

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461063

研究課題名(和文) 左室駆出率が保持された心不全患者の予後予測指標としての左心房機能の役割

研究課題名(英文) Prognostic impact of left atrial strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction

研究代表者

元木 博彦 (MOTOKI, Hirohiko)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・講師

研究者番号：50532058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：急性心不全で入院加療を行った患者に心臓超音波検査、血清採取をおこなった。平成28年度末までに414名の心不全患者登録を行った。患者群の年齢は中央値で81歳、平均左室駆出率は48%でHFPEF症例が50%に認められた。今後800症例の登録完了後、前向きな予後調査を予定している。現時点では後方視的に解析をおこない、高齢者心不全、HFPEF患者の特徴を明らかにした。高齢者心不全患者は 高齢女性、高血圧と心房細動を合併、軽度の貧血と中等度の腎機能障害合併、左室拡張末期容積低下が特徴であった。左心房機能解析可能症例としては76症例、うちHFPEF症例が28例、HFREF症例が16例であった。

研究成果の概要(英文)：414 patients were enrolled in this study. Median age was 81 years, and mean left ventricular ejection fraction was 48%. Approximately 50% of patients showed preserved ejection fraction (LVEF>50%). Primary end-point was composite of all cause death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, and unexpected admission for heart failure. Patients are going to be followed up for 3 years. In this study, more females with preserved ejection fraction were affected heart failure in octogenarians. Anemia, renal insufficiency, and increased arterial stiffness were evident in our population.

研究分野：心不全

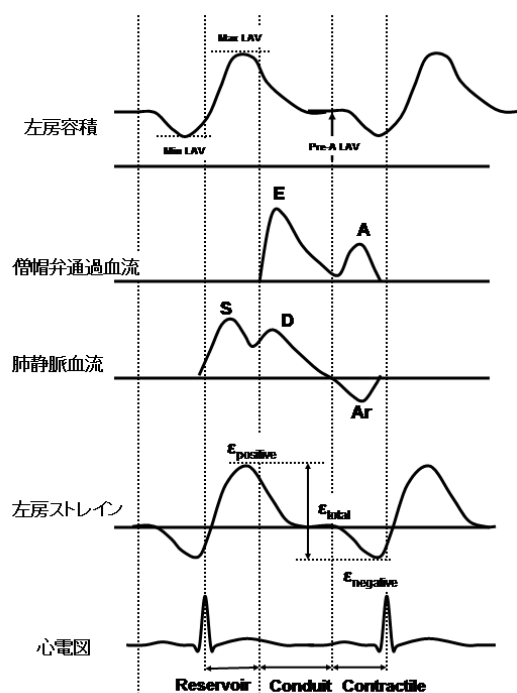
キーワード：心不全 左室駆出率保持 高齢者 心房機能

1. 研究開始当初の背景

左室駆出率は、心不全患者の予後予測因子として最も使用されてきた指標である。しかし近年、左室駆出率が保持された心不全（HFPEF）患者の予後が、左室収縮不全患者と同等であると報告され、左室駆出率が必ずしも予後と関連しない指標であることが認識されるに至り、左室駆出率より鋭敏な左心室機能指標や、新たな心不全の予後指標が求められる時代となった。HFPEF 患者は、左室拡張能障害が症状発現の主たる病態とされ、拡張能は心臓超音波検査で評価することが一般的である。しかしながら、拡張能評価には多くの指標が存在し、その評価は複雑である。

ストレインは心筋の収縮を「基礎長からの変化率」で表現した、新たな心筋収縮様式の指標で、スペックルトラッキング法による心筋ストレイン計測は、簡便かつ高い再現性をもって心筋収縮様式を評価可能としたすぐれた手法である。

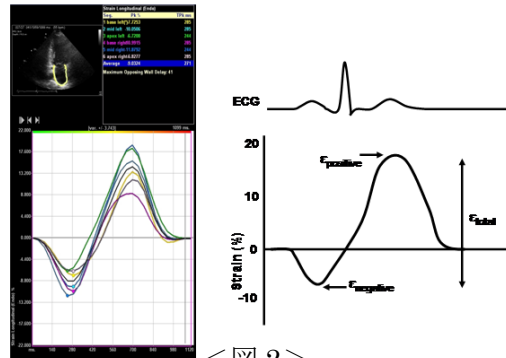
左心房ストレインにより評価された左心房機能は左室拡張能を鋭敏に反映し、左心房筋組織の線維化と密に関連があることが示されている（図 1）。



<図 1>

2. 研究の目的

HFPEF 患者において、心血管イベント発生の予測因子として、左室駆出率よりも左心房機能が有用であるとの仮説を立証すること。患者の心臓超音波画像から左室駆出率を計測し、心筋の微細な収縮様式を評価することが可能なスペックルトラッキング法を用いて、左心房筋のストレインを計測する（図 2）。



<図 2>

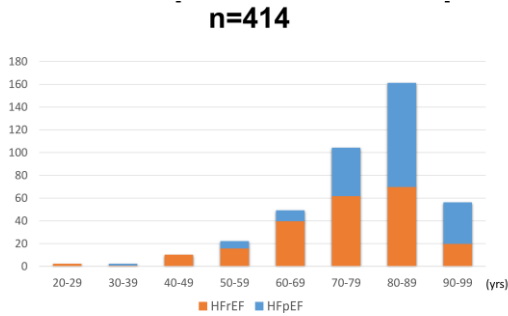
患者の心血管イベント発症を 2 年間前向きに追跡調査し、心房機能指標と心血管イベントとの関連を解析したうえで、予後予測因子としての左心房機能評価の有用性を左室駆出率と比較検討する。

3. 研究の方法

急性心不全で入院した症例を対象とする。心不全加療後、血行動態の安定を心臓カテーテル検査による心内圧測定で確認し、心機能を心臓超音波で評価する。左室駆出率、左心房容積と、左心房ストレインを評価する。心筋バイオマーカーとして galectin-3 の測定も行う。心不全入院、心血管死亡を主要エンドポイントとして、予後の追跡調査を行う。心不全患者を HFPEF 群（ $\geq 50\%$ ）と収縮不全群（ $< 50\%$ ）に分類し、健常者も加えた 3 群で、左心房機能を比較し HFPEF 症例における左心房機能障害の特徴を見出す。心筋ストレスや心筋線維化マーカーと左心房機能障害との関連を検証したうえで、HFPEF 群における予後予測指標としての左心房機能の有用性を検証する。

4. 研究成果

平成 26 年度より心不全患者登録観察研究を開始した。急性心不全で入院加療を行った患者の退院時に登録を行い、心臓超音波検査、血清採取をおこなった。平成 28 年度末までに 414 名の心不全患者登録を行った(図 3)。



<図 3>

患者群の年齢は中央値で 81 歳、平均左室駆出率は 48%で HFPEF 症例が 50%に認められた(表 1-3)。今後 800 症例の登録完了後、前向きの子後調査を予定している。現時点では後方視的に解析をおこない、高齢者心不全、HFPEF 患者の特徴を明らかにした。高齢者心不全患者は①高齢女性、②高血圧と心房細動を合併、③軽度の貧血と中等度の腎機能障害合併、④左室拡張末期容積低下が特徴だった。

Clinical Characteristics

	Overall n=414	HFpEF n=191	HFrEF n=225	P
Age (yrs)	81[72, 87]	84[78, 89]	77[67, 85]	<0.001
Female Gender (%)	178(43)	108(57)	70(31)	<0.001
Weight (kg)	51[43, 61]	50[42, 59]	54[44, 62]	0.027
BMI	21[19, 24]	22[19, 24]	21[19, 23]	0.071
BSA (m ²)	1.48[1.34, 1.66]	1.44[1.32, 1.63]	1.54[1.38, 1.69]	0.001
Ischemic etiology	98(24)	29(15)	69(31)	<0.001
NYHA III/IV	87(21)	31(16)	56(25)	0.01
Heart Rate (bpm)	70[60, 80]	70[60, 81]	70[60, 80]	0.809
Systolic BP (mmHg)	113[102, 127]	115[106, 130]	111[100, 124]	0.009
BNP (pg/mL)	321[157, 526]	226[110, 421]	379[221, 652]	<0.001

<表 1>

Laboratory Data

	Overall n=414	HFpEF n=191	HFrEF n=225	P
Hb (g/dL)	11.7[10.4, 13.7]	10.9[10.0, 12.5]	12.8[11.1, 14.4]	<0.001
Alb (mg/dL)	3.5[3.1, 3.8]	3.3[3.0, 3.7]	3.6[3.3, 3.9]	<0.001
Cr (mg/dL)	1.09[0.86, 1.42]	1.1[0.87, 1.48]	1.09[0.85, 1.39]	0.810
eGFR	46.2[33.0, 59.0]	42.0[30.1, 56.0]	48.5[36.0, 59.8]	0.013
UA (mg/dL)	7.0[5.8, 8.5]	7.0[5.9, 8.7]	7.1[5.8, 8.3]	0.465
Na (mmol/L)	139[136, 141]	139[136, 141]	139[136, 141]	0.624
T Bil (mg/dL)	0.70[0.50, 0.90]	0.61[0.50, 0.90]	0.77[0.59, 1.00]	0.001
Cys C	1.55[1.05, 2.06]	1.59[1.17, 2.29]	1.45[1.01, 1.94]	0.242
Trop T	0.03[0.02, 0.05]	0.03[0.02, 0.04]	0.03[0.02, 0.06]	0.268
ABI	1.00[0.87, 1.10]	1.02[0.86, 1.12]	0.98[0.87, 1.09]	0.160
baPWV	1722[1491, 2195]	1838[1599, 2300]	1673[1448, 2038]	0.063

<表 2>

Echocardiographic Characteristics

	Overall n=414	HFpEF n=191	HFrEF n=225	P
LV EF (%)	47.7[35.0, 61.3]	61.9[56.8, 68.0]	35.4[29.0, 42.0]	<0.001
LV EDV (mL)	95[65, 129]	71[49, 91]	120[93, 163]	<0.001
LV ESV (mL)	48[27, 79]	26[17, 36]	76[55, 110]	<0.001
LV EDVi (mL/m ²)	63[44, 82]	48[36, 61]	79[62, 102]	<0.001
LV ESVi (mL/m ²)	30[18, 52]	18[13, 23]	49[35, 70]	<0.001
LV Mass index (g/m ²)	145[110, 179]	120[100, 150]	163[139, 207]	<0.001
LA diameter (cm)	4.5[4.0, 5.1]	4.5[4.0, 5.1]	4.4[4.0, 5.0]	0.552
Mitral E/A ratio	0.99[0.66, 1.66]	0.99[0.69, 1.44]	0.97[0.64, 1.79]	0.672
Mitral E-DcT (ms)	200[155, 258]	209[166, 275]	184[148, 241]	0.001
e' septal	4.8[3.7, 6.3]	5.6[4.4, 6.8]	4.1[3.2, 5.6]	<0.001
e' lateral	6.0[4.2, 8.2]	7.3[5.6, 9.6]	4.7[3.4, 6.6]	<0.001

<表 3>

心臓超音波施行症例が 121 例のうち心房細動症例を 45 例に認めており、左心房機能解析可能症例としては 76 症例、うち HFPEF 症例が 28 例、HFrEF 症例が 16 例であった。左房機能解析に症例蓄積を継続する方針である。

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)

[学会発表] (計 4 件)

- ① 元木博彦、南澤匡俊、木村和広、樋口智子、山崎佐枝子、伊澤淳、桑原宏一郎。Characteristics of elderly patients with heart failure with preserved ejection fraction: From CURE-HF Registry. 第 81 回日本循環器学会学術集会。2017 年 3 月 17~19 日 金沢市教育プラザ
- ② 元木博彦、南澤匡俊、木村和広、樋口智子、山崎佐枝子、伊澤淳、桑原宏一郎。Clinical profiles of octogenarians with heart failure: From CURE-HF Registry. 第 81 回日本循環器学会学術集会。2017 年 3 月 17~19 日 金沢市教育プラザ
- ③ 元木博彦、南澤匡俊、木村和広、樋口智子、山崎佐枝子、伊澤淳、池田宇一。Characteristics of elderly patients with heart failure with preserved ejection fraction: From CURE-HF Registry. 第 80 回日本循環器学会学術

集会。2016年3月18～20日 仙台市仙台国際センター

- ④ 元木博彦、南澤匡俊、木村和広、樋口智子、山崎佐枝子、伊澤淳、池田宇一。

Clinical profiles of octogenarians with heart failure: From CURE-HF Registry. 第80回日本循環器学会学術集会。2016年3月18～20日 仙台市仙台国際センター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

元木 博彦 (MOTOKI, Hirohiko)

信州大学・学術研究院医学系 (医学部附属病院) 講師

研究者番号 : 50532058