

## 心不全の進展過程を解明

—ポンプ機能が保たれた心不全の病態に関する新知見—

### 【研究のポイント】

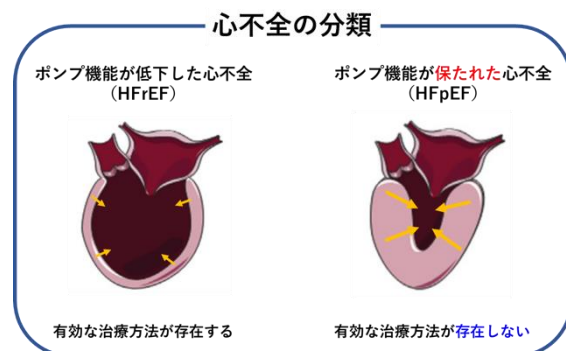
- ポンプ機能が保たれた心不全（HFpEF）が世界中で急増している。
- HFpEF 患者の心臓では、筋肉が厚くなる心肥大と内腔が大きくなる心拡大の状態がしばしば見られるが、こうした状態が心不全の進展と共に変化するか否か、その変化が患者の生命予後や生活の質に影響するのかは不明であった。
- HFpEF 患者における心肥大と心拡大の医学的な意義を世界で初めて明らかにした。

### 【研究概要】

近年、ポンプ機能が保たれた心不全（HFpEF）の増加が世界中で問題となっています。しかし、HFpEF の病態は未だ十分には解明されておらず、寿命と生活の質にどのように影響するのかは明らかではありませんでした。

東北大学大学院医学系研究科の下川宏明客員教授らの研究グループは、東北大学の第二次東北慢性心不全登録研究<sup>注1</sup>に登録された HFpEF 患者では、①心肥大と心拡大は時間経過とともに進行や退行を認めること、②心肥大と心拡大の存在が死亡と心不全入院の増加に関連すること、③心肥大と心拡大の進行や改善はそれぞれ心血管死亡<sup>注2</sup>と心不全入院の増加や減少と密接に関連すること、を明らかにしました。本研究結果は、HFpEF 患者における心肥大と心拡大の医学的な意義を世界で初めて明らかにしたもので、今後、新たな治療方法の開発につながることを期待されます。

本研究結果は2020年6月27日（英国時間、日本時間6月28日）に、欧州心臓病学会の学会誌である *European Journal of Heart Failure* 誌にオンライン掲載されました。



## 【詳細な内容】

心不全は、心臓の機能が低下することによって全身に十分な血液・酸素を供給できずに、呼吸困難・倦怠感・浮腫などの症状が出現する疾患で、その生命予後は著しく不良です。従来、心不全はポンプ機能が低下した状態と考えられてきましたが、近年、人口の高齢化を背景に、ポンプ機能が保たれた心不全（HFpEF）の患者数が世界中で急増しています（図 1）。しかし、HFpEF の病態に関しては不明な点が多く、未だ有効な治療方法が確立されていないのが現状です。

最近の研究から、HFpEF では、心臓の筋肉が厚くなる心肥大と心臓の内腔が大きくなる心拡大がその病態に関与し、またこうした心肥大と心拡大が様々な程度で共存することが明らかとなりましたが、果たしてこうした心肥大と心拡大の状態や、その経時的な変化が HFpEF 患者の寿命や生活の質に関連するかどうかは不明でした。

本研究では、東北大学大学院医学系研究科・循環器 EBM 開発学寄附講座の下川宏明（しもかわ ひろあき）客員教授、同研究科・循環器内科学分野の坂田泰彦（さかた やすひこ）准教授、後岡広太郎（のちおか こうたろう）特任准教授、山中信介（やまなか しんすけ）医師らの研究グループが、東北大学が行う第二次東北慢性心不全登録研究（CHART-2 研究）のデータベースを用いて、2,698 人の HFpEF 患者（平均年齢：69 歳、女性：32%）を対象として検討を行いました。心臓超音波検査により心肥大と心拡大の有無の評価を行い、HFpEF 患者を 3 群 [G1：心肥大なし／心拡大なし（989 人）、G2：心肥大あり／心拡大なし（1,448 人）、G3：心肥大あり／心拡大あり（261 人）] に分類し、心肥大と心拡大が心血管死亡や心不全入院の発生率に及ぼす影響について解析を行いました。その結果、研究開始時に認めた心肥大と心拡大はいずれもその後の心血管死亡や心不全入院の増加と関連し、両者を合併した G3 の患者においてその頻度が最も高いことが明らかとなりました（図 2）。また、心肥大と心拡大の程度は多くの患者で変化しましたが、研究開始からの 1 年間で心肥大が進行して G1 から G2 へ移行した群や、心拡大が進行して G2 から G3 へ移行した群では、その後の心血管死亡や心不全入院の頻度が増加した一方で、心肥大が退行して G2 から G1 へ移行した群や、心拡大が退行して G3 から G2 へ移行した群では、その後の心血管死亡や心不全入院の頻度が減少しました（図 3）。以上の結果から、HFpEF 患者において、心肥大と心拡大の進行は生命予後の悪化に関連する一方で、その改善は生命予後の改善に関連することが明らかとなりました。

**結論:**本研究は、HFpEF 患者において心肥大と心拡大の存在がその後の心血管死亡や心不全入院などの心血管事故に関連すること、さらに、心肥大と心拡大の時間的な移り変わり、すなわち心肥大と心拡大の進行や改善が、各々、心血管事故の増加や減少に密接に関連することを世界に先駆けて明らかにした重要な報告であり、未だ有効な治療方法が確立されていない HFpEF 患者における治療方法の開発に繋がることが期待されます。

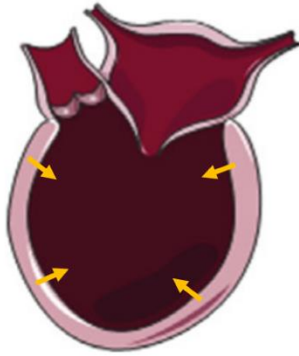
**支援:**本研究は厚生労働省科研費および循環器 EBM 開発学寄附講座寄附金の支援を受けて行われました。

## 【用語説明】

- 注1. CHART-2 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2) 研究：東北大学循環器内科が実施中の心不全患者の予後に関する多施設前向き観察研究。2006年から2010年まで、のべ10,219人の患者登録を行い、現在も追跡調査を継続中の国内最大の慢性心不全の疫学研究である。
- 注2. 心血管死亡：心臓や血管に起こった疾患が原因で死亡すること。具体的には、心不全の悪化による死亡、不整脈による突然死、急性心筋梗塞による死亡、脳卒中（脳梗塞・脳出血）による死亡などのこと。

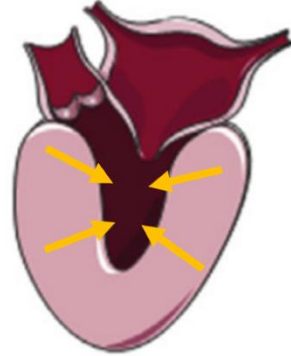
## 心不全の分類

ポンプ機能が低下した心不全  
(HFrEF)



有効な治療方法が存在する

ポンプ機能が**保たれた**心不全  
(HFpEF)



有効な治療方法が**存在しない**

図 1. 心不全の分類

従来、心不全はポンプ機能（＝左室駆出率）が低下した状態と考えられてきたが、近年、ポンプ機能が低下していない、すなわちポンプ機能が保たれた心不全（HFpEF）<sup>注3</sup>の存在が注目されている。しかし、ポンプ機能が低下した心不全（HFrEF）<sup>注4</sup>と異なり、未だ有効な治療方法が確立しておらず、治療方法の開発が急務となっている。

<sup>注3</sup> HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction

<sup>注4</sup> HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction

## (%) 心血管死亡と心不全入院の頻度

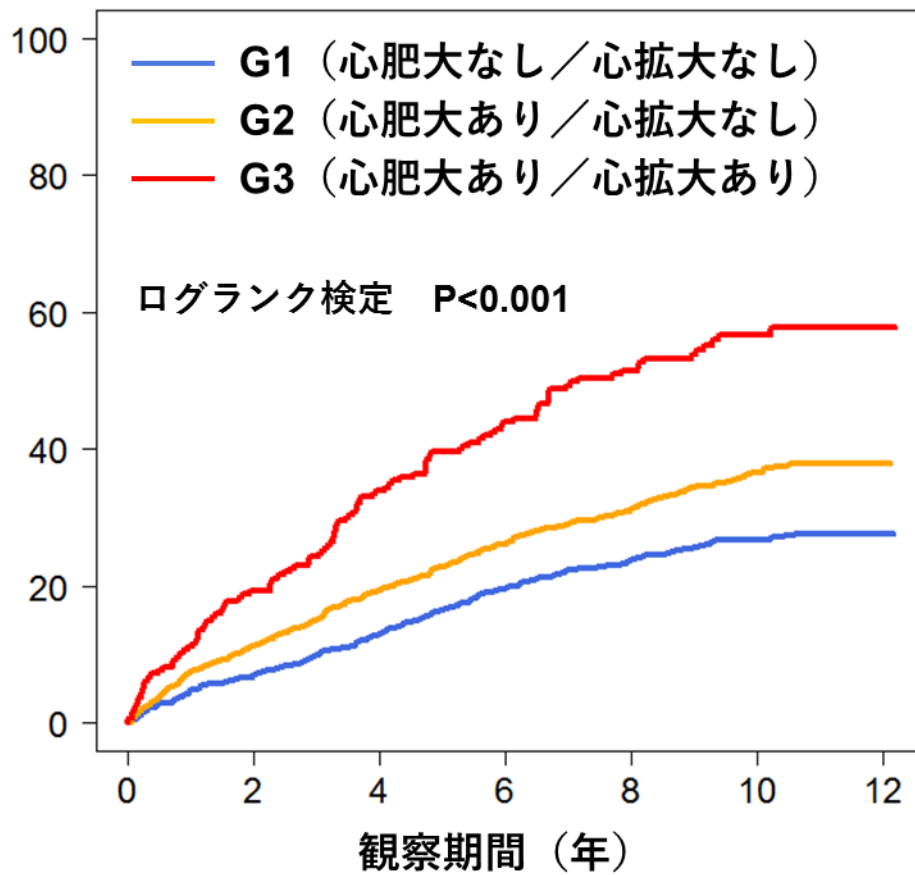
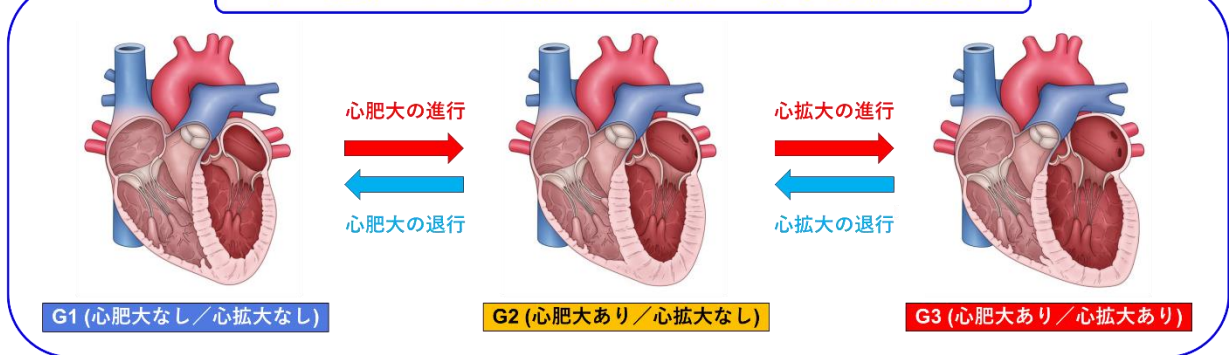


図 2. HFpEF 患者における心肥大と心拡大が心血管死亡と心不全による入院の頻度に及ぼす影響

心肥大と心拡大はいずれも心血管死亡と心不全による入院の頻度の増加と関連し、両者を合併した群 (G3: 心肥大あり／心拡大あり) においてその頻度が最も高いことが明らかとなった。

### HFpEF患者における心肥大と心拡大の時間的な移り変わり



### 1年後以降の心血管死亡と心不全入院の頻度

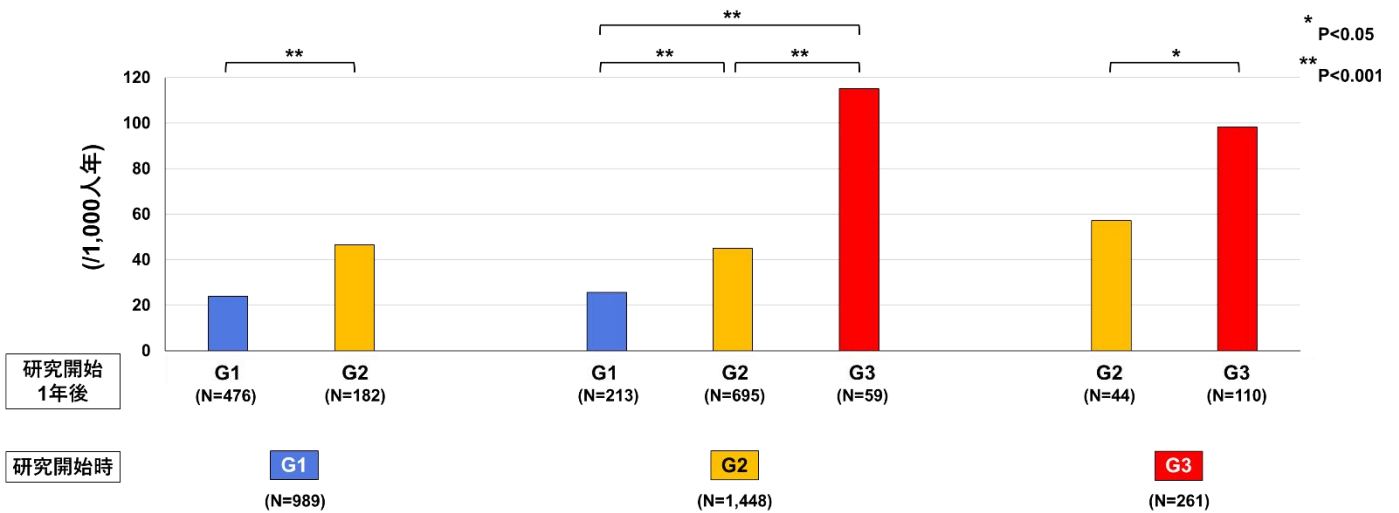


図 3. HFpEF 患者における心肥大と心拡大の経時的変化とその心血管死亡と心不全入院の頻度に及ぼす影響

研究開始からの1年間で心肥大が進行してG1からG2へ移行した群（青色⇒黄色）では、G1に留まった群（青色⇒青色）に比して、1年後以降の心血管死亡と心不全による入院の頻度が増加した（下段左）。同様に、心拡大が進行してG2からG3へ移行した群（黄色⇒赤色）では、G2に留まった群（黄色⇒黄色）に比して、その頻度が増加した（下段中央）。一方で、心肥大が改善してG2からG1へ移行した群（黄色⇒青色）では、G2に留まった群（黄色⇒黄色）に比して、その頻度が減少した（下段中央）。同様に、心拡大が退行してG3からG2へ移行した群（赤色⇒黄色）では、G3に留まった群（赤色⇒赤色）に比して、その頻度が減少した（下段右）。

## 【論文題目】

**Title:** Prognostic impacts of dynamic cardiac structural changes in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction.

**Authors:** Shinsuke Yamanaka, Yasuhiko Sakata, Kotaro Nochioka, Masanobu Miura, Shintaro Kasahara, Masayuki Sato, Hajime Aoyanagi, Takahide Fujihashi, Hideka Hayashi, Takashi Shioto, Koichiro Sugimura, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa.

タイトル：左室駆出率が保たれた心不全患者における左室構造変化と長期予後

著者名：山中信介、坂田泰彦、後岡広太郎、三浦正暢、笠原信太郎、佐藤雅之、青柳 肇、藤橋敬英、林 秀華、白戸 崇、杉村宏一郎、高橋 潤、宮田 敏、下川宏明

雑誌名：European Journal of Heart Failure. 2020. (in press)

DOI:10.1002/ejhf.1945.

### 【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・循環器 EBM 開発学寄附講座

客員教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

(現職：国際医療福祉大学 副大学院長)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp