

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461060

研究課題名(和文)左室拡張不全に対するリモートコンディショニング効果の基礎的臨床的検討

研究課題名(英文) Effects of remote ischemic conditioning on dilatory function in patients with heart failure.

研究代表者

中村 貴光 (NAKAMURA, Takamitsu)

山梨大学・総合研究部・助教

研究者番号：60377512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、左室収縮能の保たれた心不全患者に対するremote conditioningの臨床的効果の検討を行った。左室駆出率40%以上の30例の心不全患者に対して、remote conditioning群と対象群に割付を行い、最大2年間の経過観察を行った。全死亡・心不全の再入院のエンドポイント両群で差は認められなかった。しかしながら、心不全バイオマーカー(BNP、心筋トロポニンT)の変動の比較を行うと、remote conditioning群においてより低下する傾向がみられた。remote conditioningは心機能の温存された心不全に対して有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effects of remote ischemic conditioning for patients with heart failure with preserved ejection fraction (EF>40%). Thirty patients were randomly assigned to receive remote ischemic conditioning (for 3 days) or as control. All patients were followed up for <2 years or until the occurrences of clinical endpoints including death and admission with heart failure. During follow up periods, 13 endpoints were observed. However, there were no significant differences in occurrence of clinical endpoints between 2 groups (5 patients [33%], in remote conditioning, vs. 8patients [53%], in control, p=0.27). Moreover, assessment of biomarkers including BNP and troponin-T at 7-10days after assignment showed that both biomarker levels were more reduced in remote conditioning group compared with control group.

研究分野：医歯薬学

キーワード：Remote conditioning 心不全

1. 研究開始当初の背景

(1) 左室収縮不全に対する治療薬の効果についてのエビデンスは近年蓄積されつつある。しかしながら、左室収縮能が温存されている心不全患者に対しての有効な治療エビデンスは示されておらず、新たな治療方法の開発が求められている。

近年の研究では、左室収縮能が保たれている心不全の病態に左室拡張不全が深く関わっている事が示されている。さらには、この左室拡張不全の病態に冠動脈血管内皮機能低下が深く関与していることも報告されている。このため、左室収縮能が保たれている心不全患者において血管内皮機能改善は、重要な標的になると考えられる。

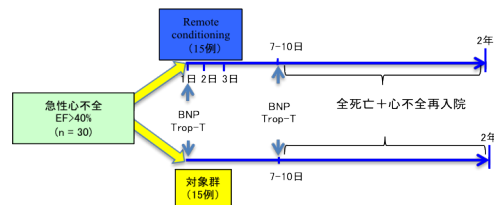
(2) 左室拡張不全では、心筋細胞の肥大や細胞間質の線維化などの左心室の構造的変化や、心筋の不完全弛緩や心筋細胞硬化などの機能的変化が特徴とされている。分子機序的な変化においては、冠微小血管レベルの血管内皮細胞における接着因子、炎症細胞、TGF-β、酸化ストレスの増大などが報告されている。これらの血管内皮での変化は、隣接する心筋細胞にも影響を及ぼし、心筋細胞の肥大や線維化を引き起こし、拡張不全を生じるとされている。

(3) Remote conditioningの作用機序は多岐にわたるが、遠隔臓器での虚血再灌流で産生されたアデノシン、ブラディキニンなどの様々な生理活性物質が心臓にまで達し、冠微小血管の血管内皮細胞での炎症や活性酸素種の産生を抑制し効果を発揮することが知られている。これまでの研究では、主に心筋梗塞などの虚血再灌流後の病態における血管内皮細胞レベルでの抗炎症効果や酸化ストレスの抑制が報告されている。しかしながら、左室拡張不全を合併するような心不全患者に対する臨床的効果についてはほとんど検討されていない。

2. 研究の目的

左室拡張不全の進行に与える冠動脈血管内皮機能不全の影響が近年の研究により明らかになってきた。標的臓器以外の血管で虚血再灌流を繰り返すremote conditioningは、血管内皮機能改善効果が期待できる治療方法であり、内皮機能改善による心筋リモデリングの抑制さらには心不全改善効果・予後改善への良好な効果が見込まれるが、臨床的には殆ど明らかになっていない。よって本研究では、収縮能の保たれた心不全患者に対してremote conditioningを行い、心不全バイオマーカーと長期予後への効果を臨床的に検討する。

3. 研究の方法



(図1) 試験の流れ

本研究では、急性心不全を発症した左室収縮能が温存された(左室駆出率40%)心不全症例30例が登録された。急性心不全の診断は、安静時呼吸困難症状をきたし、入院による経静脈的薬剤投与が必要な症例とした。急性心不全に対する治療については、利尿剤・硝酸薬・ACE阻害薬/アンジオテンシンII受容体拮抗薬・カルペリチドなどを中心に個々の患者の状態に応じて心機能の程度に応じて、心不全加療を行った。このうち、入院時心エコー検査において左室駆出率40%以上のものを対象とした。除外基準としては、重篤な感染症や臓器障害を有する症例、来院時にショック状態を有する症例、心臓弁膜症を有する症例、透析症例、左冠動脈主幹部に狭窄を認める症例とした。120例中75例が除外基準に当てはまり、このうち同意が得られた30例に対してremote conditioning群と対照群の1:1の割付を行った(図1)。

(1) Remote conditioning の方法

急性心不全に対する入院第 1・第 2・第 3 病日に remote conditioning による介入を行った。上腕動脈を血圧測定マンシェットで駆血 (5 分) し、一定圧を維持する為に、クランプを行う。5 分経過したところでクランプを解放し、虚血の解除を行う (5 分)。この一連のサイクルを 4 サイクル繰り返した。

(2) 心不全バイオマーカーに与える影響

急性心不全入院時、7-10 日目に血液採取を行い脳性ナトリウムペプチド (BNP) と心筋トロポニン T の測定を行った。

(3) 長期予後の検討

心不全軽快後、外来にて定期的な通院を行い、試験後の経過観察を行った (最大 2 年間)。長期予後に関する試験エンドポイントとしては、経過観察中に生じた死亡 (全死亡)、心不全再増悪による再入院のいずれか一つ発症とする複合エンドポイントとして、2 群での比較検討を行った。

4 . 研究成果

28 年度末までに収縮機能の保たれた急性心不全患者 30 例が登録された (remote conditioning 群 ; 15 例、対照群 15 例)。患者背景の比較では、年齢、性別、動脈硬化危険因子 (高血圧、糖尿病、脂質異常症)、虚血性心疾患の合併頻度については、両群での差はみられなかった (表 1)。また、remote conditioning 群における手技起因すると考えられる有害事象は認められなかった。

(1) 心不全バイオマーカーに与える影響

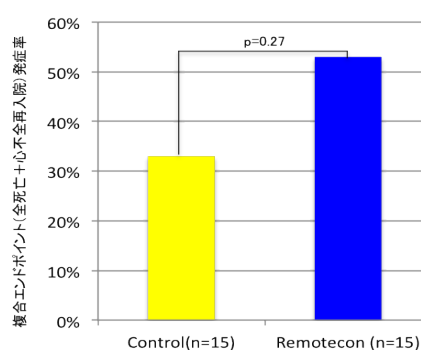
試験登録時の心不全バイオマーカーの比較では、BNP (対照群 : 1045 +/- 774 pg/ml, vs. remote conditioning 群 : 1106 +/- 808 pg/ml, p=0.83)、心筋トロポニン T (対照群 : 0.17 +/- 0.38 ng/ml, vs. remote conditioning 群 : 0.1 +/- 0.1 ng/ml, p=0.26) と差はみられなかったが、試験開始後 7-10 日後での変

化率では、BNP (対照群 : -33.9 +/- 67.5%, vs. remote conditioning 群 : -68.4 +/- 17.0%, p=0.07)、心筋トロポニン T (対照群 : 13.0 +/- 59.3%, -26.3 +/- 29.5%, p=0.03) と remote conditioning 群において心不全バイオマーカーがより低下する傾向がみられた。(表 1)患者背景の 2 群での比較

	対照群 (n=15)	Postconditioning群 (n=15)	p値
年齢(歳)	70 +/- 13	74 +/- 12	0.46
性別	7 (47%)	11 (73%)	0.14
虚血性心疾患既往	8 (53%)	6 (40%)	0.46
糖尿病	4 (27%)	4 (27%)	1.00
高血圧	14 (93%)	12 (80%)	0.28
脂質異常症	5 (33%)	3 (20%)	0.41
喫煙歴	7 (47%)	9 (60%)	0.46
肥満	2 (13%)	3 (20%)	0.62
左室収縮率(%)	48 +/- 15%	47 +/- 8%	0.82

(2) 心不全長期予後に与える影響

最大 2 年間 (平均 1.4 年) の経過観察中に 13 例 (43%) の複合エンドポイントが観察された (全死亡 4 例、心不全再発による再入院 9 例)。複合エンドポイントの比較では、remote conditioning 群において 5 例 (33%)、対照群で 8 例 (53%) と remote conditioning 群において若干低い傾向は認めるものの、統計学的な有意差は認められなかった (図 2)。



(図 2) 複合エンドポイントの比較

高齢化社会に伴う心不全患者の増加、とくに左室収縮能が温存されている心不全症例が増加しつつある。これまでの研究で、左室収縮能低下による心不全に対しては、様々な薬剤の効果が示されている。しかしながら、収縮能が温存されている心不全に対する治

療においては、有効な解決策は示されていない。Remote conditioning は、その簡便な方法から日常臨床への応用が期待されている治療であり、心保護効果の一つとして血管内皮機能改善の効果が期待できる治療である。収縮能が温存されてる心不全においては、左室拡張不全を合併することが多く、拡張不全に深く関わる血管内皮機能を改善することから、心不全に対する新たな治療として期待される治療である。しかしながら、心不全症例に対する臨床的な検討は国内外含めて殆どなかった。

今回の検討では、心不全治療のバイオマーカーとして有用な脳性ナトリウムペプチド (BNP) と心筋トロポニン T (Trop-T) の経時的な変化が、remote conditioning 群でより低下する傾向が観察された。しかしながら、長期予後においては、両群間で有意な差は認められなかった。比較的短期間でのバイオマーカーの変動と長期的な予後との関連は必ずしも 1 対 1 の関係ではなく、様々な背景の病態が複雑に絡むことから、長期予後改善にまでつながらなかったと考えられた。今後は、本研究により得られたデータをもとに各患者の remote conditioning への反応性の推定や、慢性期での同治療の追加効果などの検討を行い、より有効な心不全治療の構築について検討していく予定である。

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 4 件)

Futamata M, Matsuoka S, Shimizu T, Yoshizaki T, Obata JE, Nakamura T, Fujioka D, Watanabe Y, Nakamura K, Watanabe K, Kugiyama K. Echolucency of the carotid artery is associated with short-term plaque progression and positive remodeling in the culprit coronary artery in AMI survivors. J Cardiol. 2017 Mar 7. 査読あり [Epub ahead of print]
DOI:10.1016/j.jjcc.2017.01.003.

Matsuoka S, Uematsu M, Nakamura T, Shimizu T, Futamata M, Obata JE, Fujioka D, Nakamura K, Yoshizaki T, Kugiyama K. High levels of stromal cell-derived factor-1 predict secondary cardiac events in stable patients with a history of myocardial infarction. J Cardiol. 2017;69:320-325. 査読あり
DOI:10.1016/j.jjcc.2016.06.011.
Nguyen SV, Nakamura T, Uematsu M, Fujioka D, Watanabe K, Watanabe Y, Obata JE, Nakamura K, Kugiyama K. Remnant lipoproteinemia predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. J Cardiol. 2017;69:529-535. 査読あり
DOI:10.1016/j.jjcc.2016.04.011.
Shimizu T, Uematsu M, Yoshizaki T, Obata JE, Nakamura T, Fujioka D, Watanabe K, Watanabe Y, Kugiyama K. Myocardial Production of Plasminogen Activator Inhibitor-1 is Associated with Coronary Endothelial and Ventricular Dysfunction after Acute Myocardial Infarction. J Atheroscler Thromb. 2016;23:557-66. 査読あり
DOI: 10.5551/jat.32300.

[その他]

山梨大学医学部第 2 内科ホームページ

<http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical/intern02/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

中村 貴光 (NAKAMURA, Takamitsu)
山梨大学・総合研究部・助教
研究者番号：60377512

(2) 研究分担者

久木山 清貴 (KUGIYAMA, Kiyotaka)
山梨大学・総合研究部・教授
研究者番号：00225129

川端 健一 (KAWABATA, Kenichi)
山梨大学・総合研究部・講師
研究者番号：30345706

中村 和人 (NAKAMURA, Kazuto)
山梨大学・総合研究部・助教
研究者番号：30456488

尾畑 純栄 (OBATA, Junei)
山梨大学・総合研究部・講師
研究者番号：60362076