

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16078

研究課題名（和文）肺高血圧症を標的とした左室駆出率の保たれた心不全の多角的・包括的病態解明

研究課題名（英文）Exercise Stress Pathophysiology-Based Phenotyping of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

研究代表者

小保方 優（Obokata, Masaru）

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10746770

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：運動負荷心エコー検査を実施した265例のHFpEF患者を対象にクラスター解析を適応した。クラスター解析は10個の臨床指標と11個の運動負荷指標を使い、K-prototype法によって実施した。HFpEF患者を3つのフェノタイプに分類できた。フェノタイプ1は両心室の収縮性・心拍出予備能が保持されていた。フェノタイプ2は心房細動が高頻度で、運動中に肺動脈圧、右房圧が上昇し、右室-肺動脈カップリングの異常を呈した。フェノタイプ3は体格が小さく、心室と血管の硬さが運動によって悪化し、運動耐容能が低下していた。フェノタイプ2と3はフェノタイプ1に比べて生命予後が不良であることも明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HFpEFにおける臨床の最大の問題点は生命予後を改善させる治療法が限られていることであり、HFpEFの病態が非常に多様性があることがこの主因と考えられている。現在、様々な方法によってHFpEF患者を病態が似たフェノタイプに分けて個別化治療する戦略がとられているが、HFpEFは運動によって異常が顕在化する特徴があり、運動中の特徴を使ってフェノタイプすることがさらに重要である。本研究はHFpEF患者に運動負荷をさせてその特徴によってフェノタイプをした初めての研究である。今回明らかとなった3つのフェノタイプそれぞれに特異的な治療法が明らかになれば、最適な個別化治療を提供できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Cluster analysis was applied to 265 patients with HFpEF who underwent exercise stress echocardiography. Cluster analysis was performed by the K-prototype method using 10 clinical indices and 11 exercise stress indices, allowing classification of HFpEF patients into three phenotypes. Phenotype 1 had preserved contractility and cardiac output reserve in both ventricles. Phenotype 2 had a high frequency of atrial fibrillation, increased pulmonary artery and right atrial pressures during exercise, and abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling. Phenotype 3 was the smallest body size and had ventricular and vascular stiffening exacerbated by exercise, and had reduced exercise tolerance. Phenotypes 2 and 3 were also found to have a poorer prognosis than phenotype 1.

研究分野：臨床心不全

キーワード：左室駆出率の保たれた心不全 フェノタイプング 運動負荷試験

## 1. 研究開始当初の背景

左室駆出率の保たれた心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) の80%以上に肺高血圧症 (Pulmonary hypertension: PH) が合併しており、労作時呼吸困難、運動耐容能の低下、右室不全、生命予後の低下と強く関連している (Obokata M, et al. Eur Heart J. 2019;40:689-697). PHはその成因から前毛細管性肺高血圧 (pre-capillary PH) と後毛細管性肺高血圧 (post-capillary PH) の2つに大別される。後毛細管性肺高血圧は左心系疾患に伴う左房圧の上昇が肺動脈へ受動的に伝播することで生じる肺高血圧症であり、HFpEF患者のPHは基本的にこれに分類される (ニース分類 第2群)。一方で、肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary arterial hypertension: PAH) に代表される前毛細管性肺高血圧はエンドセリンなどの神経体液因子の活性化によって肺動脈のリモデリングとそれに続く肺血管抵抗の上昇によって起こる肺高血圧症である。前毛細管性肺高血圧はその機序によってさらに4群のサブグループに分類される (第1, 3~5群)。このようにPHを詳細に分類する意義は、生命予後を改善させる治療法が確立しているサブグループがあるからである。特に、第1群に分類されるPAH患者では肺血管拡張薬の有効性のエビデンスが多く示されている (Galiè N, et al. Eur Heart J. 2016)。一方、HFpEF患者のPHに対する肺血管拡張薬の効果に関しては一定の見解が得られていない。小規模なランダム化比較試験では、肺血管拡張薬であるホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬のシルデナフィルがHFpEF患者の肺動脈圧を低下させ、運動耐容能を改善させたことが報告された (Guazzi M, et al. Circ Heart Fail. 2011)。しかし、この研究以後はPDE5阻害薬をはじめとした肺血管拡張薬の有効性は示されておらず、HFpEF患者のPH治療は循環器診療の大きな unmet needs のひとつである。

前述したように、HFpEFをはじめとする左心由来のPHは、基本的には左房圧の受動的伝播によって生じると考えられていたが、PHが長期的に持続するとPAH患者に見られるような肺動脈のリモデリングを起こすことが分かっている (combined pre-and post-capillary PH: Cpc-PH)。これらの患者ではPAH患者のようにエンドセリンをはじめとするPHに関連した神経体液性因子が賦活化している (Obokata M, et al. Eur Heart J. 2019;40:3707-3717)。さらに、Cpc-PHとPAH患者の肺サンプルの遺伝子解析を実施した研究では、細胞外マトリックスや基底膜に関連した遺伝子において両者の間で共通の一塩基多型 (SNP) が報告されている (Assad TR, et al. JACC. 2016)。

現在、HFpEF患者全体を病態が類似したサブグループに分けて、個別治療を実施していきこうとする戦略 (フェノタイピング) がとられている。PHはこの重要なサブグループの一つとして認識されているがいまだに治療法が確立しておらず、HFpEFのPHをさらに細分化できればPAHのように肺血管拡張薬が有効なフェノタイプが同定できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

これらの背景から、PHを合併したHFpEF患者の中には生物学的にPAHと類似したフェノタイプが存在し、図1に示すように多面的かつ包括的にHFpEF患者のPHを評価することでこのPAH類似フェノタイプを同定できると仮説をした。本研究の目的はHFpEF患者とPAH患者の臨床指標、バイオマーカー、イメージング、運動時の血行動態を多角的・包括的に評価し、クラスター分析によってPAH患者と類似したHFpEF患者のサブグループを同定することとした。

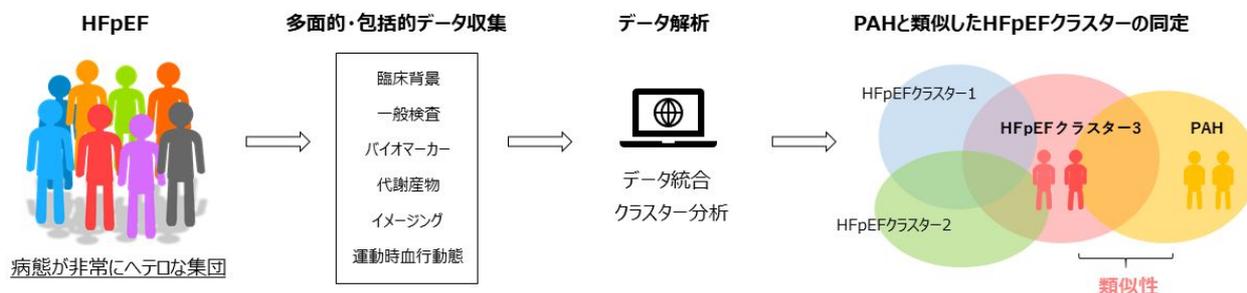


図1: 今回の研究の概要図

### 3. 研究の方法

本研究は前向き観察研究である。HFpEF もしくは PAH 疑い患者を対象に臨床背景、バイオマーカーとプロテオミクス解析のための血液採取、心エコー図検査、運動負荷心エコー、エルゴメーター運動負荷右心カテーテル検査を前向きに実施した。それらの指標を統合し HFpEF 患者をクラスター分類し、PAH 患者と類似のフェノタイプを同定することを目的とした。

研究対象：

本研究では、HFpEF もしくは PAH が疑われて、確定診断目的に運動負荷右心カテーテル検査を予定した症例を対象とした。すべての患者で運動負荷心エコーも実施した。除外基準は中等度以上の弁膜症、高度な冠動脈疾患、非代償性心不全で、さらにニース分類の第 3-5 群と明らかにわかる症例も除外した。3 年間で 150 例を実施可能症例数として設定した。

検査項目：

- (1) 問診、身体所見、一般血液検査、心電図、胸部レントゲン、呼吸機能検査
- (2) バイオマーカー (肺高血圧症に関連したバイオマーカーを ELISA で測定: Endothelin-1, Adrenomedullin, Apelin, NT-proBNP)
- (3) 心エコー図検査 (推定肺動脈圧、右心系指標を主に取得: eRVSP, TAPSE, RV s' など)
- (4) 運動負荷心エコー図検査 (運動時の左心、右心機能)
- (5) 胸部 CT\* (肺血管リモデリングの程度を肺野面積あたりの肺血管断面積比として算出) \*胸部 CT は被爆の問題があるため本研究単独のためには実施せず、診療上の目的で実施した症例に限り画像を使用した。
- (6) 運動負荷右心カテーテル検査 (安静時ならびに運動時の血行動態)

統計解析および HFpEF のクラスター解析：

HFpEF 患者において、上記(1-6)の情報をもとに機械学習による階層クラスター分析によっていくつかの集団(フェノタイプ)に分類した。最適な集団の数についてはベイズ情報量基準によって決定した。分類された集団ごとに患者背景を評価し、PAH 患者に最も類似したフェノタイプを同定した。

### 4. 研究成果

3 年で 150 例の患者の組み入れを予定したが、結果的に 93 例の患者を組み入れた。疾患の内訳として、HFpEF 患者が 58 例、PAH 患者が 6 例、非心不全・非 PAH の患者が 23 例、他疾患のための除外例が 6 例となった (収縮性心膜炎 2 例、重症僧帽弁閉鎖不全症が 2 例、その他 2 名)。患者情報、安静時心エコー所見、安静時、運動負荷時の血行動態指標、Adrenomedullin, Apelin を含めた ELISA によるバイオマーカーによって HFpEF 患者のクラスター解析を実施したが、非 HFpEF 患者、非 PAH 患者、除外症例が多くなりモデルの構築が困難であった。このため、運動負荷右心カテーテル検査だけでなく、運動負荷心エコー検査を実施した 265 例の HFpEF 患者を対象を拡充してクラスター解析を適応し、HFpEF 患者のフェノタイプングを目的に研究を実施した (図 2)。

クラスター解析は、年齢、性別、BMI、高血圧、糖尿病、心房細動、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、左房容積係数、左室心筋重量係数、左室拡張末期容積、左室駆出率、運動中の収縮期僧帽弁輪移動速度、運動中の E 波、運動中拡張早期僧帽弁輪移動速度、心拍出予備能、心拍応答、三尖弁移動速度、三尖弁逆流速度、推定右房圧、超音波 B ラインを使い、K-prototype 法によって実施した。結果的に、クラスター解析によって HFpEF 患者を 3 つのフェノタイプに分類することができた。フェノタイプ 1 (Phenotype 1) は両心室の収縮性が保持され、心拍出予備能も保持されている HFpEF で、フェノタイプ 2 (Phenotype 2) は心房細動が高頻度で、運動中に肺動脈圧、右房圧が上昇し、右室-肺動脈カップリングが異常になる HFpEF、フェノタイプ 3 (Phenotype 3) は体格が最も小さく、心室と血管の硬さが運動によって悪化し、拡張予備能が悪く、運動耐容能が低下した HFpEF であった (図 3、4)。中央値で 323 日の観察期間の間に 27 件の複合エンドポイントが発生した (全死亡 11 例、心不全増悪 16 例)。Kaplan-Meier 曲線ではフェノタイプ 2 と 3 はフェノタイプ 1 に比べて生命予後が不良であり、約 3 倍のリスクを呈した (図 5)。

この研究結果から、HFpEF の 3 つのフェノタイプが明らかになった。3 つのフェノタイプはそれぞれ特徴的な臨床背景、安静時、負荷時の心血管反応を示し、運動耐容能と生命予後も異なっていた。HFpEF は古典的には左室拡張障害が原因と考えられてきたが、左室収縮不全、左房機能障害、右室不全、肺高血圧さらには骨格筋の異常といった多様な全身の異常によって引き起こされることが明らかになっている (Obokata M, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:245-257.)。この多様な異常が HFpEF の病態を複雑

にし、左室駆出率の低下した心不全の予後を改善させる心不全の標準薬の効果が乏しい要因と考えられている。今回の結果は運動負荷心エコーによって、病態が多様な HFpEF を分類（フェノタイプング）し、個別化治療に結び付けられる可能性を示唆する。

本研究は Journal of the American Society of Echocardiography (Impact factor: 6.5) にアクセプトになり、5月17日時点で In press となった ([https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(24\)00225-6/abstract](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(24)00225-6/abstract))。また、本研究計画のサブ解析として別に示す研究を発表した。

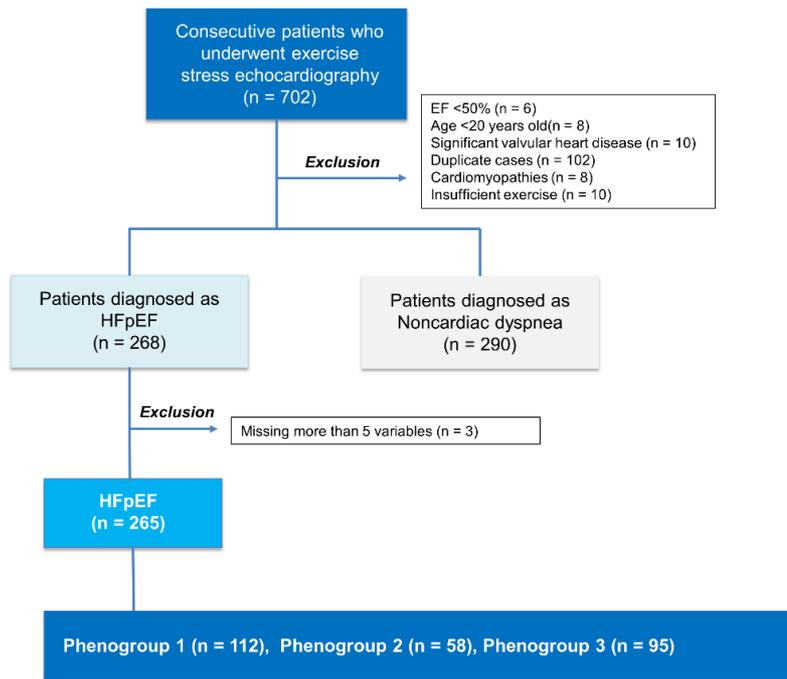


図 2: 265 例の HFpEF 患者の選択までの流れ

研究期間中に運動負荷心エコー検査を実施した中で HFpEF と診断された患者の中で 265 例が今回の解析対象となった。

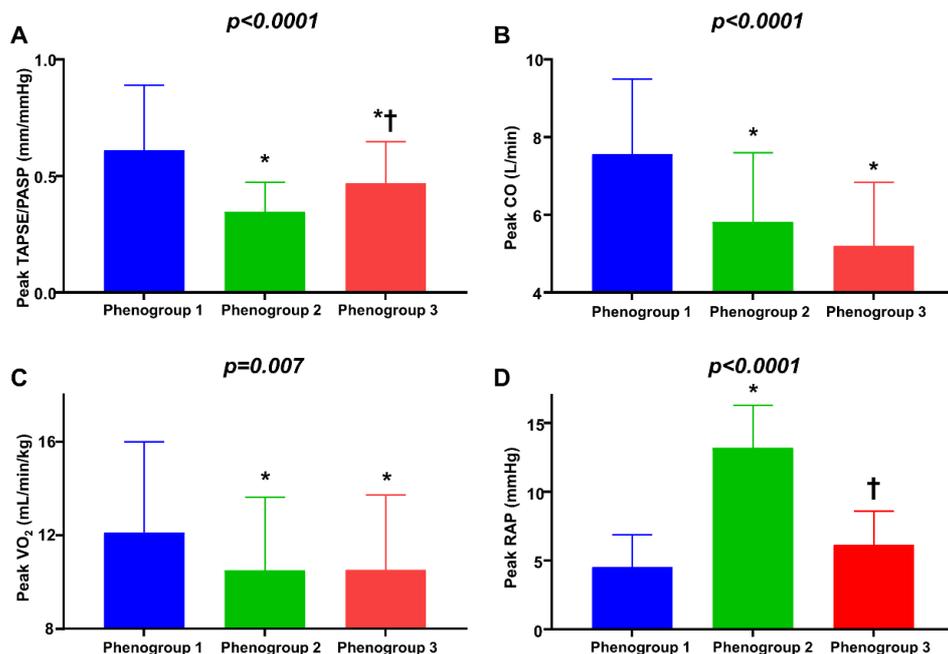


図 3: フェノタイプごとの心血管機能の比較

フェノグループ 2 は右室-肺動脈カップリングの指標である TAPSE/PASP が最も悪かった。フェノグループ 2 と 3 はフェノグループ 1 に比べて運動負荷時の心拍出量 (CO) と運動耐容能 (peak VO<sub>2</sub>) が低値であった。フェノグループ 2 は運動中の右房圧が最も高値であった。

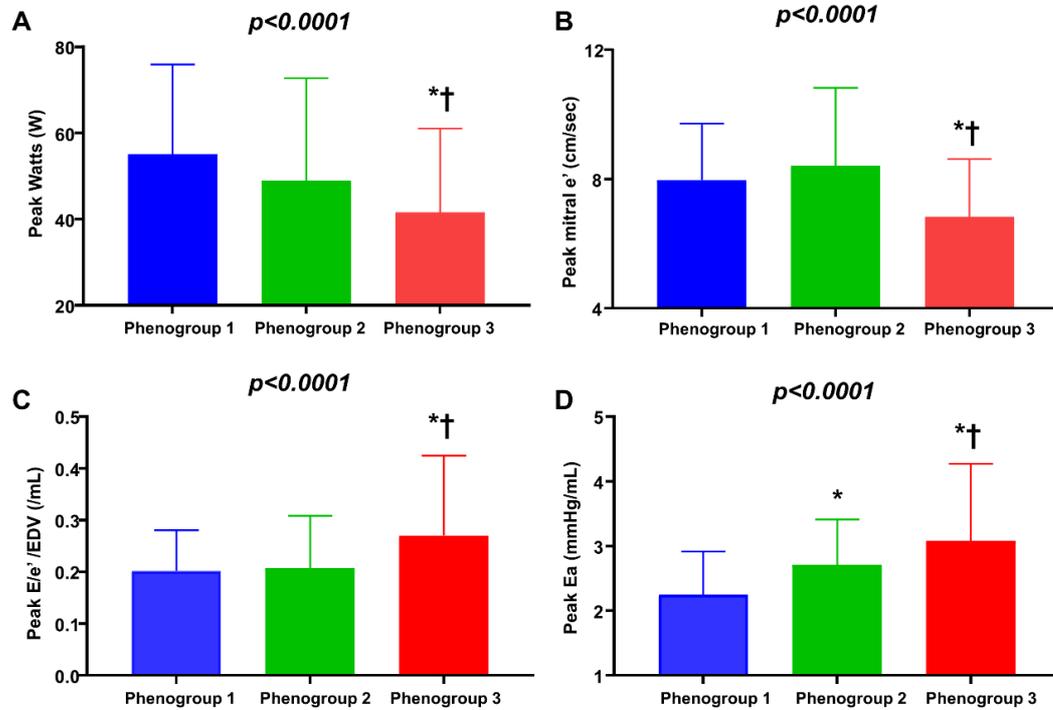


図4: フェノタイプごとの心血管機能の比較

フェノグループ3は他の2群と比較して、運動強度 (peak watts) が最も低く、左室弛緩 (mitral e') が低値で、左室の硬さ (E/e' / EDV) と血管の硬さ (Ea) が最も高値であった。

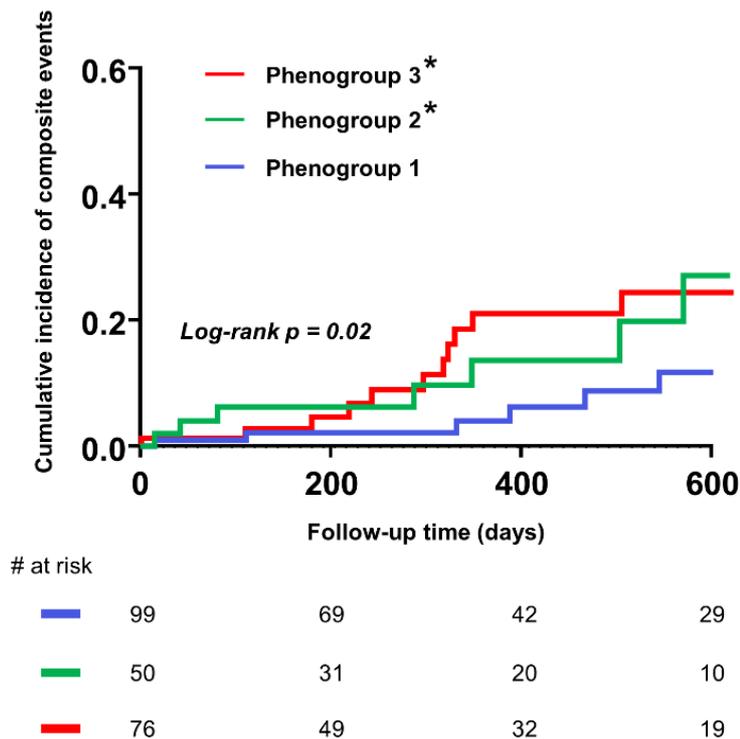


図5: 生存曲線の比較

フェノタイプ2と3はフェノタイプ1に比べて生命予後が不良であり、約3倍のリスクを呈した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Harada Tomonari, Kagami Kazuki, Shina Takayuki, Sorimachi Hidemi, Yuasa Naoki, Saito Yuki, Naito Ayami, Yoshida Kuniko, Kato Toshimitsu, Wada Naoki, Ishii Hideki, Obokata Masaru	4. 巻 25
2. 論文標題 Diagnostic value of reduced left atrial compliance during ergometry exercise in heart failure with preserved ejection fraction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Heart Failure	6. 最初と最後の頁 1293 ~ 1303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejhf.2862	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 Harada Tomonari, Obokata Masaru, Kagami Kazuki, Sorimachi Hidemi, Kato Toshimitsu, Takama Noriaki, Wada Naoki, Ishii Hideki	4. 巻 16
2. 論文標題 Utility of E/e <sup>-</sup> Ratio During Low-Level Exercise to Diagnose Heart Failure With Preserved Ejection Fraction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 145 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2022.10.024	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 Saito Yuki, Obokata Masaru, Harada Tomonari, Kagami Kazuki, Murata Makoto, Sorimachi Hidemi, Kato Toshimitsu, Wada Naoki, Okumura Yasuo, Ishii Hideki	4. 巻 13
2. 論文標題 Diagnostic value of expired gas analysis in heart failure with preserved ejection fraction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-31381-6	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 Saito Yuki, Obokata Masaru, Harada Tomonari, Kagami Kazuki, Wada Naoki, Okumura Yasuo, Ishii Hideki	4. 巻 30
2. 論文標題 Prognostic benefit of early diagnosis with exercise stress testing in heart failure with preserved ejection fraction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 902 ~ 911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurjpc/zwad127	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 Naito Ayami, Obokata Masaru, Kagami Kazuki, Harada Tomonari, Sorimachi Hidemi, Yuasa Naoki, Saito Yuki, Kato Toshimitsu, Wada Naoki, Adachi Takeshi, Ishii Hideki	4. 巻 48
2. 論文標題 Contributions of anemia to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction?An exercise stress echocardiographic study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 101255 ~ 101255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2023.101255	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 椎名貴行, 原田智成, 反町秀美, 加藤寿光, 石井秀樹, 小保方優
2. 発表標題 運動時左房ストレインのHFpEF診断における有用性
3. 学会等名 日本心エコー図学会第33回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田智成, 小保方優, 反町秀美, 加藤寿光, 石井秀樹
2. 発表標題 HFpEF診断のための運動負荷心エコー図検査における低運動負荷時E/e'の有用性
3. 学会等名 日本心エコー図学会第33回学術集会
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

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