

令和 4 年 4 月 26 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09523

研究課題名(和文)左室収縮能保持性心不全の病態解明と新規治療法開発に向けたトランスレーショナル研究

研究課題名(英文)Translational research to clarify the pathophysiology of and develop new therapies for heart failure with preserved ejection fraction

研究代表者

松下 健一 (Matsushita, Kenichi)

熊本大学・病院・特任教授

研究者番号：10317133

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)：左室収縮能保持性心不全を含む急性心不全のデータ解析を中心に研究を遂行した。心エコー指標と心不全の病態との関連、慢性腎臓病併存の有無による心不全治療薬の効果の差異、高齢者の左室収縮能保持性心不全の臨床的特徴等の臨床的に意義ある結果が得られ、報告を重ねた。また、間葉系幹細胞による左室収縮能保持性心不全の新規治療の可能性、および急性心不全に対する間葉系幹細胞の治療応用に関する可能性のあるmicro RNAsについても纏め、報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

左室収縮能保持性心不全の臨床像の解明を進めた本研究の成果は、未だ不明な点が多い左室収縮能保持性心不全に対する今後のさらなる病態解明・新規治療法開発において高い学術的意義を有すると考えられた。さらに、心不全パンデミックの抑制が喫緊の課題である現代の高齢化社会において、高齢者の心不全の多くを占める左室収縮能保持性心不全に対する研究の進歩という観点から、本研究の成果は大きな社会的意義を有すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This research was performed based on clinical data of patients with acute heart failure. The associations between echocardiographic data and the pathophysiology of heart failure were revealed. Furthermore, significant differences in the effects of specific treatments on the prognosis between patients with acute heart failure, with and without chronic kidney disease, were reported. We also analyzed the clinical characteristics and specific prognostic factors for elderly patients with acute heart failure with preserved ejection fraction, and reported clinically important findings. In addition, the progress of the research on the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in patients with heart failure with preserved ejection fraction and the novel therapeutic applications of microRNA modulation of mesenchymal stem cell therapy in patients with heart failure were summarized and reported.

研究分野：循環器内科学

キーワード：循環器 心不全

## 1. 研究開始当初の背景

急性心不全とは一つの病名ではなく、ほとんど全ての心疾患が起こしうる症候群である。その病態は多岐にわたり、管理法も未だ十分に確立されているとはいえない。特に、比較的新たな概念である左室収縮能保持性心不全については、病態に炎症、免疫も関与する複雑な全身性疾患であると考えられており、治療法も確立されていない。救急外来での初期診療においては病態の迅速かつ確かな評価が必要なため、非侵襲的に血行動態を把握する Nohria/Stevenson 分類や初回収縮期血圧による患者層別化が提唱され、急性心不全の治療戦略に重要な役割を果たしてきた。他にも、例えば救急外来での心エコー検査を用いた患者層別化なども管理法の発展に寄与してきた。しかし、急性心不全では救急外来で激しい呼吸困難を呈している患者に無作為化比較試験を実施することは現実的に困難であり、十分なエビデンスに基づいた治療法の確立は難しいと考えられている。また、多施設共同大規模臨床試験では大規模なデータが得られる反面、刻々と進歩する最新の知見に応じてデータマネジメントを細かく変更していくことはやや困難という欠点を有する。急性心不全、特に左室収縮能保持性心不全の病態解明には個々の症例に対する掘り下げた詳細な検討が必要である。

一方、基礎研究においては、エピジェネティックスの分野で心不全のバイオマーカーとしての末梢血中 micro RNAs (miRNAs) が注目されているものの、未だ不明な点も多い。また、幹細胞研究の分野は進歩が著しいものの急性心不全に対する臨床応用には至っていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、急性心不全、特に左室収縮能保持性心不全の原因疾患、背景、修飾・増悪因子を解析し、現在の治療の効果、問題点を明らかにすることであった。基礎研究の領域での左室収縮能保持性心不全に対する幹細胞治療の可能性、miRNAs 研究の臨床応用の可能性についての研究を行うことも目的とした。全身疾患としての心腎連関や心エコー指標と急性心不全の病態との関連、および左室収縮能保持性心不全の臨床的特徴である高齢者心不全についての解析には特に重点を置き、臨床的意義のある成果を得ることを目的とした。

## 3. 研究の方法

左室収縮能保持性心不全を含む急性心不全の臨床データの詳細な解析を施行した。年齢・性別・身長・体重・body mass index、基礎心疾患、過去の治療歴、動脈硬化のリスクファクターなどの患者バックグラウンドに加えて、緊急入院時の血圧や脈拍数といった客観的指標を解析した。末梢血カウント、腎機能、電解質、B-type natriuretic peptide、C-reactive protein 等の採血データに加えて、心エコー指標についても詳細に検討した。治療薬に関しては、入院前の服薬状況から入院中の治療薬、退院時の投薬内容を含めて解析した。さらに、各指標に応じた経過、予後の解析も施行した。また、近年 miRNAs や幹細胞研究と心不全の関連が注目されており、左室収縮能保持性心不全に対する幹細胞治療の可能性、miRNAs 研究の臨床応用の可能性についても研究した。

## 4. 研究成果

研究計画に掲げていた心エコー指標と心不全の病態との関連を中心に、複雑な病態である心腎連関の観点からの解析、左室収縮能保持性心不全の臨床的特徴である高齢者心不全についての臨床データ解析等を施行した。

心エコー指標については、肺動脈収縮期圧推定における三尖弁逆流圧較差 (tricuspid regurgitation pressure gradient : TRPG) に着目した。肺動脈収縮期圧は心エコー検査で測定される TRPG によって非侵襲的に推定でき、推定肺動脈収縮期圧の高値が心不全患者の予後悪化に関連する可能性がこれまで報告されているものの、否定的な報告もあり、その予後因子としての有用性については不十分で未だ議論がある。肺動脈収縮期圧は加齢とともに上昇することが報告されており、左室収縮能保持性心不全の割合が多い高齢者の心不全において肺動脈収縮期圧の予後因子としての意義が大きくなる可能性を考え、詳細に検討した。急性心不全患者を 80 歳以上の群と 80 歳未満の群に分類してそれぞれの群における臨床像を比較検討した結果、80 歳以上の群では女性、高血圧の既往、左室収縮能保持性心不全の割合がいずれも高く、1 年死亡率も有意に高かった。両群間で 1 年予後の危険因子を比較検討した結果、心エコー検査による推定肺動脈収縮期圧の高値( 50mmHg )は 80 歳以上の群では 1 年死亡率と有意に関連するのに対し、80 歳未満の群では有意な危険因子とはならないという重要な差異が認められた。高齢者に多い左室収縮能保持性心不全の病態解明と治療標的の研究において意義ある研究成果であり、報告を行った(Matsushita K et al. J Am Geriatr Soc. 2019; 67(2): 323-328. doi: 10.1111/jgs.15663)。

心腎連関については、腎機能を中心とした臨床データ解析を施行し、急性心不全患者の予後増悪因子として知られている慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の合併について詳細に検討した。CKD を推算糸球体濾過量 (estimate glomerular filtration rate; eGFR) が 60 mL/

分/1.73m<sup>2</sup>未満と定義し、急性心不全患者をCKD合併群と非合併群に分類してそれぞれの群における臨床像と1年予後の危険因子を比較検討した。臨床像解析の結果、左室収縮能保持性心不全においても非保持性心不全と同様にCKDの合併率は高く、CKDは重要な併存病態であった。CKD合併急性心不全患者群と非合併急性心不全患者群の間で1年予後の危険因子を比較検討した結果、両群間で危険因子に重要な差異があることを見出した。特に、本研究課題の主要目的の一つである心不全治療薬の影響・効果についてこの解析でも詳細に検討した結果、退院時の遮断薬投与がCKD合併群でのみ1年死亡率の有意な改善との関連を認め、退院時利尿薬投与もCKD合併群では1年死亡率の有意な改善に関連するのに対しCKD非合併群では有意な予後因子とはならないという差異が認められた。心腎症候群の今後の研究において意義ある研究成果と考えられ、平成30年5月に開催された欧州心臓病学会心不全分科会で発表のうえ (Matsushita K et al. Prognostic factors for one-year mortality in patients with acute heart failure with and without chronic kidney disease: Differential impact of beta-blocker and diuretic treatments. Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure (Annual Congress of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology). 2018年5月28日. Vienne (Austria))、論文に纏め報告した (Matsushita K et al. Hypertens Res. 2019; 42(7): 1011-1018. doi: 10.1038/s41440-018-0204-4)。

さらに、左室収縮能保持性心不全は高齢者に多いことが知られているものの高齢者の左室収縮能保持性心不全のなかでの年齢に応じた臨床像の相違については未だ十分なデータはなく詳細が不明であるため、多施設共同研究に参加し、高齢者の左室収縮能保持性心不全の症例を65~84歳群と85歳以上群に分けて解析した。その結果、85歳以上の超高齢者群は全体の42%と多くを占め、65-84歳群と比べて臨床特性に重要な差違が認められた。85歳以上の超高齢者群は65-84歳群と比べて心不全入院の既往率、入院時の血漿B-type natriuretic peptide値が有意に高いことからよりリスクが高いことが示唆され、院内死亡率も高かったことから高リスクが確認された。なお、心房細動・粗動、入院時の収縮期血圧、血清クレアチニン値、血清C-reactive protein値等については両群で有意差を認めなかった。加齢性左室収縮能保持性心不全の病態には合併症の関与の重要性が指摘されているが、2群の比較では65-84歳群で脂質異常症、糖尿病、冠動脈疾患の合併率および喫煙率が高く、85歳以上の超高齢者群では高血圧症の合併率が高かったことから、両群の加齢性左室収縮能保持性心不全の病態の差違が示唆された。30日以内の院内予後規定因子に関する多変量解析の結果では、85歳以上群では入院時収縮期血圧低値、血清クレアチニン高値、慢性閉塞性肺疾患の合併が独立した院内予後規定因子であり、65~84歳群では入院時収縮期血圧低値と肥満度指数低値が独立した院内予後規定因子であった。慢性閉塞性肺疾患は左室収縮能保持性心不全と同様に高齢者で発症率の高い疾患である。高齢者における心疾患と肺疾患の連関は注目されてきており、加齢性左室収縮能保持性心不全で肺機能低下やガス交換障害が報告されたことから、加齢性左室収縮能保持性心不全患者における肺疾患治療も提唱され、その効果が期待されている。慢性閉塞性肺疾患と左室収縮能保持性心不全はいずれも高齢者で罹患率・死亡率が高く、生活の質を下げることからそれぞれ研究が進められているが、高齢者の予後における両疾患の関連をテーマとした研究は少なく、不明な点が多い。慢性閉塞性肺疾患が新たな心血管リスク因子と考えられるようになった一方で、一般心不全患者において慢性閉塞性肺疾患が独立した予後規定因子となるかについては議論が分かれている。心不全における慢性閉塞性肺疾患と死亡率の関連を示した研究と、関連性を認めなかった研究が混在しており、結論はでない。しかし、心不全、特に左室収縮能保持性心不全の患者群は非常にヘテロな集団であり、患者背景・病態の差違から、各研究の結果の解釈には十分な注意が必要である。本研究では慢性閉塞性肺疾患の合併は85歳以上の超高齢者群でのみ有意な院内予後規定因子となるという結果であり、加齢性左室収縮能保持性心不全における合併肺疾患の予後への影響が年齢とともに増す可能性が示唆された。左室収縮能保持性心不全の病態に関して重要な研究成果であり、論文に纏め報告した (Matsushita K et al. J Am Geriatr Soc. 2019; 67(10): 2123-2128. doi: 10.1111/jgs.16050)。

その他、急性心不全および左室収縮能保持性心不全の原因の一つである急性心筋梗塞患者の多施設共同研究のデータ解析に参加し、予後増悪因子である腎機能障害を有する急性心筋梗塞患者における糖尿病合併の院内死亡への影響を男女別、年齢層別に解析した。その結果、糖尿病合併は男女別では男性で、年齢層別では若年層で腎機能障害を有する急性心筋梗塞患者の有意な院内予後規定因子であるという重要な研究成果が得られ、令和3年3月に開催された日本循環器学会学術集会で発表した (Matsushita K et al. Prognostic impact of diabetes mellitus on in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction and renal dysfunction. 第85回日本循環器学会学術集会. 2021年3月27日. 横浜市)。

また、間葉系幹細胞による左室収縮能保持性心不全の新規治療の可能性、および急性心不全に対する間葉系幹細胞の治療応用に関与する可能性のあるmiRNAsについて論文に纏め、報告した (Matsushita K. Trends Mol Med. 2020; 26(4): 369-379. doi: 10.1016/j.molmed.2020.01.003)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Matsushita Kenichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Heart Failure and Adipose Mesenchymal Stem Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 369 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmed.2020.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsushita Kenichi, Minamishima Toshinori, Sakata Konomi, Satoh Toru, Yoshino Hideaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Prognostic factors for one-year mortality in patients with acute heart failure with and without chronic kidney disease: differential impact of beta-blocker and diuretic treatments	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1011 ~ 1018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0204-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsushita Kenichi, Harada Kazumasa, Miyazaki Tetsuro, Miyamoto Takamichi, Kohsaka Shun, Iida Kiyoshi, Yamamoto Yoshiya, Nagatomo Yuji, Yoshino Hideaki, Yamamoto Takeshi, Nagao Ken, Takayama Morimasa	4. 巻 67
2. 論文標題 Younger vs Older Old Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Geriatrics Society	6. 最初と最後の頁 2123 ~ 2128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgs.16050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsushita Kenichi, Harada Kazumasa, Miyazaki Tetsuro, Miyamoto Takamichi, Kohsaka Shun, Iida Kiyoshi, Yamamoto Yoshiya, Nagatomo Yuji, Yoshino Hideaki, Yamamoto Takeshi, Nagao Ken, Takayama Morimasa	4. 巻 68
2. 論文標題 Reply to: Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Geriatrics Society	6. 最初と最後の頁 665 ~ 666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgs.16301	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsushita Kenichi, Sakata Konomi, Satoh Toru, Yoshino Hideaki	4. 巻 67
2. 論文標題 Estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure and Mortality in Older-Elderly Heart Failure Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Geriatrics Society	6. 最初と最後の頁 323 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgs.15663	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsushita Kenichi, Harada Kazumasa, Miyazaki Tetsuro, Miyamoto Takamichi, Kohsaka Shun, Iida Kiyoshi, Tanimoto Shuzou, Takei Makoto, Hosoda Toru, Yamamoto Yoshiya, Shiraishi Yasuyuki, Yoshino Hideaki, Yamamoto Takeshi, Nagao Ken, Takayama Morimasa	4. 巻 37
2. 論文標題 Different prognostic associations of beta-blockers and diuretics in heart failure with preserved ejection fraction with versus without high blood pressure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 643 ~ 649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001932	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higuchi Satoshi, Matsushita Kenichi, Niina Yoshihiro, Sakata Konomi, Satoh Toru, Yoshino Hideaki	4. 巻 59
2. 論文標題 Myocardial Injury Caused by Severe Blow: Importance of Carefulness in Accurate Diagnosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 845 ~ 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.17-345	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 -

1. 著者名 Higuchi Satoshi, Kabeya Yusuke, Matsushita Kenichi, Yamasaki Satoko, Ohnishi Hiroaki, Yoshino Hideaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Urinary cast is a useful predictor of acute kidney injury in acute heart failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39470-1	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 -

1. 著者名 Matsushita Kenichi, Harada Kazumasa, Miyazaki Tetsuro, Miyamoto Takamichi, Kohsaka Shun, Iida Kiyoshi, Tanimoto Shuzou, Yagawa Mayuko, Shiraishi Yasuyuki, Yoshino Hideaki, Yamamoto Takeshi, Nagao Ken, Takayama Morimasa	4. 巻 120
2. 論文標題 Effect of Heart Failure Secondary to Ischemic Cardiomyopathy on Body Weight and Blood Pressure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1589 ~ 1594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2017.07.054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minamishima Toshinori, Matsushita Kenichi, Morikubo Hiromu, Isaka Aoi, Matsushita Noriko, Endo Hidehito, Kubota Hiroshi, Sakata Konomi, Satoh Toru, Yoshino Hideaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Considerations in cardio-oncology: Multiple mobile left-sided cardiac thrombi in chemotherapy-induced cardiomyopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 488 ~ 492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2017.02.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsushita Kenichi, Harada Kazumasa, Miyazaki Tetsuro, Miyamoto Takamichi, Iida Kiyoshi, Tanimoto Shuzou, Yagawa Mayuko, Takei Makoto, Nagatomo Yuji, Hosoda Toru, Yoshino Hideaki, Yamamoto Takeshi, Nagao Ken, Takayama Morimasa	4. 巻 33
2. 論文標題 Effects of glyemic control on in-hospital mortality among acute heart failure patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1022 ~ 1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1152-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Matsushita Kenichi, Kojima Sunao, Tabata Noriaki, Yamamoto Eiichiro, Kaikita Koichi, Tsujita Kenichi
2. 発表標題 Prognostic impact of diabetes mellitus on in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction and renal dysfunction
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsushita Kenichi、Minamishima Toshinori、Sakata Konomi、Sato Toru、Yoshino Hideaki
2. 発表標題 Prognostic factors for one-year mortality in patients with acute heart failure with and without chronic kidney disease: Differential impact of beta-blocker and diuretic treatments
3. 学会等名 Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure (Annual Congress of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology) (国際学会)
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

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