

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 小野 稔（東京大学医学部附属病院 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

特発性心筋症における植込み型補助人工心臓治療の現状と、最終目的となる心臓移植への橋渡しの現状について調査する。

B. 研究方法

植込み型補助人工心臓（iVAD）の治療状況については、登録事業であるJ-MACS (Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) の解析データに基づいて情報収集を行う。心臓移植の状況については、日本臓器移植ネットワーク（JOTNW）登録データ解析および日本心臓移植研究会レジストリー委員会の解析データに基づいて情報収集を行う。

（倫理面への配慮）

J-MACSデータ収集、JOTNW登録データならびに日本心臓移植研究会データ収集については、患者への同意説明に基づいて実施されている。個人の同定に繋がる情報については収集対象となっていない。

C. 研究結果

1. 植込み型補助人工心臓治療

iVAD装着は、心臓移植への橋渡し（BTT）目的のみで、2011年3月より健康保険の適用を受けている。植込み型補助人工心臓の登録事業であるJ-MACSへの登録は、保険償還症例全例の登録が義務づけられており、全国の植込み実績を高い信頼性をもって知ることができる。

2011年3月1日から2019年6月30日までに装着されたiVADのうち、次の条件を満たす症例についての解析データが2020年2月に発表された。

- ① 初回のiVAD装着または体が設置型VADからの植え替え症例（BTB）であること。
- ② 左心iVADであること。

上記の条件を満たすiVAD装着は945例であった。適応疾患別に見ると、拡張型心筋症619例（66%）、拡張相肥大型心筋症102例（11%）、拘束型心筋症4例（0.4%）、拡張相でない肥大型心筋症3例（0.3%）で、特発性心筋症合計で728例（77%）であった。合併症や予後についての疾患別解析が実施されていないため、知ることができないが、790例全体のiVAD装着後の予後は1年92%、2年88%であり、特発性心筋症における予後もこれと同等と推測される。

2. 心臓移植

2020年3月31日現在の心臓移植待機患者809名の疾患別内訳は、拡張型心筋症474例（58%）、肥大型心筋症74例（大多数が拡張相：9%）、拘束型心筋症14例（2%）で、合計すると562例（69%）であった。

心臓移植は2020年3月31日までに528例が施行された。年度別に見ると、2015年度39例、2016年度55例、2017年度59例、2018年度62例、2019年度79例と増加の一途を辿っている。日本心臓移植研究会登録データ解析結果については、2019年12月31日までに施行された心臓移植512例を対象にした解析結果が日本心臓移植研究会から発表されている。拡張型心筋症352例（69%）、肥大型心筋症55例（大多数が拡張相：11%）、拘束型心筋症11例（2.1%）で、合計418例（82%）であった。心臓移植後の予後については、512例全例で5年93.0%、10年89.4%であり、疾患ごとの予後の差がほとんどないことから推測すると、特発性心筋症の心臓移植後の予後もほぼ全体の予後と関連するものと考えられる。

D. 考察

特発性心筋症による心不全が重症化して薬物治療や心室再同期療法が無効となった場合、残された治療法は心臓移植とiVAD装着となる。欧米ではiVAD治療は心臓移植への橋渡し（BTT）と心臓移植の代替治療法としてのDestination therapy（DT）として行われているが、わが国ではBTT目的のみの装着が保険償還対象となっており、DTは現在臨床試験中であり、今のところ認可されていない。

J-MACSの最新の報告によると、特発性心筋症に対するiVAD装着は700例を超え、遠隔成績も欧米のもの（INTERMACS）よりもかなり優れていることが示されている。JOTNWの登録データおよび日本心臓移植研究会の解析データでは、登録者・心臓移植実施例のいずれにおいても特発性心筋症の占める割合は70～80%と高いものとなっている。心臓移植後の遠隔成績についても、国際心肺移植学会（ISHLT）が発表している欧米の予後尾と比較して極めて優れていることがしめされている。

E. 結論

BTTに限定されているもののiVAD治療、ならびに心臓移植は心不全が重症化した特発性心筋症の治療として有効な治療法である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Tsuji M, Hatano M, Yamauchi H, Ono M, Komuro I: Multiple arteriovenous fistulas after laser lead extraction in heart transplant patient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 May 1; 20(5): 511. PMID: 30629131
2. Tsuji M, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Kinoshita O, Nawata K, Ono M, Komuro I.: Emergency percutaneous coronary intervention for left main trunk thrombus following orthotopic heart transplantation. *ESC Heart Fail*. 2019 Jun; 6(3): 575-578. PMID: 30854779
3. Tsuji M, Amiya E, Hatano M, Nitta D, Maki H, Bujo C, Saito A, Hosoya Y, Minatsuki S, Hara T, Nemoto M, Kagami Y, Endo M, Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Morita H, Ono M, Komuro I.: Abdominal skeletal muscle mass as a predictor of mortality in Japanese patients undergoing left ventricular assist device implantation. *ESC Heart Fail*. 2019 Jun; 6(3): 526-535. PMID: 30929311
4. Imamura T, Kinugawa K, Ono M, Kinoshita O, Fukushima N, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y.: Implication of Preoperative Existence of Atrial Fibrillation on Hemocompatibility-Related Adverse Events During Left Ventricular Assist Device Support. *Circ J*. 2019 May 24; 83(6): 1286-1292. PMID: 31019163
5. Harada S, Aoki K, Okamoto K, Kinoshita O, Nawata K, Ishii Y, Tateda K, Sasaki M, Saga T, Doi Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Ono M.: Left ventricular assist device-associated endocarditis involving multiple clones of *Staphylococcus aureus* with distinct antimicrobial susceptibility patterns. *Int J Infect Dis*. 2019 Jul; 84: 44-47. PMID: 31075509
6. Shimada S, Nawata K, Kinoshita O, Ono M: Mechanical circulatory support for the right ventricle in combination with a left ventricular assist device. *Expert Rev Med Devices*. 2019 Aug; 16(8): 663-673. PMID: 31216915
7. Bujo C, Amiya E, Hatano M, Tsuji M, Maki H, Hosoya Y, Fujii E, Kamon T, Kojima T, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Komuro I.: Clinical impact of newly developed atrial fibrillation complicated with longstanding ventricular fibrillation during left ventricular assist device support: A case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Jun 21; 19(1): 151. PMID: 31226943
8. Minegishi S, Kinoshita O, Hoshino Y, Komae H, Kimura M, Shimada S, Yamauchi H, Nawata K, Ono M: Long-term support by left ventricular assist device for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Artif Organs*. 2019 Sep; 43(9): 909-912. PMID: 31066907
9. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, Kitakaze M, Kinugawa K, Kihara Y, Goto Y, Komuro I, Saiki Y, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Sawa Y, Shiose A, Shimizu W, Shimokawa H, Seino Y, Node K, Higo T, Hirayama A, Makaya M, Masuyama T, Murohara T, Momomura SI, Yano M, Yamazaki K, Yamamoto K, Yoshikawa T, Yoshimura M, Akiyama M, Anzai T, Ishihara S, Inomata T, Imamura T, Iwasaki YK, Ohtani T, Onishi K, Kasai T, Kato M, Kawai M, Kinugasa Y, Kinugawa S, Kuratani T, Kobayashi S, Sakata Y, Tanaka A, Toda K, Noda T, Nochioka K, Hatano M, Hidaka T, Fujino T, Makita S, Yamaguchi O, Ikeda U, Kimura T, Kohsaka S, Kosuge M, Yamagishi M, Yamashina A; Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group.: JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version. *Circ J*. 2019 Sep 25; 83(10): 2084-2184. PMID: 31511439
10. Shimamura J, Nishimura T, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Inatomi A, Ando M, Umeki A, Naito N, Ono M, Tatsumi E.: Quantification of interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support. *J Artif Organs*. 2019 Dec; 22(4): 269-275. PMID: 31203458
11. Saito A, Amiya E, Hatano M, Shiraiishi Y, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Tsuji M, Bujo C, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Ikeda Y, Morita H, Ono M, Komuro I.: Controlling Nutritional Status Score As a Predictive Marker for Patients With Implantable Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J*. 2020 Feb; 66(2): 166-172. PMID: 30913100
12. Watanabe A, Amiya E, Hatano M, Watanabe M, Ozeki A, Nitta D, Maki H, Hosoya Y, Tsuji M, Bujo C, Saito A, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Komuro I.: Significant impact of left ventricular assist device models on the value of flow-mediated dilation: effects of LVAD on endothelial function. *Heart Vessels*. 2020 Feb; 35(2): 207-213. PMID: 31327031
13. Kinugawa K, Nishimura T, Toda K, Saiki Y, Niinami H, Nunoda S, Matsumiya G, Nishimura M, Arai H, Morita S, Yanase M, Fukushima N, Nakatani T, Sakata Y, Ono M; J-MACS investigators.: The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Feb; 68(2): 102-111. PMID 31646476
14. Imamura T, Ono M, Kinugawa K, Fukushima N, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y, Uriel N.: Hemocompatibility-related Adverse Events Following HeartMate II Left Ventricular Assist Device Implantation between Japan and United States. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Mar; 56(3). pii: E126. PMID: 32183082
15. 福嶋 教偉, 小野 稔, 斎木 佳克, 日本心臓移植研究会:日本における心臓移植報告 (2017年度). 移植 2019(11);53巻2-3号 : 125-132
16. 小野 稔 : 補助人工心臓の使い方. 医学のあゆみ 2018; 266 (13): 1123-1129
17. 小野 稔 : 心臓移植の現状と課題. 循環器内科 2019; 85 (2): 218-223
18. 小野 稔 : 心臓移植. 標準外科学第15版. pp

19. 203-208, 2019, 医学書院
20. 安藤政彦、小野 稔：補助人工心臓の実際と将来展望. 循環器内科 2019; 86 (1): 31-37
21. 小野 稔：心臓移植後の治療. 心不全ケア教本第2版. pp245-251, 2019, メディカルサイエンス・インターナショナル
22. 平田 康隆,小野 稔：補助循環・外科療法 心臓移植 (小児). 日本臨床 2019;77巻増刊1 心不全 (中) :456-463
23. 小野 稔：心臓血管外科領域この5年の進歩. 内科 2019: 1719-1721; 124
24. 小野 稔：左心補助人工心臓. In 循環器症候群 (第3版). 日本臨床 pp 77-81, 2019, 日本臨床社
25. 小野 稔：困難症例に対する植込み型補助人工心臓治療. 先端医療シリーズ 50 循環器疾患の最新治療. pp 213-217, 2019, 先端医療技術研究所
26. 小野 稔：植込型VAD治療の社会基盤. 必携！在宅VAD管理. pp27-32, 2019. はる書房
27. 福嶋 教偉, 小野 稔, 斎木 佳克, 日本心臓移植研究会：日本における心臓移植報告 (2019年). 移植 2019;54巻2-3号 ; 97-104.
28. 小野 稔：小児用補助人工心臓Berlin Heart EXCOR. 心臓血管外科手術エクセレンス 3：冠動脈疾患の手術. pp 217-223, 2020, 中山書店
29. 小野 稔：心移植_臓器移植の現状と展望. 日外会誌 2020: 158-163; 121 (2)
3. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)
1. Itoda Y, Kimura M, Kinoshita O, Yamauchi H, Nawata K, Ono M: Total Replacement of Implantable Left Ventricular Assist Device for Pump Pocket/Device Infection. ISHLT 39th Annual Meeting and Scientific Sessions. April 2019, Orlando, USA
2. Hata H, Toda K, Saiki Y, Ono M, Shiose A, Yoshioka D, Sawa Y: Impact of Concomitant Valve Surgery at the Time of HeartMate II Implantation; Japanese Multicenter Study. ISHLT 39th Annual Meeting and Scientific Sessions. April 2019, Orlando, USA
3. Imamura T, Nguyen A, Nitta D, Fujino T, Holzhauser T, Rodgers D, Kalantari S, Smith B, Raikhelkar J, Narang N, Chung B, Ebong I, Juricek C, Combs P, Onsager D, Song T, Ota T, Jeevanandam V, Kim G, Sayer G, Ono M, Uriel N: Comorbidities and Biomarkers Vary between United States and Japanese LVAD Patients. ISHLT 39th Annual Meeting and Scientific Sessions. April 2019, Orlando, USA
4. Ono M, Nawata K, Kinoshita O, Shimada S, Ando M, Inoue T, Amiya E, Hatano M, Komuro I: Continuous-flow ventricular assist device to small left ventricle: Is it nightmare? Heart Failure & World Congress on Acute Heart Failure 2019. May 2019, Athens, Greece
5. 井上堯文、木下 修、縄田 寛、星野康弘、小前兵衛、井戸田佳史、安藤政彦、嶋田正吾、木村光利、山内治雄、小野 稔：虚血性および非虚血性心筋症に対する植込み型補助人工心臓の予後に関する比較検討. 第24回日本冠動脈外科学会口演. 2019年7月 金沢
6. 小野 稔：わが国における植込み型補助人工心臓の成績. 第5回日本心筋症研究会シンポジウム. 2019年7月 札幌
7. Ono M: Joint Session of the Japanese College of Cardiology (JCC) and the American College of Cardiology (ACC) Advanced Heart Failure Management - What's New? Sep 2019, Nagoya, Japan
8. Shimamura J, Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Inatomi A, Nishimura T, Ono M, Tasumi E: Interventricular Dyssynchrony During Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Support. The 46th ESAO Congress. Sept 2019, Hannover, Germany
9. Ono M, Kinoshita O, Yamauchi H, Shimada S, Kimura M, Ando M, Itoda Y, Komae H, Hoshino Y: How can We Avoid Biventricular Support for Continuous-Flow VAD Implantation? The 46th ESAO Congress. Sept 2019, Hannover, Germany
10. Ono M: Current status of mechanical circulatory support for advanced heart failure in Japan. International Joint Meeting on Cardiovascular Disease. Sept 27, 2019, Mibu
11. Ono M: How to manage post-transplant graft failure and cardiac dysfunction. 1st Annual Congress of Indian Society for Heart and Lung Transplantation. Oct 1, 2019, New Delhi, India
12. Ono M: Japanese Experience of Heart Transplantation and LVADs. 1st Annual Congress of Indian Society for Heart and Lung Transplantation. Oct 2, 2019, New Delhi, India
13. 木下 修、木村光利、安藤政彦、嶋田正吾、山内治雄、牧 尚孝、石田純一、網谷英介、波多野 将、小野 稔：BTT 適応で植込型 VAD 植込み後「結果的 DT」となった当院 18 例の検討. 第 38 回日本心臓移植研究会学術集会. 2019 年 10 月 広島
14. 網谷英介、波多野将、木下 修、木村光利、細谷弓子、石田純一、牧 尚孝、嶋田正吾、安藤政彦、辻 正樹、武城千恵、小室一成、小野 稔：拡大基準ドナーに関するコンセンサスとその対策. 第 55 回日本移植学会総会. 2019 年 10 月 広島
15. 辻 正樹、波多野将、武城千恵、牧 尚孝、石田純一、網谷英介、細谷弓子、木下 修、小室一成、小野 稔：当院における心移植後冠動脈病変とその長期予後の検討. 第 55 回日本移植学会総会. 2019 年 10 月 広島
16. 武城千恵、網谷英介、波多野将、石田純一、牧尚孝、辻 正樹、細谷弓子、遠藤美代子、今井博子、加賀美幸江、木下 修、木村光利、小野稔、小室一成：心臓移植後悪性腫瘍のリスク因子とスクリーニング法の検討. 第 55 回日本移植学会総会. 2019 年 10 月 広島
17. 白石泰之、網谷英介、波多野将、勝木俊臣、武城千恵、辻 正樹、牧 尚孝、石田純一、細谷

- 弓子、遠藤美代子、木村光利、木下 修、小野稔、小室一成：カルシニューリン阻害薬の心移植後腎機能へ与える影響：タクロリムスとシクロスポリンの比較。第 55 回日本移植学会総会。2019 年 10 月 広島
18. 天尾理恵、平田康隆、進藤考洋、遠藤美代子、小野 稔、篠田裕介、芳賀信彦：小児心臓移植患者の家族へのアンケート調査 ～移植前後の実態調査～。第 55 回日本移植学会総会。2019 年 10 月 広島
19. Ono M: Analytic reports from J-MACS: Recent report based on 1000 implants. 27th Annual Meeting of International Society for Mechanical Circulatory Support. Oct 22, 2019, Bologna, Italy
20. 平田康隆、小野 稔：小児重症心不全に対する補助循環治療 (EXCOR) の経験。第 72 回日本胸部外科学会定期学術集会。2019 年 11 月 京都
21. 小野 稔、木下 修、山内治雄、嶋田正吾、安藤政彦、井戸田佳史、小前兵衛、星野康弘、井上堯文：植込み型補助人工心臓治療の現状と将来展望。日本胸部外科学会定期学術集会。2019 年 11 月 京都
22. 井戸田佳史、木下 修、山内治雄、嶋田正吾、安藤政彦、小前兵衛、星野康弘、井上堯文、小野 稔:重症両心不全に対する MCS 治療の成績。日本胸部外科学会定期学術集会。2019 年 11 月 京都
23. 天尾理恵、山口正貴、藤堂太右、柏 公一、木下 修、木村光利、遠藤美代子、篠田裕介、小野 稔、芳賀信彦：植込型補助人工心臓装着術後周術期の認知機能に關与する因子の検討。第 57 回日本人工臓器学会大会。2019 年 11 月 大阪
24. Tsuji M, Amiya E, Maki H, Ishida J, Hatano M, Kinoshita O, Ono M, Komuro I: Carbon monoxide diffusing capacity predicts cardiac readmission in patients undergoing left ventricular assist device implantation in Japan. 8th Meeting of International Federation of Artificial Organs. Nov 2019, Osaka
25. 安藤政彦、井上堯文、星野康弘、小前兵衛、井戸田佳史、嶋田正吾、木村光利、木下 修、山内治雄、小野 稔：遠隔期重症右心不全に対する今後の治療戦略を考える。第 25 回日本臨床補助人工心臓研究会学術集会。2019 年 11 月 大阪
26. 堂本裕加子、大出晃士、永島良樹、木下修、阿部浩幸、牛久哲男、小野稔、上田泰己、深山正久：Proteomic analysis of the failing human heart after left ventricular assist device support. 第 41 回心筋生検研究会。2019 年 12 月 京都
- 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