

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08070

研究課題名(和文) 左心不全に伴う肺高血圧、右心不全の発症・進展機序解明に基づく新たな治療戦略の確立

研究課題名(英文) Pathogenesis and progression mechanisms of pulmonary hypertension and right heart failure associated with left heart failure

研究代表者

世良 英子 (SERA, FUSAKO)

大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤)

研究者番号：70794139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、左心不全における肺高血圧症の遺伝学的リスク因子および非侵襲的リスク層別化を検討しました。遺伝学的リスクについては、肺高血圧症を呈する左心不全症例において、肺高血圧に関連する遺伝子変異がある症例は、変異がない症例に比べ予後が悪いことを見出しました。非侵襲的リスク層別化については、左室駆出率の保たれた心不全入院症例において検討を行い、肺血管抵抗の上昇を伴う肺高血圧の病態が退院後1年の死亡や心不全入院に関係しており、心エコー図指標の中で、左室径48mm以下、E/e'16.5以上をカットオフ値とすることで、ハイリスク症例を高い確率で同定できることを示しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在まで、肺高血圧および右心不全を発症した心不全に対する確立した治療法はありませんが、症例報告レベルでは、肺血管拡張薬が奏功した報告もあることから、適切な層別化により肺血管拡張薬などの既存の薬剤の恩恵を得られる症例が存在する可能性も考えられます。また、実臨床においてハイリスク症例を早期に同定できれば、予後悪化の連鎖を食い止めるために肺動脈や右室機能不全をターゲットとした重症化予防のための新規治療戦略の確立につながることを期待されます。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined genetic risk factors and noninvasive risk stratification of pulmonary hypertension in left heart failure. For genetic risk, we found that in left heart failure patients with pulmonary hypertension, those with genetic mutations associated with pulmonary hypertension had a worse prognosis than those without mutations. For noninvasive risk stratification, we studied in heart failure hospitalized patients with preserved ejection fraction and showed that pulmonary hypertension with increased pulmonary vascular resistance is associated with death and heart failure hospitalization one year after discharge. Among the echocardiographic indices, left ventricular diameter of 48 mm or less and E/e'16.5 or greater were shown to be useful for risk stratification.

研究分野：心不全 肺高血圧症

キーワード：肺高血圧症 心不全

1. 研究開始当初の背景

- (1) 左心不全患者においては、左房圧の上昇から肺高血圧症をきたすことが知られている。肺高血圧の合併は、左心不全患者の予後を悪化させ、更に右室への圧負荷増大から右室の形態的な変化(リモデリング)や右心不全を引き起こす。右心不全もまた、左心不全患者の予後を悪化させる因子であり、これらは予後悪化の連鎖を形成している。左心性心疾患に伴う肺高血圧の機序としては、まず、左室機能不全に起因した左房圧の上昇の伝播による肺動脈圧の上昇が挙げられる。しかし、一部の症例においては、次第に血管内皮機能不全、血管平滑筋細胞増殖などの肺動脈の組織学的な変化(リモデリング)により肺血管抵抗が上昇し重症化する。肺動脈のリモデリングが生じる機序は明らかになっていないが、肺血管抵抗が上昇した心不全症例において、肺動脈性肺高血圧症と共通した病理学的変化を認めることが報告されており、共通のメカニズムを一部紹介している可能性が考えられる。
- (2) 現在まで、肺高血圧および右心不全を発症した心不全に対する確立した治療法はないが、症例報告レベルでは、肺血管拡張薬が奏功した報告もあることから、適切な層別化により肺血管拡張薬などの既存の薬剤の恩恵を得られる症例が存在する可能性も考えられる。実臨床においてハイリスク症例を早期に同定できれば、前述の予後悪化の連鎖を食い止める肺動脈、右室心筋をターゲットとした重症化予防のための新規治療戦略の確立につながることを期待される。

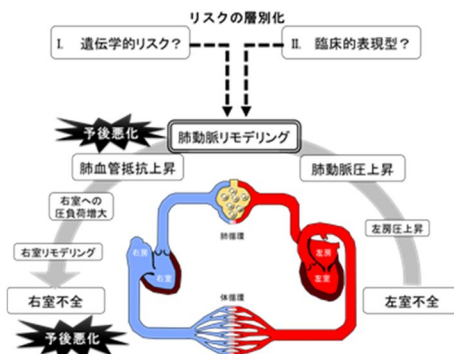


図1 左心不全に伴う肺高血圧と右心不全進展の連鎖

2. 研究の目的

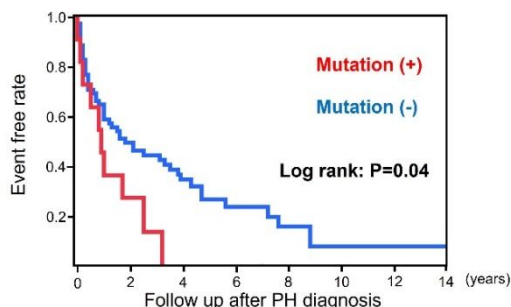
本研究の目的は左心不全症例の右心不全発症、最重症化の要因となる肺高血圧(第2群肺高血圧)の進展機序を明らかにすることである。重症化の起点となる肺動脈のリモデリング(pre-capillary PH)の進展に注目し、臨床情報、遺伝情報の包括的な解析によりハイリスク群の同定や進展に関わる分子機序の解明を目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 心不全症例における肺動脈リモデリング進展の遺伝的リスク因子解析
本研究では、肺血管抵抗により対象群を層別化し解析を行う。全エクソーム解析データより得られた情報をもとに、肺動脈性肺高血圧症(第1群)の原因遺伝子、および疾患関連遺伝子として報告のある約30遺伝子に含まれる変異を用いて、新たに疾患各群の層別化を行うことにより肺動脈リモデリングを伴う肺高血圧発症、進展にかかわる遺伝学的リスク因子の解析を行った。
- (2) 肺動脈リモデリングを伴う肺高血圧を発症する心不全症例の臨床的特徴の解析
急性心不全のため入院を要した左室駆出率が保たれた心不全症例における血行動態の解析を行い、肺高血圧症の重症化の機序の一因とされている肺血管リモデリング(pre-capillary PH)の存在頻度とその臨床背景を検討し、実臨床におけるハイリスク症例の同定、層別化の臨床的指標を検討した。

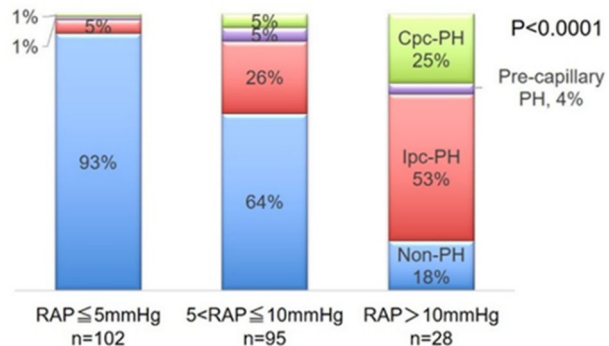
4. 研究成果

- (1) 大阪大学医学部附属病院に入院した非虚血性心不全症例において全エクソーム解析を実施した171症例のうち、右心カテーテル検査にて第2群肺高血圧(mPAP 25mmHg、PAWP 15mmHg)の合併が確認された80症例において、肺高血圧に関連する希少バリエーションおよびコモンバリエーションの存在が11症例(14%)同定された。
変異を有する症例群は変異を有さない症例群に比べ予後不良であり、患者背景の検討において、平均肺動脈圧や肺血管抵抗に有意な差は認められなかったが、変異を有さない症例群に比べ変異を有する症例群の右室収縮能が有意に低く、左室補助人工心臓装着症例において、術後の右心不全の発生率が高い傾向があった。



- (2) 左室収縮能の保たれた心不全症例における pre-capillary PH の存在頻度は、全体の10%未満と非常にまれであった。肺高血圧の頻度およびその pre-capillary PH の要素の存在比率は、診断時の右房圧や左房圧による大きく異なることから、第2群肺高血圧の研究の解釈において、心不全治療による血行動態の変化、評価タイミングによる病態の違いを考慮する必要性が示唆された(図1)。そこで、心不全治療後の安静した症例に限定して解析を行う方針とした。心不全治療後においても肺血管抵抗が高い pre-capillary PH の要素を有する症例は、退院後1年目時点の全死亡および心不全再入院の頻度が有意に高く、予後不良であることが確認された。

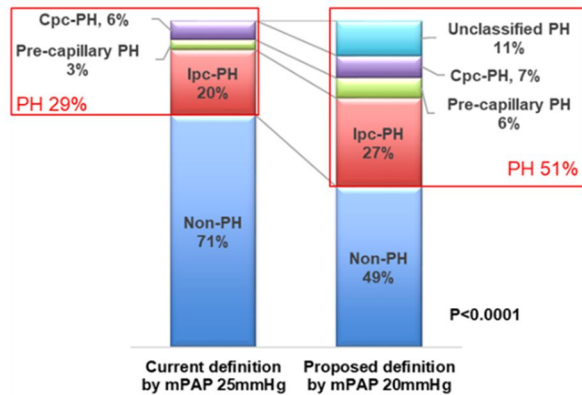
図1：急性期治療後の右房圧によるPH頻度の違い



- (3) pre-capillary PH の規定因子の検討において、左室径が小さいことおよび拡張機能障害の指標 (E/e'および Ed [operant diastolic elastance]) との有意な関係が認められた。これらの心エコー図指標のうち、左室径 48mm 以下および E/e'16.5 以上を組み合わせることで、pre-capillary PH の要素を有する肺高血圧症例を非侵襲的に予測できることを見出した。

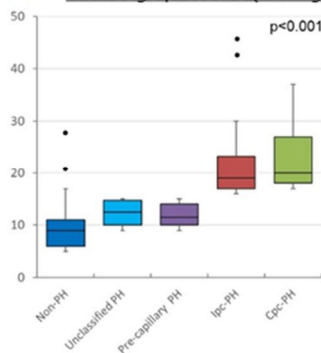
- (4) 2018 年の国際肺高血圧シンポジウムにおいて肺高血圧を定義する平均肺動脈圧 (mPAP) の引き下げが提言されたことから、この新たな定義に伴う第2群肺高血圧の頻度や重症度分類についても検討を行い国際学会にて報告した。従来基準 mPAP25 mmHg 以上の肺高血圧症例は全体の 29%、新基準において肺高血圧の頻度は 29% から 51% へと約 2 倍に増加した。mPAP は 20mmHg を超えており肺高血圧ではあるが、肺動脈楔入圧(PAWP)は 15mmHg 未満で第2群肺高血圧症の基準を満たさず、肺血管抵抗は 3 W.U 未満と低値で pre-capillary PH の基準も満たさない未分類の病態 “ unclassified PH ” が全体の 11% 認められた。

図2：PH診断基準の変更に伴う病型診断の変化



- (5) 各肺高血圧の病型は血行動態の比較において異なる特徴を呈していたが (図3)、1年目時点における全死亡および心不全再入院のイベント発生率は、post-capillary PH と pre-capillary PH の両方の要素を有する Cpc-PH 以外の肺高血圧病型において有意な違いは見いだせなかった (図4)。

図3 PA wedge pressure (mmHg)



Cardiac output (L/min)

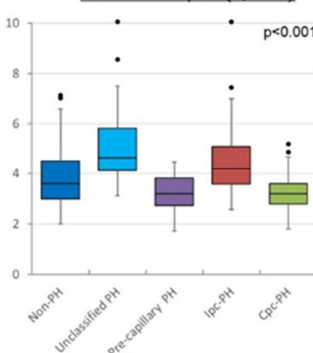
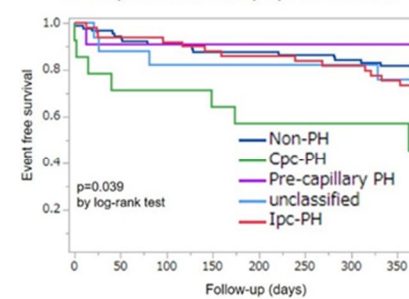


図4 Kaplan-Meier curve for all cause death and HF hospitalization in the proposed definition



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 世良 英子
2. 発表標題 第2群肺高血圧症診断・治療のpitfall
3. 学会等名 第84回 日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fusako Sera, Tomohito Ohtani, Kei Nakamoto, Takahisa Yamada, Yoshio Yasumura, Shunsuke Tamaki, Takaharu Hayashi, Masamichi Yano, Shungo Hikoso, Keiko Yamauchi-Takahara, Yasushi Sakata
2. 発表標題 Clinical characteristics and prognostic impact of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: the PURSUIT HFpEF study
3. 学会等名 ESC Congress 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 世良英子、大谷朋仁、中本敬、安村良男、山田貴久、上松正朗、玉置俊介、樋口義治、中川雄介、藤久和、西野雅巳、彦惣俊吾、中谷大作、瀧原 圭子、坂田 泰史
2. 発表標題 Prevalence and Characteristics of Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The PURSUIT HFpEF Study
3. 学会等名 第84回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 世良 英子、大谷 朋仁、山田 貴久、安村 良男、玉置 俊介、林 隆治、中川 彰人、彦惣 俊吾、瀧原 圭子、坂田 泰史
2. 発表標題 新基準に基づく左室収縮能が保たれた心不全に伴う肺高血圧の検討
3. 学会等名 第5回 日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fusako Sera, Tomohito Ohtani, Kei Nakamoto, Shungo Hikoso, Daisaku Nakatani, Shunsuke Tamaki, Masamichi Yano, Takaharu Hayashi, Akito Nakagawa, Yusuke Nakagawa, Yoshio Yasumura, Takahisa Yamada, Keiko Yamauchi-Takahara, Yasuhi Sakata
2. 発表標題 Impact of the new definition of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 世良 英子
2. 発表標題 Prevalence and Characteristics of Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The PURSUIT HFpEF Study
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020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

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