

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591042

研究課題名(和文)慢性心不全における東洋医学的アプローチの有用性に関する検討

研究課題名(英文)Efficacy and Safety of Traditional Japanese Medicine (Kampo) for Chronic Heart Failure Patients with Cardiorenal Syndrome

研究代表者

伊澤 淳 (IZAWA, Atsushi)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・講師

研究者番号：50464095

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：心腎連関を呈する慢性心不全症例を対象とし、従来の内服薬に加えて最大7.5 g/日の防已黄耆湯を併用し、平均3.5ヵ月および9.4ヵ月後の有効性と安全性を評価した。BUN値、血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量、脳性ナトリウム利尿ペプチドを測定した結果、いずれも治療経過中に有意に改善した。心不全および腎機能の両面において防已黄耆湯の利尿作用は有効であり、治療経過中の安全性も確認できた。

研究成果の概要(英文)：We aimed to explore efficacy and safety of Boiogito treatment, in combination with conventional medical therapy for chronic heart failure patients with cardiorenal syndrome (CRS). Boiogito was increased up to 7.5 g/day, and patients were evaluated at 3.5 and 9.4 months. Boiogito treatment significantly increased mean estimated glomerular filtration rate and decreased mean levels of blood urea nitrogen, serum creatinine and brain natriuretic peptide. Efficacy and safety of Boiogito treatment for both renal function and heart failure status were demonstrated in patients with CRS.

研究分野：医歯薬学

キーワード：慢性心不全 慢性腎臓病 心腎関連 東洋医学

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性心不全と心腎連関

慢性腎臓病は心血管疾患と共通の危険因子を背景として有病率が増加しており、心血管疾患患者において独立した予後規定因子である。わが国においても、推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: 以下 eGFR とする) が $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満と定義されるステージ 3 以上の慢性腎臓病が人口の約 11% に認めたとの疫学研究がある。進行して腎不全に至ると長期間の血液透析が必要となるため、わが国の国民医療費増大の要因の一つとなっている。

心不全の代償機構としてレニン・アンジオテンシン系が活性化し、腎尿細管より水とナトリウムの再吸収が亢進して循環血液量が増大する結果、非代償期に浮腫を呈する。心不全治療のために利尿薬 (ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬など) が複数必要な場合や、高用量で投与が長期化する場合には、循環血液量が減少して腎血流量が低下する結果、さらに腎機能障害が進行する悪循環を呈する場合が多い。このような慢性心不全と腎機能の相互連関は心腎連関と提唱されているが、詳細な病態の検討や早期診断と予防、そして副作用の少ない薬物治療による治療法の確立は今後の課題とされている。

(2) 漢方薬の臨床的な有効性

漢方薬による水循環の改善と利尿作用は腎機能の障害が少なく、むしろ腎に保護的である特徴がある。防己黄耆湯に含まれる防己と黄耆は溢水を呈する間質から水分を血管内に誘導し、循環血液量を保ちつつ、腎血流量と糸球体濾過量を維持することにより腎保護効果と同時に利尿作用を有する特徴がある。このように漢方薬には西洋医学と異なる有用性が示唆されているが、慢性心不全を対象とした有効性に関する報告は少ない。

2. 研究の目的

心腎連関を呈する慢性心不全の標準的薬

物治療に、漢方薬を追加投与する有用性を検討するため、浮腫の治療に保険適用である防己黄耆湯を通常用量で併用し、有効性と安全性を検討することとした。

(1) 慢性心不全に対する有効性の評価

慢性心不全の薬物治療としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アルドステロン受容体拮抗薬や遮断薬等の西洋医薬の効果が確立され、日本循環器学会の診療ガイドラインに示されているが、東洋医学の有用性に関する記述はない。本研究では確立されている慢性心不全の薬物治療に追加投与する防己黄耆湯の効果を検証することを第一の目的とした。

(2) 腎機能障害 (心腎連関) に対する有効性の評価

日本腎臓病学会による CKD 診療ガイド 2012 においても東洋医学の有用性に関する記述を認めない。本研究では慢性心不全と腎機能障害の合併例 (心腎連関を呈する症例) を対象として、標準的薬物治療に防己黄耆湯を併用し、腎機能指標への有効性と安全性を検証することを第二の目的とした。

(3) 安全性の評価

甘草を含む漢方薬は偽性アルドステロン症を呈する可能性があるため、経過中の血中電解質レベル (Na^+ , K^+ , Cl^-) を評価した。また、その他の有害事象を評価することとした。

3. 研究の方法

(1) 対象

外来通院中の CRS を呈する慢性心不全患者 26 例を対象とした。性別: 男性 18 例 / 女性 8 例, 年齢: 77 ± 8.4 歳 (57 ~ 93 歳), New York Heart Association (NYHA) 心機能分類: クラス I 5 例 / II 17 例 / III 4 例, 心不全ステージ分類: ステージ B 11 例 / C 15 例。併存疾患は 糖尿病 7 例 (27%), 高血圧症 22 例 (85%), 脂質異常症 11 例 (42%) などであった。

循環器学会のガイドラインに従い標準治療薬は投与継続し変更しなかった。その内訳は、アンジオテンシン受容体拮抗薬 17 例 (65%)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 9 例 (35%)、遮断薬 22 例 (85%)、利尿薬 16 例 (62%) だった。

(2) 治療方法

慢性心不全の標準治療薬に加えて防已黄耆湯を標準投与量の範囲内 (2.5 g, 5.0 g, 7.5 g / 日) で各患者の忍容性に応じて調節 (増量) し、投与後の外来受診時 (平均 3.5 カ月後, 9.4 カ月後) の臨床検査により安全性と有効性を評価した。防已黄耆湯の平均投与量は、4.6±1.5 g / 日 (治療開始時), 5.2±1.2 g / 日 (3.5 カ月), 5.9±1.5 g / 日 (9.4 カ月) だった。

評価項目は、心不全の指標として脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP), NYHA 心機能分類, 腎機能の指標として eGFR, 血清クレアチニン (sCr), 血中尿素窒素 (BUN), そして血清電解質 (Na⁺, K⁺, Cl⁻) の推移とした。

4. 研究成果

(1) 慢性心不全に対する効果

平均 BNP は、241.5 ± 196.6 pg / mL (治療開始時) から 195.5 ± 145.7 pg / mL (3.5 カ月) (p=0.008), 163.3 ± 130.2 pg / mL (9.4 カ月) (p=0.007) へ有意に低下した (図 1)。NYHA 心機能分類は、26 例中 6 例 (23%) を除いて、治療開始時と比べて 3.5 カ月後には有意に改善し [平均 2.0±0.63 (治療開始時), 平均 1.76±0.58 (3.5 カ月) (p=0.019)], 9.4 カ月後まで維持された [平均 1.76±0.58 (9.4

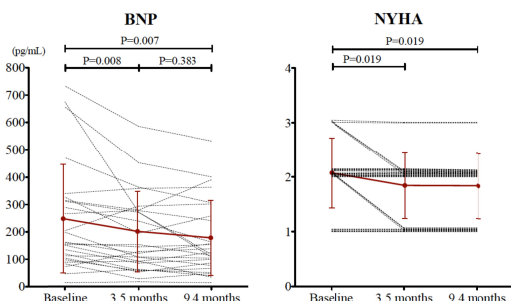


図 1 BNP 値と NYHA 心機能分類の推移

カ月) (p=0.019)]。つまり、BNP および NYHA 心機能分類は防已黄耆湯の併用前後で有意に改善した。

(2) 腎機能に対する効果

平均 eGFR は、40.02 ± 10.54 mL / 分 / 1.73 m² (治療開始時) から 44.60 ± 10.76 mL / 分 / 1.73 m² (3.5 カ月) (p=0.001), 45.93 ± 11.57 mL / 分 / 1.73 m² (9.4 カ月) (p=0.0004) へ有意に上昇した (図 2)。平均 sCr は、1.40 ± 0.67 mg / dL (治療開始時) から 1.23 ± 0.50 mg / dL (3.5 カ月) (p < 0.0001), 1.21 ± 0.51 mg / dL (9.4 カ月) (p=0.0002) へ有意に低下した。平均 BUN は、25.67 ± 6.68 mg / dL (治療開始時) から 24.20 ± 6.48 mg / dL (3.5 カ月) (p=0.047), 23.96 ± 6.83 mg / dL (9.4 カ月) (p=0.029) へ有意に低下した。つまり、eGFR, sCr, BUN は防已黄耆湯の併用前後でいずれも有意に改善した。

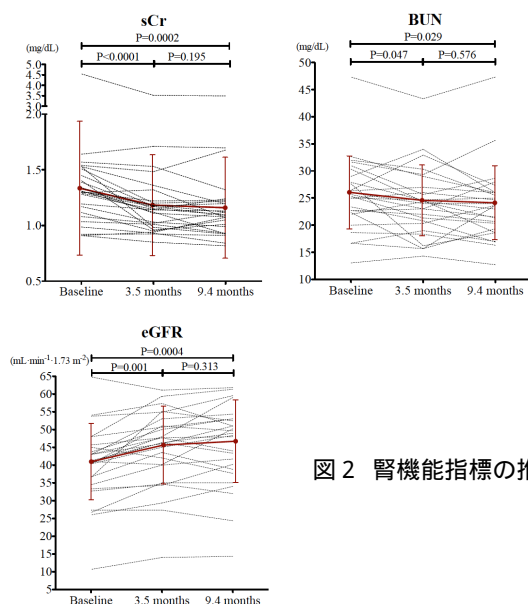


図 2 腎機能指標の推移

(3) 心不全および腎機能改善効果の関係

3.5 カ月後と 9.4 カ月後の BNP の変化 (%) を縦軸、eGFR の変化 (%) を横軸として両者の関係を調査した結果、全観察ポイントの 92% で eGFR の上昇, 72% で BNP の低下を認めた (図 3)。重要なことに eGFR と BNP

の両者が改善したポイントは全体の 65% に達した (図 3 右下)。また, BNP 値は腎機能の影響を受けるため, 両者の改善率の相関を解析した結果, 有意差を認めなかった。したがって, 防己黄耆湯による心不全と腎機能の改善効果は関連せず, それぞれの作用は互いに独立している可能性が示唆された。

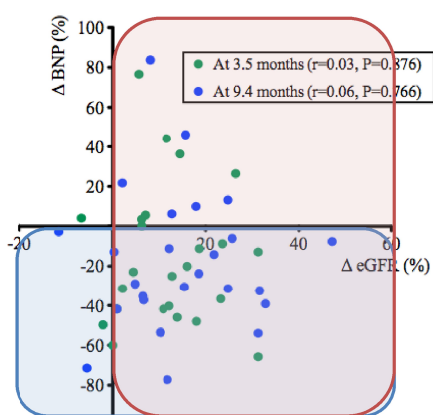


図 3 BNP および eGFR の変化率の分布

(4) 安全性と併用薬の影響について

血清電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^-) の測定値の推移は, 治療開始時と 3.5 カ月, 9.4 カ月後に有意差を認めず, 防己黄耆湯による血清電解質への影響は明らかではなかった。観察期間中に薬剤投与を中止すべき有害事象は認められなかった。しかし, 16 カ月と 17 カ月後, 2 例 (8%) に低カリウム血症を伴う偽性アルドステロン症が出現した。また, 観察期間中に投与継続した標準治療薬 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシン受容体拮抗薬, 遮断薬, 利尿薬) の影響を評価するために, それぞれの薬剤の有無の 2 群に分けて eGFR と BNP の変化を比較したところ, 3.5 カ月, 9.4 カ月後のいずれも有意な変化は認めなかった ($p > 0.05$)。したがってこれらの標準治療薬による影響 (有効性) は否定的と考えられた。

(5) 総括

心腎連関を呈する慢性心不全症例において, 防己黄耆湯は心不全および腎機能の両面

における有効性が示された。従来の診療ガイドラインに示される西洋医薬による薬物治療に加えて, 東洋医学的アプローチは心腎連関を呈する慢性心不全のあらたな治療選択肢となる可能性が示された。

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)

[雑誌論文] (計 14 件)

- Gautam M, Izawa A, Saigusa T, Yamasaki S, Motoki H, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Hongo M, Ikeda U. The traditional Japanese medicine (Kampo) boiogito has a dual benefit in cardiorenal syndrome: A pilot observational study. *Shinshu Med J* 62(2):89-97,2014 査読有 DOI:10.11441/shinshumedj.62.89
- Saigusa T, Izawa A, Miura T, Ebisawa S, Shiba Y, Miyashita Y, Tomita T, Koyama J, Fukui D, Takano T, Amano J, Ikeda U. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol predict the presence of coronary artery disease in patients with aortic aneurysms. *Angiology* 65(8):710-715,2014 査読有 DOI: 10.1177/0003319713502391.
- Ueki Y, Izawa A, Ebisawa S, Motoki H, Miyashita Y, Tomita T, Koyama J, Takano T, Amano J, Ikeda U. Infective endocarditis associated with mitral valve prolapse in a patient with klinefelter syndrome. *Intern Med* 53(9):969-972,2014 査読有 PMID: 24785888
- Ebisawa S, Kashima Y, Miyashita Y, Yamazaki S, Abe N, Saigusa T, Miura T, Motoki H, Izawa A, Ikeda U. Impact of endovascular therapy on oxidative stress in patients with peripheral artery disease. *Circ J* 78(6):1445-1450,2014 査読有 PMID: 24670878
- Motoki H, Koyama J, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Takahashi M, Ikeda U. Impact of azelnidipine and amlodipine on left ventricular mass and longitudinal function

- in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Echocardiography* 31(10):1230-1238,2014 査読有 DOI: 10.1111/echo.12548.
6. Hioki H, Miyashita Y, Miura T, Ebisawa S, Motoki H, Izawa A, Tomita T, Koyama J, Ikeda U. Diagnostic value of peripheral fractional flow reserve in isolated iliac artery stenosis : A comparison with the post-exercise ankle-brachial index. *J Endovasc Ther* 21(5):625-632, 2014 査読有 DOI:10.1583/14-4734MR.1.
 7. Morita T, Izawa A, Hamano H, Asano N, Kozuka A, Moteki H, Fuke M, Koyama J, Amano J, Ikeda U. Significant pericardial involvement of immunoglobulin g4-related disease. *Ann Thorac Surg.* 98(2):e47-e49,2014 査読有 PMID: 25087832
 8. Gautam M, Izawa A, Shiba Y, Motoki H, Takeuchi T, Okada A, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Importance of fatty acid compositions in patients with peripheral arterial disease. *PLoS One* 9(9):e107003,2013 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0107003
 9. Yamasaki S, Izawa A, Shiba Y, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Presence of diastolic dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Angiology* 64(7):540-543,2013 査読有 DOI:10.1177/0003319713476135
 10. Kashima Y, Takahashi M, Shiba Y, Itano N, Izawa A, Koyama J, Nakayama J, Taniguchi S, Kimata K, Ikeda U. Crucial role of hyaluronan in neointimal formation after vascular injury. *PLoS One* 8(3):e58760,2013 査読有 DOI:10.1371/journal.pone.0058760
 11. Hongo M, Hidaka H, Sakaguchi S, Nakanishi K, Terasawa F, Ichikawa M, Hirota N, Tsuruta G, Tanaka N, Izawa A, Yazaki Y, Ikeda U, Koike K, on behalf of the Investigators of the Study Project on Prevention of Metabolic Syndrome among Children, Adolescents, and Young Adults in Shinshu. Serum High-density Lipoprotein Cholesterol Level and Lifestyle Habits among Japanese Junior High School Students. *Shinshu Med J* 61(4):205-215, 2013 査読有 DOI:10.11441/shinshumedj.61.205
 12. Motoki H, Koyama J, Nakazawa H, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Kumazaki S, Takahashi M, Ikeda U. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13(1):95-103,2012 査読有 DOI:10.1093/ejehocardi/jer172
 13. Shiba Y, Fernandes S, Zhu WZ, Filice D, Muskheli V, Kim J, Palpant NJ, Gantz J, Moyes KW, Reinecke H, Van Biber B, Dardas T, Mignone JL, Izawa A, Hanna R, Viswanathan M, Gold JD, Kotlikoff MI, Sarvazyan N, Kay MW, Murry CE, Laflamme MA. hESC-derived cardiomyocytes electrically couple and suppress arrhythmias in injured hearts. *Nature* 489(7415):322-325,2012 査読有 DOI:10.1038/nature11317
 14. Kasai H, Kashima Y, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Takahashi M, Yoshio T, Yazaki Y, Higuchi M, Ikeda U. Immunoabsorption therapy reduces oxidative stress in patients with dilated cardiomyopathy. *World Journal of Cardiovascular Diseases* 2:305-312,2012 査読有 DOI: 10.4236/wjcd.2012.24048
- 〔学会発表〕(計 9 件)
1. Miura T, Izawa A, Motoki H, Miyashita Y, Kashima Y, Tomita T, Koyama J, Ikeda U. Clinical impact of initial reduction of low-density lipoprotein cholesterol level on long-term outcome of acute myocardial infarction in the statin era. *AHA2014 米国心臓協会*. 2014.11.15-19 ; シカゴ(アメリカ)
 2. 伊澤 淳, 嘉嶋勇一郎, 三浦 崇, 海老澤聡一朗, 北林 浩, 山本博昭, 櫻井俊平, 宮下裕介, 小山 潤, 池田宇一. A comparison of pravastatin and atorvastatin in patients with reduced left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction. 第 18 回日本心不全学会学術

集会 . 2014.10.10-12 ; 大阪国際会議場

3. 伊澤 淳、三浦 崇、海老澤聡一郎、嘉嶋勇一郎、岡田綾子、富田 威、宮下裕介、小山 潤、池田宇一、大和眞史、SHINANO ACS, ALPS-AMI study, Shinano Registry 参加施設一同 . 急性冠症候群(ACS)を対象として長野県で実施された3つの大規模臨床研究で得られたこと . 第 65 回長野県医学会 . 2014.7.13 ; ホテルメトロポリタン長野
4. Izawa A, Kashima Y, Ebisawa S, Miura T, Saigusa T, Shiba Y, Miyashita Y, Tomita T, Koyama J, Ikeda U. Assessment of lipophilic vs. hydrophilic statin therapy in Acute Myocardial Infarction(The ALPS-AMI study). ESC2013 欧州心臓病学会議 . 2013.8.31-9.4 ; アムステルダム (オランダ)
5. Izawa A, Hirota S, Yamaka K, Takeuchi T, Okada A, Shiba Y, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Predictors of long-term outcomes in patients with medical treatment for acute aortic dissection. ESC2013 欧州心臓病学会議 . 2013.8.31-9.4 ; アムステルダム (オランダ)
6. Gautam M, Izawa A, Shiba Y, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Important Role of Fatty Acid Composition and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Peripheral Arterial Disease. 第 77 回日本循環器学会学術集会 . 2013.3.15-17 ; パシフィコ横浜
7. Minamisawa M, Koyama J, Kozuka A, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Miyashita Y, Ikeda U. A Comparison of Echocardiographic Features of Hereditary Transthyretin Amyloidosis and Senile Systemic Amyloidosis. 第 77 回日本循環器学会学術集会 . 2013.3.15-17 ; パシフィコ横浜
8. Saigusa T, Kashima Y, Izawa A, Hioki H, Karube K, Yaguchi T, Abe N, Miura T, Ebisawa S, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Regulatory T cell is associated with lipid plaque in coronary artery using intravascular ultrasound. ACC2013 米国心臓学会議 . 2013.3.9-11 ; サンフランシスコ

コ (アメリカ)

9. Gautam M, Izawa A, Shiba Y, Kashima Y, Koyama J, Hongo M, Sano K, Hayashi T, Ichikawa M, Ikeda U . Development of spontaneous myocarditis in Nuclear Factor kappa B(NF B)p50-deficient mice:the emerging role of NF B p65 in its pathogenesis. AHA2012 米国心臓協会 . 2012.11.3-7 ; ロサンゼルス (アメリカ)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

伊澤 淳 (IZAWA, Atsushi)
信州大学・学術研究院医学系 (医学部附属病院) ・ 講師
研究者番号 : 50464095