

令和元年5月16日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01410

研究課題名（和文）慢性心不全患者に対する、下肢陽圧負荷心エコー図検査による予後予測効果に関する検討

研究課題名（英文）The prognostic assessment of the leg positive pressure echocardiography for patients with chronic heart failure

研究代表者

松本 賢亮（Kensuke, Matsumoto）

神戸大学・医学部附属病院・特命講師

研究者番号：00749195

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：120名の心不全患者および20名の正常者に対して下肢陽圧負荷心エコー検査を施行した。正常者では、下肢陽圧に対して充満圧の上昇なしに20%の駆出血流の増大が得られた。一方心不全患者では、負荷に対して充満圧の上昇といった犠牲を払いながら駆出量の10%の増大反応を示した。経過観察期間の20ヶ月間において、120名の心不全患者のうち、30名の患者において心血管イベントが発生した。イベントを起こさなかった心不全群では、下肢陽圧負荷により軽度の左室充満圧上昇はあるものの、前方駆出量の有意な増大反応が見られた。一方、イベントを起こした群では、左室充満圧の著明な上昇と、前方駆出量増大反応の低下が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで負荷心エコー検査では強心剤が用いられることが多かったが、安全性や検査の煩雑さの問題があり、十分に実用化されてこなかった。一方、下肢陽圧負荷心エコーは体うっ血の再現が可能であり、心不全の病態を考慮した場合、極めて合理的かつ病態生理に忠実に準拠した心負荷検査と考えることができる。下肢陽圧負荷心エコー法により前負荷増大に対する心血管系の代償反応機構やその破綻のメカニズムが明らかとなったことにより、心不全患者に対するより適切な治療のエンドポイントの設定が可能となるであろう。また心不全患者におけるリスク層別化と、見積もられたりリスクに応じた医療費や医療資源の効率的な分配に貢献できると確信している。

研究成果の概要（英文）：For this study, 120 consecutive patients with heart failure with reduced ejection fraction were prospectively recruited. The stroke work index was estimated as product of stroke volume index and mean blood pressure, and the E/e' ratio was calculated to estimate ventricular filling pressure. During the median follow-up period of 20 months, 30 patients developed adverse cardiovascular events. During preload stress, stroke work index increased significantly along with minimal changes in ventricular filling pressure in patients without cardiovascular events. However, patients with cardiovascular events showed impairment of Frank-Starling mechanism and a serious increase in E/e' ratio. Both the patients without contractile reserve and those without diastolic reserve exhibited worse event-free survival than the others. In a Cox proportional-hazards analysis, the changes in stroke work index and in E/e' were predictors of cardiovascular events.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 前負荷 心予備能 前負荷予備能 予後推定 収縮予備能 拡張予備能 心室間相互作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全患者数は欧米のみならず、我が国でも増加の一途を辿っている。本邦には実に130万人の心不全患者が存在し、人口構成の高齢化に伴いその患者数がさらに増加している。本邦での慢性心不全患者の年間死亡率は7～10%程度と高いが、この死亡率の高さ以上に問題なのは再入院率の高さである。これまでの疫学研究の結果によると、退院後の1年間に実に35%もの患者が心不全再燃により再入院するということが明らかになっている。このようにして心不全患者は再入院を繰り返し、そのたびにおよそ1ヶ月間の入院と平均120万円の医療費が支出される。このような背景から、心不全患者の増加は臨床上的の問題のみならず、社会における医療負担や医療経済をも含んだ問題として捉える必要がある。一方で近年の心不全治療における進歩はめざましく、内科的薬物療法、植込み型除細動器や心臓再同期療法などのデバイス治療、在宅呼吸補助療法、さらには心室補助装置の改良や、究極的には心臓移植により心不全患者の予後は劇的に改善してきている。他方、これらの濃厚で包括的な心不全治療をすべての心不全患者に行うことは、医療資源的にも医療経済的にも不可能であり、その意味で個々の心不全患者のリスクの層別化をおこない、見積もられたリスクに応じた医療費や医療資源の効果的な投入が求められる。

このような背景のもと、これまでドプタミン負荷心エコー図検査が心不全患者のリスク層別化のために用いられてきた。しかしながら、ドプタミン負荷心エコー図検査は検査に伴う侵襲性や、心不全患者に対して相当量の強心剤を投与することによる重大な不整脈などの危険性、さらには検査の煩雑さなどの問題があり未だ広く日常臨床に広まっていないのが現状である。一方、近年これにかわりうる負荷検査法として前負荷増大負荷心エコー図検査が有望な負荷検査法として報告された。

これは、下肢陽圧負荷装置を用いることにより心臓への静脈還流量を増大（前負荷増大）させ、これに対する心臓の反応性を観る心エコー図検査である。心不全の基本病態は、心ポンプ機能低下と組織低灌流に基づく交感神経系およびレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に代表される神経体液性因子の亢進と、それによる体液量の過剰によって規定される。そのため、下肢陽圧負荷によってもたらされる静脈還流量の増加は、心不全の病態を考慮した場合、極めて合理的かつ病態生理に忠実に準拠した負荷検査と考えることができる。しかしながら、これまで急性前負荷増大に対する心血管系の代償反応機構やその破綻のメカニズムに関しては明らかになっておらず、日常臨床に応用するためには未解決な点が多い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性心不全患者を対象に下肢陽圧負荷心エコー図検査を行い、その反応性を定量的に分析することにより、急性前負荷増大に対する心臓の代償機構を解明することである。近年、下肢陽圧負荷装置を用いることにより、血圧や心拍を変化させることなく十分量の静脈還流量の増大が得られることが報告された。心不全の基本病態は、交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に代表される神経体液性因子の活性亢進と、それによる体液過剰状態によって特徴付けられる。そのため、下肢陽圧負荷によってもたらされる急性前負荷増大負荷に対する心血管系の代償反応機構を明らかにすることは、心不全患者における循環動態破綻のメカニズムの解明や、ひいては慢性心不全患者のリスク層別化につながることを期待できる。

上記のような背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究では下肢陽圧負荷によってもたらされる急性前負荷増大に対して、心血管系の代償システムがどのように機能し、またそれがどのようにして破綻するのかといった機序を明らかにし、下肢陽圧負荷装置を用いた新しい負荷心エコー図検査を臨床応用するための基盤となる研究を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

健常者における急性前負荷増大負荷に対する正常な代償機構を明らかにし、心不全患者における反応との相違点を見いだす。

前負荷増大負荷に対しては、心筋の長さ-張力関係に基づいて左室収縮能の増強と、その結果として心拍出量の増大がもたらされることが期待されるが、心不全患者においてこのような生理的な心血管系の反応性が保たれているのかどうかを心エコー図検査を用いて明らかにする。

血行動態的に代償された慢性心不全患者に血行力学的ストレスを加え場合、左心房のリザーバー機能、および導管機能が代償的に増強し、左心房圧を上昇させずに左心室への十分な血液流入を確保することを報告している。本研究では、急性に静脈還流量が増大した際の左心房の代償反応のメカニズムをスペックルトラッキング心エコー図法を用いて詳細に検討する。

強心剤投与下での右心室の予備力が血行力学的ストレス時の循環動態維持、ひいては慢性

心不全患者の予後と関係することを報告している。下肢陽圧負荷による急性前負荷増大時には、特に右心室の予備力が重要であることが予想されるが、慢性心不全患者における右心室の予備能をスペックルトラッキングエコー図法を用いて明らかにする。

下肢陽圧負荷検査によって得られた心臓の予備能各指標と心血管事故との関係を調査し、慢性心不全患者の予後規定因子を明らかにする。

4. 研究成果

120名の左室収縮能の低下した慢性心不全患者、および20名の正常対象者に対して下肢陽圧負荷エコー図検査を施行した。まず、正常対象者では、90mmHgの下肢陽圧に対して左室充満圧の上昇なしに、およそ20%の前方駆出血流の増大反応が得られた。これは、とりもなおさず、正常対象者では、急性前負荷増大に対して拡張予備能を動員して平均左房圧を上昇させずに、Frank-Starling機構を動員し十分な前方駆出量を保つといった合目的な反応であった。一方、心不全患者では、下肢陽圧負荷に対して左室充満圧の上昇といった犠牲を払いながら前方駆出量の10%程度の増大反応を示した。これは、慢性心不全患者ではFrank-Starling曲線がなだらかとなっており、前負荷増大に対して十分な予備能を發揮することができず、前方駆出量を増やすことができないことを示している。言い方を変えれば、慢性心不全患者においては、拡張予備能および収縮予備能も低下していることが判明した。

経過観察期間の20ヶ月間において、120名の心不全患者のうち、30名の患者において心血管イベントが発生した。イベントを起こした群とイベントを起こさなかった群を比較すると、イベントを起こさなかった予後良好な心不全群では、下肢陽圧負荷により軽度の左室充満圧上昇はあるものの(拡張予備能は比較的保持)前方駆出量の有意な増大反応(収縮予備能の保持)が見られた。一方、イベントを起こした予後不良の心不全群では、下肢陽圧負荷に対して左室充満圧の著明な上昇反応(拡張予備能消失)と、前方駆出量増大反応の低下(収縮予備能の低下)が認められた。さらには、イベント群では、下肢陽圧負荷により心室間相互作用が増悪することも合わせて明らかとなった。

多変量解析でも、収縮予備能の悪化、拡張予備能の悪化、および負荷中の心室間相互作用の増悪反応がそれぞれ独立した心血管イベントの規定因子であることが判明した。

なお、下肢陽圧負荷エコー検査中に、負荷に伴う合併症は皆無であり、同時に本法の高い安全性も証明された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Noninvasive Assessment of Preload Reserve Enhances Risk Stratification of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Matsumoto K, Onishi A, Yamada H, Kusunose K, Suto M, Hatani Y, Matsuzoe H, Tatsumi K, Tanaka H, Hirata KI. Circ Cardiovasc Imaging. 2018 May;11(5)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. シンポジウム 負荷心エコーの積極活用：急性前負荷増大負荷エコーを用いた収縮不全心における予後層別化の試み 神戸大学病院循環器内科 松本賢亮、徳島大学病院循環器内科 山田博胤 2017年日本超音波医学会
2. Significant prognostic impact of the preload reserve and diastolic reserve during acute preload stress echocardiography using leg-positive pressure manoeuver in patients with heart failure. Matsumoto K, H Tanaka, H Takada, F Soga, Y Hatani, H Matsuzoe, K Hatazawa, H Shimoura, J Ooka, H Sano, T Sawa, Y Mochizuki, K Ryo-Koriyama, K-I Hirata. ESC congerss 2016, 2016年
3. Significant prognostic impact of the preload reserve and diastolic reserve during acute preload stress echocardiography using leg-positive pressure manoeuver in patients with heart failure. Matsumoto K, H Tanaka, H Takada, F Soga, Y Hatani, H Matsuzoe, K Hatazawa, H Shimoura, J Ooka, H Sano, T Sawa, Y Mochizuki, K Ryo-Koriyama, K-I Hirata. ESC congerss 2017, 2017年

〔図書〕(計 2 件)

1. 拡張型および肥大型心筋症の予後を知る。

松本賢亮 月刊心エコー、19 巻 7 号、2019 年 7 月号

2. こんな負荷法でも大丈夫～Simple stress echocardiography のすすめ～

松本賢亮 月刊心エコー、19 巻 4 号、2019 年 4 月号

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：田中秀和

ローマ字氏名：Hidekazu Tanaka

所属研究機関名：神戸大学病院

部局名：循環器内科

職名：講師

研究者番号(8桁): 20590342

(2)研究協力者

研究協力者氏名：松添弘樹

ローマ字氏名：Hiroki Matsuzoe

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。