

主論文の要旨

**Prognostic impact of transcardiac gradient of  
follistatin-like 1 reflecting hemodynamics in  
patients with dilated cardiomyopathy**

〔拡張型心筋症患者における follistatin-like 1 の経心臓勾配と  
予後への影響〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

大石 英生

## 【緒言】

拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy : DCM) は、進行性の左心室の拡張と収縮力の低下を特徴とする予後不良疾患であり、早期に発見し、最適な医療を導入することが重要となる。現在、B 型ナトリウム利尿ペプチド (B-type natriuretic peptide : BNP) をはじめとする複数のバイオマーカーが、心不全の診断、管理、リスクの層別化に利用されている。しかし、これらのバイオマーカーの中には心臓以外のさまざまな組織から分泌されるものもあるため、過去の研究では、大動脈基部 (aortic root : Ao) と冠静脈洞 (coronary sinus : CS) から血液を採取し経心臓勾配を測定することで、これらのバイオマーカーの心臓内での動態が評価されてきた。Follistatin-like 1 (FSTL1) は、心不全や心筋梗塞などの心筋ストレス時に分泌される糖タンパク質であり、いくつかの基礎研究により FSTL1 が心臓から分泌され、恒常性維持とストレス応答に寄与するカルディオカインとしての役割を果たしていることが示されている。また、DCM や虚血性心筋症患者において、FSTL1 の心筋での発現レベルが健常者よりも高いことが示されている。しかし、血清 FSTL1 濃度、特に CS と Ao の血中濃度の差である経心臓勾配に着目して FSTL1 の DCM 患者の血行動態や予後への影響を調べた報告はない。そこで我々は、DCM 患者における FSTL1 の経心臓勾配と血行動態との関連性および予後への影響を明らかにするため本研究を施行した。

## 【対象および方法】

外来通院中の拡張型心筋症患者 32 名を前向きに登録し、全例に心臓超音波検査、心臓カテーテル検査、血液サンプリングを行った。Ao、CS、および末梢静脈 (peripheral vein : PV) から同時に血液サンプルを採取し、CS と Ao の血清 FSTL1 濃度の差から FSTL1 の経心臓勾配 (FSTL1<sub>CS-Ao</sub>) を算出した。また、同意を得られた症例については心内膜下心筋生検も施行し、心筋における FSTL1 mRNA の発現を評価した。対象患者は、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> の中央値により Low FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群 (FSTL1<sub>CS-Ao</sub> < 0 ng/mL) と High FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群 (FSTL1<sub>CS-Ao</sub> ≥ 0 ng/mL) の 2 群に分けられた。主要評価項目は心臓死と心不全入院の複合心イベントと定義した。

## 【結果】

対象患者の平均年齢は 59 歳、男性が 23 名 (72%) であり、平均左室駆出率は 30.9%、BNP 濃度の中央値は 92.3 pg/mL であった。New York Heart Association (NYHA) 心機能分類はクラス I、クラス II、クラス III がそれぞれ 12 名 (37.5%)、18 名 (56.3%)、2 名 (6.3%) であり、大部分は NYHA 心機能分類クラス II 以下の軽症心不全に分類された。FSTL1<sub>CS-Ao</sub> と血行動態との関連においては、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> は肺動脈楔入圧 ( $r = -0.400$ ,  $p = 0.023$ )、右房圧 ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.019$ ) と負の相関関係を認めた。2 群間の比較においては、年齢、性別、body mass index、ベータ遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬またはアンギオテンシン II 受容体拮抗薬といった心保護薬の導入率、BNP、トロポニン T、ヘモグロビン値に有意差を認めなかった。

平均 4.69 年の追跡期間において、11 件の心イベントを認め、イベント発生率は 34.4% であった。Kaplan-Meier 解析において、イベント回避率は Low FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群が High FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群よりも有意に低かった ( $p = 0.013$ ) (Fig 1)。Cox 回帰分析では、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> が複合心イベントの独立した予測因子であることが明らかになった。また、心筋における FSTL1 mRNA の発現量は、Low FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群が High FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群よりも有意に高かった ( $p = 0.018$ )。

### 【考察】

今回の観察研究では、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> が DCM 患者の血行動態や予後に与える影響を初めて明らかにした。FSTL1 は骨格筋を含む様々な組織から分泌されると報告されており、Ao、CS、PV の血液サンプルには心筋以外の組織由来の FSTL1 が含まれている可能性がある。そこで、心筋ストレス下で分泌される心筋由来の FSTL1 を同定するために FSTL1<sub>CS-Ao</sub> を測定した。その結果、Low FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群では、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> < 0 ng/mL、つまり冠循環において FSTL1 濃度が低下していることが確認され、冠循環において FSTL1 が消費される何らかのメカニズムがあると考えられた。一方で、Low FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群は、High FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群よりも心筋における FSTL1 mRNA の発現量が有意に高く、FSTL1 の分泌は増加していることが示唆された。これらの結果から、Low FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群では、冠循環における FSTL1 分泌が亢進しているものの、消費が分泌を上回ることで FSTL1 の欠乏が生じていた可能性が考えられる。本研究において、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> は肺動脈楔入圧、肺動脈圧、右心房圧と逆相関していた。これらの結果は、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> が心内圧と密接に関係していることを示唆している。イヌの心不全モデルを用いた研究では、FSTL1 のボラス投与により、10 分以内に左室拡張末期圧の低下が得られることに加え、2 週間の FSTL1 持続投与により高い FSTL1 血中濃度を維持することにおいても左室拡張末期圧が低下することが示されている。つまり、FSTL1 の不足を補うことで血行動態が改善する可能性が考えられる。心臓における FSTL1 の動態は未だに解明されておらず、今後の研究課題だが、Low FSTL1<sub>CS-Ao</sub> 群では、FSTL1 の消費が分泌を上回り、FSTL1 が欠乏した結果、複合心イベントの増加に寄与したと推察される。

本研究のいくつかの課題が挙げられる。まず、本研究は小規模な単施設の研究であり、日本人の患者に限られており、BNP、トロポニン T、ヘモグロビンなど既知の心不全の危険因子と予後との関連を示すことができなかった。その原因の一つとして、対象患者の多くが NYHA 心機能分類クラス I またはクラス II の軽症 DCM 患者であったことが考えられる。本研究では、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> と DCM 患者の予後との関連について示したが、この結果を裏付けるためには、より大規模な多施設共同研究が必要と考えられる。また、FSTL1 が心筋で消費されるという仮説は直接証明できておらず、仮説を証明するためには、臨床研究から基礎研究へのリバーストランスレーショナルリサーチが必要と考えられる。

### 【結論】

結論として、本研究の対象患者の半数は、FSTL1<sub>CS-Ao</sub> が負であった。このことは、心筋において FSTL1 が分泌されているだけでなく、消費されていることを示していると考えられる。低い FSTL1<sub>CS-Ao</sub> は血行動態の悪化と関連しており、DCM 患者の新たな予後予測因子となる可能性が示唆された。