



Title	Phenotyping of acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction
Author(s)	外海, 洋平
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92085
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	外海 洋平
論文題名 Title	Phenotyping of acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction (左室収縮能が保たれた急性非代償性心不全の表現型)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 左室収縮能が保たれた心不全（HFpEF）においては、疾患の病態生理学的不均一性が原因で、従来の「one-size-fits-all」な心不全治療アプローチでは有効な治療が確立できていない。適切な患者選択と、その患者に適した特異的な治療が、新しい治療法確立の鍵となると考えられており、これまで様々な患者層別化の方法が考えられてきた。これまでの手法は、臨床的に重要と考えられる層別化因子に対して個別に検討するものであった。すなわち、層別化因子の対象として、人間が想定し得る選択の範囲に限定されてしまうという点が大きなリミテーションであった。本研究では、機械学習の手法（潜在クラス分析: latent class analysis）を用いて多数の因子を網羅的にモデルに組み込み、HFpEF患者を分類する手法を確立することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 我々はPURSUIT HFpEFという急性非代償性HFpEFの前向き多施設レジストリを行っており、本研究ではこのデータベースを用いた。機械学習によるクラスタリング解析の一種である潜在クラス分析には、入院時の患者データ（160因子）を使用した。患者サブセットは、登録期間に基づいてトレーニングコホート（2016–2018年; n = 623）と検証コホート（2019–2020年; n = 472）に分類した。欠損値の多い因子と高度な相関を持つ因子を除外した後、83因子を最終的に潜在クラス分析に組み込んだ。 潜在クラス分析の結果、トレーニングコホートは4つのグループに分けられた。グループ1（n = 215, 34.5%）には、不整脈（特に心房細動）に起因する心不全悪化と、併存疾患が少ないという特徴があった。グループ2（n = 77, 12.4%）では、他のグループに比較して血圧が高値であり、HFpEFの古典的な心エコー的特徴である拡張機能障害が認められた。グループ3（n = 149, 23.9%）では、γ-GTPとビリルビン値の上昇があり、過去の心不全入院の既往が多かった。グループ4（n = 182, 29.2%）では、感染に起因する心不全の悪化が多く、入院時の血液検査ではCRPが高かった。また、栄養状態を示す指標も他のグループに比較して悪化していた。主要エンドポイント（全死亡と心不全再入院の複合エンドポイント）においては、グループ間に統計学的に有意な差が認められた(log-rank $p < 0.001$)。これらの結果は、検証コホートでも同様に認められた。 〔総括(Conclusion)〕 本研究は、不均一性が高いと考えられている急性非代償性HFpEF患者において、潜在クラス分析の臨床応用の実現可能性を示した。また、HFpEF患者は、特徴的な異なる病態背景と臨床転帰を持つ4つの表現型に分類されることが示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		外海 洋平	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	坂田 泰史
	副 査	大阪大学教授	武田 理宏
	副 査	大阪大学教授	宮川 繁

論文審査の結果の要旨

左室収縮能が保たれた心不全 (HFpEF) においては、疾患の病態生理学的不均一性が原因で、従来の「one-size-fits-all」な心不全治療アプローチでは有効な治療法が確立できていない。適切な患者選択と、その患者に適した特異的な治療が、新しい治療法確立の鍵になると考えられている。申請者らは、PURSUIT-HFpEFという急性非代償性HFpEFの前向き多施設レジストリのデータベースに、教師なし機械学習の一つである潜在クラス分析を適用した。その結果、32項目の患者情報によるクラスタリングモデルが作成され、HFpEF患者は特徴的な異なる病態背景と臨床転帰を持つ4つの表現型に分類されることが示された。申請者らは機械学習の手法を用いて多数の因子を網羅的にモデルに組み込み、従来の手法では難しかったHFpEF患者の層別化手法を確立した。今後のHFpEF診療において、新たな治療ストラテジーの確立への基礎となり得る重要な研究成果であり、申請者は学位の授与に値すると考えられる。