

平成21年 5月14日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790531  
 研究課題名（和文） ウェーブレット解析法を用いた重症心不全に対する新たな診断・治療法の開発  
 研究課題名（英文）  
 研究代表者  
 岸 拓弥（KISHI TAKUYA）  
 九州大学・大学病院・医員  
 研究者番号：70423514

## 研究成果の概要：

心電図および指先トノメトリーにより非侵襲的に測定する連続血圧・心拍数周波数変動をウェーブレット解析法を用いて解析を行い、重症心不全患者における交感神経活動をベットのサイドで非侵襲的にリアルタイムで測定することが可能となった。その手法を用いて、1) 心拍出量の保たれている心不全患者に対するヒト心房性利尿ペプチドの自律神経機能に与える効果、2) 心拍出量の低下している心不全患者に対するPDE-III阻害薬の有効性の予測、3) カテコールアミン依存性重症心不全患者に対するβ遮断薬の導入の際の指標としての可能性、を検討した。1) では、明確な使い分けの基準がない、従来の利尿剤＋血管拡張薬と最近使用頻度の高いヒト心房性利尿ペプチドにおいて、交感神経活動を抑制する作用がヒト心房性利尿ペプチドに強く認められることを明らかにし、両者の薬剤選択基準につながることを期待される。2) では、血圧とは無関係に有効・非有効症例の予測が可能となり、PDE-III阻害薬にドブタミンの併用をするかどうか最初の段階で判断できることが明らかとなった。低心拍出状態の急性心不全の治療は急性心不全治療においてもっとも難渋する症例であるが、初期治療については経験的に行われている点が多く、数値化された指標による治療はきわめて少ない。また、心拍出量と動脈圧受容器反射の相関も非常に強いことも明らかにした。3) では、心移植を有するような重症心不全に対するβ遮断薬の導入の際に重要な指標であることが明らかとなった。いずれも、これまでの心不全治療の際に用いられていなかった指標であり、依然として予後不良かつ治療法の統一がなされていない急性重症心不全の治療において重要な指標となることが期待される。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	0	1,500,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	330,000	2,930,000

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：心臓病態学

## 1. 研究開始当初の背景

重症心不全の治療は、心臓移植や左心補助装置、両心室ペースキング、様々な内服薬の有用性を示す大規模臨床試験の成績により進歩しているように思われているが、依然として死亡率は高い。その理由として、心不全の重症度・薬剤の治療効果判定の簡便かつ信頼性の高いリアルタイムの指標として適切なものがないことがあげられる。心不全の重症度・予後を規定する最も重要な要因は、交感神経活動の亢進や交感神経・副交感神経活動のアンバランスであることは以前から指摘されている。しかし、自律神経機能を臨床的に評価する適切な方法は確立しておらず、その一つとして心拍変動解析があるが、現在通常行われているフーリエ変換による方法では、周波数成分とパワーのみの解析で時間の要素がなく、交感神経活動や副交感神経活動が刻一刻と変化する心不全患者における解析としては不十分である。しかし、非侵襲的な心拍変動解析で数値化された交感神経活動や副交感神経活動およびそのバランスが時間要素を組み込んでリアルタイムで得られれば、心不全における簡便かつ信頼性の高いリアルタイムの指標に唯一なりうるものである。また、その指標があれば、心不全において異常に活性化した交感神経活動を抑制して、明らかに予後を改善することが証明されているβ遮断薬の使用の際に極めて有用となる。β遮断薬は少量から開始し漸増していくが、その方法は症状・血圧・心拍数を指標としており、逆に心不全を増悪させてしまうことも多い。交感神経活動など自律神経活動の数値化された指標をガイドにβ遮断薬を導入していけば、より早期の十分量の導入が行えるのみならず、安全性も高まることが期待される。これは、心不全治療の標準化につながり、医療経済の観点からも大きな意味があると考える。周波数解析において、時間領域の情報が失われるフーリエ変換の問題点は画像・音声データの圧縮などエンジニアリング領域およびサイエンスの領域では重要視されており、近年、時間分解能を飛躍的に高め突発的事象や時間経過とともに周波数が変化してしまう非定常周波数の分析に有用なウェーブレット解析法がフーリエ変換に代わり周波数解析の方法として用いられることが多い。フーリエ変換

はサイン波・コサイン波を拡大縮小して足し合わせることで入力を変換しようとしていたが、ウェーブレット変換は小さな波（ウェーブレット（小さな））を拡大縮小・平行移動して足し合わせるため時間領域情報が失われない点が大きく異なり、地球システム科学・物理学・天文学・画像音声デジタル処理の領域の研究を大きく発展させた要因の一つとされている。

## 2. 研究の目的

時間と周波数を同時に2次元で分析できるウェーブレット変換法を用いた心拍変動周波数解析により、急性心不全や慢性心不全急性増悪患者・慢性安定期の心不全患者において交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスを数値化して、心不全の診断・治療の新たな指標の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

まず、ウェーブレット変換法による心拍変動解析から交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスを数値化する手法を用いて、急性心不全および慢性心不全急性増悪患者における自律神経活動の評価を行う。そこで、それらの指標が、従来の心不全重症度評価あるいは心不全病型分類・基礎疾患と関連するかどうかを検証する。さらに、治療内容による自律神経活動の変化が心不全の改善とどのように関連しているかを明らかにする。特に、β遮断薬導入あるいは増量の際に、自律神経活動の変化と心不全重症度の従来の指標の変化の関連性に着目し、導入および増量において専門性が高いβ遮断薬について、自律神経活動をガイドにした方法の確立を目指す。

- (1) 急性心不全・慢性心不全急性増悪患者および慢性安定期心不全においてウェーブレット解析法による心拍変動周波数解析による交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスと、心不全の重症度・基礎疾患の間に関連があるか否か？

心電図モニターから心拍変動の周波数解析をウェーブレット解析法で行うための入力機器・コンピューター・

解析ソフトを用いて、正常人における解析、立位負荷や不整脈患者における解析を行い、現有システムでの自律神経活動を数値化すること、その数値の絶対性・再現性を確認する。次に、九州大学ハートセンターに入院された急性心不全・慢性心不全増悪および慢性安定期心不全患者において、日常診療で行う心電図モニターを用いてウェーブレット変換法を用いた心拍変動解析にて交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスを数値化する。心不全の重症度を従来用いられている NYHA 分類・Killip 分類・血行動態・呼吸状態・肺うっ血と低心拍出の有無でわけると Warm and Wet type と Cold and Wet type、心エコー・BNP 濃度で評価し、それらと交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスとの関連を検討する。また、心不全の基礎疾患として虚血性・非虚血性・収縮能低下型・拡張能低下型に分類し、それぞれにおける交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスとの関連を検討する。

- (2) 急性期の心不全治療薬による交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスがどのように変化するか？

急性心不全の病型分類において、肺うっ血があつて低心拍出状態ではないものを Warm and Wet type、肺うっ血があつて低心拍出状態のものを Cold and Wet type と定義し、Warm and Wet type では利尿剤＋血管拡張薬を、Cold and Wet type では PDE-III 阻害薬やカテコールアミンを用いた治療を行っているのが一般的である。利尿剤＋血管拡張薬としては、フロセミド＋硝酸薬あるいはヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドを使用しているが、それらの治療による交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスがどのように改善していくのかを、心電図モニターを用いたウェーブレット変換による心拍変動解析を用いて検討する。

- (3) 心不全治療としての  $\beta$  遮断薬によって交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスがどのように改善していくのか？

心不全に対して  $\beta$  遮断薬を新規に導入していく症例において、交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスがどのように変化していくのかを検討する。 $\beta$  遮断薬の導入については、従来どおりに自覚症状・血行動態・BNP 濃度を指標として行い、それらの改善と交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスの改善との関連も検討する。 $\beta$  遮断薬の導入が順調におこなえた症例と、途中で心不全増悪を来した症例との間で、交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスで違いがあるかどうかの検討も行う。さらに、 $\beta$  遮断薬をすでに内服している症例でさらに増量する症例においても検討する。

- (4)  $\beta$  遮断薬による交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスの変化と心不全の重症度の変化に関連があるのか否か？

$\beta$  遮断薬導入・増量と心不全の重症度・改善との間での交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスの変化の検討を行い、 $\beta$  遮断薬の導入・増量に成功した症例と難渋した症例との間でどのように異なるのかを検討する。さらに、その要因が交感神経活動・副交感神経活動にあるのかどうかを検討する。

- (5) 交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスの変化を指標とした  $\beta$  遮断薬の導入法の確立

数値化された自律神経機能を指標とした  $\beta$  遮断薬導入の方法を開発する。特に  $\beta$  遮断薬の使用に際して、どのような場合に、どれぐらいの用量で、どれぐらいのペースで増量・減量して目標とする用量にするのかの指標として、数値化された自律神経機能を使用できるような方法を開発する。さらに、この手法を組み込んだ心不全治療クリニカルパスを作成し、当院での心不全の日常診療の場で積極的に使用して、心不全による入院日数の短縮や医療費の適正使用につなげていく。

#### 4. 研究成果

- (1) 急性心不全・慢性心不全急性増悪患者および慢性安定期心不全においてウェーブレット解析法による心拍変動周波数解析による交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスと、心不全の重症度・基礎疾患の間に関連があるか否か？

この手法による交感神経活動が、心不全の重症度と非常に良い相関があることを確認した。また、基礎疾患別では、拡張型心筋症や虚血性心筋症での相関が良好であった。

- (2) 急性期の心不全治療薬による交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスがどのように変化するか？

Warm and wet typeの場合、利尿剤＋硝酸薬では、交感神経活動上昇させるが、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドでは交感神経活動を抑制させることがわかった。さらに、cold and wet typeの心不全では、交感神経活動の上昇が著しく、動脈圧受容器反射の低下の程度が心拍出量の低下に相関しており、PDE-III阻害薬の効果予測因子として有用であることも明らかとなった。

- (3) 心不全治療としてのβ遮断薬によって交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスがどのように改善していくのか？

β遮断薬の導入・増量により交感神経活動低下・副交感神経活動上昇が認められた。

- (4) β遮断薬による交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスの変化と心不全の重症度の変化に関連があるか否か？

心不全の程度が重症であればある程、交感神経活動が高く、β遮断薬の導入が可能であって心不全が改善した症例では、最終的には交感神経活動が低下した。

- (5) 交感神経活動・副交感神経活動およびそのバランスの変化を指標としたβ遮断薬の導入法の確立

交感神経活動の指標が70%を超えている場合はカルベジロール1.25mg/日から、そうでなければ2.5mg/日から開始し、交感神経活動が5%低下するごとにカルベジロールを倍量にし、50%以下まで増量を1週間ごとに行うことが確実かつ有害事象の少ない方法である可能性が示唆された。

#### 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)

[学会発表] (計2件)

##### 1. 岸 拓弥 ほか

Baroreflex sensitivity predicts responders of mirlinone in patients with heart failure.

第10回日本心不全学会

2007/9/10

東京 (日本)

##### 2. 岸 拓弥 ほか

Baroreflex sensitivity predicts responders of mirlinone in patients with heart failure.

第72回日本循環器学会総会学術集会

2008/3/28

福岡 (日本)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

岸 拓弥 (KISHI TAKUYA)

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：70423514

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：