

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09090

研究課題名(和文)心不全と全身性炎症疾患である慢性閉塞性肺疾患の関連性と悪循環因子の解明

研究課題名(英文) Relationship between heart failure and systemic inflammatory disease chronic obstructive pulmonary disease and clarification of vicious cycle factor

研究代表者

小林 淳(Atsushi, Kobayashi)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20448640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、心血管系疾患に対しても多大な影響を及ぼす。心不全患者の生命予後はCOPD合併により低下することが報告されているが、その悪循環の詳細は不明確な点が多い。我々はCOPDの合併した心不全患者より得られるサンプルを用いて、COPDが心機能に与える影響を心エコーやバイオマーカーによる評価を用いて検討し、心不全とCOPDが合併する症例にて肺高血圧症の関連について検討し、呼吸機能障害の程度によらず肺高血圧症を合併していることを明らかとした。また、心不全、COPDは高齢者に多く、悪液質の状態となることが多いため、栄養指標との関係についても検討し、その関連性を明らかとした。

研究成果の概要(英文)：Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a great influence on cardiovascular diseases. It has been reported that the prognosis of heart failure patients is markedly reduced by the COPD, but there are many uncertainties about the details of the vicious circle. We examined the effects of COPD on cardiac function using samples obtained from patients with heart failure combined with COPD using echocardiography and biomarkers. We clarified that pulmonary hypertension is complicated irrespective of degree of respiratory dysfunction. In addition, since heart failure and COPD are frequent in elderly people and are often in cachectic state, we also examined the relationship with nutritional indicators and clarified the relevance.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 慢性閉塞性肺疾患 全身性炎症疾患 肺高血圧症 悪液質

### 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は、がん、心筋梗塞、脳卒中に次ぐ、世界 4 大成人病であり、残された最後の課題である。それは、他の 3 疾患群が、予防・治療が進歩し、死亡率を四半世紀で半減させているのに対し、COPD 死亡率は一度も減ることなく増え続けているからである。わが国でも 2013 年 4 月より適応された 21 世紀における国民健康づくり運動 [健康日本 21(第 2 次)]における主要な 4 疾患の一つに加えられた。2001 年に新たに策定された世界的な COPD の診断治療ガイドラインである GOLD ガイドラインの登場により 21 世紀の COPD の診療は大きく進歩したといえる。治療薬としては、吸入による抗コリン剤、刺激薬、ステロイド剤などの開発が盛んに行われ、その薬剤の投与により COPD の自覚症状の改善や増悪の抑制がなされ、ひいては予後改善効果が確認されている。しかし COPD は単に肺だけの疾患にとどまらず、全身性の炎症疾患であると認識されてきており、様々な疾患、特に心血管系疾患との密接な関係が注目されている。それは、両者とも喫煙による影響が大きいことがあげられる。喫煙率の増加と約 30 年後の COPD による死亡率が相関しており、心血管病、動脈硬化の危険因子である喫煙と密接な関係がある。我々も COPD を合併した心不全患者において調査を行い、COPD の重症度が心血管系イベントや死亡率の危険因子であることを報告した。近年の報告では COPD が全身性にサイトカイン (IL-1、IL-6 など) や CRP の上昇、酸化ストレスの増加を惹起して心血管系に影響を及ぼしているとされるが、呼吸器系と心血管系との malignant circuit の詳細は明らかとなっていない。COPD と高感度 CRP に関する報告が相次いでいるが、CRP は肝臓で生産される非特異的な炎症マーカーであり、軽微な感染症などでも有意に増加するため、心筋細胞や血管

に与える影響を観察するためには特異度の低下を招く恐れがある。そこで我々は新規炎症マーカーとして測定が可能となった pentraxin 3 (PTX3) や活性化マクロファージから分泌される炎症マーカーである neopterin などに着目した。また、心不全のみならず COPD に関しても高齢者での罹患率が高いことが報告されている。高齢者の心不全や COPD に関しては、心臓や肺以外の因子の関与が研究されている。心不全や COPD を罹患していると悪液質 (カヘキシア) の状態となることが多く、我々は、栄養失調と心不全や COPD の関連性についても着目した。

### 2. 研究の目的

我々は COPD の合併した心不全患者より得られるデータやサンプルを用いて、全身性炎症疾患である COPD が心機能に与える影響を心エコー所見、栄養の指標や炎症マーカーによる評価を用いて検討し、COPD に対する治療介入によりその指標がどのように変化するか調査し、悪循環の詳細を究明する。

### 3. 研究の方法

#### 対象者の登録

当学附属病院で心不全と診断されて、同意の上で心不全に対する標準的薬物治療を行い、心不全が軽快して安定した症例。心不全の診断、加療については日本循環器学会の「急性心不全治療ガイドライン (2011 年改訂版)」と「慢性心不全治療ガイドライン (2010 年改訂版)」に従う。心不全軽快後の比較的安定した時期にスパイロメトリーを行い、1 秒率が 70%未満であること、他の気流閉塞をきたし得る疾患 (喘息やびまん性汎細気管支炎など) を除外することで COPD の確定診断を得る。COPD の診断基準は日本呼吸器学会の「COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第 4 版」に従う。COPD を合併した心不全を COPD 群、COPD を合併しない心不全を非 COPD 群 (対照) とする。COPD 群

は「COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第4版」に従い、適応があるときは COPD に対する標準的な治療を開始する。COPD に対する治療を行う群を COPD 治療群、COPD に対する治療を行わない群を COPD 未治療群とする。除外疾患として肺血栓塞栓症、原発性肺高血圧症、喘息などの他の気流閉塞をきたし得る肺疾患とする。それぞれの群で研究用の採血に同意が得られなかった症例は除外する。患者の臨床データ(病歴、各種検査成績、予後を含む経過、治療内容、服薬内容等)を収集しデータベースに登録する。

#### 心エコーによる計測

心エコーは、血液検体採取時付近にて施行するようにし、以下の項目を測定する。

心室中隔壁厚(拡張末期・収縮末期)、左室後壁厚(拡張末期・収縮末期)、左室内腔径(拡張末期・収縮末期)、右室壁厚(拡張末期・収縮末期)、右室内腔系(拡張末期・収縮末期)、LVFS(左室内系短縮率)、LVEF(左室駆出分画)、RVFAC(右室内腔面積変化率)、左室流入波形(E/A)、右室流入波形(E/A)、僧帽弁輪部組織ドプラ波形(中隔側、側壁側: E/e'、s')、三尖弁輪部組織ドプラ波形(側壁側: E/e'、s')、下大静脈径、三尖弁逆流圧格差

#### 血液サンプルの採取法と保存

血液サンプルは、心不全が安定したと思われる時期に静脈血より採取する。採取量は全血として 10 ml を予定する。病棟で血漿分離用の試験管に採血後、サンプルは氷中に置き、可及的速やかに当講座研究室の遠心分離機で血漿成分を分離する。得られた血漿は滅菌されたマイクロチューブに分注し直ちに -20 の冷凍庫に保存する。

#### 各種バイオマーカーの測定

ストックされた血漿サンプルが一定数に達したら、PTX3、neopterin、CRP、tumor necrosis factor- $\alpha$ 、adiponectin、BNP、troponin I などの濃度測定を行う。

#### 栄養失調スコアの計測

栄養失調の状態をスコア化するため、

Prognostic Nutritional Index (PNI)、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) controlling nutritional status (CONUT) を評価した。

#### 4. 研究成果

当科に心不全にて入院した症例に対し、同意のもと心不全データベースに登録を行い、さらに呼吸機能検査を行い、COPD の診断を満たした症例に対し、さらなる同意のもと、サンプルの採取を行い、本研究にて新たに作成したデータベースに登録した。当院での治療を行った COPD を合併した心不全症例 23 名をデータベースに登録した。心不全データベースより抽出した COPD 合併症例と肺高血圧症の関連について心エコーデータなどを検討し、呼吸機能障害の程度によらず肺高血圧症を合併していることを明らかとした。また、心不全症例では、栄養状態が悪いと CRP、tumor necrosis factor- $\alpha$ 、adiponectin、BNP、troponin I などのバイオマーカーの上昇をきたすことを見出し、心不全の予後を規定するのは CONUT より PNI や GNRI であることを示した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S, Miyata M, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Ishida T, Takeishi Y: Impact of nutritional indices on mortality in patients with heart failure. Open Heart 5, e000730, 2018
2. Oikawa M, Kobayashi A, Wada K, Sato T, Suzuki S, Yoshihisa A, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Ishida T, Takeishi Y: Novel parameter to predict left ventricular filling pressure: product of log B-Type Natriuretic peptide and ratio of mitral inflow early and late diastolic filling velocities. J Card Fail 24, 29-32, 2018
3. Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe

S, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh S, Takeishi Y: Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. Open Heart 4, e000598, 2017

〔学会発表〕(計 6件)

1. Kanno Y, Yoshihisa A, Kiko T, Kimishima Y, Sato Y, Watanabe S, Tatsumi M, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh S, Ishida T, Takeishi Y: Comparisons of nutritional indices on mortality in heart failure patients. Scientific Sessions of American Heart Association 2017 (2017.11.11-11.15, Anaheim)
2. 小林 淳, 及川雅啓, 義久精臣, 中里和彦, 鈴木 均, 竹石恭知: Associations between sigmoid septum and thoracic kyphosis in elderly populations. 第82回 日本循環器学会学術集会 (The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society) (2018.3.23-3.25, 大阪)
3. Kanno Y, Yoshihisa A, Tatsumi M, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y: Impact of nutritional index on mortality in heart failure patients. 第21回 日本心不全学会学術集会 (2017.10.12-10.14, 秋田)
4. 小林 淳, 及川雅啓, 中里和彦, 鈴木均, 齋藤修一, 竹石恭知: 大動脈弁狭窄症に合併した軽度僧帽弁閉鎖不全症の大動脈弁置換術後の変化に関する検討. 第65回 日本心臓病学会学術集会 (2017.9.29-10.1, 大阪)
5. 根岸紘子, 義久精臣, 高橋智子, 巽真希子, 及川雅啓, 小林 淳, 杉本浩一, 中里和彦, 竹石恭知: 慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症合併に関する検討. 第65回 日本心臓病学会学術集会 (2017.9.29-10.1, 大阪)
6. 小林 淳, 及川雅啓, 中里和彦, 鈴木均, 齋藤修一, 竹石恭知: 大動脈弁狭窄症におけるS字状中隔の大動脈弁置換術後弁機能に及ぼす影響の検討. 第28回 日本心エコー図学会学術集会 (2017.4.21-4.23, 名古屋)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 淳 (KOBAYASHI Atsushi)  
福島県立医科大学・医学部・学内講師  
研究者番号: 20448640

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号:

(4) 研究協力者

( )