

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17139

研究課題名(和文) 運動負荷心臓カテーテルを用いた構造的疾患における高精度治療効果予測法の開発

研究課題名(英文) Development of an Accurate Prediction Method for Treatment Efficacy in Structural Heart Disease Using Exercise Cardiac Catheterization

研究代表者

表 和徳 (Omote, Kazunori)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：10827744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性心不全(CHF)患者に対して、心エコーで三尖弁閉鎖不全症(Tricuspid regurgitation[TR])の重症度を評価し、それと予後や心肺運動負荷試験(CPET)での運動耐容能、心不全症状との関連を明らかにして、高精度にCHF患者のリスク層別化を行うことを目的とした研究を行った。結果として、TRの重症度は高いほど、心不全症状、運動耐容能、予後が悪いことが明らかになった。本研究結果から、CHF患者のリスクを層別するうえでTR重症度が有用であることが示された。CHF患者の予後を改善するために、TRを標的とした治療法の有効性を示すようなさらなる研究が必要であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、身体診察・問診、血液検査、心エコー図検査、肺動脈カテーテル、心肺運動負荷試験、予後調査を行い包括的に慢性心不全患者を評価した。心エコー図検査での三尖弁閉鎖不全症(TR)を定性的に3段階に評価することで、心エコー以外で評価した指標において、心不全症状、運動耐容能、予後との関係性を明らかにすることによって心エコーでのTR評価が、より詳細な心不全患者のリスク層別化に有用になることが明らかになった。本研究結果から、心不全患者の予後を改善するために、TRを標的とした治療法の有効性を示すようなさらなる研究が必要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to investigate the impact of mild-tricuspid regurgitation (TR) on the exercise capacity or clinical outcomes in patients with chronic heart failure (CHF). The study enrolled 511 consecutive patients with CHF who underwent cardiopulmonary exercise testing (CPET). The primary outcome was a composite of heart failure hospitalization and death. Patients with mild-TR or significant-TR displayed worse NYHA and reduced exercise capacity on CPET than those with non-TR, but these were more severely impaired in patients with significant-TR. Patients with significant-TR displayed a higher risk of events, while patients with mild-TR had a 3.0-fold higher risk of events than patients with non-TR. In conclusions, TR severity was associated with worse symptoms, reduced exercise capacity, and poor clinical outcomes. Even patients with mild-TR had worse clinical characteristics than those with non-TR.

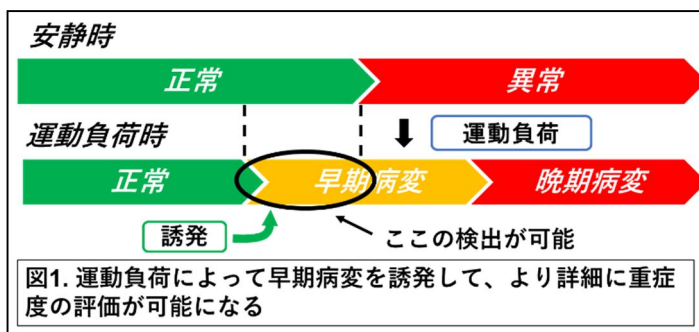
研究分野：循環器内科学

キーワード：構造的疾患 心不全 運動耐容能 心肺運動負荷試験 予後

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会と並行して、心臓血管疾患の診断・治療の画期的な進歩により構造的な心疾患 (SHD) を合併した慢性心不全 (CHF) 患者は増加の一途をたどっている。近年、SHD に対する低侵襲カテーテルインターベンションが普及し、その件数は本邦においても急増している。しかしながら、SHD へのカテーテル治療に対する効果不応例が存在し、さらにその予測は難しいことが問題となっている。

運動負荷心臓カテーテル検査による血行動態評価は、安静時には血行動態が正常範囲であるにも関わらず、労作時にのみ異常を示す



早期病変の診断が可能になり、より高い精度で心疾患の重症度を層別できることが報告され、注目されている (図1)。そこで、我々はその高い診断性能の血行動態評価法をSHD患者に応用し、新たな治療戦略の開発に着目した。

### 2. 研究の目的

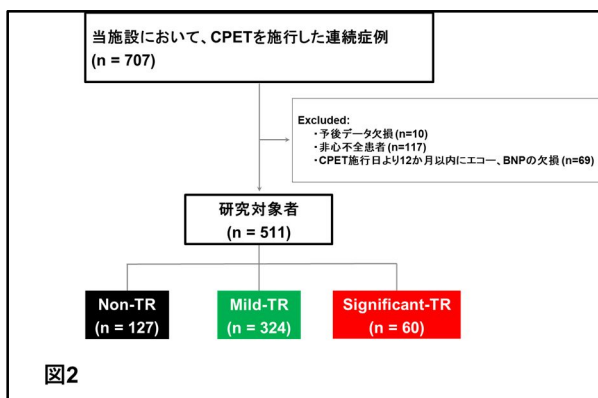
本研究の目的は、運動負荷心臓カテーテル血行動態と SHD カテーテル治療効果の関係を明らかにして、さらに運動負荷心臓カテーテルにより層別化した重症度で SHD 治療後の CHF 患者の予後に与える影響について明らかにすることであった。

しかし、新型コロナウイルス感染症の拡大により、SHD カテーテル治療前後での運動負荷カテーテルの症例蓄積が困難であったことから、まずは予備研究として CHF 患者に対して、心エコーで三尖弁閉鎖不全症 (Tricuspid regurgitation [TR]) の重症度を評価し、それと CHF 患者の予後や CPET での運動耐容能、心不全症状との関連を明らかにして、高精度に CHF 患者のリスク層別化を行うことを目的にした研究を行うことにした。

### 3. 研究の方法

単施設の後向き観察研究で CPET、心エコー、肺動脈カテーテル検査を施行した慢性心不全 (CHF) 患者の連続症例を対象とした。CHF は現行の欧州心臓病学会 (ESC) 診断ガイドラインにあてはまる患者及び心不全関連の入院歴がある患者と定義した。本調査プロトコルは、北海道大学病院倫理委員会 (IRB No.022-0048) の承認を得て行い、ヘルシンキ宣言に概説されている原則に準拠した。

本研究で CPET をうけた連続患者 707 名から、転帰データ (n=10)、心エコー、CPET 実施日から 12 ヶ月以内の B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 測定がない患者



(n=69) 心不全の基準を満たさない患者 (n=117) は除外した。最終的に、511 人の患者が登録された。そして、患者は TR の重症度に応じて、non-TR、mild-TR、significant-TR (中等度また

は重度の TR と定義) の 3 群に分けた ( 図 2 )。

主要評価項目は、心不全増悪による入院と死亡の複合有害事象とした。患者のフォローアップは CPET 実施日に開始と設定した。

統計解析は、連続変数は、正規分布の場合は平均値 ± 標準偏差、非正規分布の場合は中央値および四分位範囲として示した。群間差は、まず一元配置分散分析、Kruskal-Wallis H 検定、または 2 検定を用いて比較した。その後、Tukey honestly-significant-difference test または Steel-Dwass test を用いて、個々の群間の比較を行った。イベント発生率は、Kaplan-Meier 曲線分析を用いて比較した。複合転帰のリスクは、TR の重症度 ( non-TR、mild-TR、significant-TR ) に応じて、3 つの患者群間で比較した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、過去の調整因子と同様に年齢、性別、中等度以上の僧帽弁閉鎖不全症、E/e' 比と調整して TR と予後との関係性を検討した。

#### 4 . 研究成果

Mild-TR ( n=324 ) または Significant-TR ( n=60 ) 患者は、Non-TR ( n=127 ) 患者よりも NYHA クラスが重症であり CPET による運動耐容能の低下を示したが、Significant-TR 患者ではこれらの程度がより重篤であった ( 図 3 )。追跡期間中央値 3.3 年 ( 四分位範囲 0.8-5.5 年 ) において、90 名の患者がイベントを経験した。

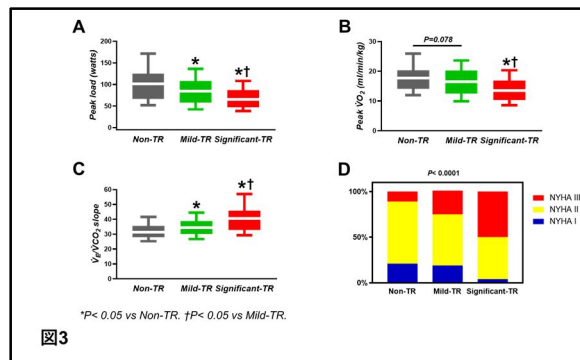


図3

Significant-TR 患者ではイベントのリスクが高く、Mild-TR 患者では Non-TR 患者に比べてイベントのリスクが 3.0 倍高かった ( ハザード比 [ HR ] 3.01、95% 信頼区間 [ CI ] 1.50-6.07 ) ( 図 4 )。

多変量分析では、Non-TR と比較して、Mild-TR は、共変量で調整した後も複合有害事象発症と関連していた ( HR 2.97; 95% CI, 1.35-6.55 )。

結論として、TR の重症度は心不全症状、運動耐容能および臨床転帰と関連していた。Mild-TR であっても、CHF 患者における心不全症状、運動耐容能の低下、および有害事象のリスク上昇と関連していた。本研究結果から、CHF 患者のリスクを層別するうえで TR 重症度が有用であることが示された。CHF 患者の予後を改善するために、TR を標的とした治療法の有効性を示すようなさらなる研究が必要である。

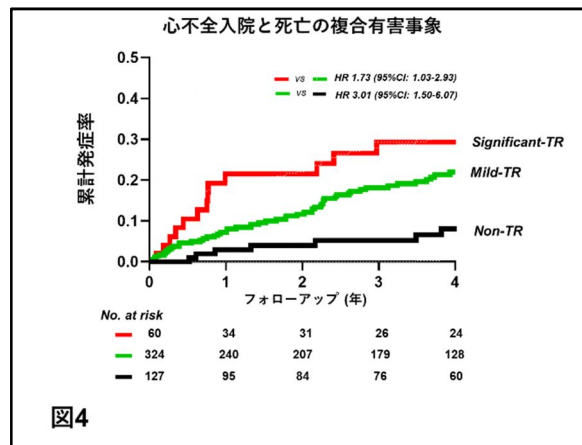


図4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kosuke Nakamura, Kazunori Omote, Yutaro Yasui, Yoshifumi Mizuguchi, Sakae Takenaka, Takuma Sato, Suguru Ishizaka, Yuta Kobayashi, Atsushi Tada, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai
2. 発表標題 Impact of Tricuspid Regurgitation on Exercise Intolerance and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease
3. 学会等名 米国心臓病学会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村 公亮、表 和徳、石坂 傑、安井 悠太郎、水口 賢史、竹中 秀、本居 昂、青柳 裕之、玉置 陽生、下野 裕依、佐藤 琢真、小林 雄太、多田 篤司、神谷 究、永井 利幸、安斉 俊久
2. 発表標題 慢性心不全患者における三尖弁逆流が運動耐容能及び予後に与える影響についての検討
3. 学会等名 日本心エコー図学会
4. 発表年 2023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
---------	---------