

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症の診療体制の構築に関する研究

研究分担者 藤本 進一郎 学校法人順天堂大学・医学部・准教授

研究要旨

原因不明の心不全患者における TGCV の頻度やその診断基準の必須項目となっている BMIPP 洗い出し率の心不全患者における臨床的意義について評価した。原因不明の心不全患者の約 4 割が TGCV の診断基準に該当し、BMIPP 洗い出し率は TGCV の有無に関わらず心不全患者の独立した予後予測因子であった。原因不明の心不全患者に BMIPP 検査を施行することで TGCV の的確な診断やその後のリスク層別に有用であると考えられた。

A. 研究目的

本研究では、厚労省難治性疾患政策研究事業として TGCV 研究班を立ち上げ、本症の診療体制を全国規模で構築することを目的としているが、心不全患者における TGCV の頻度や診断基準の主項目である BMIPP 洗い出し率の臨床的意義は不明であるためこれらを明らかにした。

B. 研究方法

原因不明の慢性心不全患者に BMIPP 検査を施行し、TGCV と診断される頻度を調査する。その後約 2 年間観察し、BMIPP 洗い出し率が予後に影響する因子であるか評価する。

（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、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、

1. 被験者のプライバシー確保に関する対策

患者の自由意思を尊重する。すべての情報は厳重な管理とプライバシーの完全な保護

を行う。その情報は、本研究以外の目的では使用されない。

2. 研究結果の被験者への告知について

結果を知る権利、知らないでいる権利は、患者の任意に任せられ保証されていること。

3. 被験者から採取した生体材料の取り扱いについて

（保管、廃棄方法、目的外使用を行う場合はその範囲）

保管は、サンプルを匿名化して行い。本研究が終了すれば速やかに廃棄する。目的外には使用しない。廃棄に際しては、各施設における感染性医療廃棄物管理規定及び処理規定に従う。

4. 被験者に不利益が生じた場合の措置

計画に示す観察項目を厳重に観察する。本研究に協力しなくても何の不利益も受けないことに配慮する。医学的な不利益のみならず、社会的な不利益についても充分、配慮する

5. 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の

独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができる。

6. 必要とする動物実験に関しては、申請機関の動物実験に関する倫理委員会の承認を受けている。

7. 個人情報保護法に基づく注意事項

(1) データの保管方法とその件数：検査部病理で LAN に接続されていない専用の管理用コンピューター 1 台を保管用に使用する。

(2) データの保存媒体の安全管理方法：使用者認証によりシステムを管理し、専用のノート型コンピューターは使用时以外はキャビネットなどに施錠、保管し、盗難を防止する。

(3) 個人情報の取得時に示した研究協力者用説明文書の利用目的を変更する場合は、再同意を取得する。

C. 研究結果

原因不明と考えられていた心不全患者の中に、TGCV の診断基準を満たす患者が 41.9%認められた。また BMIPP の洗い出し率は年齢、性別や糖尿病、高血圧、血液中の中性脂肪値や NT-pro BNP 値、心エコーで評価した心機能のいずれとも関連しない独立した指標であった。

さらに、患者の予後を平均 2 年間観察して評価したところ、TGCV の診断に関わらず BMIPP 洗い出し率が低下していたケースでは、その後の死亡や心不全入院が高率になり、特に洗い出し率 4.5%がそのカットオフ値として有用であった。

D. 考察

原因不明の心不全患者に BMIPP によるスクリーニングを行うことの臨床的有用性が示された。

また BMIPP の洗い出し率が心不全患者の予後のリスク評価の予測に有用な指標であることが明らかになり、BMIPP を用いた心筋脂肪酸代謝異常の評価は、原因不明の心不全の病態評価やリスク層別化に重要であり、さらに脂肪酸代謝異常の観点から心不全に対する新しい病態解明や治療薬の開発に発展することも期待されると考えられた。

E. 結論

原因不明の心不全患者の約 4 割が TGCV の診断基準に該当し、BMIPP の洗い出し率は心不全患者の予後リスク層別化に有用な指標であった。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto H, Kihara Y, Fujimoto S, Daida H, Kobuke K, Iwanaga Y, Miyazaki S, Kawasaki T, Fujii T, Kuribayashi S. Predictive value of the coronary artery calcium score and advanced plaque characteristics: Post hoc analysis of the PREDICT registry. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2021, 5:148-153. doi: 10.1016/j.jcct.2020.06.198.

2. Aoshima C, Fujimoto S, Kawaguchi YO,

- Dohi T, Kamo Y, Takamura K, Hiki M, Kato Y, Okai I, Okazaki S, Kumamaru KK, Aoki S, Daida H. Plaque characteristics on coronary CT angiography associated with the positive findings of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Heart Vessels*. 2021, 36:461-471. doi: 10.1007/s00380-020-01722-w.
3. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, Williams MC, Villines TC, Better N, Vitola JV, Cerci R, Dorbala S, Raggi P, Choi AD, Lu B, Sinitsyn V, Sergienko V, Kudo T, Nørgaard BL, Maurovich-Horvat P, Campisi R, Milan E, Louw L, Allam AH, Bhatia M, Malkovskiy E, Goebel B, Cohen Y, Randazzo M, Narula J, Pascual TNB, Pynda Y, Dondi M, Paez D; INCAPS COVID Investigators Group. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77: 173-185. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.054.
4. Hirschfeld CB, Shaw LJ, Williams MC, Lahey R, Villines TC, Dorbala S, Choi AD, Shah NR, Bluemke DA, Berman DS, Blankstein R, Ferencik M, Narula J, Winchester D, Malkovskiy E, Goebel B, Randazzo MJ, Lopez-Mattei J, Parwani P, Vitola JV, Cerci RJ, Better N, Raggi P, Lu B, Sergienko V, Sinitsyn V, Kudo T, Nørgaard BL, Maurovich-Horvat P, Cohen YA, Pascual TNB, Pynda Y, Dondi M, Paez D, Einstein AJ; INCAPS-COVID Investigators Group. Impact of COVID-19 on Cardiovascular Testing in the United States Versus the Rest of the World: The INCAPS-COVID Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Sep;14(9):1787-1799. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.03.007.
5. Nozaki YO, Fujimoto S, Aoshima C, Kamo Y, Kawaguchi YO, Takamura K, Kudo A, Takahashi D, Hiki M, Kato Y, Okai I, Dohi T, Okazaki S, Tomizawa N, Kumamaru KK, Aoki S, Minamino T. Comparison of diagnostic performance in on-site based CT-derived fractional flow reserve measurements. *Int J Cardiol Heart Vasc*. Jun 11;35:100815. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100815. 2021.
6. Kamo Y, Fujimoto S, Nozaki YO, Aoshima C, Kawaguchi YO, Dohi T, Kudo A, Takahashi D, Takamura K, Hiki M, Okai I, Okazaki S, Tomizawa N, Kumamaru KK, Aoki S, Minamino T. Incremental Diagnostic Value of CT Fractional Flow Reserve Using Subtraction Method in Patients with Severe Calcification: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2021 Sep 26;10(19):4398. doi: 10.3390/jcm10194398.
7. Tomizawa N, Nozaki Y, Fujimoto S, Takahashi D, Kudo A, Kamo Y, Aoshima C, Kawaguchi Y, Takamura K, Hiki M, Dohi T, Okazaki S, Minamino T, Aoki S. A phantom and in vivo simulation of

coronary flow to calculate fractional flow reserve using a mesh-free model. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Nov 2. doi: 10.1007/s10554-021-02456-0.

8. Fujimoto S, Development of Comprehensive Coronary Assessment Using Coronary Computed Tomography Angiography - Possibility of Novel Imaging Markers for Coronary Inflammation - *Int J Cardiol*. 2021 Aug 1;336:121-122. doi: 10.1016/j.

9. Kudo T, Lahey R, Hirschfeld C ; INCAPS-COVID Investigators Group. Impact of COVID-19 Pandemic on Cardiovascular Testing in Asia: The IAEA INCAPS-COVID Study. *JACC: Asia*, 2021, 1: 200-202.

10. Sai E, Shimada K, Aikawa T, Aoshima C, Takamura K, Hiki M, Yokoyama T, Miyazaki T, Fujimoto S, Konishi H, Hirano KI, Daida H, Minamino T. Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy with Massive Myocardial Triglyceride which was Proven Using Proton-magnetic Resonance Spectroscopy. *Intern Med*. 2021, 60: 1217-1220. doi: 10.2169/internalmedicine.6126-20.

11. Takamura K, Fujimoto S, Mita T, Kawaguchi YO, Kurita M, Kadowaki S, Kamo Y, Aoshima C, Nozaki YO, Takahashi D, Kudo A, Hiki M, Tomizawa

N, Ikeda F, Satoh H, Watada H, Minamino T. Identification of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *J Clin Med*. 2022 in press.

12. Aoshima C, Fujimoto S, Kudo A, Kawaguchi YO, Takamura K, Matsue Y, Kato T, Kawamura Y, Kimura S, Kamo Y, Nozaki YO, Takahashi D, Tomizawa N, Hiki M, Kasai T, Nojiri S, Miyauchi H, Hirano KI, Shimada K, Murakami K, Minamino T. Clinical significance of 123 I-BMIPP washout rate in patients with uncertain chronic heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 in press.

2. 学会発表

1. Comprehensive Coronary Plaque Assessment by Coronary CT Angiography, Fujimoto S. ISA, Kyoto, 2021.10 国際, 口頭
2. Prognostic Value of the Optimal Measurement Location of On-site CT-derived Fractional Flow Reserve, Nozaki YO, Fujimoto S, Kawaguchi YO, Aoshima C, Kamo Y, Takamura K, Kudo A, Takahashi D, Hiki M, Dohi T, Tomizawa N, Minamino T; ESC Congress, London, 2021.9 国際, 口頭
3. Clinical impact of perivascular fat attenuation index using coronary computed tomography angiography for the progression of coronary

- atherosclerosis in asymptomatic diabetic patients, Nozaki YO, Fujimoto S, Takahashi D, Kawaguchi YO, Aoshima C, Kamo Y, Takamura K, Kudo A, Hiki M, Dohi T, Tomizawa N, Minamino T; ISA, Kyoto, 2021.10 国際, 口頭
4. Clinical predictors of coronary artery disease for patients with asymptomatic diabetes mellitus, Takahashi D, Fujimoto S, Takamura K, Kudo A, Nozaki Y, Aoshima C, Kamo Y, Kawaguchi Y, Hiki M, Tomizawa N, Minamino T; ISA, Kyoto, 2021.10 国際, 口頭
 5. FR-CT を使った画像診断法の展望. 藤本進一郎, 第 69 回心臓病学会学術集会, 米子, 2021.9 国内, 口頭
 6. Ischemia 研究後における冠動脈 CT の重要性. 藤本進一郎, 第 69 回心臓病学会学術集会, 米子, 2021.9 国内, 口頭
 7. 慢性心不全患者の予後に対する ^{123}I -BMIPP washout rate の意義 青島千紘、藤本 進一郎、工藤綾子、葛西隆敏、高村和久、末永祐哉、川口裕子、加藤隆生、加茂夕紀、野崎侑衣、高橋大悟、南野徹 第 69 回日本心臓病学会学術集会, 米子, 2021.9 国内, 口頭
 8. オンサイト解析による CT-FFR の測定位置における診断能の違いについて 野崎侑衣、藤本進一郎、青島千紘、加茂夕紀、川口裕子、高村和久、工藤綾子、高橋大悟、比企誠、土肥智貴、岡崎真也、富澤信夫、南野徹： 第 69 回心臓病学会学術集会, 米子, 2021.9 国内, 口頭
 9. Yui O. Nozaki, Shinichiro Fujimoto, Yuko Kawaguchi, Chihiro Aoshima, Daigo Takahashi, Ayako Kudo, Kazuhisa Takamura, Makoto Hiki, Tomotaka Dohi, Nobuo Tomizawa, Tohru Minamino. Additional Clinical Impact of Plaque Analysis for On-site CT-derived FFR in Coronary CT Angiography on Midterm Prognosis. The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Japan 2022. 3 国内 ポスター
 10. Daigo Takahashi, Shinichiro Fujimoto, Yui Nozaki, Ayako Kudo, Chihiro Aoshima, Yuki Kamo, Yuko Kawaguchi, Kazuhisa Takamura, Makoto Hiki, Hideyuki Sato, Nobuo Tomizawa, Tohru Minamino. Usefulness of Novel Pericoronary Adipose Tissue Measurement on ECG-gated Non-contrast Chest CT Scan. The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Japan 2022. 3 国内 ポスター
 11. Ayako Kudo, Shinichiro Fujimoto, Chihiro Aoshima, Yuko Kawaguchi, Yuki Kamo, Yui Nozaki, Daigo Takahashi, Kazuhisa Takamura, Makoto Hiki, Nobuo Tomizawa, Tohru Minamino. Diagnostic Improvement of Stress Myocardial Perfusion Scintigraphy Using Novel Reconstruction Process. The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kobe, Japan 2022. 3 国内 ポスター

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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