

令和 3 年 6 月 30 日現在

機関番号：85308

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10695

研究課題名(和文) 肺高血圧リハビリテーションとしての鍼刺激療法の有効性～動物モデルでの検討～

研究課題名(英文) Effectiveness of acupuncture as rehabilitation for pulmonary hypertension

研究代表者

山本 裕美 (Yamamoto, Hiromi)

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構(臨床医学研究所 臨床医学研究開発部)・クリニカルサイエンスリサーチグループ・研究員

研究者番号：10528582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：モノクロタリンによる肺高血圧モデルラットを作成し、耳介、耳垂、鎖骨下、上肢、下腿の5か所に2Hz1mAと10Hz2mAの強度の違う2種類の通電鍼刺激を行った。仮説では、動脈圧は維持された状態で肺動脈圧低下が認められることを想定していたが、鎖骨下刺激でのみ肺動脈圧低下を認めたが、同時に動脈圧の低下も認めた。また耳介、耳垂刺激においては動脈圧は低下するものの肺動脈圧は有意な変化を認めず、上肢刺激では肺動脈圧は上昇を認め、下肢刺激では動脈圧、肺動脈圧ともに低下傾向はあるものの有意ではなかった。慢性実験では異なる結果となる可能性があるが、今回の急性実験においては想定した結果は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性でありかつ高額医療を要する肺高血圧症の治療に対する課題は多くある。そのような状況において、現行の治療を補完する目的としてリハビリテーションの一環としての鍼刺激療法が有効ではないかとの仮説を立てその有効性を検討すべく研究に望んだ。しかしながら、急性実験においては、肺高血圧の病態における有効性を示す結果は得られなかった。今回の研究期間では施行できなかったが、慢性実験においては異なる結果が得られた可能性はある。

今回の研究にて、鎖骨下刺激、耳介・耳垂刺激による有意な血圧低下作用は確認できたため、今後は血圧低下を要する病態への応用が期待できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We performed electroacupuncture (EA) stimulation to an auricle, an earlobe, a below the clavicle, an upper limb, and a hind limb for rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. We hypothesized that electroacupuncture stimulation would reduce pulmonary arterial pressure (PAP) while maintaining arterial pressure (AP). Electroacupuncture stimulation to a below the clavicle reduced both PAP and AP. Electroacupuncture stimulation to an auricle or an earlobe reduced AP but did not change PAP. Electroacupuncture stimulation to an upper limb increased PAP, and EA stimulation to a hind limb showed no significant changes in both AP and PAP. Although the expected results were not obtained in this acute experiment, other results might be obtained in the chronic experiment.

研究分野：心不全

キーワード：鍼刺激療法 肺高血圧 降圧治療

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患に対する新薬の開発、治療法の進歩により心血管疾患による死亡率は徐々に減少しつつあるものの、薬剤による治療が全ての循環器疾患を克服できていないわけではない。全ての心疾患の終末像である心不全については、今後増加の一途をたどり、**2025**年以降パンデミックが起るとされており、医療経済的にも大きな問題となっている。その中でも、肺高血圧症に伴う心不全は、治療抵抗性であり **ADL** の顕著な低下を呈するとともに非常に予後も悪い。肺動脈性肺高血圧については、日本国内の患者数は**2014**年の段階で約**3000**人とされているが、潜在的患者数はさらに多いと推測されており、近年は診断能力の改善や認知度の向上もあり今後増加する可能性が示唆され、また新規薬剤の開発もあり、予後は改善傾向にあるものの、その薬剤費用は内服薬だけで一日数万円という高額なものである。よって、今後医療費を圧迫する要因となりうることから、可能な限り治療費を抑えて、病状の改善および患者の **ADL** を改善させる治療法の開発は必須であると考えられる。

鍼刺激療法は、外部からの刺激のみで内因性の環境に変化を与えることが知られている。特に自律神経を介して循環調節機能を持つという報告は多数ある。交感神経活動亢進状態が病態を悪化させる心不全の病態においては、交感神経活動抑制作用のある鍼刺激は非常に有利に働くことが推察される。我々は、従来から心不全に対する新たなアプローチとしての鍼刺激療法の導入を目指して研究を続けており、ネコにおいて下腿への鍼刺激が腎臓交感神経活動を抑制すること(1)、ラットにおいて耳介への鍼刺激が心臓交感神経抑制に働くことを示している。他のグループからも、心筋梗塞後心不全モデルラットに対する下腿鍼刺激は心臓リモデリングを抑制し予後を改善したとの報告がある。しかしながら肺高血圧に伴う心不全に対する鍼刺激療法の効果についての報告は未だ無い。

特発性肺血管性肺高血圧の原因としては、肺動脈の収縮、肺動脈のリモデリングがあげられている。肺動脈収縮に対する治療法としては、**NO** を増加させる薬剤が使用されているが、やはり高額である。鍼刺激によって内因性の **NO** を増加させるという報告があり(2)、この点でも鍼刺激は有用であることが示唆される。また犬の肺血管性肺高血圧モデルに対する肺動脈のデナベーションが肺動脈のリモデリングを改善したという報告や右心機能改善の報告、また人の肺高血圧症例に対して肺動脈デナベーションを施行し、血行動態や運動耐容能が改善したとする報告もある。ただこの人におけるデナベーションについては合併症について問題視もされている。鍼刺激には交感神経抑制作用があることから、このような侵襲的治療による合併症なく、遠隔部位刺激で肺動脈デナベーションと同様の効果が得られる可能性も期待できる。

また、研究代表者は心臓リハビリテーションを行う中で、呼吸筋のリラクゼーションが肺高血圧患者の運動耐容能が改善した症例も経験しており、鍼刺激には局所における軸索反射による血流改善および筋弛緩作用があることが知られ、慢性閉塞性肺疾患患者への有効性も報告されていることから、肺高血圧の病態における鍼刺激は有用であることが推測され、これを検証し応用することは、非常に有意義であると考えた。

2. 研究の目的

本研究では肺高血圧における鍼刺激による血行動態の変化をモデル動物において検証し、その有効性が証明されれば、将来的に人への応用を目指す事である。

また肺高血圧を含む心不全の病態における薬物の自律神経を介した作用機序や、鍼刺激とは異なる自律神経刺激による血行動態への影響についても明らかにする事である。

3. 研究の方法

まずラットで肺高血圧モデルを作成し、我々の過去の実験データから、心臓交感神経または腎臓交感神経抑制に働く刺激点(下腿および耳介)および人においては呼吸筋のリラクゼーション作用があるとされる鎖骨下、人や動物実験にて血圧および心拍数に影響を及ぼすとされる前腕の刺激点に通電鍼刺激を行い、収縮期右室圧(肺動脈収縮期圧の代用)、動脈圧、心拍数を計測する急性実験を行う。2分間の通電を行いその後2分間経過を観察し、通電刺激直前10秒間の平均値と比較検討を行う。肺高血圧モデル作成についてはモノクタリン投与モデルと**SU5416**投与後低酸素暴露モデルの2系統で行う。この実験において、最も右室圧が低下し左室からの心拍出量が増加もしくは低下しない刺激点を至適刺激点と考え、探索を行う。

上記実験において仮説通り応答のある至適刺激点、至適刺激法が探索できれば、上記2系統の肺高血圧モデルラットに鍼刺激を行い、無刺激群と予後を比較検討する慢性実験を行う。鍼刺激は週3回行い、鍼刺激時は無麻酔でラットをジャケット固定した状態で行う。モデル作成前からラットはハンドリングしておく必要がある。もし、無麻酔での鍼刺激が困難であるようなら、その都度、刺激群、非刺激群ともにイソフルレンの吸入で麻酔を行う。刺激開始後2週間、4週間、8週間で非観血的血圧測定、心エコー施行し評価する。4週間の時点で血中カテコラミンも計測する。死亡率を比較するプロトコールと、治療開始後8週間の時点でサクリファイスし、心重量の計測および肺動脈リモデリングについて組織で比較検討を行い、鍼刺激の効果

を評価する。

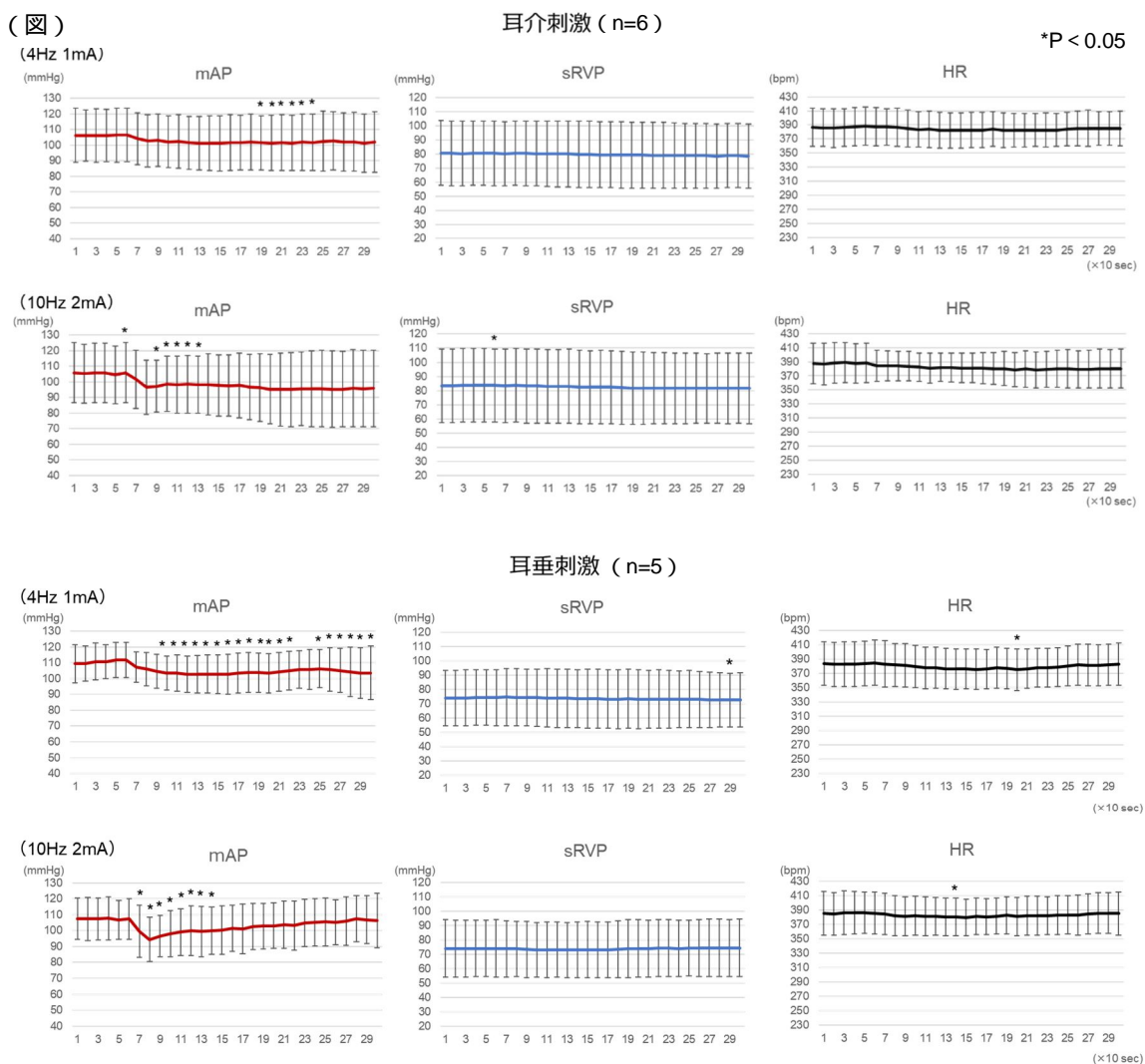
心不全に対する標準治療薬として確立している 遮断薬であるカルベジロールとメトプロロールによる交感神経活動に及ぼす影響への違いについて、ラットの頸動脈圧受容体を **isolation** し、任意の圧入力を行って交感神経活動を評価するオープンループモデルを用い検証を行う。

4. 研究成果

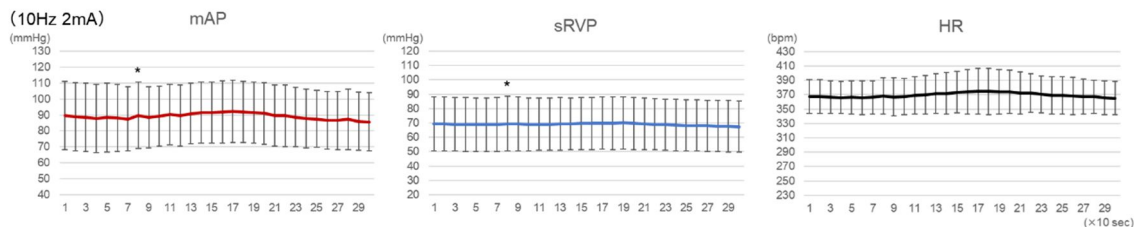
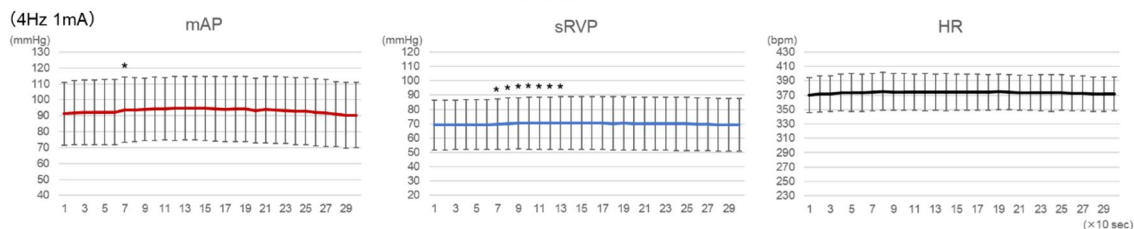
上記研究計画で実験を開始した。

まず分担研究者である川田氏にモノクロタリン投与による肺高血圧モデルラットを作成いただいた。モノクロタリン投与後肺高血圧発症までに **3~4 週**かかるが、実験予定日までに早期死亡する個体や、**4 週**経過しても肺高血圧を来していない個体もあり、予定個体数を達成するまでに **1 年以上**の時間を要した。**18 個体**にプレパレーションを行ったが、結局肺高血圧を来し実験中に死亡しなかった個体は **6 個体**であった。

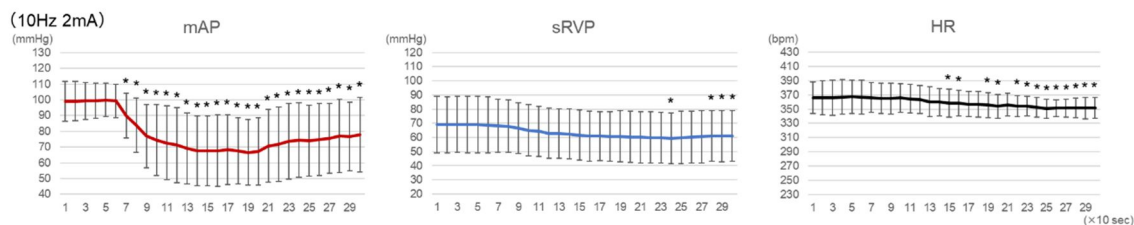
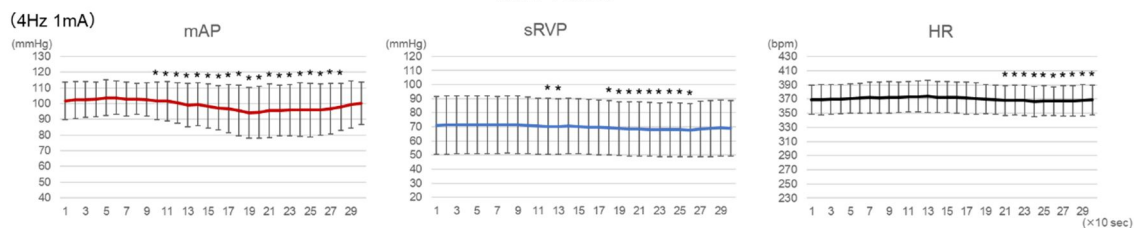
鍼刺激部位としては、耳介、耳垂、鎖骨下、前腕、下腿の **5 か所**を刺激し、刺激強度としては **4Hz1mA** (低強度)と **10Hz2mA** (高強度)の **2 種類**で検討した。それぞれの結果を以下にグラフ (図) で示す。



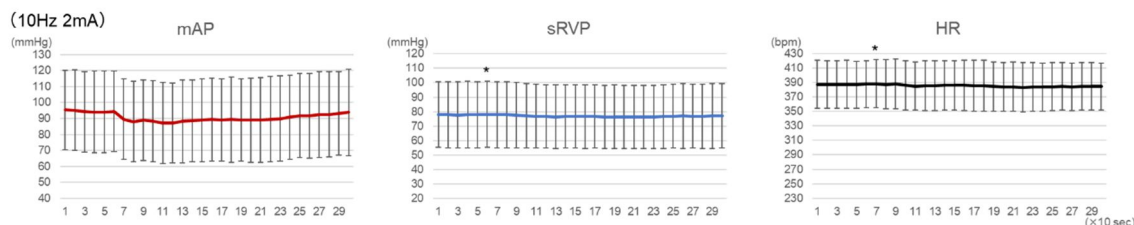
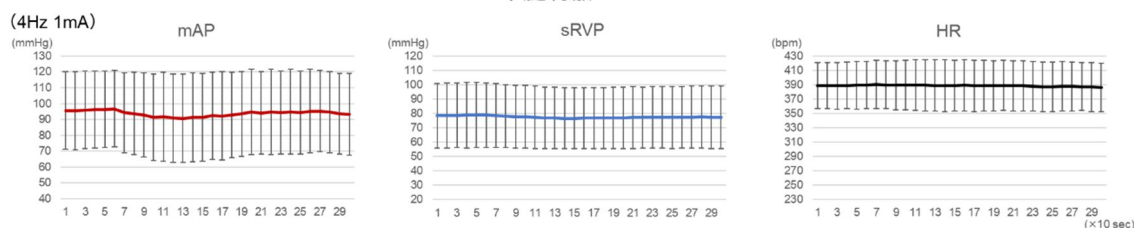
上肢刺激 (n=8)



鎖骨下刺激 (n=6)



下腿刺激 (n=6)



耳介・耳垂への通電鍼刺激では低強度、高強度刺激ともに動脈圧（平均動脈圧：**mAP**）は有意な低下を示したが、収縮期右室圧（**sRVP**）は有意な変化を認めず、心拍数（**HR**）は低下する傾向はみられたものの有意ではなかった。

上肢への通電鍼刺激では低強度刺激で **sRVP** の有意な上昇をもたらした。動脈圧や心拍数においても低下傾向は認められなかった。

下腿への通電刺激では両強度刺激とも **mAP** と **sRVP** の低下傾向はあったものの有意ではなく、心拍数は不変であった。

鎖骨下への通電刺激においては両強度刺激ともに **mAP**、**sRVP**、**HR** いずれも有意な低下を認めた。

肺高血圧症においては、肺血管抵抗の軽減により肺動脈圧（収縮期右室圧）の低下を来すとともに全身への心拍出量が増加すること（つまりは動脈圧・体血圧の上昇）が血行動態の上では理想と考えられる。鍼通電刺激により **sPVR** が有意に低下したのは鎖骨下への刺激のみであったが、同時に **mAP** と **HR** の低下も認めていた。我々の仮説では、鍼通電刺激による交感神経抑制効果だけではなく、**NO** の誘導による肺血管抵抗の軽減を来すことを想定したが、交感神経抑制効果が強く表れた結果となり、急性実験の結果としては肺高血圧症に対する理想的な血行動態を示す刺激点は見つけることができなかった。急性実験では対象を **SU5416** 投与後低酸素暴露モデルラットに変更しても異なる結果が得られる可能性は低いと考えられた。**NO** の増加を期待するにはある程度の時間が必要と考えられたため、慢性実験へ移行することを検討したが、同時期に実験室の使用制限が生じたことから施行が困難となり、また研究代表者が **2020** 年 **4** 月から大阪府外の市中病院へ異動となり同時に **COVID-19** 感染症の影響で移動が困難となったことから動物実験の継続は断念した。代わりに肺高血圧患者への鍼刺激研究への移行を検討していたが、やはり **COVID-19** 感染症の影響で **2021** 年 **3** 月までに実行することが出来なかった。今回の情勢が落ち着けば研究開始を検討している。

今回の結果において鎖骨下および耳介・耳垂への通電鍼刺激での有意な **mAP** 低下作用が証明されたことから、今後降圧を要する病態に対しての応用は可能と考えられた。

心不全治療薬である 遮断薬のカルベジロールとメトプロロール投与時の交感神経応答について評価したが、受容体遮断作用があるとされるカルベジロールには、メトプロロールと比較し末梢血管抵抗を低下させる作用があることが明らかとなった。この結果は、心不全治療においてのカルベジロールの優越性を示す 1 つの根拠となる可能性がある。この研究については研究代表者が論文化し、**International journal of cardiology** に受理されている。また、他にも心不全治療薬であるイバブラジンの、迷走神経刺激時の心拍数に及ぼす影響について検討し論文化した。

< 引用文献 >

- (1) **Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M.**
Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats.
Auton Neurosci.2008 Dec 15;144(1-2):43-9.
- (2) **Kusayanagi H, Ishikawa S, Tajika Y, Moue T, Sunagawa M, Hisamitsu T.**
Influence of Electroacupuncture Stimulation on Nitric Monoxide Production in Vascular Endothelial Cells in Rats.
In Vivo. 2015 Nov-Dec;29(6):679-85.

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 Yamamoto H, Kawada T, Shimizu S, Hayama Y, Shishido T, Iwanaga Y, Fukuda K, Miyazaki S, Sugimachi M.	4. 巻 285
2. 論文標題 Acute effects of intravenous carvedilol versus metoprolol on baroreflex-mediated sympathetic circulatory regulation in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 65-71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2019.02.062.	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 Kawada T, Yamamoto H, Uemura K, Hayama Y, Nishikawa T, Zheng C, Li M, Miyamoto T, Sugimachi M.	4. 巻 320
2. 論文標題 Ivabradine augments high-frequency dynamic gain of the heart rate response to low- and moderate-intensity vagal nerve stimulation under β -blockade	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol.	6. 最初と最後の頁 H2201-H2210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpheart.00057.2021.	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 Kawada T, Yamamoto H, Hayama Y, Nishikawa T, Tanaka K, Sugimachi M.	4. 巻 317
2. 論文標題 Epub 2019 Oct 16. Contrasting open-loop dynamic characteristics of sympathetic and vagal systems during baroreflex-mediated heart rate control in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.	6. 最初と最後の頁 R879-R890
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpregu.00231.2019.	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 Kawada T, Yamamoto H, Uemura K, Hayama Y, Nishikawa T, Sugimachi M.	4. 巻 317
2. 論文標題 Intravenous ivabradine augments the dynamic heart rate response to moderate vagal nerve stimulation in anesthetized rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol.	6. 最初と最後の頁 H597-H606
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpheart.00288.2019.	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	川田 徹 (Kawada Toru) (30243752)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長 (84404)	

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
---------	---------