

平成21年5月15日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590822

研究課題名（和文） 心不全の新規治療法の開発

研究課題名（英文） Study of new therapy for heart failure.

研究代表者

野出 孝一（NODE KOICHI）

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：80359950

研究成果の概要：

慢性心不全は新しい介入方法が期待されているが、今回の研究では日本人での慢性心不全に対するスタチン療法の前向き介入試験を企画した。24ヶ月間の試験期間、1次エンドポイントを心不全悪化による入院または心臓死とした。合計570例の登録症例数、平均年齢63歳、NIHAⅡが90%、Ⅲが10%、非虚血性心疾患が71%であった。2010年6月で最終評価を行う予定である。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心不全、動脈硬化、高脂血症

1. 研究開始当初の背景

心不全は加齢と共に発症率が増加する為、高齢化が進む我が国においては今後も罹患率の増大が予想される。β遮断薬、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阻害薬、抗アルドステロン薬等による心不全の予後の改善が示されたが充分ではなく、運動耐容能の改善効果も低い。心不全では入院期間が長く、退院後の再入院率も高く、運動耐容能の低下に伴って寝たきりとなる率も高いため高齢者における医療費の増大を招く大きな要因ともなっている。このこ

とから、本研究のような新規心不全治療法の開発が不可欠である。

心不全はその基礎心疾患の病態に関わりなく共通の臨床症状を呈する終末像であり、状態像である。心不全状態では患者の日常生活は損なわれ、生命予後が短縮することになる。HMG-CoA還元酵素阻害薬は肝臓においてコレステロールの合成を抑制し、血中のコレステロールを低下させる薬剤であり、これまでに大規模臨床試験により心血管イベントの一次、二次予防効果が確認されている。スタチンは、主にコレステロール低下作用によ

り抗動脈硬化作用を発揮するが、近年、コレステロール低下作用とは独立して心血管系に働く作用が存在することが示唆されており、これらの作用を総称して多面的作用と呼んでいる。このうち、内皮型一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (eNOS) の発現増加を伴う慢性的な NO 産生増大により血管内皮機能の改善が得られることや、Rho の抑制による心保護作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用等様々な作用が報告されている。

申請者らはこれまで虚血心筋、不全心筋の分子機構の解明に従事してきた。特に血管内皮由来弛緩因子である NO の心筋内 Ca^{2+} 過負荷抑制、血小板凝集抑制、交感神経刺激による心筋過収縮抑制・心筋代謝改善作用等を報告してきた。又、新しい血管内皮由来弛緩因子である内皮由来過分極因子 (EDHF) の血管平滑筋弛緩作用に加えて、核内転写因子の NF- κ B 抑制を介した抗炎症作用、t-PA の mRNA 増加による血液線溶系亢進作用、血管平滑筋細胞遊走抑制作用等の心血管保護作用を明らかにした。一方、それらの内皮由来弛緩因子を増加させる薬剤として、スタチンに注目しその心血管保護作用の作用機序を明らかにした。スタチンの eNOS の mRNA の安定化、PI-3 キナーゼ、AKT 活性化、eNOS のリン酸化による NO 産生作用、細胞増殖抑制蛋白である p27 の mRNA 発現増強による血管平滑筋細胞増殖抑制作用、Rac-1 活性抑制による抗酸化・心筋細胞肥大抑制、大動脈縮窄マウスモデルにおける心筋肥大・心不全進展抑制作用を明らかにした。又特発性拡張型心筋症患者においてスタチンの短期投与が心不全重症度と自覚症状を改善することを報告し、スタチンが新しい心不全の治療薬になり得ることを示唆した。また、心筋梗塞後の虚血性心不全に対する有効性も報告している。

炎症性サイトカインや反応性酸素種等が心不全の増悪と関連しているとする報告は多数あり、これらを抑制するスタチンの多面的作用により、心不全の進行を抑制することができる可能性が考えられる。今回、我々は、多数例において、主要心イベント (心不全による入院) を含む中長期的な予後とその作用機序の解明のためにスタチンの心血管炎症マーカーに対する効果の検討を行う。

2. 研究の目的

スタチンは心筋酸素需要低下、左室拡張機能改善による心機能改善、神経体液性因子改善作用などを有することより慢性心不全患者の運動耐容能と予後改善効果が考えられる。本研究では慢性心不全患者におけるスタチンの主要心イベント (心不全による入院、死亡) 抑制効果についての検討を行い、慢性心不全患者の入院の減少、入院期間の短縮、

再入院率の低下と心血管炎症マーカー抑制効果、運動耐容能の改善により患者の QOL の改善をとスタチンの心不全改善効果の作用機序を解明する。本試験の独創的な点として、好中球・血小板マーカーとして PDMP を、特異的な心血管炎症マーカーとして PTX3 を、アディポネクチンのより活性が高い分画である高分子アディポネクチンを測定しており、より詳細なスタチンの心血管炎症に対する作用が可能となる。

3. 研究の方法

平成 19 年度は研究体制の整備、薬剤の準備、インターネットによる症例エントリー体制の確立、症例エントリーの開始を行う。

I 対象患者

症状を有し安定した慢性心不全患者

(1) 選択基準

観察期の診断および検査の結果、担当医師が、以下の基準を全て満たすと判断した患者を本試験の対象とする。

- ① ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類が II あるいは III の患者
- ② 左室駆出率 (EF) が 45% 以下の患者
- ③ NYHA 心機能分類が 2 週間以上安定している患者
- ④ 高コレステロール血症と診断され、総コレステロール値 (TC) 250mg/dL 以下もしくは LDL-C 170mg/dL 以下の患者
- ⑤ 観察開始時期の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者

(2) 除外基準

観察期の診断および検査の結果、担当医師が、以下のいずれかの条件に抵触すると判断した患者は本試験の対象から除外する。

- ① スタチン系薬剤を服用中の患者
- ② 心不全治療薬の投与開始または投与量の変更を予定している患者
- ③ 同意日前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞を発症した患者
- ④ 同意日前 3 ヶ月以内に冠動脈バイパス術 (CABG) または経皮的冠動脈形成術 (PCI) を施行した患者、あるいは試験期間中に CABG または PCI の予定がある患者
- ⑤ 活動性のある悪性腫瘍に罹患している患者
- ⑥ 重篤な以下の疾患を合併した患者：腎障害 (クレアチニン 2.0mg/dL 以上が持続するなど)、肝障害
- ⑦ 膠原病の患者 (血中サイトカインレベルを上昇させるような疾患の患者)
- ⑧ 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある患者、あるいは試験期間中に妊娠を希望する患者
- ⑨ 文書による同意の得られない患者
- ⑩ その他、担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

II 試験の方法

(1)試験の種類・デザイン

非盲検無作為化並行群間比較試験 (PROBE法)

(2)患者の試験参加予定期間 2年間

(3)症例数 各群 250例、計 500例 (血管炎症マーカー測定 各群 100例、計 200例)

(4)試験薬の用法・用量

スタチン投与群：慢性心不全に対する通常の薬物療法に加えスタチンを1日1回夕食後に経口投与する。投与期間は2年間とする。対照群 (スタチン非投与群)：慢性心不全に対する通常の薬物療法に加え HMG-CoA 還元酵素阻害薬以外の薬剤を使用し高コレステロール血症に対する薬物療法を実施する。

(5)症例登録、割付方法

患者の各治療群への割付は原則として中央登録方式にて行う。電話もしくは FAX 登録とし、コンピューターによる自動割付とする。登録時には下記の情報を介入因子とし、最小化をはかりつつスタチン投与群と対照群 (スタチン非投与群) に無作為化割付を行う。

・基礎心疾患(虚血性心疾患、IHD、それ以外)
・心不全による入院歴 (なし、2ヵ月以内、2ヵ月以上前) ・左室駆出率(EF30%以上、未満) ・年齢(50歳以上、未満) ・性別 (男性、女性) ・総コレステロール値(230mg/dL 以上、未満)

平成20年度は症例のエントリー、エントリーされた症例の観察、症例データ登録、エントリーされた症例の観察、データ解析を行う。

I 評価項目

(1)主要評価項目

心不全悪化による入院または心臓死

(2)副次的評価項目

①心エコーを用いた左室機能評価(左室拡張末期径 (LVDd)、左室収縮末期径 (LVDs)、EF、E/A、DcT)

②NYHA 心機能分類

③下記検査項目の変化量および変化率

①hs-CRP、BNP、ノルエピネフリン、TNF- α 、IL-6、テネイシン C

②脂質検査値(TC、LDL-C(直接法)、HDL-C、TG) ③尿中 8-isoprostane

(4)心血管イベントの発生率

①全死亡 ②心臓死 ③心不全悪化による入院 ④心筋梗塞、不安定狭心症 ⑤脳卒中 ⑥冠血行再建の施行 ⑦心不全に対する非内科的治療 (両室ペースキング、心室縮小術など)

⑧複合エンドポイント

(5)炎症・酸化ストレスマーカー

高感度-CRP、高分子アディポネクチン、Glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein (GPI80)、RANTES、ニトロチ

ロシン、MCP-1、CD40L、Platelet-derived microparticle(PDMP)、Pentraxin3 (PTX3)、fast migrating LDL

4. 研究成果

高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) は心筋酸素需要低下、左室拡張機能改善による心機能改善、神経体液性因子改善作用などを有することより慢性心不全患者の運動耐容能と予後改善効果が考えられる。本研究では慢性心不全患者におけるスタチンの主要心イベント (心不全による入院、死亡) 抑制効果についての検討を行い、慢性心不全患者の入院の減少、入院期間の短縮、再入院率の低下と心血管炎症マーカー抑制効果、運動耐容能の改善により患者の QOL の改善をとスタチンの心不全改善効果の作用機序を解明することを目的とした。平成20年度は症例のエントリー、エントリーされた症例の観察、症例データ登録、エントリーされた症例の観察、データ解析を行った。

現在まで慢性心不全患者 570例の登録があり、心血管イベントの追跡、心エコーによる左室駆出率、血中BNPを測定し、経過観察を行っている。

慢性心不全の前向き介入研究では、わが国では過去最大級の登録数であり、本邦でのスタチンの心不全に対する効果を検討する上で意義深い研究であると考えられる。海外で行われた CORONA、GISEL-HF 研究に比べると、軽症例や若年群が多い傾向であり、異なった心不全対象群でのスタチンの作用が期待される。一年後の中間安全性検討委員会では、副作用等の問題なく、試験継続が決定され、一次エンドポイントを2年後 (2010年6月) に評価する予定である。

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8件)

- (1) Nishimura Y, Inoue T, Morooka T, Node K. Mechanical stretch and angiotensin II increase interleukin-13 production and interleukin-13 receptor alpha2 expression in rat neonatal cardiomyocytes. *Circ J*. 2008;72(4):647-53. 査読有
- (2) Kotooka N, Inoue T, Fujimatsu D, Morooka T, Hashimoto S, Hikichi Y, Uchida T, Sugiyama A, Node K. Pentraxin3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):368-74. 査読有
- (3) Yamada T, Node K, Mine T, Morita T, Kioka H, Tsukamoto Y, Tamaki S, Masuda M, Okuda K, Fukunami M. Long-term effect of atorvastatin on neurohumoral activation and cardiac function in patients with chronic heart failure: a prospective randomized controlled study. *Am Heart J*. 2007;153(6):1055.e1-8. 査読有
- (4) Li G, Hu R, Kamijo Y, Nakajima T, Aoyama T, Inoue T, Node K, Kannagi R, Kyogashima M, Hara A. Establishment of a quantitative, qualitative, and high-throughput analysis of sulfatides from small amounts of sera by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Anal Biochem*. 2007 Mar 1;362(1):1-7. 査読有
- (5) Kamishirado H, Inoue T, Sakuma M, Tsuda T, Hayashi T, Takayanagi K, Node K. Effects of statins on restenosis after coronary stent implantation. *Angiology*. 2007 Feb-Mar;58(1):55-60. 査読有
- (6) Hu R, Li G, Kamijo Y, Aoyama T, Nakajima T, Inoue T, Node K, Kannagi R, Kyogashima M, Hara A. Serum sulfatides as a novel biomarker for cardiovascular disease in patients with end-stage renal failure. *Glycoconj J*. 2007;24(9):565-71. 査読有
- (7) Kato T, Inoue T, Inagaki H, Hashimoto S, Hikichi Y, Tanaka A, Isobe M, Node K. Remnant-like lipoprotein particle level and insulin resistance are associated with in-stent restenosis in patients with stable angina. *Coron Artery Dis*. 2007;18(4):319-22.

- (8) Fujita M, Asanuma H, Kim J, Liao Y, Hirata A, Tsukamoto O, Minamino T, Hori M, Goto M, Node K, Kitakaze M. Impaired glucose tolerance: a possible contributor to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Int J Cardiol*. 2007;118(1):76-80.

[学会発表] (計1件)

Fujimatsu D, Hikichi Y, Hashimoto S, Nakamura I, Matsushita T, Kotooka N, Shimomura M, Shibata Y, Kawasaki T, Yamamoto Y, Inoue T, Node K. Effect of Statin Administration Before Reperfusion in Patients with Acute Myocardial Infarction. 第72回日本循環器学会学術集会 2008年3月29日 福岡

[図書] (計1件)

小松愛子、野出孝一. 高血圧ナビゲーター第2版. ARBとスタチン P280-281 2008年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野出 孝一 (NODE KOICHI)
佐賀大学・医学部・教授
研究者番号：80359950

(2) 研究分担者

井上 晃男 (INOUE TERUO)
佐賀大学・医学部・准教授
研究者番号：20168454
平瀬 徹明 (HIRASE TETSUAKI)
佐賀大学・医学部・助教
研究者番号：60363446

(3) 連携研究者

なし