

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15302

研究課題名(和文)心不全におけるヘリコバクター・ピロリ感染の役割の解明と除菌による新規治療の開発

研究課題名(英文)The role of Helicobacter Pylori in heart failure and effect of eradication of Helicobacter Pylori

研究代表者

筒井 裕之(Tsutsui, Hiroyuki)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70264017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの心不全におけるHelicobacter Pylori (HP) 感染の実態を明らかにするために、152例の心不全患者と32例の健常コントロールにおける血清抗HP抗体値を測定した。HP陽性率は全年齢および50から69歳において心不全群が有意に高値であった(49% v.s. 28%,  $P<0.05$ , 57% vs. 29%,  $P<0.05$ )。心不全群においてHP陽性患者は陰性患者に比べて左室拡張末期径(LVDd)が有意拡大していた。50-69歳の心不全患者においてHP陽性と関連する因子を多変量解析で検討したところ、年齢、心房細動の病歴、中性脂肪、LVDdが独立因子であった。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the incidence rate of Helicobacter Pylori (HP) infection, serum HP antibody level in 152 patients with chronic heart failure (CHF) (107 men, 45 women, Age  $64.6 \pm 14.4$  y.o., LVEF  $41.4 \pm 15.7\%$ ) and 32 control subjects (28 men, 4 women, Age  $52.4 \pm 8.6$  y.o., LVEF  $61.4 \pm 6.0\%$ ) was investigated (cut-off point of the test for the diagnosis of Hp infection:10U/ml). The incident rate of HP infection in CHF was significantly higher than that in control subjects (49% v. s. 28%,  $P<0.05$ ). CHF patients and control subjects among 50 to 69 year olds were investigated. The incident rate of HP infection in CHF was significantly higher than that in control subjects among 50 to 69 year olds (57% v.s. 29%,  $P<0.05$ ). CHF with HP infection showed greater LV end-diastolic dimension (LVDd) than those without HP infection. Multivariate analysis demonstrated that age, history of atrial fibrillation, triglyceride, and LVDd were independently related to HP infection.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 心筋リモデリング

## 1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞、高血圧、心筋症や弁膜症などのあらゆる心疾患の終末像である心不全は 60 歳以上の 8~10%以上が罹患しており、増加傾向にある。心不全患者の予後はここ 30 年で改善してきているが 5 年死亡率は 50%と高く、心不全の病態の解明と新たな治療法の開発が求められている。心不全の病態は、心臓の形態的、機能的変化である心筋リモデリングと末梢の変化である運動耐容能低下と内皮依存性血管反応性の低下により特徴づけられるが、いずれにも炎症や酸化ストレスの遷延化・慢性化が関与する。

ヘリコバクターピロリ (Helicobacter pylori: HP) は世界の人口の約半数が感染しており、胃潰瘍、胃癌の発症に深く関与している。近年 HP 感染は全身の炎症と血管内皮細胞の障害を介して動脈硬化を進展させる可能性が指摘されている (Oshima JACC2005)。冠動脈病変を有する HP 感染患者は血流依存性血管拡張反応 (FMD) が低下しており、除菌により FMD が改善することも知られている (Matsumura JJCA 2011)。このような報告は、HP 感染が胃疾患にとどまらず、慢性炎症が重要な役割を果たしている心不全における心筋リモデリングや運動耐容能・血管反応性低下に関与する可能性を支持するものである。さらに、除菌により慢性炎症を改善し、心不全の病態を改善できると期待される。我々の予備的検討では、HP 抗体陽性の心不全患者 (n=13) は陰性患者 (n=9) に比べて心エコーによる左室駆出率が低下し ( $30 \pm 8\%$  vs  $41 \pm 15\%$ ;  $p=0.048$ )、心拡大も高度であった ( $66 \pm 10\text{mm}$  vs  $58 \pm 11\text{mm}$ ;  $p=0.087$ )。

このような背景をふまえて『HP 除菌は、胃の炎症に留まらず全身の慢性炎症を改善して心不全病態の進展を抑制する』という仮説をもとに、新たな心不全治療の開発を目指す本研究を着想するに至った。今まで HP 感染症と心不全の病態に関する研究は国内外を問わず行われておらず、申請者独自の発想に基づくものである。

## 2. 研究の目的

心不全の病態基盤である心筋リモデリング、運動耐容能低下および血管反応性低下の発症・進展には慢性炎症や酸化ストレスが重要な役割を果たしている。ヘリコバクターピロリ (Helicobacter pylori: HP) 感染は胃潰瘍、胃癌の発症と深く関わっているが、近年、胃外性疾患と関連することが明らかとなっ

てきた。特に、HP 感染は慢性炎症を介して動脈硬化や糖尿病と関連し、除菌による予後改善の可能性が示唆されている。本研究の目的は、HP 感染による胃粘膜における免疫反応や細胞傷害因子の分泌を基盤として、心筋・骨格筋組織および血管における慢性炎症や酸化ストレスが増加し心不全の形成・進展に関与するという仮説を検証し、HP 除菌による心不全治療という独自の発想に基づくまったく新たな治療法の開発を目指すものである。

## 3. 研究の方法

### (1) HP 感染心不全モデルの作成

ヒトから分離した HP をスナネズミ (5 週齢、30-40g) に経口投与し、HP 持続感染モデルを作成する (Yokota K. Microbiol Immunol. 1991)。本菌接種 5 週後に左冠動脈を結紮し心筋梗塞 (MI) を作成する。さらに MI 作成 4 週後に心不全重症度評価 (心エコー、血行動態、臓器重量) を行い、HP 感染心不全モデルを確立する。

### (2) HP 感染が心不全病態へ与える影響の解析

入院中もしくは外来加療中の症状が安定した NYHA 心機能分類 ~ の心不全患者を対象に HP 感染の有無を HP 抗体検査にて評価する。HP 感染と関連する因子を同定する。

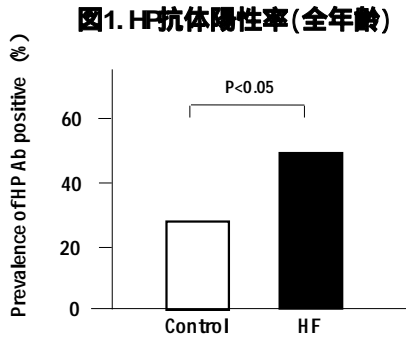
## 4. 研究成果

### (1) HP 感染心不全モデルの作成

スナネズミ (5 週齢、30-40g) に心筋梗塞 (MI) を作成し、4 週後に心臓形態および臓器重量を評価した。左室梗塞部は菲薄化し、左室拡大と非梗塞部の壁肥厚を伴っていた。偽手術群に比べて、MI 群では肺重量の増加を認めた。今までスナネズミにおける MI による心不全の報告はあったが、今回スナネズミで心不全モデルが作成できることを確認した。

### (2) HP 感染が心不全病態へ与える影響の解析

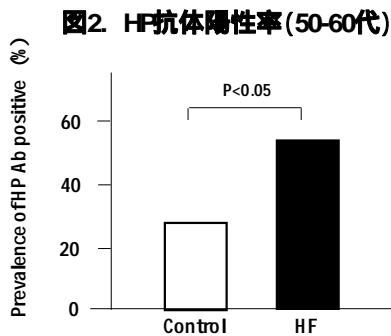
ヒトの心不全における Helicobacter Pylori (HP) 感染の実態を明らかにするために、152 例の心不全患者 (男 107 例、女 45 例、平均  $64.6 \pm 14.4$  歳、LVEF  $41.4 \pm 15.7\%$ ) と 32 例の健常コントロール (男 28 例、女 4 例、平均  $52.4 \pm 8.6$  歳、LVEF  $61.4 \pm 6.0\%$ ) における血清抗 HP 抗体値を測定した (カットオフ値: 10U/ml)。HP 陽性率は心不全群が健常コントロール群に比べ有意に高値であった ( $49\%$  v.s.  $28\%$ ,  $P<0.05$ ) (図 1)。



年齢による影響を補正するために 50 から 69 歳の患者を対象に解析したところ、心不全群は健常コントロール群に比べ HP 陽性率は有意に高値であった (57% vs. 29%,  $P<0.05$ ) (表 1、図 2)。

**表1. HF抗体分布**

HP Ab (U/ml)	Control	HF
0-5	14 (66.7)	18 (23.7)
5-10	1 (4.8)	15 (19.7)
10-15	0	15 (19.7)
15-20	1 (4.8)	6 (7.9)
20-50	3 (14.2)	11 (14.5)
>50	2 (9.5)	11 (14.5)
Total	21	76



心不全群において HP 陽性患者は陰性患者に比べて左室拡張末期径 (LVDd) が有意拡大していた ( $61.9 \pm 9.3\text{mm}$  vs.  $57.1 \pm 9.6\text{mm}$ ,  $P<0.05$ ) (表 2)。

**表2. 心エコー所見**

	HP negative	HP positive	P value
LVDd, mm	$57.1 \pm 9.6$	$61.9 \pm 9.3$	0.0312
LVDs, mm	$47.8 \pm 11.2$	$51.5 \pm 11.8$	0.1957
LVEF, %	$42.6 \pm 14.4$	$36.8 \pm 12.2$	0.0712

50-69歳の心不全患者において HP 陽性と関連する因子を多変量解析で検討したところ、年齢 (Age)、心房細動の病歴 (Afib)、中性脂肪 (TG)、左室拡張末期径 (LVDd) が独立因子であった (表 3)。

**表3. 多変量解析**

	OR	95% CI	P value
Age, years	1.1	1.00-1.22	0.0499
Male	0.39	0.12-1.21	0.1025
Afib	0.20	0.05-0.70	0.0112
LVDd, mm	1.06	1.00-1.13	0.0273
TG, mg/dL	0.99	0.99-1.00	0.0457

### 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 5 件)

1. Tsutsui H, Momomura S, Yamashina A, Ogawa H, Shimokawa H, Kihara Y, Saito Y, Hagiwara N, Ito H, Ako J, Inomata T, Tanaka T, Kawasaki Y; study investigators. Heart Rate Control With If Inhibitor, Ivabradine, in Japanese Patients With Chronic Heart Failure - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Circ J.* 80(3):668-76. 2016 (査読有) DOI : 10.1253/circj.CJ-15-1112
2. Okada K, Yamada S, Iwano H, Nishino H, Nakabachi M, Yokoyama S, Abe A, Ichikawa A, Kaga S, Nishida M, Hayashi T, Murai D, Mikami T, Tsutsui H. Myocardial shortening in 3 orthogonal directions and its transmural variation in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J.* 79(11):2471-9. 2015 (査読有) DOI : 10.1253/circj.CJ-15-0646
3. Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Takada S, Kadoguchi T, Oba K, Okita K, Tsutsui H: Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail.* 21(4):300-306, 2015 (査読有) DOI : 10.1016/j.cardfail.2015.01.003
4. Tenma T, Yokoshiki H, Mizukami K, Mitsuyama H, Watanabe M, Sasaki R, Maeno M, Matsui Y, Tsutsui H: Predictors and proarrhythmic consequences of inappropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Circ J.* 79(9):1920-1927, 2015 (査読有) DOI : 10.1253/circj.CJ-15-0306
5. Asakawa N, Sakakibara M, Noguchi K,

Kamiya K, Yamada S, Yoshitani T, Ono K, Oba K, Tsutsui H:  
Adaptive servo-ventilation has more favorable acute effects on hemodynamics than continuous positive airway pressure in patients with heart failure.  
Int Heart J.56(5):527-532,2015 (査読有)  
DOI : 10.1536/ihj.15-110

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Tsutsui H:  
Lowered Exercise Capacity and Impaired Mitochondrial Function of the Skeletal Muscle in Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes  
Korean Society of Cardiometabolic Syndrome 2016 Annual Scientific Session; Lifestyle, Fat and CV Disease, Feb.20 2016, Seoul, Korea  
(特別講演)
2. 筒井裕之:  
人の肥大型心筋症の診断と治療  
第103回日本獣医循環器学会, 2015年12月20日, 札幌  
(特別教育講演)
3. 筒井裕之, 渡邊裕司, 下川宏明, 河原崎秀一, 北風政史, 澤芳樹:  
わが国の循環器領域における TR/臨床試験の最前線  
Translational Research in Hokkaido University  
第79回日本循環器学会学術集会, 2015年4月25日, 大阪  
(プレナリーセッション)
4. 松島将士, 筒井裕之:  
Association of Helicobacter pylori with chronic heart failure  
第20回日本心不全学会, 2016年10月8日, 札幌

〔図書〕(計 5 件)

1. 筒井裕之:  
わが国の臨床研究元年をむかえて  
内科.116(3):388, 2015(南江堂)
2. 筒井裕之:  
心不全に対する新たな知見 - 疾患管理を変える新たな潮流  
循環 plus. 15(3), 2015(メディカルトリビューン社)
3. 松島将士, 筒井裕之:  
心筋炎症/酸化ストレス制御による心不全治療  
循環器内科. 78(2):119-125, 2015(科学評論社)
4. 筒井裕之:  
循環器病学  
日本医事新報.4740:18-21, 2015(日本医事新報社)
5. 松島将士, 松島瑠美子:  
Helicobacter Pylori 感染は心筋梗塞のリス

クを増加させる:20000例以上を含む26研究のメタ解析  
Helicobacter. 17(1)4-8, 2016(ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社)

〔その他〕  
ホームページ等  
[www.cardiol.med.kyushu-u.ac.jp/](http://www.cardiol.med.kyushu-u.ac.jp/)

6. 研究組織

- (1)研究代表者  
筒井 裕之 (TSUTSUI, Hiroyuki)  
北海道大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号:70264017
- (2)研究分担者  
松島 将士 (MATSUSHIMA, Shoji)  
九州大学病院・循環器内科・助教  
研究者番号:80552869
- (3)連携研究者  
絹川 真太郎 (KINUKAWA, Shintaro)  
北海道大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号:60399871