

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11152

研究課題名(和文)心不全・不整脈の悪性サイクルの病態解明と治療介入

研究課題名(英文)Management of the malignant cycle between heart failure and arrhythmias

研究代表者

有本 貴範(Arimoto, Takanori)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：80400547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：心不全パンデミックとCOVID19パンデミックにより循環器疾患の死亡率が予測値を上回った。心房細動と心不全が悪循環の関係にあること、そのメカニズムに活性酸素種の増加に関わるxanthine oxidoreductase活性が関わることを報告できた。悪性サイクルを食い止める手段として、薬物、カテーテル治療さらに身体活動能を維持するための心臓リハビリテーションについて報告した。特に不整脈専門医が舵取りする心臓リハビリテーションは注目が高く、シンポジウム発表や学会の優秀賞を受賞した。さらにデバイス学会レジストリーを用いてペースメーカー植込み症例の身体活動能と予後との関係を報告することもできた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不整脈診療・心不全診療はそれぞれに独自の発展を遂げ、近年、それぞれの治療方法の進展には目を見張るものがある。薬物治療やカテーテル治療、デバイス治療は当然のことながら、相互的な治療として「心臓リハビリテーション」について新たに報告できたことが非常に新しく独自性のある視点であった。実際、日本不整脈心電学会や日本心臓リハビリテーション学会でシンポジウムを務めたり、優秀賞を受賞したりすることができた。2023年には日本循環器学会の最も大きい会場で教育講演を務めることもでき、多くの循環器内科医に啓蒙することができた。これらの治療中、稀で臨床応用可能な症例を経験し、計6例の症例報告も書くことができた。

研究成果の概要(英文)：The COVID19 pandemic occurred along with the heart failure (HF) pandemic, the cardiovascular diseases mortality was higher than predicted value. The research focused on the relationship of reactive oxygen species to the vicious cycle of HF and atrial fibrillation (AF). Xanthine oxidoreductase (XOR) plays an important role in generating reactive oxygen species. HF-AF patients had significantly higher plasma XOR activity. Plasma XOR activity proved to be a reliable indicator for major adverse cardiovascular events. For the management of the vicious cycle, I have reported the usefulness of drugs, catheter ablation, and cardiac rehabilitation (CR). Especially, CR directed by an arrhythmia specialist has attracted much attention and received symposium presentations and awards at academic conferences. In addition, using the Japanese Heart Rhythm Society Registry, we were able to report the relationship between physical activity and prognosis in patients with pacemaker implantation.

研究分野：循環器内科

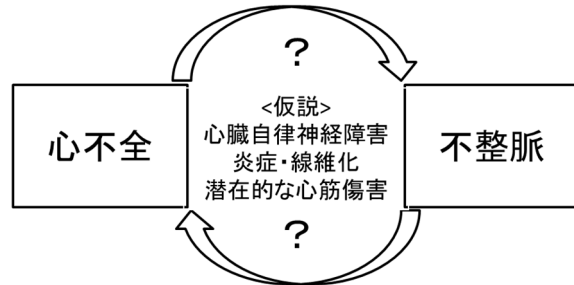
キーワード：心房細動 心不全 心臓リハビリテーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本循環器学会による循環器疾患診療実態調査によると本邦の心不全患者数は 160 ~ 250 万人と推測されており、人口減少に関わらず心不全は 2030 年まで増え続けると推定されている。ACE 阻害薬・β 遮断薬を中心とした薬物治療の啓蒙が進み、ガイドラインも整備されてきた。さらにカテーテルによる非薬物療法も進歩して、心不全の一般的な治療戦略は発展を遂げた。一方で、安定した経過の心不全患者が、不整脈を合併することで、急変してしまうことが稀ではなく、心機能良好な人に不整脈が初発して不整脈管理が不十分であると、徐々に心機能が増悪して心不全になってしまうこともある。右図のように心不全・不整脈は、どちらも悪性サイクルの始まりになり得る状態であるが、その詳細な病態解明は進んでいなかった。

図1. 心不全と不整脈の悪性サイクル



2. 研究の目的

本研究では、心不全や心臓リハビリテーションと密接に関係する頻脈(心房細動)と徐脈(ペースメーカー植込み後)に着目し、様々な病態(炎症、自律神経機能、潜在的心筋傷害、心筋線維化)から調査して、悪性サイクルに陥るメカニズム解明を目指すこと。同時に薬物療法、カテーテル治療、植込みデバイス治療、心臓リハビリテーションを行って、悪性サイクルを断つ治療戦略を確立することを目標とした。

3. 研究の方法

(1) 頻脈(心房細動)

悪性サイクルに関与が疑われる、様々な病態のうち、予備実験の結果から「活性酸素種」が関わることに着目した。中でも生体内において尿酸産生と活性酸素種の産生にも関わる酵素である xanthine oxidoreductase (XOR) に着目した。調査機関中に山形大学に入院した慢性心不全 475 例において XOR 活性を測定した。

(2) 徐脈(ペースメーカー植込み後)

報告者も務める全国の植込み型デバイス委員会が中心となり、全国 28 施設から 621 例の新規ペースメーカー植込み症例を登録した。本邦の身体障害者基準に準じて、植込み時の身体活動能力を、低下(<2METS)、中等度(2-4METS)、良好(>4METS)の 3 群に分けて、平均 2.4 年間経過観察して予後を調査することになった。

4. 研究成果

(1) 頻脈(心房細動)

慢性心不全 475 例のうち 264 例が心房細動を合併していた。XOR 活性は洞調律、発作性・持続性心房細動の順に上昇した(図2)。持続性心房細動が独立した XOR 活性上昇の原因であった。約 2.5 年の経過観察中に 79 件の心血管イベントが発生し、XOR 活性>75 pmol/h/mL の群で、有意にイベント発

図2

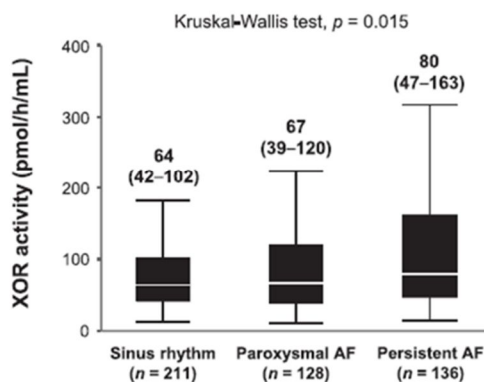
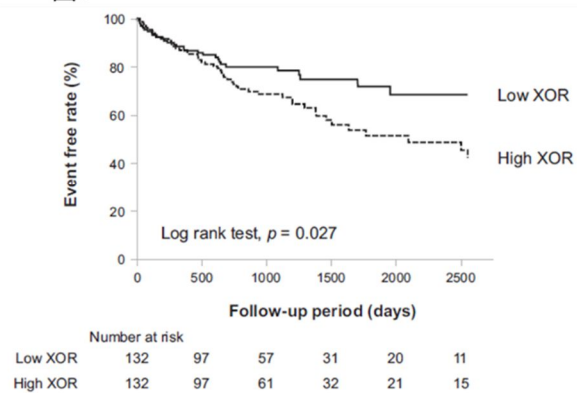


図3



生率が高かった(図3, p=0.027) (J Cardiol. 2023; 81:469-475)。

(2) 徐脈(ペースメーカー植込み後)

新規ペースメーカー植込み後患者のうち身体活動能力が低下・中等度の 279 例において、植込み 3 か月後に 121 例(43%)が身体活動能力が良好に回復し、1 年後にも維持されていた(図4)。植込み時に、身体活動能力が低下していた群は、有意に心血管疾患による入院が多く(HR 2.494, P = 0.012)、全死亡が多かった(HR 3.338, P = 0.016) (図5)。植込み後も身体活動能力が低下したままの症例は非常に死亡率が高かった(37.5%死亡) (J Arrhythm. 2020; 37: 182-188)。

図4

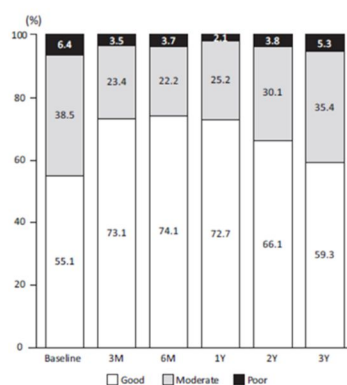
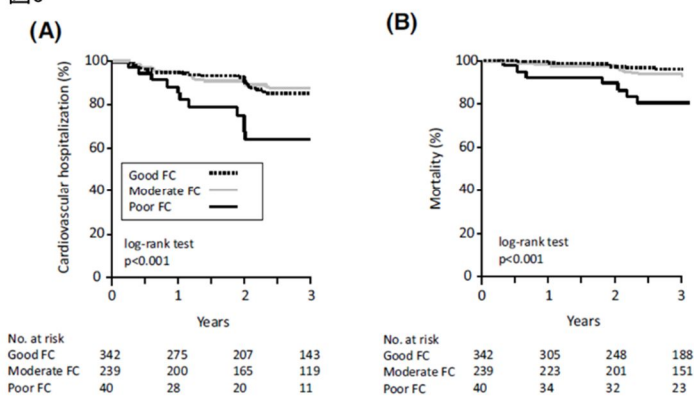


図5



これらの研究の過程で出会った稀な症例は、以下のように論文で報告した。

【症例】50 代男性。頻脈性心房細動による心不全で入院した。経過中に心不全増悪から 2 度の心室細動を発生し、いずれも電氣的除細動で救命した。着用型除細動器(WCD)を使用しながら、心リハ、慢性心不全に対する薬物治療、肺静脈隔離術を施行でき、左室駆出率・peak VO₂ とともに著名に改善でき、植込み型除細動器の植込みを回避できた (JJCR. 2020; 26: 163-168)。

【症例】70 代男性。虚血性心筋症で、「心外膜」心臓再同期療法(CRT)機器を植込みされていた。「心内膜」CRT 植込み感染の診断に、FDG-PET の有効性が報告されている。本症例では心外膜 CRT の感染を初めて描出することに成功し、治療方針を決定することができた (J Arrhythm. 2021; 37: 458-459)。

【症例】50 代男性。心房細動に対するクライオバルーンアブレーションを行った。この際、肺静脈と上大静脈が同時に隔離され、13 ヶ月後にも隔離されたままであることを 3D マッピングシステムで描出した (J Cardiol Cases. 2021; 24: 300-302)。

【症例】50 代女性。長期に及ぶ永続性心房細動、僧帽弁閉鎖不全症により車いす生活を余儀なくされていた。外科的な僧帽弁置換術、心臓リハビリを施行することにより、著明な心房リバーシブルモデリングが観察された。現在は仕事も可能になり、ハートチームによる介入が奏功した一例だった (東北理学療法学 2021; 33: 82-89)。

【症例】50 代男性。着用型除細動器(WCD)使用歴のある 58 症例を振り返ると 3 症例が痒みを訴え、1 例が重症の刺激性接触性皮膚炎を発生した。WCD による刺激性接触性皮膚炎の報告は世界初である (J Cardiol Cases. 2022; 25: 266-268)。

【症例】50 代女性。アンチトロンピン欠損症の女性が、心室頻拍を発生した。周術期の血栓予防・出血予防に直接トロンピン阻害剤を使用して心内膜・心外膜カテーテル治療を、安全に施行できた (J Cardiol Cases. In press)。

また、これらの研究成果について学会において、複数の教育講演やシンポジウムを担当することができた。特に不整脈と心臓リハビリテーションを同時に調査した内容に注目が集まり、2022 年 7 月の第 28 回心リハ学会において、優秀賞を受賞した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ishigaki D, Arimoto T, Kutsuzawa D, Hashimoto N, Watanabe K, Watanabe M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Visualization of persistent superior vena cava isolation by cryoballoon ablation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiol Cases.	6. 最初と最後の頁 300-302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jccase.2021.05.002.	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 -

1. 著者名 大森允、有本貴範、沓澤大輔、高窪祐弥、石川雅樹、荒川 忍、渡辺昌文、高木理彰、	4. 巻 33
2. 論文標題 心房細動による重症僧帽弁閉鎖不全症に対し外科的介入と継続的心臓リハビリテーションが社会復帰に寄与した一例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 東北理学療法学	6. 最初と最後の頁 82-89
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 Arimoto T et al.	4. 巻 37
2. 論文標題 Impact of a poor functional capacity on the clinical outcomes in patients with a pacemaker implantation -Results from the Japanese Heart Rhythm Society Registry.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Arrhythm.	6. 最初と最後の頁 182-188.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/joa3.12459.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kurokawa T, Arimoto T et al.	4. 巻 37
2. 論文標題 Visualization of epicardial lead infection using 18F-FDG-PET/CT imaging.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Arrhythm.	6. 最初と最後の頁 458-459
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/joa3.12515.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 大森允, 有本貴範ら	4. 巻 26
2. 論文標題 WCD を使用しながら心リハを継続しICD 植込みを回避できた頻脈誘発性心筋症の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心臓リハビリテーション (JJCR)	6. 最初と最後の頁 163-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 有本貴範
2. 発表標題 教育講演 リードの選択、デバイスの選択と初期設定
3. 学会等名 第14回 植込みデバイス関連冬季大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 有本貴範
2. 発表標題 社会問題対策部会セッション デバイス患者における同意書と個人情報取り扱いに関する諸問題
3. 学会等名 第14回 植込みデバイス関連冬季大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

以下の症例報告は、J Cardiol Cases. in pressです。 Anticoagulation therapy for endocardial/epicardial ablation of infarct-related ventricular tachycardia in a patient with antithrombin deficiency

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