

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29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30（2018）年 5月

# 目 次

I. 総括研究報告		
特発性心筋症に関する調査研究	-----	1
筒井 裕之・井手 友美		
II. 分担研究報告		
1. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	2
絹川 真太郎		
2. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	4
久保田 功		
3. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	6
下川 宏明		
4. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	8
竹石 恭知		
5. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	9
小室 一成		
6. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	11
小野 稔		
7. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	14
福田 恵一		
8. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	16
吉村 道博		
9. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	17
磯部 光章		
10. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	19
室原 豊明		
11. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	21
山岸 正和		
12. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	23
木村 剛		
13. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	25
坂田 泰史		
14. 心筋症の臨床的特徴に関する研究	-----	27
北風 政史		

15. 心筋症の臨床的特徴に関する研究 安齊 俊久	-----	29
16. 心筋症の臨床的特徴に関する研究 斎藤 能彦	-----	30
17. 心筋症の臨床的特徴に関する研究 北岡 裕章	-----	32
18. 心筋症の臨床的特徴に関する研究 矢野 雅文	-----	33
19. 心筋症の臨床的特徴に関する研究 塩瀬 明	-----	34
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	35

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））  
総括研究報告書

研究代表者 筒井 裕之（九州大学大学院医学研究院 教授）  
研究分担者 井手 友美（九州大学大学院医学研究院 准教授）

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

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、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し解析を行った。（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。2018年3月までに46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、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し解析した。また、「予後のマーカーとなる因子の解明」のために2018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、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

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、46症例が登録され解析を行った。

F. 健康危険情報

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）

Matsushima S, Kaku H, Ide T, Makaya M, Tsutsui H, AMED dHCM investigators: “A multicenter observational study of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy” 口頭, 第21回日本心不全学会学術集会, 特別企画3 特発性心筋症調査班・拡張相肥大型心筋症登録観察研究班 合同成果報告～心筋症研究のUp-to-Date～, 2017/10/13, 秋田キャッスルホテル, 秋田

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

本邦における慢性心不全の大規模観察研究であるJCARE-CARD研究において、慢性心不全患者での高尿酸血症の合併が死亡リスクの増加に関与することが明らかとなった。運動耐容能の指標である最大酸素摂取量は予後規定因子として知られているが、左室駆出率が低下した心不全（HFrEF）患者における高尿酸血症と運動耐容能との関連は明らかではない。今回我々はHFrEF患者での高尿酸血症と運動耐容能の関連について検討した。

B. 研究方法

2009年1月から2016年3月の期間に北海道大学病院で心肺運動負荷試験（CPX）を受けたHFrEF患者171名を対象とした。NYHA心機能分類、内服歴、心エコー所見、血液生化学所見、CPX所見などの項目を調査した。

（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。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。本研究は、既存資料等のみを用いる観察研究であり、研究の実施についての情報を公開して行われた。

C. 研究結果

JCARE-CARDで予後予測因子として用いられたカットオフ値である7.4mg/dL以上を高尿酸血症とした。高尿酸血症群は56名（32.7%）であり、Body mass indexおよび血漿BNPが大きく、利尿薬使用が有意に多く、推定糸球体濾過率および最大酸素摂取量が低かった。最大酸素摂取量を目的変数として単回帰分析を行ったところ、年齢、NYHA心機能分類、利尿薬使用、血漿BNPおよび高尿酸血症は負の相関関係があり、ヘモグロビン、推定糸球体濾過率は正の相関関係があった。多変量解析を行ったところ、年齢、利尿薬の使用、高尿酸血症は最大酸素摂取量の独立した規定因子であった。

D. 考察

我々の検討により、7.4mg/dL以上の高尿酸血症を合併したHFrEF患者は最大酸素摂取量が有意に低下し、高尿酸血症は最大酸素摂取量の独立した規定因子であることが明らかとなった。尿酸はヒトにおいてプリン代謝の最終産物であり、キサンチ

ンオキシダーゼ（XO）により合成される。このXOが尿酸を合成する過程で活性酸素種を生成することが知られている。慢性心不全での運動耐容能が低下する原因として種々の骨格筋異常が報告されているが、骨格筋におけるXO活性上昇から活性酸素種産生が骨格筋異常を引き起こし、結果として運動耐容能低下をもたらした可能性が考えられる。

E. 結論

高尿酸血症は心不全患者の運動耐容能の独立した規定因子であった。高尿酸血症への介入によって、運動耐容能を改善することができるかは不明であるが、今後検証する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

Yokota T, Kinugawa S, Hirabayashi K, Suga T, Takada S, Omokawa M, Kadoguchi T, Takahashi M, Fukushima A, Okita K, Tsutsui H: Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. *J Diabetes Invest*, 2017.8(4);535-541

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

Kakutani N, Fukushima A, Yokota T, Katayama T, Shirakawa R, Maekawa S, Nambu H, Abe T, Furihata T, Matsumoto J, Tsuda M, Nakajima T, Yamanashi K, Obata Y, Takada S, Saito A, Okita K, Kinugawa S: High respiratory exchange ratio at submaximal exercise level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2017. 2017. 11.13.

南部秀雄, 横田 卓, 福島 新, 片山貴史, 白川亮介, 前川 聡, 阿部隆宏, 角谷尚哉, 中島孝之, 津田正哉, 松本純一, 降旗高明, 高田真吾, 齋藤晶理, 絹川真太郎: 左室駆出率が低下した心不全患者では高尿酸血症が運動耐容能低下と関連する第23回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2017.7.16

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

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

心不全が新規に出現したり増悪するような状況下では心筋細胞のDNA障害が出現していることが知られている。非ヒストン核蛋白であるHigh mobility group box 1 (HMGB1)は、DNA傷害に対する修復機構に関与する。我々は核内に存在するHMGB1が心筋障害の抑制やHSP27の発現、抗アポトーシス作用があることを動物モデルで報告した。そこで、本研究では、心不全患者の心筋細胞でのHMGB1の局在を明らかにするとともに、HMGB1の翻訳後修飾に関与する因子を心筋生検サンプルを用いて検討することである。

B. 研究方法

対象患者の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。不全心ではHMGB1は核内ではなく核外に局在変化していることを確認している。HMGB1の局在変化に関与する重要な翻訳後修飾としてアセチル化が知られていることから、HMGB1の脱アセチル化に関与する因子の発現を免疫染色法で検討を行った。

（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ールは山形大学医学部倫理委員会承認を受けている。

C. 研究結果

RAS阻害薬、拮抗薬やβブロッカーなどにより心不全の進行が抑制される患者がいる一方で、進行性に心不全が進行する患者も多数存在している。その要因として、受容体下流の細胞内シグナル伝達系に生じた修飾が受容体拮抗薬の治療後も残存している可能性があると考え、HMGB1の翻訳後修飾機構に着目した。HMGB1のアセチル化とその抑制に関与する脱アセチル化の関連を免疫染色法で検討を行った。脱アセチル化酵素の発現は上昇しているもの変わらないもの低下しているものを見出したことから、今後はその発現の程度と心機能の関連を明らかにしていく必要があると考える。

D. 考察

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。しかしながら、RAS阻害薬、拮抗薬やβブロッカーなどによって心不全の進行が抑制される患者がいる一方で、進行性に心不全が進行する患者も多数存在する。その要因として、受容体下流の細胞内シグナル伝達系に生じた修飾が受容体拮抗薬の治療後も残存している可能性がある。その証拠のひとつとしてHMGB1の翻訳後修飾が受容体抑制後も持続することから、本研究では機構解明を目的とした。HMGB1のアセチル化とその抑制に関与する脱アセチル化の関連を免疫染色法で検討を行った。脱アセチル化酵素の発現は上昇しているもの変わらないもの低下しているものを見出したことから、今後はその発現の程度と心機能の関連を明らかにしていく必要があると考える。

E. 結論

HMGB1の脱アセチル化に関与する因子の検討を行った。ある種の脱アセチル化酵素の発現が不全心生検サンプルでは有意に低下していたことから、今後この酵素活性に関与する因子の検討を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

Kadowaki S\*\*, Watanabe T, Otaki Y, Narumi T, Honda Y\*\*, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Kubota I: The clinical and pathological. World Journal of Cardiology. 2017 ; 9 : 457-465

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

Watanabe K, Shishido T, Watanabe T, Otaki Y, Nishiyama S, Arimoto T, Yamauchi S, Yamanaka T, Miyamoto T, Konta T : Plasma xanthine oxidoreductase activity could predict adverse clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. 第21回日本心不全学会学術集会プログラム・抄録集. 2017 ; 383

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

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

最近まで心不全の主体は、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）が新たに提唱され注目されている。しかしながら、HFrEF、HFmrEF、HFpEF の臨床的特徴の差異、特に拡張型心筋症におけるその差異は明らかではない。そこで本研究ではわが国の拡張型心筋症症例における HFrEF、HFmrEF、HFpEF の臨床的特徴の差異を明らかにし、心不全症例全般における差異と比較検討した。

B. 研究方法

東北大学では2006年より東北地方の関連23基幹病院と共同して、慢性心不全およびそのハイリスク症例の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）を行っている。本検討ではCHART-2研究に登録された慢性心不全症例4,683名を、左室駆出率が40%以下のHFrEF症例781名、左室駆出率が40%から50%のHFmrEF症例709名、左室駆出率が50%以上に保たれたHFpEF症例3,193名の3群に分類してその臨床的特徴を比較検討した。また心不全の基礎疾患として拡張型心筋症（HFrEF246症例、HFmrEF148症例、HFpEF232症例）に特に着目して検討を行った。

（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

症例全体の患者背景では、HFrEF、HFmrEF、HFpEF

の順に高齢で、女性の頻度が増加し、高血圧と心房細動の合併する頻度も増加した。予後については、HFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に全死亡や心血管死が少なく、非心臓血管死には3群間で差を認めなかった。一方、拡張型心筋症に限った検討では年齢はHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に64.1歳、63.5歳、60.5歳と若くなり（ $P<0.001$ ）、女性の頻度は28.5%、28.4%、25.0%と3群間で差は認めなかった（ $P=0.648$ ）。その一方で高血圧や心房細動を合併する症例の頻度はHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に増加し、全体と同じ傾向を示した。予後については、拡張型心筋症症例においても全体と同様にHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に全死亡や心血管死が少なく、非心臓血管死には3群間で差を認めなかったが、虚血性心疾患を基礎疾患とする症例と比較すると、拡張型心筋症の予後はHFrEFでは同等であったが、HFpEFでは、全死亡、心血管死亡、非心血管死亡のいずれの頻度も少なく予後は良好であった。

D. 考察

一般に心不全ではHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に高齢となり、女性の頻度が増加するとされている。しかしながら今回の検討により拡張型心筋症ではHFrEF、HFmrEF、HFpEFの順に年齢は低下し、男性の頻度が増加した。この理由の一つとして、拡張型心筋症症例の臨床背景が、虚血性心疾患など他の基礎疾患を有する症例に比較して若く、またHFrEFにおける拡張型心筋症の頻度が男性に比べて女性で多いことがその一因であると考えられる。しかしそれ以外にも、拡張型心筋症のHFpEFは $\beta$ 遮断薬治療に良好に反応して左室駆出率が改善したHF with Recovered LVEF（HFrecEF）が多く含まれていることもその理由として考えられる。HFrEFとは異なり、現在HFmrEFとHFpEFに有効な治療法は確立されていないが、こうした基礎疾患毎にHFrEF、HFmrEF、HFpEF間の症例背景の差異に相違がある点に留意して今後検討が為されていくべきである。

E. 結論

拡張型心筋症においては他の基礎疾患に基づく心不全症例と比較してHFrEF、HFmrEF、HFpEF間の症例背景の差異に相違があり、治療を行う上で注意が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記事項無し

#### G. 学会発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, **Shimokawa H**. Sex Differences in Patients with Chronic Heart Failure with Reference to Left Ventricular Ejection Fraction - A Report from the CHART-2 Study. *Gender and the Genome*. (In press)
- 2) Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**. Prognostic impact of statin intensity in heart failure patients with ischemic heart disease: A report from the CHART-2 Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6).
- 3) 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;19(10):1258-1269.
- 4) 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;81(2):185-194.
- 5) Onose T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Miyata S, Takahashi J, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Sex differences in post-traumatic stress disorder in cardiovascular patients after the Great East Japan Earthquake: a report from the

CHART-2 Study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(3):224-233.

- 6) 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**, on behalf of the 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;70(3):286-296.

##### 2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

- 1) **Shimokawa H**. How to Perform Clinical Trials/Studies Successfully: Report from Tohoku University. 第82回日本循環器学会学術集会（3月23日～25日、2018年、大阪市）
- 2) Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**. Evidence for Sex Differences in Japanese Patients with Chronic Heart Failure -A Report from the CHART-2 Study-. 第82回日本循環器学会学術集会（3月23日～25日、2018年、大阪市）
- 3) Nochioka K, Sakata Y, Shiroto T, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**. Prognostic Impact of Impaired Glucose Tolerance in Relation with Microalbuminuria in Patients with Chronic Heart Failure: The SUPPORT Trial Subanalysis. 第82回日本循環器学会学術集会（3月23日～25日、2018年、大阪市）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得  
特記事項なし
2. 実用新案登録  
特記事項無し
3. その他  
特記事項無し

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 竹石 恭知（福島県立医科大学医学部・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

心臓サルコイドーシス(cardiac sarcoidosis, CS)の診断、CS患者における予後予測に関するバイオマーカーは十分に確立されていない。

B. 研究方法

当院にてサルコイドーシスと診断された患者連続172例（肺128例、眼93例、心臓49例、リンパ節48例、皮膚40例、肝臓12例、神経7例、腎臓3例）を対象に心臓超音波検査、血液検査を行い、CS合併および心臓限局性サルコイドーシス(isolated CS)の診断、予後予測における血中angiotensin-converting enzyme (ACE)、soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R)、B-type natriuretic peptide (BNP)、cardiac troponin I (cTnI)の有用性について調査した。CSおよびisolated CSは2017年日本循環器学会ガイドラインに準じて診断した。

（倫理面への配慮）

診療録を後向きに調査を行った。オプトアウト方式にて診療録使用を希望しない場合に配慮した。

C. 研究結果

全サルコイドーシスの中で、49例(28.5%)にCS合併を認め、30例(17.4%)がisolated CSであった。BNPはCS患者にて非CS患者と比して、高値であり(278.5 vs. 21.8 pg/ml, P=0.001)、ROC解析ではAUC 0.85, P<0.01, cut off値40 pg/ml、感度85.4%、特異度68.1%であった。また、ACEおよびsIL-2Rはisolated CSにて非isolated CSよりも有意に低値であった(ACE, 18.2 vs. 25.8 U/l, P=0.041; sIL-2R, 380 vs. 1170 pg/ml, P=0.038)。また、CS患者(n=49)にて、cTnIは致死的不整脈出現(HR 2.348, P=0.006)、BNPは心不全発症に関する予測因子であった(HR 7.841, P=0.008)。

D. 考察

サルコイドーシス患者にて、複数のバイオマーカーを用いることでCS診断、予後予測が改善する可能性がある。

E. 結論

サルコイドーシス患者の診療でバイオマーカーが有用である。

F. 健康危険情報

該当しない。

G. 学会発表

1. 論文発表

A multiple biomarker approach in patients with cardiac sarcoidosis. Kiko T, Yoshihisa A, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Tatsumi M, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, Takeishi Y. Int Heart J (in press)

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

Scientific Sessions of American Heart Association 2017 (2017.11.11-11.15, Anaheim)

Kiko T, Yoshihisa A, Kimishima Y, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Tatsumi M, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh S, Ishida T, Takeishi Y. Importance of multiple biomarker approach in patients with cardiac sarcoidosis. Circulation 136 (suppl 1), A13749, 2017

第82回 日本循環器学会学術集会 (The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society) (2018.3.23-3.25, 大阪)

Kiko T, Yoshihisa A, Kimishima Y, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Miyata M, Abe S, Satoh T, Suzuki H, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh S, Ishida T, Takeishi Y. Importance of multiple biomarker approach in patients with cardiac sarcoidosis

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

本研究班が解析対象とする心筋症は遺伝子変異が主たる要因であると考えられているが、本邦における遺伝子変異の実態や変異遺伝子と臨床的表現型の関係性が明らかでない。本研究は、既知遺伝子の包括的ゲノム解析により上記を明らかにするとともに、既知遺伝子に変異を認めない患者の解析を通して新規の心筋症原因遺伝子を同定することを目的としたものである。

B. 研究方法

心筋症に関連する95遺伝子の全エクソン領域をカバーする包括的ゲノム解析を500以上の心筋症患者（肥大型心筋症[HCM]、拡張型心筋症[DCM]を含む）に対して実施した。

（倫理面への配慮）

研究参加者に対しては文書による同意説明を行った。個人情報保護のため、遺伝子解析は匿名化の後に行った。

C. 研究結果

全体として42.1%の患者に既知遺伝子の既知変異を同定し、16.5%の患者に既知遺伝子の新規変異を同定した。41.4%の患者には心筋症原因遺伝子には変異を認めなかった。HCMはMYH7遺伝子（23%）・MYBPC3遺伝子（21%）の変異、DCMはTTN遺伝子（16%）・LMNA遺伝子（11%）の変異がその大半を占めることが明らかとなった。中でもDCMにおいては、TTN変異と比較してLMNA変異は致死的不整脈・心臓移植・死亡などのイベント発生頻度が有意に高いことがわかった。

さらに既知遺伝子に変異を認めない2家系に全エクソーム解析を実施することにより、新規の原因遺伝子MYLK3を同定した（1家系はキナーゼドメインのフレームシフト変異、もう1家系はリードスルー変異）。この遺伝子変異はMYLK3遺伝子がコードするcMLCK（心筋ミオシン軽鎖キナーゼ）タンパクの不安定化、MYL2（ミオシン軽鎖2）タンパクリン酸化の減弱を誘導するものである。心不全においてMYL2リン酸化が生じることが知られているため、MYL2リン酸化を制御する分子としてMYLK3遺伝子をヒトにおいて同定した。

D. 考察

TTN変異と比較してLMNA変異を有する患者が予後不良であるのは、TTN変異患者では生じやすい

心筋リバースリモデリングが、LMNA変異患者では生じにくいためであると考えられた。また、MYL2リン酸化を制御する分子としてMYLK3遺伝子をヒトにおいて同定したことは、心筋症の原因遺伝子としてのみならず心不全の治療標的として極めて価値が高いと考えられた。

E. 結論

DCMにおいては、TTN変異と比較してLMNA変異は致死的不整脈・心臓移植・死亡などのイベント発生頻度が有意に高い。

F. 健康危険情報

なし。

G. 学会発表

1. 論文発表

・ Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT, Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakanishi T, Sakata Y, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. *Sci Rep.* 2018 Jan 31;8(1):1998.

・ Identification of MYLK3 mutations in familial dilated cardiomyopathy.

Tobita T, Nomura S, Morita H, Ko T, Fujita T, Toko H, Uto K, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. *Sci Rep.* 2017 Dec 13;7(1):17495.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

・ Heart Cell Atlas for dissecting Physiology and Pathology of the Heart, 口頭, 野村征太郎, 日本循環器学会基礎研究フォーラム, 2018/1/7, 国内。

・ 代表理事講演, 口頭, 小室一成, 日本循環器学会学術集会, 2018/3/24, 国内。

・ Development of a Novel Method to Analyze Molecular Pathogenesis for Each Patient, 口頭, 野村征太郎, 日本循環器学会学術集会, 2018/3/24, 国内。

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 小野 稔（東京大学医学部附属病院・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

特発性心筋症における植込み型補助人工心臓治療の現状と、最終目的となる心臓移植への橋渡しの現況について調査する。

#### B. 研究方法

植込み型補助人工心臓（iVAD）の治療状況については、登録事業であるJ-MACS（Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support）の解析データに基づいて情報収集を行う。心臓移植の状況については、日本臓器移植ネットワーク（JOTNW）登録データ解析および日本心臓移植研究会レジストリー委員会の解析データに基づいて情報収集を行う。

（倫理面への配慮）

J-MACSデータ収集、JOTNW登録データならびに日本心臓移植研究会データ収集については、患者への同意説明に基づいて実施されている。個人の同意に繋がる情報については収集対象となっていない。

#### C. 研究結果

##### 1. 植込み型補助人工心臓治療

iVAD装着は、心臓移植への橋渡し（BTT）目的のみで、2011年3月より健康保険の適用を受けている。植込み型補助人工心臓の登録事業であるJ-MACSへの登録は、保険償還症例全例の登録が義務づけられており、全国の植込み実績を高い信頼性をもって知ることができる。

2011年3月1日から2017年4月30日までに装着されたiVADのうち、次の条件を満たす症例についての解析データが2017年10月に発表された。

① 初回のiVAD装着であること。

② 左心iVADであること。

③ 患者年齢が19歳以上であること。

上記の条件を満たすiVAD装着は493例であった。適応疾患別に見ると、拡張型心筋症337例（68%）、肥大型心筋症64例（ほぼすべてが拡張相：13%）、拘束型心筋症2例で、特発性心筋症合計で403例（82%）であった。合併症や予後についての疾患別解析が実施されていないために知ることができない。

##### 2. 心臓移植

2018年2月28日現在の心臓移植待機患者の疾患別内訳は、拡張型心筋症400例（60%）、肥大型心筋症70例（大多数が拡張相：11%）、拘束型心筋症16例（2%）で、合計すると472例（71%）であった。

心臓移植は2018年3月31日までに387例が施行された。年度別に見ると、2015年度39例、2016年度55例、2017年度59例と増加の一途を辿っている。日本心臓移植研究会登録データ解析結果については、2016年6月30日までに施行された心臓移植284例を対象にしてCirculation Journal (Circ J 2017; 81: 298-303)に発表されている。拡張型心筋症197例（69%）、肥大型心筋症（大多数が拡張相：11%）、拘束型心筋症6例（2%）で、合計234例（82%）であった。心臓移植後の予後については、284例全例で5年92.7%、10年89.6%であり、疾患ごとの予後の差がほとんどないことから推測すると、特発性心筋症の心臓移植後の予後もほぼ全体の予後と関連するものと考えられる。

#### D. 考察

特発性心筋症におけるiVADとその最終目的である心臓移植の現状について、J-MACS、日本臓器移植ネットワーク、ならびに日本心臓移植研究会レジストリー委員会データに基づいて解析を行った。

2011年3月から2017年4月までの6年間で、403例の心臓移植適応となる重症末期心不全を有する特発性心筋症患者へのiVAD装着が実施された（但し、19歳以上のprimary VAD症例に限定される）。全iVADのうち、特発性心筋症が占める割合が82%と極めて高いことが特徴であった。米国ではiVAD全体のうちの約50%程度が特発性心筋症であると報告されている。

心臓移植の登録患者の状況を解析したところ、現登録患者のうちの71%が特発性心筋症であった。また、2018年3月までに日本国内で実施された心臓移植387例のうち、234例（82%）が特発性心筋症であった。国際心肺移植学会のregistry報告では、欧米を中心とした地域における心臓移植症例の特発性心筋症の占める割合は50%となっており、わが国において特発性心筋症が高い割合で心臓移植に到達している可能性が示唆された。

#### E. 結論

わが国における特発性心筋症に対するiVAD、心臓移植登録および実施の現状について、J-MACS、日本臓器移植ネットワーク、ならびに日本心臓移植研究会レジストリー委員会データに基づいて解析を行った。欧米と比較して、わが国における特発性心筋症が重症心不全治療（iVADおよび心臓移植）に占める割合が極めて高いことが判明した。

F. 健康危険情報  
特になし。

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Kimura M, Nawata K, Kinoshita O, Yamauchi H, Hoshino Y, Hatano M, Amiya E, Kashiwa K, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Ono M: Readmissions after continuous flow left ventricular assist device implantation. J Artif Organs. 2017 Dec; 20(4): 311-317. PMID: 28752193
2. Kato NP, Okada I, Kagami Y, Endo M, Hatano M, Ono M, Jaarsma T, Kinugawa K.: Quality of life of family caregivers of patients with a left ventricular assist device in Japan. J Cardiol. 2018 Jan; 71(1): 81-87. PMID: 28774573
3. Yoshioka D, Toda K, Ono M, Nakatani T, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y; Japanese HeartMateII Investigators: Clinical Results, Adverse Events, and Change in End-Organ Function in Elderly Patients With HeartMate II Left Ventricular Assist Device- Japanese Multicenter Study. Circ J. 2018 Jan 25;82(2):409-418. PMID: 29057766
4. Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E.: Rotational speed modulation used with continuous-flow left ventricular assist device provides good pulsatility. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018 Jan 1; 26(1): 119-123. PMID: 29049782
5. Kohno H, Matsumiya G, Sawa Y, Ono M, Saiki Y, Shiose A, Yamazaki K, Matsui Y, Niinami H, Matsuda H, Kitamura S, Nakatani T, Kyo S: The Jarvik 2000 left ventricular assist device as a bridge to transplantation: Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. J Heart Lung Transplant. 2018 Jan; 37(1): 71-78. PMID: 29129374
6. Hoshino Y, Kinoshita O, Ono M: The Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Hyperlactatemia after Heart Transplantation. Int Heart J. 2018 Jan 27;59(1):81-86. PMID: 29279533
7. 小野 稔: 心不全の外科治療. 日本胸部外科学会Post-Graduate Courseテキスト 2017
8. 小野 稔: 小児用VADからdestination therapyまで. 第32回日本人工臓器学会教セミナーテキスト. 2016; 32: 113-122
9. 福嶋 教偉, 小野 稔, 齋木 佳克: 日本における心臓移植報告(2015年度). 移植 2016年8月; 51巻2-3号: 160-164
10. 小野 稔: 補助循環の最近の進歩: 植込型補助人工心臓の進歩. Clinical Engineering 2016年8月; 27巻9号: 741-747
11. 小野 稔: 胸部外科 - 最近の進歩と将来展望 - 補助人工心臓. 胸部外科 2017; 70: 16-22
12. 小野 稔: 植込み型補助人工心臓の適応の現状. Medical Practice 2017; 34: 131-136

13. 小野 稔: 自己心機能回復を可能とする補助人工心臓治療. 日本医事新報 2017; 4845: 59
  14. 小野 稔: 心臓移植. 日本医事新報 2017; 4851: 55
  15. 小野 稔: 植込み型補助人工心臓. 日本医事新報 2017; 4856: 53
  16. 小野 稔: 小児用補助人工心臓. 日本医事新報 2017; 4860: 53
  17. 小野 稔: 日常生活としての人工心臓. Therapeutic Research 2017; 38: 563-566
  18. 小野 稔: 植込み型補助人工心臓HeartMate 3. 医学のあゆみ 2017; 262: 89-95
  19. 小野 稔: 重症心不全の外科治療と術後外来管理. 日本医師会雑誌 2017; 146: 1353-1357
  20. 小野 稔: 臓器移植の現状と課題-心臓移植. 医学と薬学 2017; 74: 893-900
  21. 小野 稔: 社会復帰を可能とした植込み型補助人工心臓. Medical Practice 2017; 34(10): 1734
  22. 小野 稔: 心臓移植の現状と課題. 日本医師会雑誌 2017; 146(9): 1789-1793
3. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

小野 稔: 心臓移植ブリッジとしての補助人工心臓と心臓移植手術. 第81回日本循環器学会学術集会ガイドライン解説. 2017年3月 金沢

小野 稔: 心臓移植の現状と今後の展望. 第81回日本循環器学会学術集会心臓移植セミナー. 2017年3月 金沢

Amiya E, Hatano M, Nitta D, Hosoya Y, Maki H, Saito A, Shiraishi Y, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Kagami Y, Endo M, Nemoto M, Komuro I, Ono M: Different Clinical Courses between Various Immunosuppressive Regimens after Heart Transplantation. 第81回日本循環器学会学術集会. 2017年3月 金沢

Ono M, Nawata K, Yamauchi H, Kinoshita O, Kuroko Y, Hiraiwa N: Long-term results of continuous-flow left ventricular assist device for bridge to transplantation. 25<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. March 2017, Seoul, South Korea

Kohno K, Matsumiya G, Sawa Y, Ono M, Saiki Y, Shiose A, Yamazaki K, Matsui Y, Niinami H, Matsuda H, Kitamura S, Nakatani T, Kyo S: Outcomes of Jarvik 2000 LVAD as a Bridge to Heart Transplantation: Data from the Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS). 37<sup>th</sup> Annual Meeting and

Scientific Sessions of International Society for Heart and Lung Transplantation. April, 2017, San Diego, USA

Nawata N, Kinoshita O, Kimura M, Yamauchi H, Hatano M, Hirata Y, Komuro I, Ono M: High Rate of Returning to Work After Heart Transplantation in Japan. 37<sup>th</sup> Annual Meeting and Scientific Sessions of International Society for Heart and Lung Transplantation. April, 2017, San Diego, USA

Ono M, Sawa Y, Fukushima N, Saiki Y, Shiose A, Matsumiya G, Arai H: Pump Thrombosis in Japanese Patients with HeartMate II Continuous-Flow LVAD. 37<sup>th</sup> Annual Meeting and Scientific Sessions of International Society for Heart and Lung Transplantation. April, 2017, San Diego, USA

Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Sawa Y: Impact of Support Period and Type of Ventricular Assist Device on Patient Survival After Heart Transplantation: Japanese Heart Transplantation Registry. 2016. 37<sup>th</sup> Annual Meeting and Scientific Sessions of International Society for Heart and Lung Transplantation. April, 2017, San Diego, USA

小野 稔: わが国における補助人工心臓治療の現状と展望. 第3回日本心筋症研究会シンポジウム. 2017年4月 岐阜

小野 稔: わが国における心臓移植と補助人工心臓の現状と展望. 第149回日本循環器学会東海地方会教育講演. 2017年7月1日 名古屋

木村光利、縄田 寛、木下 修、山内治雄、小前兵衛、星野康弘、岡村賢一、波多野将、網谷英介、遠藤美代子、加賀美幸江、根本真理子、久保 仁、柏 公一、黒澤秀郎、古賀早也香、小野 稔: 年齢群別にみた植込型左室補助人工心臓の臨床成績. 第55回日本人工臓器学会大会. 2017年9月 東京

縄田 寛、木下 修、木村光利、山内治雄、平田康隆、波多野将、網谷英介、進藤考洋、遠藤美代子、小野 稔: 心臓移植におけるマージナルドナーの現状と対策. 第53回日本移植学会. 2017年9月 旭川

木村光利、縄田 寛、木下 修、平田康隆、波多野将、網谷英介、遠藤美代子、加賀美幸江、根本真理子、小野 稔: 心臓移植後の社会復帰率に影響を及ぼす因子の解析. 第53回日本移植学会. 2017年9月 旭川

Ono M: Analytic reports from J-MACS: Focusing on the differences from the results of other VAD registries. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of European Society for Artificial Organs and 7<sup>th</sup> Congress of International Federation of Artificial Organs. Sep 2017, Vienna, Austria

小野 稔: わが国の心臓移植の臓器分配システムは見直しが喫緊の課題である. 第70回日本胸部外科学会定期学術集会シンポジウム. 2017年10月 札幌

縄田 寛、木下 修、木村光利、山内治雄、益澤明広、平田康隆、小野 稔: 心臓移植における現行の臓器分配システムの問題点. 第70回日本胸部外科学会定期学術集会シンポジウム. 2017年10月 札幌

#### 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



#### 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、2016年8月までに登録された都内6つの施設（WET-HF）および大阪府の単施設（NaDEF）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

本研究では急性心不全患者の代表的なリスク予測システムであるMeta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) スコアの精度を評価した。MAGGICに含まれる13項目は年齢、性別、BMI、左室駆出率、NYHA機能分類、血清クレアチニン、収縮期血圧、心不全の罹患期間、糖尿病、COPD、喫煙の有無、 $\beta$ 遮断薬およびACEI/ARBの内服の有無であった。WET-HFに登録された患者データを用いて、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6分割した。リスクスコアの妥当性はC統計量、 $R^2$ 値、visual plottingで評価し、他の項目を加えた追加解析を行った。その際のエンドポイントは退院後全死亡とした。さらに追加項目を入れた修正MAGGICスコアを、NaDEFレジストリーに登録された患者データで使用してexternal validationを行った。

（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2016年8月にWET-HFレジストリーに登録された急性心不全患者2215人を対象とした。男性が多く（62.3%）、平均年齢は73.1±13.5歳であった。241人（10.9%）が退院1年後に死亡した。全患者における、MAGGICスコアの分布は下記の通りであり、中央値 25（四分位、21-29）であった。退院後死亡の予測に関して、MAGGICの全死亡リスクスコアはC統計量で0.71（95% CI 0.67-0.74）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

であったが、一貫して死亡率を高く予想する傾向にあった。脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)を従来のMAGGIC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 0.74; 95% CI 0.70-0.78)。さらに修正MAGGICスコアをNaDEFレジストリーに登録された患者データでexternal validationを行ったところ、C統計量は0.69（95% CI 0.65-0.73）と良く、キャリブレーションも良好であった（ $R^2$ 値 0.85）。

#### 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（心移植や補助人工心臓の積極的使用や緩和ケア導入など）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。先進諸国では心不全にかかる医療費は全医療費の1-2%とされ、米国においては2030年には700億ドルに達すると予想されている。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なリスク評価に適用できることも、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ことも画期的である。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

MAGGIC 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。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 学会発表

##### 1. 論文発表

① Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Nagato

mo Y, Kohno T, Anzai T, Fukuda K, and Yoshikawa T. Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides in Japanese acute heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2018. [Epub ahead of print] doi:10.1002/ehf2.12278

② Yamazoe M, Mizuno A, Kohsaka S, Shiraishi Y, Kohno T, Goda A, Higuchi S, Yagawa M, Nagatomo Y, Yoshikawa T. Incidence of hospital-acquired hyponatremia by the dose and type of diuretics among patients with acute heart failure and its association with long-term outcomes. *J Cardiol* 2018. [Epub ahead of print] doi:10.1016/j.jjcc.2017.09.015

③ Hamatani Y, Nagai T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nakai M, Nishimura K, Kohno T, Nagatomo Y, Asami Y, Goda A, Mizuno A, Yasuda S, Ogawa H, Yoshikawa T, Anzai T. Long-term Prognostic Significance of Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level in Patients With Acute Heart Failure With Reduced, Mid-Range, and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2018;121(6):731-738.

④ Yagawa M, Nagatomo Y, Izumi Y, Mahara K, Tomoike H, Shiraishi Y, Kohno T, Mizuno A, Goda A, Kohsaka S, Yoshikawa T. Effect of Obesity on the Prognostic Impact of Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ J* 2017;81(7):966-973.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

① Sawano M, Inohara T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Kohno T, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Nagatomo Y, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T. Performance of the MAGGIC heart failure risk score in Japanese acute heart failure patients: A report from the West Tokyo Heart Failure registry. 66th American College Cardiology Meeting, Mar 17, 2017, Washington, DC, United States.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）  
特になし。

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

心臓の負荷を議論する際には、心不全時の心機能（血行動態上）の各種指標や血漿BNP濃度の測定が必須である。しかしながらその際には、各種の心機能の指標と血漿BNP濃度との関係性も明確にしておく必要がある。中でも、心室の収縮期径あるいは拡張期径と血漿BNP濃度との関係性は重要であるが、未だ十分な検討はできておらず、本研究にてその解析を試みる。

B. 研究方法

解析症例数は1,715例であり、全例において心臓カテーテル検査を実施している。心臓の形態と血漿BNP濃度の関係をみるには、左室の収縮期径（または拡張期径）と血漿BNP濃度の関係をみるだけでは結論を得ることは難しい。なぜなら収縮期径と拡張期径はお互いが強く関係しているからである。本研究では、新しい試みとして共分散構造分析にて一つの方程式に両者の値を投入することで同時解析を試みた。なお本研究では、別途、心係数や心臓の内圧（左室拡張末期圧）も加味して計算を行った。

（倫理面への配慮）

研究対象者は、通常の入院で治療を受けられた症例であり、データを横断的に解析したものである。東京慈恵会医科大学倫理委員会にて実施許可を取得して行われた研究である。

C. 研究結果

心臓の形態、特に心室収縮末期容積指標（LVESVI）ならびに左室拡張末期容積指標（LVEDVI）と血漿BNP濃度の関係性を検討した。その結果、LVESVIとLVEDVIの増大はそれぞれ血漿BNP濃度に正の影響を与えていた。しかし、LVESVIとLVEDVIは互いに深く関連していることから共分散構造分析を用いてパス図を考案して検討した。その結果、LVESVIは血漿BNP濃度に正の影響を、逆にLVEDVIは負の影響を与えていた。つまり、血漿BNP濃度から考えると心室の形態はその収縮期径が大きいほど、またその拡張期径が小さいほど心負荷が大きいことが示された。なお、心係数も別のパス図で同様に計算した結果、心係数は収縮期径が小さいほど、また拡張期径が大きいほどその値は大きくなった。また、左室拡張末期圧は独立して血漿BNP濃度を上げることも示された。

D. 考察

本研究にて、心室形態と血漿BNP濃度の関係性が明確になった。心拍出量の維持という観点からは拡張期径が大きいことは好都合であり、Frank-Starlingの法則に一致する。一方、拡張期径の拡大が心負荷に如何に影響するかはこれまで不明であった。本研究では、血漿BNP濃度から推察するに、拡張期径の拡大は寧ろ心負荷は低下すると判断される。心負荷の議論の際には、収縮期径と拡張期径を分けて慎重に考える必要があることが明白になった。本研究では、心室の拡張期径の増大、つまり伸展不良（拡張能低下の一つの表現形）の際に心負荷が増大し、血漿BNP濃度が上がることが示されたが、これは心内圧（左室拡張末期圧）とは独立した影響である事も強調すべき点である。なお、当該研究成果は心不全の基礎疾患にかかわらず普遍的な事象であった。

E. 結論

血漿BNP濃度は、心室の収縮期径が大きいほど、また、拡張期径が小さいほど上昇しやすい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 学会発表

1. 論文発表

Yoshida J, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Ogawa T, Yoshimura M. Associations between Left Ventricular Cavity Size and Cardiac Function and Overload Determined by Natriuretic Peptide Levels and a Covariance Structure Analysis. Sci Rep. 2017 May 17;7(1):2037. doi: 10.1038/s41598-017-02247-5.

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

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。上述の問題点から心サルコイドーシスの新規バイオマーカーの開発が重要であると考え、その候補としてマイクロRNA (miRNA)に着目した。miRNAは、18~26塩基で構成されたnon-coding RNAであり、相補的な配列のmRNA配列に結合して翻訳反応の阻害やmRNAの分解を引き起こし、標的遺伝子のタンパク産生を抑制する。近年になりmiRNAは細胞内で発現するだけでなく、細胞外小胞exosomeに内包された状態で細胞外に分泌され、分解されることなく他の細胞に伝達されることがわかってきた(Loyer X et al. *Circ Res.* 2014)。ストレスを受けた細胞ではこのexosomeの分泌が増加し、患者と健常者ではexosome中のmiRNAの組成が異なることが報告されている(Taylor DD et al. *Gynecol Oncol.* 2008)。そのため、このようなmiRNAが種々の疾患の新たなバイオマーカーとして注目されている。過去の研究では肺サルコイドーシス患者において、その気管支肺胞洗浄液中のexosome濃度の増加がみられたことや(Qazi KR et al. *Thorax.* 2010)、肺組織中で特定のmiRNAの発現量が変化していたこと(Crouser ED et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012)が報告されている。このことから、心サルコイドーシスにおいても疾患特異的なmiRNAがexosomeに内包されて分泌されている可能性があり、それが同定されれば新たなバイオマーカーとして期待できる。さらに、本研究では心サルコイドーシスに特異的な遺伝子変異の探索も行う。心サルコイドーシスの原因またはその感受性を左右する遺伝的要因を解明することによって、簡便かつ速やかに実用可能なバイオマーカーおよび検査法の開発を目指す。

B. 研究方法

東京医科歯科大学循環器内科に通院している心サルコイドーシスと診断されている患者20名と対照群としての健常者10名よりそれぞれ同意を取得の上、血清を採取した。この血清からexosome分画を単離し、このexosome試料液からDNAおよびmiRNAを含むsmall RNAの抽出を行った。抽出され

た核酸からシーケンス用サンプルを調製したうえで次世代シーケンサIon Protonシステムを用いてシーケンスを行った。そして、得られたシーケンスデータをデータベースから取得したヒトゲノムリファレンス配列にマッピングし、遺伝子の変異検出および発現解析を行い、結果をコントロールと比較した。

(倫理面への配慮)

本研究を立案して施行するにあたり、本学の医学部遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会に諮り、平成28年10月25日付けで承認を受けた(G2016-004-01番)。本研究はこの申請して承認された内容に基づいて患者本人からのインフォームド・コンセントを取得した上で施行しており、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する。

C. 研究結果

これまでの検討では、患者群と対照群の間に有意な差を持ったmiRNAの存在は確認できていない。

D. 考察

上述の通り、現時点では心サルコイドーシスのバイオマーカーになり得るmiRNAの存在が確認できていない。この原因として、血清からのexosome分画の単離が不十分である可能性や、exosome由来のmiRNAのみに標的を絞っていたために疾患特異的なバイオマーカーを見逃している可能性などが挙げられる。次年度はこれらの反省を踏まえて、まずはスクリーニング段階にて患者群と対照群の間に有意な差を持った核酸バイオマーカーの探索を目指す。その上で、ダイレクトシーケンス・リアルタイムRT-PCRといった手法で次世代シーケンスにより得られた結果の再現性の確認を行うこととする。

E. 結論

心サルコイドーシスの核酸バイオマーカーは今のところ同定されていないが、引き続き探索を検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Tezuka D, Kosuge H, Terashima M, Koyama N, Kishida T, Tada Y, Suzuki JI, Sasano T, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M. Myocardial perfusion reserve quantified by cardiac magnetic resonance imaging is associated with late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2017 [In press]
2. Hirasawa K, Izumo M, Sasaoka T, Ashikaga T, Suzuki K, Harada T, Isobe M, Akashi YJ. Effect of aortic regurgitant jet direction on mitral valve leaflet remodeling: a real-time three-dimensional transesophageal echocardiography study. *Sci Rep*. 7(1):8884, 2017.
3. Nomoto H, Satoh Y, Kamiyama M, Yabe K, Masumura M, Sakakibara A, Yamashita S, Suzuki M, Sugiyama T, Oumi T, Ohno M, Takahashi Y, Isobe M. Mechanisms of Diuresis for Acute Decompensated Heart Failure by Tolvaptan. *Int Heart J*. 58(4):593-600, 2017.
4. Kagiya N, Toki M, Hayashida A, Ohara M, Hirohata A, Yamamoto K, Totsugawa T, Sakaguchi T, Yoshida K, Isobe M. Prolapse volume to prolapse height ratio for differentiating Barlow's disease from fibroelastic deficiency. *Circ J*. 81(11):1730-1735, 2017.
5. 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*. 32(8):952-959, 2017.
6. 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.

7. Suzuki JI, Sato H, Kaneko M, Yoshida A, Aoyama N, Akimoto S, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I. Periodontitis and myocardial hypertrophy. *Hypertens Res*. 2017 0(4):324-328, 2017.

2. 学会発表

1. 篠岡太郎, 前嶋康浩, 磯部光章. 心肺同時移植適応検討の現況. 第35回日本心臓移植研究会学術集会, 札幌, 2017年10月.
2. 小西正則, 磯部光章. 急性心不全患者における入院後早期血圧低下が予後に与える影響の検討. 第40回日本高血圧学会総会, 松山, 2017年10月.
3. 小川翔, 長友祐司, 歌野原祐子, 井口信雄, 寺岡邦彦, 高山守正, 友池仁暢, 磯部光章, 吉川勉. 心アミロイドーシスにおける予後規定因子の検討. 第65回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2017年9月.
4. 前嶋康浩, 白井康大, 篠岡太郎, 小西正則, 柳下敦彦, 秦野雄, 梅本朋幸, 前田真吾, 吉川俊治, 佐々木毅, 山本貴信, 川端美穂子, 合屋雅彦, 足利貴志, 平尾見三, 磯部光章. 心室頻拍のコントロールに難渋した肢帯型筋ジストロフィーに伴う心筋症の一例. 第3回日本心筋症研究会, 岐阜, 2017年4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

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

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。

B. 研究方法

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Picro-sirius Red染色標本を用いてCVFを評価した。

（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±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<0.001）。

D. 考察

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的および病理学的変化を反映していると考えられる。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。

E. 結論

Selvester 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。

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, Kitaga

wa 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, Wettschureck N, Kotani K, Morimoto R, Okumura T, Kaur H, Eguchi S, Sakauchi 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

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1) H. Hiraiwa, T. Okumura, A. Sawamura, Y. Sugiura, T. Kondo, N. Watanabe, S. Aoki, T. Ichii, N. Kano, K. Fukaya, K. Furusawa, R. Morimoto, K. Takeshita, Y. Bando, T. Murohara. The Selvester QRS score as a predictor of cardiac events in noni-

ischemic dilated cardiomyopathy. ESC Congress 2017. Barcelona. 2017 Aug. [Abstract No. P712]

2) Takahiro Okumura, Tasuku Kuwayama, Tomoaki Haga, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Naoki Watanabe, Naoaki Kano, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Toyooki Murohara. 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) Yuki Sugiura, Takahiro Okumura, Shogo Yamaguchi, Tasuku Kuwayama, Tuyoshi Yokoi, Tomoaki Haga, Hiroaki Hiraiwa, Naoki Watanabe, Toru Kondo, Naoaki Kano, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Yasuko K. Bando, Toyooki Murohara. 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]

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

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

肥大型心筋症の原因は心筋サルコメア蛋白遺伝子群の変異であることが判明しており、原因遺伝子による臨床病型の違いが報告されている。しかしながら、臨床現場から遺伝子検査へのアクセスは保険収載もなく制限されているのが現状である。一方で比較的簡便に実施可能な心臓MRIガドリニウム遅延造影法（LGE）により本症の病理学的本態である心筋の線維化を捉えることが可能となった。本研究の目的は、サルコメア蛋白遺伝子変異が心筋の線維化を直接的にもたらすという仮説のもとに、LGEの定量的評価により遺伝子変異の存在が予測可能であるかを検証することである。

B. 研究方法

金沢大学附属病院において肥大型心筋症と診断され、心臓MRIによる評価が行われた82名を対象とした。遺伝子解析に関しては次世代シーケンサーで多数の候補遺伝子を搭載した遺伝子パネルで実施した。心臓MRI所見の解析では、心筋短軸像の複数スライスにおいて正常心筋部位を基準とした場合の6S.D. を超える輝度をもつ心筋部位をLGEとして定義した。全てのスライスにおけるLGE総面積をトレースにより求めた心筋総面積で除した値を%LGEと定義した。

（倫理面への配慮）

本研究は金沢大学医学倫理審査委員会に承認された。全対象者に対し文書を用いて説明し、同意を得た。

C. 研究結果

臨床的に診断された肥大型心筋症82例（男性57.3%、平均年齢55.4歳、平均最大心筋壁厚19.2mm）において、原因遺伝子変異が同定されたのは44例（54%）であった。LGEは60例（73.2%）に認められ、%LGEの平均値は9.9%であった。%LGEの上昇は、原因遺伝子変異の存在を有意に予測する独立した因子であった（オッズ比=2.12、95%CI=1.5-3.8、 $p<0.01$ ）。%LGEの変異予測についてのROC解析ではAUC=0.96と高い精度を有し、カットオフ値=8.1%において、感度=93.2%、特異度=89.5%、陽性的中率=91.1%、陰性的中率91.9%であった。古典的な遺伝子変異予測ツールであるToronto scoreとの精度比較検定を行い、%LGEが従来法に比して有意に優れた変異予測法であることを示した。

D. 考察

肥大型心筋症における間質線維化はサルコメア蛋白遺伝子変異に起因するコラーゲン生成関連パスウェイの活性化による機序が示されており、心筋肥大が顕在化する以前から存在する一次変化であると認識されている。一方で、LGEが検出する線維化はreplacement fibrosis（線維性瘢痕）と呼ばれ、主に壊死心筋細胞が線維組織に置換されて起こる二次性変化として捉えられてきた。本研究では本症におけるLGEの定量的評価は年齢などの時間的要素とは独立して遺伝子変異の存在を予測し、サルコメア変異と線維性瘢痕形成との直接的な関係を示唆した。

E. 結論

肥大型心筋症におけるLGE定量評価はサルコメア蛋白遺伝子変異の有無を予測し、本症の管理戦略上有用である。

F. 健康危険情報

本研究においては後ろ向き観察研究であり該当しない。

G. 学会発表

1. 論文発表

Teramoto R, Fujino N, Konno T, Nomura A, Nagata Y, Tsuda T, Tada H, Sakata K, Yamagishi M, Hayashi K, Kawashiri MA.

Late gadolinium enhancement for prediction of mutation-positive hypertrophic cardiomyopathy on the basis of panel-wide sequencing

*Circulation Journal* 2018; 82: 1139-1148

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

Teramoto R, Konno T, Tada H, Hayashi K, Fujino N, Kawashiri MA, Yamagishi M.

Comprehensive Approach Identifying Causative Mutations in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Using Next Generation Sequencing Panels

The 81<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2017 (Program JC S 2017, 253頁)

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

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

LMNA遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白であるlamin A, Cをコードし、核膜の構造保持やDNA転写、遺伝子発現に重要な役割を果たす。本遺伝子異常はlaminopathy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+心臓伝導障害を呈し、特発性拡張型心筋症の5%程度を占めると考えられている。本疾患は、致死性不整脈や重症心不全の合併により予後不良であり、根本的治療法のない難治性疾患である。我々は、LMNA関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のため、77症例、45家系における検討を行った。

B. 研究方法

LMNA変異の判明している77症例、45家系において、遺伝型（truncation mutation or missense mutation）、表現型（心臓伝導障害、左室駆出率低下（EF<50%）、心房性不整脈、致死性心室性不整脈）に関して検討を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は、施設の倫理委員会にて承認受け、インフォームドコンセントを行い施行した。

C. 研究結果

遺伝子解析を施行した平均年齢は45±17才であり、フォロー期間の中央値は49か月であった。77例中、71例（92%）において、心疾患を認め、それぞれの表現型の頻度は、心臓伝導障害81%、左室駆出率低下45%、心房性不整脈58%、致死性心室性不整脈26%であった。フォローアップ期間中に、9例（12%）死亡し、7例は末期心不全死、2例は突然死であった。遺伝子解析の結果、58例（31家系）にtruncation mutationを検出し、19例（14家系）にmissense mutationを認めた。心臓伝導障害、左室駆出率低下は、truncation mutation群にてmissense mutation群より有意に若年での発症を認めた。また、多変量解析により、truncation mutationは、心臓伝導障害、心房性不整脈、左室駆出率低下早期発症のリスク因子であった。

D. 考察

truncation mutationが心疾患の早期発症に関わるメカニズムとして、truncation mutationでは、A-type laminのhaploinsufficiency（変異アレルからの蛋白は発現しない）になると考えられるが、missense mutationは変異アレルから産生されたタンパクがpartialに機能を有するため症状が軽減さ

れるのではないかと推察された。また、海外の遺伝型・表現型の解析では、男性にて予後不良である性差が報告されているが（Van Rijsingen et al. JACC 2011）、本研究では明らかな性差を認めなかった。この相違点に関して、人種差や我々のコホートではtruncation mutationが75%（v.s. 45%）と多いことが関与し得ると考えられた。

limitationとして、本研究はretrospective studyであり、家族性の拡張型心筋症、心臓伝導障害が遺伝子解析の対象となりやすいため本コホートはLMNA変異による心筋症の全体像を反映していない可能性がある。また、本研究では心筋症の主な原因であるサルコメア関連遺伝子に関して解析されていない。他には、変異によりエントリーした症例数が異なる、遺伝子解析されていない死亡した家族症例は本研究に含めていないため心イベントを過少評価している可能性等がある。

E. 結論

LMNA関連心筋症において、truncation mutationは心疾患の早期発症に関与していると考えられた。遺伝子解析は診断のみならずリスク層別化にも有用である可能性が示唆された。本研究は、*Cir Cardiovasc Genet*誌に論文発表を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamoto T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Dec;10(6). pii: e001603.doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001603.PMID:29237675

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 fo

r Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2017, 2017.8.26-30, Barcelona, Spain, Poster

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

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

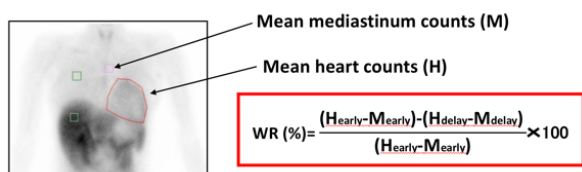
特発性心筋症は予後が不良な疾患であり、多く症例が心機能低下のため心不全を呈する。低下した心機能が心筋保護薬により改善する、いわゆるリバースリモデリング (LVRR) を呈する例と、改善なく緩徐に進行する無効例とが存在するが、LVRRの予測につながる心筋の可逆性・不可逆性を評価できる臨床指標の確立は十分ではない。これまでに心臓MRIでの遅延造影 (LGE) などの有用性が報告されているが、心筋症ではびまん性に心筋が障害されていて評価困難な例や植込みデバイスなどで施行できない例など多くの制限を有する。

一方、心筋シンチの<sup>99m</sup>Tc-MIBIは、心筋梗塞領域で取り込みが低下し、LGEの有無で洗い出し率 (WR) が異なることも報告されており、<sup>99m</sup>Tc-MIBIにより、心筋の可塑性を評価できる可能性があるが、心筋症での有用性は不明な点が多い。

したがって、本年度の分担研究では、拡張型心筋症患者において安静再分布 <sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋シンチ検査で得られるWRのLVRR予測能についての検討を行った。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院において安静再分布 <sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋シンチ検査を行い、1年後のLVRRを評価しえた28名の拡張型心筋症患者を検討した。安静再分布<sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋シンチ検査は、740MBqの<sup>99m</sup>Tc-MIBIを静注し、その30分後に早期像を撮影、更にその180分後に後期像を撮影した。WRは下記のように算出した。LVRRの定義は過去の報告を参考にし、1年以内に何らかの最適化治療がされたのち、左室駆出率 (LVEF) が10%単位増加かつLVEF35%以上に改善した症例とした。



(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

28名のうち8名が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LV EFの改善を認めなかった。LVADに至った症例はLVRR無しとして、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無し群とでは、年齢 (中央値 [四分位] : 46 [38-64] 歳 vs. 51 [38-61] 歳)、性別 (男性 88% vs. 75%)、心エコー図指標の左室拡張末期径 (中央値 [四分位] : 68 [53-75] mm vs. 72 [63-78] mm)、LVEF (中央値 [四分位] : 24 [20-29] % vs. 23 [18-27] %)、血清BNP値 (中央値 [四分位] : 308 [104-608] pg/ml vs. 524 [383-909] pg/ml)、心筋保護薬であるβ遮断薬(88% vs. 85%)およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬の導入率(100% vs. 75%)にはそれぞれ有意な差を認めなかった。一方、<sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋シンチ検査での早期像H/M比に差は認めなかったが(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有り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無し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)。また、LVRR無し群をLVAD装着の有無で分けて検討してもWRに差は認めなかった。WRのLVRR予測能をROC解析すると、AUC 0.97、感度 87.5%、特異度 100%、Cut-off値 21%であり、高い予測能を示した。

また、急性期、慢性期での<sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋シンチ検査を施行しえた1例を検討したところ、急性期 (NYHA III度、ドブタミン1γ投与中、僧帽弁血流速 E/A 2.3) のWR 32%は、その半年後の慢性期 (NYHA II度) でもWR 34%とほとんど変化は認められず、少なくとも血行動態や強心薬使用の有無の影響は少ない可能性が示された。

D. 考察

本研究において、LVRRを認めなかった症例ではWRは高く、cut-off値は21%であった。健常者は7~1

6%と報告されていることから、WRが亢進せずに保たれている症例は、心筋の可塑性が存在する可能性が考えられた。

99mTc-MIBIはプラスにチャージした脂溶性のTracerであり、ミトコンドリアの膜電位依存性にミトコンドリアに取り込まれ、膜電位のindicatorとなりうるものが過去の実験にて示されている (J Nucl Med 1992;33:1516-1521)。したがって、WRの亢進は、なんらかの障害によりミトコンドリアの膜電位が低下し、MIBIを保持できなくなっている状態を反映していると考えられた。今回の検討では、LVRRの有無で心不全の罹患期間に差があり、WRと心不全罹患期間に相関関係を認めたため、WRの亢進が心筋症の進行を反映するものか、元の心筋症の差異によるものかは不明であり、今後の症例数を増やした更なる検討が必要と考えられた。

#### E. 結論

拡張型心筋症患者において、安静再分布 99mTc-MIBI心筋シンチ検査で得られるWRによりLVRRを予測できる可能性が示された。左室形態や左室収縮能の低下が同様の心筋症であっても、心筋におけるミトコンドリアの状態に差異があり、その差異が心筋の可塑性と関連する可能性が考えられた。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 学会発表 1. 論文発表

Ide S, Sumitsuji S, Yamaguchi O, Sakata Y. Cardiac computed tomography-derived myocardial mass at risk using the Voronoi-based segmentation algorithm: A histological validation study. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2017; 11(3):179-182.

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

Tobita T, Nomura S, Sakata Y(22/28), et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. Sci Rep. 2018 Jan 3 1;8(1):1998.

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;2045894018 770131.

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

第38回日本循環制御医学会 シンポジウム1  
坂田泰史. 心臓リバーズリモデリングの臨床的意義とは. 2017年6月16日 大阪 36頁(抄録集)

第31回日本臨床内科医学会 シンポジウム1  
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)

第21回日本心不全学会 特別企画3 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~  
坂田泰史. 心筋症のフェノタイプピング. 2017年10月13日秋田 58頁(抄録集)

第21回日本心不全学会 シンポジウム6  
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)

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

第82回日本循環器学会学術集会 シンポジウム13  
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

第82回日本循環器学会学術集会 コントロバシー  
Ohtani T, Sakata Y. Limitations of Classifying Heart Failure by Left Ventricular Ejection Fraction. 2018年3月24日大阪

第82回日本循環器学会学術集会 会長企画  
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

第82回日本循環器学会学術集会 一般演題  
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

#### 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

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、心疾患との関係を調査したところ、拡張不全との関連が示唆された。このことから、今回、疾患や病態と、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する。

B. 研究方法

当院心臓血管内科心不全科部門に入院し、同意を得た慢性心不全患者の血中インドキシル硫酸値を測定し、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

今年度の研究において、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。一方我々の検討では、インドキシル硫酸は、拡張型心筋症の血行動態とは強い関連は認めなかった。

D. 考察

これまでの研究で、インドキシル硫酸は、腎毒性だけではなく、心筋などにも直接作用する可能性が報告されている。インドキシル硫酸は、その前駆体を除去する薬剤がすでに販売されているため、かかる試みによる、肥大型心筋症との関係、および今後インドキシル硫酸の除去により、病態の改善を明らかとすることができれば、新たな治療法の確立も期待できる。

E. 結論

尿毒症毒素の一つであるインドキシル硫酸と心疾患との関係について調査したところ、肥大型心筋症との関係が明らかとなってきた。

F. 健康危険情報

報告事項なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1) Mari Sakamoto, Hiroki Fukuda, Jiyoong Kim, Tomomi Ide, Shintaro Kinugawa, Arata Fukushima, Hiroyuki Tsutsui, Akira Ishii, Shin Ito, Hiroshi Asanuma, Masanori Asakura, Takashi Washio, Masafumi Kitakaze

The impact of creating mathematical formula to predict cardiovascular events in patients with heart failure.

Scientific Reports 8, 3986, 2018

2) Miki Imazu, Hiroyuki Takahama, Kazuhiro Shindo, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki, Toshihisa Anzai, Hiroshi Asanuma, Toshisuke Morita, Masanori Asakura, Masafumi Kitakaze

A Pathophysiological Role of Plasma Indoxyl Sulfate in Patients with Heart Failure.

International Journal of Gerontology 11, 62-66, 2017

3) Mari Sakamoto, Takuya Hasegawa, Masanori Asakura, Hideaki Kanzaki, Hiroyuki Takahama, Makoto Amaki, Naoki Mochizuki, Toshihisa Anzai, Toshimitsu Hamasaki, Masafumi Kitakaze

Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer?

Hypertension Res 40(9):831-836, 2017

4) Hyemooon Chung, Makoto Amaki, Seiji Takashio, Hiroyuki Takahama, Takahiro Ohara, Takuya Hasegawa, Yasuo Sugano, Tomoyuki Fujita, Junjiro Kobayashi, Masanori Asakura, Hideaki Kanzaki, Toshihisa Anzai, 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. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

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

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 安斉 俊久（北海道大学大学院医学研究院・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

特発性心筋症患者の臨床的特徴に関して、バイオマーカー、心筋生検を含む各種検体検査、画像検査などを通じて明らかにすること。

B. 研究方法

特発性拡張型心筋症患者（DCM）の心筋生検標本に対して免疫組織染色を行い、Tリンパ球あるいはマクロファージの浸潤と長期予後の関連を調査した。

（倫理面への配慮）

施設内倫理委員会に研究申請の上、承認された。

C. 研究結果

過去に右室心内膜下心筋生検が施行されたDCM182症例（年齢 $51 \pm 15$ 歳、男性79%、左室拡張末期径 $67 \pm 9$  mm、左室駆出率 $30 \pm 11\%$ ）の心筋生検標本を用いて免疫組織染色を行い、CD3陽性のTリンパ球ならびにCD68陽性のマクロファージの浸潤について検討し、長期予後との関連を調査したところ、DCM Iと診断される症例は、83例に及び、死亡あるいは心移植回避率が、DCMI以外の症例に比べ有意に低いことが明らかになった。

D. 考察

DCMの病態には炎症が少なからず関与しており、その原因としては潜在性のウイルス性心筋炎などが発症の背景にある可能性が考えられた。今後、ウイルスゲノムの調査なども含め詳細な検討が必要と考えられる。

E. 結論

DCMの約半数において持続性炎症細胞浸潤を認め、不良な予後と関連する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

G. 学会発表

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; 19: 490-8

2. 学会発表

Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Kanzaki H, Ohta-Ogo K, Matsuyama T, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Ohte N, Anzai T. Possible roles of myocardial infiltration of inflammatory cells for the development of ventricular fibrosis in patients with DCM. The 90th annual scientific meeting of American Heart Association, 2017 11 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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他



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

たこつぼ症候群(TTS)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。TTS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TTS患者およびその心筋組織を用い、正常対象者(NC)群および慢性心不全を呈する拡張型心筋症(DCM)患者群と比較検討することでTTS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TTS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-regulationに関与するG-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2)やβarrestin2、β-ARシグナルの下流に位置するcAMP response element binding protein のリン酸化(pCREB)、および活性酸素を反映する8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) に対する抗体を用いた免疫組織学的解析を行い評価した。

(倫理面への配慮)

本試験に関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の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

TTS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TTS群 47.8±14.0%であった。血液検査ではTTS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±74.3 U/L, DCM群は 126.3±69.0 U/L と上昇は認められなかった。心不全の指標であるBNPはTTS群 489.7±406.6 pg/mlであり、DCM群 678.5±932.4 pg/mlと同様に上昇が認められた。NC群は 66.2±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TTS群 12.1 (7.8-21.1)%であり、DCM群 11.3 (4.0-16.0)%と同様NC群 5.9 (3.9-10.8)%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TTS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 8.0 (6.0-18.0)%、

TTS 群 30.0 (26.5-34.3)%, DCM 群 15.0 (13.0-21.0)%,  $p < 0.001$ ).  $\beta$ arrestin2 陽性面積率も同様の結果であった (NC 群 10.0 (4.0-14.0)%, TTS 群 34.0 (29.8-39.0)%, DCM 群 15.0 (11.0-18.0)%,  $p < 0.001$ ).  $\beta$ -AR シグナルが伝達されているか確認のため施行した pCREB が陽性に染色された核の割合は TTS 群および NC 群で低値であったのに対し、DCM 群で有意に高値であった (NC 群 1.1 (0.0-2.3)%, TTS 群 0.6 (0.0-2.1)%, DCM 群 2.3 (0.7-7.5)%,  $p = 0.04$ ). 一方、活性酸素を反映する 8-OHdG に対する免疫染色では陽性に染色された核の割合は TTS 群で有意に高値であった (NC 群 9.0 (7.0-11.0)%, TTS 群 32.0 (27.5-39.0)%, DCM 群 22.0 (18.5-26.5)%,  $p < 0.001$ ).

#### 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 TTS 群において GRK2 および  $\beta$ arrestin2 が有意に上昇していた。またその値は TTS 群で有意に DCM 群より高く、また  $\beta$ -AR シグナルが下流に伝達されていないことから、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  $\beta$ -AR に作用し、一過性にその desensitization や down-regulation が生じ、これが TTS 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、TTS では DCM 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あり、一過性  $\beta$ -AR の脱感作を通じて、強すぎるカテコラミンシグナルから心筋を保護することが TTS 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

なし

#### G. 学会発表

##### 1. 論文発表

・ Scientific Report 投稿、リバイス中  
・ 循環器内科 83 巻 3 号 たこつぼ症候群におけるカテコラミン受容体の関与. 2018.3.28 科学評論社、尾上健児, 中野知哉, 斎藤能彦.

##### 2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

平成 30 年 6 月開催の第 4 回日本心筋症研究会で発表予定

#### 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 北岡 裕章（高知大学医学部・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

心筋症患者の医療水準ならびに患者QOLに向上を目的に、心筋症ガイドラインの策定を行う。

B. 研究方法

ガイドライン策定のための組織を構築し、策定作業をすすめる。

（倫理面への配慮）

研究分担者は、ガイドラインの策定に関与し、研究対象者が存在しないため、倫理面への配慮は生じない

C. 研究結果

ガイドライン策定のための班会議を構成し、策定の方針、方法を確認の上、スケジュールを明示し、策定作業に入った。

D. 考察

ガイドライン策定により、心筋症診療の医療水準の向上が期待される。

E. 結論

ガイドラインの策定に着手し、現在予定に則り、作業が進行中である。

F. 健康危険情報

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）

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

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

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ことを報告してきた。本研究では、心サルコイドーシス患者において尿中8-OHdGと心室頻拍（VT）の関連性について検討した。

B. 研究方法

本前向きコホート研究では、心サルコイドーシス診断基準（2006年度改訂版）に基づいて診断された62人の心サルコイドーシス患者のうち、36人が<sup>18</sup>F-FDG PET/CTにて活動性があると診断した。この活動性のある心サルコイドーシスに36人を、VT合併群、VT非合併群の2群に分類した。特発性拡張型心筋症と診断された27人を心不全対照群とした。尿中8-OHdG、脳性ナトリウム利尿ペプチド、心機能、心筋生検より得られた免疫染色データをグループ間において比較検討した。

（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

(1) 免疫組織化学染色検査において心筋組織への8-OHdG陽性領域は、心サルコイドーシスVT非合併例、DCM例と比較して心サルコイドーシスVT合併例で有意に広範囲であった。(2) 心筋組織における8-OHdG陽性領域は尿中8-OHdGと有意に相関し、この値は心サルコイドーシスVT合併例で有意に高値であった。(3) 多変量解析では、尿中8-OHdGが唯一の独立したVTの決定因子であった。(4) ROC解析より求めた尿中8-OHdGのカットオフ値17.5 ng/mg・Cr)以上で、VTを合併する感度、特異度は、それぞれ、89%、83%であった。(5) ステロイド治療前後でのVT数および尿中8-OHdG値は並行して減少した。

D. 考察

本研究におけるもっとも重要な知見は、心筋酸化ストレスマーカーである尿中8-OHdGは活動性のある心サルコイドーシスのVT発生と強く関連しているということである。また、我々は、尿中8-OHdGは心サルコイドーシスの病態、活動性、治療効果を

判定できるバイオマーカーであることを報告している。以上より、尿中8-OHdGは、心サルコイドーシスの患者の病態、活動性、治療効果判定、不整脈予測に有用なバイオマーカーと考えられる。

E. 結論

尿中8-OHdGは、活動性のある心サルコイドーシスの患者において、心サルコイドーシスの患者の予後に関わるVTと深く関わっていることが示唆された。このことから、尿中8-OHdGが、VTの予測や治療効果判定に有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

Ishiguchi H, Kobayashi S, Myoren T, Kohno M, Nanno T, Murakami W, Oda S, Oishi K, Okuda S, Okada M, Suga K, Yano 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. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

The 81th Annual Scientific Meeting of the the Japanese Circulation Society, Kanazawa, 2017.3. Hironori Ishiguchi, Shigeki Kobayashi, Michiaki Kono, Takuma Nanno, Takeki Myoren, Seiko Oda, Hiroki Tateishi, Mamoru Mochizuki, Jutaro Yamada, Takayuki Okamura, Masafumi Yano. 「Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is Associated with Sustained Ventricular Tachycardia in Active Cardiac Sarcoidosis Patients

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

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

補助人工心臓植込み術後の患者の転帰(心臓移植到達・死亡・離脱)および関連合併症を含む治療成績を明らかにすることで、補助人工心臓装着後の治療予後に影響を与える因子について解析・検討するとともに、得られた臨床的知見を心臓移植待機患者および末期重心不全患者の利益につなげることを目的とする。

B. 研究方法

対象：日本移植学会の示す下記適応疾患患者。適応疾患は、①拡張型および拡張相肥大型心筋症、②虚血性心筋疾患、③その他日本循環器学会および日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患。

適格基準：

(1) 上記疾患により、1985年1月1日以降に当科で施行した及び本研究承認後の研究期間内で施行した補助人工心臓手術症例。

(2) 本研究計画について十分に理解し、本人または親権者による同意が可能な患者。

除外・中止基準：

(1) 本研究について十分な理解が得られない患者。

(2) 患者が中止を希望した場合。

方法：軸流ポンプ（HeartMate II）と遠心ポンプ（EVAHEART/DuraHeart）との後ろ向き比較研究

(1) 研究の許可を得た後、適格基準該当患者に別添説明文書に基づき説明を行った上で、本研究への参加について文書での同意を得る。また、取得不可能な該当患者に向けて、本研究についての情報をホームページ上で公開する。

(2) 同意が得られなかった患者を除き、被験者として登録する。

(3) 該当する患者の臨床情報を、診療記録より取得する。

(4) 収集した情報に関して、統計学的解析を行う。

主要評価項目：

転帰および生命予後(心臓移植到達、死亡を含む)

副次的評価項目：

補助人工心臓に関連するイベントの発生(感染症、脳血管障害を含む)

(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

軸流ポンプ群33例、遠心ポンプ群16例で移植到達患者はそれぞれ4例、9例、遠隔期死亡を1例、4例に認めた（3年生存率95.2%，87.1%）。1年後の脳血管障害回避率は、軸流ポンプ群で90.3%，遠心ポンプ群で68.8%であった。重篤な補助人工心臓関連感染の回避率は1年後軸流ポンプ群 87.9%，遠心ポンプ群 86.7%、2年後68.7%，86.7%であった。

D. 考察

当施設における補助人工心臓植込み術の治療成績は満足のものであった。しかし関連合併症は術1年以降増加し、脳血管障害は遠心ポンプ群で多い傾向にあった。Destination therapyの開始により、遠隔期合併症の頻度はますます増加することが予想され、その対策は急務であると思われる。

E. 結論

植込型補助人工心臓は重症心筋症に対する有効な治療手段であるが、遠隔期合併症への対策が重要な課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

Tanoue Y, Ushijima T, Hirayama K, Fujino T, Sonoda H, Oishi Y, Hinokiyama K, Tatewaki H, Higo T, Tsutsui H, Shiose A : Comparison with HeartMate II and Centrifugal-Flow-type Implantable Left Ventricular Assist Device 第82回日本循環器学会学術集会、2018

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

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
井手友美、筒井裕之	がん治療前にするべき循環器検査	伊藤浩 向井幹夫	がん患者の心臓を守る！	分光堂	東京	2018	P30-31
絹川真太郎、筒井裕之	拘束型心筋症	下川宏明	私の治療	日本医事新報社	東京	2017	303-304
Sakata Y, Tsuji K, Nochioka K, Shimokawa H.	Transition of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure.	Islam S	Advances in Experimental Medicine and Biology	Springer	New York	2018	1-11 doi: 10.1007/5584_2018_178.
Nochioka K, Sakata Y, Shimokawa H.	Combination Therapy of Renin Angiotensin System Inhibitors and $\beta$ -Blockers in Patients with Heart Failure.	Islam S	Advances in Experimental Medicine and Biology	Springer	New York	2018	1-14 doi: 10.1007/5584_2018_179.
千村美里、坂田泰史	臨床症状と診断のフローチャート	小室一成	心不全 循環器内科専門医バイブル	中山書店	東京	2018	50-54
世良英子、坂田泰史	心不全	門脇孝, 小室一成, 宮地良樹	日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019	メディカルレビュー社	大阪	2018	151
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	2018	160-168
塩瀬 明	心不全（外科的治療）、補助人工心臓・心移植	総編集：福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 2018年版 —私はこう治療している	医学書院	東京	2017	393-395

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, Ito H, Kitakaze M, Komuro I, Murohara T, Izumi T, Sunagawa K, Yasumura Y, Yano M, Yamamoto K, Yoshikawa T, Tsutamoto T, Zhang J, Okayama A, Ichikawa Y, Kanmuri K and Matsuzaki M	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF)	Circ J	82 (1)	148-158	2017

Hioka T, Kaga S, Mikami T, Okada K, Murayama M, Masauzi N, Nakabachi M, Nishino H, Yokoyama S, Nishida M, Iwano H, Sakakibara M, Yamada S and <u>Tsutsui H</u>	Overestimation by echocardiography of the peak systolic pressure gradient between the right ventricle and right atrium due to tricuspid regurgitation and the usefulness of the early diastolic transpulmonary valve pressure gradient for estimating pulmonary artery pressure	Heart Vessels	32 (7)	833-842	2017
Asakawa N, Uchida K, Sakakibara M, Omote K, Noguchi K, Tokuda Y, Kamiya K, Hatanaka K. C., Matsuno Y, Yamada S, Asakawa K, Fukasawa Y, Nagai T, Anzai T, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Hirota M, Orii M, Akasaka T, Uto K, Shingu Y, Matsui Y, Morimoto S. I., <u>Tsutsui H</u> and Eishi Y	Immunohistochemical identification of Propionibacterium acnes in granuloma and inflammatory cells of myocardial tissues obtained from cardiac sarcoidosis patients	PLoS One	12 (7)	e0179980	2017
Mizukami K, Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, Tenma T, Kamada R, Takahashi M, Sasaki R, Maeno M and <u>Tsutsui H</u>	Influence of myopotential interference on the Wavelet discrimination algorithm in implantable cardioverter-defibrillator	J Arrhythm	33 (3)	214-219	2017
Murayama M, Mikami T, Kaga S, Okada K, Hioka T, Masauzi N, Nakabachi M, Nishino H, Yokoyama S, Nishida M, Iwano H, Sakakibara M, Yamada S and <u>Tsutsui H</u>	Usefulness of the continuous-wave doppler-derived pulmonary arterial-right ventricular pressure gradient just before atrial contraction for the estimation of pulmonary arterial diastolic and wedge pressures	Ultrasound Med Biol	43 (5)	958-966	2017
松島将士、佐渡島純一、 <u>筒井裕之</u>	心筋リモデリングにおける Fyn による Nox4 制御機構	循環器専門医	第 25 巻第 2 号	157-163	2017
松島 将士、 <u>筒井裕之</u>	心不全の疫学的特徴と臨床像	Medical Practice	第 34 巻第 1 号	12-19	2017

井手友美、筒井裕之	押さえておきたい慢性心不全のキホン!慢性心不全の現状と課題	薬局別冊	第 68 巻	2597-2602	2017
絹川真太郎	高齢者心不全におけるサルコペニア・フレイルと、その対策	医学のあゆみ	260(10)	901-905	2017
絹川真太郎	運動中の循環生理	心臓リハビリテーション	23(1)	83-85	2017
絹川真太郎	左室補助後の右心不全	医学のあゆみ	262(1)	118-123	2017
Kadowaki S, Watanabe T, Otaki Y, Narumi T, Honda Y, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Kubota I	Combined assessment of myocardial damage and electrical disturbance in chronic heart failure.	World Journal of Cardiology	9	457-465	2017
坂田泰彦、下川宏明	心不全レジストリー — 第二次慢性東北心不全登録研究— 医学のあゆみ	医学のあゆみ	264	875-878	2018
後岡広太郎、坂田泰彦、下川宏明	高齢心不全患者の疫学	Current Therapy	36	314-318	2018
Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, Shimokawa H	Sex Differences in Patients with Chronic Heart Failure with Reference to Left Ventricular Ejection Fraction - A Report from the CHART-2 Study.	Gender and the Genome			in press
Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H	Prognostic impact of statin intensity in heart failure patients with ischemic heart disease: A report from the CHART-2 Study.	JAHA			in press
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	Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study.	Eur J Heart Fail	19(10)	1258-1269	2017
Kiko T, Yoshihisa A, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Miyata-Tatsumi M, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, Takeishi Y.	A multiple biomarker approach in patients with cardiac sarcoidosis.	Int Heart J			in press



Emdin M, Aimo A, Januzzi J, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, Magnoli M, Anand I, Cohn J, Tavazzi L, Tognoni G, Graving J, Nymo S, Rocca HB, Bayes-Genis A, Lupon J, Boer Rd, Yoshihisa A, <u>Takeishi Y</u> , Egstrup M, Gustafsson I, Gaggin H, Eggers K, Huber K, Tentzeris I, Tang W, Grodin J, Passino C.	Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure an individual patient data meta-analysis.	Circulation	137	286-97	2018
Yoshihisa A, Takiguchi M, Kanno Y, Sato A, Yokokawa T, Miura S, Abe S, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, <u>Takeishi Y</u> .	Associations of acid suppressive therapy with cardiac mortality in heart failure patients.	J Am Heart Assoc	6	e005110	2017
Yoshihisa A, Watanabe S, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Miura S, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Saitoh S, <u>Takeishi Y</u> .	Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure	BMC Cardiovasc Disord	17	141	2017
Kiko T, Masuda A, Nemoto A, Tominaga H, Oriuchi N, Yoshihisa A, <u>Takeishi Y</u>	Cardiac sarcoidosis after glucocorticoid therapy evaluated by 18F-fluorodeoxyglucose PET/MRI.	J Nucl Cardiol			in press
Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT, Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakanishi T, Sakata Y, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, <u>Komuro I</u> .	Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling.	Sci Rep	8(1)		2018

Tobita T, Nomura S, Morita H, Ko T, Fujita T, Toko H, Uto K, Hagiwara N, Aburatani H, <u>Komuro I</u>	Identification of MYLK3 mutations in familial dilated cardiomyopathy.	Sci Rep	7(1)		2017
Kato NP, Okada I, Kagami Y, Endo M, Hatano M, <u>Ono M</u> , Jaarsma T, Kinugawa K	Quality of life of family caregivers of patients with a left ventricular assist device in Japan.	J Cardiol	71(1)	81-87	2018
Yoshioka D, Toda K, <u>Ono M</u> , Nakatani T, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y	Japanese HeartMateII Investigators: Clinical Results, Adverse Events, and Change in End-Organ Function in Elderly Patients With HeartMate II Left Ventricular Assist Device- Japanese Multicenter Study.	Circ J	82(2)	409-418	2018
Kohno H, Matsumiya G, Sawa Y, <u>Ono M</u> , Saiki Y, Shiose A, Yamazaki K, Matsui Y, Niinami H, Matsuda H, Kitamura S, Nakatani T, Kyo S	The Jarvik 2000 left ventricular assist device as a bridge to transplantation: Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.	J Heart Lung Transplant	37(1)	71-78	2018
Yoshioka D, Toda K, <u>Ono M</u> , Nakatani T, <u>Shiose A</u> , Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y (Japanese HeartMate II Investigators)	The clinical results, adverse events, and change of end-organ function in elderly patients with HeartMate II LVAD~ Japanese Muticenter Study~	Circ J	82 (2)	409-418	2018
Kohno H, Matsumiya G, Sawa Y, <u>Ono M</u> , Saiki Y, <u>Shiose A</u> , Yamazaki K, Matsui Y, Niinami H, Matsuda H, Kitamura S, Nakatani T, Kyo S	The Jarvik 2000 left ventricular assist device as a bridge to transplantation: Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support	J Heart Lung Transplant	37(1)	71-78	2018
Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Nagatomo Y, Kohno T, Anzai T, <u>Fukuda K</u> , and Yoshikawa T	Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides in Japanese acute heart failure patients.	ESC Heart Fail			in press

Yoshida J, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Ogawa T, <u>Yoshimura M</u>	Associations between Left Ventricular Cavity Size and Cardiac Function and Overload Determined by Natriuretic Peptide Levels and a Covariance Structure Analysis	Sci Rep	7(1)	2037	2017
Tezuka D, Kosuge H, Terashima M, Koyama N, Kishida T, Tada Y, Suzuki JI, Sasano T, Ashikaga T, Hirao K, <u>Isobe M</u> .	Myocardial perfusion reserve quantified by cardiac magnetic resonance imaging is associated with late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy.	Heart Vessels.			in press
Nomoto H, Satoh Y, Kamiyama M, Yabe K, Masumura M, Sakakibara A, Yamashita S, Suzuki M, Sugiyama T, Oumi T, Ohno M, Takahashi Y, <u>Isobe M</u> .	Mechanisms of Diuresis for Acute Decompensated Heart Failure by Tolvaptan.	Int Heart J.	58(4)	593-600,	2017
Inaba O, Satoh Y, <u>Isobe M</u> , 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.	32(8)	952-959	2017
Suzuki JI, Sato H, Kaneko M, Yoshida A, Aoyama N, Akimoto S, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Izumi Y, <u>Isobe M</u> , <u>Komuro I</u> .	Periodontitis and myocardial hypertrophy.	Hypertens Res.	0(4)	324-328,	2017
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, <u>Murohara T</u> .	The Selvester QRS score as a predictor of cardiac events in nonischemic dilated cardiomyopathy.	J Cardiol.	71(3)	284-290	2018

Tsuda T, Takefuji M, Wettschureck 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, <u>Murohara T.</u>	Corticotropin releasing hormone receptor 2 exacerbates chronic cardiac dysfunction.	J Exp Med.	214(7)	1877-1888	2017
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, <u>Murohara T.</u>	Long-Term Pathological Follow-Up of Myocardium in a Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy With Dilated Cardiomyopathy.	Circ Heart Fail.	10(3)	e003826	2017
Teramoto R, Fujino N, Konno T, Nomura A, Nagata Y, Tsuda T, Tada H, Sakata K, <u>Yamagishi M,</u> Hayashi K, Kawashiri MA	Late gadolinium enhancement for prediction of mutation-positive hypertrophic cardiomyopathy on the basis of panel-wide sequencing	Circ J	82	1139-1148	2018
小西正三、 <u>坂田泰史</u>	重症心不全の薬物治療	循環器内科	82(2)	147-152	2017
神崎万智子、大谷朋仁、朝野仁裕、 <u>坂田泰史</u>	心筋の核から重症度を判定する—心筋細胞核クロマチン形態解析による新たな心不全可塑性指標の開発	Heart View	21(9)	104-109	2017
Sakamoto M, Fukuda H, Kim J, <u>Ide T,</u> <u>Kinugawa S,</u> Fukushima A, <u>Tsutsui H,</u> Ishii A, Ito S, Asanuma H, Asakura M, Washio T, <u>Kitakaze M.</u>	The impact of creating mathematical formula to predict cardiovascular events in patients with heart failure.	Scientific Reports	8	3986	2018
Imazu M, Takahama H, Shindo K, Hasegawa T, Kanzaki H, <u>Anzai T,</u> Asanuma H, Morita T, Asakura M, <u>Kitakaze M.</u>	A Pathophysiological Role of Plasma Indoxyl Sulfate in Patients with Heart Failure	International Journal of Gerontology	11	62-66	2017

Sakamoto M, Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Takahama H, Amaki M, Mochizuki N, <u>Anzai T</u> , <u>Hamasaki T</u> , <u>Kitakaze M</u> .	Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer?	Hypertension Res	40(9)	831-836	2017
Chung H, Amaki M, Takashio S, Takahama H, Ohara T, Hasegawa T, Sugano Y, Fujita T, Kobayashi J, Asakura M, Kanzaki H, <u>Anzai T</u> , <u>Kitakaze M</u> .	Effect of Mitral Valve Surgery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Severe Functional Mitral Regurgitation.	Circ J	82(1)	131-140	2017
Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Matsuyama T, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Ohte N, Yasuda S, <u>Anzai T</u>	Clinical impact of macrophage presence in endomyocardial biopsies of patients with dilated cardiomyopathy.	Eur J Heart Fail	19	490-498	2017
Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, <u>Saito Y</u> , Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T	Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers	Circ Cardiovasc Genet	10(6)	pii: e001603	2017
尾上健児・中野知哉・齋藤能彦	たこつぼ症候群におけるカテコラミン受容体の関与	循環器内科	83 卷 3 号	296-303	2018
Ishiguchi H, Kobayashi S, Myoren T, Kohno M, Nanno T, Murakami W, Oda S, Oishi K, Okuda S, Okada M, Suga K, <u>Yano M</u> .	Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine as a Myocardial Oxidative Stress Marker Is Associated With Ventricular Tachycardia in Patients With Active Cardiac	Circ Cardiovasc Imaging			in press

Yoshiga Y, Shimizu A, Ueyama T, Ono M, Fukuda M, Fumimoto T, Ishiguchi H, Omuro T, Kobayashi S, <u>Yano M.</u>	Strict sequential catheter ablation strategy targeting the pulmonary veins and superior vena cava for persistent atrial fibrillation.	J Cardiol			in press
Nawata T, Kubo M, Kobayashi S, Nakada N, Maeda M, Cui D, Kimura T, Ikeda E, <u>Yano M.</u>	Mucormycete Infiltration in the Cardiac Conduction System.	Can J Cardiol	34	e9-92	2018
藤野剛雄、 <u>塩瀬明</u>	【特集】胸部外科領域における合併症予防のための周術期管理 10.右心不全—術後管理の工夫—	胸部外科	70(8)	617-621	2017
田ノ上禎久、 <u>塩瀬明</u>	補助循環の最近の進歩と近未来の展望 2017 短期補助システム 補助人工心臓としての遠心ポンプの臨床応用	Clinical Engineering	28(8)	642-646	2017
<u>塩瀬明</u> 、田ノ上禎久	最近の進歩：体外循環装置用遠心ポンプを用いた機械的循環補助の治療戦略	人工臓器	46 (3)	128-132	2017
田ノ上禎久、 <u>塩瀬明</u>	虚血性心筋症に対する心臓移植の適応と限界	冠疾患誌	23(2)	137-138	2017