

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17126

研究課題名(和文) ABPMおよびBIAを用いた、HFpEFの病態および治療開発にむけた研究

研究課題名(英文) Study on pathophysiology and therapeutic development of HFpEF using ABPM and BIA

研究代表者

上田 友哉 (UEDA, Tomoya)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：8075538

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間中はCOVID-19感染症のため入院制限があり、ABPMも施行困難であった。このため急性心不全のため入院し、入院時と退院時にbioelectrical impedance analysisが施行された、CS3を除く90名を対象とし、CS1群(38名)およびCS2群(52名)に分けて検討した。その結果、心エコー所見でLVEFは同等であったが、LA volumeはCS2群で有意に高値であった。利尿薬の増量度は両群間で差はなかった。入院時と退院時のECW/TBW比は、いずれも両群間で有意差はみられなかったが、入院時から退院時までのETC/TBW比の変化量はCS2群で有意な低下がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CS2群において認められた、入院中のECW/TBWの有意な低下は、体液貯留の改善を示唆する所見と考えられた。一般的にCS1は体液のセントラルシフトが主体で体液貯留は必ずしも認められないが、CS2は全身性の体液貯留が主体であるとされており、この概念とも矛盾していない。我々の知る限り、CSの体液バランスにおける概念を定量的に示したのは今回の報告が初めてである。本研究にて、CS1とCS2の体液貯留量のバランスに差があることが確認された。このことは心不全患者への、よりの確な治療法の選択に寄与すると考えられる。今後はABPMの結果も踏まえ、心不全の各タイプにおける体液バランスについての検討も重要である。

研究成果の概要(英文)：During the study period, hospitalization was limited due to COVID-19 infection, which also made ABPM difficult to perform. Therefore, the study focused on patients for whom Bioelectrical Impedance Analysis was available, divided by clinical scenario (CS). The study included 90 patients, excluding CS3, who were hospitalized for acute heart failure and had a BIA measured on admission and discharge, and were divided into two groups according to systolic blood pressure on arrival at hospital: CS1 (38 patients) and CS2 (52 patients). Echocardiographic findings showed that LVEF was similar between the two groups, but LA volume was significantly higher in the CS2 group. The degree of diuretic escalation during hospitalization did not differ between the two groups. The ECW/TBW ratio at admission and discharge were not significantly different between the two groups, but the change in ETC/TBW ratio from admission to discharge was significantly lower in the CS2 group than in the CS1 group.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 クリニカルシナリオ BIA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 心不全はあらゆる循環器疾病の終末期像で、予後不良である。更に高齢化に伴い、今後も発症率や有病率の増加が見込まれている。近年、血压管理の重要性が更に高まり、特に自由行動下での血压測定 (ABPM) により判明した、夜間に血压が上昇する Riser pattern であることが、予後不良因子であることが報告されている。そして Riser pattern となる要因の一つに体液量の影響が考えられているが、心不全患者において体液量の変動についての報告はほとんどない。

(2) 急性心不全の治療指針の一つである Clinical Scenario (CS) は来院時の収縮期血压で分類されている。一般に CS1 は体液のセントラルシフトが主体で体液貯留は必ずしも認められず、一方で、CS2 は全身性の体液貯留が主体であるとされる。しかしながら心不全患者において入院中の体液バランスの変動についての報告はこれまでにない。

(3) 体液量の測定には様々な方法が考案されているが、近年注目されているのが、Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) による体液量の測定である。BIA は細胞内液・外液ごとの体液量を簡便に、安全、非侵襲的かつ迅速に測定でき、更に再現可能であることから、各分野において有用性が認められており、循環器分野でも BIA を用いた研究報告が行われ始めている。

2. 研究の目的

(1) Riser pattern を呈する心不全患者の体液量に関する特徴を解明することで、予後不良である心不全の病態を解明し、その病態に即した治療を世界で初めて見出すことである。これまでに心不全患者に対する ABPM を用いた報告は少なく、更に ABPM と BIA を組み合わせた研究は皆無である。ただし ABPM や BIA の測定は非常に簡便であり、本研究で、予後改善に結びつく結果が得られた場合、全国のどの医療施設でも同様の検査を施行することが可能であり、日本全国の患者が恩恵の対象となる。このことは今後心不全患者が増加する我が国の医療において、医療費を含めた面からも有益性をもたらすことができる。

(2) CS は来院時の収縮期血压で分類されているにも関わらず、CS と血压の日内変動についての関連や入院期間中における体液バランスの変動についての報告はない。このため今回、BIA の結果を加え、心不全における体液バランスの変動について CS の面からも検討することで、病態生理の解明につなげる。

3. 研究の方法

(1) 被験 (対象) 者の選定方針

NARA-HF study は入院した ADHF 患者を前向きに全例登録し、2 年ごとに予後調査を実施するダイナミックコホートである。この NARA-HF study に登録された患者のうち ABPM および BIA が施行された症例を全て研究対象とする。

(2) ABPM および BIA の施行方法

急性心不全による入院後、心不全加療を行い、循環動態が安定し退院が可能となった時点で治療薬を継続したまま ABPM を施行する。ABPM による血压測定は、日中は 30 分ごと、夜間は 60 分ごとに行う。日本循環器学会による ABPM の使用基準に関するガイドラインに基づき、異常値は検討から除外する。

BIA は急性心不全による入院時および退院時に測定する。BIA の測定には InBody S10 を使用する。InBody S10 は様々な体位での BIA の測定が可能であるが、測定バイアスを避けるため、全例同体位 (仰臥位) で就寝前に測定し、当日の身長および体重も測定する。細胞外水分量 (Extracellular Water; ECW) および体水分 (Total Body Water; TBW) の比を用いた、細胞外水分比 (ECW/TBW) を用いて体液バランスの評価を行う。

(3) 予後調査

NARA-HF study では原則 2 年ごとに予後調査を実施しており、イベントはカルテより調査する。カルテの確認が困難な場合は、郵送 (手紙) もしくは電話で調査する。調査項目は総死亡 (心血管死か非心血管死の区別) の有無、心不全による入院、急性冠症候群 / 心筋梗塞、脳卒中の発症、透析導入そしてそれらのイベントの日付である。

4. 研究成果

研究期間中に当院では COVID-19 感染症患者の入院が優先され、一般病床では厳しい入院制限が行われたため予定よりも心不全の入院患者数は大幅に減少し、ABPM も施行困難であった。こ

のため今回は BIA が施行できた患者を、クリニカルシナリオ(CS)別に分けた検討のみを行い、ABPM を用いた研究は今後も継続することとした。

今回の研究では、急性心不全のため入院し、入院時および退院時に BIA が測定された、CS3 を除く 90 名を対象とした。平均年齢は 75.3 歳で、男性が 63 名であった。90 名を来院時の収縮期血圧により CS1 群(38 名)および CS2 群(52 名)の 2 群に分けて検討した。

(1) 患者背景

両群間で年齢や性別に差はみられなかった。併存疾患に関しては、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病の合併割合に差はみられなかった。心筋梗塞の既往も両群間で差はみられなかったが、心房細動の既往および心不全の入院歴が CS2 群で有意に高かった(P<0.01)。血液検査の各項目にも有意差は認められなかった。ただし心エコー所見において、左室駆出率(LVEF)は両群間で同等であったが、左房容積(LA volume)は CS1 群よりも CS2 群で有意に高値であった(P<0.01)。入院時の薬剤について、ループ利尿薬、トルバプタンおよび sodium/glucose cotransporter 2(SGLT2)阻害薬の投与割合は、CS1 群よりも CS2 群で有意に高かった。ただし入院期間中におけるループ利尿薬およびトルバプタンの増量割合は両群間で差はみられなかった。(表 1)

表 1 患者背景

	CS1 (n=38)	CS2 (n=52)	P value
年齢, 歳	74.7 ± 12.7	75.8 ± 11.1	0.99
男性, 人(%)	29(76.3)	34(65.4)	0.26
併存疾患, 人(%)			
糖尿病	13(34.2)	23(44.2)	0.34
高血圧症	35(92.1)	42(80.8)	0.13
慢性腎臓病	27(71.1)	41(78.9)	0.40
心房細動の既往	9(23.7)	28(53.9)	<0.01
心筋梗塞の既往	5(13.2)	15(28.9)	0.08
心不全の入院歴	6(15.8)	27(51.9)	<0.01
血液検査所見			
ヘモグロビン, g/dL	12.1 ± 2.5	11.7 ± 2.0	0.78
アルブミン, mg/dL	3.57 ± 0.5	3.55 ± 0.5	0.82
BUN, mg/dL	26.6 ± 12.0	32.3 ± 14.6	0.05
eGFR, mL/min/1.73m ²	45.7 ± 19.6	39.8 ± 20.1	0.09
BNP, pg/mL	1131 ± 882	1647 ± 1507	0.12
心エコー所見			
LVEF, %	47.2 ± 16.8	42.4 ± 16.8	0.18
E/A	1.26 ± 0.9	1.54 ± 1.0	0.22
E/e'	18.4 ± 7.9	21.7 ± 8.7	0.07
TRPG, mmHg	33.7 ± 12.5	36.7 ± 15.3	0.40
IVC(呼気時), mm	15.7 ± 4.2	18.0 ± 5.0	0.06
LVOT-VTI, cm	15.8 ± 6.9	15.0 ± 6.1	0.53
TAPSE, mm	17.6 ± 4.5	16.6 ± 3.8	0.08
LA volume, mL	68.1 ± 29.2	91.4 ± 55.3	<0.01
LV mass index	134.7 ± 33.5	128.1 ± 34.8	0.39
入院時薬剤, n(%)			
-blocker	15(39.5)	31(59.6)	0.059
ACE-I/ARB/ARNI	21(55.3)	36(69.2)	0.17
MRA	8(21.1)	19(36.5)	0.11
ループ利尿薬	13(34.2)	37(71.2)	<0.01
トルバプタン	1(2.6)	16(30.8)	<0.01
SGLT2 阻害薬	4(10.5)	26(50.0)	<0.01
退院時までの利尿薬増量	17(44.7)	31(59.6)	0.16
退院時までのトルバプタン増量	14(36.8)	16(30.8)	0.55

CS, Clinical scenario; BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BNP, B-type natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; TRPG, tricuspid regurgitant pressure gradient; IVC, inferior vena cava; LA Volume; left atrium volume

(2) BIA について

入院時と退院時の ECW/TBW 比は、いずれも両群間で有意差はみられなかった。ただし入院時から退院時までの ETC/TBW 比の変化量は CS1 群に比べて、CS2 群で有意な低下がみられた (P=0.038)。(表 2)

表 2、Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)

ECW/TBW	CS1 (n=38)	CS2 (n=52)	P value
入院時	0.398 ± 0.021	0.405 ± 0.028	0.10
退院時	0.399 ± 0.020	0.393 ± 0.029	0.16
入院中の変化	-0.0090 ± 0.017	+0.0063 ± 0.021	0.04

ECW/TBW, Extracellular Water/Total Body Water; CS, Clinical scenario

今回の結果では入院時の ETC/TBW は両群間で差がなかったにも関わらず、入院中の変化については、CS1 群に比べて、CS2 群において、ECW/TBW の有意な低下がみられた。要するに、CS2 群においては、より細胞外液量が低下し、細胞内液へ体液バランスがシフトしたことを示しており、余分な体液貯留の改善を示唆する所見であると考えられた。一般的に CS1 は体液のセントラルシフトが主体で体液貯留は必ずしも認められないが、CS2 は全身性の体液貯留が主体であるとされている。今回の結果は、この概念とも矛盾しないものであった。

本研究において、BIA の結果から CS1 と CS2 の体液貯留量のバランスに差があることが確認された。この結果は、心不全治療における治療法の選択に有益な情報であると考えられる。ただし今回の研究では、COVID-19 感染症の影響により、ABPM を用いた検討が十分に行えておらず、今後は ABPM の結果も踏まえ、心不全の各タイプにおける体液バランスについての検討が必要である。

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 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村 卓也、上田 友哉
2. 発表標題 Bioelectrical impedance analysisを用いたClinical Scenario classification別の体液貯留の特徴
3. 学会等名 第26回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

奈良県立医科大学循環器内科ホームページ https://www.naramed-u.ac.jp/~1int/
--

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