

氏名	三浦 正暢
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Urinary Albumin Excretion in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction —An Interim Analysis of the CHART 2 Study— (収縮能が保持された心不全症例におけるアルブミン尿の測定意義に関する検討 —東北慢性心不全登録研究の結果から—)
論文審査委員	主査 教授 下川 宏明 教授 栗山 進一 教授 上月 正博

## 論文内容要旨

目的: 日本においては高齢者の増加や心血管疾患の治療法の進歩により左室駆出率(Left ventricular ejection fraction: LVEF)の保たれた心不全(Heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)が増加している。HFpEF は収縮能が低下した心不全(Heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)と同様に予後不良であるがエビデンスのある治療法の確立は不十分である。HFpEF は高齢な症例が多く、心臓外の合併症による影響が HFrEF よりも大きいと報告されている。なかでも慢性腎臓病(Chronic kidney disease: CKD)が予後に与える影響は重大である。腎機能の評価は主に糸球体濾過量(glomerular filtration rate: GFR)が用いられているが、近年アルブミン尿を評価することが推奨されている。アルブミン尿は HFrEF の約 30%に認められ予後不良に関連することが報告されているが、HFpEF におけるアルブミン尿の出現頻度や予後への影響に関する知見は皆無である。そこで HFpEF においてアルブミン尿の出現頻度、予後への影響について尿試験紙法(urine dipstick test: UDT)を用いて検討した。

方法: 第二次東北慢性心不全登録研究(CHART-2, N=10,219)は、Stage B/C/D の心血管疾患を連続登録した前向きコホート研究である。そのうち、LVEF が 50%以上の心不全症例 2,465 例を本研究の対象とした。重症な弁膜症、心膜疾患、肺高血圧症、UDT の記録がない症例は除外した。UDT は(±)以上を尿中アルブミンが陽性と判断した。GFR はガイドラインに基づき 60 未満を GFR 低下と判断した。GFR 低下の有無と UDT 陽性かどうかの組み合わせで Group 1 (eGFR $\geq$ 60, negative-UDT), Group 2 (eGFR $\geq$ 60, positive-UDT), Group 3 (eGFR $<$ 60, negative-UDT), and Group 4 (eGFR $<$ 60, positive-UDT)にグループ分けした。

結果: 全体の 29.5%の症例で UDT が陽性であった。UDT 陽性の HFpEF 症例は UDT 陰性の症例と比較し、高血圧や糖尿病の既往が多く、BNP 値が高値であった。平均 2.5 年の追跡調査で、UDT 陽性の症例は GFR の高低に関わらず高い死亡率を示した。多変量解析の結果 Group 1 と比較すると、UDT 陽性のグループでは GFR の高低に関わらず全死亡、心血管死、非心血管死に対する相対危険度は有意に高い結果であった。

考察: HFpEF では GFR の高低に関わらず、尿試験紙陽性例、すなわちアルブミン尿を伴うと考えられる症例で予後不良であった。アルブミン尿は心血管死のみならず非心血管死にも関連していた。心血管死はレニンアンジオテンシン系(RAS)や交感神経系の活性化、凝固能異常、利尿薬抵抗性などが背景にあり、イベントが増加すると考えられる。HFrEF と比較しアルブミン尿の出現頻度や予後

に与えるメカニズムに大きな差異はないと考えられる。しかし、**HFpEF**では**HFrEF**と比較し**RAS**や交感神経系の活性化が小さいと報告されており、**RAS**抑制薬や $\beta$ 遮断薬による予後改善効果が得られない原因と考えられている。アルブミン尿は**RAS**や交感神経系の活性化と関連し、**HFpEF**でアルブミン尿を伴う症例はアルブミン尿を伴わない症例と比較し**RAS**や交感神経系が更新していると予想される。アルブミン尿を減少させる効果が報告されている薬剤は**RAS**抑制薬やカルベジロール、スピロラクトンが挙げられる。アルブミン尿を伴う**HFpEF**ではこれらの薬剤を十分量投与することで予後を改善する可能性があり、アルブミン尿をマーカーとした**HFpEF**に対する前向き薬物介入研究が必要である。

結語：アルブミン尿を伴う**HFpEF**は予後不良であり、**GFR**に加えてアルブミン尿を測定することはリスクの層別化に有用である。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 Urinary Albumin Excretion in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction  
: An Interim Analysis of the CHART 2 Study: (収縮能が保持された心不全症例における  
アルブミン尿の測定意義に関する検討—東北慢性心不全登録研究の結果から—)

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻 ・ 循環器内科学 分野  
学籍番号 ..... 氏名 ..... 三浦 正暢

日本において高齢者の増加や心血管疾患の治療法の進歩により左室駆出率の保たれた心不全(Heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)が増加している。HFpEF において心臓外の合併症による影響は左室駆出率が低下した心不全(Heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)よりも大きいと報告されている。本研究は合併症の中でも最も重要と考えられる慢性腎臓病が HFpEF の予後に与える影響について第二次東北慢性心不全登録研究(CHART-2)のデータベースを使用して検討したものである。

東北地方 24 施設が参加した CHART-2 研究に登録された 10,219 例のうち、左室駆出率が 50%以上の心不全症例 2,465 例が本研究の対象である。本研究では糸球体濾過量(eGFR)による腎機能評価に加え、腎障害のマーカーとされるアルブミン尿の有無を尿試験紙法で推定し、その結果から以下の 4 群に分けて検討を行った。尿試験紙法は(±)以上を陽性とした。Group 1 (eGFR $\geq$ 60, 尿試験紙陰性), Group 2 (eGFR $\geq$ 60, 尿試験紙陽性), Group 3 (eGFR $<$ 60, 尿試験紙陰性), Group 4 (eGFR $<$ 60, 尿試験紙陽性)。主要評価項目は全死亡、心血管死、非心血管死である。

全体の 29.5%の症例で尿試験紙法が陽性であった。尿試験紙法陽性の HFpEF 症例は高血圧や糖尿病の既往が多く、BNP 値が高値であった。平均 2.5 年の追跡調査で、尿試験紙法陽性の症例は eGFR の高低に関わらず高い死亡率を示した。多変量解析の結果 Group 1 と比較すると、尿試験紙法陽性のグループでは eGFR の高低に関わらず全死亡、心血管死、非心血管死に対する相対危険度は有意に高かった。

本研究は HFpEF におけるアルブミン尿と予後との関連を初めて示した研究であり、大変重要な意義をもつ。HFpEF では HFrEF と比較しレニンアンギオテンシン系 (RAS) や交感神経系の活性化が小さいと報告されているが、アルブミン尿は RAS や交感神経系の活性化と関連し、HFpEF でアルブミン尿を伴う症例では RAS や交感神経系が亢進していると予想される。尿試験紙法は簡便でどこでも検査可能であり、本研究では eGFR のみならず尿試験紙法によるアルブミン尿の推定が HFpEF のリスクの層別化に有用であることが示され、本研究はその新規性、臨床的有用性の点で極めて優れていると判断する。よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。