

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 竹石恭知（福島県立医科大学教授）

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

本研究は以下を目的とする。

- ①心臓サルコイドーシス(cardiac sarcoidosis, CS)の診断、CS患者における予後予測に関するバイオマーカーの確立
- ②心筋症患者における筋ジストロフィー鑑別における尿中 titin の有用性に関する検討
- ③拡張型心筋症における血漿メラトニンの意義の検証

B. 研究方法

- ①当院にてサルコイドーシスと診断された患者連続172例（肺128例、眼93例、心臓49例、リンパ節48例、皮膚40例、肝臓12例、神経7例、腎臓3例）を対象に心臓超音波検査、血液検査を行い、CS合併および心臓限局性サルコイドーシス(isolated CS)の診断、予後予測における血中 angiotensin-converting enzyme (ACE)、soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R)、B-type natriuretic peptide (BNP)、cardiac troponin I (cTnI)の有用性について調査した。CSおよびisolated CSは2017年日本循環器学会ガイドラインに準じて診断した。
- ②種々の心筋症およびMD患者におけるU-TN値およびU-TNのMD診断能について検討した。拡張型心筋症199例、肥大型心筋症86例、サルコイドーシス18例、アミロイドーシス15例、Fabry病6例、MD7例において、U-TN濃度を測定した。
- ③61名のコントロール、81名の急性心筋梗塞患者、77名の拡張型心筋症患者における血漿メラトニン濃度を測定し、比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

診療録を後向きに調査を行った。オプトアウト方式にて診療録使用を希望しない場合に配慮した。

C. 研究結果

- ①全サルコイドーシスの中で、49例（28.5%）にCS合併を認め、30例（17.4%）がisolated CSであった。BNPはCS患者にて非CS患者と比して、高値であり（278.5 vs. 21.8 pg/ml, $P=0.001$ ）、ROC解析ではAUC 0.85, $P<0.01$, cut off値40 pg/ml、感度85.4%、特異度68.1%であった。また、ACEおよびsIL-2Rはisolated CSにて非isolated CSよりも有意に低値であった(ACE, 18.2 vs. 25.8 U/l, $P=0.041$; sIL-2R, 380 vs. 1170 pg/ml,

$P=0.038$)。また、CS患者（ $n=49$ ）にて、cTnIは致死的不整脈出現（HR 2.348, $P=0.006$ ）、BNPは心不全発症に関する予測因子であった(HR 7.841, $P=0.008$)。

- ②U-TNはMDにて、他の心筋症と比して有意に高値であり、ROC解析ではU-TNは、MDを他の心筋症と鑑別可能(area under the curve 0.92, $P<0.01$)であった。

- ③血漿メラトニン濃度は、コントロール群71.9 pg/ml、拡張型心筋症患者52.6 pg/ml、および急性心筋梗塞患者21.9 pg/mlと段階的に低値を示した。次に、拡張型心筋症患者において、血液検査・心エコー検査・右心カテーテル検査の各パラメータと血漿メラトニン濃度の関連について検討した。血漿メラトニン濃度は、高感度トロポニンT ($r=-0.422$, $P<0.001$)および心拍出量 ($r=0.431$, $P=0.003$)と有意な相関を示した。しかし、血漿メラトニン濃度は、B型ナトリウム利尿ペプチド、左室駆出率、肺動脈楔入圧、肺動脈圧とは関連を認めなかった。

D. 考察

- ①サルコイドーシス患者にて、複数のバイオマーカーを用いることでCS診断、予後予測が改善する可能性がある。
- ②非侵襲的な尿中物質で二次性心筋症の原因としてのMDを診断できる可能性が示唆された。
- ③急性心筋梗塞患者のみでなく拡張型心筋症患者においても、血漿メラトニン濃度は低値を示すことが明らかになり、血漿メラトニン濃度は、拡張型心筋症患者の心筋傷害および心拍出量と関連することが示唆された。

E. 結論

- ①サルコイドーシス患者の診療でバイオマーカーが有用である。
- ②尿中titinはMDを非侵襲的に鑑別できる可能性がある。
- ③拡張型心筋症におけるメラトニンと心機能の関連が示唆された

F. 健康危険情報

該当しない。

G. 学会発表

1. 論文発表

1. A multiple biomarker approach in patients with c

cardiac sarcoidosis. Kiko T, Yoshihisa A, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Tatsumi M, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, Takeishi Y, Int Heart J (in press)

2. Kiko T, Yoshihisa A, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Miyata-Tatsumi M, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, Takeishi Y. A multiple biomarker approach in patients with cardiac sarcoidosis. International Heart Journal. 2018, 59, 996-1001, DOI:10.1536/ihj.17-695.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1. Kiko T, Yoshihisa A, Kimishima Y, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Tatsumi M, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh S, Ishida T, Takeishi Y. Importance of multiple biomarker approach in patients with cardiac sarcoidosis. Circulation 136 (suppl 1), A13749, 2017
2. Kiko T, Yoshihisa A, Kimishima Y, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Miyata M, Abe S, Satoh T, Suzuki H, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh S, Ishida T, Takeishi Y. Importance of multiple biomarker approach in patients with cardiac sarcoidosis 米国心臓病学会 2017, 日本循環器学会2018

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