

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19790877  
 研究課題名（和文）：心不全における酸化ストレスの関与の検討  
 研究課題名（英文）：Positron emission tomographic demonstration of myocardial oxidative metabolism Effects of therapy on, oxidative stress, and cardiac function in Patients With Congestive Heart Failure.  
 研究代表者：  
 四宮 かおり（SHINOMIYA KAORI）  
 香川大学・医学部附属病院・助教・  
 研究者番号：70380160

研究成果の概要（和文）：慢性心不全患者の治療薬による心不全改善作用を酸化ストレスおよび心筋酸素代謝の面から検討した。心筋酸素消費量を<sup>11</sup>C-acetate PETで、心筋仕事量はwork metabolic index(WMI)として算出。治療により左室駆出率(EF)の改善群と非改善群に分け、各指標の解析を行った。両群で基礎疾患や投与薬剤に有意差は認めなかった。結果、酸化ストレス過剰状態が観察され、大動脈—冠状静脈濃度差は、PGF2 $\alpha$ 値とも相関した。EF改善群では仕事効率の改善もみられた。IL-6およびTNF $\alpha$ 値は、非改善群では逆に増加し、心機能改善効果が得られない場合は、冠循環でのIL6やTNF $\alpha$ の増大が一因と考えられた。スタチンによる差は今回の検討では明らかではなかった。

研究成果の概要（英文）：In this study, to demonstrate the excess of oxidative stress in chronic heart failure patients, We also examine the effect of Beta blockers and statins, on cardiac metabolism by the <sup>11</sup>C-acetate positron emission tomography(PET). Enrolled in this study were 21 patients with chronic heart failure. All patients underwent  $\beta$ -blockers treatment and <sup>11</sup>C-acetate PET. The oxygen consumption was measured by the monoexponential clearance rate of <sup>11</sup>C-acetate (Kmono) for before and after treatment. Cardiac efficiency (CE) was determined using the concept of work metabolic index (WMI). WMI was calculated as WMI=(stroke volume index)  $\times$  (systolic blood pressure)  $\times$  (heart rate)/Kmono. The patients were divided into two groups: improved EF and deteriorated EF by treatment. No significant differences were observed in characteristics at baseline. The ratio of ischemic cardiomyopathy and the frequency of statins or  $\beta$ -blockers, did not change. Serum levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and sVCAM-1 were increased in the deteriorated group. Furthermore, no significant changes were in this study.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	420,000	3,820,000

研究分野：循環器内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：酸化ストレス、心不全、PET

### 1. 研究開始当初の背景

最近の分子生物学的手法から、活性酸素種は血管平滑筋、内皮細胞および心筋細胞など多くの細胞において様々な刺激（シェアストレス、増殖因子受容体およびG蛋白結合型受容体の活性化）により細胞内に少量産生されシグナル伝達因子として重要な役割を果たしている。活性酸素種はミトコンドリア電子伝達系、eNOS, NADPHoxidase 等より直接産生され、産生された活性酸素種は特異的に活性化されるれどつくす感受性シグナル伝達経路を介し、遺伝子発現、細胞増殖、アポトーシスを引き起こし、心筋リモデリングおよび心不全の形成促進に重要な役割を果たしていると考えられる。(Mollnau H, Mechanisms of increased Vascular Superoxide Production in an Experimental Model of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Arterioscler Tromb Vasc Biol. Oct 13, 2005)

これまでの大規模研究でHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は動脈硬化の進展を抑制し、心臓病を予防することが報告され、スタチンのコレステロール低下作用以外の効果が注目されている。スタチンはeNOSの遺伝子発現を亢進させることや、NADH/NADPH Oxidaseの活性化を抑制することが示されている。(Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure. Liao JK. Am J Cardiol. Sep 5;96(5A):24F-33F. 2005)が心不全に対する臨床効果のメカニズムの詳細は不明であり、ことに冠循環系で検討した報告は少ない、心筋全体の機能と心筋酸素代

謝との関連についての報告もほとんど明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

慢性心不全患者における酸化ストレスの定量化と内皮機能の予測因子として心不全における酸化ストレスの過剰状態を、実際の心不全患者で明らかにすること。さらに、PET検査により酸素消費量の定量計測を行い、心筋仕事効率の低下や酸素代謝を明らかにすることである。また、 $\beta$ 遮断薬やスタチンの心不全改善作用の機序として、酸化ストレスの関与がいかにあるのかを冠循環系で検討し、PET検査で実際の心筋仕事効率改善について検討する。

### 3. 研究の方法

本検討は、香川大学医学部附属病院に入院・外来通院中の症例に同意を得た上で、各臨床検査(心臓超音波検査、核医学検査)・血液検査を同検査部および放射線部において行う。臨床検査に使用する検査機器は現有のポジトロン断層撮影装置(PET)、心臓超音波検査(Vivid7 GE)、を使用。PETを用いた検査による心筋糖代謝、心筋血流量定量化の研究成果を元に、酸素代謝PET検査を行い、酸素消費量のデータ収集を行う。心カテーテル検査施行時に、血液を採取する

8-iso-PGF $2\alpha$ の測定は自己の既存の方法を用い測定し、内皮機能のマーカーとしてIL-6, TNF- $\alpha$  and sVCAM-1を既存のELISA法を用いて

施行する。

治療は①β遮断薬を導入又は増量し維持量に達した時点から1～3ヶ月程で再度、各種評価項目を再検。

②statin の追加後、再度評価項目を再検。

治療中止基準：

患者の同意撤回、治療薬(β遮断薬・スタチン)が原因と考えられる重度の副作用発現、その他、担当医師が治療薬の継続困難と判断した場合

主要エンドポイント：

全血管事故の発症、

副次エンドポイント：

心・脳・下肢血管系血栓症の発症

#### 4. 研究成果

最終的にエントリーできた症例 35 例のうち 28 例で解析をおこなった。β遮断薬の導入後追跡できた症例が 20 例となっている。平均年齢は 67.1±13 歳。投与したβ遮断薬は carvedilol (喘息合併 2 症例のみ metoprolol) 平均投与量は 10±2.5mg、スタチンの使用頻度は 39.1%。心筋酸素消費量を 11C-asetate のクリアランス曲線の傾きで示し (Kmono)、心筋仕事量は超音波検査法より既知の方法で求め、work metabolic index(WMI) = (stroke volume index) × (systolic blood pressure) × (heart rate)/Kmono、として算出した。治療により左室駆出率の改善した群と改善の得られなかった群に分け、各指標の解析をおこなった。また大動脈および冠静脈洞での IL-6・TNFα・VCAM-1 の値をそれぞれ検討した。さらに酸化ストレスの指標として PGF2αを測定した。両群において、虚血性心疾患の比率、スタチンの使用頻度および投与量、β遮断

薬投与量には有意差は認めなかった。EF 改善群・非改善群で開始時の左室駆出率は 33±10%・37±6.9%、治療後は 48±15%・41±6.1%であった。また、心不全患者では酸化ストレス過剰状態にあり、TNFαの大動脈—冠静脈での濃度差が大きく、PGF2α値とも相関した。仕事効率は、EF改善群では治療後に改善し、非改善群では悪化していた。酸素代謝においても同様だった。また今回心機能改善群において、IL-6 および TNFα値は治療前後の変化が少ないが、非改善群では逆に増加しており、β遮断薬の投与による心機能改善効果が見られない場合は、冠循環での IL-6 や TNFαの増大が一因と考えられた。今回スタチン投与による差は明らかではなかった。今後、症例数を増やして検討が必要である。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- 1 Shinomiya K, Kitaizumi K, Yukiiri K, Masugata H, Takinami H, Iwado Y, Noma T, Hosomi N, Ohmori K, Senda S, Kohno M. Acute improvement of cardiac efficiency measured by 11C-acetate PET after cardiac resynchronization therapy and clinical outcome. IntJ Cardiovasc Imaging. Mar;26(3), 285-292, 2010
- 2 Kitaizumi K, Yukiiri K, Masugata H, Shinomiya K, Ohara M, Takinami H, Iwado Y, Yoshida J, Noma T, Ohmori K, Yamashita Y, Horii T, Senda S, Kohno M. Positron emission tomographic demonstration of myocardial oxidative metabolism in a case of left ventricular restoration after cardiac resynchronization therapy. Circulation

Journal, Nov;72(11) 1900-1903, 2008

3 Ohara M, Yukiiri K, Masugata H, Iwado Y, Takinami H, Shinomiya K, Nishiyama Y, Ohkawa M, Senda S, Ohmori K, Kohno M. Relationship between myocardial flow reserve by oxygen-15 water positron emission tomography in the subacute phase of myocardial infarction and left ventricular remodeling in the chronic phase. Hypertens Res. 2008 Jul;31(7):1307-13.

4 Yukiiri K, Takinami H, Shinomiya K, Kono M, Iwado Y. Myocardial scintigraphy and positron emission tomography. Nippon Rinsho. 2007 Apr 28;65 Suppl 4:397-400. Japanese.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

四宮 かおり (SHINOMIYA KAORI)  
香川大学 医学部附属病院 助教  
研究者番号 : 70380160