

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

骨格筋由来の生理活性物質であるFollistatin-like 1 (FSTL-1)は、心筋虚血動物モデルを用いた最近の研究で、細胞死抑制作用や抗炎症作用を介して心臓保護的に働くことが明らかとなった。そこでわれわれは、FSTL-1濃度が心筋疾患における心負荷や心不全重症度を反映し、心筋疾患の予後に関与するとの仮説を立てた。本研究の目的は、拡張型心筋症患者における血中FSTL-1の動態を把握し、既知の臨床指標や臨床的予後との関連を検討することである。

B. 研究方法

非虚血性拡張型心筋症(NIDCM)患者10例を対象とした。NIDCMの定義は、①左室駆出率50%未満、②冠動脈造影にて有意狭窄を認めず、③身体所見や心筋生検を含む各種精査により弁膜症や二次性心筋症が否定されたものと定義した。心臓カテーテル検査時に大動脈洞、冠静脈洞、末梢静脈より血液検体を採取し、FSTL-1を計測した。各血中濃度を比較し、既知のバイオマーカーや予後との関連を検討した。主要評価項目としての心イベントは、心臓死および心不全悪化による入院の複合エンドポイントと定義した。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたり、本学の生命倫理委員会の承認を得たうえ、臨床研究倫理指針を遵守した。患者とは個別に書面で示した研究説明書を明示し、研究担当医師が十分に説明したうえで、文書による承諾が得られた症例を対象とした。診療情報を含めた個人情報、連結可能匿名化を行い、直接的に個人情報にアクセスできないよう配慮した。症例の登録にあたっては、個人を直接特定できる情報を含めていない。

C. 研究結果

平均年齢は56歳、男性は7例(70%)を占めた。NYHA心機能分類は9例が1度もしくは2度であった。ベースラインの左室駆出率は $32 \pm 12\%$ 、BNP値は $403 \pm 472 \text{ pg/mL}$ であった。FSTL-1濃度は、末梢静脈と冠静脈洞では有意な差を認めなかったが、大動脈洞での濃度は有意に低値であった。各部位の濃度とも、推定糸球体濾過量、トロポニンT値、BNP濃度、コレステロール値、高感度CRP濃度と有意な相関を認めなかった。また、左室駆出率、左室拡張および収縮末期径、左房径、左室重量係数とも有意な相関を認めなかった。しかしながら、大動脈洞におけるF

STL-1濃度は、右房圧($r=-0.733$, $p=0.016$)および混合静脈酸素飽和度($r=-0.729$, $p=0.017$)と有意に相関した。さらに、冠静脈洞と大動脈洞の濃度差は、肺動脈楔入圧($r=-0.775$, $p=0.008$)および右室収縮期血圧($r=-0.661$, $p=0.037$)と有意に相関した。Kaplan-Meier生存分析では、冠静脈洞と大動脈洞の濃度差低値群は高値群よりも心イベントが高率であった(Log-rank, $p=0.036$)。

D. 考察

本研究では、冠静脈洞と大動脈洞のFSTL-1濃度差は、肺動脈楔入圧すなわち左室拡張末期圧を反映し、NIDCMの予後と関連していた。

虚血モデルマウスにおいて、FSTL-1はAMPKを促進あるいはBMP-4を抑制することで、炎症・アポトーシスを制御することが報告されている。また、FSTL-1は圧負荷による心筋肥大を軽減するように機能することが明らかになっており、FSTL-1は心臓保護的に働くとされる。本研究では、肺動脈楔入圧の高い患者では、心臓前後でより大きくFSTL-1が減少していることから、左室負荷の強い患者ではより多くのFSTL-1消費を要し、左室圧ストレスに応じてFSTL-1動態すなわち分泌と消費のバランスが変化する可能性が示唆された。

本研究の限界として、(1)単施設・少数での検討であること、(2)心臓前後におけるFSTL-1の濃度変化と血行動態指標の相関を示したのみであり、その因果関係が不明なこと、(3)FSTL-1濃度の変化の機序が不明であることが挙げられる。今後、より多い症例数で再検討を行い、心筋におけるFSTL-1の動態と心臓保護の分子学的メカニズムに関する検討を予定している。

E. 結論

FSTL-1動態はNIDCMにおける血行動態を反映し、左室負荷の増加に応じて変化しうる。心臓前後でのFSTL-1濃度の変化は、NIDCMの将来的な心イベント予測に有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 学会発表

1. 論文発表

Kondo T, Yamada S, Asai C, Okumura T, Tanimura D, Murohara T. Skeletal Muscle Pump Function Is Associated With Exercise Capacity in Patients

With Heart Failure. *Circ J.* 82(4) 1033-1040, 2018

Sawamura A, Okumura T, Ito M, Ozaki Y, Ohte N, Amano T, Murohara T; CHANGE PUMP Investigators. Prognostic Value of Electrocardiography in Patients With Fulminant Myocarditis Supported by Percutaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-Analysis From the CHANGE PUMP Study. *Circ J.* 82(8) 2089-2095, 2018

2. 学会発表

Yokoi T, Morimoto R, Okumura T, Yamaguchi S, Kuwayama T, Hiraiwa H, Haga T, Kondo T, Sugiura Y, Watanabe N, Kano N, Sawamura A, Murohara A. Tau as a predictor of cardiac events in cardiomyopathy with systolic and/or diastolic dysfunction. ESC Congress 2018. Munich. 2018 Aug. [Abstract No. P6514]

Kondo T, Okumura T, Kato H, Oishi H, Arao Y, Yamaguchi S, Yokoi T, Haga T, Hiraiwa H, Sawamura A, Morimoto R, Mutsuga M, Fujimoto K, Usui A, Murohara A. Comparison with exercise capac-

ity and hemodynamic parameters of right heart catheterization in patients with implantable left ventricular assist device. 第22回日本心不全学会学術集会. 東京. 2018年10月 [Abstract No. YIA-CS1-4]

Okumura T, Ohashi K, Sawamura A, Kondo T, Arao Y, Oishi H, Kato H, Kuwayama T, Haga T, Yamaguchi S, Hiraiwa H, Yokoi T, Morimoto R, Shibata R, Ouchi N, Murohara T. The Association between Serum Follistatin-like 1 Levels and Hemodynamics in Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy: Insight from a Pilot Study. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜. 2019年3月 [Abstract No. OJ19-5]

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

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