別紙３

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　坂田泰史　（大阪大学大学院医学系研究科・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^{99m}Technetium-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明らかにした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能について、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）と連携して臨床研究をすすめ、各種臨床情報を含めて、心筋障害指標の統合的な解析を行った。

A．研究目的

^{99m}Technetium (Tc) MIBIはミトコンドリア膜電位を反映した動態を示し、^{99m}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、特発性心筋症において、治療最適化に反応する心筋性状を^{99m}Tc-MIBI心臓核医学検査により評価できることを臨床研究により確立し、遺伝情報を含めた臨床情報との統合的な解析により心筋障害の病態解明を目指すのものである。

B．研究方法

大阪大学医学部附属病院にて健常人を募集し、スクリーニング検査の後に、^{99m}Tc-MIBI心臓核医学検査を施行した。また、大阪大学医学部附属病院にてこれまでに診療で取得した非虚血性心筋症患者のデータと多施設前向き臨床研究（日本医療研究開発機構 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）と連動して収集した臨床情報とを合わせて比較解析を行った。

（倫理面への配慮）

健常人および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、診療で取得した臨床情報の後向き解析についてはホームページでのオプトアウトを行った。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た。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

身体所見、血液検査、心臓超音波検査によるスクリーニングを行い、高血圧、糖尿病、心疾患などを除外した男女10例ずつの計20例の健常人を対象に^{99m}Tc-MIBI心臓核医学検査を施行し、各種のパラメータを取得した。結果、洗い出し率は14.3±3.5%であり、年齢による変化は認められなかった。一方、非虚血性心筋症105名（中央値54歳、左室駆出率25%）で、その後の最適化治療で左室駆出率が改善した症例32例では13.1±5.9%と健常人と同等であり、非改善例73例では16.8±8.6%と亢進していた。しかし一部健常人と同等、あるいは低値を示す例も認められた。取り込み指標であるsummed rest score (SRS)については、健常人は1±1であり、非虚血性心筋症では、改善例が5±3、非改善例が17±10で差が認められたが、非虚血性心筋症の約1割は健常人と同様のSRS低値を認めた。SRSが低値の非虚血性心筋症症例では、uptakeのばらつきの指標であるSDやエントロピー指標にて健常人との分別が可能であった。

D．考察

^{99m}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。非虚血性心筋症では、洗い出し率が健常より亢進している場合は不可逆的心筋障害を反映していると考えられたが、不可逆的心筋障害は必ずしも洗い出し率が亢進しているわけではなく、その場合は違う病態が考えられた。また、罹患者にて一部健常人より低値を示している症例の存在が明らかとなった。この症例には臨床背景に有意な特徴を認めなかったため、今後、更なる検討が必要である。また、左室駆出率が低下していても、取り込みがほぼ正常に近い非虚血性心筋症例も存在し、それらの症例ではSRSでは評価できない、ばらつき指標で評価される不均一なわずかな取り込みの低下を示していたことから、心筋症の病初期には左室心筋の不均一な軽微な心筋障害が生じている可能性が考えられた。

E．結論

健常人のデータとの比較により非虚血性心筋症に生じている取り込み指標、洗い出し率のより詳細な変化が明らかとなった。今後、進行中の多施設共同前向き臨床研究によって、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ことが期待される。

F. 健康危険情報
なし

G. 学会発表
１．論文発表
なし

２．学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

重症心不全の新しい治療戦略 DT-LVAD をどう使うか. 坂田泰史, 第40回日本体外循環技術医学会近畿地方会大会, 2022/5/22, 大阪

新しい心不全治療薬の使い方. 坂田泰史. 2022年度日本内科学会生涯教育講演会. 2022/6/12. 大阪

新しい心不全治療薬の使い方. 坂田泰史. 2022年度日本内科学会生涯教育講演会. 2022/10/9. 長野

^{99m}TcMIBIによる心不全患者の心筋性状評価について. 千村美里、坂田泰史. 第97回北陸核医学カンファレンス. 2023/1/26. 金沢, 口頭

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