

# 心不全症例登録データに基づいた慢性心不全と 精神疾患の横断的解析

(研究助成金 70万円)

代表研究者 熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学

泉 家 康 宏

共同研究者 熊本大学医学部附属病院・心不全先端医療寄附講座

小 島 淳

熊本大学大学院 生命科学研究部 循環器内科学

山 室 恵

高 潮 征 爾

花 谷 信 介

## I はじめに

心不全患者は精神的ストレス、抑うつを伴うことが多く、抑うつ状態であることは心不全の独立した予後悪化因子である<sup>1)</sup>。特に抗うつ薬が効かない「治療抵抗性うつ病」の合併者では、死亡率が4倍近くになるというデータが海外から発表されている<sup>2)</sup>。このようにうつ症状と心不全は密接に関連しており、悪循環を形成する。一方、心不全患者に対し運動療法を行うことでうつ症状が軽減され、長期の総死亡・入院リスクの低下が認められることが報告されている<sup>3)</sup>。心不全と精神疾患との関わりは今後の重要な検討課題になると考えられ、心不全の「予後因子」としてのうつ病に注目する必要があると考えられる。臨床的にもうつ病に対しては循環器内科と精神科医のみならず看護師など多職種で介入することが望まれるため、多面的に心不全患者の特徴を把握することは、患者の管理や治療の向上につながると考えられる。本研究では、まず心不全患者におけるうつ病の合併率を調査し、その患者背景や投薬内容から予後に影響する因子を検討するための心不全症例登録データベースの構築を行った。

心不全状態に陥ると、血中のサイトカインプロファイルは劇的に変化する。また、これまでの報告からうつ病や認知障害の発症にもいくつかのサイトカインの関与が示唆されている。本研究では脳由来神経栄養因子Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)に着目した。BDNFは神経細胞の分化、成長に不可欠な成長因子である。近年ストレスによってBDNFが低下し、その低下がうつ病の発症に関連すると報告されている<sup>4)</sup>。一方、BDNFは心筋梗塞後の心筋障害に対して心筋保護的に作用すること<sup>5)</sup>、運動に伴い血漿BDNF値が上昇すること<sup>6)</sup>、筋収縮によってBDNFが骨格筋から産生されること<sup>7)</sup>が報告されている。これらの報告から、心不全患者では血漿BDNF値と相関関係が存在するのではないか？

と仮説を立てた。本研究でわれわれはうつに関連するバイオマーカーであるBDNFの心不全患者における動態を検討した。

## II 方法

### 1. 心不全レジストリーの構築とデータ解析

対象は熊本大学医学部附属病院において診断された急性・慢性心不全症例（入院・外来含む）とした。医師がレジストリー登録用紙に記入し症例登録を行った（図1）。調査票には、年齢・性別・心不全の重症度（NYHA分類）・採血データ・生理検査データ・内服薬について記入できるようにした。また心不全とうつ病の病状進行に影響を与える家族背景・生活環境・介護状況などの社会的因子についても記載できるようにした。うつ病の症状の評価は半年に一度再評価した。評価項目はうつ病の発症数・発症率の算出、主要心血管イベント（死亡、再入院）の発症数との相関とした。

図1 熊本大学循環器内科 心不全レジストリー

The form is a comprehensive data collection tool for heart failure patients. It includes fields for:
 

- Demographics:** Age, sex, height, weight, BMI, date of birth.
- Medical History:** Current and past diagnoses, including heart failure, hypertension, diabetes, and other conditions.
- Diagnosis Codes:** ICD-10 codes for heart failure and other related conditions.
- NYHA Classification:** Functional class (I-IV) and symptoms like dyspnea and edema.
- Physical Examination:** Heart rate, rhythm, lung sounds, and other vital signs.
- Laboratory Data:** Hematology (WBC, Hb, Hct, etc.) and chemistry (creatinine, electrolytes, etc.) results.
- Medication:** Current and past medications, including ACE inhibitors, beta-blockers, and diuretics.
- Social and Care Information:** Family support, living environment, and caregiver status.
- Outcomes:** Dates of mortality and hospital readmissions.

### 2. 心不全患者におけるBDNFの血中濃度動態評価

生化学的なアプローチとして、経時的に血液検査を施行し、カテコラミン、コルチゾール、レニン・アンジオテンシン系などのホルモン検査に加えて、近年脳心連関を仲介するmediatorとして注目されているBDNFを測定し、疾患重症度との相関を検討した。本研究ではレジストリーに登録された症例のうち、心不全患者182症例とコントロール患者80症例で血清中のBDNFを測定した。血清BDNFはR&D SystemsのELISAを用いて計測した。統計解析方法はCox比例ハザードモデルを用

いて、イベント発症のodds ratioを算出した。また多変量解析を行い患者背景や投薬内容から予後に影響する因子を検討した。

本研究の臨床研究の実施に際しては、研究計画を倫理委員会に諮り、患者の同意を得たうえで施行した。

### Ⅲ 結 果

#### 1. 心不全レジストリーの構築

熊本大学循環器内科を受診した入院・外来心不全患者を定期的に登録していくため、図1のような心不全レジストリー登録用紙を作成した。現在も患者の登録は順調に進行しており、以下に現時点での解析結果を示す。今回の検討ではBeck Depression Inventory (BDI) が10以上をうつ病ありと診断し<sup>8)</sup>、2群に分けて解析を行った(表1)。非うつ病群は140名、うつ病群は42名であり、BDIが10以上の患者は全体の23%であった。年齢はうつ病群で有意に高かったが、その他の背景因子すなわち性別、body mass index、心不全の重症度を示すNYHA分類、冠動脈危険因子(高血圧・糖尿病・脂質異常症)、投薬内容(利尿薬・ $\beta$ ブロッカー・ACE阻害薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬・抗アルドステロン薬・ジギタリス製剤・スタチン製剤)、血液検査所見、心機能検査は両群で有意差を認めなかった。心不全重症度の指標である血漿BNP値はうつ病群で高い傾向にあったが、統計学的有意差までは至らなかった。

次に今回の登録患者のうつ病の有無による予後評価を行った。全死亡、心不全入院、心不全入院および全死亡の各エンドポイントはうつ病群と非うつ病群で有意差を認めなかった。現時点の解析データからはうつ病の有無は心血管イベントの予後予測因子とはならないが、今後症例を蓄積し予後を追跡する予定である。

図2 うつ病の有無による予後調査

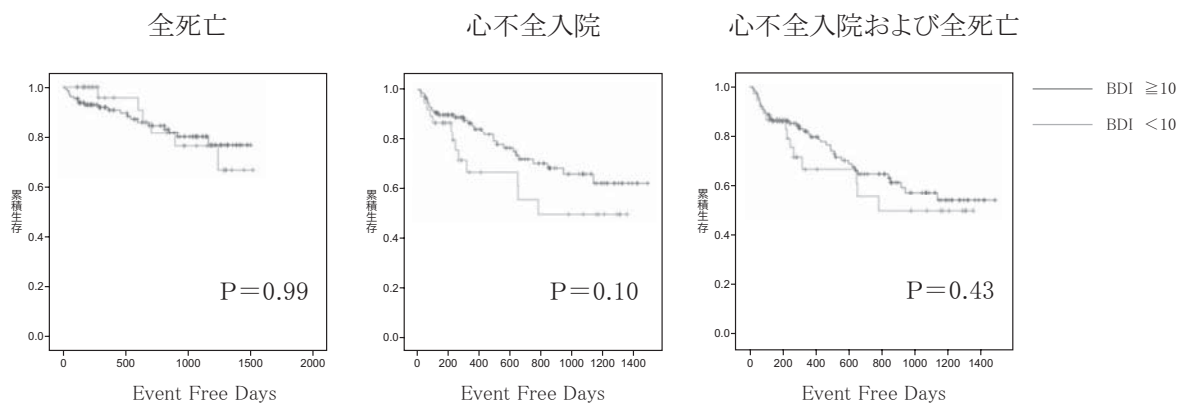


表1 うつ病の有無による心不全患者の臨床背景の比較

Variable	Depression (-) 群 (n=140)	Depression (+) 群 (n=42)	p value
Age (years)	69±12	74±12	0.02
Males	89 (64%)	24 (57%)	0.45
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.4±3.6	22.9±4.0	0.51
NYHA functional class III/IV	38 (27%)	18 (43%)	0.053
BDI	5.2±2.8	15.5±3.9	0.01
Hypertension	89 (64%)	28 (67%)	0.71
Diabetes mellitus	52 (37%)	15 (36%)	0.87
Dyslipidemia	80 (57%)	18 (43%)	0.10
Prior HF hospitalization	66 (47%)	18 (43%)	0.63
Ischemic etiology	46 (33%)	16 (38%)	0.53
Medications			
Loop diuretics	90 (64%)	26 (62%)	0.78
β-blockers	119 (85%)	33 (79%)	0.36
ACE-I or ARB	125 (89%)	36 (86%)	0.58
Aldosterone antagonists	84 (60%)	28 (67%)	0.44
Digitalis	17 (12%)	7 (17%)	0.44
Statins	71 (51%)	23 (55%)	0.65
Laboratory data			
Plasma BNP (pg/ml)	226 [111-419]	284 [125-521]	0.29
Hemoglobin (g/dl)	12.8±2.0	12.3±1.8	0.21
Platelet (10 <sup>4</sup> /μl)	18.9±6.0	19.1±6.2	0.89
Serum sodium (mEq/L)	138±4	138±4	0.67
Estimated GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	50.8±19.6	47.7±21.2	0.39
Hemoglobin A1c (%)	6.2±1.0	6.2±1.2	0.64
HDL-cholesterol (mg/dl)	53.2±38.8	49.5±14.7	0.55
LDL-cholesterol (mg/dl)	89.4±35.7	96.6±34.8	0.26
Triglyceride (mg/dl)	103.5±49.5	98.7±38.1	0.59
hs-CRP (mg/ml)	0.18 [0.05-0.43]	0.05 [0.02-0.48]	0.95
Imaging findings			
LVDd (mm)	53.5±9.5	52.9±10.3	0.73
LVEF (%)	44.0±12.9	43.9±14.1	0.94
HFpEF (%)	47 (34%)	15 (36%)	0.80
E/e'	17.1±8.2	19.1±8.4	0.17

## 2. 心不全患者におけるBDNFの血中濃度動態評価

レジストリーに登録された心不全患者182症例と年齢を一致させたコントロール患者80症例で血清中のBDNFを測定した。患者背景を表2に示す。心不全群の平均年齢は70歳、男性が62%であった。脂質異常症を有する患者の数は心不全群で有意に少なかったが、その他の動脈硬化危険因子は両群間で差を認めなかった。慢性心不全に対する内服薬（利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、ジギタリス製剤）の服用は心不全群で有意に多かった。心不全群では

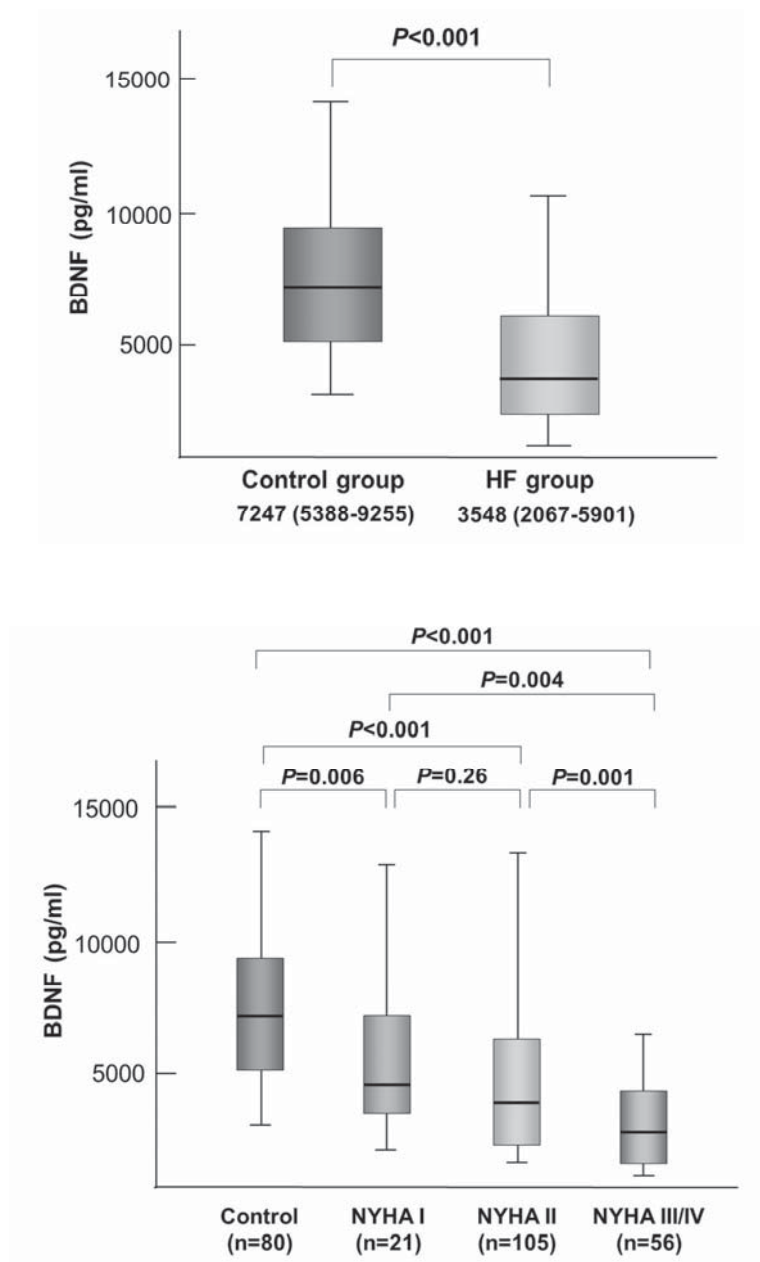
表2 心不全グループおよび対照群の患者背景

Variable	HF group (n=182)	Control group (n=80)	p value
Age (years)	70±12	69±9	0.41
Males	113 (62%)	48 (60%)	0.75
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.5±3.7	23.7±3.4	0.02
NYHA functional class (I/II/III/IV)	21/105/55/1	NA	
Hypertension	117 (64%)	60 (75%)	0.09
Diabetes mellitus	67 (37%)	29 (36%)	0.93
Dyslipidemia	98 (54%)	62 (78%)	<0.001
Prior HF hospitalization	84 (46%)	NA	
Ischemic etiology	62 (34%)	NA	
Medications			
Loop diuretics	116 (64%)	3 (4%)	<0.001
$\beta$ -blockers	152 (84%)	48 (60%)	<0.001
ACE-I or ARB	161 (89%)	40 (50%)	<0.001
Aldosterone antagonists	112 (62%)	5 (6%)	<0.001
Digitalis	24 (13%)	0 (0%)	0.001
Statins	94 (52%)	64 (80%)	<0.001
Laboratory data			
Plasma BDNF (pg/ml)	3548 [2067-5901]	7247 [5388-9255]	<0.001
Plasma BNP (pg/ml)	229 [115-427]	20 [13-35]	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.7±2.0	13.4±1.6	0.002
Platelet (10 <sup>4</sup> / $\mu$ l)	19.0±6.0	20.7±4.6	0.01
Serum sodium (mEq/L)	138±4	140±2	<0.001
Estimated GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	50.0±20.0	66.7±16.1	<0.001
Hemoglobin A1c (%)	6.2±1.1	6.2±0.9	0.64
HDL-cholesterol (mg/dl)	52.3±34.8	48.9±11.2	0.39
LDL-cholesterol (mg/dl)	91.1±35.5	86.3±28.3	0.29
Triglyceride (mg/dl)	102.4±49.2	113.9±44.6	0.08
hs-CRP (mg/ml)	0.15 [0.05-0.46]	0.05 [0.02-0.11]	<0.001
Imaging findings			
LVDd (mm)	53.3±9.7	44.9±5.2	<0.001
LVEF (%)	44.0±13.1	62.7±6.0	<0.001
HFpEF (%)	62 (34%)	NA	
E/e'	17.5±8.2	12.0±3.4	<0.001

血清BNP値 (229 vs 20, pg/mL,  $p<0.001$ ), 高感度CRP値 (0.15 vs 0.05, mg/mL,  $p<0.001$ ) がコントロール群と比較して有意に高値であった。一方ヘモグロビン値, 血小板数, 血清ナトリウム濃度, 推定GFR値は心不全群で有意に低値であった。また心臓超音波検査では左室駆出率は心不全群で低値であり, 左室拡張末期径とE/eが心不全群で有意に高く, 心負荷に伴う心拡大が示唆された。

血清BDNF値はコントロール群と比較して心不全群で有意に低値であった (3548 vs. 7247 pg/mL,  $P<0.001$ , 図3上)。またBDNF値は心不全の重症度にしたがって低値を示した (図3下)。

図3 血清BDNF値は心不全患者では低値であり, 重症度が高くなるほど低値を示した。



心不全の原因（虚血性心不全か非虚血性心不全か、心筋症か弁膜症か）は血清BDNF値に影響を与えなかった。血清BDNF値と血漿BNP値をプロットしたところ、両者には有意な負の相関関係があることが明らかとなった（図4）。今回の対象症例において、心不全の存在に寄与する因子を単変量解析で検討したところ、body mass index, 脂質異常症, BDNF値, BNP値, ヘモグロビン, 血清ナトリウム濃度, 推定GFR, 左室駆出率, E/e'が挙げられた。それらを多変量解析の結果、左室駆出率, 推定GFRとともに血清BDNF値は独立した心不全の存在に寄与する因子であることが明らかとなった（表3）。

図4 血清BDNF値は血漿BNP値と有意な負の相関関係を認めた。

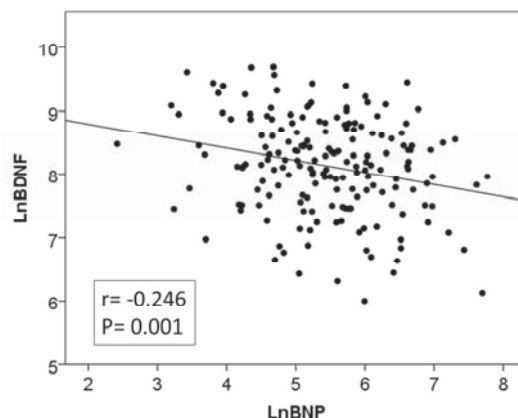


表3 心不全の存在に寄与する因子の単変量・多変量解析

Variables	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)
Age (per year)	0.46	1.01 (0.99-1.03)		Not selected
Males (yes)	0.75	1.09 (0.64-1.87)		Not selected
Body mass index (per kg/m <sup>2</sup> )	0.02	0.92 (0.85-0.98)		Not selected
Hypertension (yes)	0.09	0.60 (0.33-1.08)		Not selected
Dyslipidemia (yes)	<0.001	0.34 (0.19-0.62)	0.01	0.21 (0.06-0.71)
Diabetes mellitus (yes)	0.93	0.98 (0.57-1.69)		Not selected
LogBDNF (per 0.1 pg/ml)	<0.001	0.82 (0.77-0.87)	<0.001	0.82 (0.73-0.91)
LogBNP (per 0.1 pg/ml)	<0.001	1.30 (1.22-1.39)		Not selected
Hemoglobin (per g/dl)	0.005	0.81 (0.70-0.94)	0.003	0.59 (0.41-0.83)
Serum sodium (per mEq/L)	<0.001	0.76 (0.68-0.85)	0.003	0.72 (0.57-0.89)
Estimated GFR (per ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<0.001	0.95 (0.94-0.97)		Not selected
Hemoglobin A1c (%)	0.64	0.94 (0.73-1.22)		Not selected
HDL-cholesterol (mg/dl)	0.41	1.01 (0.99-1.02)		Not selected
LDL-cholesterol (mg/dl)	0.29	1.00 (1.00-1.01)		Not selected
Triglyceride (mg/dl)	0.08	1.00 (0.99-1.00)		Not selected
hs-CRP (per mg/dl)	0.15	1.39 (0.89-2.17)		Not selected
LVEF (%)	<0.001	0.85 (0.81-0.88)	<0.001	0.77 (0.57-0.89)
E/e' (per 1.0)	<0.001	1.20 (1.12-1.28)	<0.001	1.29 (1.13-1.47)

## IV 考察とまとめ

本研究では心不全患者の登録データを解析し、うつ病の有無による予後評価を行った。うつ病の診断基準や登録患者層より違いはあるが、これまで心不全患者に合併するうつ病は22%から36%と報告されており<sup>9,10)</sup>、今回の我々の結果もそれに矛盾しないものであった。しかしながら今回の検討では、全死亡、心不全入院、心不全入院および全死亡の各エンドポイントはうつ病群と非うつ病群で有意差を認めなかった。症例数が少ないこと、観察期間が短いこと、心不全に対する加療が良好であることなどが理由と考えられるが、今後も症例を蓄積し観察期間を延長し検討を加える必要があると考えられた。

心不全状態に陥るとさまざまサイトカインやホルモンの血中動態が変化する。今回我々が着目したBDNFは中枢神経系のみならず心血管細胞に働きかけ、血管新生作用<sup>11)</sup>や心筋梗塞後の抗リモデリング作用<sup>5)</sup>を有することが基礎実験のデータから明らかになってきており、循環器領域においても注目が集まってきている。BDNFはもともと中枢神経系から分泌される因子として同定されたが、心筋細胞や骨格筋細胞からも分泌されることが明らかとなってきた<sup>7)</sup>。臨床的にも血漿BDNF値は運動に伴い上昇すること<sup>6)</sup>が報告されており、心臓リハビリテーションによる抑うつ症状改善に骨格筋からのBDNF産生が寄与している可能性が示唆されている。今回の検討では、血中のBDNF値は心不全の重症度に比例して低下し、心不全マーカーであるBNPと有意な負の相関を認めた。また多変量解析の結果、左室駆出率や推定GFRとともに血清BDNF値は独立した心不全の存在に寄与する因子であることが明らかとなった。以上の結果から、うつ病に伴い低下するBDNFは、心不全患者の新たなバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。また心不全加療においても臓器間ネットワーク（心臓-脳-筋肉）の存在を考慮に入れて治療にあたる必要があると考えられ、BDNFは臓器間ネットワークを仲介する液性因子の一つとなりうる可能性が示唆された。

実臨床において、心不全に合併したうつ病に対しては循環器内科と精神科医のみならず看護師など多職種で介入することが望まれる。したがって心不全の「予後因子」としてのうつ病に着目し、今後も研究を継続していく必要があると考えられる。

## V 謝辞

本研究の実施にあたりご協力をいただきました諸先生方に厚く御礼申し上げます。また、本研究への助成を賜りました公益財団法人総合健康推進財団に深く感謝いたします。



## VI 参考文献

- 1) Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander JD, Clary GL, Blazing MA, Gaulden LH, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM. Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:3452-3456
- 2) O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Mehta RH, Clary GL, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander JD, Califf RM, Krishnan RR. Antidepressant use, depression, and survival in patients with heart failure. *Archives of internal medicine*. 2008;168:2232-2237
- 3) Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, Kraus W, Gottlieb S, Blackburn G, Swank A, Whellan DJ. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: The hf-action randomized trial. *JAMA*. 2012;308:465-474
- 4) Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum bdnf concentrations as peripheral manifestations of depression: Evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (n=9484). *Molecular psychiatry*. 2013
- 5) Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Ito T, Yoshida Y, Kobayashi Y, Katagiri H, Minamino T, Komuro I. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1902-1909
- 6) Pereira DS, de Queiroz BZ, Miranda AS, Rocha NP, Felicio DC, Mateo EC, Favero M, Coelho FM, Jesus-Moraleida F, Gomes Pereira DA, Teixeira AL, Maximo Pereira LS. Effects of physical exercise on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and depressive symptoms in elderly women--a randomized clinical trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94:1443-1450
- 7) Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerstrom T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, Febbraio MA. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of amp-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009;52:1409-1418
- 8) Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gaulden LH, Cuffe MS, Blazing MA, Davenport C, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Archives of internal medicine*. 2001;161:1849-1856

- 9) Friedmann E, Thomas SA, Liu F, Morton PG, Chapa D, Gottlieb SS, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial I. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *American heart journal*. 2006;152:940 e941-948
- 10) Rumsfeld JS, Jones PG, Whooley MA, Sullivan MD, Pitt B, Weintraub WS, Spertus JA. Depression predicts mortality and hospitalization in patients with myocardial infarction complicated by heart failure. *American heart journal*. 2005;150:961-967
- 11) Shmelkov SV, Meeus S, Moussazadeh N, Kermani P, Rashbaum WK, Rabbany SY, Hanson MA, Lane WJ, St Clair R, Walsh KA, Dias S, Jacobson JT, Hempstead BL, Edelberg JM, Rafii S. Cytokine preconditioning promotes codifferentiation of human fetal liver cd133+ stem cells into angiomyogenic tissue. *Circulation*. 2005;111:1175-1183