

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 室原豊明（名古屋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

先行研究では、左室拡張機能障害（特に左室弛緩障害）が心室の収縮異常に先行することが報告されている。左室弛緩は心臓の前負荷や後負荷に依存せず、アクティブなプロセスであると捉えられており、左室弛緩がさまざまなタイプの心筋症患者の潜在的な心筋障害を反映するとの仮説を立てた。本研究の目的は、特発性拡張型心筋症（DCM）および肥大型心筋症（HCM）患者における左室等容性弛緩能（ $T_{1/2}$ ）と予後との関連を評価することとした。

B. 研究方法

本研究では、DCM患者145名およびHCM患者116名を対象とした。DCMは、①左室駆出率50%未満かつ左室拡張末期径 >55 mm、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。また、HCMは、①左室駆出率50%以上かつ最大左室壁厚15mm以上、②身体所見や心筋生検を含む各種精査により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マイクロメータ付きピグテールカテーテルを左室内へ留置し、左室内圧測定を行った。得られた圧波形より、圧解析ソフトを用いて左室等容性弛緩能の尺度としての $T_{1/2}$ を測定し、予後との関連を検討した。主要評価項目としての心臓イベントは、心臓死、心室頻拍および心不全悪化による入院の複合エンドポイントとした。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、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。

C. 研究結果

DCM患者145名およびHCM患者116名において、左室等容性弛緩能 $T_{1/2}$ を評価した。 $T_{1/2}$ は、マイクロメータ付きピグテールカテーテルを用いて直接測定した。DCM患者およびHCM患者の平均年齢は、それぞれ 52.0 ± 12.0 および 57.1 ± 12.4 歳であった。対象者の95.8%は、NYHA I度もしくはII度に分類された。DCM患者、HCM患者とも、それぞれ $T_{1/2}$ の中央値に基づいて2つのグループに分類し（DCM: <41.0 ms（DL群）および ≥ 41.0 ms（DH群）、HCM: <38.5 ms（HL

群）および ≥ 38.5 ms（HH群））、心臓イベント（心臓死、心室頻拍、心不全入院）との関連を検討した。生存分析では、DL群は、DH群に比べ心臓イベントが多く（ $p=0.001$ ）、HH群は、HL群と比べ心臓イベントが多かった（ $p=0.028$ ）。Cox比例ハザード分析では、 $T_{1/2}$ は、DCM、HCMいずれにおいても、心臓イベントの独立した予測因子であった（DCM: ハザード比1.109; $p=0.007$ 、HCM: ハザード比1.062; $p=0.041$ ）。

D. 考察

本研究の対象のほとんどは、NYHA I度もしくはII度に分類される軽症患者であり、追跡期間の平均が4.7年であったことから、心筋症患者の長期予後予測における $T_{1/2}$ の早期測定の有用性が示された意義は大きいものと考えられる。 $T_{1/2}$ の正確な測定には、侵襲的に左室圧を計測する必要がある。先行研究では、組織ドップラー心エコー法によって測定された等容性弛緩時間と心尖部四腔像における僧帽弁逆流ジェットのスプレッドのドップラー Spektralにて算出された dp/dt_{min} が左室弛緩能と相関する可能性が報告されている。またHCMでは、Speckle Tracking心エコー検査における等容性弛緩期中のstrain rateとpeak early diastolic strain rateが、心臓カテーテル法によって測定された等容性圧減衰曲線の時定数と密接な相関を示すことが示されている。このように、Speckle Tracking心エコー法を用いることで、左室等容性弛緩能を非侵襲的に推測しうる。心エコー検査は迅速で非侵襲的であり、ベッドサイドで情報を取得できるが、左室拡張機能の直接評価はできない。さらに、これらの心エコー評価値は、前負荷、elastic recoil、収縮期持続時間等の影響を受ける。このため、今後、非侵襲的に $T_{1/2}$ を高精度に計測する方法の開発が求められる。

E. 結論

拡張型・肥大型の心筋症のタイプに関わらず、左室等容性弛緩能の尺度としての $T_{1/2}$ は、心臓イベントを予測しう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

- 1) Yokoi T, Morimoto R, Oishi H, Kato H, Arai Y, Yamaguchi S, Kuwayama T, Haga T, Hiraiwa H, Kondo T, Furusawa K, Fukaya K, Sawamura A, Okumura T, Hirashiki A, Murohara T. Left Ventricular Relaxation Half-Time as a Predictor of Cardiac Events in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy and Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic and/or Diastolic Dysfunction. *Am J Cardiol.* 124(3) 435-441, 2019
- 2) Sugiura Y, Morimoto R, Aoki S, Yamaguchi S, Haga T, Kuwayama T, Yokoi T, Hiraiwa H, Kondo T, Watanabe N, Kano N, Fukaya K, Sawamura A, Okumura T, Murohara T. Prognostic impact of mitral L-wave in patients with hypertrophic cardiomyopathy without risk factors for sudden cardiac death. *Heart Vessels.* 34(12) 2002-2010, 2019

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

- 1) Takahiro Okumura, Hideo Oishi, Toru Kondo, Yoshihito Arai, Hiroo Kato, Tomoaki Haga, Shogo Yamaguchi, Tsuyoshi Yokoi, Hiroaki Hiraiwa, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Toyooki Murohara. Circulating human epididymid protein 4 is a novel prognostic predictor in ambulatory patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. ESC Congress 2019. Paris. 201

9年8月 [Abstract No. P6452]

- 2) Shingo Kazama, Takahiro Okumura, Yuki Kimura, Naoki Shibata, Yoshihito Arai, Hideo Oishi, Hiroo Kato, Tasuku Kuwayama, Shogo Yamaguchi, Toru Kondo, Hiroaki Hiraiwa, Ryota Morimoto, Toyooki Murohara. The prognostic Impact of Fibroblast Growth Factor 23 in Ambulatory Patients with Dilated Cardiomyopathy. 第23回日本心不全学会学術集会. 広島. 2019年10月 [Abstract No. O16-5]
- 3) Hideo Oishi, Takahiro Okumura, Koji Ohashi, Yuki Kimura, Shingo Kazama, Naoki Shibata, Yoshihito Arai, Hiroo Kato, Tasuku Kuwayama, Shogo Yamaguchi, Toru Kondo, Hiroaki Hiraiwa, Ryota Morimoto, Noriaki Ouchi, Toyooki Murohara. Transcardiac Gradient of Follistatin-like 1 Predicts Future Cardiac Events in Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. 第23回日本心不全学会学術集会. 広島. 2019年10月 [Abstract No. YIA-CS1-3]

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