

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2010～2012

課題番号：22590766

研究課題名（和文） 拡張不全型心不全の実態解明と効果的治療戦略の確立

研究課題名（英文） Establishment of the therapy of diastolic heart failure

研究代表者

高橋 潤 (TAKAHASHI JUN)

東北大学・病院・講師

研究者番号：00375081

研究成果の概要（和文）：

本研究では我々が行っている観察研究（CHART 研究）のデータベースを用いて、ステージ C/D の拡張不全例とステージ B の軽症慢性心不全例において CONUT スコアによる栄養状態評価を行い、栄養状態が予後に及ぼす影響を検討した。その結果、ステージ C/D 拡張不全型心不全、ステージ B 軽症慢性心不全の両者において栄養不良状態は心臓死の独立規定因子であることが示された。慢性心不全は軽症の段階から栄養状態に留意することが重要であり、栄養状態の改善は拡張不全型心不全治療の新たなターゲットとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to determine the prognostic impact of nutritional status in patients with diastolic heart failure (DHF) using our prospective observational study named the CHART-2 (Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district-2). At the enrollment, their nutritional status was assessed by the CONUT score, a widely used nutritional status score representing the combined impact of serum albumin, total cholesterol level, and total lymphocyte count. After adjustment by sex, age, history of CAD, Cre, LVEF, anemia, and history of cancer, CONUTS \geq 5 was an independent prognostic marker in the patients with DHF. Undernutrition is an important predictor for cardiac death and a novel therapeutic target in patients with DHF.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：循環器、内科、臨床

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全症例のうち収縮性が保たれている拡張不全が約 50% を占める。また、近年収縮不全の予後は改善しているのに比べ、拡

張不全例の予後は不変であると報告されている。我々が 2006 年より行っている観察研究（CHART2 研究）でも、本邦の拡張不全症例は収縮不全症例に比べ、より高齢で女性

に多いといった特徴が示されており、今後さらに症例数が増加すると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は拡張不全例の栄養状態が既知の心不全マーカー・炎症マーカー、拡張能指標とどのような相関があるのかを検討するとともに、栄養状態の積極的な改善が拡張不全症例の予後に及ぼす影響を明らかにし、心不全症例における新たな治療戦略を探ることを目的とした。

3. 研究の方法

2000年2月から2005年8月まで東北地区の基幹病院24施設と共同で施行した心不全患者の前向きコホート研究：第一次東北慢性心不全登録研究(CHART-1, N=1,278)に登録された拡張不全型心不全症例(左室駆出率50%以上)263例の栄養状態を血清アルブミン、総コレステロール、リンパ球数によりスコア化(CONUTスコア：図1)し、栄養状態が正常な群と不良な群に分けて予後を検討した。さらに2006年から症例登録を行い現在も予後追跡中の第二次東北慢性心不全登録研究(CHART2, N=10,219)に登録されたステージBの軽症慢性心不全症例4051例の栄養状態を同様に評価し予後に及ぼす影響を検討した。

(倫理面への配慮)調査されたデータは個人情報情報を除外した上で暗号化されてWeb上のデータ登録システムからサーバコンピュータのハードディスクに保存されており、特定化は不能である。

4. 研究成果

ステージC/DのEF50%以上の拡張不全症例263例について栄養状態が正常な群(CONUTスコア0,1)と不良な群(CONUTスコア ≥ 2)に分けて追跡したところ、有意に栄養状態が不良な群の予後が悪かった(図1)。多変量解析では栄養状態不良は心臓死の独立規定因子であり、栄養不良群の正常群に対する心臓死のハザード比は2.8(95%CI:1.22-6.53)であった。

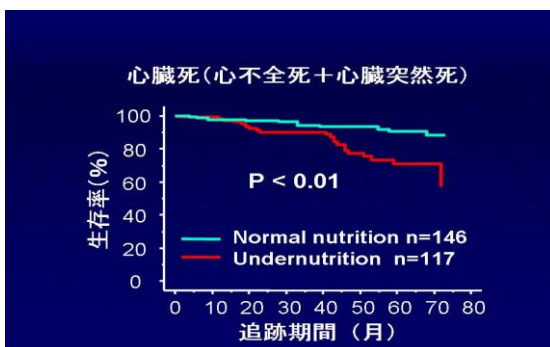


図1：ステージC/Dの栄養状態による予後の違い

さらに無症候性のステージB慢性心不全についても同様の検討を施行した。ステージB慢性心不全4051症例を栄養状態が正常なA群(n=2508, CONUTスコア0,1)、軽度不良なB群(n=1429, CONUTスコア2-4)、不良なC群(n=114, CONUTスコア5以上)に分けて平均2.4年追跡したところ、A群、B群と比較してC群の予後が有意に悪かった(図2)。また心不全の増悪に伴う入院もC群で有意に多かった。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析ではCONUTスコア5以上の栄養状態不良は全死亡の独立規定因子であり、栄養不良群の正常群に対する全死亡のハザード比は4.2(95%CI:2.64-6.68)であった(図3)。

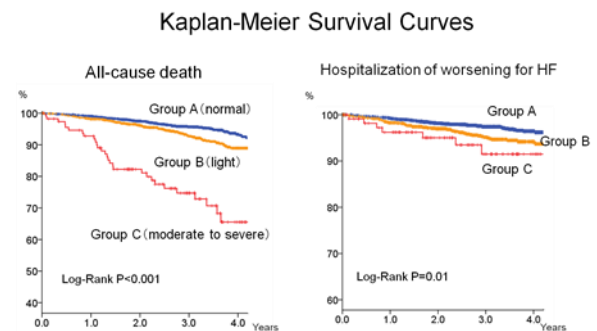


図2：ステージBの栄養状態による予後の違い

	HR	95% CI	P
Male sex	0.65	0.45 - 0.94	0.02
Age	1.06	1.04 - 1.07	<0.001
History of smoking	1.43	1.06 - 1.93	0.02
History of cancer	2.21	1.65 - 2.96	<0.001
History of CAD	0.80	0.61 - 1.05	0.11
CONUTS 2 - 4 (light)	1.26	0.95 - 1.68	0.11
CONUTS score ≥ 5 (moderate to severe)	4.20	2.64 - 6.68	<0.001
Cre	1.13	1.02 - 1.25	0.02
LVEF	0.98	0.97 - 0.99	0.001
Anemia	2.01	1.46 - 2.75	<0.001

図3：全死亡の予測因子(COX比例ハザードモデル解析)

考察：我が国では急速な高齢化が進んでおり、今後慢性心不全、特に拡張不全例が増加すると考えられる。また、心筋梗塞や無症候性弁膜症などの器質的な異常があり、近い将来心不全を発症する可能性が高い状態であるステージB慢性心不全症例がCAHRT2研究のコホートでも50%以上を占め、人口の高齢化や虚血性心疾患が占める割合の増加に伴い、今後さらに増加してくるものと考えられる。重症収縮不全例において栄養不良状態(心臓悪液質)として強力な負の予後規定因子として知られているが、拡張不全型例や軽症心不全

(ステージ B)における栄養状態の及ぼす影響はこれまで報告されていなかった。今回の検討で拡張不全患者において栄養状態の低下した群は有意に予後が悪く、多変量解析でも栄養不良状態は負の予後規定因子であることが示された。本検討のコホートは NYHA 分類クラス 2 が最も多く、活動性は保たれ、栄養状態低下群でもほとんどの症例が軽度低下 (CONUT スコア 2~4) であった。これらのコホートに対して栄養指導や経口栄養補助食品投与といった積極的な栄養状態を改善するための介入は十分可能と考えられる。さらにステージ B 慢性心不全症例でも、栄養状態の低下した群は有意に予後が悪く、心不全増悪に伴う入院も多かった。症候性心不全 (ステージ C) は無症候性心不全 (ステージ B) に比べ約 5 倍死亡率が高くなることが知られており、ステージ B からステージ C に進めない治療戦略が必要になる。このためにも栄養状態の低下したステージ B 症例に対して栄養指導や経口栄養補助食品投与による栄養状態の改善が今後の治療戦略として有効となる可能性があるものと考えられる。

結論：拡張不全型心不全や無症候性軽症心不全において栄養不良状態は予後規定因子であり、栄養状態の改善は慢性心不全治療の新たなターゲットとなる可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takahashi J, Takada T, Miyata S, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of blood urea nitrogen changes during hospitalization in patients with acute heart failure syndrome. *Circ J*. (in press) <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1390>
- ② Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Sakata Y, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Gender differences in clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina -A report from the Japanese Coronary Spasm Association- *Circ J*. (in press) <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1486>
- ③ Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimizu T, Osaki S,

Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. *Circ J*. 77:447-455, 2013.

④ Aoki T, Takahashi J, Fukumoto Y, Yasuda S, Ito K, Miyata S, Shinozaki T, Inoue K, Yagi T, Komaru T, Katahira Y, Obata A, Hiramoto T, Sukegawa H, Ogata K, Shimokawa H. Effect of the Great East Japan Earthquake Disaster on cardiovascular diseases -A report from the 10 hospitals in the Disaster area- *Circ J*. 77:490-493, 2013.

⑤ Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications and prognostic impact -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- *Eur Heart J*. 34:258-267, 2013.

⑥ Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Takagi Y, Hao K, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in patients with vasospastic angina after the Great East Japan Earthquake. *Circ J*. 2012;76:2892-2894.

⑦ Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, Sakata Y, Ito K, Takahashi J, Miyata S, Tsuji I, Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 33:2796-2803, 2012.

⑧ Aizawa K, Yasuda S, Takahashi J, Takii T, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Nakayama M, Takeda M, Shimokawa H. Involvement of Rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Circ J*. 76:2552-2560, 2012.

⑨ Hao K, Yasuda S, Takii T, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Nakayama M, Shiba N, Fukumoto Y, Shimokawa H. Urbanization, life-style changes and incidence and in-hospital mortality from acute myocardial infarction in Japan -Report from the MIYAGI-AMI Registry- *Circ J*. 76:1136-1144, 2012.

⑩ Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takada T, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H, on

behalf of the CHART-2 Investigators. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction - An interim analysis of the CHART-2 Study- Eur J Heart Fail. 14:367-376, 2012.

⑪ Tsuburaya R, Yasuda S, Shiroto T, Ito Y, Gao JY, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Takahashi J, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo: Possible involvement of Rho-kinase pathway- Eur Heart J. 33:791-799, 2012.

⑫ Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina -Possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment- J Am Coll Cardiol. 58:1231-1237, 2011.

⑬ Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shiroto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, Shimokawa H. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. Circ J. 74:589-591, 2010.

⑭ Takii T, Yasuda S, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shirato K, Shimokawa H. Trends in acute myocardial infarction and mortality over 30 years in Japan: Report from the MIYAGI-AMI Registry Study. Circ J. 74:93-100, 2010.

[学会発表] (計 30 件)

① 第 77 回日本循環器学会学術集会 (3 月 15~17 日、2013 年、横浜) Tsuburaya R, Takahashi J, Itoh Y, Shirato T, Yasuharu Matsumoto, Kenta Ito, Masaharu Nakayama, Hiroaki Shimokawa Beneficial Effects of a Single Prophylactic Hemodialysis on Renal Function Worsening after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Severe CKD.

② 第 77 回日本循環器学会学術集会 (3 月 15~17 日、2013 年、横浜) Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Age-dependent differences in clinical characteristics and outcomes of female patients with

vasospastic angina.

③ 第 77 回日本循環器学会学術集会 (3 月 15~17 日、2013 年、横浜) Hao K, Takahashi J, Nihei T, Tsuburaya R, Shirato T, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Characteristics of patients with acute myocardial infarction who did not receive primary PCI -A report from the Miyagi AMI Study-

④ 第 77 回日本循環器学会学術集会 (3 月 15~17 日、2013 年、横浜) Hao K, Takahashi J, Nihei T, Tsuburaya R, Shirato T, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Kenta Ito, Yasuda S, Shimokawa H. Improved emergency care of acute myocardial infarction during the Great East Japan Earthquake Disaster -The Miyagi AMI Registry Study-

⑤ 第 77 回日本循環器学会学術集会 (3 月 15~17 日、2013 年、横浜) Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Ogawa H, Shimokawa H. Chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association-

⑥ 第 77 回日本循環器学会学術集会 (3 月 15~17 日、2013 年、横浜) Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Hao K, Takagi Y, Tsuburaya R, Shirato T, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of Rho-kinase activity in patients with vasospastic angina.

⑦ 第 77 回日本循環器学会学術集会 (3 月 15~17 日、2013 年、横浜) (RT12: How to Manage Intractable Coronary Artery Spasm) Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Ogata Y, Sumiyoshi T, Goto T, Ogawa H, Shimokawa H. Nitrates as a concomitant therapy in patients with vasospastic angina -A report from the Japanese Coronary Spasm Association-

⑧ 第 77 回日本循環器学会学術集会 (3 月 15~17 日、2013 年、横浜) (SY01: Progress in Coronary Revascularization: CABG and PCI for Severe Coronary Artery Disease) Takahashi J, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impact of coronary revascularization therapy in patients with ischemic heart failure.

⑨ 第 6 回日本性差医学・医療学会学術集会 (2 月 1 日~2 日、2013 年、仙台) 伊藤愛剛、高橋 潤、羽尾清貴、円谷隆治、白戸 崇、松本泰治、二瓶太郎、中山雅晴、伊藤健太、安田 聡、下川宏明：急性心筋梗塞の院内死亡率の性差に関する因子の検討—宮城県心

筋梗塞対策協議会からの報告—

⑩ 第6回日本性差医学・医療学会学術集会 (2月1日~2日、2013年、仙台) 川名暁子、高橋 潤、高木祐介、安田 聡、角田隆輔、緒方康博、関 敦、住吉徹哉、松井幹之、後藤敏和、田辺恭彦、末田章三、久保典史、百村伸一、小川久雄、下川宏明：冠攣縮性狭心症患者における性別・年代別の臨床像と予後の違い。

⑪ 第6回日本性差医学・医療学会学術集会 (2月1日~2日、2013年、仙台) 羽尾清貴、高橋 潤、二瓶太郎、円谷隆治、白戸 崇、伊藤愛剛、松本泰治、中山雅晴、伊藤健太、安田 聡、下川宏明：急性心筋梗塞患者における冠動脈インターベンション未施行例の性差に関する検討—宮城県心筋梗塞対策協議会からの報告—

⑫ 第16回日本心不全学会学術集会 (11月30日~12月2日、2012年、仙台) Tsuburaya R, Takahashi J, Ito Y, Takagi Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Shimokawa H. Acute heart failure caused by biventricular involvement of Takotsubo cardiomyopathy.

⑬ 第16回日本心不全学会学術集会 (11月30日~12月2日、2012年、仙台) Hao K, Takahashi J, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Influence of coexisting heart failure on non-performance of primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction.

⑭ 第16回日本心不全学会学術集会 (11月30日~12月2日、2012年、仙台) Nakayama M, Takahashi J, Ito K, Matsumoto Y, Ito Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Takagi Y, Hao K, Shimokawa H. Cessation of spironolactone worsens long-term prognosis of heart failure patients.

⑮ 第76回日本循環器学会学術集会 (3月16~18日、2012年、福岡) Tsuburaya R, Takahashi J, Takagi Y, Ohhashi J, Itoh Y, Matsumoto Y, Takeda M, Nakayama M, Itoh K, Yasuda S, Shimokawa H. Beneficial effects of a single prophylactic hemodialysis on renal function worsening after percutaneous coronary intervention in patients with severe CKD.

⑯ 第76回日本循環器学会学術集会 (3月16~18日、2012年、福岡) Takagi Y, Takahashi J, Nihei T, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanbae Y, Ogawa H, Shimokawa H. Prognostic impact of long-acting nitrate therapy in patients with vasospastic angina—a report from the Japanese Coronary Spasm Association—.

⑰ 第76回日本循環器学会学術集会 (3月16~18日、2012年、福岡) Takagi Y, Takahashi J, Nihei T, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanbae Y, Ogawa H, Shimokawa H. Novel clinical risk score for prediction of cardiac events in VSA patients—a report from the Japanese Coronary Spasm Association—.

⑱ 第76回日本循環器学会学術集会 (3月16~18日、2012年、福岡) Takagi Y, Takahashi J, Nihei T, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanbae Y, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical implications of coronary spasm provocation tests—multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association—.

⑲ 第76回日本循環器学会学術集会 (3月16~18日、2012年、福岡) Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Itoh Y, Nakayama M, Tsuburaya R, Ohhashi J, Takagi Y, Itoh K, Yasuda S, Shimokawa H. Increased rho-kinase activity in patients with vasospastic angina after the East Japan Earthquake Disaster.

⑳ 第5回日本性差医学・医療学会学術集会 (2月4~5日、2012年、東京) 川名暁子、高橋 潤、安田 聡、高木祐介、角田康夫、緒方康博、関 敦、住吉徹哉、松井幹之、後藤敏和、田辺恭彦、末田章三、久保典史、百村伸一、小川久雄、下川宏明：冠攣縮性狭心症における性差：冠攣縮研究会における知見。

㉑ 第15回日本心不全学会 (10月13-15日、2011年、鹿児島市) Takahashi J, Yasuda S, Nakayama M, Ito Y, Ito K, Fukuda K, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Increased incidence of heart failure in the Tohoku Earthquake—Initial report from the Tohoku University Hospital—

㉒ 第59回日本心臓病学会学術集会 (9月23-25日、2011年、神戸) 武田守彦、高橋 潤、伊藤健太、中山雅晴、安田 聡、下川宏明：Optical Coherence Tomographyを用いた攣縮を生じる冠動脈の微細構造の解析：局所性冠攣縮とびまん性冠攣縮の差異。

㉓ 第59回日本心臓病学会学術集会 (9月23-25日、2011年、神戸) 高橋 潤、安田 聡、柴 信行、下川宏明：心腎症候群を合併した心不全症例における持続腎代替療法の有用性。

㉔ 第75回日本循環器学会学術集会 (8月3~4日、2011年、横浜) Takeda M, Takahashi J, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Morphological analysis of the coronary arterial wall of patients with

vasospastic angina pectoris with optical coherence tomography.

㊸ 第 75 回日本循環器学会学術集会 (8 月 3~4 日、2011 年、横浜) Takahashi J, Yasuda S, Shiba N, Nakayama M, Shimokawa H. Continuous renal replacement therapy in patients with acute decompensated heart failure and cardio-renal syndrome.

㊹ 第 58 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 17-19 日、2010 年、東京) 高橋 潤、安田 聡、柴 信行、中山雅晴、下川宏明：心腎症候群を合併した急性心不全症例における持続腎代替療法の検討。

㊺ 第 58 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 17-19 日、2010 年、東京) 武田守彦、高橋 潤、伊藤健太、中山雅晴、安田 聡、下川宏明：腹部大動脈瘤患者における術前冠動脈造影及び冠血行再建術の有用性。

㊻ 第 19 回日本心血管インターベンション治療学会(CVIT2010) (8 月 22-24 日、2010 年、仙台) Takeda M, Takahashi J, Ito K, Nakayama M, Yasuda S, Shimokawa H. Life-threatening complications after sirolimus-eluting stent implantation.

㊼ 第 19 回日本心血管インターベンション治療学会(CVIT2010) (8 月 22-24 日、2010 年、仙台) Takahashi J, Yasuda S, Takeda M, Ito Y, Tsuburaya R, Takagi Y, Oda K, Kawamoto S, takase B, Tabayashi K, Shimokawa H. A hybrid strategy with percutaneous coil embolization and re-CABG for giant coronary aneurysm in a patient undergone Dor procedure.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 潤 (TAKAHASHI JUN)

東北大学・病院・講師

研究者番号：00375081

(2) 研究分担者

下川 宏明 (SHIMOKAWA HIROAKI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00235681