

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 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

本研究は以下の3つよりなる。

- ① わが国の拡張型心筋症症例におけるHFpEF群（LVEF \geq 50%, N=2,893）、HFmrEF群（LVEF 40-50%, N=666）、HFrEF群（LVEF $<$ 40%, N=742）の臨床的特徴の差異を明らかにし、心不全症例全般における差異と比較検討した。
- ② HFpEF、HFmrEF、HFrEFの患者におけるB型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の長期予後予測能を同一コホート内で比較することを目的とした。
- ③ 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

- ① 東北大学では2006年より東北地方の関連23基幹病院と共同して、慢性心不全およびそのハイリスク症例の多施設前向き疫学研究である第2次東北心不全登録（CHART-2）研究（N=10,219）を行っている。本検討ではCHART-2研究に登録された慢性心不全症例4,683名を、左室駆出率が40%以下のHFrEF症例781名、左室駆出率が40%から50%のHFmrEF症例709名、左室駆出率が50%以上に保たれたHFpEF症例3,193名の3群に分類してその臨床的特徴を比較検討した。また心不全の基礎疾患として拡張型心筋症（HFrEF246症例、HFmrEF148症例、HFpEF232症例）に特に着目して検討を行った。
- ② CHART-2研究に登録されたステージC/Dの慢性心不全患者4,301例（平均年齢68.7歳、女性32.4%）をHFpEF群（LVEF \geq 50%, N=2,893）、HFmrEF群（LVEF 40-50%, N=666）、HFrEF群（LVEF $<$ 40%, N=742）の3群に分類した。HFpEF、HFmrEF、HFrEF各群におけるBNPの分布と長期予後予測能比較した。プライマリーエンドポイントは全死亡とした。
- ③ CHART-2研究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）

すべての研究を我が国の倫理指針に則り研究を遂行した。

C. 研究結果

- ① HFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に高齢で、女性の頻度

が増加し、高血圧と心房細動の合併する頻度も増加した。予後については、HFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に全死亡や心血管死が少なく、非心臓血管死には3群間で差を認めなかった。一方、拡張型心筋症に限った検討では年齢はHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に64.1歳、63.5歳、60.5歳と若くなり（ $P<0.001$ ）、女性の頻度は28.5%、28.4%、25.0%と3群間で差は認めなかった（ $P=0.648$ ）。その一方で高血圧や心房細動を合併する症例の頻度はHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に増加し、全体と同じ傾向を示した。予後については、拡張型心筋症症例においても全体と同様にHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に全死亡や心血管死が少なく、非心臓血管死には3群間で差を認めなかったが、虚血性心疾患を基礎疾患とする症例と比較すると、拡張型心筋症の予後はHFrEFでは同等であったが、HFpEFでは、全死亡、心血管死亡、非心臓血管死亡のいずれの頻度も少なく予後は良好であった。

- ② BNPの中央値はHFpEF群、HFmrEF群、HFrEF群の順に上昇した（85.3 pg/ml、126 pg/ml、208 pg/ml、 $P<0.001$ ）。追跡期間中央値6.3年の間に、HFpEF群で887例（XX%）、HFmrEF群で330例（XX%）、HFrEF群で330例（XX%）の全死亡が発生した。3群とも \log_2 BNPが高くなるにつれて、死亡率が上昇した。それぞれの \log_2 BNPの値において3群の死亡率に統計学的な差を認めなかった。サブグループ解析では、3群におけるBNPの予後予測能はAF患者や貧血患者の例外を除いては概して同等であった。BNPカットオフ値を30、100、300 pg/mlと定めて4グループに分けると、HFpEF群、HFmrEF群、HFrEF群の3群において4グループ全ての心不全患者の死亡リスクが明確に層別された。Cox比例ハザードモデルの結果、HFpEF群のBNP30 pg/ml未満の患者と比較して、HFmrEF群とHFrEF群のBNP30 pg/ml未満の患者は同等な死亡リスクを持ち（borderline HFpEF群：ハザード比1.31, $P=0.355$ 、HFrEF群：ハザード比0.78, $P=0.630$ ）、HFpEF群、HFmrEF群、HFrEF群のBNP30-99、100-299、300 pg/ml以上の患者はそれぞれ同様に死亡率が上昇した（HFpEF群：ハザード比2.5、4.7、7.8、HFmrEF群：ハザード比2.1、4.2、7.0、HFrEF群：ハザード比3.0、4.7、9.5、all $P<0.001$ ）。
- ③ 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

- ① 一般に心不全ではHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に高齢となり、女性の頻度が増加するとされている。しかしながら今回の検討により拡張型心筋症ではHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に年齢は低下し、男性の頻度が増加した。この理由の一つとして、拡張型心筋症症例の臨床背景が、虚血性心疾患など他の基礎疾患を有する症例に比較して若く、またHFrEFにおける拡張型心筋症の頻度が男性に比べて女性で多いことがその一因であると考えられる。しかしそれ以外にも、拡張型心筋症のHFpEFはβ遮断薬治療に良好に反応して左室駆出率が改善したHF with Recovered LVEF(HFrecEF)が多く含まれていることもその理由として考えられる。HFrEFとは異なり、現在HFmrEFとHFpEFに有効な治療法は確立されていないが、こうした基礎疾患毎にHFrEF、HFmrEF、HFpEF間の症例背景の差異に相違がある点に留意して今後検討が為されていくべきである。
- ② 特発性心筋症を含む心不全症例において、BNPはその診断と予後予測に有用であるが、心不全症例においてBNPが左室駆出率に関わらず有用であるか否かは不明であった。本研究ではBNPが、HFpEF、HFmrEF、HFrEFにおいてその分布は異なるが、値そのものは同等の予後予測能を持つことを明らかにした。そのため本成果は今後の実臨床に大きく役立つものと考えられる。
- ③ 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

- ① 拡張型心筋症においては他の基礎疾患に基づく心不全症例と比較してHFrEF、HFmrEF、HFpEF間の症例背景の差異に相違があり、治療を行う上で注意が必要である。
- ② HFpEF、HFmrEF、HFrEFにおいてBNPの分布は異なるが、BNP値そのものは同等の予後予測能を持つ。
- ③ 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) Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, Shimokawa H. Sex Differences in Patients with Chronic Heart Failure with Reference to Left Ventricular Ejection Fraction - A Report from the CHART-2 Study. *Gender and the Genome*. (In press)

- 2) Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impact of statin intensity in heart failure patients with ischemic heart disease: A report from the CHART-2 Study. *JAHA*. (In press)
- 3) Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1258-1269.
- 4) Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study. *Circ J*. 2017;81(2):185-194.
- 5) Onose T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Sex differences in post-traumatic stress disorder in cardiovascular patients after the Great East Japan Earthquake: a report from the CHART-2 Study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(3):224-233.
- 6) Miyata S, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 investigators. Long-term prognostic impact of the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease - Report from the CHART-2 Study. *J Cardiol*. 2017;70(3):286-296.
- 7) Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2019;280:184-189.
- 8) Abe R, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Gender differences in prognostic relevance of self-care behaviors on mortality and hospitalization in patients with heart failure - A report from the CHART-2 Study. *J Cardiol*. 2019;73(5):370-378.
- 9) Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tay WT, Claggett BL, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Teng TK, Miyata S, Shimokawa H. The 3A3B score: The simple risk score for heart failure with preserved ejection fraction - A report from the CHART-2 Study. *Int J Cardiol*. 2019;284:42-49.
- Hao K, Takahashi J, Sakata Y, Miyata S, Shiroto T, Nochioka K, Miura M, Oikawa T, Abe R, Sato M, Kasahara S, Aoyanagi H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of residual stenosis after percutaneous coronary intervention in patients with ischemic heart failure - A report from the CHART-2 study. *Int J Cardiol*. 2019;278:22-27.

- 10) Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study. *Heart Vessels*. 2018;33(9):997-1007.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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
- 1) 第82回日本循環器学会学術集会 (3月23日~25日、2018年、大阪市)
- Shimokawa H. How to Perform Clinical Trials/Studies Successfully: Report from Tohoku University. 第82回日本循環器学会学術集会 (3月23日~25日、2018年、大阪市)
 - Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Evidence for Sex Differences in Japanese Patients with Chronic Heart Failure -A Report from the CHART-2 Study-
 - Nochioka K, Sakata Y, Shiroto T, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impact of Impaired Glucose Tolerance in Relation with Microalbuminuria in Patients with Chronic Heart Failure: The SUPPORT Trial Subanalysis.
- 2) 2018 米国心臓協会年次学術集会 (2018/11/10-12 :米国シカゴ)
- 白戸 崇、下川宏明、ほか : Benefit and risk of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation -A report from the CHART-2 Study-
 - 鈴木 康太、下川宏明、ほか : Elevated serum triglyceride level as significant residual risk for acute myocardial infarction in patients with stable ischemic heart disease under statin treatment -A report from the CHART-2 Study-
 - 笠原 信太郎、下川宏明、ほか : The simple risk model for heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study-
 - 佐藤 雅之、下川宏明、ほか : Clinical characteristics, prognosis and prognostic factors of elderly patients with chronic heart failure: A report from the CHART-2 Study
- 青柳 肇、下川宏明、ほか : Prognostic impact of temporal changes in left ventricular ejection fraction in patients with stage B heart failure
- 3) 第167回日本循環器学会東北地方会 (2018/12/1 :仙台)
- 笠原 信太郎、下川宏明、ほか : HFpEF患者の予後予測のための簡便かつ普遍的な「3A3B リスクスコア」の開発
 - 佐藤 雅之、下川宏明、ほか : 慢性心不全患者における栄養状態、サルコペニアと予後の検討 -CHART-2 研究からの報告-
 - 青柳 肇、下川宏明、ほか : 心不全発症高リスク症例における左室駆出率の経時的変化とその予後との関連 : CHART-2 研究
- 4) 第45回日本心臓リハビリテーション医学会東北地方会 (2018/12/2 :仙台)
- 佐藤 雅之、下川宏明、ほか : 慢性心不全患者における栄養状態とサルコペニアの予後への影響 -CHART-2 研究からの報告-
- 5) 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-
- 6) 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
特記事項なし
 2. 実用新案登録
特記事項無し
 3. その他
特記事項無し