

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09002

研究課題名(和文) 新しい急性心不全治療戦略構築への基盤的研究 - 利尿薬反応性とバイオマーカーの応用 -

研究課題名(英文) Research for constructing a new treatment strategy for acute heart failure-Application of diuretic responsiveness and biomarkers-

研究代表者

吉原 史樹 (Yoshihara, Fumiki)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：70393220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：急性心不全は呼吸苦や全身浮腫を来し、適切な治療が実施されなければ死に至る病である。高齢化に伴う心不全患者の増加はわが国の社会問題のひとつである。急性腎障害は急性心不全に合併し易く、心不全治療を困難にする重要な要因のひとつである。今回我々は、急性腎障害を合併した急性心不全患者が重症化する際の関連因子を検討した。利尿薬の反応性(単位投与量当たりの尿量)や右心房と右心室を隔てている三尖弁の逆流の程度、尿中バイオマーカーの検討を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性腎障害を合併した場合、どのような特徴を持つ患者が重症化の危険性が高いのかを知ることが出来れば、適切な治療方法を選択する上で重要な情報に成り得る。利尿薬の反応性(単位投与量当たりの尿量)が低く、三尖弁の逆流の程度が大きい患者群で重症化リスクが高いことを明らかにした。また、血中B型ナトリウム利尿ペプチド濃度が高く、心臓カテーテル治療後の尿中L型脂肪酸結合蛋白レベルが高い患者群は、腎障害を合併し易いことを同定した。さらに尿アドレノメデュリンレベルも低K血症と関連を有し上昇することを同定した。今後は如何なる治療介入が心不全の重症化や腎障害の進行を抑制するかを明らかにすることが必要である。

研究成果の概要(英文)：Acute heart failure is a disease that causes respiratory distress and generalized edema, and causes death if proper treatment is not performed. Increasing number of patients with heart failure due to aging is one of the social problems in Japan. Acute kidney injury is easy to be associated with acute heart failure, and is one of the important factors that makes it difficult to treat heart failure. Here, we investigated the factors involved in the progression of acute heart failure patients with acute kidney injury. The reactivity of diuretics (volume of urine per unit dose), the degree of regurgitation of the tricuspid valve separating the right atrium and the right ventricle, and urinary biomarkers were examined.

研究分野：腎臓病

キーワード：心腎連関症候群 急性腎障害 尿バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

急性心不全患者において利尿薬反応性(単位投与量当たりの尿量)が低くなるに応じて生命予後が悪化することが報告されている (Valente et al. Eur Heart J 2014;35:1284-1293)。急性腎障害の合併も重要な予後悪化因子であることが知られているが、心不全患者における利尿薬反応性と腎障害の関連性についての報告は少ない。また、尿バイオマーカーによる腎障害の診断予測または早期診断が注目されている (Hishikari et al. Cardiorenal Med 2017;7:267-275) が、血液バイオマーカーとの組み合わせによる診断的意義は明確になっていない。さらに、アドレノメデュリン (AM) は腎臓尿細管細胞で産生され (Zhu et al. Mol Med Rep 2015;11:3760-3766)、尿細管障害時に保護的な作用を有すること (Oyar et al. Thorac Cardiovasc Surg 2012;60:5-10) が報告されており、新たな尿細管障害マーカーとなる可能性がある。

## 2. 研究の目的

今回の研究の目的は、(1) 急性心不全の診断で入院した患者を対象に急性腎障害を合併した場合の生命予後関連因子を検討する (レジストリ - 研究)、(2) 急性心不全の原因となり得る虚血性心疾患のカテーテル治療目的に入院した患者を対象に血液および尿中バイオマーカーによる腎障害の予測に関する臨床的意義を検討すること (バイオマーカー研究) である。

## 3. 研究の方法

(1) レジストリ - 研究: 急性非代償性心不全 (ADHF) の診断で入院加療を必要とした患者を前向きに登録し、臨床データを収集。退院後の生命予後を調査した。急性腎障害 (AKI) は入院後 48 時間以内に血清クレアチニンレベルが 0.3 mg/dl 以上または 1.5 倍の増加と定義した。利尿薬反応性は 5 日間投与したフロセミド 40 mg あたりの入院後 5 日間の体重変化として定義し、中央値を cutoff 値として利尿薬反応性の良好群 (good diuretic response) と不良群 (poor diuretic response) に分類した。AKI の有無と利尿薬反応性によって分類した 4 群間において長期生命予後を比較した。三尖弁逆流 (TR) の重症度はカラー血流ジェットエリアにて trivial-mild と moderate-severe に定性的に分類した。AKI の有無と TR の程度によって分類した 4 群間において長期生命予後を比較した。

(2) バイオマーカー研究: 冠動脈形成術 (PCI) 実施患者の実施前血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) レベルと実施 1 日後の尿中 L 型脂肪酸結合蛋白/クレアチニン (L-FABP/Cre) レベルが PCI 実施後の腎機能低下を予測し得るかについて検討した。上記バイオマーカー研究の採尿サンプルにおいて尿中アドレノメデュリン/クレアチニン (AM/Cre) レベルの臨床的意義を検討した。

## 4. 研究成果

( 1 - )レジストリ - 研究 : ADHF 患者において、AKI は死亡リスクを上昇させるが、死亡リスクの層別化のコンセンサスは十分であるとは言えない。利尿薬投与は体液コントロールには有用であるが、AKI を誘発することも知られている。利尿反応性の評価が AKI 合併患者の死亡リスクを層別化し得るかどうかを評価した。AKI は入院後 48 時間以内に血清クレアチニンレベルが 0.3 mg/dl 以上または 1.5 倍の増加と定義。

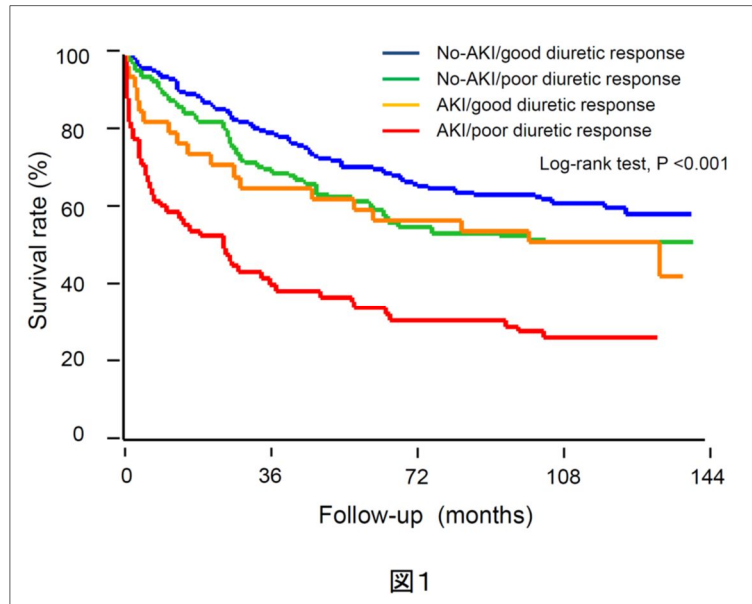


図1

利尿薬反応性は、5 日間投与したフロセミド 40 mg あたりの入院後 5 日間の体重変化として定義した。利尿薬反応性の中央値は、-0.9 kg/40 mg フロセミド用量であった。AKI は入院中に 26.7% の患者で発生。追跡期間 (1~140 か月) 中、49.3% の患者が死亡。患者を AKI と利尿薬反応性に従って 4 つのグループに分けた場合、AKI 有と低利尿薬反応性の組み合わせの群において死亡率が高かった (図 1)。以上の結果より、利尿薬反応性に乏しい AKI 合併 ADHF 患者は予後不良であることが明らかとなった。

( 1 - )レジストリ - 研究 : TR はうっ血による AKI の発症や死亡率上昇に關与する。TR 重症度が AKI を合併した ADHF 患者の死亡リスクを層別化し得るかどうかを評価した。急性心不全患者の約 30% に中等度から高度の TR が指摘された。患者を TR のグレードと AKI 合併の有無で分類すると、AKI を合併した中等度から高度 TR の群で死亡率が高かった (図 2)。よって、急性心不全患者の TR 重症度評価は、AKI 合併患者の生命予後リスク層別化に寄与する可能性がある。

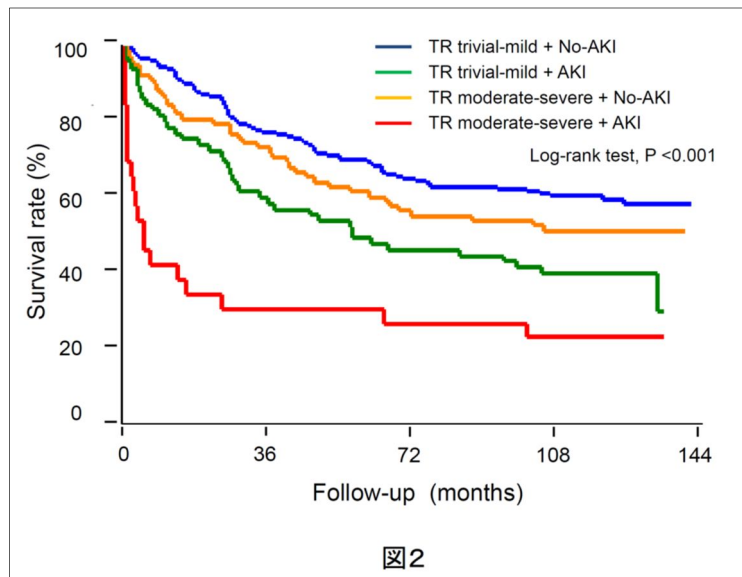


図2

( 2 - ) バイオマーカー研究 :

PCI 前の血漿 BNP > 231.2 pg/mL、PCI 1 日後の尿中 L-FABP/Cre > 9.18  $\mu\text{g/g}$  Cre を同時に満たす場合、eGFR が 20%以上低下する腎機能障害 (worsening renal function: WRF) を 85.7%の感度、86.0%の特異度で予測することが明らかとなった(図3)。本研究の WRF の頻度は 7%であった。低頻度の腎機能低下症例に対して介入試験を検討する際には、迅速で適切な選別方法が必要であるが、その点において有望な知見である。

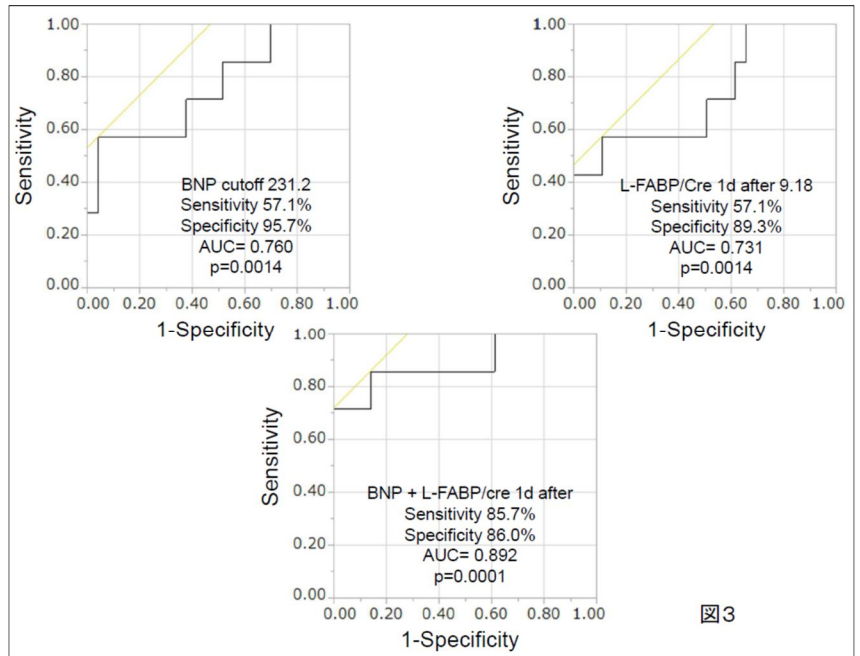


図3

(2 - ) バイオマーカー研究 : AM/Cre は、PCI 前 1.23 (0.65, 2.23) pmol/g Cre に対して、PCI 3 時間後 7.16 (3.29, 10.84) pmol/g Cre と上昇していたが、WRF の有無による有意差は認めなかった。一方、PCI 3 時間後の AM/Cre および PCI 前と 3 時間後の変化度 ( $\Delta\text{AM/Cre}$ ) は、PCI 前の血中 K 値との関連性が指摘された。AM は腎尿細管細胞において産生されており、今後、更なる病態生理学的意義を検討する必要がある。

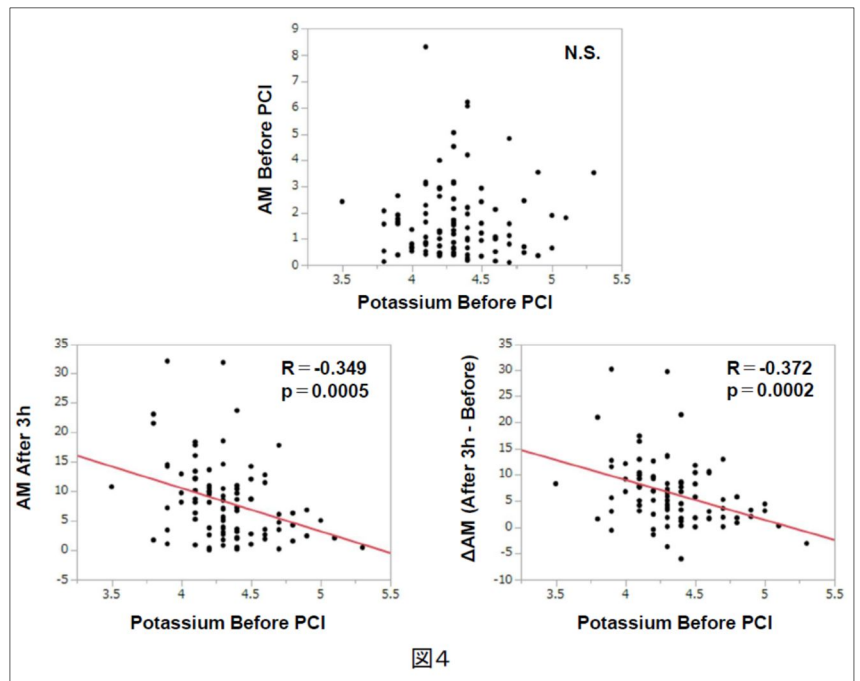


図4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Yoshihara F, Imazu M, Hamasaki T, Anzai T, Yasuda S, Ito S, Yamamoto H, Hashimura K, Yasumura Y, Mori K, Watanabe M, Asakura M, Kitakaze M	4. 巻 32
2. 論文標題 An Exploratory Study of Dapagliflozin for the Attenuation of Albuminuria in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus (DAPPER).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovasc Drugs Ther.	6. 最初と最後の頁 183-190
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Takaya Y, Yoshihara F, Yokoyama H, Kanzaki H, Kitakaze M, Goto Y, Anzai T, Yasuda S, Ogawa H, Kawano Y, Kangawa K.	4. 巻 32
2. 論文標題 Impact of decreased serum albumin levels on acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure: a potential association of atrial natriuretic peptide.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart Vessels	6. 最初と最後の頁 932-943
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00380-017-0954-y	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 Yoshihara F, Kishida M, Ogawa K, Nishigaki T, Nakasaki H, Ishizuka A, Koezuka R, Matsuo M, Hayashi T, Nakamura S	4. 巻 21
2. 論文標題 High Stroke Volume Variation Is an Independent Predictor for Decreased Blood Pressure During Hemodialysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 166-172
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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13件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉原史樹、岸田真嗣、中村敏子、林 真一郎、岩嶋義雄
2. 発表標題 透析患者における脳心血管疾患の診断と治療の問題点と新しい血行動態モニター法への期待
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉原史樹、岸田真嗣、松尾実紀、肥塚諒、林真一郎、岩嶋義雄、中村敏子
2. 発表標題 脳心血管疾患合併患者の透析実施時の血圧管理
3. 学会等名 第7回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸田真嗣、中村敏子、林真一郎、岩嶋義雄、吉原史樹、松尾美紀、肥塚諒、上田仁、福井重文、辻明宏、大郷剛
2. 発表標題 非侵襲性心拍出量モニターを用いた末期腎不全慢性血栓性肺高血圧症合併患者2例における検討
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾実紀、肥塚諒、岸田真嗣、林真一郎、岩嶋義雄、吉原史樹、小川浩司、林輝行、中村敏子
2. 発表標題 透析低血圧と末梢血管抵抗との関連について
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高谷陽一 吉原史樹 横山広行 神崎秀明 北風政史 後藤葉一 安田 聡 小川久雄 安斉俊久
2. 発表標題 Impact of Diuretic Response on Differentiation of Acute Kidney Injury at Risk of Mortality in Acute Decompensated Heart Failure Patients
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高谷陽一 吉原史樹 横山広行 神崎秀明 北風政史 後藤葉一 安田 聡 小川久雄 安斉俊久
2. 発表標題 Impact of Acute Kidney Injury on Mortality in Patients with Acute Decompensated Heart Failure Complicated with Tricuspid Regurgitation
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有里哲哉 岸田真嗣 吉原史樹
2. 発表標題 Fontan術後CKD患者における腎病理学的検討
3. 学会等名 第49回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸田真嗣 木村祐樹 黒田健輔 有里哲哉 松尾実紀 肥塚 諒 松原正樹 森川 貴 小西啓夫 松本 学 武田朝美 植田初江 福嶋 教偉 吉原史樹
2. 発表標題 心移植免疫抑制剤内服下で発症した膜性増殖性糸球体腎炎の1例
3. 学会等名 第49回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2019年

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----