

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

研究分担者 北風政史（国立循環器病研究センター臨床研究開発部・客員研究員）

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。急性・慢性心不全診療ガイドラインフォーカスアップデート版を作成した。また、全国規模での心筋症データベースの構築および解析を準備した。さらに、小児心筋症のデータベースおよび周産期心筋症のデータベース構築・整備を進めた。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。そこで今年度は、心不全症例におけるインドキシル硫酸の血中レベルとの心機能パラメータおよび心血管イベントとの関係に関する検討を行った。

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 150 症例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臓カテーテル検査の結果を解析する。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。

（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

昨年度の研究において、拡張型心筋症、肥大型心筋症、弁膜症などの疾患別に、インドキシル硫酸との関係性を評価したところ、インドキシル硫酸は、特に、心筋症の中でも、拡張不全との関係が考えられる肥大型心筋症の病態と関係することが明らかとなってきた。そこで、肥大型心筋症を含む心不全症例 150 例のうち心臓カテーテル検査を受けた 105 例に対してインドキシル硫酸と右心・左心系パラメータとの相関関係を検討した。その結果、左房圧( $r=0.19$ ,  $p=0.028$ )、平均肺動脈圧( $r=0.20$ ,  $p=0.025$ )、肺動脈楔入圧( $r=0.28$ ,  $p=0.002$ )などの右心系のパラメータと有意な相関関係をみとめた、さらに、左心系のパラメータである心係数( $r=-0.30$ ,  $p<0.001$ )および全身血管抵抗( $r=0.25$ ,  $p=0.005$ )とも有意に相関した。さらに高インドキシル硫酸レベル群( $\geq 0.79 \mu\text{g/mL}$ )では、低インドキシル硫酸レベル群( $< 0.79 \mu\text{g/mL}$ )に比べて心血管イベント発症率が有意に高かった( $p=0.025$ )

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の左心・右心系パラメータと関係することおよび心血管イベント発症と関係することが示された。インドキシル硫酸は酸化ストレスとも密接に関係すること、また直接に心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

この結果より、心不全における血中インドキシル硫酸レベルがその心行動態破綻に関与し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. Imazu M, Fukuda H, Kanzaki H, Amaki M, Hasegawa T, Takahama H, Hitsumoto T, Tsukamoto O, Morita T, Ito S and Kitakaze M. Plasma indoxyl sulfate levels predict cardiovascular events in patients with mild chronic heart failure. *Sci Rep*. 10(1):16528, 2020
2. Petrie M C, Verma S, Docherty K F, Inzucchi S E, Anand I, Bělohávek J, Böhm M, Chiang C-E, Chopra V K, Rudolf A. de Boer, Desai A S, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman C.E.A, Merkely B, Nicolau J C, O'Meara E, Pham Nguyen Vinh, Schou M, Tereshchenko S, Køber L, Kosiborod M N, Langkilde A M, Martinez F A, Ponikowski P, Sabatine M S, Sjöstrand M, Solomon S D, Johanson P, Greasley P J, Boulton D, Bengtsson O, Jhund P S and John J. V. McMurray. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 323:1353-1368, 2020

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）  
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  
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