

## 心不全患者における塩分摂取量と心腎・血管内皮機能と神経内分泌因子： 治療効果及び予後に関する検討

市来 智子<sup>1</sup>，稲見 茂信<sup>1</sup>，山田 健太<sup>2</sup>

<sup>1</sup>国際医療福祉大学医学部循環器内科，<sup>2</sup>国際医療福祉大学塩谷病院循環器内科

**概要** 心不全患者はわが国の高齢化とともに増加の一途を辿り、現在の医療技術をもってしても5年生存率50%と予後不良である。心臓由来ホルモンである利尿ペプチドは心不全の最も有用なバイオマーカーであるだけでなく、血管への炎症やレニン・アンジオテンシン系に拮抗する作用が期待でき、利尿効果だけでなく臓器保護作用も期待されている。心不全の前病態の一つである高血圧加療においては、塩分制限は重要な治療法であり、従来心不全においても必要だと考えられてきたが、確かなエビデンスは確立されていない。また、心不全薬は一定の割合で効果を認めない患者があり、塩分摂取を含めどのような外的因子が経過や治療効果の有無に影響するのか不明である。我々は心不全においては塩分摂取量や気温などの外的要因と心腎・血管障害との関連は心不全の原因病態によって異なり、また利尿薬の反応性や予後にも影響するのではないかと仮定し、外来通院中の慢性心不全患者の塩分摂取量と気温など各種外的因子との関連・生命・臓器予後を検討し、急性心不全患者に関しては頻用されている心房性利尿ペプチドの効果と塩分摂取量との関連をバゾプレッシン受容体拮抗薬と比較検討することを目的とした。慢性心不全の経過及び急性心不全患者の治療効果に関する前向き研究では、症例の募集・データ収集が進行中である。そこで、2017年1月から2018年12月までの2年間に当科通院していた慢性心不全患者110名(男性43名、年齢(中央値)84歳)について後ろ向きに検討を行ったところ、左室収縮能の保たれた、心房細動及び弁膜症を有する患者が中心であった。塩分摂取量についてはデータ収集開始時に測定していたのは10名のみであり、平均10.9g/日であった。BNPは気温差と有意な正の相関があり、腎機能は既報通り気温と負の相関を認めた。腎機能が悪化している群においては気温差での増悪と共に気温が下がるほど有意にBNPは上昇していた。追跡期間中(中央値399日)、患者死亡は認めなかった。腎機能不良群において腎機能良好群と比べ心不全入院は有意差が出なかったが、内服コントロールはより行われていた。これらの結果より心不全は気温差が大きくなる時期や、腎不全合併患者の冬季において増悪する可能性が示唆され、現在進行中の前向き検討により、塩分摂取量や血管内皮機能とどのように関連するのか、今後の結果が期待される。

### 1. 研究目的

心不全患者はわが国の高齢化とともに増加の一途を辿り、現在の医療技術をもってしても5年生存率50%と予後不良である。心不全においては血管リモデリングを来す炎症性サイトカインや心・腎の機能障害を来すレニン・アンジオテンシン(RAS)系の賦活化を認め、現在RAS系を抑える内服加療が予後改善を期待できると考えられている。心臓由来ホルモンである利尿ペプチドは心不全の最も有用なバイオマーカーであるだけでなく、血管への炎

症やRAS系に拮抗する作用が期待でき、利尿効果だけでなく臓器保護作用を期待され、わが国でも心房性利尿ペプチドが急性心不全薬として臨床応用されている<sup>(1)</sup>。

心不全の前病態の一つである高血圧加療においては、塩分制限は重要な治療法であり、従来心不全においても必要だと考えられてきたが、確かなエビデンスは確立されていない<sup>(2)</sup>。むしろ、過度な塩分制限は予後を悪くしたという臨床研究<sup>(3)</sup>や利尿薬使用時は塩分負荷が有効<sup>(4)</sup>、さらに高血圧性心不全に対して塩分制限は有効だという報

告もある<sup>5)</sup>。我々のグループによる動物研究においても、拡張型心筋症様心不全イヌにおいて、塩分制限するにつれRAS系の活性化と心機能低下進行した<sup>6)</sup>。また高血圧においては塩分制限により血管内皮機能とサイトカインの改善効果を認めるが<sup>7)</sup>、心不全に関しては不明である。以上より心不全に対する塩分制限は高血圧性心不全や心筋症などの原因病態やRAS系や血管内皮障害・サイトカインレベルなどの関連を基に再検討する必要がある。

現在の本邦の心不全治療ではループ利尿薬が代表的な利尿薬であり血行動態に影響なく利尿効果を来すが、RAS系の活性化や腎機能の増悪などの副作用も併せ持つ。急性期ではRAS系を抑制し腎機能を改善する心房性利尿ペプチド製剤(ハンプ)<sup>4)</sup>、近年開発されたバソプレッシン受容体拮抗薬であるトルバプタン(サムスカ)が使用されるようになってきている。トルバプタンに関しては、直近の大規模臨床試験の結果では腎機能の改善はなく、除水効果が主でRAS系や腎機能への影響はない薬剤ではないかと考えられる<sup>8)</sup>。両薬剤とも一定の割合で効果を認めない患者があり、どのような因子が治療効果の有無に影響するのか不明である。

また、塩分などの食事摂取以外の外的要因として、心不全患者において寒冷は心不全増悪のリスクファクターだと考えられている<sup>9,10)</sup>。しかし、具体的にどのくらいの気温変動から影響があるのか、気温と一日気温差のどちらがより心不全の状態に関与するかも不明であり、塩分摂取量が気温変化への心血管機能の適応にどう関与するかも不明である。

我々は、心不全においては塩分摂取量やその他気温などの外的要因により心腎・血管障害との関連は心不全の原因病態によって異なり、また利尿薬の反応性や予後にも影響するのではないかと仮定した。外来通院中の慢性心不全患者の塩分摂取量と各種因子との関連・生命・臓器予後を検討する。急性心不全患者に関しては頻用されている心房性利尿ペプチドの効果と塩分摂取量との関連をバソプレッシン受容体拮抗薬と比較検討することを目的とする。これらの研究結果により心不全加療における病態・予後について、塩分摂取や気温などの外的要因がどのように関わるのか、今後の臨床応用可能な提案ができると考えられる。

## 2. 研究方法

当大学の倫理委員会にて承認を受け施行した。

### 2. 1 研究1:慢性心不全患者における塩分摂取量と心腎・血管機能及び神経内分泌因子と予後に関する検討(前向き研究)

本研究では慢性心不全において、塩分摂取量と心・腎血管障害・循環内分泌因子やサイトカイン量と予後について検討を行った。

#### 2. 1. 1 対象

研究者の属する塩谷病院外来に通院し加療中であり、研究参加に同意した慢性心不全患者(18歳以上)を対象とした。妊娠中の女性、研究除外を希望した場合、研究参加日より3ヶ月以内に以下に当てはまる場合は除外とした(①急性心筋梗塞発症、②うっ血性心不全にて入院加療、③脳卒中の発症、④肺炎など呼吸器疾患にて加療、⑤内服変更)。

#### 2. 1. 2 データ収集

参加同意後の外来にて、心電図・心エコー・レントゲン・血管内皮機能検査及び採血・採尿を行った。その後 1-3ヶ月毎の受診時のBNP・腎機能・気温のデータを収集した。半年後、1年後、2年後時点での死亡・心不全入院・脳卒中や心筋梗塞の発症などの Major Adverse Cardiac Event(ACE)評価を行った。

#### 2. 1. 3 心機能評価

経胸壁心エコーを用いて、Mモードによる左心房・左室内腔・左室壁厚・下大静脈の計測と左室収縮能(EF)の算出を行った。また、ドップラーを用いて、弁機能不全の評価、肺動脈圧の推定や拡張能の評価を行った。

#### 2. 1. 4 腎機能評価

血清クレアチニン・BUN・電解質の測定を行い、eGFRの算出は  $eGFR(mL/分/1.73m^2) = 194 \times Cr - 1.094 \times Age - 0.287$  (女性は  $\times 0.739$ ) の式を用いた。

#### 2. 1. 5 推定一日塩分摂取量

随時尿の採取より尿中 Na、Cre 濃度を測定し、推定一日塩分摂取量を算出した。

#### 2. 1. 6 血中神経内分泌因子・サイトカインの測定

EDTA 採血管を用いて静脈血を採取し、EDTA 血漿を分離したのち、測定まで-80度で保存した。BNPは院内にて、アルドステロン・カテコラミンは外注にて測定した。TNF $\alpha$ ・MCP-1・Endothelin-1などのサイトカインはELISA

キット(R&D システムズ)を用いて測定を行った<sup>(11-13)</sup>。

### 2. 1. 7 血管内皮機能の測定

末梢血管内皮機能の測定には EndPAT2000(日本光電)を用いた。脈波のデジタルボリュームの変化を評価するためのプローブを両側の第二指に装着し、血圧計カフを1本の上腕に装着した。5分間の平衡期間の後、血圧カフを5分間収縮期超過圧力まで膨張、カフはその後収縮され、カフ収縮前後を含め15分間脈派を記録した。RH-PAT データは、オペレーターに依存しない自動分析で行われた。反応性充血の尺度として、RH-PAT 指数(RHI)は、カフ収縮の1.5分後に開始する1分の時間間隔にわたるPATシグナルの平均振幅の比を2.5のPATシグナルの平均振幅で割ったものとして計算された。RHI>1.67が正常と定義されている<sup>(14)</sup>。

### 2. 1. 8 外気温データ抽出

外気温(最高気温、最低気温、平均気温)は気象庁データベースより、塩谷病院と最も近い栃木県塩谷の観測地点のものを使用した。気温差は観測日の最高気温と最低気温の差を用いた。また、BNP値は気温より3-4日遅れて変化するという報告があり<sup>(15)</sup>、外来受診日の気温データだけでなく、半旬気温(5日平均)の気温データも抽出した。

### 2. 1. 9 データ解析方法

2群間の差については正規分布のデータに関してはstudent-t解析を行い、非正規分布のデータはノンパラメトリック検定を行った。経時的な1群内の変化についてはOne-way ANOVAを、心機能などで分割した2群間の差についてはTwo-way ANOVAを用いた。OutcomeについてはKaplan-Meier曲線を用いた生存解析を行い、また各々の要因とのリスクは比例ハザードモデルを用いた。

## 2. 2 研究2:急性心不全患者における塩分摂取量と心腎・血管機能及び神経内分泌因子と治療効果・予後に関する検討(前向き研究)

本研究では急性心不全において、塩分摂取量と心・腎血管障害・循環内分泌因子やサイトカイン量との関連や、治療効果の有無について、さらには予後について検討を行う。治療薬として本邦にて頻用されている利尿薬であるハンプ・サムスカをそれぞれ使用する2群に分け、評価項目と治療反応との関連についても検討を行う予定であっ

たが、保険適応薬であっても治療薬の割付が介入試験と判断されたため、再三の申請にもかかわらず当大学の倫理審査委員会では認可されなかった。そのため、治療薬の割付は行わない観察研究とした。

### 2. 2. 1 対象

研究者の塩谷病院に加療目的に入院した20歳以上の急性心不全患者対象とした。妊娠中の女性、研究除外を希望した場合、血行動態が不安定で入院時検査などデータ収集履行が困難な患者、研究参加日より3ヶ月以内に以下に当てはまる場合は除外とした(1)急性心筋梗塞発症、2)うっ血性心不全にて入院加療、3)脳卒中の発症、4)肺炎など呼吸器疾患にて加療)。

### 2. 2. 2 データ収集

参加同意後、入院時に心電図・心エコー・レントゲン・血管内皮機能検査及び採血・採尿を行った。半年後、1年後、2年後にカルテ記録より心エコーによる心機能・採血による腎機能評価、また死亡・心不全入院・脳卒中や心筋梗塞の発症などのMajor Adverse Cardiac Event(MACE)の評価を行った。検査・解析方法は2.1.3-8と同様に行った。

## 2. 3 研究3:気候変動と慢性心不全患者における心腎機能及び神経内分泌因子・塩分摂取量と予後に関する検討(後ろ向き研究)

研究1・2の倫理審査認可・検査設備の準備に時間を要したため、研究1と同様の集団に関して、気候変動との関連を後ろ向きに検討を行った。本研究では慢性心不全において、心・腎機能及び気候変動と予後について検討を行った。

### 2. 3. 1 対象

研究1と同様に、研究者の属する塩谷病院外来に1-3ヶ月毎に通院中の慢性心不全患者(18歳以上)110名を対象とした。データ収集開始3ヶ月以内に以下に当てはまる場合は除外とした(①急性心筋梗塞発症、②うっ血性心不全にて入院加療、③脳卒中の発症、④肺炎など呼吸器疾患にて加療)。

### 2. 3. 2 患者データ収集

カルテ記載されているデータ収集開始時(ベースライン)のバイタル・心エコーによる心機能・採血による腎機能と採尿による塩分摂取量を参照した。また、再診時のBNP・

eGFR 値を抽出した。エンドポイントとして、死亡・心不全入院・内服（心不全加療薬）追加とした。データ収集方法は研究1に準じた。

### 2. 3. 3 データ解析方法

2 群間の差については正規分布のデータに関しては student-t 解析を行い、非正規分布のデータはノンパラメトリック検定を行った。BNP は非正規分布だったので、BNP データは対数変換し解析した。繰り返し測定のために、データを混合モデルによる Repeated Measurement にて分析した。モデルには、ランダム効果としての被験者、固定効果としての各温度データ、および従属変数としての BNP または eGFR を使用した。BNP では、ベースライン eGFR による層別化も行った。すべての統計分析は、ウィンドウズ用の SPSSバージョン22.0 (IBMジャパン、東京、日本) を用いて行った。0.05 未満のP値は統計的に有意であると見なした。

## 3. 結果

### 3. 1 研究1

慢性心不全患者の募集及びデータ収集中である。

### 3. 2 研究2

急性心不全患者の募集及びデータ収集中である。

### 3. 3 研究3

2017年1月から2018年12月までの2年間のカルテ記録を参照し、後ろ向きに患者を抽出した。経過の安定していた慢性心不全患者110名(男性43名、年齢(中央値)84歳)について検討を行った。患者背景について表に示す(Table 1)。年齢は84歳と後期高齢者を中心とする集団であった。NHAI-II がほとんどであり、BNP の中央値168.2、EF 平均66.5%であることから、軽度から中等度の左室収縮能の維持された心不全患者であった。基礎心疾患としては心房細動及び弁膜症を有する患者が多かった。塩分摂取量は収集開始時において10名のみの測定であり、データ解析不能と判断したが、平均摂取量10.9g/日であった。

#### 3. 3. 1 BNP・eGFR と気温

全患者のデータと気温・BNP(心不全の指標)と気温・eGFR(腎機能の指標)との相関を表に示す(Table 2)。BNP は気温差と弱いが有意な正の相関があり(半旬気温差:  $\beta=0.039$ ,  $P=0.028$ )、また eGFR は平均・最高・最低気

温全て強い負の相関が( $\beta=-0.08$ ,  $p<0.001$ )、気温差と正の相関を認めた(半旬気温差:  $\beta=0.043$ ,  $P=0.001$ )。これにより心不全は気温差が大きいほど増悪する傾向にあり、腎機能は気温が高いほど悪く、気温が低いほど良くなり、気温差が大きいほど良くなることが示唆された。

#### 3. 3. 2 腎機能別に層別化した BNP と気温

気温と腎機能に強い相関があったことから、腎機能により層別化し BNP と気温との解析を試みた。まず全患者の腎機能の中央値にて群分けを行った(患者背景: Table 3)。腎機能不良群においては、基礎疾患として高血圧が多く、心不全入院の既往も有意に多かった。ベースラインデータとしては白血球数が多く、貧血傾向にあった、また、利尿剤の服用者が有意に多く、フォローアップ期間も短かった。

腎機能良好群( $eGFR \geq 46$  ml/min)ではBNPと気温には有意な相関は認めなかったが、腎機能不良群( $eGFR < 46$  ml/min)では全患者の場合と同様に気温差において強い正の相関を認めた(気温差:  $\beta=0.065$ ,  $P=0.007$ )。また、最低気温においては負の相関を認めた(最低:  $\beta=-0.047$ ,  $p=0.039$ )。また腎不全の病気分類では  $eGFR < 30$  を高度低下とみなすことより、特にこの群において解析を行ったところ、平均・最高・最低気温全てに強い負の相関が( $\beta=-0.15-0.189$ ,  $p \leq 0.001$ )、気温差と正の相関を認めた(半旬気温差:  $\beta=0.126$ ,  $P=0.026$ )。このことより、腎機能が悪い患者においては、心不全の病状は気温に影響を受け、気温が低く、気温差が大きいほど心不全は悪化することが示唆された。

#### 3. 3. 3 予後

追跡期間中(中央値399日)、患者死亡は認めず、心不全入院10名(9.1%)、内服変更を28名(25.5%)に認めた。腎機能を中央値にて2群に分けた場合において入院は有意差がなく、内服変更では腎機能不良群において多い傾向があった( $p=0.063$ , Figure 1)。

## 4. 考察

研究1及び2に関しては未だ進行中であるが、研究1とほぼ同じ母集団110名に関して後ろ向きにデータ収集及び分析を行った。当院の地域特性のため超高齢の患者が主体となっており、経過の安定した心不全患者をターゲットとしたためか、左室収縮能の保たれた、心房細動及び

	All (n=110)	Above median GFR $\geq$ 46 (n=55)	Blow median GFR<46 (n=55)	p
Age, yo	84 (79, 88)	83 (78, 87)	85 (81, 90)	0.073
Male (%)	43 (39.1)	25 (45.5)	18 (32.7)	0.1714
Body mass index	22.9 $\pm$ 4.1	23.3 $\pm$ 3.8	22.5 $\pm$ 4.4	0.2856
NHYA I/II/III	52/57/1	30/25/0	22/32/1	0.2133
<b>Past History</b>				
Hypertension (%)	81 (73.6)	33 (60)	48 (87.3)	<b>0.0012</b>
Hyperlipidemia (%)	49 (44.5)	25 (45.5)	24 (43.6)	0.8479
Diabetes (%)	29 (26.4)	12 (21.8)	17 (30.9)	0.2783
(ex)Smoking (%)	24 (21.7)	8 (14.5)	16 (29.0)	0.307
Stroke (%)	14 (12.7)	7 (12.7)	7 (12.7)	1
Ischemic heart disease (%)	29 (26.4)	12 (21.8)	17 (30.9)	0.2783
Vulvelar Diseases (%)	88 (80)	45 (81.8)	43 (78.2)	0.6336
Atrial fib/flutter (%)	84 (76.4)	44 (80)	40 (72.7)	0.3693
Cardiomyopathy (%)	7 (6.4)	5 (9.1)	2 (3.6)	0.2413
ex Hopitalization (%)	36 (32.7)	13 (23.6)	23 (41.8)	<b>0.0422</b>
<b>Baseline Data</b>				
Systolic BP, mmHg	127.2 $\pm$ 16.7	126.3 $\pm$ 14.5	128.2 $\pm$ 18.8	0.5685
Diastolic BP, mmHg	71.9 $\pm$ 14.2	72.2 $\pm$ 13.8	71.6 $\pm$ 14.8	0.8324
BNP, pg/ml	168.2 (125.3, 274.7)	154.8 (120.1, 242.7)	184.9 (126, 294.7)	0.4009
Blood urea nitrogen, mg/dl	19.5 (15.9, 25.0)	16.9 (14.7, 19.7)	22.5 (19.3, 27.9)	<b>&lt;0.0001</b>
Creatinine, mg/dl	0.96 (0.86, 1.19)	0.86 (0.76, 0.93)	1.18 (0.97, 1.42)	<b>&lt;0.0001</b>
eGFR, ml/min	47.9 $\pm$ 12.7	57.9 $\pm$ 8.8	37.9 $\pm$ 6.8	<b>&lt;0.0001</b>
eGFR<30 (%)	9 (8.2)	0 (0)	9 (16.4)	
Total protein, g/dl	7.18 $\pm$ 0.54	7.17 $\pm$ 0.55	7.20 $\pm$ 0.53	0.7498
White blood cell, /uL	5445 (4365, 6807.5)	5215 (4167.5, 6532.5)	5565 (4930, 7052.5)	<b>0.0325</b>
Hemoglobin, g/dl	12.9 $\pm$ 1.92	13.4 $\pm$ 1.80	12.4 $\pm$ 1.92	<b>0.0072</b>
Sodium, mEq/L	141 (140, 143)	142 (139, 143)	141 (140, 143)	0.9781
Potassium, mEq/L	4.3 (4.1, 4.6)	4.2 (4.1, 4.5)	4.2 (4.1, 4.5)	0.3536
Salt Intake (n=9), g/day	10.9 $\pm$ 4.89	12.0 $\pm$ 4.94	10.0 $\pm$ 5.21	0.5622
EF, %	66.5 (57.6, 74.9)	65.1 (57.4, 72)	68.5 (57.7, 76.7)	0.1358
<b>Medication</b>				
Inotrope (%)	12 (10.9)	7 (12.7)	5 (9.1)	0.5408
Beta blocker (%)	53 (48.2)	24 (43.6)	29 (52.7)	0.34
Ca channel blocker (%)	61 (55.5)	26 (47.3)	35 (63.6)	0.0843
ARB/ACEi (%)	44 (40.7)	19 (35.2)	25 (46.3)	0.24
Diuretics (%)	71 (64.5)	30 (54.5)	41 (74.5)	<b>0.0283</b>
Anti-arrythmics (%)	9 (8.2)	3 (5.5)	6 (10.9)	0.2967
Nitrates (%)	10 (9.1)	4 (7.3)	6 (10.9)	0.5071
Anti-platelets (%)	27 (24.5)	16 (29.1)	11 (20)	0.268
Warfarin (%)	22 (20)	12 (21.8)	10 (18.2)	0.6336
Direct oral anticoagulants (%)	55 (50)	28 (50.9)	27 (49.1)	0.8488
Statin (%)	37 (33.6)	20 (36.4)	17 (30.9)	0.5449
<b>Follow up</b>				
Duration, days	399 (262.8, 573.3)	455 (313, 618)	343 (219, 497)	<b>0.0215</b>

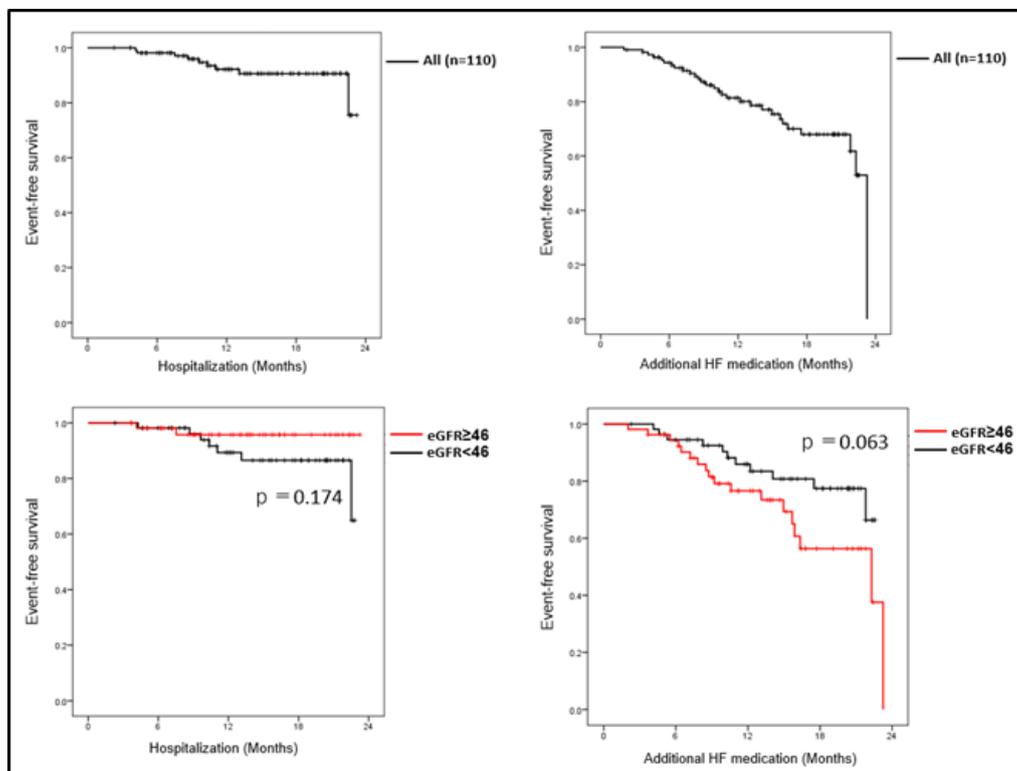
**Table 1.** Patient characteristics for Research 3. Data are shown as Mean  $\pm$  SD for normally distributed data, and median (interquartile range) for un-normally distributed data. P value: Below vs above median

**Table 2.** Relationship between BNP or eGFR and ambient temperature

従属変数	B	$\beta$	P-value	
ln BNP	半旬平均	0.000	-0.001	0.945
	半旬最高	0.000	0.005	0.777
	半旬最低	0.000	-0.007	0.706
	半旬気温差	0.009	0.039	<b>0.028</b>
	平均	-0.001	-0.007	0.684
	最高	0.000	-0.001	0.962
	最低	-0.001	-0.013	0.452
	気温差	0.005	0.031	0.081
eGFR	半旬平均	-0.121	-0.082	<b>&lt;0.001</b>
	半旬最高	-0.127	-0.081	<b>&lt;0.001</b>
	半旬最低	-0.113	-0.083	<b>&lt;0.001</b>
	半旬気温差	0.208	0.043	<b>0.001</b>
	平均	-0.125	-0.086	<b>&lt;0.001</b>
	最高	-0.126	-0.084	<b>&lt;0.001</b>
	最低	-0.115	-0.087	<b>&lt;0.001</b>
	気温差	0.099	0.031	<b>0.025</b>

**Table 3.** Relationship between BNP and ambient temperature according to renal function

従属変数	B	$\beta$	P-value	
<b>eGFR<math>\geq</math>46(中央値)</b>				
ln <sub>BNP</sub>	半旬平均	0.002	0.031	0.241
	半旬最高	0.003	0.035	0.187
	半旬最低	0.002	0.028	0.292
	半旬気温差	0.002	0.008	0.766
	平均	0.002	0.024	0.363
	最高	0.002	0.024	0.377
	最低	0.001	0.019	0.469
	気温差	0.001	0.003	0.897
<b>eGFR&lt;46(中央値)</b>				
ln <sub>BNP</sub>	半旬平均	-0.002	-0.035	0.128
	半旬最高	-0.002	-0.026	0.252
	半旬最低	-0.003	-0.043	0.060
	半旬気温差	0.017	0.071	<b>0.002</b>
	平均	-0.003	-0.039	0.084
	最高	-0.002	-0.026	0.256
	低	-0.003	-0.047	<b>0.039</b>
	気温差	0.010	0.065	<b>0.007</b>
<b>eGFR<math>\leq</math>30</b>				
ln BNP	半旬平均	-0.013	-0.181	<b>&lt;0.001</b>
	半旬最高	-0.013	-0.175	<b>0.001</b>
	半旬最低	-0.012	-0.185	<b>&lt;0.001</b>
	半旬気温差	0.029	0.126	<b>0.026</b>
	平均	-0.013	-0.182	<b>&lt;0.001</b>
	最高	-0.011	-0.154	<b>0.003</b>
	最低	-0.012	-0.189	<b>&lt;0.001</b>
	気温差	0.018	0.114	<b>0.037</b>



**Figure 1.** Event-free survival of hospitalization and additional HF medication

弁膜症を有する患者が中心となった。冬季に心不全入院が増える<sup>(9,10)</sup>という報告があり、実臨床でも実感するところではあるが、腎機能は気温上昇に伴い増悪するという報告から<sup>(16)</sup>、腎機能との兼ね合いが興味深いところではあった。実際の解析では、BNP 単独では気温差が拡大すると増悪する傾向にあり、腎機能は既報通り気温と逆相関の関係にあった。腎機能が悪化している群においては気温差での増悪と共に、気温が下がるほど BNP は上昇しており、心不全入院では有意差は出なかったが、内服コントロールをより要する状態になっていた。これらの結果より気温差が大きくなる時期や、腎不全合併患者の冬季においては心不全が増悪する可能性が示唆された。

## 5. 今後の課題

外来・入院患者を対象とする研究であり、特に入院患者に対する研究2に関しては治療薬を割り振る介入試験であったことから倫理委員会の認可にかなりの時間を要し、1年間の前向き研究では予定人数に達するまでの時間が全く足りず、研究成果を出すまでの研究計画の見通しが甘かったことが反省点として挙げられる。本研究は今後も予定人数に到達するまで継続する方針である。塩分摂取量の季節差については夏季に多くなる傾向があるとの報告があり<sup>(17)</sup>、今後研究1より得られる塩分摂取量や血管機能との関連も期待される。

## 6. 文献

1. Ichiki T, Burnett JC, Jr. Atrial Natriuretic Peptide- Old But New Therapeutic in Cardiovascular Diseases. *Circ J* 2017;81:913-919.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68:1476-88.
3. Doukky R, Avery E, Mangla A et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes. *JACC Heart Fail* 2016;4:24-35.
4. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci* 2011;342:27-37.
5. Hummel SL, Seymour EM, Brook RD et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013;6:1165-71.
6. Miller WL, Borgeson DD, Grantham JA, Luchner A, Redfield MM, Burnett JC, Jr. Dietary sodium modulation of aldosterone activation and renal function during the progression of experimental heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17:144-50.
7. Jablonski KL, Racine ML, Geolfos CJ et al. Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:335-43.
8. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1409-1419.
9. Inglis SC, Clark RA, Shakib S et al. Hot summers and heart failure: seasonal variations in morbidity and mortality in Australian heart failure patients (1994-2005). *Eur J Heart Fail* 2008;10:540-9.
10. Qiu H, Yu IT, Tse LA, Tian L, Wang X, Wong TW. Is greater temperature change within a day associated with increased emergency hospital admissions for heart failure? *Circ Heart Fail* 2013;6:930-5.
11. Ichiki T, Burnett JC, Jr., Scott CG et al. Neurohumoral Modulation During Waon Therapy in Chronic Heart Failure- Subanalysis of Waon-CHF Study. *Circ J* 2017;81:709-716.
12. Ichiki T, Jougasaki M, Setoguchi M et al. Cardiotrophin-1 stimulates intercellular adhesion

- molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H750-63.
13. Ichiki T, Schirger JA, Huntley BK et al. Cardiac fibrosis in end-stage human heart failure and the cardiac natriuretic peptide guanylyl cyclase system: regulation and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol* 2014;75:199-205.
  14. Hasin T, Matsuzawa Y, Guddeti RR et al. Attenuation in peripheral endothelial function after continuous flow left ventricular assist device therapy is associated with cardiovascular adverse events. *Circ J* 2015;79:770-7.
  15. Wilker EH, Yeh G, Wellenius GA, Davis RB, Phillips RS, Mittleman MA. Ambient temperature and biomarkers of heart failure: a repeated measures analysis. *Environ Health Perspect* 2012;120:1083-7.
  16. Sagy I, Vodonos A, Novack V, Rogachev B, Haviv YS, Barski L. The Combined Effect of High Ambient Temperature and Antihypertensive Treatment on Renal Function in Hospitalized Elderly Patients. *PLoS One* 2016;11:e0168504.
  17. Owaki A, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Seasonal Variations of Nutrient Intake Assessed by 24 Hour Recall Method. *Jpn J Nutr*, 1996;54:11-18

## Salt Intake, Cardiac Renal/ Vascular Endothelial Function and Neurohumoral Factors in Heart Failure Patients: Therapeutic Effect and Prognosis

Tomoko Ichiki<sup>1</sup>, Shigenobu Inami<sup>1</sup>, Kenta Yamada<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiology, School of Medicine, International University of Health and Welfare,

<sup>2</sup> Shioya Hospital, International University of Health and Welfare

### Summary

The natriuretic peptides (NPs) are not only useful biomarkers for HF, but are properties of diuretics, organ protection and improvement of salt and water retention in HF. Salt restriction is an important treatment in hypertension and is considered to be important for HF as well, but no evidence has been established in HF. Also, some patients are ineffective by the drugs of acute HF, but it is still unknown whether any external factors such as salt intake or ambient temperature play roles in prognosis of HF. Therefore, we thought to determine the relationship between the salt intake and various factors such as cardiorenal/endothelial functions and ambient temperature, and prognosis in patients with chronic HF during outpatient visits. Additionally, for acute HF patients, we sought to define if the effect of atrial NP compared to the vasopressin receptor antagonists were affected by salt intake, and cardiorenal/endothelial functions. Regarding to the prospective studies of chronic HF and acute HF, the enrollments and data collections are on-going. We also examined retrospectively on 110 chronic HF patients (43 males, age 84 (median)). Most of patients had preserved ejection fraction, atrial fibrillation and valvular disease. As for salt intake, only 10 people were measured, but an average was 10.9 g / day. BNP was significantly positively correlated with temperature difference of the day, and renal function according to eGFR was negatively correlated to each temperature of the day. Then we divided into two groups by the median value of eGFR (46 ml/min). In the group with worsening renal function (WRF), BNP had positively correlated with each temperature and the temperature difference. There were no deaths during the follow-up period (median 399 days). There was no difference in hospitalization for HF between two groups by eGFR, but additional HF medication was provided more in WRF group. These results suggest that HF may be worsened when the temperature difference is large or in winter especially in patients with renal failure. It may be interesting and important how salt intake and vascular endothelial function would be related to these findings and HF therapeutics in the current on-going prospective study.