

## 急性心不全におけるガイドラインベースの治療実施状況と予後因子規定に関する国際共同多施設レジストリ研究

研究分担者： 榊原記念病院 副院長 吉川 勉

### 研究要旨

慶應義塾大学病院、榊原記念病院、杏林大学病院に入院した急性増悪期心不全(ADHF)患者を前向きに登録した。入院時腎機能及びその変化が臨床転帰に及ぼす影響と急性期血圧・急性期フロセミド静注の使用との関連について検討した。ADHFの予後予測において、入院時eGFRと収縮期血圧(SBP)は密な関連を有することが明らかとなった。eGFR別に異なった至適血圧維持を設定する必要があることが示唆された。ADHF患者においてフロセミド静注は入院中の腎機能悪化および入院中死亡と関連するが、その意義は入院時eGFR値で異なることが明らかとなった。

### A. 研究目的

ADHF患者における入院時腎機能及び入院中の変化に及ぼす諸因子について明らかにする。

### B. 研究方法

慶應義塾大学病院、榊原記念病院、杏林大学病院に入院したADHF患者を前向きに登録した。入院時腎機能及びその変化が臨床転帰に及ぼす影響と急性期血圧・急性期フロセミド静注の使用との関連について検討した。

(倫理面への配慮)

各施設の倫理委員会で本研究に関する審査を受け、承認を得た。臨床疫学倫理指針に基づき、各施設で本研究に関する情報を広く公開し、包括同意

を得た。

### C. 研究結果

入院時eGFR高値群・低値群のいずれも入院時SBP低値が院内予後および退院後予後不良と関連した。多変量解析では両群とも入院時SBPが独立した予後予測因子となったが、Cut off値はeGFR高値群で100mmHg未満、eGFR低値群で120mmHg未満と、eGFR低値群でより高い値であった。

ADHF患者においてフロセミド静注を行った群では、急性期腎機能増悪(WRF)および入院中死亡のいずれもが増加した。多変量ロジスティック回帰ではADHF患者に対するフロセミド静注はWRFの予測因子となったが、院内

予後の予測因子とはならなかった。

入院時 eGFR 高値群および低値群で解析すると、eGFR 高値群で WRF はフロセミド静注群で有意に多かったが、入院中死亡に有意差はなかった。一方 eGFR 低値群では WRF の頻度はフロセミド静注の有無で差はなかったが、入院中死亡はフロセミド静注群で有意に多かった。これは静注変力薬の使用が関連している可能性がある。多変量ロジスティック回帰では eGFR 高値群ではフロセミド静注は WRF の予測因子となったが、eGFR 低値群ではならなかった。いずれの群でもフロセミド静注は院内予後の予測因子とはならなかった。

#### D. 考察

ADHF で血管拡張薬などにより SBP を下げると WRF が増加する。SBP を下げた群での WRF は予後を悪化させなかったが、SBP を下げなかった群での WRF は予後を悪化させた (Jeffrey M, et al: Eur J Heart Fail;13:877-884, 2011)。今回のレジストリーにおける先行研究では WRF は院内死亡の独立した予後予測因子で、eGFR 低値群で WRF は多かった (21.8% vs. 15.9%,  $p=0.03$ )。eGFR 低値群での入院時 SBP 低値は WRF と関連して予後を悪化させている可能性がある。

心不全患者に対するフロセミド投与では特に投与量が増大すると予後が悪化する (Eshaghian et al: Am J Cardiol 97: 1759-1764, 2006)。し

かし ADHF 患者では急性期に体液貯留を来していることが多く、中心静脈圧上昇による腎うっ血を介して腎灌流圧を低下させ、腎機能悪化を来することがある。この腎機能悪化は可逆性である (Inohara T et al; ATTEND Investigators: PLoS One. 8;9:e105596, 2014, 柏原ほか: Heart View 16(9): 906-911, 2012 )。

少数例の心不全患者での検討では、著明な体液貯留を認め有効循環血漿量が保たれていれば、フロセミド投与は腎機能を悪化させなかった (De Vecchis et al: Minerva Cardioangiol. 59: 543-54, 2011)。入院時腎機能障害を有する心不全患者は体液貯留傾向にあると考えられ、静注変力薬を要さないような有効循環血漿量が保たれている状態での適切なフロセミド投与は腎機能悪化および予後悪化を来さないと考えられる。

#### E. 結論

ADHF の予後予測において、入院時 eGFR と SBP は密な関連を有することが明らかとなった。eGFR 別に異なった至適血圧維持を設定する必要があることが示唆された。

ADHF 患者においてフロセミド静注は入院中の腎機能悪化および入院中死亡と関連するが、その意義は入院時 eGFR 値で異なることが明らかとなった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Konishi Y, Sakata K, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network. J Cardiol 2014;63:269-73

Nagatomo Y, Meguro T, Ito H, Koide K, Anzai T, Fukuda K, Ogawa S, Yoshikawa T: Significance of AT<sub>1</sub> Receptor Independent Activation of Mineralocorticoid Receptor in Murine Diabetic Cardiomyopathy. PLOS ONE 2014;9:e93145

Negi S, Sawano M, Kohsaka S, Inohara T, Shiraishi Y, Kohno T, Maekawa Y, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K: Prognostic implication of physical signs of congestion in acute heart failure patients and its association with steady-state biomarker levels. PLOS ONE 2014;9:e96325

Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, Kitabatake A, Horii M: Presence of Autoantibody Directed against  $\alpha_1$ -Adrenergic Receptors is Associated with Amelioration of Cardiac Function in Response to Carvedilol: Japanese Chronic Heart

Failure (J-CHF) Study. J Card Fail (in press)

Asakura M, Yamamoto H, Asai K, Hanatani A, Hirata K, Hirayama A, Kimura K, Kobayashi Y, Momomura S, Nakagawa Y, Nishi Y, Saito Y, Satoh Y, Yamada T, Yamashina A, Yasuda S, Yoshikawa T, Kada A, Uesaka H, Kitakaze M, on behalf of the EARLIER investigators and coordinators: Rationale and design of the double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial on efficacy of early initiation of eplerenone treatment in patients with acute heart failure (EARLIER). Cardiovasc Drugs Ther (online publication)

Inohara T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Sawano M, Yagawa M, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators: Prognostic impact of renal and hepatic dysfunction based on the MELD-XI score in patients with acute heart failure. Int J Cardiol (letter) 2014;176:571-3

Miyazawa K, Yoshikawa T, Takamisawa I, Mahara K, Inoue K, Iguchi N, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Presence of ventricular aneurysm predicts poor clinical outcomes in patients with cardiac

sarcoidosis. Int J Cardiol (letter)  
(in press)

Mizuno A, Kohsaka S, Shiraishi Y,  
Goda A, Yoshikawa T: Seasonal  
changes in systemic volume overload  
are to be considered. Circ J  
(letter) in press

Yoshikawa T: Takotsubo  
cardiomyopathy, a new concept of  
cardiomyopathy: clinical features  
and pathophysiology. Int J Cardiol  
(in press)

吉川 勉: たこつぼ型心筋症 日内会誌  
2014;103(2):309-15

吉川 勉: 未治療心不全患者は 遮断薬  
からですか、ACE 阻害薬からですか。  
それとも同時ですか。 Heart View  
2014;18(12):180-3

吉川 勉: COPD を合併する慢性心不全に  
遮断薬を投与してよいですか。使う  
とすればどの 遮断薬ですか。 COPD  
に対しても 遮断薬は有効ですか。  
Heart View 2014;18(12):184-7

## 2. 学会発表

吉川 勉: 拡張型心筋症に対する免疫  
吸着療法 第 18 回日本心不全学会  
シンポジウム「重症心不全の診断およ  
び治療戦略」 2014 年 10 月 11 日、大  
阪

Shiraishi Y, Dicken B, Kohsaka S,  
Rigby A, Koshy A, Inohara T, Goda A,  
Nagai T, Yoshikawa T, Cleland JGF:  
Differences in guideline-based  
medical therapy of patients with  
heart failure in Japan and Great  
Britain. Euro Heart Failure, May 18,  
2014, Athens

Shiraishi Y, Dicken B, Kohsaka S,  
Rigby A, Rasool R, Inohara T, Goda  
A, Nagai T, Yoshikawa T, Cleland  
JGF: Patient characteristics and  
outcomes in Japanese and British  
patients admitted with heart  
failure; the West Tokyo -  
Kingston-upon-Hull collaboration.  
Euro Heart Failure, May 19, 2014,  
Athens

Dicken B, Shiraishi Y, Kohsaka S,  
Rigby A, Inohara T, Goda A, Nagai T,  
Yoshikawa T, Cleland JGF: Patient  
characteristics and outcomes in  
Japanese and British patients  
admitted with heart failure; West  
Tokyo - Kingston upon Hull  
collaboration. European Society of  
Cardiology Congress 2014, Barcelona,  
Dec 1, 2014

Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H,  
Kitabatake A, Hori M: Autoantibody  
titer directed against  
b1-adrenergic receptors is a  
predictor of reverse remodeling

during carvedilol therapy for chronic heart failure: Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study. American Heart Association Meeting 2014, Chicago, Nov 19, 2014

Takei M, Kohsaka S, Inohara T, Shiraishi Y, Sawano M, Goda A, Yoshikawa T, Fukuda K: Is Plasma Volume Reduction Related to Worsening Renal Function in Heart Failure with/without Preserved Ejection Fraction? 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 22, 2014, Tokyo

Inohara T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Sawano M, Yagawa M, Mahara K, Goda A, Yoshikawa T, Fukuda K: The Prognostic Impact of Hepatic Dysfunction Based on the MELD-XI Scoring System in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 22, 2014, Tokyo

Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Konishi Y, Sakata K, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Poor Clinical Outcomes during Hospitalization in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy with Chronic Kidney Disease: Multi-Center Registry from Tokyo

CCU Network. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 21, 2014, Tokyo

Sakata K, Yoshikawa T, Murakami T, Maekawa Y, Isogai T, Konishi Y, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Echocardiographic Evaluation of Cardiac Dysfunction in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy Results from Tokyo CCU Network Scientific Committee 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 23, 2014, Tokyo

Utanohara Y, Iguchi N, Yoshikawa T, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike K: Evaluation of Left Atrium Wall Motion by Using 5D-Computed Tomography. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 21, 2014, Tokyo

Uesugi Y, Goda A, Inohara T, Shiraishi Y, Yagawa M, Mahara M, Matsushita K, Kohsaka S, Yoshikawa T, Sato T, Yoshino H: Difference in the Impact of Left Atrium Size by Presence/Absence of LV Systolic Dysfunction among Acute Heart Failure Patients. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 21, 2014, Tokyo

Utanochara Y, Iguchi N, Yoshikawa T, Takayama M, memura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Utility of Dual Myocardial SPECT in Hypertrophic Cardiomyopathy Using D-SPECT Comparison with Conventional SPECT Imaging. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 21, 2014, Tokyo

Isogai T, Yoshikawa T, Ueda T, Maekawa Y, Sakata K, Murakami T, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Comparison of Electrocardiographic Findings among Three Ballooning Forms of Takotsubo Cardiomyopathy: A Multi-Center Study of Tokyo CCU Network Scientific Committee. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 23, 2014, Tokyo

Izumi Y, Yagawa M, Mahara K, Tomoike H, Kohsaka S, Inohara T, Goda A, Yoshikawa T: Impaired Renal Function Predicts Adverse Clinical Outcomes in Relation to Abnormal Erythropoiesis in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 23, 2014, Tokyo

田嶋美裕 泉祐樹 矢川真弓子 高見澤格 井口信雄 高山守正 梅村純 住吉徹哉 友池仁暢 吉川勉:心

不全を契機に診断されたアミロイドーシス患者における予後予測因子の検討 第62回日本心臓病学会 2014年9月27日、仙台

牧野潤 白石泰之 香坂俊 合田あゆみ 猪原拓 矢川真弓子 福田恵一 吉川勉:急性非代償性心不全患者の短期予後予測リスクツリー作成の試み 第62回日本心臓病学会 2014年9月27日、仙台

村上力 吉川勉 前川裕一郎 上田哲郎 磯貝俊明 小西裕二 坂田好美 山本剛 長尾健 高山守正:たこつぼ型心筋症における院内心合併症予測因子の検討 第62回日本心臓病学会 2014年9月27日、仙台

泉祐樹 矢川真弓子 馬原啓太郎 友池仁暢 白石泰之 猪原拓 合田あゆみ 香坂俊 吉川勉:急性非代償性心不全における急性期フロセミド静注が腎機能悪化および短期予後に及ぼす影響 第62回日本心臓病学会 2014年9月28日、仙台

Izumi Y, Yagawa M, Mahara K, Tomoike H, Shiraishi Y, Inohara T, Goda A, Kohsaka S, Yoshikawa T: Clinical scenarios on admission predict different clinical outcomes in relation to renal function in patients with acutely decompensated heart failure. 18<sup>th</sup> Japanese Heart Failure Society Meeting, Oct 11,

2014, Osaka

Akita K, Kohno T, Kohsaka S,  
Shiraishi Y, Sawano M, Inohara T,  
Maekawa Y, Sano M, Yoshikawa T,  
Fukuda K: Clinical features and  
outcome in octagenarians  
hospitalized for acute heart  
failure. 18<sup>th</sup> Japanese Heart  
Failure Society Meeting, Oct 10,  
2014, Osaka

**G. 知的財産権の出願・登録状況（予  
定を含む）**

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし