

## 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

我々は2018年から2021年までにWest Tokyo Heart Failure Registry 2 (WET-HF2、東京近郊8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た解析、ならびにこの領域に関する提案を実施している。

特に近年、心不全は心血管系因子と非心血管系因子が相互に関わり合い、結果として病態生理が複雑となり、臨床的な判断を困難にしていることが明らかとなっている。しかしながら、現行の心機能障害のみに基づいた分類（表現型）では、心不全の多様な病態を十分に理解することは難しいと考えられる。特に、高齢心不全患者では非心血管系因子の負担が大きくなり、非心血管系因子を個別に評価する既存の先行研究では、これらの負担を十分に捉えられていない可能性がある。

## B. 研究方法

我々は疫学研究の分野で注目されている潜在クラス分析 (Latent Class Analysis [LCA]) を用いて心不全患者の新規分類法の構築を試みた。LCAは確率計算によって類似の特性を持つ特定の集団を分類するために開発された手法である。最近のHFpEF患者を対象にした研究では、LCAは心不全増悪などの有害イベントのリスクが高いHFpEF患者集団を特定するのに有用な可能性が報告されている。

今回の我々の研究では、高齢心不全患者全体を対象に、心血管系以外の要素、特に併存疾患、frailty、栄養状態などに着目したLCAを行うことで、異なる臨床的背景や予後を持つ固有の表現型 (phenotype) を特定することを目的とした。65歳以上の高齢心不全患者1881人において17個の非心臓因子で潜在クラス分析を行い、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リスクを、多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、各表現型の予後に対するリスクを評価した。

(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

HFpEF(LVEF $\geq$ 50%)とnon-HFpEF群に分け、それぞれLCAを実施した。17個の非心血管系因子の中で、LCAに最も影響を与えた因子は貧血の有無であった。HFpEF/non-HFpEFのいずれでも、3つのphenogroupに分類され、また各グループの特性はかなり類似したものであった。Phenogroup 1 (robust群; 45%) の患者は、若年の男性が多く (76.0 $\pm$ 6.8歳)、高BMIかつ高栄養指数、身体的frailtyも軽度であった (clinical frailty scale; 中央値3)。Phenogroup 2 (systemic impairment群; 40%) は、最も高齢 (82.5 $\pm$ 7.3歳) で、併存疾患の数が多く、特に腎機能障害と貧血を呈する割合が高かった。一方で、Phenogroup 3 (cachexia群; 15%) の患者は、年齢は中間で女性が多く (80.4 $\pm$ 8.2歳)、低BMIかつ低栄養指数、身体的なfrailtyも重度であった (clinical frailty scale; 中央値5)。しかしながら、併存疾患の数は各グループの中で最も少なかった。

心不全の薬物治療に関しては、Phenogroup 1で各ガイドライン推奨薬剤の投与割合が高く、 $\beta$ 遮断薬・ACEi/ARB・MRAはそれぞれ86.6%、72.0%、49.2%であった。1年後の各薬剤の投与率をフォローアップしたところ、Phenogroup 1で投与率が最も高いことに変化はなかったが、各グループいずれもその投与割合に変化は認められなかった。

多変量Cox比例ハザードモデルでは、HFpEF/non-HFpEF群のいずれにおいても、Phenogroup 1を対照とした場合、Phenogroup 2と3の全死亡や心不全再入院のイベントの発生リスクは有意に高いことが示された。また、HFpEF/non-HFpEFに関わらず、Phenogroup 2で最も心血管死の割合が高く (non-HFpEF, 62.7%; HFpEF, 51.0%)、次いでPhenogroup 3という関係であった (non-HFpEF, 59.1%; HFpEF, 38.9%)。

## D. 考察

実臨床の現場においては、様々な特徴を持つ高齢心不全患者が存在する。一方で、臨床試験などでは

比較的若年で、併存疾患が少なく、軽症の患者を対照にすることが多く、臨床試験と現場でのギャップが生じている。今回の潜在クラス分析では、Phenogroup 1は高齢者の中でも、比較的若年で、かつ前述した臨床試験にエントリーしている高齢者の特徴に近いものであり、生命予後も3群の中でも最も良好であった。腎機能障害や貧血などの併存疾患、栄養不良、身体的 frailty が高い患者は Phenogroup 2・3に代表される特徴で、こうした患者は生命予後も不良であった。Phenogroup 2や3のような実際の臨床試験の対象範囲外の患者群において、ガイドライン推奨治療の有効性や安全性、また多職種介入や疾病管理の有無の評価が今後重要になると考えられる。こうした結果は、心不全の治療標的やさらなる介入が必要な集団を探索する意味でも重要な示唆を提供するものと考えられる。

#### E. 結論

潜在クラス分析により、高齢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。心臓外因子の関与がますます重要になっている心不全の病態をさらに理解するため、こうした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 特になし。

#### G. 学会発表

##### 1. 論文発表

- ① Nakamaru R, Shiraishi Y, Niimi N, et al. Phenotyping of Elderly Patients With Heart Failure Focused on Noncardiac Conditions: A Latent Class Analysis From a Multicenter Registry of Patients Hospitalized With Heart Failure. **J Am Heart Assoc** 2023;12(3):e027689.
- ② Shiraishi Y, Goto S, Niimi N, et al. Improved prediction of sudden cardiac death in patients with heart failure through digital processing of electrocardiography. **Europace** 2023;25(3):922-930.
- ③ Shiraishi Y, Kohsaka S, Ikemura N, et al. Catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced and preserved ejection fraction: insights from the KiCS-AF multicentre cohort study. **Europace** 2023;25(1):83-91.
- ④ Nakamaru R, Shiraishi Y, Sandhu AT, et al. Cardiovascular vs. non-cardiovascular deaths after heart failure hospitalization in young, older, and very old patients. **ESC Heart Fail** 2023;10(1):673-684.
- ⑤ Miura Y, Higuchi S, Kohno T, et al. Association of Potassium Level at Discharge with Long-Term Mortality in Hospitalized Patients with Heart Failure. **J Clin Med** 2022;11(24):7358.
- ⑥ Izumi K, Kohno T, Goda A, et al. Low blood pressure and guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. **Int J Cardiol** 2023;370:255-262.
- ⑦ Takeuchi S, Kohno T, Goda A, et al. Malnutrition in real-world patients hospitalized for heart failure

with preserved ejection fraction and its potential impact on generalizability of EMPEROR-Preserved trial. **Int J Cardiol** 2023;370:263-270.

- ⑧ Chishiki T, Nagatomo Y, Saji M, et al. Divergent effect of blood glucose dysregulation on long-term clinical outcome in acute decompensated heart failure: A reappraisal in contemporary practice. **Int J Cardiol** 2022;365:91-99.
  - ⑨ Ito M, Maeda D, Matsue Y, et al. Association between class of foundational medication for heart failure and prognosis in heart failure with reduced/mildly reduced ejection fraction. **Sci Rep** 2022;12(1):16611.
  - ⑩ Imaeda S, Shiraishi Y, Kohsaka S, et al. Use of short-acting vs. long-acting loop diuretics after heart failure hospitalization. **ESC Heart Fail** 2022;9(5):2967-2977.
  - ⑪ Kawakubo Y, Shiraishi Y, Kohsaka S, et al. Potential association with malnutrition and allocation of combination medical therapies in hospitalized heart failure patients with reduced ejection fraction. **Sci Rep** 2022;12(1):8318.
  - ⑫ Takeuchi S, Kohno T, Goda A, et al. Multimorbidity, guideline-directed medical therapies, and associated outcomes among hospitalized heart failure patients. **ESC Heart Fail** 2022;9(4):2500-2510.
  - ⑬ Shoji S, Kohsaka S, Shiraishi Y, et al. Conventional medical therapy in heart failure patients eligible for the PARADIGM-HF, DAPA-HF, and SHIFT trials. **Int J Cardiol** 2022;359:76-83.
2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）
- ① 第70回日本心臓病学会「急性非代償性心不全における血糖調節不全と長期予後の関連」知識俊樹 2022年9月23-25日、京都
  - ② 第70回日本心臓病学会「急性心不全入院患者における増悪因子の頻度と院内予後との関連：WET-HF2 Registryからの報告」川久保裕美子 2022年9月23-25日、京都
  - ③ 第70回日本心臓病学会「心不全患者でのアドバンス・ケア・プランニング導入における社会的孤立の重要性」北方博規 2022年9月23-25日、京都
  - ④ 第70回日本心臓病学会「HFrEF/HFmrEF患者における心不全入院中の心不全治療薬の増減と予後との関連」前田大智 2022年9月23-25日、京都
  - ⑤ 第87回日本循環器学会 Oral Presentation 「Precipitating Factors and Short- and Long-term Outcomes of Acute Heart Failure: A Report from WET-HF2 Registry」Yumiko Kawakubo 2022年3月10日、福岡
  - ⑥ 第87回日本循環器学会 Oral Presentation 「Renin-angiotensin Inhibitors for Mild-to-moderate Chronic Kidney Disease Complicated

with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients」 Shinsuke Takeuchi 2022 年 3 月 11 日、福岡

- ⑦ 第 87 回日本循環器学会 Oral Presentation  
「Impact of Barthel Index on Home Discharge and Long-term Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure」 Keiichi Izumi 2022 年 3 月 12 日、福岡
- ⑧ 第 87 回日本循環器学会 Oral Presentation  
「Sex-Related Differences in Long-term Outcome across the Spectrum of Left Ventricular Ejection

Fraction in Patients with Acute Heart Failure」 Akane Kawai 2022 年 3 月 12 日、福岡

- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）
1. 特許取得  
特になし。
  2. 実用新案登録  
特になし。
  3. その他  
特になし。