厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

研究分担者 福田恵一（慶應義塾大学医学部・教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による心筋症のレジストリ ならびに 特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録を進めている。

A．研究目的

心筋症の急性期治療中に腎機能が悪化すること（worsening renal failure［WRF］）は少なくなく、WRFの頻度は急性期患者の30～50%に及ぶとされる。一方で、WRFを起こした患者の生命予後に関しては、不良である、良好である、あるいは変わらないと明確なエビデンスがなく依然として議論が続いている。同時に、急性期治療中のWRFの発生は、積極的な除水継続（decongestion）やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤（RASi）の導入など、治療上の重大な決定に影響を及ぼす可能性がある。したがって、WRFを起こした患者で生命予後に影響を受けやすい集団を特定することは、治療方針を決定する上で臨床的に重要である。

本事業下で当研究では、WRFを合併した急性心不全患者のコホートにおいて、表現型の異なるサブグループを同定することを目的とし、教師なしクラスター分析を実施した。さらに、傾向スコアマッチングをさせた非WRF対照群の臨床転帰と比較することにより、各Phenogroupの予後に対するWRFの影響を評価した。

B．研究方法

我々は2006年から2017年までにWest Tokyo Heart Failure Registry（WET-HF、東京近郊6施設にて特発性心筋症を含む心不全患者の連続登録を行っている）に前向きに登録された心不全患者のデータを用いて、心不全入院の急性期にWRFを起こした483人のデータを抽出した。クラスター分析により、表現型の異なる3つのサブグループ（Phenogroup 1～3）を同定した。全死亡と心不全再入院から成る複合エンドポイントの発生率を、傾向スコアマッチングをした非WRF対照群と比較することにより、各表現群の予後に対するWRFの影響を評価した。

（倫理面への配慮）

各施設倫理委員会にて本研究に関する審査は実施されており、その承認を得ている。

C．研究結果

Phenogroup 1（N=122）の患者は、最も若く（69.3±13.7歳）、推定糸球体濾過量（eGFR, 70.0±27.7 mL/min/1.73m²）は比較的保たれており、左心室駆出率（LVEF）は低下していた（41.8±13.7%）。一方、Phenogroup 3（N=122）の患者は、最も高齢（81.7±8.5歳）、eGFRは低下し（33.0±20.9 mL/min/1.73m²）、LVEFは維持されていた（51.7±14.8%）。Phenogroup 2（N=239）の患者の特徴は1と3の中間であった。傾向スコアマッチング解析の結果、Phenogroup 1ではWRFが複合エンドポイントの高い発生率と関連していたが、Phenogroup 2・3ではこの関連は観察されなかった。

D．考察

急性心不全患者において、WRFの予後に対する影響は明確に定義されていない。急性期治療において、積極的かつ効果的に利尿を促す中で起こるWRFは、一時的な見た目のCreatinine値の上昇に過ぎず（逆に効果的な利尿の証拠）、急性尿細管壊死や予後不良とは関係はないとされる。さらに、WRFの一部の症例は、RASi投与などの臨床介入に起因し、こうした心保護薬は結果として長期的には良い臨床転帰と関連することも多い。色々な病因が混在したWRFを分類することで、個々のケースで適切な介入につながる可能性がある。

今回のクラスター解析では、その臨床的特徴により3つのPhenogroupを同定し、Phenogroup 1は若年、LVEF低値、腎機能良好、入院時の血圧高値・頻脈を特徴としていた。こうした結果は、HFrEF患者においてはWRFは予後悪化の一つのサインであることを示唆する新しい仮説を提唱するだろう。

E．結論

クラスター分析により、WRFを起こした急性心不全患者を表現型が異なる3つのサブグループに分類し、それは予後においても層別化されていた。急性心不全とWRFという色々な情報が混在した病態をさらに理解するため、クラスター分析は一つの有用な手法であると考えられる。

F．健康危険情報

なし

G．学会発表

1．論文発表

① Ogawa S, Nagatomo Y, Takei M, et al. Impact of Left Ventricular Chamber Size on Outcome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. **Int Heart**

J 2022;63(1):62-72.

② Yumita Y, Nagatomo Y, Takei M, et al. Personalized Target Heart Rate for Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **J Pers Med** 2022 Jan 5;12(1):50.

③ Yukino M, Nagatomo Y, Goda A, et al. Association of Non-Invasive Positive Pressure Ventilation with Short-Term Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. **J Clin Med** 2021 Oct 29;10(21):5092.

④ Higuchi S, Kohno T, Kohsaka S, et al. Different Impact of Beta-Blockers on Long-Term Mortality in Heart Failure Patients with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **J Clin Med** 2021 Sep 25;10(19):4378.

⑤ Yamazaki Y, Shiraishi Y, Kohsaka S, et al. Temporal trends in tolvaptan use after revision of national heart failure guidelines in Japan. **Sci Rep** 2021 Sep 29;11(1):19360.

⑥ Yagi R, Takei M, Kohsaka S, et al. Phenomapping in patients experiencing worsening renal function during hospitalization for acute heart failure. **ESC Heart Fail** 2021 Dec;8(6):5192-5203.

⑦ Fukuoka R. Kohsaka S, Shiraishi Y, et al. Sudden cardiac death after acute decompensation in heart failure patients: implications of discharge haemoglobin levels. **ESC Heart Fail** 2021 Oct;8(5):3917-3928.

⑧ Miyama H, Shiraishi Y, Kohsaka S, et al. Abnormal Liver Function Tests and Long-Term Outcomes in Patients Discharged after Acute Heart Failure. **J Clin Med** 2021 Apr 16;10(8):1730.

２．学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

① 第 86 回日本循環器学会 Young Investigator Award「Electrocardiography-Based Prediction of Sudden Cardiac Death in Heart Failure Patients: Application of Artificial Intelligence」Yasuyuki Shiraishi 2022 年 3 月 11 日、完全 Web 開催

② 第 86 回日本循環器学会 Futured Research Session「Clinical Significance of Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure Patients with Low Blood Pressure」Keiichi Izumi 2022 年 3 月 12 日、完全 Web 開催

③ 第 86 回日本循環器学会 Moderated Poster「Prevalence and Prognostic Impact of Malnutrition among Heart Failure Patients Eligible for EMPEROR-Preserved Trial」Shinsuke Takeuchi 2022 年 3 月 12 日、完全 Web 開催

H．知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし