

令和元年5月10日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09447

研究課題名（和文）左室収縮の保持された心不全に対する呼吸補助療法の有用性

研究課題名（英文）Utility of respiratory management in heart failure patients with preserved ejection fraction

研究代表者

義久 精臣（Yoshihisa, Akiomi）

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40448642

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：左室収縮の保たれた心不全(HFpEF)における肺・腎臓・肝臓などの他臓器との関連や睡眠時無呼吸症候群や慢性閉塞性肺疾患などの合併症による心不全病態の修飾および予後の関係について検討した。また、HFpEFに対する呼吸管理の効果に関して多面的な検討を行い、論文公表を行った。さらに、HFpEFにおける睡眠障害、睡眠呼吸障害管理の重要性、呼吸補助療法の重要性に関して、英文総説を公表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有効な治療法が確立していないHFpEFにおける複雑な病態および呼吸管理の有用性に関して多角的な検討を行い、学術誌にて公表することができた。本邦および世界において増加するHFpEF患者の治療の一助となる可能性がある。また、書籍や講演などを通じて、市民、メディカルスタッフ、医師に対する積極的な普及を行った。今後も検証および治療の普及に継続して取り組んでいく予定である。

研究成果の概要（英文）：We examined 1) complex pathophysiology (e.g. multiple organ failure, linkage) of heart failure with preserved ejection fraction, and 2) utility of respiratory management in these patients.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全

## 1. 研究開始当初の背景

心不全は極めて予後不良な疾患群であり、高齢化社会を迎えるにあたり、今後益々増えることが予想されている。特に高齢者においては、未だ薬物療法の確立しない左室収縮の保持された心不全(Heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)の増加が問題となっており、その病態や治療法の解明が強く望まれている。HFpEF においては、左室拡張機能不全に加え、左房機能低下、右心機能不全、肺高血圧、血管機能不全、体液貯留、運動耐容能低下など多様な病態が関与しており(Eur Heart J 35, 1022-1032, 2014)、心機能、心不全のみを標的とした従来治療には限界があるものと思われる。また、左室収縮の低下した心不全(Heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)と比して、HFpEF では、肺・腎臓・肝臓などの他臓器関連も複雑であり、有効な薬物療法は未だに確立していない(Eur Heart J 35, 1022-1032, 2014)。また、HFrEF に比して、HFpEF では睡眠時無呼吸症候群(SAS)や慢性閉塞性肺疾患(COPD)など非心臓性合併症、呼吸器疾患を高率に合併し、その病態や予後への影響が示唆されている(J Am Coll Cardiol 59, 998-1005, 2012)。

## 2. 研究の目的

HFpEF 患者における臓器関連の病態解明および HFpEF に対する呼吸補助療法による臓器関連を考慮した多面的効果について検討し、呼吸補助療法の有用性について検証する。

## 3. 研究の方法

1) HFpEF 患者における多臓器機能(呼吸機能、腎機能、肝機能、運動耐容能など)や併存疾患(SAS や COPD など)について詳細な評価を行い、併存疾患による多臓器機能への影響について評価した。特に、HFpEF における呼吸器疾患(SAS、COPD、overlap syndrome)の総合的な影響を検討した。2) 呼吸補助療法を行った際の、各病態・指標にあたる多面的な影響および予後との関係について検討した。

## 4. 研究成果

HFpEF における臓器関連や併存疾患による病態修飾および予後の関係、さらに HFpEF に対する呼吸補助療法の効果に関して多面的な検討を行い、論文公表を行った。具体的には、1) HFpEF における SAS が動脈ステイフネスに与える影響は HFrEF と HFpEF において異なること(ESC Heart fail)、2) メラトニンが睡眠および左室リモデリングに関係していること(J Pineal Res)、3) 睡眠障害である周期性四肢運動障害が HFpEF の予後を悪化させること(Int J Cardiol)、4) HFpEF の原因疾患鑑別や予後予測におけるバイオマーカーや心電図所見の有用性(Circulation, J Am Heart Assoc, Am J Cardiol, J Card Fail, Clin Chim Acta, Int Heart J, J Cardiovasc Electrophysio, Cardiology)、5) HFpEF の主要な原因疾患である肺高血圧症における右心負荷と肝機能障害の関係(Int J Cardiol)、6) 肺高血圧症における血行動態とバイオマーカーの関係(Int J Cardiol, Can J Cardiol, J Card Fail, ESC Heart Fail, Plos One)、7) HFpEF における COPD による病態修飾や予後の関係について他施設共同研究(JASPER)のデータを用いて示した(J Cardiol)。また、HFpEF における心機能変化と予後の関係、さらに心機能変化に関与する因子としての SAS や呼吸補助療法の効果について検証し国際学会にて公表を行い、現在論文投稿中である。さらに、HFpEF における睡眠障害、SAS 管理の重要性、呼吸補助療法の重要性に関して、英文総説(J Atheroscler Thromb)を作成するとともに、関連学会におけるシンポジウムなどでも公表した。また、書籍などによる普及も積極的に行っており、今後も検証および治療の普及に継続して取り組んでいく予定である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 66 件)

1. Yoshihisa A, Takeishi Y: Sleep disordered breathing and cardiovascular diseases. J Atheroscler Thromb 26, 315-327, 2019 (査読有) DOI:10.5551/jat.RV17032
2. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, Yamamoto K, Takeishi Y, Anzai T: Hyponatremia at discharge is associated with adverse prognosis in acute heart failure syndromes with preserved ejection fraction: a report from the JASPER

- registry. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care (in press) DOI:10.1177/2048872618822459
3. Yoshihisa A, Kanno Y, Ichijo Y, Sato Y, Takiguchi M, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y: Incidence and subsequent prognostic impacts of gastrointestinal bleeding in patients with heart failure. Eur J Prev Cardiol (in press) DOI:10.1177/2047487319843069
  4. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, Yamamoto K, Takeishi Y, Anzai T: Prognostic impact of worsening renal function in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction -A report from the JASPER Registry. J Card Fail (in press) DOI:10.1016/j.cardfail.2019.04.009
  5. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, Yamamoto K, Takeishi Y, Anzai T: Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction - A report from the JASPER registry. J Cardiol 73, 459-465, 2019 (査読有) DOI:10.1016/j.jjcc.2019.01.005
  6. Misaka T, Yoshihisa A, Yokokawa T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y: Plasma levels of melatonin in dilated cardiomyopathy. J Pineal Res 66, e12564, 2019 (査読有) DOI:10.1111/jpi.12564
  7. Yoshihisa A, Yokokawa T, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y: Soluble neprilysin does not correlate with prognosis in pulmonary hypertension. ESC Heart Fail 6, 291-296, 2019 (査読有) DOI:10.1002/ehf2.12404
  8. Misaka T, Yoshihisa A, Takeishi Y: Titin in muscular dystrophy and cardiomyopathy: Urinary titin as a novel marker. Clin Chim Acta 495, 123-128, 2019 (査読有) DOI:10.1016/j.cca.2019.04.005
  9. Aimo A, Jr JL, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, Magnoli M, Anand IS, Cohn JN, Tavazzi L, Tognoni G, Gravning J, Ueland T, Nymo SH, Rocca HP, Bayes-Genis A, Lupon J, Boer RA, Yoshihisa A, Takeishi Y, Egstrup M, Gustafsson I, Gaggin HK, Eggers KM, Huber K, Tentzeris I, Tang WW, Grodin JL, Passino C, Emdin M: High-sensitivity troponin T, NT-proBNP and glomerular filtration rate: A multimarker strategy for risk stratification in chronic heart failure. Int J Cardiol 277, 166-172, 2019 (査読有) DOI:10.1016/j.ijcard.2018.10.079
  10. Yoshihisa A: Altered gut flora and gut microbiome-derived metabolites in heart failure patients in the compensated and decompensated phases. Circ J 83, 30-31, 2019 (査読有) DOI:10.1253/circj.CJ-18-1214
  11. Yamada S, Yoshihisa A, Sato Y, Sato T, Kamioka M, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Suzuki H, Ishida T, Takeishi Y: Utility of heart rate turbulence and T-wave alternans to assess risk for readmission and cardiac death in hospitalized heart failure patients. J Cardiovasc Electrophysiol 29, 1257-1264, 2018 (査読有) DOI:10.1111/jce.13639
  12. Suzuki S, Yoshihisa A, Sato Y, Watanabe S, Yokokawa T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Ishida T, Takeishi Y: Association between sleep-disordered breathing and arterial stiffness in heart failure patients

- with reduced or preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 5, 284-291, 2018 (査読有) DOI:10.1002/ehf2.12273
13. [Yoshihisa A](#), Kimishima Y, Kiko T, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Abe S, Miyata-Tatsumi M, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Ishida T, Takeishi Y: Liver fibrosis marker, 7S domain of collagen type IV, in patients with pre-capillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 258, 269-274, 2018 (査読有) DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.138
  14. [Yoshihisa A](#), Sato Y, Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh S, Takeishi Y: Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 5, 262-270, 2018 (査読有) DOI:10.1002/ehf2.12222
  15. [Yoshihisa A](#), Takeishi Y: Heart failure and sleep disordered breathing. *Fukushima J Med Sci* 63, 32-38, 2017 DOI:10.5387/fms.2017-13
  16. [Yoshihisa A](#), Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S, Miyata M, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Ishida T, Takeishi Y: Impact of nutritional indices on mortality in patients with heart failure. *Open Heart* 5, e000730, 2018 (査読有) DOI:10.1136/openhrt-2017-000730
  17. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, Magnoli M, Anand IS, Cohn JN, Tavazzi L, Tognoni G, Gravning J, Ueland T, Nymo SH, Rocca HP, Genis AB, Lupon J, Boer RA, [Yoshihisa A](#), Takeishi Y, Egstrup M, Gustafsson I, Gaggin HK, Eggers KM, Huber K, Tentzeris I, Tang WH, Grodin J, Passino C, Emdin M: Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: an individual patient data meta-analysis. *Circulation* 137, 286-297, 2018 (査読有) DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560
  18. Sato T, [Yoshihisa A](#), Kanno Y, Suzuki S, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Ishida T, Takeishi Y: Cardiopulmonary exercise testing as prognostic indicators: Comparisons among heart failure patients with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 24, 1979-1987, 2017 (査読有) DOI:10.1177/2047487317739079
  19. [Yoshihisa A](#), Takiguchi M, Kanno Y, Sato A, Yokokawa T, Miura S, Abe S, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y: Associations of acid suppressive therapy with cardiac mortality in heart failure patients. *J Am Heart Assoc* 6, e005110, 2017 (査読有) DOI:10.1161/JAHA.116.005110
  20. Sato Y, [Yoshihisa A](#), Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh S, Takeishi Y: Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart* 4, e000598, 2017 (査読有)DOI:10.1136/openhrt-2017-000598
  21. Kanno Y, [Yoshihisa A](#), Watanabe S, Takiguchi M, Yokokawa T, Sato A, Miura S, Shimizu T, Nakamura Y, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Saitoh S, Takeishi Y: Prognostic significance of insomnia in heart failure. *Circ J* 80, 1571-1577, 2016 (査読有) DOI:10.1253/circj.CJ-16-0205

22. Yoshihisa A, Suzuki S, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Miura S, Masuda A, Yokokawa T, Shimizu T, Nakamura Y, Yamauchi H, Owada T, Abe S, Sato T, Oikawa M, Saitoh S, Takeishi Y: Prognostic significance of periodic leg movements during sleep in heart failure patients. *Int J Cardiol* 212, 11-13, 2016 (査読有)  
DOI:10.1016/j.ijcard.2016.03.007

〔学会発表〕(計 167 件)

〔図書〕(計 14 件)

1. 義久精臣, 三阪智史, 竹石恭知: .非薬物療法 心不全における呼吸補助療法. 日本臨牀 心不全(第2版) 中 77, 567-572, 2019
2. 義久精臣, 竹石恭知: 第2章 ER・急性期病棟におけるギモン:治療編 5.急性心不全の呼吸管理のコツを教えてください. 循環器内科診療のギモン、百戦錬磨のエキスパートが答えます!(レジデントノート増刊) 20, 120-126, 2018
3. 義久精臣, 竹石恭知: 睡眠障害に併存する疾患 睡眠障害と心不全. CLINICIAN 65, 65-72, 2018
4. 義久精臣, 竹石恭知: 循環器疾患診療 50 年を振り返って 心不全におけるわが国の歩み : 診断の進歩. 心臓 50, 237-247, 2018
5. 義久精臣, 鈴木 聡, 竹石恭知: 循環器疾患と睡眠呼吸障害 心不全と睡眠呼吸障害. 循環器内科 82, 448-455, 2017
6. 義久精臣, 竹石恭知: Q&A ではわかり! 心不全患者さんの呼吸管理 CPAP と ASV Q4 CPAP と ASV の問題点・デメリットを教えてください. HEART nursing 29, 1229-1231, 2016
7. 義久精臣, 竹石恭知: Q&A ではわかり! 心不全患者さんの呼吸管理 CPAP と ASV Q5 CPAP と ASV でマスクなどの装着や管理のポイントに違いがありますか? 看護の視点で教えてください. HEART nursing 29, 1232-1233, 2016
8. 義久精臣, 鈴木 聡, 竹石恭知: これだけは知っておきたい循環管理 研修医からの質問 323 急性非代償性心不全(ADHF) Q29 呼吸管理. 救急・集中治療 28, e180-e187, 2016
9. 義久精臣, 鈴木 聡, 竹石恭知: これだけは知っておきたい循環管理 研修医からの質問 323 急性非代償性心不全(ADHF) Q30 心不全に合併する睡眠時無呼吸症候群. 救急・集中治療 28, e188-e195, 2016
10. 佐藤崇匡, 義久精臣, 竹石恭知: 特集 循環器疾患治療薬:薬の使い方、どこまで理解していますか? 3.心不全を治す C.慢性心不全(拡張不全)での使い方. Heart View 20, 113-117, 2016
11. 義久精臣, 鈴木 聡, 竹石恭知: 特集:循環器疾患と睡眠呼吸障害 7. 心不全と睡眠呼吸障害. 睡眠医療 10, 385-391, 2016
12. 義久精臣, 鈴木 聡, 竹石恭知: XV. 心不全の臨床 心不全の主な合併症・併存症 睡眠呼吸障害と心不全. 日本臨床 74, 452-457, 2016
13. 義久精臣, 鈴木 聡, 竹石恭知: 特集:HFpEF と HFrEF について考える 11 治す HFpEF, HFrEF に対する ASV 治療の課題. Heart View 20, 666-673, 2016
14. 義久精臣, 鈴木 聡, 小林 淳, 竹石恭知: 特集:急性増悪期心不全における多臓器関連心不全における心肺連関と慢性閉塞性肺疾患. ICU と CCU 40, 325-333, 2016

〔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：なし

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：なし

ローマ字氏名：