

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 2 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09097

研究課題名(和文) 閉塞性肥大型心筋症の病因解明-遺伝子型と表現型の関係-

研究課題名(英文) To clarify pathogenesis of hypertrophic obstructive cardiomyopathy

研究代表者

前川 裕一郎 (Maekawa, Yuichiro)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：90296575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：114名の肥大型心筋症症例に対し解析を行った。心臓超音波により確認された中隔の形態により2群(Reverse curve群および非Reverse curve群)に分け、臨床的特徴、線維化マーカーを含む生化学マーカー値および心臓MRIの所見につき比較検討した。血清BNP、トロポニンT、およびエンドセリンI値はReverse curve群で非Reverse curve群に比べて高値であった。炎症およびコラーゲン合成に関わる生化学マーカー値は両群間で差を認めなかった。Reverse curve群は、非Reverse curve群に比べて心臓MRI上LGE陽性症例の割合が多かった。

研究成果の概要(英文)：One hundred fourteen HCM patients underwent biomarker analyses. They divided into 2 groups: 52 reverse curve type and 62 other types based on septal morphologies. Serum BNP, hscTnT, and ET-1 levels were significantly higher in reverse curve group. Serum hsCRP, PTX3 and other circulating biomarkers of collagen synthesis levels had no significant differences between two groups. Reverse curve HCM group had higher percentage of late gadolinium enhancement (LGE) positive in cardiac MRI. Conclusions: Reverse curve HCM patients had higher BNP, hscTnT, and ET-1 levels and higher percentage of LGE positive, suggesting progressive myocardial damage and fibrosis.

研究分野：肥大型心筋症

キーワード：肥大型心筋症 心不全

1. 研究開始当初の背景

肥大型心筋症は、遺伝性心疾患の代表的疾患であるが、遺伝子型、表現型、臨床的特徴および自然歴も一様ではなく、多岐にわたっている。遺伝子型に関する研究は、近年の次世代シーケンサー技術の進歩により、膨大な遺伝子解析が短期間で可能となり、新たな展開を迎えている。また、肥大型心筋症の表現型の詳細は、心臓超音波および心臓 MRI などの画像診断技術の進歩により明らかとなっている。肥大型心筋症の合併病態として代表的なものは、1) 致死性不整脈による突然死、2) 左室流出路閉塞による心不全の進行、あるいは流出路閉塞を認めない症例での収縮機能障害による心不全、3) 心房細動による脳血管障害などが挙げられる。現在、合併病態に対する有効な治療法としては、致死性不整脈による突然死の予防として植え込み型除細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator)、流出路閉塞による心不全に対しては中隔心筋切除術あるいは経皮的中隔心筋焼灼術、終末期心不全の治療として心移植、心房細動の治療としてカテーテルアブレーションなどがあるが、いずれも対症療法であり、病因に対する根本的治療法とは言い難い (Maron BJ, et al. J Am Coll Cardiol 2014;64:83-99)。

肥大型心筋症と線維化マーカーの関連については、Ho らがサルコメア遺伝子異常を認めた症例において左室が肥大する以前より血清 C-terminal propeptide of type I procollagen (PICP) 値が上昇していると報告 (N Engl J Med. 2010; 363: 552-563) して以来注目されているが、関連がないとの報告 (Ellims AH, et al. Circ Heart Fail. 2014;7:271-278) もあり、一定の見解が得られていない。しかし、各研究において、対象となっている症例は、肥大型心筋症という点では共通しているが、臨床的背景は異なっており、線維化マーカーが、肥大型心筋症症例において病態生理を解明する上で、有用であるかどうかは不明である。肥大型心筋症は、臨床的背景が多彩であるため、線維化マーカーの検討においては、臨床的背景が近似している集団を対象にする必要があると思われる。我々は、薬物療法抵抗性閉塞性肥大型心筋症に対する経皮的中隔心筋焼灼術に関する報告を行っていく過程で (Maekawa Y, et al. Int J Cardiol. 2014 Aug 5 [Epub ahead of print], Maekawa Y, et al. Int J Cardiol. 2014 May 15;173(3):e33-4, Maekawa Y, et al. Int J Cardiol. 2014 Mar 1;172(1):e79-81)、病因解明の研究の一つとして本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

閉塞性肥大型心筋症を対象を絞り、臨床的背景を解析し、線維化マーカーおよび心臓 MRI の遅延造影所見の意義に関する検討を通じて、病因からアプローチした治療法の開発に発展させる事を目的とした。

3. 研究の方法

1) 血清線維化マーカー (procollagen I and III N-terminal propeptides [PINP, PIIINP], collagen type I cross-linked carboxy-terminal telopeptide [ICTP]) の測定をベースラインおよび薬物療法あるいは侵襲的治療前後で行う。薬物療法については、全症例で導入されているため、既に投与されている内服薬の量の増加あるいは新規内服薬の追加を行った前後で測定を行う。

2) 心臓 MRI (遅延造影法, Late gadolinium enhancement [LGE]) を施行し、LGE の有無、LGE 定量および心筋重量に対する LGE の割合を測定する。

3) 血清脳性利尿ペプチド (brain natriuretic peptide [BNP]) 値は、外来受診毎に測定する。血清 BNP 値と線維化マーカーとの関連について検討する。

4) 治療内容の比較。

(ベータ遮断薬, カルシウム拮抗薬, 抗不整脈薬内服の有無)

5) 以下の検査所見の比較。

a) 安静時 12 誘導心電図および胸部レントゲン写真。

b) 血液検査 (BNP, クレアチンホスホキナーゼ [CPK], トロポニン T, C 反応性蛋白 [CRP] 他)

c) 検尿。

d) 心臓超音波検査 (左室駆出率、拡張および収縮末期径、壁厚 [中隔、後壁]、左室流出路圧較差、僧帽弁閉鎖不全の程度 [軽症、中等度、重症])。

4. 研究成果

114 名の肥大型心筋症症例に対し解析を行った。心臓超音波により確認された中隔の形態により 2 群 (Reverse curve 群および非 Reverse curve 群) に分け、臨床的特徴、線維化マーカーを含む生化学マーカー値および心臓 MRI の所見につき比較検討した。

Reverse curve 群は、52 名、非 Reverse curve 群は、62 名であった。

Reverse curve 群は、非 Reverse curve 群に比べ、男性の割合が少なく、心不全の重症度がより重症であり、ICD が植え込まれている割合も大きかった。また、心電図上 QRS 幅も広く、心臓超音波上、左室流出路圧較差も大

大きく、左房径も大きく、僧帽弁閉鎖不全症の重症度も重症であった(図1)。

図1

		Reverse Curve HCM N=52	Others N=62	P
Age	years	67.3 ± 14.0	68.1 ± 12.0	0.76
Male	n, %	15 (28.8)	253 (61.3)	0.001
BMI	kg/m ²	23.5 ± 4.2	23.2 ± 3.3	0.63
NYHA		2.5 ± 0.6	1.8 ± 0.7	<0.001
Hypertension	n, %	29 (55.8)	33 (53.2)	0.79
Diabetes Mellitus	n, %	5 (9.6)	5 (8.1)	0.77
Dyslipidemia	n, %	28 (53.8)	31 (50.0)	0.68
Smoker	n, %	4 (7.7)	4 (6.5)	0.80
History of stroke	n, %	6 (11.5)	9 (14.5)	0.64
FH of sudden death	n, %	2 (3.8)	8 (12.9)	0.089
FH of HCM	n, %	9 (17.3)	9 (14.5)	0.68
Atrial fibrillation	n, %	12 (23.1)	12 (19.4)	0.63
COPD	n, %	2 (3.8)	2 (3.2)	0.86
Coronary artery disease	n, %	5 (9.6)	11 (17.7)	0.21
Malignancy	n, %	5 (9.6)	6 (9.7)	0.99
History of CPA	n, %	4 (7.7)	2 (3.2)	0.29
Syncope	n, %	14 (26.9)	8 (12.9)	0.059
ICD implantation	n, %	10 (19.2)	3 (4.8)	0.016
Heart Rate	beats/min	62.9 ± 9.3	62.3 ± 8.6	0.73
QRS duration	msec	110.4 ± 24.4	102.1 ± 16.5	0.033
LVOT peak PG	mmHg	94.5 ± 35.7	44.1 ± 43.8	<0.001
LVEDD	mm	42.7 ± 4.6	43.4 ± 5.0	0.45
LVESD	mm	24.1 ± 3.1	25.3 ± 4.3	0.067
IVST	mm	21.9 ± 3.8	20.1 ± 4.3	0.026
LAD	mm	45.0 ± 7.3	39.3 ± 8.5	<0.001
C-sept	mm	14.5 ± 3.9	17.4 ± 3.7	<0.001
MR severity		1.5 ± 0.7	1.0 ± 0.7	<0.001
E/e' (lateral)		17.6 ± 10.0	11.8 ± 6.9	0.001
Apical aneurysm	n, %	1 (1.9)	5 (8.1)	0.14

血清 BNP、高感度トロポニン T、およびエンドセリン I 値は、Reverse curve 群で非 Reverse curve 群に比べて高値であった (median, 434.4 pg/ml vs. 114.6 pg/ml, P<0.001; 0.020 ng/ml vs. 0.016 ng/ml, P<0.001; 1.78 pg/ml vs. 1.51 pg/ml, P=0.009)。血清高感度 CRP、血清 PTX3 およびコラーゲン合成に関わる生化学マーカー値は両群間で差を認めなかった。Reverse curve 群は、非 Reverse curve 群に比べて心臓 MRI 上 LGE 陽性症例の割合が多かった (81.1% vs. 56.7%, P=0.030)(図2)。

図2

		Reverse Curve HCM N=52	Others N=62	P
MRI findings				
LV mass (MRI)	g	179.3 ± 70.8	147.6 ± 61.0	0.027
LGE	n, %	37 (81.1)	30 (56.7)	0.030
Biomarkers				
BNP	pg/ml	434.4 [233.6-817.3]	114.6 [69.4-239.6]	<0.001
hscTnT	ng/ml	0.020 [0.012-0.038]	0.016 [0.011-0.024]	0.036
PTX3	ng/ml	1.89 [1.40-2.23]	1.66 [1.15-2.45]	0.19
hsCRP	mg/dl	0.066 [0.032-0.13]	0.059 [0.028-0.15]	0.60
P1NP	ng/ml	40.8 [29.2-60.0]	39.7 [28.7-44.9]	0.32
P-III-P	U/ml	0.50 [0.40-0.60]	0.50 [0.40-0.53]	0.21
1CTP	ng/ml	3.9 [3.2-5.4]	3.5 [2.9-4.4]	0.057
ET-1	pg/ml	1.78 [1.40-2.23]	1.51 [1.26-2.45]	0.009

結論

中隔の形態が Reverse curve を呈している肥大型心筋症症例では、Reverse curve を呈していない症例に比べ、血清 BNP、高感度トロポニン T、およびエンドセリン I 値が高く、心臓 MRI 上、心筋障害や線維化を示唆する LGE 陽性症例が多かった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 3 件)

1. 前川裕一郎: 肥大型心筋症における炎症と線維化
第3回心筋症研究会 シンポジウム 岐阜
2017年4月22日

2. Akita K, Fukuoka R, Tsuruta H, Yuasa S, Murata M, Okuda S, Jinzaki M, Fukuda K, Maekawa Y: The Relationship Between Septal Morphologies and Cardiac Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy.
67th Annual scientific session & expo of American College of Cardiology 2018, Orland, USA. March 10th, 2018

3. Maekawa Y.
“Outcomes of alcohol septal ablation for the Treatment Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy in Japan”
67th Annual scientific session & expo of American College of Cardiology 2018, Orland, USA. March 10th, 2018

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

前川 裕一郎 (MAEKAWA, Yuichiro)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：9 0 2 9 6 5 7 5