

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

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。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

左心室逆リモデリング（LVRR）は、拡張型心筋症（DCM）患者の確立された予後予測因子・サロゲートマーカーである。LVRRを予測することは、長期的な心不全治療戦略を策定する際にも重要である。本研究では、LVRRに関連する臨床的予測因子を検討し、DCM患者のLVRRを予測するためのスコアリングシステム構築を目的とした。

B. 研究方法

本研究では、DCM患者131名を対象とした。DCMは、①左室駆出率（LVEF）50%未満かつ左室拡張末期径（LVEDD） $>55$  mmまたは体表面積で補正したLVEDD index  $>33$  mm/m<sup>2</sup>（男性） $>32$  mm/m<sup>2</sup>（女性）、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。DCMの131人の患者を登録し、LVRRの臨床的予測因子を評価した。LVRRは、1年後の心エコー評価にて、LVEFが絶対値で10%以上改善し最終的に $>35\%$ に増加、かつLVEDDが10%以上減少することと定義した。各因子のリスク重みづけを参考に、スコアリングシステムを作成し、スコア毎のLVRR達成率を確認した。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、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。

C. 研究結果

患者の平均年齢は $50.1 \pm 11.9$ 歳であった。診断時の平均LVEFは $32.2 \pm 9.5\%$ 、平均LVEDDは $64.1 \pm 12.5$ mmであった。LVRRは $1 \pm 0.5$ 年で45人の患者（34%）で観察された。多変量解析では、高血圧[オッズ比（OR）：6.86; P=0.002]、DCMの家族歴なし（OR：10.45; P=0.037）、病悩期間 $<90$ 日（OR：6.72; P $<0.001$ ）、LVEF $<35\%$ （OR：13.66; P $<0.0001$ ）、およびQRS持続時間 $<116$ ms（OR：5.94; P=0.005）は、LVRRの独立した予測因子であった。ORに従って5つの独立した予測因子にそれぞれ1ポイント、2ポイント、1ポイント、2ポイント、および1ポイントを割り当て、これらのスコアを

加算したLVRR予測スコアを構築した。LVRR達成率はLVRR予測スコアによって層別化が可能であった（0～2ポイント：0%；3ポイント：6.7%；4ポイント：17.4%；5ポイント：48.2%；6ポイント：79.2%；7ポイント：100%）。ROC曲線を用いた解析では、LVRR予測スコアのベストカットオフ値は $>5$ であった（AUC：0.89; P $<0.0001$ ；感度：87%；特異度：78%）。LVRR予測スコア $>5$ は、MRIにおける遅延造影あるいは心筋生検における線維化の重症度と比較しても、独立した予測因子であった（OR：11.79; 95%信頼区間：2.40–58.00; P=0.002）。

D. 考察

本研究は、DCM患者のLVRRを予測するためのスコアリングシステムを構築した最初の研究である。本研究では、DCM患者におけるLVRRの独立した臨床予測因子は、高血圧、DCMの家族歴なし、病悩期間 $<90$ 日、LVEF $<35\%$ 、QRS時間 $<116$ msであった。いずれの因子も過去に報告されているものと合致しており、とりわけ病悩期間の3か月も以前に報告されたカットオフ値と一致していた。致死性不整脈は、診断後最初の6か月間に、DCM患者の約2%に発生し、うち70%は初期90日間に発生する。3か月以上の最適な心不全治療にもかかわらずLVEF $\leq 35\%$ 、NYHA II～III度の症候性DCM患者ではICDが推奨されるが、LVRRは通常6か月後に始まり12～24か月を要する。本研究の結果では、LVRR群に致命性不整脈は認めなかった。临床上、ICD埋め込みのタイミングを考える際には、LVRRの可能性を考慮する必要があり、LVRR予測スコアはこの決定に役立つ可能性がある。単一施設の観察研究であり、開発モデルの検証ができていない点が本研究の大きな課題である。また、MRI所見、心筋病理所見、遺伝子異常といったより多くの検査項目を用いた高精度予測モデルの開発が望まれる。

E. 結論

高血圧、DCMの家族歴なし、症状持続時間 $<90$ 日、LVEF $<35\%$ 、QRS時間 $<116$ msの5つの予測因子によるLVRR予測スコアは、DCM患者のLVRR率を層別化でき、簡便に使用できる有用な臨床ツールとなる可能性がある。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 学会発表

### 1. 論文発表

1. Kimura Y, Okumura T, Morimoto R, Kazama S, Shibata N, Oishi H, Araki T, Mizutani T, Kuwayama T, Hiraiwa H, Kondo T, Murohara T. A clinical score for predicting left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Failure*; 8(2):1359-1368. PMID: 33471966, 2021.
2. Okumura T, Kano N, Sawamura A, Kondo T, Hiraiwa H, Morimoto R, Murohara T. Differential Diagnosis of Mechanisms of Exercise-Induced Abnormal Blood Pressure Response in Hypertrophic Cardiomyopathy Without Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Circ Heart Fail.*;13(10):e007164. PMID: 33054347, 2020.
3. Kimura Y, Okumura T, Kazama S, Shibata N, Oishi H, Arao Y, Kuwayama T, Kato H, Yamaguchi S, Hiraiwa H, Kondo T, Morimoto R, Murohara T. Usefulness of Plasma Branched-Chain Amino Acid Analysis in Predicting Outcomes of Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Int Heart J.*;61(4):739-747. PMID: 32684600, 2020.

### 2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

1. 木村祐樹, 奥村貴裕, 森本竜太, 風間信吾, 柴田

直紀, 大石英生, 荒木孝, 水谷崇, 栗山輔, 平岩宏章, 近藤徹, 室原豊明. 拡張型心筋症におけるリバースリモデリングを実臨床でどう予測するか? 第24回日本心不全学会学術集会. 東京 (WEB). 2020年11月 [Abstract No. SY1-1]

2. Oishi H, Okumura T, Ohashi K, Kimura Y, Kazama S, Shibata N, Arao Y, Kato H, Kuwayama T, Yamaguchi S, Kondo T, Hiraiwa H, Morimoto R, Ouchi N, Murohara T. The Prognostic Impact of Transcardiac Gradient of Follistatin-like 1 In Patients With Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Sessions 2020, Dallas (WEB). 2020年11月 [Abstract No, 15519]
3. Okumura T, Oishi H, Araki T, Mizutani T, Kazama S, Shibata N, Kuwayama T, Hiraiwa H, Kondo T, Morimoto R, Takefuji M, Murohara T. The Prognostic Impact of Human Epididymis Protein 4 Levels in Patients With Dilated Cardiomyopathy. American Heart Association Scientific Sessions 2020, Dallas (WEB). 2020年11月 [Abstract No, 14515]

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

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