

平成 21年 5月 29日現在

研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18591317  
 研究課題名（和文） 睡眠時無呼吸症候群に合併する高血圧・心不全患者の異常心電図に関する臨床研究  
 研究課題名（英文） A clinical study regarding abnormal electrocardiogram in patients with sleep apnea syndrome complicated with high blood pressure and heart failure  
 研究代表者  
 溝口 ミノリ (MIZOGUCHI MINORI)  
 久留米大学・医学部・助教  
 研究者番号：00412510

## 研究成果の概要：

・狭心症あるいは心筋梗塞を有し、冠動脈形成術あるいは冠動脈バイパス術を施行した慢性心不全(IHD)患者、肥大型心筋症(HCM)患者、高血圧性心臓病による慢性心不全(HHD)患者において、無呼吸低呼吸指数にて分類し、20回/時間以上の閉塞性睡眠時無呼吸症例に対して、通常の薬物療法、酸素療法、CPAP療法をおこなった。運動負荷心拍数トレンド波形リアルタイム画像曲線・心拍変動解析による検討では心拍変動が亢進する症例はIHD群では、右冠動脈または左冠動脈回旋枝病変が多く、心筋viabilityを有する症例であり、HCM, HHD群では心機能が保持された例であった。

・IHD, HCM, HHD群において炎症と自律神経障害が睡眠時無呼吸患者の心血管系リスクを増大させる可能性が示唆され、心拍変動解析や神経体液性因子についての評価では、酸素療法やCPAP療法はこれらのリスクを軽減させるのに有用であることが示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,100,000	0	1,100,000
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	690,000	4,090,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科学系臨床医学・精神神経科学

キーワード：(1)慢性心不全 (2)睡眠時無呼吸 (3)自律神経運動負荷 (4)自立神経障害  
 (5)肥大型心筋症 (6)炎症

## 1. 研究開始当初の背景

慢性心不全に合併する睡眠時無呼吸は睡眠中の気道閉塞により無呼吸となる閉塞性睡眠時無呼吸(OSAS)と、中枢性に無呼吸と過呼吸を繰り返す中枢性睡眠時無呼吸を伴うチェンストークス呼吸(CSR-CSA)と

に大別される。これらは単一の病態ではなく、混在することもある。OSASは心不全に至る原因の一つと考えられ、心不全の悪化にも影響がある。CSR-CSAは心不全となった結果おこるものであるが、その存在は心不全の予後に悪影響を及ぼすとされている。

したがって、これらの睡眠時無呼吸はいずれも慢性心不全患者の症状、予後に悪影響を及ぼし、無呼吸を治療することで、それらが改善する可能性があるといえる。また、睡眠時無呼吸が心不全に影響する大きな要因は、睡眠時に繰り返される低酸素血症と睡眠の分断化により、内因性カテコラミンの増大、交感神経系活動性の亢進に伴う後負荷の増大、心筋酸素需要の増大、供給の低下が起こることである。慢性心不全患者では、もともと低下している心機能にこれら低酸素血症、睡眠の分断化などが作用し、予後に悪影響を及ぼす。本邦において慢性心不全患者で睡眠時無呼吸に関する大規模臨床研究はなく、OSASが独立した心不全発症の危険因子とされたが、治療に関してCPAPにより発症が予防されたという明確な検討はなく、CSASについても同様である。さらに、心拍変動解析による検討で、冠動脈疾患や肥大型心筋症を有する患者ではpNN50が低下すると報告されているが、本邦において慢性心不全患者で睡眠時無呼吸を合併した患者では、明らかな解析はなされていない。

一方、冠動脈疾患と心拍変動解析において、冠動脈造影検査の補助的診断法として、新たな運動負荷試験による解析となり得る、臨床的な運動中・後心臓自律神経活動評価法は、運動中は交感神経活動評価、運動後は副交感神経再興奮機能評価を表わし、嫌気性代謝域値以下の運動強度の負荷量で、心拍数トレンド波型による心拍変動係数コンピュータ解析が有用であり、更に多変量解析の有用性も示唆されると考えられる。そこで慢性心不全患者の夜間の交感神経緊張の亢進した病態を解明し、治療前後で夜間の心拍変動解析と運動による交感神経活動および副交感神経活動の評価を明確にすることにより新たな治療の足がかりとなることが期待できる。

## 2. 研究の目的

睡眠時無呼吸症候群に合併する高血圧・心不全患者の夜間の心電図を検討し、治療として酸素療法、CPAP、通常の薬物療法を行い、その前後で監視型心臓自律神経運動負荷試験を施行、負荷中・後心拍数(HR)トレンド波型リアルタイム画像曲線・心拍変動係数(HRCV)解析からみた治療効果を検討する。

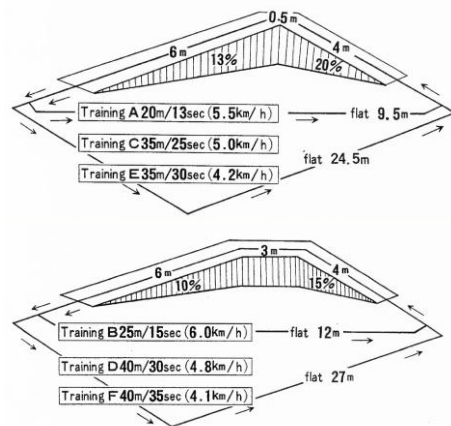
## 3. 研究の方法

### [対象患者]

狭心症あるいは心筋梗塞を有し、冠動脈形成術あるいは冠動脈バイパス術を施行した慢性心不全患者に対して、ポリソムノグラフィで睡眠呼吸障害の有無を検討し、更に治療前後の治療効果判定として、通常の薬物治療を行った患者群、酸素療法を導入した患者群、CPAPを導入した患者群で監視型心臓自律神経運動負荷試験の心拍数トレンド波型リアルタイム画像曲線・心拍変動係数解析からみた冠動脈病態Viability評価について評価し、また心エコー図で冠動脈血流を描出し総合的に検討する。但し(1)年齢70歳以上、(2)New York Heart Association(NYHA)の機能分類III度以上、(3)心筋梗塞急性期、不安定狭心症、(4)コントロール不十分な頻拍性・徐脈性不整脈、(5)コントロール不十分な高血圧、(6)重篤な肝・腎・血液疾患・悪性腫瘍等の全身疾患、(7)コントロール不十分な糖尿病、(8)末梢血ヘモグロビン濃度8.0mg/dl以下の貧血、(9)血清CRP2.0mg/dl以上の活動性炎症、(10)低酸素血症、高度肺機能障害は除外する。

### [方法]

- (1) インフォームドコンセントの得られた上記患者に対して運動負荷試験を施行する。負荷量は、先に心肺運動負荷試験で最大酸素摂取量、嫌氣的代謝閾値から測定し詳細な検討のもと限定した7.7METs、35m/25msec、5.0km/h、VO2 26.8ml/min/kg、HR 108b/minで施行。負荷のコースを下記に示す。



- (2) 運動負荷心拍数及び画像診断法は、被験者にテレメータ発信機を装着して歩行させモニター受信機で監視する方式をとる。コースはループ状でスロープ・平地を組み合わせて、目途に応じて各種用意する。

モニター受信機は心電図描出の他心拍に同期して音や光を発する。これらの出力をキャッチし電気パルスとして信号化しコンピュータに取り込み最終的には表計算ソフトにて心拍数値の負荷中同時進行グラフを表わす。負荷試験終了後のペーパー解析は、刻々の心拍数値を縦軸に時間経過を横軸に表した心拍数値グラフの他に、15秒毎のグラフとして表す。また、同様に歩行終了から現時点までのそれを表わし、ともに診断の具に供する。

### (3) 治療前後の生化学的・免疫学的検討

#### ① 神経体液因子についての指標

血清レニン活性、血漿アルドステロン濃度、血漿中カテコラミン濃度、ナトリウム利尿ペプチド(ANP、BNP)濃度

#### ② 血漿中サイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IL-6)測定

## 4. 研究成果

狭心症あるいは心筋梗塞を有し、冠動脈形成術あるいは冠動脈バイパス術を施行した慢性心不全(IHD)患者、肥大型心筋症(HCM)患者、高血圧性心臓病による慢性心不全(HHD)患者に対しポリソムノグラフィにて睡眠時無呼吸の有無を検討した。

・中枢性睡眠時無呼吸症例ではOscillatory Ventilationと中枢性無呼吸の関係を検証したが、IHD、HCM、HHD全ての群においても相関は認められなかった。閉塞性睡眠時無呼吸症例で、無呼吸低呼吸指数にて分類し、20回/時間以上のものを治療対象とした。

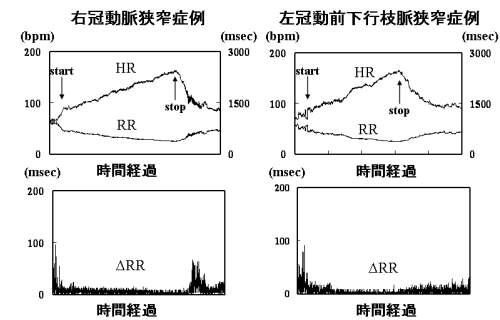
通常の薬物療法をおこなった患者群(Regular)、酸素療法を導入した患者群(Oxygen)、CPAPを導入した患者群(CPAP)の3群で監視型心臓自律神経運動負荷試験をおこない、負荷心拍数トレンド波形リアルタイム画像曲線・心拍変動解析からみた冠動脈病態、Viability評価について検討した。

### IHD Group

・3ヶ月間の治療により、LVEF 45→54%、血漿BNP 423→187pg/mL、NYHA 2.3→1.6に改善した。

・運動負荷心拍数トレンド波形リアルタイム画像曲線・心拍変動解析による検討ではどの群においても運動開始初期、または、運動終了回復期初期に心拍変動が亢進する症例は右冠動脈または左冠動脈回旋枝病変が多く、心筋viabilityを有する症例であった。試験中、心拍変動の程度においては3群間で差を認めなかった。3群の中でRegular群では心拍数、血圧の変化は認めなかった。Oxygen群とCPAP群において拡張期血圧の変化は認めなかったが、心拍数、収縮期血圧は有意に低下し、

運動による血圧・心拍数応答は良好であった。治療前の血圧が高値な例ほどCPAP治療による血圧低下幅が大きかった。酸素療法やCPAP療法により自律神経機能が改善されたことが示唆された。



・3ヶ月の治療により、レニン、アルドステロン、ANPは低下しなかったが、CPAP群においてカテコラミン、BNPは有意に低下、高感度CRP、血中サイトカインは低下傾向を認めた。

### HCM Group

・3ヶ月間の治療により、LVEFは65→66%と変化なかったが、拡張能はE/A 0.33→0.50、血漿BNPは103→86pg/mL、NYHAは1.8→1.5に改善した。冠動脈血流予備能・肥大様式に差は認めなかった。

・運動負荷心拍数トレンド波形リアルタイム画像曲線・心拍変動解析による検討ではどの群においても運動開始初期、または、運動終了回復期初期に心拍変動が亢進する症例は左室収縮能が保持されている症例であった。試験中、心拍変動の程度においては3群間で差を認めなかった。3群の中でRegular群では心拍数、血圧の変化は認めなかった。Oxygen群とCPAP群において有意差は認めなかったが、心拍数、収縮期・拡張期血圧は低下する傾向にあり、運動による血圧・心拍数応答は良好であった。治療前の血圧が高値な例ほどCPAP治療による収縮期・拡張期の血圧低下幅が大きい傾向にあった。酸素療法やCPAP療法により自律神経機能が改善されたことが示唆された。

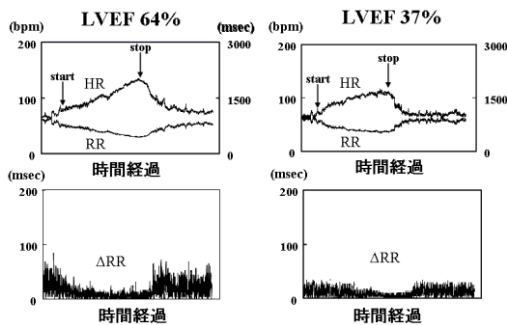
・3ヶ月間の治療により、レニン、アルドステロン、ANP、カテコラミン、高感度CRP、血中サイトカインは低下しなかったが、CPAP療法群においてBNPは低下傾向を認めた。

### HHD Group

・3ヶ月間の治療により、LVEF 55→62%、E/A 0.48→0.71、BNP 187→76pg/mL、NYHA 1.9→1.3、冠動脈予備能(CFR) 2.3→2.9に改善した。

・心拍変動解析による検討ではどの群においても運動開始初期・回復初期に心拍変動が亢進する症例は、LVEF>45%、CFR>2.0と心収縮

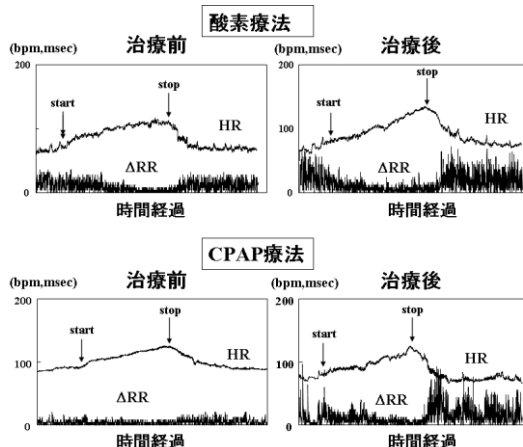
能やCFRが保たれている例であった。



・Oxygen群とCPAP群において、安静時の心拍数、収縮期・拡張期圧血圧は有意に低下し、運動による血圧・心拍数応答は良好であった。HHD例においても酸素療法やCPAP療法により自律神経機能が改善されたことが示唆された。

・3ヶ月の治療により、CPAP群においてレニン、BNP、高感度CRP、血中サイトカインは有意に低下した。

次に、運動負荷心拍数トレンド波形リアルタイム画像曲線・心拍変動解析から検討した酸素療法やCPAP療法により、心拍変動が改善した典型例を下記に示す。



考察・総括

・IHD, HCM, HHD全ての群において、無呼吸低呼吸指数にて分類し、20回/時間以上の閉塞性睡眠時無呼吸症例に対して、通常の薬物療法、酸素療法、CPAP療法をおこなった。

・運動負荷心拍数トレンド波形リアルタイム画像曲線・心拍変動解析による検討では心拍変動が亢進する症例はIHD群では、右冠動脈または左冠動脈回旋枝病変が多く、心筋viabilityを有する症例であり、HCM, HHD群では心機能が保持された例であった。

・IHD, HCM, HHD群において炎症と自律神経障害が睡眠時無呼吸患者の心血管系リスクを増大させる可能性が示唆され、心拍変動解析や神経体液性因子についての評価では、酸

素療法やCPAP療法はこれらのリスクを軽減させるのに有用であることが示唆された。

## 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 19 件)

1. Tahara N, Imaizumi T, Virmani R, Narula J. Clinical feasibility of molecular imaging of plaque inflammation in atherosclerosis. 査読有  
J Nucl Med. 2009;50(3):331-4.
2. 緒方絹歌、田原宣広、溝口ミノリ、浦部聡子、梅井秀和、佐々木健一郎、高城喜典、今泉 勉：種々の肺高血圧症に対するボセンタンの慢性効果  
心臓 2009;41(3):294-301. 査読有
3. Tahara N, Yamagishi SI, Mizoguchi M, Kondo T, Kai H, Imaizumi T, Narula J. Demonstration of the efficacy of statins in resolution of plaque inflammation by serial FDG imaging. Immun, Endoc & Metab Agents in Med Chem. 2008;8:183-8. 査読有
4. Mizuta Y, Kai H, Mizoguchi M, Osada K, Tahara N, Nakaura H, Kuwahara F, Imaizumi T; Valsartan Diastolic Function Improvement Study Investigators. Long-term treatment with valsartan improved cyclic variation of the myocardial integral backscatter signal and diastolic dysfunction in hypertensive patients: the echocardiographic assessment. Hypertens Res. 2008;31(10):1835-42. 査読有
5. 溝口ミノリ、田原宣広、今泉 勉：不安定プラークの診断と治療 -FDG-PET からの検討-  
Circulation Up-to-Date 2008;3(3):427-435. 査読無
6. 溝口ミノリ、田原宣広、安川秀雄、岩元美子、竹内智宏、長田克則、高城喜典、今泉 勉：腫瘍嵌頓にて僧帽弁狭窄様病態をきたし心不全にて発見された心臓原発性悪性線維性組織球腫の1例  
THE CIRCULATION FRONTIER 2008;12(2):48-51. 査読無
7. 田原宣広、溝口ミノリ、今泉 勉：FDG-PETを用いた血管炎症の検出  
内分泌・糖尿病科 2008;27(5):473-481. 査読無



8. **田原宣広**、**溝口ミノリ**、今泉 勉：2007年度井村臨床研究奨励賞受賞論文：動脈硬化病変の活動性と治療効果に対してFDG-PETを用いた新しい判定法の開発  
最新医学 2008;63(6):1149-1157.  
査読無
  9. **Tahara N**, Kai H, Nakaura H, **Mizoguchi M**, Ishibashi M, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N, Imaizumi T. The prevalence of inflammation in carotid atherosclerosis: analysis with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography.  
Eur Heart J. 2007;28(18):2243-8.  
査読有
  10. **Tahara N**, Kai H, Yamagishi SI, **Mizoguchi M**, Nakaura H, Ishibashi M, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N, Imaizumi T. Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome.  
J Am Coll Cardiol. 2007;49(14):1533-9. 査読有
  11. Sasayama S, Satoh T, Izumi T, Yoshida S, Kyotani S, **Tahara N**. Long-term trial of bosentan monotherapy for pulmonary arterial hypertension in Japanese patients.  
Curr Med Res Opin. 2007;23(2):395-400.  
査読有
  12. 笠原明子、**田原宣広**、**溝口ミノリ**、梅井秀和、佐々木健一郎、高城喜典、石橋正敏、今泉勉：心サルコイドーシスの診断および治療効果判定に 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography が有用であった一例。  
心臓 2007;39(12):1064-1070. 査読有
  13. **田原宣広**、**溝口ミノリ**、今泉 勉：サルコイドーシスの診断。  
Annual Review 循環器 2007: 206-211.  
査読無
  14. **田原宣広**、**溝口ミノリ**、今泉 勉：分子イメージングによる心血管病の診断。  
THE CIRCULATION FRONTIER 2007;11(2):28-35.
  15. **田原宣広**、**溝口ミノリ**、今泉 勉：不安定プラークの画像診断。  
呼吸と循環 Bedside Teaching 2007, 55(11):1255-1259. 査読無
  16. **Tahara N**, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N, Imaizumi T. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. 査読有  
J Am Coll Cardiol. 2006;48(9):1825-31.
  17. **田原宣広**、**溝口ミノリ**、今泉 勉：目で見えるページ・検査 PET (Positron emission tomography)  
Cardiac practice 2006;17(3):7-10.  
査読無
  18. Kai H, Mori T, Tokuda K, Takayama N, **Tahara N**, Takemiya K, Kudo H, Sugi Y, Fukui D, Yasukawa H, Kuwahara F, Imaizumi T. Pressure overload-induced transient oxidative stress mediates perivascular inflammation and cardiac fibrosis through angiotensin II.  
Hypertens Res. 2006;29(9):711-8.  
査読有
  19. Kaida H, Ishibashi M, Nakamura M, Baba K, **Tahara N**, Uozumi J, Tomita N, Arikawa S, Hayabuchi. Early gastric cancer and early colon cancer detected simultaneously by PET cancer screening incidentally.  
Ann Nucl Med. 2006;20(4):317-20.  
査読有
- [学会発表] (計 10件)
1. **Mizoguchi M**, **Tahara N**, Yasukawa H, Oba T, Mawatari K, Yamagishi S, Kaida K, Ishibashi M, Imaizumi T. Evaluation of the Efficacy of Insulin Sensitizer, Pioglitazone, in Resolution of Plaque Inflammation by Serial FDG-PET.  
第73回 日本循環器学会総会・学術集会 2009年3月20日~22日 大阪
  2. **Mizoguchi M**, **Tahara N**, Yamagishi S, Yasukawa H, Ishibashi M, Imaizumi T. Factors for inflammation of carotid plaque may be different from those for carotid plaque formation.  
American Heart Association 81th Annual Scientific Sessions November 8-12, 2008. New Orleans, USA
  3. **Tahara N**, **Mizoguchi M**, Yamagishi SI, , Ishibashi M, Imaizumi T. Vascular Inflammation Evaluated By 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Is Associated With The Metabolic Syndrome.

- American College of Cardiology 56th Annual Scientific sessions, March 24-27, 2007. New Orleans, USA
4. **Tahara N**, Kai H, Ishibashi M, Imaizumi T.  
Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation -Evaluation By 18F-fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography-  
American College of Cardiology 56th Annual Scientific sessions, March 24-27, 2007. New Orleans, USA
  5. **Mizoguchi M**, **Tahara N**, Yamagishi S, Mizuta Y, Osada K, Ishibashi M, Imaizumi T.  
The Disparity in the Determinant Factors between Atherosclerosis and Vascular Inflammation.  
第71回 日本循環器学会総会・学術集会  
2007年3月15日～17日 神戸
  6. **Tahara N**, Yamagishi S, **Mizoguchi M**, Mizuta Y, Osada K, Ishibashi M, Imaizumi T.  
Efficacy of Fasting  
18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Cardiac Sarcoidosis  
第71回 日本循環器学会総会・学術集会  
2007年3月15日～17日 神戸
  7. **Tahara N**, Kai H, Yamagishi S, Mizuta Y, Osada K, Nakaura H, Ishibashi M, Imaizumi T.  
Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation- Evaluation by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography -  
The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, October 15-19 2006. Fukuoka, Japan
  8. **Tahara N**, Kai H, Yamagishi S, Mizuta Y, Osada K, Nakaura H, Ishibashi M, Imaizumi T.  
Vascular Inflammation Evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography is Strongly Associated With the Metabolic Syndrome.  
The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, October 15-19 2006. Fukuoka, Japan
  9. **田原宣広**、甲斐久史、今泉勉  
FDG-PET を用いた動脈硬化プラーク活動性の検討-スタチンの抗プラーク炎症作

用の可視化-

- 第38回日本動脈硬化学会総会・学術集会  
シンポジウム「炎症・免疫と動脈硬化」  
2006年7月13日-14日 東京
10. **Tahara N**, Kai H, Mizoguchi M, Mizuta Y, Osada K, Ishibashi M, Imaizumi T.  
Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation - Evaluation by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography -  
American Heart Association 79th Annual Scientific Sessions, November 12-15, 2006. Chicago, USA

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

2006年度

長田 克則 (OSADA KATSUNORI)

久留米大学・医学部・助手

研究者番号：40320189

2007～2008年度 (研究代表者交替)

溝口 ミノリ (MIZOGUCHI MINORI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：00412510

##### (2) 研究分担者

水田 吉彦 (MIZUTA YOSHIHIKO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：70373131

田原 宣広 (TAHARA NOBUHIRO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：10320186

##### (3) 連携研究者