

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01437

研究課題名(和文) 心臓再同期療法の治療効果に血管内皮機能が与える影響

研究課題名(英文) The impact of endothelial function following cardiac resynchronization therapy

研究代表者

油布 邦夫 (Yufu, Kunio)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：00437930

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：四肢血管内皮機能の低下した慢性心不全患者では心臓再同期療法後慢性期に non-responderになる可能性が高かった。また心臓再同期療法の半年から1年後に responderであると判定されてもそれは一過性のことがあり特に冠血流予備能の悪い患者では数年後の心・脳・血管イベントの発症が有意に多かった。さらに心臓再同期療法術前にeGFRが40ml/min/1.73未満の患者群では responderであっても数年以内には心・脳・血管イベントを発症する可能性が高かった。一方non-responderでは術前のBNPが高いことが心・脳・血管イベントの予測因子であり各群によって予測因子が異なっていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

四肢血管内皮機能・冠血流予備能が心臓再同期療法後慢性期の responderかnon-responderかを術前予測する一助になると考えられた。四肢血管内皮機能・冠血流予備能のある程度保たれた患者を中心に同手術をおこなうことで不要な手術を減らすことになり臨床面・医療経済的に非常に有益と思われた。心臓再同期療法の responderであってもそれは一過性のことがあり冠血流予備能の悪い患者では長期的に心不全コントロールを行うよう心がけることで心不全再入院を予知し予防することができる。また術前腎機能低下を伴う responderでは長期的な観察を厳密に行い心・脳・血管イベントの予防に努めるべきである。

研究成果の概要(英文)：The baseline peripheral endothelial function could predict the long-term outcome of Cardiac resynchronization therapy (CRT). The results also suggest that improvement of coronary microcirculation might be associated with the better baseline endothelial function. The assessment of coronary flow reserve (CFR) predicts the outcome in responders to CRT. Preservation of coronary circulation flow might underlie one of the mechanisms for a better response to CRT in responders.

The factors for major adverse cerebral and cardiovascular events (MACCE) during long follow-up period were distinctively different between responders and non-responders. The patients with depressed e-GFR are suggested to have poor prognosis even if they are responder to CRT.

研究分野：循環器内科

キーワード：心臓再同期療法 血管内皮機能 冠微小循環

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓再同期療法(Cardiac resynchronization therapy: CRT)は重症心不全患者に対して極めて有効な治療法であるが、3割程度の non-responder (治療無効患者)がいることが大きな問題点となっている。私は自身で行ってきた予備的検討から、個々の心不全患者の血管内皮機能が non-responder 規定因子ではないかとの着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、非観血的に評価可能な四肢血管内皮機能および冠血管予備能を評価することで non-responder が予知可能か、およびこれらの非観血的指標の経時的評価が治療効果のマーカーになるか、という仮説を検証する。本研究の成果は心臓再同期療法に適する患者を正確に選択することに繋がり、医療費削減にも大きく貢献できる。

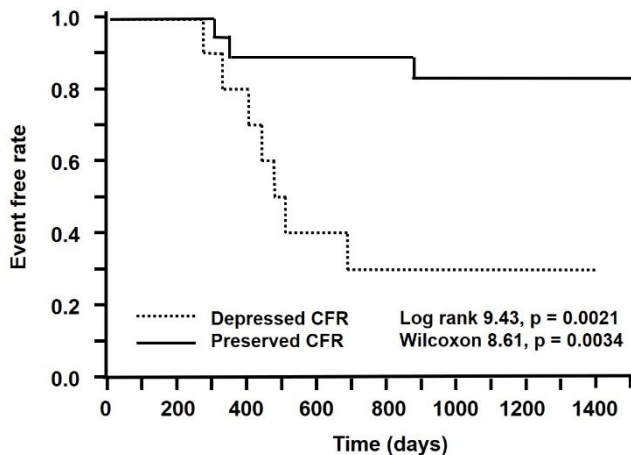
3. 研究の方法

薬物療法に抵抗性の重症慢性心不全患者において行われる両室ペースメーカー留置手術による心臓再同期療法の治療前と治療後慢性期に四肢の血管内皮機能と冠血流予備能を測定し、心臓再同期療法の有効性との関連を明らかにする。同時に心不全・血管内皮の血液マーカーも測定しその変化と治療の効果との関連を調査する。

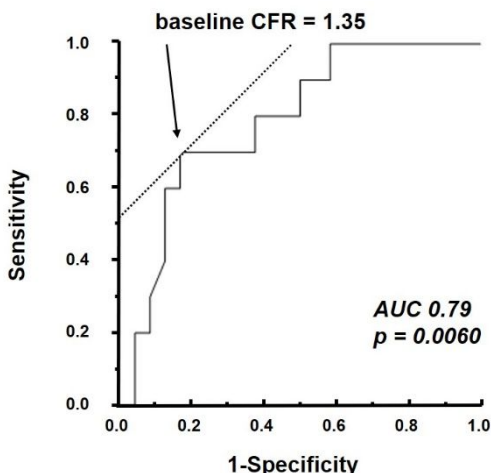
またこれらの血管内皮機能が心臓再同期療法によってどのように変化していくかを治療効果の得られた群と得られなかった群で比較・解析して、それらが重症心不全患者の治療効果にどのような評価を果たすことができるのかを考察する。

4. 研究成果

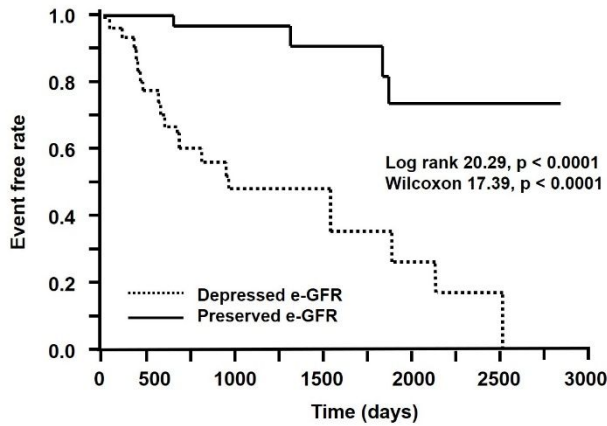
四肢血管内皮機能の低下した慢性心不全患者では心臓再同期療法後、慢性期に non-responder になる可能性が高かった。



心臓再同期療法の半年から1年後に responder であると判定されてもそれは一過性のあることがあり、特に冠血流予備能(CFR)の悪い患者、すなわち冠微小循環が障害されている群では数年後の心・脳・血管イベントの発症が有意に多かった。



そのカットオフ値は1.35であった。例えば心臓再同期療法の responder と判定されたとしても、数年後には心不全再入院などのイベントを起こすことがあり、そのメカニズムの一つに心臓の冠微小循環が関与している可能性が示唆された。



心臓再同期療法術前に eGFR が 40ml/min/1.73 未満の患者群では responder であっても数年以内には心・脳・血管イベントを発症する可能性が高かった。

一方 non-responder では術前の BNP が高いことが心・脳・血管イベントの予測因子であり各群によって予測因子が異なっていた。

心臓再同期療法を受けた 65 歳以上の老年心不全患者の responder と non-responder で長期予後予測因子を調査したところの結果と同様であり心臓再同期療法術前に eGFR が 40ml/min/1.73 未満の患者群では responder であっても数年以内には心・脳・血管イベントを発症する可能性が高かった。一方 non-responder では術前の BNP が高いことが心・脳・血管イベントの予測因子であり各群によって予測因子が異なっていた。

< 引用文献 >

- ・ Yufu K, Shinohara T, Ebata Y, Ayabe R, Fukui A, Okada N, Nakagawa M, Takahashi N. Endothelial Function Predicts New Hospitalization due to Heart Failure Following Cardiac Resynchronization Therapy. Pacing Clin Electrophysiol. 2015 Nov;38(11):1260-6. doi: 10.1111/pace.12698.
- ・ Yufu K, Kondo H, Shinohara T, Ishii Y, Yoshimura S, Abe I, Saito S, Fukui A, Okada N, Akioka H, Teshima Y, Nakagawa M, Takahashi N. Assessment of coronary flow reserve predicts long-term outcome of responders to cardiac resynchronization therapy. Heart Vessels. 2019 May;34(5):763-770. doi: 10.1007/s00380-018-1308-0.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Yufu Kunio, Kondo Hidekazu, Shinohara Tetsuji, Ishii Yumi, Yoshimura Seiichiro, Abe Ichitaro, Saito Shotaro, Fukui Akira, Okada Norihiro, Akioka Hidefumi, Teshima Yasushi, Nakagawa Mikiko, Takahashi Naohiko | 4. 巻 34 |
| 2. 論文標題 Assessment of coronary flow reserve predicts long-term outcome of responders to cardiac resynchronization therapy | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Heart and Vessels | 6. 最初と最後の頁 763-770 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1308-0 | 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 Yufu Kunio, Shimomura Tsuyoshi, Fujinami Mami, Nakashima Tatsunori, Saito Shotaro, Ayabe Reika, Kawano Kyoko, Ishii Yumi, Okada Norihiro, Akioka Hidefumi, Teshima Yasushi, Sakamoto Teruo, Nakagawa Mikiko, Takahashi Naohiko | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 Impact of Mobile Cloud Electrocardiography System on Door-to-Balloon Time in Patients With Acute Coronary Syndrome in Oita Prefecture | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Circulation Reports | 6. 最初と最後の頁 241-247 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-19-0020 | 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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 廣田慧（共同演者 油布邦夫） |
| 2. 発表標題 SnchAV機能を固定調節に切り替えた 度房室ブロックを伴うCRTの症例 |
| 3. 学会等名 第11回植込みデバイス関連冬季大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高野 正幸、油布 邦夫、安部 一太郎、近藤 秀和、福井 暁、篠原 徹二、中川 幹子、高橋 尚彦 |
| 2. 発表標題 高齢者における心臓再同期療法レスポonderの長期予後規定因子 |
| 3. 学会等名 第30回日本老年医学会九州地方会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 油布邦夫 |
| 2. 発表標題 度房室ブロックのCRTの一例 |
| 3. 学会等名 CRT ACTIVATE Round Table Discussion in Oita |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yano Y, Nakagawa M, Yufu K, Takahashi N, et al. |
| 2. 発表標題 Longer R-R' interval in left precordial leads is predictive of clinical response to CRT in patients with LBBB |
| 3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|