

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07342

研究課題名（和文）肺高血圧症の進行抑制を目的としたフレイルサイクルの多角的評価と介入治療の検討

研究課題名（英文）Multidimensional Evaluation of the Frail Cycle and Intervention Treatment in Pulmonary Hypertension

研究代表者

窪田 佳代子（Kubota, Kayoko）

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師

研究者番号：50709863

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：肺高血圧症とフレイルとの関連性を明らかにするための前向き観察研究、肺高血圧症における歯周病とフレイルサイクルとの関連について歯周病菌を検討する前向き研究、栄養補充による肺高血圧症の右心機能への影響を検討する前向き研究を実施した。解析結果からフレイルが進行した高齢症例では自覚症状出現から診断まで時間を要する傾向があり、右心機能低下と有意な関連性を認めることが判明し学会発表や論文報告を行った。肺高血圧症と歯周病の関連については、特定の歯周病菌との関連や病態に影響する因子について追加検査を実施している。栄養補充による肺高血圧症の右心機能への影響についても現在データ収集を継続中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難病稀少疾患である肺高血圧症の認定患者数は年々増加傾向だが、中でも高齢患者数の増加している。高齢者のフレイルは健康寿命を害する社会問題であり、近年心血管病の危険因子となることが明らかにされたが、稀少疾患であることもあり、肺高血圧症の予後にフレイルが関連しているかについては検討されていない。肺高血圧症とフレイルの関連性を検討し、病態に影響する因子を特定することで将来的に肺高血圧症の病状進行に結び付く可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We conducted a prospective observational study to examine the relationship between pulmonary hypertension and frailty, a prospective study to examine the relationship between periodontal disease and the frailty cycle in pulmonary hypertension, and a prospective study to examine the effect of nutritional supplementation on right heart function in pulmonary hypertension. The analysis results showed that elderly patients with advanced frailty tended to require more time from the appearance of subjective symptoms to diagnosis and were significantly associated with decreased right heart function. We are conducting additional studies on the association between pulmonary hypertension and periodontal disease. In addition, we are continuing to collect data on the effect of nutritional supplementation on right heart function.

研究分野：肺循環

キーワード：肺高血圧 フレイル 高齢者

1. 研究開始当初の背景

近年身体機能が低下した脆弱な状態であるフレイル(Frailty)が様々な健康障害を引き起こすことが報告され、フレイルが高齢期に増加する左心不全の予後に影響することが明らかになっている。そして低栄養は加齢や疾病に伴う筋肉量減少や筋力低下に強く影響するフレイル要因であり、フレイルと心血管病との関連に低栄養が介在していることが証明されている。

肺高血圧症は肺動脈圧が上昇し右心負荷を呈する病態であり、発症機序について不明な点が多い稀少疾患である。近年疾患認知度の上昇に伴い、特に50代以降で確定診断される症例が増加傾向にある。海外でも同様に既存の typical な症例より高齢で且つ運動耐容能が低下した症例の存在が報告されるようになってきている(Opitz CE et al. J Am Coll Cardiol, 2016)。

肺高血圧症例は労作時息切れにより活動性が徐々に低下し、確定診断された時点で体力低下を認めることが多い。また肺高血圧症に伴う右心不全症例ではしばしば消化器症状を伴い低栄養状態となる。しかし右心負荷が主体である肺高血圧症病態にフレイルが与える影響についてこれまで検討された報告はない。我々は当院で確定診断された104名の肺高血圧症例について、診断時の栄養状態がその後の予後関連イベント(肺高血圧症増悪による入院、治療追加、全死亡)に与える影響を Geriatric Nutritional Risk Index(GNRI)を用いて後ろ向きに検討、低栄養症例が有意に肺高血圧症の予後関連イベントの発生率が高いことを報告した(Kubota K, et al. Circ Rep 2020)。低栄養以外にも、オーラルフレイル(口腔機能低下)の初期段階とされる歯周病は、炎症サイトカインを産生し糖尿病や動脈硬化疾患の病態形成に影響を及ぼすことが報告されているが、肺高血圧症の病態機序にも炎症サイトカインが関与しているとの報告がある(Humbert M, et al, Am J Respir Crit Care Med 1995)。また、細胞核内にあるクロマチン構造を形成するタンパク質であるヒストンは、菌血症下で白血球の崩壊からクロマチンが血液中に逸脱し、Neutrophil extracellular trapping system (NETs) を形成、易血栓傾向となることで肺動脈内に血栓を形成し右心負荷をきたすことが動物実験レベルで報告されており(Nakahara M, et al, PLoS One 2013)、歯周病に伴う菌血症が肺動脈血栓塞栓症の要因となり、肺高血圧症に進展する可能性が考えられる。これらのことから、我々はフレイルサイクルには肺高血圧症の病態機序に影響を及ぼす因子が存在し、フレイルサイクルへの介入が肺高血圧症の予後改善につながるという仮説をたて立証することとした。

2. 研究の目的

本研究は肺高血圧症例のフレイルを多角的に評価し、肺高血圧症の予後に与える影響と作用機序を解明すること、そしてフレイルサイクルへの介入が肺高血圧症の病態を改善させるか検討することを目的とした。

3. 研究の方法

肺高血圧症とフレイルとの関連性を明らかにするための観察研究、肺高血圧症における歯周病とフレイルサイクルとの関連について歯周病菌を検討する前向き研究、栄養補充による肺高血圧症の右心機能への影響を検討する前向き研究と3つの側面から研究を実施した。

1) 肺高血圧症とフレイルとの関連性を明らかにするための観察研究

当院で肺高血圧症と新規診断された症例において、通常診療で得られる身体機能検査、血液検査、心エコーや右心カテーテル検査データの他に栄養評価、オーラルフレイル評価を行い、肺高血圧症の治療経過と比較し、予後関連イベント発生について関連する項目について統計解析を行った。

2) 肺高血圧症と歯周病の関連について歯周病菌を検討する前向き研究

フレイルサイクルに間接的に作用する因子として歯周病に着目し、オーラルフレイル評価の際に歯垢を採取、歯周病菌の DNA からデザインしたプライマーを用いて PCR 検査を実施し歯周病病原菌を特定。同様にカテーテル検査時に肺動脈から血液を採取し血清を分離後、PCR 検査を実施し歯周病による菌血症を証明する。また歯周病に関連して炎症サイトカインや血清のヒストン濃度、ミトコンドリア機能を反映するカルニチンの血中濃度測を定し、得られたデータと肺高血圧症の血行動態や心エコーでの右心機能評価項目との関連性を解析した。

3) 栄養補充による肺高血圧症の右心機能に与える影響を評価する前向き研究

現在当院に通院している病状の安定した肺高血圧症 30 例を栄養補充介入群と非介入群にわけ、介入群には外来で定期的な栄養指導を実施し、フレイルに関連するタンパク質、分子鎖アミノ酸、カルシウム、ビタミン D の積極的な摂取を促す。半年後と 1 年後に心エコーによる右心機能評価で 2 群間の比較を行ない、栄養補充に伴う肺高血圧症の右心機能への影響を解析した。

4 . 研究成果

研究 1)については肺高血圧症とフレイルの関連性を確認する研究解析結果から、フレイルが進行した高齢症例では自覚症状出現から診断まで時間を要する傾向があり、右心機能低下と有意な関連性を認めることが判明し、学会発表や論文報告を行った。

研究 2)については、現在特定の歯周病菌との関連や病態に影響する因子について追加検査を実施しており、結果を解析中である。

研究 3)については COVID-19 感染拡大時に重なったこともあり、目標としていた症例数を期間内集積することができず進捗が遅れている状況であるが、今後もデータ集積、解析検討を継続していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kubota Kayoko, Miyanaga Sunao, Akao Mitsumasa, Mitsuyoshi Kokoro, Iwatani Noriko, Higo Kenjuro, Ohishi Mitsur	4. 巻 83
2. 論文標題 Association of delayed diagnosis of pulmonary arterial hypertension with its prognosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 365 ~ 370
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2023.08.004	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 赤尾光優、光吉こころ、宮永直、窪田佳代子、大石充
2. 発表標題 Association of delayed pulmonary arterial hypertension diagnosis with prognostic predictors
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤尾光優、光吉こころ、宮永直、窪田佳代子、大石充
2. 発表標題 Association of delayed pulmonary arterial hypertension diagnosis with prognostic predictors
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
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
研究分担者	池田 義之 (Ikeda Yoshiyuki) (00573023)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授 (17701)	

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
研究分担者	大石 充 (Oishi Mitsuru) (50335345)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	

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