

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07622

研究課題名(和文) 左室駆出率の保たれた心不全患者における心筋線維化、左室拡張機能、運動耐容能の関連

研究課題名(英文) Impact of myocardial fibrosis on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction

研究代表者

岩野 弘幸 (Iwano, Hiroyuki)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：50622354

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)：運動耐容能の低下は心不全の主症状であり、左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)には、左室に明らかな器質的異常のないフェノタイプが認められるが、この病態における運動耐容能の規定因子は明らかではない。そこで、この病態における運動耐容能低下の機序を、運動負荷心エコー法ならびに心臓MRIを用いて検討した。

49例の左室肥大をかくHFpEF症例で心肺運動負荷試験、運動負荷心エコー検査、造影心臓MRI検査を行い、運動耐容能の規定因子を検討したところ、運動時の左室拡張能指標ではなく、運動誘発性肺高血圧ならびに右室-肺動脈カップリングの崩れが運動耐容能と関連していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

左室肥大のないHFpEFにおける運動耐容能低下の意義を明らかにできたことで、発症早期あるいは直前のHFpEFにおける治療ターゲットを提示することができたものと考えられる。また、心臓MRIにおける心筋線維化指標が、実際の左室拡張障害と関連しなかった原因は、今後さらなる検討により明らかにされることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Impaired exercise tolerance is a major symptom of heart failure, and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) has a phenotype with no apparent organic abnormalities in the left ventricle. Because the determinants of tolerance in this etiology are not clear, the mechanism of decreased exercise tolerance in this pathological condition was investigated using exercise echocardiography and cardiac MRI. Cardiopulmonary exercise testing, exercise echocardiography, and contrasted-enhanced cardiac MRI were performed in 49 HFpEF patients without left ventricular hypertrophy, and the determinants of exercise tolerance were examined. As a result, exercise-induced pulmonary hypertension and impaired right ventricular-pulmonary artery coupling, rather than LV diastolic dysfunction, were found to be associated with exercise tolerance.

研究分野：心臓超音波検査

キーワード：心不全 運動負荷試験 心エコー図検査

## 1. 研究開始当初の背景

心不全患者における運動耐容能低下は生活の質を低下させ、さらにそれ自体が予後規定因子である。運動時に左室充満圧を上昇させることなく1回拍出量を増大するためには、左室は拡張早期に心内圧を低下させてIVPDを増大する必要がある。健常者では、運動時にIVPDが増大して拡張早期の左室への血液流入が促進された結果、1回拍出量が増加するが、心不全患者では運動時にIVPDが十分に増大せず1回拍出量の増加を妨げて運動耐容能低下に深く関与すると予想される。左室収縮障害を有する慢性心不全患者(heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)では、運動によるIVPD増加量が運動耐容能と関連することが報告されているが、このことはHFpEFでは検討されていない。我々は、HFpEFでは運動時の拡張早期左室内圧較差(intraventricular pressure difference: IVPD)の増大が鈍化しており、これが運動時の心拍出量増大不良をもたらして運動耐容能低下に関与し、このIVPD増大の鈍化に心筋線維化が関与するという仮説を立てた。カラーMモード心エコー法を用いたIVPDの非侵襲的な推定を運動負荷心エコー法に應用することで運動時IVPDは評価可能であり、さらに心臓MRIと血清バイオマーカーにより心筋線維化の程度を定量化することができる。

## 2. 研究の目的

本研究では、HFpEFにおいて運動時IVPDと運動耐容能との関連と、心筋線維化の程度が運動時IVPDに与える影響を明らかにすることを目的として研究を開始した。しかし、症例登録の過程で、大学病院の特徴として、本邦におけるHFpEFの特徴を有する症例登録数がきわめて限られることが判明し、近年着目されている、左室肥大の無いHFpEF症例に焦点を絞り、この病態における運動耐容能低下の規定因子を解析することとした。

## 3. 研究の方法

左室重量係数(LVMI)の上昇がなく、左室駆出率が50%以上に保たれた症例で、心不全入院歴がないこと、労作時息切れなどの心不全症状を有すること、左室拡張障害を示唆する心エコー図所見があること、脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)ないしN末端プロBNP(NT-pro BNP)の上昇、心房細動のいずれかを満たす症例49名を対象に、心配運動負荷検査、運動負荷心エコー検査、造影心臓MRI検査を7日以内に施行した。CPXにおける最大酸素摂取量(Peak V<sub>O2</sub>)を運動耐容能の指標とし、患者はPeak V<sub>O2</sub>の中央値を用いて2群(保持群と低下群)に分類した。運動負荷心エコー検査では、安静時と運動時で心拍出量、収縮期および拡張早期の僧帽弁輪運動速度(それぞれLV-s', e'), 肺動脈収縮期圧(SPAP)、三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)、三尖弁輪収縮期運動速度(RV-s'), LVEF、左室長軸方向のグローバルストレイン(GLS)、IVPDを計測した。左室流入血流速波形のEとe'の比(E/e')を左室充満圧の、TAPSEとSPAPの比(TAPSE/SPAP)を右室-肺動脈カップリングの指標とした。心臓MRIでは、心筋細胞外容積分画(ECV)とnative T1値を計測し左室の線維化指標とした。

## 4. 研究成果

全49例におけるPeak V<sub>O2</sub>は $17.5 \pm 4.4$  mL/min/kgであった。運動負荷心エコー検査において、運動時に心拍出量( $4.3 \pm 0.9$  vs  $7.1 \pm 1.8$  L/min)、LV-s'( $7.5 \pm 1.7$  vs  $9.9 \pm 2.1$  cm/s)、RV-s'( $11.1 \pm 1.9$  vs  $15.0 \pm 3.0$  cm/s)、e'( $6.3 \pm 1.9$  vs  $9.8 \pm 2.7$  cm/s)、SPAP( $29 \pm 6$  vs  $43 \pm 12$  mmHg)は有意に増大したが、E/e'( $12.8 \pm 5.1$  vs  $12.4 \pm 5.3$ )は増大せず、TAPSE/SPAP( $0.74 \pm 0.23$  vs  $0.58 \pm 0.27$  mm/mmHg,  $P < 0.001$ )は有意に減少した。Peak V<sub>O2</sub>低値群では、最大運動時のSPAP( $39 \pm 12$  vs  $47 \pm 10$  mmHg)は高値であり、TAPSE/SPAP( $0.69 \pm 0.32$  vs  $0.50 \pm 0.17$  mm/mmHg)は低値であった。単変量解析でPeak V<sub>O2</sub>の規定因子を検討すると、運動時のLVEFやGLS、IVPDやE/e'はPeak V<sub>O2</sub>と相関しなかったのに対し、LV-s'( $R = 0.30$ ,  $P = 0.0387$ )、SPAP( $R = -0.38$ ,  $P = 0.0078$ )、RV-s'( $R = 0.40$ ,  $P = 0.0061$ )、TAPSE/SPAP( $R = 0.41$ ,  $P = 0.0034$ )はPeak V<sub>O2</sub>と有意に相関した。運動耐容能に関連する臨床指標(年齢、血清アルブミン値、推定糸球体濾過量)で調整した多変量解析を行うと、TAPSE/SPAPはSPAPとともにPeak V<sub>O2</sub>の独立規定因子として選択された。またECV( $R = -0.43$ ,  $P = 0.0070$ )とnative T1値( $R = -0.32$ ,  $P = 0.0404$ )は、Peak V<sub>O2</sub>と負の相関がみられたが、これらの指標と心エコーによる左室機能指標には有意な相関はみられなかった。

左室収縮障害のある心不全や、左室肥大などの心形態異常が明らかなHFpEFでは、左室拡張障害に起因する運動時の左室充満圧の上昇が運動耐容能の低下と関連することが報告されてきた。しかし、今回、我々は左室肥大の無いHFpEF症例において、運動誘発性肺高血圧と右室-肺動脈カップリングの崩れがHFpEF症例における運動耐容能の規定因子となる事を発見した。さらに、運動誘発性肺高血圧と運動による左室充満圧上昇との間には関連がみられなかったことから、

運動耐容能低下の機序が、必ずしも左室充満圧の上昇によるものとは限らず、肺動脈の伸展性の鈍化により運動に伴って、心拍出量が増加した際に肺動脈圧が上昇し、右室-肺動脈カップリングの崩れをもたらしている可能性を示唆していると考えられた。一方で、運動耐容能と ECV や native T1 が関連したのに対し、ECV と左室拡張機能指標には関連は見られなかったことから、ECV が左室拡張障害を介さずに、どのように運動耐容能と関連したのかは明らかではなく、今後の検討課題と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岩野弘幸
2. 発表標題 Clinical significance of intra left-ventricular pressure difference in HFpEF
3. 学会等名 The 44th Annual Scientific Meeting of Korean Society of Echocardiography (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩野弘幸
2. 発表標題 Relationships between intra-cardiac flow parameters and cardiac morphology.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021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
研究分担者	横田 卓  (Yokota Takashi)  (90374321)	北海道大学・大学病院・特任講師   (10101)	
研究分担者	納谷 昌直  (Naya Masanao)  (20455637)	北海道大学・大学病院・講師   (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	安齊 俊久  (Anzai Toshihisa)  (60232089)	北海道大学・医学研究院・教授     (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関