

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461058

研究課題名(和文) 拡張不全患者におけるカルニチン慢性投与が心機能・骨格筋機能に及ぼす効果の検討

研究課題名(英文) Effects of L-carnitine on cardiac and skeletal muscle function in patients with heart failure and preserved ejection fraction

研究代表者

山本 一博 (Yamamoto, Kazuhiro)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：90303966

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、カルニチン欠乏の拡張不全患者を対象に、カルニチン投与の効果を検討することを目的としている。症例登録を継続しており、カルニチンの効果については、追跡が終了した時点で評価を行う。この間に拡張不全患者におけるカルニチン欠乏と予後の関係についての観察研究を並行して行った。117名の拡張不全患者を、カルニチン欠乏群と非欠乏群の2群に分け、比較検討したところ、カルニチン欠乏は、独立した予後規定因子であった。この結果は、カルニチン欠乏が拡張不全患者の予後悪化と関連することを示唆していると同時に、カルニチン投与の有効性を臨床的に検討する意義を再確認させるものであった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to assess the effects of L-carnitine in patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF). Currently, this study is ongoing, and the final analysis will be conducted after the completion of the study protocol. In addition to this study, we have also conducted an observational study to assess the effects of carnitine insufficiency on the prognosis of patients with HFpEF. The subjects of this observational study was 117 HFpEF patients, and they were divided into two groups with and without carnitine insufficiency. Multivariate cox hazard analysis showed that carnitine insufficiency was an independent predictor of cardiac events. This result shows that carnitine insufficiency is associated with poor prognosis in HFpEF patients, and suggests that a clinical study to assess the effects of L-carnitine prescription is valuable.

研究分野：循環器内科

キーワード：拡張不全 カルニチン

1. 研究開始当初の背景

心不全患者数は増加を続けており社会的にも医療経済的にも大きな問題となっている。心不全の表現型は左室駆出率が低下し左室拡大を認める収縮不全と、左室駆出率が保持され左室拡大を認めない拡張不全に大別される。両者の病態に相違点は多いが、いずれも予後不良である。本研究者は世界で最初となる拡張不全モデル動物を確立し(1)、収縮不全において有効性が認められている薬剤の拡張不全における有用性を実験的に検討してきた。しかし海外で拡張不全患者を対象として行われた多施設共同介入試験では、収縮不全において予後改善効果を認めるアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬に一次エンドポイント改善効果を見いだせていない。従って現段階では拡張不全に有効とされる薬剤は無く、新たな治療手段を模索する必要がある。本研究者は実験的にカルニチン投与により拡張不全モデル動物の生命予後が改善することを見出した(2)。本研究では、カルニチンの臨床的有用性を、自施設患者を対象に検討することを目的とする。有用性が示された場合は、多施設共同介入試験実施に結び付け、拡張不全治療指針確立に役立つエビデンス構築を目指す。

2. 研究の目的

カルニチン投与の有効性を検討する介入研究は現在も進行中であり、これについて、追跡が終了した時点で結果を論文で報告する。介入研究と並行して、臨床的にカルニチン欠乏が拡張不全患者の予後と関連するかどうかを臨床的に検討した。

3. 研究の方法

対象は、2012年1月から2015年5月までに拡張不全の急性増悪で当院に入院した連

続152名の患者とした。ただし、うち35名からは本研究参加の同意を得ることができなかったため除外し、残る117名の患者データを解析対象とした。

拡張不全とする左室駆出率のcut-off値は45%とした。重度の弁膜疾患、先天性心疾患、完全房室ブロックや洞機能不全症候群、心膜疾患、肺動脈性肺高血圧症、肺血栓塞栓症、急性心筋梗塞、慢性透析中の患者は、拡張不全には含めなかった。対象とした117名は、全例が利尿薬、血管拡張薬などの標準的急性心不全治療で症状が軽快した。

カルニチン濃度を含む血液検査、心エコー検査、geriatric nutritional risk index (GNRI)による栄養評価、Barthel indexによるADL評価は、すべて退院時に行った。

退院後の心血管死および心不全による入院を一次エンドポイントとして評価した。当院に通院しておられない患者については電話での確認とした。

解析はIBM SPSS Statistics version 20およびEZRを用いて行った。

本研究はヘルシンキ宣言に沿って、鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施した。対象患者全員から文書による同意を得ている。

4. 研究成果

対象患者の平均年齢は76歳、男性が52.1%であった。29.1%の患者で過去の心不全入院歴があった。高血圧を82.1%、心房細動を37.6%、冠動脈疾患を35.9%に認め、糖尿病および脂質異常症を各々43.6%、41.9%に認めた。退院時にループ利尿薬が92.3%、アンジオテンシン変換酵素阻害薬ないしアンジオテンシン受容体拮抗薬が88.0%、遮断薬が80.3%、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が35.9%の患者に処方されていた。

血中遊離カルニチンレベルが第3ヒンジで

ある 56.3 $\mu\text{mol/L}$ 以下、あるいはアシルカルニチン/遊離カルニチン比が第 1 ヒンジである 0.35 以上のカルニチン欠乏群とそれ以外の対象患者（カルニチン非欠乏群）の 2 群に分け、比較検討したところ、カルニチン欠乏群では非欠乏群に比べ、GNRI が低値で栄養状態が悪く、Barthel index も低値で ADL が低く、血中 BNP レベルが高く、拡張早期の僧帽弁弁輪部運動速度 (e') が低値でより左室拡張機能障害が進んでいることが示された。

カルニチン欠乏群では非欠乏群に比べ、一次エンドポイント（心血管死あるいは心不全入院）の発生頻度が有意に高かった。また、多変量解析ではカルニチン欠乏は、独立した予後規定因子であった。

平均追跡期間は 472 ± 249 日であり、この間に 26.5% の患者で一次エンドポイントを迎えた。Kaplan Meier 法による解析では、カルニチン欠乏群で明らかに高率に一次エンドポイントが発生していた。これは年齢、性、合併疾患などで補正しても同様の結果であった。また、多変量解析を行ったところ、カルニチン欠乏は独立した一次エンドポイント発生の危険因子であった。

カルニチンの 75% は食物を通じて摂取されることから、栄養状態と血中カルニチンレベルには関連を認めるが、一次エンドポイント発生率を見ると、GNRI が保持されている患者群において、むしろカルニチン欠乏がイベント発生とより関連が強い傾向が認められた。

以上の結果は、カルニチン欠乏が拡張不全患者の予後悪化と関連することを示唆していると同時に、カルニチン投与の有効性を臨床的に検討する意義を再確認させるものであった。

< 引用文献 >

Doi R, Masuyama T, Yamamoto K, Doi Y, Mano T, Sakata Y, Ono K, Kuzuya T, Hirota

S, Koyama T, Miwa T, Hori M. Development of different phenotypes of hypertensive heart failure: systolic versus diastolic failure in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2000;18:111-120.

Omori Y, Ohtani T, Sakata Y, Mano T, Takeda Y, Tamaki S, Tsukamoto Y, Kamimura D, Aizawa Y, Miwa T, Komuro I, Soga T, Yamamoto K. L-carnitine prevents the development of ventricular fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 2012;30:1834-44

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 9 件)

Kinugasa Y, Sugihara S, Yamada K, Miyagi M, Matsubara K, Kato M, Yamamoto K. Carnitine insufficiency is associated with adverse outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Aging Res Clin Practice* 2016 (in press) (査読有)

Yamada K, Kinugasa Y, Sota T, Miyagi M, Sugihara S, Kato M, Yamamoto K. Inspiratory muscle weakness is associated with exercise intolerance in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a preliminary study. *J Card Fail* 2016;22:38-47 (査読有)

Yanagihara K, Kinugasa Y, Shiota K, Inoue Y, Ishii H, Tsunoda F, Iwata M,

Sugihara S, Takeda S, Hirai M, Mimura A, Kato M, Yamamoto K. Child ego state is associated with high prevalence of repeated hospitalizations in patients with heart failure. ESC Heart Fail 2016;3:18-25 (査読有)

Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, Niwa K, Maharani N, Kato M, Ogino K, Hamada T, Ninomiya H, Higashi Y, Ichida K, Yamamoto K. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutations causes endothelial dysfunction in hypouricemic patients. Circ J 2015;79:1125-1132 (査読有)

Hirai M, Kato M, Kinugasa Y, Sugihara S, Yanagihara K, Yamada K, Watanabe T, Yamamoto K. Clinical scenario 1 is associated with winter onset of acute heart failure. Circ J 2015;79:129-135(査読有)

Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Yanagihara K, Yamada K, Hirai M, Yamamoto K. Multidisciplinary intensive education in the hospital improves outcomes for hospitalized heart failure patients in a Japanese rural setting. BMC Health Serv Res 2014;14:351 (査読有)

Yamamoto K, Origasa H, Suzuki Y, Takahashi T, Shinozaki T, Watanabe T, Sakata Y, Izumi C, Taira K, Hori M. Relation of risk factors with response to carvedilol in heart failure with preserved ejection fraction - A report from the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF)- J Cardiol 2014;63:424-431 (査読有)

Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Yanagihara K, Yamamoto K. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circ J 2013;77:705-711 (査読有)

Yanagihara K, Kinugasa Y, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Ishida K, Kato M, Yamamoto K. Discharge use of carvedilol is associated with higher survival in Japanese elderly patients with heart failure regardless of left ventricular ejection fraction. J Cardiovasc Pharmacol 2013;62:485-90 (査読有)

[学会発表](計 6 件)

Yamamoto K. Characteristics of heart failure with preserved ejection fraction. 第19回日本心不全学会学術集会、グランフロント大阪(2015年10月24日)

Yamamoto K. What exactly is HFpEF and how do we diagnose it? 19th Annual Scientific Meeting of Heart Failure Society of America, ワシントン DC、米国 (2015年9月29日)

Yamamoto K. Non-cardiac factors to determine the pathophysiology of elder HFpEF. 第79回日本循環器学会学術集会、大阪国際会議場(2015年4月26日)

Kinugasa Y, Sugihara S, Yamada K, Kato M, Yamamoto K. L-carnitine insufficiency is associated with post-discharge outcomes in patients hospitalized with

acute decompensated heart failure. 第79回日本循環器学会学術集会、大阪国際会議場(2015年4月25日)

Kinugasa Y, Kato M, Yamada K, Hirai M, Yamamoto K. Prevalence and characteristics of L-carnitine insufficiency in patients with decompensated heart failure: Who may be candidate for L-carnitine supplementation? 第78回日本循環器学会学術集会、東京国際フォーラム(2014年3月21日)

Yamamoto K, Origasa H, Hori M. Left atrial dilatation as a predictive factor of beneficial response to carvedilol in patients with HFPEF. ESC Congress 2013, アムステルダム、オランダ(2013年9月1日)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 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 0 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

山本 一博 (YAMAMOTO Kazuhiro)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号: 90303966

(2) 研究分担者

加藤 雅彦 (KATO Masahiko)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号: 40362884

衣笠 良治 (KINUGASA Yoshiharu)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号: 60598944

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

杉原 志伸 (SUGIHARA Shinobu)

柳原 清孝 (YANAGIHARA Kiyotaka)

平井 雅之 (HORAI Masayuki)

山田 健作 (YAMADA Kensaku)

渡部 友視 (WATANABE Tomomi)