

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

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 松島将士（九州大学大学院医学研究院・助教）
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 絹川真太郎（九州大学大学院医学研究院・准教授）
研究分担者 坂本一郎（九州大学病院・学術研究員）

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

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46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、わが国における小児から成人における心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会およびAMED研究班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、令和2年度より厚労省臨床調査個人票や大規模入院患者データベースを用いて心筋症および鑑別が必要な類縁疾患を含む患者の実態・予後を解明し、心筋症診療の向上に資するエビデンスを構築する。また、令和2年度より日本成人先天性心疾患（Adult Congenital Heart Disease: ACHD）学会、AMED心筋症研究班と連携し、小児および小児から成人に移行した心筋症患者のデータベース構築し、令和3-4年度には小児期心筋症の抽出基準/診断基準を確立するとともに小児・成人の心筋症患者を一体的に研究・診療できる体制および小児成人期移行医療（トランジション）の礎を築く。さらに、周産期心筋症の早期診断検査確立研究を推進し、良質かつ適切な医療の確保を目指す診療体制の構築に必要なエビデンスを確立する。令和2年度以降はAMED難治性疾患実用化研究事業「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録研究」、「ナチュラルキラーT細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化」および「ゲノム分子病理解析による難治性心筋症における精密医療の実現」などの関連研究班と連携し、新たな心筋症の診断・治療に関するエビデンスを創出する。これらの研究成果をふまえ、令和4年以降に心筋症・心不全ガイドラインの改訂を目指す。さらに海外ガイドラインとの協調をはかる。

B. 研究方法

我が国の心筋症の実態を明らかにするために、大規模心筋症データベースの構築を行うとともに、小児心筋症、周産期心筋症、ACHDにおける心筋症治療実態に関する研究を進めた。さらに、AMED研究班と連携し心筋症研究を推進した。

（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

2020年度に本研究班員を中心に日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドラインとして急性・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（2021年3月26日発行）（班長：筒井裕之）を作成し、2021年度はその英語版を作成・報告した（*Circ J.* 85(9):1590-1689. 2021）。さらに、心筋症診療ガイドラインの改訂・作成に資するエビデンスの創出として、心不全治療薬Sacubitril/Valsartan（*Circ J.* 85(5):584-594. 2021）、Empagliflozin（*N Engl J Med.* 385(16):1451-1461.2021）の有効性を明らかにした。

②大規模心筋症データベースの構築および解析

厚生労働省特定疾患臨床調査個人票における最大規模の心筋症患者データベースを構築し、拡張型心筋症40,537名、肥大型心筋症3,553名、拘束型心筋症46名のデータを解析し、我が国の心筋症の実態を明らかにし、その成果を報告した（*Circ Rep.* 2021 ;3(3):142-152）。さらに、拡張型心筋症における左室機能障害に対する薬物治療の有効性について明らかにした（*J Am Heart Assoc.* 10(12): e019240. 2021, *Circ Rep.* 3(3):142-152. 2021）。また、心不全入院患者のレジストリであるJROADHF研究において、心筋症を含む心不全患者の臨床背景、治療内容、予後、予後関連因子を明らかにした（*Circ J.* 85(9):1438-1450. 2021）。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

心筋症を含む心不全のガイドラインである急性・慢性心不全診療ガイドラインのフォーカスアップデータ版の英語版を発刊し、その普及に努めた。また、心筋症治療のエビデンスを創出し、今後のガイドライン改定に資する成果を報告した。さらに、大規模心筋症データベースの構築・解析を進め、我が国における心筋症の実態を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

1. 論文発表

1. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Tohyama T, Funakoshi K, Higo T, Tsutsui H. The use of ARB is associated with greater recovery of cardiac function than ACE inhibitor in dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 9(2):1175-1185, 2022
2. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Tohyama T, Funakoshi K, Higo T, Tsutsui H. Beta-blockers are associated with reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy and mid-range ejection fraction. *Am Heart J Plus.* 2021, In press.
3. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Kaku H, Tohyama T, Funakoshi K, Higo T, Tsutsui H. Sex differences in time-dependent changes of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Rep.* 3(10):594-603. 2021
4. Yoshinaga M, Horigome H, Ayusawa M, Yasuda K, Kogaki S, Doi S, Tateno S, Ohta K, Hokosaki T, Nishihara E, Iwamoto M, Sumitomo N, Ushiohama H, Izumida N, Tauchi N, Kato Y, Kato T, Chisaka T, Higaki T, Yoneyama T, Abe K, Nozaki Y, Komori A, Kawai S, Ninomiya Y, Tanaka Y, Nuruki N, Sonoda M, Ueno K, Hazeki D, Nomura Y, Sato S, Hirono K, Hosokawa S, Takechi F, Ishikawa Y, Hata T, Ichida F, Ohno S, Makita N, Horie M, Matsushima S, Tsutsui H, Ogata H, Takahashi H, Nagashima M. Electrocardiographic Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Pre- and Post-Diagnostic Phases in Children and Adolescents. *Circ J.* 86(1):118-127, 2021
5. Kitaoka H, Tsutsui H, Kubo T, Ide T, Chikamori T, Fukuda K, Fujino N, Higo T, Isobe M, Kamiya C, Kato S, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, Kogaki S, Komuro I, Hagiwara N, Ono M, Maekawa Y, Makita S, Matsui Y, Matsushima S, Sakata Y, Sawa Y, Shimizu W, Teraoka K, Tsuchihashi-Makaya M, Ishibashi-Ueda H, Watanabe M, Yoshimura M, Fukusima A, Hida S, Hikoso S, Imamura T, Ishida H, Kawai M, Kitagawa T, Kohno T, Kurisu S, Nagata Y, Nakamura M, Morita H, Takano H, Shiga T, Takei Y, Yuasa S, Yamamoto T, Watanabe T, Akasaka T, Doi Y, Kimura T, Kikaze M, Kosuge M, Takayama M, Tomoike H; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JHFS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies. *Circ J.* 85(9):1590-1689. 2021
6. Tohyama T, Ide T, Ikeda M, Kaku H, Enzan N, Matsushima S, Funakoshi K, Kishimoto J, Todaka K, Tsutsui H. Machine learning-based model for predicting one-year mortality of hospitalised patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 8(5):4077-4085. 2021.
7. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Kaku H, Tohyama T, Funakoshi K, Higo T, Tsutsui H. Beta-blocker use is associated with prevention of left ventricular remodeling in recovered dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 10(12): e019240. 2021
8. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Kaku H, Tohyama T, Funakoshi K, Higo T, Tsutsui H. Clinical characteristics and contemporary management of patients with cardiomyopathies in Japan: Report from national registry of clinical personal records. *Circ Rep.* 3(3):142-152. 2021
9. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Kaku H, Tohyama T, Funakoshi K, Higo T, Tsutsui H. The use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers is associated with the recovered ejection fraction in patients with dilated cardiomyopathy. *Int Heart J.* 62(4):801-810. 2021.
10. Ide T, Kaku H, Matsushima S, Tohyama T, Enzan N, Funakoshi K, Higo T, Tsutsui H. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure from the large-scale Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure (JR OADHF). *Circ J.* 85(9):1438-1450. 2021
11. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Kaku H, Tohyama T, Funakoshi K, Higo T, Tsutsui H; Research Group of Idiopathic Cardiomyopathy. Clinical Characteristics and Contemporary Management of Patients With Cardiomyopathies in Japan - Report From a National Registry of Clinical Personal Records. *Circ Rep.*;3(3):142-152, 2021
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 385(16):1451-1461. 2021
13. Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Sakata Y, Desai AS, Ohishi T, Iimori T, Kitamura T, Guo W; PARALLEL-HF Investigators. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction- Results From the PARALLEL-HF Study. *Circ J.* 85(5):584-594. 2021

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, 円山信之, 井手友美, 絹川真太郎, 筒井裕之, 特発性心筋症に関する調査研究班：我が国における心筋症の臨床的特徴－臨床床個人調査票データベース解析－. 心筋症研究班成果報告会 第25回日本心不全学会学術集会（2021年10月2日）

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