

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09512

研究課題名(和文) 各種心筋症の診断および臨床像における心筋病理組織評価の有用性の検討

研究課題名(英文) Usefulness of histopathological evaluation for the diagnosis and prediction of clinical prognosis in patients with cardiomyopathy

研究代表者

河野 浩章 (KAWANO, Hiroaki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授

研究者番号：30325659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)： 各種心筋症の診断および臨床像における心筋病理組織評価の有用性について報告する。(1)特発性拡張型心筋症では、心筋細胞筋原線維の粗鬆化がその特徴であった。(2)拡張型心筋症の中に慢性心筋炎(炎症性拡張型心筋症)が存在し、その診断には心筋病理組織で細胞浸潤所見が重要である。(3)筋原線維の粗鬆化に乏しい予後不良の拡張型心筋症は、ラミン心筋症が考慮され、その診断には遺伝子解析が必要であり病理組織評価では不十分である。(4)不整脈源右室心筋症では、心筋への脂肪組織浸潤が特徴的所見であるが、それ以外にプラコグロビン発現低下がみられ、診断の一助となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心筋病理組織評価を詳細に行うことにより、その病態をより詳細に検討することで、新たな異なる種類の心筋症を見出す可能性がある。また、それにより新たな治療法の開発に繋がる可能性もある。

また、いろいろな種類の心筋症の診断をより確実にすることに加え臨床的予後についても予測することがある程度可能になった。このことは、心筋症の患者さんに、現在存在する治療法のうち、適切な時期に最善の治療を選択し提供できることことで、現時点での、予後の改善や医療資源の節約に結び付けることができると思われる。しかし、限界もあるため、心筋病理組織評価に他の画像診断や遺伝子解析の結果も加え、診断や治療を行うことが重要である

研究成果の概要(英文)： We studied about usefulness of myocardial histopathological evaluation for the diagnosis and predictions of clinical features in patients with cardiomyopathy. The results are as follows: 1) Myocardial rarefaction is one of the prominent pathological features in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM). 2) Chronic myocarditis (inflammatory DCM) is present, and histopathological evaluation is important for its diagnosis. 3) In patients with DCM that have poor prognosis and few myocardial rarefaction, we have to consider lamin cardiomyopathy. Gene analysis is needed for its diagnosis. 4) Fibrofatty infiltration in myocardium is an important characteristic features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. However, decrease expression of myocardial plakoglobin is also helpful for its diagnosis.

Myocardial histopathological evaluation is important for the diagnosis and predictions of clinical features of cardiomyopathy although it has some limitation.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心筋症 病理組織診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全を呈する各種心筋症は、原因も多様であり正確な診断は容易ではなく我が国で開発された心内膜心筋生検を施行しても、特異的心筋症以外は病理組織学的には非特異的所見が多く、その有用性については限界がある。2012年のヨーロッパ心臓血管病理学会の心内膜心筋生検のコンセンサスはあるが、臨床的な有用性については不明な点もある。

2. 研究の目的

心不全を呈する心筋症について、心内膜心筋生検による通常に病理診断に加え、遺伝子解析、免疫染色、電顕を用いることにより心筋傷害の特徴や程度について詳細に検討する。その後、内科治療で改善した症例、心室再同期療法を必要とした症例、心移植の適応のある症例といった臨床的な重症度での心筋傷害の特徴や病態を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 診断についての再検討および詳細な心筋傷害の検討

対象：心内膜心筋生検を施行した心筋症症例約100例。

方法：ヨーロッパ心臓血管病理学会より心内膜心筋生検のコンセンサス(Leone O, et al. Cardiovasc Pathol 2012; 21: 245-74)に基づいて以下の疾患を検討するために、それぞれの抗体を使用して免疫染色を施行(ジストロフィン心筋症、ジストロフィン染色：ミトコンドリア心筋症、凍結切片において succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase 染色；ラミン A/C 関連心筋症、ラミン A/C 染色；不整脈源性右室心筋症、プラコグロピン染色)。遺伝子解析症例を検討。これらにおいて異常が確認された症例について、詳細に検討し心筋傷害の特徴や程度を評価。

(2) 心不全を生じているが心移植を必要としない心筋症での検討

内科的治療で心不全がある程度コントロールされた症例での検討

対象：当科で、薬物治療を施行し心不全コントロールがある程度できた拡張型心筋症症例で心肺運動負荷試験を施行することができ運動耐容能を評価した症例29例(平均年齢52歳、男性27例)

方法：これらの症例について、運動耐容能の程度について診断時に施行されている心内膜心筋生検標本を用いて、病理所見を比較検討し、どのような病変が運動耐容能に影響を及ぼしているか検討。

(3) 内科的治療で心不全のコントロール不良で心臓再同期療法が施行された症例での検討

対象：当科で、内科的治療で心不全のコントロール不良で心臓再同期療法が施行された症例で心筋生検が施行されている22例

方法：これらの症例について、心内膜心筋生検標本を用いて病理所見を比較検討し、予後について比較検討する。

(4) 心移植が必要と判断された心筋症での検討

対象：心移植が必要と判断され、当院で左室補助装置を装着した症例15例(18-63歳；男性9

例、女性 6 例)(臨床診断 DCM9 例、dHCM3 例、慢性心筋炎 1 例、虚血性心疾患 2 例)。これらのうち、虚血性心筋症を除いた 13 例(男性 9 例、女性 6 例;平均年齢 45 ± 12 歳)。

方法:これらの症例の心内膜心筋生検標本および手術での切除標本を用いて、心移植が必要なほど重症になる心筋病理組織の特徴について検討。

4. 研究成果

(1) 診断についての再検討および詳細な心筋傷害の検討

結果として、ジストロフィン心筋症 1 例、ミトコンドリア心筋症 1 例、ラミン A/C 関連心筋症 3 例、不整脈源性右室心筋症 10 例について免疫染色を施行。ラミン A/C 関連心筋症については、ラミン A/C 抗体による免疫染色は有用であることが分かった(Kawano H, Ishimatsu T, Kawamura K, Ishijima M, Hayashi T, Ishikawa T, Makita N, Maemura K: Pathological Features of Lamin Cardiomyopathy. *Circ J* 2020, in press)。ジストロフィン心筋症とミトコンドリア心筋症はそれぞれ 1 例ずつであったため免疫染色の有用性は評価できなかった。周産期心筋症では、その原因の一つとして心筋炎があり MRI もその診断および経過観察に重要であることが分かった(Kawano H, Hayashi T, Koide Y, Maemura K. Long-Term Myocardial Damage in Peripartum Cardiomyopathy Associated With Myocarditis. *Circ J*. 2019 ;83:2569)。不整脈源性右室心筋症については、以前に報告しているプラコグロビンとコネキシン 43 の発現低下が病態に関連していることを再確認できた。

遺伝子解析症例について、MHY7 遺伝子異常の拘束型心筋症が 1 例とラミン A/C 遺伝子異常のラミン A/C 関連心筋症 3 例認めただのみであった。

MHY7 遺伝子異常の拘束型心筋症では、電子顕微鏡で電子密度の高い壊死組織がみられたがこれについては現在検討中である。ラミン A/C 関連心筋症では、心筋細胞核膜の異常が確認でき、その有用性が明らかとなった。

(2) 心不全を生じているが心移植を必要としない心筋症での検討

心筋生検標本で、心筋細胞の空胞変性が強い群(V群)で、そうではない群(N群)に比較し運動耐容能の低下がみられた(%peak V02; N群 71 ± 10 vs V群 62 ± 10 , $P < 0.05$)。

(3) 内科的治療で心不全のコントロール不良で心臓再同期療法が施行された症例での検討

病理診断として、拡張型心筋症 11 例、拡張相肥大型心筋症 3 例、ラミン A/C 関連心筋症 2 例、慢性心筋炎 6 例であった。これらの中で予後の差については、ラミン心筋症では不良であるた、そのほかについては今後の検討が必要である。

(4) 心移植が必要と判断された心筋症での検討

当院で LVAD 装着した 13 例の心筋病理所見では、臨床的に拡張型心筋症(DCM)と診断された症例 9 例のうち 7 例では心筋細胞の筋原線維の粗鬆化が多くみられた。DCM と診断されていた 1 例では有意な細胞浸潤があり、慢性心筋炎と診断した。また、遺伝子解析でラミン心筋症と診断された症例では、心筋細胞の筋原線維の粗鬆化に乏しかった。拡張相肥大型心筋症では、心筋錯綜配列に加え線維症が目立った。

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 0件）

1. 著者名 Kawano H, Yamasa T, Arakawa S, Matsumoto Y, Sato O, Maemura K	4. 巻 18
2. 論文標題 We need more useful surrogate markers for the efficacy of beta-blockers for the treatment of Takotsubo cardiomyopathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 817-818
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.13319	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 Yoshida T, Kawano H, Hayashi T, Abe K, Doi Y, Fukae S, Koga S, Ikeda S, Maemura K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Expression of plakoglobin in the myocardium was reduced in an elderly patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 1132-1133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.13011.	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 Kawano Hiroaki, Hayashi Tomayoshi, Koide Yuji, Maemura Koji	4. 巻 83
2. 論文標題 Long-Term Myocardial Damage in Peripartum Cardiomyopathy Associated With Myocarditis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2569 ~ 2569
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-19-0493	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0件

〔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
研究分担者	蒔田 直昌 (MAKITA Naomasa) (00312356)	国立循環器センター・研究所・副所長 (84404)	