

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860569

研究課題名(和文) 圧反射機能不全による心不全増悪の機序に関する研究

研究課題名(英文) Investigation of the relationship of baroreflex failure and worsening heart failure

## 研究代表者

坂本 隆史 (Sakamoto, Takafumi)

九州大学・大学病院・その他

研究者番号：50641015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：動脈圧反射による血圧制御について心臓特性(収縮性、心拍数)および血管特性(末梢血管抵抗、負荷血液量)への動的特性を同定した。心室-血管カップリングと循環平衡理論を用いることにより各特性の血圧制御への寄与度を検討し、主に負荷血液量が血圧制御に寄与していることがわかった。圧反射不全モデルでは正常圧反射モデルと比較して、少量の容量負荷により肺水腫の指標である左房圧を上昇することがわかった。この結果により動脈硬化などによる動脈圧反射不全が心不全発症に寄与していると考えられた。この機序は収縮性が保たれた心不全の主病態の一つである可能性があり、新しい治療法開発へとつながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We defined the dynamic characteristics of the baroreflex (BR) regulation of the ventricular and vascular properties using the white noise method. Based on the concept of the ventriculo-arterial coupling and the framework of circulatory equilibrium, we reported that vascular properties (especially in stressed blood volume), not ventricular properties, predominantly contribute to BR regulation of arterial pressure. Based on this result, we hypothesized that BR failure may cause volume intolerance.

We evaluated the volume tolerance by infusion of dextran while measuring left atrial pressure, an index of pulmonary edema, in both normal BR and BR failure models. In BR failure, small amount of dextran led to marked increase of left atrial pressure suggesting that the BR failure is one of the main mechanism of flash pulmonary edema. This result may lead us to develop a new therapeutic strategy to treat heart failure with preserved ejection fraction.

研究分野：循環器内科学

キーワード：baroreflex heart failure hemodynamics pulmonary edema HFpEF circulatory equilibrium

## 1. 研究開始当初の背景

近年の医学は目覚ましい発展を遂げており、特に循環器疾患領域では分子生物学的手法からデバイス治療まで多彩な理療戦略が構築されている。しかしながら心不全の5年生存率は50%程度といまだに不良であり、その病態解明および予後の改善は人類喫緊の課題である。近年収縮性の保たれた心不全への注目が集まっているが、その予後は収縮性の低下した心不全と同様であることが知られている。しかし現時点では収縮性の保たれた心不全に対する有効な治療戦略は皆無であり、その病態解明および治療法開発は大きな課題である。この病態の患者背景は高齢女性、高血圧患者に多いことから、動脈硬化による圧受容器反射不全の存在が想定される。そこで我々は動脈圧反射による容量耐性に関して詳細に検討し、動脈圧反射による心不全発症機序の解明を行い、治療法を開発することを目的とする。

## 2. 研究の目的

(1) 動脈圧反射による血圧制御システムの解析：動脈圧反射は頸動脈洞や大動脈弓部に存在する動脈圧受容器が圧を感知し、その情報を求心性神経を介して延髄に存在する血管運動中枢に伝達する。血管運動中では血圧の高低を判断し、交感神経や迷走神経活動を変化させる。これらの自律神経活動の変化が心臓特性（収縮性、心拍数）と血管特性（末梢血管抵抗、負荷血液量）を変化させることで血圧を安定化させている。本研究ではこの動脈圧反射と心不全の関係を解析することが目的であり、その理解を深めるためにまずは動脈圧反射による血圧制御を心臓特性と血管特性への定量的な効果を検討することにより評価する。

(2) 収縮機能保持型心不全における動脈圧反射を介した心不全発症の病態解明：収縮機能保持型の心不全は、わずかな体重増加により容易に肺水腫をきたすため、極端な容量不耐性を示す。また高血圧症、腎機能障害、高齢女性に多いため、強い動脈硬化があることが推測される。動脈硬化による動脈圧受容器の存在する血管の伸展性が障害されるために、動脈圧反射の運動血管中枢への情報が伝わらず、動脈圧反射の機能不全があると推測される。また動脈圧反射は自律神経系を介して容量血管を収縮させることで有効血液量を変化させ血圧を安定化していることが知られている。そこで収縮機能保持型の心不全では、動脈硬化による動脈圧反射機能不全により容量不耐性を示し、肺水腫をきたすと仮説をたてた。動脈圧反射を心臓-血管カップリングおよび循環平衡理論の枠組みにより定量的に解析することにより容量不耐性の機序を明らかにすることを目的とする。

(3) 収縮機能低下型心不全における動脈圧

反射を介した心不全発症の病態解明：正常の循環動態において容量負荷により血圧は上昇し、動脈圧反射は心室収縮性や心拍数(心臓特性)を低下させ、血管抵抗や有効血液量(血管特性)を低下、減少させることにより血圧を低下させる。予備実験の結果より、収縮機能低下型心不全においては、動脈圧反射による左室収縮能( $E_{es}$ )の変化は極めて小さいが、他の特性(心拍数、血管抵抗、有効血液量)への効果は保持されることがわかっている。収縮性の低下が起きないため、容量負荷により血圧上昇が起きて、心臓のポンプ機能は保たれることになり、血圧上昇の緩衝作用は小さいが、肺水腫の予防効果は大きいと仮説をたてた。収縮機能低下型心不全では心拍出量曲線の傾きが緩やかであるため、容量負荷に対する血圧上昇の程度は軽度にとどまる。つまり動脈圧反射による血圧上昇の緩衝作用が小さいことは問題にはならず、肺水腫の予防効果を発揮すると推測する。収縮機能低下型心不全モデルを作成し、動脈圧反射の有無が容量耐性に与える影響を検討することで仮説を検証する。

## 3. 研究の方法

(1) 心臓特性および血管特性測定系の確立：左室の収縮性である収縮末期エラストランス( $E_{es}$ )を測定するために、瞬時の左室容積および左室圧を測定する必要がある。超音波クリスタルおよび Millar カテを左室内に植え込み、左室の圧容積関係を毎心拍計測することで  $E_{es}$  を評価する。心拍数は心電図により評価し、血管抵抗は大動脈基部に植え込んだ超音波血流計で測定する心拍出量および大動脈圧から算出する。有効血液量は左房圧と右房圧、心拍出量から計算する。

(2) 犬の動脈圧反射の動的特性の検証：麻酔犬を用いて、動脈圧受容器の存在する両側頸動脈洞を体循環から分離することで開ループとする。頸動脈洞にサーボポンプを接続し、頸動脈洞内圧に任意の入力圧をかけ、その際の出力の応答を測定することで、入出力関係を定量化することが可能となる。この手法を用いて頸動脈洞内圧を入力として、心臓(収縮性、心拍数)および血管(血管抵抗、有効血液量)特性を出力とする動特性を評価する。

(3) 容量負荷に対する動脈圧反射の容量緩衝効果の検証：頸動脈洞分離犬を用いて、サーボポンプにより頸動脈洞内圧を一定にすることで動脈圧反射不全モデル、頸動脈洞内圧を瞬時体血圧と一致させることで正常動脈圧反射モデルとする。それぞれのモデルにおいて、段階的な容量負荷に対する左房圧、右房圧、心拍出量の変化を計測することにより、有効血液量の評価を行い、動脈圧反射の容量緩衝効果を検証する。

(4) 頻拍誘発性心不全犬の確立：収縮性の低

下した心不全に関して、動脈圧反射の機能の評価を行い、容量負荷への緩衝効果を検証するために頻拍誘発性心不全犬を用いる。犬を麻酔、挿管し、頸部前面を切開し、外頸静脈からペースメーカーリードを右室心尖部に挿入し、皮下にペースメーカー本体を植え込む。220-240ppmでの頻拍刺激を2-8週間継続することにより、心室の拡大および駆出率の低下した収縮能低下型心不全モデルを作成し、経時的に心エコーにより心機能の評価することで頻拍誘発性心不全犬を確立する。

(5) 正常犬および心不全犬における有効血液量測定：有効血液量は循環平衡理論の静脈還流平面から計算される。正常犬に関しては我々の研究室にて数頭の犬にて静脈還流平面を同定し、個体間でその特性はほぼ同一であること検証している。これにより得られた一般化された静脈還流平面を用いて有効血液量を測定していた。しかし、これまでに心不全犬における静脈還流平面は同定されていない。静脈還流平面は左右の心室を遠心ポンプを用いてバイパスし、ポンプ流量、左右心房圧を複数点取得し平面に近似することで得られる。心不全犬にて同手技を用いることにより正常犬と比較する。

(6) 心不全犬における容量負荷に対する動脈圧反射の容量緩衝効果の検証：正常犬と同様に頸動脈洞分離犬を用いて、正常動脈圧反射モデルおよび動脈圧反射不全モデルにおいて段階的な容量負荷に対する左房圧、右房圧、心拍出量の変化を計測することにより、有効血液量の評価を行い、動脈圧反射による容量耐性効果を検証する。また、容量緩衝効果の機序に関して、心拍出量曲線および有効血液量の変化の寄与に関して検証する。

#### 4. 研究成果

(1) 心臓特性および血管特性測定系の確立：麻酔挿管下の雑犬を開胸し心臓を露出させ、左室の長軸方向と短軸方向にそれぞれ1対の超音波クリスタルを植込むことで瞬時左室容積測定を行った。また左室心尖部よりMillarカテーテルを挿入し、瞬時左室圧を測定した。これらをXYプロットすることにより瞬時圧容積関係の描画を行った。また下大静脈閉塞法により左室の前負荷を変化させ、 $V_0$ を決定することにより、一心拍毎のEesを測定した。また心電図からの心拍数測定、大動脈圧および大動脈基部での大動脈血流量測定から得られる末梢血管抵抗の算出、両心房圧と大動脈血流量測定から算出される負荷血液量測定を同時測定できるプレパレーションを確立した。

(2) 犬の動脈圧反射の動的特性の検証：動脈圧受容器の存在する頸動脈洞を体循環より分離し、サーボポンプを接続することで頸動脈洞内圧を自在に制御できる「開ループ法」

を確立した。この頸動脈洞内圧を二値白色雑音法でランダムに変化させながら、上記の心臓及び血管特性を同時測定し(図1)、フーリエ変換を用いて動的特性を同定した。これらの結果はAm J Physiol. 誌に採択された。

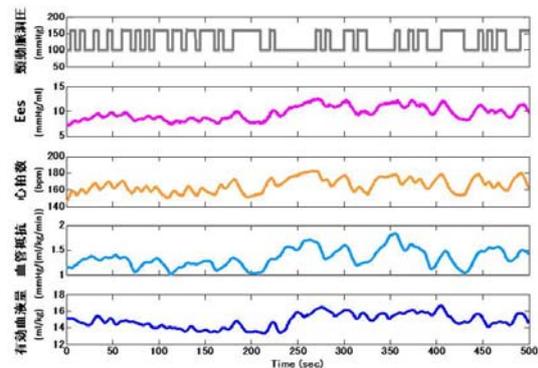


図1 頸動脈洞内圧変化時の心臓および血管特性の変化

(3) 容量負荷に対する動脈圧反射の容量緩衝効果の検証：同一個体において頸動脈洞内圧を動脈圧と一致させることにより正常動脈圧モデルとし、頸動脈洞内圧を一定とすることで圧反射不全モデルとし、それぞれの状況でデキストランによる容量負荷を行い、肺うっ血の指標である左房圧の上昇の程度を観察した。圧反射不全モデルでは正常動脈圧反射モデルと比較して少量の輸液負荷により左房圧が上昇しやすいことがわかった(図2)。この知見は動脈圧反射不全により急性肺水腫をきたしやすいことを示唆した。

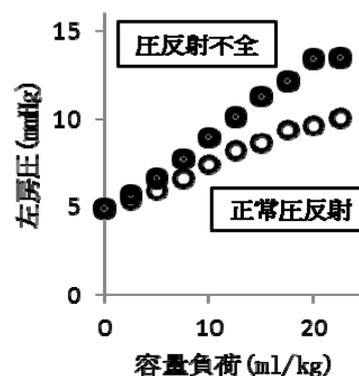


図2 圧反射不全では容量負荷により左房圧上昇しやすい

(4) 頻拍誘発性心不全犬の確立：過去の報告を元に、麻酔挿管下に総頸静脈より右心室心尖部に頸静脈的にリードを挿入し、generatorに接続し皮下に植え込んだ。220-240ppmで約2か月間のペースングを行うことで左室の拡大、駆出率の低下(70%→30%)をきたすことを確認した。

(5) 正常犬および心不全犬における有効血液量測定：麻酔挿管下の犬を用いて遠心ポンプ付きの右室-肺動脈バイパス、遠心ポンプ付きの左室-大動脈バイパスを行い、心臓を

停止させて完全に左右の遠心ポンプに循環が依存するプレパレーションとした。左右のポンプ流量のバランスを変更することで左房圧、右房圧、ポンプ流量の組み合わせを最低6点測定し、最小二乗法を用いて心拍出量平面を同定した(図3)。正常犬での静脈還流平面は過去の報告とほぼ相違ないものであることを確認した。また1頭の心不全犬でも静脈還流平面を同定したが、正常犬とほぼ変化しないことが示唆された。

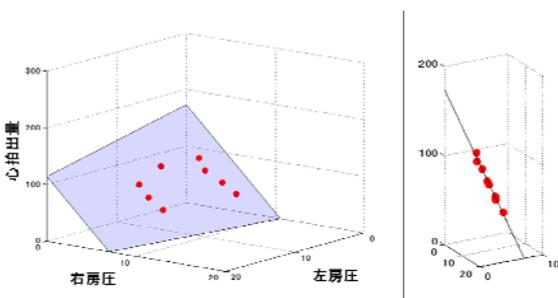


図3 正常犬での静脈還流平面同定

(6) 心不全犬における容量負荷に対する動脈圧反射の容量緩衝効果の検証: 心不全犬でも正常犬と同様に圧反射不全モデルで正常圧反射モデルと比較して少量の容量負荷により左房圧が上昇しやすいことがわかった。

#### 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8件)

Sakamoto K, Hosokawa K, Saku K, Sakamoto T, Tobushi T, Oga Y, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Baroreflex failure increases the risk of pulmonary edema in conscious rats with normal left ventricular function. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2016 Jan 15; 310(2): H199-205

Sakamoto K, Saku K, Kishi T, Kakino T, Tanaka A, Sakamoto T, Ide T, Sunagawa K. Prediction of the impact of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation on hemodynamics. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2015 Apr 15; 308(8): H921-30

Sakamoto T, Kakino T, Sakamoto K, Tobushi T, Tanaka A, Saku K, Hosokawa K, Onitsuka K, Murayama Y, Tsutsumi T, Ide T, Sunagawa K. Changes in Vascular Properties, Not Ventricular Properties, Predominantly Contribute to Baroreflex Regulation of Arterial Pressure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2015 Jan 1; 308(1): H49-58

Saku K, Kishi T, Sakamoto K, Hosokawa K, Sakamoto T, Murayama Y, Kakino T, Ikeda M, Ide T, Sunagawa K. Afferent vagal nerve stimulation resets baroreflex neural arc and inhibits sympathetic nerve activity. **Physiol Rep**. 2014 Sep 4; 2 (9).

坂本隆史, 砂川賢二: 心不全に対する動脈圧反射賦活化療法の可能性. **循環器専門医: 日本循環器学会専門医誌**, 23(2), 231-238, 2015

坂本隆史, 砂川賢二: 動脈圧反射異常と心不全. **細胞**, 47(7), 8-11, 2015

坂本隆史, 砂川賢二: 慢性心不全における自律神経調節. **循環器内科**, 77(5): 412-420, 2015

坂本隆史, 岸拓弥: 交感神経と動脈圧反射. **動脈硬化予防**, 14(3), 28-34, 2015

[学会発表] (計6件)

坂本隆史, 砂川賢二、重症心不全における自律神経系の意義とその治療対象としての可能性 (**Symposium**)、第53回日本人工臓器学会、2015年11月

Sakamoto T, Sunagawa K, et al, Right Ventricular Pressure-Volume Relationship to Evaluate Right Ventricular-Pulmonary arterial Coupling and Energetics (**Symposium**)、第19回日本心不全学会、大阪、2015.10

Sakamoto T, Autonomic Regulation of the Pressure-Volume Relationship and Hemodynamics in Normal and Heart Failure (**Workshop**)、37<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Milano, Italy, 2015.8

坂本隆史、慢性心不全に対する神経介入治療の現状と期待 (**Symposium**)、第1回J-ISCIP 学術集会、京都、2015.06

Sakamoto T, Kakino T, Sakamoto K, Hosokawa K, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Baroreflex activation therapy (BAT) as a novel therapeutic strategy for acute decompensated heart failure with reduced ejection fraction (**Plenary session**)、The 79<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society, Osaka, Japan, 2015.04

Sakamoto T, Kakino T, Saku K, Sakamoto K, Sunagawa K. Discordant Impact of Baroreflex Activation on Cardiac Output Between the Normal Heart and Failing Heart (**BCVS Abstract Travel Award**)、The 87<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the

American Heart Association, Chicago, USA,  
2014.11

〔図書〕（計 0 件）  
なし

〔産業財産権〕  
なし

〔その他〕  
なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

坂本 隆史 (SAKAMOTO, Takafumi)  
九州大学病院・循環器内科・医員  
研究者番号：50641015

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし