

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 下川宏明（東北大学大学院医学系研究科・教授）

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

東北大学循環器内科では過去に左室駆出率（Left ventricular ejection fraction, LVEF）の経時的変化が心不全発症既往のある患者（ステージ C/D）の予後に影響することを既に明らかにした。しかし、心不全発症リスクが高い心血管疾患患者（ステージ B）においても同様にLVEFの経時的変化が存在し、かつ予後に影響を及ぼすのか否かは不明である。本研究ではステージB患者においてLVEFの経時的変化が存在し、かつ予後に影響を及ぼすのか否かを検討する。

B. 研究方法

心不全患者の多施設前向き疫学研究である第二次東北慢性心不全登録研究（Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district -2, CHART-2 研究）（N = 10,219）に登録された米国心臓病学会/米国心臓病学会ガイドラインの3,979人のステージ B患者を抽出し、LVEF（Left ventricular ejection fraction, LVEF）によって以下の3群に分けた：preserved EF（pEF、LVEF \geq 50%、N = 3,546）、borderline EF（bEF、LVEF41-49%、N = 272）、およびreduced EF（rEF、LVEF \leq 40%、N = 161）。3群間でLVEFの経時的変化の予後の影響を4,479人のステージ C/D患者と比較して検討した。

（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

ステージ B 患者は、ステージ C/D 患者と比較して、臨床像は軽症であり、良好な予後を特徴とした。登録時 bEF および rEF であるステージ B 患者は1年間で約半数が他の群に経時的に移行したが、pEF のステージ B 患者は他の群へ移行は少なかった。具体的には1年で bEF の43%が pEF へ、13%が rEF へ移行し、rEF の23%が pEF、29%が bEF へ移行した。一方 pEF では僅かに2.8%が bEF、0.6%が rEF へ移行した。ステージ B の pEF 群の LVEF の低下はステージ C/D の pEF 群と同様に全死亡と正の関連を認めたが、LVEF の経時的変化に関連する因子はステージ間で異なっていた。また、ステージ C/D の rEF 群と比較して、

ステージ B の rEF 群では、左室拡張末期径と LVEF の変化との負の関連が顕著であった。

D. 考察

本研究結果は、ステージ B患者のリスク層別化におけるLVEFの経時的評価の重要性を示した最初の研究であり、その重要性をステージ C/D患者と比較し論じた点で更に大きな臨床的意義が付与されたと考えられる。

E. 結論

本研究で、ステージ B 患者では、ステージ C/D 患者と同様に LVEF の経時的変化と予後の影響と有意に関連がある一方で、LVEF の経時的変化に関連する因子はステージ C/D 患者とは異なることを示した。ステージ B 患者の予後を改善するため、経時的な心臓超音波検査でのリスク評価を含めた治療戦略の確立が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Aoyanagi H, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Shiroto T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Temporal changes in left ventricular ejection fraction and their prognostic impacts in patients with Stage B heart failure. *Int J Cardiol.* 2020;306:123-132.
2. Sato M, Sakata Y, Sato K, Nochioka K, Miura M, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Aoyanagi H, Yamanaka S, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigator. Clinical characteristics and prognostic factors in elderly patients with chronic heart failure -A report from the CHART-2 study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;27:100497.
3. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Miyata S, Asakura M, Shimada K, Yamamoto T, Fukumoto Y, Kadokami T, Yasuda S, Miura

T, Ando SI, Yano M, Kitakaze M, Daida H, Shimokawa H. Factors limiting habitual exercise in patients with chronic heart failure: a multicenter prospective cohort study. Heart Vessels. 2020;35(5): 655-664.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1) 第23回日本心不全学会総会（2019/10/4-6 広島）

- Aoyanagi H, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Longitudinal Change in Left Ventricular Ejection Fraction and Its Prognostic Significance in Patients with Stage B Heart Failure
- Fujihashi T, Sakata Y, Nochioka K, Aoyanagi H, Yamanaka S, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. U-shaped Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Prognosis in Heart Failure: Insights From the CHART-2 Study
- Yamanaka S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Dynamic Cardiac Structural Changes in Heart Failure Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction -Novel Aspects of the HFpEF Pathophysiology-

2) 第13回日本性差医学・医療学会学術集会（2020/1/18-19:久留米）

- 山中信介、坂田泰彦、後岡広太郎、青柳 肇、藤橋敬英、林 秀華、白戸 崇、杉村宏一郎、高橋 潤、宮田 敏、下川宏明：左室駆出率が保たれた心不全患者における BMI の関与と性差-CHART-2 研究からの報告（最優秀演題賞）
- 林 秀華、坂田泰彦、後岡広太郎、青柳 肇、山中信介、藤橋敬英、白戸 崇、中野 誠、杉村宏一郎、高橋 潤、宮田 敏、下川宏明：慢性心不全患者における突然死発症と予後規定因子の性差についての検討

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