

特発性心筋症に関する調査研究

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

最近まで心不全の主体は、左室駆出率の低下した心不全（Heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF）であると考えられてきたが、1990年代に左室駆出率が保たれた心不全（Heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF）の存在が明らかとなり、近年欧米のみならず我が国でもその頻度が増加していることが明らかとなった。また近年、心不全の新たな分類として、左室駆出率が HFrEF と HFpEF の中間に保たれた心不全（Heart failure with mid-range ejection fraction; HFmrEF）が新たに提唱され注目されている。しかしながら、HFrEF、HFmrEF、HFpEF の臨床的特徴の差異、特に拡張型心筋症におけるその差異は明らかではない。そこで本研究ではわが国の拡張型心筋症症例における HFrEF、HFmrEF、HFpEF の臨床的特徴の差異を明らかにし、心不全症例全般における差異と比較検討した。

B. 研究方法

東北大学では2006年より東北地方の関連23基幹病院と共同して、慢性心不全およびそのハイリスク症例の多施設前向き疫学研究である第2次東北心不全登録（CHART-2）研究（N=10,219）を行っている。本検討ではCHART-2研究に登録された慢性心不全症例4,683名を、左室駆出率が40%以下のHFrEF症例781名、左室駆出率が40%から50%のHFmrEF症例709名、左室駆出率が50%以上に保たれたHFpEF症例3,193名の3群に分類してその臨床的特徴を比較検討した。また心不全の基礎疾患として拡張型心筋症（HFrEF246症例、HFmrEF148症例、HFpEF232症例）に特に着目して検討を行った。

（倫理面への配慮）

我が国の倫理指針に則り研究を遂行した。

C. 研究結果

症例全体の患者背景では、HFrEF、HFmrEF、HFpEF

の順に高齢で、女性の頻度が増加し、高血圧と心房細動の合併する頻度も増加した。予後については、HFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に全死亡や心血管死が少なく、非心臓血管死には3群間で差を認めなかった。一方、拡張型心筋症に限った検討では年齢はHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に64.1歳、63.5歳、60.5歳と若くなり（ $P<0.001$ ）、女性の頻度は28.5%、28.4%、25.0%と3群間で差は認めなかった（ $P=0.648$ ）。その一方で高血圧や心房細動を合併する症例の頻度はHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に増加し、全体と同じ傾向を示した。予後については、拡張型心筋症症例においても全体と同様にHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に全死亡や心血管死が少なく、非心臓血管死には3群間で差を認めなかったが、虚血性心疾患を基礎疾患とする症例と比較すると、拡張型心筋症の予後はHFrEFでは同等であったが、HFpEFでは、全死亡、心血管死亡、非心血管死亡のいずれの頻度も少なく予後は良好であった。

D. 考察

一般に心不全ではHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に高齢となり、女性の頻度が増加するとされている。しかしながら今回の検討により拡張型心筋症ではHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に年齢は低下し、男性の頻度が増加した。この理由の一つとして、拡張型心筋症症例の臨床背景が、虚血性心疾患など他の基礎疾患を有する症例に比較して若く、またHFrEFにおける拡張型心筋症の頻度が男性に比べて女性で多いことがその一因であると考えられる。しかしそれ以外にも、拡張型心筋症のHFpEFはβ遮断薬治療に良好に反応して左室駆出率が改善したHF with Recovered LVEF（HFrecEF）が多く含まれていることもその理由として考えられる。HFrEFとは異なり、現在HFmrEFとHFpEFに有効な治療法は確立されていないが、こうした基礎疾患毎にHFrEF、HFmrEF、HFpEF間の症例背景の差異に相違がある点に留意して今後検討が為されていくべきである。

E. 結論

拡張型心筋症においては他の基礎疾患に基づく心不全症例と比較してHFrEF、HFmrEF、HFpEF間の症例背景の差異に相違があり、治療を行う上で注意が必要である。

F. 健康危険情報
特記事項無し

G. 学会発表

1. 論文発表

- 1) Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, **Shimokawa H**. Sex Differences in Patients with Chronic Heart Failure with Reference to Left Ventricular Ejection Fraction - A Report from the CHART-2 Study. *Gender and the Genome*. (In press)
- 2) Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**. Prognostic impact of statin intensity in heart failure patients with ischemic heart disease: A report from the CHART-2 Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6).
- 3) Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1258-1269.
- 4) Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study. *Circ J*. 2017;81(2):185-194.
- 5) Onose T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Miyata S, Takahashi J, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Sex differences in post-traumatic stress disorder in cardiovascular patients after the Great East Japan Earthquake: a report from the

CHART-2 Study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(3):224-233.

- 6) Miyata S, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, **Shimokawa H**, on behalf of the CHART-2 investigators. Long-term prognostic impact of the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease - Report from the CHART-2 Study. *J Cardiol*. 2017;70(3):286-296.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

- 1) **Shimokawa H**. How to Perform Clinical Trials/Studies Successfully: Report from Tohoku University. 第82回日本循環器学会学術集会（3月23日～25日、2018年、大阪市）
- 2) Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**. Evidence for Sex Differences in Japanese Patients with Chronic Heart Failure -A Report from the CHART-2 Study-. 第82回日本循環器学会学術集会（3月23日～25日、2018年、大阪市）
- 3) Nochioka K, Sakata Y, Shiroto T, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**. Prognostic Impact of Impaired Glucose Tolerance in Relation with Microalbuminuria in Patients with Chronic Heart Failure: The SUPPORT Trial Subanalysis. 第82回日本循環器学会学術集会（3月23日～25日、2018年、大阪市）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項無し
3. その他
特記事項無し