医学系研究科 放射線医学

拡張型心筋症患者の心筋組織には、実質細胞のみならず、しばしば間質にも変化が見られる。そのうち、間質に線維性コラーゲン(膠原線維)が増加する線維化は、代表的な所見で、拡張型心筋症では様々な程度、タイプの線維化が見られることが多い。線維化は心機能に影響する重要な因子として関心をもたれ、特にMRIによってその程度を評価する方法の確立が精力的にすすめられている。一般に線維化は、膠原線維が突然形成されるのではなく、多数の細胞外マトリックス分子が次々におきかわる多段階反応である。それぞれの構成分子は病態進行のステージにより変化し、また、生物学的、物理学的に異なる役割をもって心機能に影響を及ぼす。現在のモダリティでは、心筋以外の面積増加をまとめて線維化とみなすことが多いが、間質病変を構成要素にわけて評価することが正確な病態把握に重要と思われる。今回は、Native T1マッピングを用いた拡張型心筋症患者の心臓線維化の評価を例に、拡張型心筋症の間質病変に関する現在の病理学的な考え方を紹介する。

SP2-7 Genetic Approaches to Hypertrophic Cardiomyopathy

Masakazu YAMAGISHI, Tetsuo KONNO, Noboru FUJINO, Masa-Aki KAWASHIRI

Department of Cardiovascular and Internal Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a heritable myocardial disorder characterized by increased ventricular wall thickness. Approximately half of the cases have a family history of HCM (1). The majority of mutations are specific to a patient and the patient's family members, and different mutations are usually identified in unrelated HCM families. For example, clinical manifestations of HCM caused by *TNNT2* gene mutations often begin near adolescence, while *MYBPC3* gene mutations typically trigger HCM in middle age. HCM patients who carry more than one independent mutation may be at a higher risk for adverse clinical courses which include development of advanced heart failure with left ventricular systolic dysfunction (2). As for the clinical application of gene examination of HCM, we demonstrated that HCM with sarcomere gene mutations can be associated with increased cardiovascular events compared with hypertensive heart disease or HCM without sarcomere gene mutations (3). Further study with whole exome sequencing may be useful in HCM in whom gene mutation cannot be identified by conventional methods (4).

[References]

Kawashiri MA et al. Heart Vessels. 2014;29(2):129-41.

Hodatsu A et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;307(11):H1594-604.

Fujita T et al. JACC Heart Fail. 2013;1(6):459-66.

Nomura A et al. J Cardiol. 2016;67(2):133-9.