

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 28 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：21591805

研究課題名（和文） 心臓手術における心房性利尿ペプチドの抗不整脈効果に関する研究

研究課題名（英文） Effectiveness of human atrial natriuretic for arrhythmia peptide after cardiac surgery

研究代表者

瀬在 明（SEZAI AKIRA）

日本大学・医学部・講師

研究者番号：70350006

研究成果の概要（和文）：

心臓手術後の心房細動(POAF)は最も多い合併症で、予後にも影響を及ぼすといわれています。今回、hANP が POAF を予防する効果があるか否かを単独 CABG 患者を対象とし、検証しました。研究結果で、POAF は、hANP 群 41 例 (12.2%)、placebo 群 110 例(32.7%)と hANP 群で有意に低率でした。hANP 群では、術後の angiotensin-II, aldosterone、虚血の biomarker、BNP が有意に低い結果でした。本研究結果から hANP が心房細動予防の upstream 治療薬のひとつになりうる可能性が初めて示唆されました。

研究成果の概要（英文）：

We investigated whether infusion of human atrial natriuretic peptide (carperitide) could prevent postoperative atrial fibrillation. A total of 668 patients who underwent isolated coronary artery bypass grafting were randomized to receive infusion of carperitide or physiological saline from the initiation of cardiopulmonary bypass. Postoperative atrial fibrillation occurred in 41/335 patients (12.2%) from the carperitide group versus 110/333 patients (32.7%) from the placebo group, and its incidence was significantly lower in the carperitide group. Carperitide could be a useful option for preventing postoperative atrial fibrillation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	200,000	60,000	260,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
2011年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	800,000	240,000	1,040,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：心臓大血管外科学

1. 研究開始当初の背景

心臓手術後の心房細動の発生は 30~80%といわれており、術後最も多い合併症です。その発生は患者の生命予後にも影響します。心臓手術後の心房細動の発生原因については様々な施設で研究が行なわれていますが、一定の見解を得ていないのが現状です。心房性ナトリウム利尿ペプチド（以下 hANP）は、新たな心不全治療薬として本邦で開発されました。われわれは以前より hANP を心臓手術時より使用し、レニン・アンギオテンシン系の抑制作用、強力な利尿効果、third space への水分貯留抑制作用、左室リモデリング抑制作用について明らかにしました。その研究の中で、hANP の強い心保護効果は明らかにされ、抗不整脈効果にも可能性も示唆されました。しかし、その効果については、国際的に行われていないのが現状であり、それを解明することが急務とされました。

2. 研究の目的

心臓手術後の心房細動 (POAF) は最も多い合併症で、予後にも影響を及ぼします。ACC/AHA のガイドラインでは、アミオダロンや β ブロッカーの予防的投与が推奨されていますが、日本では、まだ予防のためのガイドラインがないのが現状です。POAF の原因は、高齢、Obesity、低心機能、chronic obstructive pulmonary disease (COPD)、炎症、術前の内服薬など様々な因子が関与するといわれており、以前われわれは、高齢とそれともなう線維化が強く影響すると報告しました。また以前よりわれわれは、術中からの hANP 低容量持続投与を行い、そのなかで、hANP が POAF を予防する可能性があることが示唆されました。今回、hANP が POAF を予防する効果があるか否かについて初めて検証しました。

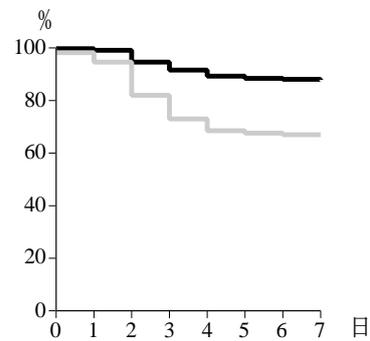
3. 研究の方法

単独 CABG を行う 700 例を対象とし、hANP を術中から 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で投与する群と非投与群に無作為に振り分け、検討しました。一次エンドポイントは POAF の有無、副次エンドポイントは 1) 早期成績、2) レニン活性、アンギオテンシン-II、アルドステロン、3) BNP、ANP、c-GMP、4) CPK-MB、H-FABP、5) 高感度 CRP としました。またロジスティック解析で POAF の発生危険因子についても検証しました。

4. 研究成果

700 例が 2 群に振り分けられ、off pump CABG 症例、同時手術症例を除いた 668 例 (hANP 群 335 例、非 hANP 群 333 例) での検討となりました。POAF は、hANP 群 41 例 (12.2%)、placebo

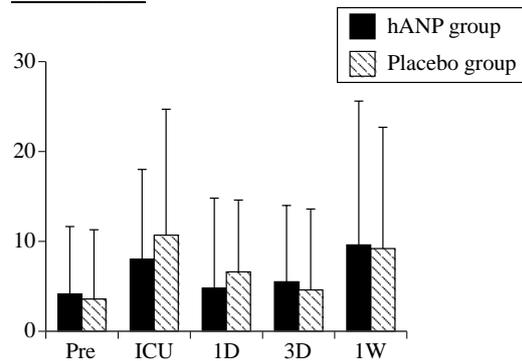
群 110 例 (32.7%) と hANP 群で有意に低率でした ($p < 0.0001$)。



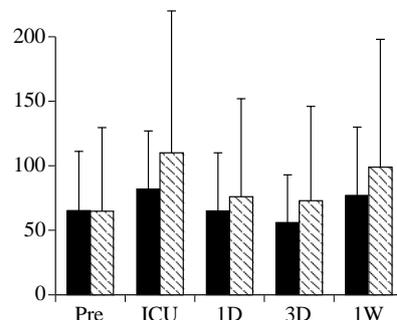
黒実線：hANP 群、グレー実線：Placebo 群

hANP 群では、術後のレニン活性と angiotensin-II は、ICU 帰室時、第 1 病日で、aldosterone、と BNP は、ICU 帰室時から術後 1 週目まで、hANP 群が有意に低い結果でした。虚血の biomarker である CPK-MB は、ICU 帰室時から第 3 病日まで、H-FABP は ICU 帰室時、第 1 病日で、hANP 群が有意に低い結果でした。

レニン活性



アルドステロン値



多変量解析での危険因子は 70 歳以上 (オッズ比: 2.25)、緊急手術 (1.97)、術前 angiotensin-II 濃度 $> 20\text{pg}/\text{ml}$ (2.90)、術前 ARB 未服用例 (0.54)、術前 Ca 拮抗剤服用例 (2.14)、術後 hANP、アルドステロンブロッ

カー未服用例 (0.22, 0.32) でした。

本研究の結果から、周術期の hANP 治療は POAF を予防できました。その要因として、1) RAAS を抑制したこと、2) cGMP を介した心筋 Ca^{2+} 過負荷抑制作用、3) 抗虚血作用、4) 利尿作用による容量負荷改善作用が考えられました。hANP が術後急性期に起こった angiotensin-II の上昇を抑え、hANP のセカンドメッセンジャーである cGMP により Ca^{2+} 過負荷を抑制し、電気的リモデリングを抑制したこと、aldosterone を抑制したことで術後の心不全や左室リモデリングを予防したことが POAF を抑えた可能性も示唆されました。また術前、術後の medical therapy により RAAS を抑制することで、hANP が心房細動予防の upstream 治療薬のひとつになりうる可能性が初めて示唆されました。hANP は日本でしか使用できない薬剤であり、日本から世界に発信する新たな周術期治療法として期待されると考えられました。

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)

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Sezai A, Nakata K, Iida M, Yoshitake I, Wakui S, Hata H, Shiono M: Results of Low-Dose Carperitide Infusion in High-Risk Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Annals of Thoracic Surgery, 査読有, in press.
DOI:10.1016/j.athoracsur.2013.03.090
2. Sezai A, Nakata K, Iida M, Yoshitake I, Wakui S, Hata H, Shiono M: Early Results of Human Atrial Natriuretic Peptide Infusion in Non-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: the NU-HIT Trial for CKD-II Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 査読有, in press.
DOI:10.5761/atcs.oa.13.02252
3. Sezai A, Hata M, Yoshitake I, Kimura H, Takahashi K, Hata H, Shiono M: Results of Emergency Coronary Artery Bypass Grafting for Acute Myocardial Infarction: Importance of Intraoperative and Postoperative Cardiac Medical Therapy Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 査読有, 18(4): 338-346, 2012.
DOI:10.5761/atcs.oa.11.01821
4. Sezai A, Nakai T, Hata M, Yoshitake I, Shiono M, Kunimoto S, Hirayama A: Feasibility of landiolol and bisoprolol for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A pilot study Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 査読有, 144(5): 1241-1248, 2012.
DOI:10.1016/j.jtcvs.2012.06.042
5. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, Kimura H, Shiono M, Takayama T, Hirayama A: Results of Low-Dose Human Atrial Natriuretic Peptide Infusion in Nondialysis Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Journal of the American College of Cardiology, 査読有, 58(9): 897-903, 2011.
DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.056
6. Sezai A, Wakui S, Akiyama K, Hata M, Yoshitake I, Unosawa S, Shiono M, Hirayama A: Myocardial Protective Effect of Human Atrial Natriuretic Peptide in Cardiac Surgery - "hANP Shot" in Clinical Safety Trial- Circulation Journal, 査読有, 75(9): 2144-2150, 2011.
DOI:10.1253/circj.CJ-11-0185
7. Sezai A, Minami K, Nakai T, Hata M, Yoshitake I, Wakui S, Shiono M, Hirayama A: Landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: New evidence from the PASCAL trial Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 査読有, 141(6): 1478-1487, 2011.
DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.10.045
8. Sezai A, Minami K, Hata M, Yoshitake I, Wakui S, Takasaka A, Murakami T, Shiono M, Takayama T, Hirayama A: Long-Term Results (Three-Year) of Emergency Comergency Coronary Artery Bypass Grafting for Patients With Unstable Angina Pectoris American Journal of Cardiology, 査読有, 106: 511-516, 2010.
DOI:10.1016/j.amjcard.2010.04.002
9. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, Fujita K, Takayama T, Kasamaki Y, Hirayama A, Minami K: Continuous Low-Dose Infusion of Human Atrial Natriuretic Peptide in Patients With Left Ventricular Dysfunction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Journal of

- the American College of Cardiology, 査読有, 55 : 1844-1851, 2010.
DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.085
10. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Minami K: New treatment With Human Atrial Natriuretic peptide for Postoperative Myonephropathic Metabolic Syndrome Ann Thoracic Surgery, 査読有, 88 : 1333-1335, 2009.
DOI:10.1016/j.athoracsur.2009.02.075
 11. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, Osaka S, Takayama T, Kasamaki Y, Hirayama A, Minami K : Influence of Continuous Infusion of Low-Dose Human Atrial Natriuretic Peptide on Renal Function During Cardiac Surgery Journal of American College of Cardiology, 査読有, 54(12) : 1058-1064, 2009.
DOI:10.1016/j.jacc.2009.05.047
 12. Sezai A, Hata M, Niino T, Kasamaki Y, Nakai T, Hirayama A, Minami K : Study of the factors related to atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting : A search for a marker to predict the occurrence of atrial fibrillation before surgical intervention The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 査読有, 137(4) : 895-900, 2009.
DOI:10.1016/j.jtcvs.2008.10.003
- [学会発表] (計 33 件)
1. 瀬在明, 中田金一、秦光賢、吉武勇、和久井真司、高橋佳奈、八百板寛子、畑博明、塩野元美 : 心房性ナトリウム利尿ペプチドは心臓手術後の心房細動を予防できるのか? 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会, ホテルグランパシフィック LE DAIBA (東京都), 2013. 2. 26
 2. 瀬在明, 中田金一、秦光賢、吉武勇、和久井真司、高橋佳奈、八百板寛子、畑博明、塩野元美、高山忠輝、平山篤志 : 冠動脈バイパス術における周術期脳梗塞の発症とその予防についての検討, 第 26 回日本冠疾患学会学術集会, 東京ステーションコンファレンス (東京都), 2012. 12. 14
 3. 瀬在明, 中田金一、秦光賢、吉武勇、和久井真司、高橋佳奈、八百板寛子、畑博明、塩野元美 : hANP の心臓手術後の心房細動予防効果の可能性~NU-HIT trial for POAF から得られた新たなエビデンス~, 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会, 福岡国際会議場 (福岡県), 2012. 10. 19
 4. 瀬在明 : 心臓手術における β 遮断薬への期待~術後心房細動はいかに予防すべきか~, 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会, 福岡国際会議場 (福岡県), 2012. 10. 18
 5. 瀬在明 : 心臓手術後の心房細動をいかに予防するか?~日本から世界に発信する新たなエビデンス~, 第 17 回日本心臓血管麻酔学会学術大会, 仙台国際センター (宮城県), 2012. 9. 16
 6. 瀬在明 : 心臓手術による臓器保護~RAAS 抑制による腎保護について~, 第 17 回日本心臓血管麻酔学会学術大会, 仙台国際センター (宮城県), 2012. 9. 16
 7. 瀬在明, 中田金一、秦光賢、吉武勇、和久井真司、木村玄、高橋佳奈、畑博明、塩野元美 : 急性冠症候群に対する on pump CABG~人工心臓の欠点を補う治療法~, 第 17 回日本冠動脈外科学会学術大会, ホテルグランドヒル市ヶ谷 (東京都), 2012. 7. 12
 8. 瀬在明 : 心臓手術における β 遮断薬への期待 -術後心房細動はいかに予防すべきか-, 第 27 回日本不整脈学会学術大会, パシフィコ横浜 (神奈川県), 2012. 7. 6
 9. 瀬在明 : 血管外科手術における心保護・腎保護~RAAS にやさしい周術期管理法~, 第 40 回日本血管外科学会学術総会, 長野ビッグハット (長野県), 2012. 5. 25
 10. 瀬在明, 和久井真司、中田金一、秦光賢、吉武勇、木村玄、高橋佳奈、畑博明、塩野元美 : より安定した保護効果を期待する日本独自の新たな心筋保護法, 第 42 回日本心臓血管外科学会学術総会, 秋田アトリオン (秋田県), 2012. 4. 20
 11. 瀬在明, 中井俊子、秦光賢、吉武勇、木村玄、畑博明、塩野元美、國本聡、笠巻祐二、平山篤志、: Efficacy of Beta-blockers in the Prevention of Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting, 第 76 回日本循環器学会学術集会, 福岡国際会議場 (福岡県), 2012. 3. 17
 12. 瀬在明, 中田金一、秦光賢、吉武勇、木村玄、畑博明、塩野元美、高山忠輝、笠巻祐二、平山篤志 : Results of Low-dose Human Atrial Natriuretic Peptide Infusion in High-risk Patients Undergoing CABG: NU-HIT Trial for High-risk Patients, 第 76 回日本循環器学会学術集会, 福岡国際会議場 (福岡県), 2012. 3. 16
 13. 瀬在明 : 心臓手術における β 遮断薬への期待~術後心房細動はいかに予防すべきか~, 第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会, 名古屋国際会議場 (愛知県),

2011. 10. 12
14. 瀬在明, 中田金一、秦光賢、新野哲也、吉武勇、舟橋道雄、宇野澤聡、和久井真司、木村玄、高森達也、高橋佳奈、畑博明、塩野元美：不安定狭心症に対する人工心肺下緊急冠動脈バイパス術の有効性，第64回日本胸部外科学会定期学術集会，名古屋国際会議場（愛知県），2011. 10. 11
 15. 瀬在明, 笠巻祐二、中井俊子、中田金一、秦光賢、吉武勇、舟橋道雄、宇野澤聡、和久井真司、木村玄、高森達也、高橋佳奈、畑博明、塩野元美、平山篤志：冠動脈バイパス術後心房細動予防のためのβブロッカーの有効性—BABYLON trialから得られた日本独自のエビデンス—，第64回日本胸部外科学会定期学術集会，名古屋国際会議場（愛知県），2011. 10. 10
 16. 瀬在明：日本から世界に発信する臓器保護を重視した周術期管理～NU-HIT trialから得られたエビデンス～，第47回日本移植学会総会，仙台国際センター（宮城県），2011. 10. 6
 17. 瀬在明, 中井俊子、秋山謙次、秦光賢、吉武勇、宇野澤聡、和久井真司、塩野元美、高山忠輝、國本聡、平山篤志：Landiolol Hydrochloride for Prevention of Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting: New Evidence from the PASCAL Trial，第75回日本循環器学会総会・学術集会，パシフィコ横浜（神奈川県），2011. 8. 3
 18. 瀬在明, 秋山謙次、和久井真司、秦光賢、吉武勇、宇野澤聡、塩野元美、福島聖二、高山忠輝、笠巻祐二、平山篤志：Myocardial Protective Effect of Human Atrial Natriuretic Peptide in Cardiac Surgery—“hANP shot” Clinical Trial—，第75回日本循環器学会総会・学術集会，パシフィコ横浜（神奈川県），2011. 8. 3
 19. 瀬在明：循環器疾患におけるレートコントロールの5W1Hを考える，第75回日本循環器学会総会・学術集会，パシフィコ横浜（神奈川県），2011. 8. 2
 20. 瀬在明, 秋山謙次、秦光賢、柏崎暁、吉武勇、宇野澤聡、和久井真司、高坂彩子、木村玄、畑博明、塩野元美：日本から世界に発信する新たな心臓手術の周術期管理，第16回日本冠動脈外科学会学術大会，ホテル プエナビスタ（長野県），2011. 7. 15
 21. 瀬在明, 秋山謙次、秦光賢、柏崎暁、吉武勇、宇野澤聡、和久井真司、高坂彩子、木村玄、畑博明、塩野元美：長期予後からみたハイリスク患者に対する人工心
 - 肺下 CABG，第16回日本冠動脈外科学会学術大会，ホテル プエナビスタ（長野県），2011. 7. 14
 22. 瀬在明, 和久井真司、大幸俊司、秦光賢、飯田充、吉武勇、宇野澤聡、木村玄、畑博明、秋山謙次、塩野元美：新たな概念の心筋保護薬 hANP shot の可能性—hANP shot clinical trial—，第41回日本心臓血管外科学会学術総会，東京ベイ舞浜ホテル（千葉県），2011. 2. 25
 23. 瀬在明, 和久井真司、大幸俊司、秦光賢、吉武勇、宇野澤聡、塩野元美、谷口由樹：遺伝子組換え心房性 Na 利尿ペプチドの心臓外科におけるトランスレーショナルリサーチ，第41回日本心臓血管外科学会学術総会，東京ベイ舞浜ホテル（千葉県），2011. 2. 25
 24. 瀬在明, 秋山謙次、秦光賢、飯田充、吉武勇、宇野澤聡、和久井真司、木村玄、畑博明、塩野元美、福島聖二、高山忠輝、平山篤志：長期予後を考慮したハイリスク患者に対する人工心肺下 CABG—NU-HIT trial からみた hANP 治療の有効性—，第24回日本冠疾患学会学術集会，東京ステーションコンファレンス（東京都），2010. 12. 10
 25. 瀬在明, 畑博明、秦光賢、飯田充、吉武勇、宇野澤聡、和久井真司、猪野崇、木村玄、塩野元美：長期予後を期待した慢性腎臓病（CKD）合併症例に対する術中・術後治療法—NU-HIT trial for CKD—，第63回日本胸部外科学会定期学術集会，大阪国際会議場（大阪府），2010. 10. 27
 26. 瀬在明：日本から世界に発信する心臓手術の周術期管理—hANP 治療の有用性—，第15回日本心臓血管麻酔学会学術大会，ザ・プリンス パークタワー（東京都），2010. 10. 9
 27. 瀬在明, 南和友、秦光賢、吉武勇、和久井真司、高坂彩子、木村玄、村上朝彦、塩野元美、金井孝司、高山忠輝、平山篤志：高齢者（80歳以上）の虚血性心疾患に対する包括的治療戦略，第15回日本冠動脈外科学会学術大会，ホテル阪神（大阪府），2010. 7. 29
 28. 瀬在明, 南和友、秦光賢、吉武勇、高坂彩子、木村玄、村上朝彦、塩野元美、高山忠輝、平山篤志：心臓手術における hANP 低容量持続投与法の腎機能に与える影響，第15回日本冠動脈外科学会学術大会，ホテル阪神（大阪府），2010. 7. 29
 29. 瀬在明：日本から世界に発信する hANP による心臓血管外科周術期管理—NU-HIT trial から得られた新たなエビデンス—，第38回日本血管外科学会学術総会，大宮ソニックシティ（埼玉県），2010. 5. 13

30. 瀬在明:NU-HIT trial から得られた hANP 治療の有効性, 第 74 回日本循環器学会 総会・学術集会, 国立京都国際会館 (京 都府), 2010.3.7
31. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Wakui S, Fujita K, Takayama T, Hirayama A, Minami K: Early and Long-term Results of Emergency CABG for ACS- Efficacy of Early Postoperative Cardiac Medical Therapy, 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会, 国立京都国際会館 (京都府), 2010.3.6
32. 瀬在明, 秦光賢、吉武勇、和久井真司、藤田きしゅう、高坂彩子、高山忠輝、平山篤志、南和友: LMT、多枝病変を有する緊急冠動脈バイパス術の遠隔成績からの検討—cardiac medical therapyの有効性—, 第 23 回日本冠疾患学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府), 2009.12.19
33. Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, Osaka S, Takayama T, Hirayama A, Minami K: Influence of continuous infusion of low-dose human atrial natriuretic peptide on renal function during cardiac surgery, 第 19 回 Biennial Congress of the Association of Thoracic Cardiovascular Surgeons of Asia, シェラトン グランデ ウォーカーヒル (ソウル・韓国), 2009.10.25

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀬在 明 (SEZAI AKIRA)

日本大学・医学部・講師

研究者番号: 70350006

(2) 研究分担者

塩野 元美 (SHIONO MOTOMI)

日本大学・医学部・教授

研究者番号: 20170847

秦 光賢 (HATA MITSUMASA)

日本大学・医学部・講師

研究者番号: 00350017

笠巻 祐二 (KASAMAKI YUJI)

日本大学・医学部・講師

研究者番号: 60318409

中井 俊子 (NAKAI TOSHIKO)

日本大学・医学部・助教

研究者番号: 80366591

南 和友 (MINAMI KAZUTOMO)

日本大学・大学院・総合科学研究科・教授

研究者番号: 80409135

(3) 連携研究者

()
研究者番号: