

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業）

## 特発性心筋症に関する調査研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 筒井 裕之  
(国立大学法人 九州大学)

平成29（2017）年 5月

# 目 次

I. 総括研究報告		
特発性心筋症に関する研究	-----	1
筒井 裕之		
II. 分担研究報告		
1. 特発性心筋症患者の臨床像に関する研究	-----	4
久保田 功		
2. 心不全患者の前向き登録観察研究	-----	6
下川 宏明		
3. 心不全患者の重症化危険因子と予後関連因子に関する研究	-----	8
永井 良三		
4. 心筋症発症要因と予後関連因子に関する研究	-----	12
小室 一成・赤澤 宏		
5. 心筋症発症要因と予後関連因子に関する研究	-----	14
福田 恵一		
6. 心筋症患者における炎症・免疫の関与に関する臨床的研究	-----	16
磯部 光章		
7. 心筋症患者におけるミトコンドリア障害に関する臨床的研究	-----	18
後藤 雄一		
8. 拡張型心筋症患者における心機能に関する研究	-----	20
室原 豊明		
9. 心筋症の発症・進展における心筋収縮蛋白関連遺伝子の役割に関する臨床的研究	-----	22
山岸 正和		
10. 特発性心筋症の臨床的研究	-----	24
木村 剛		
11. 心筋症患者の重症化要因に関する研究	-----	25
坂田 泰史		
12. 特発性心筋症患者重症化危険因子と予後関連因子に関する研究	-----	27
北風 政史		
13. 特発性心筋症の病態に関する研究	-----	29
安斉 俊久		
14. 心筋症患者の心不全発症要因と増悪因子に関する研究	-----	30
斎藤 能彦		

15. 心不全患者の心不全発症要因と増悪因子に関する研究 矢野 雅文	-----	32
16. 心不全患者の心不全発症要因と増悪因子に関する研究 絹川 真太郎	-----	34
17. 心不全患者の心不全発症要因と増悪因子に関する研究 井手友美・松島将士	-----	36
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	38

## 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。1980年にWHO/ISFC合同委員会が特発性心筋症の分類定義をし、1995年に改訂され、現在広く用いられている。分子生物学や遺伝子解析の進歩による特発性心筋症の病因・病態が明らかにされるにつれ、2000年にESCやAHAで新たな分類定義が提唱された。しかしながら、我が国独自の新たなエビデンスを収集、分析、評価し、診療に応用することが必要である。

現在までに、我々は心不全患者を対象とした全国規模のレジストリー研究（JCARE-CARD）を行い、心筋症患者の特徴、予後規定因子を明らかにした（Circ J 2012, 2011 など多数）。特に、拡張相肥大型心筋症の特徴や予後を明らかにした（J Cardiol 2013）。このような状況で、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目指し、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する。さらに、研究成果の社会への還元を行うことも本研究の重要な目的の一つである。

### B. 研究方法

これまで研究班で行ってきた研究の継続と新たなエビデンスを創出する新規の研究の2つを大きな柱とし、全体研究、サブグループ研究、個別研究の3層で研究を進めた。最終的に日本循環器学会や日本心不全学会と連携し、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの確立・改訂をすすめている。本年度は以下の研究に取り組んだ。

#### I. 全体研究

心筋症症例登録研究の継続、特定疾患治療研究事業における臨床個人調査表を用いた心筋症の調査研究システムの構築に取り組んだ。

日本循環器学会診療実態調査 JROAD データを用いて心筋症入院患者のリスク因子について解析を行った。

心筋症および心不全に関連したガイドラインおよび提言を策定した。

#### II. サブグループ研究

①わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究（27年度途中よりAMED難治性疾患実用化研究としても継続）、②心筋症を基礎とする心不全患者の予後を推定する予測式の構築、③心筋症患者を対象とした栄養状態・運動能力調査および栄養・運動の包括的な介入プログラムの開発の3テーマに取り組んだ。

#### III. 個別研究

各分担研究者が特発性心筋症の発症関連要因・予防要因や重症化の危険因子、予後関連因子を多面的に解明する研究に取り組んだ。

#### IV. 診療への普及と患者・社会への還元

特発性心筋症の診断、治療の現状および研究開発の状況を、患者およびその家族に広く伝えるため疾患概要等の詳細な情報を「難病情報センターのホームページ」などにおいて印刷可能な電子媒体として無料公開した。さらに、双方向での情報提供のためセミナー、市民公開講座を開催した。

#### （倫理面への配慮）

臨床研究に関しては、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に準拠して行った。すべての被験者に研究の意義、必要性および危険性につき説明し、書面で同意を得た。研究計画は北海道大学病院の自主臨床試験審査委員会および九州大学病院の臨床研究倫理審査委員会の審査を受け、承認を得た。

報告を参照。

## C. 研究結果

### I. 全体研究

①本年度はそれぞれの研究を継続、推進、準備した。拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症の臨床個人調査票データベースを用いたデータ解析作業を行った。日本循環器学会診療実態調査 JROAD データを用いて、心筋症入院患者での院内死亡のリスク因子について解析を行った。

②研究成果の診療への普及および医療水準向上のため、心筋症関連のガイドラインの策定を行った。特に本年度は特発性心筋症との鑑別が重要とされる『心臓サルコイドーシスガイドライン』を策定し、日本循環器学会・日本心不全学会・日本心臓病学会での承認を得た。

さらに、『拡張型心筋症ガイドライン』、『肥大型心筋症ガイドライン』、『急性・慢性心不全ガイドライン』改訂作業を開始した。

また、心筋症による心不全患者が高齢化していることをふまえ、日本心不全学会と連携し、『高齢心不全患者の治療に関するステートメント』を発表した。また、日本循環器学会と連携し、『心臓移植に関する提言』をまとめた。

### II. サブグループ研究

①わが国における拡張相肥大型心筋症を対象とした登録観察研究（27年度途中より AMED 難治性疾患実用化研究へ移行）

本年度は昨年に引き続き、各施設における倫理審査委員会での承認後、登録をすすめ、45 症例登録された。

②心筋症を基礎とする心不全患者の予後を推定する予測式の構築

先行研究のデータベースの統合・解析作業をすすめた。また、新たな心筋症データベース構築にむけての準備を行った。

③心筋症患者を対象とした栄養状態・運動能力調査および栄養・運動の包括的な介入プログラムの開発

登録症例は 156 例に上り、1 年後の予後調査が行われた。その結果、Prudent pattern (Pp) とされる魚類、卵、大豆製品、芋、野菜、きのこ、海藻、果物の摂取頻度が高い患者において、食塩摂取量が少なく、高尿酸血症や低カリウム血症を補正する可能性がある望ましい食事であることが明らかとなった。

### III. 個別研究

各分担研究者が特発性心筋症の発症関連要因・予防要因や重症化の危険因子、予後関連因子を多面的に解明する研究を行い、進捗状況が班会議で報告された。詳細は分担研究者からの

### IV. 診療への普及と患者・社会への還元

難病情報センターのホームページを適宜改訂し、特発性心筋症の詳細な情報公開を行った。また、日本心不全学会および日本心臓リハビリテーション学会と連携し、国民との双方向性の情報提供を図るため、市民公開講座を実施した。

### D. 考察

研究班全体で全体研究、サブグループ研究、個別研究の 3 層の研究に取り組んできた。全体研究では症例登録数の追加、解析、ガイドラインの策定・改定作業を行った。サブグループ研究は計画通り順調に進んでいる。これらの研究を通して、引き続き今後もさらに多くの心筋症の診断と治療に関するエビデンスの構築、ならびにガイドラインの改訂が必要である。

本年度、臨床個人調査票を用いた解析も行ってきた。今後これらの解析結果を発表することで、わが国の心筋症診療、病態について、広くリアルワールドを理解でき、心筋症患者診療に還元していく必要がある。

また、本研究班の社会的役割として、今後も定期的な難病情報センターのホームページ改訂や市民公開講座を行うことによる啓蒙、研究結果の情報発信が重要であると考えられる。

### E. 結論

全体研究、サブグループ研究、個別研究をそれぞれ推進した。また、研究結果を診療や社会へ普及させる取り組みを行った。

### F. 健康危険情報 特になし

### G. 学会発表

1. 筒井裕之：エビデンスから考える、心不全薬物治療の現状と将来、第 39 回日本高血圧学会総会（平成 28 年 10 月 1 日、仙台）
2. 筒井裕之：心不全に挑む・患者を救う、(ランチオンセミナー) 第 20 回日本心不全学会学術集会（平成 28 年 10 月 7 日、札幌）
3. 筒井裕之：循環器診療の現状と将来、北海道大野記念病院 記念講演会プログラム（平成 28 年 10 月 9 日、札幌）
4. 筒井裕之：心筋モデリング・心不全と慢性炎症 ～病態をふまえた治療開発～(特別講演) 第 46 回日本心臓血管作動物質学会（平成 29 年 2 月 10 日、沖縄）

5. 竹石恭知, 下川宏明, 斎藤能彦, 筒井裕之 : わが国の拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究, 口頭, 第2回日本心筋症研究会, 2016/5/14,
8. 筒井裕之: 慢性心不全と心臓突然死. 循環器内科 2016, 79 (2): 108-113.
- I. 論文発表
1. Yoshitani T, Asakawa N, Sakakibara M, Noguchi K, Tokuda Y, Kamiya K, Iwano H, Yamada S, Kudou Y, Nishida M, Shimizu C, Amano T, Tsutsui H. Value of Virtual Touch Quantification Elastography for Assessing Liver Congestion in Patients With Heart Failure. *Circ J*. 2016, 25;80(5):1187-95.
2. Furihata T, Kinugawa S, Fukushima A, Takada S, Homma T, Masaki Y, Abe T, Yokota T, Oba K, Okita K, Tsutsui H: Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2016, 220: 483-7.
3. Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Ohishi T, Okino N, Guo W: Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Rationale for and design of the randomized, double-blind PARALLEL-HF study. *J Cardiol* 2016 Dec 23.: S0914-5087(16)30309-4.
4. Aikawa T, Naya M, Obara M, Manabe O, Tomiyama Y, Magota K, Yamada S, Katoh C, Tamaki N, Tsutsui H: Impaired myocardial sympathetic innervation is associated with diastolic dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction: 11C-hydroxyephedrine PET study. *J Nucl Med* 2017;58(5):784-790
5. Okada K, Kaga S, Mikami T, Masauzi N, Abe A, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino H, Ichikawa A, Nishida M, Murai D, Hayashi T, Shimizu C, Iwano H, Yamada S, Tsutsui H. Characteristic systolic waveform of left ventricular longitudinal strain rate in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2017, 32(5):591-599.
6. 眞茅みゆき, 筒井裕之: 慢性心不全の疫学 ー 社会における問題を識るー. *Heart View* 2016, 20 (8): 716-722
7. 筒井裕之: 心筋リモデリング・心不全における NKT細胞による炎症制御とそれに基づく新規治療法の開発. *福岡医学雑誌* 2016, 107 (10):
- 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
- 松島将士, 絹川真太郎, 北風政史, 福田恵一, 177-184.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業））  
分担研究報告書

研究分担者 久保田 功（山形大学医学部内科学第一）

特発性心筋症患者の臨床像に関する研究

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

心不全の発症とその進展には、レニンアンジオテンシンシステム(RAS)、交感神経活性の亢進、多臓器連関、遺伝子異常など様々な要因が関与していることが知られている。現在の予後を改善する慢性心不全の治療薬としては、 $\beta$  ブロッカー、ACE阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、抗アルドステロン薬などが用いられている一方で、拡張型心筋症をはじめとする心筋症の進行を抑制することが困難な症例が多く存在している。すなわち、 $\beta$  受容体や RAS 関連シグナルを薬剤で抑制しても、心筋症患者では胎児型遺伝子発現のような遺伝子的変化、線維化や心筋細胞アポトーシスや心筋細胞肥大をはじめとする形態的变化、不整脈出現といった電気生理学的変化が十分には抑制できていない患者が多数存在している状況である。

左室駆出率の低下した心不全に対する治療薬に関しては、上記のRAS抑制薬、 $\beta$  ブロッカーが奏功する患者がいることが明らかである一方で、左室駆出が保たれた心不全（拡張障害が主として存在する心不全）に対する治療法が皆無であることが着目されている。また、左室駆出率の低下した心不全患者のなかでも拡張障害を合併した患者が少なくないことから、従来の治療薬が奏功しない患者では左室拡張障害の重症度が高い可能性があると思定した。

我々は以前から、High mobility group box 1 (HMGB1)は、非ヒストン核蛋白であるが、DNA傷害に対する修復機構に関与することが知られているが、我々はストレス下では核内から核外に局在変化をきたすことを明らかにしている。また、核内HMGB1がHSP27の発現を調節している可能性を報告している。HSP27は左室拡張能に最も影響を与える骨格タンパク Titin の機能を調節していることから、HMGB1が左室拡張障害に関与している可能性があると考えた。本年度では、心不全患者の心筋細胞でのHMGB1の局在を明らかにし心筋傷害の程度や心不全の重症度との関連のみならず左室拡張障

害との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

心臓超音波にて拡張型心筋症および肥大型心筋症が疑われ、心筋生検を施行した連続 27 例の慢性心不全患者 (CHF, Chronic heart failure)を対象とした。臨床背景調査、心臓カテーテル検査、超音波心臓図、血液検査を行い、III 度以上の弁膜症、虚血性心臓病が疑われる症例、3 か月以内の ACS の既往を除外した症例の検討を行った。心筋症が疑われたが、最終的に心筋症が否定された 5 症例の生検サンプルをコントロールとした。

生検サンプルは、HE 染色で心筋細胞面積、Elastica-Masson 染色法で心筋サンプルの線維化の評価を行った。また、生検サンプルを免疫染色法で HMGB1 の染色を行い、各症例少なくとも 500 個以上の心筋細胞数の核数 (ND) と、核内 HMGB1 陽性核数 (NH) を計測した。

(倫理面への配慮)

超音波心臓図検査、血液生化学検査などは、一般診療範囲で行ない、患者負担の増加はない。また、使用済み検体は、施設の取り決めに従い、廃棄物の物理的封じ込めを徹底している。心不全患者の研究プロトコルは山形大学医学部倫理委員会で承認を受けて、患者からは文書で同意を得ている。

C. 研究結果

対象患者は、男性 20 名、女性 7 名であり、平均 55 才であった。臨床背景として拡張型心筋症は 20 例、肥大型心筋症は 3 例、他の心筋症患者は 4 名であった。NYHA分類の内訳は Class I 33%, Class II 33%, Class III 30%, IV 4%53%が Class II, 47%が Class III もしくは IV であった。コントロール患者と比較すると、心筋症患者では有意に心筋細胞周囲線維化を認め、核内 HMGB1 陽性細胞の割合 (以

下、NH/ND) が低値であった。心不全患者で比較すると、NH/ND は NYHA の重症度、左室重量係数、血中逆相関しており、これらのことから、心不全の進展に HMGB1 の局在変化が関与していることが明らかとなった。今回の検討では拡張指標との関連をさらに検討を行った。さらに、超音波心臓図の所見との関連をみると、左室駆出率と NH/ND は相関を認めなかったものの、拡張指標である僧帽弁流入血流の減速時間や E 波と A 波の比との関連を認めた。

#### D. 考察

本研究では、ヒト不全心で HMGB1 が核内から局在変化し重症度に関連するのみならず、特に拡張能と関連があることを明らかにした。これまで我々は、酸化ストレス、肥大刺激により HMGB1 が細胞質へ局在変化をきたし、その結果心筋細胞障害が出現することを *in vivo*, *in vitro* で明らかにしている。さらに、HMGB1 が拡張能に影響を与える HSP27 や Titin の機能調節を担っている可能性を考慮すると、RAS や交感神経などの神経体液性因子の抑制は、収縮能の低下に関しては有効に作用するが、拡張障害を伴っている心筋障害の改善には十分に寄与しない一つの要因として考えることができる。すなわち、核内 HMGB1 の細胞質への移行を抑制したり、核内 HMGB1 を増加させたりするような治療法が新規治療戦略になる可能性があることを示唆していると考えられる。

#### E. 結論

核内 HMGB1 の低下は、心筋症患者の心機能や重症度のみならず、左室拡張障害の程度と関連がある。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 学会発表

##### 1. 論文発表

Kadowaki S, Shishido T, Honda Y, Narumi T, Otaki Y, Kinoshita D, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Kubota I: Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome. *Heart Vessels*. 2016; 31(4): 535-544

Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H, Funayama A, Kinoshita D, Yokoyama M, Takahashi T, Nishiyama S, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Konta T, Kubota I: Comorbid renal tubular damage and hypoalbuminemia exacerbate cardiac prognosis in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105(2): 162-171

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等

も記入)

Shishido T, Cardiac nuclear High Mobility Group Box 1 in regulating cardiac remodeling, *Cardiovascular and Metabolic Week 2016*, 2016; 68, 東京; 2016年12月

成味太郎, 渡邊哲, 久保田功: シンポジウム 9 高齢者 frailty をどう評価し, 実臨床で生かすか「除脂肪体組織指数を除いたサルコペニア評価と慢性心不全患者の予後予測」. 第 64 回日本心臓病学会学術集会, 東京; 2016年9月

#### 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

久保田功: 見つけてなおそう, 隠れ心不全! 健康生活を守るために. 日本心不全学会主催市民公開講座. 山形; 2016年7月



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業））  
分担研究報告書  
研究分担者 下川 宏明

心不全患者の前向き登録観察研究

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

近年、心不全の新たな分類として提唱された左室駆出率が中等度に保たれた心不全 (Heart failure with mid-range ejection fraction; HFmrEF) の臨床的特徴と意義を明らかとする。

B. 研究方法

東北大学を中心とした東北地区24基幹病院による多施設前向き疫学研究である、第2次東北心不全登録 (CHART-2) 研究 (N=10,219) に登録された慢性心不全症例を、左室駆出率が50%以上に保たれたHFpEF症例3,193名、左室駆出率が40%から50%のHFmrEF症例709名、左室駆出率が40%以下のHFrEF症例781名の3群に分類して比較検討を行い、HFmrEF症例の臨床的特徴、さらにはHFmrEF症例における左室駆出率の経時変化、およびその経時変化が予後に及ぼす影響を検討した。

(倫理面への配慮)

我が国の倫理指針に則り研究を遂行した。

C. 研究結果

患者背景では、HFpEF、HFmrEF、HFrEFの順に年齢が若く、男性が多く、高血圧を合併する症例が少ない等、HFmrEF症例の臨床背景はその多くの値と頻度がHFpEF症例とHFrEF症例との中間に位置していた。予後については、HFpEF、HFmrEF、HFrEFの順に全死亡や心血管死、心不全入院が多かった。また、心不全治療であるβ遮断薬の使用はHFpEF症例では予後改善に関連しなかったが、HFmrEF及びHFrEF症例では予後改善と関連した。一方、スタチンの使用はHFpEF症例においては予後改善と関連したが、HFmrEFとHFrEF症例では関連しなかった。左室駆出率は登録後3年次までの観察期間中、HFpEF、HFmrEF、HFrEF症例いずれの群でも最初の1年間における変化が最大であった。HFpEF症例では開花観察中そのほとんどで左室駆出率は保たれたままであり、HFmrEFあるいはHFrEFに移行す

る症例は少なかったが、HFmrEFからは44%がHFpEFに移行し、18%がHFrEFに移行した。また、HFrEFからは21%がHFpEFに移行し、20%がHFmrEFに移行した。次に登録時から1年間の左室駆出率の変化が、その後の予後に及ぼす影響を検討したところ、登録時の左室駆出率に関わらず、1年後にHFrEFに移行した群で全死亡や心不全入院多いことが明らかとなった。

D. 考察

従来心不全の主体は、左室駆出率の低下した心不全 (Heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) であると考えられてきたが、1990年代に左室駆出率が保たれた心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) の存在が明らかとなり、近年欧米のみならず我が国でもその頻度が増加していることが明らかとなった。また近年、心不全の新たな分類として、左室駆出率がHFrEFとHFpEFの中間に保たれた心不全 (Heart failure with mid-range ejection fraction; HFmrEF) が新たに提唱された。しかしながら特発性心筋症の代表格である拡張型心筋症症例においても治療に良好に反映し、HFrEFからHFmrEFへと移行する症例が存在し、そうした症例の予後は良好であるとされる一方で、特発性心筋症を基礎疾患とする症例に限らず、HFmrEF症例の臨床的特徴については十分に明らかではなく、また左室駆出率の変化が予後に及ぼす影響は明らかではなかった。今回の解析結果から、HFmrEFはHFpEFやHFrEFと異なる新たな病態ではなく、時間経過の中でHFpEFからHFrEF、またはHFrEFからHFpEFに移行する過程である可能性や、HFpEFの中でも特に左室駆出率が低い群、またはHFrEFの中でも特に左室駆出率が高い群である可能性が示唆された。HFmrEF症例の予後改善のためには、左室駆出率の低下を予防することが重要であり、そのためにはHFrEF症例同様にβ遮断薬の投与が重要である可能性が示された。そのため本研究の臨床的意義は大きいと考えられる。

E. 結論

HFmrEFは新たな病態ではなく、特発性心筋症を含む慢性心不全症例において左室駆出率が変化する過程としてのHFpEFからHFrEF、またはHFrEFからHFpEFへの移行帯、あるいは左室駆出率が低めのHFpEFと左室駆出率が高めのHFrEFの共存帯である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 学会発表

### 1. 論文発表

1. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. Eur J Heart Fail. 2017 Mar 31. [Epub ahead of print]
2. Miyata S, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Long-term prognostic impact of the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease - Report from the CHART-2 Study. J Cardiol. 2017 Mar 21. [Epub ahead of print]
3. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study. Circ J. 2017 Jan 25;81(2):185-94. [Epub 2017 Jan 14].

### 2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「Differences in Clinical Characteristics and Prognosis Between

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and That with Reduced Ejection Fraction -Insights from the CHART-2 Study-」 HFSA 20th Annual Scientific Meeting 2016 (オーランド・アメリカ合衆国) 2016/9/17-20.

2. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「Unique Clinical Characteristics of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction -Insights from the CHART-2 Study-」 AHA Scientific Sessions 2016(ニューオリンズ・アメリカ合衆国) 2016/11/12-16.
3. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「左室駆出率が低下した心不全と左室駆出率が保たれた心不全の臨床学的特徴における差 -CHART-2 研究の知見-」第 162 回日本循環器学会東北地方会（盛岡）2016/6/4.
4. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「Clinical Features of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction -A Report from the CHART-2 Study-」第 20 回 日本心不全学会学術集会（札幌）2016/10/7-9.
5. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「慢性心不全患者において左室駆出率の変化が予後に及ぼす影響 -CHART-2 研究からの報告-」第 163 回日本循環器学会東北地方会（仙台）2016/12/3.
6. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「慢性心不全患者の左室駆出率の経時変化と性差 -CHART-2 研究からの報告-」第 10 回日本性差医学・医療学会学術集会（名古屋）2017/1/28-29.

## 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

心不全患者の重症化危険因子と予後関連因子に関する研究

**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**

心筋症は心不全の原因疾患として代表的な疾患であるが、その臨床現場における趨勢・傾向の把握および治療法に対する反応性については現在の治療手段でのデータの蓄積が大変重要である。自治医科大学附属病院は栃木県南部・茨城県西部を医療圏とする高次機能病院であり、日本全体の人口の縮図を把握できると考え、実地臨床における実態を把握することとした。自治医科大学循環器内科の臨床規模については

一般病床（循環器センター） 68床

CCU 8床 post CCU 2床

年間入院患者数 1,767名（男性 1,269名、女性 498名）

緊急入院 828名（46.9%） 平均在院日数 9.2日

という診療状況にある。

疾患内訳	心不全	415
	急性心筋梗塞	165
	狭心症	570
	心筋症 拡張型心筋症	37
	肥大型心筋症	23

これら入院症例を中心に、心筋症および関連する心疾患についての実態把握を行うことを目的とした。予後についても一年毎にフォローを継続しそのデータ集積を行った。

また循環器内科において荻尾七臣主任教授の統率の元、

循環器リスク患者における心臓・血管関連の予後に関する前向き研究（Coupling 研究）が開始され、自治医科大学においても心不全既往例を含めたハイリスク症例を登録しており血管機能検査結果を含めて 5000例を超える症例のデータが集積し予後調査を併せて実施している。その中に心筋症症例も含まれており、今後それらの血管機能とそれぞれの心筋症の予後・病態との関連性についても検討を行う。

**B. 研究方法**

過去 29,863 症例（1999-2014年）の入院台帳を調査し、心筋症（DCM, HCM）の病名にて抽出を行ったところ 824名の入院（重複あり）があり、2009年以降の入院症例について担当医の協力により生存・死亡の確認、健康状態の調査を実施、97%の症例について追跡しえた。

また

**（倫理面への配慮）**

ガイドラインに基づき個人情報情報を完全に匿名化しプライバシーの保全に細心の注意を払い、評価を行った。

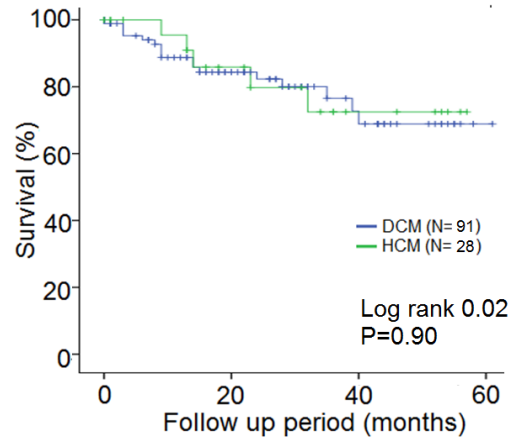
### C. 研究結果

2009年-2013年入院症例における心臓血管イベントについて評価を行ったところ肥大型心筋症は94名（重複排除）あり、そのうち15例が死亡しており、その死因は心室頻拍・細動、心不全が大半であった。拡張型心筋症は160名存在し、そのうち26名が死亡した。心不全進行、不整脈によると考えられる突然死が占めた。

当院におけるICD, CRTD 植込み症例は日本循環器学会ガイドラインに基づいて実施されており、心機能低下、心筋症の症例でVT/VFがハイリスクのための一次予防、あるいはVT/VF既往のある症例の二次予防としてICD, QRS幅120msec以上、EF 35%未満の中等症以上の心不全にはCRTを植込んでいるが実施実績は添付の表の通りとなる。

	DC M	HC M	心サ症	OMI	合計
2006	4	3	1	8	16
2007	13	8	2	9	32
2008	9	2	3	7	21
2009	16	6	6	20	48
2010	10	6	8	12	36
2011	11	1	10	7	29
2012	11	3	5	13	32
合計	78	34	37	81	230

日本循環器学会の調査結果などと矛盾しない頻度で、虚血性心疾患に比較して心筋症での実施が多いことが確認できる。ICD, CRTD での予後について生存曲線を以下に示すが、



5年生存率が70%程度であり、欧米の主な大規模試験の population に比して良好な経過と考えられるが、3割程度の症例を失っており、今後これらの予後不良例に対する検討が必要と考えられる。今後も継続して新規症例を加えつつ予後および薬物療法についての治療反応性について検討を行っていく。

心筋症については地域的に家族がその出身地でまとまって生活していることが多く、家族的集積、家族性心筋症が比較的多く認められており、現在、遺伝子検体を含めて調査を進めており、今後の課題としたい。

循環器内科診療の電子カルテ、カテーテル・エコーなどの検査データを網羅する包括的にデータベース構築を行うフローについても整備を行いつつあり、今後心不全・心筋症の診療についても活用を目指している。また基礎部門（臨床薬理学講座）と連携し心不全および心臓血管の病態に関わる心臓血管バイオマーカーの探索を継続しており脳性利尿ペプチドBNPの修飾体の評価をTOF-MSを活用し実施しており、臨床的に有益な候補マーカーを複数検出出来ており、今後さらに大規模な集団で評価を行う予定である。またTMAO（トリメチルアミン-N-オキシド）は冠動脈疾患発症のマーカーとして最近報告があり注目される物質であるが心不全との関連

性も考慮されており測定系を構築できたため臨床薬理学とともにこの解析を進めている。

また心不全診療体制を構築し、看護師などパラメディカルの協力を得て包括的な管理が可能な心不全外来を構築するとともに、デバイス植込み症例では積極的に遠隔監視システムを導入し、心不全症例の増悪時の早期発見、合併する不整脈の早期検出に努めており、それらについてもデータベース化しており、今後そこからのエビデンス構築を図りたいと考えている。また心臓血管外科においては植え込み型 VAD 植込み実施施設となり、重症心不全での入院・管理が増えつつある。

#### D. 考察

急性心不全、および慢性化した心不全について予後調査を含めてデータベース化を行っており、リアルワールドにおける心不全・心筋症の実態が把握でき、そこから得られた課題について、より広く多施設調査・全国調査の実施、介入試験へ導くことが可能と考えられる。今後、データベースシステムの網羅化・改良とともに、近隣医療機関を包含する網羅的な臨床データベースを拡大することで地域全体の心疾患の実態調査を可能に出来ると考える。

また当院においては高血圧、血管特性についての臨床・研究基盤があり、とくに 24 時間血圧測定、血圧日内変動などの実績がある。その点から心不全患者・心筋症症例の血圧・脈拍の詳細なデータ取得を行い、心筋症、心不全の予後との関連性についても今後検討を行うべきと考える。また植込み型左室補助装置(LVAD)植込みが当施設においても開始された経緯から重症心不全症例の入院が増加しており今後それら

の病態についても評価が必要と考えられる。

#### E. 結論

心不全について自治医科大学の今までの集積症例の心筋症について予後調査を実施した。さらに施設を拡大し、より大規模なデータベースを構築することで心不全、心筋症についての治療実態、予後が把握できるとともに予防策・治療介入策の探索が可能になると考えられる。

研究協力者：

内科学講座循環器内科学部門(成人先天性心疾患センター) 准教授 今井靖

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fujiu K, Shibata M,, Nagai R et al. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. Nature Medicine (in press)
2. Fujiwara K, Yatabe M,, Nagai R. et al. Identification of M2 macrophages in anterior pituitary glands of normal rats and rats with estrogen-induced prolactinoma. Cell Tissue Res. 2017 Epub ahead of print
3. Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. J Clin Invest. 2017;127:14-23.
4. Kai H, Kohro T,, Nagai R et al. Impact of systolic blood pressure on hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease during anti-platelet therapy: The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. Int J Cardiol. 2016;224:112-113.
5. Takeuchi Y, Yahagi N,, Nagai R et al. KLF15 Enables Rapid Switching between Lipogenesis and

Gluconeogenesis during Fasting. Cell Rep. 2016;16(9):2373-86.

6. Nishizaki Y, Shimada K, Nagai R et al. Association between the docosahexaenoic acid to arachidonic acid ratio and acute coronary syndrome: a multicenter observational study. BMC Cardiovasc Disord. 2016 Jul 7;16(1):143.

7. Zempo H, Suzuki JI, Nagai R. et al. Influence of periostin-positive cell-specific Klf5 deletion on aortic thickening in DOCA-salt hypertensive mice. Hypertens Res. 2016;39(11):764-768.

8. Semba H, Takeda N, Nagai R et al. HIF-1 $\alpha$ -PDK1 axis-induced active glycolysis plays an essential role in macrophage migratory capacity. Nat Commun. 2016 ;7:11635.

9. Ogata F, Fujiu K, Nagai R et al. Excess Lymphangiogenesis Cooperatively Induced by Macrophages and CD4(+) T Cells Drives the Pathogenesis of Lymphedema. J Invest Dermatol. 2016;136:706-14.

10. Zhan H, Aizawa K, Nagai R, et al. Ataxia telangiectasia mutated in cardiac fibroblasts regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity. Cardiovasc Res. 2016;110(1):85-95.

## 2. 学会発表

永井良三 第 80 回日本循環器学会 会長特別企画 2「日本循環器学会 80 年の歩み—先達からのメッセージ—」

Cardiology as systems medicine

G. 知的所有権の取得状況（本研究に関して該がある場合に記載下さい）

### 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

研究分担者 小室 一成 東京大学医学部医学系研究科循環器内科 教授  
研究分担者 赤澤 宏 東京大学医学部医学系研究科循環器内科 講師

### 心筋症発症要因と予後関連因子に関する研究

#### 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

拡張型心筋症(DCM)の治療において、 $\beta$ 受容体遮断薬は極めて重要な薬剤であり、用量依存性に左室駆出率を改善するという報告がある。しかしながら、我が国においては最大投与量がカルベジロール換算で20mgと、欧米の40~50mgと比較して少ない。そこで、本研究では、日本人のDCMの患者において、カルベジロール換算で20mgを超える高用量の $\beta$ 受容体遮断薬が、我が国での最大用量とされている20mg投与と比して更なる心機能の改善をもたらすかを検討した。

#### B. 研究方法

東京大学医学部附属病院循環器内科を受診したDCMの患者のうち、2007年4月~2016年4月末の間にカルベジロール換算で30mg以上の $\beta$ 受容体遮断薬の内服加療が行われた者について、Baseline(低用量のカルベジロールを投与されている場合を含む)、通常量内服時(20mgに最も近い内服量での測定値)、30mg以上内服時の心機能を後ろ向きに比較検討した。ただし、観察期間内の心エコーデータが欠落している者、観察期間内に補助人工心臓(LVAD)が装着された後に $\beta$ 受容体遮断薬増量を行った者については今回の解析から除外した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会より、「循環器疾患に関する臨床指標・治療成績・予後に関する後ろ向き調査」(受付番号 2650)として承認を得て行った。

#### C. 研究結果

観察期間内にLVAD非装着下でカルベジロール換算30mg以上の高用量 $\beta$ 受容体遮断薬投与を行ったDCMの患者は54人であった。そのうち、心エコーデータが欠損していた8人、LVAD離脱後に $\beta$ 受容体遮断薬を増量した患者2人を除いた44人を今回の解析対象とした。44人の年齢は $46.2 \pm 12.8$ 歳、性別は男性35人、女性9人であった。投与された $\beta$ 受容体遮断薬の内訳は、カルベジロール42人、ビソプロロール2人であった。Baseline(カルベジロール換算 $1.6 \pm 2.0$ mg内服下)の心エコー所見は、LVd  $70.0 \pm 8.3$ mm、LVDs  $62.5 \pm 9.3$ mm、LVEF  $23.4 \pm 8.6\%$ であった。

Baselineから $505 \pm 884$ 日後に通常量まで、通常量から $413 \pm 495$ 日後に高用量まで増量され、LVEFは $23.4 \pm 8.6 \rightarrow 29.0 \pm 13.2 \rightarrow 33.8 \pm 12.8\%$ と用量依存性に改善した。また、心拍数も $88.0 \pm 20.1 \rightarrow 69.5 \pm 11.0 \rightarrow 67.0 \pm 11.6$  bpmと用量依存性に低下した(図1)。

次いで、 $\beta$ 受容体遮断薬高用量内服時にLVEFを改善させる規定因子について検討した。これにあたり、カルベジロール換算で30mg以上内服時に、通常量内服時に比しLVEFが10%以上改善した患者を高用量 $\beta$ 受容体遮断薬レスポonderと定義した。レスポonder及びノンレスポonderの患者背景は表1の通りであった。ロジスティック回帰分析では、単変量解析で有意であったパラメーターは、通常量 $\beta$ 受容体遮断薬内服時の心拍数( $p=0.02$ , OR 1.095, 95%CI 1.018-1.178)及びLVEF( $p=0.04$ , OR 0.939, 95%CI 0.884-0.99)であった。単変量解析で有意であったパラメーターについて、年齢で調整して多変量解析を行ったところ、心拍数が有意なレスポonderの予測因子であった( $p=0.04$ , OR 1.085, 95%CI 1.004-1.172)。

#### D. 考察

今回の解析では、日本人においても $\beta$ 受容体遮断薬は用量依存性に心機能を改善させることが明らかとなり、20mgを超える高用量の投与が有効であることが示唆された。特に、通常量内服時のHRが高い患者において、 $\beta$ 受容体遮断薬をより高用量にすることによる心機能改善が期待できることが示唆された。カルベジロール通常量内服時のHRを用いて作成したROC曲線(AUC=0.724)から、カットオフ値をHR 73bpmと設定し、このカットオフ値がレスポonderの予測に有用であるかどうかを検討したところ、HR $\geq 73$ bpmの患者の方がHR $< 73$ bpmの患者よりも有意にレスポonderとなる可能性が高いことが明らかとなった(56% vs 18%,  $p=0.02$ )。

#### E. 結論

$\beta$ 受容体遮断薬は日本人においても用量依存性にLVEFを改善させた。通常量(カルベジロール換算20mg以下)の $\beta$ 受容体遮断薬投与下での心拍数は、さらに増量した場合に心機能が改善するかどうかの独立した規定因子となった。通常量の $\beta$ 受容体遮断

薬投与下において心拍数の低下が不十分( $\geq 73$ bp m)な症例では、さらなる増量により心機能の改善が期待できるものと考えられた。

F. 健康危険情報  
なし

G. 学会発表  
1. 論文発表

Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Kato N P, Komuro I, High Dose  $\beta$ -Blocker Therapy Triggers Additional Reverse Remodeling in Patients With Idiopathic Non-Ischemic Cardiomyopathy. Int Heart J. 2016; 57(6) :717-724

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

第243回日本循環器学会関東甲信越地方会

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

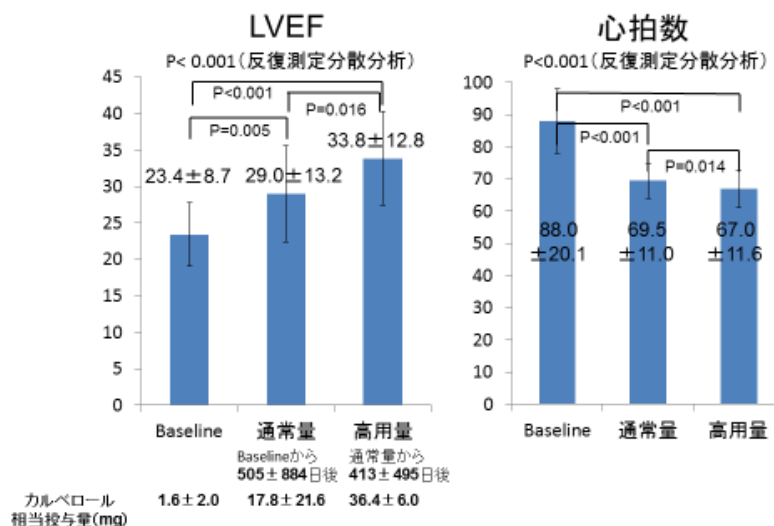


図1. LVEF及び心拍数の推移

表1. レスポンダー及びノンレスポンダーの患者背景

	All (n=44)	レスポンダー(n=14)	ノンレスポンダー(n=30)	P
年齢(歳)	41.4 ± 11.2	40.9 ± 12.1	41.7 ± 10.9	NS
性別(男:女)	35:9	10:4	25:5	NS
sBP(mmHg)	98.7 ± 16.1	103.1 ± 15.3	96.8 ± 16.4	NS
Baseline HR(bpm)	87.9 ± 20.1	89.1 ± 19.4	87.3 ± 20.7	NS
通常量内服時のHR(bpm)	69.4 ± 10.9	75.7 ± 11.0	66.5 ± 9.7	0.008
Hb (g/dL)	14.3 ± 1.7	14.2 ± 1.6	14.3 ± 1.7	NS
Alb(g/dL)	3.76 ± 0.6	3.94 ± 0.6	3.71 ± 0.6	NS
Cre(mg/dL)	1.18 ± 1.2	1.58 ± 2.0	0.99 ± 0.3	NS
Na(mEq/L)	137.1 ± 4.6	136.7 ± 4.9	137.3 ± 4.5	NS
T.Bil(mg/dL)	1.83 ± 2.3	3.27 ± 3.9	1.31 ± 1.0	0.014
BNP (pg/mL)	816.6 ± 787.8	771.2 ± 930.9	833.8 ± 744.2	NS
LVDd(mm)	69.7 ± 8.0	67.3 ± 5.5	70.8 ± 8.9	NS
LVDs(mm)	62.0 ± 9.2	58.1 ± 7.3	64.1 ± 9.5	0.033
Baseline EF(%)	23.4 ± 8.7	22.5 ± 6.6	23.8 ± 9.7	NS
通常量内服時のEF(%)	28.9 ± 13.1	22.8 ± 11.7	31.8 ± 12.9	0.034
通常量まで増量するまでの期間(日)	505.0 ± 833.8	200.6 ± 267.6	647.0 ± 966.0	NS



心筋症発症要因と予後関連因子に関する研究

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

海外と異なり、我が国の心不全患者には多数の特発性心筋症患者が含まれているとされている。しかし、その詳細な特徴は明らかになっていない。さらに、例えば世界で広く用いられている米国の心不全患者に対するリスクモデルが日本人患者に適用できるかは不明である。そこで我々は、2014年8月までに登録された都内四つの施設に入院した急性非代償性心不全（ADHF）患者を前向きに登録し、その患者背景の把握、中長期的な転機を追跡、さらにはそのリスクの定量的な評価を行った。

B. 研究方法

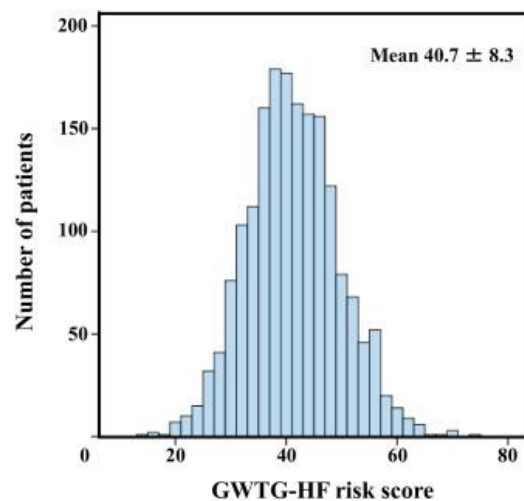
本研究では特に米国における急性心不全患者の代表的なリスク予測システムである Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) リスクスコアの精度を評価した。GWTG-HF に含まれる項目は人種、年齢、収縮期血圧、心拍数、血清尿素窒素値、ナトリウム濃度、さらに慢性閉塞性肺疾患の有無であった。それぞれの項目に関して日本人 ADHF 患者における頻度をまず集計し、その後、具体的に ADHF の日本人集団を事前に算出されたリスクに応じて10分割した。リスクスコアの妥当性はC統計量、Hosmer-Lemeshow 統計、visual plotting で評価し、他の項目を加えた追加解析を行った。その際の一次エンドポイントは院内死亡とした。

（倫理面への配慮）

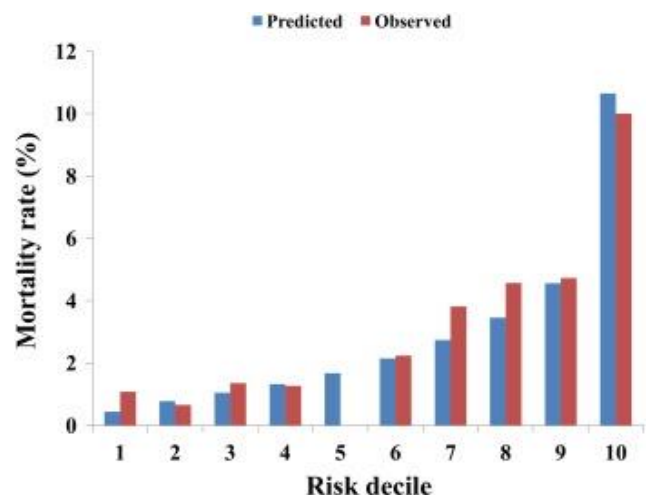
各施設の倫理委員会で本研究に関する審査を受け、承認を得ている。

C. 研究結果

2006年4月から2014年8月に急性心不全で入院した1876人を対象とした。男性が多く（60.6%）、平均年齢は73.3±13.6歳であった。68人（3.6%）が入院中に死亡した。WET-HF 内における GWTG リスクスコアの分布は下記の通りであり、平均値 40.7（標準偏差 8.3）であった。



院内死亡の予測に関して、GWTG-HF の院内死亡リスクスコアはC統計量で0.793（95% CI 0.700-0.826）であった。キャリブレーションプロットでは予測院内死亡率は観察された院内死亡率と適合性良好であった（下図）。脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide: BNP）を従来の GWTG-HF スコアに加えることで有意に適合性が上昇した（C統計量 0.818；95% CI 0.771-0.865）。



## D. 考察

特発性心筋症患者を含む心不全患者における予後予測は非常に重要なテーマとされている。例えば適切な治療介入（血管拡張薬の積極的使用や侵襲的／非侵襲的な呼吸管理法の導入など）を選択するにあたり、その患者の重症度を評価する作業は欠かせない。米国においても心不全全体にかかるコストは3兆円前後と推定されており、うち75%が急性期に使用されるとされている。このことを考えてみても本研究で得られた成果は大きく、今後心不全の各領域で応用されていくものと考えられる。

さらに、BNP値がこうしたGlobalなリスク評価に応用できることも、我が国のデータベースからの貢献を示すものである。BNPは我が国で開発されたバイオマーカーであり、非常にその心不全に対する診断能が高いことが知られているが、その値がこうした総合的なリスクスコアに付加的に使用できることを示したのは本研究解析結果が初めてである。ただ、注意すべき点もあり、例えばBNP値は腎機能や体格によって値が上下することが知られており、今後さらなる検証が必要であると考えられている。

## E. 結論

GWTG-HF リスクスコアは日本の心不全患者においても良い適合を示した。さらに、従来からのスコアにBNPを加えることでより精度の高い予測スコアになる可能性が示唆された。

研究協力者：

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, Mizuno A, Goda A, Izumi Y, Yagawa M, Akita K, Sawano M, Inohara T, Takei M, Kohno T, Higuchi S, Yamazoe M, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators: Validation of the Get With The Guideline-Heart Failure risk score in Japanese patients and the potential improvement of its discrimination ability by the inclusion of B-type natriuretic peptide level. *Am Heart J in press*
2. Shiraishi Y, Sawano M, Kohno T, Nishiyama T, Maekawa Y, Sano M, Fukuda K, Kohsaka S. Validation of the

Seattle Heart Failure Model in Japanese heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:87-9.

3. Kondo M, Kohno T, Kohsaka S, Fukuoka R, Shiraishi Y, Sawano M, Inohara T, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K. Enhanced oxidative stress is associated with sleep-disordered breathing and obesity in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2016 Apr 15;209:133-5.
4. Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Izumi Y, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Inohara T, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Current use of guideline-based medical therapy in elderly patients admitted with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on event-free survival. *Int J Cardiol.* 2017 May 15;235:162-168.

### 5. 学会発表

Shiraishi Y, Sawano M, Kohno T, Nishiyama T, Maekawa Y, Sano M, Fukuda K, Kohsaka S. Validation of the Seattle Heart Failure Model in Heart Failure Patients: A Report from the West Tokyo Heart Failure Registry. 81st Japanese Circulation Society Meeting, Mar 17, 2015, Kanazawa.

## G. 知的所有権の取得状況

### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業））  
分担研究報告書

研究分担者 磯部 光章（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学教授）

心筋症患者における炎症・免疫の関与に関する臨床的研究

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

サルコイドーシスなど炎症を基盤とした心筋症が特発性心筋症と診断されている症例の中には少なからず含まれている。とりわけ、心臓限局性心サルコイドーシス症（心サ症）には、臨床的特徴が明らかではないこと、拡張型心筋症との鑑別を行うためには心筋生検による組織診断が得られないと困難であるという問題点を抱えている。私たちは、ガイドラインと非侵襲的画像検査である心臓MRI・FDG-PET/CTによる診断における、心臓限局性心サ症と全身性心サ症の特徴を比較検討することにより、心サ症の臨床的特徴の調査を行った。

B. 研究方法

83例の心サ症が疑われた症例を対象として後ろ向き解析を行い、現行ガイドラインにより①全身性心サ症②心臓限局性心サ症（組織診断を含む）③全身性サルコイドーシス（心サ症診断は満たさず）の3群に分類した。②群で組織学的証明のない例は心サ症臨床徴候を満たし、虚血性心疾患の除外、他臓器にサルコイドがないこと、心臓MRIもしくはFDG-PET/CTが施行され、心サ症に特徴的なパターンをもつことをinclusion criteriaとし、①、②群の臨床的特徴の比較を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録をもとにした観察研究であるため、疫学研究の倫理指針(第3項1-(2)-②-イ)に基づき、患者本人からのインフォームド・コンセント取得は必要としない。しかし、研究計画に関しては院内掲示やホームページにて公表し、研究対象者となる患者が研究参加を拒否できるように十分配慮している。いずれの段階でも拒否でき、拒否による不利益はないものとする。このように、本研究を遂行するにあたり、倫理面で十分な配慮がなされているものと考えます。

C. 研究結果

①30例、②11例（組織診2例）、③26例に分類され、16例が除外された。心臓MRIは②群の4例中全例が遅延造影陽性で、2例に心室瘤を認めた。FDG-PET/CTは②群の全7例でいずれもfocal（3例）またはfocal on diffuse（4例）のパターンを認めた。臨床徴候では心臓限局性心サ症例では収縮不全心例が多く、心室瘤の頻度が多かった。

D. 考察

当施設において心サ症の後ろ向き調査を行った結果、心臓限局性心サ症症例では全身性心サ症と比較して有意に左心室の機能低下しており、心室瘤例を合併する症例が多いことを見出した。また、心サ症の病態把握には非侵襲的画像検査であるFDG-PETと心臓MRIによる診断が極めて有用であり、心筋生検による確定診断が得られなくても心臓限局性心サ症と診断しうる結果となった。

E. 結論

心臓限局性心サ症例の病態把握をするためには、FDG-PETと心臓MRIによる診断が有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. 寺崎文生、磯部光章、他. 心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン. 2017.2.24 発刊、日本循環器学会
2. Ito M, Maejima Y, Okazaki S, Isobe M, Saeki H. Generalized pustular psoriasis associated with Turner syndrome and dilated cardiomyopathy. *J Dermatol*. 2016;43(7):829-30.
3. Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Sawa Y, Nunoda S, Isobe M. Registry Report on Heart Transplantation in Japan (June 2016). *Circ J*. 2017;81(3):298-303.

4. Inaba O, Satoh Y, Isobe M, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. Factors and values at admission that predict a fulminant course of acute myocarditis: data from Tokyo CCU network database. *Heart Vessels*. 2017 Mar 3 [Epub ahead of print]
  5. 手塚 大介, 磯部 光章. 心臓サルコイドーシス診療最前線—あらたな診療ガイドライン作成後の新展開; 心臓限局性サルコイドーシス診断と治療の問題点. *医学のあゆみ* 260(4): 294-300, 2017.
  6. 小西 正則, 磯部 光章. 循環器疾患の最新薬物療法 心筋症(二次性心筋症を含む). *医学のあゆみ* 259(14): 1276-1282, 2016.
  7. 平澤 憲祐, 磯部 光章. 心臓サルコイドーシスの診断と治療:診る- 心臓限局性サルコイドーシス. *Heart View* 20(13):1181-1187, 2016.
  8. 渡邊 亮, 田中 敏博, 磯部 光章. 病態バイオマーカーの"いま" 循環器疾患・血液疾患 心疾患のバイオマーカー 臨床的意義と今後の展望. *生体の科学* 67(5): 376-377, 2016.
2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)
1. 磯部光章. 超高齢化時代の心疾患診療体制の構築に向けて. 第64回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2016年9月
  2. 前嶋康浩. 報告: わが国の心臓移植の現状. 第12回心臓移植セミナー. 第80回日本循環器学会学術集会, 宮城県仙台市, 2016年3月
  3. 磯部 光章. 心臓移植に関する提言. *ガイドラインに学ぶ. 2014年度活動および2014-2015年度活動ガイドライン作成班報告*. 第80回日本循環器学会学術集会, 宮城県仙台市, 2016年3月
  4. Tezuka D, Isobe M. Isolated Cardiac Sarcoidosis: Clinical Diagnosis and Prognosis. 第80回日本循環器学会学術集会, 宮城県仙台市, 2016年3月
  5. 稲葉 理, 佐藤康弘, 磯部光章, 山本猛, 長尾建, 高山守正. 劇症型心筋炎の予後予測因子と免疫関連療法について 東京 CCU ネットワークレジストリデータの検討. 第2回日本心筋症研究会, 長野県松本市, 2016年5月
  6. 小西正則, 前嶋康浩, 足利貴志, 磯部光章. 急性心筋炎における細胞性免疫を標的とした新規非侵襲的診断法の検討. 第2回日本心筋症研究会, 長野県松本市, 2016年5月
  7. 雨宮未季, 清水雅人, 佐藤慶和, 飯谷宗弘, 増田怜, 中村玲奈, 中野国晃, 島田博史, 瀬戸口雅彦, 藤井洋之, 山分規義, 西崎光弘, 磯部光章. 心筋シンチグラフィによる心不全再入院の予測. 第64回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2016年9月
  8. 小菅 寿徳, 手塚 大介, 平澤 憲祐, 磯部 光章. 二次性心筋症の診断の進歩 イメージングとバイオマーカー 心臓限局性サルコイドーシスの臨床的特徴. 第64回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2016年9月
  9. Maejima Y, Tezuka D, Hirasawa K, Isobe M. Clinical Diagnosis and Prognosis of Isolated Cardiac Sarcoidosis, an Inflammation-mediated Cardiomyopathy. 第20回日本心不全学会学術集会, 北海道札幌市, 2016年10月
- 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

特発性心筋症に関する調査研究

心筋症におけるミトコンドリア障害に関する臨床的研究

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

ミトコンドリア機能異常によって、心筋症が発症することはよく知られている。ミトコンドリア心筋症は、通常全身性の疾患であるミトコンドリア病の一臓器症状として出現することが多い。そのため、ミトコンドリア病の診断プロセスが患者発見の契機になる場合と、特発性心筋症と診断されてから実はミトコンドリア病であったという診断経過をとる場合がある。どちらにしても、ミトコンドリア病であるかどうかの診断手段や検査所見が重要であることに違いはない。

平成21年10月に、ミトコンドリアの認定基準が制定されたが、その中に「心筋症」は診断要件の一症状として含まれていた。平成26年5月に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」において、国や地方公共団体が医療費支援を行う「指定難病」の考え方に大きな変化があった。

本研究班では、ミトコンドリア病の指定難病としての診断基準を明確にし、わが国における患者数、心筋症発症者を疫学的に調査することを目的とする。

B. 研究方法

1) 認定基準の改定、重症度スケールの策定

新たな難病政策における指定難病として、診断基準と重症度分類を策定する。

2) 患者レジストリーにおける心筋症症例の把握

難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病の調査研究」班において、患者レジストリーシステムの構築を行っている。その中の調査項目において、「心筋症」および心電図異常等の心症状の項目があり、心筋症を有する症例の把握を行う。

（倫理面への配慮）

本年度の調査研究においては特に倫理審査を必要とするものはない。診断に関する部分については、ミトコンドリア病に関する研究として、倫理委員会承認を得て行っている。

C. 研究結果

診断基準

平成26年5月23日に成立し、平成27年1月1日施行された「難病の患者に対する医量等に関する法律」において、国や地方公共団体が医療費支援を行う「指定難病」の考え方に大きな変化があった。

即ち、対象患者数の定義が、「人口の0.1%程度以下であること」とされ、患者数による制限が緩和された。実際は、日本の人口は約1.27億人であり、その0.1%は約12.7万人となるが、当面の間は、0.15%未満を目安として、具体的には患者が18万人（0.142%）未満であった場合には「0.1%以下に」に該当するものとするという見解が出された。これにより、日本において5,6万人が存在すると予想されるミトコンドリア機能異常による糖尿病患者は十分その範囲内にあることから、診断基準に糖尿病をいれることに障害がなくなった。

また、レーベル遺伝性視神経萎縮症（レーベル病）では、ほとんどが眼に限定した臨床症状をもつ患者であり、病理学的、生化学的検討を加えることは不可能であったために、これまでの認定基準ではレーベル病患者は診断基準を満たすことができないことが多かった。この点については、日本神経眼科学会でも憂慮すべき問題として認識しており、独自に診断基準を策定して難病認定のための活動を行っていた。平成26年9月になり、この点について研究班と学会がメールでやり取りし、レーベル病においては遺伝子変異と眼底所見をもって確定する改訂案をまとめ、新しい診断基準案にこの点を盛り込んだ。一方、平成27年7月施行の指定難病に単独疾患としても登録された。

平成27年1月の指定難病登録以降も、ミトコンドリア病のもつ多臓器症状について、できるだけ認定を受けるように診断基準の再検討を行っていた。その中でも、心筋症の診断基準については、厚労科研費難治性疾患政策研究事業「ミトコンド

リア病の調査研究」班（代表：後藤雄一）、AMED 難治性疾患実用化研究事業「ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリーシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムを行う臨床研究」班（代表：村山圭）と協力して、ミトコンドリア心筋症の診断フローチャートを策定した。また、上記研究班と日本ミトコンドリア学会が「ミトコンドリア病診療マニュアル 2017（診断の治療社）」を作成し、ミトコンドリア心筋症に関する Q&A を掲載した。

一方、ミトコンドリア機能障害による心筋症患者の疫学的調査は、ミトコンドリア病全体のレジストリーの稼働の上で行う予定であった。登録方式を、筋ジストロフィー患者レジストリーで実績のある Remudy 方式と合わせる事となり、平成 28 年度中には本格稼働に至らなかった。そのために、疫学的研究は滞ってしまった。

#### D. 考察

ミトコンドリア機能障害に起因する心筋症はミトコンドリア病の部分症状と位置づけられるものの、心症状は患者の予後に大きく左右する。ミトコンドリア病全体のレジストリーの中で、この点が明らかになる。

一方で、心筋症として診断された患者がミトコンドリア病機能障害に起因する可能性について、他の臓器症状、血液学的な乳酸・ピルビン酸高値、心筋の病理学的検索によるミトコンドリア病理異常の有無などを調査する事が必要になるであろう。

#### E. 結論

新たな診断基準による患者認定が平成 27 年 1 月

から始まっている。この診断基準に沿ったわが国におけるミトコンドリア患者数の把握、心筋症状を有する患者の把握は、平成 29 年には本格稼働する患者レジストリーと連動させて実施したい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) ミトコンドリア病診療マニュアル 2017(日本ミトコンドリア学会編)、診断と治療社、東京、2016
- 2) 後藤雄一. ミトコンドリア病の病因研究の現状. 医学のあゆみ 260 (1): 63-66, 2017
- 3) 後藤雄一. ミトコンドリア病に対する医療体制の現状と課題. 医学のあゆみ 260 (1): 123-127, 2017

##### 2. 学会発表

特になし

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 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

拡張型心筋症患者における心機能に関する研究

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

12誘導心電図におけるQRS幅の延長は心筋障害を示唆する。幅の広いQRSを呈する拡張型心筋症(DCM)患者は予後不良と考えられており、心室同期障害を認める場合には心室再同期療法(CRT)が適応となる。一方、幅の狭いQRSを呈するDCMにおいて、通常、心臓超音波検査では同期障害を同定することは困難である。近年、心電図同期<sup>99m</sup>Tc-MIBI perfusion SPECTを用いて、左室心筋全体の潜在的同期障害を評価できるようになった。われわれは、<sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋SPECT位相解析における収縮時相のばらつきを示すphase entropyが、QRS幅の狭い拡張型心筋症の潜在的な心筋障害を反映し、予後を早期に予測する有用な指標になりうるとの仮説を立てた。本研究では、QRS<120msのDCM患者を対象として、<sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋SPECT位相解析におけるphase entropyと予後について検討した。さらに潜在的な心筋障害の検索のため、心筋生検検体を用いて、収縮関連蛋白mRNA(SERCA2a)発現との関連を調べた。

B. 研究方法

QRS<120msのDCM患者46例を本研究の対象とした。全患者に心電図同期<sup>99m</sup>Tc-MIBI perfusion SPECTおよび心内膜心筋生検を施行した。<sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT位相解析におけるphase entropyはcardio REPO software (FUJI FILM RI pharma)を用いて自動算出した。phase entropyの中央値0.61にてphase entropy高値群(HE群: n=23)と低値群(LE群: n=23)に分け、生存解析による予後解析を行った。心イベントは、心臓突然死、致死性不整脈および心不全入院と定義した。また、心筋生検検体を用いて、心筋関連収縮蛋白SERCA2a mRNAを測定した。

(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

全対象の平均年齢は55歳、男性は78%を占めた。

平均BNP値は134pg/mL、NYHA心機能分類はI度41%、II度52%であった。Kaplan-Meier生存解析では、HE群において有意に心イベントが高率であった(Log-rank, P=0.015)。さらに多変量解析では、phase entropy高値は、心イベントの独立した規定因子であった(hazard ratio, 5.77; 95%信頼区間, 1.02-108.32; P=0.047)。心筋検体における収縮関連蛋白(SERCA2a) mRNA発現量に関し、SERCA2a/GAPDHはphase entropyと逆相関した(r=-0.67, P<0.001)。

D. 考察

本研究にて、(1)<sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋SPECT位相解析におけるphase entropyがQRS幅の狭いDCM患者の新規予後マーカーとなりうること、(2)SERCA2a mRNA発現量がphase entropyと逆相関することが明らかになった。この結果は、比較的早期軽症のDCM患者に有用な臨床的意義を与えうる。QRS幅が狭く通常的心臓超音波検査にて収縮同期障害の同定が困難な患者群において、<sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋SPECT位相解析におけるphase entropyは早期に潜在的な収縮同期障害を同定でき、病態生理学的には心筋の収縮関連蛋白異常を反映している可能性がある。

E. 結論

心室全体の収縮同期障害を示唆するphase entropyは<sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋SPECT位相解析にて評価でき、QRS幅の狭いDCM患者における新規予後マーカーとなりうる。また、phase entropyは収縮関連蛋白(SERCA2a) mRNA異常に基づくDCM早期の潜在的収縮同期障害を反映するかもしれない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

- 1) Kano N, Okumura T, Isobe S, Sawamura A, Watanabe N, Fukaya K, Mori H, Morimoto R, Kato K, Bando YK, Murohara T. Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS. *J Nucl Cardiol*. 2017 Feb 7. doi:10.1007/s12350-017-0807-1. [Epub ahead of print]
- 2) Morimoto R, Okumura T, Hirashiki A, Ishii H, Ichii T, Aoki S, Furusawa K, Hiraiwa H, Kond

o T, Watanabe N, Kano N, Fukaya K, Sawamura A, Takeshita K, Bando YK, Murohara T. Myocardial contractile reserve predicts left ventricular reverse remodeling and cardiac events in dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2017 Mar 18. pii:S0914-5087(17)30058-8. doi:10.1016/j.jjcc.2017.02.005. [Epub ahead of print]

- 3) Morimoto R, Okumura T, Bando YK, Fukaya K, Sawamura A, Kawase H, Shimizu S, Shimazu S, Hirashiki A, Takeshita K, Murohara T. Biphasic Force-Frequency Relation Predicts Primary Cardiac Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J*. 2017 Feb 24;81(3):368-375.

## 2. 学会発表

- 1) Ryota Morimoto, Takeo Ichii, Soichiro Aoki, Kenji Furusawa, Hiroki Mori, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Naoki Watanabe, Naoaki Kano, Kenji Fukaya, Akinori Sawamura, Takahiro Okumura, Kyosuke Takeshita, Yasuko Bando, Toyoaki Murohara. Dobutamine Stress as a Predictor of Left Ventricular Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy. 第20回日本心不全学会学術集会. 札幌. 2016年10月
- 2) Kenji Fukaya, Takahiro Okumura, Hiroaki Hirai

wa, Toru Kondo, Souichiro Aoki, Takeo Ichii, Kenji Furusawa, Naoki Watanabe, Naoaki Kano, Hiroaki Mori, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Yasuko Bando, Toyoaki Murohara. Cardiomyocyte bulking is a novel predictor of left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. 第20回日本心不全学会学術集会. 札幌. 2016年10月

- 3) Hiroaki Hiraiwa, Takahiro Okumura, Yuki Sugiuwa, Katsuhide Kitagawa, Toru Kondo, Soichiro Aoki, Takeo Ichii, Kenji Furusawa, Naoaki Kano, Naoki Watanabe, Akinori Sawamura, Kenji Fukaya, Ryota Morimoto, Yasuko K. Bando, Toyoaki Murohara. Selvester QRS Score as a Predictor of Cardiac Events and Myocardial Fibrosis in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢. 2017年3月

## 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



心筋症の発症・進展における心筋収縮蛋白関連遺伝子の役割に関する臨床的研究

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

標準 12 誘導心電図において、aVR 誘導の再分極異常は冠動脈疾患における心予後と関連することが知られている。しかしながら、同所見が ICD 植込み後の虚血性および非虚血性心筋症患者における心イベントと関連するか否かについては不明な点が多い。本研究の目的は、ICD 植込み後の心筋症患者における心イベント予測における aVR 誘導の T 波高 (TAaVR) の有用性を明らかにすることである。

B. 研究方法

93例のICD植込み後状態の心筋症（虚血性心筋症32例、DCM14例、HCM35例、ARVC4例、サルコイドーシス6例、その他の心筋症2例）を対象とした。電子カルテシステムを用いて、後ろ向きに複合心イベント（新造し、心室頻拍／細動、心不全入院）の有無を調査した。多変量Cox 回帰解析を用いて、複合心イベントとTAaVRを含む心電図指標・心エコー指標との関連を調査した。

（倫理面への配慮）

本後ろ向き・単施設観察研究は、金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

患者背景として、男性は77.4%、平均年齢は64歳であった。観察期間の中央値は31ヶ月であった。複合心イベントは37例（40%）において認められた。イベント発症群は非発症群と比較して利尿剤服用頻度が高く、LVEFが低く、TAaVR波高が低い傾向がみられた。多変量Cox解析では、年齢・性別・低左心機能（LVEF<40%）・異常Q波での補正を行ったも、TAaVRが唯一の複合心イベント発生の独立した予測因子であった。Kaplan-Meier曲線解析では、TAaVR $\geq$ 0.1の患者群はTAaVR<0.1の群と比較して有意に複合心イベント発生が多かった。

D. 考察

本研究により、TAaVRがICD植込み後の虚血性および非虚血性心筋症における複合心イベント発

生と関連することが明らかとなった。TAaVRは下側壁を含む広い範囲の再分極を反映することが報告されている。このため、異常Q波などの古典的心電図指標と比較して、より正確に複合心イベント発生の予測指標になり得た可能性がある。本研究は単一施設による後ろ向き研究であるため、今回得られた知見を多施設で前向きに検証する必要がある。

E. 結論

ICD 植込み後の心筋症患者において、aVR 誘導の T 波高 (TAaVR) は心イベント発生予測に有用である。

F. 健康危険情報

本研究は後ろ向き関節研究であるため、該当しない。

G. 学会発表

1. 論文発表

Tanaka, Y, Konno T, Tamura Y, Tsuda T, Furusho H, Takamura M, Sakata K, Yamagishi M, Hayashi K.

Impact of T wave amplitude in lead aVR on predicting cardiac events in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with an implantable cardioverter defibrillator  
*Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017 (in press)

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

Tanaka Y, Konno T, Tada H, Tsuda T, Hayashi K, Kaneda T, Kato T, Furusho H, Takamura M, Kawashiri MA, Yamagishi M.

T wave amplitude in aVR as a novel risk stratification tool for cardiac events in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter defibrillator  
European Society of Cardiology, Annual Congress in 2016 (Roma, Italy, 2016年8月28日)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記すべきことなし

特発性心筋症の臨床的研究

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

LMNA遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白であるlamin A, Cをコードし、本遺伝子異常はラミノパチーと呼ばれる種々の疾患を引き起こし、特に心臓では、拡張型心筋症+心臓伝導障害を生じることが報告されている。本疾患は、他の特発性心筋症に比べ予後不良であり、根本的治療法のない難治性疾患である。我々は、以前よりLMNA関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のためgenotype-phenotype解析を行っている。

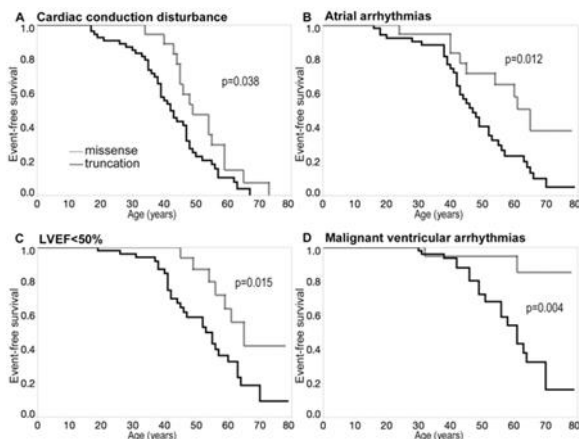
B. 研究方法

LMNA変異の判明している発端者45例、家系内遺伝子異常キャリアーを含めた全77例においてgenotype-phenotype解析を行った。

C. 研究結果

本年度はさらに症例数を増やし、多施設より集積した45家系77キャリアーの日本人最大規模のコホートにて解析を行った。全77キャリアーにおいて、伝導障害、上室性不整脈、心機能低下、重症心室性不整脈に関して検討したところ、truncation mutationキャリアーはmissense mutationキャリアーに比べ、それぞれの心表現型を早期発症するリスク因子であり（図）、発端者45例のみで解析しても同様の結果であった。

図. 各心臓表現型に関するMissense vs. Truncation mutation別のKaplan-Meier curve



D. 考察

今回、最大規模の日本人LMNA関連心筋症多施設コホートにおいて、genotype-phenotypeの検討を行い、truncation mutationが心表現型の早期発症に関わるリスク因子であった。Study limitationとして、家系により登録症例数が異なり、また、同じ遺伝子変異をもつ家系があることが考慮されるが、発端者のみの解析でも同じ傾向であり、本結果は必ずしも家系の登録症例数に強く影響されていない妥当なものであると考えられた。

E. 結論

LMNA関連心筋症患者において、truncation mutationは、心表現型を早期に発症するリスク因子であり、truncation mutationキャリアーにはより注意深い診療が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

G. 学会発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）  
1. 西内 英, Gene-based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers, 日本循環器学会学術集会, 2017.3.17-19(3.18),金沢, oral (E), featured research session

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業））  
分担研究報告書

研究分担者 坂田 泰史（大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授）

心筋症患者の重症化要因に関する研究

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

心筋症の中でも、拡大した左室と収縮機能の低下を特徴とする特発性拡張型心筋症(iDCM)は、その治療として収縮機能の改善および予後改善を目指した $\beta$ 遮断薬などの心筋保護薬の投与が標準治療となっている。iDCM 症例の中には、これらの心筋保護薬により収縮機能が改善するいわゆるリバースリモデリングを呈する症例が存在するが、同様に収縮機能が低下した拡張相肥大型心筋症(dHCM)やその他の二次性心筋症における心筋保護薬によるリバースリモデリングを含めた効果に関しては不明な点が多い。

本研究の目的は、心筋症における心筋保護薬を中心とした最適化治療によるリバースリモデリングを評価することで、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

対象は、大阪大学医学部附属病院に2011年から2015年まで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のうち、原因検索として血液検査、核医学検査、心筋生検などの精査を行い、その後、治療の最適化が検討された症例とし、心筋生検などの精査から1年間の臨床経過と心筋保護薬を含めた臨床情報を収集した。二次性心筋症の診断は前年度の研究に用いたものとし、dHCMの診断は、ファブリ病やアミロイドーシス、サルコイドーシスといった二次性心筋症など、他に診断される疾患を除外したのちに、肥大期の過去の記録、心筋生検での心筋細胞肥大を認めるものとした。また、iDCMはそれらの疾患を除外し、特定の原因を認めないものとした。

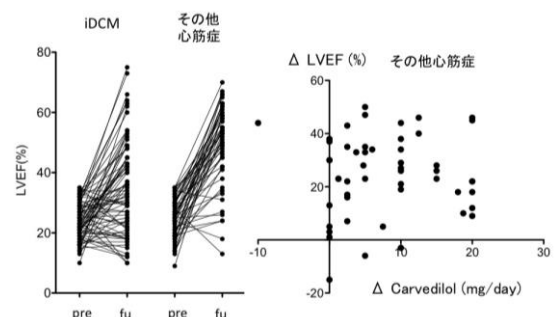
(倫理面への配慮)

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、

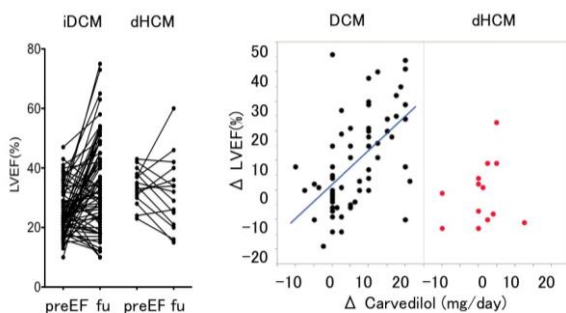
個人情報保護(試料および診療情報の匿名化)、研究計画・方法・結果の患者本人への開示、研究成果の公表、研究から生じる知的財産権の帰属などを記した説明書を渡し、データは匿名化を含め十分に配慮し管理した。

C. 研究結果

1年後のリバースリモデリングを評価するにあたり、LVEF35%未満に心機能が低下した症例に限り、検討を行ったところ、観察開始時の臨床的特徴としては、年齢(iDCM 74例:  $51 \pm 15$ 歳(平均値 $\pm$ 標準偏差)、dHCM 8例:  $52 \pm 15$ 歳、その他心筋症 51例:  $53 \pm 15$ 歳)や血中BNP値(iDCM:  $500 \pm 575$ pg/ml、dHCM:  $603 \pm 399$ pg/ml、その他心筋症:  $616 \pm 1387$ pg/ml)などの基礎患者背景には有意な差を認めなかったが、 $\beta$ 遮断薬の使用量はその他心筋症において有意に少量であった(カルベジロール換算 iDCM:  $7.6 \pm 8.2$ mg/day、dHCM:  $8.8 \pm 7.5$ mg/day、その他心筋症:  $2.4 \pm 5.1$ mg/day)。1年間に増量された $\beta$ 遮断薬の用量については、iDCMとその他心筋症との間には差は認めなかったが(iDCM:  $7.0 \pm 8.1$ mg/day、dHCM:  $0.8 \pm 1.1$ mg/day、その他心筋症:  $7.7 \pm 7.4$ mg/day)、LVEFの改善については、その他心筋症の診断であった症例は、他の2群に比して有意に改善しており、dHCMにおいてはLVEFの改善は認められなかった(iDCM:  $11 \pm 16\%$ 、dHCM:  $-2 \pm 7\%$ 、その他心筋症:  $25 \pm 15\%$ )。また $\beta$ 遮断薬の1年間の変化量とLVEFの変化量との間には、iDCMで相関関係を認めたが( $r=0.53$ ,  $p<0.01$ )、dHCM( $p=0.4$ )およびその他心筋症では関係性は認められなかった( $p=0.8$ )。



次に、dHCMの症例数がLVEF35%以上にも比較的多数認められるため、解析対象をLVEF50%未満として、iDCMとdHCMとのリバースリモデリングについて検討を行った。観察開始時点での心筋保護薬に関しては、 $\beta$ 遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用率には差はなかったが、LVEF35%未満と同様に、増量出来た $\beta$ 遮断薬の用量はdHCM (15例) で有意に低値であり (iDCM  $6.5 \pm 7.9$  mg/day  $0.9 \pm 5.7$  mg/day,  $p < 0.05$ )、iDCMに比してdHCMでは有意なLVEFの改善を認めなかった (iDCM:  $10 \pm 16\%$ , dHCM:  $-2 \pm 10\%$ ,  $p < 0.01$ )。また、iDCMでは $\beta$ 遮断薬の増量用量とLVEFの改善に有意な相関関係 ( $r = 0.56$ ,  $p < 0.01$ ) を認めたが、dHCMでは認められなかった (下図)。



#### D. 考察

これまでの臨床試験と同様に、iDCMにおいては用量依存性にLVEFの改善を認めたが、iDCMと同様にLVEFをきたしていたその他心筋症である二次性心筋症では、心筋保護薬の用量とは非依存性に心機能改善を認めていた。一方、dHCMにおいては、最適化治療を検討しても、多くの例では心筋保護薬の増量ができない状況にあり、一度、収縮機能が低下した後は、ほとんど改善が期待できないことが確認された。

これらのことから、一見同様の形態を呈し、心筋症として一括りにされる収縮機能低下症例は、心筋保護薬など治療を考える上で、より正確に診断を行い層別化することが、心筋症の治療成績の向上に寄与する可能性が考えられ、前方視点的な更なる検討が今後必要であると考えられた。

#### E. 結論

特発性心筋症の心筋保護薬による治療反応性は疾患ごとに異なる可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 学会発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

第80回日本循環器学会学術集会 2016年4月  
坂田泰史. 市民公開講座 心不全はどんな病気か

36th ISHLT annual meeting 2016年4月  
Nakamoto K, Ohtani T, Kioka H, Tsukamoto Y, Yoshioka D, Saito S, Yamaguchi O, Toda K, Sawa Y, Sakata Y. Considering LV Dimension Is Important in Assessing the Risk of Right Ventricular Failure after Left Ventricular Assist Device.

第55回日本人工臓器学会 2016年11月  
坂田泰史. 植込型補助人工心臓実施施設から見た管理施設への期待

第27回日本心血管画像動態学会 2017年1月  
坂田泰史. 左室拡張不全と心筋性状: 心エコー、MRI、CTでどこまで迫れるか?

第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月  
坂田泰史. 委員会セッション ガイドライン解説 心臓移植適応判定と必要な検査

第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月  
Ishihara S, Ohtani T, Konishi S, Sera F, Tsukamoto Y, Kioka H, Mizuno H, Yamaguchi O, Saito Y, Sakata Y, et al.

The difference of the incidence in reverse remodeling between DCM and DHCM patients.

第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月  
Konishi S, Ohtani T, Mizuno H, Ishihara S, Chimura M, Minamiguchi H, Tsukamoto Y, Yamaguchi O, Sakata Y.

Electrocardiographical Predictors of Left Ventricular Reverse Remodeling in Non-ischemic Cardiomyopathy.

第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月  
Katsimichas T, Ohtani T, Aasano Y, Kanzaki M, Tsukamoto Y, Kioka H, Mizuno H, Yamaguchi O, Sakata Y.

Morphological characteristics of the cardiomyocyte nuclear envelope as predictors of reverse remodeling in patients with non-ischemic cardiomyopathy.

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

研究分担者：北風 政史（国立循環器病研究センター・臨床研究部）

特発性心筋症患者重症化危険因子と予後関連因子に関する研究

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

心筋症の中でも、治療法が確立していない肥大大心筋症拡張相のその病態と治療法の実態を調査し、さらにそれらの症例の前向き観察研究を行う。かかる試みにより、我が国における肥大大心筋症拡張相の実態が明らかになり、さらにその有用な治療法が示唆されるものと期待される。

B. 研究方法

院内における慢性心不全、特に肥大大心筋症拡張相の臨床パラメータを集積する。

（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う。

C. 研究結果

現在データを集積しており、その結果から、慢性心不全の予後に関係する因子を LANP 法にてデータマイニングした。

D. 考察

心不全・心筋症の中でも、治療法が確立していない肥大大心筋症拡張相をターゲットにその病態と治療法の実態を調査し、さらにそれらの症例の前向き観察研究を行っているところである。強心薬の使用や、利尿薬の使用がその予後に関係することが明らかになってきた。

E. 結論

心筋症の中でも、治療法が確立していない肥大大心筋症拡張相のその病態と治療法の実態を調査し、さらにそれらの症例の前向き観察研究を行った。その予後を規定する因子がデータマイニングにて明らかになってきた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

著書、総説

1) Miki Imazu, Hiroyuki Takahama, Makoto Amaki, Yasuo Sugano, Takahiro Ohara, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki, Toshihisa Anzai, Naoki Mochizuki, Hiroshi Asanuma, Masanori Asakura, and Masafumi Kitakaze. Use of serum fibroblast growth factor 23 vs. plasma brain natriuretic peptide levels in assessing the pathophysiology of patients with heart failure. Hypertension Res 40(2),181-188, 2016

2) Hiroki Fukuda, Hideaki Suwa, Atsushi Nakano, Mari Sakamoto, Miki Imazu, Takuya Hasegawa, Hiroyuki Takahama, Makoto Amaki, Hideaki Kanzaki, Toshihisa Anzai, Naoki Mochizuki, Akira Ishii, Hiroshi Asanuma, Masanori Asakura, Takashi Washio and Masafumi Kitakaze. Non-linear equation using plasma brain natriuretic peptide levels to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure. Scientific Reports 6:37073, 2016

3) 金智隆、北風政史

慢性心不全に立ち向かうために知っておくべき手法—情報工学が教えてくれること—  
Heart View 20(8):52-56, 2016

2. 学会発表

1) 国際学会

Mari Sakamoto, Takuya Hasegawa, Masanori Asakura, Seiji Takashio, Makoto Amaki, Hiroyuki Takahama, Takahiro Ohara, Yasuo Sugano, Hideaki Kanzaki, Toshihisa Anzai, Masafumi Kitakaze

Tight linkage between increases in leftatrium volume and augmented right

ventricular function of the cohort subjects without overt heart failure in Japan.

ESC 2016 (2016/8/27-31, Rome, Italy)

2) 国内学会

Masafumi Kitakaze

循環器学における臨床研究を科学する  
第64回日本心臓病学会学術集会（平成28年9月23-25日，東京）

Hiroki Fukuda, Masanori Asakura, Akira Ishii, Takashi Washio, Masafumi Kitakaze

How to mathematize the relationship between the clinical factors and outcomes in patients with heart failure- Proposal of precise medicine.

第81回日本循環器学会学術集会（平成29年3月17-19日、金沢）

H. 知的所有権の出願・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

特発性心筋症の病態に関する研究

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

近年、拡張型心筋症（DCM）などの特発性心筋症においても炎症の関与が指摘され、心筋生検標本においてリンパ球またはマクロファージの浸潤が $\geq 14/\text{mm}^3$ 認められる場合、inflammatory DCM（DCMi）とすることが提唱されている。本研究では、DCMiの頻度の調査ならびに予後との関係について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2005年～2009年に当センターにおいて臨床的にDCMと診断され、右室心筋生検を施行した182例を対象とした。右室心内膜下心筋生検標本を用いて、CD3陽性のTリンパ球の浸潤とCD68陽性マクロファージの浸潤について免疫組織染色により検討した。また、全死亡、心臓移植ならびに補助人工心臓装着の複合エンドポイント回避率について後ろ向きに検討を行い、DCMiと長期予後の関連について調査した。

（倫理面への配慮）

当センター倫理委員会に申請の上、承認を得て研究を行った。

C. 研究結果

病理学的にDCMiと診断された症例は84例（46%）に及び、DCMi群と非DCMi群で比較したところ、DCMi群において長期予後が不良であることが明らかになった。

D. 考察

DCMの病態悪化に持続的炎症細胞浸潤が関与することが明らかになった。ウイルスゲノム解析によりウイルスの慢性感染が今後否定されれば、何らかの自己免疫性の機序による心筋傷害がDCMの病態に関与している可能性が示唆される。また、DCMiの頻度は、46%と比較的高率であり、免疫応答を標的とした新規治療法が開発されれば、多くのDCM患者において有効である可能性が考えられた。

E. 結論

DCMの病態において、Tリンパ球、マクロファージを主体とした慢性炎症が増悪因子として関与していることが明らかになった。

F. 健康危険情報

本研究においては、健康被害などは出現しなかった。

G. 学会発表

Sugano Y, Nakayama T, Yokokawa T, Nagai T, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Anzai T. Deleterious effect of increased myocardial tenascin-C expression with macrophages activation in dilated cardiomyopathy. The 89th annual scientific meeting of American Heart Association, 2016 11 New Orleans, USA.

1. 論文発表

Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Matsuyama T, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Ohte N, Yasuda S, Anzai T. Clinical impact of macrophage presence in endomyocardial biopsies of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017 in press.

Yokokawa T, Sugano Y, Nakayama T, Nagai T, Matsuyama T, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Yasuda S, Takeishi Y, Ogawa H, Anzai T. Significance of myocardial tenascin-C expression in left ventricular remodeling and long-term outcome in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 375-385.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

研究分担者 斎藤能彦 奈良県立医科大学・第1内科教授

心筋症患者の心不全発症要因と憎悪因子に関する研究

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

たこつぼ心筋症(TTC)は身体的・精神的ストレスを背景として急性冠症候群に類似した胸痛などの症状を突然呈し、冠動脈の支配領域を超えて一過性に心尖部から心室中部にかけての無収縮と心基部の過収縮が出現する疾患である。数週間の経過でほぼ正常化する場合が多いが、約20%で急性心不全を呈し、集中治療など高度医療を要する場合もあり、その発症機序解明は医学的にまた医療経済的にも重要な課題である。TTCの明確な発症機序については議論の余地があるが、入院時の血漿カテコラミン値が高値であること、心臓核医学検査で心筋血流シンチよりも<sup>123</sup>I-MIBGシンチの方が冠動脈支配領域に一致しない心尖部を中心とした集積低下もしくは欠損を強く認められることからカテコラミン毒性による心筋傷害が関与していると推測されている。本研究では心筋炎などの心筋疾患鑑別目的で心内膜心筋生検を受けたTTC患者およびその心筋組織を用い、正常対象者および慢性心不全を呈する拡張型心筋症(DCM)患者と比較検討することでTTC発症機序を解明することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

当院で心機能低下のため急性期に心内膜心筋生検が施行されTTCと診断された26例(TTC群)と、不整脈(房室ブロックや洞不全症候群)の原疾患として一次性心筋症除外目的に左室心内膜心筋生検が施行され心筋症が否定された19例(normal control群: NC群)および臨床的・病理学的にDCMと診断された26例(DCM群)を対象に、臨床的特徴および病理学的特徴についての比較検討を行った。病理学的には一般染色および、カテコラミン過剰亢進時にβアドレナリン受容体(β-AR)のdesensitizationやdown-regul

ationに關与するG-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2)やβ arrestin2に対する抗体を用いた蛍光免疫染色により評価した。

(倫理面への配慮)

本試験に關係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

患者の診療記録や検査結果といった個人情報保護には十分配慮する。この試験で得られた記録は各参加医師が保管する。研究の結果などを学会または誌上に発表する際には個人を特定できないように配慮する。

本研究の実施にあたり、下記の事項を原則として患者本人によく説明し、自由意思による同意を文書にて得る。

- 1) 本研究の内容、目的について
- 2) 研究への参加同意について
- 3) 同意の撤回について
- 4) 研究の方法について
- 5) 研究に参加することによって予想される利益と不利益について
- 6) 他の治療法とその内容について
- 7) 研究参加に関する費用について
- 8) 研究の倫理審査について
- 9) 人権・プライバシーの保護について
- 10) 質問の自由

なお、本研究は本学倫理委員会での審議、承認を得て施行した。

C. 研究結果

TTC群はNCおよびDCM群と比較して高齢であり女性の割合が高かった。心エコーでのEFはNC群 64.0±9.4%, DCM群 33.2±8.9%に対しTTC群 47.8±14.0%であった。血液検査ではTTC群でCK 291.3±259.1 U/L と心筋逸脱酵素の軽度上昇が認

められたのに対し、NC 群は  $119.1 \pm 74.3$  U/L, DCM 群は  $126.3 \pm 69.0$  U/L にと上昇は認められなかった。心不全の指標である BNP は TTC 群  $489.7 \pm 406.6$  pg/ml であり、DCM 群  $678.5 \pm 932.4$  pg/ml と同様に上昇が認められた。NC 群は  $66.2 \pm 78.4$  pg/ml であった。一般染色において間質線維化面積率は TTC 群  $12.7 \pm 6.8\%$  であり、DCM 群  $14.5 \pm 14.0\%$  と同様 NC 群  $7.1 \pm 5.2\%$  と比較して有意に高値であった。

蛍光免疫染色において、心筋細胞における GRK2 陽性面積率は TTC 群において最大で、次いで DCM 群が高値であり NC 群とも有意差が認められた (NC 群  $9.6 \pm 5.6\%$ , TTC 群  $33.0 \pm 6.0\%$ , DCM 群  $16.5 \pm 4.7\%$ ,  $p < 0.001$ )。β arrestin2 陽性面積率も同様の結果であった (NC 群  $3.0 \pm 3.0\%$ , TTC 群  $28.0 \pm 13.4\%$ , DCM 群  $8.8 \pm 5.9\%$ ,  $p < 0.001$ )。

#### D. 考察

急性期のたこつぼ心筋症の心筋組織では既知の報告通り過収縮帯および線維化が多く認められた。免疫染色では TTC 群において GRK2 および β arrestin2 が有意に上昇していた。またその値は TTC 群で有意に DCM 群より高く、DCM 群における慢性的なカテコラミン刺激よりも強いレベルの

カテコラミンが β-アドレナリン受容体に作用し、その desensitization や down-regulation が生じ、これが TTC 発症と関連していることが示された。

#### E. 結論

今回の検討により、たこつぼ心筋症では拡張型心筋症における慢性心不全よりも強いレベルのカテコラミン毒性が発生機序の一因であることが病理学的に初めて示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 学会発表

##### 1. 論文発表

投稿準備中

##### 2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

平成 28 年 5 月 松本市で開催の日本心不全学会第 2 回日本心筋症研究会

平成 29 年 3 月 金沢市で開催の第 81 回日本循環器学会学術集会

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

研究分担者 山口大学大学院医学系研究科 器管病態内科学 教授・矢野雅文

心不全患者の心不全発症要因と増悪因子に関する研究

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

心サルコイドーシスは、未だ病因が十分に解明されていない心筋症である。これまで我々は酸化ストレスマーカーである8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)の産生が心サルコイドーシス患者の心筋組織において亢進しており、8-OHdGの尿中濃度が心サルコイドーシスの診断および炎症の活動性の評価、さらにはステロイド治療の効果判定にも有用であるとの報告を行ってきた。本研究では、活動性ある心サルコイドーシスに対して、尿中8-OHdGが、ステロイド治療後の予後予測因子として有用かどうかについて検討を行った。

B. 研究方法

心サルコイドーシス診断基準（2006年度改訂版）にて心サルコイドーシスと診断され、当院入院となった30症例を対象に、<sup>18</sup>F-FDG PET/CTを施行して炎症の活動性を評価するとともに、尿中8-OHdG、血漿BNPをはじめ心機能、腎機能、炎症のマーカーとなる項目の値を測定した。活動性が確認された症例に対してはステロイド治療を行った上で、その後の心血管死の有無を観察した。平均追跡期間は4年であった。

（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の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

<sup>18</sup>F-FDG PET/CTにて炎症の活動性が確認された症例は20例であった。うち19例に対してステロイド治療を行ったが、7例で心血管死に至った。19例のうち、心血管死群(n=7)では、生存群(n=12)と比較して、尿中8-OHdGは有意に増加した(心血管死群 $24.3 \pm 4.6$  ng/mg Cr vs 生存群  $16.4 \pm 5.5$  ng/mg Cr,  $P < 0.01$ )。前記の測定項目に関して多変量解析を行ったところ、尿中8-OHdGは心血管死の独立した予後規定因子であった。ROC解析を行ったところ、尿中8-OHdGのカットオフ値は $19.1$  (ng/mg Cr) (感度=1.00, 特異度=0.833, AUC=0.869)であり、尿中8-OHdG  $\geq 19.1$  (ng/mg Cr)群と尿中8-OHdG  $< 19.1$  (ng/mg Cr)

r)群の2群に分けてKaplan-Meier法にて予後を比較検討したところ、前者が有意に予後不良であった( $p < 0.01$ )。

D. 考察

本研究におけるもっとも重要な知見は、ステロイド治療を行った活動性陽性の心サルコイドーシス患者において、酸化ストレスマーカーである尿中8-OHdGが予後予測因子として有用であるということである。このことは、以下の所見から支持される。(1) 観察期間中の心血管死の割合は活動性陽性群の方が陰性群に比べて明らかに高値である(37% vs 10%)。(2) ステロイド治療を行った活動性陽性の心サルコイドーシス患者において、尿中8-OHdGは心血管死群の方が生存群と比べて高値であったが、NYHA分類, LVEF, BNP, CRP, TNF $\alpha$ , IL-6, ACE, TnTといった項目については、有意な差は見られなかった。(3) 多変量解析を行ったところ、最終的に尿中8-OHdGとBNPが心血管死の独立した予後予測因子として残った。(4) 尿中8-OHdGがカットオフ値( $19.1$  ng/mg Cr)以上の群は未満の群と比較して、心血管死のリスクが有意に高値であり、BNPについても同様の結果であったが、ROC解析の結果から尿中8-OHdGの方がBNPよりも心血管死のより予後予測因子としてより優れていると考えられる。

E. 結論

活動性のある心サルコイドーシス患者において、尿中8-OHdGはステロイド治療後の予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 学会発表

1. 論文発表

Myoren T, Kobayashi S, Oda S, Nanno T, Ishiguchi H, Murakami W, Okuda S, Okada M, Takemura G, Suga K, Matsuzaki M, Yano M. An oxidative stress biomarker, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine,

predicts cardiovascular-related death after steroid therapy for patients with active cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 1;212:206-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.003.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

石口博智、小林茂樹、矢野雅文ら

「心サルコイドーシスの臨床病型および心筋組織と酸化ストレスとの関連に関する検討」

第2回日本心筋症研究会 2016年5月14日 松本

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  
特記すべきことなし

心不全患者の心不全発症要因と増悪因子に関する研究

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

拡張型心筋症を始めとする特発性心筋症患者の原因は明らかにされておらず、多くの患者で心不全を来し、運動耐容能低下、QOL低下を来することが知られている。近年、この様な患者においてObesity Paradox、つまり低体重患者で予後が悪いことが知られている。このことには、骨格筋の減少などで特徴付けられるサルコペニアが関わっていると考えられており、低栄養が重要な役割を果たしている。しかしながら、心筋症を基礎とする心不全患者における栄養状態の評価方法や栄養に対する介入方法などは明らかにされていない。

B. 研究方法

北海道大学病院を中心とした国内10施設の外来に通院中の心不全患者156名を対象とした。食事摂取状況は、随時尿での推定食塩摂取量と食物摂取頻度をBDHQ（簡易型自記式歴法質問票）により調査した。また、栄養学的指標（身体計測値、生化学データ、複数の栄養スクリーニング法（CONUT、GNRIなど））を調査した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にしたがって、研究を行った。すべての被験者に研究に意義、必要性および危険性につき説明し、書面で同意を得た。研究計画はそれぞれの施設が設置する自主臨床試験審査委員会の審査を受け、承認を得た。

C. 研究結果

BDHQの質問項目は16食品群に分類し、主成分分析を行い、2因子に集約された（累積寄与率35.2%）。因子は、Prudent pattern (Pp) とCereal and beverage pattern (CBp) と命名した。平均年齢は67.2±12.9歳、男性69.2%、NYHA (New York Heart Association) 分類Ⅱ+Ⅲが71%、CONUT 正常:軽度:中等度:高度栄養障害はそれぞれ44.9%:46.8%:3.8%:1.3%であった。Ppは魚類、卵、大豆製品、芋、野菜、きのこ、海藻、果物の摂取頻度が多い群、CBpは主食、飲料が多い群に集約された。Pp:CBpの人数はそれぞれ42:111で、性別、年齢、NYHA分類、身体計測値において有意差はなかった。また、Ppは、軽度以上の栄養障害者（39%:59%、Fisherの正確検定 $p=0.0333$ ）、高尿酸血症（36%:54%、同 $p=0.048$ ）、推定食塩摂取量（平均 $6.74 \pm 1.62$ : $10.4 \pm 4.32$ g、 $t$ -検定 $p<0.0001$ ）が少なく、血清カ

リウムは高値であった（ $4.43 \pm 0.47$ : $4.27 \pm 0.42$  mEq/l、 $p=0.0335$ ）。

D. 考察

BDHQを用いて、心不全患者の食事パターンを2因子に集約することが可能であった。今後、栄養学的指標との関連や予後との関連を調べることによって、心不全患者の栄養状態の評価方法を明らかにし、新たな介入方法を見出すことが可能と考える。

また、これらの研究成果の社会への還元として、第20回心不全学会学術集会（札幌・ホテルロイトン・2016年10月7-9日）において特別企画（研究班成果報告）および市民公開講座（一般市民約100名参加）を開催した。さらに、2016年10月22日に北海道心臓協会市民フォーラム2016（札幌・道新ホール・一般市民約360名参加）を開催した。

E. 結論

Prudent patternは患者により良好な栄養状態をもたらす、食塩摂取量が少なく、慢性心不全患者に合併する高尿酸血症や低カリウム血症を補正する可能性がある望ましい食事と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

Furihata T, Kinugawa S, Fukushima A, Takeda S, Homma T, Masaki Y, Abe T, Oba K, Okita K, Tsutsui H: Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2016;111:338-347

Okada K, Kaga S, Mikami T, Masauzi N, Abe A, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino H, Ichikawa A, Nishida M, Murai D, Hayashi T, Shimizu C, Iwano H, Yamada S, Tsutsui H: Characteristics systolic waveform of left ventricular longitudinal strain rate in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessel* 2016, in press

## 2. 学会発表

曾田武史, 衣笠良治, 神谷裕子, 中山都子, 眞茅みゆき, 絹川真太郎, 成瀬隆弘, 加藤雅彦, 萩野浩, 山本一博: Nutritional assessment in patients with heart failure and exercise intolerance-comparative analysis of GNRI and CONUT.  
第20回日本心不全学会学術集会, 2016.10.7

津田正哉, 絹川真太郎, 福島新, 高田真吾, 降旗高明, 松本純一, 片山貴史, 中島孝之, 筒井裕之:  
Plasma acetyl-lysine is novel marker for exercise capacity in patients with heart failure.

第20回日本心不全学会学術集会, 2016.10.9

## 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

分担研究報告書

研究分担者 井手友美 九州大学医学部医学系研究科循環器内科 講師  
研究分担者 松島将士 九州大学医学部医学系研究科循環器内科 助教

心不全患者の心不全発症要因と増悪因子に関する研究

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

肥大型心筋症の5～10%はその経過の中に、心室壁の菲薄化、心内腔の拡大、心収縮力の低下を特徴とする拡張相肥大型心筋症に移行する。拡張相肥大型心筋症は治療抵抗性心不全に陥り、心室性不整脈の合併が多く予後不良であることが報告されている。拡張相肥大型心筋症に対する有効な治療の確立が望まれており、我が国独自の新たなエビデンスを収集、分析、評価し、診療に応用することが必要である。現在まで、拡張相肥大型心筋症を対象とした観察研究はいずれも小規模であり、多数例を集積した登録観察研究はない。本研究の目的は、拡張相肥大型心筋症の実態を把握し、心筋症の診断、治療水準の向上を図ることを目的とする。

B. 研究方法

データ信頼性の確保のためにEDCシステムを構築し、全国13施設での症例登録を継続した。登録症例のデータを用いて拡張相肥大型心筋症の長期間の病態進展の実態および心不全入院に関連する因子を解析し、その成果を心筋症研究会、心不全学会等において報告した。また、National Databaseを用いた解析との対比のために、日本循環器学会診療実態調査JROADデータおよび厚労省特定疾患治療研究事業における拡張相肥大型心筋症患者の臨床調査個人票における拡張相肥大型心筋症患者のデータ収集にも着手した。

（倫理面への配慮）

本研究は九州大学病院倫理委員会にて承認を得て行った。

C. 研究結果

2015年度より「特発性心筋症に関する調査研究」班の全国13施設において拡張相肥大型心筋症の症例登録を開始し、2016年度は症例登録を継続した。データの信頼性を確保するために、研究実施計画書および標準業務手順書を作成し、データマネジメント、記録保存の手順を厳格化するために、2016年9月に北海道大病院臨床研究開発センターにおいてデータのweb入力システム(NorthNetシステム)を構築し、Electronic Data Capture (EDC) システムによる症例登録へ移行した。2017年3月までに45症例が登録された。また、National Databaseを用いた解析との対比によりわが国における拡張相肥大型心筋症の実態を解明するために、日本循環器学会診療実態調査 JROAD データおよび厚労省特定疾患治療研究事業における拡張相肥大型心筋症患者の臨床調査個人票データにおける拡張相肥大型心筋症患者のデータ収集にも着手した。また、「重症度、QOLのマーカーとなる因子の解明」のために2016年度は全国13施設において拡張相肥大型心筋症に関する登録研究を継続し、重症度、QOLの予測因子を解析するためのデータの集積し、2017年3月までに登録された45症例のデータを用いて、心不全入院歴に関連する因子の解析を行った。

D. 考察

全国規模での拡張相肥大型心筋症のレジストリーを構築し、本邦における拡張相肥大型心筋症のエビデンスを収集することによって、重症度・予後、診断基準に関する質の高いエビデンスの構築が期待される。また、拡張相肥大型心筋症の現状を把握し、QOL、予後および重症度の予測因子を解明することは、診療の標準化へと結びつくことが期待される。

E. 結論

国規模での拡張相肥大型心筋症のレジストリーを構築し、45症例の登録に至った。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

松島将士, 絹川真太郎, 北風政史, 福田恵一, 竹石恭知, 下川宏明, 斎藤能彦, 筒井裕之、わが国の拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究, 口頭, , 第2回日本心筋症研究会, 2016/5/14,

I. 論文発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

該当なし



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂田泰彦、 下川宏明	世界の潮流から見た日本の心不全診療の実態	筒井裕之	循環器専門医	社団法人日本循環器学会	東京	2016	24:49-55
坂田泰彦、 下川宏明	CHART研究からの知見	掃本誠治	日本臨床	日本臨床社	大阪	2016	74:691-696
寺崎文生、磯部光章、他.	心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン	寺崎文生	心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン	日本循環器学会	東京	2017	1-137
日本ミトコンドリア学会編		村山圭、小坂仁、米田誠	ミトコンドリア病診療マニュアル2017	診断と治療社	東京	2016	1-147
安斉俊久	心筋炎	矢崎義雄	内科学	朝倉書店	東京	2017	In press
尾上健児 齋藤能彦	心筋症	門脇孝 小室一成 宮地良樹	診療ガイドライン UP-TO-DATE	メディカルレビュー社	大阪	2016	166-173
尾上健児	総論トピック：質量顕微鏡	心筋生検研究会	診断モダリティとしての心筋病理	南江堂	東京	2017	67-69
尾上健児	拡張型心筋症	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指針	医学書院	東京	2017	403-405
絹川真太郎 福島新	体重が減っています。筋肉は減少していませんか？	佐藤幸人	エキスパートが現場で明かす心不全診療の極意	南山堂	東京	2016	151-156
絹川真太郎	慢性心不全の病態と治療	北風政史	強心薬のさじ加減	中外医学社	東京	2016	121-127
絹川真太郎	慢性心不全—いかに強心薬をweaningするか？	北風政史	強心薬のさじ加減	中外医学社	東京	2016	128-133
成味太郎、渡邊哲、久保田功	サルコペニア評価と心不全	原田和昌	臨床医のための循環器診療25			2016	33-35

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Ohishi T, Okino N, Guo W.	Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Rationale for and design of the randomized, double-blind PARALLEL-HF study.	J Cardiol.	In press		2017
Yasuda S, Nakao K, Nishimura K, Miyamoto Y, Sumita Y, Shishido T, Anzai T, Tsutsui H, Ito H, Komuro I, Saito Y, Ogawa H; on the behalf of JROAD Investigators	The Current Status of Cardiovascular Medicine in Japan - Analysis of a Large Number of Health Records From a Nationwide Claim-Based Database, JROAD-DPC.	Circ J.	80(11)	2327-2335	2016
Yoshitani T, Asakawa N, Sakakibara M, Noguchi K, Tokuda Y, Kamiya K, Iwano H, Yamada S, Kudou Y, Nishida M, Shimizu C, Amano T, Tsutsui H.	Value of Virtual Touch Quantification Elastography for Assessing Liver Congestion in Patients With Heart Failure.	Circ J.	80(5)	1187-95	2016
Hayashi T, Yamada S, Iwano H, Nakabachi M, Sakakibara M, Okada K, Murai D, Nishino H, Kusunose K, Watanabe K, Ishizu T, Wakami K, Yamada H, Dohi K, Seo Y, Ohte N, Mikami T, Tsutsui H.	Left Ventricular Global Strain for Estimating Relaxation and Filling Pressure- A Multicenter Study.	Circ J.	80(5)	1163-70.	2016
Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study.	Eur J Heart Fail.	10.1002	ejhf.807	2017

Miyata S, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	Long-term prognostic impact of the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease- Report from the CHART-2 Study.	J Cardiol.	S0914-5087(16)	30293-3	2017
Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study.	Circ J.	81(2)	185-94	2017
Ito M, Maejima Y, Okazaki S, Isobe M, Saeki H.	Generalized pustular psoriasis associated with Turner syndrome and dilated cardiomyopathy.	J Dermatol	43(7)	829-30	2016
Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Sawa Y, Nunoda S, Isobe M.	Registry Report on Heart Transplantation in Japan (June 2016)	Circ J	81(3)	298-303	2017
Inaba O, Satoh Y, Isobe M, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M.	Factors and values at admission that predict a fulminant course of acute myocarditis: data from Tokyo CCU network database.	Heart Vessels.		[In press]	2017
手塚 大介, 磯部 光章.	心臓サルコイドーシス診療最前線-あらたな診療ガイドライン作成後の新展開; 心臓限局性サルコイドーシス 診断と治療の問題点.	医学のあゆみ	260(4)	294-300	2017
小西 正則, 磯部 光章.	循環器疾患の最新薬物療法 心筋症(二次性心筋症を含む).	医学のあゆみ	259(14)	1276-1282	2016
平澤 憲祐, 磯部 光章.	心臓サルコイドーシスの診断と治療: 診る-心臓限局性サルコイドーシス.	Heart View	20(13)	1181-1187	2016

渡邊 亮, 田中 敏博, 磯部 光章.	病態バイオマーカーの"いま" 循環器疾患・血液疾患 心疾患の バイオマーカー 臨床的意義と 今後の展望.	生体の科学	67(5)	376-377	2016
後藤雄一	ミトコンドリア病の病因研究の 現状	医学のあゆみ	260(1)	63-66	2017
後藤雄一	ミトコンドリア病に対する医療 体制の現状と課題	医学のあゆみ	260(1)	123-127	2017
Kano N, Okumura T, Isobe S, Sawamura A, Watanabe N, Fukaya K, Mori H, Morimoto R, Kato K, Bando YK, Murohara T.	Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS.	Journal of Nuclear Cardiology.	10.1007	1-11	2017
Morimoto R, Okumura T, Hirashiki A, Ishii H, Ichii T, Aoki S, Furusawa K, Hiraiwa H, Kondo T, Watanabe N, Kano N, Fukaya K, Sawamura A, Takeshita K, Bando YK, Murohara T.	Myocardial contractile reserve predicts left ventricular reverse remodeling and cardiac events in dilated cardiomyopathy.	Journal of Cadiology		doi:10.1016/j.jjcc.2017.02.005.	2017
Morimoto R, Okumura T, Bando YK, Fukaya K, Sawamura A, Kawase H, Shimizu S, Shimazu S, Hirashiki A, Takeshita K, Murohara T.	Biphasic Force-Frequency Relation Predicts Primary Cardiac Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy.	Circulation Journal	81(3)	368-375	2017
中本敬、坂田泰史	慢性心不全の薬物療法	医学のあゆみ	259(14)	1270-1275	2016
坂田泰史	重症心不全治療の現状と課題	大阪府内科医 会会誌	25(1)	2-6	2016
坂田泰史	重症心不全治療のパラダイム・シフト	Therapeutic Research	37(7)	625	2016

Miki Imazu, Hiroyuki Takahama, Makoto Amaki, Yasuo Sugano, Takahiro Ohara, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki, Toshihisa Anzai, Naoki Mochizuki, Hiroshi Asanuma, Masanori	Use of serum fibroblast growth factor 23 vs. plasma brain natriuretic peptide levels in assessing the pathophysiology of patients with heart failure	Hypertension Res	40(2)	181-188	2016
Hiroki Fukuda, Hideaki Suwa, Atsushi Nakano, Mari Sakamoto, Miki Imazu, Takuya Hasegawa, Hiroyuki Takahama, Makoto Amaki, Hideaki Kanzaki, Toshihisa Anzai, Naoki Mochizuki, Akira Ishii, Hiroshi Asanuma, Masanori Asakura, Takashi Washio, Masafumi Kitakaze	Non-linear equation using plasma brain natriuretic peptide levels to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure	Scientific Reports	6	37073	2016
金智隆、北風政史	慢性心不全に立ち向かうために知っておくべき手法—情報工学が教えてくれること—	Heart View	20(8)	52-56	2016
Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Ohte N, Yasuda	Clinical impact of macrophage presence in endomyocardial biopsies of patients with dilated cardiomyopathy.	Eur J Heart Fail		In press	2017
Yokokawa T, Sugano Y, Nakayama T, Nagai T, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Yasuda S, Takeishi Y,	Significance of myocardial tenascin-C expression in left ventricular remodeling and long-term outcome in patients with dilated cardiomyopathy.	Eur J Heart Fail	18	375-385	2016
妹尾絢子・斎藤能彦	多臓器連関の観点からとらえた心血管疾患	医学のあゆみ	259(6)	605-612	2016

Takemura G, Onoue K, Kashimura T, Kanamori H, Okada H, Tsujiimoto A, Miyazaki N, Nakano T, Sakaguchi Y, Saito Y.	Electron Microscopic Findings Are an Important Aid for Diagnosing Mitochondrial Cardiomyopathy With Mitochondrial DNA Mutation 3243A>G.	Circ Heart Fail.	9(7)	e00328 3	2016
Sugie K, Yoshizawa H, Onoue K, Nakanishi Y, Eura N, Ogawa M, Nakano T, Sakaguchi Y, Hayashi YK, Kishimoto T, Shima M, Saito Y, Nishino I, Ueno S.	Early onset of cardiomyopathy and intellectual disability in a girl with Danon disease associated with a de novo novel mutation of the LAMP2 gene.	Neuropathology.	36(6)	561-56 5	2016
Furihata T, Kinugawa S, Fukushima A, Takada S, Homma T, Masaki Y, Abe T, Oba K, Okita K, Tsutsui H	Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure.	Int J Cardiol	111	338-34 7	2016
Yokota T, Kinugawa S, Hirabayashi K, Suga T, Takada S, Omokawa M, Kadoguchi T, Takahashi M, Fukushima A, Matsuchima S, Yamato M, Okita K,	Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome	J Diabetes Investig	10. 11 11		2017
Kadowaki S, Shishido T, Honda Y, Narumi T, Otaki Y, Kinoshita D, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Kubota I	Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome.	Heart Vessels.	31	535-54 4	2016

Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Kato NP, Komuro I	High Dose $\beta$ -Blocker Therapy Triggers Additional Reverse Remodeling in Patients With Idiopathic Non-Ischemic Cardiomyopathy.	Int Heart J.	57(6)	717-724	2016
Fujiu K, Shibata M,, <u>Nagai R</u> et al.	A heart–brain–kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation.	Nature Medicine	23(5)	611-622	2016
Kai H, Kohro T,, <u>Nagai R</u> et al.	Impact of systolic blood pressure on hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease during anti-platelet therapy: The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study.	Int J Cardiol.	224	112-113.	2016
Nishizaki Y, Shimada K,, <u>Nagai R</u> et al.	Association between the docosahexaenoic acid to arachidonic acid ratio and acute coronary syndrome: a multicenter observational study.	BMC Cardiovasc Disord.	7;16(1)	143.	2016
Zhan H, Aizawa K, <u>Nagai R</u> , et al.	Ataxia telangiectasia mutated in cardiac fibroblasts regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity.	Cardiovasc Res.	110(1)	85-95	2016
Nagata Y, Konno T, Hayashi K, Kawashiri MA.	Myocardial tissue characterization of left ventricular reverse remodeling in ischemic cardiomyopathy.	Circ J.	80	2427-2428.	2016

<p>Myoren T, Kobayashi S, Oda S, Nanno T, Ishiguchi H, Murakami W, Okuda S, Okada M, Takemura G, Suga K, Matsuzaki M, Yano M.</p>	<p>An oxidative stress biomarker, urinary 8-hydroxy-2'- deoxyguanosine, predicts cardiovascular-related death after steroid therapy for patients with active cardiac sarcoidosis</p>	<p>Int J Cardiol.</p>	<p>212</p>	<p>206-213</p>	<p>2016</p>
---	--	-----------------------	------------	----------------	-------------