

## クローン性造血が心不全患者のサルコペニア発症に与える影響の検討

泉家康宏

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器内科

### 【研究の背景】

超高齢化社会に突入し心不全患者が増加し、心不全パンデミックが到来しつつある。運動療法は心不全患者に対する最も基本的かつ有効な介入手段であり、心臓リハビリテーションとして広く普及している。近年は有酸素運動に加えて骨格筋量の維持を目的とした筋力トレーニングも重要な構成要素の一つとなっている。その理由として、高齢化社会を迎え、骨格筋量と機能の低下いわゆるサルコペニアが大きな問題となってきたことが挙げられる。

高齢化つまりは老化に伴い循環器疾患のリスクが増加するが、既知のリスク因子を介さない老化自体による心不全の機序については未だその全容は解明されていない。その点において最近注目されているのがクローン性造血 (Clonal Hematopoiesis: CH) である。CH は血液学的異常がない人に体細胞クローンの増殖を認めることと定義され、高齢者で頻度が高く、従来は血液疾患の前段階と考えられてきたが、造血器腫瘍のみならず心血管疾患のリスクとなることが報告されている<sup>1,2)</sup>。近年、CH は全身の組織の慢性炎症を助長し、様々な加齢関連疾患の原因となることが明らかとなってきた<sup>3)</sup>。心不全患者で高頻度に認められるサルコペニアの寄与因子として骨格筋組織の慢性炎症の存在が推測されているが<sup>4)</sup>、その機序に CH が関与するかどうかは不明である。

高齢心不全患者の特徴として心機能の保持された心不全いわゆる Heart Failure preserved Ejection Fraction (HFpEF) を呈する事が多い。近年、HFpEF 患者の中にかつては希少性疾患と考えられてきた心アミロイドーシス患者が多く含まれていることが報告されている<sup>5)</sup>。本研究では、心不全とサルコペニアの両方を呈する頻度の高い心アミロイドーシス患者を対象とし、サルコペニアの評価を含めた身体機能検査と CH の有無について検討を行った。

### 【目 的】

心不全患者で認められるサルコペニアに CH が関連するかを検討することを目的とし、野生型トランスサイレチンアミロイドーシス (ATTRwt-CM) 患者を対象に心機能、身体機能検査と CH の有無について検討を行った。

### 【方 法】

大阪市立大学医学部附属病院を受診した ATTRwt-CM 患者を対象とした。患者の末梢血を採取し、その中からゲノム DNA を抽出した。抽出したゲノム DNA に CH が存在するかを検出するため次世代シーケンサーを用いてエクソーム解析を行い、臨床指標との関連を検討した。臨床データには心不全の評価として採血検査と心エコー検査に加え、心肺運動負荷検査を施行した。サルコペニアの評価として握力や大腿筋などの骨格筋の筋力測定データを測定した。

### 【結 果】

2019 年から 2020 年にかけて、当院に入院・外来受診した ATTRwt-CM 患者のうち文書による同意を得られた 8 名から採血を行い臨床データを得た。そのうち 4 名の DNA のエクソーム解析を行った。

本研究の参加症例は全員が男性で平均年齢は 79 歳、BMI は  $23.6 \pm 4.1$  であった。心エコーで計測した左室収縮能は 8

例中 6 例が左室収縮能(EF)50%以上であり、ATTRwt-CM 患者は高齢心不全患者の特徴である HFpEF を呈していた。心不全のバイオマーカーである B 型ナトリウム利尿ペプチド、高感度トロポニン T はそれぞれ  $153.9 \pm 95$  pg/ml、 $0.065 \pm 0.02$  ng/ml と上昇を認めた。心肺運動負荷試験のパラメーターは、最大酸素摂取量= $18.2 \pm 3.25$  (ml/min/kg)、嫌気性代謝閾値= $12.9 \pm 2.23$  (ml/min/kg) であり、運動耐容能の低下が示唆された。握力は  $29.7 \pm 5.89$  (kg)、大腿四頭筋筋力は  $315 \pm 55.6$  (N) であった。今回エクソーム解析を行った症例では DNMT3A、TET2、ASXL1、JAK2 の体細胞変異は認めず、CH は認められなかった。

## 【考 察】

本研究は ATTRwt-CM 患者に限定した検討ではあるが、患者背景としては本邦の高齢者心不全の特徴を反映しているものと考えられる。心肺運動負荷試験結果ではほとんどの患者が全国平均と比較して運動耐容能の低下しており、高齢心不全患者における心肺機能の低下が示された。サルコペニアの評価としての身体機能検査では男性患者のサルコペニアの指標は男性 28 kg 未満であり、データが得られた 6 名中 2 名が握力としてはサルコペニアの基準に該当、また SPPB9 点以下は 5 名中 1 名、歩行テストでは 1m/s 未満が 5 名中 2 人であった。

また CH に認められる体細胞変異である DNMT3A、TET2、ASXL1、JAK2 の体細胞変異はエクソーム解析を行った 4 名では認められなかった。先行研究では CH の存在率は 19% (38 名/200 名) であり、体細胞変異の存在率はそれぞれ DNMT3A 7% (14 名/200 名)、TET2 4.5% (9 名/200 名)、ASXL1 1% (2 名/200 名) であった<sup>4)</sup>。今回は集積患者が少数であったため、サルコペニア、CH 患者の集積が不十分であった。今後も症例の集積が必要である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

高齢者心不全患者は HFpEF がその半数を占めるが、現時点での問題点として薬物療法が確立していないこと、ほとんどの患者が併存症並びにフレイルやサルコペニアの状態を有することなどがある。高齢化社会の進行に伴い、心不全罹患症例はますます増加することが予想され、医療経済的にも高齢心不全患者の診療への介入は極めて重要である。そのような問題に対処するため、今後は本邦における予後予測モデルの開発が進められており、モデルに基づき個々の患者に対して正確な診療方針を決定する心不全個別化治療の構築が進められている。その予後予測モデルにおいて、遺伝情報は重要な情報であり、CH は予後予測につながる重要な遺伝情報となる可能性がある。サルコペニアを有する心不全患者はサルコペニアを有しない患者と比較して、予後が増悪することが知られている。その機序に CH が関与しているかどうかの研究はサルコペニアを有する心不全患者の予後予測因子となる可能性があり、予後予測モデルさらには心不全個別化医療の構築に寄与する可能性がある。

## 【参考・引用文献】

1. Jaiswal S et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371:2488-98.
2. Jaiswal S et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:111-121.
3. Dorsheimer L et al. Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2019;4:25-33.
4. Collamati A et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13:615-24.
5. González-López E et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36:2585-94.