

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括分担研究報告書

研究分担者 絹川真太郎（北海道大学大学院医学研究院・講師）

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

特発性心筋症患者は心不全を来し、運動耐容能低下、QOL低下を来すが、このことに末梢の骨格筋萎縮（サルコペニア）が重要な役割を果たしている。サルコペニアの進展には、加齢、身体不活動、低栄養、慢性炎症などが関わっていると考えられているが、まだ不明な点が多い。最近の基礎研究の結果では、ループ利尿薬が骨格筋細胞の分化を抑制することが報告されている。今回の研究では、心不全患者においてループ利尿薬を服用している患者で、非服用患者と比較して骨格筋萎縮が強く起こっていると仮説を立て、検証した。

B. 研究方法

北海道大学病院を中止とした国内10施設の外来に通院中の心不全患者155名を対象とした。ループ利尿薬の服用および非服用患者の2群に分け、大腿周囲径、上腕周囲径、採血データ（血清アルブミン、腎機能、尿酸、ナトリウム、ヘモグロビン、BNP）、心機能、栄養状態（CONUTスコア、GNRIスコア）、身体活動量（運動療法の有無、Lawton指数）などのデータを取得した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にしたがって、研究を行った。すべての被験者に研究に意義、必要性および危険性につき説明し、書面で同意を得た。研究計画はそれぞれの施設が設置する自主臨床試験審査委員会の審査を受け、承認を得た。

C. 研究結果

ループ利尿薬を服用している患者は120名、服用していない患者は35名であった。ループ利尿薬を服用している患者は非服用患者と比較して、大腿周囲径および上腕周囲径が有意に小さかった。2群間で栄養状態や身体活動量は有意な違いがなかった。年齢、BMI、NYHA心機能分類、ヘモグロビン、性別を調整して、多変量解析を行ったところ、ループ利尿薬の服用は大腿周囲径の縮小の独立した規定因子であった。

D. 考察

加齢に伴い進展する骨格筋萎縮はサルコペニアと呼ばれるが、心不全患者においてはその発生頻度が2-4倍高いことが知られている。また、サルコペニアを合併した心不全患者の予後は合併しない患者より悪いことも知られている。さらに、サルコペニアは心不全患者のQOLや運動耐容能低下とも関係している。心不

全治療においてループ利尿薬は中心的な役割を果たしているが、その使用は予後悪化と関連することが報告されている。最近報告された基礎研究では、ループ利尿薬は骨格筋細胞のNa, K, Cl共輸送体を抑制することにより、骨格筋細胞の分化を抑制することが示された。このことは我々が観察した結果の機序を説明しうると考える。また、肝硬変患者や慢性腎不全患者においてもループ利尿薬の使用が骨格筋萎縮と関連することが報告されている。したがって、ループ利尿薬は病態と関連なく骨格筋萎縮をもたらすと考えられる。

E. 結論

ループ利尿薬は心不全患者の骨格筋萎縮をもたらすことが示された。心不全慢性期治療における利尿薬の使用方法を再考することにより、心不全患者における骨格筋萎縮の進展、サルコペニアを予防することが可能かもしれない。

F. 健康危険情報
特になし

G. 学会発表

1. 論文発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1) Nakano I, Tsuda M, Kinugawa S, Fukushima A, Kakutani N, Takada S, Yokota T: Loop diuretics use is associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure. J Cardiol 2020, in press. Doi: 10.1016/i.jjcc.2020.01.003

2) Nakano I, Kinugawa S, Hori H, Fukushima A, Yokota T, Takada S, Kakutani N, Obata Y, Yamanashi K, Anzai T: Serum brain-derived neurotrophic factor 1 levels are associated with skeletal muscle function but not with muscle mass in patients with heart failure. Int Heart J 2020; 61: 96-102. Doi: 10.1536/ihj.19-400

2. 学会発表

1) Nakano I, Hori H, Fukushima A, Yokota T, Kinugawa S, Takada S, Yamanashi K, Obata Y, Kitaura Y, Kakutani N, Abe T, Anzai T: Increased echo intensity of skeletal muscle is associated with exercise intolerance in patients with heart failure. Euro Preent 2019, 2019.4. Lisbon, Portugal

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし