

平成21年 4月30日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19790523

研究課題名（和文） 慢性心不全に対する予後予測因子の網羅的探索

研究課題名（英文） The exhaustive research of prognostic factor for chronic heart failure

研究代表者

平敷 安希博(Hirashiki Akihiro)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10418741

研究成果の概要：

慢性心不全に対し、病態と予後との関連解析を行い、新しい病態生理の発見や予後指標の開発を目的として平成20年度の研究を進めた。2007年、11月に行われたAHA Scientific Sessions 2007において、ドブタミン誘発性機械的交互脈は予後不良因子であることを初めて報告した。また慢性心不全の一病態である肥大型心筋症では、ミトコンドリア機能は障害されており、その障害が左室収縮および弛緩予備能の低下に関与していることを報告した。

交付額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 1,800,000 | 0       | 1,800,000 |
| 2008年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
|        |           |         |           |
|        |           |         |           |
| 総計     | 3,300,000 | 450,000 | 3,750,000 |

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：慢性心不全、心筋特性、予後予測因子、心機能

## 1. 研究開始当初の背景

従来の臨床研究では左室駆出率やBNPなどが予後予測に有用であることが報告されている。しかしながら、軽症例における予後予測指標は未だ明らかではない。近年ACE阻害薬、β遮断薬などの内服加療、両室ペーシングによる非薬物治療の出現などにより、予後は改善しているものの、依然として心不全の予後予測は重要な課題であり、新しい予後指標の開発が求められている。

## 2. 研究の目的

病態や予後との関連解析をすすめていくことで新しい病態生理の発見や予後指標の開発を目指し、慢性心不全に対し、どのパラメーターが予後予測に有用であるかを明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

安静時の血行動態に加え、ペーシング負荷やドブタミン負荷を行い生理的ストレスに対する心筋予備能や血行動態応答をマイクロマンメーターにより記録した左室圧曲線などから得られる指標(LVdP/dt<sub>max</sub>, T1/2, LVEDPなど)により評価した。また、Hb, Cr, 血漿BNP濃度のみでなく、レニン活性、アルドステロン、血中カテコラミン濃度を測定し、biochemical markerとして慢性心不全に対する予後指標として有用か否かを検討した。また、尿中カテコラミン濃度を測定することで血中カテコラミンと比較して予後予測としての有用性を検討した。心臓カテーテル検査においては、安静時のみならず、心筋生検で、繊維化に関して定

量評価し心筋障害を評価するとともに心筋細胞内Ca<sup>2+</sup>動態関連蛋白(SERCA2, ryanodine 受容体, Phospholamban, Calsequestrin, Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換機構)mRNA レベルを定量的RT-PCR法にて行い心筋障害や心イベント発生との関連を調べた。

#### 4. 研究成果

拡張型心筋症においてドブタミン負荷試験を用いた心筋収縮予備能の評価は、心筋細胞内シグナル伝達異常を間接的に示唆し、臨床的な心筋細胞傷害評価法として有用であるだけでなく予後不良症例鑑別に応用可能であることを報告した。

また、慢性心不全に対する、代表的な利尿剤であるトラスセミドの効果について純粋なループ利尿薬であるアゾセミドと比較検討し、トラスセミド内服群はアゾセミド内服群と比較して、左室の wall stress が有意に低下していた。さらにトラスセミド内服群では、血中ノルエピネフリン濃度を有意に上昇させずに、左室拡張末期径の改善がみられたことを報告し、J Cardiovasc Pharmacol に受理され近々掲載予定である。

さらに、肥大型心筋症に関して、心筋収縮および弛緩予備能の異常とミトコンドリア機能との関係を、<sup>99m</sup>Tc-sestamibi(MIBI)と心筋生検サンプルを用いて評価した。安静時収縮能障害の無いHCM患者でもミトコンドリア機能は障害されており、その障害が左室収縮および弛緩予備能の低下という病態生理に関係していることをEur Heart Jに報告し、近々掲載予定である。

現在我々は、洞調律を呈した特発性拡張型心筋症の連続90症例を対象とし、収縮能の指標として左室一時微分の最大値(LVdP/dtmax)を、また左室等容弛緩の指標として左室圧下降脚の圧半減期(T<sub>1/2</sub>)を計測し、ペーシング負荷、ドブタミン負荷行い左室圧波形を記録した。90例中、60例は、いずれの負荷においても交互脈が出現しなかった(A群)。20例が、ペーシング負荷のみ交互脈が出現した(B群)。残りの10例が、ペーシング負荷でもドブタミン負荷でも交互脈が出現した(C群)。各群において左室駆出率や血漿BNP濃度において有意差は認めなかったものの、C群はA,B群と比較し有意に心イベントの出現が高く予後不良であった。心イベントに影響を及ぼしたと考えられる各種パラメーターに関して、Cox比例ハザード生命表解析を行ったところ、軽～中等症の拡張型心筋症においてドブタミン負荷による機械的交互脈の出現は心イベントの出現に関し独立した予後不良の予測因子となりうることを示唆された。

この成果は、ドブタミンを用いた薬物負荷による心筋特性は予後予測マーカーとなりうることを示し、臨床的な意義としてドブタミン負荷試験により、安静時のデータでは評価し得ない心筋予備能を評価し予後予測因子の一つとして有用であることを示した。この研究は2007年、11月に行われたAHA Scientific Sessions2007において報告し、現在論文投稿中である。

#### 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 4 件)

1. Harada K, Izawa H, Nishizawa Takao, Hirashiki A, Murase Y, Kobayashi M, Isobe S, Cheng XW, Noda A, Nagata K, Yokota M, Murohara T. Beneficial Effects of Torasemide on Systolic Wall Stress and Sympathetic Nervous Activity in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients with Heart Failure: Comparison with Azosemide. J Cardiovasc Pharmacol. 2009. in press.  
査読 有
2. Unno K, Isobe S, Izawa Hideo, Xian Cheng XW, Kobayashi M, Hirashiki A, Yamada T, Harada K, Ohshima S, Noda A, Nagata K, Kato K, Yokota M, Murohara T. Relation of Functional and Morphological Changes in Mitochondria to Myocardial Contractile and Relaxation Reserves in Asymptomatic to Mildly Symptomatic Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. Eur Heart J. 2009 in press.  
査読 有
3. Kobayashi M, Izawa H, Cheng XW, Asano H, Hirashiki A, Unno K, Ohshima S, Yamada T, Murase Y, Kato ST, Obata K, Noda A, Nishizawa T, Isobe S, Nagata K, Matsubara T, Murohara T, Yokota M. Dobutamine stress testing as a diagnostic tool for evaluation of myocardial contractile reserve in asymptomatic or mildly symptomatic patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol Imaging 2008;6:718-26.  
査読 有
4. Noda A, Izawa H, Asano H, Nakata S, Hirashiki A, Murase Y, Ino S, Nagata K, Murohara T, Koike Y, Yokota M. Beneficial effect of bilevel positive airway pressure on left ventricular function in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and central sleep apnea-hypopnea: a preliminary study. Chest. 2007;131:1694-701  
査読 有

[学会発表] (計 11 件)

1. 発表者名 Hirashiki A  
発表標題  
Preservation of Myocardial Contractile Reserve in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Patients with Sleep-Disordered Breathing  
学会等名 第73回日本循環器学会学術集会  
発表年月日 2009年3月22日

発表場所 大阪国際会議場

2.

発表者名 Okumura T

発表標題

Relation of peak VO<sub>2</sub> to myocardial contractile reserve measured by dobutamine stress testing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy

学会等名 第73回日本循環器学会学術集会

発表年月日 2009年3月22日

発表場所 大阪国際会議場

3.

発表者 Hirashiki A et al.

発表標題

Mechanical restitution using dobutamine stress testing in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation.

学会等名 第73回日本循環器学会学術集会

発表年月日 2009年3月21日

発表場所 大阪国際会議場

4.

発表者名 Ohshima K

発表標題

Potential Association of Renal Dysfunction with Prolonged Left Ventricular Relaxation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy

学会等名 第73回日本循環器学会学術集会

発表年月日 2009年3月20日

発表場所 大阪国際会議場

5.

発表者名 Unno K

発表標題

Increased 99mTc-Sestamibi Washout Reflects Impaired Myocardial Contractile Reserve and Prolonged Relaxation in Patients with Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy.

学会等名 AHA Scientific Sessions 2008

発表年月日 2008年11月10日

発表場所 New Orleans

6.

発表者名 Kobayashi M

発表標題

Reduced [123I]metaiodobenzylguanidine Uptake Predicts Impaired Adrenergic Myocardial Functional Reserve in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy.

学会等名 AHA Scientific Sessions 2008

発表年月日 2008年11月9日

発表場所 New Orleans

7.

発表者名 平敷安希博

発表標題 軽中等症の拡張型心筋症におけるドブタミン誘発性機械的交互脈の意義

学会等名 第56回日本心臓病学会学術集会

発表年月日 2008年9月9日

発表場所 東京国際フォーラム

8.

発表者名 Hirashiki A

発表標題

Prognostic Value of Dobutamine-Induced Mechanical in Patients With Mildly to Moderately Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in sinus rhythm.

学会等名 14th World Congress on heart disease

発表年月日 2008年7月27日

発表場所 Toronto

9.

発表者名 Harada K

発表標題

Comparing Effects of Loop Diuretics with Antialdosteronergic Properties Versus Pure Loop Diuretics in Mildly Symptomatic Patients with Chronic Heart Failure

学会等名 第72回日本循環器学会学術集会

発表年月日 2008年3月29日

発表場所 福岡国際会議場

10.

発表者名 Cheng XW

発表標題

Superoxide-Dependent Activation of Cathepsin System is Associated with Hypertensive Myocardial Remodeling and Represents a Target for AT1R Blocker Therapy.

学会等名 第72回日本循環器学会学術集会

発表年月日 2008年3月29日

発表場所 福岡国際会議場

11.

発表者名 Hirashiki A

発表標題

Dobutamine-Induced Mechanical Alternans could be a Useful Predictor of Poor Prognosis in Ambulatory Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in sinus rhythm

学会等名 第72回日本循環器学会学術集会

発表年月日 2008年3月29日

発表場所 福岡国際会議場

〔図書〕 (計1件)

平敷 安希博 室原豊明

〔診る〕 診断・評価に必要な検査 d. 心カテ-

テルによる心機能評価

Heart View 2008. 7月号 37-43 特集：慢性心不全を  
解く・治す メジカルビュー社

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平敷 安希博 (Hirashiki Akihiro)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10418741