

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：82684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461088

研究課題名(和文)心不全における慢性腎臓病の治療標的の探索

研究課題名(英文)Therapeutic target in patients with heart failure complicated by chronic kidney disease

研究代表者

吉川 勉(Yoshikawa, Tsutomu)

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会(臨床研究施設・研究部門)・内科医局・副院長・部長

研究者番号：20174906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究参加施設に入院した急性増悪期心不全(ADHF)患者を前向きに登録した。入院時腎機能及びその変化が臨床転帰に及ぼす影響と急性期血圧・急性期フロセミド静注の使用との関連について検討した。ADHF患者においてフロセミド静注は入院中の腎機能悪化および入院中死亡と関連するが、その意義は入院時eGFR値で異なることが明らかとなった。急性期利尿薬使用による血漿量の変化が腎機能に及ぼす影響は拡張不全例と収縮不全例で異なる。急性期腎機能悪化は院内死亡の予測因子となったが、長期予後とは関連しなかった。一方、入院時eGFR低値は短期予後予測因子とはならないが、長期予後の予測因子となることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We enrolled patients with acute decompensated heart failure (ADHF) consecutively at 4 major teaching hospitals in western Tokyo area. We found that intravenous use of furosemide was associated with in-hospital clinical outcome but its significance was different by the baseline eGFR. In addition, plasma volume depletion induced by diuretic use was different between ADHF with preserved ejection fraction and ADHF with reduced ejection fraction. We finally examined the significance of baseline renal function on short-term and long-term clinical outcome in 1732 patients with ADHF. Worsening renal function (WRF) was more common in patients with lower eGFR group than higher group. WRF was an independent predictor of the in-hospital death, but did not predict the cardiac event after discharge. eGFR at admission was an independent predictor of all-cause mortality and rehospitalization for ADHF during the long-term follow-up by the Cox proportional hazard analysis.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 慢性腎臓病 バイオマーカー 長期予後

1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群に対する再灌流療法や重症ポンプ失調に対する補助循環療法など心血管疾患に対する急性期集中治療の目覚ましい進歩によって急性期死亡は激減した。一方、急性期を生存した慢性心不全患者は増える一方であり、その高齢化と入退院の反復が実診療で問題となっている。従来、慢性心不全患者では心機能が生命予後の最も強力な規定因子とされてきた。収縮不全に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬・同受容体遮断薬や遮断薬などのエビデンスの構築により、実診療にその応用がほぼ完全に浸透した。今や、実診療で治療の障壁となっているのは、拡張不全・高齢者心不全によく見られる他臓器合併症・慢性腎臓病である。その中でも、慢性腎臓病は心不全患者の約 2/3 に合併し、最も強力な予後予測因子となる(Hamaguchi, 2009)。慢性腎臓病を合併した場合、収縮不全に確立された標準的心不全治療薬の減量あるいは中止を余儀なくされるのが現状である。このように、治療に難渋し、入退院を反復する心不全例のほとんどに慢性腎臓病が関与することは明白である。それにも拘らず、この慢性腎臓病の打開策は未だに示されていない。

2. 研究の目的

慢性腎臓病では、いくつかの物質が変動し、心不全の病態を修飾することが指摘されている。その中でもインドール硫酸は酸化ストレス亢進を介して、心血管病の増加と関連することが明らかにされている(Yamamoto, 2006; Masai, 2010)。心不全患者でよくみられる尿酸値の増加も、生命予後不良に寄与する(Krishnan, 2009; Hamaguchi, 2011)。慢性腎臓病で見られる活性型ビタミン D 減少や副甲状腺ホルモンの増加もレニン・アンジオテンシン系賦活化やインスリン抵抗性を介して心血管病に関与することが知られて

いる(Li, 2002; Lee, 2008; Ravani, 2009)。本研究では、心不全患者に関する大規模データベースを構築し、慢性腎臓病の治療標的を探索することを目的とする。

本研究により、実診療における心不全患者の慢性腎臓病関連因子を同定することが可能である。得られた重要な因子を修飾することによって、治療に難渋する心不全の新たな活路を見出すことが期待される。

3. 研究の方法

急性増悪期心不全(ADHF)例を対象として、前向きに登録を行った。

慢性腎臓病に関わるバイオマーカーを測定した。

平成 26 年度 - 慶應義塾大学病院・榊原記念病院・杏林大学病院・聖路加国際病院循環器内科に入院する ADHF 患者を対象とする。年齢、性別は問わない。急性冠症候群や過去に既に本研究に登録されている患者は対象外とする。心不全に対する検査、治療は通常通りとする。臨床研究倫理指針に基づき同意書は取得せず、院内掲示による包括同意とする。入院中に行った血液検査、胸部レントゲン検査、心電図検査、心エコー検査、核医学検査、心カテーテル検査、睡眠時無呼吸検査などの結果を登録する。入院中の治療内容や有害事象についても記録する。研究目的の血液検査に別途口頭同意が得られた場合には、退院前に採血を行い、尿酸値、シスタチン C、活性型ビタミン D、インドール硫酸、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド、高感度 CRP、エリスロポエチン、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリンなどを測定する。尿中 N-アセチル・グルコサミニダーゼ、2-マイクログロブリン、微量アルブミン定量を行う。得られたデータは 4 施設間共通データベースとして保存管理する。

平成 27 年度以降 - 引き続き 4 施設での症例登録を継続する。退院後 1 年ごとに担当医に

よる予後調査を行う。通院していない場合は、担当医承諾の元郵送法による予後調査を行う。得られた情報は個人情報管理者による連結可能匿名化を行い、集積する。退院後1年間経過観察が終了した症例を対象に、予後規定因子の検討を行う。最も強力な規定因子を抽出し、その規定因子を修飾する介入方法を模索する。4施設間で慢性腎臓病に関わる介入試験を立案し、開始する。

4. 研究成果

(1) 平成26年度

従来から蓄積されてきたデータベースを用いて、入院時腎機能及びその変化が臨床転帰に及ぼす影響と急性期血圧・急性期フロセミド静注の使用との関連について検討した。ADHFの予後予測において、入院時eGFRと収縮期血圧は密な関連を有することが明らかとなった。eGFR別に異なった至適血圧維持を設定する必要があることが示唆された。ADHF患者においてフロセミド静注は入院中の腎機能悪化および入院中死亡と関連するが、その意義は入院時eGFR値で異なることが明らかとなった。

(2) 平成27年度

急性期利尿薬使用による血漿量の変化が腎機能に及ぼす影響を検討した。入院中の血漿量減少が腎機能に及ぼす影響を収縮機能の低下した心不全例(rEF)と収縮機能の保たれた心不全例(pEF)で比較した。入院中の循環血漿量の低下が3分位の中で最も多い群を循環血漿量低下あり(PVR+)と判定し、それ以外を循環血漿量低下なし(PVR-)と判定した。PVR+はpEF例で腎機能悪化と関連したが、rEF例では関連しなかった。pEFおよびrEF例では、急性期利尿薬静注がPVRの予測因子となった。以上より、PVRの腎機能への影響はpEF例とrEF例で異なることが明らかとなった。

(3) 平成28年度

長期経過観察されたデータが蓄積されてきたため、入院時腎機能(eGFR)と入院中の腎機能悪化(WRF)が予後に及ぼす影響について検討した。登録された心不全患者は1732例で、入院時eGFR中央値は49.5mL/min/m²であった。急性期WRFは院内死亡の予測因子となったが、長期予後とは関連しなかった。一方、入院時eGFR低値は短期予後予測因子とはならないが、長期予後の予測因子となることが明らかとなった。

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22件 主要なもののみ記す)

- 1) Negi S, Sawano M, Kohsaka S, Inohara T, Shiraishi Y, Kohno T, Maekawa Y, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K: Prognostic implication of physical signs of congestion in acute heart failure patients and its association with steady-state biomarker levels. PLOS ONE 2014;9: e96325
- 2) Inohara T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Sawano M, Yagawa M, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T: Prognostic impact of renal and hepatic dysfunction based on the MELD-XI score in patients with acute heart failure. Int J Cardiol (letter) 2014;176:571-3
- 3) Takei M, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Izumi Y, Yagawa M, Mizuno A, Inohara T, Kohno T, Fukuda K, Yoshikawa T: Effect of estimated plasma volume reduction on renal function for acute heart failure differs between patients with preserved and reduced ejection fraction. Circ Heart Fail 2015; 8:527-32
- 4) Mizuno A, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Yoshikawa T: Seasonal changes in systemic volume overload are to be considered. Circ J (letter) 2015 79:670

- 5) Makino J, Kohsaka S, Shiraishi Y, Inohara T, Goda A, Izumi Y, Yagawa M, Mizuno A, Fukuda K, Yoshikawa T: Application of the United States acute heart failure risk prediction model in Japanese patients; analysis from a contemporary multicenter registry. *Int J Cardiol* 2015;195:323-5
- 6) Banno A, Kohsaka S, Inohara T, Koide K, Shiraishi Y, Kohno T, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K: Early vs. late reverse ventricular remodeling in patients with cardiomyopathy. *J Cardiol* 2016;68:57-63
- 7) Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, Mizuno A, Goda A, MD, Izumi Y, Yagawa M, Akita K, Sawano M, Inohara T, MD, Takei M, Kohno T, Higuchi S, Yamazoe M, Mahara K, Fukuda K, MD, Yoshikawa T: Validation of the Get With The Guideline-Heart Failure risk score in Japanese patients and the potential improvement of its discrimination ability by the inclusion of B-type natriuretic peptide level. *Am Heart J* 2016;171:33-9
- 8) Kondo M, Kohno T, Kohsaka S, Fukuoka R, Shiraishi Y, Sawano M, Inohara T, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K: Enhanced oxidative stress is associated with sleep-disordered breathing and obesity in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2016;209:133-5
- 9) Yagawa M, Nagatomo Y, Izumi Y, Mahara K, Tomoike H, Shiraishi Y, Kohno T, Mizuno A, Goda A, Kohsaka S, Yoshikawa T: Effect of obesity on the prognostic impact of atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* (online pub)
- 10) Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Izumi 2, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Inohara T, Fukuda K, Yoshikawa T: Current use of guideline-based medical therapy in elderly patients admitted with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on event-free survival. *Int J Cardiol* 2017;235:162-8
- (学会発表) 計 71 件 主要な発表のみ記す)
- 1) Shiraishi Y, et al: Differences in guideline-based medical therapy of patients with heart failure in Japan and Great Britain. *Euro Heart Failure*, May 18, 2014, Athens
- 2) Shiraishi Y, et al: Patient characteristics and outcomes in Japanese and British patients admitted with heart failure; the West Tokyo - Kingston-upon-Hull collaboration. *Euro Heart Failure*, May 19, 2014, Athens
- 3) Dicken B, et al: Patient characteristics and outcomes in Japanese and British patients admitted with heart failure; West Tokyo – Kingston upon Hull collaboration. *European Society of Cardiology Congress 2014*, Barcelona, Sep 1, 2014
- 4) 牧野潤 他: 急性非代償性心不全患者の短期予後予測リスクツリー作成の試み 第 62 回日本心臓病学会 2014 年 9 月 27 日、仙台
- 5) 泉祐樹 他: 急性非代償性心不全における急性期フロセミド静注が腎機能悪化および短期予後に及ぼす影響 第 62 回日本心臓病学会 2014 年 9 月 28 日、仙台
- 6) Izumi Y, et al: Clinical scenarios on admission predict different clinical outcomes in relation to renal function in patients with acutely decompensated heart failure. 18th Japanese Heart Failure Society Meeting, Oct 11, 2014, Osaka
- 7) Akita K, et al: Clinical features and outcome in octagenarians hospitalized for acute heart failure. 18th Japanese Heart Failure Society Meeting, Oct 10, 2014, Osaka
- 8) Yagawa M, et al: Prognostic impact of the presence of atrial fibrillation in ADHF

- patients with preserved EF: West Tokyo Heart Failure Registry (WET-HF). 79th Japanese Circulation Society Meeting, Controversy 5, Apr 26, 2015, Osaka
- 9) Shiraishi Y, et al: Patient characteristics and outcome in Japanese and British patients admitted for acute heart failure: a prospective international cohort study. 79th Japanese Circulation Society Meeting, Apr 25, 2015, Osaka
 - 10) Izumi Y, et al: Impaired renal function on admission does not predict short-term, but predicts long-term clinical outcomes in acutely decompensated heart failure patients. 79th Japanese Circulation Society Meeting, Apr 25, 2015, Osaka
 - 11) Yamazoe M, et al: Difference in the impact of progressive hyponatremia on long-term mortality in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. 79th Japanese Circulation Society Meeting, Apr 25, 2015, Osaka
 - 12) Kondo M, et al: Enhanced oxidative stress is associated with obesity and sleep-disordered breathing in patients with heart failure. 79th Japanese Circulation Society Meeting, Apr 24, 2015, Osaka
 - 13) Akita K, et al: The implication and mid-term impact of guideline-based medical therapy in elderly population admitted with heart failure. 79th Japanese Circulation Society Meeting, Apr 24, 2015, Osaka
 - 14) Yamazoe M, et al: Incidence and long-term impact of progressive hyponatremia in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. Aug 30, European Society of Cardiology, London, 2015
 - 15) 白石泰之 他:急性心不全患者の短期予後予測モデルの検討:West Tokyo Heart Failure (WET-HF) Registry からの報告 第63回日本心臓病学会 2015年9月18日、横浜
 - 16) Kondo M, et al: Increase in the oxidized low-density lipoprotein level by sleep-disordered breathing and correlation with obesity in patients with heart failure. 19th Japanese Heart Failure Society Meeting. Oct 22, 2015, Osaka
 - 17) Takei M, et al: Excess plasma volume reduction with diuretics more easily cause worsening of renal function in patients with HFPEF. 80th Japanese Circulation Society Meeting, Symposium #7 “Unsolved Issues in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) Based on Cohort Studies and Clinical Trials”. Mar 18, 2016, Sendai
 - 18) Yoshikawa T, et al: Impaired renal function on admission does not predict short-term, but predicts long-term clinical outcomes in acutely decompensated heart failure. Late Breaking Clinical Trials/ Cohort Studies V “Emergency, Heart Failure”. 80th Japanese Circulation Society Meeting, Mar 20, 2016, Sendai
 - 19) Akita K, et al: Frequent flyers for acute heart failure: their outcome compared to patients with single admission or de novo heart failure. 80th Japanese Circulation Society Meeting, Mar 19, 2016, Sendai
 - 20) Moriyama H, et al: Length of stay in patients hospitalized for acute heart failure —A report from the West Tokyo Heart Failure (WET-HF) Registry—. 80th Japanese Circulation Society Meeting, Mar 19, 2016, Sendai
 - 21) Yagawa M, et al: Differential prognostic impact of atrial fibrillation in non-obese vs. obese patients with heart failure with preserved ejection fraction. 3rd World Congress of Acute Heart Failure, Florence,

- May 23, 2016
- 22) 河野隆志 他:高齢者心不全におけるガイドライン推奨薬物治療の遵守率と心不全再入院との関連 第20回日本心不全学会シンポジウム5「高齢者心不全の治療と限界」2016年10月7日、札幌
- 23) Ieki H, et al: The significance of serum phosphorus level at admission for acute decompensated heart failure. 20th Japanese Heart Failure Society Meeting, Oct 8, 2016, Sapporo
- 24) Yamamoto H, et al: Serum uric acid increase through the treatment of ADHF might predict adverse outcome in patients with chronic heart failure. 20th Japanese Heart Failure Society Meeting, Oct 7, 2016, Sapporo
- 25) 白石泰之 他:日本人急性心不全患者の予後予測におけるGWTG Risk Scoreの有用性 第30回日本冠疾患学会学術集会ハートチームシンポジウム「データベース関連の合同シンポジウム」2016年12月11日東京
- 26) Yoshikawa T, et al: Atrial fibrillation has a differential prognostic impact in obese vs. non-obese patients with heart failure with preserved ejection fraction. Late Breaking Cohort Studies 3 “Heart Failure: Its Clinical Background and Treatment”, 81th Japanese Circulation Society Meeting, Mar 18, 2017, Kanazawa
- 27) Shiraishi Y, et al: Validation of the Seattle Heart Failure Model in heart failure patients: A report from the West Tokyo Heart Failure Registry. 81th Japanese Circulation Society Meeting, Mar 17, 2017, Kanazawa
- 28) Komuro J, et al: Characterization of the patients who were admitted for acute decompensated heart failure by clinical scenario. 81th Japanese Circulation Society

Meeting, Mar 17, 2017, Kanazawa

- 29) Funamizu T, et al: Usefulness of psoas muscle area to predict clinical events in patients with acute decompensated heart failure. 81th Japanese Circulation Society Meeting, Mar 17, 2017, Kanazawa
- 30) Kimura M, et al: Different contribution of modifiable patient characteristics to early and late adverse outcomes in patients with acute heart failure. 81th Japanese Circulation Society Meeting, Mar 18, 2017, Kanazawa

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 勉 (YOSHIKAWA, Tsutomu)
榭原記念病院・循環器内科・副院長・部長
研究者番号: 20174906

(2) 研究分担者

香坂俊 (KOHSAKA, Shun)
慶應義塾大学・医学部・特任講師
研究者番号: 30528659

(3) 連携研究者 なし