

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591024

研究課題名(和文)慢性心不全患者に対するASV療法の心臓交感神経活性に対する効果の解析

 研究課題名(英文) Adaptive servo-ventilation improves cardiac sympathetic nerve activity in patients with heart failure: Evaluation by cardiac  $^{11}\text{C}$ -Hydroxyephedrine positron emission tomography

研究代表者

榊原 守 (Sakakibara, Mamoru)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：90349366

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：心臓交感神経活性の有用な新しい核医学検査HED - PETを使用して、慢性心不全患者に対してASV療法施行前と9週間後の交感神経活性の評価を行った。12名の方に参加していただき、現在9名の方が9週間後の検査まで終了した。その結果、前後の比較にて交感神経の指標となるretention Indexが有意な改善を認めた( $0.068 \pm 0.040$   $0.090 \pm 0.055$   $P=0.04$ )。ACC2014,ワシントンにて同内容を発表した。現在、論文作成中である。

研究成果の概要(英文)：Aims: ASV has been shown to improve cardiac function in patients with heart failure (HF). The sympathetic overactivation is associated with a poor prognosis of HF patients, we investigated whether ASV could improve cardiac sympathetic nerve activity in patients with HF. Methods: Nine HF patients (age:  $57.3 \pm 17.3$  years old, male: 6) We performed echocardiography, polysomnography, and the evaluation of the cardiac sympathetic nerve activity before and after 9weeks of ASV. Cardiac presynaptic innervation was analyzed by  $^{11}\text{C}$ -hydroxyephedrine (HED) retention assessed with positron emission tomography (PET).Result: LVEF tended to improve after ASV, although there was no statistical significant difference Global  $^{11}\text{C}$ -HED retention index improved from  $0.068 \pm 0.032$  to  $0.089 \pm 0.045$  ( $p=0.0404$ ). Conclusion: We could evaluate cardiac sympathetic nerve activity by HED-PET, and ASV improved cardiac sympathetic nerve activity in patients with HF.

研究分野：循環器内科

キーワード：交感神経活性 ASV 慢性心不全

### 1. 研究開始当初の背景

現在、ACE 阻害薬、遮断薬、デバイス治療(心臓再同期療法、植込み型除細動器など)及び外科的治療(左室形成術など)により重症慢性心不全治療は目覚ましい進歩を遂げている。しかし、そのような治療を施したとしても、今なお、重症心不全の予後は不良であり、入退院を反復している患者も少なくない。慢性心不全患者は、夜間、臥位になることにより静脈灌流量が増加し、心不全症状(夜間発作性呼吸困難、起座呼吸)が増悪する。さらに慢性心不全患者の約 30~40%に中枢性の睡眠時無呼吸を合併しており、これらは、夜間の交感神経活性の興奮を介して心血管イベントの発生に關与している可能性がある。近年、慢性心不全の治療の一つとして、夜間の呼吸を安定化させることを目的とした呼吸補助装置である ASV(Adaptive Servo-Ventilation: 順応性自己調節性人工換気療法)が注目されている。ASV は、いままでの呼吸器領域で使用されてきた CPAP (continuous positive airway pressure) や BIPAP (Biphasic positive airway pressure) と異なり心不全治療にターゲットとし、強制換気をすることなく自発呼吸に類似した呼吸パターン及び安定した呼吸リズムを維持することにより、心臓交感神経活性を抑制することを可能にした NIPPV(Non invasive Intermittent positive pressure ventilation: 非侵襲的間欠的陽圧換気)の一つである。そこで、慢性心不全患者に対して、夜間 ASV 療法を施行することにより呼吸のリズムやパターンを調節し、無呼吸や発作性夜間呼吸困難を是正することにより長期予後の改善効果が期待されている。

### 2. 研究の目的

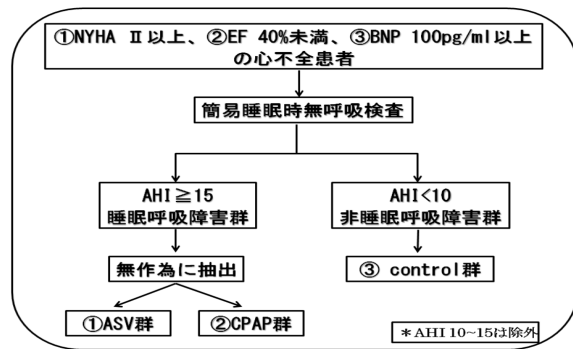
慢性心不全治療は現在、内科的及び外科的治療ともに目覚ましい進歩を遂げている。しかし、そのような現状においても、重症慢性心不全患者の予後は不良である。そこで慢性心不全治療の一つとして夜間の呼吸を安定化させうる呼吸補助装置である ASV(Adaptive Servo-Ventilation: 順応性自己調節性人工換気療法)が注目されている。しかし、ASV の長期予後に関する報告は少なく、また慢性心不全の予後に大きく影響を及ぼす交感神経活性の評価法は確定されていないため、報告もほとんどない。そのため、今回、2010 年秋より、本邦で初めて使用可能になった交感神経活性の評価に有用な核医学検査の一つで

ある HED ( $^{11}\text{C}$  - Hydroxyephedrine) - PET を利用して、ASV 療法施行前、9 週間後の交感神経活性評価を行い、慢性心不全に対する ASV の有用性を証明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

慢性心不全患者に対して睡眠障害の有無を簡易的睡眠検査にて評価し、(図1)のように割り付けする。

(図1)



それぞれの群で ASV 治療を 2 カ月間行い、ASV 治療前後における交感神経活性の評価を(表 1)のように行う

(表 1)

**<交感神経活性評価>**

**核医学検査**

- $^{11}\text{C}$  - Hydroxyephedrine(HED) PET
- $^{123}\text{I}$  - Metaiodobenzylguanidine(MIBG) SPECT

**血液、尿中のカテコラミン3分画**

**<心機能評価> LVEF (心臓超音波検査法)**

従来からの呼吸補助療法で CPAP (CPAP 群) 及び内科的一般療法(control 群)と比較し、ASV 治療 (ASV 群) の慢性心不全への治療の有用性を検討する。

### 4. 研究成果

心臓交感神経活性の有用な新しい核医学検査 HED - PET を使用して、慢性心不全患者に対して ASV 療法施行前と 9 週間後の交感神経活性の評価を行った。12 名の方に参加していただき、現在 9 名の方が 9 週間後の検査まで終了した。その結果、前後の比較にて、LVEF(前:  $36.1 \pm 16.7$  後:  $39.2 \pm 16.3$ )

P=0.096)および尿中カテコラミン(前:469.4 ± 317.7 後:347.7 ± 334.7 P=0.388)、血中カテコラミン(前:127.9 ± 54.5 後:131.4 ± 66.9 P=0.817)の変化は有意な改善を認めないものの、交感神経の指標となる retention Index は、有意な改善を認めた(前:0.068 ± 0.040 後:0.090 ± 0.055 P=0.04)(表2)。この結果は、ACC2014, ワシントンにて同内容を発表した。現在、論文作成中である。

\*上記のプロトコールにおける ASV を使用しない control 群または CPAP 群でも検討を行っているが、症例数がまだ目標に達せず、進行中である。

(表2)

Table2 Evaluation of each modality pre and post ASV	pre ASV	postASV	P value
<b>Echocardiography</b>			
LVEF (%)	36.1 ± 16.7	39.2 ± 16.3	0.096
LVEDV (ml)	180.2 ± 95.2	160.9 ± 81.8	0.217
<b>Laboratory data</b>			
BNP (pg / ml)	633.7 ± 876.8	355.3 ± 497.2	0.138
Plasma noradrenalin (pg / ml)	469.4 ± 317.7	347.7 ± 334.7	0.388
Urinary noradrenalin (µg / day)	127.9 ± 54.5	131.4 ± 66.9	0.817
<b>MIBG-SPECT</b>			
H/M ratio (early)	1.90 ± 0.48	1.90 ± 0.46	0.907
H/M ratio (delay)	1.75 ± 0.42	1.83 ± 0.49	0.473
washout ratio	35.6 ± 6.5	37.3 ± 8.2	0.244
<b>HED-PET Retention index</b>			
Whole	0.068 ± 0.040	0.090 ± 0.055	0.040*
Septal	0.076 ± 0.042	0.102 ± 0.059	0.069
Anterior	0.066 ± 0.058	0.093 ± 0.058	0.058
Lateral	0.060 ± 0.037	0.083 ± 0.055	0.034*
Inferior	0.070 ± 0.040	0.082 ± 0.048	0.225
<b>PSG</b>			
AHI (n / hour)	23.1 ± 16.0	2.0 ± 0.49	0.008*
Minimum SpO <sub>2</sub> (%)	82.5 ± 9.9	91.0 ± 2.6	0.032*

\*, p < 0.05; NS, non-significant

Values are reported as mean+standard deviation, or n (%) where indicated. AHI, apnoea-hypopnoea index; BNP, brain natriuretic peptide; COMT, catechol-O-methyltransferase; HED-PET, hydroxyephedrine positron emission tomography; H/Mratio, heart to mediastinum ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; MAO, monoamine oxidase; MIBG-SPECT, metaiodobenzylguanidine single-photon emission computed tomography, NE; norepinephrine; PSG, polysomnography; SpO<sub>2</sub>, saturation of pulse oximetry oxygen

## 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2件)

1. Magota K, Hattori N, Manabe O, Naya M, Oyama-Manabe N, Shiga T, Kuge Y, Yamada S, Sakakibara M, Yoshinaga K, Tamaki N:Electrocardiographically gated <sup>11</sup>C-hydroxyephedrine PET for simultaneous assessment of cardiac sympathetic and contractile function. Ann Nucl Med.187-196,2014. 査読有
2. Yamada S, Sakakibara M, Yokota T, Kamiya K, Asakawa N, Iwano H, Oba K, Tsutsui H. Acute hemodynamic effects of adaptive servo-ventilation in patients with heart failure. *Circ J*, 2013. 77(5)1214-1220. 査読有

[学会発表](計1件)

1. Yoshitani T, Sakakibara M, Yamada S, Asakawa N, Kamiya K, Yamada S, Yoshinaga K, Tsutsui H. Adaptive Servo-Ventilation Improves Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Patients with Heart Failure by Evaluation of <sup>11</sup>C-Hydroxyephedrine Positron Emission Tomography. ACC.14 63<sup>rd</sup> Annual Scientific Session & Expo American College of Cardiology 2014.3.29-31, Walter E. Washington Convention Center (Washington, DC, USA)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

神原 守 (SAKAKIBARA, Mamoru)  
北海道大学・北海道大学病院・助教  
研究者番号: 90349366

### (2)研究分担者

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

絹川 真太郎 (KINUGAWA, Shintaro)  
北海道大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：60399871

(3)連携研究者

吉永 恵一郎 (YOSHINAGA, Keiichiro)  
北海道大学・大学院医学研究科・特任教授  
研究者番号：30435961