

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

吉村 道博（東京慈恵会医科大学医学部・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

本研究は心不全の病態を内分泌代謝学的に様々な角度から解析することを目的としている。心臓はホルモン臓器であり、特にB型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は心室から分泌される活性ペプチドであり、その血漿中濃度は心不全の程度を表す。BNPを用いることで心不全の病態解析は著しく向上すると期待される。まず、心臓の形態(収縮期と拡張期の左室の大きさ)とBNP値の関係、次に、危険因子としての可能性が示唆されているが未だ十分な解析が進んでいない尿酸値と心収縮能およびBNP値との関係を検討した。最後に、循環器疾患における酸化ストレスについて検討をした。

B. 研究方法

研究対象は当院に入院して心臓カテーテル検査を受けた症例群である。臨床情報・血行動態指標・生化学的指標を用いた膨大なデータベースを構築して解析を行った。解析手法は、単回帰分析、重回帰分析の他、共分散構造分析を用いた。共分散構造分析では臨床経験に基づいたパス図を考案するところから始まり、さらにはベイズ推定を用いた解析も加えた。

C. 研究結果

心臓カテーテル検査の際に得られた血行動態指標と心機能およびBNP値の関係性を検討した。本研究では、まずFrank-Starlingの法則をパス図にて表すことに成功した。さらにBNP値を心負荷の指標とした場合、左室収縮末期係数は大きいほどBNP値は高値を示し、心負荷が大きくなることが明確になった。一方で、左室拡張末期係数は大きい程、BNP値は低くなり、心負担は小さくなることが初めて示された。次に、心機能と尿酸値について検討した。高尿酸値は左室収縮率と負の関係が示された。一方で、尿酸の心負荷への影響をBNP値でみた場合、痩せた高齢女性では尿酸の悪影響をBNP値は鋭敏に反映するが、肥満の若い男性ではその関係性は認めなかった。高尿酸血症の影響はBNP値よりも左室駆出率が良く反映されることが判明した。最後に、循環器疾患では酸化ストレスと耐糖尿障害が重要な因子として挙げられることが多い。そこで脂質酸化に注目して糖代謝の影響を検討した。その結果、高血糖は高インスリンよりも脂質酸化(MDA-LDL値)と強い関係があることが示された。

(倫理面への配慮)

研究対象者は、通常の入院で検査を受けた症例であり、データを横断的に解析したものである。東京慈恵

会医科大学倫理委員会にて実施許可を取得して行われた研究である。

D. 考察

Frank-Starlingの法則の通り、心室の収縮期と拡張期が心拍出量に直接影響を与えるが、BNP値を心負荷の指標と考えた場合、心室は拡張期に拡大するほど心負荷は小さくなることが示唆された。次に、尿酸と左室収縮能との深い関係が示された。高尿酸血症の心不全における重要性が示唆された。最後に、脂質酸化と高血糖の強い関係性が示された。

E. 結論

循環器疾患研究は、血行動態とともに内分泌代謝学的な諸因子も用いて、さらにコンピューター技術を活用することでその病態を深く探索できると思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Yoshida J, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Ogawa T, Yoshimura M. Associations between Left Ventricular Cavity Size and Cardiac Function and Overload Determined by Natriuretic Peptide Levels and a Covariance Structure Analysis. *Sci Rep.* 2017 May 17;7(1):2037.
2. Oki Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Inoue Y, Morimoto S, Tanaka T, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M. High Serum Uric Acid is Highly Associated with a Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Rather than Increased Plasma B-type Natriuretic Peptide in Patients with Cardiovascular Diseases. *Sci Rep.* 2019 Jan;24;9(1):682.
3. Yamada T, Ogawa K, Tanaka TD, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. Increase in oxidized low-density lipoprotein level according to hyperglycemia in patients with cardiovascular disease: A study by structure equation modeling. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Mar;161:108036.

2. 学会発表(発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)
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
なし

2. 実用新案登録

なし