

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：74314

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591074

研究課題名(和文) 加速ベッドによる血管内皮機能改善を介した心不全の新しい治療法の開発

研究課題名(英文) The development of a novel modality treating heart failure patients via the improvement of vascular endothelial function by use of whole body periodic acceleration with a motion platform

研究代表者

宮本 昌一 (Miyamoto, Shoichi)

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第2研究部・主任研究員

研究者番号：3043557

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：陳旧性前壁心筋梗塞を伴う慢性心不全患者に対して、ヘパリン前投与下に加速ベッドを重力加速度の4分の1で45分間20回揺さぶる群(加速ベッド療法群)と同前投与下に軽く同回揺さぶる群(コントロール群)に無作為に割り付けた。加速ベッド療法前後で採血、トレッドミルテストを行った。

結果としては、加速ベッド群のみで血漿BNP濃度は有意に低下した。また、加速ベッド療法群のみにおいて、トレッドミルテストにおける胸部不快感や呼吸困難が生じるまでの運動時間は有意に改善し、症状出現時の二重積も増加した。加速ベッド療法群において、中枢及び末梢効果により、心負荷や運動耐容能の改善が見られた。

研究成果の概要(英文)：Objectives: We hypothesized that treatment with whole body periodic acceleration (WBPA) reverses left ventricular (LV) remodeling as a result of increased peripheral vasodilatory reserve in patients with old myocardial infarction (OMI). Methods: Thirteen OMI patients years who received full medication were randomly assigned to undergo 20 sessions of mild WBPA (Control group) or regular WBPA with the motion platform for 4 weeks (WBPA group). Mild WBPA was applied at 2 to 3 Hz and approximately $\pm 0.3 \text{ m/sec}^2$ for 45 min and regular WBPA was applied at approximately $\pm 2.2 \text{ m/sec}^2$. We repeated the blood sampling and treadmill exercise test. Results: Plasma BNP levels significantly decreased in the regular WBPA group. In the regular WBPA group, the exercise time until dyspnea onset significantly increased, and the double product at 0.1 mV ST depression. Conclusions: Treatment with regular WBPA for OMI patients ameliorates exercise capacity through central and peripheral effects.

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：血管内皮機能

1. 研究開始当初の背景

加速ベッドは 2002 年に米国マイアミ大学の Sackner 博士によって発明・開発されたものであり、米国では FDA (Food and Drug Administration) の認可を受けている (Sackner MA, et al. Chest 127:30-9, 2005)。加速ベッドの血管内皮に及ぼす急性効果は、中等度の自転車エルゴメータ負荷と同等であることが判明している (Sackner MA, et al. Chest 128:2794-803, 2005)。我々も、加速ベッドの安全性と血管内皮からの一酸化窒素 (NO) 産生増加作用を報告している (Fujita M, et al. Int J Angiol 14:11-4, 2005)。さらに、加速ベッドによる治療前後で血管内皮機能の代表的指標である上腕動脈の反応性充血による血管拡張反応 (Flow-mediated Vasodilation : FMD) が改善することを確認している (Matsumoto T, et al. Circ J 72:139-43, 2008)。また、1 回の加速ベッド負荷により、15 例の健常者および 20 例の冠動脈疾患患者の冠血流予備能が平均 3.3 から 3.7 へと有意に増加することが判明した (Fukuda S, et al. Am Heart J 159:620-6, 2010)。陳旧性心筋梗塞を有する狭心症患者 13 例で、加速ベッドによる 20 回の反復治療は、運動耐容能・心筋虚血・左心機能を有意に改善させた (Miyamoto S, et al. Am J

Cardiol 107:168-74, 2011)。

心不全治療における運動療法の有用性が近年注目を浴びている。この主たる効果は末梢細小動脈の内皮機能改善に伴う骨格筋への血流増加、心機能改善作用に求められている。血管内皮機能改善効果を実証されている加速ベッドによる治療効果は十分期待される。さらに、心筋そのものに対する改善効果は、加速ベッドにより冠動脈内皮細胞からの NO 分泌が促進され、不全心筋の酸化ストレスを介するシグナル伝達が抑制されることにその機序を求めることができる (Smith RS Jr., et al. Life Sci 76:2457-71, 2005)。最近、ヘパリンの新しい作用として NO の Bioavailability を高める作用が注目されている (Baldus S, et al. Circulation 113:1871-8, 2006)。従って、ヘパリン前投与により、加速ベッドの心不全改善効果が増強されることが期待される。

2. 研究の目的

心不全治療における運動療法の有用性が近年注目を浴びている。この主たる効果は末梢細小動脈の内皮機能改善に伴う骨格筋への血流増加、心機能改善作用に求められている。血管内皮機能改善効果を実証されている加速ベッドによる治療効果は十分期待される。さらに、心筋そのものに対する改善効果は、

加速ベッドにより冠動脈内皮細胞からの NO 分泌が促進され、不全心筋の酸化ストレスを介するシグナル伝達が抑制されることにその機序を求めることができる (Smith RS Jr., et al. Life Sci 76:2457-71, 2005)。最近、ヘパリンの新しい作用として NO の Bioavailability を高める作用が注目されている (Baldus S, et al. Circulation 113:1871-8, 2006)。従って、ヘパリン前投与により、加速ベッドの心不全改善効果が増強されることが期待される。

3. 研究の方法

北野病院に入院中の運動困難な NYHA 心機能分類 II° ~ III° の中等度 ~ 重症心不全患者 20 名を対象とし、10 名にはヘパリン 5000 単位前投与下の加速ベッドによる治療を 1 日 45 分、週 5 回計 20 回実施し、残りの 10 名を対照群 (通常の内科的治療) とする。加速ベッドでの負荷量は毎分 120 ~ 180 回、頭から足の方向に $\pm 0.25g$ の加速度とする。治療前後で、末梢血サンプリングを行う。さらに、治療前後でトレッドミルテストによる運動耐容能改善の有無、冠動脈造影 CT による左室局所壁運動の改善の有無 (テラリコンという画像解析ソフトによる) の検討を行った。

4. 研究成果

加速ベッド群では血漿 BNP 濃度は $681 \pm$

$317pg/ml$ から $241 \pm 182pg/ml$ へと有意に低下したが、コントロール群では $677 \pm 354pg/ml$ から $679 \pm 362pg/ml$ へと低下は見られなかった。また、加速ベッド療法群において、トレッドミルテストにおける胸部不快感や呼吸困難が生じるまでの運動時間は 3.2 ± 1.4 分から 5.4 ± 1.8 分へと有意に改善し、症状出現時の二重積も $15000 \pm 3500mmHg \cdot beats/min$ から $17800 \pm 3600mmHg \cdot beats/min$ まで増加した。一方、コントロール群では、トレッドミルテストにおける症状が生じるまでの運動時間や症状出現時の二重積についても前後で有意差は見られなかった。CT での左室前壁領域の局所壁運動 Chord shortening in infarct lesion は、 $1.05 \pm 1.18\%$ から $1.21 \pm 1.34\%$ へ、コントロール群では $0.98 \pm 1.07\%$ から $1.09 \pm 1.25\%$ へと加速ベッド群でより改善しているように見えたが、統計学的有意差は見られなかった。加速ベッド療法群において心不全患者の左室局所壁運動改善は見られないものの、中枢及び末梢効果により、心負荷や運動耐容能の改善が見られた。

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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮本 昌一 (MIYAMOTO, Shoichi)
公益財団法人田附興風会・医学研究所 第
2 研究部・主任研究員
研究者番号：30435557

(2) 研究分担者

野原 隆司 (NOHARA, Ryuji)
公益財団法人田附興風会・医学研究所 第
2 研究部・研究主幹
研究者番号：80180769

(3) 連携研究者

藤田 正俊 (FUJITA, Masatoshi)
京都大学・医学部・教授
研究者番号：50190046