

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 北風 政史（国立循環器病研究センター臨床研究開発部・部長）

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

先行研究において、尿毒症毒素の一つであるインドキシル硫酸に着目し、心筋症との関係を調査したところ、肥大型心筋症の病態と血中インドキシル硫酸レベルとの関連が示された。そこで心不全の心血管イベントの予後と、インドキシル硫酸との関係を明らかとすることを目的とした。

B. 研究方法

当院心臓血管内科心不全科部門に入院し慢性心不全患者のデータファイルから後ろ向きに心不全治療薬・腎不全治療薬の服薬情報と心エコー検査、BNP検査の結果を経時的に解析する。院内倫理委員会にはかりその倫理的妥当性の承認をうけ、その範囲において予後の観察研究を行う。血中インドキシル硫酸レベルが測定されいた165症例について、弁膜症、拡張型心筋症、肥大型心筋症、その他の心不全と分けて解析する。

（倫理面への配慮）

院内倫理委員会にはかりその倫理的妥当性の承認をうけ、その範囲において観察研究を行った。

C. 研究結果

ず、心不全症例と血中インドキシル硫酸の関係を検討したところ、健常人に比べ心不全症例では血中インドキシル硫酸が上昇していることが示された。さらに、心不全の原因となる拡張型心筋症、肥大型心筋症、弁膜症などの疾患別に、インドキシル硫酸との関係性を評価したところ、インドキシル硫酸は、特に、心筋症の中でも、拡張不全との関係が考えられる肥大型心筋症の病態と関係することが明らかとなってきた。さらに、肥大型心筋症症例の5年間の予後を規定する因子を多変量解析で検討したその結果、単変量解析で肥大型心筋症症例で心不全入院・心不全死と関与する因子は、血中インドキシル硫酸レベル、血中BNPレベル、年齢、eGFRであることが示された。その結果を多変量解析すると、血中インドキシル硫酸レベル(p=0.029)のみが予後規定因子となり、血中BNPレベル(p=0.377)、年齢(p=0.489)、eGFR(0.899)は関与しないことが示された。

D. 考察

本研究の結果より、血中インドキシル硫酸が心不全の病態で上昇し、その上昇したインドキシル硫酸が心不全を憎悪させることが示された。インドキシル硫酸は参加ストレスとも密接に関係すること、また直接に新毒性物質として作用しうることも報告されていることから、かかるメカニズムを介して心不全の病態と結びつくことが推定された。

E. 結論

心不全の病態にインドキシル硫酸が重要な役割を果たすことが示された。さらに、心不全のなかでも特に肥大型心筋症は、血中インドキシル硫酸レベルがその予後規定因子になることが示された。

F. 健康危険情報

後ろ向き観察研究のため、健康危険情報は無い。

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Chung H, Amaki M, Takashio S, Takahama H, Ohara T, Hasegawa T, Sugano Y, Fujita T, Kobayashi J, Asakura M, Kanzaki H, Anzai T, Masafumi Kitakaze; Effect of Mitral Valve Surgery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Severe Functional Mitral Regurgitation. *Circ J.* 82(1):131-140, 2017
2. Imazu M, Takahama H, Shindo K, Hasegawa T, Kanzaki H, Anzai T, Asanuma H, Morita T, Asakura M, Kitakaze M ;A Pathophysiological Role of Plasma Indoxyl Sulfate in Patients with Heart Failure. *International Journal of Gerontology* 11, 62-66, 2017
3. Sakamoto M, Fukuda H, Kim J, Ide T, Kinugawa S, Fukushima A, Tsutsui H, Ishii A, Ito S, Asanuma H, Asakura M, Washio T, Kitakaze M; The impact of creating mathematical formula to predict cardiovascular events in patients with heart failure. *Scientific Reports* 8, 3986, 2018
4. Sakamoto M, Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Takahama H, Amaki M, Mochizuki N, Anzai T, Hamasaki T, Kitakaze M; Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer? *Hypertension Res* 40(9):831-836, 2017
5. Fukuda H, Shindo K, Sakamoto M, Ide T, Kinugawa S, Fukushima A, Tsutsui H, Ito S, Ishii A, Washio T, Kitakaze M. ;Elucidation of the strongest predictors of cardiovascular events in patients with heart f

- ailure. EBioMedicine 33:185-195, 2018
6. Asanuma H, Chung H, Ito S, Min KD, Ihara M, Takahama H, Funayama M, Imazu M, Fukuda H, Ogai A, Asano Y, Minamino T, Takashima S, Morita T, Sugimachi M, Asakura M, Kitakaze M.;AST-120, an adsorbent of uremic toxins improves the pathophysiology of heart failure in conscious dogs. Cardiovasc. Drugs Ther. 33(3):277-286, 2019
 7. Shindo K, Fukuda H, Hitsumoto T, Ito S, Kim J, Washio T Kitakaze M.;Plasma BNP levels and diuretics use as predictors of cardiovascular events in patients with myocardial infarction and impaired glucose tolerance. Cardiovasc. Drugs Ther. 34(1):79-88, 2020

2. 学会発表

1. Miki Imazu, Shin Ito, Haiying Fu, Masafumi Kitakaze; Indoxyl sulfate, one of uremic toxins, provokes cardiac dysfunction in mice. American Heart Association Scientific Sessions 2017 (November 11-15, Anaheim, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
報告事項なし
2. 実用新案登録
報告事項なし
3. その他
報告事項なし