

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 矢野 雅文（山口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

サルコイドーシスは、原因不明の病態を有する全身臓器の炎症性疾患である。特に、心病変を有する心サルコイドーシスは、予後不良であり、バイオマーカーやマルチモダリティによる診断・治療判定、予後予測が重要である。これまで我々は酸化ストレスマーカーである尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) が心サルコイドーシス患者の活動性を反映していると報告してきた。本研究では、1) 心サルコイドーシス患者において尿中 8-OHdG と心室頻拍の関連性 2) 心サルコイドーシス患者に合併した心室瘤の ^{18}F -FDG 集積の特徴について検討した。

B. 研究方法

1) 心サルコイドーシスと診断された患者を持続性心室頻拍合併群、非合併群に二分した。尿中 8-OHdG と心室頻拍の関連性を検討した。

2) 心サルコイドーシスの患者を心室瘤合併群、被合併群に二分し、 ^{18}F -FDG PET/CT 画像を再構成し、集積の特徴や集積強度を検討した。

（倫理面への配慮）

患者の名前は匿名化され、そのデータは、名前や個人を特定できないように個人情報秘密は厳重に守られ、第三者には絶対わからないように配慮してある。

C. 研究結果

1) 炎症心筋組織への免疫染色において、心筋細胞の抗 8-OHdG 抗体陽性率は心サルコイドーシス心室頻拍合併群において、心サルコイドーシス心室頻拍非合併群、特発性拡張型心筋症群と比較し有意に高値であり、この値は尿中 8-OHdG 値と有意な正相関を示した ($R=0.61$, $P<0.00001$)。また、この尿中 8-OHdG 値は心サルコイドーシス心室頻拍合併群において非合併群より有意に高値であった (合併群 24.6 ± 7.1 ng/mg Cr vs 非合併群 15.2 ± 3.8 ng/mg Cr, $P<0.0001$)。その他の基礎所見はグループ間で差はなかった。多変量解析では、尿中 8-OHdG 値は心室頻拍の唯一の独立した決定因子であった。ROC 解析では、持続性心室頻拍を示す尿中 8-OHdG のカットオフ値は 17.5 (ng/mg Cr) (感度 = 0.89, 特異度 = 0.83, AU C = 0.90) であった。

2) 全ての心室瘤群の患者で心室瘤周囲の ^{18}F -FDG 集積と心室瘤中心部の集積消失がみられ、心室瘤中心部の瘢痕形成によるものと考えられた。Standardized uptake value (SUV) は心室瘤中心部と比較して心室瘤周囲で高

値であり (心室瘤周囲; 5.1 ± 2.1 vs 心室瘤中心部; 2.2 ± 0.6 , $P=0.0003$)、心室瘤中心部は正常部位と同等の集積強度であった (正常部位; 2.1 ± 0.6 vs 心室瘤中心部; 2.2 ± 0.6 , $P=0.37$)。一方、左室壁菲薄化を伴った Non-VA 群の患者 28 例では、左室菲薄化部位でも正常部位と比較して ^{18}F -FDG 集積が増強していた (正常部位; 2.0 ± 0.6 vs 左室菲薄化部位; 3.1 ± 0.8 , $P=0.00002$)。

D. 考察

研究により得られた成果の今後の活用・提供：尿中 8-OHdG 値は ^{18}F -FDG PET 陽性の活動性のある心サルコイドーシスにおいて持続性心室頻拍と関連があり、不整脈基質についてのさらなる情報を与えるものであることが示唆された。心室瘤周囲における ^{18}F -FDG の強い集積と心室瘤中心部の集積消失が心室瘤を合併した心サルコイドーシス患者における画像的特徴と考えられた。

E. 結論

バイオマーカー尿中 8-OHdG や ^{18}F -FDG/CT の画像所見は、心サルコイドーシスの診断、治療判定、予後予測に有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1) Ishiguchi H, Kobayashi S, Myoren T, Kohno M, Nanno T, Murakami W, Oda S, Oishi K, Okuda S, Okada M, Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine as a Myocardial Oxidative Stress Marker Is Associated With Ventricular Tachycardia in Patients With Active Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec;10(12): pii: e006764. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006764.

2) Nanno T, Kobayashi S, Yoshitomi R, Fujii S, Kajii T, Kohno M, Ishiguchi H, Okuda S, Okada M, Suga K, Yano M. Detection of Active Inflammation Status Around Ventricular Aneurysms in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *Circ J*. 2019 ;83(12):2494-2504. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0248. Suga K, Yano M.

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

3. その他

なし