

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

特発性心筋症に関する調査研究

令和元年度 総合・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)

令和元(2020)年 5月

目 次

I. 総合研究報告		
特発性心筋症に関する調査研究	-----	1
筒井 裕之・井手 友美・松島 将士		
II. 分担研究報告		
1. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	3
安斉 俊久		
2. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	5
絹川 真太郎		
3. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	7
久保田 功・渡辺 昌文		
4. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	9
下川 宏明		
5. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	12
竹石 恭知		
6. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	14
小室 一成		
7. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	15
小野 稔		
8. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	21
福田 恵一		
9. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	25
吉村 道博		
10. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	27
磯部 光章		
11. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	29
室原 豊明		
12. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	33
山岸 正和・藤野 陽		
13. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	34
木村 剛		
14. 特発性心筋症に関する調査研究	-----	36
坂田 泰史		

15. 特発性心筋症に関する調査研究 北風 政史	-----	40
16. 特発性心筋症に関する調査研究 斎藤 能彦	-----	42
17. 特発性心筋症に関する調査研究 北岡 裕章	-----	44
18. 特発性心筋症に関する調査研究 矢野 雅文	-----	45
19. 特発性心筋症に関する調査研究 塩瀬 明	-----	47
20. 特発性心筋症に関する調査研究：周産期心筋症 神谷 千津子	-----	49
21. 学校心臓健診で抽出された小児期肥大型心筋症の特徴 吉永 正夫	-----	53
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	56

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 総合研究報告書

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）
研究分担者 松島 将士（九州大学病院・助教）

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42年間継続してわが国における本領域での研究の進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究では、わが国における心筋症の実態を把握し、日本循環器学会や日本心不全学会と連携して診断基準や診療ガイドラインを改訂・確立し、研究成果を広く診療へ普及させ心筋症の医療水準と患者のQOLの向上に貢献することを目的とする。

具体的には、平成29年度より日本循環器学会循環器疾患診療実態調査（JROAD, JROAD-DPC）や厚労省臨床調査個人票を用いたデータベース構築・解析、心筋症および鑑別が必要な類縁疾患を含む患者データベースの構築を行うとともに、平成30年度以降に予後調査を実施し、予後規定因子の同定などエビデンスの礎を築く。さらに平成29年度よりテレビ会議システムと情報通信技術（ICT）を活用して基幹病院とかかりつけ医とを結ぶ遠隔診療による診療供給体制の構築（DtoD）および在宅管理支援システムを用いたセルフケアなど療養生活環境の整備（Dtp）が、心筋症患者のQOLの向上に資することを検証する。

B. 研究方法

心筋症の臨床像や実態を明らかにし、新たなエビデンスを創出する研究として「心筋症患者データベースの構築および解析」および「心筋症患者の診断提供体制の構築および在宅での療養環境整備」を中心に、全体研究、個別研究を推進した。また、本研究班を中心に肥大型心筋症と拡張型心筋症を統合した『心筋症診療ガイドライン』を改訂・作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は九州大学病院および分担施設の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、データマネージメント、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。

2018年度は特発性拡張型心筋症と肥大型心筋症に分かれていた心筋症ガイドラインを統合して「心筋症診療ガイドライン」の改訂・作成を行った。また、日本循環器学会循環器疾患診療実態調査（JROAD, JROAD-DPC）における心筋症患者データベース、臨床調査個人票を用いた心筋症患者データベースの解析を実施した。新たなエビデンス創出のために、循環器病医療の適正化に資するための全国大規模データベースの構築し、後向きに1万4千例の心不全患者のデータを収集した。さらに、心不全の新たな予後予測スコアとしてA2Bスコアを確立するとともに、心不全の高精度予後予測のための、新たなバイオマーカーを加えた前向き登録研究の基盤を構築した。また、昨年度に引き続き心筋症患者の診断提供体制の構築および在宅での療養環境整備に向けて、ICTを活用したセルフケアシステムの有効性の検証を行った。

2019年度は特発性拡張型心筋症と肥大型心筋症に分かれていた心筋症ガイドラインを統合して改訂・作成された「心筋症診療ガイドライン」の普及活動を行った。また、日本循環器学会循環器疾患診療実態調査（JROAD, JROAD-DPC）における心筋症患者データベース、臨床調査個人票を用いた心筋症患者データベースの解析を実施した。新たなエビデンス創出のために、循環器病医療の適正化に資するための全国大規模データベースの構築し、後向きに1万4千例の心不全患者のデータを収集した。さらに、拡張型心筋症の新たな予後予測マーカーとして心電図高電位の意義を解明するとともに、心不全の高精度予後予測のための、新たなバイオマーカーを加えた前向き登録研究の基盤を構築した。また、2018年度に引き続き心筋症患者の診断提供体制の構築および在宅での療養環境整備に向けて、ICTを活用したセルフケアシステムの有効性の検証を行った。また、各分担施設にて心筋症の実態解明のための個別研

究を行った。

D. 考察

全国規模のデータベースを構築し、心筋症患者のデータ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、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

特発性拡張型心筋症と肥大型心筋症を統合したわが国で初めての「心筋症診療ガイドライン」の普及活動を行った。また、全国規模のデータベースの構築を行い、新たな予後予測因子の解析を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, Inomata T, Ishibashi-Ueda H, Eishi Y, Kitakaze M, Kusano K, Sakata Y, Shijubo N, Tsuchida A, Tsutsui H, Nakajima T, Nakatani S, Horii T, Yazaki Y, Yamaguchi E, Yamaguchi T, Ide T, Okamura H, Kato Y, Goya M, Sakakibara M, Soejima K, Nagai T, Nakamura H, Noda T, Hasegawa T, Morita H, Ohe T, Kihara Y, Saito Y, Sugiyama Y, Morimoto SI, Yamashina A; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis - Digest Version. *Circ J*. 83(11):2329-2388,2019.
2. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, Kitakaze M, Kinugawa K, Kihara Y, Goto Y, Komuro I, Saiki Y, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Sawa Y, Shiose A, Shimizu W, Shimokawa H, Seino Y, Node K, Higo T, Hirayama A, Makaya M, Masuyama T, Murohara T, Momomura SI, Yano M, Yamazaki K, Yamamoto K, Yoshikawa T, Yoshimura M, Akiyama M, Anzai T, Ishihara S, Inomata T, Imamura T, Iwasaki YK, Ohtani T, Onishi K, Kasai T, Kato M, Kawai M, Kinugasa Y, Kinugawa S, Kuratani T, Kobayashi S, Sakata Y, Tanaka A, Toda K, Noda T, Nochioka K, Hatano M, Hidaka T, Fujino T, Makita S, Yamaguchi O, Ikeda U, Kimura T, Kohsaka S, Kosuge M, Yamagishi M, Yamashina A; Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version. *Circ J*. 83(10):2084-2184, 2019.
3. Yakabe D, Matsushima S, Uchino S, Ohtani K, Ide T, Higo T, Tsutsui H. Left Ventricular Noncompaction With Multiple Thrombi in Apical Aneurysm. *Intern Med*. 2020, 59(3):377-381.
4. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Kaku H, Higo T, Tsuchihashi-Makaya M, Tsutsui H. Spironolactone Use Is Associated With Improved Outcomes in Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction. *ESC Heart Fail*. 2020, 7(1):339-347.
5. Matsushima S, Kaku H, Enzan N, Ide T, Higo T, Tsuchihashi-Makaya M, Tsutsui H. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy is Independently Associated with Better Long-Term Outcomes in Dilated Cardiomyopathy Patients. *Circ Rep*. 1:248-254.2019

6. Kaku H, Funakoshi K, Ide T, Fujino T, Matsushima S, Ohtani K, Higo T, Nakai M, Sumita Y, Nishimura K, Miyamoto Y, Anzai T, Tsutsui H. The Impact of Hospital Practice Factors on Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure in Japan: An Analysis of a Large Number of Health Records from a Nationwide Claims-Based Database, the JROAD-DPC. *Circ J*. 2020

7. Yamamoto K, Tsuchihashi-Makaya M, ...Tsutsui H. A Scientific Statement on Nutritional Assessment and Management in Heart Failure Patients. *Circ J*, in press.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1. 松島将士, 加来秀隆, 井手友美, 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研究. 第23回日本心不全学会 (広島: 2019年10月14日)
2. 松島将士, 加来秀隆, 円山信之, 井手友美, 肥後太基, 眞茅みゆき, 筒井裕之: 心電図左室肥大は拡張型心筋症の良好な長期予後と独立して関連する. 第5回心筋症研究会 (札幌, 2019年7月13日)
3. 井手友美 Gender difference in Heart Failure, トピックス 循環器疾患と性差第83回日本循環器学会学術集会 (2019/3/29-31 横浜)
4. 井手友美 加来秀隆 円山信之 船越公太 松島将士 西村邦宏 住田陽子 宮本恵宏 眞茅みゆき 波多野将 小室一成 筒井裕之 Development of Clinical Research Based on Nationwide Database of Heart Failure in Japan セッションテーマ: 高齢者に対する最適な心不全治療—レジストリから見えてくる課題とは? 第83回日本循環器学会学術集会 (2019/3/29-31 横浜)
5. 松島将士, 加来秀隆, 井手友美, 筒井裕之, AMED 拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究 研究班: 口演, “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” 第22回日本心不全学会学術集会, 心筋症研究班成果報告会 (2018/10/12 京王プラザホテル, 東京)
6. Matsushima S, Kaku H, Ide T, Makaya M, Tsutsui H, AMED dHCM investigators: “Clinical characteristics of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy in Japan” 口演, 第22回日本心不全学会学術集会, 特別企画7「心筋症の基礎から臨床まで」 (2018/10/13 京王プラザホテル, 東京)
7. Matsushima S, Kaku H, Ide T, Makaya M, Tsutsui H, AMED dHCM investigators: “Clinical characteristics of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy in Japan” 口演, 第22回日本心不全学会学術集会, 特別企画7「心筋症の基礎から臨床まで」 (2018/10/13 京王プラザホテル, 東京)
8. 松島将士, 加来秀隆, 井手友美, 筒井裕之, AMED 拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究 研究班: 口演, “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” 第22回日本心不全学会学術集会, 心筋症研究班成果報告会 (2018/10/12 京王プラザホテル, 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書
研究分担者 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、血行動態検査、心筋生検による病理学的検査、バイオマーカー、各種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）182例の心筋生検標本に対して免疫組織染色を行ったところ、Tリンパ球あるいはマクロファージが14/mm²以上存在し、いわゆるinflammatory DCM（DCMI）の診断基準を満たす症例ならびにテネイシンCの発現が高度な症例における長期予後を調査した。

2019年度においては、器質的冠疾患を有さない慢性心不全患者108例を対象とし、右心カテーテル検査、核磁気共鳴画像法（MRI）による肝硬度測定（MRE）、超音波法を用いた肝硬度測定（VTQ）、心エコー検査を実施した。対象患者の当初40例を試験群、以降68例を検証群とした。試験群におけるMREを用いた肝硬度（LS-MRE）と右房圧（RAP）の相関解析から得られたRAPの予測式を検証群と全症例に対して適用し、予測式の妥当性を検証した。さらに、LS-MRE、VTQを用いた肝硬度（LS-VTQ）、そして心エコーで測定された下大静脈径に関し、RAP高値（ ≥ 10 mmHg）の予測能をreceiver-operating characteristic（ROC）解析により比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

当大学における倫理審査にて承認を得た。

C. 研究結果

DCMIの診断基準を満たす症例は、DCM全体の46%を占め、それらの長期予後は不良であることが明らかになった。また、細胞間マトリックス中の糖タンパクであるテネイシンCの発現が高度な症例は、心筋線維化が高度で、各種薬物療法による左室駆出率の改善が得られにくく、長期予後は不良であることが明らかになった。

2019年度においては、器質的肝疾患の併存が無い特発性心筋症患者を含めた慢性心不全患者における肝硬度を核磁気共鳴画像法による肝硬度測定（MRE）を用いて評価し、右心カテーテル検査における右房圧と肝硬度に有意な正相関を認めることが明らかになった。

D. 考察

DCMにおいて、Tリンパ球およびマクロファージの浸潤をとまなうDCMIならびにテネイシンCの発現が高

度な症例は、心筋線維化などの不可逆的な心筋障害を反映し、不良な予後と関連する可能性が考えられた。

また、器質的肝疾患の併存が無い慢性心不全患者において、MRIを用いた肝硬度の測定は、新たな非侵襲的うっ血評価法として有用である可能性が示唆された。

E. 結論

DCMにおける炎症細胞浸潤ならびにテネイシンCの発現は心筋の高度障害を示唆し、長期予後の予測因子となった。またMRIによる肝硬度測定は、特発性心筋症などの慢性心不全における新たな非侵襲的うっ血評価法として有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. [Anzai T](#). Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling. *Circ J* 2018; 82: 629-35.
2. Omote K, Nagai T, Asakawa N, Kamiya K, Tokuda Y, Aikawa T, Fukushima A, Noguchi K, Kato Y, Komoriyama H, Nishida M, Kudo Y, Iwano H, Yokota T, [Anzai T](#). Impact of admission liver stiffness on long-term clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels* 2019; 34: 984-991.
3. Kato Y, Nagai T, Oyama-Manabe N, Tsuneta S, Nakai M, Kobayashi Y, Komoriyama H, Omote K, Tsujinaga S, Sato T, Konishi T, Kamiya K, Iwano H, [Anzai T](#). Usefulness of liver magnetic resonance elastography for estimating right atrial pressure in heart failure patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 in press.

2. 学会発表

1. Kato Y, Nagai T, Oyama-Manabe N, Tsuneta S, Kobayashi Y, Komoriyama H, Omote K, Tsujinaga S, Aikawa T, Sato T, Konishi T, Kamiya K, Iwano H, [Anzai T](#). Increased liver stiffness assessed by magnetic resonance elastography predicts elevated right atrial pressure in patients with heart failure. The 92th annual scientific meeting of American Heart Association, 2019 11 Philadelphia, USA.
2. Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Kanazaki H, Ohta-Ogo K, Matsuyama T, Ikeda Y, Ish

ibashi-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
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 絹川真太郎（北海道大学大学院医学研究院・講師）

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

特発性心筋症患者は心不全を来し、運動耐容能低下、QOL低下を来す。この運動耐容能低下は予後の独立した規定因子であり、重症度を反映する最も良い指標でもある。心不全患者における運動耐容能低下には種々の要因が関連しているが、末梢の骨格筋の異常（エネルギー代謝異常、筋線維型変移、萎縮）が大きな役割を果たしている。本研究では、心不全患者における運動耐容能、骨格筋萎縮や予後に関連する因子を明らかにすることを目的とし、特に、1) 高尿酸血症、2) 栄養状態（エネルギー充足率）、3) ループ利尿薬服用が与える影響について、解析した。

B. 研究方法

北海道大学病院で心肺運動負荷試験を受けた収縮性が低下した心不全患者の登録データ（高尿酸血症の解析）および北海道大学病院を中心とした国内10施設の外来通院中の心不全患者の登録データ（栄養状態、ループ利尿薬の解析）を用いた。これらの登録には、患者背景、NYHA心機能分類、採血データ（尿酸値、血清アルブミン、肝腎機能、電解質、ヘモグロビン、BNPなど）、栄養状態（CONUTスコア、GNRIスコア）、簡易型自記式歴法質問表（BDHQ）による食物摂取頻度調査、運動耐容能（酸素摂取量）、身体活動量（Latwton指数）、大腿周囲径、上腕周囲径などのデータが含まれていた。

（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

1) 高尿酸血症（7.4mg/dL以上）群は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。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。

2) 死亡および心不全増悪による再入院のイベント予測に対する感度および特異度を最大とするエネルギー充足率をROCカーブによって解析したところ、60%であった。そこで、心不全患者をエネルギー充足率60%以上と60%未満の2群に分けて解析した。60%未満のグループでは、高齢、心機能障害や腎機能障害の悪化、

より進んだNYHA心機能分類を示した。1年後までの心イベントのカプランマイヤー曲線では、60%未満のグループで、より悪い臨床アウトカムを呈することが明らかとなった。多変量解析を行ったところ、低いエネルギー充足率と対数変換BNPが独立したイベント発現の予測因子であった。

3) ループ利尿薬を服用している患者は非服用患者と比較して、大腿周囲径および上腕周囲径が有意に小さかった。2群間で栄養状態や身体活動量は有意な違いがなかった。年齢、BMI、NYHA心機能分類、ヘモグロビン、性別を調整して、多変量解析を行ったところ、ループ利尿薬の服用は大腿周囲径の縮小の独立した規定因子であった。

D. 考察

1) 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産生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。

2) 近年、心不全患者においてサルコペニアやフレイル状態の合併が多いことが知られる様になり、これらの合併は予後の悪化だけでなく、QOLやADLの悪化とも関連することが報告されている。心不全では異化亢進状態であることが知られており、エネルギー消費と摂取のバランスが崩れていると考えられている。安静時のエネルギー消費を調べた研究では、心不全患者で亢進していることが報告されている。今回の研究では、心不全患者で食物摂取状況から調べたエネルギー摂取が低下しており、低下した群で心不全のイベント発現が多いことが明らかとなった。

3) 加齢に伴い進展する骨格筋萎縮はサルコペニアと呼ばれるが、心不全患者においてはその発生頻度が2-4倍高いことが知られている。また、サルコペニアを合併した心不全患者の予後は合併しない患者より悪いことも知られている。さらに、サルコペニアは心不全患者のQOLや運動耐容能低下とも関係している。心不全治療においてループ利尿薬は中心的な役割を果たしているが、その使用は予後悪化と関連することが報告されている。最近報告された基礎研究では、ループ利尿薬は骨格筋細胞のNa、K、Cl共輸送体を抑制することにより、骨格筋細胞の分化を抑制することが示された。

このことは我々が観察した結果の機序を説明しうると考える。また、肝硬変患者や慢性腎不全患者においてもループ利尿薬の使用が骨格筋萎縮と関連することが報告されている。したがって、ループ利尿薬は病態と関連なく骨格筋萎縮をもたらすと考えられる。

E. 結論

1) 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。

2) BDHQによる食物摂取状況の把握は心不全患者において有用であることが明らかとなった。エネルギー摂取を増加させる方策がサルコペニアやフレイルの合併を予防する有用であるかもしれない。

3) ループ利尿薬は心不全患者の骨格筋萎縮をもたらすことが示された。心不全慢性期治療における利尿薬の使用方法を再考することにより、心不全患者における骨格筋萎縮の進展、サルコペニアを予防することが可能かもしれない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. 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 Investig*, 2017.8(4):535-541
2. Kakutani N, Fukushima A, Yokota T, Katayama T, Nambu H, Shirakawa R, Maekawa S, Abe T, Takada S, Furihata T, Ono K, Okita K, Kinugawa S, Anzai T: Impact of high respiratory exchange ratio during submaximal exercise on adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Circ J* 2018.82:2753-2760
3. Nakajima T, Yokota T, Shingu Y, Yamada A, Iba Y, Ujihara K, Wakasa S, Ooka T, Shirakawa R, Katayama T, Furihata T, Fukushima A, Matsuoka R, Nishihara H, Dela F, Nakanishi K, Matsui Y, Kinugawa S: Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation capacity in epicardial adipose tissue is associated with decreased concentration of adiponectin and severity of coronary atherosclerosis. *Sci Rep*, 2019.9(1):3535
4. Nakano I, Tsuda M, Kinugawa S, Fukushima A, Kakutani N, Takada S, Yokota T: Loop diuretics use is associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure. *J Cardiol*, 2020, in press.
5. Nakano I, Kinugawa S, Hori H, Fukushima A, Yo-

kota T, Takada S, Kakutani N, Obata Y, Yamanashi K, Anzai T: Serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with skeletal muscle function but not with muscle mass in patients with heart failure. *Int Heart J*, 2020.61:96-102.

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

1. 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.
2. 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
3. Obata Y, Kinugawa S, Fukushima A, Nakano I, Kakutani N, Yamanashi K, Katayama T, Takada S, Yokota T, Anzai T: Dietary energy intake deficiency is an independent predictor of poor outcomes in patients with heart failure. 第 22 回日本心不全学会学術集会, 2018.10.11
4. 山梨克真, 福島 新, 角谷尚哉, 阿部隆宏, 尾畑嘉一, 南部秀雄, 前川 聡, 白川亮介, 中島孝之, 片山貴史, 松本純一, 津田正哉, 高田真吾, 降旗高明, 齋藤晶理, 眞茅みゆき, 横田 卓, 絹川真太郎: 慢性心不全患者における分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 摂取量は骨格筋量と栄養状態に関連する. 第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2018.7.15
5. Nakano I, Hori H, Fukushima A, Yokota T, Kinugawa S, Takada S, Yamanashi K, Obata Y, Kitaura Y, Kakutani N, Abe T, Anzai T: Increased echo intensity of skeletal muscle is associated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Euro Preent* 2019, 2019.4. Lisbon, Portugal

3. その他

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 久保田 功（山形大学・理事・副学長）
研究分担者 渡辺 昌文（山形大学・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

心不全が新規に出現したり増悪したり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やmicroRNAの発現が変化していることに着目し、本研究では、心不全患者の心筋細胞でのDNA傷害、血中のmicroRNAの変化を観察し、心不全患者の臨床所見と対比して、心筋傷害との関連について検討を行う。

B. 研究方法

対象患者の臨床背景として拡張型心筋症、肥大型心筋症、他の心筋症患者の心筋生検組織の免疫染色法を行いDNA傷害を評価、血中からmicroRNAを抽出しその発現をPCRで評価を行い、臨床像と比較検討を行う。

（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いる。

C. 研究結果

心不全患者では、いくつかのmicroRNAの発現は変化していると同時に、DNA修復に関与するHMGB1は核外に局在変化していることを明らかにした

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。GPCRを抑制した結果心機能が進行す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とそれに引き続くmicroRNAの発現が関与している。今後、DNA傷害の抑制とmicroRNAに関する検討を行い、調節因子や調節機構の解明を行う必要がある。

E. 結論

HMGB1の発現とDNA傷害マーカー γ -2HAXの検討を行った。心筋症では、核内 HMGB1が減少する結果、DNA修復機構が障害を受け、心不全の進展に寄与する可能性があることが示唆された。今後この調節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

1. Watanabe K, Watanabe T, Otaki Y, Shishido T, Kato S, Tamura H, S. Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Watanabe M: The association between microRNA-21 and hypertension-induced cardiac remodeling. PLoS One. 2020;15: e0226053
2. Takahashi T, Shishido T, Watanabe K, Sugai T, Toshima T, Kinoshita D, Yokoyama M, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Shibata Y, Konta T, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I, Watanabe M. Ventricular wall stress and silent myocardial damage are associated with pulse pressure in the general population. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20:1319-1326.
3. Takahashi T, Shishido T, Watanabe K, Sugai T, Toshima T, Kinoshita D, Yokoyama M, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Shibata Y, Konta T, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I, Watanabe M. Ventricular wall stress and silent myocardial damage are associated with pulse pressure in the general population. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018 Sep;20(9):1319-1326.
4. Honda Y, Watanabe T, Otaki Y, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Shibata Y, Kubota I. Impact of reduced forced expiratory volume on cardiac prognosis in patients with chronic heart failure. Heart Vessels. 2018 Sep;33(9):1037-1045.

2. 学会発表

1. Watanabe K, Watanabe T, Otaki Y, Shishido T, Kato S, Tamura H, S. Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Watanabe M: Elevated plasma xanthine oxidoreductase activity predicts cardiovascular events in patients with heart failure with preserved ejection fraction. ESC, Paris; 2019.8
2. T.Takahashi,T.Shishido,J.Goto,K.Watanabe,T.Sugai,T.Toshima,T.Watanabe,M.Watanabe:Cardiac nuclear hight-mobility group box 1 attenuates angiotensin II-induced pathological cardiac hypertrophy by inh

ibitting DAN damage response pathway. ESC, M
unich ; 2018.8

H. 知的財産権の出願・登録状況

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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 下川宏明（東北大学大学院医学系研究科・教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った。

A. 研究目的

本研究は以下の3つよりなる。

- ① わが国の拡張型心筋症症例におけるHFpEF群（LVEF \geq 50%, N=2,893）、HFmrEF群（LVEF 40-50%, N=666）、HFrEF群（LVEF $<$ 40%, N=742）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。
- ② HFpEF、HFmrEF、HFrEFの患者におけるB型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の長期予後予測能を同一コホート内で比較することを目的とした。
- ③ ステージB患者においてLVEFの経時的変化が存在し、かつ予後に影響を及ぼすのか否かを検討する。

B. 研究方法

- ① 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。
- ② CHART-2研究に登録されたステージC/Dの慢性心不全患者4,301例（平均年齢68.7歳、女性32.4%）をHFpEF群（LVEF \geq 50%, N=2,893）、HFmrEF群（LVEF 40-50%, N=666）、HFrEF群（LVEF $<$ 40%, N=742）の3群に分類した。HFpEF、HFmrEF、HFrEF各群におけるBNPの分布と長期予後予測能比較した。プライマリーエンドポイントは全死亡とした。
- ③ CHART-2研究に登録された米国心臓病学会/米国心臓病学会ガイドラインの3,979人のステージ B患者を抽出し、LVEF（Left ventricular ejection fraction, LVEF）によって以下の3群に分けた：preserved EF（pEF, LVEF \geq 50%, N = 3,546）、borderline EF（bEF, LVEF41-49%, N = 272）、およびreduced EF（rEF, LVEF \leq 40%, N = 161）。3群間でLVEFの経時的変化の予後の影響を4,479人のステージ C/D患者と比較して検討した。

（倫理面への配慮）

すべての研究を我が国の倫理指針に則り研究を遂行した。

C. 研究結果

- ① 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、非心臓血管死亡のいずれの頻度も少なく予後は良好であった。

- ② BNPの中央値はHFpEF群、HFmrEF群、HFrEF群の順に上昇した（85.3 pg/ml、126 pg/ml、208 pg/ml、 $P<0.001$ ）。追跡期間中央値6.3年の間に、HFpEF群で887例（XX%）、HFmrEF群で330例（XX%）、HFrEF群で330例（XX%）の全死亡が発生した。3群とも \log_2 BNPが高くなるにつれて、死亡率が上昇した。それぞれの \log_2 BNPの値において3群の死亡率に統計学的な差を認めなかった。サブグループ解析では、3群におけるBNPの予後予測能はAF患者や貧血患者の例外を除いては概して同等であった。BNPカットオフ値を30、100、300 pg/mlと定めて4グループに分けると、HFpEF群、HFmrEF群、HFrEF群の3群において4グループ全ての心不全患者の死亡リスクが明確に層別された。Cox比例ハザードモデルの結果、HFpEF群のBNP30 pg/ml未満の患者と比較して、HFmrEF群とHFrEF群のBNP30 pg/ml未満の患者は同等な死亡リスクを持ち（borderline HFpEF群：ハザード比1.31, $P=0.355$ 、HFrEF群：ハザード比0.78, $P=0.630$ ）、HFpEF群、HFmrEF群、HFrEF群のBNP30-99、100-299、300 pg/ml以上の患者はそれぞれ同様に死亡率が上昇した（HFpEF群：ハザード比2.5、4.7、7.8、HFmrEF群：ハザード比2.1、4.2、7.0、HFrEF群：ハザード比3.0、4.7、9.5、all $P<0.001$ ）。
- ③ ステージ B患者は、ステージ C/D患者と比較して、臨床像は軽症であり、良好な予後を特徴とした。登録時bEFおよびrEFであるステージ B患者は1年間で約半数が他の群に経時的に移行したが、pEFのステージ B患者は他の群へ移行は少なかった。具体的には1年でbEFの43%がpEFへ、13%がrEFへ移行し、rEFの23%がpEF、29%がbEFへ移行した。一方pEF

では僅かに2.8%がbEF、0.6%がrEFへ移行した。ステージ BのpEF群のLVEFの低下はステージ C/DのpEF群と同様に全死亡と正の関連を認めたが、LVEFの経時的変化に関連する因子はステージ間で異なっていた。また、ステージ C/DのrEF群と比較して、ステージ BのrEF群では、左室拡張末期径とLVEFの変化との負の関連が顕著であった。

D. 考察

- ① 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β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。
- ② 特発性心筋症を含む心不全症例において、BNPはその診断と予後予測に有用であるが、心不全症例においてBNPが左室駆出率に関わらず有用であるか否かは不明であった。本研究ではBNPが、HFpEF、HFmrEF、HFrEFにおいてその分布は異なるが、値そのものは同等の予後予測能を持つことを明らかにした。そのため本成果は今後の実臨床に大きく役立つものと考えられる。
- ③ 本研究結果は、ステージ B患者のリスク層別化におけるLVEFの経時的評価の重要性を示した最初の研究であり、その重要性をステージ C/D患者と比較し論じた点で更に大きな臨床的意義が付与されたと考えられる。

E. 結論

- ① 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。
- ② HFpEF、HFmrEF、HFrEFにおいてBNPの分布は異なるが、BNP値そのものは同等の予後予測能を持つ。
- ③ 本研究で、ステージ B患者では、ステージ C/D患者と同様にLVEFの経時的変化と予後の影響と有意に関連がある一方で、LVEFの経時的変化に関連する因子はステージ C/D患者とは異なることを示した。ステージ B患者の予後を改善するため、経時的な心臓超音波検査でのリスク評価を含めた治療戦略の確立が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

- 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. *JAHA*. (In press)
- 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.
- 7) Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2019;280:184-189.
- 8) Abe R, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Gender differences in prognostic relevance of self-care behaviors on mortality and hospitalization in patients with heart failure - A report from the CHART-2 Study. *J Cardiol*. 2019;73(5):370-378.
- 9) Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tay WT, Claggett BL, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Teng TK, Miyata S, Shimokawa H. The 3A3B score: The simple risk score for heart failure with preserved ejection fraction - A report from the CHART-2 Study. *Int J Cardiol*. 2019;284:42-49.
- Hao K, Takahashi J, Sakata Y, Miyata S, Shiroto T, Nochioka K, Miura M, Oikawa T, Abe R, Sato M, Kasahara S, Aoyanagi H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of residual stenosis after percutaneous coronary intervention in patients with ischemic heart failure - A report from the CHART-2 study. *Int J Cardiol*. 2019;278:22-27.

- 10) Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study. *Heart Vessels*. 2018;33(9):997-1007.
- 11) Aoyanagi H, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Shiroto T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Temporal changes in left ventricular ejection fraction and their prognostic impacts in patients with Stage B heart failure. *Int J Cardiol*. 2020;306:123-132.
- 12) Sato M, Sakata Y, Sato K, Nochioka K, Miura M, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Aoyanagi H, Yamanaka S, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigator. Clinical characteristics and prognostic factors in elderly patients with chronic heart failure -A report from the CHART-2 study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;27:100497.
- 13) Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Miyata S, Asakura M, Shimada K, Yamamoto T, Fukumoto Y, Kadokami T, Yasuda S, Miura T, Ando SI, Yano M, Kitakaze M, Daida H, Shimokawa H. Factors limiting habitual exercise in patients with chronic heart failure: a multicenter prospective cohort study. *Heart Vessels*. 2020;35(5):655-664.
2. 学会発表
- 1) 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)
- 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)
 - 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-
 - 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.
- 2) 2018 米国心臓協会年次学術集会 (2018/11/10-12 :米国シカゴ)
- 白戸 崇、下川宏明、ほか : Benefit and risk of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation -A report from the CHART-2 Study-
 - 鈴木 康太、下川宏明、ほか : Elevated serum triglyceride level as significant residual risk for acute myocardial infarction in patients with stable ischemic heart disease under statin treatment -A report from the CHART-2 Study-
 - 笠原 信太郎、下川宏明、ほか : The simple risk model for heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study-
 - 佐藤 雅之、下川宏明、ほか : Clinical characteristics, prognosis and prognostic factors of elderly patients with chronic heart failure: A report from the CHART-2 Study
- 青柳 肇、下川宏明、ほか : Prognostic impact of temporal changes in left ventricular ejection fraction in patients with stage B heart failure
- 3) 第167回日本循環器学会東北地方会 (2018/12/1 :仙台)
- 笠原 信太郎、下川宏明、ほか : HFpEF患者の予後予測のための簡便かつ普遍的な「3A3B リスクスコア」の開発
 - 佐藤 雅之、下川宏明、ほか : 慢性心不全患者における栄養状態、サルコペニアと予後の検討 -CHART-2 研究からの報告-
 - 青柳 肇、下川宏明、ほか : 心不全発症高リスク症例における左室駆出率の経時的変化とその予後との関連 : CHART-2 研究
- 4) 第45回日本心臓リハビリテーション医学会東北地方会 (2018/12/2 :仙台)
- 佐藤 雅之、下川宏明、ほか : 慢性心不全患者における栄養状態とサルコペニアの予後への影響 -CHART-2 研究からの報告-
- 5) 第23回日本心不全学会総会 (2019/10/4-6 広島)
- Aoyanagi H, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Longitudinal Change in Left Ventricular Ejection Fraction and Its Prognostic Significance in Patients with Stage B Heart Failure
 - Fujihashi T, Sakata Y, Nochioka K, Aoyanagi H, Yamanaka S, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. U-shaped Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Prognosis in Heart Failure: Insights From the CHART-2 Study
 - Yamanaka S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Dynamic Cardiac Structural Changes in Heart Failure Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction -Novel Aspects of the HFpEF Pathophysiology-
- 6) 第13回日本性差医学・医療学会学術集会 (2020/1/18-19 :久留米)
- 山中信介、坂田泰彦、後岡広太郎、青柳 肇、藤橋敬英、林 秀華、白戸 崇、杉村宏一郎、高橋潤、宮田 敏、下川宏明 : 左室駆出率が保たれた心不全患者におけるBMIの関与と性差 -CHART-2 研究からの報告 (最優秀演題賞)
 - 林 秀華、坂田泰彦、後岡広太郎、青柳 肇、山中信介、藤橋敬英、白戸 崇、中野 誠、杉村宏一郎、高橋 潤、宮田 敏、下川宏明 : 慢性心不全患者における突然死発症と予後規定因子の性差についての検討
- 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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 竹石恭知（福島県立医科大学教授）

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

本研究は以下を目的とする。

- ①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の確立
- ②心筋症患者における筋ジストロフィー鑑別における尿中 titin の有用性に関する検討
- ③拡張型心筋症における血漿メラトニンの意義の検証

B. 研究方法

- ①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。
- ②種々の心筋症およびMD患者におけるU-TN値およびU-TNのMD診断能について検討した。拡張型心筋症199例、肥大型心筋症86例、サルコイドーシス18例、アミロイドーシス15例、Fabry病6例、MD7例において、U-TN濃度を測定した。
- ③61名のコントロール、81名の急性心筋梗塞患者、77名の拡張型心筋症患者における血漿メラトニン濃度を測定し、比較検討を行った。

（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

- ①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)。

- ②U-TNはMDにて、他の心筋症と比して有意に高値であり、ROC解析ではU-TNは、MDを他の心筋症と鑑別可能(area under the curve 0.92, P<0.01)であった。

- ③血漿メラトニン濃度は、コントロール群71.9 pg/ml、拡張型心筋症患者52.6 pg/ml、および急性心筋梗塞患者21.9 pg/mlと段階的に低値を示した。次に、拡張型心筋症患者において、血液検査・心エコー検査・右心カテーテル検査の各パラメータと血漿メラトニン濃度の関連について検討した。血漿メラトニン濃度は、高感度トロポニンT (r=-0.422, P<0.001)および心拍出量 (r=0.431, P=0.003)と有意な相関を示した。しかし、血漿メラトニン濃度は、B型ナトリウム利尿ペプチド、左室駆出率、肺動脈楔入圧、肺動脈圧とは関連を認めなかった。

D. 考察

- ①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。
- ②非侵襲的な尿中物質で二次性心筋症の原因としてのMDを診断できる可能性が示唆された。
- ③急性心筋梗塞患者のみでなく拡張型心筋症患者においても、血漿メラトニン濃度は低値を示すことが明らかになり、血漿メラトニン濃度は、拡張型心筋症患者の心筋傷害および心拍出量と関連することが示唆された。

E. 結論

- ①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。
- ②尿中titinはMDを非侵襲的に鑑別できる可能性がある。
- ③拡張型心筋症におけるメラトニンと心機能の関連が示唆された

F. 健康危険情報

該当しない。

G. 学会発表

1. 論文発表

1. A multiple biomarker approach in patients with c

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. 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. International Heart Journal. 2018, 59, 996-1001, DOI:10.1536/ihj.17-695.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1. 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
2. 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 米国心臓病学会 2017, 日本循環器学会2018

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
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特発性心筋症は薬物不応性の難治性の病態をとることも多く、その場合には補助人工心臓、心臓移植の検討も必要となる。今回心筋症の症例の循環補助の対策の一つである左室補助人工心臓の使用後の臨床経過に関して、どのような因子が臨床経過を左右するか検討を行った。心筋症の症例については筋力、筋量低下であるサルコペニアの合併が多いとの報告があるが、サルコペニアや栄養不良によって経過がどのように変化するかを解析した。

B. 研究方法

当院で心筋症を中心とした重症心不全に対して補助人工心臓を装着した症例に関して、術前の栄養状態及びサルコペニアの存在が植込み後の予後にどのように影響を与えたかを、後ろ向きに解析した。

（倫理面への配慮）

研究解析することにおいて承諾を取得しすすめた。また侵襲的な介入については本研究では行っていない。

C. 研究結果

サルコペニアは術前に撮影した腹部CTにて腹部骨格筋を定量化した。また栄養状態においては総コレステロール、アルブミン、リンパ球などの値を総合して算出したCONUT scoreを用いた。その結果、サルコペニア群に関しては炎症状態の高値を認め、補助人工心臓後は脳血管障害などの合併症のリスクが高く、結果として生命予後が不良であることが確認された。またCONUT scoreから算出された低栄養状態においても補助人工心臓後の合併症リスクが高く、生命予後も不良であることが確認された。また栄養不良状態は心臓カテーテルによる右房圧上昇と関連があり、右心不全状態が強い場合に栄養不良が併存することが確認された。

D. 考察

現在難治性心筋症の対応には左室補助人工心臓が有力な外科的治療法であるが、未だ不十分であり、合併症や右心不全など、人工心臓装着後も問題が残存する症例も少なからず存在する。今回サルコペニアや栄養不良が補助人工心臓後の予後不良に関与していることが確認されたが、一方で重症心不全状態におけるサルコペニアや栄養不良の対策の確立されたものはまだない。運動療法が一つ可能性ある治療法の一つであるも、依然として確立されたものではなく、今後の研究開発が必要と考えられる。

E. 結論

心筋症のうち難治性のは補助人工心臓の対応が必要となるが、術前にサルコペニア及び栄養不良がある症例に関しては術後の予後が悪くなる傾向がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

#1 Watanabe A, Amiya E, Hatano M, et al. Significant impact of left ventricular assist device models on the value of flow-mediated dilation: effects of LVAD on endothelial function. Heart Vessels.;35(2):207-213, 2020.

#2 Tsuji M, Amiya E, Hatano M, et al. Abdominal skeletal muscle mass as a predictor of mortality in Japanese patients undergoing left ventricular assist device implantation. ESC Heart Fail. 2019;6(3):526-535.

#3 Saito A, Amiya E, Hatano M, et al. Controlling Nutritional Status Score As a Predictive Marker for Patients With Implantable Left Ventricular Assist Device. ASAIO J.;66(2):166-172,2020.

2. 学会発表

1. 第23回日本心不全学会（広島 2019年10月6日）
網谷英介：低心拍出状態の早期の検出と遅滞の介入

2. 小室一成：Task and Future Outlook of Cardiology -History of 30 Years as a Physician Scientist. 第83回日本循環器学会学術集会（横浜：2019年3月29日-31日）国内 口頭

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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

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。個人の同定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2019年6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2020年2月に発表された。

- ① 初回のiVAD装着または体が設置型VADからの植え替え症例（BTB）であること。
- ② 左心iVADであること。

上記の条件を満たすiVAD装着は945例であった。適応疾患別に見ると、拡張型心筋症619例（66%）、拡張相肥大型心筋症102例（11%）、拘束型心筋症4例（0.4%）、拡張相でない肥大型心筋症3例（0.3%）で、特発性心筋症合計で728例（77%）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が、790例全体のiVAD装着後の予後は1年92%、2年88%であり、特発性心筋症における予後もこれと同等と推測される。

2. 心臓移植

2020年3月31日現在の心臓移植待機患者809名の疾患別内訳は、拡張型心筋症474例（58%）、肥大型心筋症74例（大多数が拡張相：9%）、拘束型心筋症14例（2%）

で、合計すると562例（69%）であった。

心臓移植は2020年3月31日までに528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、2018年度62例、2019年度79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、2019年12月31日までに施行された心臓移植512例を対象にした解析結果が日本心臓移植研究会から発表されている。拡張型心筋症352例（69%）、肥大型心筋症55例（大多数が拡張相：11%）、拘束型心筋症11例（2.1%）で、合計418例（82%）であった。心臓移植後の予後については、512例全例で5年93.0%、10年89.4%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

特発性心筋症による心不全が重症化して薬物治療や心室再同期療法が無効となった場合、残された治療法は心臓移植とiVAD装着となる。欧米ではiVAD治療は心臓移植への橋渡し（BTT）と心臓移植の代替治療法としてのDestination therapy（DT）として行われているが、わが国ではBTT目的のみの装着が保険償還対象となっており、DTは現在臨床試験中であり、今のところ認可されていない。

J-MACSの最新の報告によると、特発性心筋症に対するiVAD装着は700例を超え、遠隔成績も欧米のもの（INTERMACS）よりもかなり優れていることが示されている。JOTNWの登録データおよび日本心臓移植研究会の解析データでは、登録者・心臓移植実施例のいずれにおいても特発性心筋症の占める割合は70～80%と高いものとなっている。心臓移植後の遠隔成績についても、国際心肺移植学会（ISHLT）が発表している欧米の予後尾と比較して極めて優れていることがしめされている。

E. 結論

BTTに限定されているもののiVAD治療、ならびに心臓移植は心不全が重症化した特発性心筋症の治療として有効な治療法である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. 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.
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.
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.
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.
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.
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.
7. 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. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. *Sci Rep*. 2018 Jan 31; 8(1):1998.
8. Miyazaki T, Sato S, Kondo T, Kusaka M, Gotoh M, Saiki Y, Ono M, Kokudo N, Enosawa S, Satoh S, Soeda E, Furukawa H, Kobayashi E, Nagayasu T. National survey of de novo malignancy after solid organ transplantation in Japan. *Surg Today* 2018 Jun; 48(6): 618-624.
9. Yoshitake S, Kinoshita O, Nawata K, Hoshino Y, Ito Y, Kimura M, Yamauchi H, Ono M.: Novel driveline route for prevention from driveline infection: Triple tunnel method. *J Cardiol*. 2018 Oct; 72(4): 363-366.
10. Yoshitake S, Kinoshita O, Nawata K, Hoshino Y, Ito Y, Kimura M, Yamauchi H, Ono M. Single-center experience of the bridge-to-bridge strategy using the Nipro paracorporeal ventricular assist device. *J Artif Organs* 2018 Dec; 21(4): 405-411.
11. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Amiya E, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M, Komuro I.: A Useful Scoring System For Predicting Right Ventricular Assist Device Requirement Among Patients with a Paracorporeal Left Ventricular Assist Device. *Int Heart J*. 2018 Sep 26; 59(5): 983-990.
12. Hasumi E, Fujii K, Kojima T, Kinoshita O, Nawata K, Yamauchi H, Ono M, Komuro I.: Novel extraction technique of retained pacemaker and defibrillator lead during heart transplantation. *PLoS One*. 2018 Sep 6;13(9):e0203172. eCollection 2018.
13. Nunoda S, Sasaoka T, Sakata Y, Ono M, Sawa Y, Isobe M; Heart Transplantation Committee of the Japanese Circulation Society: Survival of Heart Transplant Candidates in Japan. *Circ J*. 2019 Feb 25; 83(3): 681-683.
14. Tsuji M, Hatano M, Yamauchi H, Ono M, Komuro I: Multiple arteriovenous fistulas after laser lead extraction in heart transplant patient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 May 1; 20(5): 511.
15. Tsuji M, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Kinoshita O, Nawata K, Ono M, Komuro I.: Emergency percutaneous coronary intervention for left main trunk thrombus following orthotopic heart transplantation. *ESC Heart Fail*. 2019 Jun; 6(3): 575-578.
16. Tsuji M, Amiya E, Hatano M, Nitta D, Maki H, Bujo C, Saito A, Hosoya Y, Minatsuki S, Hara T, Nemoto M, Kagami Y, Endo M, Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Morita H, Ono M, Komuro I.: Abdominal skeletal muscle mass as a predictor of mortality in Japanese patients undergoing left ventricular assist device implantation. *ESC Heart Fail*. 2019 Jun; 6(3): 526-535.
17. Imamura T, Kinugawa K, Ono M, Kinoshita O, Fukushima N, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y.: Implication of Preoperative Existence of Atrial Fibrillation on Hemocompatibility-Related Adverse Events During Left Ventricular Assist Device Support. *Circ J*. 2019 May 24; 83(6): 1286-1292.
18. Harada S, Aoki K, Okamoto K, Kinoshita O, Nawata K, Ishii Y, Tateda K, Sasaki M, Saga T, Doi Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Ono M.: Left ventricular assist device-associated endocarditis involving multiple clones of *Staphylococcus aureus* with distinct antimicrobial susceptibility patterns. *Int J Infect Dis*. 2019 Jul; 84: 44-47.
19. Shimada S, Nawata K, Kinoshita O, Ono M: Mechanical circulatory support for the right ventricle in combination with a left ventricular assist device. *Expert Rev Med Devices*. 2019 Aug; 16(8): 663-673.
20. Bujo C, Amiya E, Hatano M, Tsuji M, Maki H, Hosoya Y, Fujii E, Kamon T, Kojima T, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Komuro I.: Clinical impact of newly developed atrial fibrillation complicated with longstanding ventricular fibrillation during left ventricular assist device support: A case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Jun 21; 19(1): 151.
21. Minegishi S, Kinoshita O, Hoshino Y, Komae H, Kimura M, Shimada S, Yamauchi H, Nawata K, Ono M: Long-term support by left ventricular assist device for arrhythmogenic right ventricular

- cardiomyopathy. *Artif Organs*. 2019 Sep; 43(9): 909-912.
- I, Saiki Y, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Sawa Y, Shiose A, Shimizu W, Shimokawa H, Seino Y, Node K, Higo T, Hirayama A, Makaya M, Masuyama T, Murohara T Momomura SI, Yano M, Yamazaki K, Yamamoto K, Yoshikawa T, Yoshimura M, Akiyama M, Anzai T, Ishihara S, Inomata T, Imamura T, Iwasaki YK, Ohtani T, Onishi K, Kasai T, Kato M, Kawai M, Kinugasa Y, Kinugawa S, Kuratani T, Kobayashi S, Sakata Y, Tanaka A, Toda K, Noda T, Nochioka K, Hatano M, Hidaka T, Fujino T, Makita S, Yamaguchi O, Ikeda U, Kimura T, Kohsaka S, Kosuge M, Yamagishi M, Yamashina A; Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group.: JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version. *Circ J*. 2019 Sep 25; 83(10): 2084-2184.
23. Shimamura J, Nishimura T, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Inatomi A, Ando M, Umeki A, Naito N, Ono M, Tatsumi E.: Quantification of interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support. *J Artif Organs*. 2019 Dec; 22(4): 269-275.
24. Saito A, Amiya E, Hatano M, Shiraishi Y, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Tsuji M, Bujo C, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Ikeda Y, Morita H, Ono M, Komuro I.: Controlling Nutritional Status Score As a Predictive Marker for Patients With Implantable Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J*. 2020 Feb; 66(2): 166-172. PMID: 30913100
25. Watanabe A, Amiya E, Hatano M, Watanabe M, Ozeki A, Nitta D, Maki H, Hosoya Y, Tsuji M, Bujo C, Saito A, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Komuro I.: Significant impact of left ventricular assist device models on the value of flow-mediated dilation: effects of LVAD on endothelial function. *Heart Vessels*. 2020 Feb; 35(2): 207-213.
26. Kinugawa K, Nishimura T, Toda K, Saiki Y, Niinami H, Nunoda S, Matsumiya G, Nishimura M, Arai H, Morita S, Yanase M, Fukushima N, Nakatani T, Sakata Y, Ono M; J-MACS investigators.: The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Feb; 68(2): 102-111.
27. Imamura T, Ono M, Kinugawa K, Fukushima N, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y, Uriel N.: Hemocompatibility-related Adverse Events Following HeartMate II Left Ventricular Assist Device Implantation between Japan and United States. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Mar; 56(3). pii: E126.
28. 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
29. 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育セミナーテキスト。2016; 32: 113-122
30. 福嶋 教偉, 小野 稔, 齋木 佳克：日本における心
22. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, Kitakaze M, Kinugawa K, Kihara Y, Goto Y, Komuro 臓移植報告(2015年度)。移植 2016年8月；51巻2-3号：160-164
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 小野 稔：心臓移植。日本医事新報 2017; 4851: 55
36. 小野 稔：植込み型補助人工心臓。日本医事新報 2017; 4856: 53
37. 小野 稔：小児用補助人工心臓。日本医事新報 2017; 4860: 53
38. 小野 稔：日常生活としての人工心臓。Therapeutic Research 2017; 38: 563-566
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 小野 稔：補助人工心臓。循環器内科専門医バイブル。pp 219-227, 2018。中山書店
45. 小野 稔：移植心の冠動脈疾患。循環器内科専門医バイブル。pp 349-353, 2018。中山書店
46. 小野 稔：心臓移植手術の適応とテクニック。心臓・大動脈外科手術-基本・コツ・勘所。pp 328-331, 2018。医学書院
47. 小野 稔：臓器移植各論-心臓。組織移植TextBook。pp 209-215, 2018。ヘルス出版
48. 縄田 寛、小野 稔：植込み型補助人工心臓。胸部外科 2018; 71: 827-832
49. 小野 稔：補助人工心臓の使い方—どのタイミングでどのデバイスを使用するのか？心不全のすべて。pp1123-1129, 2018。医歯薬出版
50. 小野 稔：植込み型補助人工心臓装着手術。In 補助人工心臓治療チーム実践ガイド。Medical View。pp 99-106, 2018
51. 小野 稔：心臓移植手術時の補助人工心臓脱着手術。In 補助人工心臓治療チーム実践ガイド。Medical View。pp 107-112, 2018
52. 小野 稔：定常流植込み型補助人工心臓離脱手術。In 補助人工心臓治療チーム実践ガイド。Medical View。pp 204-205, 2018
53. 小野 稔：補助人工心臓の使い方。医学のあゆみ 2018; 266 (13): 1123-1129
54. 小野 稔：心臓移植の現状と課題。循環器内科 2019; 85 (2): 218-223

55. 福嶋 教偉, 小野 稔, 斎木 佳克, 日本心臓移植研究会: 日本における心臓移植報告 (2017年度), 移植 2018; 266 (13): 1123-1129
57. 小野 稔: 心臓移植の現状と課題. 循環器内科 2019; 85 (2): 218-22
58. 小野 稔: 心臓移植. 標準外科学第15版. pp 203-208, 2019, 医学書院
59. 安藤政彦, 小野 稔: 補助人工心臓の実際と将来展望. 循環器内科 2019; 86 (1): 31-37
60. 小野 稔: 心臓移植後の治療. 心不全ケア教本第2版. pp245-251, 2019, メディカルサイエンス・インターナショナル
61. 平田 康隆, 小野 稔: 補助循環・外科療法 心臓移植 (小児) 日本臨床 77巻増刊1 心不全 (中) :456-463,2019.
62. 小野 稔: 心臓血管外科領域この5年の進歩. 内科 2019; 1719-1721; 124
63. 小野 稔: 左心補助人工心臓. In 循環器症候群 (第3版). 日本臨床 pp 77-81, 2019, 日本臨床社
64. 小野 稔: 困難症例に対する植込み型補助人工心臓治療. 先端医療シリーズ 50 循環器疾患の最新治療. pp 213-217, 2019, 先端医療技術研究所
65. 小野 稔: 植込型VAD治療の社会基盤. 必携!在宅VAD管理. pp27-32, 2019. はる書房
66. 福嶋 教偉, 小野 稔, 斎木 佳克, 日本心臓移植研究会: 日本における心臓移植報告(2019年). 移植 2019; 54巻2-3号; 97-104
67. 小野 稔: 小児用補助人工心臓Berlin Heart EXCOR. 心臓血管外科手術エクセレンス 3: 冠動脈疾患の手術. pp 217-223, 2020, 中山書店
68. 小野 稔: 心移植_臓器移植の現状と展望. 日外会誌 2020: 158-163; 121 (2)
2. 学会発表
1. 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). 37th Annual Meeting and Scientific Sessions of International Society for Heart and Lung Transplantation. April, 2017, San Diego, USA
2. 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. 37th Annual Meeting and Scientific Sessions of International Society for Heart and Lung Transplantation. April, 2017, San Diego, USA
3. 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. 37th Annual Meeting and Scientific Sessions of International Society for Heart and Lung Transplantation. April, 2017, San Diego, USA
4. 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. 37th Annual Meeting and Scientific Sessions of International Society for Heart and Lung Transplantation. April, 2017, San Diego, USA
5. 小野 稔: 補助人工心臓の使い方. 医学のあゆみ Annual Meeting and Scientific Sessions of International Society for Heart and Lung Transplantation. April, 2017, San Diego, USA
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Ono M: Analytic reports from J-MACS: Focusing on the differences from the results of other VAD registries. 44th Annual Meeting of European Society for Artificial Organs and 7th Congress of International Federation of Artificial Organs. Sep 2017, Vienna, Austria
11. 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
12. 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
13. T. Ko, E. Amiya, K. Fujita, M. Hatano, Y. Hosoya, I. Komuro, H. Maki, D. Nitta, S. Nomura, M. Ono, M. Tsuji: Quantification of DNA Damage in Heart Tissue as a Novel Prediction Tool for Therapeutic Prognosis. ISHLT 38th Annual Meeting and Scientific Sessions. Apr 2018, Nice, France
14. K. Okamura, K. Nawata, M. Kimura, O. Kinoshita, A. Masuzawa, H. Yamauchi, Y. Hirata, Y. Owada, Y. Oshiro, H. Okamoto, N. Ohkohchi and M. Ono: The Prevalence of Hepatitis E Virus Infections and Ribavirin Therapy in Heart Transplant Recipients. ISHLT 38th Annual Meeting and Scientific Sessions. Apr 2018, Nice, France
15. M. Ono, N. Fukushima, Y. Hirata, H. Ichikawa, Y. Kaneko, K. Sakamoto, Y. Sawa, T. Suzuki: Long-term Results of Berlin Heart EXCOR Pediatric Implantation in Japan. ISHLT 38th Annual Meeting and Scientific Sessions. Apr 2018, Nice, France
16. N. Kato, M. Endo, M. Hatano, T. Jaarsma, Y. Kagami, K. Kinugawa, M. Nemoto, M. Ono: Changes in Sexual Activity Among Patients Supported With an Implantable Left Ventricular Assist Device in Japan. ISHLT 38th Annual Meeting and Scientific Sessions. Apr 2018, Nice, France

17. D. Nitta, K. Kinugawa, J. Yokota, M. Endo, M. Tsuji, A. Saito, S. Minatsuki, E. Amiya, M. Hatano a aque Volume of Cardiac Allograft Vasculopathy Aft ting of International Society for Heart and Lung Tr ansplantation. April 2018, Nice, France
18. 小野 稔：植込み型補助人工心臓の広がり。第118回 日本外科学会。2018年4月 東京
19. 高岡 哲弘、平田 康隆、益澤 明広、近藤 良一、小野 稔：小児重症心不全に対する LVAD および心臓移植 の経験。第118回日本外科学会。2018年4月 東京
20. 高岡 哲弘、平田 康隆、益澤 明弘、近藤 良一、柴田 深雪、森山 禎之、小野 稔：小児用の拡張型心筋症に対するLVAD使用と心臓移植の経験。第4回日本心筋症研究会。2018年6月 奈良
21. 縄田 寛、木下 修、木村 光利、山内 治雄、嶋田 正吾、峯岸 祥人、波多野 将、網谷 英介、新田 大介、平田 康隆、小室 一成、小野 稔：来るDT時代における植込み型補助人工心臓の治療ターゲット。第66回日本心臓病学会学術集会。2018年9月 大阪
22. 嶋田 正吾、縄田 寛、木下 修、山内 治雄、峯岸 祥人、小前 兵衛、星野 康弘、木村 光利、小野 稔：当院で経験したHeartMate IIドライブレイン断線症例の解析とその予防策についての検討。第71回日本胸部外科学会定期学術集会。2018年10月 東京
23. 星野 康弘、木下 修、山内 治雄、峯岸 祥人、縄田 寛、嶋田 正吾、小前 兵衛、木村 光利、小野 稔：体外式補助人工心臓を使用したBridge to Bridge strategyと植込み型補助人工心臓治療に関する検討。第71回日本胸部外科学会定期学術集会。2018年10月 東京
24. 木村 光利、縄田 寛、木下 修、山内 治雄、嶋田 正吾、峯岸 祥人、小前 兵衛、星野 康弘、小野 稔：東大病院における植込み型LVADの臨床成績。第71回日本胸部外科学会定期学術集会。2018年10月 東京
25. 縄田 寛、木下 修、木村 光利、嶋田 正吾、峯岸 祥人、小前 兵衛、山内 治雄、星野 康弘、波多野 将、網谷 英介、牧 尚孝、遠藤 美代子、今井 博子、根本 真理子、小室 一成、小野 稔：植込み型補助人工心臓待機時代における心臓移植について。第54回日本移植学会総会。2018年10月 東京
26. 井戸田佳史、岡本 俊宏、新井川 弘道、Kamal Ayyat, Julie Plescia, 小野 稔, McCurry Kenneth：脳死後の可逆性ドナー心機能障害が心移植後成績に与える影響について-米国、Cleveland Clinicからの報告-。第54回日本移植学会総会。2018年10月 東京
27. 小野 稔、縄田 寛、木下 修、波多野 将、網谷 英介、小室 一成：心臓移植におけるマージナルドナーへの挑戦。第54回日本移植学会総会。2018年10月 東京
28. 縄田 寛、木下 修、木村光利、山内治雄、波多野 将、網谷英介、遠藤美代子、柏 公一、小室 一成、小野 稔：外科医から見たDestination Therapyの展望-LVAD implantation in DCM children. 第22回日本心不全学会学術集。2018年10月 東京
29. 齊藤暁人、網谷英介、波多野 将、武城千恵、辻 正樹、新田大介、牧 尚孝、細谷弓子、縄田 寛、木下 修、木村光利、遠藤美代子、根本真理子、小野 稔：The Presence of Microchannel in Optical Coherence Tomography is Associated With the Pler Heart Transplantation. 38th Annual Scientific Meeting of International Society for Heart and Lung Transplantation. April 2018, Nice, France
30. 武城 千恵、網谷 英介、波多野 将、辻 正樹、牧 尚孝、細谷 弓子、縄田 寛、木下 修、小野 稔、小室 一成：心臓移植後の悪性腫瘍の新規発症についての検討。第37回日本心臓移植研究会学術集会。2018年10月 東京
31. 小野 稔：わが国における心臓移植の現状と将来展望。第110回ACCP日本部会教育講演。2018年10月 東京
32. Nomura S, Tobita T, Fujita T, Morita H, Hatano M, Ono M, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I: Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. 26th Annual Meeting of the International Society for Mechanical Circulatory Support. Tokyo, Nov, 2018
33. Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Yamauchi H, Shimada S, Minegishi S, Komae H, Hoshino Y, Hatanomura M, Amiya E, Ono M: Implantable ventricular assist device for patients younger than 18 years. 26th Annual Meeting of the International Society for Mechanical Circulatory Support . Tokyo, Nov, 2018
34. Itoda Y, Kimura M, Kinoshita O, Yamauchi H, Nawata K, Ono M: Total Replacement of Implantable Left Ventricular Assist Device for Pump Pocket/Device Infection. ISHLT 39th Annual Meeting and Scientific Sessions. April 2019, Orlando, USA
35. Hata H, Toda K, Saiki Y, Ono M, Shiose A, Yoshiooka D, Sawa Y: Impact of Concomitant Valve Surgery at the Time of HeartMate II Implantation; Japanese Multicenter Study. ISHLT 39th Annual Meeting and Scientific Sessions. April 2019, Orlando, USA
36. Imamura T, Nguyen A, Nitta D, Fujino T, Holzhauser T, Rodgers D, Kalantari S, Smith B, Raikhelkar J, Narang N, Chung B, Ebong I, Juricek C, Combs P, Onsager D, Song T, Ota T, Jeevanandam V, Kim G, Sayer G, Ono M, Uriel N: Comorbidities and Biomarkers Vary between United States and Japanese LVAD Patients. ISHLT 39th Annual Meeting and Scientific Sessions. April 2019, Orlando, USA
37. Ono M, Nawata K, Kinoshita O, Shimada S, Ando M, Inoue T, Amiya E, Hatano M, Komuro I: Continuous-flow ventricular assist device to small left ventricle: Is it nightmare? Heart Failure & World Congress on Acute Heart Failure 2019. May 2019, Athens, Greece
38. 井上堯文、木下 修、縄田 寛、星野康弘、小前兵衛、井戸田佳史、安藤政彦、嶋田正吾、木村光利、山内治雄、小野 稔：虚血性および非虚血性心筋症に対する植込み型補助人工心臓の予後に関する比較検討。第24回日本冠動脈外科学会口演。2019年7月 金沢
39. 小野 稔：わが国における植込み型補助人工心臓の成績。第5回日本心筋症研究会シンポジウム。2019年7月 札幌
40. Ono M: Joint Session of the Japanese College of Cardiology (JCC) and the American College of Cardiology (ACC). 2019年10月 東京

- ology (ACC) Advanced Heart Failure Management - What's New? Sep 2019, Nagoya, Japan
 icular Dyssynchrony During Continuous-Flow Left V
 ongress. Sept 2019, Hannover, Germany
42. Ono M, Kinoshita O, Yamauchi H, Shimada S, Kimura M, Ando M, Itoda Y, Komae H, Hoshino Y: How can We Avoid Biventricular Support for Continuous-Flow VAD Implantation? The 46th ESAO Congress. Sept 2019, Hannover, Germany
 43. Ono M: Current status of mechanical circulatory support for advanced heart failure in Japan. International Joint Meeting on Cardiovascular Disease. Sept 27, 2019, Mibu
 44. Ono M: How to manage post-transplant graft failure and cardiac dysfunction. 1st Annual Congress of Indian Society for Heart and Lung Transplantation. Oct 1, 2019, New Delhi, India
 45. Ono M: Japanese Experience of Heart Transplantation and LVADs. 1st Annual Congress of Indian Society for Heart and Lung Transplantation. Oct 2, 2019, New Delhi, India
 46. 木下 修、木村光利、安藤政彦、嶋田正吾、山内治雄、牧 尚孝、石田純一、網谷英介、波多野 将、小野 稔: BTT適応で植込型VAD植込み後「結果的DT」となった当院18例の検討. 第38回日本心臓移植研究会学術集会. 2019年10月 広島
 47. 網谷英介、波多野将、木下 修、木村光利、細谷弓子、石田純一、牧 尚孝、嶋田正吾、安藤政彦、辻 正樹、武城千恵、小室一成、小野 稔: 拡大基準ドナーに関するコンセンサスとその対策. 第55回日本移植学会総会. 2019年10月 広島
 48. 辻 正樹、波多野将、武城千恵、牧 尚孝、石田純一、網谷英介、細谷弓子、木下 修、小室一成、小野 稔: 当院における心移植後冠動脈病変とその長期予後の検討. 第55回日本移植学会総会. 2019年10月 広島
 49. 武城千恵、網谷英介、波多野将、石田純一、牧 尚孝、辻 正樹、細谷弓子、遠藤美代子、今井博子、加賀美幸江、木下 修、木村光利、小野 稔、小室一成: 心臓移植後悪性腫瘍のリスク因子とスクリーニング法の検討. 第55回日本移植学会総会. 2019年10月 広島
 50. 白石泰之、網谷英介、波多野将、勝木俊臣、武城千恵、辻 正樹、牧 尚孝、石田純一、細谷弓子、遠藤美代子、木村光利、木下 修、小野 稔、小室一成: カルシニューリン阻害薬の心移植後腎機能へ与える影響: タクロリムスとシクロスポリンの比較. 第55回日本移植学会総会. 2019年10月 広島
 51. 天尾理恵、平田康隆、進藤考洋、遠藤美代子、小野 稔、篠田裕介、芳賀信彦: 小児心臓移植患者の家族へのアンケート調査 ~移植前後の実態調査~. 第55回日本移植学会総会. 2019年10月 広島
 52. Ono M: Analytic reports from J-MACS: Recent report based on 1000 implants. 27th Annual Meeting of International Society for Mechanical Circulatory Support. Oct 22, 2019, Bologna, Italy
 53. 平田康隆、小野 稔: 小児重症心不全に対する補助循環治療 (EXCOR) の経験. 第72回日本胸部外科学会定期学術集会. 2019年11月 京都
 54. 小野 稔、木下 修、山内治雄、嶋田正吾、安藤政彦、井戸田佳史、小前兵衛、星野康弘、井上堯文: 植込み型補助人工心臓治療の現状と将来展望. 日本胸部外科学会定期学術集会. 2019年11月 京都
 41. Shimamura J, Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Inatomi A, Nishimura T, Ono M, Tasumi E: Interventricular Assist Device Support. The 46th ESAO C
 55. 井戸田佳史、木下 修、山内治雄、嶋田正吾、安藤政彦、小前兵衛、星野康弘、井上堯文、小野 稔: 重症両心不全に対するMCS治療の成績. 日本胸部外科学会定期学術集会. 2019年11月 京都
 56. 天尾理恵、山口正貴、藤堂太右、柏 公一、木下 修、木村光利、遠藤美代子、篠田裕介、小野 稔、芳賀信彦: 植込型補助人工心臓装着術後周術期の認知機能に關与する因子の検討. 第57回日本人工臓器学会大会. 2019年11月 大阪
 57. Tsuji M, Amiya E, Maki H, Ishida J, Hatano M, Kinoshita O, Ono M, Komuro I: Carbon monoxide diffusing capacity predicts cardiac readmission in patients undergoing left ventricular assist device implantation in Japan. 8th Meeting of International Federation of Artificial Organs. Nov 2019, Osaka
 58. 安藤政彦、井上堯文、星野康弘、小前兵衛、井戸田佳史、嶋田正吾、木村光利、木下 修、山内治雄、小野 稔: 遠隔期重症右心不全に対する今後の治療戦略を考える. 第25回日本臨床補助人工心臓研究会学術集会. 2019年11月 大阪
 59. 堂本裕加子、大出晃士、永島良樹、木下修、阿部浩幸、牛久哲男、小野稔、上田泰己、深山正久: Proteomic analysis of the failing human heart after left ventricular assist device support. 第41回心筋生検研究会. 2019年12月 京都

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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 福田 恵一（慶應義塾大学医学部・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

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各種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、2006年から急性心不全で入院した患者を全例で前向き登録を継続している West Tokyo Heart Failure (WET-HF; 東京都都内・近郊6施設) レジストリーのデータを用いて、その患者背景の把握および中長期的な臨床転帰の追跡、ならびに海外で開発された①長期的な死亡予測モデル (MAGGIC score, Seattle Heart Failure Model [SHFM])、②心臓突然死予測モデル (Seattle Proportional Risk Model [SPRM]) の本邦の患者集団での外的妥当性を検証した。

B. 研究方法

我々の研究では、心不全患者の代表的なリスク予測システムである MAGGIC score、SHFM、および SPRM の精度を評価した。それぞれのモデルに含まれる項目は以下の通りである。

- MAGGIC score : 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、 β 遮断薬および ACEI/ARB の内服の有無
- SHFM : 年齢、性別、左室駆出率、NYHA 機能分類、収縮期血圧、血中ヘモグロビン値、リンパ球%、尿酸値、総コレステロール値、血中ナトリウム値、利尿薬投与量 (フロセミド等量換算)、ACEI・ARB・ β 遮断薬・抗アルドステロン拮抗薬・スタチンおよびアロプリノール内服の有無、デバイス治療 (ICD・CRT-P・CRT-D) の有無
- SPRM : 年齢、性別、左室駆出率、NYHA 機能分類、BMI、ジギタリス使用、糖尿病高血圧、腎機能障害、低ナトリウム血症の有無

それぞれの項目に関して日本人心不全患者における頻度をまず集計し、その後、具体的に各々のリスクモデルでの予測イベント発症率を算出した。リスクモデルの妥当性は C 統計量、 R^2 値、Hosmer-Lemeshow 値、visual plotting で評価した。退院後 F/U 期間の中央値は 2 年間で、MAGGIC と SHFM のエンドポイントは退

院後死亡、SPRM のエンドポイントは退院後の心臓突然死とした。

(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 年以降、WET-HF レジストリーに登録された患者 (2017 年 12 月時点で 4000 例) を対象とした。女性は全体の 4 割を占め、年齢の中央値は 77 歳 (四分位, 67-84 歳) であった。入院時の収縮期血圧 (中央値 137 [118-160] mmHg)、心拍数 (中央値 90 [73-111] bpm)、左室駆出率 (LVEF, 中央値 45 [31-58] %) は欧米のコホート研究と大きな相違は認められなかった。入院時の BNP と NT-proBNP 値の中央値はそれぞれ 713 (四分位, 371-1283) pg/ml および 3930 (四分位, 1959-8817) pg/ml であった。院内死亡率は 4.1% であり、入院日数の中央値は 14 (四分位, 9-22) 日であった。また入院時を起点した 1 年全死亡率は 18.6%、1 年心不全再入院率は 27.1% であった。

次に、各種心不全リスクモデルについて、それぞれ精度を検証した (詳細は以下を参照)。

- MAGGIC score : C 統計量 0.71
- SHFM : C 統計量 0.72 (0.75 for EF \leq 40%, 0.69 for EF>40%)
- SPRM : C 統計量 0.63 (0.65 for EF<35%, 0.61 for EF 35-50%, 0.53 for EF>50%)

SHFM においては、HF \geq EF 患者で死亡率を一貫して低く予測する傾向があり、intercept recalibration の手法を用いることでモデルの適合を日本人患者集団用に改善させることが可能であった。また BNP 値を従来の 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)。上記 3 モデルはいずれも本邦の患者集団においても良好な適合性が確認された。

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、あるいは心臓突然死予防のための植込み型除細動器) 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。

従来のMAGGIC scoreにBNP値を追加したことで精度がかなり向上したことは、BNP値がこうしたGlobalなリスク評価に応用できることも、わが国のデータベースからの貢献を示すものである。BNPはわが国で開発されたバイオマーカーであり、心不全に対する診断能が非常に高いことが知られるが、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は画期的である。ただ注意すべき点もあり、例えばBNP値は腎機能やBMIなど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る。

SHFMにおいては、HF_rEFとHF_pEFで分けて、その精度を検証できたことも重要である。HF_pEFにおいては、現在有効な治療法が確立されていないが、これらリスクモデルを用いたクラスタリングなどで、HF_pEFに有用性が期待される治療法の検証することができると考えられる。

我が国においては、欧米諸国に比して、心臓突然死の頻度が少ないことがこれまでに報告されているが、実際に当コホートでの心臓突然死の発症頻度も同様であった。ICD植込みの数が本邦では海外に比して少ないが、しかしながら、当研究においてSPRMで予測される心臓突然死リスクが高い患者では(LVEF<35%の患者の37%)、ICD植え込みのメリットが示唆され、それは基礎心疾患の違いとは関連がなかった。ICDは負の側面として、不適切作動はまれではなく、QoLを低下させ、死亡率も上昇させることが知られている。また、デバイスに関連した感染症の問題、さらにICD自体およびこれら合併症にかかるコストも避けては通れない課題である。突然死リスクの詳細な評価は、これらの問題を解決するための重要な要素であり、本研究結果の臨床使用も今後期待される。

E. 結論

本邦の心不全患者の背景や治療内容には、欧米諸国と細かな違いは存在するが、基本的には共通している部分が多いと考えられる。海外で開発されたリスクモデルは本邦で使用可能か不明なものも多いが、MAGGIC・SHFM・SPRMは本邦の心不全患者でも十分に臨床応用が可能な精度であると判断する。しかしながら、その精度にはまだまだ改善すべき点があり、今後は日本人心不全患者データをもとにした独自のリスク評価システムの構築が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 学会発表

1. 論文発表

- ① Fukuoka R, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Sawano M, Abe T, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Fukuda K, Shadman R, Dardas TF, Levy WC,

Yoshikawa T. Prediction of sudden cardiac death in Japanese heart failure patients: international validation of the Seattle Proportional Risk Model. *Europace* 2020;22:588-597.

- ② Iwakami N, Nagai T, Furukawa T, Tajika A, Onishi A, Nishimura K, Ogata S, Nakai M, Takegami M, Nakano H, Kawasaki Y, Alba AC, Guyatt GH, Shiraishi Y, Kohsaka S, Kohno T, Goda A, Mizuno A, Yoshikawa T, Anzai T; investigators for the WET-NaDEF Collaboration Project. Optimal Sampling in Derivation Studies Was Associated With Improved Discrimination in External Validation for Heart Failure Prognostic Models. *J Clin Epidemiol* 2020;121:71-80.
- ③ Shoji S, Shiraishi Y, Fukuda K, Yoshikawa T, Kohsaka S. Long-Term Outcomes According to Etiology May Alter Under Different Circumstances. *JACC Heart Fail* 2019;8:83-84.
- ④ Sujino Y, Nakano S, Tanno I, Shiraishi Y, Goda A, Mizuno A, Nagatomo Y, Kohno T, Muramatsu T, Nishimura S, Kohsaka S, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Clinical implication of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in heart failure and their association with haemoconcentration. *ESC Heart Fail* 2019;6:1274-1282.
- ⑤ Moriyama H, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Fukuoka R, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Length of hospital stay and its impact on subsequent early readmission in patients with acute heart failure: a report from the WET-HF Registry. *Heart Vessels* 2019;34(11):1777-1788.
- ⑥ Takei M, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Nagatomo Y, Mizuno A, Suzino Y, Kohno T, Fukuda K, Yoshikawa T. Heart Failure With Midrange Ejection Fraction in Patients Admitted for Acute Decompensation: A Report from the Japanese Multicenter Registry. *J Card Fail* 2019;25(8):666-673.
- ⑦ Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Prognostic Impact of Previous Hospitalization in Acute Heart Failure Patients. *Circ J* 2019;83:1261-1268.
- ⑧ Shoji S, Shiraishi Y, Sawano M, Katsumata Y, Yuasa S, Kohno T, Fukuda K, Spertus JA, Kohsaka S. Discrepancy between patient-reported quality of life and the prognostic assessment of Japanese patients hospitalized with acute heart failure. *Heart Vessels* 2019;34(9):1464-1470.
- ⑨ Higuchi S, Kohsaka S, Shiraishi Y, Katsuki T, Nagatomo Y, Mizuno A, Sujino Y, Kohno T, Goda A, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure (WET-HF) Registry Investigators. Association of enin-angiotensin system inhibitors with long-term outcomes in patients with systolic heart failure and moderate-to-severe kidney function impairment. *Eur J Intern Med* 2019;62:58-66.
- ⑩ Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, Takano T, Kitai T, Yoshikawa T, Matsue Y. 9-Year Trend in the

Management of Acute Heart Failure in Japan: A Report From the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008687.

- ⑪ Nagai T, Sundaram V, Rothnie K, Quint JK, Shoaib A, Shiraishi Y, Kohsaka S, Piper S, McDonagh TA, Hardman SMC, Goda A, Mizuno A, Kohno T, Rigby AS, Yoshikawa T, Clark AL, Anzai T, Cleland JGF. Mortality after admission for heart failure in the UK compared with Japan. *Open Heart* 2018;5:e000811.
- ⑫ Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Nagatomo Y, Sujino Y, Fukuoka R, Sawano M, Kohno T, Fukuda K, Anzai T, Shadman R, Dardas T, Levy WC, Yoshikawa T. Validation and Recalibration of Seattle Heart Failure Model in Japanese Acute Heart Failure Patients. *J Card Fail* 2019;25:561-567.
- ⑬ Nagai T, Sundaram V, Shoaib A, Shiraishi Y, Kohsaka S, Rothnie KJ, Piper S, McDonagh TA, Hardman SMC, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Rigby AS, Quint JK, Yoshikawa T, Clark AL, Anzai T, Cleland JGF. Validation of U.S. mortality prediction models for hospitalized heart failure in the United Kingdom and Japan. *Eur J Heart Fail* 2018;20(8):1179-1190.
- ⑭ Shiraishi Y, Nagai T, Kohsaka S, Goda A, Nagatomo Y, Mizuno A, Kohno T, Rigby A, Fukuda K, Yoshikawa T, Clark AL, Cleland JGF. Outcome of hospitalised heart failure in Japan and the United Kingdom stratified by plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Clin Res Cardiol* 2018;107(12):1103-1110.
- ⑮ Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Nagatomo Y, Kohno T, Anzai T, Fukuda K, Yoshikawa T. Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides. *ESC Heart Fail* 2018;5(4):610-619.
- ⑯ Kimura M, Kohno T, Yoshikawa T. Early versus late readmission during the vulnerable phase following hospitalization for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1165-1166.
- ⑰ Yamazoe M, Mizuno A, Kohsaka S, Shiraishi Y, Kohno T, Goda A, Higuchi S, Yagawa M, Nagatomo Y, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. 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;71(6):550-556.
- ⑱ Hamatani Y, Nagai T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nakai M, Nishimura K, Kohno T, Nagatomo Y, Asaumi Y, Goda A, Mizuno A, Yasuda S, Ogawa H, Yoshikawa T, Anzai T; Investigators for the WET-NaDEF Collaboration Project. Long-term prognostic Significance of Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level in Patients With Acute Heart Failure With Reduced, Mid-Range, and Preserved Ejection Fractions. *Am J Cardiol* 2018;121(6):731-738.
- ⑲ Yagawa M, Nagatomo Y, Izumi Y, Mahara K, Tomoike H, Shiraishi Y, Kohno T, Mizuno A, Goda A, Kohsaka S, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure

(WET-HF) Registry Collaborative Group. Effect of Obesity on the Prognostic Impact of Atrial Fibrillation in heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ J* 2017;81(7):966-973.

- ⑳ 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;235:162-168.

2. 学会発表

- ① Yukino M, Nagatomo Y, Goda A, Sujino Y, Mizuno A, Kohno T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Yoshikawa T. Use of non-invasive positive pressure ventilation is associated with worse short-term outcome after discharge for elderly patients with acute decompensated heart failure. 欧州心不全学会, May 25-28, 2019, Athens, Greece
- ② Nagatomo Y. HFpEFの疾患プロセスにおける左室リモデリングとは. シンポジウム. 第67回日本心臓病学会学術集会, Sep 13-15, 名古屋, 日本.
- ③ Komeda M, Higuchi S, Kohsaka S, Shiraishi S, Katsuki T, Nagatomo Y, Mizuno A, Sujino Y, Kohno T, Goda A, Yoshikawa T. Association of renin-angiotensin system inhibitors with long-term outcomes in patients admitted with systolic heart failure and moderate-to-severe kidney function impairment: a report from multicenter Japanese acute heart failure registry (WET-HF). 第66回日本心臓病学会学術集会, Sep 9, 2018, 大阪, 日本.
- ④ Ono M, Mizuno A, Kohsaka S, Fukuoka R, Shiraishi Y, Kohno T, Nagatomo Y, Goda A, Sujino Y, Komiyama N, Yoshikawa T. The Prognostic Impact of Geriatric Nutritional Risk Index at Discharge in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. 第66回日本心臓病学会学術集会, Sep 9, 2018, 大阪, 日本.
- ⑤ Sujino Y, Nakano S, Tanno J, Kanda S, Shiraishi Y, Goda A, Mizuno A, Ono M, Nagatomo Y, Kohno T, Muramatsu T, Kohsaka S, Yoshikawa T. Hemoconcentration-dependent predictive value of blood urea nitrogen/creatinine ratio at time of discharge in patients with acute decompensated heart failure. 第66回日本心臓病学会学術集会, Sep 9, 2018, 大阪, 日本.
- ⑥ Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Yoshikawa T. Guideline-Based Medical Therapy and its Prognostic Impact in Elderly Patients Admitted with Acute Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. シンポジウム. 第83回日本循環器学会学術集会, Mar 29, 2019, 横浜, 日本.
- ⑦ Fukuoka R, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Sawano M, Abe T, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Fukuda K, Shadman R, Dardas T, Levy WC, Yoshikawa T. Incidence and Prediction of Sudden Cardiac Death among Heart Failure Patients: Collaboration Study of WET-HF Registry and University of Washington. Late Breaking Clinical Study.

第83回日本循環器学会学術集会, Mar 29, 2019, 横浜, 日本.

- ⑧ Shiraishi Y, Kohsaka S, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M, Fukuda K. Prehospital Evaluation and Management in Patients with Acute Heart Failure. Round Table Discussion. 第83回日本循環器学会学術集会, Mar 29, 2019, 横浜, 日本.
- ⑨ 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 f

rom 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)

- 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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

吉村 道博（東京慈恵会医科大学医学部・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

本研究は心不全の病態を内分泌代謝学的に様々な角度から解析することを目的としている。心臓はホルモン臓器であり、特にB型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は心室から分泌される活性ペプチドであり、その血漿中濃度は心不全の程度を表す。BNPを用いることで心不全の病態解析は著しく向上すると期待される。まず、心臓の形態(収縮期と拡張期の左室の大きさ)とBNP値の関係、次に、危険因子としての可能性が示唆されているが未だ十分な解析が進んでいない尿酸値と心収縮能およびBNP値との関係を検討した。最後に、循環器疾患における酸化ストレスについて検討をした。

B. 研究方法

研究対象は当院に入院して心臓カテーテル検査を受けた症例群である。臨床情報・血行動態指標・生化学的指標を用いた膨大なデータベースを構築して解析を行った。解析手法は、単回帰分析、重回帰分析の他、共分散構造分析を用いた。共分散構造分析では臨床経験に基づいたパス図を考案するところから始まり、さらにはベイズ推定を用いた解析も加えた。

C. 研究結果

心臓カテーテル検査の際に得られた血行動態指標と心機能およびBNP値の関係性を検討した。本研究では、まずFrank-Starlingの法則をパス図にて表すことに成功した。さらにBNP値を心負荷の指標とした場合、左室収縮末期係数は大きいほどBNP値は高値を示し、心負荷が大きくなることが明確になった。一方で、左室拡張末期係数は大きい程、BNP値は低くなり、心負担は小さくなることが初めて示された。次に、心機能と尿酸値について検討した。高尿酸値は左室収縮率と負の関係が示された。一方で、尿酸の心負荷への影響をBNP値でみた場合、痩せた高齢女性では尿酸の悪影響をBNP値は鋭敏に反映するが、肥満の若い男性ではその関係性は認めなかった。高尿酸血症の影響はBNP値よりも左室駆出率が良く反映されることが判明した。最後に、循環器疾患では酸化ストレスと耐糖尿障害が重要な因子として挙げられることが多い。そこで脂質酸化に注目して糖代謝の影響を検討した。その結果、高血糖は高インスリンよりも脂質酸化(MDA-LDL値)と強い関係があることが示された。

(倫理面への配慮)

研究対象者は、通常の入院で検査を受けた症例であり、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。

D. 考察

Frank-Starlingの法則の通り、心室の収縮期と拡張期が心拍出量に直接影響を与えるが、BNP値を心負荷の指標と考えた場合、心室は拡張期に拡大するほど心負荷は小さくなることが示唆された。次に、尿酸と左室収縮能との深い関係が示された。高尿酸血症の心不全における重要性が示唆された。最後に、脂質酸化と高血糖の強い関係性が示された。

E. 結論

循環器疾患研究は、血行動態とともに内分泌代謝学的な諸因子も用いて、さらにコンピューター技術を活用することでその病態を深く探索できると思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Oki Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Inoue Y, Morimoto S, Tanaka T, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M. High Serum Uric Acid is Highly Associated with a Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Rather than Increased Plasma B-type Natriuretic Peptide in Patients with Cardiovascular Diseases. *Sci Rep.* 2019 Jan;24;9(1):682.
3. Yamada T, Ogawa K, Tanaka TD, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. Increase in oxidized low-density lipoprotein level according to hyperglycemia in patients with cardiovascular disease: A study by structure equation modeling. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Mar;161:108036.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 磯部 光章（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・非常勤講師）

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の発現量が増加していたこと(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ー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。RNAシーケンスにおいて患者群のエクソソームで増加していたmiRNAについてはReal-time RT-PCRを用いてその発現を確認した。さらにマクロファージ細胞株RAW264.7をリポ多糖とコンカナバリンAで刺激し類上皮細胞肉芽腫モデル(Yanagishita T et al., *Arch Dermatol Res.* 2007)を作製し、上記のmiRNAの発現をリアルタイムRT-PCRで調べた。(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

RNAシーケンスにより患者群で増加していた3種類のmiRNAを候補として選出した。これらのmiRNAの発現量をReal-time RT-PCRで確認したところ、いずれのmiRNAの発現も患者群の血清エクソソームで有意に増加していた。さらにそのうち2種類のmiRNAについては患者由来エクソソームに加えて類上皮細胞肉芽腫モデルにおいても有意な発現の増加が確認された。本研究により、特定のエクソソームmiRNAが心サルコイドーシスのバイオマーカーとして有用である可能性が示された。

D. 考察

上述の通り、心サルコイドーシスのバイオマーカーになり得る2種類のmiRNAの存在が確認された。miRNAは遺伝子の発現調節に関与するため、疾患の発症機序を解明する手がかりとなるかもしれない。そのため、今回識別された2種類のmiRNAの病態に及ぼす作用についても将来的に明らかにしていく計画である。

E. 結論

心サルコイドーシスの核酸バイオマーカー候補として2種類のmiRNAを見出した。今後はこれらの候補が心サルコイドーシスの診断や治療の標的分子として本当に

有用かどうかについて検討していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

- ① Isobe M: The Heart Failure “Pandemic” in Japan: Reconstruction of Health Care System in the Highly Aged Society. **JMA J** 2019;2(2):103-112.
- ② Endo J, Sano M, Izumiya Y, Tsujita K, Nakamura K, Tahara N, Kuwahara K, Inomata T, Ueda M, Sekijima Y, Ando Y, Tsutsui H, Isobe M, Fukuda K: A statement for the appropriate administration of tafamidis in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. **Circ J** 84: 15-17, 2019
- ③ Komuro I, Kaneko H, Morita H, Isobe M, Nakayama H, Minematsu K, Yamaguchi T, Yazaki Y: Nationwide Actions against Heart Failure Pandemic in Japan-What should we do from academia?-. **Circ J** 83(9):1819-1821, 2019
- ④ Nakayama H, Minematsu K, Yamaguchi T, miyamoto T, komuro I, Yazaki Y: Stroke and Cardiovascular Disease Control Act was approved in Japan: Comprehensive nationwide approach for prevention, treatment and patients support. **Int J Stroke** 15(1):7-8, 2020.
- ⑤ Kamiya K, Yamamoto T, Tsuchihashi- Makaya M, Ikegame T, Takahashi T, Sato Y, Kotooka N, Saito Y, Tsutsui H, Miyata H, Isobe M: Nationwide survey of multidisciplinary care and cardiac rehabilitation for patients with heart failure in Japan –An analysis of the AMED-CHF study- **Circ J** 83:1546-1552, 2019
- ⑥ Komuro J, Nagatomo Y, Mahara, K. Isobe M, Goda A, Sujino Y, Mizuno A, Shiraishi Y, Kohno T, Kohsaka S, Yoshikawa T: Clinical Scenario Classification for Characterization and Outcome Prediction of Acute Decompensated Heart Failure under Contemporary Phenotyping. **Circ Rep** 1(4):162-170, 2019
- ⑦ Kitagawa T, Hidaka T, Naka M, Isobe M, Kihara Y; Current Medical and Social Conditions and Outcomes of Hospitalized Heart Failure Patients: Design and Baseline Information of the Cohort Study in Hiroshima. **Circ Rep** 1: 112–117, 2019.
- ⑧ Nunoda S, Sasaoka T, Sakata Y, Ono M, Sawa Y, Isobe M: Survival of Heart Transplant Candidates in Japan. **Circ J** 83(3): 681-383, 2019

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

- ① Ryo Watanabe, Yasuhiro Maejima, Takashi Nakaoka, Tetsuo Sasano, Mitsuaki Isobe, Toshihiro Tanaka. Exploration of novel biomarkers for cardiac sarcoidosis by expression analysis of circulating exosomal microRNAs. The 3rd JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research, Tokyo, 2019.9
- ② 渡邊亮、前嶋康浩、中岡隆志、磯部光章、田中敏博. 血中エクソソーム内包マイクロRNAの発現解析による心サルコイドーシスの新規バイオマーカーの探索. 第5回日本心筋症研究会、札幌、2019年7月

- ③ 磯部光章 AMED 心不全研究について、AMED 心不全磯部班・分担研究「高齢心不全患者の医療・介護負担とリハビリ介入の効果に関する前向き研究」中間成績報告会、新潟、2019
- ④ 磯部光章：脳卒中・循環器病対策基本法制定により何が変わるか 第23回日本心不全学会学術集会 2019年10月、広島国際会議場
- ⑤ 磯部光章 慢性心不全患者に対する多職種介入を伴う外来・在宅心臓リハビリテーションの臨床的効果と医療経済的効果を調べる研究、2018年度6事業合同成果報告会、東京、2019
- ⑥ 磯部光章：2019年学会賞受賞講演 心臓移植医療の質の向上を目指して 第23回日本心不全学会学術集会 広島国際会議場 2019年10月5日

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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 室原豊明（名古屋大学医学系研究科・教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

A. 研究目的

本研究は以下を目的とした。

①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。

②骨格筋由来の生理活性物質であるFollistatin-like 1（FSTL-1）は、心筋虚血動物モデルを用いた最近の研究で、細胞死抑制作用や抗炎症作用を介して心臓保護的に働くことが明らかとなった。そこでわれわれは、FSTL-1濃度が心筋疾患における心負荷や心不全重症度を反映し、心筋疾患の予後に関与するとの仮説を立てた。本研究の目的は、拡張型心筋症患者における血中FSTL-1の動態を把握し、既知の臨床指標や臨床的予後との関連を検討することである。

③先行研究では、左室拡張機能障害（特に左室弛緩障害）が心室の収縮異常に先行することが報告されている。左室弛緩は心臓の前負荷や後負荷に依存せず、アクティブなプロセスであると捉えられており、左室弛緩がさまざまなタイプの心筋症患者の潜在的な心筋障害を反映するとの仮説を立てた。本研究の目的は、特発性拡張型心筋症（DCM）および肥大型心筋症（HCM）患者における左室等容性弛緩能（ $T_{1/2}$ ）と予後との関連を評価することとした。

B. 研究方法

①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Picrosirius Red染色標本を用いてCVFを評価した。

②非虚血性拡張型心筋症(NIDCM)患者10例を対象とした。NIDCMの定義は、①左室駆出率50%未満、②冠動脈造影にて有意狭窄を認めず、③身体所見や心筋生検を含む各種精査により弁膜症や二次性心筋症が否定されたものと定義した。心臓カテーテル検査時に大動脈洞、冠静脈洞、末梢静脈より血液検体を採取し、FSTL-1を計測した。各血中濃度を比較し、既知のバイオマーカーや予後との関連を検討した。主要評価項目としての心イベントは、心臓死および心不全悪化による入院の複合エンドポイントと定義した。

③本研究では、DCM患者145名およびHCM患者116名を対象とした。DCMは、①左室駆出率50%未満かつ左室拡張末期径 >55 mm、②冠動脈造影にて有意狭窄を認めず、③身体所見や心筋生検を含む各種精査により弁膜症や二次性心筋症が否定されたものと定義した。また、HCMは、①左室駆出率50%以上かつ最大左室壁厚15mm以上、②身体所見や心筋生検を含む各種精査により二次性心筋症が否定されたものと定義した。心臓カテーテル検査時にマイクロマノメータ付きピグテールカテーテルを左室内へ留置し、左室内圧測定を行った。得られた圧波形より、圧解析ソフトを用いて左室等容性弛緩能の尺度としての $T_{1/2}$ を測定し、予後との関連を検討した。主要評価項目としての心臓イベントは、心臓死、心室頻拍および心不全悪化による入院の複合エンドポイントとした。
(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

①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 $32 \pm 9\%$ 、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 ($r=0.46$, $p<0.01$)。

②平均年齢は56歳、男性は7例(70%)を占めた。NYHA心機能分類は9例が1度もしくは2度であった。ベースラインの左室駆出率は $32\pm 12\%$ 、BNP値は $403\pm 472\text{pg/mL}$ であった。FSTL-1濃度は、末梢静脈と冠静脈洞では有意な差を認めなかったが、大動脈洞での濃度は有意に低値であった。各部位の濃度とも、推定糸球体濾過量、トロポニンT値、BNP濃度、コレステロール値、高感度CRP濃度と有意な相関を認めなかった。また、左室駆出率、左室拡張および収縮末期径、左房径、左室重量係数とも有意な相関を認めなかった。しかしながら、大動脈洞におけるFSTL-1濃度は、右房圧($r=-0.733$, $p=0.016$)および混合静脈血酸素飽和度($r=-0.729$, $p=0.017$)と有意に相関した。さらに、冠静脈洞と大動脈洞の濃度差は、肺動脈楔入圧($r=-0.775$, $p=0.008$)および右室収縮期血圧($r=-0.661$, $p=0.037$)と有意に相関した。Kaplan-Meier生存分析では、冠静脈洞と大動脈洞の濃度差低値群は高値群よりも心イベントが高率であった (Log-rank, $p=0.036$)。

③DCM患者145名およびHCM患者116名において、左室等容性弛緩能 $T_{1/2}$ を評価した。 $T_{1/2}$ は、マイクロメータ付きピグテールカテーテルを用いて直接測定した。DCM患者およびHCM患者の平均年齢は、それぞれ 52.0 ± 12.0 および 57.1 ± 12.4 歳であった。対象者の95.8%は、NYHA I度もしくはII度に分類された。DCM患者、HCM患者とも、それぞれ $T_{1/2}$ の中央値に基づいて2つのグループに分類し (DCM: $< 41.0\text{ms}$ (DL群) および $\geq 41.0\text{ms}$ (DH群)、HCM: $< 38.5\text{ms}$ (HL群) および $\geq 38.5\text{ms}$ (HH群))、心臓イベント (心臓死、心室頻拍、心不全入院) との関連を検討した。生存分析では、DL群は、DH群に比べ心臓イベントが多く ($p=0.001$)、HH群は、HL群に比べ心臓イベントが多かった ($p=0.028$)。Cox比例ハザード分析では、 $T_{1/2}$ は、DCM、HCMいずれにおいても、心臓イベントの独立した予測因子であった (DCM: ハザード比1.109; $p=0.007$ 、HCM: ハザード比1.062; $p=0.041$)。

D. 考察

①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および病理学的変化を反映していると考え。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。

②本研究では、冠静脈洞と大動脈洞のFSTL-1濃度差は、肺動脈楔入圧すなわち左室拡張末期圧を反映し、NIDCMの予後と関連していた。

虚血モデルマウスにおいて、FSTL-1はAMPKを促進あるいはBMP-4を抑制することで、炎症・アポトーシスを制御することが報告されている。また、FSTL-1は圧負荷による心筋肥大を軽減するように機能することが明らかになっており、FSTL-1は心筋保護的に働くこととされる。本研究では、肺動脈楔入圧の高い患者では、心臓前後でより大きくFSTL-1が減少していることから、左室負荷の強い患者ではより多くのFSTL-1消費を要し、左室圧ストレスに応じてFSTL-1動態すなわち分泌と消費のバランスが変化する可能性が示唆された。

本研究の限界として、(1)単施設・少数での検討であること、(2)心臓前後におけるFSTL-1の濃度変化と血行動態指標の相関を示したのみであり、その因果関係が不明なこと、(3)FSTL-1濃度の変化の機序が不明であることが挙げられる。今後、より多い症例数で再検討を行い、心筋におけるFSTL-1の動態と心筋保護の分子学的メカニズムに関する検討を予定している。

③本研究の対象のほとんどは、NYHA I度もしくはII度に分類される軽症患者であり、追跡期間の平均が4.7年であったことから、心筋症患者の長期予後予測における $T_{1/2}$ の早期測定の有用性が示された意義は大きいものと考えられる。 $T_{1/2}$ の正確な測定には、侵襲的に左室圧を計測する必要がある。先行研究では、組織ドップラー心エコー法によって測定された等容性弛緩時間と心尖部四腔像における僧帽弁逆流ジェットドップラースペクトルにて算出された dp/dt_{\min} が左室弛緩能と相関する可能性が報告されている。またHCMでは、スペックルトラッキング心エコー検査における等容性弛緩期中のstrain rateとpeak early diastolic strain rateが、心臓カテーテル法によって測定された等容性圧減衰曲線の時定数と密接な相関を示すことが示されている。このように、スペックルトラッキング心エコー法を用いることで、左室等容性弛緩能を非侵襲的に推測しうる。心エコー検査は迅速で非侵襲的であり、ベッドサイドで情報を取得できるが、左室拡張機能の直接評価はできない。さらに、これらの心エコー評価値は、前負荷、elastic recoil、収縮期持続時間等の影響を受ける。このため、今後、非侵襲的に $T_{1/2}$ を高精度に計測する方法の開発が求められる。

E. 結論

①Selvester 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。

②FSTL-1動態はNIDCMにおける血行動態を反映し、左室負荷の増加に応じて変化しうる。心臓前後でのFSTL-1濃度の変化は、NIDCMの将来的な心イベント予測に有用である可能性が示唆された。

③拡張型・肥大型の心筋症のタイプに関わらず、左室等容性弛緩機能の尺度としての $T_{1/2}$ は、心臓イベントを予測しう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. 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, 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, Sakaguchi 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
4. Kondo T, Yamada S, Asai C, Okumura T, Tanimura D, Murohara T. Skeletal Muscle Pump Function Is Associated With Exercise Capacity in Patients With Heart Failure. *Circ J.* 82(4) 1033-1040, 2018
5. Sawamura A, Okumura T, Ito M, Ozaki Y, Ohno N, Amano T, Murohara T; CHANGE PUMP Investigators. Prognostic Value of Electrocardiography in Patients With Fulminant Myocarditis Supported by Percutaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-Analysis From the CHANGE PUMP Study. *Circ J.* 82(8) 2089-2095, 2018
6. Yokoi T, Morimoto R, Oishi H, Kato H, Arai Y, Yamaguchi S, Kuwayama T, Haga T, Hiraiwa H, Kondo T, Furusawa K, Fukaya K, Sawamura A, Okumura T, Hirashiki A, Murohara T. Left Ventricular Relaxation Half-Time as a Predictor of Cardiac Events in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy and Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic and/or Diastolic Dysfunction. *Am J Cardiol.* 124(3) 435-441, 2019
7. Sugiura Y, Morimoto R, Aoki S, Yamaguchi S, Haga T, Kuwayama T, Yokoi T, Hiraiwa H, Kondo T, Watanabe N, Kano N, Fukaya K, Sawamura A, Okumura T, Murohara T. Prognostic impact of mitral L-wave in patients with hypertrophic cardiomyopathy without risk factors for sudden cardiac death. *Heart Vessels.* 34(12) 2002-2010, 2019

2. 学会発表

1. Hiraiwa H, Okumura T, Sawamura A, Sugiura Y, Kondo T, Watanabe N, Aoki S, Ichii T, Kano N, Fukaya K, Furusawa K, Morimoto R, Takeshita K, Bando Y, Murohara T.; The Selvester QRS score as a predictor of cardiac events in nonischemic dilated cardiomyopathy. ESC Congress 2017. Barcelona. 2017 Aug. [Abstract No. P712]

2. Okumura T, Kuwayama T, Haga T, Hiraiwa H, Kondo T, Watanabe N, Kano N, Sawamura A, Morimoto R, Murohara T.; 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. Sugiura Y, Okumura T, Yamaguchi S, Kuwayama T, Yokoi T, Haga T, Hiraiwa H, Watanabe N, Kondo T, Kano N, Sawamura A, Morimoto R, Bando YK, Murohara T.; 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]
4. Yokoi T, Morimoto R, Okumura T, Yamaguchi S, Kuwayama T, Hiraiwa H, Haga T, Kondo T, Sugiura Y, Watanabe N, Kano N, Sawamura A, Murohara T.; Tau as a predictor of cardiac events in cardiomyopathy with systolic and/or diastolic dysfunction. ESC Congress 2018. Munich. 2018 Aug. [Abstract No. P6514]
5. Kondo T, Okumura T, Kato H, Oishi H, Arai Y, Yamaguchi S, Yokoi T, Haga T, Hiraiwa H, Sawamura A, Morimoto R, Mutsuga M, Fujimoto K, Usui A, Murohara T.; Comparison with exercise capacity and hemodynamic parameters of right heart catheterization in patients with implantable left ventricular assist device. 第22回日本心不全学会学術集会. 東京. 2018年10月 [Abstract No. YIA-CS1-4]
6. Okumura T, Ohashi K, Sawamura A, Kondo T, Arai Y, Oishi H, Kato H, Kuwayama T, Haga T, Yamaguchi S, Hiraiwa H, Yokoi T, Morimoto R, Shibata R, Ouchi N, Murohara T.; The Association between Serum Follistatin-like 1 Levels and Hemodynamics in Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy: Insight from a Pilot Study. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜. 2019年3月 [Abstract No. OJ19-5]
7. Okumura T, Oishi H, Kondo T, Arai Y, Kato H, Haga T, Yamaguchi S, Yokoi T, Hiraiwa H, Sawamura A, Morimoto R, Murohara T.; Circulating human epididymid protein 4 is a novel prognostic predictor in ambulatory patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. ESC Congress 2019. Paris. 2019年8月 [Abstract No. P6452]
8. Kazama S, Okumura T, Kimura Y, Shibata N, Arai Y, Oishi H, Kato H, Kuwayama T, Yamaguchi S, Kondo T, Hiraiwa H, Morimoto R, Murohara T.; The prognostic Impact of Fibroblast Growth Factor 23 in Ambulatory Patients with Dilated Cardiomyopathy. 第23回日本心不全学会学術集会. 広島. 2019年10月 [Abstract No. O16-5]
9. Oishi H, Okumura T, Ohashi K, Kimura Y, Kazama S, Shibata N, Arai Y, Kato H, Kuwayama T, Yamaguchi S, Kondo T, Hiraiwa H, Morimoto R, Ouchi N, Murohara T.; Transcardiac Gradient of Follistatin-like 1 Predicts Future Cardiac Events in Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. 第23回日本心不全学会学術集会. 広島. 2019年10月 [Abstract No. YIA-CS1-3]

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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 山岸 正和（金沢大学医薬保健域医学系・教授）
研究分担者 藤野 陽（金沢大学医薬保健研究域医学系・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

欧州及び米国ガイドラインでは、非弁膜症性心房細動合併肥大型心筋症患者に対する、抗凝固療法の施行が推奨されている。しかしながら本邦においては、肥大型心筋症が非弁膜症性心房細動患者の血栓塞栓症に与える影響について、未だ明らかにされていない。本研究の目的は、日本人非弁膜症性心房細動患者において、肥大型心筋症の存在が血栓塞栓症発症に及ぼす影響について、検証することである。

B. 研究方法

2,374例の日本人非弁膜症性心房細動患者（男性：1,682例、70.9%、平均年齢：71±10歳）について、後ろ向き観察研究を施行した。各種臨床的危険因子が血栓塞栓症発症に及ぼす影響を、Cox比例ハザードモデルに基づいて評価した。また肥大型心筋症合併を、CHA2DS2スコア及びCHA2DS2-VAScスコアに上乗せすることにより、血栓塞栓症発症予測が改善するかどうかを、検証した。

（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て承認された。

C. 研究結果

2.4年（2.0～3.2年）の観察期間において2,374例中122例に、血栓塞栓症発症が認められた。Cox比例ハザードモデルに基づく解析の結果、CHADS2スコア及びCHA2DS2-VAScスコアによる補正後、肥大型心筋症は血栓塞栓症の発症に有意に関与することが示された。非弁膜症性心房細動に肥大型心筋症を合併した場合、CHADS2スコアが1点、またはCHA2DS2-VAScスコアが0点から1点の患者であっても、有意に血栓塞栓症を合併しやすいことが示された。そして、肥大型心筋症の合併を、CHADS2スコア及びCHA2DS2-VAScスコアに上乗せすることにより、血栓塞栓症の発症予測が改善することも示された。

D. 考察

肥大型心筋症合併非弁膜症性心房細動では、非合併例と比較して左房径が有意に拡大しており、これが血栓塞栓症合併に関連すると考えた。

E. 結論

肥大型心筋症は、非弁膜症性心房細動患者における

血栓塞栓症合併の独立した危険因子であることが示された。CHA2DS2-VAScスコアが2点以上の患者のみならず、0点から1点の患者であっても高率に血栓塞栓症が認められた。以上より、CHA2DS2-VAScスコアが0点から1点であっても、肥大型心筋症合併非弁膜症性心房細動患者については、抗凝固療法を施行することが推奨されると結論づけた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. 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* ; 82: 1139-1148,2018.
2. Tsuda T, Hayashi K, Fujino N, Konno T, Tada H, Nomura A, Tanaka Y, Sakata K, Furusho H, Takamura M, Kawashiri MA, Yamagishi M.; Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Hokuriku-Plus AF Registry Investigators. *Heart Rhythm* 16: 829-837,2019.
3. Hodatsu A, Fujino N, Uyama Y, Tsukamoto O, Imai-Okazaki A, Yamazaki S, Seguchi O, Konno T, Hayashi K, Kawashiri MA, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S, Yamagishi M.; Impact of cardiac myosin light chain kinase gene mutation on development of dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* ; 6: 406-415,2019.

2. 学会発表（ 該当なし）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 木村 剛（京都大学医学研究科・教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

A. 研究目的

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、変異によりエンタ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, Minamino 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. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, Nishiuchi S, Ohno S, Kato K, Yamamoto Y, Doi T, Shizuta S, Onoue K, Yagihara N, Ishikawa T, Watanabe I, Kawakami H, Oginosawa Y, Murakoshi N, Nogami A, Aonuma K, Saito Y, Kimura T, Yasuda S, Makita N, Shimizu W, Horie M,

Kusano K. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry.. *Circ J.* 2018 Oct 25;82(11):2707-2714. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0339. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078822

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, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2017, 2017.8.26-30, Barcelona, Spain, Poster
2. J. Gao, T. Makiyama, S. Ohno, Y. Yamamoto, Y. Wuriyanghai, H. Kohjitani, A. Kashiwa, H. Huang, K. Katou, M. Horie, T. Kimura. Structural Insights into Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-associated RyR2 Mutant Channels using a Three-dimensional In Silico Model. European Society of Cardiology Congress 2019 (ESC2019), 2019.8.31-9.4(9.3), Paris, France, moderated poster
3. Takanori Aizawa, Takeru Makiyama, Hai Huang, Tomohiko Imamura, JingShan Gao, Yimin Wuriyanghai, Takeru Makiyama, Yuta Yamamoto, Hirohiko Kohjitani, Sayako Hirose, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Hai Huang, Wuriyanghai Yimin, Hirohiko Kohjitani, Yuta Yamamoto, Seiko Ohno, Minoru Horie. Patients characteristics of idiopathic ventricular fibrillation carrying SCN5A mutations without Brugada or long QT syndrome. 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHR2019), 2019.11.24-27, Bangkok, Thailand, poster(E) 国外
4. Jingshan Gao, Takeru Makiyama, Seiko Ohno, Yuta Yamamoto, Yimin Wuriyanghai, Hirohiko Kohjitani, Asami Kashiwa, Hai Huang, Kouichi Katou, Minoru Horie, Takeshi Kimura. Structural Insights into Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-associated RyR2 Mutant Channels using a Three-dimensional in Silico Model. 第66回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.25), 横浜, 口頭

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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 坂田 泰史（大阪大学大学院医学系研究科・教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

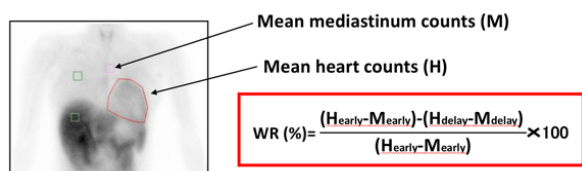
A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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



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

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

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

（倫理面への配慮）

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

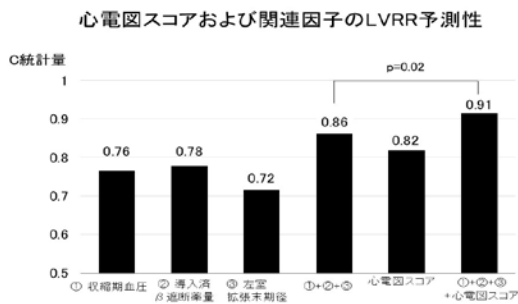
C. 研究結果

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

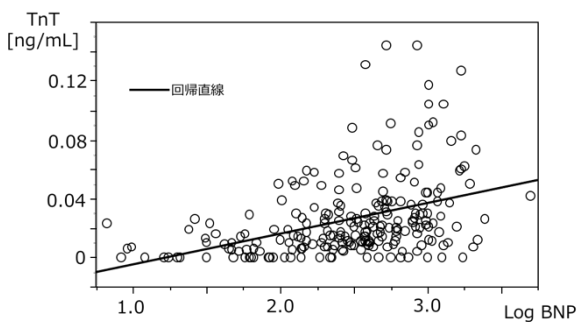
つぎに、心電図所見によるLVRR予測性を検討した。心筋症群は、年齢、body mass indexを一致させた正常の心エコー図所見を有する対照群に比して、QRS時間、QTc時間が長く、P波幅、QRS-T角が大きく、心房細動

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

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



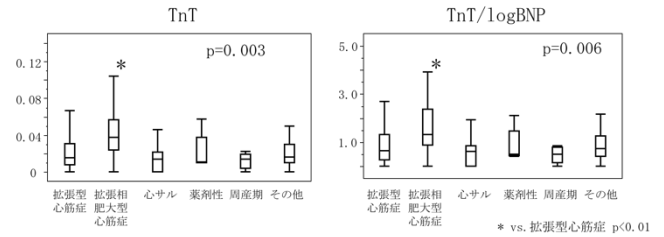
つぎに、TnT値の高値は、予後不良と関連し、さらに、心筋リモデリングとの関連が報告されていることから、TnT値と心筋症の臨床背景因子との関係を検討した。結果、TnT値は、logBNPと正の相関を示し($R^2=0.15$, $p < 0.001$)、血清クレアチニン値、左房径とも単変量および多変量解析にて有意な正の相関を認めたが、Tn遺伝子変異の有無およびサルコメア関連遺伝子変異の有無とは関連性を認めなかった($p=0.56$, $p=0.43$)。



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

異の有無では差を認めなかった。

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



D. 考察

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 北風 政史（国立循環器病研究センター臨床研究開発部・部長）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

後ろ向き観察研究のため、健康危険情報は無い。

G. 学会発表

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

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

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 齋藤能彦（奈良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

①たこつぼ症候群(Tako-Tsubo syndrome; 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契機に発症する疾患で、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(Normal control; NC)群および慢性心不全を呈する拡張型心筋症(Dilated Cardiomyopathy; 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とした。

②二次性心筋症の一つであるFabry病の治療法として酵素補充療法(ERT; Enzyme replacement therapy)が2004年より本邦でも使用可能になった。ERTにより組織に蓄積したグロボトリアオシルセラミド(Gb3)は減少すると報告されており、血管内皮に蓄積したGb3が消退することは報告されている。しかし、今までにERTによる心臓への効果は比較的他臓器に比べ少ないと報告されており、実際にERTが心筋細胞に蓄積したGb3を除去できているのか証明されたものや、心筋細胞内のGb3がどのように変化していくか述べられたレポートはなかった。本研究では、ERTにより心筋細胞内のGb3が実際除去できているのか、電子顕微鏡による超微形態で評価することを目的とした。

B. 研究方法

①奈良県立医科大学付属病院で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(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 (CREB)のリン酸化(pCREB)、および活性酸素種(ROS)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、臨床データと合わせて評価した。

②69歳でERTを開始し74歳で他疾患のため死亡した男性患者剖検心、60歳でERTを開始し2年経過した女性患者および55歳でERTを開始し4年経過した男性患者の心筋生検組織を用い、治療前後の心臓組織の電子顕微鏡による超微形態を観察し、Gb3が形成する心筋細胞内のミエリン小体形態を評価した。

(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または家族によく説明し、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

①TTS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 $64.0 \pm 9.4\%$ 、DCM群 $33.2 \pm 8.9\%$ に対しTTS群 $47.8 \pm 14.0\%$ 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。血清カルシウム濃度にTTS群で 8.9 ± 0.4 mg/dLとNC群 9.4 ± 0.3 mg/dLおよびDCM群 9.2 ± 0.4 mg/dLに比し有意な低値が認められた。一般染色においてTTS群でより過収縮帯が認められた心筋細胞が多く、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つ

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)%, $p<0.001$)。βarrestin2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)%, $p<0.001$)。β-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)%, $p<0.001$)。また、TTS群のうち2例でのみ回復期に心筋生検を施行した。2症例とも急性期に認められたGRK2およびβarrestin2が心筋細胞膜上で陽性に染まる細胞の割合が、回復期には有意に減少していた。また8-OHdGの陽性率も有意に低下していた。

②ERTによりHE染色で観察できる心筋細胞の空胞変性は必ずしも減少していなかったにも関わらず、ERT後の心筋組織電子顕微鏡像では、崩壊過程と考えられる不完全な形状のミエリン小体が多数観察された。このような不完全な形状のミエリン小体は解析した3症例全てで認められた。

D. 考察

①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βarrestin2が有意に上昇し、特に心筋細胞膜表面で陽性に染色される心筋細胞の割合が有意に高値であった。TTSではDCM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TTC発症と関連していることが示された。

②不完全な形状のミエリン小体像はERT前にはほとんど認められておらず、ERT後の組織で多数認められることから、崩壊過程のGb3を観察しているものと考え

られた。

E. 結論

①今回の検討により、たこつぼ症候群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一過性に生じ、生体側のカテコラミン毒性に対する保護作用がたこつぼ症候群の発症機序の一因であることが病理学的に初めて示唆された。

②今回我々は1例の剖検症例および2例の生検症例で心筋組織内のGb3が崩壊していると考えられる像を電子顕微鏡で観察しえた。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

循環器内科 83巻3号 296-303, 2018.

Scientific Reports 8(1):12731, 2018.

Circulation Joournal 83(10):2081, 2019.

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2日 奈良市で開催の第4回日本心筋症研究会

・平成30年9月22日 奈良市で開催のThe 2nd JC S Council Forum on Basic CardioVascular Research

・平成31年3月31日 横浜市で開催の第83回日本循環器学会学術集会

・令和元年10月5日 広島市で開催の第23回日本心不全学会学術集会

・令和元年10月12日 ソウル市で開催のJPAC Fabry Cardiology Expert Panel Meeting

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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 北岡 裕章（高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門・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、心筋症診療ガイドラインの策定を行い、その正しい理解への啓蒙活動と、英文化を行い広く周知することを目的とする。

B. 研究方法

本研究班を校構成されたガイドライン作成班により、ガイドラインを策定し、周知・啓蒙を行う。英文化を行い、広く周知を行う。
（倫理面への配慮）
なし

C. 研究結果

2019年3月に心筋症診療ガイドライン(2018年改定版)を公表した。

D. 考察

心筋症診療ガイドライン(2018年改定版)は、我が国の診療実態に応じた心筋症分類、最近の知見を元にした検査、治療方針を明示した内容となっており、今後の我が国における心筋症診療の質的向上に貢献すると考えられる。引き続き本ガイドラインの周知および英文化を行う。

E. 結論

当初の研究目的を達した。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

Heart View 2019年12月号 特集「心筋症のいまを識る」 新しい心筋症分類と拡張型心筋症心筋症診療ガイドライン（2018年版から） -

Heart View 2019年12月号 特集「心筋症のいまを識る」 肥大型心筋症を識る-心筋症診療ガイドライン（2018年版から） -

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1. 2019年3月第83回日本循環器学会学術集会委員会セッション（ガイドライン部会）：

ガイドラインに学ぶ2 2017-2018年度活動ガイドライン作成班報告 心筋症診療ガイドライン2018

2. 2019年10月第23回日本心不全学会学術集会 特別企画 心筋症診療ガイドライン2018—何が変わらず、何が変わったか？ -Cardiomyopathy Guidelines 2018 -What Will Change, What Will Not Change? -]

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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 矢野 雅文（山口大学大学院医学系研究科・教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

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

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 塩瀬 明（九州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

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（HeartMateII）と遠心ポンプ（EV AHEART/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(脳神経合併症、デバイスに関する主要感染)

(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48例、遠心ポンプ群17例で移植到達患者はそれぞれ10例、10例、遠隔期死亡を4例、5例に認め、累積生存率は、それぞれ1年97.9%、94.1%、2年93.6%、87.4%、3年93.6%、87.4%と有意差を認めなかった($p=0.26$)。脳神経合併症回避率は、それぞれ1年93.8%、64.8%、2年91.6%、52.3%、3年79.8%、52.3%と有意に軸流ポンプ群の回避率が高かった($p=0.005$)。デバイスに関する主要感染の避率は、それぞれ1年87.9%、87.5%、2年68.7%、87.5%、3年68.7%、87.5%と有意差を認めなかった($p=0.27$)。

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 of いくものであった。しかし関連合併症は術1年以降増加し、脳神経合併症は遠心ポンプ群で多かった。補助期間が長くなれば、遠隔期合併症の頻度は増加することは必然であり、DT治療に備え、その対策は急務であると思われる

E. 結論

植込型補助心臓は重症心不全症例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

研究成果の一覧参照

2. 学会発表

1. 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

2. 塩瀬明、田ノ上禎久、平山和人、牛島智基、園田拓道、大石恭久、檜山和弘、帯刀英樹;フレキシブルな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、第118回日本外科学会総会、パネルディスカッション「心不全の外科治療

- up to date]、2018
3. Ushijima T, Hirayama K, Tanoue Y, Fujino T, Higo T, Tsutsui H, Shiose A: HeartMate II Implantation Through Mini-Sternotomy in a Low BSA Patient ISHLT,2018
 4. 牛島智基、平山和人、田ノ上禎久、橋本亨、肥後太基、筒井裕之、塩瀬明; 植込型補助人工心臓時代における体外設置型補助人工心臓の役割 第24回日本臨床補助人工心臓研究会学術集会、2018
 5. 田ノ上禎久、牛島智基、藤野剛雄、平山和人、藤田智、木村聡、園田拓道、大石恭久、帯刀英樹、橋本亨、肥後太基、八木田美穂、定松慎矢、筒井裕之、塩瀬明; 植込型LVAD保険適応の適正化に向けて 第56回日本人工臓器学会大会、シンポジウム「Destination Therapy」、2018
 6. 塩瀬明、牛島智基、藤田智、木村聡、園田拓道、大石恭久、帯刀英樹、田ノ上禎久; 機械的循環補助の治療効果を最大限に引き出すために、第49回日本心臓血管外科学会、シンポジウム「新たな時代に入った重症心不全に対する外科治療」、岡山、2019年2月10-13日
 7. Ushijima T, Hirayama K, Tanoue Y, Hashimoto T, Higo T, Tsutsui H, Shiose A : Plasma leakage-induced outflow graft obstruction in a Jarvik2000 patient ISHLT 2019, 2019
 8. Ushijima T, Sonoda H, Tanoue Y, Hashimoto T, Higo T, Tsutsui H, Shiose A : Combination of veno-arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation (V-AV ECMO) and Impella 5.0 for cardiogenic shock with severe lung edema ISMCS 2019
 9. 田ノ上禎久、平山和人、牛島智基、藤田智、木村聡、園田拓道、大石恭久、帯刀英樹、塩瀬明; 植込型左心補助人工心臓保険適応の適正化に向けて、第119回日本外科学会総会、シンポジウム「重症心不全の外科治療-DT時代を迎えるにあたって-」、2019
 10. Tatewaki H, Kaku N, Sadamatsu S, Ushijima T, Fujita S, Tanoue Y, Ohga S, Shiose A : Multidisciplinary and aggressive approach improve outcomes of pediatric extracorporeal membrane oxygenation, 33rd EACTS, 2019
 11. Tanoue Y, Ushijima T, Hashimoto T, Matsuyama S, Fujita S, Kimura S, Sonoda H, Oishi Y, Tatewaki H, Higo T, Tsutsui H, Shiose A : Clinical outcome of HeartMate II, 第23回日本心不全学会、2019
 12. Hashimoto T, Ohtani K, Higo T, Ide T, Ushijima T, Tanoue Y, Shiose A, Tsutsui H : Serial assessment of relationship between cardiac sympathetic reinnervation and exercise capacity after heart transplantation, 第23回日本心不全学会、2019
 13. 田ノ上禎久、牛島智基、橋本亨、松山翔、藤田智、木村聡、園田拓道、大石恭久、帯刀英樹、八木田美穂、定松慎矢、肥後太基、筒井裕之、塩瀬明; 拡大基準ドナーからの心臓移植の現状、第55回日本移植学会、臓器別パネルディスカッション5「拡大基準ドナーに関するコンセンサス心」、2019
 14. 塩瀬明; 日本の心臓移植の現在と未来、第72回日本胸部外科学会総会、シンポジウム「心臓移植・肺移植の将来」2019
 15. 田ノ上禎久、牛島智基、松山翔、藤田智、木村聡、園田拓道、大石恭久、帯刀英樹、塩瀬明; 劇症型心筋炎をいかに救うか、第72回日本胸部外科学会総会、ワークショップ「重症心不全に対する集学的治療」、2019
 16. 帯刀英樹、田ノ上禎久、牛島智基、藤田智、木村聡、園田拓道、塩瀬明; 小児ECMO 治療への取り組み; 第72回日本胸部外科学会総会、シンポジウム「小児期重症心不全に対する外科治療—これまでの成果とこれからの展望」、2019
 17. 牛島智基、田ノ上禎久、園田拓道、帯刀英樹、松山翔、藤田智、木村聡、大石恭久、橋本亨、大谷規彰、肥後太基、筒井裕之、塩瀬明; 重度呼吸不全を合併した心原性ショックに対するVeno-ArterioVenous ECMO; 第57回日本人工臓器学会大会、シンポジウム「循環器シンポジウム: 急性循環不全の補助循環」、2019
 18. 塩瀬明; 新規デバイスと既存デバイスの効果的なコラボレーション、第81回日本臨床外科学会総会、ビデオシンポジウム「新たな時代を迎えた重症心不全治療」、2019
- 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（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 神谷千津子（国立循環器病研究センター産婦人科部・医長）

特発性心筋症に関する調査研究：周産期心筋症

研究要旨

周産期心筋症は、心筋疾患既往のない健常女性が、妊娠から産後にかけて心機能低下・心不全を発症する、母体間接死亡原因の上位疾患である。近年、遺伝子レベルで周産期心筋症の一部と特発性心筋症がオーバーラップしていることが分かってきている。息切れや浮腫などの心不全症状が、健常妊産婦も訴える症状と類似している上、心不全症状を訴える妊産婦の受診先が、心不全診療を日常的に行っていない産科医や一般内科医のことも多く、周産期心筋症の診断は難しい。そこで、産科医をはじめとする関係多領域の医療従事者が、早期に心不全・心筋症を診断できる指針の作成が急務の課題である。本研究では、周産期心筋症のわが国初の診療ガイドラインを作成し、妊娠高血圧症候群などの疾患危険因子を持つ妊婦を対象に、心不全症状の聴取と心不全スクリーニング検査（心エコー、BNP測定）を行う多施設共同研究を実施し、この研究成果から、スクリーニング検査の対象者、時期、方法、費用対効果を検討し、周産期心筋症の早期診断法を確立する。

A. 研究目的

周産期心筋症は、心筋疾患の既往のない妊産婦が、心機能低下・心不全を発症する特異な心筋症である。最新の遺伝子解析研究では、拡張型心筋症と一部病態がオーバーラップしていることが判明している(Ware et al. N EJM, 2017)。母体間接死亡原因の上位疾患にもかかわらず、産科と循環器科の境界にあり、疾患概念の周知が不十分である。息切れ・浮腫などの心不全症状は、健常妊産婦も訴える症状に似ている上、多くの場合で心不全初診医が、普段心不全診療に携わっていない産科医や一般内科医となり、診断が難しい。一方、診断時心機能は予後と相関しており(Kamiya CA, et al. Circ J, 2011)、早期診断による予後改善が見込まれる。疾患概念の普及を含め、循環器科、産科など関連各科の医療従事者が簡便に利用でき、早期診断に寄与する診断・診療ガイドラインの作成は、喫緊の課題である。

また、周産期心筋症患者の半数以上は、産科的危険因子（高年妊娠、妊娠高血圧症候群、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤の使用）を有している。また、患者の一割は心筋症の家族歴を持つ。妊娠高血圧症候群や多胎等の妊産婦を対象にした単施設心エコー研究では、1.7%の症例で周産期心筋症を認めたとの報告がある(古株哲也ら、日本産婦人科学会、2012)。

そこで、本研究目的は、①周産期心筋症の診療ガイドラインの作成、②周産期心筋症の危険因子を持つ妊産婦を対象に、心不全・心機能スクリーニングを行う早期診断法開発研究（全国多施設共同研究：PREACHER 2）を実施することである。

B. 研究方法

(1) 診療ガイドラインの作成

平成 28-29 年厚生労働科学研究（難治性疾患政策研究事業）「周産期（産褥性）心筋症の、早期診断検査確立研究と診断ガイドライン作成研究」班から引き続き、「特発性心筋症に関する調査研究」班により、当該疾患についての国内初の診療ガイドラインを作成、関連学会の承認を得、公表する。

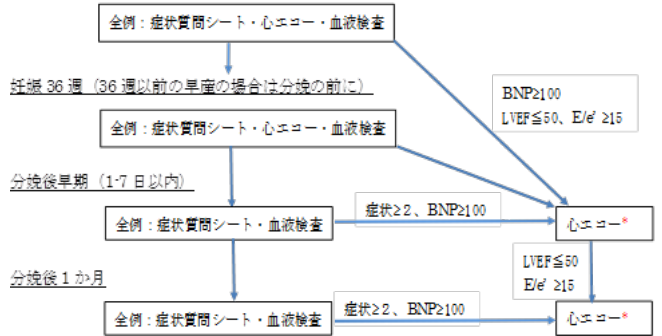
(2) ハイリスク妊婦における早期診断検査研究

①対象患者

周産期心筋症危険因子(妊娠高血圧症候群、多胎、拡張型心筋症の家族歴、2 週間以上の子宮収縮抑制剤[β受容体刺激薬]の使用)を有する妊産婦。

②研究プロトコール：

妊娠 20～29 週（妊娠 20 週台で上記対象となる場合）



③データ収集：個人特定情報を排除したデータを、非公開専用サーバーで収集し、共同研究者間で共有する。

（倫理面への配慮）

ハイリスク妊婦における早期診断検査研究においては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、人を対象とする医学研究に関する倫理指針ならびに本邦における法的規制要件を遵守する。平成26年に国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得ており、インフォームド・コンセ

ントを全例取得したうえでやっている。症例登録においては、個人、施設のプライバシー保護は最優先とし、個人情報（氏名、生年月日、住所など、個人を特定できる情報）は調査項目としない。本研究は、UMIN-CTR登録（試験ID: UMIN000020345）済である。

C. 研究結果

(1) 診療ガイドラインの作成

日本産科婦人科学会、日本心不全学会の監修を得、厚生労働省科学研究難治性疾患政策研究事業「周産期心筋症ガイドライン作成」班、「特発性心筋症に関する調査研究」班編集「周産期心筋症診療の手引き」として、中外医学社から出版した（2019年4月1日第一版発行、資料1、原本提出）。各関連学会・研究会で報告し（日本心エコー学会、日本心筋症研究会、日本心臓病学会、日本心不全学会）、医療従事者への周知を図った。

(2) ハイリスク妊婦における早期診断検査研究

21施設（国立循環器病研究センター、三重大学医学部附属病院、トヨタ記念病院、浜松医科大学医学部附属病院、[自治医科大学附属病院：研究協力終了]、大阪府立母子保健総合医療センター、静岡県立こども病院、東京都立墨東病院、筑波大学附属病院、九州大学病院、北里大学病院、国立成育医療研究センター、帯広厚生病院、聖路加国際病院、徳島大学病院、榊原記念病院、広島市立広島市民病院、大阪医科大学附属病院、三重中央医療センター、東京都立多摩総合医療センター、北海道大学病院）の協力を得て、周産期心筋症の危険因子を持つ妊婦を対象にした早期診断法開発研究を実施した。2019年3月末で510症例、新規症例登録終了の2019年9月末で552症例の登録を得た（資料2）。研究計画通りに2020年3月末にデータ登録を終え、現在データクリーニングを行っている。2020年3月の日本循環器学会で、診療の手引きについての解説と、早期診断法開発研究の報告会を開催予定であったが、COVID-19感染のため学会延期となったため、報告会も次年度へ延期とした。

D. 考察

周産期心筋症は、産科と循環器科の境界領域に属する希少疾患であるため、疾患概念すら十分周知されていない。母体死亡の主な原因疾患の一つであるが、発症時期が産後7週以降の場合や慢性心不全化する場合、母体死亡統計に反映されないこともある。心不全症状が健常妊産婦も訴える症状と酷似していること、多くの場合で心不全初診医が産科医や一般内科医など、普段心不全診療に携わっていない医師であること、などから診断遅延傾向にある。専門医だけでなく、関係各科の医師が早期診断できる検査体系を構築するための診療ガイドライン作成が急務の課題であった。本研

究により、わが国初の診療の手引きが作成、出版できたことは、大きな成果である。

また、周産期心筋症患者の6割は何らかの危険因子（妊娠高血圧症候群、多胎、拡張型心筋症の家族歴、2週間以上の子宮収縮抑制剤[β受容体刺激薬]の使用）を有しており、これらのハイリスク妊産婦における心機能変化、心筋症発症率を検討する多施設共同研究は、世界初である。現在症例登録を終了し、552例の解析に入っている。当該疾患の早期診断率の向上に直結する成果が見込まれる。

妊婦の高年化が進んでいるが、周産期心筋症の発症率は年齢とともに増加する。生殖医療の普及で、周産期心筋症の危険因子の一つである多胎妊娠も増加している。米国では、これら危険因子を持つ妊婦の増加と共に、周産期心筋症の患者数も増加している。欧米と日本の周産期心筋症の臨床像は相似しているが、発症率は欧米のほうが2～5倍高く、また、隣国韓国の疫学調査では、周産期心筋症の発症は約1700分娩に1人と、欧米からの報告とほぼ同じ結果であった。今後、わが国でも患者の増加が見込まれる。より安全な母児環境の整備に、本研究が果たす役割は非常に大きいと考える。

E. 結論

妊産婦死亡の主な原因の一つである周産期心筋症について、研究班と関連学会により、わが国初の診療の手引きを作成し、出版した。

息切れや浮腫などの心不全症状が、健常妊産婦も訴える症状に類似しており、周産期心筋症の診断は困難である。一方、診断時心機能は、慢性期予後に直結しており、早期診断の重要性が示唆される。そこで、周産期心筋症の危険因子を持つ妊婦を対象にした早期診断法確立のための多施設共同研究を行い、2020年3月末の登録終了時点で550例以上の症例を集積することができた。研究は計画通りに進捗した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 学会発表

- 論文発表
- 1) 神谷千津子「周産期（産褥）心筋症」伊藤浩、山下武志編 循環器疾患最新の治療 2020-2021 南江堂 229-20,2020
- 2) 神谷千津子「周産期心筋症」小室一成編「別冊医学のあゆみ 遺伝性心血管疾患のすべて」 27-30,2020
- 3) 神谷千津子「周産期心筋症の原因と適切な治療は？」Heart View 23(13);55-58,2019
- 4) 神谷千津子「周産期心筋症」先端医療シリーズ 50

循環器疾患の最新医療 130-133,2019

- 5) 神谷千津子「周産期（産褥性）心筋症」週刊日本医事新報 No.4980;43,2019
- 6) 神谷千津子「周産期心筋症・産褥性心筋症」別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ №5 193-197,2019
- 7) 望月宏樹、瀬口理、神谷千津子「周産期心筋症で補助循環を用いた症例の検討 急性期での導入の見極めが重要」LISA 26(9);902-905,2019
- 8) 神谷千津子「周産期心筋症」実は知らない循環器希少疾患どう診る？どう対応する？安齊俊久編 南江堂 101-106,2019
- 9) 神谷千津子「周産期心筋症と遺伝子異常」循環器内科 86(1);82-87,2019
- 10) 神谷千津子「周産期心筋症」日本臨牀増刊号 77(2);340-345,2019
- 11) 神谷千津子「周産期心筋症の分子機序」新しい臨床を開拓するための分子循環器病学 東京大学小室一成編 南山堂 137-141,2019
- 12) 神谷千津子「心不全と周産期心筋症」村島温子監修 調剤と情報臨時増刊号 25(7);55-63,2019
- 13) 厚生労働省科学研究難治性疾患政策研究事業「周産期心筋症ガイドライン作成」班、「特発性心筋症に関する調査研究」班編集、公益社団法人日本産科婦人科学会、一般社団法人日本心不全学会「周産期心筋症診療の手引き」中外医学社、2019
- 14) Isogai T, Kamiya CA. Worldwide incidence of peripartum cardiomyopathy and overall maternal mortality. *Int Heart J.* 2019 in press.
- 15) Kamiya C. Peripartum cardiomyopathy. *Maternal and Fetal Cardiovascular Disease.* Springer. 117-128, 2019
- 16) 神谷千津子「周産期心筋症」週刊医学のあゆみ 268(9);711-714,2019
- 17) Aoyama D, Hamatani Y, Kamiya C, et al. Peripartum serial echocardiographic findings in a patient with life-threatening peripartum cardiomyopathy. *Intern Med.* 57 (21): 3105-3109, 2018
- 18) 神谷千津子「循環器疾患（心疾患、血管疾患・高血圧、周産期心筋症）」モダンフィジシャン38(11);, 1145-1148,2018
- 19) 神谷千津子「周産期心筋症と心疾患合併妊娠一周産期心筋症の治療と心疾患合併妊娠の注意点」週刊医学のあゆみ 266(13);1187-1191,2018
- 20) 神谷千津子、吉松淳「周産期心筋症」産婦人科の実際67(1) ; 1-5,2018
- 21) 神谷千津子「周産期心筋症」心エコー 19(2);182-188,2018

2. 学会発表

- 1) 神谷千津子「周産期心筋症の臨床」第67回日本心臓病学会学術集会 2019/9/13,名古屋
- 2) 神谷千津子「周産期心筋症アップデート」第5回日本心筋症研究会 2019/7/13,北海道
- 3) 神谷千津子「周産期心筋症と心エコー図」日本心エコー図学会第30回学術集会 2019/5/12,長野
- 4) 神谷千津子、「Peripartum Cardiomyopathy: The Overview and Japanese Clinical Guideline」第83回日本循環器学会総会・学術集会 3.30.2019 横浜
- 5) 神谷千津子、「Hot Topics in Peripartum Cardiomyopathy: Genetics and Disease-specific Treatment」第83回日本循環器学会総会・学術集会 3.31.2019 横浜
- 6) 神谷千津子、「Anti-prolactin Therapy in Patients with Peripartum Cardiomyopathy: Results from PR EACHER」第83回日本循環器学会総会・学術集会 3.31.2019 横浜
- 7) 神谷千津子「周産期心筋症～診療ガイドラインから～」第22回日本心不全学会学術集会 10.12. 2018 東京
- 8) 神谷千津子、池田智明「周産期心筋症の診療ガイドライン」第22回日本心不全学会学術集会 10.13. 2018 東京
- 9) 神谷千津子、吉松淳「周産期心筋症～多様性と共通性～」第4回日本心筋症研究会 6.2.2018 奈良
- 10) 神谷千津子「妊娠高血圧症候群と周産期心筋症」第7回臨床高血圧フォーラム 5.19.2018 京都

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

周産期心筋症診療の手引き



厚労科研「周産期心筋症ガイドライン作成」班
「特発性心筋症の調査研究」班
公益社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本心不全学会
中外医学社 2019年

- I. 序文
- II. 診断基準
- III. 疫学
- IV. リスク因子
- V. 病因
- VI. 生理・画像検査
- VII. 病理組織学的診断
- VIII. 妊産婦における症状・身体所見の診方と検査の進め方
- IX. 鑑別診断
- X. 遺伝学的検査
- XI. 治療
- XII. 予後

付記1 ハイリスク妊娠における早期診断法

付記2 周産期心筋症 症例集

施設番号	施設名	合計
1	国立循環器病研究センター	33
2	三重大学医学部附属病院	66
3	トヨタ記念病院	146
4	浜松医科大学医学部附属病院	32
5	自治医科大学附属病院	6
6	大阪府立母子保健総合医療センター	7
7	静岡県立こども病院	55
8	東京都立墨東病院	6
9	筑波大学附属病院	64
10	九州大学病院	19
11	北里大学病院	84
12	国立成育医療研究センター	0
13	帯広厚生病院	12
14	聖路加国際病院	0
15	徳島大学病院	9
16	榊原記念病院	0
17	広島市立広島市民病院	2
18	大阪医科大学附属病院	4
19	三重中央医療センター	0
20	東京都立多摩総合医療センター	2
21	北海道大学病院	5
	合計	552

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

学校心臓検診で抽出された小児期肥大型心筋症の特徴

研究分担者 吉永正夫¹⁾
研究協力者 堀米仁志²⁾、鮎沢 衛³⁾、安田和志⁴⁾、二宮由美子¹⁾、小垣滋豊⁵⁾、土井庄三郎⁶⁾、立野 滋⁷⁾、岩本眞理⁸⁾、廣野恵一⁹⁾、太田邦雄¹⁰⁾、櫛木大祐¹¹⁾、西原栄起¹²⁾、住友直方¹³⁾、畑 忠善¹⁴⁾、石川友一¹⁵⁾、牛ノ濱大也¹⁶⁾、泉田直己¹⁷⁾、田内宣生¹⁸⁾、加藤太一¹⁹⁾、加藤愛章²⁰⁾、銚碕竜範²¹⁾、檜垣高史²²⁾、阿部勝巳²³⁾、市田蒨子²⁴⁾、田中裕治¹⁾、野崎良寛²⁵⁾、小森暁子²⁶⁾、河井 悟⁴⁾、大野聖子²⁷⁾、長嶋正實¹⁸⁾

所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター小児科、²⁾筑波大学医学医療系小児科、³⁾日本大学医学部附属板橋病院小児科、⁴⁾あいち小児保健医療総合センター循環器科、⁵⁾大阪急性期・総合医療センター小児科、⁶⁾国立病院機構災害医療センター小児科、⁷⁾千葉県循環器病センター小児科、⁸⁾済生会横浜市東部病院こどもセンター、⁹⁾富山大学附属病院小児科、¹⁰⁾金沢大学医薬保健研究域医学系小児科、¹¹⁾鹿児島市立病院小児科、¹²⁾大垣市民病院第二小児科、¹³⁾埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科、¹⁴⁾藤田医科大学医学部小児科学、¹⁵⁾福岡市立こども病院循環器科、¹⁶⁾大濠こどもクリニック、¹⁷⁾曙町クリニック、¹⁸⁾愛知県済生会リハビリテーション病院、¹⁹⁾名古屋大学小児科、²⁰⁾国立循環器病研究センター小児循環器内科、²¹⁾横浜市立大学附属病院小児循環器、²²⁾愛媛大学大学院医学系研究科分子・機能領域小児科学講座、²³⁾公益財団法人東京都予防医学協会、²⁴⁾山王病院小児科、²⁵⁾筑波大学附属病院小児科、²⁶⁾日本大学医学部小児科学系小児科学分野、²⁷⁾国立循環器病研究センター分子生物学部

研究要旨

【目的】小児期肥大型心筋症のうち、学校心臓検診（心検）で抽出された症例の特徴を検討すること。
【方法】平成27～29年度厚生労働科学研究費補助金で収集された20歳未満の小児期HCM135例に加え、その後に収集された12例、計147例を対象に、臨床データを検討した。死亡/脳死、心移植、院外心停止/救命された心停止（OHCA/ACA）を予後不良I群、予後不良I群に非薬物療法採用例を加えたものを予後不良II群とした。【結果】全国16施設から147例の報告があった。このうち、20歳以上の1例を除いた146例で解析を行った。特発性105例、症候性（基礎疾患があるもの）41例であった。特発性心筋症のうち、心検抽出群は中学での心検時診断例が多く、心検以外例は乳児期診断例が最も多かった。予後不良I群は14例、非薬物療法採用は16例（重複あり）であった。心検抽出群は非薬物療法の選択頻度が有意に低かった（ $P=0.002$ ）。多重ロジスティック回帰分析で、予後不良I群を予測する有意な因子は診断前の症状既往（ $P=0.003$ ）、左室総心筋厚（ $P=0.03$ ）、非薬物治療の選択（ $P=0.003$ ）であった。心検抽出は予後を改善する因子にはなっていない。予後不良II群を予測する因子は症状の既往（ $P=0.004$ ）、左室総心筋厚（ $P=0.004$ ）であり、心検抽出は予後不良II群を減少させる因子になっていた（ $P=0.006$ ）【考察・結論】心検抽出は予後不良I群の改善因子にはなっていない。心検抽出群の非薬物療法選択の低さと予後との関係について、さらに詳細な検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

肥大型心筋症（hypertrophic cardiomyopathy, HCM）は若年者の院外心停止の主要な原因の一つである¹⁾。小児期HCMの正確な頻度は不明だが、小児期HCMの頻度は10万人あたり2.9人と推測されている²⁾。

日本には小学1年(6歳)、中学1年(12歳)、高校1年(15歳)の全員を対象とした学校心臓検診（心検）がある。早期診断、早期介入により予後改善が図れる可能性が高いが、心検で抽出された小児期HCMに関する詳細なデータの報告が少ない。

本研究では平成27～29年度厚生労働科学研究費補助金で収集されたデータと、その後に収集されたデータを合わせ、心検で抽出された小児期HCMの特徴を解析した。

B. 研究方法

1. 対象

平成27～29年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドライン

の作成に関する研究』で収集された20歳未満の小児期HCM135例に加え、その後に収集された12例、計147例について検討した。

2. 情報収集項目

下記項目等について検討した。

- (1) 心筋症名、基礎疾患の有無、合併症の有無、生年月、診断年月、最終受診年月
- (2) 発見の契機（心検、症状受診、家族検診、その他）
- (3) 家族歴（心筋症、突然死の家族歴の有無とその内容）
- (4) 症状の有無と内容
- (5) 薬物療法の有無
- (6) 非薬物療法の有無
- (7) 心エコー検査所見
心室中隔厚+左室後壁厚を左室総心筋厚とした。
- (8) 予後

死亡/脳死、心移植、院外心停止（OHCA）例を予後不良I群とした。予後不良I群に非薬物治療を要した例を含めたものを予後不良II群とした。

3. 統計学的解析

予後の解析は回帰分析を用いた。単回帰分析において、予後不良I群、予後不良II群を従属因子とした。単回帰分析で $P<0.10$ であった独立因子について重回帰分析を行った。最終的に $P<0.05$ を統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

全国16施設から147例の報告があった。このうち、20歳以上の1例を除いた146例で解析を行った。

1. 心筋症分類

特発性105例、症候性(基礎疾患があるもの)41例であった。特発性105例のうち解析可能な100例について検討を行った。症候性ではNoonan症候群が最も多く20例、Danon病4例、Leopard症候群3例が主な疾患であった。

2. 特発性心筋症の特徴

(1) 年齢分布

特発性心筋症100例の診断年齢を図1に示した。特発性のうち65例(65%)が心検により抽出されていた。心検以外群は乳児期が最も多く、心検抽出群は12~13歳と中学1年の心検で多く抽出されていた。

心検抽出群と心検以外群の特徴を表1に示した。心検以外例は上述した理由で診断年齢は有意に低く($P<0.001$)、非薬物治療の頻度が有意に高かった($P=0.002$)。

(2) 非薬物療法

特発性群の非薬物療法は16例に行われていた。ICD埋込(6名)、流出路再建術(4名)(左室3名、うち1例はICD植込みまで施行、右室1名)、CRTD(2名)、カテーテル治療2名、Konno術+PMI(1名)、移植(1名)であった。

(3) 予後不良群の予測因子

予後不良I群の内訳は、死亡/脳死7例、心移植1例、OHCA13例(重複例あり)、計14例であった(表1)。

予後不良I群を従属因子として多変量解析を行うと症状の既往($P=0.003$)、左室総心筋厚($P=0.03$)、非薬物療法($P=0.002$)の存在が予後不良を予測する因子であった(表2)。

非薬物療法は予後の改善のため採用されることが多いと考えられるため、予後不良I群に非薬物療法を加えた群を予後不良II群として回帰分析をおこなった(表3)。症状の既往($P=0.004$)と左室総心筋厚($P=0.004$)は予後不良を予測する因子であり、心検抽出は予後不良II群を減少させる因子であった。

D. 考察

日本においては小児期特発性HCMの65%は心検により抽出されていた。小児期HCMの予後不良I群の予測因子は診断前の症状の既往と非薬物療法の存在の2項目であった。診断前の症状出現を予防するためには、現在よりもさらに早期の診断が必要と考えられる。医師が非薬物療法を選択すること自体が1次的または2次的に予後を改善する目的と考えられるので、非薬物療法の選択が予測因子になることは当然の結果と考えられる。心検抽出は予後不良I群の小児期HCMの予後改善の予測因子になっていなかった。

予後不良I群に薬物療法採用を加えた予後不良II群の予測因子は症状の既往と左室総心筋厚であり、心検抽出は予後不良II群を減少させる(改善させる)因子になっていた。心検抽出群で非薬物治療が少ないことを反映し

ていると考えられるが、非薬物療法が少ない点に関しては更に詳細な検討が必要であると考えられる。

E. 結論

心検抽出は小児期心筋症の予後(死亡/脳死、心移植、心停止既往)を改善する因子にはなっていなかった。心検抽出群の非薬物療法選択の低さと予後との関係について、さらに詳細な検討が必要と考えられた。

注：本内容は英文論文として発表予定である。Priorityは発表予定の英文論文にある。

【参考文献】

1. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:83-99.
2. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents: a nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol*. 1997;146:385-393.
3. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakauchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. *JAMA Cardiol*. 2019 Mar 1;4(3):246-254.
4. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M. Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019 Nov 14:e12721. doi: 10.1111/anec.12721. [Epub ahead of print]
5. Nomura Y, Seki S, Hazeki D, Ueno K, Tanaka Y, Masuda K, Nishibatake M, Yoshinaga M. Risk factors for development of ventricular tachycardia in patients with ventricular premature contraction with a structurally normal heart. *J Arrhythmia*, [Epub ahead of print] 2019 December 16: <https://doi.org/10.1002/joa3.12286>
6. Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Yasuda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, Horigome H, Iwamoto M, Takahashi H, Sato S, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F; Study group on childhood cardiomyopathy in Japan. A significance of school screening electrocardiogra

m in the patients with ventricular noncompaction. Heart Vessels. 2020 Mar 11. doi: 10.1007/s00380-020-01571-7. Online ahead of print. PMID: 32161993

5. 鮎澤衛, 岩本眞理, 加藤愛章, 加藤太一, 住友直方, 豊野学朋, 安田謙二, 山本英一, 長嶋正實, 吉永正夫, 泉田直己, 牛ノ濱大也, 田内宣生, 堀米仁志, 檜垣高史, 銚碕竜範, 阿部勝己, 新垣義夫, 小川俊一, 加藤貴雄, 高橋尚彦, 平岡昌和. 日本小児循環器学会 学校心臓検診 2次検診対象者抽出のガイドライン—1次検診の心電図所見から— (2019年改訂). 日本小児循環器学会雑誌, 2019;35(S3):S3.1-S3.12.
6. 太田邦雄, 鮎澤衛, 猪飼秋夫, 岩本眞里, 牛ノ濱大也, 小穴慎二, 岡本吉生, 桐淵博, 坂本哲也, 佐藤誠一, 住友直方, 田中秀治, 長嶋正實, 新田雅彦, 檜垣高史, 三谷義英, 三田村秀雄, 吉永正夫, 石見拓, 輿水健治, 小林正直, 千田いづみ, 高橋宏幸, 月ヶ瀬恭子, 原貴大. 日本小児循環器学会 学校管理下AEDの管理運用に関するガイドライン (2019年度). 日本小児循環器学会雑誌, 2019;35(S4):S4.1-S4.53.

2. 学会発表

1. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Abe K, Nagashima M. Tentative criteria of a combined RV3+SV3 voltage for early diagnosis of pediatric patients with HCM. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2019, Paris, 2019.8.
2. 川村 順平, 野村 裕一, 塩川 直宏, 樫木 大佑, 上野 健太郎, 田中 裕治, 益田 君教, 西畠 信, 吉永 正夫. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステム精度の検討. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月29日、札幌
3. 吉永 正夫, 志田 正典, 星子 浄水, 大坪 善数, 八浪 浩一, 藤本 保, 金谷 能明, 高木 純一, 砂川 信, 添田 修, 石川 司朗. 九州地区における小児期院外心停止の発生状況. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月28日、札幌
4. 吉永 正夫, 岩本 眞理, 堀米 仁志, 住友 直方, 牛ノ濱 大也, 泉田 直己, 田内 宣生, 阿部 勝己, 長嶋 正實. V3誘導 (R+S波) 加算値による肥大型心筋症の早期診断に関する検討. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月27日、札幌
5. 樫木 大祐, 吉永 正夫, 堀米 仁志, 鮎澤 衛, 安田 和志, 小垣 滋豊, 土井 庄三郎, 立野 滋, 岩本 眞理, 長嶋 正實. 小児期肥大型心筋症の予後に与える学校心臓検診の影響—全国調査成績から—. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月29日、札幌
6. 堀米 仁志, 野崎 良寛, 安田 和志, 西原 栄起, 鮎澤 衛, 小垣 滋豊, 岩本 眞理, 土井 庄三郎, 大野 聖子, 住友 直方, 吉永 正夫. 小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月29日、札幌
7. 廣野 恵一, 宮尾 成明, 吉永 正夫, 堀米 仁志, 鮎澤 衛, 安田 和志, 立野 滋, 岩本 眞理, 長嶋 正實, 西原 栄起, 市田 露子. 学校心臓検診から見た心筋緻密化障害の臨床像. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月27日、札幌
8. 泉田 直己, 岩本 眞理, 堀米 仁志, 住友 直方, 牛ノ濱 大也, 吉永 正夫, 田内 宣生, 阿部 勝己, 長嶋 正實. 心電図研究の経緯と方法. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2019年6月28日、札幌
9. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Ayusawa

M, Abe A, Nagashima M. Tentative Criteria of a Combined RV3+SV3 Voltage for Early Diagnosis of Pediatric Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. 第66回日本不整脈心電学会、2019年7月25日、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

平成29年度
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！	文光堂	東京	2018	30-31
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
Nochioka K, Sakata Y, Shimokawa H.	Combination Therapy of Renin Angiotensin System Inhibitors and β -Blockers in Patients with Heart Failure.	Islam S	Advances in Experimental Medicine and Biology	Springer	New York	2018	1-14
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・斎藤能彦	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)	<i>Circ J</i>	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	<i>Heart Vessels</i>	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 <i>Propionibacterium acnes</i> in granuloma and inflammatory cells of myocardial tissues obtained from cardiac sarcoidosis patients	<i>PLoS One</i>	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	<i>J Arrhythm</i>	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	<i>Ultrasound Med Biol</i>	43 (5)	958-966	2017
松島将士、佐渡島純一、筒井裕之	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、筒井裕之	心不全の疫学的特徴と臨床像	<i>Medical Practice</i>	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	<i>医学のあゆみ</i>	260(10)	901-905	2017
絹川真太郎	運動中の循環生理	<i>心臓リハビリテーション</i>	23(1)	83-85	2017
絹川真太郎	左室補助後の右心不全	<i>医学のあゆみ</i>	262(1)	118-123	2017

Kadowaki S, Watanabe T, Otaki Y, Narumi T, Honda Y, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, <u>Kubota I</u>	Combined assessment of myocardial damage and electrical disturbance in chronic heart failure.	<i>World Journal of Cardiology</i>	9	457-465	2017
坂田泰彦、 <u>下川宏明</u>	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	<i>医学のあゆみ</i>	264	875-878	2018
後岡広太郎、 <u>坂田泰彦</u> 、 <u>下川宏明</u>	高齢心不全患者の疫学	<i>Current Therapy</i>	36	314-318	2018
Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, <u>Shimokawa H</u>	Sex Differences in Patients with Chronic Heart Failure with Reference to Left Ventricular Ejection Fraction - A Report from the CHART-2 Study.	<i>Gender and the Genome</i>	2(1)	27-42	2018
Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, <u>Shimokawa H</u>	Prognostic impact of statin intensity in heart failure patients with ischemic heart disease: A report from the CHART-2 Study.	<i>JAHA</i>	7(6)	e007524	2018
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, <u>Shimokawa H</u>	Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study.	<i>Eur J Heart Fail</i>	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, <u>Takeishi Y.</u>	A multiple biomarker approach in patients with cardiac sarcoidosis.	<i>Int Heart J</i>	59(5)	996-1001	2018
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.	<i>Circulation</i>	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.	<i>J Am Heart Assoc</i>	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	<i>BMC Cardiovasc Disord</i>	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.	<i>J Nucl Cardiol</i>	25(2)	685-687	2018
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.	<i>Sci Rep</i>	8(1)	1998	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.	<i>Sci Rep</i>	7(1)	17495	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.	<i>J Cardiol</i>	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.	<i>Circ J</i>	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.	<i>J Heart Lung Transplant</i>	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~	<i>Circ J</i>	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	<i>J Heart Lung Transplant</i>	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.	<i>ESC Heart Fail</i>	5(4)	610-619	2018
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	<i>Sci Rep</i>	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.	<i>Heart Vessels</i> .	33(5)	513-520	2018
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.	<i>Int Heart J</i> .	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.	<i>Heart Vessels</i> .	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.	<i>Hypertens Res</i> .	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.	<i>J Cardiol</i> .	71(3)	284-290	2018

Tsuda T, Takefuji M, Wetschureck 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.	<i>J Exp Med.</i>	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.	<i>Circ Heart Fail.</i>	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	<i>Circ J</i>	82	1139-1148	2018
小西正三、 <u>坂田泰史</u>	重症心不全の薬物治療	<i>循環器内科</i>	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	<i>Heart View</i>	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.	<i>Scientific Reports</i>	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	<i>International Journal of Gerontology</i>	11	62-66	2017
Sakamoto M, Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Takahama H, Amaki M, Mochizuki N, <u>Anzai T</u> , Hamasaki T, <u>Kitakaze M.</u>	Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer?	<i>Hypertension Res</i>	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.	<i>Circ J</i>	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.	<i>Eur J Heart Fail</i>	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	<i>Circ Cardiovasc Genet</i>	10(6)	pii: e001603	2017
尾上健児・中野知哉・ <u>齋藤能彦</u>	たこつぼ症候群におけるカテコラミン受容体の関与	<i>循環器内科</i>	83 巻 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 Sarcoidosis.	<i>Circ Cardiovasc Imaging</i>	10(12)	e006764	2017
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.	<i>J Cardiol</i>	72(2)	128-134	2018
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.	<i>Can J Cardiol</i>	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—	<i>胸部外科</i>	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	<i>Clinical Engineering</i>	28(8)	642-646	2017

塩瀬明、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、塩瀬明	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

平成30年度
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
筒井裕之	心不全	小川久雄	別冊NHKきょうの健康 心臓・血管の病気	NHK出版	東京	2018	58-62
絹川真太郎	心不全に対する運動療法	筒井裕之	心不全 (中)	日本臨床社	東京	2019	519-524
絹川真太郎	心不全における骨格筋異常	筒井裕之	心不全 (上)	日本臨床社	東京	2018	352-357
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	N.Y,	2018	5-15
Nochioka K, Sakata Y, Shimokawa H.	Combination Therapy of Renin Angiotensin System Inhibitors and β -Blockers in Patients with Heart Failure.	Islam S.	Advances in Experimental Medicine and Biology.	Springer	N.Y,	2018	17-30
有村忠聰、坂田泰史	心不全	寺内康夫、荒木厚	糖尿病×○○の診かた・考えかた	南江堂	東京	2018	76-83
大谷朋仁、坂田泰史	糖尿病と心不全	門脇孝、荒木栄一、綿田裕孝	糖尿病 最新の治療2019-2021	南江堂	東京	2019	35-38
塩瀬明	胸部外科の将来と展望：心不全、補助循環、移植	日本胸部外科学会	日本胸部外科学会 70年の歩み	杏林舎	東京	2018	400-403
牛島智基、塩瀬明	V. 緊急対応 まずはこれをしよう 4. 経皮的補助循環装置 (ECMO・IABP) の導入	岡本一真編集	「心臓血管外科手術のまずはここから」	メジカルビュー社	東京	2019	279-287
神谷千津子、他	周産期心筋症診療の手引き	厚生労働科学研究難治性疾患政策研究事業「周産期心筋症ガイドライン作成」班「特発性心筋症に関する調査研究」班	周産期心筋症診療の手引き	中外医学社	東洋	2019	
Kamiya C	Peripartum cardiomyopathy	Ikeda T, Kamiya C, Editors	Maternal and Fetal Cardiovascular Disease	Springer	N.Y,	2019	117-128

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
Umazume T, Yamada S, Yamada T, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, Murai D, Hayashi T, Okada K, Morikawa M, <u>Tsutsui H</u> and Minakami H	Association of peripartum troponin I levels with left ventricular relaxation in women with hypertensive disorders of pregnancy.	<i>Open Heart</i>	5(2)	e000829	2018
Umazume T, Yamada T, Yamada S, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, Murai D, Hayashi T, Okada K, Morikawa M, Yamada T, Ono K, <u>Tsutsui H</u> and Minakami H:	Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers.	<i>Open Heart</i>	5(2)	e000850	2018
Yakabe D, Mukai Y, Kawai S, Nagao K, Fujino T, Higashino T, Chishaki A and <u>Tsutsui H</u>	Urgent cardiac resynchronization therapy is useful in patients with decompensated heart failure requiring inotropes and mechanical circulatory support.	<i>Cardiology Cases</i>	18 (2)	52-56	2018 Aug
<u>Anzai T</u>	Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling.	<i>Circ J</i>	82	629-635	2018
Kakutani N, Fukushima A, Yokota T, Katayama T, Nambu H, Shirakawa R, Maekawa S, Abe T, Takada S, Furihata T, Ono K, Okita K, <u>Kinugawa S</u> , <u>Anzai T</u>	Impact of high respiratory exchange ratio during submaximal exercise on adverse clinical outcomes in patients with heart failure.	<i>Circ J</i>	82	2753-2760	2018
Takahashi T, Shishido T, Watanabe K, Sugai T, Toshima T, Kinoshita D, Yokoyama M, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Watanabe T, Shibata Y, Konta T, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I, <u>Watanabe M.</u>	Ventricular wall stress and silent myocardial damage are associated with pulse pressure in the general population.	<i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i>	20(9)	1319-1326	2018 Sep
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—	<i>医学のあゆみ</i>	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	<i>Current Therapy</i>	36	314-318	2018

Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Abe S, Miyata M, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, <u>Takeishi Y</u>	Urinary N-terminal fragment of titin is a marker to diagnose muscular dystrophy in patients with cardiomyopathy	<i>Clin Chim Acta</i>	484	226-230	2018
Kato N, Shibayama K, Noguchi M, Makiyama Y, Okumura H, Obunai K, <u>Isobe M</u> , Hirao K, Watanabe H	Superiority of novel automated assessment of aortic annulus by intraoperative three-dimensional transesophageal echocardiography in patients with severe aortic stenosis: Comparison with conventional cross-sectional assessment.	<i>J Cardiol</i>	72(4)	321-327	2018
Iguchi N, Utanohara Y, Suzuki Y, Suzuki M, Hagiya K, Higuchi R, Takamisawa I, Tobaru T, Sumiyoshi T, <u>Isobe M</u>	Myocardial flow reserve derived by dynamic perfusion single-photon emission computed tomography reflects the severity of coronary atherosclerosis.	<i>Int J Cardiovasc Imaging</i>	34(9)	1493-1501	2018 Sep
Higuchi R, Tobaru T, Hagiya K, Saji M, Takamisawa I, Shimizu J, Iguchi N, Takanashi S, Takayama M, <u>Isobe M</u>	Outcomes of patients requiring extracorporeal membrane oxygenation in transcatheter aortic valve implantation: a clinical case series.	<i>Heart Vessels</i>	33(11)	1343-1349	2018
Ito Y, Maejima Y, Tamura N, Shiheidō-Watanabe Y, Konishi M, Ashikaga T, Hirao K, <u>Isobe M</u>	Synergistic effects of HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin II receptor blocker on load-induced heart failure.	<i>FEBS Open Bio</i>	8(5)	799-816	2018
Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Higashimura T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheidō Y, Sato H, Izumi Y, <u>Isobe M</u>	Increased Oral Porphyromonas gingivalis Prevalence in Cardiovascular Patients with Uncontrolled Diabetes Mellitus.	<i>Int Heart J</i>	59(4)	802-807	2018
加藤真帆人、磯部光章.	心不全（第2版）上-最新の基礎・臨床研究の進歩- 診断 心不全 診断の変遷・進歩:総論.	<i>日本臨床</i>	76(9)	501-510	2018
磯部光章.	心不全のすべて-分子生物学から緩和ケアまで:beyondガイドライン 心不全パンデミックとは何か-心不全の現状を知り将来を考える 超高齢社会における心不全診療提供体制の展望	<i>医学のあゆみ</i>	266(13)	1039-1042	2018
磯部光章	「隠れ心不全」の病態と診断	<i>心臓</i>	50(8)	953-956	2018
佐地真育、磯部光章	心不全をめぐる医療の現在と今後の展望 心不全の定義とステージ	<i>Progress in Medicine</i>	38(6)	559-563	2018

和田遼、井上完起、高見澤格、高山守正、梅村純、磯部光章、高梨秀一郎	S-ICD植込み4ヵ月後に心筋切除術を施行したところ完全左脚ブロックに変化したS-ICDのセンシングに影響しなかったHOCMの1例.	<i>Therapeutic Research</i>	39(9)	214-217	2018
磯部光章、他	2016年版 心臓移植に関する提言.	<i>日本心臓血管外科学会雑誌</i>	47(1)	1-61	2018
Kondo T, Yamada S, Asai C, Okumura T, Tanimura D, Murohara T.	Skeletal Muscle Pump Function Is Associated With Exercise Capacity in Patients With Heart Failure	<i>Circ J</i>	82(4)	1033-1040	2018
Sawamura A, Okumura T, Ito M, Ozaki Y, Ohte N, Amano T, Murohara T	CHANGE PUMP Investigators.: Prognostic Value of Electrocardiography in Patients With Fulminant Myocarditis Supported by Percutaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-Analysis From the CHANGE PUMP Study.	<i>Circ J</i>	82(8)	2089-2095	2018
宮脇大、坂田泰史	難治性心不全の治療戦略-強心薬・補助循環の使用法をマスターする	<i>医学のあゆみ</i>	266(13)	1107-1110	2018
大谷朋仁、坂田泰史	心筋症の診断の進歩	<i>月刊心臓</i>	50(6)	298-601	2018
坂田泰史、小室一成、筒井裕之	心不全の病態解明と治療開発の現状と将来	<i>最新医学</i>	78(8)	1005	2018
Fukuda H, Shindo K, Sakamoto M, Ide T, Kinugawa S, Fukushima A, Tsutsui H, Ito S, Ishii A, Washio T and Kitakaze M	Elucidation of the strongest predictors of cardiovascular events in patients with heart failure	<i>EBioMedicine</i>	33	185-195	2018
北風政史、白井千華子、大石昌代、岡山明史、高橋尚子、張琯璋、市川恵彦	選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エプレレノン(セララ)の薬理学的特性と臨床効果	<i>新薬と臨床</i>	67(3)	2-15	2018
高濱博幸、北風政史	高齢者心不全の治療—急性期—	<i>カレントセラピー</i>	36(4)	24-27	2018
福田弘毅、北風政史	ビッグデータ解析の活用と展望	<i>医学のあゆみ</i>	266(13)	1229-1234	2018
Kobayashi S, Myoren T, Kajii T, Kono M, Nanno T, Ishiguchi H, Nishimura S, Fukuda M, Hino A, Fujimura T, Ono M, Uchinoumi H, Tateishi H, Mochizuki M, Oda T, Okuda S, Yoshiga Y, Kawano R, Yano M	Addition of a β 1-blocker to milrinone treatment improves cardiac function in patients with acute heart failure and rapid atrial fibrillation.	<i>Cardiology (Kager)</i>	142(4)	195-202	2019

Tanoue Y,Fujino T, <u>Shiose A</u>	Anticoagulation Therapy After Left Ventricular Assist Device Implantation (Editorial Comment)	<i>Circ J</i>	82(5)	1245-1246	2018
Inatomi Y, Kadota H, Kaku K, Sonoda H, Tanoue Y, <u>Shiose A</u>	Omental and deep inferior epigastric artery perforator flap coverage after heart transplantation to manage wide left ventricular assist device exposure with pocketinfection.	<i>J Artif Organs</i>	21(4)	466-470	2018
牛島智基、 <u>塩瀬明</u>	特集 重症心不全に対する最新の外科治療 植込み型補助人工心臓時代における体外設置型補助人工心臓の役割	<i>胸部外科</i>	71(7)	513-518	2018
Ushijima T, Tanoue Y, <u>Shiose A</u>	HeartMate II Implantation Via Single Incisional Ministernotomy in a Small Young Woman	<i>Innovation</i>	14(1)	80-83	2018
Tatewaki H, Hirata Y, Tanoue Y, <u>Shiose A</u>	Pediatric biventricular assist device for myocarditis and complicated left ventricular thrombus	<i>Ann Thorac Surg</i>	107	e307-308	2019
藤野剛雄、 <u>塩瀬明</u>	特集/心不全のみきわめ方と適切な管理 治療・管理のノウハウ 補助人工心臓による Destination Therapy	<i>臨床と研究</i>	96(3)	319-322	2019
牛島智基、 <u>塩瀬明</u>	XIII. 補助循環・外科療法 心臓移植（成人）の実際	<i>日本臨床</i>	77	464-468	2019
Sato T, Fujino T, Higo T, Ohtani K,Hiasa KI, <u>Shiose A</u> , <u>Tsutsui H</u>	Disruption of blood flow in the outflow graft is a valuable marker for detecting suction events in patients with continuous flow left ventricular	<i>Journal of Echocardiography</i>	Online published		2019
Isogai T, <u>Kamiya CA</u>	Worldwide incidence of peripartum cardiomyopathy and overall maternal mortality:	<i>Int Heart J</i>			2019
神谷千津子	周産期心筋症	<i>週刊医学のあゆみ</i>	268(9)	711-714	2018
神谷千津子	循環器疾患（心疾患、血管疾患・高血圧、周産期心筋症）	<i>モダンフィジシャン</i>	38(11)	1145-1148	2018
神谷千津子	周産期心筋症と心疾患合併妊娠—周産期心筋症の治療と心疾患合併妊娠の注意点	<i>週刊医学のあゆみ</i>	266(13)	187-1191	2018
神谷千津子、吉松淳	周産期心筋症	<i>産婦人科の実際</i>	67(1)	1-5	2018
神谷千津子	周産期心筋症	<i>心エコー</i>	19(2)	182-188	2018
<u>Yoshinaga M</u> , Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M	Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents.	<i>Circ J</i>	82	831-839	2018

Saito A, Ohno S, Nuruki N, Nomura Y, Horie M, Yoshinaga M	Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations.	<i>J Arrhythmia</i>	34	291-293	2018
Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S, Ogata H	Autonomic function and the QT interval during nighttime sleep in infants with long QT syndrome.	<i>Circ J.</i>	82	2152-2159	2018
Sumitomo N, (他 13 名), Yoshinaga M., (他 17 名)	Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of Joint Working.Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016) - Digest Version.	<i>Circ J</i>	82	2385-2444	2018
Hazeki D, Ninomiya Y, Ueno K, Yoshinaga M	Tentative Screening Criteria for Short QT Interval in Children and Adolescents.	<i>Circ J.</i>	82	2627-2633	2018
Seki S, Yamashita E, Tanoue K, Nuruki N, Sonoda M, Ohno S, Ishibashi-Ueda H, Tanaka Y, Yoshinaga M	Prediagnostic electrocardiographic and echocardiographic findings of biopsy-proven hypertrophic cardiomyopathy	<i>J Arrhythmia.</i>	34	643-646	2018
堀米仁志、吉永正夫:	乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較	循環器専門医	26	64-69	2018
吉永正夫	小児 QT 延長症候群の診断と管理	循環器内科	84	738-744	2018

令和元年度
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
松島 将土、筒井裕之	診断基準と疫学を識る-拡張型心筋症のすべて	小室一成	循環器内科	科学評論社	東京	2019	151-158
松島 将土	拡張相肥大型心筋症	小室一成	循環器症候群	日本臨床	東京	2019	11-114
絹川真太郎	拘束型心筋症	下川宏明	私の治療	日本医事新報	東京	2019	303-304
絹川真太郎	心不全の治療薬物治療	日本循環器学会	心不全療養指導士認定試験ガイドブック	南江堂	東京	2020	78-86
小川翔、坂田泰史	心不全	門脇孝、小室一成、宮地良樹	診療ガイドラインUP-TO DATE2020-2021	メディカルレビュー社	東京	2020/2	174-180
尾上健児、斎藤能彦	二次性心筋疾患・諸種疾患に伴う心疾患	南学正臣	内科学書	中山書店	東京	2019	311-317
尾上健児、斎藤能彦	心筋疾患の分類(変遷と現状)	小室一成	循環器症候群	日本臨床社	東京	2019	95-100
神谷千津子	周産期(産褥)心筋症	伊藤浩、山下武志編	循環器疾患最新の治療2020-2021	南江堂	日本	2020	229-20
神谷千津子	周産期心筋症	小室一成編	別冊医学のあゆみ 遺伝性心血管疾患のすべて	医歯薬出版	日本	2020	227-30
神谷千津子	周産期心筋症	安斉俊久編	実は知らない循環器希少疾患どう診る? どう対応する?	南江堂	日本	2019	101-106,
神谷千津子	周産期心筋症の分子機序	小室一成編	新しい臨床を開拓するための分子循環器病学	南山堂	日本	2019	137-141,
吉永正夫	小児心電図基準値(心拍数、RR 間隔、QRS 軸、PR 間隔、QRS 幅、VAT)	長嶋正實、吉永正夫	学校心臓検診のための小児心電図正常値ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	21-35
吉永正夫	小児心電図基準値(QT 間隔)	長嶋正實、吉永正夫	学校心臓検診のための小児心電図正常値ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	81-85

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, <u>Isobe M</u> , Ito H, Ito H, Okumura K, <u>Ono M</u> , <u>Kitakaze M</u> , Kinugawa K, Kihara Y, Goto Y, <u>Komuro I</u> , Saiki Y, <u>Saito Y</u> , <u>Sakata Y</u> , Sato N, Sawa Y, <u>Shiose A</u> , Shimizu W, <u>Shimokawa H</u> , Seino Y, Node K, Higo T, Hirayama A, Makaya M, Masuyama T, <u>Murohara T</u> , Momomura SI, <u>Yano M</u> , Yamazaki K, Yamamoto K, Yoshikawa T, <u>Yoshimura M</u> , Akiyama M, <u>Anzai T</u> , Ishihara S, <i>et al.</i>	Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version.	<i>Circ J.</i>	83	2084-2184	2019
Terasaki F, Azuma A, <u>Anzai T</u> , Ishizaka N, Ishida Y, <u>Isobe M</u> , Inomata T, Ishibashi-Ueda H, Eishi Y, <u>Kitakaze M</u> , Kusano K, <u>Sakata Y</u> , Shijubo N, Tsuchida A, <u>Tsutsui H</u> , Nakajima T, Nakatani S, Horii T, Yazaki Y, Yamaguchi E, Yamaguchi T, <u>Ide T</u> , Okamura H, Kato Y, Goya M, Sakakibara M, Soejima K, Nagai T, Nakamura H, Noda T, Hasegawa T, Morita H, Ohe T, Kihara Y, Saito Y, Sugiyama Y, Morimoto SI, Yamashina A	Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis-Digest Version.	<i>Circ J.</i>	83	2329-2388	2019
Yakabe D, <u>Matsushima S</u> , Uchino S, Ohtani K, <u>Ide T</u> , Higo T, <u>Tsutsui H</u>	Left Ventricular Noncompaction With Multiple Thrombi in Apical Aneurysm	<i>Intern Med.</i>	59	377-347	2020
Enzan N, <u>Matsushima S</u> , <u>Ide T</u> , Kaku H, Higo T, Tsuchihashi-Makaya M, <u>Tsutsui H</u>	Spirolactone Use Is Associated With Improved Outcomes in Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction.	<i>ESC Heart Fail.</i>	7	339-347	2020
<u>Matsushima S</u> , Kaku H, Enzan N, <u>Ide T</u> , Higo T, <u>Tsuchihashi-Makaya M</u> , <u>Tsutsui H</u>	Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy is Independently Associated with Better Long-Term Outcomes in Dilated Cardiomyopathy Patients.	<i>Circ Rep.</i>	1	248-254	2019
Yamamoto K, <u>Tsuchihashi-Makaya M</u> , ... <u>Tsutsui H</u> ,	A Scientific Statement on Nutritional Assessment and Management in Heart Failure Patients.	<i>Circ J</i>	in press		2020
Omote K, Nagai T, Asakawa N, Kamiya K, Tokuda Y, Aikawa T, Fukushima A, Noguchi K, Kato Y, Komoriyama H, Nishida M, Kudo Y, Iwano H, Yokota T, <u>Anzai T</u> .	Impact of admission liver stiffness on long-term clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure	<i>Heart Vessels</i>	34	984-991	2019
Kato Y, <u>Anzai T</u> , et al.	Usefulness of liver magnetic resonance elastography for estimating right atrial pressure in heart failure patients.	<i>JACC Cardiovascular Imaging</i>	in press		2020

Nakano I, <u>Kinugawa S</u> , Hori H, Fukushima A, Yokota T, Takada S, Kakutani N, Obata Y, Yamanashi K, <u>Anzai T</u>	Serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with skeletal muscle function but not with muscle mass in patients with heart failure.	<i>Int Heart J</i>	61	96-102	2020
Nakano I, Tsuda M, <u>Kinugawa S</u> , Fukushima A, Kakutani N, Takada S, Yokota T	Loop diuretics use is associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure.	<i>J Cardiol.</i>	in press		2020
Narumi T, Watanabe T, Kato S, Tamura H, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, <u>Watanabe M</u>	Impact of Impaired Pancreatic β -Cell Function on Cardiovascular Prognosis in Heart Failure Patients Without Diabetes Mellitus	<i>Circulation Reports</i>	1	255-260	2019
Takahashi T, Shishido T, Kinoshita D, Watanabe K, Toshima T, Sugai T, Narumi T, Otaki Y, Tamura H, Nishiyama S, Arimoto T, Takahashi H, Miyamoto T, Watanabe T, Woo CH, Abe JI, Takeishi Y, Kubota I, <u>Watanabe M</u>	Cardiac Nuclear High-Mobility Group Box 1 Ameliorates Pathological Cardiac Hypertrophy by Inhibiting DNA Damage Response	<i>JACC Basic Transl Sci.</i>	4	234-247	2019
<u>Watanabe K</u>	The association between microRNA-21 and hypertension-induced cardiac remodeling.	<i>PLoS One</i>	15	e0226053	2020
坂田泰彦, <u>下川宏明</u>	心不全の併存症 病態・治療; 冠動脈疾患.	心不全(第2版)下-最新の基礎・臨床研究の進歩.	日本臨床77巻増刊2.	157-161	2019
坂田泰彦, 後岡広太郎, <u>下川宏明</u>	令和時代の心不全診療. 心不全の疫学; 心不全パンデミック.	日本内科学会雑誌	109巻2号	186-190	2020
Aoyanagi H, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Shiroto T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Fujihashi T, Yamanaka S, Hayashi H, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, <u>Shimokawa H</u>	CHART-2 Investigators. Temporal changes in left ventricular ejection fraction and their prognostic impacts in patients with Stage B heart failure.	<i>Int J Cardiol.</i>	306	123-132	2020
Sato M, Sakata Y, Sato K, Nochioka K, Miura M, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Aoyanagi H, Yamanaka S, Fujihashi T, Hayashi H, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, <u>Shimokawa H</u>	CHART-2 Investigator. Clinical characteristics and prognostic factors in elderly patients with chronic heart failure -A report from the CHART-2 study.	<i>Int J Cardiol Heart Vasc.</i>	27	100497	2020
Misaka T, Yoshihisa A, <u>Takeishi Y.</u>	Plasma levels of melatonin in dilated cardiomyopathy	<i>Journal of Pineal Research</i>	66	e12564	2019
Ko T, Fujita K, Nomura S, <u>Ko muro I</u> et al.	Quantification of DNA Damage in Heart Tissue as a Novel Prediction Tool for Therapeutic Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy	<i>JACC Basic Transl Sci.</i>	4	670-680	2019

Tsuji M, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Kinoshita O, Nawata K, <u>Ono M</u> , <u>Komuro I</u> .	Emergency percutaneous coronary intervention for left main trunk thrombus following orthotopic heart transplantation	<i>ESC Heart Fail.</i>	6	575-578	2019
Tsuji M, Amiya E, Hatano M, Nitta D, Maki H, Bujo C, Saito A, Hosoya Y, Minatsuki S, Hara T, Nemoto M, Kagami Y, Endo M, Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Morita H, <u>Ono M</u> , <u>Komuro I</u> .	Abdominal skeletal muscle mass as a predictor of mortality in Japanese patients undergoing left ventricular assist device implantation	<i>ESC Heart Fail.</i>	6	526-535	2019
Sakei M, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Nagatomo Y, Mizuno A, Suzino Y, Kohno T, <u>Fukuda K</u> , Yoshikawa T.	Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction in Patients Admitted for Acute Decompensation: A Report from the Japanese Multicenter Registry.	<i>J Card Fail.</i>	25	666-673	2019
Yamada T, Ogawa K, Tanaka TD, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Kawai M, <u>Yoshimura M</u>	Increase in oxidized low-density lipoprotein level according to hyperglycemia in patients with cardiovascular disease: A study by structure equation modeling	<i>Diabetes Res Clin Pract.</i>	161	108036	2020
Endo J, Sano M, Izumiya Y, Tsujita K, Nakamura K, Tahara N, Kuwahara K, Inomata T, Ueda M, Sekijima Y, Ando Y, <u>Tsutsui H</u> , <u>Isobe M</u> , <u>Fukuda K</u>	A statement for the appropriate administration of tafamidis in patients with transthyretin cardiac amyloidosis	<i>Circ J.</i>	84	15-17	2019
Kamiya K, Yamamoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Ikegame T, Takahashi T, Sato Y, Kotooka N, Saito Y, <u>Tsutsui H</u> , Miyata H, <u>Isobe M</u>	Nationwide survey of multidisciplinary care and cardiac rehabilitation for patients with heart failure in Japan –An analysis of the AMED-CHF study-	<i>Circ J.</i>	83	1546-1552	2019
Yokoi T, Morimoto R, Oishi H, Kato H, Arao Y, Yamaguchi S, Kuwayama T, Haga T, Hiraiwa H, Kondo T, Furusawa K, Fukaya K, Sawamura A, Okumura T, Hirashiki A, <u>Murohara T</u>	Left Ventricular Relaxation Half-Time as a Predictor of Cardiac Events in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy and Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic and/or Diastolic Dysfunction.	<i>Am J Cardiol.</i>	124	435-441	2019
Sugiura Y, Morimoto R, Aoki S, Yamaguchi S, Haga T, Kuwayama T, Yokoi T, Hiraiwa H, Kondo T, Watanabe N, Kano N, Fukaya K, Sawamura A, Okumura T, <u>Murohara T</u>	Prognostic impact of mitral L-wave in patients with hypertrophic cardiomyopathy without risk factors for sudden cardiac death.	<i>Heart Vessels.</i>	34	2002-2010	2019
Hodatsu A, <u>Fujino N</u> , Uyama Y, Tsukamoto O, Imai-Okazaki A, Yamazaki S, Seguchi O, Konno T, Hayashi K, Kawashiri MA, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S, Yamagishi M.	Impact of cardiac myosin light chain kinase gene mutation on development of dilated cardiomyopathy.	<i>ESC Heart Fail.</i>	6	406-415	2019

Shindo K, Fukuda H, Hitsumoto T, Ito S, Kim J, Washio T, Kitakaze M.	Plasma BNP levels and diuretics use as predictors of cardiovascular events in patients with myocardial infarction and impaired glucose tolerance.	<i>Cardiovasc. Drugs Ther.</i>	34	79-88	2020
Onoue K, Takemura G, Nakano T, Miyazaki N, Tsujimoto A, Watanabe T, Okada H, Kanamori H, Sugiura J, Kanaoka K, Ishihara S, Horii M, Akai Y, Sakaguchi Y, Saito Y.	Ultrastructural Evidence of Glycosphingolipid Degradation After Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease.	<i>Circ J.</i>	83(10)	2081	2019
Takemura G, Onoue K, Nakano T, Nakamura T, Sakaguchi Y, Tsujimoto A, Miyazaki N, Watanabe T, Kanamori H, Okada H, Kawasaki M, Fujiwara T, Fujiwara H, Saito Y.	Possible mechanism for disposal of degenerative cardiomyocytes in human failing hearts: phagocytosis by a neighbour.	<i>ESC Heart Fail.</i>	6(1)	208-216	2019
北岡裕章	肥大型心筋症を識る-心筋症診療ガイドライン (2018年版から) -	<i>Heart View</i>	12	11	2019
Nanno T, Kobayashi S, Yoshitomi R, Fujii S, Kajii T, Kohno M, Ishiguchi H, Okuda S, Okada M, Suga K, Yano M.	Detection of Active Inflammation Status Around Ventricular Aneurysms in Patients With Cardiac Sarcoidosis.	<i>Circ J.</i>	83	2494-2504	2019
Sato T, Fujino T, Higo T, Ohtani K, Hiasa KI, Sakamoto T, Chishaki A, Shiose A, Tsutsui H.	Flow Pattern of Outflow Graft is Useful for Detecting Pump Thrombosis in a Patient with Left Ventricular Assist Device	<i>Int Heart J.</i>	60	994-997	2019
Imamura T, Kinugawa K, Ono M, Kinoshita O, Fukushima N, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y	Implication of Preoperative Existence of Atrial Fibrillation on Hemocompatibility-Related Adverse Events During Left Ventricular Assist Device Support	<i>Circ J.</i>	83	1286-1292	2019
Shimizu W, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, et al.	Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients.	<i>JAMA Cardiol.</i>	4	246-254	2019
Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M.	Multivariate analysis of T wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations.	<i>Ann Noninvasive Electrocardiol.</i>	in press		
神谷千津子	周産期心筋症の原因と適切な治療は？	<i>Heart View</i>	23(13)	55-58	2019
神谷千津子	周産期心筋症	循環器疾患の最新医療	先端医療シリーズ50	130-133	2019

神谷千津子	周産期（産褥性）心筋症	週刊日本医事新報	No.4980	43	2019
神谷千津子	周産期心筋症・産褥性心筋症	別冊日本臨床	領域別症候群シリーズNo.5	193-197	2019
神谷千津子	周産期心筋症と遺伝子異常	循環器内科	86(1)	82-87	2019
神谷千津子	周産期心筋症	日本臨床増刊号	77(2)	340-345	2019
神谷千津子	心不全と周産期心筋症	調剤と情報臨時増刊号	25(7)	55-63	2019
Nomura Y, Seki S, Hazeki D, Ueno K, Tanaka Y, Masuda K, Nishibatake M, <u>Yoshinaga M.</u>	Risk factors for development of ventricular tachycardia in patients with ventricular premature contraction with a structurally normal heart.	<i>J Arrhythmia.</i>	in press		
Hirono K, Miyao N, <u>Yoshinaga M.</u> , Nishihara E, Yasuda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, Horigome H, Iwamoto M, Takahashi H, Sato S, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F; Study group on childhood cardiomyopathy in Japan.	A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction.	<i>Heart Vessels.</i>	in press		
鮎澤衛, 岩本眞理, 加藤愛章, 加藤太一, 住友直方, 豊野学朋, 安田謙二, 山本英一, 長嶋正實, 吉永正夫, 泉田直己, 牛ノ濱大也, 田内宣生, 堀米仁志, 檜垣高史, 銚碯竜範, 阿部勝己, 新垣義夫, 小川俊一, 加藤貴雄, 高	日本小児循環器学会 学校心臓検診 2次検診対象者抽出のガイドライン—1次検診の心電図所見から— (2019年改訂)	日本小児循環器学会雑誌	35	S3.1-12	2019
太田邦雄, 鮎澤衛, 猪飼秋夫, 岩本眞里, 牛ノ濱大也, 小穴慎二, 岡本吉生, 桐淵博, 坂本哲也, 佐藤誠一, 住友直方, 田中秀治, 長嶋正實, 新田雅彦, 檜垣高史, 三谷義英, 三田村秀雄, <u>吉永正夫</u> , 石見拓, 輿水健治, 小林正直, 千田いずみ, 高橋宏	日本小児循環器学会 学校管理下 AED の管理運用に関するガイドライン (2019年度)	日本小児循環器学会雑誌	35	S4.1-53	2019