

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09496

研究課題名(和文) 左室収縮能が保たれた心不全症例におけるバイオマーカーによる予後予測の有用性の検討

研究課題名(英文) Usefulness of risk stratification of the patients with heart failure with preserved ejection fraction by multiple biomarkers

研究代表者

砂 真一郎 (Suna, Shinichiro)

大阪大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：40573085

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：多施設共同前向き観察研究である「左室収縮能が保たれた心不全の予後に関する多施設共同前向き研究(PURSUIT-HFpEF研究、UMIN_ID:000021831)」においては、順調に症例登録とデータ収集が行われている。登録症例から血液サンプルを取得し、血液バイオマーカーの測定を行った。すなわち、心筋線維化マーカー、心筋障害マーカー、腎機能障害マーカー、炎症反応マーカー等の測定を行い、左室収縮能が保たれた心不全においてバイオマーカーの検討を行った。さらに検討を継続し、多種の要因からなるHFpEFの層別化につなげる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心筋収縮性は比較的保たれているにもかかわらず心不全症状が出現するHFpEFは、心不全患者の約半数を占める病態であり、高齢化に伴い罹患者数が増加しているが、いまだにその病態には不明な点が多く、有効な治療も見出されていない。本研究は、入院したHFpEF症例を対象に、症例の背景因子、病態に関与する心臓および心臓以外の因子、予後の情報に加え、複数のバイオマーカーを収集し解析することにより、HFpEFの病態解明や予後規定因子の同定を目指し、新規診断法や治療法などの開発につながる知見を見出すことにつながる。

研究成果の概要(英文)：We have been conducting prospective, multicenter, observational study of the patients with heart failure with preserved ejection fraction (PURSUIT-HFpEF, UMIN_ID: 000021831). The number of enrolled patients has been steadily increasing so far. We assessed multiple biomarkers from blood samples for the risk stratification of the patients of HFpEF. Further study is expected for the risk stratification with high sensitivity and specificity for HFpEF, accompanying multiple commodities which complexes the pathophysiology of HFpEF.

研究分野：循環器内科学

キーワード：左室収縮能が保たれた心不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

平成 26 年度の人口動態統計によると、我が国における心疾患による死亡数は約 19 万 6 千人であり、1 位である癌による死亡数の 37 万人に次ぐ。また、平成 24 年度国民医療費に対する循環器疾患の占める割合は 1 位であり、循環器疾患に対する医療対策が急務となっている。循環器疾患の中でも、心不全による死亡は年々増加しており、特に対策が急がれる分野である(1)。

その中で、近年、心筋収縮性は保たれているにもかかわらず心不全症状が出現する Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) が大きな問題となっている。HFpEF の病態には、慢性圧負荷や神経体液因子の亢進により生じる心室リモデリング、心筋線維化、心内膜下虚血、心筋細胞内カルシウム動態の異常等による心臓拡張障害が関与していると言われていたが、まだその病態の詳細には不明な点が多い(2)。また従来 HFpEF として扱われてきた症例の中には、貧血や腎障害などの心臓外の要因が大きい症例も含まれていた可能性があり、種々の多因子が関与する HFpEF を層別化し分類して対応を検討する必要がある。

一方で、欧米における研究により、収縮能が低下した心不全(HFrEF)と同様に HFpEF の死亡率は不良であること、また HFrEF の死亡率が種々の内科的・外科的治療法の出現により改善傾向にあるのに対して、HFpEF の死亡率には改善が認められないことが明らかとなっている(3-5)。実際に HFpEF に対する ARB の効果を検討した I-PRESERVE 研究(6)や抗アルドステロン薬の効果を検討した TOPCAT 研究(7)等の大規模介入研究などでは、ことごとく有効性が証明されておらず、現在のところ HFpEF の予後を改善する有効な治療法は存在しない。HFpEF は高齢者に多いため、特に高齢化の進む我が国では HFpEF 患者が急増しており、HFpEF の病態を解明し有効な治療法を開発することは、我が国において喫緊の課題であるが、その検討を行うための基礎データは不足している。一方で、HFpEF の病態は心臓拡張能障害以外にも様々な心臓外因子が関与した複雑なものであり、そのような観点から、病態への関与が疑われる様々な経路(心筋線維化・心筋障害・腎機能障害・炎症など)を反映する代表的な血中バイオマーカーを複数測定し、それらを組み合わせて HFpEF の診断・予後予測を行う、マルチバイオマーカーアプローチが試みられつつある(8,9)。

【 引用文献 】

1. 平成 26 年人口動態統計(厚生労働省)
2. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2009 年度合同研究班報告)慢性心不全治療ガイドライン(2010 年改訂版)
3. Bhatia RS, et al. N Engl J Med 2006;355:260-9.
4. Owan TE, et al. N Engl J Med 2006;355:251-9.
5. Poppe KK, et al. Eur Heart J. 2012;33:1750-7.
6. Massie BM, et al. N Engl J Med. 2008;359:2456-67.
7. Pitt B, et al. N Engl J Med. 2014 ;370:1383-92.
8. Santhanakrishnan R, et al. Eur J Heart Fail 2012;14:1338-1347.
9. Sanders-van Wijk S, et al. Eur J Heart Fail 2015;17:1006-1014.

2. 研究の目的

心筋収縮性は比較的保たれているにもかかわらず心不全症状が出現する HFpEF は、心不全患者の約半数を占める病態であり、高齢化に伴い罹患者数が増加しているが、いまだにその病態には不明な点が多く、有効な治療法も見出されていない。従来 HFpEF として取り扱われている症例には様々な病態が含まれている可能性があり、疾患概念の正確な把握を進める必要がある。本研究では、大阪地区の主要な循環器専門施設に入院した HFpEF 症例を対象に、症例の背景因子、病態に関与する心臓

および心臓以外の因子、予後の情報に加え、複数のバイオマーカーを収集し解析することにより、HFpEF の病態解明や予後規定因子の同定を目指すとともに、新規診断法、治療法などの開発につながる知見を見出すことを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、平成 28 年度から開始した大阪地区 30 病院共同の前向きレジストリー研究である「左室収縮能が保たれた心不全の予後に関する多施設共同前向き研究(PURSUIT-HFpEF 研究、UMIN_ID:000021831)」において、心不全入院後の安定時に血液サンプルを収集し、HFpEF の病態に関与すると想定される心筋線維化・心筋障害・腎機能障害・慢性炎症の状態を反映する多種類マーカーの測定を行い、PURSUIT-HFpEF 研究で得られる臨床情報、予後情報と合わせて解析することにより、HFpEF の病態把握、予後予測に有用な新規バイオマーカーを同定することを目標とする。

PURSUIT-HFpEF 研究では、HFpEF 症例を幅広く登録して詳細な臨床情報を取得することにより層別化をおこなうことを目指しており、臨床情報としては、年齢、性別などの基本情報から、心不全入院歴・既往歴や併存疾患などの情報、投薬内容、入退院時の血液検査データ、経胸壁心臓超音波検査、12 誘導心電図などの画像情報、6 分間歩行による運動耐容能、QOL スコア、さらには心臓核医学検査のデータなど、約 700 項目の情報を収集するとともに、5 年間の長期予後情報を取得する。また、血液マーカーについては、心筋線維化マーカーとして soluble ST2 (sST2)、炎症反応マーカーとして interleukin 16 (IL-16), growth differentiation factor 15 (GDF-15), tumor necrosis factor (TNF-) を測定する(10, 11)。マーカー測定結果と、その時点までの臨床情報と予後情報を用いて解析をおこない、HFpEF の病態関与因子および予後予測因子に関する仮説を得ることを目標とする。

【 引用文献 】

10. Paulus WJ, et al. J Am Coll Cardiol 2013;62:263-271.
11. Tamaki S, et al. PLoS One 2013;8:e68893.

4. 研究成果

研究実施体制に関して、大阪大学循環器内科および 30 以上の関連病院が連携して研究、臨床をおこなう大阪循環器部会を既に構築済みであり、研究分担者である坂田泰史が代表を務めている。本研究計画の中心である大阪地区 30 病院共同の前向き観察研究である「左室収縮能が保たれた心不全の予後に関する多施設共同前向き研究(PURSUIT-HFpEF 研究、UMIN_ID:000021831)」においては、順調に症例登録とデータ収集が行われ、すでに 870 例の登録及びデータ収集を行っている。

研究対象の選択基準

研究対象は、研究参加施設に非代償性心不全との診断(フラミンガム診断基準に基づく)にて入院となった症例のうち、安定期(退院前)の心臓超音波検査において左室駆出率 50%以上、かつ入院時の BNP が 100pg/ml 以上または NT-proBNP 400pg/ml 以上の症例である。除外基準は、器質的変化による重度以上の弁膜症、20 歳未満、入院時急性冠症候群、予後半年以内と診断されている心臓外の疾患を有する症例などとして、幅広く症例を登録し、その他のデータにより層別化を行うこととしている。

観察・検査項目とスケジュール

観察項目として、層別化、予後予測、病態把握に有用と考えられる以下の項目を収集している。患者

基本情報、心不全に関する情報、既往歴や併存疾患、投薬内容、血液検査データ、12 誘導心電図、経胸壁心臓超音波検査、胸部レントゲン写真、6 分間歩行、QOL スコア、心臓核医学検査、心臓カテーター検査、心臓 MRI 検査、心臓 CT 検査、心肺運動負荷試験、等である。登録された症例の患者背景としては、高齢の比率が高く、また、女性の比率が高いなど、過去の HFpEF に関する報告と矛盾しないものとなっている。

予後情報として、退院後 1 年ごとに 5 年後までの予後を追跡している。イベントとして、死亡(死亡原因)、再入院の有無(心原性もしくは非心原性)を収集している。

血液試料の測定

登録された症例のうち同意が得られた症例から血液サンプルを採取し、血液バイオマーカーの測定を行った。すなわち、心筋線維化マーカー(sST2)、炎症反応マーカー(IL-16、GDF-15、TNF-)の測定を行った。

次に、測定した各バイオマーカー値について、登録症例の背景因子との検討を行った。すると、心房細動、ヘモグロビン低値、高齢、腎機能異常及び糖尿病等の併存疾患と、sST2 値、IL-16 値、GDF-15 値及び TNF- 値は相関を示した。また、栄養状態は、sST2 値、GDF-15 値及び TNF- 値と相関を示した。さらに、年齢及び性別で調整後も、sST2 値及び GDF-15 値は、併存疾患及び栄養状態と有意の相関を示した。

さらに、各バイオマーカー間の相関を検討したところ、炎症反応マーカーである IL-16 値、GDF-15 値及び TNF- 値は相互に強い相関を認めた。また、心筋線維化マーカーとしての sST2 値は、炎症反応マーカーである IL-16 値、GDF-15 値及び TNF- 値と疎であるが有意の相関を認めた。

本研究期間 1 年目(平成29年度)及び 2 年目(平成30年度)に登録された症例の経過観察をすでに行っているが、3年目に当たる平成31年度に登録された症例の 1 年間の経過観察が終了しておらず、今後さらなる経過観察を行った後に、測定したバイオマーカーと予後との解析を行う。今後さらに学会や論文として社会に発信していく予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shiro Hoshida, Tetsuya Watanabe, Yukinori Shinoda, Tomoko Minamisaka, Hidetada Fukuoka, Hirooki Inui, Keisuke Ueno, Takahisa Yamada, Masaaki Uematsu, Yoshio Yasumura, Daisaku Nakatani, Shinichiro Suna, Shungo Hikoso, Yoshiharu Higuchi, Yasushi Sakata, Osaka CardioVascular Conference (OCVC) Investigators	4. 巻 10
2. 論文標題 Considerable Scatter in the Relationship Between Left Atrial Volume and Pressure in Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-56581-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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 砂 真一郎
2. 発表標題 Analysis of In-hospital Prognosis of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - From Prospective, Multicenter, Observational Study -
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術総会
4. 発表年 2018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
研究分担者	坂田 泰史 (Sakata Yasushi) (00397671)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	彦惣 俊吾 (Hikoso Shungo) (30423164)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	中谷 大作 (Nakatani Daisaku) (60444535)	大阪大学・医学部附属病院・特任准教授（常勤） (14401)	