

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461048

研究課題名(和文)心不全における臨床的カルシウム過負荷の評価

研究課題名(英文)Clinical Evaluation of Calcium Overload in Heart Failure

研究代表者

柏村 健(Kashimura, Takeshi)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授

研究者番号：70419290

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：心不全において心筋細胞の収縮力低下の主因にカルシウム過負荷が考えられているが、患者さんの心臓で直接カルシウム過負荷を示す方法はない。我々はカルシウム過負荷の定義を「筋小胞体内のカルシウム含量が多くなり、心拍間の時間が短いときに放出できる許容量を超え、収縮効率が低下した状態」とした。実際、心房ペースティングで心拍数をあげて、左室収縮力を心臓カテーテル検査で測り、心不全患者さんでは、本来増強すべき左室収縮力の増強程度が小さい一方、ペースティングをやめて心拍間時間が長くなると有意に大きな収縮力増強効果が得られた。その他の結果も合わせ、心不全でカルシウム過負荷が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In patients with heart failure, one of the main cause of myocardial systolic dysfunction is considered to be myocardial calcium overload, however there is no method to show calcium overload directly in vivo in heart failure patients. Therefore, we hypothesized that calcium overload was a condition in which the amount of calcium loaded in myocardial sarcoplasmic reticulum was too much to release effectively in a coupling interval. Then we examined patterns of change in left ventricular systolic force by changing heart rate using atrial pacing during cardiac catheterization. We found that in patients with left ventricular systolic dysfunction showed enhancement of systolic force during tachycardia was smaller than that of control although cessation of pacing and following long coupling interval enhanced systolic force significantly more than that of control. These findings and our other findings suggest calcium overload in patients with heart failure.

研究分野：循環器内科学

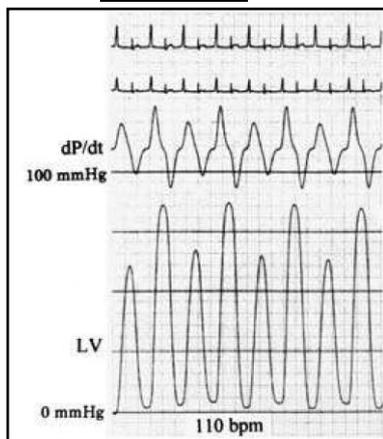
キーワード：心不全 カルシウム過負荷 頻度収縮性関係 交互脈 刺激後増強反応

1. 研究開始当初の背景

心不全患者の予後はβ遮断薬治療が導入されたことで著しく改善したが、治療抵抗性患者の「重症心不全」と「致死性不整脈」は依然として大きな課題である。β遮断薬には収縮力抑制効果と心拍数減少効果とがあり、収縮力抑制効果は心筋細胞のカルシウム含量の減少をとおして発揮され、また心拍数減少にはカルシウム含量を減少させる効果もある。したがって、心不全では心筋細胞がカルシウム過負荷状態にあつてそれを軽減することで心機能が改善したり、不整脈が抑制されたりすると考えられる。しかし、これまで臨床的に使用可能なカルシウム過負荷の指標は存在しない。

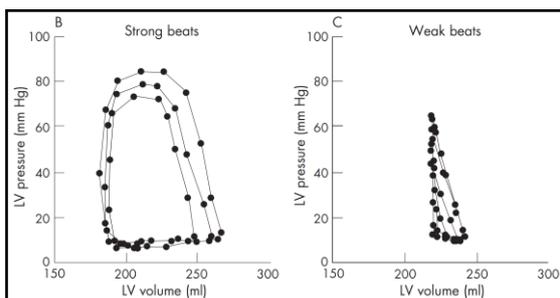
我々はこれまで、心不全患者さんの心臓カテーテル検査で、左室圧の最大立ち上がり速度 (dP/dt) を収縮力の指標として、心房ペーシングにより心拍数を増加させたり、カテコラミン刺激をしたりすると、左室収縮力が交互変化する機械的交互脈が現れるが、

図 (Kodama M, Kashimura T, et al. 文献 1)

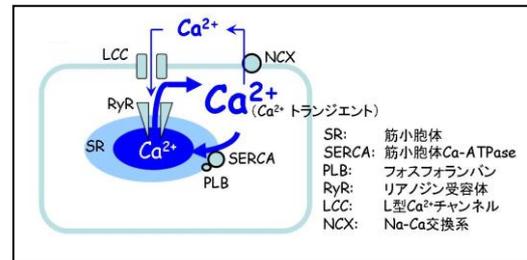


左室充満量 (前負荷) だけでは説明がつかず、収縮性自体が増減することを示してきた。

図 (Kashimura T, et al. 文献 2)



心筋細胞のカルシウムサイクリングは下図のとおりであり、心筋細胞レベルでもカルシウム過負荷の定義は確立してしない。



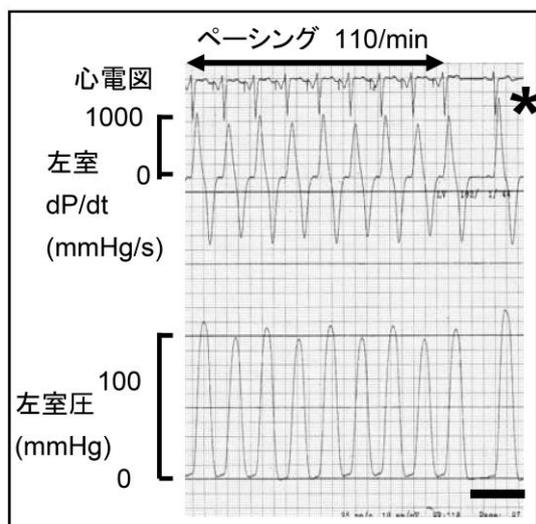
心筋細胞内カルシウムの大部分は筋小胞体に貯蔵されており、収縮期にL型カルシウムチャンネルからカルシウムが細胞内に流入すると、リアノジン受容体をとおして多くのカルシウムが細胞質に放出され、心筋フィラメントが収縮する。拡張期には筋小胞体から放出された分のカルシウムが筋小胞体Ca-ATPase を介して筋小胞体にもどり、L型カルシウムチャンネルから入ってきた分は主にNa-Ca交換系を介して細胞外に出て行き1サイクルが終了する。

研究代表者は、心筋細胞レベルでの交互脈 (カルシウムトランジェント交互脈) を世界に先駆けて報告した英国マンチェスター大学への留学で、カルシウム過負荷による不整脈の成因の研究を行い (文献 4, 5, 6)、筋小胞体内のカルシウム含量が許容量を超えると、リアノジン受容体から拡張期にもカルシウムが放出され不整脈の原因となること、またこのときの許容量は疾患や交感神経β刺激の有無に左右されることを見出した。すなわち細胞が有効利用できる量を超えるカルシウムが筋小胞体内に蓄えられることをもってカルシウム過負荷であると定義するのが良いと考えるにいたった。

その後、臨床例の心房ペーシングによる頻脈での機械的交互脈で、ペーシングを止め心拍間隔が開いたあとで左室 dP/dt が大きくなる刺激後増強反応 (次ページ図 *) を報告した。この現象では、頻拍中に多くのカルシウムをサイクルさせようとしているのに、心拍

数が速く利用しきれないカルシウム過負荷状態が示唆され、心拍変動時の反応やその意義をさらに検証すべきと考えた。

図 (Kashimura T, et al. 文献3)



文献

- 1) Kodama M, Kashimura T, et al. Pacing Clin Electrophysiol. 2004;15:295-299
- 2) Kashimura T, et al. Heart. 2007;93:151
- 3) Kashimura T, et al. Heart Vessels. 2013;28:336-344
- 4) Kashimura T, et al. Circ Res. 2010
- 5) Eisner DA, Kashimura T, et al. Circ J. 2009;73:1561-1567
- 6) Eisner DA, Kashimura T, et al. J Mol Cell Cardiol. 2009;46:474-481

2. 研究の目的

(1) 機械的交互脈、収縮力-頻度関係、刺激後増強反応、期外刺激時の収縮力変化、期外収縮後増強反応、など、心拍の間隔を変化させたときに生じる現象が、心不全患者さんでどうなっているのかを確認し、その現象がカルシウム過負荷の考え方で説明可能かをさらに検証する。

(2) 心不全の標準治療であるβ遮断薬使用下ではカルシウム過負荷が軽減すると考えられるが、それでも機械的交互脈ふくめカルシウム過負荷が示唆される場合に心イベントと関わるかを明らかにする。

3. 研究の方法

心不全のため入院し、診断目的で心臓カテーテル検査を行うときに、あらかじめインフォームドコンセントを得たうえで、左室圧計測に用いるピッグテールカテーテルを圧トランスデューサー付きのものとし、左室dP/dtを持続モニタリングしながら、心房ペーシングにより、心拍数を上げたり、期外刺激を加えたりして、左室収縮力がどのように変化するかを確認し、患者さんの臨床背景や心機能との関連を検討した。

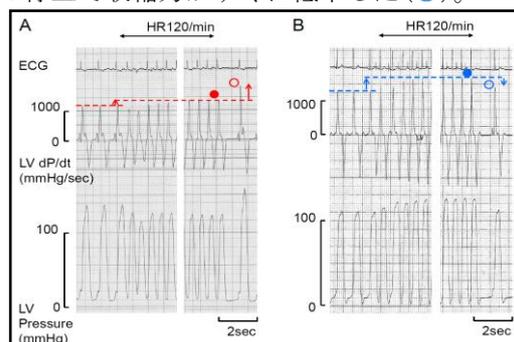
4. 研究成果

(1) 「左室不全心では、収縮力-頻度関係が不良であるにも関わらず、刺激後増強反応が亢進している」 (Int Heart J. 2016;57:317-322.)。

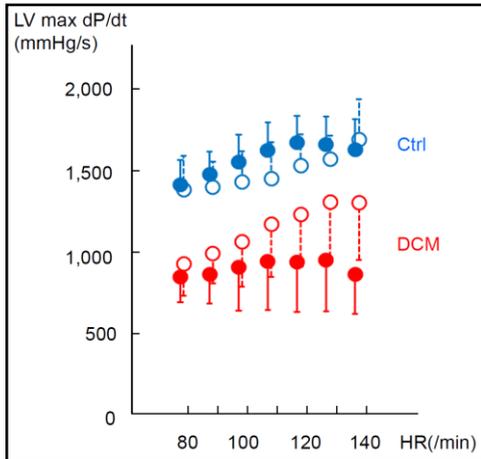
これまで交互脈と関連しての刺激後増強反応については報告していたが、収縮力-頻度関係と刺激後増強反応の関係をシンプルに示す必要があると考え、解析を行った。

頻脈時には通常細胞内カルシウム含量が増加して左室収縮力が頻度依存性に増強する収縮力-頻度関係がみられるが、左室収縮不全の患者さんでは反応が鈍い。

下図Aは拡張型心筋症 (DCM) 患者さんで、Bは正常心機能のコントロール (Ctrl) 患者さんのペーシング時の反応である。AのDCMでは収縮力-頻度関係が障害され頻脈中の収縮力(●)がほとんど増加しない一方で、刺激後増強反応(○)が亢進している。BのCtrlでは逆に、頻脈により収縮力が増強し(●)、頻脈の停止で収縮力がすぐに低下した(○)。



心拍数80/分から140/分まで心房ペースングで心拍数を変化させたときの左室収縮力(LV dP/dt)の変化を、DCM患者さん16例とコントロール患者さん6例について、平均と標準偏差をプロットすると、下図のようになった。



ここから分かることは、

- 同じ心拍数でくらべて、拡張型心筋症(DCM)の左室収縮力(LV dP/dt) (●)は、コントロール(Ctrl)のもの(●)よりも小さい。
- DCMはCtrlに比べて心拍数を上げていったときに徐々に増強する収縮力の増強幅が小さく、より低い心拍数で頭打ちとなる。
- DCMではペースング後の心拍の収縮力(○)が頻拍中(●)よりも大きく、逆にCtrlで

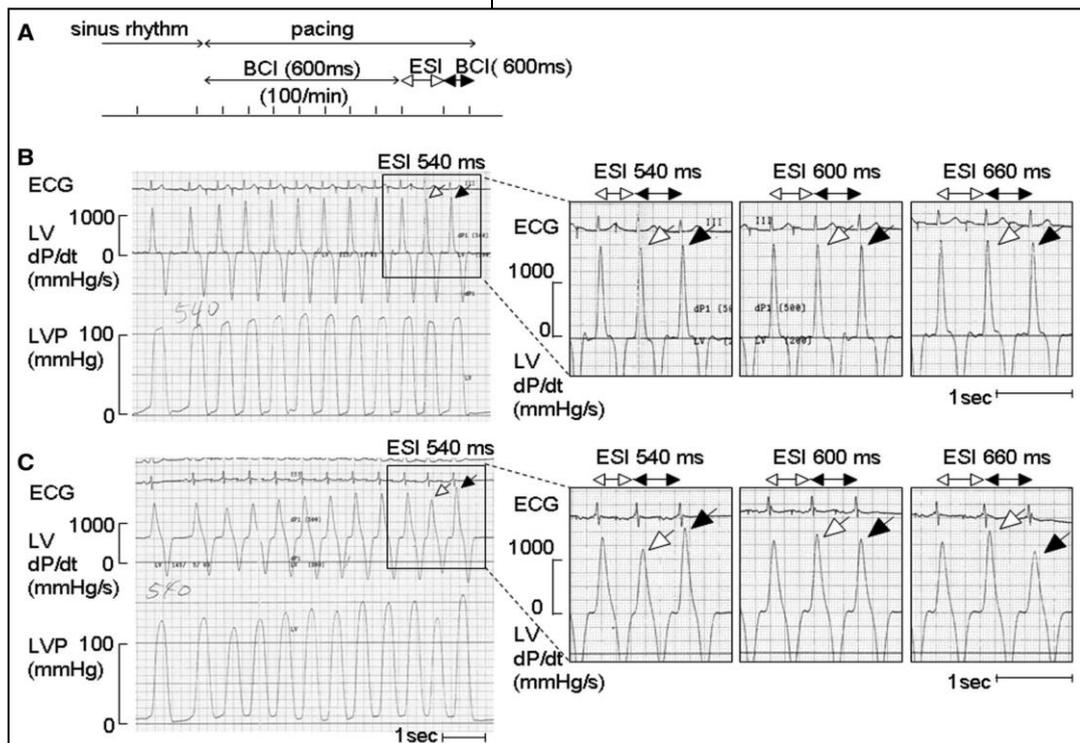
はペースング後(○)のほうが頻脈中(●)より小さいことが多い。

- DCMでのペースング後の心拍の収縮力(○)は、心拍数に依存して大きくなり、その心拍数依存効果は、ペースング中の収縮力(●)が低下してくる速い心拍数でも維持される

この結果から、DCMでは、頻脈中に収縮力を増強する機序が働いているにも関わらず、その増強効果を頻脈中には収縮力増強の形で発揮することができない不応期のような現象が起きているということが出来る。カルシウム過負荷の観点からすると、頻脈により、筋小胞体にカルシウムが多く入るにも関わらず、それをリアノジン受容体から十分に放出できない相対不応期のようなメカニズムが働いている可能性がある。

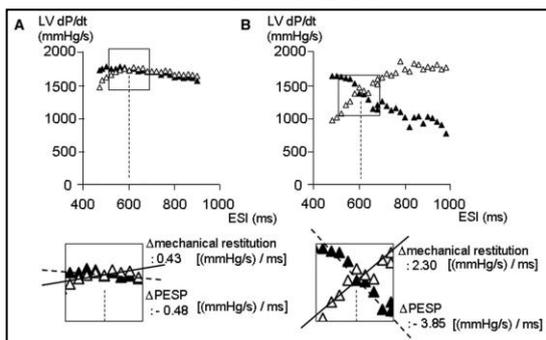
(2)「頻脈で機械的交互脈や電氣的交互脈を生じる背景には、左室収縮力の相対不応性がある」(Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:197-206)

機械的交互脈の高度な症例では電氣的交互脈もみられ、それらの症例で、期外刺激時の収縮力とその次の心拍の期外刺激後増強反応を調べ、その不応性を確認した。

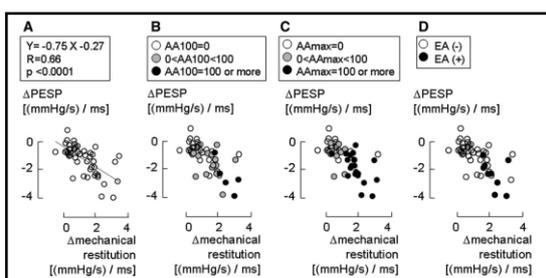


100/minになる。この状態で期外収縮間隔 (Extrasystolic Interval: ECI)を変化させてそのときの心収縮力をLV dP/dtで評価した。前ページBは心機能のよいコントロールの症例であり、BCI付近でESIを変えても収縮力はあまり変わらないが(△)、交互脈を示す心機能低下例のCではESIを少し短くしただけで収縮力が小さくなり(△)、少し長くしただけで収縮力が大きくなる(△)。このとき、次の刺激をBCIと同じ600msで行うと、心機能の良いBではやはり収縮力は変わらないが(▲)、心機能の悪いCでは期外刺激での収縮力が強ければ弱く(▲)、弱ければ強い収縮となる(▲)。

グラフにすると下記のとおりでコントロール症例はAの△▲のように、心機能低下例ではBの△▲ようになり、傾きを数値で表した。



この傾きを評価した51例についてプロットすると下図Aのようになる。これを心拍数100のときの交互脈の大きさ (Alternans Amplitude: AA100)、心拍数によらず最大の交互脈の大きさ (AA max)、あるいは電気交互脈 (Electrical Alternans: EA)の有無で分けるとそれぞれ下図B, C, Dとなった。

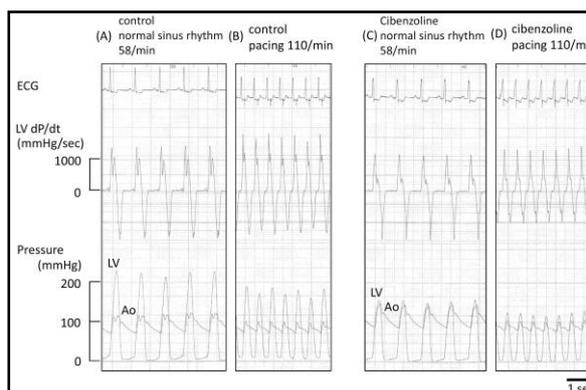


期外収縮による大きな傾きが、機械的あるいは電氣的交互脈との関連がうかがれる

カルシウム過負荷の立場からは、短い期外収縮で筋小胞体からカルシウムが十分放出できなかったために、次の心拍での貯蔵カルシウムが多くなっており強い収縮を起している可能性が示唆された。

(3)「シベンゾリンが閉塞性肥大型心筋での交互脈を消失させた」 (Intern Med 2015;54:2273.)

閉塞型肥大型心筋症では、シベンゾリン (本来は抗不整脈薬であるが細胞内カルシウム含量を下げ左室収縮力を弱める作用もあるため左室流出路狭窄を軽減する目的で用いられる)により、左室流出路狭窄を軽減できるかを確認しているが、特徴的な症例があったのでレポートした。



コントロールの状態では左室流出路狭窄のため左室圧 (LV)が大動脈圧 (Ao)を大きく上回っており、この状態で心房ペースングにて心拍数を110/分まで上げると左室圧の交互脈が出現し、左室収縮力 (LV dP/dt)が交互に変化するのが見てとれるが、シベンゾリンを静脈注射すると左室流出路狭窄が消失し、左室収縮力は小さくて済むようになり、この状態で心房ペースングで心拍数を110/分としても交互脈は出現しなくなった。

拡張型心筋症ばかりでなく、肥大型心筋症も、拡張相肥大型心筋症にいたり収縮障害をきたしたり、収縮障害はなくとも拡張障害をきたしたりすることがあり、カルシウム過負荷をきたしている可能性がある。なかでも閉

塞性肥大型心筋症は、大動脈圧のみでなく、左室流出路狭窄による圧も作りだしている病態である。したがって心筋細胞でより多くのカルシウムを毎心拍で動員して大きな収縮力を作り出さなければならず、より効率のよいカルシウムサイクリングを行わなければ、処理しきれない分が筋小胞体に残るカルシウム過負荷状態となっていることが示唆された。

(4) 今回の助成期間に、カルシウム過負荷所見と心イベントとの関連は調べることができず、引き続き研究を継続する予定である。

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3件）

1. Watanabe T, Kashimura T, Kodama M, Tanaka K, Fujiki S, Hayashi Y, Obata H, Hanawa H, Minamino T. Failing Left Ventricles Have an Enhanced Post-Stimulation Potentiation Despite Their Impaired Force Frequency Relationship. *Int Heart J*(査読有). 2016;57:317-322.
2. Watanabe T, Kashimura T, Obata H, Minamino T. Cibenzoline Abolished Pulsus Alternans in a HOCM Patient. *Intern Med*(査読有). 2015;54:2273.
3. Kashimura T, Kodama M, Watanabe T, Tanaka K, Hayashi Y, Ohno Y, Obata H, Ito M, Hirono S, Hanawa H, Minamino T. Relative Refractoriness of Left Ventricular Contraction Underlies Human Tachycardia-Induced Mechanical and Electrical Alternans. *Pacing Clin Electrophysiol*(査読有). 2014;37:197-206
〔学会発表〕（計3件）
1. Kashimura T, Kodama M, Watanabe T,

- Fujiki S, Hayashi Y, Minamino T. Hemodynamic Characteristics of Patients with Impaired Force Frequency Relationship. 第20回日本心不全学会学術集会 2016.10.7-9.（北海道・札幌市）
2. Watanabe T, Kashimura T, Kayamori H, Obata H, Hanawa H, and Minamino T. Intravenous cibenzoline shifts force-frequency relationship downwards and decreases intraventricular pressure gradient during tachycardia in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. 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（大阪府・大阪市）.
 3. Watanabe T, Kashimura T, Kayamori H, Obata H, Hanawa H, Minamino T. Reduction of LV dP/dt max by Intravenous Cibenzoline Predicts the Efficacy of ITS Oral Administration in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. 第17回日本心不全学会学術集会 2013.11.28-30. 大宮ソニックシティ(埼玉県・大宮市)
6. 研究組織
- (1)研究代表者
柏村 健 (KASHIMURA, Takeshi)
新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授
研究者番号：70419290
 - (2)研究分担者 なし
 - (3)連携研究者
南野 徹 (MINAMINO, Tohru)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：90328063
 - (4)研究協力者
渡邊 達 (WATANABE, Tohru)