

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究は、心筋症の実態を把握し、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調査研究の分担研究として、ミトコンドリア機能を反映しうる<sup>99m</sup>Tc-MIBI心臓核医学検査を用いて、特発性心筋症の心筋可塑性に関する研究を実施した。単施設後向き観察研究により取り込み指標および洗い出し率で左室駆出率の改善予測が可能であることを明らかにし、日本医療研究開発機構(AMED) 難治性疾患実用化研究事業 診療に直結するエビデンス創出研究（研究課題名：心臓核医学検査による特発性心筋症病態層別化指標の確立）と連携して、多施設前向き臨床研究をすすめ、各種画像検査情報や遺伝情報を含めた統合的な解析を開始した。

A. 研究目的

<sup>99m</sup>Tc-MIBIはミトコンドリア膜電位を反映した動態を示す。<sup>99m</sup>Tc-MIBIを用いた心臓核医学検査は、心臓におけるミトコンドリアの質的および量的状態を反映すると考えられ、心筋生検のような侵襲度もなく、造影CTやMRIのような撮像対象の制限も少なく、広く汎用が可能な検査法である。本研究は、<sup>99m</sup>Tc-MIBI心臓核医学検査が、特発性心筋症において治療最適化に反応する心筋可塑性を評価できる検査であることを臨床研究により確立し、遺伝情報および他の画像検査情報などの統合的な解析により可塑性にかかわる病態の解明を目指すものである。

B. 研究方法

単施設後向き臨床研究として、大阪大学医学部附属病院にて<sup>99m</sup>Tc-MIBI心臓核医学検査を行い、治療最適化による左室駆出率の改善(LVRR)を評価し得た拡張型心筋症患者のデータを収集し、解析を行った。

多施設前向き臨床研究は、日本医療研究開発機構(AMED) 難治性疾患実用化研究事業 診療に直結するエビデンス創出研究（研究課題名：心臓核医学検査による特発性心筋症病態層別化指標の確立）と連動し、後向き研究コホートとともに臨床情報、MRIやMIBGなどの各種画像検査情報、遺伝情報を収集した。

（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研究に対する同意書を文書で取得している。多施設前向き観察研究については当院の中央倫理審査での承認後、各施設長の承認のもと研究を実施している。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

53例の拡張型心筋症患者を対象にした単施設後向き観察研究により、<sup>99m</sup>Tc-MIBIの取り込み指標

であるminimum %uptake、SRS、およびLV defect extentが、LVRRを高い精度で予測できる（cut-off値：39%、AUC：0.87、p<0.01、cut-off値：10、AUC：0.91、p<0.01、cut-off値：23%、AUC：0.92、p<0.01）ことを見出し報告した。また、<sup>99m</sup>Tc-MIBIの取り込み指標に洗い出し率および臨床情報としての罹患期間を加えることで高い精度でLVRRを予測できること（C統計量：0.92）が明らかとなった。また、これらの指標を用いた可塑性評価能を検証すべく計画された多施設共同前向き臨床研究へ67名の患者を登録し、MRIやMIBGなどの各種画像検査情報を収集し、心筋症関連遺伝子変異などの遺伝情報を含めた統合的な解析を開始した。

D. 考察

<sup>99m</sup>Tc-MIBIの取り込みに関わる指標は、心筋の量的情報を示し、洗い出し率はミトコンドリア機能障害という心筋の質的情報を反映していると考えられる。これらの2つの指標の変化は症例により必ずしも同じ変化を示さなかったことから、病態によって異なる変化パターンを示す可能性が考えられた。心筋障害の進展や心筋の可塑性に関する病態解明のために、今後、症例数を増やし、遺伝情報や他の臨床情報などと合わせた解析をすすめていく。

E. 結論

単施設後向き観察研究によって、拡張型心筋症において<sup>99m</sup>Tc-MIBI心臓核医学検査によりLVRRを高い精度で予測できる可能性が示された。今後、進行中の多施設共同前向き臨床研究によっても高い精度で予測できることが明らかになれば、特発性心筋症の臨床病期の適切に評価できる検査法として確立され、薬物療法の積極的な最適化や、重症例における心臓移植や補助人工心臓治療の考慮など、個々の症例に応じた最適な治療選択につながる事が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

Chimura M, Ohtani T, Sera F, Nakamoto K, Konishi S, Miyawaki H, Kajitani K, Higuchi R, Kioka H, Hikoso S, Tomiyama N, Sakata

Y. Focal severe decrease in myocardial technetium-99 m sestamibi uptake indicates ventricular irreversibility in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med.* 2021 Aug;35(8):881-888. doi: 10.1007/s12149-021-01625-4.

Tabata T, Kuramoto Y, Ohtani T, Miyawaki H, Miyashita Y, Sera F, Kioka H, Higo S, Asano Y, Hikoso S, Sakata Y. Phospholamban p.Arg14del Cardiomyopathy: A Japanese Case Series. *Intern Med.* 2021 Dec 18. doi: 10.2169/internalmedicine.8594-21

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

坂田泰史. 心不全発症動向と新しい治療オプション, 第8回日本心血管脳卒中学会学術集会, 2021年4月17日, 大阪/Web, 口頭

千村美里, 大谷朋仁, 中本敬, 世良英子, 朝野仁裕, 坂田泰史. 心筋症関連遺伝子情報とTc-MIBI検査洗い出し率との関連性の検討. 第69回日本心臓病学会学術集会 2021年9月18日 鳥取/Web 口頭

田端智香, 藏本勇希, 大谷朋仁, 宮脇大, 宮下洋平, 世良英子, 木岡秀隆, 肥後修一朗, 朝野仁裕, 彦惣俊吾, 坂田泰史. 悪性心室性頻拍と重症心不全

を特徴とする日本におけるホスホランバンp.Arg14del心筋症の臨床像. 第25回日本心不全学会学術集会, 2021年10月1日, 岡山/Web, 口頭

大谷朋仁, 坂田泰史. 重症心不全患者の診療デザイン ライフデザインを決めるのに必要な循環器学は何か 第25回日本心不全学会学術集会 シンポジウム (市民公開講座) 2021年10月3日, 岡山/Web, 口頭.

Chimura M, Ohtani T, Sera F, Konishi S, Kajitani K, Higuchi R, Miyawaki H, Nakamoto K, Sakata Y. Gated myocardial Technetium-99m sestamibi SPECT accurately predicts left ventricular reverse remodeling in patients with non-ischemic cardiomyopathy. 第86回日本循環器学会学術集会 2022年3月11日, 神戸/Web 開催, 口頭 OE10-7

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