

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

特発性心筋症の診断・ゲノム情報利活用に関する調査研究

研究代表者 坂田 泰史 （大阪大学大学院医学系研究科・教授）

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、これまでの本領域の進歩・発展に寄与してきた。しかし、現在も明確に分類できない病型の存在や明らかになりつつある遺伝学的要因の診療への利活用の未確立など多くの課題が存在する。本研究では全国の循環器医を対象に心筋症の診断およびゲノム情報の臨床利活用の現況についてアンケート調査を実施し、我が国におけるこれら課題点の整理を行い、特発性心筋症の主要な病型の1つでこれまで十分に調査されていない不整脈原性右室心筋症の実態を明らかにした。さらに、ゲノム情報の診療における現在の位置付けや利活用体制の状況について明らかにした。また、各分担研究者の施設にて心筋症の実態解明に向けて、特発性心筋症および鑑別すべき二次性心筋症の画像診断、予後関連因子、遺伝子解析に関する研究などを実施しさまざまな知見を報告した。

研究分担者

大谷朋仁（大阪大学大学院医学系研究科・准教授）
安井治代（大阪大学共創機構・特任准教授（常勤））
朝野仁裕（大阪大学大学院医学系研究科・特任准教授（常勤））
肥後修一郎（大阪大学大学院医学系研究科・特任准教授（常勤））
木岡秀隆（大阪大学大学院医学系研究科・助教）

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、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。本研究班は2005年に「心筋症の診断の手引き」を作成し、その後、それをもとに拡張型心筋症および肥大型心筋症のガイドラインがそれぞれ2011年および2012年に作成され、2019年には両疾患のガイドラインが統合され「心筋症診療ガイドライン」として改訂された。しかし、診断においては、拡張型心筋症や肥大型心筋症に明確に分類できない分類不能心筋症の存在や、確立されていない発症リスク評価・発症前診断、小児と成人での一部異なる定義の存在などのさまざまな課題点が残存している。また、多岐にわたる除外診断プロセスのため、どの程度ガイドラインに準拠した診断が臨床現場で行われているかも不明である。これらの問題は、治療可能な二次性心筋症の不十分な分別や標準化されない診療につながり、施設間での診療の質の差を生じうるのみならず、特異的な治療法の開発や確立、構築に標準化が求められる小児から成人までの一貫した心筋症のレジストリの構築の妨げの一因となっているものと考えられる。また、最新の我が国の心筋症に関連する診療ガイドラインにはゲノム情報の利用が記載され、2022年および2023年のヨーロッパ心臓病学会の診療ガイドラインにおいても、ゲノム情報が心筋症の致

死的な不整脈に対する治療決定アルゴリズムに取り込まれ、心筋症診療におけるゲノム情報の位置付けが上昇している。しかし、心筋症の診療現場におけるゲノム情報の利用体制の整備や普及はなく、ゲノム解析研究の臨床応用の推進も望まれている現況である。

本研究は、これらの問題解決に向け、心筋症の診療および研究における課題点の抽出と整理を行うことにより、診断基準の標準化・見直しおよびレジストリの構築、ゲノム診療体制の構築を目指すものである。また、関連学会およびAMED研究班と連携し、研究の推進および研究成果を広く診療へ普及させることで、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。

B. 研究方法

心筋症診療および研究における我が国の課題点の抽出・整理のため、日本循環器学会に所属する医師会員を対象にWebでの全国アンケート調査を行った。また、心筋症診療におけるゲノム情報の臨床利活用に関しては、前述の全国アンケート調査で現況を調査・評価し、拠点施設での臨床利用体制の整備を行った。また、心筋症を対象に実施中の国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の各研究班と連携し研究を推進した。さらに、各分担研究者の施設で心筋症の実態解明のための個別研究を多面的に実施した。

（倫理面への配慮）

アンケート調査研究は大阪大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を取得し実施した。アンケート依頼配布にあたり、研究の目的および概要を文章で説明し、始めに同意が得られた対象者のみがアンケート調査へすすむようにし、個人情報となる施設名などは任意記載の上、匿名化など配慮し管理した。各分担施設における心筋症の実態解明のための個別研究については、分担施設の倫理委員会にて承認を得て実施した。

C. 研究結果

全国アンケート調査は、2023年度時点において日本循環器学会の所属医師会員でかつeメール登録のある25,258名にアンケート依頼をeメールで送付した。結果、1,103人により回答が得られた。回答者の特性としては、経験年数は、1～5年：2%、6～10年：5%、11～20年：23%、21～30年：34%、31～年：36%、無回答1%、病床数は、100床未満：14%、100～199床：8%、200～499床：31%、500～999床：35%、1000床以上：10%、無回答：2%、施設種別は、大学病院：33%、国立/公立/公的病院：20%、市民病院：7%、民間病院(総合・専門)：26%、診療所：12%、無回答2%、保有資格は、循環器専門医：88%、難病指定医：47%、身障福祉法指定医：37%、CVI T専門医：20%、不整脈専門医：11%、小児循環器専門医：5%、心臓血管外科専門医：4%であった。過去1年間に診療した症例数(うち新規診断数)は、概数での回答ではあるが、拡張型心筋症：11,824(2,325)例、肥大型心筋症：9,101(2,322)例、拘束型心筋症：525(162)例であった。そのうち臨床個人調査票を記載したことがあるとの回答者数とその記載数は、拡張型心筋症：541人で3,693例、肥大型心筋症：341人で1,480例、拘束型心筋症：44人で138例であり、令和4年度の臨床個人調査票の登録数が、拡張型心筋症で18,234名、肥大型心筋症で4,318名、拘束型心筋症で60名であることから、難病指定を行っている医師の20～30%からの回答が得られているものと類推された。また、難病指定ではないが、診療ガイドラインで特発性心筋症の1つの主要病型とされる不整脈源性右室心筋症については、296人の医師が過去1年間に741人を診療し、うち134人の医師が246人を新規に診断したとの回答であった。

特発性心筋症の診断プロセスについては、必ずまたは概ね行うとの回答割合は、拡張型心筋症で、冠動脈造影または心臓CTが95%、心筋生検が58%、MRIが69%、Gaシンチグラフィ／FDP-PETが26%であり、肥大型心筋症で、冠動脈造影または心臓CT(冠動脈評価)が78%、心臓CT(冠動脈評価および形態評価)が62%、心筋生検が46%、MRIが66%、Gaシンチグラフィ／FDP-PETが18%、ピロリン酸シンチグラフィが33%、 α -Galactosidase測定34%であり、拘束型心筋症で、冠動脈造影または心臓CTが79%、心筋生検が51%、MRIが63%、Gaシンチグラフィ／FDP-PETが21%であった。また、心筋生検を必ずまたは概ね行うと回答した人ほど、Gaシンチグラフィ／FDP-PET、MRI、右心カテーテル検査などの検査を必ずまたは概ね行うとの回答が多かった。一方、不整脈源性右室心筋症では、冠動脈造影または心臓CTが84%、心筋生検が60%、MRIが77%、Gaシンチグラフィ／FDP-PETが25%であり、指定難病の特発性心筋症とほぼ同様の施行率であった。

拡張型心筋症の診断における左室拡大の考慮は、必ずまたは概ね考慮するとの回答が99%、肥大型心筋症の診断における左室肥大の程度の考慮は、必ずまたは概ね考慮するとの回答が98%、拘束型心筋症の診断における左室拡大および肥大の程度の考慮は、必ずまたは概ね考慮するとの回答が59および67%であった。

また、表現型が重複しうる病態では、不整脈源性右室心筋症の診断を考える場合に左室駆出率が低下していたら、どのように診断するかの問いには、拡張型心筋症の診断が14%、不整脈源性右室心筋症が14%、症例ごとに診断はかわるが73%であり、重複病態の診断が明確でないことを示す結果であった。

特発性心筋症での遺伝学的検査については、肥大型心筋症の診断において遺伝子検査が保険適応となったことを知っているという回答したものは42%にとどまり、肥大型心筋症の診断において遺伝子検査(患者説明)を、必ずまたは概ね行うとの回答は17%、半数ほどで行うは10%、行わないまたは稀に行うとの回答は73%であった。また、家族歴のある特発性心筋症を診療した場合に未受診の家族がおられたら受診を勧めるかどうかの問いでは、必ずまたは概ね勧めるとの回答は76%と家族性の検査の重要性の認識率は比較的高かった。

一方、拡張型心筋症でラミンやタイチンなどの遺伝子バリエーションの予後予測など診療での有用性については、そう思うが47%、どちらとも思わないが24%、そう思わないが3%、知らないが27%であったが、肥大型心筋症以外の心筋症の臨床遺伝子診断が行うことができると良いとの回答は91%と高率であった。心筋症の遺伝子検査(検査機関問わず、重複あり)を有無についての回答は、臨床36%、研究22%でのなんらかの施行歴が50%であり、なしの50%と同等であった。また、担当症例で心筋症の遺伝学的検査を考えた場合に自施設で行えるとの回答は13%で、最多は他機関へ依頼の76%であった。一方、遺伝カウンセリングは自施設で37%が実施できるが、43%は他施設への依頼で、19%は考えたことがないまたは知らないとの回答であった。

心筋症診療における課題についての問い(重複回答あり)には、“診断があいまい”の回答が最多で76%、“ゲノム診断のコンサルトが困難”は54%、“症例数が少ない”は35%、“小児からの移行医療”は28%、“予後がわからない”は26%、“重症心筋症の専門医を探すのが困難”は19%で、“課題がない”は1%の回答であった。その他の具体的な意見としては、二次性心筋症が検査されていない症例が多いこと、心筋生検実施などの施設差が大きいこと、特異的な治療がないこと、遺伝子診断を臨床にどの様に反映すべきかが不明であること、ゲノム検査の大多数が保険診療外であることなどが課題として挙げられた。

これらのアンケート結果は、令和6年3月の日本循環器学会学術集会で発表し、研究班および学会参加者と共有した。

ゲノム情報を実際の臨床現場での利活用に向けた取り組みとしては、大阪大学医学部附属病院では、ゲノム情報患者通知にむけた体制を構築した。具体的には、同定バリエーションの病原性の検討、結果通知の有益性を判断するための診断委員会の開催、患者説明資料の準備などを行い、拡張型心筋症1家系、肥大型心筋症1家系について診断委員会を実施し、肥大型心筋症1家系については患者および家族へのゲノム情報の提供を実施した。また、ゲノム検査を含めた家族スクリーニングが潤滑に実施するための資料を肥大型心筋症および拡張型

心筋症で作成した。

AMEDとの連携としては、令和5年10月の日本心不全学会学術集会で、本研究班と連携するAMED研究班から研究に関する発表を行い、学会参加者へ情報提供および研究班間での今後の研究推進のための協議・情報共有を行った。また、個別研究として、各分担研究者の施設にて心筋症の実態解明に向けて、特発性心筋症および鑑別すべき二次性心筋症の画像診断、予後関連因子、遺伝子解析に関する研究を推進し、特発性心筋症の心筋障害の不均一性の画像評価など論文報告などを行った。

D. 考察

特発性心筋症の診断数については、アンケート調査の結果からは、拡張型心筋症と肥大型心筋症の1年間の新規の診断数自体には大きな差はなく、両疾患での指定難病の認定者数の差とは乖離していた。このことは、肥大型心筋症では拡張型心筋症に比して難病と認定されていない軽症の例が多い可能性やそれぞれの疾患での二次性心筋症の診断率が違う可能性などが考えられた。また、我が国の不整脈源性右室心筋症の診断数に関する調査はなく、実数は不明であったが、本アンケート調査では、我が国では、拘束型心筋症と同じぐらいの症例数は存在し、肥大型心筋症の10分の1ぐらいである可能性が示された。

特発性心筋症の診断のプロセスにおいては、二次性心筋症の診断につながりうる、MRI、Gaシンチグラフィ／FDG-PET、心筋生検などの検査が、どの程度施行されているのかが明らかとなったが、心筋生検は約半数程度で、Gaシンチグラフィ／FDG-PETなどは約2割り程度にとどまり、二次性心筋症の診断に向けた検査の施行率は必ずしも高くないことが明らかとなった。また、現在の特発性心筋症の分類は、心形態および心機能に基づいており、拡張型心筋症では99%の回答者が拡大を考慮するとされているが、臨床個人調査のデータ(Circ J. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0554)では、左室拡張末期径はおよそ 63 ± 8 mmであり、日本人の正常上限の2SDは男性56mm、女性50mmであることを考えると、登録者のおよそ15% (1SDに相当)の人が拡大していない病型であることが推定される。現在の難病の診断基準においては拡大の程度や肥大の程度は明記されていないが、2023年のヨーロッパ心臓病学会の心筋症の診療ガイドラインでは、左室拡大のない病型としてNon-Dilated Left Ventricular Cardiomyopathy(NDLVC)が拡張型心筋症と並列で定義されており、今後、これらの病態の扱いについては検討が必要であると考えられる。また、これらのことは、最終的に約4分3の医師が診断のあいまいさが課題として挙げていることにつながっているものと考えられた。

特発性心筋症の遺伝学的検査については、保険収載された肥大型心筋症では認知度は、心筋症診療を行っている意識が高いと考えられる本アンケート調査の回答者でも半数には至らず、今後さらなる周知が必要と考えられた。また、保険収載された肥大型心筋症でも検査ができる環境は十分に整備されていないことや、遺伝カウンセリングが

実施できる施設も多くなく、遺伝学的検査自体のシステムと合わせて連携体制の普及など体制構築の必要性が明らかとなった。

E. 結論

特発性心筋症の診断における課題と指定難病となっていない特発性心筋症の主要病型の1つである不整脈源性右室心筋症の診療の状況が明らかとなった。また、特発性心筋症におけるゲノム情報の利活用に向けた各施設の現況や循環器内科医の認識が明らかとなった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

A case of cardiac sarcoidosis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Fujita M, Takeda Y, Ohtani T, Nakatani S, Ueno T, Sakata Y. J Echocardiogr. 2023 Oct 19. doi: 10.1007/s12574-023-00627-7. PMID: 37856042

Tenascin-C as a potential marker for immunohistopathology of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Nishikawa T, Shiba M, Ikeda Y, Ohta-Ogo K, Kondo T, Tabata T, Oka T, Shiroyama W, Yamamoto H, Yasui T, Higuchi Y, Ishibashi-Ueda H, Honma K, Izumi C, Higo S, Hatakeyama K, Sakata Y, Fujita M. Eur Heart J Open. 2023 Oct 9;3(5):oead104. doi: 10.1093/ehjopen/oead104. eCollection 2023 Sep. PMID: 37908440

Human leukocyte antigen-DQ risk heterodimeric haplotypes of left ventricular dysfunction in cardiac sarcoidosis: an autoimmune view of its role. Yamamoto H, Miyashita Y, Minamiyama H, Hosomichi K, Yoshida S, Kioka H, Shinomiya H, Nagata H, Onoue K, Kawasaki M, Kuramoto Y, Nomura A, Toma Y, Watanabe T, Yamada T, Ishihara Y, Nagata M, Kato H, Hakui H, Saito Y, Asano Y, Sakata Y. Sci Rep. 2023 Nov 13;13(1):19767. doi: 10.1038/s41598-023-46915-1. PMID: 37957180

Diverse distribution patterns of segmental longitudinal strain are associated with different clinical features and outcomes in dilated cardiomyopathy. Sengoku K, Ohtani T, Takeda Y, Onishi T, Sera F, Chimura M, Konishi S, Ichibori Y, Yamamoto M, Ishizu T, Seo Y, Sakata Y. J Echocardiogr. 2024 Mar 7. doi: 10.1007/s12574-024-00646-y. PMID: 38451414

Novel indices representing heterogeneous distributions of myocardial perfusion imaging. Chimura M, Ohtani T, Sera F, Higuchi R, Kajitani K, Nakajima K, Sakata Y. Ann Nucl Med. 2024 Mar 19. doi: 10.1007/s12149-024-01920-w. PMID: 38502462

総論 拡張型心筋症. 大谷朋仁, 坂田泰史. 日本臨床 81(11) 1600-1605, 2023年11月

2. 学会発表(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

大阪大学心筋症センターにおけるゲノム医療～ゲノム解析研究結果を臨床還元する体制の構築について～. 藏本勇希, 田端智香, 赤澤康裕, 宮下洋平, 中村大輔, 中本敬, 世良英子, 木岡秀隆, 肥後修一朗, 大谷朋仁, 朝野仁裕, 坂田泰史. 第9回日本心筋症研究会 シンポジウム, 2023年5月13日, 吹田市, 口述

拡張型心筋症のゲノム解析と医療への応用. 朝野仁裕, 宮下洋平, 藏本勇希, 石原康貴, 永田美保, 伯井秀行, 松岡研, 四宮春輝, 坂田泰史. 第9回日本心筋症研究会 シンポジウム, 2023年5月13日 吹田市, 口述

左室収縮能低下を伴う重症心不全に移行しMYH7 R453バリエントが同定された肥大型心筋症の3症例. 内藤進, 肥後修一朗, 亀田聡士, 小川翔, 田端智香, 赤澤康裕, 中村大輔, 中本敬, 世良英子, 藏本勇希, 朝野仁裕, 彦惣俊吾, 宮川繁, 坂田泰史. 第9回日本心筋症研究会, 2023年5月13日 吹田市, 口述

抗ミトコンドリア抗体陽性の非虚血心筋症についての検討. 美馬響, 中本敬, 赤澤康裕, 中村大輔, 世良英子, 岡崇史, 溝手勇, 大谷朋仁, 彦惣俊吾, 坂田泰史. 第9回日本心筋症研究会, 2023年5月13日 吹田市, 口述

健康人の安静2回99mTc-MIBI心臓核医学検査データベースを用いた洗い出し率の正常値の決定. 千村美里, 大谷朋仁, 梶谷憲司, 樋口理絵, 世良英子, 中嶋健一, 坂田泰史. 第33回 日本心臓核医学会総会・学術大会. 2023年6月23日 長崎市

特発性心筋症の診断・ゲノム情報利活用に関する調査研究. 坂田泰史, 大谷朋仁. 第27回日本心不全学会学術集会, 2023/10/7, 国内、口述

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. 大谷朋仁, 千村美里, 明石嘉浩, 加藤貴

雄, 竹花一哉, 野間貴久, 三浦伸一郎, 渡部徹也, 朝倉正紀, 北岡裕章, 中嶋健一, 坂田泰史. 第27回日本心不全学会学術集会, 2023/10/7, 国内、口述

Experience with LVAD implantation in ARVC patients in our hospital. Akazawa Y, Sera F, Yasumura K, Nakamura D, Kawamura T, Yoshioka D, Oka T, Mizote I, Ohtani T, Hikoso S, Miyagawa S, Sakata Y. 第27回日本心不全学会学術集会, 2023/10/6, 国内、口述

Assessments of heterogeneous distribution of myocardial perfusion in dilated cardiomyopathy. 千村美里, 大谷朋仁, 世良英子, 小西正三, 樋口理絵, 梶谷憲司, 中嶋健一, 坂田泰史. 第27回日本心不全学会学術集会, 2023/10/6, 国内、口頭.

Establishing Precision-controlled Clinical Genetic Testing and Advancing Genomic Medicine via Nationwide Genome Registry Collaboration. Miyashita Y, Asano Y. 第88回日本循環器学会学術集会. 2024/3/8, 神戸市, 口述

Myocardial Variability Evaluated Using Myocardial Technetium 99 m Sestamibi Uptake can Help to Distinguish AICM Patients from DCM Patients. Mima H, Ohtani T, Sera F, Sekihara T, Yasumura K, Ozu K, Akazawa Y, Nakamura D, Oka T, Kioka H, Mizote I, Sakata Y. 第88回日本循環器学会学術集会. 2024/3/8, ポスター

特発性心筋症の診断・ゲノム情報利活用に関する全国調査. 大谷朋仁, 坂田泰史. 第88回日本循環器学会学術集会. 厚労科研 特発性心筋症研究班報告会. 2024/3/8, 口述.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし