

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

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。この運動耐容能低下は予後の独立した規定因子であり、重症度を反映する最も良い指標でもある。心不全患者における運動耐容能低下には種々の要因が関連しているが、末梢の骨格筋の異常（エネルギー代謝異常、筋線維型変移、萎縮）が大きな役割を果たしている。本研究では、心不全患者における運動耐容能、骨格筋萎縮や予後に関連する因子を明らかにすることを目的とし、特に、1) 高尿酸血症、2) 栄養状態（エネルギー充足率）、3) ループ利尿薬服用が与える影響について、解析した。

B. 研究方法

北海道大学病院で心肺運動負荷試験を受けた収縮性が低下した心不全患者の登録データ（高尿酸血症の解析）および北海道大学病院を中心とした国内10施設の外来通院中の心不全患者の登録データ（栄養状態、ループ利尿薬の解析）を用いた。これらの登録には、患者背景、NYHA心機能分類、採血データ（尿酸値、血清アルブミン、肝腎機能、電解質、ヘモグロビン、BNPなど）、栄養状態（CONUTスコア、GNRIスコア）、簡易型自記式歴法質問表（BDHQ）による食物摂取頻度調査、運動耐容能（酸素摂取量）、身体活動量（Latwon指数）、大腿周囲径、上腕周囲径などのデータが含まれていた。

（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。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。本研究は、既存資料等のみを用いる観察研究であり、研究の実施についての情報を公開して行われた。

C. 研究結果

1) 高尿酸血症（7.4mg/dL以上）群はbody mass indexおよび血漿BNPが大きく、利尿薬使用が有意に多く、推定糸球体濾過率および最大酸素摂取量が低かった。多変量解析を行ったところ、年齢、利尿薬の使用、高尿酸血症は最大酸素摂取量の独立した規定因子であった。

2) 死亡および心不全増悪による再入院のイベント予測に対する感度および特異度を最大とするエネルギー充足率をROCカーブによって解析したところ、60%であった。そこで、心不全患者をエネルギー充足率60%以上と60%未満の2群に分けて解析した。60%未満のグループでは、高齢、心機能障害や腎機能障害の悪化、

より進んだNYHA心機能分類を示した。1年後までの心イベントのカプランマイヤー曲線では、60%未満のグループで、より悪い臨床アウトカムを呈することが明らかとなった。多変量解析を行ったところ、低いエネルギー充足率と対数変換BNPが独立したイベント発現の予測因子であった。

3) 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

1) 尿酸はヒトにおいてプリン代謝の最終産物であり、キサンチンオキシダーゼ（XO）により合成される。このXOが尿酸を合成する過程で活性酸素種を産生することが知られている。慢性心不全での運動耐容能が低下する原因として種々の骨格筋異常が報告されているが、骨格筋におけるXO活性上昇から活性酸素種産生が骨格筋異常を引き起こし、結果として運動耐容能低下をもたらした可能性が考えられる。

2) 近年、心不全患者においてサルコペニアやフレイル状態の合併が多いことが知られる様になり、これらの合併は予後の悪化だけでなく、QOLやADLの悪化とも関連することが報告されている。心不全では異化亢進状態であることが知られており、エネルギー消費と摂取のバランスが崩れていると考えられている。安静時のエネルギー消費を調べた研究では、心不全患者で亢進していることが報告されている。今回の研究では、心不全患者で食物摂取状況から調べたエネルギー摂取が低下しており、低下した群で心不全のイベント発現が多いことが明らかとなった。

3) 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

1) 高尿酸血症は心不全患者の運動耐容能の独立した規定因子であった。高尿酸血症への介入によって、運動耐容能を改善することができるかは不明であるが、今後検証する必要があると考えられる。

2) BDHQによる食物摂取状況の把握は心不全患者において有用であることが明らかとなった。エネルギー摂取を増加させる方策がサルコペニアやフレイルの合併を予防する有用であるかもしれない。

3) 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

1. Yokota T, Kinugawa S, Hirabayashi K, Suga T, Takada S, Omokawa M, Kadoguchi T, Takahashi M, Fukushima A, Okita K, Tsutsui H: Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*, 2017.8(4):535-541
2. Kakutani N, Fukushima A, Yokota T, Katayama T, Nambu H, Shirakawa R, Maekawa S, Abe T, Takada S, Furihata T, Ono K, Okita K, Kinugawa S, Anzai T: Impact of high respiratory exchange ratio during submaximal exercise on adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Circ J* 2018.82:2753-2760
3. Nakajima T, Yokota T, Shingu Y, Yamada A, Iba Y, Ujihara K, Wakasa S, Ooka T, Shirakawa R, Katayama T, Furihata T, Fukushima A, Matsuoka R, Nishihara H, Dela F, Nakanishi K, Matsui Y, Kinugawa S: Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation capacity in epicardial adipose tissue is associated with decreased concentration of adiponectin and severity of coronary atherosclerosis. *Sci Rep*, 2019.9(1):3535
4. 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.
5. Nakano I, Kinugawa S, Hori H, Fukushima A, Yo-

kota T, Takada S, Kakutani N, Obata Y, Yamanashi K, Anzai T: Serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with skeletal muscle function but not with muscle mass in patients with heart failure. *Int Heart J*, 2020.61:96-102.

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

1. Kakutani N, Fukushima A, Yokota T, Katayama T, Shirakawa R, Maekawa S, Nambu H, Abe T, Furihata T, Matsumoto J, Tsuda M, Nakajima T, Yamanashi K, Obata Y, Takada S, Saito A, Okita K, Kinugawa S: High respiratory exchange ratio at submaximal exercise level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2017. 2017. 11.13.
2. 南部秀雄, 横田 卓, 福島 新, 片山貴史, 白川亮介, 前川 聡, 阿部隆宏, 角谷尚哉, 中島孝之, 津田正哉, 松本純一, 降旗高明, 高田真吾, 齋藤晶理, 絹川真太郎: 左室駆出率が低下した心不全患者では高尿酸血症が運動耐容能低下と関連する. 第 23 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2017.7.16
3. Obata Y, Kinugawa S, Fukushima A, Nakano I, Kakutani N, Yamanashi K, Katayama T, Takada S, Yokota T, Anzai T: Dietary energy intake deficiency is an independent predictor of poor outcomes in patients with heart failure. 第 22 回日本心不全学会学術集会, 2018.10.11
4. 山梨克真, 福島 新, 角谷尚哉, 阿部隆宏, 尾畑嘉一, 南部秀雄, 前川 聡, 白川亮介, 中島孝之, 片山貴史, 松本純一, 津田正哉, 高田真吾, 降旗高明, 齋藤晶理, 眞茅みゆき, 横田 卓, 絹川真太郎: 慢性心不全患者における分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 摂取量は骨格筋量と栄養状態に関連する. 第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2018.7.15
5. 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 Prent* 2019, 2019.4. Lisbon, Portugal

3. その他

特になし

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