

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 坂田 泰史（大阪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

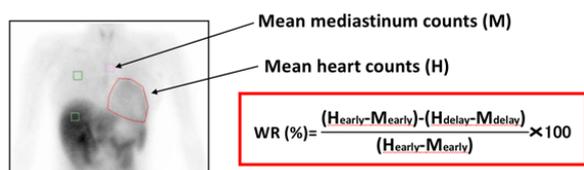
A. 研究目的

特発性心筋症は予後が不良な疾患であり、多く症例が心機能低下のため心不全を呈する。低下した心機能が心筋保護薬により改善する、いわゆるリバースリモデリング（LVRR）を呈する例と、改善なく緩徐に進行する無効例とが存在するが、心筋の可逆性・不可逆性を評価・予測できる臨床指標の確立は十分ではない。本研究は、心筋保護薬の反応性予測につながる心筋の可塑性に関わる臨床指標の確立や、予後不良因子と遺伝的素因を含めた臨床因子との関連性の評価を行い、特発性心筋症の治療成績の向上を目指すものである。

B. 研究方法

2009年1月から2018年12月の間にまでに大阪大学医学部附属病院に入院した左室駆出率（LVEF）が50%未満に低下した心機能低下症例の中で、冠動脈疾患および弁膜症による心機能低下が否定され、心機能低下の原因として心筋症が考えられた症例を対象に臨床データを収集した。

そのうち、心筋のミトコンドリア機能の評価につながる安静再分布 99mTc-MIBI心筋シンチ検査（740MBqのTc-MIBIを静注し、30分後に早期像を撮影、更にその180分後に後期像を撮影）を行い、1年後のLVRR（10%単位増加かつLVEF35%以上に改善）を評価しえた28名の拡張型心筋症患者を対象に、washout rateなどのシンチ指標のLVRR予測性を検討した。



また、2011年から2016年において、LVEF35%以下の非虚血性・非弁膜症性の心筋症連続216例のうち、心電図への影響がある、心室ペーシング波形や急性冠症候群の既往があるものを除いた125例において、心電図所見によるLVRR予測性を評価した。

そして遺伝的素因の評価として全エクソーム解析を行い、予後不良と関連し、さらに心筋リモデリングとの関連が報告されているトロポニン（Tn）Tの測定を行った245例のうち、測定前に、心肺停止、致死的不整脈、

虚血症例、Cre \geq 3.0mg/dLの症例を除外した233例を対象に、TNNC1、TNNI3、TNNT2における既報告の心筋症原因遺伝子変異をTn遺伝子変異、Tn遺伝子変異とACTC1、ACTN2、ANKRD1、CSRP3、MYBPC3、MYH6、MYH7、MYPN、TCAP、TPM1、MYL2、MYL3、TTNにおける既報告の心筋症原因遺伝子変異をサルコメア関連遺伝子変異と定義しTnT値との関連性について検討した。

（倫理面への配慮）

大阪大学医学部附属病院循環器内科に入院した心筋症患者からは、本学の倫理委員会での審査を受け、承認を得た、臨床情報および患者由来の検体を用いた心筋症の病因に関する研究に対する同意書を文書で取得している。研究協力の任意性と撤回の自由、予想される利益と生じうる不利益、個人情報保護(試料および診療情報の匿名化)、研究計画・方法・結果の患者本人への開示、研究成果の公表、研究から生じる知的財産権の帰属などを記した説明書を渡し、データは匿名化を含め十分に配慮し管理した。

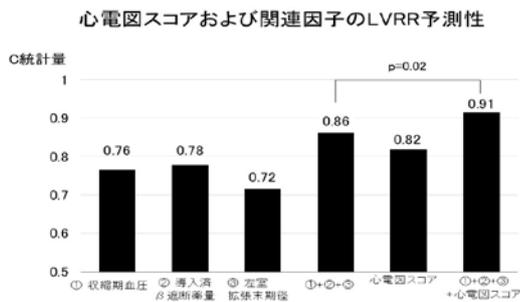
C. 研究結果

安静再分布 99mTc-MIBI心筋シンチ検査を施行した28名のうち8名にLVRRを認め、9名は植込み型補助人工心臓（LVAD）が装着され、残り11名はLVEFの改善を認めなかった。LVADに至った症例はLVRR無し（-）として扱い、LVRRの有無で2群に分けて患者背景を比較した。結果、LVRR有り(+)群と、LVRR(-)群とでは、年齢、性別、心筋保護薬導入率などに差はなく、LVEF（中央値：24% vs. 23%）と血清BNP値（中央値：308 pg/ml vs. 524 pg/ml）に重症度にも有意差を認めなかった。99mTc-MIBI心筋シンチ検査での早期像H/M比に差は認められなかったが（中央値 [四分位]：2.2 [2.1-2.6] vs. 2.2 [2.0-2.5]）、後期像H/M比はLVRR(+)群で高い傾向にあり（中央値 [四分位]：2.5 [2.4-3.1] vs. 2.2 [2.0-2.4]、p=0.06）、WRは、LVRR(-)群で有意に高値であった（中央値 [四分位]：13.3 [8.4-17.4] % vs. 28.1 [26.0-34.6] %、p<0.01）。WRのLVRR予測性をROC解析すると、AUC 0.97、感度 87.5%、特異度 100%、Cut-off値 21%であり、高い予測性を示された。

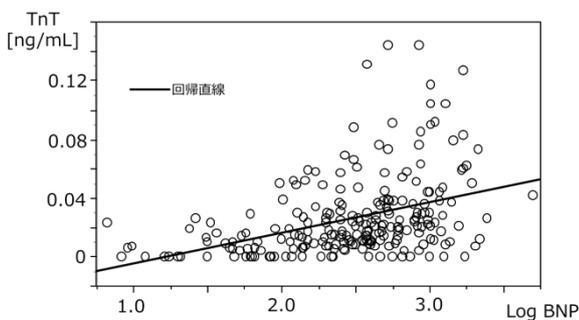
つぎに、心電図所見によるLVRR予測性を検討した。心筋症群は、年齢、body mass indexを一致させた正常の心エコー図所見を有する対照群に比して、QRS時間、QTc時間が長く、P波幅、QRS-T角が大きく、心房細動

や分裂QRSの頻度が高く、これらはLVRRの有無によらなかった。LVRR(+)群は対照群に比して、QRS軸が小さく、QRS波高は四肢誘導、右側胸部誘導、背側胸部誘導のいずれにおいても対照群と差がないか、または増大していた。LVRR(-)群のQRS波高は対照群と比して一定の傾向を示さなかった。また、LVRR(+)群はLVRR(-)群に比して、四肢誘導(I, II, aVR, aVF)、前胸部誘導(V3-V6)、右側胸部誘導(導出V4R-V5R)における増大したQRS波高、小さいQRS軸、小さいQRS幅、分裂のないQRS波形を認めた。これらの結果をもとに、ROC解析でのLVRRを予測するarea under the curveから、① aVRにおけるQRS波高(675 μ V以上)、② QRS幅が106ms未満かつ分裂QRSでないこと、③ QRS軸(67度未満)の3要素(各1点)からなる簡便な心電図スコアが作成された。

作成した心電図スコアは、LVRRの頻度と相関し、C統計量0.82、感度76%、特異度73%であり、年齢、基礎心筋症の種類、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド値、心不全治療内容等を調整しても有意な予測指標であった。また、LVRRと関連を認めた、収縮期血圧、導入 β 遮断薬量、左室拡張末期径、およびそれらの3つの因子に対して、それぞれに心電図スコアを加えることで、C統計量が有意に増加した(0.76、0.78、0.72、0.86 vs. 0.91, $p < 0.05$)。



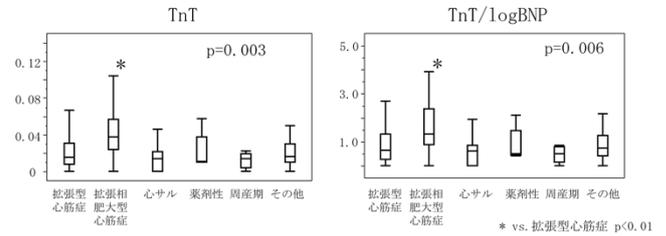
つぎに、TnT値の高値は、予後不良と関連し、さらに、心筋リモデリングとの関連が報告されていることから、TnT値と心筋症の臨床背景因子との関係を検討した。結果、TnT値は、logBNPと正の相関を示し($R^2=0.15$, $p < 0.001$)、血清クレアチニン値、左房径とも単変量および多変量解析にて有意な正の相関を認めたが、Tn遺伝子変異の有無およびサルコメア関連遺伝子変異の有無とは関連性を認めなかった($p=0.56$, $p=0.43$)。



心不全の重症度や拡張期の左室wall stressを反映することが報告されているLogBNP値は、Tn遺伝子変異の有無およびサルコメア関連遺伝子変異の有無では差を認めず、TnT値をBNP値で補正したTnT/logBNPにおいてもTn遺伝子変異の有無およびサルコメア関連遺伝子変

異の有無では差を認めなかった。

一方、疾患別の検討したところ、拡張相肥大型心筋症が、拡張型心筋症に比して、TnTおよびTnT/logBNPが有意に高値であった。(中央値 0.016 vs. 0.038 ng/ml, $p < 0.01$, 0.66 vs. 1.30. $p < 0.01$)



D. 考察

心筋の可塑性を示すLVRRの予測性について、心筋のミトコンドリア機能の評価につながる安静再分布 99mTc-MIBI心筋シンチ検査でのwashout rateや、3つの心電図指標からなる簡便なスコアで予測可能であることが示された。

LVRRの有無で心不全の罹患期間に差があり、washout rateと心不全罹患期間に相関関係を認めたため、washout rateの亢進が心筋症の進行を反映するものか、遺伝的素因などを含めた心筋症自体のetiologyの差異によるものかまでは、今回の検討では明らかにはならなかったが、心筋のミトコンドリア機能障害が生じた状態になると心筋可塑性が失われる可能性が考えられた。また、今回抽出された3要素からなる心電図スコアは、心臓MRI検査でのガドリニウム遅延造影の頻度や、心筋生検組織での心筋細胞肥大や心筋線維化の程度との関連を認めており、心電図指標の一部は、組織性状を反映しているものと考えられた。心臓MRI検査でのガドリニウム遅延造影がない症例でもwashout rateの亢進を認めており、心電図指標と安静再分布 99mTc-MIBI心筋シンチ検査とは相補的な心筋可塑性評価指標となる可能性が考えられた。血圧などの他のLVRRと関連する臨床指標に加えることでより精度の高い予測性を示し、診療の一助となるものと考えられた。一方、心筋のリモデリングの予測性を反映すると考えられる心筋からの逸脱酵素であるTnについては、その規定因子に心筋症の背景にある遺伝的素因に今回の検討では特異的なものを認めなかったが、拡張相肥大型心筋症という病型で有意に増加しており、心筋可塑性を検討するにあたり病態的な関与の評価を進めていく必要性が考えられた。

E. 結論

安静再分布 99mTc-MIBI心筋シンチ検査におけるwashout rate、および3つの心電図指標からなる簡便なスコアは、心筋症における心筋可塑性の予測指標となりうるものと考えられた。心筋可塑性と関連するTnTの逸脱にはサルコメア関連遺伝子変異との関連性は明らかでなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文

1. Ide S, Sumitsuji S, Yamaguchi O, Sakata Y. Cardiac computed tomography-derived myocardial mass as a risk using the Voronoi-based segmentation algorithm: A histological validation study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2017;11(3):179-182.
 2. Saito Y, Ohtani T, Sakata Y (10/10), et al. Clinical Significance of Pulmonary Arterial Capacitance Calculated by Echocardiography in Patients With Advanced Heart Failure. *Circ J.* 2017 Nov 24;81(12):1871-1878
 3. Tobita T, Nomura S, Sakata Y(22/28), et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular remodeling. *Sci Rep.* 2018 Jan 31;8(1):1998.
 4. Ishihara S, Kioka H, Sakata Y (11/11), et al. Successful treatment of severe combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension in a patient with idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Pulm Circ.* 2018 Jan 1;2045894018770131.
 5. Chimura M, Ohtani T, Sakata Y (13/13), et al. Ratio of pulmonary artery diameter to ascending aortic diameter and severity of heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2018 Nov;37(11):1341-1350.
 6. Suwa Y, Higo S, Sakata Y (12/12). Old-Age Onset Progressive Cardiac Contractile Dysfunction in a Patient with Polycystic Kidney Disease Harboring a PKD1 Frameshift Mutation. *Int Heart J.* 2019 Jan 25;60(1):220-225.
 7. 彦惣俊吾, 坂田泰史. 重症心不全治療. *日本内科学会雑誌*2020, 109(2) 232-239
 8. Tsutsui H, Sakata Y(14/), et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure- Digest Version. *Circ J.* 2019;83:2084-2184.
2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)
1. 第38回日本循環制御医学会
坂田泰史. 心臓リバースリモデリングの臨床的意義とは. 2017年6月16日 大阪
 2. 第31回日本臨床内科医学会
坂田泰史. 心不全の病態と治療 現在から未来へ. 2017年10月8日大阪. 第32巻第3号 (H29.9月号) 373頁(抄録集)
 3. 第21回日本心不全学会 特発性心筋症調査研究班・拡張相肥大型心筋症登録観察研究 研究班合同成果報告～心筋症研究のUp-to-Date～
 4. 坂田泰史. 心筋症のフェノタイピング. 2017年10月13日秋田 58頁(抄録集)
 5. 第21回日本心不全学会
坂田泰史. 心臓再同期療法のresponderを予測するには. 2017年10月13日秋田86頁(抄録集)
 6. 第82回日本循環器学会学術集会 AHA-JCS Joint Symposium (HF)
Sakata Y. Early Detection of End-stage Hypertrophic Cardiomyopathy. 2018年3月24日大阪
 7. 第82回日本循環器学会学術集会
Kioka H, Sakata Y, et al. Analysis of Genetic Variants and Chamber Specific RNA Expressions in Patients with Advanced Heart Failure. 2018年3月24日大阪
 8. 第82回日本循環器学会学術集会
Ohtani T, Sakata Y. Limitations of Classifying Heart Failure by Left Ventricular Ejection Fraction. 2018年3月24日大阪
 9. 第82回日本循環器学会学術集会
Sera F, Sakata Y, et al. Optimal Timing of Listing for Heart Transplantation for Patients with End-stage Heart Failure. 2018年3月24日大阪
 10. 第82回日本循環器学会学術集会
Chimura M, Sakata Y, et al. Myocardial Technetium-99m sestamibi washout rate predicts myocardial viability in dilated cardiomyopathy. 2018年3月23日大阪
 11. 第4回日本心筋症研究会
宮脇大、大谷朋仁、多久和綾子、宮下洋平、木岡秀隆、朝野仁裕、坂田泰史. 拡張相肥大型心筋症診断におけるMYBPC3・MYH7遺伝子変異の有用性. 2018年6月2日・奈良
 12. 第4回日本心筋症研究会
朝野仁裕、宮下洋平、多久和綾子、山本泰士、宮脇大、大谷朋仁、山田憲明、四宮春輝、伯井秀行、木岡秀隆、彦惣俊吾、澤芳樹、高島成二、坂田泰史. ゲノム情報を心筋症診療に生かす「拡張型心筋症における全エクソームシーケンスの応用と展望. 2018年6月2日・奈良
 13. 第136回日本循環器学会 北陸地方会
坂田泰史. 心不全治療の現状と課題. 2018年7月8日、富山
 14. 第66回日本心臓病学会学術集会総会
井手盛子、坂田泰史. 心臓MRIで心筋中層に遅延造影を認めた拡張型心筋症の症例. 2018年9月7日～9日、大阪
 15. 第66回日本心臓病学会学術集会総会
坂田泰史. CRT予後改善効果のEBMと課題 overview. 2018年9月7日～9日、大阪
 16. 第22回日本心不全学会学術集会
宮脇大、大谷朋仁、世良英子、中本敬、小西正三、千村美里、仙石薫子、樋口理絵、塚本泰正、彦惣俊吾、坂田泰史. 心臓移植適応検討を行った特発性拡張型心筋症の予後の検討. 2018年10月11日～13日、東京
 17. 第22回日本心不全学会学術集会
坂田泰史. Cardiomyopathy. 2018年10月11日～13日、東京
 18. American Heart Association Scientific Sessions 2018.
Sunaga A, Minamiguchi H, Sakata Y, et al. The impact of catheter ablation in atrial fibrillation patients with cardiomyopathy. November 10,- November 14, 2018, Chicago, Circulation. 2018;138:A15359
 19. 第83回 日本循環器学会学術集会総会
Oeun B, Hikoso S, Sakata Y, et al. The Association between Diabetes Mellitus and Worsening Renal Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. 2019年3月29～31日、横浜
 20. 第83回 日本循環器学会学術集会総会
Konishi S, Ohtani T, Sakata Y, et al. Association of Nutrition Status and Liver Congestion in Patients with Reduced Ejection Fraction. 2019年3月29～31日、横浜
 21. 第5回日本心筋症研究会
宮脇大、大谷朋仁、宮下洋平、木岡秀隆、朝野仁裕、坂田泰史. 非虚血性心筋症患者における血中トロポニン値と心筋症関連遺伝子変異との関連性の

- 検討,2019/7/13, 札幌
22. 第5回日本心筋症研究会
制. 2019/7/13, 札幌
 23. 第5回日本心筋症研究会
安武秀記、李鐘國、日高京子、坂田泰史. デュシェンヌ型筋ジストロフィー心筋症 (DMD) の発症におけるYAPシグナルの関与 2019/7/13, 札幌
 24. 第67回日本心臓病学会学術集会
世良英子,中本敬,大谷朋仁,坂田泰史, LVAD治療に難渋する重症心不全の臨床的特徴と治療戦略,Page S6-2, 2019/9/13,名古屋
 25. 第67回日本心臓病学会学術集会
坂田泰史,Acute Heart Failure -Contemporary Prevention and Management, 2019/9/13,名古屋
 26. 第23回日本心不全学会学術集会
朝野仁裕、宮下洋平、山本泰士、永田美保、宮脇大、木岡秀隆、大谷朋仁、坂田泰史.心筋症の遺伝子診断における問題点と解決策.2019/10/5, 広島
 27. American Heart Association Scientific Sessions 2019.
Seo M, Yamada T, Tamaki S, Kawai T, Fukunami M, Otani T, Nakamoto K, Konishi S, Sakata Y. Association Between Malnutrition and Exercise Intolerance in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy.November 16, 2019. Circulation. 2019;140:A10344
 28. 第54回日本成人病学会学術集会,
坂田泰史.健康・寿命を科学する、とは, 2020/1/11, 東京

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
なし