

令和 2 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15821

研究課題名(和文) 左室駆出率が保たれた心不全の日米比較

研究課題名(英文) Comparison of characteristics, prognosis, and risk factors in HFpEF between Japan and United States

研究代表者

後岡 広太郎 (Nochioka, Kotaro)

東北大学・大学病院・特任准教授

研究者番号：20598411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：室駆出率が保たれた心不全(Heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)は予後不良である。TOPCAT研究のHFpEF症例(米国)とCHART-2研究のHFpEF症例の患者背景、予後危険因子を検討した。HFpEFは高齢者・女性に多い疾患というのは共通点であったが、レニンアンジオテンシン系阻害薬やCa拮抗薬の内服率は同程度であったが、日本人のHFpEFは米国のHFpEFと比較して、遮断薬及び利尿薬の内服率は低いという特徴を認めた。年齢、アルブミン値、貧血、body mass index、BNP、尿素窒素が危険因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

いまだ確立されていない左室駆出率が保持された心不全の特徴を国際比較することにより、病気の理解や内服治療の似ている点、異なる点の理解が進んだ。また、年齢や貧血、体格、栄養状態といった心臓外で全身状態を表す指標が予後不良と関連していることが示された。今後は貧血や栄養状態の改善を行うことが、このタイプの心不全に有効か今後検討が必要と思われる。

研究成果の概要(英文)：Heart failure with preserved ejection fraction is a disorder with poor prognosis. Using the data from CHART-2 Study in Japan and TOPCAT in USA, we compared the baseline characteristics and prognostic factors. We found that HFpEF patients in Japan and USA showed similarity with elder and higher prevalence of women. However, medications were different with higher use of beta blocker and diuretics in the HFpEF patients in USA. We also identified age, albumin, anemia, body mass index, BNP and BUN were associated with poor prognosis in both Japan and USA HFpEF patients.

研究分野：心不全

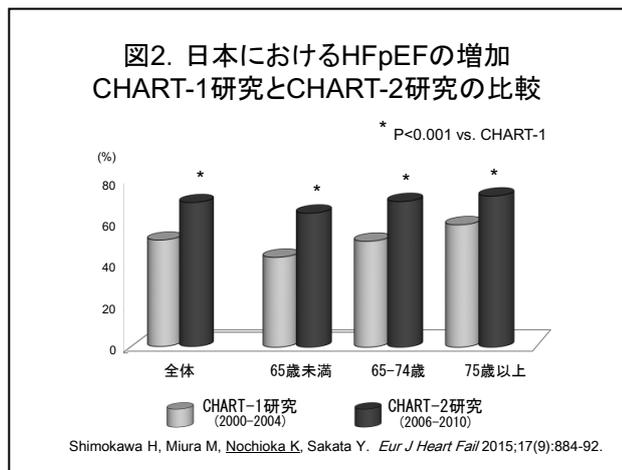
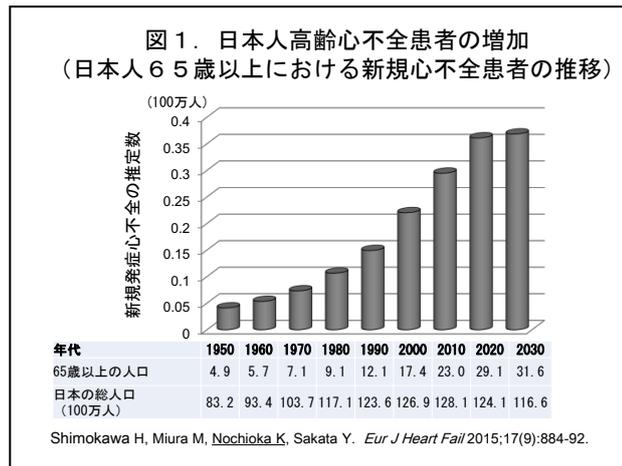
キーワード：左室駆出率が保持された心不全 予後因子 国際比較

1. 研究開始当初の背景

2030年に日本人の心不全発症率は350万人に達すると推定され(図1)、心不全は公衆衛生上現在以上に大きな問題となることが想定される。

海外では左室駆出率が保たれた心不全(Heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)は予後不良であり、慢性心不全の約半数を占めると報告されている。日本においては超高齢者社会に伴いHFpEFの患者数は増加し、日本人心不全の約70%をHFpEFが占めることを我々は報告している(図2)。

海外においてHFpEFの予後改善のため大規模臨床研究が施行されたが、ACEI(angiotensin converting enzyme inhibitor)、ARB(angiotensin receptor blockers)、アルドステロン拮抗薬は全て主要評価項目を統計学的有意に改善しなかった。また大規模臨床研究TOPCAT(Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist)の結果からHFpEFの患者背景には地域差があり、予後にも大きな差(例:全死亡 北米6.1件 vs. ロシア2.6件/100人年)があることが示された。一方で日本人HFpEFの病態の把握は不十分であり、現在有効な治療戦略も確立されておらず、日本循環器学会慢性心不全ガイドラインでは降圧・うっ血の解除・洞調律の維持・有意な冠動脈狭窄の解除が専門家の意見として推奨されている。また今後国内および国際臨床研究を施行する時に基礎となる日本人HFpEFの患者背景・予後・予後危険因子といった情報は不足している。また、HFpEF独自のリスク層別化指標が必要とされている。



2. 研究の目的

日本人のHFpEF患者と米国のHFpEF患者の臨床像・予後を比較検討し、リスク層別化指標を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

研究対象は、Chronic Heart Failure Analysis and Registry In the Tohoku District (CHART)-2研究に登録されたB-type natriuretic peptide (BNP)値100pg/ml以上かつ左室駆出率(left ventricular ejection fraction;LVEF)50%以上のHFpEF患者1277例である。米国の研究対象者は計画段階ではNIHグラントでサポートされている米国一般住民コホートAtherosclerosis Risk in Communities (ARIC)研究のHFpEF患者の予定であったが患者数が想定外に少なかった。そのため、本研究協力者かつTOPCAT研究の主任研究者であるMarc Pfeffer教授の支援でTOPCATの米国で登録されたHFpEF患者のデータを提供頂くことになった。米国の研究対象者はBNP値100pg/ml以上かつLVEF50%以上のHFpEF患者835例である。日本と米国の患者背景や治療を比較した。また、CHART-2研究のHFpEF患者を対象にCox比例ハザードモデルとrandom survival forest (RSF)解析で予後規定因子を検討し、米国のHFpEF患者にも当てはまるのかを検証した。

4. 研究成果

CHART-2研究1277例の平均年齢は73.2±10.4歳であり、女性が42%であり、虚血性心疾患は40%であり、57%に心不全入院歴を認めた。内服薬においては、49%がβ遮断薬、73%がレニンアンジオテンシン系阻害薬、44%がCa拮抗薬、57%が利尿薬の内服をしていた。一方、TOPCAT研究835名の平均年齢は72.7±9.9歳であり、女性は51%、41%に心不全入院歴を認めた。内服薬においては、82%がβ遮断薬、76%がレニンアンジオテンシン系阻害薬、40%がCa拮抗薬、90%が利尿薬の内服をしていた。HFpEFは高齢者・女性に多い疾患というのは共通点であったが、レニンアンジオテンシン系阻害薬やCa拮抗薬の内服率は同程度であったが、日本人のHFpEFは米国のHFpEFと比較してβ遮断薬及び利尿薬の内服率は低いという特徴を認めた。

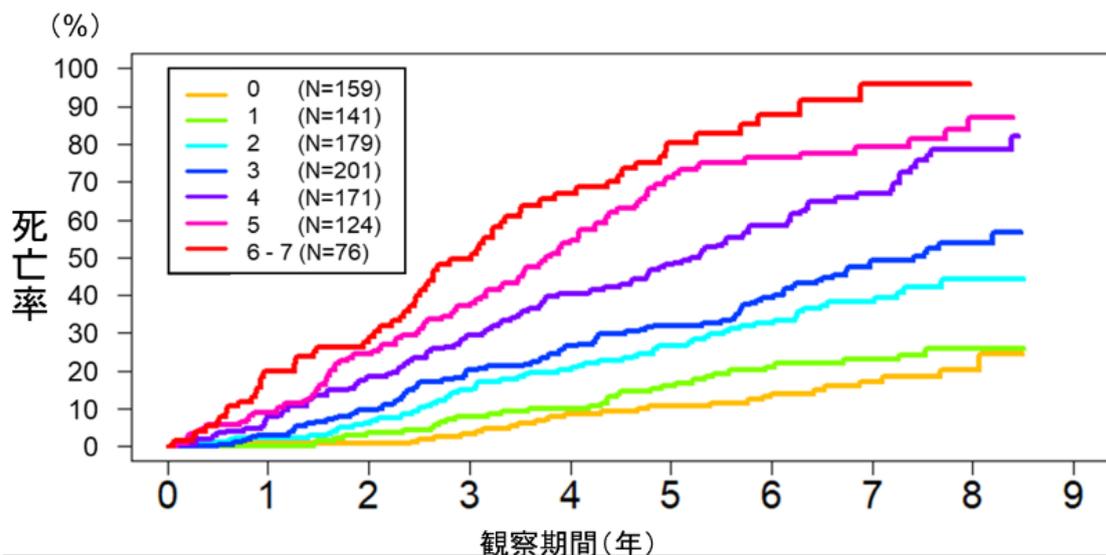
Cox 比例ハザードモデル及びRSF 解析により、日本人 HFpEF 患者の予後予測因子に重要な因子は「年齢 (Age) >75 歳、アルブミン (Albumin) <3.7g/ml、貧血 (Anemia)、body mass index (BMI) <22kg/m²、BNP>300pg/ml、blood urea nitrogen (BUN) >25mg/dl」の 6 項目であった。再度 Cox 解析を行い、ハザード比をもとに「年齢>75 歳」に 2 点、それ以外の項目に 1 点を割り当て、スコアを作成した。

表 1：日本人 HFpEF の危険因子とスコア

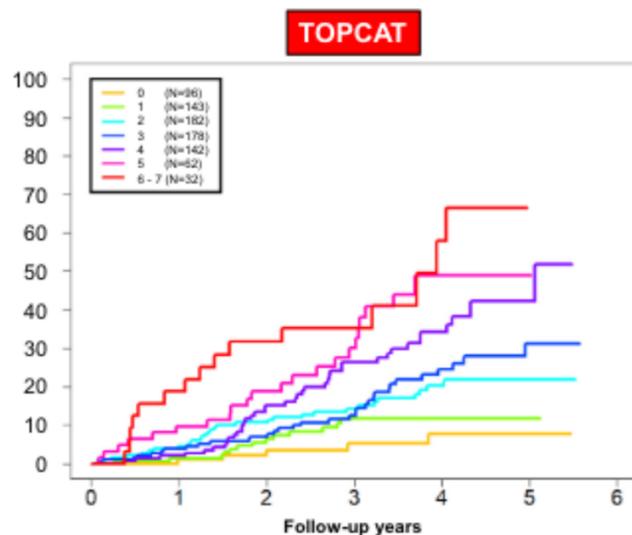
	Beta coefficient	Hazard ratio (95% CI)	P value	Points
Age>75 years	0.952	2.59 (2.15 - 3.12)	<0.001	2
Albumin<3.7g/dl	0.368	1.45 (1.20 - 1.74)	<0.001	1
Anemia	0.432	1.54 (1.28 - 1.85)	<0.001	1
BMI<22 kg/m ²	0.405	1.50 (1.27 - 1.77)	<0.001	1
BNP>300 pg/ml	0.405	1.50 (1.27 - 1.77)	0.003	1
BUN>25 mg/dl	0.595	1.81 (1.52 - 2.17)	<0.001	1
Total score				0-7

Kaplan-Meier 曲線では、長期間に渡って点数毎に死亡率が層別化された (図 3)

図 3. CHART-2 研究 HFpEF 患者における危険因子スコアの点数毎の死亡率



上記 CHART-2 研究の 6 つの危険因子を組み合わせた HFpEF スコアの予後予測能は c-index 0.708 と良好であった。TOPCAT 研究患者に当てはめると c-index 0.65 であり、我々が同定した危険因子を複数合併する毎に階段上に死亡率が上昇することが示され、米国人においても危険因子は類似していることが示唆された。今回我々が見出した日本人・米国人共通の危険因子に対して何らかの介入が実施可能か検討が必要と思われた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Saga C, Ikeno Y, Shiba N, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Komaru T, Kato A, Nozaki E, Iwabuchi K, Hiramoto T, Inoue K, Ohe M, Tamaki K, Tsuji I, Shimokawa H	4. 巻 6
2. 論文標題 Impaired glucose tolerance and albuminuria in patients with chronic heart failure: a subanalysis of the SUPPORT trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ESC HEART FAILURE	6. 最初と最後の頁 1252-1261
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.12516	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 Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tay WT, Claggett BL, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Teng TK, Miyata S, Shimokawa H	4. 巻 284
2. 論文標題 The 3A3B score: The simple risk score for heart failure with preserved ejection fraction - A report from the CHART-2 Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 42-49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2018.10.076.	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 該当する

1. 著者名 Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H.	4. 巻 280
2. 論文標題 Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 184-189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2018.12.069.	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 Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tay WT, Claggett BL, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Teng TK, Miyata S, Shimokawa H.	4. 巻 284
2. 論文標題 The 3A3B score: The simple risk score for heart failure with preserved ejection fraction - A report from the CHART-2 Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 42-49.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2018.10.076.	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 該当する

1. 著者名 Nochioka K, Querejeta Roca G, Claggett B, Biering-Sorensen T, Matsushita K, Hung CL, Solomon SD, Kitzman D, Shah AM.	4. 巻 3
2. 論文標題 Right Ventricular Function, Right Ventricular-Pulmonary Artery Coupling, and Heart Failure Risk in 4 US Communities: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JAMA Cardiology	6. 最初と最後の頁 939-948.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamacardio.2018.2454.	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 該当する

1. 著者名 Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	4. 巻 33
2. 論文標題 Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 997-1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1150-4	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 Nochioka K, Sakata Y, Shimokawa H.	4. 巻 1067
2. 論文標題 Combination Therapy of Renin Angiotensin System Inhibitors and -Blockers in Patients with Heart Failure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 17-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/5584_2018_179	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 該当する

1. 著者名 Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART 2 investigators.	4. 巻 7
2. 論文標題 Prognostic Impact of Statin Intensity in Heart Failure Patients With Ischemic Heart Disease: A Report From the CHART-2 (Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2) Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.007524	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 Sakata Y, Tsuji K, Nochioka K, Shimokawa H.	4. 巻 1067
2. 論文標題 Transition of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 5-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/5584_2018_178	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 該当する

1. 著者名 Nochioka K	4. 巻 254
2. 論文標題 Urinary sodium excretion in acute heart failure: Interaction between heart and kidney.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 244-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2017.11.098.	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 Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	4. 巻 19
2. 論文標題 Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 1258-1269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejhf.807.	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 Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	4. 巻 81
2. 論文標題 Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 185-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-16-0759.	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Nochioka K, Nakayama M, Sakata Y, Shimokawa H.
2. 発表標題 Real-world Application of Big Data in Cardiovascular Science -Report from the Tohoku University Big Data Medicine Center-
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kotaro Nochioka, Yasuhiko Sakata, Takashi Shiroto, Takuya Oikawa, Ruri Abe, Shintaro Kasahara, Masayuki Sato, Hajime Aoyanagi, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa
2. 発表標題 Prognostic Impact of Impaired Glucose Tolerance in Relation with albuminuria in Patients with Chronic Heart Failure: The SUPPORT Trial Subanalysis
3. 学会等名 第21回日本心不全学会学術集会（秋田市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kotaro Nochioka, Yasuhiko Sakata, Takuya Oikawa, Ruri Abe, Shintaro Kasahara, Masayuki Sato, Hajime Aoyanagi, Takashi Shiroto, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa
2. 発表標題 Microalbuminuria, Impaired Glucose Tolerance, and Their Prognostic Implications in Patients with Chronic Heart Failure: Insights from the SUPPORT Trial
3. 学会等名 AHA Scientific Session（米国アナハイム）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kotaro Nochioka, Yasuhiko Sakata, Takuya Oikawa, Ruri Abe, Shintaro Kasahara, Masayuki Sato, Hajime Aoyanagi, Takashi Shiroto, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa
2. 発表標題 Association among Impaired Glucose Tolerance, Microalbuminuria and Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure.
3. 学会等名 第21回日本心不全学会学術集会（大阪市）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 後岡広太郎 坂田泰彦 下川宏明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ライフメディコム	5. 総ページ数 97 (8-12)
3. 書名 カレントセラピー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北大学循環器内科ホームページ・研究業績（論文・学会発表） http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/class/achievements/index.html</p>

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	下川 宏明 (Shimokawa Hiroaki)	東北大学大学院・循環器内科学分野・教授 (11301)	
研究協力者	マーク フェファー (Marc Pfeffer)	ブリガムアンドウィメンズホスピタル・Cardiology・Professor	
研究協力者	スコット ソロモン (Scott Solomon)	ブリガムアンドウィメンズホスピタル・Cardiology・Professor	

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 協力者	坂田 泰彦 (Sakata Yasuhiko)	東北大学大学院・循環器内科学分野・准教授 (11301)	