

令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23955

研究課題名（和文）左室駆出率が保たれた心不全に合併する早期ステージ肺高血圧の新規診断戦略の開発

研究課題名（英文）Development of a new diagnostic strategy for early stage of pulmonary hypertension associated with heart failure with preserved ejection fraction

研究代表者

表 和徳 (Omote, Kazunori)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：10827744

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：左室駆出率の保たれた心不全（Heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF）患者に対して、エルゴメーターを用いた運動負荷右心カテーテル検査を行い、安静時及び運動時の血行動態を評価を行った。結果として、運動時の血行動態の変化とその程度が明らかになった。さらに、運動負荷による血行動態を評価することによって、安静時の血行動態のみと比較して、高精度に患者を重症度分類することが可能になった。今後はさらに症例を増やして、運動時の血行動態とバイオマーカーの相関や、血行動態や重症度分類と患者の予後の関係を明らかにする予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動負荷右心カテーテル法を用いて、HFpEF患者をより詳細に肺高血圧の病期ステージで層別することが可能になれば、同法によるHFpEFの治療戦略を開発できる。また、運動負荷右心カテーテルで得られた運動時の肺動脈圧、肺血管抵抗をゴールドスタンダードとして、血中バイオマーカーによりEIPHを検出できれば、運動負荷右心カテーテル法の施行が不可能な施設でも、通常の運動負荷検査と血液検査を行うだけでEIPHのスクリーニングができるようになり、より多くの患者に貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Invasive exercise right heart catheterization was performed to measure hemodynamics at rest and during exercise in heart failure with preserved ejection fraction, and the deterioration and degree of hemodynamics during exercise were clarified. In addition, patients could be severely classified in more detail. In the future, we plan to increase the number of subjects and clarify the correlation between hemodynamics during exercise and biomarkers, and the relationship between hemodynamics and severity classification and patient prognosis.

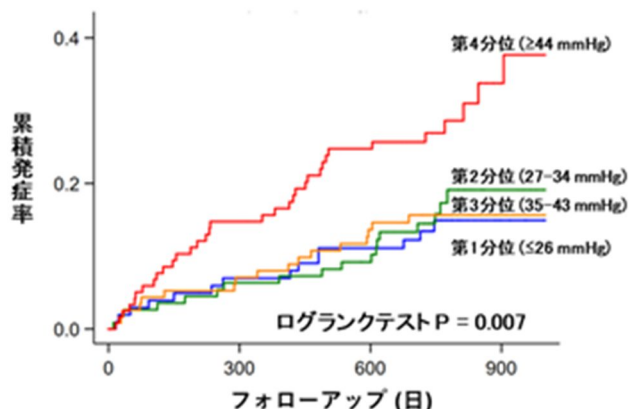
研究分野：循環器内科学

キーワード：左室駆出率が保たれた心不全 肺高血圧症 運動負荷右心カテーテル

1. 研究開始当初の背景

(1) 左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) において、肺高血圧症の合併は予後が極めて不良となる。そのため、肺高血圧症の早期ステージの層別は、早期診断による早期治療介入または嚴重な経過観察を可能にして、HFpEF の予後を改善する効果が期待できる。申請者は最近、非代償期 HFpEF における入院時肺動脈圧高値は長期予後と有意に関連することを報告した (図 1、J Card Fail 2019; 25:978-985)。この研究をさらに発展させ、より早期ステージの肺高血圧の病態生理を解明するため、安静時には肺高血圧はみとめないが、運動負荷によって肺動脈圧の上昇が誘発される、運動誘発性肺高血圧症 (EIPH) 患者の同定法の解明に着目した。

図1. 入院時肺高血圧と累積死亡率との関係



(2) 肺高血圧症の評価は右心カテーテル法がゴールドスタンダードとして確立している。近年、安静時に肺高血圧症はみとめないものの、運動負荷により肺高血圧が誘発される EIPH は肺高血圧の早期ステージとして注目されている。通常の右心カテーテル検査では、安静時の肺高血圧の有無のみが評価対象であるが、運動負荷右心カテーテル法では、その他に EIPH の評価が可能になる (図 2)。そこで申請者は「運動負荷右心カテーテル法により、HFpEF 患者から EIPH を層別して、さらには正確に定量評価した肺動脈圧、肺血管抵抗を新規血中バイオマーカーで探索できれば臨床的意義は極めて高いのではないか」と着想した。

図2. 運動負荷により誘発される肺高血圧の病期ステージ



2. 研究の目的

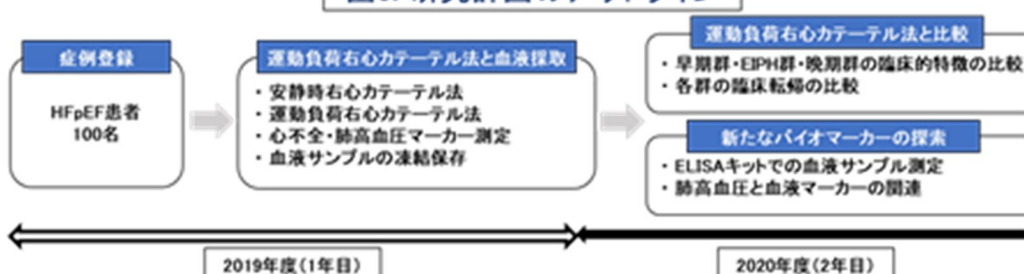
本研究の目的は、運動負荷右心カテーテル法により HFpEF 患者における EIPH を正確に層別する手法を確立すること、そして同方法で定量された肺動脈圧、肺血管抵抗を正確に推定できる新規血中バイオマーカーの探索を行うことである。

3. 研究の方法

本研究では、運動負荷右心カテーテル法を用いて HFpEF の EIPH 合併を確実に層別する方法を確立する。さらに、運動負荷時の肺動脈圧、肺血管抵抗の結果を基に血液サンプルから EIPH を検出できる新たなバイオマーカーを探索する。

具体的には研究計画アウトライン (下図 3) に従って以下のように研究を遂行する。

図3. 研究計画のアウトライン



HFpEF 患者を対象に、通常の右心カテーテル法及び運動負荷右心カテーテル法を行い、運動時肺動脈圧および肺血管抵抗を定量評価する。

運動負荷右心カテーテル法による運動時肺動脈圧、肺血管抵抗をゴールドスタンダードとして、EIPH を検出する新たな血中バイオマーカーを探索し、その診断能を検証する。

正常群・EIPH 群・安静時肺高血圧症群での臨床的特徴及び予後を比較する。

4. 研究成果

(1) 2021年3月末までに48症例の患者を登録した。安静時及び下肢挙上による負荷時に右心カテーテル検査を行ったところ、正常群、EIPH群、安静時肺高血圧症群はそれぞれ、22例、14例、11例であった。全体として、安静時から下肢挙上を行い、平均肺動脈圧は 17 ± 5 mmHgから 19 ± 5 mmHg、平均右房圧は 4.8 ± 2.3 mmHgから 5.9 ± 2.8 mmHg、平均肺動脈楔入圧は 10 ± 4 mmHgから 12 ± 5 mmHgへと有意に上昇をみとめた(図4)。

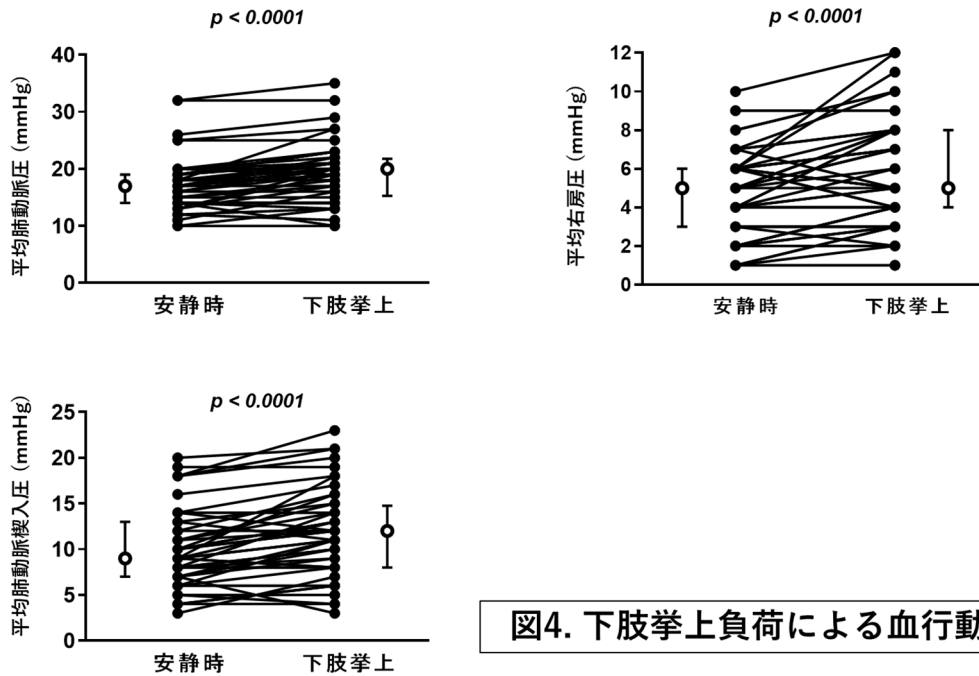


図4. 下肢挙上負荷による血行動態の変動

(2) 本研究は、2019年6月に本研究の自主臨床研究事務局へ申請を行い、同年10月に受理され、12月から症例登録を開始した。その後、COVID-19の感染拡大のため、一時的に症例登録ができない時期があったが、現在も症例登録を継続中である。今後、さらに症例を増やして血液バイオマーカーと血行動態の相関や、予後調査も含め解析予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 表 和徳
2. 発表標題 The Impact of Atrial Fibrillation on Exercise Hemodynamics in Heart failure and Preserved Ejection Fraction
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）（国際学会）
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------