

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09546

研究課題名(和文) 希少心筋疾患、2次性心筋症を基礎心疾患とする重症心不全診療基準の確立

研究課題名(英文) Establishment of clinical guidelines for rare cardiac disease complicated by advanced heart failure

研究代表者

瀬口 理 (Seguchi, Osamu)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：60570869

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は数少ない希少な心筋疾患を基礎疾患とする重症心不全患者に対する診療指針確立を目指すことである。今回の研究期間内に日本有数の心臓移植施設である国立循環器病研究センターにおいて心臓移植もしくは人工心臓治療を受けた希少心筋疾患の症例データベースを確立し、現在においても更新している。また様々な希少心筋疾患の診断過程や臨床経過、さらには数例から十数例のケースシリーズ報告を行うことによりこれら希少心筋疾患において今後確立されるであろうガイドライン作成の参考となる情報を国内外に公開した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で取り扱う疾患の中に筋ジストロフィーがある。本疾患は骨格筋の筋力が低下する遺伝性疾患であるが、心筋症を併発することが知られている。本研究期間中に主任研究者は心臓移植治療を受けた筋ジストロフィー患者9例の運動耐容能の改善について学術論文にまとめ、詳細に報告している。このように心臓移植後の筋ジストロフィー症例の筋力改善についての報告は過去に例がなく、筋ジストロフィー関連心筋症の重症心不全症例に対して心臓移植治療を前向きに考慮する一つの大きな根拠となると考えられ、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：This study tried to establish the clinical guidelines for patients with rare cardiac disease complicated by advanced heart failure. During the study period, database of patients with rare cardiac disease receiving heart transplantation or mechanical circulatory support therapies in National Cerebral and Cardiovascular Center, have been developed and is updating. Furthermore, the principal investigator has published case reports and case-series studies of patients with various rare cardiac diseases to share the tips of diagnosis and clinical course of those rare cardiac diseased complicated by advanced heart failure.

研究分野：重症心不全

キーワード：希少心筋疾患 2次性心筋症 心臓移植 人工心臓 機械的循環補助

1. 研究開始当初の背景

心臓移植ならびに補助人工心臓治療は従来の薬物治療に反応しない重症心不全症例に対する治療としてその有効性は科学的に立証され、ガイドラインにおいても推奨される治療である。これら心臓移植や補助人工心臓治療を受ける患者の 80%以上は拡張型心筋症や拡張相肥大心筋症、虚血性心筋疾患によって占められているが、残りの 15%あまりの症例は筋ジストロフィーや心筋炎、心臓サルコイドーシスといった希少疾患を基礎心疾患とする重症心不全症例である。これら希少疾患は症例数も少ないことから心臓移植や補助人工心臓の適応基準などはガイドラインに明確に示されておらず、各施設の経験などでその適応を判断されることも少なくない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、第一に国立循環器病研究センターにて心臓移植もしくは補助人工心臓治療を受けた希少疾患を基礎疾患とする重症心不全患者データベースを確立することである。次にそれら症例の診断過程や治療経過を症例報告や臨床研究対象として解析し、論文として報告することで今後改定される心臓移植や補助人工心臓もしくはそれぞれの疾患に対するガイドラインにおいてそれら希少疾患の重症心不全治療適応基準や予測される臨床経過などの根拠となる文献として国内外に発表することである。

3. 研究の方法

国立循環器病研究センターにおいて心臓移植ならびに補助人工心臓、機械的循環補助治療を受けた患者のデータベースを作成し、現在においても随時更新している。

このデータベースに基づき、筋ジストロフィーや心臓サルコイドーシス、心筋炎後、その他の希少疾患を基礎心疾患とする重症心不全症例の診断過程、臨床経過を症例報告もしくは数例のケースシリーズ研究として報告する。

4. 研究成果

1. 筋ジストロフィー：本研究期間では国立循環器病研究センターにおいて心臓移植治療を受けた筋ジストロフィー症例 9 例の移植後の運動耐容能について詳細に検討し、報告している。本報告では筋ジストロフィー症例であっても心臓移植後に運動耐容能が改善する可能性のあることが示唆されており、筋ジストロフィー症例に対する心臓移植治療の予後のみならず、運動耐容能、生活の質改善に対する有効性についても言及している。本報告の前にも補助人工心臓治療後の予後、運動耐容能の変化について報告しており、筋ジストロフィーに関しては心臓移植治療と補助人工心臓治療両面についてその予後、運動耐容能改善の根拠となる研究報告を本研究課題に基づき行っている。本報告は循環器関連学会のみならず、神経関連学会でもその内容を報告しており、循環器疾患領域ならびに神経疾患領域にも一定の影響を与えられたと考えている。
2. 心筋炎：本研究期間では国立循環器病研究センターにおいて補助人工心臓治療を受けた巨細胞性心筋炎 6 例の治療内容とその臨床経過について報告している。巨細胞性心筋炎はその希少性とともにもその重症度から治療困難な病態として知られており、治療法としても一定のプロトコールが定められているわけではない。多くの症例では免疫抑制剤が有効であると報告されているが、心源性ショックを呈した症例では補助人工心臓装着術などの外科的手術後どのような時期に免疫抑制剤を導入するのかなどの詳細な報告はこれまでにない。そのようななかで申請者の報告は機械的循環補助を要する重症度の巨細胞性心筋炎に対しての詳細な治療経過を報告しており、今後治療のガイドラインを確立する際のひとつの根拠となる報告である。
3. 希少遺伝性心筋疾患として男性 Danon 病に対する補助人工心臓治療についての症例を文献報告した。本疾患では女性患者に対する補助人工心臓治療の報告は散見されるが、男性症例の報告は少ない。今後 Destination therapy と呼ばれる心臓移植とは関係なく補助人工心臓治療を行う心不全治療が保険償還されることから、このような希少心筋疾患に対する補助人工心臓治療の報告は心臓移植治療の適応とならない場合においても貴重な報告となると考えている。本報告はその診断、治療過程ともに今後の Danon 病の診療指針策定において参考となる報告である。

4. その他の疾患として先天代謝異常症の症例報告や近年 HCM-LVSD として認知されてきている拡張相肥大型心筋症の補助人工心臓の有効性、治療経過についての研究の学会報告などを行っている。今後これらの報告も文献報告することとなっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakajima-Doi S, Mochizuki H, Iwasaki K, Kuroda K, Watanabe T, Tadokoro N, Okada A, Asami Y, Kanzaki H, Fukushima S, Seguchi O, Yanase M, Izumi C, Fujita T, Kobayashi J, Fukushima N.	4. 巻 未定
2. 論文標題 Mechanical Circulatory Support Combined With Immunosuppression for the Treatment of Giant Cell Myocarditis - A Single-Center Experience in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-19-0847.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda K, Seguchi O, Matama H, Kimura Y, Iwasaki K, Toda K, Kikuchi N, Kumai Y, Nakajima S, Matsumoto Y, Watanabe T, Yanase M, Fukushima S, Tomoyuki F, Kobayashi J, Fukushima N.	4. 巻 3
2. 論文標題 Left ventricular assist device implantation in an adult male with Danon disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cardiol Cases.	6. 最初と最後の頁 106-109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jccase.2019.06.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seguchi O, Kuroda K, Fujita T, Kumai Y, Nakajima S, Watanabe T, Yanase M, Matsumoto Y, Fukushima S, Kimura K, Fukushima N.	4. 巻 83
2. 論文標題 Heart Transplantation Ameliorates Ambulation Capacity in Patients With Muscular Dystrophy - An Analysis of 9 Cases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 584-686
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-18-1060.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 瀬口 理	
2. 発表標題 Cardiac Transplantation in Patients with Muscular Dystrophy	
3. 学会等名 第60回日本神経学会（招待講演）（国際学会）	
4. 発表年 2019年	

1. 発表者名 瀬口理
2. 発表標題 神経・筋疾患合併心不全に対する植込型補助人工心臓
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関