

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09517

研究課題名(和文) 左室駆出率40-60%の心不全に対する 遮断薬、RAS阻害薬の有用性の検討

研究課題名(英文) Effects of beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors on the prognosis of patients with heart failure with preserved ejection fraction -A multicenter registry

研究代表者

大手 信之(Ohte, Nobuyuki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授

研究者番号：10185332

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)：左室収縮機能の維持された心不全の治療薬探索に関する多施設共同登録・観察研究は、心不全入院患者を退院時の左室駆出率(LVEF)で層別化し、LVEF 40%-60%、60%以上の2群に分けて観察したとき、遮断薬やRAS系阻害薬などの心筋保護薬の効果に2群間で差があるか否かを検証する研究である。イベント(総死亡+心不全悪化による入院)発生率は、登録患者のLVEFの範囲内において、LVEFが高値になるほど有意に高値であった。RAS系阻害薬はLVEFの値にかかわらずイベントの発生率を有意に抑制した。すなわち、エンドポイントに対し、左室駆出率とRAS系阻害薬の投与には交互作用なし。仮説は否定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未だエビデンスに基づいた治療法の確立されていない左室駆出率の維持された心不全(HFpEF)に対する心筋保護薬の有効性を検証した。本コホートの予後に対して、左室駆出率そのものの関与が大きく(左室駆出率が高いほど予後が悪くなる)、加えてRAS系阻害薬の予後改善効果が左室駆出率にかかわらず認められた。予後に対し、RAS系阻害薬と左室駆出率の間に交互作用が認められた。HFpEFの予後は、左室駆出率に有意に依存し、RAS系阻害薬は予後改善効果を示す。

研究成果の概要(英文)：EASY HFpEF Registry (prospective observational research) was to investigate the difference in the effectiveness of cardioprotective drugs such as b-blockers or RAS-inhibitors between the patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) 40-60% and those with $\geq 60\%$. The primary endpoint (total death and readmission due to heart failure) was increased with an LVEF increase. RAS-inhibitors reduced the event rate regardless of LVEF. The LVEF and RAS-inhibitors administration had no interaction on the endpoint occurrence. The original hypothesis was denied.

研究分野：循環器内科学

キーワード：HFpEF 前向き観察研究 左室駆出率 遮断薬 レニンアンジオテンシン系阻害薬

1. 研究開始当初の背景

急性(非代償性)心不全とは、“心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて急速ポンプ機能の代償機転が破綻し、心室拡張末期圧の上昇や主要臓器への灌流不全を来し、それに基づく症状や徴候が急性に出現、あるいは悪化した病態”と定義される。急性(非代償性)心不全は、新規発症や慢性心不全の急性増悪(非代償化)により生じるが、その患者群の左室収縮機能障害の程度は軽度から高度まで極めて多彩である。心不全は左室収縮機能障害を直接の原因とせず、左室拡張機能障害の程度に依存して発症すると考えられている。左室収縮機能障害を有する患者は必ず左室拡張機能障害を有するが、収縮機能障害がなくとも拡張機能障害が生じることが心不全の病態を複雑にしている。左室収縮機能を日常臨床では左室駆出率(LVEF)を用いて評価する。米国心臓協会および米国心臓病学会の基準にならい国際的にもLVEF=50%を閾値として左室収縮機能障害の有無を定義することが通常である。LVEF<50%の心不全をHFrEF、LVEF>50%の心不全をHFpEFと呼ぶが、その頻度は約3対2である。HFrEFの中でもLVEF<40%の症例に対しては遮断薬、RAS系阻害薬の予後改善効果はすでに大規模介入試験によって確立されている。一方、LVEF>40%あるいはLVEF>45%の症例に対し同様の薬剤で介入を行ってもその予後改善効果は示されなかった(LVEF>50%の患者のみを対象にした介入試験は行われていない)。研究責任者の施設における先行研究において、LVEF>50%の症例において、左室収縮機能の良否を収縮後期大動脈駆出血流の慣性力(inertia force)の有無で層別化すると左室拡張機能に明らかな差が認められた。加えて、この慣性力の有無で平均観察期間6年での全死亡・心不全入院率に有意差があることが判明している¹⁾。この慣性力の有無についてLVEFを代用指標として層別化するとそのLVEF値は58%となる。慣性力で層別化した場合と同様にLVEF=58%を用いて対象を層別化すると予後に有意差が認められたが、従来のLVEF=50%を用いて層別化した場合には予後に差がなかった。これらの結果より、左室収縮機能の良否の閾値は50%ではなく58%が適切な値ではないかと研究責任者らは考えている。従って、LVEF50~60%を呈する心不全患者においては、左室収縮機能障害が存在するためHFrEFで有用性が示された

遮断薬投与、RAS系阻害薬に何らかの予後改善効果が示される可能性が示唆され、それを検証するための多施設共同登録・観察研究を行う。現在まで有効性を示すことができなかった介入試験ではLVEF>40%の心不全患者を対象にしているため、本研究においてもLVEF>40%の患者についてデータを収集し、その後、LVEF=60%で2群に層別化して薬剤の効果を検証する。なお、名古屋市立大学病院における直近1年の心不全入院患者において、LVEF40~60%の患者の占める割合は約25%、LVEF>60%の患者の割合は約10%であった。また、LVEF>40%の患者における遮断薬の投与割合は約50%、RAS系阻害薬の投与割合は約75%であった。なおHFpEFは高齢者に多い。

2. 研究の目的

急性(非代償性)心不全で入院した患者のうち退院時左室駆出率(Left Ventricular Ejection Fraction: LVEF)>40%の症例で、背景となる疾患・病態を明確にするとともに心不全薬物療法の有効性を把握する。左室収縮機能の維持された心不全(Heart Failure with preserved LV Ejection Fraction: HFpEF)患者における有効な治療法が未だ確立されていない現状を鑑み、左室収縮機能が低下した心不全(Heart Failure with reduced LV Ejection Fraction: HFrEF)における予後改善効果が確立されている遮断薬あるいはレニンアンジオテンシン(RAS)系阻

害薬投与例の予後が非投薬例に比べ異なるか否かを、HFpEF 患者群を LVEF 値で層別化して観察し、HFpEF の治療法に関する知見を得ることを目的とする。HFrEF における 遮断薬あるいは RAS 阻害薬の有効性は LVEF < 40%の患者で確認されており、一方で HFpEF の薬物療法に関する治験では、左室収縮機能が維持されている閾値として LVEF > 40%あるいは LVEF > 45%が用いられてきた(心不全学における臨床分類では、HFpEF と HFrEF を分ける閾値として LVEF=50%が広く用いられている)。研究責任者のグループにおける先行研究では、左室収縮機能の良否を分ける閾値は、LVEF 40%、45%、50%のいずれでもなく、その値は概ね LVEF=60%であった。LVEF > 60%の患者群を含むがゆえに、元来収縮機能の低下した心不全の治療薬である 遮断薬あるいは RAS 系阻害薬が HFpEF 患者において無効であったのではないかという仮説を想起した。非代償性心不全で入院し、退院時 LVEF > 40%患者を対象に、LVEF 40%~60%と 60%以上の 2 群に分けて観察したとき、上記薬剤投与が心不全予後改善効果に差をもたらしているかどうかの検証を目的とする。

3. 研究の方法

3.1 患者選択基準

選択基準：急性(非代償性)心不全により入院し、退院時の LVEF が > 40%で、本人から書面にて同意の得られた症例。

3.2 標登録症例数

500 例

3.3 研究期間

研究期間：2014 年 10 月～2021 年 3 月

登録期間：2014 年 10 月～2020 年 6 月

3.4 研究デザイン

前向き観察研究 UMIN 試験 ID:UMIN000017725

3.5 察項目

(1) 退院時および 6 ヶ月毎の循環器用薬の投薬内容と用量

(2) イベント

- a 総死亡
- b 心臓血管系の原因による死亡
- c 心臓血管系の原因による入院
- d 心不全悪化による入院
- e 心不全治療の強化

主観察項目は、総死亡+心不全悪化による入院(a+d)とする。

心不全治療の強化が生じた際には、その時点で観察中止とせず 2 年間の観察期間が終了するまで経過観察を続ける。

退院時に待機的な PCI(経皮的冠動脈形成術・心臓カテーテル治療)がイベントになるとわかっている場合は、イベントとして評価しない。

(3)臨床指標・血液生化学データ

- a 心拍数、血圧、体重
- b NYHA 心機能分類
- c 血液・生化学検査値
- d 血漿 BNP 濃度あるいは血清 NT-proBNP 濃度(できるだけ血漿 BNP 濃度が望ましい)

(4)心エコープラ指標

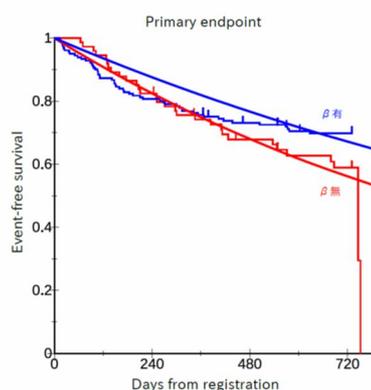
- a 左室拡張末期容積 LVVd (mL) (bi-plane modified Simpson 法による)
- b 左室収縮末期容積 (mL) LVV_s (bi-plane modified Simpson 法による)
- c 左室駆出率 LVEF (%) (上記法による計算値)
- d 中隔側、側壁側僧帽弁輪移動速度 拡張早期 e'、心房収縮期 a' (cm/s)
- e 僧帽弁口血流速波形 E 波速度、A 波速度 (cm/s)、E 波減速時間 DcT (ms)
- f 左房前後径 LAD (mm)および左房容積 LAV (mL) (bi-plane modified Simpson 法による)
- g 拡張末期心室中隔厚 IVSTd (mm)、拡張末期後壁厚 PWTd (mm)、拡張末期左室内径 LVDd (mm)、収縮末期左室内径 LVD_s (mm)
- h 心筋重量 LVM (g)

4. 研究成果

(1) 登録症例数は 500 例に及ばず 255 例に留まった。

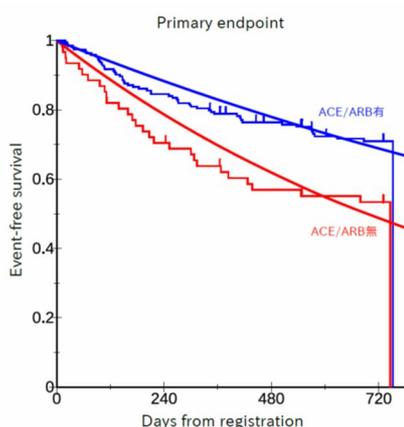
(2) 単変量解析

a. 遮断薬の有無別の累積イベント非発生率曲線およびそれを指数関数で近似した理論的累積イベント非発生率曲線



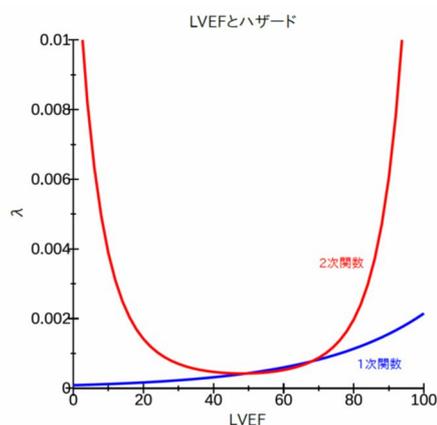
遮断薬有群と 遮断薬無群の間の event-free survival に有意差は認めなかった(P=0.11)。

b. ACE/ARB の有無別の累積イベント非発生率曲線およびそれを指数関数で近似した理論的累積イベント非発生率曲線



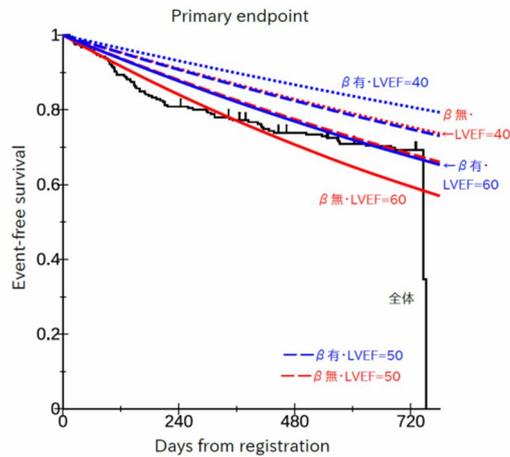
ACE/ARB の投与群は ACE/ARB の非投与群に比べて有意に event-free survival が高かった (p=0.004)。

(3) LVEF とハザードの関係



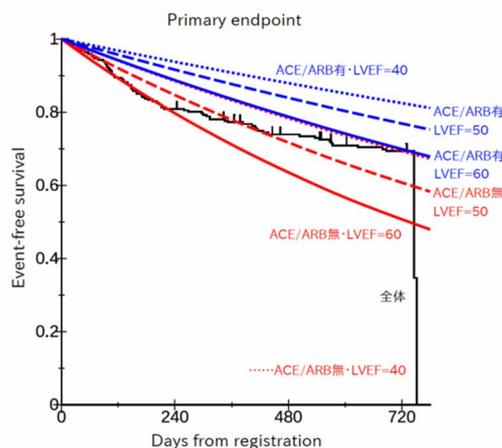
ハザードを 2 次関数で回帰すると、最低値は LVEF = 48%となった。対象症例の LVEF の範囲内ではハザードが一次関数で回帰されると考えるのが妥当であり、ハザードは LVEF と正相関する。

(4) LVEF で対象を層別化したときの 遮断薬投与の有無の event-free survival に及ぼす影響



遮断薬非投与群よりも 遮断薬投与群の方においてイベント発生率が低く、LVEF が大きくなるにしたがってイベント発生率が高くなることからわかる。 遮断薬投与の有無によるイベント発生率の変化と LVEF が 10% 変化することによるイベント発生率の変化は、ほぼ同様であった。

(5) LVEF で対象を層別化したときの ACE/ARB 投与の有無の event-free survival に及ぼす影響



ACE/ARB 非投与群よりも ACE/ARB 投与群においてイベント発生率が低く、LVEF が大きくなるにしたがってイベント発生率が高くなることからわかる。ACE/ARB 投与の有無によるイベント発生率の変化と LVEF が 20% 変化することによるイベント発生率の変化は、ほぼ同様であった。

(6) LVEF の境界値の探索 DP-plot 分析

LVEF 58 が最適境界値候補と考えられた。ただし LVEF が 58% 未満の時はイベント非発生、58% 以上の時はイベント発生と判別する。この時の診断率は理論的感度 = 理論的特異度 = 理論的正診率 = 約 56% となった。

5. 考察

研究開始時における仮説、「HFpEF (LVEF $\geq 50\%$) の範疇に入るが、LVEF $< 58\%$ (あるいは $< 60\%$) 例では何らかの左室収縮機能障害が存在し、したがって心筋保護薬(遮断薬 and/or ACE/ARB) に予後改善効果が期待される」を、本研究の結果は支持しなかった。心不全で入院し、退院時の LVEF $\geq 40\%$ の症例に於いて、LVEF が高値であるほど event-free survival が低下したことは予想外の結果であり 遮断薬および ACE/ARB の投与は、LVEF 値にかかわらず、event-free survival を低下させた。HFpEF 患者を対象に、スピロラクソンを投与し予後改善効果を検討した TOPCAT 試験のサブ解析¹⁾や、サクビトリル/バルサルタンを投与し予後改善効果を検討した PARAGON-HF 試験²⁾の結果が、LVEF $< 58\%$ (あるいは $< 60\%$) 例に於いて予後改善効果を示した報告は、逆に LVEF $> 58\%$ (あるいは $> 60\%$) の HFpEF 症例に対する心筋保護薬が有効でないことを意味する。本研究の結果は、HFpEF 症例で LVEF が高値であるほど予後不良であることを示しているが、一方で LVEF 高値例においても心筋保護薬が予後改善に有効であることを示唆した。これらより、LVEF 高値の HFpEF に於いては、心筋保護薬の投与の有無に寄らず、LVEF 高値そのものが予後不良に寄与している可能性が考えられる。なお、event の発生に対する LVEF 58% の意味についても明らかにできた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	岩野 弘幸 (Iwano Hiroyuki)		
研究協力者	湯田 聡 (Yuda Satoshi)		
研究協力者	瀬尾 由広 (Seo Yoshihiro)		
研究協力者	村田 光繁 (Murata Mitsushige)		
研究協力者	土肥 薫 (Dohi Kaoru)		
研究協力者	増山 理 (Masuyama Toru)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	衣笠 良治 (Kinugasa Ryoji)		
研究協力者	福田 祥大 (Fukuda Syota)		
研究協力者	井上 勝次 (Inoue Katsuji)		
研究協力者	岩橋 徳明 (Iwahashi Noriaki)		
研究協力者	室原 豊明 (Murohara Toyoaki)		
研究協力者	若見 和明 (Wakami Kazuaki)		
研究協力者	菊池 祥平 (Kikuchi Syohei)		
研究協力者	高瀬 浩之 (Takase Hiroyuki)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	鈴木 健 (Suzuki Takeshi)		
研究協力者	佐伯 知昭 (Saeki Tomoyuki)		

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