

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：24601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2022
課題番号：18K08095
研究課題名(和文) 心臓交感神経イメージング法を用いた右心不全に対する治療効果判定および予後評価

研究課題名(英文) Evaluation of Treatment Effects and Prognosis for Right Side Heart Failure Using Cardiac Sympathetic Nerve Imaging Methods

研究代表者
笠間 周 (Kasama, Shu)
奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80743385
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：肺動脈性肺高血圧の治療薬(PGI2誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬等)はいずれも肺血管抵抗と肺動脈圧を選択的に低下させ、生命予後を改善する。これらの薬剤が直接に心臓交感神経系の活性に影響を及ぼしているか否かについて、現在、我々は、評価検討を行っている状況である。現在、データを解析中であり、退院した症例においては、安定し外来通院している症例が多いが、心不全死、心不全増悪入院等の主要有害心イベントを来した症例も存在する。今後、データ解析によって、肺動脈性肺高血圧の治療薬の効果判定や、予後予測が可能になるとと思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺動脈性肺高血圧症と既に診断されているか、もしくは新たに診断され、入院加療が必要であった症例を対象とし、初期治療によって良好に経過した症例を対象とした研究である。右心カテーテル検査を施行することにより血行動態を把握し重症度の評価を行い、加療後に代償期となり退院が可能となった状態で、心臓交感神経機能を直接評価できるMIBG心筋シンチグラフィ、および交感神経系の活性を反映する新規バイオマーカーであるFABP4濃度を測定している。今までには発表や報告がされていないデータが蓄積されており、論文化し、公表する意義は大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)： Drugs for the treatments of pulmonary arterial hypertension (PGI2 derivatives, endothelin receptor antagonists, PDE5 inhibitors, etc.) all selectively reduce pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure and improve life expectancy. We are currently evaluating whether these drugs directly affect cardiac sympathetic nervous system activity.

We are currently analyzing the data, and many of the patients who have been discharged from the hospital are stable and are still attending outpatient. There have been cases of major adverse cardiac events such as death from heart failure, or hospitalization for worsening heart failure. These data analysis will enable us to determine the efficacy of drugs for pulmonary arterial hypertension and to predict prognosis.

研究分野： Nuclear Cardiology

キーワード： right side heart failure prognosis treatment effects

1. 研究開始当初の背景

交感神経は血圧の調節や体液・血液量の調節に重要な役割を果たしている。運動時における迅速な循環系の調節機構にも中心的な働きをしており、循環調節・生命維持に必須の機能を提供している。心臓における交感神経系は、中枢からの神経興奮に応じて、神経終末で合成され貯蔵小胞内に蓄えられたノルエピネフリン(NE)を放出し、心筋細胞膜の交感神経受容体への結合を介して、陽性変時作用(心拍数の調節)、ならびに陽性変力作用(心拍出量の調節)を増強させ循環調節を司る。また、このようなNE放出機構に対して、神経終末にはNEの再吸収機構(uptake-1)が存在し、シナプス間隙のNEの濃度が過度に上昇しないような調節を行っている。

心不全症例では全身および心臓交感神経活性の亢進、さらに、uptake-1の機能低下によって、NEのspilloverが起こり、血中のNE濃度が上昇する。またNE濃度の上昇は心疾患の重症度を反映し、予後を悪化させると報告されている(Thomas et al. Am J Cardiol 1978;41:233-43)。NEのアナログであるI-123Metaiodobenzylguanidine (MIBG)を用いる心筋シンチグラフィは、心臓の交感神経障害を定量的に評価することが出来る検査方法であり、我々はこれまでMIBG心筋シンチグラフィを用いて、慢性心不全(左心不全)症例に対し、病態解析や薬剤の効果判定などの観点から検証し、報告してきた。しかし、これまで肺動脈性肺高血圧に合併する右心不全における心臓交感神経系の活性評価の意義に関する研究は少なく、さらに、肺動脈性肺高血圧治療薬が、心臓交感神経活性に及ぼす効果を詳細に検討した報告はない。

2. 研究の目的

本研究ではMIBG心臓交感神経イメージング法にて心臓交感神経活性を治療前後で評価し、古典的な心機能の指標および我々が明らかにした交感神経活性を反映する脂肪組織由来の新規バイオマーカーFABP4等との関連を解析し、肺動脈性肺高血圧に伴う右心不全でのMIBGイメージングの心機能指標および予後予測指標としての有用性を明らかにする事を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では研究期間内に、以下の各事項についてデータを収集する。

肺動脈性肺高血圧合併の右心不全にて入院し、精査加療後の退院前にMIBG心筋シンチグラフィを施行し、心臓交感神経機能障害をH/M比とWRにて評価する。また、加療後の治療効果判定として、一年後にMIBG心筋シンチグラフィを外来にて再検査する。

心エコー図検査にて定期的に拡張障害を含めた心機能指標を収集する。

同時期に、古典的な心不全バイオマーカー(脳性ナトリウム利尿ペプチド[BNP]等)の他に血中脂肪酸結合蛋白(FABP4)、尿中および血中カテコラミン、高感度(hs)-トロポニンT(TnT)やhs-C反応性蛋白(CRP)、III型プロコラーゲンN末端ペプチド(PIIINP)を測定する。

上記の検査項目を比較検討することで、右心不全の重症度と心臓交感神経障害の程度が関連するのか、また加療後、これらの項目の改善する時期に違いがあるのかを検討する。

4. 研究成果

現在、データを解析中であり、退院した症例においては、安定し外来通院している症例が多いが、心不全死、心不全増悪入院等の主要有害心イベントを来した症例も存在する。今後、データ解析によって、肺動脈性肺高血圧の治療薬の効果判定や、予後予測が可能になるとと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Toda K, Kasama S, Toyama T, Kasahara M, Kurabayashi M.	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Effects of mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling after reperfusion therapy in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 2021
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-021-02733-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kasama S, Cho SG	4. 巻 6
2. 論文標題 Can Visceral Adiposity Predict Paradoxical Prognostic Implications on Lethal Arrhythmic Events in Chronic Heart Failure Patients with Impaired Cardiac Sympathetic Activity?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 46-48
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.17996/anc.20-00126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi S, Kasama S, Toyama T, Suzuki S, Ito Y, Nakata T, Kasahara M, Kurabayashi M.	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Assessment of Therapeutic Effects of Statin on Cardiac Sympathetic Nerve Activity After Reperfusion Therapy in Patients With First ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Normal Low-Density Lipoprotein Cholesterol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 2019
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-019-01857-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kasama S, Toyama T, Suzuki S, Ito Y, Matsumoto N, Kurabayashi M, Kasahara M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Assessment of Therapeutic Effects of Statin on Cardiac Sympathetic Nerve Activity and Cardiac Events in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Mild to Moderate Heart Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucl Med Commun	6. 最初と最後の頁 159-168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12350-019-01857-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	倉林 正彦 (Kurabayashi Masahiko) (00215047)	群馬大学・大学院医学系研究科・教授 (12301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------