

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

たこつぼ症候群(Tako-Tsubo syndrome; TTS)は身体的・精神的ストレスを背景として急性冠症候群に類似した胸痛などの症状を契機に発症する疾患で、一過性に心尖部から心室中部にかけての無収縮と心基部の過収縮が出現する疾患である。数週間の経過でほぼ正常化する 경우가多いが、約20%で急性心不全を呈し、集中治療など高度医療を要する場合もあり、その発症機序解明は医学的にまた医療経済的にも重要な課題である。TTSの明確な発症機序についてはカテコラミン毒性による心筋傷害が関与していると推測されている。本研究では心筋疾患鑑別目的で心内膜心筋生検を受けたTTS患者およびその心筋組織を用い、正常対象者(Normal control; NC)群および慢性心不全を呈する拡張型心筋症(Dilated Cardiomyopathy; DCM)患者群と比較検討することでTTS発症機序を解明することを目的にした。

B. 研究方法

奈良県立医科大学付属病院で急性期に心内膜心筋生検が施行されTTSと診断された26例(TTS群)と、不整脈(房室ブロックや洞不全症候群)の原疾患として一次性心筋症除外目的に左室心内膜心筋生検が施行され心筋症が否定された19例(NC群)および臨床的・病理学的にDCMと診断された26例(DCM群)を対象に、臨床的特徴および病理学的特徴についての比較検討を行った。病理学的には一般染色および、カテコラミン過剰亢進時にβアドレナリン受容体(β-AR)のdesensitizationやdown-regulationに関与するG-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2)やβ-arrestin2、β-ARシグナルの下流に位置するcAMP response element binding protein (CREB)のリン酸化(pCREB)、および活性酸素種(ROS)を反映する8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)に対する抗体を用いた免疫組織学的解析を行い、臨床データと合わせて評価した。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣

言に従って本試験を実施する。

患者の診療記録や検査結果といった個人情報の保護には十分配慮する。この試験で得られた記録は各参加医師が保管する。研究の結果などを学会または誌上に発表する際には個人を特定できないように配慮する。

本研究の実施にあたり、下記の事項を原則として患者本人によく説明し、自由意思による同意を文書にて得る。

- 1) 本研究の内容、目的について
- 2) 研究への参加同意について
- 3) 同意の撤回について
- 4) 研究の方法について
- 5) 研究に参加することによって予想される利益と不利益について
- 6) 他の治療法とその内容について
- 7) 研究参加に関する費用について
- 8) 研究の倫理審査について
- 9) 人権・プライバシーの保護について
- 10) 質問の自由

なお、本研究は本学倫理委員会での審議、承認を得て施行した。

C. 研究結果

TTS群はNCおよびDCM群と比較して高齢であり女性の割合が高かった。心エコーでのEFはNC群 $64.0 \pm 9.4\%$ 、DCM群 $33.2 \pm 8.9\%$ に対しTTS群 $47.8 \pm 14.0\%$ であった。血液検査ではTTS群でCK 291.3 ± 259.1 U/Lと心筋逸脱酵素の軽度上昇が認められたのに対し、NC群は 119.1 ± 74.3 U/L、DCM群は 126.3 ± 69.0 U/Lと上昇は認められなかった。心不全の指標であるBNPはTTS群 489.7 ± 406.6 pg/mlであり、DCM群 678.5 ± 932.4 pg/mlと同様に上昇が認められた。NC群は 66.2 ± 78.4 pg/mlであった。血清カルシウム濃度にTTS群で 8.9 ± 0.4 mg/dLとNC群 9.4 ± 0.3 mg/dLおよびDCM群 9.2 ± 0.4 mg/dLに比し有意な低値が認められた。一般染色においてTTS群でより過収縮帯が認められた心筋細胞が多く、間質線維化面積率はTTS群 $12.1 (7.8-21.1)\%$ であり、DCM群 $11.3 (4.0-16.0)\%$ と同

様NC群 5.9 (3.9-10.8)%と比較して有意に高値であった。蛍光免疫染色において、心筋細胞におけるGRK2陽性面積率はTTS群において最大で、次いでDCM群が高値でありNC群とも有意差が認められた(NC群 8.0 (6.0-18.0)%, TTS群 30.0 (26.5-34.3)%, DCM群 15.0 (13.0-21.0)%, $p < 0.001$)。β-arrestin2陽性面積率も同様の結果であった(NC群 10.0 (4.0-14.0)%, TTS群 34.0 (29.8-39.0)%, DCM群 15.0(11.0-18.0)%, $p < 0.001$)。β-ARシグナルが伝達されているか確認のため施行したpCREBが陽性に染色された核の割合はTTS群およびNC群で低値であったのに対し、DCM群で有意に高値であった(NC群 1.1 (0.0-2.3)%, TTS群 0.6 (0.0-2.1)%, DCM群 2.3 (0.7-7.5)%, $p = 0.04$)。一方、活性酸素を反映する8-OHdGに対する免疫染色では陽性に染色された核の割合はTTS群で有意に高値であった(NC群 9.0 (7.0-11.0)%, TTS群 32.0 (27.5-39.0)%, DCM群 22.0 (18.5-26.5)%, $p < 0.001$)。また、TTS群のうち2例でのみ回復期に心筋生検を施行した。2症例とも急性期に認められたGRK2およびβ-arrestin2が心筋細胞膜上で陽性に染まる細胞の割合が、回復期には有意に減少していた。また8-OHdGの陽性率も有意に低下していた。

D. 考察

急性期のたこつぼ心筋症の心筋組織では既知の報告通り過収縮帯および線維化が多く認められた。免疫染色ではTTC群においてGRK2およびβ-arrestin2が有意に上昇し、特に心筋細胞膜表面で陽性に染色される心筋細胞の割合が有意に高値であった。TTSではDCMにおける慢性的なカテコラミン刺激よりも強いレベルのカテコラミンがβ-アドレナリン受容体に作用し、そのdesensitizationやdown-regulationがTTC発症と関連しているこ

とが示された。

E. 結論

今回の検討により、たこつぼ症候群では拡張型心筋症における慢性心不全よりも強いレベルのカテコラミン毒性が一過性に生じ、生体側のカテコラミン毒性に対する保護作用がたこつぼ症候群の発症機序の一因であることが病理学的に初めて示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

Scientific Reports 8(1):12731, 2018.

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

・平成30年6月2日 奈良市で開催の第4回日本心筋症研究会

・平成30年9月22日 奈良市で開催のThe 2nd JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research

・平成31年3月31日 横浜市で開催の第83回日本循環器学会学術集会

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