

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

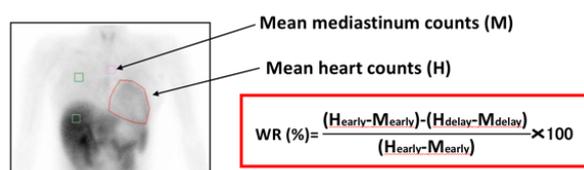
特発性心筋症は予後が不良な疾患であり、多く症例が心機能低下のため心不全を呈する。低下した心機能が心筋保護薬により改善する、いわゆるリバースリモデリング (LVRR) を呈する例と、改善なく緩徐に進行する無効例とが存在するが、LVRRの予測につながる心筋の可逆性・不可逆性を評価できる臨床指標の確立は十分ではない。これまでに心臓MRIでの遅延造影 (LGE) などの有用性が報告されているが、心筋症ではびまん性に心筋が障害されていて評価困難な例や植込みデバイスなどで施行できない例など多くの制限を有する。

一方、心筋シンチの99mTc-MIBIは、心筋梗塞領域で取り込みが低下し、LGEの有無で洗い出し率 (WR) が異なることも報告されており、99mTc-MIBIにより、心筋の可塑性を評価できる可能性があるが、心筋症での有用性は不明な点が多い。

したがって、本年度の分担研究では、拡張型心筋症患者において安静再分布 99mTc-MIBI心筋シンチ検査で得られるWRのLVRR予測能についての検討を行った。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院において安静再分布 99mTc-MIBI心筋シンチ検査を行い、1年後のLVRRを評価しえた28名の拡張型心筋症患者を検討した。安静再分布99mTc-MIBI心筋シンチ検査は、740MBqのTc-MIBIを静注し、その30分後に早期像を撮影、更にその180分後に後期像を撮影した。WRは下記のように算出した。LVRRの定義は過去の報告を参考にし、1年以内に何らかの最適化治療がされたのち、左室駆出率 (LVEF) が10%単位増加かつLVEF35%以上に改善した症例とした。



(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

28名のうち8名がLVRRを認め、9名は植込み型補助人工心臓 (LVAD) が装着され、残り11名はLV EFの改善を認めなかった。LVADに至った症例はLVRR無しとして、LVRRの有無で2群に分けて患者背景を比較した結果、LVRR有り群と、LVRR無し群とでは、年齢 (中央値 [四分位] : 46 [38-64] 歳 vs. 51 [38-61] 歳)、性別 (男性 88% vs. 75%)、心エコー図指標の左室拡張末期径 (中央値 [四分位] : 68 [53-75] mm vs. 72 [63-78] mm)、LVEF (中央値 [四分位] : 24 [20-29] % vs. 23 [18-27] %)、血清BNP値 (中央値 [四分位] : 308 [104-608] pg/ml vs. 524 [383-909] pg/ml)、心筋保護薬であるβ遮断薬(88% vs. 85%)およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬の導入率(100% vs. 75%)にはそれぞれ有意な差を認めなかった。一方、99mTc-MIBI心筋シンチ検査での早期像H/M比に差は認めなかったが(中央値 [四分位] : 2.2 [2.1-2.6] vs. 2.2 [2.0-2.5])、後期像H/M比はLVRR有り群で高い傾向にあり(中央値 [四分位] : 2.5 [2.4-3.1] vs. 2.2 [2.0-2.4], p=0.06)、WRはLVRR無し群で有意に高値であった(中央値 [四分位] : 13.3 [8.4-17.4] % vs. 28.1 [26.0-34.6] %, p<0.01)。また、LVRR無し群をLVAD装着の有無で分けて検討してもWRに差は認めなかった。WRのLVRR予測能をROC解析すると、AUC 0.97、感度 87.5%、特異度 100%、Cut-off値 21%であり、高い予測能を示した。

また、急性期、慢性期での99mTc-MIBI心筋シンチ検査を施行しえた1例を検討したところ、急性期 (NYHA III度、ドブタミン1γ投与中、僧帽弁血流速 E/A 2.3) のWR 32%は、その半年後の慢性期 (NYHA II度) でもWR 34%とほとんど変化は認められず、少なくとも血行動態や強心薬使用の有無の影響は少ない可能性が示された。

D. 考察

本研究において、LVRRを認めなかった症例ではWRは高く、cut-off値は21%であった。健常者は7~1

6%と報告されていることから、WRが亢進せずに保たれている症例は、心筋の可塑性が存在する可能性が考えられた。

99mTc-MIBIはプラスにチャージした脂溶性のTracerであり、ミトコンドリアの膜電位依存性にミトコンドリアに取り込まれ、膜電位のindicatorとなりうるものが過去の実験にて示されている (J Nucl Med 1992;33:1516-1521)。したがって、WRの亢進は、なんらかの障害によりミトコンドリアの膜電位が低下し、MIBIを保持できなくなっている状態を反映していると考えられた。今回の検討では、LVRRの有無で心不全の罹患期間に差があり、WRと心不全罹患期間に相関関係を認めたため、WRの亢進が心筋症の進行を反映するものか、元の心筋症の差異によるものかは不明であり、今後の症例数を増やした更なる検討が必要と考えられた。

E. 結論

拡張型心筋症患者において、安静再分布 99mTc-MIBI心筋シンチ検査で得られるWRによりLVRRを予測できる可能性が示された。左室形態や左室収縮能の低下が同様の心筋症であっても、心筋におけるミトコンドリアの状態に差異があり、その差異が心筋の可塑性と関連する可能性が考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 学会発表 1. 論文発表

Ide S, Sumitsuji S, Yamaguchi O, Sakata Y. Cardiac computed tomography-derived myocardial mass at risk using the Voronoi-based segmentation algorithm: A histological validation study. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2017; 11(3):179-182.

Saito Y, Ohtani T, Sakata Y (10/10), et al. Clinical Significance of Pulmonary Arterial Capacitance Calculated by Echocardiography in Patients With Advanced Heart Failure. Circ J. 2017 Nov 24;81(12):1871-1878

Tobita T, Nomura S, Sakata Y(22/28), et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. Sci Rep. 2018 Jan 3 1;8(1):1998.

Ishihara S, Kioka H, Sakata Y (11/11), et al. Successful treatment of severe combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension in a patient with idiopathic restrictive cardiomyopathy. Pulm Circ. 2018 Jan 1;2045894018 770131.

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

第38回日本循環制御医学会 シンポジウム1
坂田泰史. 心臓リバーズリモデリングの臨床的意義とは. 2017年6月16日 大阪 36頁(抄録集)

第31回日本臨床内科医学会 シンポジウム1
坂田泰史. 心不全の病態と治療 現在から未来へ. 2017年10月8日大阪. 第32巻第3号 (H29. 9月号) 373頁(抄録集)

第21回日本心不全学会 特別企画3 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 研究班合同成果報告 ~心筋症研究のUp-to-Date~
坂田泰史. 心筋症のフェノタイプピング. 2017年10月13日秋田 58頁(抄録集)

第21回日本心不全学会 シンポジウム6
坂田泰史. 心臓再同期療法のresponderを予測するには. 2017年10月13日秋田86頁(抄録集)

第82回日本循環器学会学術集会 AHA-JCS Joint Symposium (HF)
Sakata Y. Early Detection of End-stage Hypertrophic Cardiomyopathy. 2018年3月24日大阪

第82回日本循環器学会学術集会 シンポジウム13
Kioka H, Sakata Y, et al. Analysis of Genetic Variants and Chamber Specific RNA Expressions in Patients with Advanced Heart Failure. 2018年3月24日大阪

第82回日本循環器学会学術集会 コントロバシー
Ohtani T, Sakata Y. Limitations of Classifying Heart Failure by Left Ventricular Ejection Fraction. 2018年3月24日大阪

第82回日本循環器学会学術集会 会長企画
Sera F, Sakata Y, et al. Optimal Timing of Listing for Heart Transplantation for Patients with End-stage Heart Failure. 2018年3月24日大阪

第82回日本循環器学会学術集会 一般演題
Chimura M, Sakata Y, et al. Myocardial Technetium-99m sestamibi washout rate predicts myocardial viability in dilated cardiomyopathy. 2018年3月23日大阪

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
なし