

令和元年5月29日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09414

研究課題名(和文) マルチバイオマーカーによる慢性循環不全患者の多臓器障害関連の病態解明

研究課題名(英文) Multiple biomarkers in patients with chronic circulatory failure and multiorgan dysfunction

研究代表者

建部 俊介 (Tatebe, Shunsuke)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90456062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、侵襲的血行動態検査およびマルチバイオマーカーの計測を行い、慢性循環不全に合併する多臓器障害の病態、予後を解明することである。本研究成果として、(1)冠動脈疾患患者の血清サイクロフィリンAとアディプシンを検討し、予後イベントと関連することを示した。(2)慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では、血清サイクロフィリンA値が肺血行動態に相関し、肺動脈バルーン拡張術の治療効果判定に有用であることを報告した。(3)成人先天性心疾患患者をにおいて、HCV感染合併、MELD-XIスコア高値、心電図PR間隔延長が、心血管予後と関連するバイオマーカーとなる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性循環不全患者の遠隔期心血管合併症発症のリスク因子を後向き、前向き研究において複数同定した。各々の心疾患において、当該リスク因子を予後バイオマーカーとして計測・評価することで、ハイリスク患者の同定および患者予後の改善が期待される。さらに本研究は当該疾患の、診療ガイドライン策定にも資する臨床的エビデンスを提供した。新たな介入研究の標的候補としても、役立つものとおもわれる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to evaluate multiple organ dysfunction and prognosis by multiple biomarkers and invasive hemodynamic methods in patients with chronic circulatory failure. We have reported plasma levels of cyclophilin A (CyPA) predicted cardiovascular prognosis in patients with coronary artery disease (CAD). We have also found that plasma CyPA as a useful biomarker for evaluation of the effects of balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In the field of adult congenital heart disease (ACHD), we have reported (1) hepatitis C virus positivity adversely impacted cardiac function and long-term prognosis in patients undergoing heart surgery before 1992 and (2) ACHD patients with high MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR) score had poor cardiovascular outcomes, and (3) PR interval prolongation predicted cardiovascular prognosis in adults with repaired tetralogy of Fallot.

研究分野：循環器内科

キーワード：バイオマーカー 成人先天性心疾患 慢性心不全 心血管予後 HCV MELD-XI PR間隔 Cyclophilin A

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、慢性心不全患者に合併する他臓器障害が、慢性心不全の病態や予後不良因子として注目されている。障害臓器には腎臓、肝臓、骨格筋、神経系などが含まれ、我々も肺血管病変の合併が慢性心不全の予後不良因子であることを報告した()。しかし報告は主に単一臓器との関連にとどまり、複数臓器障害との関連、進展機序、治療介入の効果の検討は極めて少ない。

また肺高血圧症や先天性心疾患においても他臓器障害との関連が近年、報告されている。我々も慢性血栓性肺高血圧症に代謝障害が合併し、肺動脈バルーン形成術(BPA)により改善することを報告した()。しかし慢性心不全同様、複数臓器障害との関連を統合的に評価した報告は少ない。

2. 研究の目的

以上の背景から、本研究では慢性心不全および肺高血圧症に合併する多臓器障害を、慢性循環不全を病態の基盤と仮説を立て、治療介入の前後で侵襲的血行動態検査および複数臓器のバイオマーカー計測を行い、これを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

慢性循環不全(慢性心不全、冠動脈疾患、肺高血圧症、先天性心疾患)患者を対象として、下記(1)(2)研究から、臨床診療に有用な新規バイオマーカーの同定・開発を行う。

(1)後向き研究では、既存の資料を用いて予後関連因子を調査する

(2)前向き研究として、複数の血清バイオマーカーを、治療介入前後で測定し、血行動態や治療効果との関連を検討する。

4. 研究成果

(1)冠動脈疾患患者における血清サイクロフィリンA(CyPA)濃度について検討した。冠動脈疾患患者連続511名の血性CyPA値と予後イベントの関連を調査した。CyPA高値群(≥ 12 ng/mL)は低値群と比較して有意に総死亡、再入院率、冠動脈再血行再建率が高いこと(図1)、CyPA(≥ 12 ng/mL)と高感度CRP(≥ 1 mg/L)を組み合わせることで、総死亡の予測能がそれぞれを単独で用いた場合と比較して、更に向上することを明らかとした。

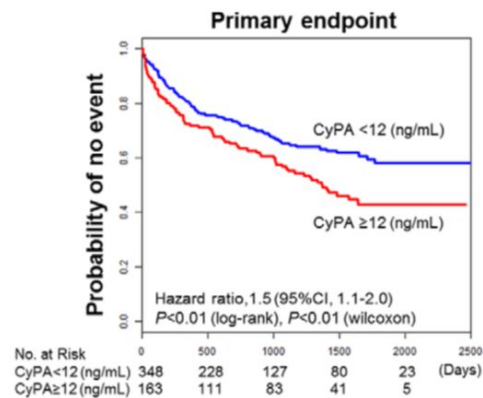


図1 CyPAによる予後の差

(2)次に他の冠動脈疾患患者連続372名の血性アディプシン値と予後イベントの関連を調査した。その結果、アディプシン高値群(≥ 400 ng/mL)は低値群と比較して有意に総死亡、再入院率、冠動脈再血行再建率が高かった。更に、血清アディプシン値と高感度CRPを組み合わせ他場合、総死亡の予測能がそれぞれを単独で用いた場合より、有意に向上することを証明した。

(3)慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH)患者の予後バイオマーカーとしてもCyPAに着目した。連続39名の患者の血漿CyPA濃度とBNP値をBPA前後で測定した。結果として、CTEPH患者の血漿CyPA濃度(12 ± 6 ng/mL)は疾患コントロール(肺塞栓/深部静脈血栓症の既往)(6.1 ± 4.7)あるいは健常コントロール(4.6 ± 2.8)と比較して有意に高値であった。また平均肺動脈圧および肺血管抵抗値に有意に相関していた。更にBPA後、CyPA濃度は有意に減少(11.9 ± 5.9 to 6.4 ± 7.5 , $P < 0.01$)、したが、BNPに有意差は認められなかった。この結果は、特にBNP正常群のBPA治療効果判定に、CyPAが有用なバイオマーカーであることを示唆した。

(4)C型肝炎ウイルス感染(HCV)と成人先天性心疾患患者(ACHD)の予後調査を行った。対象は1992年以前に心内修復術を受けたACHD患者243名で、HCV感染率(HCV抗体陽性)は20%であった。HCV感染は、遠隔期の体心室機能低下(体心室駆出率 $< 50\%$)や心血管死、心不全再入院、致死性心室性不整脈、心臓再手術からなる複合心血管予後の悪化と有意に関連していた(log-rank, $p = 0.002$, 図2)。この結果から、限られた対象であるが、HCVスクリーニング普及以

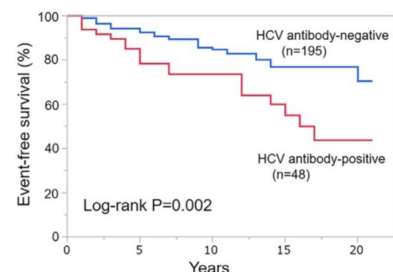


図2 HCV感染による予後の差

前に心内修復を受けた ACHD 患者においては、HCV 抗体スクリーニングを行うとともに、特に心機能を中心に、注意深い経過観察が必要と思われた。

(5)更に肝硬変患者の予後評価として確立されている MELD-XI (The Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR) スコアについて、ACHD 患者の心血管予後との関連について後向きに検討した。対象は 1995-2015 年に当院を受診した ACHD 患者 637 名である。患者は MELD-XI スコア 10.4 をカットオフ値として 2 群に分類された。8.6 年のフォローアップ期間において、心臓死、心不全入院、致死性心室性不整脈からなる心イベントは 51 患者に認められた。 Kaplan-Meier 解析では、MELD-XI 高値群は有意に心イベントが増加しており(log-rank, $P < 0.001$)、多変量コックス解析で、MELD-XI スコア上昇は独立した予後規定因子であった(ハザード比 1.36, 95%信頼区間 1.17-1.58, $P < 0.001$)。MELD スコアは血清クレアチニンおよび総ビリルビン値を計算式に包含しており、肝腎障害の指標とされることから、この結果は ACHD 患者の慢性循環不全の多臓器障害を統合的に評価するバイオマーカーと考えられた。

(6)ファロー四徴症 (TOF) 術後の致死性心室性不整脈は突然死と関連する重大な合併症の 1 つであるが、そのリスク因子は十分に解明されていない。本研究では、第 2 次東北慢性心不全研究および東北大学病院症例の TOF 術後 139 例について、12 誘導心電図の PR 間隔に着目し、後ろ向き解析を行った。中央値 25 年のフォローアップ期間において、PR 間隔は 1.23ms/年で延長し、右室拡張末期容積指標と正の相関が認められた。また再手術介入(肺動脈弁置換術)により PR 時間の短縮も認められた(図 3)。更に重要なことに、多変量解析にて PR 間隔の延長は、致死性心室性不整脈の独立したリスク因子であることを解明した。これらの結果は、PR 間隔延長が TOF 術後の致死性不整脈のリスク因子であること、手術介入が PR 時間を短縮し TOF 患者の生命予後改善へつなげる可能性があった。本研究の知見は、TOF 術後患者の致死性不整脈のリスク層別化における PR 間隔が有用なバイオマーカーとして期待された。

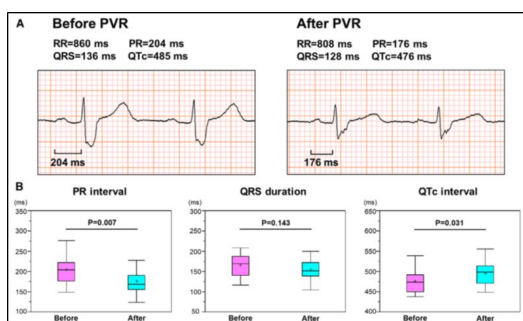


図3 TOF患者の肺動脈弁置換術によるPR時間の変化

< 引用文献 >

Tatebe S, Shimokawa H, et al. Clinical Significance of Reactive Post-Capillary Pulmonary Hypertension in Patients With Left Heart Disease. *Circ J.* 2012 ;76:1235-44

Tatebe S, Shimokawa H, et al. Multiple Beneficial Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J.* 2016;80:980-8

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

Konno R, Tatebe S, Sugimura K, et al. Effects of Hepatitis C Virus Antibody-Positivity on Cardiac Function and Long-Term Prognosis in Patients With Adult Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2018;122:1965-1971.
DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.08.045

Kimura Y, Fukuda K, Nakano M, et al. Prognostic Significance of PR Interval Prolongation in Adult Patients With Total Correction of Tetralogy of Fallot. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2018;11:e006234.
DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006234

Ohtsuki T, Satoh K, Omura J, et al. Prognostic Impacts of Plasma Levels of Cyclophilin A in Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:685-693.
DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308986

[学会発表] (計 4 件)

Prognostic Value of Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR (MELD-XI) Score

in Patients with Adult Congenital Heart Disease. Ryo Konno, Shunsuke Tatebe, Koichiro Sugimura, Kimio Satoh, Tatsuo Aoki, Saori Yamamoto, Haruka Sato, Osamu Adachi, Masato Kimura, Yoshikatsu Saiki, Hiroaki Shimokawa. アメリカ心臓病学、2018年、シカゴ、イリノイ、米国

Hepatitis C virus positivity adversely affects systemic ventricular function and long-term prognosis in patients with adult congenital heart disease. Ryo Konno, Shunsuke Tatebe, Koichiro Sugimura, Kimio Satoh, Tatsuo Aoki, Saori Yamamoto, Toru Shimizu, Haruka Sato, Katsuya Kozu, Osamu Adachi, Masato Kimura, Yoshikatsu Saiki, Hiroaki Shimokawa. ヨーロッパ心臓病学会、2018年、ミュンヘン、ドイツ

Significance of First-degree Atrioventricular Block on Lethal Ventricular Arrhythmias of Adult Patients With Total Correction of Tetralogy of Fallot. Kimura Y, Fukuda K, Nakano M, Hasebe Y, Fukasawa K, Chiba T, Miki K, Tatebe S, Ota H, Kimura M, Adachi O, Saiki Y, Shimokawa H. アメリカ心臓病学、2017年、アナハイム、カリフォルニア、米国

Plasma Cyclophilin A as a Useful Biomarker for Evaluation of the Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Kozu K, Satoh K, Shimizu T, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, Ohtsuki T, Konno R, Miyata S, Sugimura K, Shimokawa H. アメリカ心臓病学、2017年、アナハイム、カリフォルニア、米国

〔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：
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

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）:

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

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。