

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 室原豊明（名古屋大学医学系研究科・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

本研究は以下を目的とした。

①非虚血性拡張型心筋症（NIDCM）患者における心筋の線維化は、不良な予後を予測する因子の一つとして報告されている。いっぽう、12誘導心電図におけるSelvester QRSスコアは、心筋梗塞患者における心筋癒痕量を反映し、予後不良と関連するとされる。しかしながら、NIDCM患者におけるSelvester QRSスコアの予後予測能および意義に関する報告はなく、その有用性は未だ不明であった。本研究においてわれわれは、NIDCM患者におけるSelvester QRSスコアと予後との関連を検討し、ヒト心筋検体におけるコラーゲン体積分画（collagen volume fraction: CVF）との相関を調べた。

②骨格筋由来の生理活性物質であるFollistatin-like 1（FSTL-1）は、心筋虚血動物モデルを用いた最近の研究で、細胞死抑制作用や抗炎症作用を介して心臓保護的に働くことが明らかとなった。そこでわれわれは、FSTL-1濃度が心筋疾患における心負荷や心不全重症度を反映し、心筋疾患の予後に関与するとの仮説を立てた。本研究の目的は、拡張型心筋症患者における血中FSTL-1の動態を把握し、既知の臨床指標や臨床的予後との関連を検討することである。

③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

①永久的ペースメーカー植え込みあるいは心臓再同期治療（CRT）を受けていない、連続した91例のNIDCM患者を対象とした。NIDCM診断時における12誘導心電図を用いて、Selvester QRSスコアを算出した。同スコアは、独立した2人の循環器専門医によって計算され、結果が一致しない場合は3人目の専門医による追加評価を行った。予後追跡期間は 4.5 ± 3.2 年であった。主要評価項目としての心イベントは、心臓死、心不全悪化による入院、致死性不整脈の複合エンドポイントとして定義した。さらに追加解析として、NIDCM診断時に右室中隔より採取した心筋生検検体Picrosirius Red染色標本を用いてCVFを評価した。

②非虚血性拡張型心筋症(NIDCM)患者10例を対象とした。NIDCMの定義は、①左室駆出率50%未満、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。心臓カテーテル検査時に大動脈洞、冠静脈洞、末梢静脈より血液検体を採取し、FSTL-1を計測した。各血中濃度を比較し、既知のバイオマーカーや予後との関連を検討した。主要評価項目としての心イベントは、心臓死および心不全悪化による入院の複合エンドポイントと定義した。

③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マノ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り、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。

症例の登録にあたっては、個人を直接特定できる情報を含めていない。

C. 研究結果

①全対象の平均年齢は53歳、男性は66例を占めた。ベースラインの左室駆出率は $32 \pm 9\%$ 、BNP値は $80 [43 - 237]$ pg/mLであり、平均Selvester QRSスコアは 4.1 ptsであった。期間中に心イベントは20例（心臓死1例、心不全悪化による入院16例、致死性不整脈3例）が観察された。Cox比例ハザード分析では、Selvester QRSスコアは心イベントの独立した予測因子であった（ハザード比1.32; 95%信頼区間1.05-1.67; $p=0.02$ ）。ROC曲線を用いた至適カットオフ値は、感度85%および特異

度47%である3 pts (AUC=0.688, p=0.011)であった。Kaplan-Meier生存分析では、Selvester QRSスコア ≥ 3 群はSelvester QRSスコア < 3 群よりも心イベントが高率であった (Log-rank, p=0.007)。さらに、Selvester QRSスコアはCVFとの有意に相関した ($r=0.46$, $p<0.01$)。

②平均年齢は56歳、男性は7例(70%)を占めた。NYHA心機能分類は9例が1度もしくは2度であった。ベースラインの左室駆出率は $32\pm 12\%$ 、BNP値は $403\pm 472\text{pg/mL}$ であった。FSTL-1濃度は、末梢静脈と冠静脈洞では有意な差を認めなかったが、大動脈洞での濃度は有意に低値であった。各部位の濃度とも、推定糸球体濾過量、トロポニンT値、BNP濃度、コレステロール値、高感度CRP濃度と有意な相関を認めなかった。また、左室駆出率、左室拡張および収縮末期径、左房径、左室重量係数とも有意な相関を認めなかった。しかしながら、大動脈洞におけるFSTL-1濃度は、右房圧($r=-0.733$, $p=0.016$)および混合静脈血酸素飽和度($r=-0.729$, $p=0.017$)と有意に相関した。さらに、冠静脈洞と大動脈洞の濃度差は、肺動脈楔入圧($r=-0.775$, $p=0.008$)および右室収縮期血圧($r=-0.661$, $p=0.037$)と有意に相関した。Kaplan-Meier生存分析では、冠静脈洞と大動脈洞の濃度差低値群は高値群よりも心イベントが高率であった (Log-rank, $p=0.036$)。

③DCM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: $< 41.0\text{ms}$ (DL群) および $\geq 41.0\text{ms}$ (DH群)、HCM: $< 38.5\text{ms}$ (HL群) および $\geq 38.5\text{ms}$ (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

①本研究にて、Selvester QRSスコアは、(1)NIDCM患者における心イベントの独立した予測因子であること、(2)心筋線維化を反映するCVFと有意に相関することが明らかになった。

本研究におけるSelvester QRSスコアの最大値は14 pts、中央値は3 ptsであり、心筋梗塞患者を対象としたこれまでの研究報告と異なり低値域にあった。しかしながら、過去のサルコイドーシスを対象としたQRSスコアと概ね一致しており、本研究の対象が比較的早期のNIDCM患者 (NYHA心機能分類I~II度が85例を占める) であることも影響していたかもしれない。われわれは、NIDCMにおけるSelvester QRSスコアは心臓全体の心筋および間質組織の電気生理学および病理学的変化を反映していると考え。実際、1年後の再評価では、Selvester QRSスコアは変化しており、心臓リモデリングの進行またはリバースリモデリングを伴う構造的または機能的変化を反映した可能性がある。

安静12誘導心電図は、非侵襲的で再現性があり、簡便かつ迅速にどこでも評価できる標準検査のひとつ

であり、心イベント予測における広汎な臨床応用への可能性を有することが示唆された。

②本研究では、冠静脈洞と大動脈洞のFSTL-1濃度差は、肺動脈楔入圧すなわち左室拡張末期圧を反映し、NIDCMの予後と関連していた。

虚血モデルマウスにおいて、FSTL-1はAMPKを促進あるいはBMP-4を抑制することで、炎症・アポトーシスを制御することが報告されている。また、FSTL-1は圧負荷による心筋肥大を軽減するように機能することが明らかになっており、FSTL-1は心筋保護的に働くこととされる。本研究では、肺動脈楔入圧の高い患者では、心臓前後でより大きくFSTL-1が減少していることから、左室負荷の強い患者ではより多くのFSTL-1消費を要し、左室圧ストレスに応じてFSTL-1動態すなわち分泌と消費のバランスが変化する可能性が示唆された。

本研究の限界として、(1)単施設・少数での検討であること、(2)心臓前後におけるFSTL-1の濃度変化と血行動態指標の相関を示したのみであり、その因果関係が不明なこと、(3)FSTL-1濃度の変化の機序が不明であることが挙げられる。今後、より多い症例数で再検討を行い、心筋におけるFSTL-1の動態と心筋保護の分子学的メカニズムに関する検討を予定している。

③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ドップラースペクトルにて算出された 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、スペックルトラッキング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、スペックルトラッキング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

①Selvester QRSスコアは、CVFによって評価される心筋線維化を反映し、NIDCMにおける将来の心イベントを予測しうる。

②FSTL-1動態はNIDCMにおける血行動態を反映し、左室負荷の増加に応じて変化しうる。心臓前後でのFSTL-1濃度の変化は、NIDCMの将来的な心イベント予測に有用である可能性が示唆された。

③拡張型・肥大型の心筋症のタイプに関わらず、左室等容性弛緩機能の尺度としての $T_{1/2}$ 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

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Hiraiwa H, Okumura T, Sawamura A, Sugiura Y, Kondo T, Watanabe N, Aoki S, Ichii T, Kitagawa K, Kano N, Fukaya K, Furusawa K, Morimoto R, Takeshita K, Bando YK, Murohara T. The Selvester QRS score as a predictor of cardiac events in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 71(3) 284-290, 2018.
2. Tsuda T, Takefuji M, Wetschurack N, Kotani K, Morimoto R, Okumura T, Kaur H, Eguchi S, Sakaguchi T, Ishihama S, Kikuchi R, Unno K, Matsushita K, Ishikawa S, Offermanns S, Murohara T. Corticotropin releasing hormone receptor 2 exacerbates chronic cardiac dysfunction. *J Exp Med.* 214(7) 1877-1888, 2017
3. Kondo T, Okumura T, Takefuji M, Hiraiwa H, Sugiura Y, Watanabe N, Aoki S, Ichii T, Kitagawa K, Kano N, Fukaya K, Furusawa K, Sawamura A, Morimoto R, Bando YK, Takemura G, Murohara T. Long-Term Pathological Follow-Up of Myocardium in a Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 10(3) e003826, 2017
4. Kondo T, Yamada S, Asai C, Okumura T, Tanimura D, Murohara T. Skeletal Muscle Pump Function Is Associated With Exercise Capacity in Patients With Heart Failure. *Circ J.* 82(4) 1033-1040, 2018
5. Sawamura A, Okumura T, Ito M, Ozaki Y, Ohno N, Amano T, Murohara T; CHANGE PUMP Investigators. Prognostic Value of Electrocardiography in Patients With Fulminant Myocarditis Supported by Percutaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-Analysis From the CHANGE PUMP Study. *Circ J.* 82(8) 2089-2095, 2018
6. 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
7. 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

1. Hiraiwa H, Okumura T, Sawamura A, Sugiura Y, Kondo T, Watanabe N, Aoki S, Ichii T, Kano N, Fukaya K, Furusawa K, Morimoto T, Takeshita K, Bando Y, Murohara T.; The Selvester QRS score as a predictor of cardiac events in nonischemic dilated cardiomyopathy. ESC Congress 2017. Barcelona. 2017 Aug. [Abstract No. P712]

2. Okumura T, Kuwayama T, Haga T, Hiraiwa H, Kondo T, Watanabe N, Kano N, Sawamura A, Morimoto R, Murohara T.; Early administration of mineralocorticoid receptor antagonist is useful for cardiac reverse remodeling in asymptomatic patients with dilated cardiomyopathy. 第21回日本心不全学会学術集会. 秋田. 2017年10月 [Program and Abstract p75 P8-3]
3. Sugiura Y, Okumura T, Yamaguchi S, Kuwayama T, Yokoi T, Haga T, Hiraiwa H, Watanabe N, Kondo T, Kano N, Sawamura A, Morimoto R, Bando YK, Murohara T.; Prognostic Impact of Mitral L Wave in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪. 2018年3月 [Abstract No. PE103-7]
4. Yokoi T, Morimoto R, Okumura T, Yamaguchi S, Kuwayama T, Hiraiwa H, Haga T, Kondo T, Sugiura Y, Watanabe N, Kano N, Sawamura A, Murohara T.; Tau as a predictor of cardiac events in cardiomyopathy with systolic and/or diastolic dysfunction. ESC Congress 2018. Munich. 2018 Aug. [Abstract No. P6514]
5. Kondo T, Okumura T, Kato H, Oishi H, Arai Y, Yamaguchi S, Yokoi T, Haga T, Hiraiwa H, Sawamura A, Morimoto R, Mutsuga M, Fujimoto K, Usui A, Murohara T.; Comparison with exercise capacity and hemodynamic parameters of right heart catheterization in patients with implantable left ventricular assist device. 第22回日本心不全学会学術集会. 東京. 2018年10月 [Abstract No. YIA-CS1-4]
6. Okumura T, Ohashi K, Sawamura A, Kondo T, Arai Y, Oishi H, Kato H, Kuwayama T, Haga T, Yamaguchi S, Hiraiwa H, Yokoi T, Morimoto R, Shibata R, Ouchi N, Murohara T.; The Association between Serum Follistatin-like 1 Levels and Hemodynamics in Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy: Insight from a Pilot Study. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜. 2019年3月 [Abstract No. OJ19-5]
7. Okumura T, Oishi H, Kondo T, Arai Y, Kato H, Haga T, Yamaguchi S, Yokoi T, Hiraiwa H, Sawamura A, Morimoto R, Murohara T.; Circulating human epididymid protein 4 is a novel prognostic predictor in ambulatory patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. ESC Congress 2019. Paris. 2019年8月 [Abstract No. P6452]
8. Kazama S, Okumura T, Kimura Y, Shibata N, Arai Y, Oishi H, Kato H, Kuwayama T, Yamaguchi S, Kondo T, Hiraiwa H, Morimoto T, Murohara T.; 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]
9. Oishi H, Okumura T, Ohashi K, Kimura Y, Kazama S, Shibata N, Arai Y, Kato H, Kuwayama T, Yamaguchi S, Kondo T, Hiraiwa H, Morimoto R, Ouchi N, Murohara T.; 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

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし