

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15878

研究課題名（和文）圧受容器反射の感度改善を介した新しい心不全治療を目指して

研究課題名（英文）Impact of Carotid Artery Revascularization on Cardiovascular Profiles in Patients with Carotid Artery Stenosis

研究代表者

佐藤 和奏 (Wakana, Sato)

秋田大学・医学系研究科・助教

研究者番号：50748283

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：近年心不全治療のターゲットとして、頸動脈洞にある圧受容器が注目されている。一方、圧受容器不全の発生には、動脈硬化が関与していると言われており、プラークがあることによって圧受容器不全を来すことが知られている。そこで本研究では、頸動脈内膜剥離術によって頸動脈プラークを摘出することが心機能に及ぼす影響を検討した結果、MIBG心筋シンチグラフィではH/M比が術後に上昇し、心エコー検査ではE/e'が下がることが分かり、心臓交感神経機能、左室拡張能が改善することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全の5年生存率は約50%と、未だに予後不良な病態であり、新規治療法の開発が望まれる。本研究では、頸動脈高度狭窄症例において頸動脈血行再建術を行うことによって心臓交感神経機能の改善、左房圧の低下を認めることが明らかになった。特に左室収縮能が保たれている心不全HFpPFの患者ではその恩恵を強く受ける傾向があり、今後の心不全治療の新たな選択肢となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Recent studies show that prolonged carotid baroreflex activation produces sustained hypotension mediated by sympathoinhibition and subsequent inhibition of the renin-angiotensin system. An atheroma developed in the carotid sinus impairs the baroreflex sensitivity and leads to sustained excessive sympathetic nerve activation (SNA). However, the effects of carotid artery revascularization (CAR) on cardiovascular profiles have not been thoroughly examined. In this study, MIBG scintigraphy showed that the H/M ratio after CAR was significantly higher than that before CAR, suggesting the improvement of cardiac SNA. E/e' significantly decreased after CAR. This result suggests that CAR reduced the left atrial pressure. This study showed that CAR improved the left ventricular diastolic function, which is partly mediated by modified cardiac sympathetic nerve activity.

研究分野：循環器内科

キーワード：心臓交感神経 頸動脈プラーク 心不全

## 1. 研究開始当初の背景

近年心不全治療のターゲットとして、頸動脈洞にある圧受容器が注目されつつある。2015年にZile MRらによって報告された植込み型動脈圧反射賦活化デバイスは、心不全治療を目的としたデバイスであるが、これを植え込むことによって、左室駆出率やNT-proBNPが改善することを報告している。圧受容器が心不全に関連する明らかなメカニズムはわかっていないが、圧受容器不全モデルのラットでは容量負荷を緩衝できずに心不全を発症することを船越らが報告している (J Card Fail, 2014)。一方、圧受容器不全の発生には、動脈硬化が関与していると言われており、特に頸動脈洞はプラークの好発部位であり、プラークがあることによって圧受容器の感度が低下し、圧受容器不全を来すことが知られている。頸動脈狭窄患者では頸動脈内膜剥離術によって頸動脈洞のプラークを除去する治療がなされるが、これが心機能に与える影響については、これまで検討されていない。

## 2. 研究の目的

頸動脈内膜剥離術によって頸動脈プラークを摘出することにより、交感神経機能、血圧変動、心機能が改善し、心不全治療につながることを証明する。

## 3. 研究の方法

対象：頸動脈内膜剥離術の適応となった頸部頸動脈狭窄症

【評価項目】 術前と術後 3-6 か月に下記項目を評価

- 頸動脈超音波検査：頸部頸動脈のプラーク、狭窄率、血流速度を評価
- <sup>1-123</sup>MIBG 心筋 SPECT：心臓交感神経分布と交感神経終末機能、交感神経緊張度指標
- 24時間心電図計：総心拍数、期外収縮の頻度、心拍変動を評価
- 24時間血圧計：覚醒時血圧、睡眠時血圧、血圧変動を評価
- 心臓超音波検査：心臓収縮能・拡張能、右心負荷の評価
- 血液検査(BNP：脳性ナトリウム利尿<sup>®</sup>  $\beta$  弁<sup>®</sup>)：心不全の重症度や治療効果判定

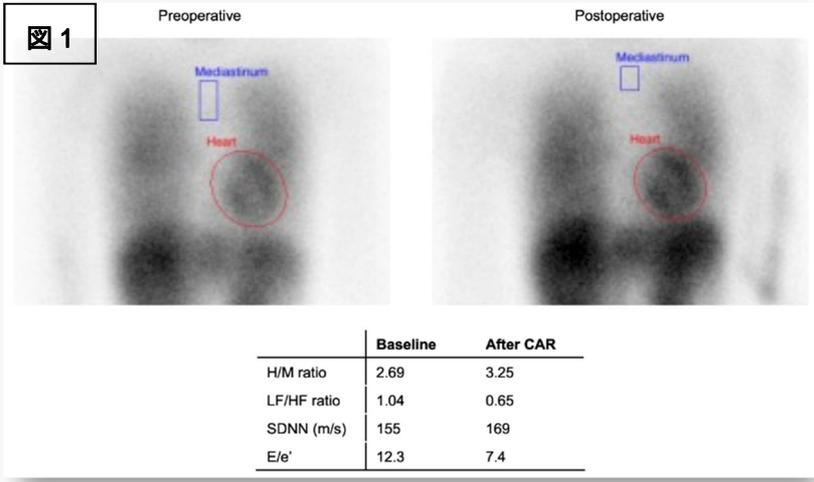
## 4. 研究成果

頸動脈高度狭窄症患者 21 例を対象に術前後に上記評価を行った。対象のうち頸動脈内膜剥離術は 18 例、解剖学的もしくは低心機能のため内膜剥離術が適応外と判断された 3 例は頸動脈ステント留置術が施行された。患者背景を表 1 に示す。

Age (year)	72 (67-74)	Laboratory data	
Male gender, n(%)	18 (86)	BNP (pg/dL)	24.3 (14.6-55.9)
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 (20.3-25.1)	Hb (g/dL)	12.3 (11.6-13.9)
Hypertension, n (%)	17 (81)	Cre (mg/dL)	0.9 (0.8-1.1)
Diabetes, n(%)	7 (33)	TG (mg/dL)	106 (64.5-139.5)
Dyslipidemia, n (%)	20 (95)	HDL (mg/dL)	53 (42-78)

Smoking, n (%)	5 (24)	LDL (mg/dL)	66 (48-88)
Renal failure, n (%)	7 (33)	HbA1c (%)	5.6 (5.4-6.2)
Sleep apnea syndrome, n (%)	0 (0)	<b>Medication</b>	
		CCB	9 (43)
		ACE-I / ARB	9 (43)
		-blocker	3 (14)
		Diuretics	1 (5)

本研究では  $^{1-123}\text{MIBG}$  心筋 SPECT と 24 時間心電図計を用いた心拍変動によって心臓交感神経機能を評価しており、代表症例を提示する(図 1)。本症例では術後に H/M ratio が 2.69 3.25, LF/HF ratio が 1.04 0.65 に改善、E/e'が 12.3 7.4



と低下し、心臓交感神経機能の改善と左房圧の低下が示唆された。

頸動脈エコー検査では、術後に拡張期血流速度が有意に改善した。これは末梢血管抵抗の低下、つまり治療によって狭窄が解除されたことを示唆している (表 2)。

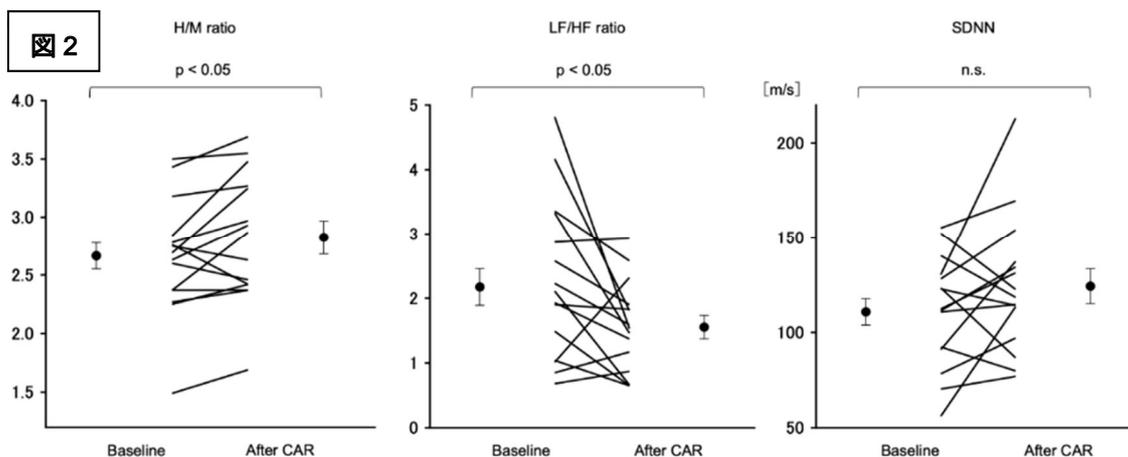
	術前	術後	p value
CCA-EDV (cm/s)	10.8 ± 3.2	16.1 ± 7.1	< 0.01
CCA-EDV ratio	1.68 ± 0.54	1.2 ± 0.14	< 0.01

心臓超音波検査の各種パラメーター、血液検査の結果を示す (表 3)。

		術前	術後	p value
心臓超音波検査	LVEF (%)	67.8 ± 7.7	64.8 ± 7.2	< 0.05
	LVDd (mm)	46.5 ± 4.7	45.2 ± 4.3	0.6
	LVMi	128 ± 62	127 ± 54	0.38
	LAD (mm)	40.0 ± 6.5	39.5 ± 6.4	0.76
	E/e'	11.5 ± 5.1	10.1 ± 3.9	< 0.05
	e' (cm/s)	5.9 ± 1.9	6.3 ± 1.8	0.17
血液検査	BNP (pg/mL)	34.2 ± 26.4	30.2 ± 25.7	0.48

E/e'が有意に低下したことは、左房圧が低下したことを示唆している。LVEF が有意に低下したが、いずれも正常範囲内であり臨床意義は乏しいと考える。

次に、心臓交感神経機能の指標である H/M ratio, LF/HF ratio, SDNN を示す(図 2)。術前と比較して術後は有意に H/M ratio の上昇, LF/HF ratio の低下が見られ、術後に心臓交感神経機能が良くなることが示唆された。



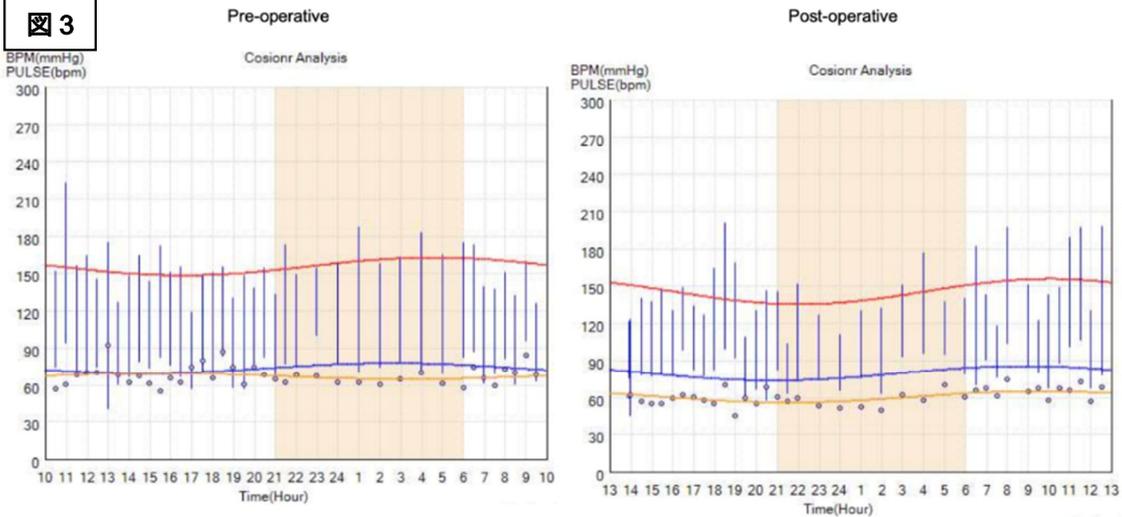
24 時間血圧は術前後で有意な変化は見られなかったが (表 4)、術前に夜間に血圧が上昇する riser type の血圧変動パターンを認めた患者 3 例は、いずれも術後は riser type を示さなくなった。図 3 にそのうちの 1 例の日内血圧変動を示す。riser type は心血管イベントの発症リスクが最も高いとする報告があり、内膜剥離術を施行したことによってこれが改善したことが示唆された。

表 4 24 時間血圧	術前	術後	p value
Extreme-Dipper, n (%)	2 (13)	2 (13)	0.2
Dipper, n (%)	7 (47)	6 (40)	
non-Dipper, n (%)	3 (20)	7 (47)	
Riser, n (%)	3 (20)	0 (0)	
24-hour BP (systole), mmHg	126 ± 21	133 ± 12	0.27
24-hour BP (diastole), mmHg	70 ± 12	74 ± 8	0.17
Night-time BP (systole), mmHg	122 ± 23	123 ± 21	0.22
Night-time BP (diastole), mmHg	67 ± 13	69 ± 10	0.71

以上より、頸動脈高度狭窄症症例において頸動脈血行再建術後に心臓交感神経機能の改善、左房圧の低下を認めることが分かった。血圧値は術前後で有意な変化を示さなかったが、日内血圧変動の顕著な改善を得た症例を数例認めた。

本研究は頸動脈高度狭窄症患者における頸動脈血行再建術の心機能への長期的影響を検討した初めての報告である。今回内膜剥離術に加えてステント留置術 3 例が含まれているが、ステント留置術を施行した 3 例はいずれも H/M 比の増加、LF/HF 比の減少を認めた。

図3



	Baseline	After CAR
24-hour BP, mmHg	156/74	147/80
Day-time BP, mmHg	153/73	150/81
Night-time BP, mmHg	163/77	138/79
type	Riser	Non-dipper

このことから内膜剥離術と同様にステント留置術でも心臓交感神経機能を改善することが期待される。また、本研究に登録された7名の患者は、 $E/e' > 14.0$  および  $e' < 7.0$  の左室拡張機能障害を有してい

たが、そのうち6名は術後に  $E/e'$  が正常化した。左室収縮能が保たれた心不全 (HFpEF) は様々な病態と関連しているが、頸動脈狭窄症を合併した HFpEF 患者において、頸動脈血行再建術は左室拡張能を改善する可能性がある。

頸動脈高度狭窄症例では頸動脈洞圧受容体の機能不全が起こる結果、交感神経活動を介して血圧変動や心機能に悪影響が生じることが知られている。しかしながら、頸動脈狭窄に対する血行再建術が心血管系へ与える影響については、これまで明らかにされていない。一方、慢性的な圧受容体刺激は交感神経活動を持続的に抑制し、長期的な降圧を可能にすることが報告され、高血圧治療、さらには心不全治療の対象として頸動脈圧受容器が注目されている。本研究では、頸動脈高度狭窄症例において頸動脈血行再建術を行うことによって心臓交感神経機能の改善、左房圧の低下を得ることが明らかになった。特に HFpPF の患者ではその恩恵を強く受ける傾向があり、今後の心不全治療の新たな選択肢となる可能性がある。本研究にはいくつか Limitation がある。対象が少ないこと 24 時間血圧を測定する際、入院・入院外を統一していないこと ベースラインで ブロッカーを内服している症例がいること、などが挙げられる。これらの課題を克服して今後本研究をさらに発展することを期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato Wakana, Suto Yuta, Yamanaka Takayuki, Watanabe Hiroyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 An advanced ultrasound application used to assess peripheral vascular diseases: superb microvascular imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Echocardiography	6. 最初と最後の頁 150-157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12574-021-00527-8	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 該当する

1. 著者名 Sato Wakana, Sato Teruki, Iino Takako, Seki Katsuhito, Watanabe Hiroyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Visualization of arterial wall vascularization using superb microvascular imaging in active-stage Takayasu arteritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 719
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjci/je285	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 該当する

1. 著者名 Akira Hanazono, Yui Sanpei, Sachiko Kamada, Wakana Sato, Masazumi Matsuda, Takahiro Otani, Masashiro Sugawara, Katsunori Iijima	4. 巻 29
2. 論文標題 Tic Movement of Thyroid Cartilage as a Cause for Localized Cerebral Embolism: Mimics of Embolic Stroke of Undetermined Source with Non-Stenotic Carotid Plaque	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 105197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105197	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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Sato W, Kobayashi Y, Otaka M, Unuma M, Yamanaka T, Suto Y, Sato T, Iino T, Seki K, Suzuki T, Terata K, Iino K, Watanabe H.
2. 発表標題 Validity of Ultrasound Arterial Wall Vascularization for assessment of Vascular Inflammation.
3. 学会等名 ESC Congress 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤和奏、飯野貴子、渡邊博之
2. 発表標題 大学病院における頸動脈エコーの活用術
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato W, Iino T, Kobukai Y, Sato T, Seki K, Iino K, Hasegawa H, Watanabe H
2. 発表標題 Carotid Artery Revascularization Improves the Blood Pressure Variability in Patients with Carotid Artery Stenosis
3. 学会等名 The 83th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato W, Iino T, Kobukai Y, Sato T, Seki K, Iino K, Hasegawa H, Watanabe H
2. 発表標題 Visualization of the Arterial Wall Vascularization Associated with Vascular Inflammation Using Superb Micro-vascular Imaging
3. 学会等名 The 83th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato W, Iino T, Watanabe H
2. 発表標題 Utility of the superb micro-vascular imaging for assessment of intraplaque neovascularization in patients with symptomatic carotid stenosis
3. 学会等名 EuroEcho 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato W, Iino T, Watanabe H
2. 発表標題 Visualization of the arterial wall vascularization in active-stage Takayasu arteritis by using superb micro-vascular imaging
3. 学会等名 EuroEcho 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤和奏、関勝仁、南條博、清水宏明、渡邊博之
2. 発表標題 プラーク性状評価におけるSMIの有用性
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤和奏
2. 発表標題 頸動脈病変に対するSMI, Smart Fusion の臨床応用
3. 学会等名 第27回脳ドック学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤和奏、渡邊博之
2. 発表標題 CKD患者における高血圧合併の心機能への影響
3. 学会等名 第7回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----

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