

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K12829

研究課題名(和文) 高齢者心不全の発症メカニズムを起立性血圧変動異常とフレイルから解明する

研究課題名(英文) The association of abnormal orthostatic blood pressure variability with heart failure and frailty in the elderly

研究代表者

原田 顕治 (Kenji, Harada)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10815012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：当院に入院した高齢者HFpEF患者を対象に、退院後1年以内の再入院および全死亡を含めた予後につき起立性高血圧やフレイルとの関連を検討した(70例, 女性36例, 年齢 77.8 ± 7.6 歳)。起立性血圧変動は安静臥位後、起立3分後の血圧値の変動を確認した。その他、フレイル、認知機能低下(MMSE)、血清Cr、退院時NT-pro BNP高値(>900pg/ml)、GLS(左室収縮能のストレイン指標)を加え多変量解析を行った。一年以内の再入院および全死亡を加えた項目ともNT-pro BNP高値と起立前後の血圧差が予測因子であった。起立時の血圧上昇がHFpEF患者の予後に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化に伴い増加する心不全は高血圧に伴う左室収縮力が保たれた心不全(HFpEF)の割合が多いとされる。しかしHFpEFのメカニズムは不明な点も多く、確立した治療法もない。さらに心不全に高齢者特有のフレイルが加わることで予後や健康寿命の短縮につながるとされる。日常生活の中で最も頻繁な動作である起立に伴う血圧変動の異常である起立性高血圧は高齢者特有の血圧変動性の増大を反映する。この起立性高血圧は交感神経亢進や後負荷増大にもたらされるものでありHFpEF発症と関連がある可能性がある。今回の研究で起立性高血圧がHFpEFの発症との関連が示された。新たな心不全発症の危険因子として研究していく必要がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the association of orthostatic hypertension and frailty with prognosis, including rehospitalization within 1 year after discharge and all-cause mortality, in elderly HFpEF patients admitted to our hospital (70 patients, 36 women, age 77.8 ± 7.6 years). The orthostatic blood pressure variability were measured after 3 minutes of supine rest and after 3 minutes of standing. Other variables such as frailty, cognitive decline (MMSE), serum Cr, high NT-pro BNP (>900 pg/ml) at discharge, and GLS (strain index of left ventricular contractility) were added for multivariate analysis. High NT-pro BNP and blood pressure difference before and after orthostasis were predictive factors for both rehospitalization within one year and all-cause mortality. The results suggest that elevated blood pressure during orthostasis may play a role in the prognosis of patients with HFpEF.

研究分野：心不全

キーワード：血圧変動異常 心不全 起立性高血圧 フレイル

1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴い急激な増加が予想される心不全は入退院を繰り返しながら身体的機能が低下し死に至る。なかでも高血圧に伴う左室収縮力が保たれた心不全(HFpEF)の割合が多いとされ、新たな心血管イベント抑制に向けたターゲットである。しかしながらHFpEFのメカニズムは不明な点も多く、確立した治療法もない。さらに、心不全に高齢者特有の“フレイル(虚弱)”が加わることで予後や健康寿命の短縮につながるとされている。これまでに申請者らが着目してきた、日常生活の中で最も頻繁な動作である“起立”に伴う血圧変動の異常である起立性高血圧は、高齢者特有の血圧変動性の増大を反映する。この起立性高血圧は交感神経亢進や後負荷増大にもたらされるものであり、その要因はHFpEF発症と関連がある可能性がある。今回の研究目的は、高齢者のHFpEFを、起立性血圧変動の点から血管疾患の病態の一つととらえ、フレイルとの関わりを検討する。これにより、高齢者に特化したHFpEFの病態の解明と予防に貢献できる。

2. 研究の目的

今回の研究目的は、高齢者のHFpEFを起立性血圧変動の点から血管疾患の病態の一つととらえ心不全入院患者の予後との関連を検討する。さらにフレイルや認知機能との関わりも検討する。これにより、高齢者に特化したHFpEFの病態の解明と予防に貢献できる。

3. 研究の方法

2019年4月から2021年3月の間(Covid-19蔓延の影響にて中断時期あり)に心不全で入院した65歳以上のHFpEF患者を対象に、退院時における1年以内の心血管死亡および心不全再入院を予測する因子を検討した。退院時に心エコー図検査を施行した。通常のパラメータに加え潜在的な心筋障害を評価するストレイン指標 global longitudinal strain (GLS)も加えた。その際、起立性血圧変動の評価も行った。安静臥位後、起立3分後の血圧値の変動を確認した。臥位収縮期血圧(SBP)に比べて立位SBPが20mmHg以上の上昇かつ140mmHg以上を起立性高血圧と定義した。その他、フレイル(Fiedらの基準)、認知機能低下(MMSE: Mini-Mental State Examination)、血清Cr、NT-proBNP高値(>900pg/ml)、収縮期血圧差などの因子を加え多変量解析を行った。

4. 研究成果

対象となる75例のうち解析可能な症例は70例であった(女性36例、年齢 77.8 ± 7.6 歳)。一年以内の再入院は10例(14.2%)、全死亡は4例(5.7%)であった。起立性血圧変動は安静臥位後、起立3分後の血圧値の変動を確認した(血圧差: -28~26 mmHg)。臥位SBP 115.9 ± 13.4 mmHg、起立時SBP 116.9 ± 18.2 mmHg(血圧差: -28~26 mmHg)。その他、フレイルは37例(52.9%)、認知機能軽度以上低下は39例(55.7%)であった。一年以内の心不全再入院は10例(14.2%)、一年以内の再入院+全死亡は14例(20%)であった。一年以内の心不全再入院を予測する因子としてNT-pro BNP高値($p=0.018$, hazard ratio 5.7, 95%CI 1.3-24.2)と起立前後の血圧差($p=0.043$, HR 1.1, 1.0-1.1)が選ばれた。一年以内の再入院+全死亡においても同様にNT-pro BNP高値($p=0.021$, HR 4.1, 95%CI 1.2-13.5)と起立前後の血圧差($p=0.026$, HR 1.1, 1.0-1.1)が選ばれた。また、文献的に提唱されている起立性高血圧(起立後の収縮期血圧20mmHg以上上昇かつ140mmHg以上を示す)を同様なモデルにあてはめたが予測因子ではなかった(表2)。起立時の血圧上昇がHFpEF患者の予後に関与している可能性が示唆された。高齢者特有の交感神経の活性が関与していることが考慮され、高齢者心不全の新しい治療ターゲットとして更なる検討が必要と考えられた。

表 1

n = 70	平均値または中央値
年齢 (years)	78 [65-91]
女性, n (%)	36 (51.4)
BMI (kg/m ²)	21.7 [15.6-31.7]
BSA (m ²)	1.5 ± 0.2
入院期間 (日)	17 [3-54]
合併症, n (%)	
高血圧 (%)	58 (82.9)
糖尿病 (%)	21 (30.0)
脂質異常 (%)	40 (57.1)
喫煙 (%)	7 (10.0)
心房細動 (%)	33 (47.1)
虚血性心疾患 (%)	10 (14.3)
心不全入院歴 (%)	19 (27.1)
臥位収縮期血圧 (mmHg)	115.9 ± 13.4
臥位拡張期血圧 (mmHg)	68.2 ± 11.4
臥位心拍数 (bpm)	71.8 ± 9.4
起立時収縮期血圧 (mmHg)	116.9 ± 18.2
起立時拡張期血圧 (mmHg)	66.7 ± 12.2
起立時心拍数 (bpm)	74.9 ± 10.4
Δ-収縮期血圧 (mmHg)	-3.5 [-28-26]
左室心筋重量係数 (g/m ²)	114.3 ± 26.3
左室駆出率 (%)	61.6 [51.0-73.0]
E/e'	15.2 [4.9-43.3]
GLS (%)	14.0 [10.2-21.0]
血清クレアチニン (mg/dl)	1.1 [0.5-1.7]
NT-proBNP (pg/ml)	427 [180-2090]
NT-proBNP > 900 pg/ml (%)	10 (14.3)
フレイル	37 (52.9)
体重減少	31 (44.3)
握力 (kg)	18 [5-35]
10m歩行テスト (m/s)	0.76 ± 0.30
倦怠感	42 (60.0)
日常生活活動量減少	67 (95.7)
MMSE score	26 [10-30]
認知機能軽度以上低下 (MMSE 27点以下)	39 (55.7)
退院時内服薬	
ARB/ACEI	63 (90.0)
β-blocker	65 (92.9)
利尿薬	61 (87.1)
カルシウム拮抗薬	22 (31.4)
一年以内心不全再入院, n (%)	10 (14.2)
一年以内心不全再入院 + 全死亡, n (%)	14 (20.0)

表 2

高齢者HFrEF入院患者の一年以内心不全再入院および一年以内心不全再入院 + 全死亡を予測するための多変量解析(臥位-起立時の収縮期血圧差を含めたモデル)

変数	臥位-起立時の収縮期血圧差を含めたモデル			
	一年以内心不全再入院		一年以内心不全再入院 + 全死亡	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
女性				
フレイル				
認知機能低下				
血清クレアチニン				
NT-proBNP > 900 pg/ml	5.70 (1.24-24.23)	0.018	4.08 (1.23-13.54)	0.021
GLS				
Δ-収縮期血圧	1.07 (1.00-1.13)	0.043	1.06 (1.01-1.11)	0.026

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; GLS, global longitudinal strain.

このモデルは、体重減少 + 認知機能軽度以上低下 + 握力低下 + 10m歩行テスト速度低下 + 倦怠感 + 日常生活活動量減少 + MMSE score 27点以下 + 退院時内服薬 (ARB/ACEI, β-blocker, 利尿薬, カルシウム拮抗薬) を含めたモデル

(Δ-収縮期血圧差を含めたモデル)

変数	一年以内心不全再入院		一年以内心不全再入院 + 全死亡	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
体重減少	1.07 (1.00-1.13)	0.043	1.06 (1.01-1.11)	0.026
認知機能軽度以上低下	1.07 (1.00-1.13)	0.043	1.06 (1.01-1.11)	0.026
握力低下	1.07 (1.00-1.13)	0.043	1.06 (1.01-1.11)	0.026
10m歩行テスト速度低下	1.07 (1.00-1.13)	0.043	1.06 (1.01-1.11)	0.026
倦怠感	1.07 (1.00-1.13)	0.043	1.06 (1.01-1.11)	0.026
日常生活活動量減少	1.07 (1.00-1.13)	0.043	1.06 (1.01-1.11)	0.026
MMSE score 27点以下	1.07 (1.00-1.13)	0.043	1.06 (1.01-1.11)	0.026
退院時内服薬 (ARB/ACEI, β-blocker, 利尿薬, カルシウム拮抗薬)	1.07 (1.00-1.13)	0.043	1.06 (1.01-1.11)	0.026

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; GLS, global longitudinal strain.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 坂田知久, 原田顕治, 星出 聡, 苅尾七臣
2. 発表標題 高齢者HFpEF患者における起立性血圧変動と予後との関連についての検討
3. 学会等名 第676回日本内科学会関東地方会
4. 発表年 2022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	星出 聡 (Hoshide satoshi) (90326851)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	苅尾 七臣 (Kario Kazuomi) (60285773)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	

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
---------	---------