

高齢者急性心不全の再入院をどう予防するか: 体液モニタリング指標の開発

兵庫医科大学 循環器内科
柏瀬 一路

【背景】

心不全治療ではうっ血の解除(decongestion)が重要であり、退院時のうっ血の残存は、退院後の予後増悪因子と報告されている¹⁾。しかし、高齢者は細胞外液量が減少しており、さらに慢性腎臓病の合併が多く、過剰な除水は、腎機能悪化を来すリスクがある。そのため、有効循環血液量を保ちながら、うっ血を解除することが重要である。

今まで、うっ血や有効循環血液量の明確な指標は存在しなかったが、最近、坂口らがうっ血の指標として、生体インピーダンス法を用いて細胞外液量を測定し、対照群から算出した予測値で除した M/P ratio として定量化する方法を考案し²⁾、さらに、従来、血中アルドステロン活性の指標として開発された Transtubular Potassium Concentration Gradient (TTKG) が、低心拍出の際の動脈系の容量の減少を反映し、有効循環血液量の低下の簡便な指標であることを示し³⁾、これらの退院時のデータが退院後のイベントと関連していた。退院後のイベントは退院後数ヶ月以内に最初のピークがあり、vulnerable phase と呼ばれている。今回は、退院時だけでなく、初回外来受診時のうっ血や有効循環血液量の指標がその後の予後予測に有効かを検証すること、特に、高齢者でのうっ血のモニタリング指標を作成することを目的とした。

【対象・方法】

対象：大阪警察病院にうっ血性心不全で入院した患者で自宅退院し、外来通院可能な症例を対象とする。退院時 Cr \geq 3.0mg/dl は除外とする。

方法：退院時と初回外来受診時に血圧、心拍数、体重、M/P ratio、早朝尿と空腹時採血を採取し、TTKG を算出する(TTKG=(尿中 K/血清 K)/(尿浸透圧/血清浸透圧))。一次エンドポイントは総死亡または心不全入院とし、退院時や初回外来受診時の M/P ratio や TTKG やその変化量との関連性を評価し、さらに 75 才以下、75~85 才、85 才以上の 3 群で検討して、特に高齢者でこれらの指標が退院後のイベント予測に有効かを評価する。

【結果】

2017 年 7 月現在で退院から 180 日以上フォローできている 13 例で中間報告をする。患者背景は図 1 に示すように、平均年齢 76 歳、平均駆出率(EF)は 39%、EF が 50%以上の HFpEF は 4 例

であった。図2に退院時と初回外来受診時のM/P ratioとTTKGの変化を示す。M/P ratioは退院時に比べ初回外来受診時に有意な上昇を認めたのに対し、TTKGは有意な差を認めなかった。退院後の経過観察中にイベントを認めたのは3例であった。

【考察】

今回の中間報告において、退院後よりも初回外来受診時のM/P ratioが増加、すなわちうっ血が悪化しており、やはり退院直後は慎重なケアが必要であると考えられた。一方、TTKG、すなわち有効循環血液量の指標は、退院時と初回外来受診時での変化は症例ごとに異なっていた。

うっ血と退院後のイベントの関連を調べた研究において、退院時にうっ血を認めなかった症例の半数以上で60日後にうっ血所見が認められたと示されている¹⁾。今回の研究も、同様にM/P ratioは悪化していたが、TTKGは症例ごとに異なっていた。M/P ratioの悪化の有無に、TTKGの悪化の有無を組み合わせることで、より詳細な退院後のイベント予測が可能になると考えられるので、今後も症例数を増やして解析を進めたい。

Patient Characteristics	
	Total (n=13)
Age (years)	76 ± 11 (56-91)
Male	6 (46)
Ischemic/Non-ischemic	3 / 10
LVEF (%)	39 ± 17
LVEF > 50%	4 (31)
LVDd (mm)	57.4 ± 11.1
LVDs (mm)	46.3 ± 12.9
SBP on admission (mmHg)	136 ± 27.3
DBP on admission (mmHg)	89.8 ± 25.4
HR on admission (bpm)	99.8 ± 24.6
Hypertension	8 (62)
Diabetes	5 (38)
Atrial fibrillation	8 (62)

図1

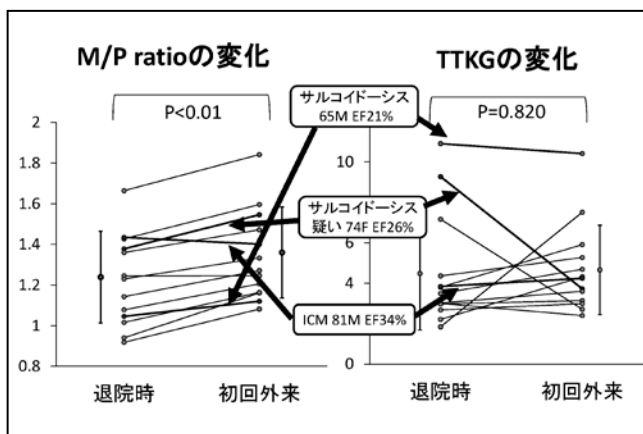


図2

文献

1. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail.* 2015;8:741-8.
2. Sakaguchi T, Yasumura K, Nishida H, et al. Quantitative Assessment of Fluid Accumulation Using Bioelectrical Impedance Analysis in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ J.* 2015;79:2616-22.
3. Sakaguchi T, Hirata A, Kashiwase K, et al. Transtubular Potassium Concentration Gradient as a Surrogate Measure of Arterial Underfilling in Acute Decompensated Heart Failure. *Circ J.* 2016;80:1965-70.

Cryo balloon ablation における心臓自律神経への影響を調査する検証的臨床試験

～ランダム層別化・非盲検試験～

大阪急性期・総合医療センター 心臓内科
川崎 真佐登

心房細動は、高齢化に伴って我が国で急増している。動悸発作により生活の質がおびやかされるだけでなく、脳血栓塞栓症や心不全の原因となるため大きな問題である。心臓自律神経は心房細動発症のみならず、心不全にも関与しており、心房細動治療のひとつの標的となりうる。

1990年代より心房細動の根治的治療として、ラジオ波による肺静脈隔離術 (RF ablation) が盛んに行われるようになり、現在では標準的治療となっている。これは心房細動を引き起こす心房期外収縮起源の多くが、肺静脈周囲に存在することに着目し、肺静脈周囲を線状に焼灼することで、肺静脈と心房とを電氣的に隔離するというものである。肺静脈隔離術は、心房細動起源を心房と電氣的に隔離することでその再発を抑制するのみならず、肺静脈周囲に存在する心臓自律神経節を高周波通電により障害することも心房細動再発抑制に関与しているとの報告が散見される。

MIBG は心臓自律神経を評価する画像診断として数多くの報告がある¹⁾。Masuda、Yamada らは RF ablation による MIBG で評価した心臓自律神経の変化が心房細動治療後の再発推定に有用であると報告している²⁾。また心拍数変動 (HRV) も心臓自律神経活性を反映する電気生理学的指標として確立しており、RF ablation による HRV で評価した心臓自律神経の変化が心房細動再発と関与しているとの報告もある³⁾。高周波通電により、心臓周囲の自律神経は障害され除神経が起こると考えられる。除神経に引き続き神経再生が惹起されるが、Park らはこれを NGF- β というバイオマーカで評価し、RF ablation 前後で NGF- β が有意に増加したと報告した。さらに NGF- β と HRV で評価される心臓自律神経との間に有意な相関関係を示した⁴⁾。

一方近年、冷凍凝固により組織を凍結することで肺静脈隔離術を行う新たな方法 (Cryo ablation) が考案され、一般利用することが可能となった。これは肺静脈前庭部に風船を陥入させ、内部に-80度の液化亜酸化窒素を充填することで、肺静脈周囲を冷凍凝固するものである。従来の方法と異なり、肺静脈周囲を面状に障害するため、心臓自律神経への影響は大きいと考えられるが、現在までに十分検討されていない。

今回我々は、新たな肺静脈隔離術の方法 (Cryo ablation) が、心臓自律神経にどのような影響をもたらし、それが治療成績とどのように関係しているかということについて着目した。従来の方法と比較しながら、MIBG、HRV、NGF- β という画像診断、生理検査、バイオマーカを用い

て包括的に評価することでこれを明らかにすることを目的として本研究を計画した。

目標症例数は 200 例とした。内訳は心不全例が 60 例、非心不全例が 140 例としている。先行研究および当院での治療実績を加味し目標症例数の設定を行った。

現在心不全合併例での登録が若干遅れているが、概ね目標通りの登録症例を得られている。解析が可能であった心不全非合併の 61 例での検討では術前後の H/M (D) において 2 群間に有意差を認めた (図 2)。今後さらに症例を重ね検討を行いたい。

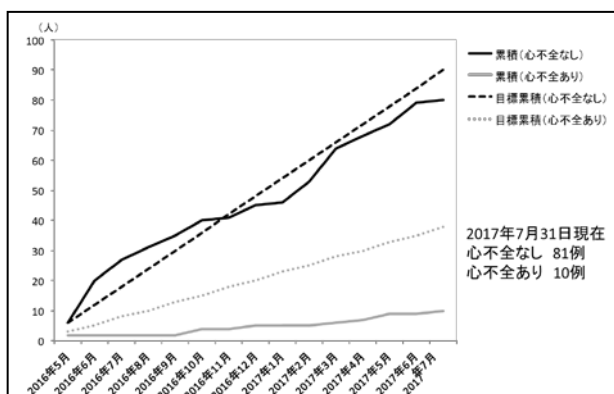


図 1

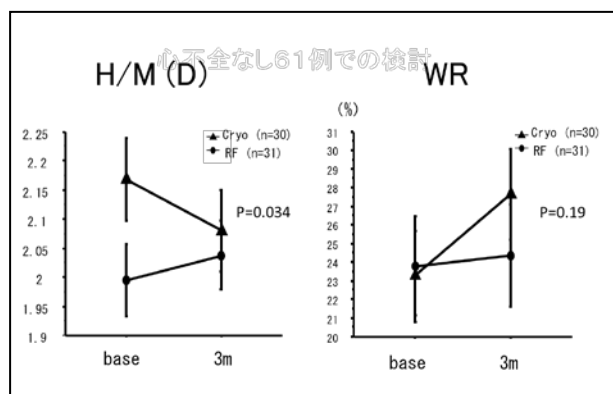


図 2

参考文献

1. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Tsukamoto Y, Masuda M, Okuda K, Iwasaki Y, Yasui T, Hori M, Fukunami M. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:426-35.
2. Masuda M, Yamada T, Mizuno H, Minamiguchi H, Konishi S, Ohtani T, Yamaguchi O, Okuyama Y, Uematsu M, Sakata Y. Impact of atrial fibrillation ablation on cardiac sympathetic nervous system in patients with and without heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 199: 65-70
3. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 327-34.
4. Park JH, Hong SY, Wi J, Lee da L, Joung B, Lee MH, Pak HN. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Raises the Plasma Level of NGF- β Which Is Associated with Sympathetic Nerve Activity. *Yonsei Med J* 2015; 56: 1530-7.

左室収縮能が保たれた心不全の病態解明に向けた多施設共同前向き観察研究

大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部
特任助教 砂 真一郎

心筋収縮性は比較的保たれているにもかかわらず心不全症状が出現する Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) は、心不全患者の約半数を占める病態であり、高齢化に伴い罹患者数が増加しているが、いまだにその病態には不明な点が多く、有効な治療法も見出されていない。

本研究においては、HFpEF の患者背景因子、病態に関与する心臓および心臓以外の因子、予後情報などを収集するレジストリーを構築して解析を行うことにより、HFpEF の病態解明や予後規定因子の同定を目指すとともに、新規診断法、治療法などの開発につながる知見を見出すことを目的とした。研究実施体制に関しては大阪大学大学院循環器内科学教室および 30 以上の関連病院が連携して研究・臨床をおこなう大阪循環器部会を既に立ち上げ、本研究についても大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を受け、さらに参加施設 30 施設の倫理審査委員会にて承認済である。(図 1)

**左室収縮能が保たれた心不全の予後に関する
多施設共同前向き観察研究**

**Prospective, Multicenter, Observational Study of Patients with Heart
Failure with Preserved Ejection Fraction : PURSUIT HFpEF**

UMIN_ID : 000021831

【参加施設】

関西労災病院 尼崎中央病院 大阪腎臓病院 NTT西日本病院 大阪急性期・総合医療センター JCHO大阪病院 桜橋渡辺病院 国立大阪医療センター 済生会千里病院 国立大阪南医療センター JCHO墨ヶ丘医療センター 尼崎中央病院	りんくう総合医療センター 大阪国際がんセンター 八尾市立病院 近畿中央胸部疾患センター 加納総合病院 河内総合病院 大阪労災病院 市立豊中市市民病院 市立吹田市市民病院 近畿中央病院 市立東大阪医療センター	住友病院 神戸経済会病院 JCHO大阪みなと病院 紀南病院 大手前病院 市立池田病院 県立西宮病院 市立川西病院 箕面市立病院 川崎病院
---	---	---




図 1

本研究の研究対象は、研究参加施設に非代償性心不全との診断にて入院となった症例のうち、心臓超音波検査において左室駆出率 50%以上、かつ入院時の BNP が 100pg/ml 以上または NT-proBNP 400pg/ml 以上の症例である。除外基準は、器質の変化による重度以上の弁膜症、

20歳未満、入院時急性冠症候群、予後半年以内と診断されている心臓外の疾患を有する症例とし、幅広く症例を登録することとしている。

観察・検査項目として、層別化、予後予測、病態把握に有用と考えられる項目を幅広く収集する。必須項目として、患者基本情報、心不全に関する情報、既往歴や併存疾患、投薬内容、血液検査、12誘導心電図、経胸壁心臓超音波検査、胸部単純写真、6分間歩行、QOLスコア、心臓核医学検査のデータを収集する。また任意項目として、心臓カテーテル検査、心臓MRI検査、心臓CT検査、心肺運動負荷試験のデータを収集する。経胸壁心臓超音波検査では、参加施設の技術の標準化を図り、通常の評価項目に加えて心室拡張能の各指標を詳細に収集する。予後情報として退院後1年ごとに5年後まで、死亡（死亡原因）および再入院の有無（心原性もしくは非心原性）を収集する。予後情報については、厚生労働省に申請を行い、人口動態統計の死亡小票・死亡票を閲覧することにより、死亡・死因を100%完全に追跡調査することを目指す。（図2）

2016年6月から症例登録が始まり、2017年8月時点で既に255例が登録されている。現時点での症例の患者背景は、平均年齢79.7±9.7歳、女性57%、高血圧の合併率は85%であり、今後さらに症例の登録および予後追跡を行う。本研究によってHFpEFの病態や予後を明らかにし、またHFpEFの病態に関与するさまざまな因子の意義やそれに対する有効性が期待される治療法や因子を明らかにする。それにより、今後さらに増加すると考えられるHFpEFに対する有効な治療法の開発につながれば、我が国の医療や医療経済にとって大きな意味を持つと考えられる。

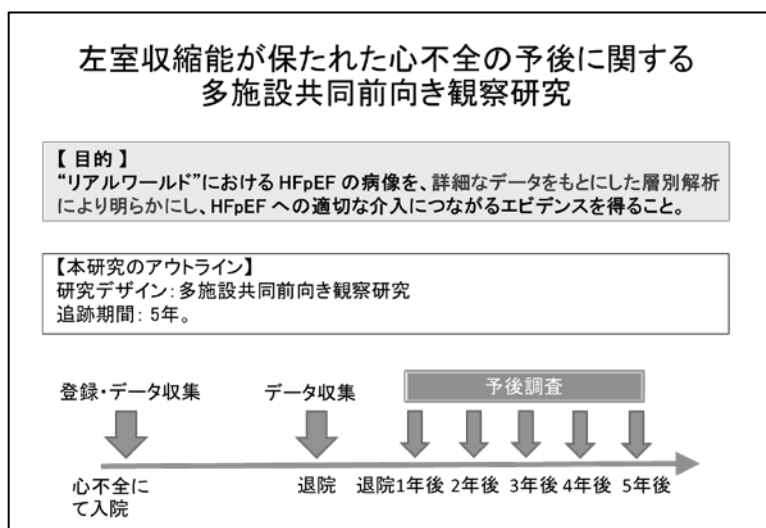


図2