

表1 結果

	Control	Monitoring	p
n	74	27	
age	74±12	71±12	NS
men/women	41/30	19/8	NS
LVEF	LVEF	LVEF	LVEF
観察期間	13(6~18)	5(4~8)	<0.001
死亡	3	0	NS
再入院(率)	19(25.7%)	2(7.4%)	0.054
3ヵ月以内	11	0	0.034
3ヵ月以降	8	2	NS

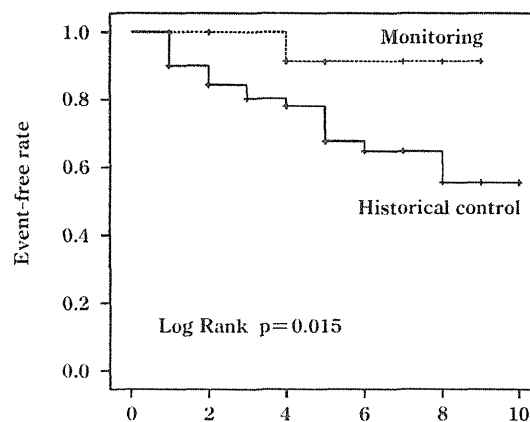


図3 再入院率の比較：心不全増悪による再入院(観察期間調整後)

した症例である。現在、27人の慢性心不全患者が登録されている。平均年齢は71歳で左室駆出率(LVEF)は49%、観察期は平均5ヵ月であるが(表1)、年齢と性別をマッチングさせた対象群と比較すると、図3にみられるように、心不全増悪による再入院率は、介入時の方が有意に低いことが明らかになった($p=0.015$)。

今後の課題

訪問看護師または在宅介護職に対する、慢性心不全管理のための教育の機会を設けることは可能であったが、医療職と共同で心不全の在宅管理を行うことは、現行制度において困難であった。インターネットを用いた遠隔モニタリングシステムを核とした、慢性心不全在宅診療チームを構築す

ることができた。体重・血圧の遠隔モニタリングによる慢性心不全の疾病管理は、患者の自己管理意識を高め、心不全による再入院率を低下させる可能性がある。遠隔モニタリングの有効性および費用対効果を証明するため、現在、無作為化比較試験を計画している。

心不全は人口の高齢化と共に今後も増加し続けることが予想されており、心不全の特徴として再入院率の高さが挙げられる。ICTを利用した遠隔モニタリングを用いることによって、病状変化を早期に把握し、治療内容の修正ならびに早期の医療機関の受診に結びつけることによって、死亡率や再入院率の低下が期待され、患者予後の改善のみならず、医療資源のより効率的な利用が可能となると思われる。

j. AIM (apoptosis inhibitor of macrophage)

尾山純一, 野出孝一 (佐賀大学医学部循環器内科)

INTRODUCTION

動脈硬化とは一般的に、血管内皮細胞が低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein ; LDL) を処理しきれなくなり、LDLが血管壁に浸潤し、酸化LDLを血管から遊走し浸潤してきた単球/マクロファージが貪食し泡沫化し、プラークとよばれる粥腫を形成し動脈のしなやかさが失われた状態を意味する。すなわち動脈硬化の進展・悪化においてマクロファージが深く関与していることが明らかになってきている。そのマクロファージから分泌され、自らのアポトーシスを抑制する物質として発見されたのが apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) である。本稿では、AIMの機能、病態における役割と今後の可能性について述べる。

動脈硬化におけるマクロファージの役割(図1)

動脈硬化の病態とは、血管壁に対して物理的・化学的刺激により、内皮細胞の機能障害を起点に、血管壁にコレステロールの沈着が起こり、血液中から血管壁に侵入した単球がマクロファージに分化し、この沈着したコレステロールを貪食し細胞内にコレステロールを貯め込み、泡沫細胞と変化し泡沫細胞が多数集まることによって、血管壁の組織構造が変化し動脈硬化巣が形成される。動脈硬化の血管壁ではコレステロールを取り込んだマクロファージが炎症を引き起こし炎症性サイトカインの放出、血管内皮細胞の傷害もありさらに新しい白血球を呼び寄せて泡沫細胞の集積が進行するという

悪循環が起こっており¹⁾、このマクロファージが惹起する炎症と血管内皮傷害を断ち切ることが必要となる。

動脈硬化におけるAIMの役割(図2)

動脈硬化の悪化の要因として、酸化LDLコレステロールを取り込んで泡沫化したマクロファージが不死化し、血管内皮に集積することが問題となっているが、その不死化にかかわっているのはマクロファージが酸化LDLを取り込んだときにだけ分泌する、マクロファージのアポトーシスを抑制する働きがあるAIMである。

AIMはSP α 、API (apoptosis inhibitor)⁶、もしくはCD5Lなどと称さ

特集 循環器病のバイオマーカー | 3. 各種バイオマーカーの循環器疾患における意義

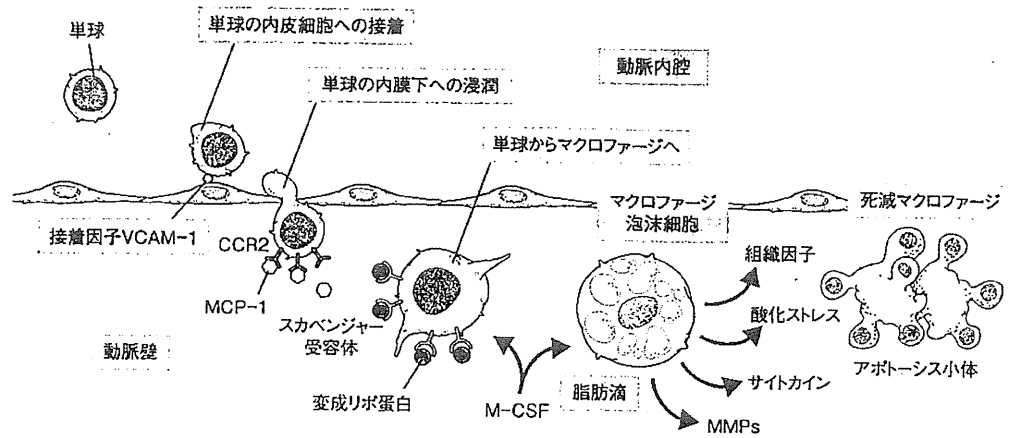


図1 動脈硬化におけるマクロファージの役割 (文献1より引用)

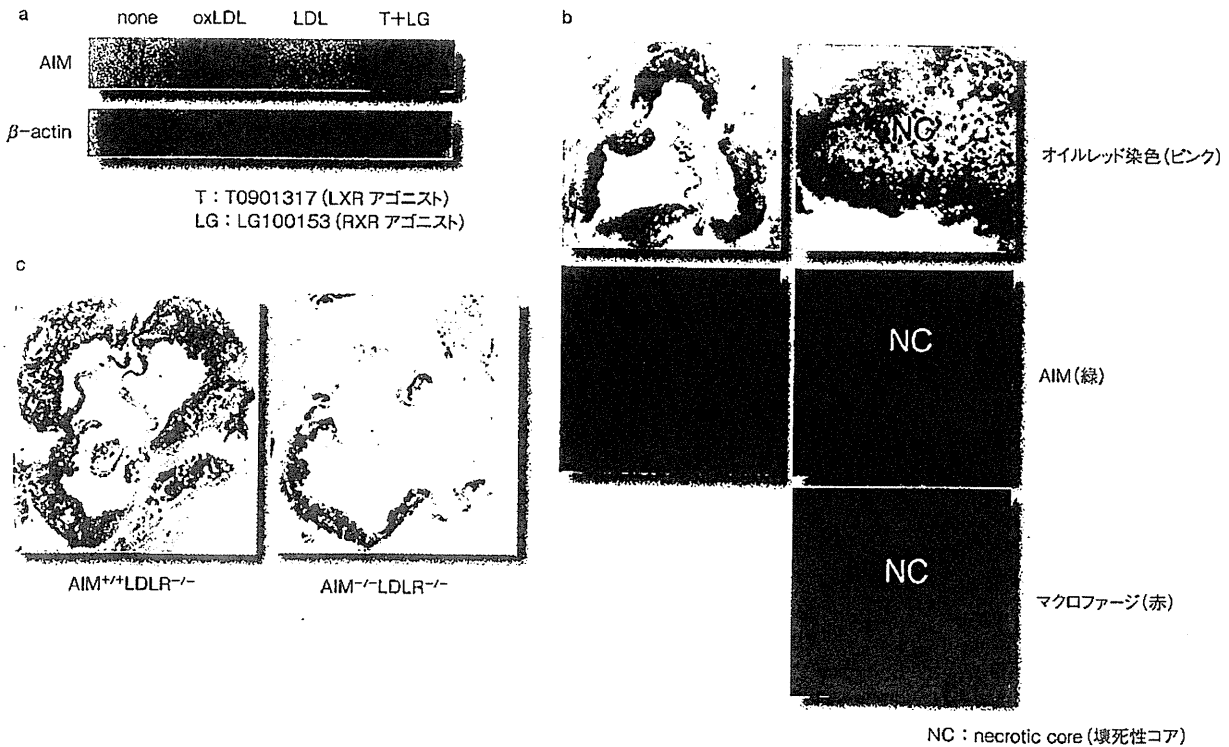


図2 動脈硬化薬におけるAIMの局在と役割(文献4より引用)

- a: マウス腹腔マクロファージにおいて、AIMはLDLの添加では発現しないが、酸化LDLでは発現が認められる。
- b: 高脂肪食を摂取させたLDL受容体ノックアウトマウスでは動脈硬化病変が形成されるが、AIMは脂肪およびマクロファージが局限するところに発現している。
- c: AIMおよびLDL受容体ダブルノックアウトマウス(AIM^{-/-}LDL^{-/-})に高脂肪食を負荷すると動脈硬化病変はほとんどできない。

れるが、マクロファージより分泌されマクロファージ自身のアポトーシスを抑制する役割を有する物質として1999年に報告された、SRCR (scavenger receptor cysteine rich) とよばれるドメインをもつ1群の分泌蛋白質ファミリーの1つである²⁾。現在までのところ、マクロファージのみが産生することが明らかになっており、ほかの細胞での産生は確認されていない。

通常酸化LDLは、多くの細胞でアポトーシスを誘導するが、酸化LDLがマクロファージに取り込まれると、その代謝産物の刺激により核内受容体である肝臓X受容体(LXR)/レチノイドX受容体(RXR)のヘテロダイマーが形成され、AIMのプロモーター領域にある応答配列に結合することで、AIMが生成されマクロファージから分泌される³⁾。分泌されたAIMはマクロファージ自身に作用しアポトーシスを抑制する。マクロファージはアポトーシスが誘導されないうまま大量の酸化LDLが蓄積、泡沫化し、血管内皮に動脈硬化巣を形成する。酸化ストレスを惹起し炎症性サイトカインなどを放出することで、結果として動脈硬化を進展させると考えられている。

マウス腹腔マクロファージにLDLを投与してもAIMの産生は認められないが、酸化LDLを投与するとAIMの産生が確認された(図2a)。さらに、高脂肪食負荷により動脈硬化症を発症するLDL受容体ノックアウトマウスを用いて、動脈硬化巣を精査すると、酸化LDLが蓄積している部分に一致して

AIMの発現が高かった(図2b)。また、AIMとLDL受容体のダブルノックアウトマウスでは、高脂肪食を摂取させても、血中の酸化LDLの濃度は高いものの、動脈硬化の症状が進展しないことが明らかとなった(図2c)⁴⁾。

メタボリックシンドロームにおけるAIMの役割(図3,4)

AIMは、従来、動脈硬化巣において泡沫化したマクロファージで発現され、病態発症に重要な役割を果たしていることを前項で説明したが、マクロファージは、肥満時の脂肪組織に浸入し炎症を誘発することで肥満に関連した代謝疾患の原因になることが明らかになってきている。

AIMは肥満に伴い血中濃度が著しく上昇し、CD36という脂肪細胞表面に存在する分子を介して脂肪細胞中に取り込まれることがわかっている。CD36とは、脂肪細胞やマクロファージ、肝細胞など多くの細胞の表面に存在する膜蛋白質で、脂肪酸を始め、さまざまな分子の細胞内への取り込み(エンドサイトーシス)に寄与することが知られており、AIMもCD36分子に結合し成熟脂肪細胞に取り込まれる。脂肪前駆細胞の状態ではほとんど取り込まれない。その結果、脂肪細胞に貯まっていた脂肪滴の融解(lipolysis)が生じ、脂肪細胞の大きさが著しく縮小する。また成熟した脂肪細胞にとって重要な脂肪酸合成酵素(fatty acid

synthase : FAS)の機能を抑制することで、脂肪前駆細胞が脂肪滴を貯めこんだ脂肪細胞に成熟することを強力に抑制する。FASは細胞中でグルコースから誘導されたマロニルCoAやアセチルCoAなどを材料として脂肪酸を合成する酵素で、AIMはFASと結合することで、FAS活性を50%以下に抑制し、PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ)の活性を低下させ、油滴をコーティングしているFSP27、ベリリピン、アディポフィリンの発現を低下させ、その結果脂肪細胞中の脂肪滴サイズが減少し、脂肪細胞からの脂肪酸とグリセロールの放出を促進させ、最終的に脂肪滴が融解すると考えられる。

*in vivo*の実験では、通常のマウスに高脂肪食を摂取させると肥満傾向を示すが、AIMノックアウトマウスでは正常のマウスより脂肪細胞のサイズや脂肪重量が大きく顕著な肥満傾向を示した。しかし、AIMノックアウトマウスに、外からAIMを補充するとAIMは脂肪細胞や脂肪組織間のマクロファージに取り込まれ、高脂肪食を摂取させても肥満が抑制されることが明らかになった。また、CD36ノックアウトマウスにAIMを投与しても肥満細胞やマクロファージには取り込まれない。食事摂取などはノックアウトマウスでも正常マウスでも同じで神経系への副作用(拒食症発症など)は認められなかったことから、AIMは脂肪細胞特異的に作用し、摂食量やからだの代謝状態などを変えることなく、抗肥満作用を誘

特集 循環器病のバイオマーカー | 3. 各種バイオマーカーの循環器疾患における意義

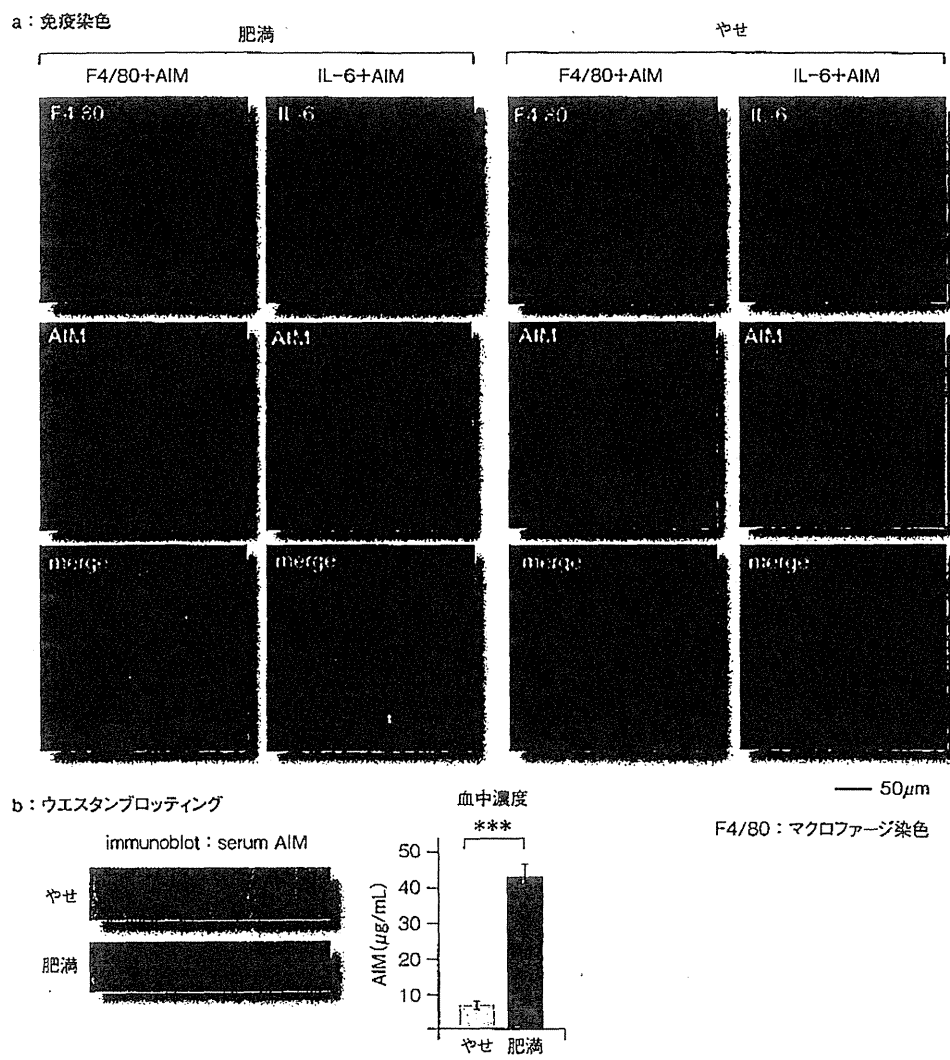


図3 脂肪組織におけるAIMの局在(文献5より引用)

通常食を摂取し痩せたマウスと比較して、高脂肪食を摂取した肥満マウスの内臓脂肪では、マクロファージの浸潤が顕著でそれに伴いAIMの発現も増加している。

a: 免疫染色

b: ウェスタンブロットティング (左), 血中濃度(右)

導することが明らかとなった。

現在の問題点と今後の展望

残念ながら、現在までの知見の多くは、細胞もしくは動物実験によるとこ

ろが大きく、現時点でヒトにおける病態に関するAIMの知見はまだ多くない。それは、生体内でのAIMの量や局在などを適切に測定・観察できる抗体やキットなどが揃っていないことが原因と考えられる。現在、抗体の精製分離などヒトへの応用を目的として研

究が精力的に進められており、早晚道が開かれるものと考えられる。当研究室でもヒトでの動脈硬化疾患やメタボリックシンドロームでのAIMの役割や病態モデル動物を用いたAIMの役割について研究を行っている。

おわりに

AIMは発見されていまだ比較的新しい分子であり、細胞種や個体、さらには病態での役割などまだ多くの不明な点が残されている。今後ヒトで、そして動脈硬化やメタボリックシンドロームなどの病態におけるAIMの機能が明らかになることで、循環器分野での新たな治療法の開発につながる可能性が高いと考えられる。さらには発展して、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病、さらには肥満などの内分泌疾患、やせ薬などの美容形成外科の分野においても活用される可能性を秘めている。事実、最近ではAIMの過剰発現により肺腺癌が誘発されることが報告される⁶⁾など、今後は循環器領域だけでなくがんの領域でも注目すべき知見が増えることが期待される。

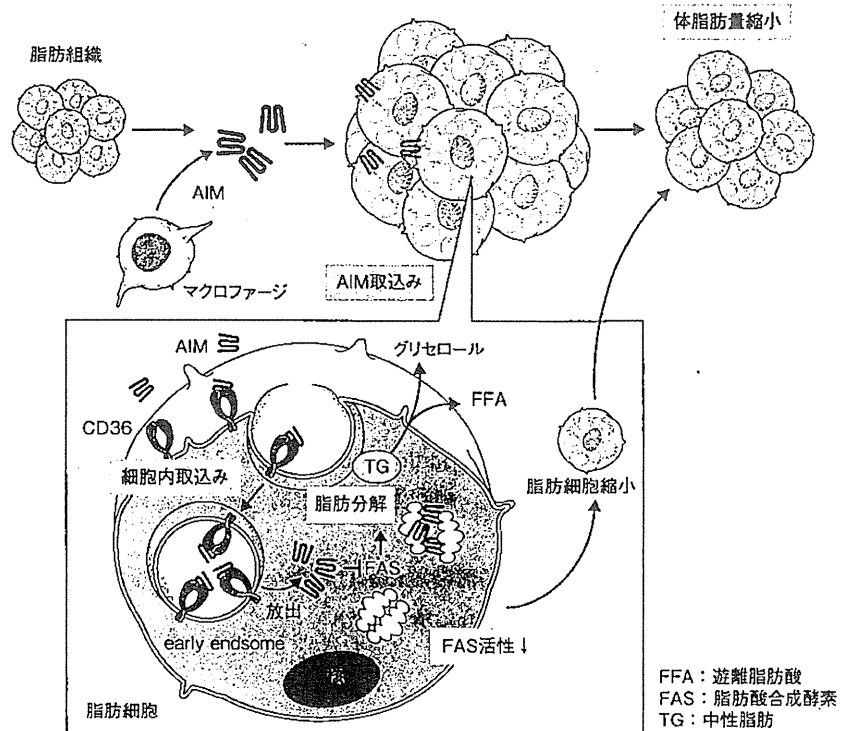
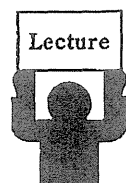


図4 脂肪組織におけるAIMの役割

文献

- 1) Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E: Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 74: 213-220, 2010.
- 2) Miyazaki T, Hirokami Y, Matsuhashi N, et al: Increased susceptibility of thymocytes to apoptosis in mice lacking AIM, a novel murine macrophage-derived soluble factor belonging to the scavenger receptor cysteine-rich domain superfamily. *J Exp Med* 189: 413-422, 1999.
- 3) Joseph SB, Bradley MN, Castrillo A, et al: LXR-dependent gene expression is important for macrophage survival and the innate immune response. *Cell* 119: 299-309, 2004.
- 4) Arai S, Shelton JM, Chen M, et al: A role for the apoptosis inhibitory factor AIM/Spalpha/Api6 in atherosclerosis development. *Cell Metab* 1: 201-213, 2005.
- 5) Kurokawa J, Arai S, Nakashima K, et al: Macrophage-derived AIM is endocytosed into adipocytes and decreases lipid droplets via inhibition of fatty acid synthase activity. *Cell Metab* 11: 479-492, 2010.
- 6) Li Y, Qu P, Wu L, et al: Api6/AIM/Spα/CD5L overexpression in alveolar type II epithelial cells induces spontaneous lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 71: 5488-5499, 2011.



解説

心不全に対するGLP-1の効果*

錦戸利幸^{**},^{***} 野出孝一^{***}

Key Words : GLP-1, GIP, incretin, heart failure, extrapancreatic effect, ejection fraction, ischemic heart disease

はじめに

2型糖尿病のインスリン分泌障害に対してインクレチンという消化管ホルモンが新たな治療戦略として登場し、現在脚光を浴びている。インクレチンは食事摂取に伴い消化管より分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンの総称で、小腸上部のK細胞から分泌されるグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(glucose-dependent insulintropic polypeptide : GIP)と小腸下部のL細胞から分泌されるグルカゴン様ペプチド-1(glucagon-like peptide-1 : GLP-1)というグルカゴン/セクレチンファミリーに属した2つのホルモンが確認されている。これらは血糖依存性にインスリン分泌を促進し、ある一定濃度以上のグルコース存在下でのみ作用が発揮されるため、低血糖を生じにくく安全に高血糖を是正することが可能である。インクレチン関連薬として外因性インクレチンを補充するGLP-1受容体作動薬(インクレチン・ミメティクス)、内因性インクレチンの作用増強を可能にするdepeptidylpeptidase-4(DPP-4)阻害薬(インクレチン・エンハンサー)が開発されており、安全で良好な治療成績を収めている。インクレチンは膵β細胞からインスリン分泌を促進する以外に、GIPには脂肪蓄積作用や骨芽細胞の機能を上昇させることによる骨へのカルシウム蓄積作用、GLP-1には膵α細胞のグルカゴ

ン分泌抑制作用、中枢神経系での食欲抑制作用、腎での利尿作用などの膵外作用を有することが明らかにされている。また、GLP-1受容体は心臓にも発現しており心筋への変力・変時作用を有し、心機能改善効果や虚血心筋の保護効果などの心臓への有益な作用が報告されている。本稿では、心不全に対するGLP-1の効果について概説する。

心不全と糖尿病

糖尿病が虚血性心疾患の危険因子であることは明らかにされているが、近年、虚血性心疾患、年齢、性別、高血圧、脂質異常症とは独立して心不全との関連を示唆する報告も散見されるようになってきた。慢性心不全患者が糖尿病を合併する割合は10~30%と高率で¹⁾、さまざまな臨床試験において、心不全の重症度が進行すると糖尿病の有病率も増加することが示されている。またCHARM試験では、慢性心不全患者でインスリン治療をされている糖尿病合併患者は2.03倍、インスリン以外の治療をされている糖尿病合併患者は1.58倍の心不全入院・心血管死の危険率上昇を認めており²⁾、糖尿病が慢性心不全の増悪因子である可能性も示唆されている。逆に心不全の有病率は、非糖尿病患者において3.2%に対して糖尿病患者では11.8%と上昇し、両者の間に密接な関連を認めている³⁾。UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)では、HbA1c

* Effects of glucagon-like peptide-1 for heart failure.

** Toshiyuki NISHIKIDO, M.D.: 社会福祉法人仁生社江戸川病院循環器内科(〒133-0052 東京都江戸川区東小岩2-24-18) ; Department of Cardiology, Edogawa Hospital, Tokyo 133-0052, JAPAN

*** Kouichi NODE, M.D., Ph.D.: 佐賀大学医学部循環器内科

が1%低下するごとに心不全の発症リスクが16%低下することが示され⁴⁾、心不全にも糖尿病がかかわっていることが明らかにされてきた。糖尿病による心不全発症のメカニズムについてはすべてが解明されているわけではないが、糖尿病患者では左室肥大、拡張機能障害を示し、組織学的所見では心筋細胞肥大・間質線維化・心筋細胞のアポトーシスが認められている。糖尿病性心筋障害の発症機序は不明な点が多く、さまざまな因子が複雑に関係していると考えられる。糖尿病ではグルコースの利用が低下し遊離脂肪酸代謝が増加するが、脂肪酸取り込みが脂肪酸代謝率を上回っているため心筋に脂肪沈着による脂肪毒性が起こり、心筋細胞壊死や機能障害をひき起こす。また、心臓での脂肪酸代謝亢進によって酸化的リン酸化障害とエネルギー需要バランス障害をひき起こし、解糖系中間代謝物とセラミドの蓄積からアポトーシス促進と心筋内Caハンドリング障害によって心筋細胞の収縮蛋白分子のリン酸化低下、それに続く収縮力減弱やミトコンドリア機能異常をひき起こす。心筋は、血行力学的ストレス下では脂肪酸β酸化は低下しグルコースの取り込みが亢進するが、心不全の進行によりインスリン抵抗性が亢進し心筋のグルコースの取り込みが低下してくる。心収縮能を維持するのに十分なエネルギーを得られず、心機能はますます低下するという悪循環が形成される。また、レニン-アンジオテンシン系(RAAS)の活性化に関連した心筋壊死や線維化、糖化終末産物(advanced glycation endproducts: AGEs)の産生による心筋リモデリングとそれに伴う酸化ストレスの亢進や内皮障害、微小血管障害による冠血流の低下、自律神経障害によるアポトーシスや線維化・心肥大などの関与が考えられている。

心不全へのGLP-1の効果

GLP-1は肝、心臓、中枢神経、消化管、筋肉、脂肪などにさまざまな膵外作用を認め、心臓への直接作用によって心血管保護効果が報告されている。GLP-1受容体は心臓において心筋細胞、平滑筋細胞、冠動脈血管内皮細胞に発現しており、GLP-1は受容体を介して細胞内Ca濃度を変化

させることなく、細胞内cAMPを増加させることで心筋の収縮力を上昇させる。また、陽性変力作用だけでなくnitric oxide(NO)の合成、およびglucose transporter 1(GLUT1)の細胞膜への移行によりグルコースの細胞内取り込みを促進し、左室心筋収縮能の増強・維持作用を有する。このGLP-1を投与することにより心不全の改善効果が期待される。GLP-1受容体欠損マウスでは5か月間で心筋壁の肥厚、心収縮能の低下が認められた(図1)⁵⁾。頻拍ペーシングによるイヌ拡張型心筋症モデルでは、GLP-1の48時間持続静注投与により心筋内のグルコース取り込みが増加し、一回拍出量(stroke volume)は $14 \pm 3 \text{ ml}$ 増加、心拍出量(cardiac output)は $548 \pm 39 \text{ ml/min}$ 増加し、左室駆出率(LVEF)は $28 \pm 1\%$ から $38.5 \pm 5\%$ と、心拍出量および左心機能の改善が認められた。また、GLP-1のうち活性前駆体のGLP-1(7-36)がDPP-4により代謝されGLP-1(9-36)となるが、GLP-1(9-36)はGLP-1受容体への結合が非常に弱いとされているものの、ペーシング誘発によるイヌ拡張型心不全モデルに投与しても心筋のグルコース取り込みを促進し、心筋収縮能の改善効果が認められた⁶⁾。不活性型GLP-1(9-36)はGLP-1(7-36)と同様な変力作用を有していることから、GLP-1受容体以外の経路で作用している可能性が考えられている⁷⁾。自然発症高血圧性心不全の肥満ラット50匹に対してGLP-1を3か月間連続投与し生食投与群と比較したところ、心筋へのグルコースの取り込みの増加と心筋のアポトーシスの減少を介して左室機能が改善し、生存率が上昇することが報告されている。生後9か月目のラットにGLP-1を投与し12か月時の生存率は、GLP-1投与群が72%、生食投与群が44%と生存率に有意差を認めた($P=0.008$)。血行動態パラメータでも、生食投与群のLVEFは $82 \pm 4\% \rightarrow 70 \pm 4\%$ と有意に低下を認めているが、GLP-1投与群のLVEFは $80 \pm 4\% \rightarrow 82 \pm 3\%$ ($P=0.63$)と変化なく、GLP-1投与群と生食投与群のLVEFを比較すると有意にGLP-1投与群で心機能が保持されていた($P=0.016$)。グルコースの取り込みも $2.1 \pm 0.07 \mu\text{m/min/g}$ vs. $1.3 \pm 0.05 \mu\text{m/min/g}$ と、GLP-1投与群は生食投与群と比較して有意に増加を認めた($P=0.001$)⁸⁾。

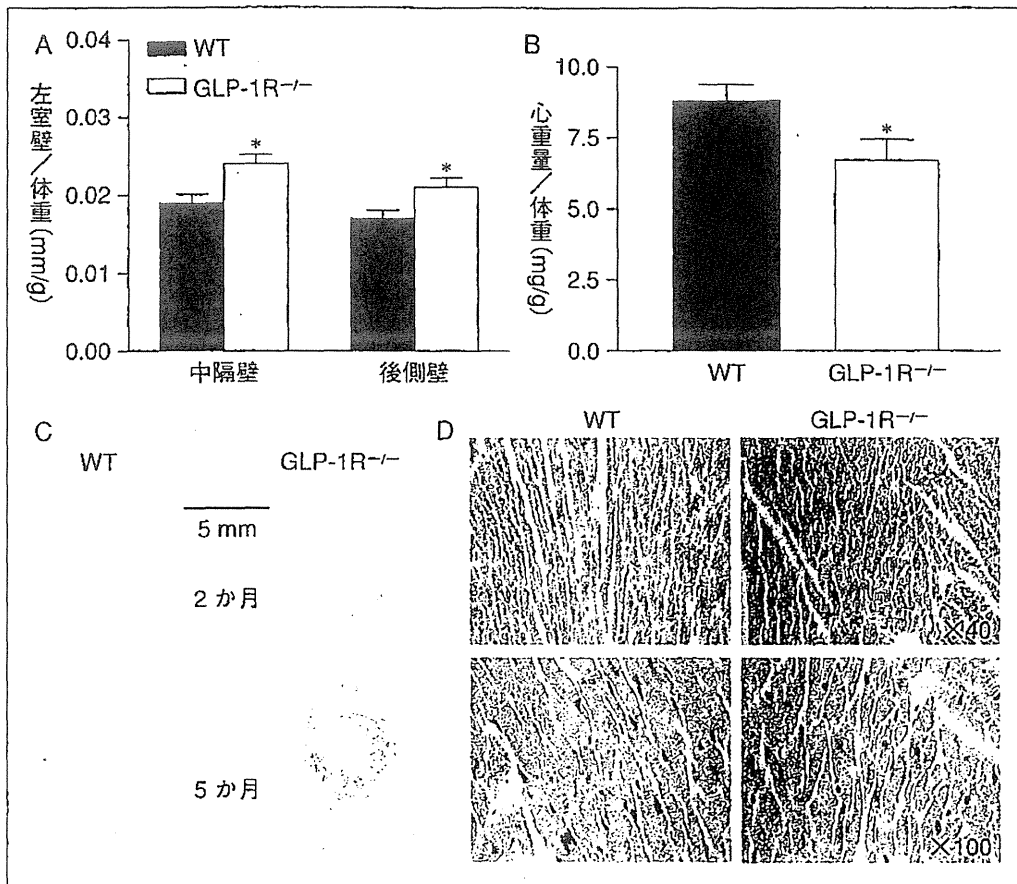


図1 野生型(WT)とGLP-1受容体ノックアウトマウス(GLP-1R^{-/-})の心形態
 A: 体重あたりの左室壁, B: 体重あたりの心重量, C: 心臓の組織切片, D: HE染色像. * $P < 0.05$
 (文献⁹⁾より改変)

ヒトにおいても、糖尿病を合併したNYHA III～IV度、LVEF 40%以下、最大酸素摂取量($\dot{V}O_2$) 15ml/ O_2 /kg/min以下である拡張型心筋症の重症心不全患者において、通常的心不全治療に加え、GLP-1を5週間持続点滴投与することで心不全の改善効果が検討された。LVEFは $21 \pm 3\% \rightarrow 27 \pm 3\%$ へ上昇、 $\dot{V}O_2$ は 10.8 ± 0.9 ml/ O_2 /kg/min $\rightarrow 13.9 \pm 0.6$ ml/ O_2 /kg/minへ増加、6分間歩行距離は 232 ± 15 m $\rightarrow 286 \pm 12$ mへ増加、QOLを評価するミネソタQOLスコアは 64 ± 4 から 44 ± 5 と改善した。この効果はGLP-1を投与した糖尿病患者と非糖尿病患者の両群にみられ、心収縮能・心肺機能・6分間歩行距離は著しく改善し、QOLまで有意に改善が認められた(図2)⁹⁾。この試験では非糖尿病患者でも施行されており、小規模な研究ではあるが、この効果が体重減少や血糖降下とは明らかに独立したものであったことは注目に値する。しかし、ランダム化二重盲検の臨床

治験(Phase II)では、進行したうつ血性心不全患者では有効性が認められなかったとのことで、いまだヒトでの心不全改善効果については結論が出ていない。

虚血性心不全に対する効果

糖尿病は虚血性心疾患の危険因子として知られており、急性冠症候群の予後に影響を与えることは多くの研究で示されている。糖尿病と冠動脈疾患のリスクを評価したFinnish研究では、2型糖尿病患者と非糖尿病患者2,400人を7年間追跡した結果、心筋梗塞の既往のない糖尿病患者と心筋梗塞の既往のある非糖尿病患者の心筋梗塞発症率は18.8% vs. 20.2%とほぼ同程度であり、心筋梗塞の既往のある糖尿病患者では心筋梗塞発症率が45% ($P < 0.01$)と有意に再梗塞を発症していた¹⁰⁾。糖尿病の合併は長期予後に大きく影響を及ぼし、心筋梗塞発症後の高血糖はただ

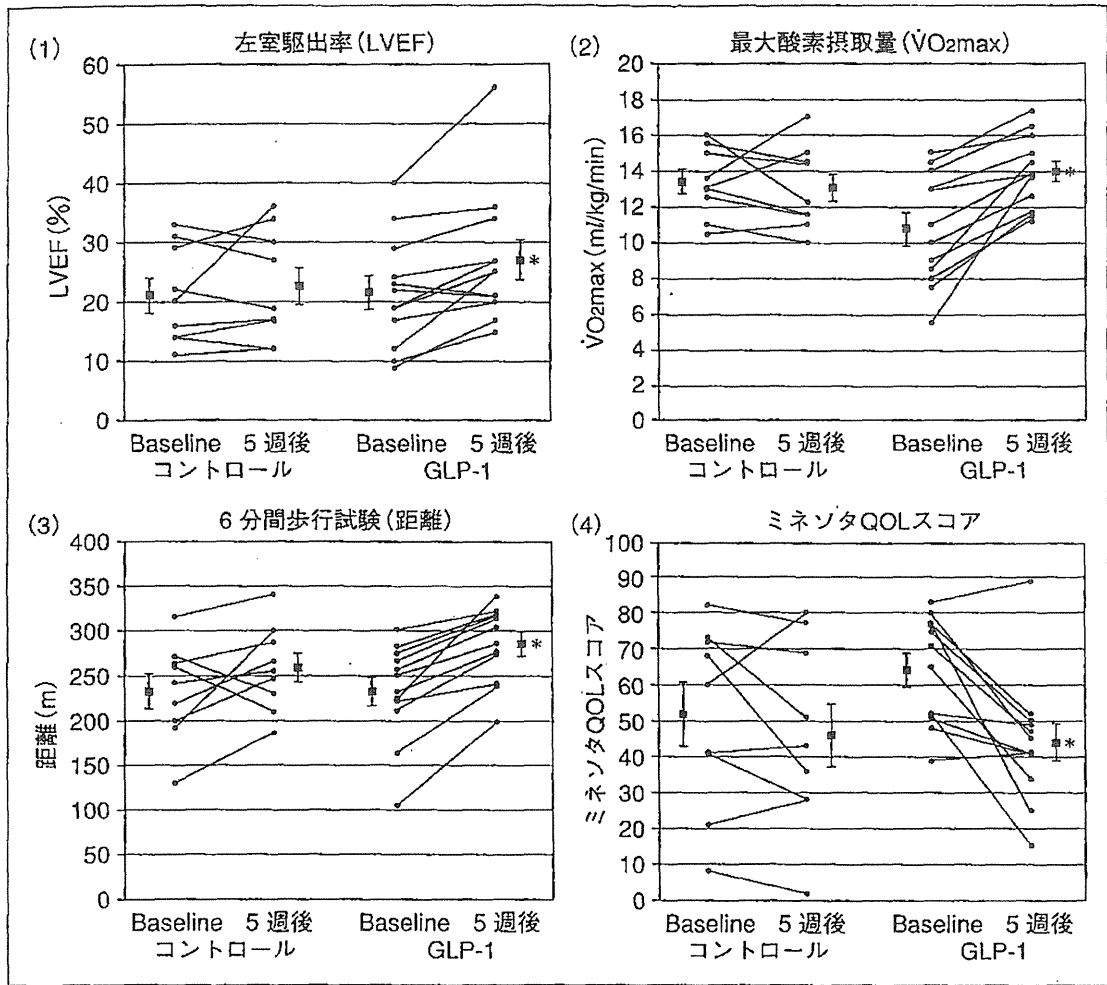


図2 慢性心不全患者(NYHA III~IV度)に対するGLP-1投与の心肺機能の変化($P < 0.05$)
(文献⁹⁾より改変)

ちに是正することが重要である。

心筋梗塞により心不全を発症した場合には、糖尿病に対する血糖コントロールは虚血性心疾患の二次予防に対してだけでなく、心不全治療に対しても糖尿病による心筋障害を予防する上で効果的となる可能性が考えられる。またGLP-1は、マウスにおいて冠動脈再灌流障害からの改善を高めることによる虚血心筋の保護作用が実験で示されていることから、血糖コントロールをGLP-1で行えば心筋保護効果を同時に期待できるかもしれない。

GLP-1とその受容体はcAMP-PI3K, ERK依存性メカニズムを介して活性化することにより心筋障害保護に作用し、心筋虚血灌流障害が抑制され心筋梗塞後の予後が改善できることが報告されている¹¹⁾。また、GLP-1(7-36)はp38MAPK活性

化によりNOを産生し、GLUT1の移行を介してグルコースの取り込みを増加させて心筋のstunningを軽減する¹²⁾。GLP-1によるcAMP濃度上昇、PI3Kの活性化は心筋の虚血・再灌流障害における心筋保護と関連しており、アポトーシス促進因子のBaxの抑制やcaspase3の減少などに影響して抗アポトーシス作用とともに心機能の改善をもたらす。

GLP-1受容体作動薬のリラグルチドをラットの冠動脈閉塞による心筋梗塞誘発後に7日間投与したところ、リラグルチド投与群と生食投与群で比較すると、リラグルチド投与群で梗塞サイズは $21 \pm 2\%$ vs. $29 \pm 3\%$ ($P = 0.02$)と顕著な縮小を認め、心破裂件数も $12/60$ 例 vs. $46/60$ 例 ($P = 0.0001$)と有意な減少を認めた。心拍出量も $12.4 \pm 0.6 \text{ ml/min}$ vs. $9.7 \pm 0.6 \text{ ml/min}$ ($P = 0.002$)と

ラグルチド投与群で有意な改善を認めるとともに、心保護蛋白・遺伝子発現の誘導が認められた(図3)¹³。同様に、extendin-4をブタの冠動脈閉塞による心筋梗塞、再灌流障害に対して投与したあとに評価を行ったところ、extendin-4投与群が生食群と比較して梗塞サイズは $32.7 \pm 6.4\%$ vs. $53.6 \pm 3.9\%$ ($P=0.031$)と有意差を持って縮小し、8-OHdGやcaspase3などの低下を認めることから、酸化ストレスの減少やアポトーシス抑制により心保護に働くことが示された¹⁴。一方、GLP-1はGLP-1受容体非依存性経路でも心筋虚血保護効果が確認されており、GLP-1非活性型代謝物のGLP-1(9-36)によってブドウ糖取り込みの増加やNO/cGMP依存性経路の血管拡張により、冠動脈閉塞後の虚血障害に対して有益な保護効果を持つことが示された^{15,16}。

ヒトにおいても同様な虚血心筋保護効果は示されている。PCIを施行し再灌流に成功した急性心筋梗塞患者で、EF<40%の左心機能障害を伴ったKillip class III~IV度の患者10名に対して、GLP-1(7-36)を72時間で持続投与(1.5pmol/kg/min)して、心機能改善効果があることが報告された。投与後に心臓超音波検査を施行したところ、LVEFは $29 \pm 2\% \rightarrow 39 \pm 2\%$ ($P<0.01$)、壁運動スコアのinfarction zone wall motion score indexは $2.53 \pm 0.08\% \rightarrow 2.02 \pm 0.11\%$ ($P<0.01$)、global wall motion score indexは $1.94 \pm 0.11 \rightarrow 1.63 \pm 0.09$ ($P<0.01$)と有意に壁運動の改善を認めた。この研究は小規模なpilot studyではあるものの、GLP-1の効果は心筋梗塞の部位や糖尿病の既往に関連がないことが判明し、GLP-1投与群とコントロール群を比較すると10%(1/10例) vs. 27%(3/11例)と院内死亡率の低下と、 6.1 ± 1.3 days vs. 9.8 ± 1.5 daysと入院期間の短縮($P=0.02$)に影響があることが示された(図4,5)¹⁷。

GLP-1を投与することで血糖コントロールによる心血管イベント抑制効果、心筋障害抑制効果とともに、GLP-1そのものによる虚血性障害における心筋保護効果、心不全に対する心機能改善効果を同時に期待することができる。特に急性心筋梗塞後の間質への乳酸蓄積を減少、梗塞サイズを減少させて、再灌流後の壁運動を改善させる効果が実験において示されていることから¹⁸、

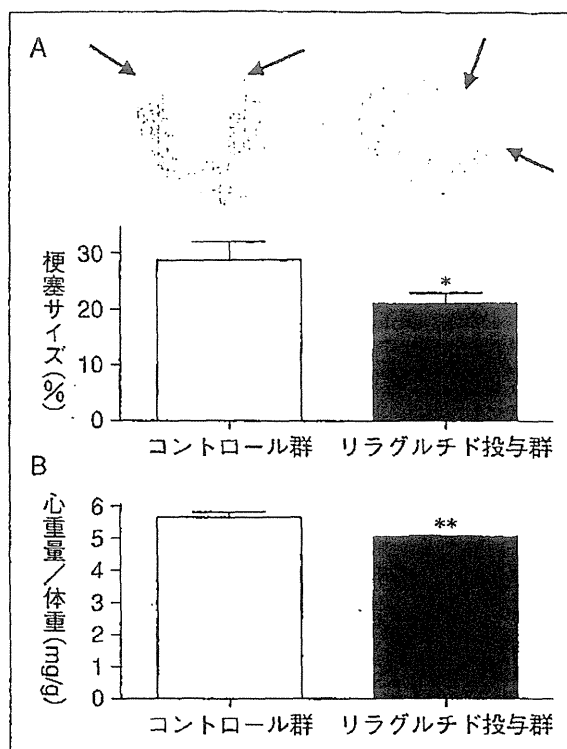


図3 リラグルチド投与による心筋梗塞サイズと心重量における効果

A: 心筋梗塞サイズ(%), B: 心重量/体重(mg/g).
* $P=0.025$, ** $P=0.001$ (文献¹³より改変)

心筋梗塞後の心機能低下時での虚血性心不全に対するGLP-1投与の効果が臨床試験によって示されることが望まれる。

また、GLP-1はヒト臍帯静脈内皮細胞で酸化ストレスおよび血管内皮細胞接着分子(VCAM)-1の発現を抑え、酸化ストレスによる内皮細胞老化を予防する。Extendin-4は血管内皮細胞への単球接着を抑制し、リラグルチドはヒト臍帯静脈内皮細胞においてPAI-1, VCAM-1など細胞接着因子を抑制し、NOを増加させて動脈硬化を抑制する。さらに、GLP-1は中枢神経系を介して食欲を抑制することによって体重減少をもたらす、トリグリセリドの低下、HDL-コレステロール上昇と脂質プロファイルの改善をもたらすことが報告されている¹⁹。リラグルチドの投与により収縮期・拡張期血圧の低下を認めたとの報告もあり、GLP-1は血糖だけでなく脂質・血圧と心血管リスクを軽減させる効果も認めている。今後の心血管イベント予防に有用な可能性もあることから、これらの点でもデータ蓄積を期待したい。

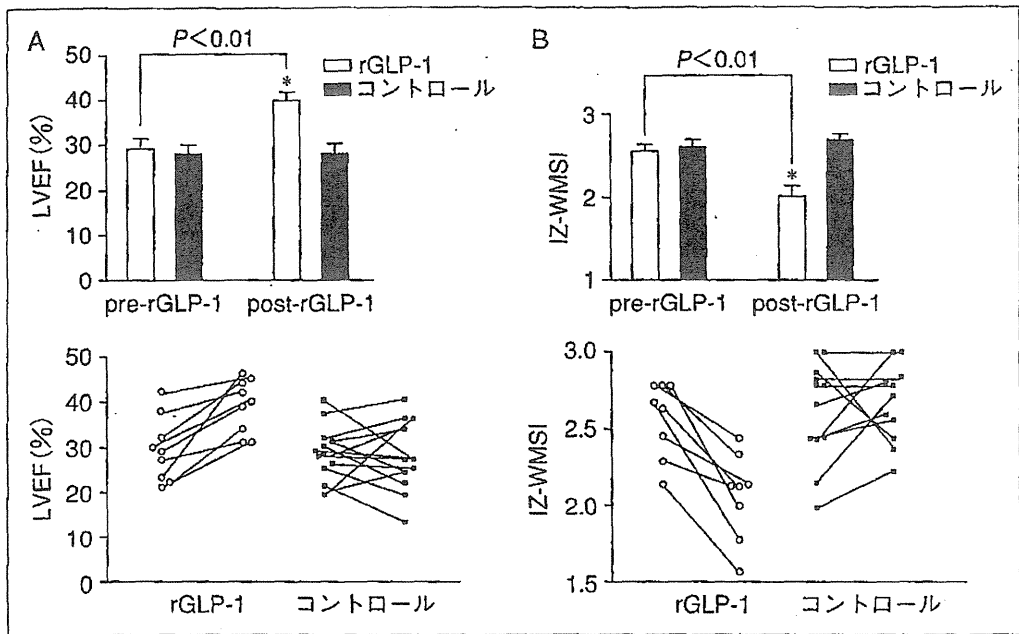


図4 心筋梗塞時におけるGLP-1投与による左室駆出率と梗塞部壁運動スコアの変化
 A : 左室駆出率の変化(LVEF), B : 梗塞部壁運動スコア (IZ-WMSI : infarction zone wall motion score index) の変化 (文献¹⁷⁾より改変)

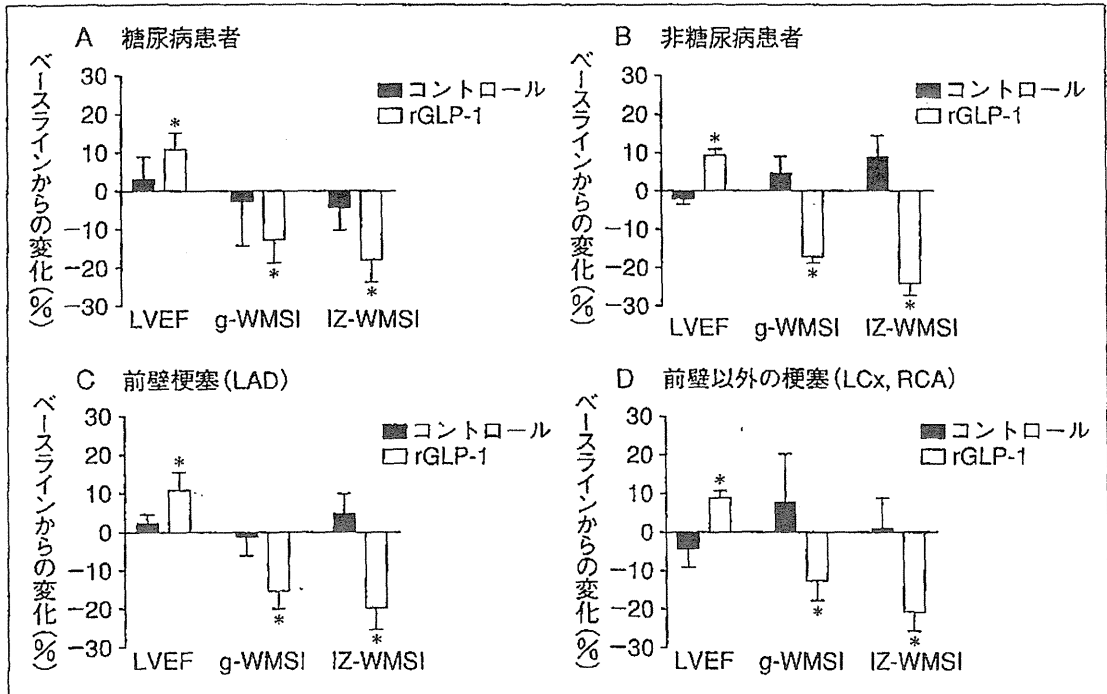


図5 糖尿病・非糖尿病患者と梗塞部位における, GLP-1投与による左室駆出率と壁運動スコアの変化
 A : 糖尿病患者, B : 非糖尿病患者, C : 前壁梗塞, D : 前壁以外の梗塞. g-WMSI : global wall motion score index, IZ-WMSI : infarction zone wall motion score index. * P < 0.001 (文献¹⁷⁾より改変)

おわりに

グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)は心不全に対して有効な治療手段となりうる知見に富んでお

り, それだけではなく虚血性心疾患に対しても有効な役割を持っている可能性もある. 単に糖尿病治療薬というわけではなく, 心臓への作用を用いて治療の枠が広がっていく可能性が高い

71 : 476

ことから, GLP-1の有効性と安全性を評価するため今後さらなる臨床研究の成果が待たれるところである。

文 献

- 1) de Groot P, Lamblin N, Mouquet F, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 656.
- 2) Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 65.
- 3) Thraínsdóttir IS, Hardarson T, Aspelund T, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 612.
- 4) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) ; prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 405.
- 5) Gros R, You X, Laurie L, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003 ; 144 : 2242.
- 6) Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, et al. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 ; 289 : H2401.
- 7) Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004 ; 110 : 955.
- 8) Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, et al. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously, hypertensive heart failure-prone rat. *Circ Heart Fail* 2008 ; 1 : 153.
- 9) Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006 ; 12 : 694.
- 10) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 229.
- 11) Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon like peptide-1 is protective against myocardial ischemia/reperfusion injury when given either as a preconditioning mimetic or at reperfusion in an isolated rat heart model. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005 ; 19 : 9.
- 12) Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 ; 317 : 1106.
- 13) Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009 ; 58 : 975.
- 14) Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 : 501.
- 15) Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon like peptide 1 receptor-dependent and independent pathways. *Circulation* 2008 ; 117 : 2340.
- 16) Brunner F, Maier R, Andrew P, et al. Attenuation of myocardial ischemia/reperfusion injury in mice with myocyte-specific overexpression of endothelial nitric oxide synthase. *Cardiovasc Res* 2003 ; 57 : 55.
- 17) Nicoladis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004 ; 109 : 962.
- 18) Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp* 2005 ; 312 : 303.
- 19) Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes : part II : Incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 2008 ; 117 : 574.

特集 高齢者の心不全

総説

1. 高齢者の心不全 Overview
— 成因と病態 —

濱口 早苗 筒井 裕之

KEY WORD

- 高齢者
- 心不全
- 病態
- 成因
- 予後

SUMMARY

わが国の高齢化に伴う心不全患者の増加は、医学的な問題であるだけでなく社会・経済的な問題となっている。高齢者は虚血性心疾患、高血圧症の有病率が高く、腎不全、貧血などの全身合併症を高率に罹患している。そのため、心不全の非代償化を惹起しやすく再入院を繰り返しやすい。さらに、高齢者では拡張機能の低下が心不全の成因として特徴的である。それに加えて、認知機能低下や身体活動低下が若年患者よりも治療の選択肢を狭めるとともに、再入院率や死亡率を高める一因となっている。

はじめに

加齢とともに心不全の発症率は増加する。心不全の発症率は50歳代で約1%であるが、加齢により増加し、80歳代では10%となることが報告されている¹⁾。わが国でも高齢化に伴う心不全患者数の増加は医学的な問題であるばかりでなく、社会・経済的な問題となっている。

高齢者の心不全の臨床的特徴

今までの研究やわが国における慢性心不全入院患者を対象にした多施設前向き登録観察研究である、Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)で示されたとおり、高齢心不全患者は女性が多く、虚血性心疾患や高血圧性心疾患を基礎疾患とし、左室駆出率が保持された心不全の頻度が高い。JCARE-CARD研究における65歳以上の高齢慢性心不全患者では女性が46%を占め、56%で

左室駆出率が40%以上と保持されていた(表1)。また高血圧症、腎不全、貧血、脳梗塞の既往、閉塞性肺疾患など多数の合併症を有している反面、若年者で生命予後に影響を及ぼす糖尿病、脂質異常症の有病率は低い。高齢心不全患者では、多数の合併症を有しており副作用の発生頻度が高く、内服継続率が低いため、β遮断薬やアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬・アルドステロン受容体拮抗薬などのレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬といった慢性心不全治療の標準的薬物の使用頻度が低い。JCARE-CARD研究における65歳以上の慢性心不全患者においてもACE阻害薬とβ遮断薬の服薬率は、それぞれ、36%、44%と65歳未満の患者に比較して有意に低率であった(表1)²⁾。

高齢者心不全の成因と病態

加齢により心筋ではアポトーシスが増加し、

■はまぐち さなえ, つつい ひろゆき(北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学)

表1 JCARE-CARD 研究に登録された慢性心不全患者の年齢別臨床的特徴

	65歳以上 (n=1,940)	65歳未満 (n=735)	p値
女性, %	46	26	<0.001
基礎心疾患, %			
虚血性心疾患	36	22	<0.001
弁膜症	31	19	<0.001
高血圧性心疾患	26	21	0.003
拡張型心筋症	13	33	<0.001
左室駆出率			
40%以上, %	56	36	<0.001
40%未満, %	44	64	<0.001
合併症, %			
高血圧症	56	45	<0.001
糖尿病	29	32	0.098
腎不全	13	8	0.001
貧血	24	13	<0.001
脳梗塞の既往	17	10	<0.001
閉塞性肺疾患	8	3	<0.001
脂質異常症	23	28	0.009
陳旧性心筋梗塞	30	18	<0.001
心房細動	37	31	0.004
服薬, %			
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	36	42	0.001
アルドステロン拮抗薬	44	46	0.495
スヒロノラクトン	41	44	0.108
β遮断薬	44	61	<0.001
利尿薬	89	85	0.005
ジギタリス製剤	30	33	0.127
亜硝酸薬	26	15	<0.001
ワルファリン	37	49	<0.001
アスピリン	51	38	<0.001
スタチン	19	21	0.361

心筋細胞新生が減少する。それと同時にオートファジーの障害により劣化した細胞が増加する。心筋細胞の量的・質的減少により個々の心筋細胞が肥大し、さらには心臓収縮能が低下する。また、加齢による線維芽細胞の機能障害が報告されており、心筋線維化により拡張機能が低下する。若年者の心不全と比較して、高齢者の心不全では左室駆出率が保持されている症例が多く、発症の成因として特徴的と考えられるのが拡張機能の低下である。Olmsted Country Heart Function Studyに登録された地域住民の観察研究では、心臓超音波検査を施行され4年後に再検査可能であった住民の平均年齢は65

歳で、23%に加齢による拡張機能の悪化が認められた。その後6.3年間の経過観察では、拡張機能の低下の重症度に従い心不全発症リスクが上昇していた(図1)²⁾。また、高齢者では全身の動脈硬化が認められ、冠動脈硬化や高血圧症の有病率が高く、弁膜症でもリウマチ性の割合が減少し動脈硬化性変化による大動脈弁狭窄症の割合が増加する。JCARE-CARD研究における65歳以上の高齢心不全患者の基礎疾患は、虚血性心疾患が36%、弁膜症が31%、高血圧性心疾患が26%と大多数で、拡張型心筋症は13%と少数であった。また、陳旧性心筋梗塞が30%、心房細動が37%と、65歳未満の心不全患者

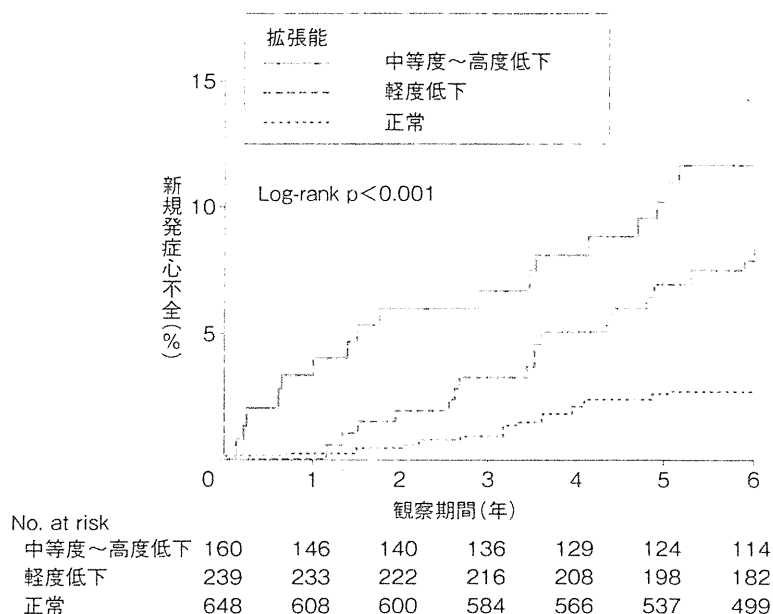


図1 拡張機能障害の重症度による新規心不全発症率

(文献5より一部改変引用)

に比較して高頻度に心不全発症の要因となり得る心疾患を有していた(表1)²⁾。

高齢者では心臓そのものの病態に加えて、心不全の非代償化を惹起する要因への適切な対応が求められる。これらの要因としては、感染症、貧血、腎不全、甲状腺疾患などの全身要因、心筋虚血、不整脈などの心臓要因、 β 遮断薬、抗不整脈薬、非ステロイド系鎮痛薬などの薬物要因、過剰輸液や輸血など医療要因、および減塩や水分制限の不徹底、服薬アドヒアランス不良、過労、ストレス、うつ状態など生活要因が挙げられる⁶⁾。JCARE-CARD登録症例における65歳以上の高齢心不全患者の心不全の非代償化の誘因は、感染症(17%)、不整脈(16%)、心筋虚血(11%)などの全身・心臓要因よりも、塩分・水分制限の不徹底(25%)、過労(15%)、服薬アドヒアランス不良(9%)などの生活要因の割合が高かった(表2)²⁾。高齢者では若年者よりも認知機能低下や身体活動低下により、心不全の非代償化を惹起する生活要因の管理が困難である。また全身性合併症が、 β 遮断薬やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬な

表2 JCARE-CARD研究に登録された65歳以上慢性心不全患者の心不全非代償化の誘因

心不全の非代償化の誘因, %	
塩分・水分制限の不徹底	25
過労	15
服薬アドヒアランス不良	9
感染症	17
不整脈	16
心筋虚血	11
血圧コントロール不良	5

どの慢性心不全に対する標準的薬物治療の導入や継続を妨げ、再入院率や死亡率を高める一因となっていると考えられる。

高齢者の心不全の予後

慢性心不全の予後は加齢とともに悪化することが報告されている。前述のJCARE-CARD研究では、80歳以上の超高齢慢性心不全患者では若年の患者に比べてすべての原因による死亡、

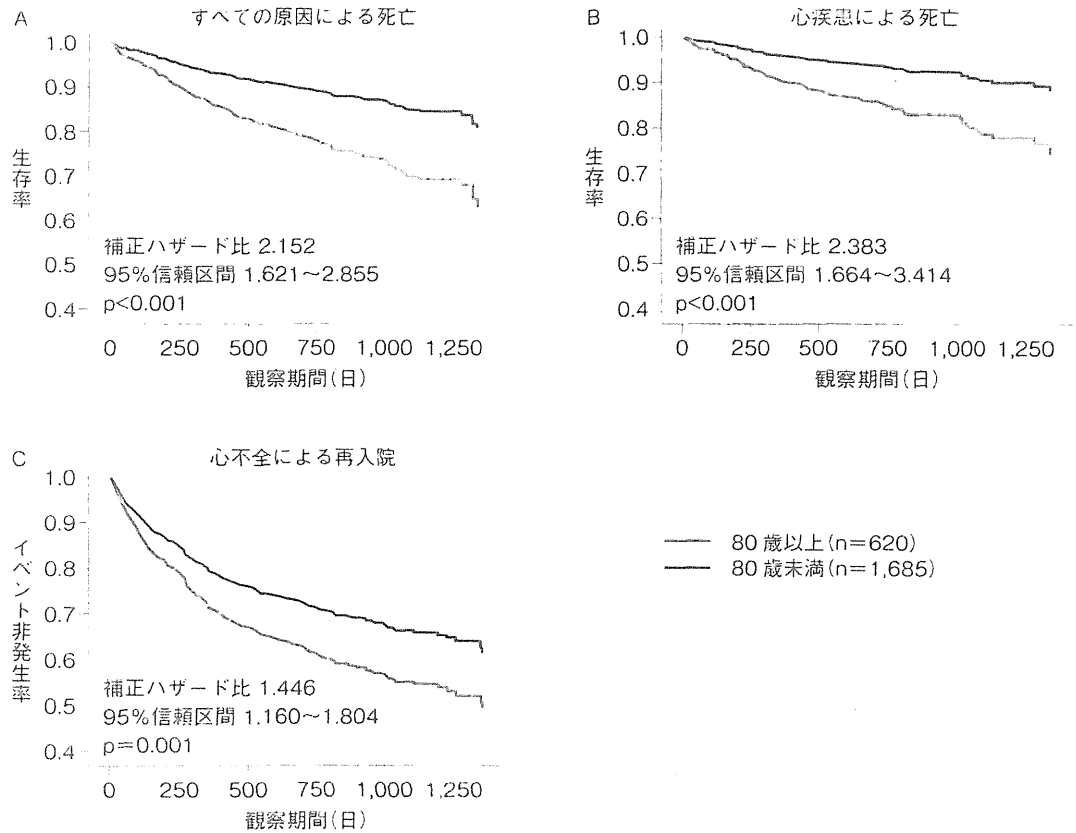


図2 慢性心不全患者における年齢とすべての原因による死亡(A), 心疾患による死亡(B), 心不全による再入院(C)の関係

(文献3より一部改変引用)

心疾患による死亡、心不全を原因とした再入院が有意に多く発生していた(図2)。これらすべての予後に影響を及ぼす規定因子として、腎機能の低下が挙げられた。推定糸球体濾過率が $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 低下するごとに2%すべての原因による死亡が増加し、3%心臓疾患による死亡が増加し、2%心不全増悪による再入院が増加していた。

おわりに

高齢者心不全は拡張機能の低下を特徴として、複合的要因により若年者よりも管理が困難な場合が多い。高齢者心不全の成因と病態を理解するとともに、高齢者における疾患管理の具体的

な方策やその有効性についての研究が必要とされている。

文献

- 1) McMurray JJ et al: Heart failure. Lancet 365 (9471): 1877-1889, 2005.
- 2) 眞茶みゆきほか: 高齢者心不全—臨床像をふまえた治療の留意点—呼吸と循環 55(10): 1151-1155, 2007.
- 3) Hamaguchi S et al: Predictors of long-term adverse outcomes in elderly patients over 80 years hospitalized with heart failure. Circ J 75(10): 2403-2410, 2011.
- 4) Shih H et al: The aging heart and post-infarction left ventricular remodeling. J Am Coll Cardiol 57(1): 9-17, 2011.
- 5) Kane GC et al: Progression of left ventricular

diastolic dysfunction and risk of heart failure.
JAMA 306(8): 856-863, 2011.

6) 日本循環器学会：慢性心不全治療ガイドライン
(2010年改訂版), 2010.

〔執筆者連絡先〕 濱口早苗 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

β 遮断薬 心不全

後藤 大祐・筒井 裕之

ポイント

- ★β 遮断薬は左室収縮機能不全を伴う慢性心不全患者の予後を改善する。
- ★大規模臨床試験で有効性が明らかにされたカルベジロール、ビソプロロール、コハク酸メトプロロールを用いる。
- ★導入にあたっては低用量から開始し、徐々に維持量に向けて増量する。

かつてβ 遮断薬はその陰性変力作用により、左室収縮機能不全を伴う慢性心不全患者への投与は禁忌であると考えられていた。しかし、1975年に Waagstein らがβ 遮断薬を拡張型心筋症患者に投与することにより心不全症状や心機能が改善することを報告して以来、多くの大規模臨床試験が行われ、β 遮断薬には左室収縮機能不全を伴う慢性心不全患者の予後を改善す

る作用があることが明らかになっている。慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版, 日本循環器学会)¹⁾では、β 遮断薬の左室収縮機能不全を伴う慢性心不全患者に対する投与は Class I に、無症状の左室収縮機能不全患者に対する投与は Class II a に位置づけられている。

β 遮断薬による 大規模臨床試験(表1)

左室収縮機能不全による慢性心不全患者を対象にした大規模臨床試験におけるβ 遮断薬の死亡リスク減少率は以下のようにになっている。

カルベジロール

New York Heart Association 分類(NYHA) II 度以上で左室駆出率が35%以下の症例を対

【表1】β 遮断薬による慢性心不全に対する主な大規模臨床試験

名称	試験薬	対象		全死亡におけるリスク減少率 (95%信頼区間)	発表年
		NYHA	左室駆出率		
U. S. Carvedilol HF study	カルベジロール	II 度以上	35%以下	65%(39~80%)vs プラセボ	1996
CIBIS-II	ビソプロロール	III 度以上	35%以下	34%(19~46%)vs プラセボ	1999
MERIT-HF	コハク酸メトプロロール	II 度以上	40%以下	34%(19~47%)vs プラセボ	1999
COPERNICUS	カルベジロール	IV 度	25%未満	35%(19~48%)vs プラセボ	2001
COMET	カルベジロール 酒石酸メトプロロール	II 度以上	35%以下	17%(7~26%)vs 酒石酸メトプロロール	2003

ごとう だいすけ・つつい ひろゆき：北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 ㊚ 060-8638 札幌市北区 15 条西 7 丁目

象とした U. S. Carvedilol HF study で 65%、左室駆出率が 25% 未満と高度に左室収縮機能が低下した症例を対象とした COPERNICUS 試験でも 35% であった。

ビソプロロール

NYHA Ⅲ度以上で左室駆出率が 35% 以下の症例を対象とした CIBIS-Ⅱ 試験で 34% であった。

コハク酸メトプロロール

NYHA Ⅱ度以上で左室駆出率が 40% 以下の症例を対象とした MERIT-HF 試験で 34% であった。

カルベジロール vs 酒石酸メトプロロール

また、NYHA Ⅱ度以上で左室駆出率が 35% 以下の症例を対象として、カルベジロールと酒石酸メトプロロールの有効性を比較した COMET 試験では、酒石酸メトプロロール投与群に比較してカルベジロールは死亡リスクを 17% 減少させた。

β 遮断薬の選択

β 遮断薬には多くの種類があり、種類によって効果が異なる可能性がある。左室収縮機能不全を伴う慢性心不全患者に対する治療薬としては、大規模臨床試験で有効性が明らかにされたカルベジロール、ビソプロロール、コハク酸メトプロロールを用いる。

カルベジロールは交感神経受容体の α 受容体と非選択的に β 受容体を遮断し、ビソプロロールとコハク酸メトプロロールは β₁ 受容体を選択的に遮断する。コハク酸メトプロロールは本邦では市販されていないので、カルベジロール(アーチスト®)かビソプロロール(メインテート®)を用いる。同じメトプロロールでも、

酒石酸メトプロロール(セロケン®, ロブレソール®など)には左室収縮機能不全を伴う慢性心不全に対して有効であるというエビデンスはなく、左室収縮機能不全を伴う慢性心不全患者に対する治療薬としては用いない。

カルベジロールとビソプロロールの使い分けについては、カルベジロールには α 受容体遮断作用と β₂ 受容体遮断作用があるため、血圧が低めな場合や気道過敏性が疑われる場合にはビソプロロールを用いる。一方、ビソプロロールは β₁ 受容体遮断作用が強く出ることが多く、β 導入に伴い徐脈が顕在化する恐れがある場合にはカルベジロールを用いることがあるが、この 2 剤の使い分けは確立していない。

β 遮断薬の導入

導入にあたっては、慢性心不全に対する β 遮断薬治療に精通した医師もしくはその指導下に行うことが望ましい。NYHA Ⅱ以下で心不全症状の安定している患者では外来での導入も可能であるが、心不全の悪化が生じる可能性があるため原則入院中の導入を行う。導入前には利尿薬の調整やその他の心不全治療を行い、可能な限り体液過剰について補正を行う。

低用量から開始し、徐々に維持量に向けて増量

カルベジロール(アーチスト®)またはビソプロロール(メインテート®)のいずれを用いる場合でも、低用量から開始する。導入に伴い、心不全悪化・血圧低下・徐脈・動悸・めまい・全身倦怠感などがみられることがあるため、自覚症状・身体所見・体重・胸部 X 線・brain natriuretic peptide(BNP)・心エコーなどを参考に、徐々に維持量に向けて増量する。

副作用が現れたら

β 遮断薬を導入後に一時的にうっ血の増悪を