

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 8 日現在

機関番号：21601
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2015～2017
課題番号：15K19401
研究課題名(和文)心不全における呼気低分子化合物の意義

研究課題名(英文)Breath analysis in heart failure

研究代表者

横川 哲朗 (Yokokawa, Tetsuro)

福島県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：80748773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：呼気検査の心不全患者における有用性について検討した。非虚血性心不全患者102名を対象として、呼気中のアセトン濃度を測定した。その結果、呼気アセトン濃度が右心カテーテル検査における血行動態と関連していた。また、35名の心不全のある糖尿病患者と20名の心不全のない糖尿病患者の呼気アセトン濃度を比較したところ、糖尿病患者においても心不全で呼気アセトン濃度が上昇していることが分かった。さらに急性心不全においても、呼気アセトン濃度が治療後に低下することを示した。心不全に対する呼気低分子化合物の中でも、呼気アセトン濃度が有用な非侵襲的バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined the significance of breath analysis in heart failure. Breath acetone analysis was performed in 102 patients of heart failure. As a result, hemodynamics by cardiac catheterization was associated with breath acetone concentration. Among diabetic patients, breath acetone concentration was significantly higher in patients with heart failure than patients without heart failure. Levels of breath acetone concentration were decreased after treatment in patients with acute decompensated heart failure. Breath acetone concentration is a novel non-invasive biomarker in patients with heart failure.

研究分野：循環器疾患

キーワード：心不全 呼気検査 アセトン

1. 研究開始当初の背景

非侵襲的検査である呼気検査は喘息など一部の疾患で実用化されている。しかし、1800種類以上あると言われている呼気成分の大部分の意義は不明のまま、心疾患における呼気検査の有用性も明らかではない。

近年、心不全において、呼気アセトン濃度が、新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。心不全患者において呼気アセトン濃度が上昇する詳細な機序は不明であるが、呼気アセトンは揮発性が高いため、血中から呼気中に排出されているものと考えられる。他に、酸化ストレスに関わる呼気低分子カテゴリー（一酸化炭素、水素）に対する呼気検査の意義は、心不全患者において、これまで明らかになっていない。

呼気アセトンなどの呼気低分子化合物に対する呼気検査が、心不全診療における新規検査法として有用であるかを検討すべきと考えられる。

2. 研究の目的

非侵襲的検査である呼気検査の、心不全診療における有用性について検討し、日常診療における検査法として一般化していくための基盤を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

循環器疾患で入院中の症例を対象として、呼気サンプリングバックを用いて呼気検査を行った。採取した呼気はガスクロマトグラフィーにより、呼気アセトン、水素、一酸化炭素、イソプレノ、硫化水素、メチルメルカプタン、ジメチルサルファイドなどの呼気中の成分を測定した。診断名、臨床経過、入院中の検査所見、予後と呼気成分との関連性を検討した。

4. 研究成果

まず、非虚血性心不全患者 102 名を対象として、呼気中のアセトン濃度を測定した。その結果、呼気アセトン濃度が右心カテーテル検査における血行動態と関連していること、特に肺動脈楔入圧と正の相関があることを示した (Circ J 2016; 80: 1178-1186)。次に、糖尿病が呼気アセトン濃度に影響することがあるため、呼気アセトン濃度の糖尿病患者における心不全診断への影響を調査した。35 名の心不全のある糖尿病患者と 20 名の心不全のない糖尿病患者の呼気アセトン濃度を比較した。検討の結果、糖尿病患者においても心不全で呼気アセトン濃度が上昇していることが分かった (BMC Cardiovasc Disord 2017; 17: 280)。急性心不全においても、呼気アセトン濃度が治療後に低下することを報告した (Int Heart J 2018, in press)。

さらに、心不全患者において、呼気バイオマーカーが予後予測因子となるかを検討した。平均フォローアップ期間 318 日において、心不全患者 83 名について調査したが、単変

量解析において、呼気アセトン濃度は予後予測因子とはならなかった (HR 0.891、 $p = 0.698$)。

呼気アセトン濃度以外の呼気バイオマーカーとして、心不全における呼気中の水素濃度を測定した。呼気中水素濃度の夜間変動が、心不全の重症度と関連している可能性が示唆された (第 80 回日本循環器学会で発表)。他に、呼気中の一酸化炭素、イソプレノ、硫化水素、メチルメルカプタン、ジメチルサルファイドを計測した。現在の検討の範囲内では、呼気アセトン濃度、呼気水素濃度以外においては、有意な結果は出ていない。

以上の検討結果からは、心不全に対する呼気低分子化合物の中でも、呼気アセトン濃度が有用な非侵襲的バイオマーカーとなる可能性が示唆された。しかし、呼気検査は一般的検査ではなく、呼気検査の簡易化が今後必要になってくると考えられた。

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 16 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. Yoshihisa A, Takiguchi M, Kanno Y, Sato A, Yokokawa T, Miura S, Abe S, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Takeishi Y
Associations of acid suppressive therapy with cardiac mortality in heart failure patients. *J Am Heart Assoc*. 6: e005110, 2017.
3. Yoshihisa A, Sato Y, Watanabe S, Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y

- Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure.
BM C Cardiovasc Disord. 17: 141, 2017.
4. 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 SI, Takeishi Y
Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure.
Open Heart. 4: e000598, 2017.
 5. Yoshihisa A, Watanabe S, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Takeishi Y
Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction.
ESC Heart Fail. 4: 360-364, 2017.
 6. Sato A, Suzuki S, Watanabe S, Shimizu T, Nakamura Y, Misaka T, Yokokawa T, Shishido T, Saitoh SI, Ishida T, Kubota I, Takeishi Y
DPP4 inhibition ameliorates cardiac function by blocking the cleavage of HMGB1 in diabetic mice after myocardial infarction.
Int Heart J. 58: 778-786, 2017.
 7. Yoshihisa A, Sato Y, Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh SI, Takeishi Y
Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction.
ESC Heart Fail. 5: 162-270, 2017.
 8. Yokokawa T, Yoshihisa A, Kanno Y, Sato T, Suzuki S, Misaka T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Takeishi Y
Clinical features in extremely elderly patients with heart failure.
Geriatr Gerontol Int. 17: 2194-2199, 2017.
 9. Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Matsuyama T, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Ohte N, Yasuda S, Anzai T
Clinical impact of the presence of macrophages in endomyocardial biopsies of patients with dilated cardiomyopathy.
Eur J Heart Fail. 19: 490-498, 2017.
 10. Yokokawa T, Ichijo Y, Houtsuki Y, Matsumoto Y, Oikawa M, Yoshihisa A, Sugimoto K, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Shimouchi A, Takeishi Y
Change of exhaled acetone concentration in a diabetic patient with acute decompensated heart failure.
Int Heart J. 58: 828-830, 2017.
 11. Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Yoshihisa A, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Ishida T, Shimouchi A, Takeishi Y
Elevated exhaled acetone concentration in stage C heart failure patients with diabetes mellitus.
BM C Cardiovasc Disord. 17: 280, 2017.
 12. Suzuki S, Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Takiguchi M, Miura S, Yokokawa T, Sato T, Oikawa M, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Takeishi Y
Prognostic impact of living in temporary housing in Fukushima after the Great East Japan earthquake.
J Card Fail. 23: 90-92, 2017.

13. Yokokawa T, Sugano Y, Nakayama T, Nagai T, Matsuyama T, Ohtsuka K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Yasuda S, Takeishi Y, Otagawa H, Anzai T
Significance of myocardial tenascin-C expression in left ventricular remodeling and long-term outcome in patients with dilated cardiomyopathy.
Eur J Heart Fail. 18: 375-385, 2016.
14. Yoshihisa A, Watanabe S, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Yokokawa T, Miura S, Shimizu T, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Sakamoto N, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Takeishi Y
The CHA₂DS₂-VASc score as a predictor of high mortality in hospitalized heart failure patients.
ESC Heart Fail. 3: 261-269, 2016.
15. Yokokawa T, Sugano Y, Shimouchi A, Shibata A, Nakayama T, Obara T, Jinno N, Kanzaki H, Anzai T
A case of acute decompensated heart failure evaluated by series of exhaled acetone concentrations as noninvasive biomarker of heart failure severity.
Int J Cardiol. 204: 112-113, 2016.
16. Yokokawa T, Obara T, Takashio S, Sakamoto M, Wada Y, Nakamura K, Takahama H, Amaki M, Hasegawa T, Sugano Y, Kanzaki H, Yasuda S, Otagawa H, Fujita T, Kobayashi J, Okamoto Y, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Anzai T
Prosthetic valve dysfunction 35 years after mitral valve replacement with a Starr-Edwards caged-disc valve.
Intern Med. 55: 479-483, 2016.

〔学会発表〕(計 9件)

1. Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Yoshihisa A, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Ishida T, Shimouchi A, Takeishi Y
Change of exhaled acetone concentration levels in patients with acute decompensated heart failure
American Heart Association, Anaheim, 2017/11/11 - 11/15.
2. Yokokawa T, Sugano Y, Matsuyama T, Kanzaki H, Ohtsuka K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Takeishi Y, Yasuda S, Anzai T
Pericellular amyloid infiltration in biopsy-proven cardiac amyloidosis
American Heart Association, New Orleans, 2016/11/12 - 11/16.
3. Yokokawa T, Yoshihisa A, Sato Y, Watanabe S, Miura S, Sato T, Abe S, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Saitoh SI, Takeishi Y
Plasma volume status predicts mortality in heart failure patients
American Heart Association, New Orleans, 2016/11/12 - 11/16.
4. Hydrogen Consumption is a Noninvasive Biomarker Predicting the Severity in Patients with Chronic Heart Failure
Atsushi Shibata, Yasuo Sugano, Akito Shimouchi, Tetsuro Yokokawa, Hideaki Kanzaki, Takeshi Aiba, Kengo Kusano, Mikiyasu Shirai, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Toshihisa Anzai
日本循環器学会 仙台 2016/3/18-20
5. Exhaled Acetone Concentration is a Noninvasive Diagnostic Biomarker

- Related with Disease Severity in Patients with Chronic Heart Failure
Tetsuro Yokokawa, Yasuo Sugano, Akito Shimouchi, Atsushi Shibata, Hideaki Kanzaki, Takeshi Aiba, Kengo Kusano, Mikiyasu Shirai, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Toshihisa Anzai
 日本循環器学会 仙台 2016/3/18-20
6. Beneficial impact of nicorandil on mortality in patients with ischemic heart failure
Tetsuro Yokokawa, Yu Sato, Akiomi Yoshihisa, Shunsuke Watanabe, Shunsuke Miura, Takamasa Sato, Satoshi Suzuki, Masayoshi Oikawa, Atsushi Kobayashi, Takayoshi Yamaki, Hiroyuki Kunii, Shu-ichi Saitoh, Yasuchika Takeishi
 日本循環器学会 金沢 2017/3/17-19
7. 生体ガス中におけるアセトン濃度の関連要因
 下内章人、横川哲朗、野瀬和利、神野直哉、奥村直也、谷口健太郎、菅野康夫、安斉俊久、宮本恵宏、近藤孝晴
 日本安定同位体・生体ガス医学応用学会 大会 東京 2017/9/29-9/30
8. Elevated exhaled acetone concentration in stage C heart failure patients with diabetes mellitus
Tetsuro Yokokawa, Takamasa Sato, Satoshi Suzuki, Masayoshi Oikawa, Akiomi Yoshihisa, Atsushi Kobayashi, Takayoshi Yamaki, Hiroyuki Kunii, Kazuhiko Nakazato, Takafumi Ishida, Akito Shimouchi, Yasuchika Takeishi
 日本循環器学会 大阪 2018/3/23-25
9. Skin gas analysis in patients with cardiovascular diseases
Tetsuro Yokokawa, Takamasa Sato,

Satoshi Suzuki, Masayoshi Oikawa, Akiomi Yoshihisa, Atsushi Kobayashi, Takayoshi Yamaki, Hiroyuki Kunii, Kazuhiko Nakazato, Takafumi Ishida, Yasuchika Takeishi
 日本循環器学会 大阪 2018/3/23-25

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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

横川哲朗 (Tetsuro Yokokawa)
 福島県立医科大学 循環器内科
 研究者番号：80748773

(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

()