

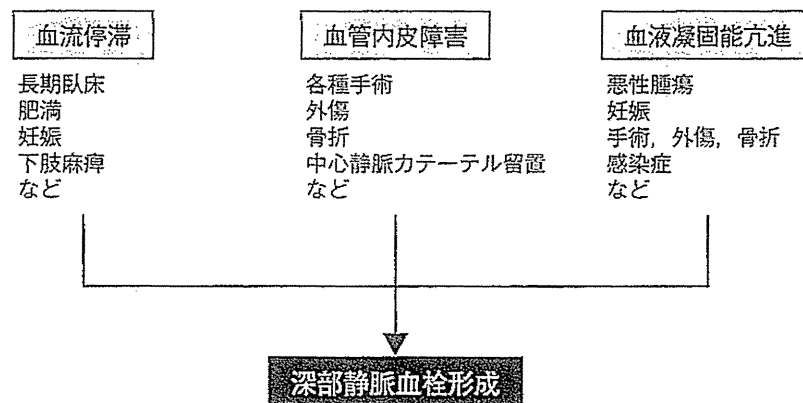


図 1 深部静脈血栓症の病態
血流停滞、血管内皮障害、血液凝固能亢進により、深部静脈内に血栓を形成する。

解したうえで、VTEの発症予防を行うことが重要である。前述の閉経後のエストロゲンホルモン補充療法がDVTを約3倍増加させるとの報告もある¹⁾ため、当該患者では注意が必要である。

1. 血栓症の病態について

静脈血栓の局在的病態としては、まず深部静脈に血栓が形成され、その後、血栓が増大・進展していくが、その際、内皮のセレクチンとその受容体、および血流中の血小板由来微小粒子や組織因子の関与が示されている。一方、血栓形成後の血栓溶解やその退縮には、各種サイトカインが複合的に関与することが示されている。発症から数日経つと、静脈血栓は炎症性変化により静脈壁に固定され、その後、器質化・退縮する²⁾。すなわち、深部静脈が血栓により閉塞した後に血流が再開する際、急性期には血栓の溶解や退縮が中心となり、慢性期にはその器質化や再疎通により血流が回復することになる。深部静脈血栓は、膝窩静脈より末梢側では数日～数週で消失するものが多いが、膝窩静脈より中枢側では、1年以内には約半数が退縮するものの、消失するものはまれで索状物として残存する。深部静脈の血流再開の際には、一部で静脈弁機能が保持されるものの、静脈弁は炎症性変化や器質化により障害される²⁾。

下肢DVTを発症すると、病側下肢の浮腫、血栓性静脈炎を伴う場合は熱感、疼痛を認める。足首を屈曲させてふくらはぎに疼痛を誘導させるHomans徴候もDVTの所見である。下肢DVTの検索には下肢静脈エコーが有用であり、直接血栓を描出できれば診断に至る。特に浮遊血栓は遊離しやすいので、塞栓症に注意が必要である。そのほかの所見として、圧迫法、血流の呼吸性変動やミルキングによる血流増加の消失などにより診断する。

2. 塞栓症の病態について

DVTでは、血栓の中枢端が塞栓あるいは塞栓源となり得る。通常は発症部位から中枢へ血栓が進展する過程で塞栓化する(図2)が、関節周囲や下腿筋ポンプ内のような特殊な状況で

深部静脈血栓 → 急性肺血栓塞栓症

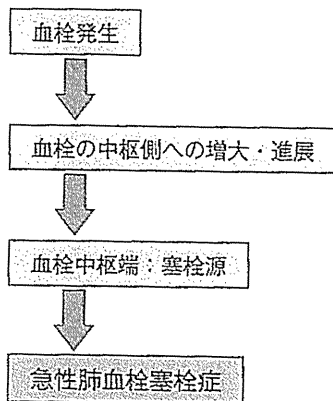


図2 急性肺血栓塞栓症の塞栓源としての深部静脈血栓症

深部静脈血栓症において、発生部位から中枢へ血栓が増大・進展する過程で血栓の中枢端が塞栓源となり、急性肺血栓塞栓症を発症する。

は、進展血栓が容易に塞栓化するため、中枢へ進展せずに反復性塞栓を生じ得る。血栓の組成による違いも報告されており、白色血栓や混合血栓は静脈壁に固定されやすいが、赤色血栓は固定されにくく塞栓化する傾向が強い³⁾。骨盤内・下肢静脈で、仰臥位や座位では股関節や膝関節の運動などにより血栓が剥離され、また立位では歩行運動に伴う下腿筋ポンプ作用により血栓が駆出されるものとされている⁴⁾。塞栓症の発症時期は、深部静脈血栓の発生や進展から1週間以内であることが多いが、中枢端の血流状況によりその後も繰り返すことがある²⁾。

後述する急性PEの主な原因は、このDVTの塞栓によるが、その重症度は血栓塞栓の大きさと頻度が関係する。そのため、重症例では膝窩静脈から中枢側の塞栓源、特に大腿静脈より中枢側からの塞栓によるものが多いが、末梢側でも発生し得る²⁾。また、PEの塞栓源の30～60%は不明とされているが、無症候の症例でも、剖検により骨盤・下肢静脈に新・旧の塞栓源の存在が証明されていることから、PEの塞栓源は主にDVTであると言える。

2 表在性血栓性静脈炎の病態

静脈弁の機能不全のため重力によって静脈血が逆流・停滞し、表在静脈が部分的に拡張・蛇行した状態である。表在静脈や穿通枝の弁機能不全に起因する一次性静脈瘤と深部静脈瘤・血栓性静脈炎・外部からの圧迫などに起因する二次性静脈瘤に分けられるが、一次性静脈瘤は立位作業・妊娠・出産・遺伝的要因によるものが多いため女性に偏っており、小さいものを含めると男性の40～50%、女性の50～55%に合併しており、明らかなものだと男性の10～15%、女性の20～25%に合併すると報告されている⁵⁾。表在性血栓性静脈炎は、下肢静脈瘤内の血流うっ滞、静脈注射・点滴、感染などにより、表在静脈の炎症や血栓により生じるもので、下肢静脈瘤は急性PEの危険因子の一つとして挙げられている²⁾。

3 急性肺血栓塞栓症の病態

急性PEは、一般的に体静脈系、特に下肢深部静脈で形成された血栓が、血流に乗り肺動脈へ到達し、肺動脈を部分的もしくは完全に閉塞することにより発症する疾患であり、その塞栓源の約90%以上は下肢あるいは骨盤内静脈である。

低酸素血症、ショック、意識障害、頻脈の合併は死亡率が高いことが知られているため、より迅速な診断、治療が必要である。他覚的には頻呼吸を最も多く認め、頻脈の頻度も高いが、どれも特異的な所見ではない。本邦で報告されているPEの危険因子としては、長期臥床、肥満、高齢者、外傷、外科手術、がんなどが報告されているが⁹⁾、そのほかにも脳血管障害、DVT、妊娠・出産、心不全などが挙げられる。凝固異常としては高リン脂質抗体症候群、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、ATⅢ欠損症などがある。

急性PEの症状は、肺血管床を閉塞する血栓の大きさ、発症患者の心肺予備能、右心負荷・肺高血圧症・肺梗塞の存在の有無などにより、無症状から突然死を来すものまでさまざまである。そうした多彩な臨床像や、悪性疾患や長期臥床など元々の基礎疾患による症状所見もあるため、見過ごされる危険性が指摘されている。

急性PEの主たる病態は、急速に出現する肺高血圧症および低酸素血症である(図3)。肺高血圧症の病態に関してはその詳細を後述するが、その主な原因は血栓塞栓による肺血管の機械的閉塞、および血栓より放出される神経液性因子と低酸素血症による肺血管攣縮である(図3)。また、低酸素血症の主たる原因は、肺血管床の減少による非閉塞部の代償性血流増加と、

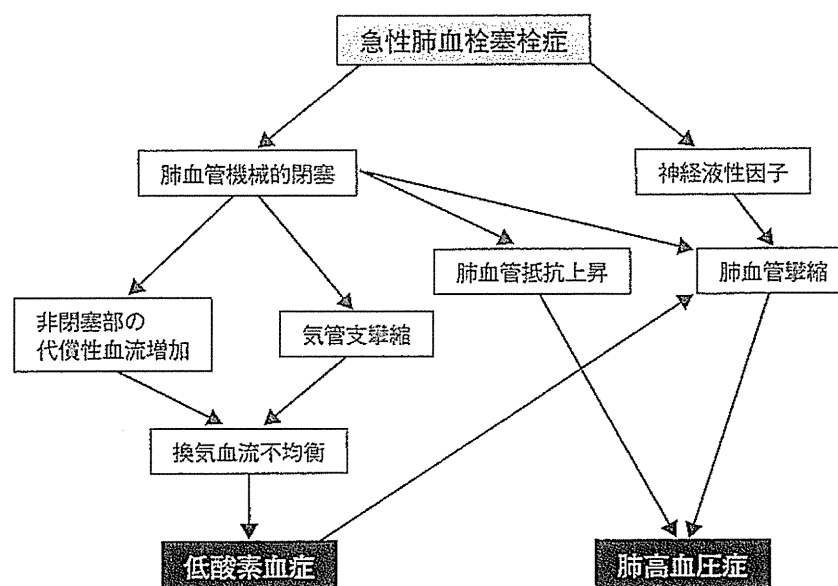


図3 急性肺血栓塞栓症の主たる病態

肺血栓塞栓は、まず血栓塞栓による肺血管の機械的閉塞により非閉塞部の代償性血流増加と気管支攣縮による換気血流不均衡を起こし、低酸素血症を惹起する。肺血管の機械的閉塞に伴う肺血管抵抗の上昇、低酸素血症に伴う肺血管攣縮、血栓より放出される神経液性因子により肺高血圧を呈する。

気管支攣縮による換気血流不均衡が原因となる(図3)。局所的な気管支攣縮は、気管支への直接的な血流低下・血流が低下した肺区域でのサーファクタントの産生低下・神経液性因子の関与により引き起こされる。その後も持続する低酸素血症には、肺血流供給の途絶に加え、肺サーファクタント産生低下により生じる無気肺の右左シャントがその原因として考えられる²⁾。

以上のような病態を鑑みると、胸部X線や胸部CTなどの画像所見である①肺動脈中枢部の拡張、②肺動脈の拡張と急速な狭小化、③部分的肺野の透過性亢進、④胸壁側を底辺とする楔状の肺硬化像、などを認めることもうなずける。

4 急性肺血栓塞栓症に伴う右心不全・肺高血圧症の病態

急性PEは、図4に示すごとく急性呼吸循環不全が基本病態であり、特に広範型急性PEにおいて発症1時間以内の死亡率がきわめて高い²⁾。閉塞血管床が広範な場合には右心系負荷を認め、右室拡大および心尖部の壁運動は保たれるが、右室自由壁運動が障害されるいわゆるMcConnell徴候を認める。

また、PEによる機械的閉塞が肺血管床を減少させ、肺血管抵抗を上昇させると肺高血圧症を生じ得る。急性PEでは、肺血管床の30%以上が閉塞されると肺高血圧症を生じると言われている²⁾。このような症例では、聴診上Ⅱpの亢進を認め、心エコードプラ法により推定される肺動脈圧も上昇する。心エコー上、右室機能不全を認める例では短期予後が悪化するとされており⁷⁾、積極的な治療が望まれる。なお、心エコーで血栓自体を検出することはまれだが、右心負荷や肺高血圧症の有無の検討には有用で、その後の治療方針決定に重要である。

正常心肺機能の場合、肺血管床の減少程度と平均肺動脈圧の上昇程度は比例することが基礎的・臨床的に示されており、正常の右室が生じ得る平均肺動脈圧は40 mmHgと言われている²⁾。したがって、急性期に平均肺動脈圧が40 mmHg以上を呈する場合には、慢性血栓塞栓性肺高

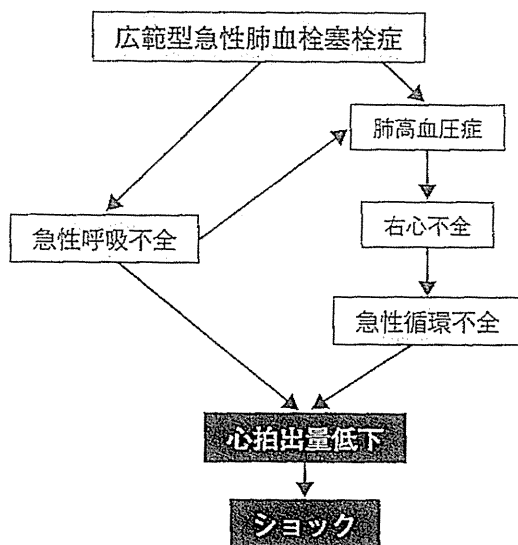


図4 急性肺血栓塞栓症の基本病態

広範型急性肺血栓塞栓症では、急性呼吸不全に加え、肺高血圧症および右心不全による急性循環不全を呈し、心拍出量が低下し、ショック状態となる。

血圧症に急性PEの病態が加わり急性増悪したものか、慢性血栓塞栓性肺高血圧症そのものを疑う⁹⁾。さらに、すでに心肺疾患を有する症例では、小さい塞栓でも重症化につながるため、要注意である。急性PEに伴って右室の後負荷が増大する際に心拍出量が減少するメカニズムは、冠血流低下に伴う右室あるいは左室自体の心筋虚血⁹⁾¹⁰⁾、右室拡張に伴い左室拡張末期容積が減少するreverse Bernheim effect¹¹⁾などによるとされている。

その一方で、解剖学的な肺血管床閉塞だけでは循環動態の変化を説明しきれない症例も多いため、神経液性因子の関与が示唆されている。すなわち、血小板と血栓によりセロトニンやトロンボキサンA₂などの液性因子が放出され、これらが肺血管収縮・気管支収縮を引き起こすものである。セロトニンが血液凝固過程に血小板から放出され、気管支攣縮を引き起こすことが示唆されており、血栓に存在するトロンビンが血小板から誘導するセロトニン放出は、ヘパリン投与によるトロンビン形成抑制や抗血小板薬投与により阻害されることが示されている。実際、急性PE患者でヘパリンを静脈内投与後に、maximal expiratory flow rateの速やかな改善と肺血管抵抗の低下を認めることが報告されている²⁾。

したがって、急性PEの循環不全の病態的特徴は、図3に示す病態のごとく機械的肺血管床閉塞による肺血管床の減少と低酸素に加え、神経液性因子による肺血管攣縮の結果生じる肺血管抵抗の増加である。その結果、肺高血圧症ならびに右心負荷増大・右心不全を来し(図4)、そのような症例は予後不良である。本疾患の病態を理解すると、重症例では、肺高血圧症、右室圧および右房圧の上昇、心拍出量の低下(右心不全)、体血圧の低下を引き起こし、ショック状態を呈することがわかり、治療ターゲットとしては、血栓溶解療法に加え、陽性変力作用を有する強心薬の使用により右心拍出量を増加させることにより、循環不全の改善を期待することになる。多くの臨床研究で、右室拡大および右心機能障害の合併例では予後不良であることが示されており²⁾、臨床現場では、心肺停止で発症したような症例や、酸素療法や薬物療法にても低酸素血症や低血圧が進行し呼吸循環不全を安定化できない例などの内科的治療の限界症例では、積極的に経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support; PCPS)を用いて加療を行っている。

5

肺梗塞の病態

肺梗塞は病理学的には出血性梗塞であり、急性PEの約10～15%に合併すると言われている。肺組織はほかの組織と異なり3つの酸素供給路(肺動脈、気道、気管支動脈)を有すること、さらに閉塞した肺動脈の末梢へは肺静脈から逆行性に血流を受け得ることより、肺動脈の血栓閉塞のみでは必ずしも組織壊死には陥らないことが知られており、肺梗塞は中枢肺動脈の閉塞より、むしろ末梢肺動脈の閉塞で生じやすいことが示されている²⁾。すなわち、気管支細動脈と肺細動脈の末梢側に交通チャネルが存在し、肺細動脈レベルで血流が途絶えると気管支動脈血流が肺毛細血管へ流入するが、末梢肺動脈での閉塞では狭い範囲に高圧の側副血流が流入するため毛細血管圧が上昇し、容易に肺実質への出血が起こりやすいためとされている¹²⁾。

なお、左心不全で肺胞血液のクリアランスが遅延すれば、より肺梗塞を生じやすいと報告されている¹³⁾。

肺梗塞症では炎症を伴うため、胸膜性胸痛、発熱、血痰などの症状が出現し、胸部 X 線上、肺梗塞は肺炎と誤診されることがあるので要注意である。

6 奇異性塞栓の病態

卵円孔が開存している場合では、急性 PE において右房圧が上昇し、右→左シャントが生じ、奇異性塞栓が生じることがある。したがって、急性 PE において、卵円孔開存は予後増悪因子とされている¹⁴⁾。

おわりに

VTE は、症状、理学所見、一般検査で本症に特異的なものがなく、これらの非特異的所見から本症を疑う臨床的センスが要求されるため、いまだに診断が困難な疾患の一つであり、その予後は良好とは言えない。その診断・治療のためには、病態を理解したうえで、基本的な問診や身体所見による判断、必要な治療の選択が最も重要課題であることはいつの時代も変わらない。

● References

- 1) Jick H, Derby LE, Myers MW, et al : Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 348 : 981-983, 1996
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008 年度合同研究班報告). 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2009 年改訂版)(JCS 2009). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf
- 3) Ohgi S, Ito K, Tanaka K, et al : Echogenic types of venous thrombi in the common femoral vein by ultrasonic B-mode imaging. *Vascular Surgery* 25 : 253-258, 1991
- 4) Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M, et al : Exploration of pulmonary embolic sources in the lower limbs by ultrasonography. (Nakano T, Goldhaber SZ eds) In : *Pulmonary Embolism*, Springer-Verlag, Tokyo, 1999, pp57-66
- 5) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008-2009 年度合同研究班報告). 循環器領域における性差医療に関するガイドライン(JCS 2010). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010tei.h.pdf>
- 6) Sugimura K, Sakuma M, Shirato K : Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan : results from an overview of mailed questionnaires and a matched case-control study. *Circ J* 70 : 542-547, 2006
- 7) Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al : Echocardiography Doppler in pulmonary embolism : right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 134 : 479-487, 1997
- 8) Fukumoto Y, Shimokawa H : Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J* 75 : 1801-1810, 2011
- 9) Sekioka K, Tanaka T, Hayashi T, et al : Right ventricular function under acute cor pulmonale. *Jpn Circ J* 53 : 1269-1277, 1989
- 10) Sharma GV, Sasahara AA : Regional and transmural myocardial blood flow studies in experimental pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 17 : 191-198, 1974
- 11) Visner MC, Arentzen CE, O'Connor MJ, et al : Alterations in left ventricular three-dimensional dynamic geometry and systolic function during acute right ventricular hypertension in the conscious dog. *Circulation* 67 : 353-365, 1983

- 12) Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS 3rd, et al : Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. N Engl J Med 296 : 1431-1435, 1977
- 13) Schraufnager DE, Tsao MS, Yao YT, Wang NS : Factors associated with pulmonary infarction : a discriminant analysis study. Am J Clin Pathol 84 : 15-18, 1985
- 14) Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al : Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 97 : 1946-1951, 1998



Prevalence and Clinical Implication of Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure

– Report From MetS-CHF Study –

Yutaka Miura, MD, PhD; Yoshihiro Fukumoto, MD, PhD; Nobuyuki Shiba, MD, PhD;
Toshiro Miura, MD, PhD; Kazunori Shimada, MD; Yoshitaka Iwama, MD;
Atsutoshi Takagi, MD; Hidenori Matsusaka, MD, PhD; Takaki Tsutsumi, MD, PhD;
Akira Yamada, MD, PhD; Shintaro Kinugawa, MD, PhD; Masanori Asakura, MD, PhD;
Shuichi Okamatsu, MD, PhD; Hiroyuki Tsutsui, MD, PhD; Hiroyuki Daida, MD;
Masunori Matsuzaki, MD, PhD; Hitonobu Tomoike, MD, PhD; Hiroaki Shimokawa, MD, PhD

Background: Metabolic syndrome (MetS) is a pathological condition with a clustering of metabolic components and is a well-known risk and prognostic factor for ischemic heart disease (IHD). However, the prevalence and clinical significance of MetS remain to be fully elucidated in chronic heart failure (CHF), an important clinical syndrome caused by various cardiac abnormalities.

Methods and Results: The present nationwide, large-scale clinical study enrolled 3,603 patients with stage C/D CHF from 6 institutes in Japan. First, the prevalence of MetS in CHF patients was demonstrated to be 45% in males and 19% in females, which is more than double compared with the general population in Japan. The CHF patients with MetS were characterized by younger age, higher prevalence of current smoking and drinking, IHD, and hypertensive heart disease, whereas the prevalence of HF with preserved ejection fraction and MetS was higher in elderly female patients. Next, the contribution of the metabolic components (waist circumference, hypertension, glucose intolerance/diabetes mellitus and dyslipidemia) was found to be comparable between the ischemic and the non-ischemic CHF patients.

Conclusions: The prevalence of MetS in CHF patients is more than double compared with the general population in Japan and suggest that the metabolic components may have a substantial effect on the development of both ischemic and non-ischemic CHF. (*Circ J* 2010; **74**: 2612–2621)

Key Words: Chronic heart failure; Metabolic syndrome; Obesity; Sex

Over the past decades, the prevalence of obesity, lifestyle diseases (eg, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, and metabolic syndrome (MetS)) and resultant cardiovascular disease has been rapidly increasing in Japan because of the westernization of lifestyle.¹ MetS is a pathological condition with clustering of metabolic components, including dysglycemia, elevated blood pressure, elevated triglyceride levels, low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels and obesity.² It has been repeatedly demonstrated that MetS is substantially involved in the

increased risk of atherosclerotic diseases with resultant poor prognosis after acute coronary syndrome.^{3–9} Although recent studies have reported the relationship between MetS and congestive heart failure,^{10,11} the prevalence and clinical significance of MetS in chronic heart failure (CHF) remain to be fully elucidated. CHF is a complex clinical syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorders, including coronary artery disease, hypertensive heart disease, myocardial disease and valvular heart disease.¹² CHF is a clinical syndrome in which not only heart failure with

Received July 13, 2010; revised manuscript received August 2, 2010; accepted August 6, 2010; released online October 9, 2010 Time for primary review: 2 days

Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai (Y.M., Y.F., N.S., H.S.); Division of Cardiology, Department of Medicine and Clinical Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube (T.M., M.M.); Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo (K.S., Y.I., A.T., H.D.); Division of Cardiovascular Medicine, Aso-Iizuka Hospital, Iizuka (H.M., T.T., A.Y., S.O.); Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo (S.K., H. Tsutsui); and Cardiovascular Division of Internal Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita (M.A., H. Tomoike), Japan

The Guest Editor for this article was Hiroshi Ito, MD.

Mailing address: Hiroaki Shimokawa, MD, PhD, Professor and Chairman, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan. E-mail: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-10-0677

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

preserved ejection fraction (HFPEF), but also heart failure with reduced ejection fraction (HFREF), is substantially involved.^{13,14} Indeed, HFPEF and HFREF respectively account for approximately half of the CHF patients.^{15,16}

Editorial p 2550

We have been conducting a nationwide clinical study supported by the Japanese government on the current status of CHF in Japan with special reference to MetS (MetS-CHF Study). This is the first report of our study, which addresses the prevalence and clinical significance of MetS in Japanese

patients with CHF.

Methods

The ethical committees of each institute approved the study protocol and all patients provided written informed consent.

Study Population

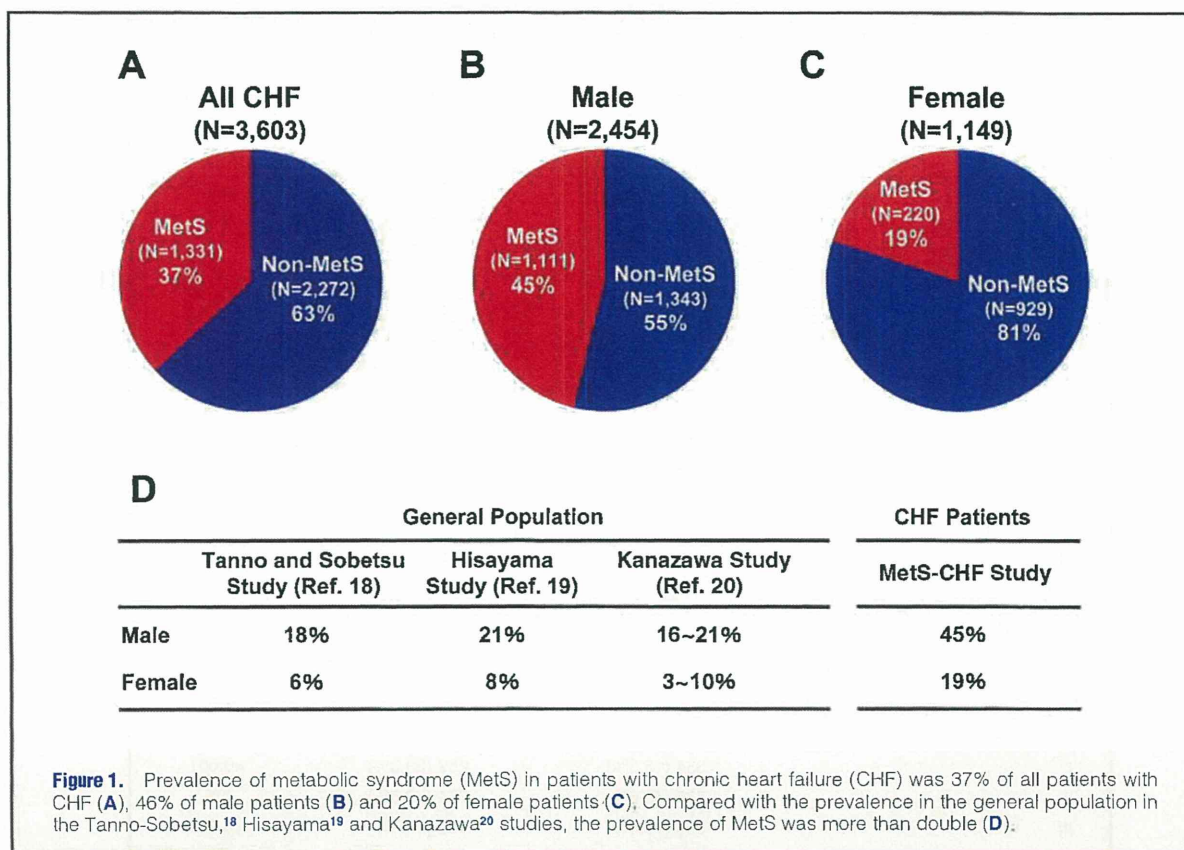
Between September 2006 and December 2008 we enrolled 3,603 CHF patients in stages C/D according to the ACC/AHA Guidelines¹² from 6 institutes in Japan. For each patient, we prospectively collected from the participating hospitals

Table 1. Baseline Characteristics of Patients With Symptomatic CHF

	Male (n=2,454)	Female (n=1,149)	P value
Age (years)	67.9±0.2	71.1±0.4	<0.001
Cigarette smoking, n (%)			
Never	811 (48.9%)	856 (79.8%)	<0.001
Former	343 (20.7%)	153 (14.2%)	NS
Current	505 (30.4%)	64 (6.0%)	<0.001
Alcohol intake, n (%)			
Never	722 (30.7%)	760 (80.9%)	<0.001
Former	220 (11.2%)	35 (3.7%)	<0.001
Current	1,027 (52.1%)	144 (15.3%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.1±0.1	22.1±0.2	<0.001
Waist circumference (cm)	86.7±0.2	81.9±0.4	<0.001
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	125.7±0.4	126.3±0.6	NS
Diastolic	72.2±0.3	70.7±0.4	<0.001
Heart rate (beats/min)	71.8±0.3	74.7±0.4	<0.001
NYHA class			
I	490 (20.0%)	133 (11.6%)	<0.001
II	1,683 (68.9%)	814 (70.9%)	NS
III	246 (10.1%)	187 (16.3%)	<0.001
IV	24 (1.0%)	14 (1.2%)	NS
Stage C/D	2,381 (97.4%)/63 (2.6%)	1,113 (97.0%)/35 (3.0%)	NS
LVEF (%)	54.4±0.3	59.5±0.5	<0.001
HFREF (EF <50%)	797 (36.2%)	269 (25.7%)	<0.001
HFPEF (EF ≥50%)	1,402 (63.8%)	777 (74.3%)	<0.001
SAS	5.7±0.04	4.6±0.06	<0.001
HT	1,876 (76.4%)	864 (75.2%)	NS
DM or fasting glucose ≥110 mg/dl	1,253 (51.1%)	526 (45.8%)	<0.01
Dyslipidemia	1,754 (71.7%)	816 (71.0%)	NS
IHD	1,264 (51.5%)	352 (30.6%)	<0.001
HHD	230 (9.4%)	126 (11.0%)	NS
CM	508 (20.7%)	216 (18.8%)	NS
VHD	494 (20.1%)	428 (37.2%)	<0.001
CHD	29 (1.2%)	32 (2.8%)	<0.001
Medications			
ACEI/ARB	1,793 (73.1%)	765 (66.6%)	<0.001
β-blocker	1,237 (50.4%)	507 (44.1%)	<0.001
Statin	876 (35.7%)	381 (33.2%)	NS

Values are mean±SEM.

CHF, chronic heart failure; BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; HFREF, heart failure with reduced ejection fraction; EF, ejection fraction; HFPEF, heart failure with preserved ejection fraction; SAS, specific activity scale; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; IHD, ischemic heart disease; HHD, hypertensive heart disease; CM, cardiomyopathy; VHD, valvular heart disease; CHD, congenital heart disease; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker.



the baseline demographic data, including age, sex, height, weight, waist circumference, coronary risk factors (blood pressure, lipid profile, fasting plasma glucose, smoking status), medications, comorbidities (previous myocardial infarction or stroke, dialysis, and atrial fibrillation) by use of a web data collection system (Tohoku Fujitsu, Sendai, Japan).

Definition of MetS

According to the new definition by the Japanese Committee for the Diagnostic Criteria of MetS in April 2005, we defined MetS as the presence of 2 or more abnormalities in addition to waist circumference (≥ 85 cm in males and ≥ 90 cm in females). Other abnormalities examined were dyslipidemia, hypertension, and glucose intolerance/diabetes mellitus. Dyslipidemia was defined as use of lipid-lowering drugs and/or elevated lipid levels (plasma triglycerides ≥ 150 mg/dl or HDL < 40 mg/dl in men or 50 mg/dl in women). Glucose intolerance/diabetes mellitus was defined as use of antidiabetic drugs and/or fasting glucose ≥ 110 mg/dl. Hypertension was defined as use of antihypertensive drugs and/or systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg.

Definition of CHF

In the present study, we included patients with stages C/D CHF defined by the ACC/AHA 2005 Guidelines (ie, they had developed symptoms of HF, at least NYHA class II).¹² According to the ESC 2007 Guideline, we further divided them into 2 groups: HFPEF (LV ejection fraction (EF) $\geq 50\%$, $n=2,179$) and HFREF (LVEF $< 50\%$, $n=1,066$).¹⁷

Data Collection

Baseline demographic data (age, sex, height, body weight, and waist), CHF stage, medications, including angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin-receptor blockers (ARB), β -blockers, and statins, risk factors (hypertension, glucose intolerance/diabetes mellitus and dyslipidemia), blood pressure, pulse rate, blood data (lipid profile and glucose), and comorbidities (ischemic heart disease (IHD), hypertensive heart disease, cardiomyopathy, valvular heart disease, and congenital heart disease) were collected from the medical records. LVEF was measured by echocardiography.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean $\pm$ SEM. Comparisons between 2 groups were conducted with unpaired t-test for continuous variables and chi-test for categorical variables. Statistical analyses were performed using Prism 4 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

Characteristics of CHF Patients

Among the 3,603 consecutive patients with stage C/D CHF, there were 2,454 men (68%, 68 ± 0.2 years) and 1,149 women (32%, 71 ± 0.4 years) (Table 1). In total, 1,331 patients had MetS (37%) and 2,272 did not (63%) (Figure 1A, Table 2). Of the 2,454 male patients with CHF, 1,111 had MetS (45%) and 1,343 did not (55%) (Figure 1B, Table 3), and of the

Table 2. Comparison of Non-MetS and MetS Patients With Symptomatic CHF

	Non-MetS (n=2,272)	Total MetS (n=1,331)	P value
Sex, n (%)			
Male	1,343 (59.1%)	1,111 (83.5%)	<0.001
Female	929 (40.9%)	220 (16.5%)	<0.001
Age (years)	69.7±0.3	67.6±0.3	<0.001
Cigarette smoking, n (%)			
Never	1,129 (63.6%)	538 (56.2%)	<0.001
Former	323 (18.2%)	173 (18.1%)	NS
Current	323 (18.2%)	246 (25.7%)	<0.001
Alcohol intake, n (%)			
Never	1,008 (55.7%)	474 (43.2%)	<0.001
Former	162 (9.0%)	93 (8.5%)	NS
Current	640 (35.3%)	531 (48.3%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	21.2±0.1	25.5±0.2	<0.001
Waist circumference (cm)			
Male	81.2±0.2	92.8±0.2	<0.001
Female	77.9±0.3	97.1±0.5	<0.001
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	123.6±0.4	129.8±0.5	<0.001
Diastolic	70.3±0.3	74.2±0.3	<0.001
Heart rate (beats/min)	72.8±0.3	72.6±0.4	NS
NYHA class			
I	354 (15.6%)	269 (20.3%)	<0.001
II	1,576 (69.6%)	921 (69.5%)	NS
III	303 (13.4%)	130 (9.8%)	<0.001
IV	32 (1.4%)	6 (0.4%)	<0.001
Stage C/D	2,193 (96.7%)/75 (3.3%)	1,301 (98.3%)/23 (1.7%)	<0.01
LVEF (%)	55.7±0.4	56.7±0.4	NS
HFREF (EF<50%)	700 (34.0%)	366 (30.8%)	NS
HFPEF (EF≥50%)	1,357 (66.0%)	822 (69.2%)	NS
SAS	5.2±0.05	5.6±0.06	<0.001
HT	1,525 (67.1%)	1,215 (91.3%)	<0.001
DM or fasting glucose≥110mg/dl	890 (39.2%)	889 (66.8%)	<0.001
Dyslipidemia	1,402 (61.7%)	1,168 (87.8%)	<0.001
IHD	882 (38.8%)	734 (55.1%)	<0.001
HHD	192 (8.5%)	164 (12.3%)	<0.001
CM	477 (21.0%)	247 (18.6%)	NS
VHD	714 (31.4%)	208 (15.6%)	<0.001
CHD	49 (2.2%)	12 (0.9%)	<0.01
Medications			
ACEI/ARB	1,534 (67.5%)	1,024 (76.9%)	<0.001
β -blocker	1,058 (46.6%)	686 (51.5%)	<0.01
Statin	638 (28.1%)	619 (46.6%)	<0.001

Values are mean±SEM.

MetS, metabolic syndrome. Other abbreviations see in Table 1.

1,149 female patients with CHF, 220 had MetS (19%) and 929 did not (81%) (**Figure 1C, Table 3**). The prevalence of MetS in the general Japanese population has been previously reported as approximately 20% in men and approximately 10% in women in the Tanno-Sobetsu Study, the Hisayama Study (males 58±11 years, females 59±11 years), and the Kanazawa Study (males 68±8 years, females 66±9 years),^{7,18–20}

so our results show a prevalence of MetS in Japanese CHF patients as more than double that of the general population (**Figure 1D**).

As shown in **Table 1**, the present stage C/D CHF patients were characterized by a higher prevalence of hypertension and dyslipidemia, followed by glucose intolerance/diabetes mellitus, in both sexes. Furthermore, the male CHF patients

Table 3. Comparison of Non-MetS and MetS Patients With Symptomatic CHF

	Male			Female		
	Non-MetS (n=1,343)	MetS (n=1,111)	P value	Non-MetS (n=929)	MetS (n=220)	P value
Age (years)	68.9±0.3	66.6±0.3	<0.001	70.8±0.4	72.6±0.7	<0.05
Cigarette smoking, n (%)						
Never	441 (48.6%)	370 (49.3%)	NS	688 (79.4%)	168 (81.6%)	NS
Former	195 (21.4%)	148 (19.7%)	NS	128 (14.8%)	25 (12.1%)	NS
Current	272 (30.0%)	233 (31.0%)	NS	51 (5.8%)	13 (6.3%)	NS
Alcohol intake, n (%)						
Never	402 (37.9%)	320 (35.3%)	NS	606 (81.0%)	154 (80.6%)	NS
Former	131 (12.3%)	89 (9.8%)	NS	31 (4.2%)	4 (2.1%)	NS
Current	529 (49.8%)	498 (54.9%)	NS	111 (14.8%)	33 (17.3%)	NS
BMI (kg/m ²)	21.3±0.2	25.3±0.2	<0.001	21.1±0.2	26.5±0.5	<0.001
Blood pressure (mmHg)						
Systolic	122.6±0.6	129.4±0.5	<0.001	125.1±0.7	131.6±1.4	<0.001
Diastolic	70.2±0.3	74.6±0.4	<0.001	70.4±0.04	72.2±0.9	NS
Heart rate (beats/min)	71.5±0.4	72.2±0.4	NS	74.7±0.6	74.7±1.0	NS
NYHA class						
I	240 (18.0%)	250 (22.6%)	<0.01	114 (12.3%)	19 (8.6%)	NS
II	929 (69.5%)	754 (68.2%)	NS	647 (69.7%)	167 (75.9%)	NS
III	149 (11.1%)	97 (8.8%)	NS	154 (16.6%)	33 (15.0%)	NS
IV	19 (1.4%)	5 (0.4%)	<0.001	13 (1.4%)	1 (0.5%)	NS
Stage C/D	1,296 (96.7%)/ 44 (3.7%)	1,085 (98.3%)/ 19 (1.7%)	<0.05	897 (96.7%)/ 31 (3.3%)	216 (98.2%)/ 4 (1.8%)	NS
LVEF (%)	53.3±0.5	55.8±0.5	<0.001	59±0.5	61.4±1.0	NS
HFREF (EF<50%)	468 (38.7%)	329 (33.2%)	<0.01	232 (27.3%)	37 (18.8%)	<0.05
HFPEF (EF≥50%)	740 (61.3%)	662 (66.8%)	<0.01	617 (72.7%)	160 (81.2%)	<0.05
SAS	5.6±0.06	5.8±0.06	<0.05	4.6±0.07	4.5±0.1	<0.001
HT	870 (64.8%)	1,006 (90.5%)	<0.001	655 (70.5%)	209 (95.0%)	<0.001
DM or fasting glucose≥110 mg/dl	506 (37.7%)	747 (67.2%)	<0.001	384 (41.3%)	142 (64.5%)	<0.001
Dyslipidemia	787 (58.6%)	967 (87.0%)	<0.001	615 (66.2%)	201 (87.3%)	<0.001
IHD	632 (47.1%)	632 (56.9%)	<0.001	250 (27.0%)	102 (46.4%)	<0.001
HH	104 (7.7%)	126 (11.3%)	<0.01	88 (9.5%)	38 (17.3%)	0.001
CM	294 (21.9%)	214 (19.3%)	NS	183 (19.8%)	33 (15.0%)	NS
VHD	332 (24.7%)	162 (14.6%)	<0.001	382 (41.3%)	46 (20.9%)	<0.001
CHD	19 (1.4%)	10 (0.9%)	NS	30 (3.2%)	2 (1%)	NS
Medications						
ACEI/ARB	935 (69.6%)	858 (77.2%)	<0.001	599 (64.5%)	166 (75.5%)	<0.01
β-blocker	666 (49.6%)	571 (51.4%)	NS	392 (42.2%)	115 (52.3%)	<0.01
Statin	364 (27.1%)	512 (46.1%)	<0.001	274 (29.5%)	107 (48.6%)	<0.001

Values are mean±SEM.

Abbreviations see in Tables 1,2.

were characterized by higher prevalence of larger body mass index, glucose intolerance/diabetes mellitus, and IHD, whereas the female patients were in a higher NYHA class, had lower exercise tolerance, and higher prevalence of both preserved LVEF and valvular heart disease.

MetS in CHF

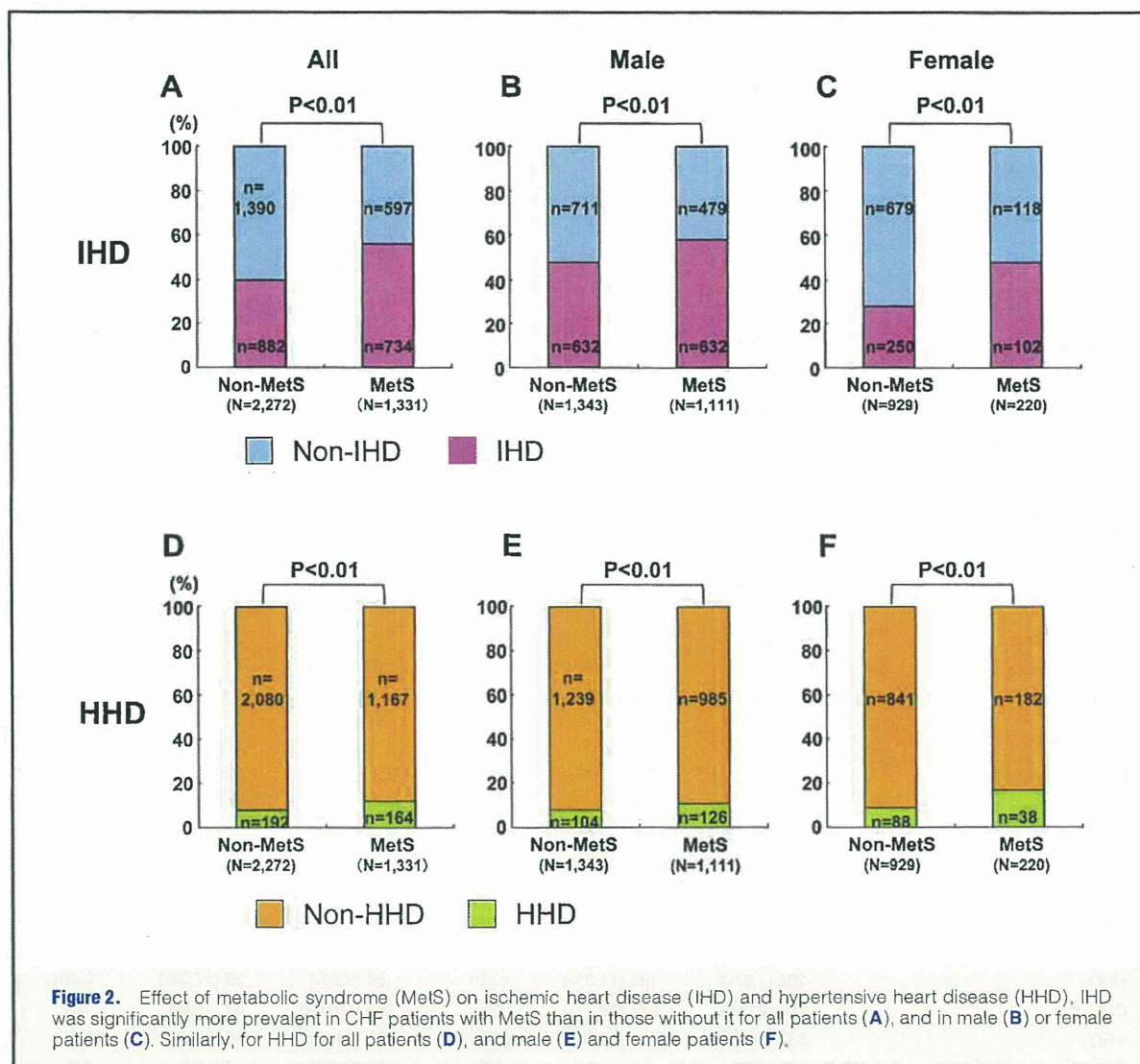
In both male and female patients with CHF, those with MetS were characterized by younger age, higher prevalence of current smoking and drinking, IHD, and hypertensive heart disease, lower NYHA class, better exercise tolerance, and more likelihood of taking medications such as ACEI/ARB,

β-blockers or statins (Tables 2,3, Figure 2). The prevalence of HFPEF was significantly higher in the MetS group compared with the non-MetS group (Table 3, Figure 3).

When compared with the patients with HFREF, those with HFPEF were characterized by higher prevalence of elderly and female patients, obesity, hypertensive and valvular heart disease, and less likelihood of taking medications such as ACEI/ARB, β-blockers or statins (Table 4).

Metabolic Components in CHF

In the present study, the contribution of single or combined metabolic components was observed in both the ischemic



and non-ischemic CHF patients (Figure 4A). Although the prevalence of ischemic CHF was significantly higher in most of the subgroups with more than 3 metabolic components, the contribution of other single or combined metabolic components was either comparable between the 2 groups or stronger in the non-ischemic CHF group (Figure 4A). Although the prevalence of combined metabolic components varied, these components were comparably associated with both HFPEF and HFREF (Figure 4B).

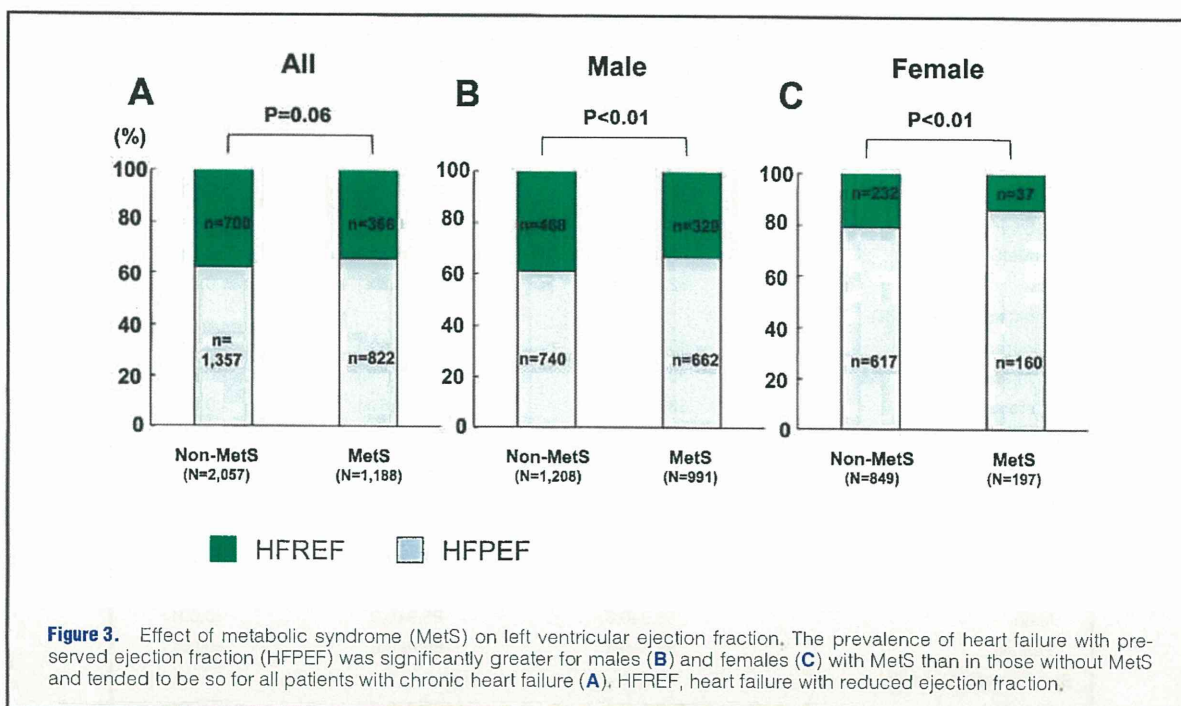
Discussion

The novel findings of the present study are that (a) the prevalence of MetS in CHF was more than double that of the general Japanese population, (b) MetS was associated with ischemic or hypertensive heart disease-related heart failure, (c) HFPEF was characterized by a higher prevalence of elderly and female patients with MetS, and (d) the prevalence of the metabolic components was comparable between

the ischemic and non-ischemic CHF patients. To the best of our knowledge, this is the first study to provide evidence for a relationship between MetS and CHF.

Prevalence of MetS in CHF

It has been reported that the prevalence of MetS in the general Japanese population is 10–20% in men and 2–8% in women, as defined by the current Japanese criteria.^{7,18,19} In contrast, the present study demonstrated a prevalence of MetS (45% in men and 19% in women) that is more than 2-fold that of the general population, suggesting that the presence of MetS is an important therapeutic target of CHF treatment. It is conceivable that the increased prevalence of MetS in CHF patients is both the cause and the result of CHF, as activation of both the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system causes the metabolic components.²¹ In order to address this important issue, we are now performing a cohort study in which we follow-up MetS patients without CHF to examine the development of CHF in them.



Role of MetS in Ischemic and Hypertensive Heart Disease

MetS has been identified as a risk and prognostic factor for IHD and stroke.^{8,22,23} In the present study, MetS was highly associated with IHD in both male and female patients with CHF. Thus, the prevention of IHD is extremely important for preventing the development of CHF, both by life-style modification and the use of anti-atherosclerotic drugs in order to achieve stabilization and regression of systemic atherosclerosis. Furthermore, because hypertension is associated with obesity,²⁴ it is also important to treat obesity for blood pressure control in order to prevent the development of hypertensive heart disease.

Comparison of HFPEF and HFREF

It has been demonstrated that heart failure can also occur in patients with preserved LVEF, which is often observed in hypertensive heart disease mainly caused by LV diastolic dysfunction.¹⁴ It is now widely accepted that HFPEF is a major cardiovascular disorder with poor prognosis, accounting for approximately 50% of patients with heart failure symptoms,^{15,16} and our study demonstrated that 67% of CHF patients had HFPEF (Table 4). The present results also indicate the different clinical characteristics of HFPEF and HFREF patients, and the former were characterized by a higher prevalence of elderly and female patients, obesity, and hypertensive and valvular heart disease. Although it has been previously demonstrated that the major determinants of diastolic dysfunction are enhanced myocardial stiffness and impaired relaxation capacity,²⁵ further studies are needed to clarify the association between these clinical factors and LV dysfunction.

Metabolic Components in Ischemic and Non-Ischemic CHF

In the present study, among the metabolic components in the CHF patients, the prevalence of both hypertension and dys-

lipidemia was higher, followed by glucose intolerance/diabetes mellitus, probably because of environmental and genetic factors. In order to prevent the development of CHF, all components of MetS should be controlled (ie, blood pressure by anti-hypertensive drugs, lipid-lowering by HMG-CoA reductase inhibitors, and glucose control by diet therapy, exercise and antidiabetic drugs), which is known to ameliorate vascular function and stabilize atheroma.²⁶⁻³³ In contrast, smoking and alcohol intake may not be highly related to the development of CHF compared with hypertension or dyslipidemia, so smoking cessation and moderate alcohol intake are recommended in the early stage of CHF.⁹

In the present study, MetS was related to the development of HFPEF (LVEF $\geq$ 50%) in both male and female patients with CHF. Although the precise mechanisms are unknown, coronary microvascular dysfunction with preserved systolic function might be linked to this phenomenon.^{34,35}

The present study also demonstrated that there are single or combined metabolic components in both non-ischemic CHF and ischemic CHF patients, a consistent finding with a previous report regarding the lipid levels and heart failure incidence in Caucasians.³⁶ Therefore, these metabolic components should be regarded as important therapeutic targets for CHF caused by both ischemic and non-IHD.

Study Limitations

First, although we were able to collect the data for a relatively large number of CHF patients, their prognoses need to be elucidated. As we are currently performing a follow-up study for them, we will report the results separately in the future. Second, we used the 2005 definition of the Japanese Committee for the Diagnostic Criteria of MetS, so we were unable to compare the present data with that of non-Japanese studies. We plan to use other diagnostic criteria, such as the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment

Table 4. Comparison of HFPEF and HFREF Patients With Symptomatic CHF

	Total		P value
	HFPEF (n=2,179)	HFREF (n=1,066)	
Sex, n (%)			
Male	1,402 (64.3%)	797 (74.8%)	<0.001
Female	777 (35.7%)	269 (25.2%)	<0.001
Age (years)	69.6±0.3	67.7±0.4	<0.001
Non-MetS	1,357 (62.3%)	700 (65.7%)	0.06
MetS	822 (37.7%)	366 (34.3%)	0.06
Cigarette smoking, n (%)			
Never	453 (41.2%)	470 (60.4%)	<0.01
Former	307 (27.9%)	133 (17.1%)	<0.01
Current	339 (30.8%)	175 (22.5%)	<0.01
Alcohol intake, n (%)			
Never	925 (52.2%)	435 (49.7%)	<0.001
Former	149 (8.4%)	85 (9.7%)	<0.001
Current	699 (39.4%)	356 (40.6%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.1±0.1	22.4±0.2	<0.01
Waist circumference (cm)			
Male	86.9±0.3	85.9±0.3	<0.001
Female	82.1±0.4	80.9±0.8	<0.001
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	128.1±0.4	120.7±0.6	<0.001
Diastolic	72.2±0.3	70.5±0.4	<0.001
Heart rate (beats/min)	72.3±0.3	73.8±0.5	<0.05
NYHA class			
I	429 (19.7%)	134 (12.6%)	<0.001
II	1,510 (69.5%)	743 (69.9%)	NS
III	215 (9.9%)	173 (16.3%)	<0.001
IV	19 (0.9%)	13 (1.2%)	NS
Stage C/D	2,125 (97.7%)/49 (2.3%)	1,027 (96.5%)/37 (3.5%)	<0.05
LVEF (%)	65.3±0.2	37.2±0.3	<0.001
SAS	5.4±0.05	5.0±0.06	<0.001
HT	1,725 (53.2%)	729 (68.4%)	<0.001
DM or fasting glucose ≥110mg/dl	1,042 (47.8%)	554 (52.0%)	<0.05
Dyslipidemia	1,499 (68.8%)	802 (75.2%)	<0.001
IHD	894 (41.0%)	501 (47.0%)	<0.001
HHD	258 (11.8%)	73 (6.8%)	<0.001
CM	319 (14.6%)	365 (34.2%)	<0.001
VHD	695 (31.9%)	169 (15.9%)	<0.001
CHD	48 (2.2%)	6 (0.6%)	<0.01
Medications			
ACEI/ARB	1,483 (68.1%)	835 (78.3%)	<0.001
β -blocker	880 (40.9%)	711 (66.7%)	<0.001
Statin	702 (32.2%)	403 (37.8%)	<0.01

Values are mean ± SEM.

Abbreviations see in Tables 1, 2.

Panel III (NCEP/ATPIII),³⁷ American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI),³⁸ and International Diabetes Federation (IDF),³⁹ in future analyses. Third, although MetS is the association and clustering of metabolic components, we were unable to exclude CHF patients complicated by severe hypertension, severe dyslipidemia, or severe diabetes mellitus. This issue also

remains to be examined in future studies. Last, the present study lacks an appropriate control group in the same population, which why we used the data from the Kanazawa Study of the Japanese general population in 2007 that demonstrated a prevalence of MetS of 16–21% in 50- to 80-year-old males and in females, prevalence of 3% in the 50s, 5% in the 60s, 8% in the 70s, and 10% in the 80s.²⁰

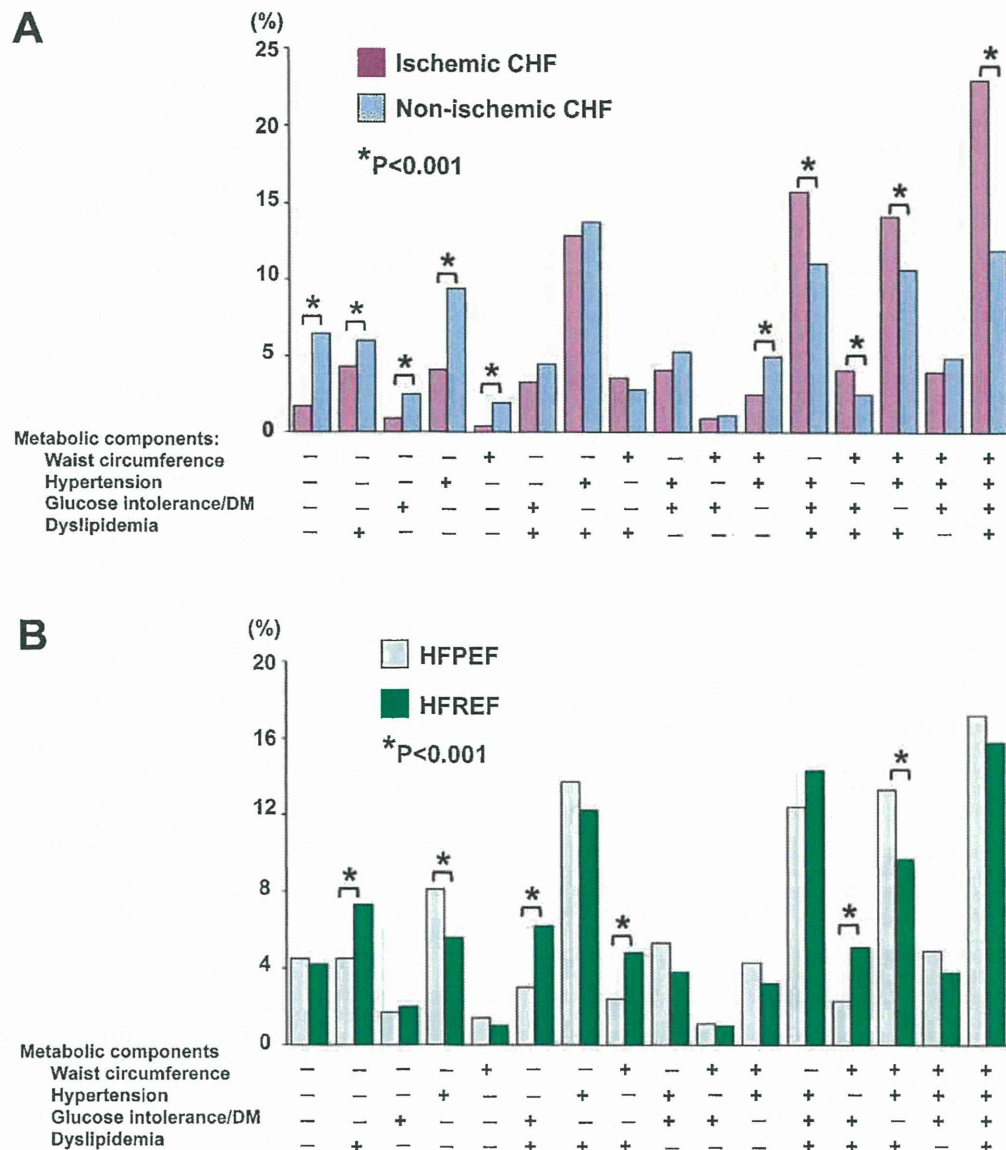


Figure 4. Accumulation of metabolic components in patients with chronic heart failure (CHF). **(A)** When the number of metabolic components was greater than 3, their contribution to ischemic heart failure was greater, whereas the contribution of other single or combined metabolic components was comparable between the 2 groups or stronger in the non-ischemic heart failure group. **(B)** Although the prevalence of combined metabolic components varied, the components were equally associated with both heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) and heart failure with reduced ejection fraction (HFREF). DM, diabetes mellitus.

Conclusion

We found that the prevalence of MetS in CHF patients was more than double compared with the general population in Japan, with a greater involvement of ischemic or hypertensive heart disease and a higher prevalence in elderly and female patients. Because the metabolic components might have a substantial effect on the development of both ischemic and non-ischemic CHF, MetS should be regarded as a

new therapeutic target for this disorder.

Acknowledgments

This work was supported by the grants-in-aid from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, Tokyo, Japan (No. 08005713). We thank Tohoku Heart Failure Association for their contribution and S. Osaki for excellent technical assistance.

Disclosures

None.

References

- Matsushita Y, Takahashi Y, Mizoue T, Inoue M, Noda M, Tsugane S. Overweight and obesity trends among Japanese adults: A 10-year follow-up of the JPHC Study. *Int J Obes (Lond)* 2008; **32**: 1861–1867.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; **120**: 1640–1645.
- Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama study. *Stroke* 2007; **38**: 2063–2069.
- Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, et al. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: The Suita study. *Hypertens Res* 2008; **31**: 2027–2035.
- Kato M, Dote K, Sasaki S, Ueda K, Matsuda O, Nakano Y, et al. Coronary plaque vulnerability in metabolic syndrome: Assessment of carotid artery morphology in acute coronary syndrome. *Circ J* 2007; **71**: 1229–1233.
- Kajimoto K, Kasai T, Miyauchi K, Hirose H, Yanagisawa N, Yamamoto T, et al. Metabolic syndrome predicts 10-year mortality in non-diabetic patients following coronary artery bypass surgery. *Circ J* 2008; **72**: 1481–1486.
- Niwa Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Association Between Stroke and Metabolic Syndrome in a Japanese Population: Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol* 2010; **20**: 62–69.
- Dohi T, Miyauchi K, Kasai T, Kajimoto K, Kubota N, Tamura H, et al. Impact of metabolic syndrome on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2009; **73**: 1454–1458.
- Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A. Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease: Comparison of relative contribution in urban Japanese population: The Suita study. *Circ J* 2009; **73**: 2258–2263.
- Suzuki T, Katz R, Jenny NS, Zakai NA, LeWinter MM, Barzilay JI, et al. Metabolic syndrome, inflammation, and incident heart failure in the elderly: The cardiovascular health study. *Circ Heart Fail* 2008; **1**: 242–248.
- Tamariz L, Hassan B, Palacio A, Arcement L, Horswell R, Hebert K. Metabolic syndrome increases mortality in heart failure. *Clin Cardiol* 2009; **32**: 327–331.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; **119**: e391–e479.
- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002; **288**: 2144–2150.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; **289**: 194–202.
- Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Eastaugh J, Follath F, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): An international survey. *Lancet* 2002; **360**: 1631–1639.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; **355**: 260–269.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; **28**: 2539–2550.
- Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Furugen M, et al. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res* 2008; **31**: 1385–1390.
- Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Fukuhara M, et al. The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis* 2010; **210**: 249–255.
- Kobayashi J, Nishimura K, Matoba M, Maekawa N, Mabuchi H. Generation and gender differences in the components contributing to the diagnosis of the metabolic syndrome according to the Japanese criteria. *Circ J* 2007; **71**: 1734–1737.
- Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: An integrated view in humans. *J Hypertens* 2008; **26**: 831–843.
- Hoshino A, Nakamura T, Enomoto S, Kawahito H, Kurata H, Nakahara Y, et al. Prevalence of coronary artery disease in Japanese patients with cerebral infarction: Impact of metabolic syndrome and intracranial large artery atherosclerosis. *Circ J* 2008; **72**: 404–408.
- Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Suda O, Morishita T, Shibata K, et al. Spontaneous myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation* 2008; **117**: 2211–2223.
- Baba R, Koketsu M, Nagashima M, Inasaka H, Yoshinaga M, Yokota M. Adolescent obesity adversely affects blood pressure and resting heart rate. *Circ J* 2007; **71**: 722–726.
- Yamamoto K, Redfield MM, Nishimura RA. Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart* 1996; **75**: 27–35.
- Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, Hill CC, Enomoto M, Hirouchi Y, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001; **103**: 993–999.
- Waseda K, Ozaki Y, Takashima H, Ako J, Yasukawa T, Ismail TF, et al. Impact of angiotensin II receptor blockers on the progression and regression of coronary atherosclerosis: An intravascular ultrasound study. *Circ J* 2006; **70**: 1111–1115.
- Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Shinozaki T, et al. Diabetes mellitus accelerates left ventricular diastolic dysfunction through activation of the renin-angiotensin system in hypertensive rats. *Hypertens Res* 2009; **32**: 472–480.
- Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; **196**: 193–222.
- Komatsu H, Yamada S, Iwano H, Okada M, Onozuka H, Mikami T, et al. Angiotensin II receptor blocker, valsartan, increases myocardial blood volume and regresses hypertrophy in hypertensive patients. *Circ J* 2009; **73**: 2098–2103.
- Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Umezawa S, Kunishima T, Sato A, et al. Treatment with statin on atheroma regression evaluated by intravascular ultrasound with Virtual Histology (TRUTH Study): Rationale and design. *Circ J* 2009; **73**: 352–355.
- Matsumoto Y, Adams V, Jacob S, Mangner N, Schuler G, Linke A. Regular exercise training prevents aortic valve disease in low-density lipoprotein-receptor-deficient mice. *Circulation* 2010; **121**: 759–767.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ J* 2010; **74**: 213–220.
- Zhao Y, Fukumoto Y, Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A. Impact of sex and age on coronary basal tone. *Intern Med* 2005; **44**: 354–355.
- Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1561–1575.
- Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, Robins SJ, Kannel WB, Levy D. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; **120**: 2345–2351.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486–2497.
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JJ, Lefant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002; **106**: 1024–1028.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: A new worldwide definition. *Lancet* 2005; **366**: 1059–1062.



話 題

Rhoキナーゼ阻害薬*

福 本 義 弘** 下 川 宏 明**

Key Words : pulmonary hypertension, Rho-kinase, pulmonary arteriopathy, pulmonary vasoconstriction

はじめに

肺高血圧症は安静時平均肺動脈圧が ≥ 25 mmHg以上と定義され、その成因に器質的肺動脈病変および肺動脈攣縮が大きく関与している。また、進行性の肺血管抵抗上昇および肺動脈圧上昇が特徴で、きわめて予後不良な疾患である。現在、内科的にはワーファリンやカルシウム拮抗薬内服、プロスタグランディン製剤内服もしくは持続点滴投与、エンドセリン受容体拮抗薬内服、PDE5阻害薬内服、外科的には生体もしくは死体肺移植で治療されているが、内科的にはいまだ有効性が不十分であり、また肺移植もドナー不足およびコストの面からも新たな治療法の開発が求められている。

一方、Rhoキナーゼ¹⁾は、1990年代半ばのほぼ同時期に、2つの日本の研究グループと1つのシンガポールのグループから、低分子量GTP結合蛋白質Rhoの標的蛋白質として同定された細胞内セリンスレオニンリン酸化酵素である。これまでの研究により^{2)~4)}、Rhoキナーゼが平滑筋細胞の収縮のみならず、各種細胞の形態制御、遊走、遺伝子発現制御などの生理機能に関与していることが明らかとなっている。さらに、近年の活発な研究により、心血管病の成因にRhoキナーゼが深く関与していることが示されており、Rhoキナーゼ阻害薬の開発と臨床応用が期待されている。

本稿では、Rhoキナーゼが関与する生理機能や病態生理学的意義およびRhoキナーゼ阻害薬の将来展望について概説する。

Rhoキナーゼの機能

1. Rhoキナーゼの構造と発現部位

Rhoキナーゼは分子量約160kDaのセリンスレオニンリン酸化酵素であり、線虫やショウジョウバエなどの下等動物からマウス・ラットなどのげっ歯類、ヒトまで広く保存されている遺伝子である。RhoキナーゼにはRho-kinase α /ROK α /ROCK2とRho-kinase β /ROK β /ROCK1という2つのアイソフォームがあり、ヒトの場合、それぞれ第2番染色体(2p24)および第18番染色体(18q11.1)に存在する。Rhoキナーゼの構造はN末端側から順に、kinase domain, Rho-binding domain (RBD)を含むcoiled-coil domain, cysteine-rich domain (CRD)を含むpleckstrin-homology (PH) domainがあることが示されている。ROCK1とROCK2は高い相同性を有しており、全体として65%の同一性があり、特にkinase domainにおいては92%の同一性がある。

ROCK1およびROCK2は体内に広く発現しているが、ROCK2は特に脳と骨格筋に強く発現している。Rhoキナーゼの発現はアンジオテンシンIIやインターロイキン-1 β などの炎症性刺激により、プロテインキナーゼ C-NF- κ B依存性経路を介して促進的に制御されている。また、アンジオテ

* Rho-kinase inhibitor.

** Yoshihiro FUKUMOTO, M.D., Ph.D. & Hiroaki SHIMOKAWA, M.D., Ph.D.: 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学(〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1); Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, JAPAN

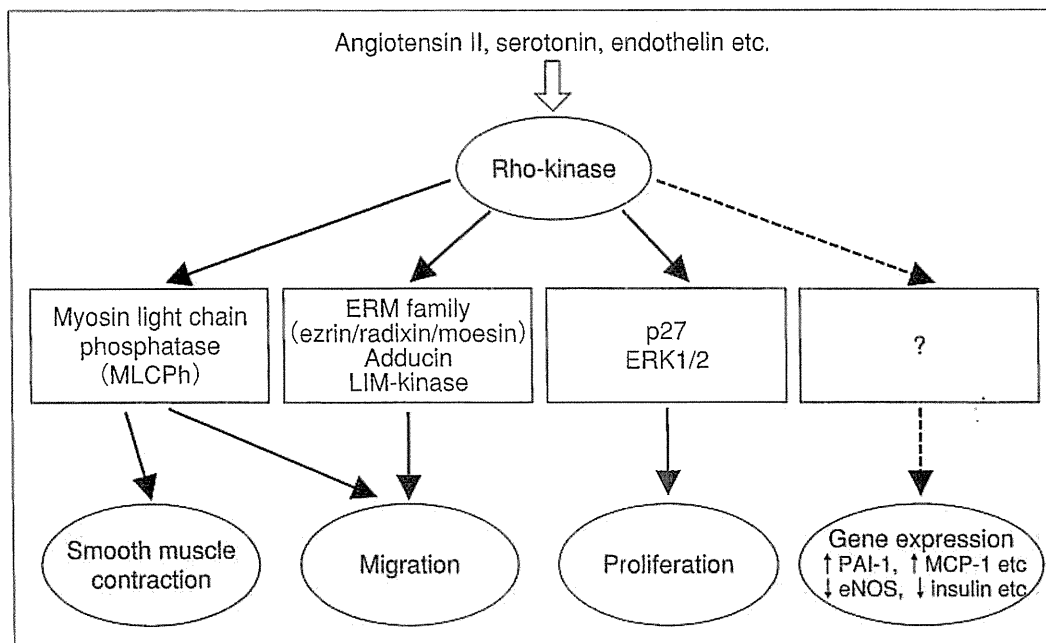


図1 Rhoキナーゼの生理機能

Rhoキナーゼは収縮，増殖，遊走，遺伝子発現誘導など，細胞のさまざまな生理機能に関与している。

ンシン II によるRhoキナーゼの発現亢進は生理的濃度のエストロゲンにより用量依存的に抑制され，ニコチン投与により約100倍に増加し，かつエストロゲンの抑制作用を消失させた。さらに下川らは，新規動脈硬化促進因子として注目されているレムナントリポ蛋白が，ヒト冠動脈由来血管平滑筋においてRhoキナーゼの発現や活性を著明に上昇させることも見出している。

Rhoキナーゼの細胞内局在に関しては，Rhoキナーゼは主として細胞質に存在し，RhoA活性化に伴って一部が細胞膜に移行することが明らかとなっている。また，ROCK2の一部が核に局在し，p300 acetyltransferaseをリン酸化し，その活性を制御している可能性が示唆されている。しかし，Rhoキナーゼの発現制御や細胞内局在の詳細な分子機構については不明な点が多く残されている。

2. Rhoキナーゼ C 末端側の活性制御への関与

前述のように，Rhoキナーゼのkinase domainはN末端側に存在する。C末端側の一部を欠損したRhoキナーゼはdominant-active formとなり，逆にC末端側の一部を発現させるとdominant-negative formとして働くことから，RhoキナーゼのC末端側が触媒ドメインとの相互作用を介し

てRhoキナーゼの活性を負に制御していることが示唆されている。また，Rhoキナーゼ同士の多量体形成がATPに対する親和性を制御する機序によってもRhoキナーゼ活性が調整されている可能性も示唆されている。

GTPが結合した活性型RhoAのRBDへの結合は，C末端側の触媒ドメインとの相互作用の乖離を促進し，Rhoキナーゼを活性化する。また，脂質メッセンジャーとして知られているアラキドン酸もRhoAとは独立した機序でRhoキナーゼを活性化することが報告されている。その他にも，Rhoキナーゼ活性を負に制御しているC末端側が切断されることでもRhoキナーゼが活性化することが明らかとなっている。ROCK1はアポトーシスが起こる際，カスパーゼ3によりC末端側が切断される。一方，ROCK2はアポトーシス関連蛋白分解酵素であるgranzyme BによってC末端側の分解を受ける。興味深いことに，ROCK1はgranzyme Bにより切断される部位を持たず，ROCK2はカスパーゼ3による切断部位を持っていない。これらの正の活性制御機構に加えて，負の活性制御機構も存在する。低分子量G蛋白の一種であるRhoEはROCK1のN末端側触媒ドメインに結合して，その活性を阻害する。この

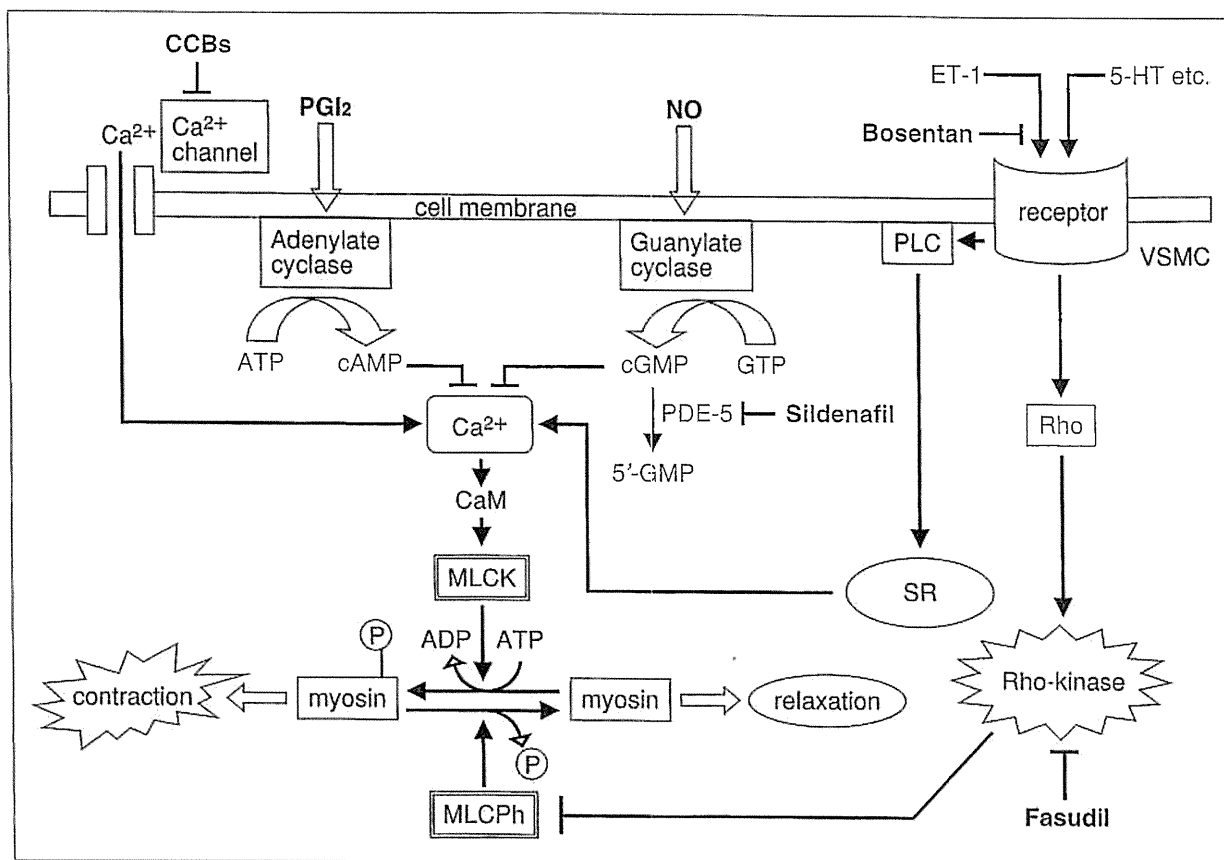


図2 血管平滑筋収縮の細胞内機構

Rhoキナーゼは細胞内 Ca^{2+} 濃度非依存的に血管平滑筋の収縮弛緩を制御する。すなわち、収縮性血管作動物質の刺激により低分子量G蛋白質であるRhoが活性化され、その標的蛋白の一つであるRhoキナーゼが活性化される。活性化されたRhoキナーゼはMLCPhのミオシン結合サブユニット(MBS)をリン酸化することによりその活性を阻害し、MLCK/MLCPh活性のバランスが崩れ、MLCのリン酸化が上昇することで血管平滑筋は収縮する。

RhoEによる負の制御はROCK2に対しては起こらない。これらのことは、Rhoキナーゼの2つのアイソフォーム間でなんらかの役割の違いが存在する可能性を示唆している。

3. さまざまな細胞生理機能におけるRhoキナーゼの役割

Rhoキナーゼは、収縮、増殖、遊走、遺伝子発現誘導など、細胞の生理機能に深く関与していることが明らかとなっている^{2)~4)}(図1)。このことは、さまざまなアゴニスト刺激がRhoキナーゼを介してその作用を発現していることを示唆する。今日までの研究により、アンジオテンシンII、セロトニン、トロンビン、エンドセリン、ノルエピネフリン、血小板由来増殖因子(PDGF)、一部のP2Yレセプターを介した細胞外ヌクレオチド、ウロテンシンIIなどがRhoキナーゼを介して作用を発現することが知られている。今後、さまざまなアゴニストによる細胞内シグナル伝達の

研究が発展することにより、Rhoキナーゼの関与する新たな生理機能が明らかになる可能性がある。

4. 血管平滑筋の収縮弛緩におけるRhoキナーゼ/ミオシン軽鎖の役割

血管平滑筋の主な生理機能である収縮弛緩は交感神経や血管作動物質の刺激に応答して惹起される。この血管平滑筋の機能により、生体は血管径を変化させることで血圧や臓器への血液の分配などの循環調節を行っている。血管平滑筋における収縮弛緩制御は、ミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)活性とミオシン軽鎖フォスファターゼ(MLCPh)活性のバランスにより決定されるミオシン軽鎖(MLC)のリン酸化が中心的役割を果たしている^{2)~5)}(図2)。

血管平滑筋細胞はアンジオテンシンIIなどの収縮性血管作動物質の刺激に応答して、細胞内のG蛋白に共役したホスホリパーゼC(PLC)の