

【表 2】慢性心不全に対する処方例

カルベジロール(アーチスト®) 2.5~20 mg 分 2  
 低用量(超低左心機能では 1.25 mg 分 2)から開始し、  
 自覚症状・身体所見・体重・胸部 X 線・BNP・心エコー  
 などを参考に、心不全増悪や低血圧に注意しながら、  
 1~2 週ごとに維持量(10~20 mg)まで増量する。

みることがあるが、利尿薬を追加して対応する。血圧低下やこれに伴うめまいが出現した際には、β 遮断薬と他の血管拡張薬の投与時間をずらすことが有効である。これによっても解消されない場合には、血管拡張薬や利尿薬の減量も検討する。また、徐脈による症状や、Ⅱ度ないしはⅢ度房室ブロックが生じた場合には、β 遮断薬の減量もしくは中止を検討する。全身倦怠感は一過性で数週間の経過で改善することが多いが、症状に合わせて β 遮断薬の投与量を調整する。

#### 最終的な維持量

最終的な維持量の目標は、1 日量としてカルベジロールで 10~20 mg、ビソプロロールで 5 mg とすることが多いが、β 遮断薬に対する忍容性には個体差があるため症例に応じて設定する必要がある。表 2 に処方例を示す。

### β 遮断薬の導入に注意が必要な病態

#### 慢性閉塞性肺疾患(COPD)

β 遮断薬は気管支痙攣を引き起こすことがあり、COPD がある患者に用いる場合には投与前に気道過敏性の評価を行う必要がある。しかし、定期的な吸入ステロイドや気管支拡張薬などを必要とする気管支喘息を除く COPD 患者においても、1 秒率や努力性肺活量の低下をみることなく、β 遮断薬に対する良好な忍容性があることが報告されている<sup>2)</sup>。

#### 高齢者

高齢者では忍容性が低下し、β 遮断薬導入に伴う副作用が出現しやすいので、より慎重な導入を必要とするが、高齢者に対する β 遮断薬の忍容性をみた COLA II 試験では、1 日量として 12.5 mg 以上のカルベジロールを内服することができた割合は、70~75 歳で 84.3%、76~80 歳で 76.8%、81 歳以上で 76.8% と年齢が上昇するにつれて低下はするものの、7 割以上の高齢者で十分な量の β 遮断薬の投与が可能であることが報告されている<sup>3)</sup>。

### 「左室駆出率が保たれた心不全」に対する β 遮断薬の使用

近年、話題となっている「左室駆出率が保たれた心不全(heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: HFPEF)」に対する β 遮断薬の有効性は確立していない。しかしながら、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)<sup>1)</sup>では、「β 遮断薬は、降圧効果、肥大退縮効果とともに心拍数抑制効果にて拡張期充満を改善する可能性があり、心筋が原因である拡張不全には有効と考えられる」ことから、その使用が Class II a に位置づけられている。

#### おわりに

実際の臨床場においては、適応があるにもかかわらず β 遮断薬が導入されていない症例が少なくはない。β 遮断薬は多くのエビデンスによって左室収縮機能不全を伴う慢性心不全の治療薬として確立されている薬剤であり、慢性心不全患者を診療する際にはガイドラインに基づき β 遮断薬の投与を常に念頭に置いておく

必要がある。

#### 文献

- 1) 日本循環器学会：循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2009年度合同研究班報告)，慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版)
- 2) Shelton RJ, et al : Effect of a community heart failure clinic on uptake of beta blockers by patients with obstructive airways disease and heart failure. Heart 92 : 331-336, 2006
- 3) Krum H, et al : Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure : The COLA II study. Heart Fail 8 : 302-307, 2006

## 書評

[評者]

徳田安春

筑波大学附属水戸地域医療教育センター 水戸協同病院総合診療科

クリニカル・リーズニング・ラーニング  
Clinical Reasoning Learning  
岩田健太郎



## クリニカル・リーズニング・ラーニング

岩田健太郎 訳

Jerome P. Kassirer · John B. Wong ·  
Richard I. Kopelman 著

A5変 頁442 図17 2011年  
定価4,830円(本体4,600円+税5%)  
ISBN978-4-89592-687-4  
MEDSI刊

20年近く前に本書(原書)の第一版を購入し繰り返し読み、以来長年にわたり研修医教育にも利用していた。症例集がついているので、沖縄県立中部病院勤務時代はこれを利用して総合内科レジデントを集めてグループ学習を行い、臨床推論トレーニングを楽しんでいたことを思い出す。臨床推論の分野では本書に並ぶ教科書は無い。最近第2版がでて、認知科学と心理学からインプットされたさまざまな新しい理論(説)も追加され、症例集も補充されており、充実した内容に感心していた。そんなとき本書の翻訳版が出た。

本書は岩田健太郎氏がなんと「独りで」翻訳を担当したとのこと。本書の大ファンとしては、岩田氏が翻訳してくれてとてもうれしい。翻訳ではあるが、それでも岩田流口語調のモダンな言い回しがいつものテンポで展開されて読みやすい。翻訳書でこれほど読みやすい文章となっていることは誠に驚きである。

これまでは原書であったため、わが国では一部の熱心な指導医が隠れて読むという密書的存在であった。日本語版が出版された今、本書はわが国の研修医と指導医にとり必読書となるであろう。指導医がいなくても、医学生やレジデントは、症例集を利用してグループ学習を行うことにより、臨床推論のトレーニングを行うことができる。

クリニカルリーズニングは臨床医にとり最も重要なスキルである。本書の著者の1人であるKassirerは、1970年代から医学教育におけるクリニカルリーズニングスキルの重要性に注目し、1980年代になり Hos-

pital Practice という雑誌に Clinical Problem-Solving の症例検討シリーズの連載を始めていた。Kassirerは、New England Journal of Medicine の編集長になり、1992年から毎月1回程度の頻度でこのシリーズの連載を継続し人気シリーズとなった。その後、TierneyやSaintらがこのシリーズを引き継いで、現在でも超人気のシリーズとして続いている。人気の秘密は固定ファンが多いということであり、指導医となってもこのシリーズだけは必ず目を通すという医師が多い。本書のなかでも「継続は力なり」と述べられている通り、診断推論の学習は生涯学習として取り組むべきである。

最近ではわが国でも「臨床推論」の教育の重要性が意識されるようになり、野口善令氏らの診断学の書籍(誰も教えてくれなかった診断学/医学書院刊)が好評を得ると、いまや全国の臨床教育現場では「臨床推論ブーム」といってもよい状況となっている。ただし、「クリニカルリーズニング学で理論さえ身につければ臨床医学と臨床推論の学習を修了したことになる」ということにはならない。このことは、本書のなかで繰り返し指摘されている。答えは本書の序文の最後のパラグラフにある。3人の著者による次の文章である。

「臨床医学を学んだり教えたりする最良の方法はほとんど症例を経験することだと我々は信じる。臨床推論を学ぶ最良の方法は、たくさんのかっこいい、あるいはいまいちな推論の実例に、熟練した医師のスーパービジョンのもとでさらされることだと信じる。」

## エビデンスに基づく慢性心不全治療

北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 教授 筒井 裕之

### はじめに

慢性心不全とは、虚血性心疾患、高血圧、弁膜症、心筋症などすべての器質的心疾患がいたる病態です。高血圧・糖尿病など生活習慣病の増加と人口の高齢化、さらに急性冠症候群に対する急性期治療の成績の向上と普及により慢性心不全患者が増加しています。ひとたび心不全に陥ると自覚症状や運動耐容能の低下のため患者の生活の質(QOL)は低下し、致死性不整脈による突然死の頻度も高く、その生命予後はきわめて不良です。慢性心不全の治療目標は、血行動態の改善により自覚症状を軽減するばかりでなく、その進行を抑制し生命予後を改善することです。心不全治療は、標準的治療が安静、利尿薬、ジギタリスであった時代から、最近30年間に大きな進歩をとげてきました。これは、基礎研究により心不全の発症・進展機序が分子レベルで解明されてきたことと大規模臨床試験に基づき生命予後を改善する治療のエビデンスが積み重ねられてきたことによります。本稿では、エビデンスに基づく慢性心不全治療について概説します。

筒井 裕之(つひい ひろゆき)。昭和57年九州大学医学部卒業。主研究領域：循環器内科学、心不全、心筋症、臨床疫学

本編は平成23年9月18～19日に北海道で行われた第25回日本臨床内科医学会での教育講演を整理、要約したものである。

### 収縮不全に対する治療

収縮不全による慢性心不全に対しては、幅広い重症度の患者に対してACE阻害薬(CONSENSUS, SOLVD治療, SOLVD予防)・アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)(ELITE II, Val-HeFT, CHARM, ARCH-J)と $\beta$ 遮断薬(US Carvedilol, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS, MUCHA)が第1選択薬に位置づけられています。

1) レニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬(表1, 2)

慢性心不全治療薬としてACE阻害薬の有効性を最初に示したのは1987年に報告されたCooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study(CONSENSUS)試験です。この試験は、NYHA IV度の重症心不全を対象としたものでしたが、その後、軽症から中等症心不全に対するStudies Of Left Ventricular Dysfunction(SOLVD)治療試験、さらに無症候性の左室収縮障害を対象としたSOLVD予防試験で、ACE阻害薬が慢性心不全の重症度にかかわらず予後を改善することが証明されました。これらの試験によって慢性心不全治療におけるFirstline drugとしてACE阻害薬の地位が確立すると同時に、大規模臨床試験で生命予後の改善が証明されること、治療薬としての必要条件であると考えられるようになりました。

ARBは、ACE阻害薬と比較していくつかの薬理学的利点を有しています。第一に、ARBはブラジキニン産生に影響を与えずアンジオテンシンIIの

表 1 ACE 阻害薬の慢性心不全に対する大規模臨床試験

試験名 (発表年)	試験薬剤	重症度	患者数 (人)	期間
<u>収縮不全</u>				
CONSENSUS (1987)	エナラプリル	NYHA IV	253	6ヵ月
SOLVD 治療 (1991)	エナラプリル	NYHA II～III	2569	41ヵ月
V-HeFT-II (1991)	エナラプリル	NYHA II～III	804	24ヵ月
SOLVD 予防 (1992)	エナラプリル	NYHA I	4228	37ヵ月
ATLAS (1999)	リシノプリル	NYHA II～IV	3164	45ヵ月
X-SOLVD (2003)	エナラプリル	NYHA I～III	6797	12年
<u>駆出率が保持された心不全</u>				
PEP-CHF (2006)	ペリンドプリル	NYHA I～IV	850	2.1年

表 2 ARB の慢性心不全に対する大規模臨床試験

試験名 (発表年)	試験薬剤	重症度	患者数 (人)	期間
<u>収縮不全</u>				
ELITE II (2000)	ロサルタン	NYHA II～IV	3152	18ヵ月
Val-HeFT (2001)	バルサルタン	NYHA II～IV	5010	22ヵ月
CHARM-Alternative (2003)	カンデサルタン	NYHA II～IV	2028	33ヵ月
CHARM-Added (2003)	カンデサルタン	NYHA II～IV	2548	41ヵ月
<u>駆出率が保持された心不全</u>				
CHARM-Preserved (2003)	カンデサルタン	NYHA II～IV	3025	36ヵ月
I-PRESERVE (2008)	イルベサルタン	NYHA II～IV	1505	49.5ヵ月

作用を抑制することができます。したがって、空咳などの副作用を認めません。第二に、ARBは、心血管保護的に働くと考えられるアンジオテンシンII型受容体へのアンジオテンシンIIの作用を抑制しません。第三に、ARBは、ACEを介さない、特にキマーゼを介して産生されるアンジオテンシンIIの作用も抑制することが可能です。このような薬理学的特性をもとにして、ARBの慢性心不全に対する有効性、特にACE阻害薬を上回る効果が期待されました。そこで、ELITE II試験が行われましたが、死亡や心不全の悪化においてロサルタンとカプトプリルに差を認めませんでした。その後、Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) 試験とCHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) 試験が報告されました。CHARM試験は、慢性心不全に対するARBの有効性を検

討した最大規模の臨床試験で、Alternative, Added, Preservedという3つの試験より構成されており、それぞれ2000～3000例という無作為二重盲検比較試験として症例数は十分でした。CHARM-Alternative試験は、左室駆出率が40%以下で、ACE阻害薬に忍容性のない患者を対象としたもので、その効果はSOLVD治療試験において示されたACE阻害薬の効果とほぼ同等であり、ARBが単独で心不全治療薬として有効であることがはじめて証明されました。わが国でもARCH-J試験によりカンデサルタン(商品名プロプレス)の有効性が確認されました。このようにACE阻害薬に続いて、ARBの心不全に対する有効性を示すエビデンスが積み重ねられてきましたが、少なくとも現在までARBが明らかにACE阻害薬よりも優れているという結果は示されていません。ただし、ARBはACE阻害薬に比し空咳

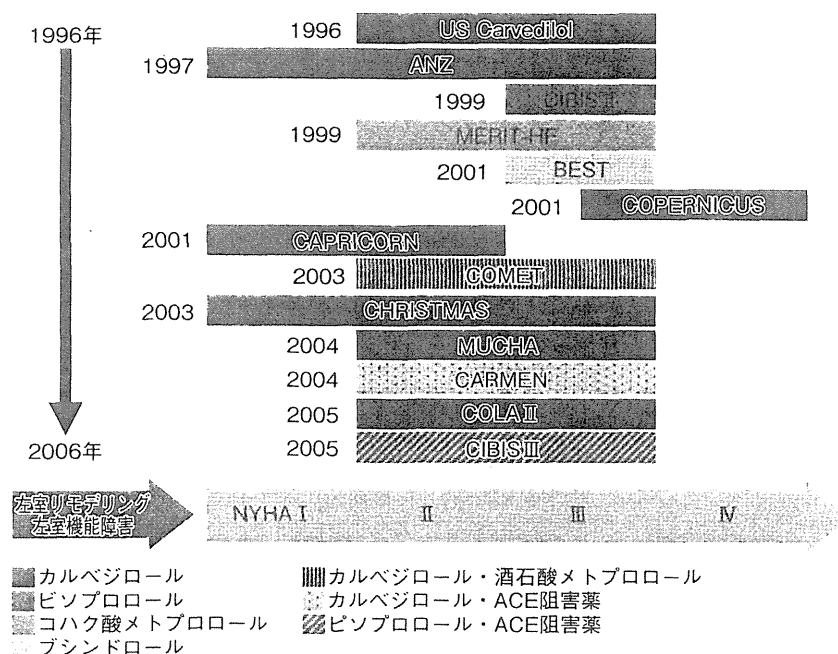


図1 慢性心不全に対するβ遮断薬の臨床試験

が少なく忍容性に優れているため、年々使用が増加しています。さらに、Val-HeFTやCHARM-Added試験によって、ACE阻害薬とARBの併用の有効性も証明されていますが、実際に併用療法の対象となるのは重症例です。

## 2) β遮断薬

β遮断薬は陰性変力作用および陰性変時作用を有しており、心不全患者への投与は長らく禁忌でした。慢性心不全に対するβ遮断薬の有効性に最初に注目したのは、スウェーデンのWaagsteinらのグループです。彼らは、1975年に7例の拡張型心筋症患者にβ遮断薬を2～12カ月間投与し、症状および心機能が改善することを報告しました。その後、いくつかの試験でβ遮断薬は慢性心不全患者の予後も改善することが示されましたが、いずれも小規模であり、逆に否定する報告もなされるようになりました。そこで、β遮断薬を少量から徐々に漸増する投与方法で多数の患者を対象とした大規模臨床試験が行われました。最初が1993年に報告されたMDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy) 試験で、メトプロロールにより心機

能やQOLは有意に改善しましたが、死亡率の改善は統計学的に有意ではありませんでした。その後行われたビソプロロールを用いたCIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) 試験でもMDC試験と同様に、心機能を改善するものの死亡率の改善にはいたりませんでした。

β遮断薬の慢性心不全に対する生命予後改善効果を最初に示した大規模臨床試験は、1996年に報告されたカルベジロール (商品名アーチスト) を用いたUS Carvedilol試験でした (図1)。その後、ビソプロロール (商品名メインテート) を用いたCIBIS II試験、メトプロロール徐放錠を用いたMERIT-HF (Metoprolol CR/XL In Chronic Heart Failure) 試験の結果が相次いで報告され、いずれも死亡を減少させました。さらに、より重症患者を対象としたCOPERNICUS (Cardiac Prospective Randomized Cumulative Survival) 試験でもカルベジロールの予後改善効果が同様に認められました。

わが国でも1993年のMDC試験の発表後、心不全に対するβ遮断薬の有用性が認識されるよ

うになり、特に1995年AHAにおいてUS Carvedilol試験の結果が発表され大きな反響を呼ぶとともに、実際に臨床の現場での使用が行われるようになりました。わが国の臨床試験としてはMUCHA (Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment) 試験において、カルベジロール (商品名アーチスト) の有効性が証明されました。この試験は、NYHA II～III度で左室駆出率40%未満の患者174例を対象としてカルベジロールを5mg/日と20mg/日という2つの投与量で1年間追跡したもので、一次エンドポイントである全死亡または全心血管系の原因による入院を5mg/日で71%、20mg/日で80%低下させ、その予後改善効果の大きさは衝撃的でした。

このように1990年代以降に行われた数多くの大規模臨床試験によって、β遮断薬は幅広い重症度の慢性心不全患者において予後を改善することが明らかにされ、ガイドラインにおいてACE阻害薬とともに収縮不全による慢性心不全に対する第一選択薬と位置づけられるようになりました。心不全治療において長らく禁忌の薬剤とされていたβ遮断薬が、標準的治療薬として認知されるまでの道のりは、まさにグリム童話の「Frog Prince (カエルの王子様)」に例えられています。

### 3) 利尿薬

利尿薬は1950年より心不全治療に用いられている古い薬剤ですが、特にループ利尿薬は、慢性心不全や心不全急性増悪時における体液貯留・臓器うっ血の軽減に最も有効な薬剤です。しかしながら、Na排泄性利尿薬は血管収縮、腎血流低下、レニン活性増大、さらに低カリウム血症や低ナトリウム血症などの電解質異常を引き起こし、心不全の予後をむしろ悪化させる危険性が指摘されています。

一方で、予後の改善が報告されているのはアルドステロン拮抗薬です。1999年に報告されたRALES試験は、従来からK保持性利尿薬としてループ利尿薬と併用されることが多かったスピロノラクトン (商品名アルダクトンA) が、NYHA III度以上、左室駆出率35%以下の心不全患者の全

死亡、心不全死、突然死のいずれをも低下させることが示され、その後の心不全治療に大きなインパクトを与えました。さらに、EMPHASIS-HF試験によって、NYHA II度の慢性心不全患者 (左室駆出率30%以下) でもエプレレノン (商品名セララ) の追加投与により予後が改善することが示されました。

新規の利尿薬として、遠位ネフロンの上管部分に作用する2型受容体の選択的拮抗薬であるトルバプタンが登場しました。トルバプタン (商品名サムスカ) は電解質を含まない水利尿を促すとともに、腎血流はむしろ増加させ、血漿レニン活性の変化はみられないことから、心不全における体液量過剰の改善に有用であると期待されました。しかしながら、心不全の急性増悪で入院した患者を対象にしたEfficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) 試験では、7日目または退院時における全般的臨床状態や体重は改善しましたが、心血管系疾患による死亡または心不全による入院には差を認めませんでした。

## ○ 拡張不全に対する治療 (表1, 2)

近年、収縮機能 (左室駆出率) が正常または正常近くに保持された心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction; HFPEF) が注目されています。わが国における慢性心不全を対象とした前向き登録観察研究であるJCARE-CARD研究では、左室駆出率50%以上の心不全患者は心不全患者全体の26%でした。このような患者は高齢女性で、高血圧、糖尿病、心房細動の合併が多く、その多くは拡張不全 (Diastolic heart failure) による心不全と考えられています。臨床的に拡張不全が重要とされる理由は、まれではないことばかりでなく、収縮不全に比し増加傾向にあること、決して予後が良好ではないこと、さらに治療の進歩にもかかわらず予後の改善が十分でないことなどが明らかとなってきたことによります。現在まで、収縮不全を対象とした大規模臨床試験が数多

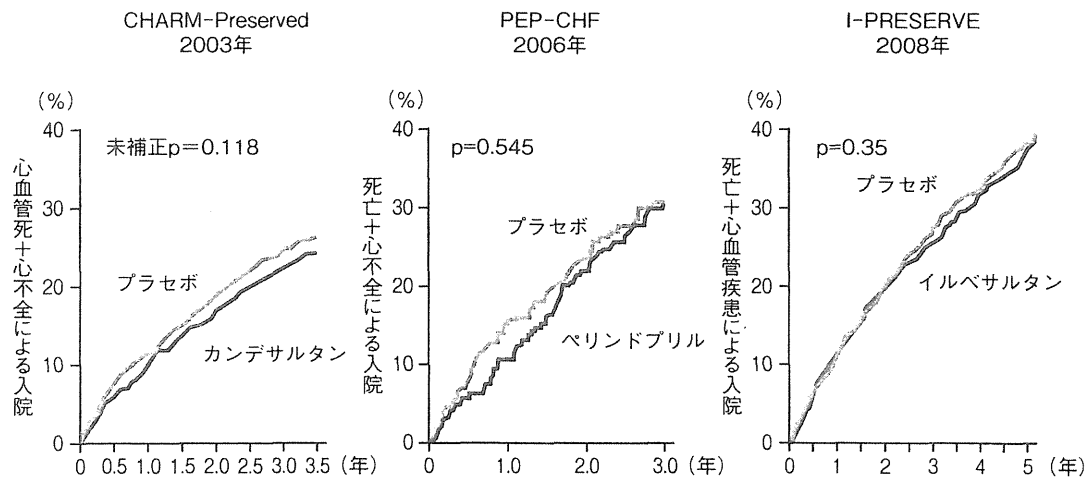


図 2 HFPEF に対する大規模臨床試験の変遷

く報告されているのに対し、このような患者は対象から除外されてきました。

HFPEF の治療として利尿薬によるうっ血の軽減が有効です。ただし、利尿薬による左室充満圧の過度の低下は、心拍出量を減少させ低血圧を引き起こす危険性があるため、投与量を調節することが重要です。高血圧の頻度が高いことから血圧の管理、心房細動の頻脈のコントロール、さらに虚血の改善が重要です。収縮不全と異なり ACE 阻害薬や ARB の生命予後に対する有効性は証明されていません (図 2)。CHARM-Preserved 試験においてカンデサルタン (商品名プロプレス) は HFPEF における入院を減少させました。ペリンドプリル (商品名コバシル) を用いた高齢者 HFPEF を対象とした PEP-CHF 試験では、症状・運動耐容能の改善および心不全による入院を減少させましたが、死亡は不変でした。さらに、I-PRESERVE では、プラセボと比較してイルベサルタン (商品名イルベタン) は HFPEF の予後を改善しませんでした。また、 $\beta$  遮断薬や Ca 拮抗薬は、拡張機能を改善すると期待され、現在わが国でカルベジロールを用いた J-DHF 試験、ニフェジピン徐放錠 (商品名アダラート CR) を用

いた DEMAND 試験が進行中です。

## 疾患管理

慢性心不全患者は高齢者が多く、その生命予後が不良であるばかりでなく、心不全増悪による再入院を反復します。再入院には、感染症、不整脈、高血圧、心筋虚血などの医学的要因ばかりでなく、塩分制限の不徹底、内服薬の中断など治療アドヒアランス不良や身体的・精神的ストレスなども関与します。治療効果を最大限引き出し、再入院を減少させるには、看護師や薬剤師も含むチーム医療体制による疾患管理が必要です。

## おわりに

慢性心不全の病態、特にその分子機序の解明および診断・治療法の進歩には目覚ましいものがあります。今後とも、心不全の病態の解明の進展に基づいてさらに効果的・効率的な治療法の確立をめざしてエビデンスが積み重ねられることが期待されます。

## 耐糖能異常は心不全と連関するか？

浅沼 博司<sup>1</sup>, 朝倉 正紀<sup>2,3</sup>, 金 智隆<sup>2</sup>, 北風 政史<sup>2,3</sup>

Hiroshi Asanuma, Masanori Asakura, Jiyoung Kim, Masafumi Kitakaze : Does impaired glucose tolerance associate with heart failure? J Jpn Coron Assoc 2012; 18: 245-251

### I. はじめに

糖尿病の有病率は世界的に増加の一途をたどっており、わが国においても食生活の欧米化に加え運動不足などにより糖尿病患者数は年々増加しており、今や国民病とも呼ばれている。糖尿病は、心筋梗塞や脳卒中といった動脈硬化を基盤とする大血管障害の重要なリスクファクターであるばかりではなく、ひとたび大血管障害を発症すれば死亡率が高いことが知られており、かりに死亡に至らなかったとしても健康寿命を大きく短縮することになることから社会的に問題となっている。諸家の報告により、心不全患者が糖尿病を合併すると糖尿病を合併しない場合と比較して死亡率が40～80%増加することが明らかになっている。糖尿病患者は、心不全の原因となる高血圧や虚血性心疾患を併せもつことが少なからずある一方で、高血圧や虚血性心疾患を合併しないにもかかわらず心不全を来す場合があり、1972年にRublerらにより糖尿病性心筋症(diabetic cardiomyopathy)という疾患概念が提唱された<sup>1)</sup>。その後、多くの疫学的研究や臨床研究により、糖尿病と心不全が密接に関連していることが明らかとなっている。

### II. 糖尿病患者における心不全の頻度

Framingham 研究では、糖尿病患者において年齢と性別でマッチングさせた非糖尿病患者に比し、男性で2.4倍、女性で5.1倍、心不全の合併頻度が高く<sup>2)</sup>、心不全の合併頻度の増加は、年齢、収縮期血圧、喫煙、高コレステロール血症、心電図上の左室肥大の有無で補正しても認められた<sup>3)</sup>。アメリカ合衆国の生命保険会社の糖尿病患者のレジストリーと同社の年齢性別をマッチングさせた糖尿病患者を有さない対照群を比較したデータでは、糖尿病患者群では心不全の有病率が11.8%であったのに対して、対照群では心不全の有病率が4.5%であった。さらに糖尿

病患者群では30カ月の観察期間に7.7%の患者が新規に心不全を発症したのに対して、対照群では3.4%の患者が新規に心不全を発症した<sup>4)</sup>。これらの研究より、糖尿病患者では心不全の有病率や発症率が高いことが明らかである。

### III. 心不全患者における糖尿病の頻度

心不全患者のレジストリーや大規模臨床試験における糖尿病の合併率(SOLVD Prevention<sup>5)</sup>: 15.2%, Framingham 研究<sup>6)</sup>: 19%, CHART-2<sup>7)</sup>: 23.3%, JCARE-CARD<sup>8)</sup>: 29.8%, SOLVD Treatment<sup>9)</sup>: 25.8%, ADHERE<sup>10)</sup>: 44%)は、世界人口の6～8%が糖尿病に罹患していると考えられる現在のデータと比較しても明らかに多い。これらの中には、左室駆出率が維持された心不全症例(heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)と左室駆出率が低下した心不全症例を比較すると糖尿病の合併率に差はないとする報告<sup>7)</sup>がある一方で、NYHAの重症度に応じてインスリン抵抗性が増悪するという報告もある(Fig. 1B)<sup>11)</sup>。さらに、原因が虚血性心疾患や拡張型心筋症であっても同程度にインスリン抵抗性が認められることも報告されている(Fig. 1A)<sup>12)</sup>。我々はNYHA分類II～IIIで左室駆出率30%未満の拡張型心筋症による心不全患者(DCM群)に対して、75g経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT)を施行した。その結果、26.8%が糖尿病パターンで、50%がimpaired glucose tolerance(IGT)パターンを呈した。一方、年齢、性別をマッチングさせた吹田市の住民健診受診者(対照群)に75g OGTTを施行したところ、7.7%が糖尿病パターンで、14.3%がIGTパターンを呈した(Fig. 2A)。さらに、DCM群においては、NYHA分類で重症度が増すほど糖尿病パターン呈する割合が多く(Fig. 2B)、75g OGTT 2時間値-空腹時血糖値(BS)と血漿BNPレベルがよく相関する(Fig. 2C)ことが明らかになった<sup>13)</sup>。また心不全患者ではNYHAの重症度が高くなるほど、新規糖尿病の累積発症率が高くなることも報告されている<sup>14)</sup>。これらの研究より、心不全患者では糖尿病の有病率や発症率が高いことが明らかである。

<sup>1)</sup>京都府立医科大学先進循環器病治療学(〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路の榎井町465), <sup>2)</sup>国立循環器病研究センター臨床研究部, <sup>3)</sup>国立循環器病研究センター心臓血管内科



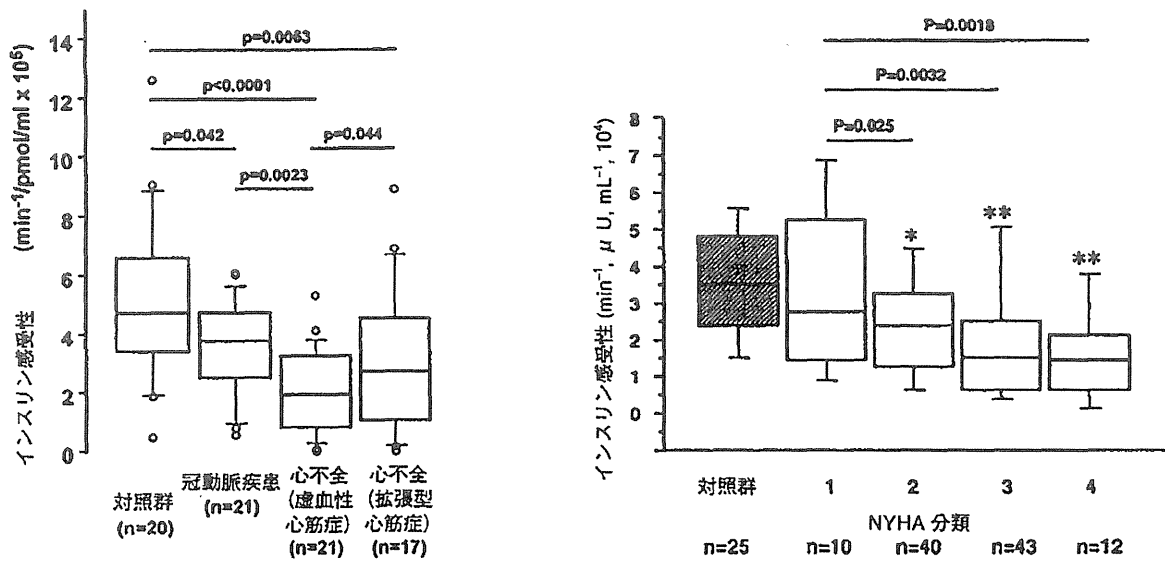


Fig. 1 インスリン抵抗性と心不全の原疾患(A)およびNYHA分類(B) 文献 11, 12)より引用・改変

A | B

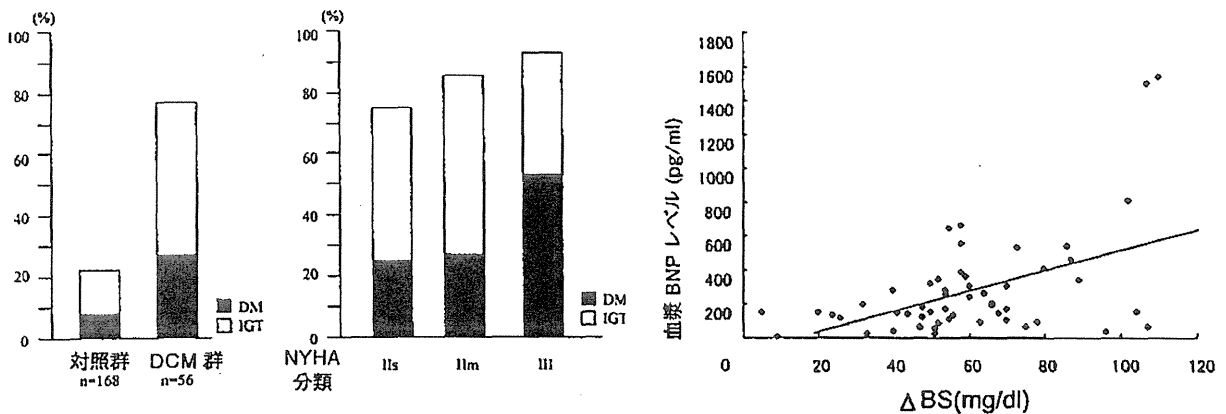


Fig. 2 拡張型心筋症(DCM)における糖尿病, IGTの割合(A), NYHA分類別の糖尿病, IGTの割合(B)および75g OGTT 2時間値-空腹時血糖値(ΔBS)と血漿BNPレベルの関係(C) 文献 13)より引用・改変

A | B | C

#### IV. 糖尿病性心筋症 (diabetic cardiomyopathy)

1972年にRublerらは、糖尿病性糸球体硬化症27症例のうち心拡大とうっ血性心不全を呈し、左室肥大と間質線維化が認められるものの、弁膜症、先天性心疾患、高血圧心疾患および冠動脈疾患などの心不全の原因となる基礎疾患が認められなかった4症例を新しいタイプの心筋症として報告した<sup>1)</sup>。さらにReganらは、糖尿病性心筋症の特徴として心筋のコラーゲンと脂質の蓄積をあげている<sup>15)</sup>。

#### 1. 糖尿病性心筋症の特徴

心機能としては、まず拡張機能障害が出現することが糖尿病性心筋症の特徴とされる。糖尿病患者における拡張障害の頻度は、高血圧がなく血糖値のコントロールが良好であっても約半数もの症例で認められるという報告があり<sup>16, 17)</sup>、拡張障害を合併する糖尿病患者は拡張障害を合併しない糖尿病患者に比し、心不全の発症が多く、予後も不良であることが報告されている<sup>18)</sup>。さらに糖尿病の罹患期間が長くなると収縮機能が低下するようになる<sup>19, 20)</sup>。

#### 2. 糖尿病性心筋症発症のメカニズム

病態の基礎に、高血糖やインスリン抵抗性・高インスリ

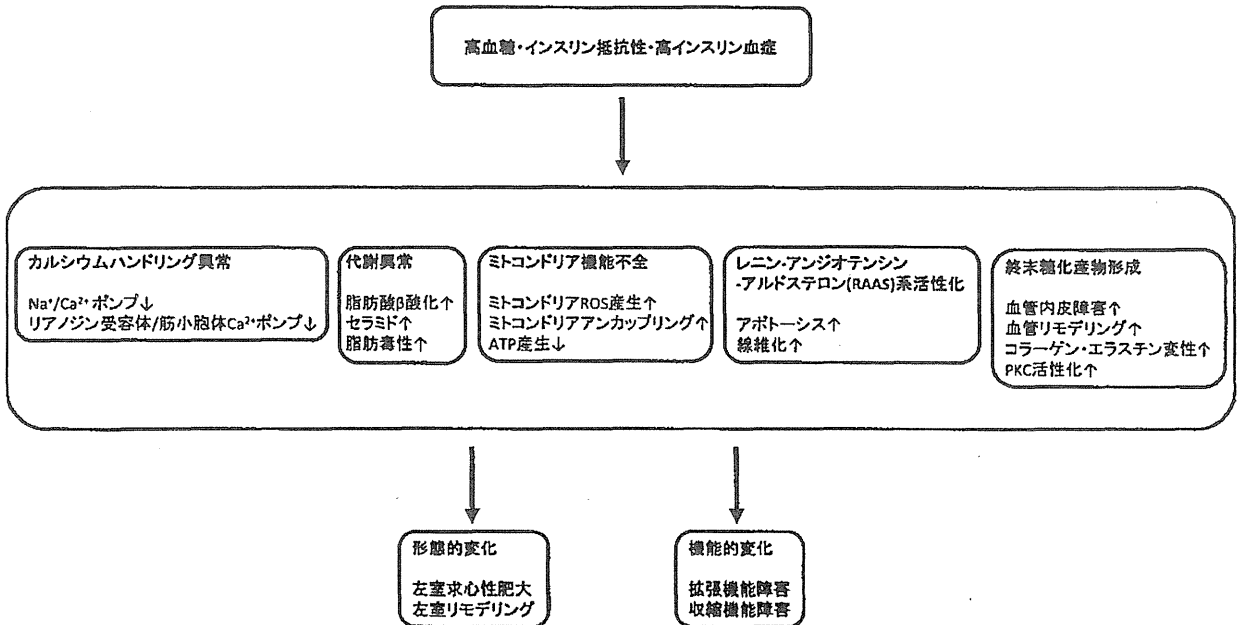


Fig. 3 糖尿病性心筋症発症のメカニズム  
文献 23)より引用・改変

血症が存在する。その他、脂肪酸代謝異常、心筋アポトーシス増加、カルシウムハンドリング異常、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAAS)系活性化、酸化ストレス亢進、ミトコンドリア機能不全、微小血管障害、心臓自律神経系障害、コラーゲンやタンパクの糖化による変性、イオン代謝異常など多くのメカニズムの関与が報告されている (Fig. 3)<sup>21-23)</sup>。

### 3. 糖尿病性心筋症の治療

糖尿病性心筋症に対する特有な治療法は現在のところ確立されていない。しかし、HbA1c 値が1%上昇することにより、心不全の発症率が8%増加する<sup>24)</sup>という報告や、良好な血糖コントロールにより初期の拡張機能障害や心筋灌流不全などが改善する<sup>25)</sup>という報告があることから、血糖値を良好にコントロールすることは、糖尿病性心筋症の発症や進展を抑制しうると考えられる。実際に、1型糖尿病患者においてインスリンによる厳格な血糖コントロールを行うことにより、糖尿病性心筋症の発症が抑止できたという報告がある<sup>26)</sup>。

#### a. インスリン抵抗性改善薬(メトホルミン、チアゾリジン薬)

ビグアナイド系抗糖尿病薬であるメトホルミンは AMP-activated protein kinase (AMPK) を活性化することが知られている。AMPK はストレス状況下でのエネルギー代謝調節において中心的な役割を担っており、心不全により活性化されることが知られている<sup>27)</sup>。そこで、我々はメトホルミンが AMPK を活性化し、1) 心筋細胞における酸

化ストレス誘発性アポトーシスや、2) イヌ高頻度ベージング心不全の進展を抑制するかどうか、を検討した。まず培養ラット心筋細胞を用いて、酸化ストレス誘発性の細胞障害およびアポトーシスを評価した。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加により心筋細胞生存率は減少し、アポトーシスは増加したが、メトホルミンの共投与によりいずれも抑制された。この効果は AMPK 阻害剤の compound-C により消失し、AMPK 活性化剤(AICAR)により回復したことから、メトホルミンによる AMPK の活性化が酸化ストレス誘発性の心筋障害を抑制することが示された。次にビーグル成犬を高頻度ベージングして、ベージングの前後に心臓超音波検査と右心カテーテル検査による心機能評価および心筋サンプルの評価を行った。メトホルミン経口投与により、左室内径の拡大と左室短縮率の低下および肺動脈楔入圧や左室拡張末期圧の上昇が有意に抑制され (Fig. 4)、心筋サンプルの定量 RT-PCR 法により、ANP および BNP が低下し、病理組織像で間質の線維化が抑制することが明らかとなった。メトホルミンによる間質の線維化抑制効果は、定量 RT-PCR 法による検討で TGF-β1 遺伝子発現の抑制が原因の一つと考えられた。AMPK 活性化剤の AICAR でもメトホルミンと同等の効果が認められた。以上のことから、メトホルミンは AMPK 活性化により、不全心筋保護作用を有することが明らかとなった<sup>28)</sup>。メトホルミンは心不全の発症や進展およびそれらによる死亡を抑制することが複数の臨床研究で確認されている糖尿病治療薬である<sup>29-34)</sup>。日本は生活習慣の欧米化により、肥

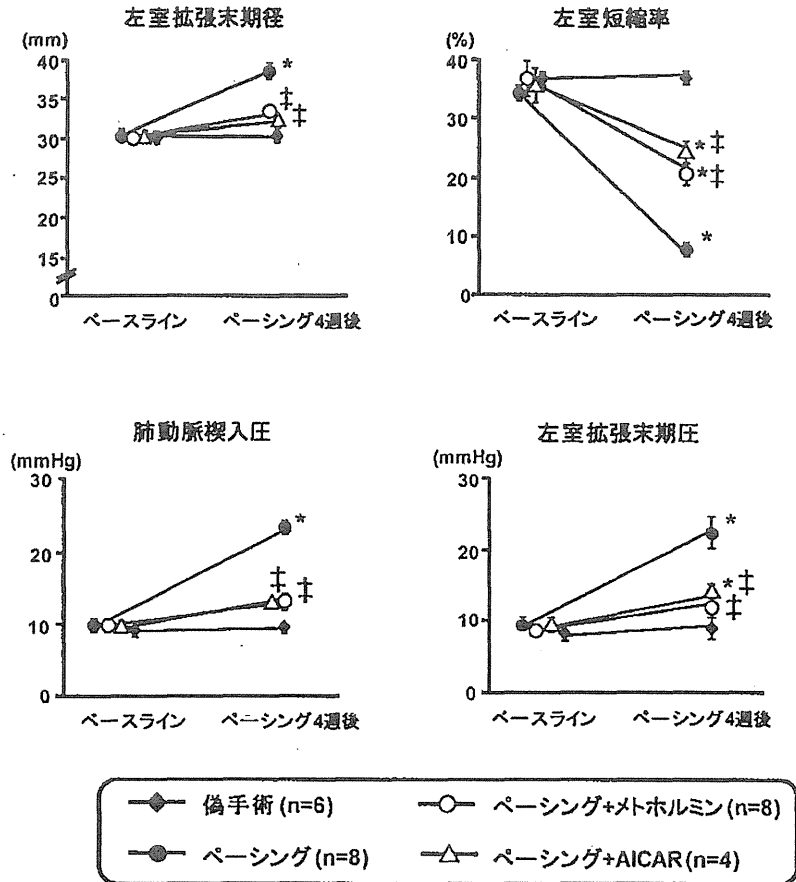


Fig. 4 メトホルミンの心不全発症・進展抑止作用  
文献 28) より引用・改変

満者および糖尿病患者が増加していること、日本におけるメトホルミンの最大投与量が 2250 mg/日に増量され、欧米の臨床試験で用いられている用量に近づいたこと、メトホルミンは体重増加を来さず、低血糖を起こしにくいこと、適正使用下においてはこれまで懸念されていた乳酸アシドーシスのリスクがないこと、などの理由から今後は心不全を合併する糖尿病においても治療の選択肢となることが期待される。

もう一つのインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン薬は、糖代謝を改善するだけではなく、リポタンパク代謝の是正、血管内皮機能改善、アディポネクチン増加、抗炎症など多彩な効果で心血管保護的に作用すると考えられ、PROactive Study<sup>35)</sup>では、糖尿病で大血管障害の既往を有するという大血管障害を発症しやすい患者を対象に総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中の発症といったハードエンドポイント発症を抑止した。しかし、チアゾリジン薬は腎臓からの Na<sup>+</sup>再吸収を促進させ、体液貯留により心不全が増悪することから、NYHA III および IV の患者には禁忌である。

#### b. $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

我々は、標準的治療が行われている NYHA 分類 II～III で左室駆出率 30%未満の拡張型心筋症による心不全患者 30 名に対し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬(ボグリボース)投与群 15 名、非投与群 15 名に無作為割付を行い、24 週後に血漿 BNP レベルと NYHA 分類の変化を検討した。その結果、ボグリボースの投与により、血漿 BNP レベルは低下し(Fig. 5A)、NYHA 分類は改善した(Fig. 5B)<sup>36)</sup>。さらに、マウス大動脈縮窄心不全モデルによる検討により、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬(ボグリボース)投与が酸化ストレスを抑制し、心不全を改善させることを明らかにした<sup>37)</sup>。酸化ストレスの亢進が糖尿病性心筋症発症のメカニズムの一つと考えられていることから、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬も糖尿病性心筋症の治療薬となる可能性がある。

#### c. インクレチン関連薬

インクレチン関連薬には、外因性にインクレチンを補充する glucagon like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬と、内因性インクレチンの作用を増強する dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬が糖尿病治療薬として使用されてい

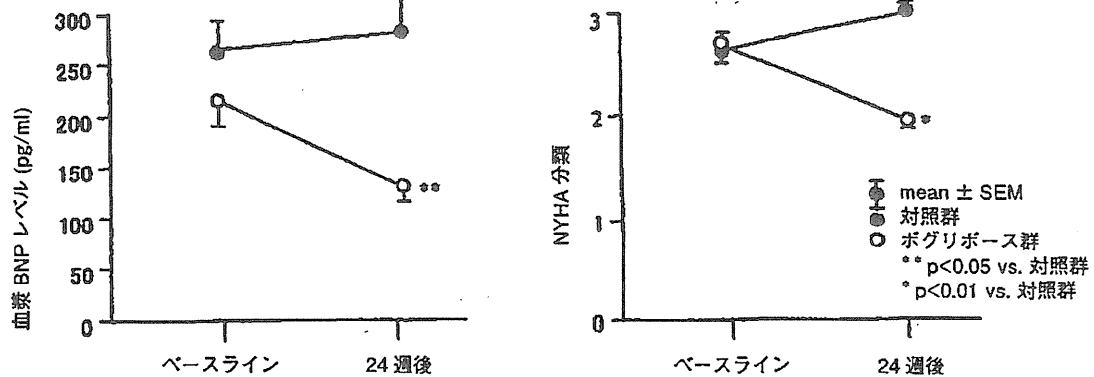


Fig. 5 ボグリボースの心不全改善効果  
文献 36)より引用・改変

A | B

る。近年、心筋細胞、冠動脈血管内皮細胞や平滑筋に GLP-1 受容体が発現していることが明らかにされ<sup>38)</sup>、G タンパク質共役型受容体活性化-アデニル酸シクラーゼ活性化-細胞内サイクリック AMP 増加を介して心筋収縮性を増加させたり、糖取込み担体 (GLUT1) を介して心筋の糖取込みを増加させる<sup>39)</sup> ことで心機能を改善させる可能性がある。インクレチン関連薬が糖尿病性心筋症に有効とする報告は今のところ存在しないが、慢性心不全症例に対して GLP-1 を皮下注射により持続投与することで、左室駆出率、運動耐容能および QOL を改善したことから、インクレチン関連薬も糖尿病性心筋症の治療薬となる可能性がある。

#### d. 心不全治療薬

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は、メタ解析により糖尿病を合併する左室収縮不全の心不全患者の死亡率を低下させることが報告されている<sup>40)</sup>。また、拡張不全患者において、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が心不全入院を減少させるという報告<sup>41)</sup> やアルドステロン拮抗薬が心肥大や線維化を抑制させるという報告<sup>42)</sup> があることや、RAAS 系活性化が糖尿病性心筋症発症のメカニズムの一つと考えられていることから、RAAS 系阻害薬も糖尿病性心筋症の治療薬となる可能性がある。一方、β 遮断薬は糖・脂質代謝を悪化させる可能性があることから、糖尿病を合併する心不全症例には不向きであると考えられがちであるものの、糖尿病を合併するうつ血性心不全患者の死亡率を低下させることがメタ解析で明らかにされている<sup>43)</sup> ことから、β 遮断薬も糖尿病性心筋症の治療薬となる可能性がある。

#### V. おわりに

多くの基礎および臨床研究により、糖尿病と心不全は密接に関係していることが明らかではあるが、低血糖を起こしにくい糖尿病治療薬の登場で、糖尿病を合併する

心不全治療が新しい局面を迎えることとなった。一方で、糖尿病性心筋症については、その発症メカニズムや治療法が明らかではない部分が多い。組織ドブラ法やスベックルトラッキング法などの心筋ストレインイメージングの発展により、無症候性の心機能障害の検出が可能になりつつあり、糖尿病患者において血糖コントロールによる糖尿病性心筋症の発症や進展の抑止効果が明らかにされるかもしれない。

#### 文 献

- 1) Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602
- 2) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34
- 3) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038
- 4) Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB: Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614-1619
- 5) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691
- 6) Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D: Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115
- 7) Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators: Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan-first report from the CHART-2 study. *Circ J* 2011; 75: 823-833

- 8) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, Kato N, Takeshita A, Tsutsui H; JCARE-CARD Investigators: Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; **73**: 1893–1900
- 9) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; **325**: 293–302
- 10) Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; **149**: 209–216
- 11) Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, von Haehling S, Okonko DO, Leyva F, Proudler AJ, Coats AJ, Anker SD: Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 1019–1026
- 12) Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, Stevenson JC, Coats AJ: Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 527–532
- 13) Kim J, Nakatani S, Hashimura K, Komamura K, Kanzaki H, Asakura M, Asanuma H, Kokubo Y, Tomoike H, Kitakaze M: Abnormal glucose tolerance contributes to the progression of chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertens Res* 2006; **29**: 775–782
- 14) Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Freimark D, Boyko V, Mandelzweig L, Adler Y, Sherer Y, Behar S: Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med* 2003; **114**: 271–275
- 15) Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B: Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; **60**: 884–899
- 16) Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA: Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 320–323
- 17) Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE: Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 870–875
- 18) From AM, Scott CG, Chen HH: The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 300–305
- 19) Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW: Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; **105**: 1195–1201
- 20) Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, Mottram PM, Prins JB, Marwick TH: Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am Heart J* 2005; **149**: 349–354
- 21) Boudina S, Abel ED: Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; **115**: 3213–3223
- 22) Acar E, Ural D, Bildirici U, Sahin T, Yilmaz I: Diabetic cardiomyopathy. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; **11**: 732–737
- 23) Zhang X, Chen C: A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy. *Endocrine* 2012; **41**: 398–409
- 24) Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV: Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; **103**: 2668–2673
- 25) von Bibra H, Hansen A, Dounis V, Bystedt T, Malmberg K, Rydén L: Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart* 2004; **90**: 1483–1484
- 26) Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, Galicka-Latala D, Frasik W, Piwowarska W: Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. *Eur Heart J* 2007; **28**: 2465–2471
- 27) Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL, Bertrand L: AMP-activated Protein Kinase in the Control of Cardiac Metabolism and Remodeling. *Curr Heart Fail Rep* 2012; **9**: 164–173
- 28) Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M: Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation* 2009; **119**: 2568–2577
- 29) Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, Lange T, Abildstrøm SZ, Schramm TK, Vaag A, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH: Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010; **53**: 2546–2553
- 30) Shah DD, Fonarow GC, Horwich TB: Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J Card Fail* 2010; **16**: 200–206
- 31) Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A: Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; **4**: 53–58
- 32) Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA: Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2345–2351
- 33) MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ, Petrie JR, McAlister FA: Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1213–1218

- 34) Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, Struthers AD, Wong AK, Lang CC: Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010; **106**: 1006-1010
- 35) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Gøtzsche A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1279-1289
- 36) Kim J, Nakatani S, Hashimura K, Komamura K, Kanzaki H, Asakura M, Asanuma H, Kokubo Y, Tomoike H, Kitakaze M: Abnormal glucose tolerance contributes to the progression of chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertens Res* 2006; **29**: 775-782
- 37) Liao Y, Takashima S, Zhao H, Asano Y, Shintani Y, Minamino T, Kim J, Fujita M, Hori M, Kitakaze M: Control of plasma glucose with alpha-glucosidase inhibitor attenuates oxidative stress and slows the progression of heart failure in mice. *Cardiovasc Res* 2006; **70**: 107-116
- 38) Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M: 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**: 2340-2350
- 39) Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, Shen YT, Shannon RP: 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**: 1106-1113
- 40) Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steinle A, Warner Stevenson L: Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1529-1538
- 41) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; **362**: 777-781
- 42) Orea-Tejeda A, Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Asensio-Lafuente E, Corzo-León D, González-Toledo R, Rebollar-González V, Narváez-David R, Dorantes-García J: Aldosterone receptor antagonists induce favorable cardiac remodeling in diastolic heart failure patients. *Rev Invest Clin* 2007; **59**: 103-107
- 43) Murarka S, Movahed MR: Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010; **16**: 971-979

## 非侵襲的拡張機能評価法

山本 一博

### 抄 録

左室機能は循環動態維持に重要な役割を果たし、この機能障害が心不全を招く。左室機能は収縮機能と拡張機能からなり、収縮機能が左室から大動脈への血液の駆出を司り、拡張機能が左房から左室への血液の流入を規定する。収縮機能障害が左室駆出率という簡便な指標で臨床的に評価可能であるのに対し、拡張機能障害の検出法は未だ確立していない。左室流入血流、肺静脈血流、僧帽弁輪部運動、左室や左房の形態と心周期内におけるそれらの動態などを記録して得られる幾つかの指標が拡張機能評価指標として提唱されている。しかし、多くのものは左室拡張機能障害に基づく二次的な左室充満圧上昇を検出する指標であり、拡張機能を直接評価し得ない。左室弛緩能、左室スティフネスを直接反映する指標も提唱されているが、まだ広く受け入れられているわけではない。さらに、各指標とも種々の限界を有しており、どのような患者にも用い得る信頼性の高い指標はない。したがって、拡張機能障害の検出においては、複数の指標を評価して総合的に判断せざるを得ないのが現状である。

## Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function

Kazuhiro YAMAMOTO

### Abstract

Left ventricular (LV) function plays a crucial role in maintaining systemic circulation, and its impairment results in heart failure. LV function consists of systolic and diastolic function. LV systolic function determines the ejection of blood from the left ventricle to the aorta, and diastolic function regulates the filling from the left atrium to the left ventricle. Systolic function can be assessed with a simple index, ejection fraction; however, there is no established method for the assessment of diastolic function. There are several indices derived from LV filling flow, pulmonary venous flow, the movement of the mitral annulus, structure of the left atrium and ventricle, and their structural changes during a cardiac cycle. However, most of the indices detect the elevation of LV filling pressure secondary to LV diastolic dysfunction, and cannot directly assess diastolic function. Some indices are proposed as useful in directly evaluating diastolic function, but are not widely used. In addition, all of the indices have limitation and cannot be used in all of the patients. Currently, we have to measure several indices, and the synthetic judgment is mandatory in the detection of diastolic dysfunction.

Jpn J Med Ultrasonics 2012; 39(5): 515-523

### Keywords

left ventricular diastolic function, left ventricular filling pressure, ventricular relaxation, ventricular stiffness

### 1. はじめに

心臓に求められる仕事は全身の臓器に対する血液の供給を維持することであり、これを司る上で主たる役割を果たすのが左室機能である。左室機能というと、全身への血液の駆出を担う収縮機能を思いうかべる人が多いと思われる。しかし、閉鎖循環系の中では、左室からの拍出量に該当する血液量を一心

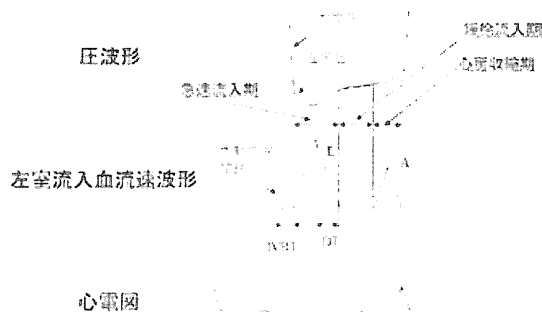
拍毎に左室が左房より受け取ることができなければ、全身への血液の供給を維持継続することはできない。左室拡張機能は、血液の流入過程において下流にあたる左室の拡張期圧を規定するため、左房から左室への流入血液の driving pressure となる左房 - 左室圧較差に影響を与え、拡張期の左室流入を左右する。従来は左室収縮機能だけが重要視されてきたが、

1. 左室収縮性の指標である左室駆出率は保持な

鳥取大学医学部病態情報内科

Division of Cardiovascular Medicine, Endocrinology and Metabolism, Department of Molecular Medicine and Therapeutics, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishi, Yonago, Tottori 683-8503, Japan

Received on June 1, 2012; Accepted on June 14, 2012



**Fig. 1** 大動脈圧, 左室圧, 左房圧, 左室流入動態, 心電図 (ECG) の同時記録のシェーマ図. A = 心房収縮期血流速波, DT = deceleration time, E = 急速流入期血流速波, IVRT = 等容弛緩時間

いし軽度低下にとどまり, 左室拡張機能障害が主病態とされる拡張不全と呼ばれる表現型の心不全が心不全症例の 40 - 50% を占める

2. 左室駆出率が低下した表現型の心不全 (収縮不全) でも, 左室拡張機能障害は予後を規定する独立因子である

などが, 1990 年代半ば以降に行われた幾つもの疫学調査研究で明らかとされ, それ以後, 左室拡張機能の重要性に対する認識が深まってきた. しかしながら, 未だ非侵襲的拡張機能評価法は確立していない. 本稿では, 収縮機能と表裏一体となって左室機能を構築する拡張機能評価法の現状を概説する.

## 2. 左室拡張機能とは

### 1) 左室拡張期

左室拡張期は, 等容性拡張期と流入期に分けられる. 等容性拡張期は大動脈弁閉鎖から僧帽弁開口までの左房から左室への血液流入のない時期である. 流入期は僧帽弁開口後に左房から左室へ血液が流入する時期であり, 三つの時相に分けられる. 僧帽弁開放後にみられる急速流入期, 一時的に流入が緩徐となる緩徐流入期, 心房収縮に基き左室への流入がみられる心房収縮期である (Fig. 1). 左室拡張機能は, 拡張期における左房から左室への血液の流入動態を規定する左室機能の総称であり, 主たるものは左室弛緩と左室スティフネスである<sup>1)</sup>.

### 2) 左室弛緩

左室弛緩はエネルギーを要する能動的な過程である. 収縮期に増加していた心筋細胞の細胞質内の  $Ca^{2+}$  が, 拡張早期に筋小胞体に取り込まれ, 収縮期

に発生した張力が低下する過程をさす. この過程で, 左室圧は下降し, 心筋細胞は伸展する.

左室弛緩を考える上で, 二つの要素を考慮しなくてはならない. 一つは, 弛緩速度であり, もう一つは, どこまで弛緩するかである. 前者は弛緩の速さ, つまり心室圧波形で考えると, 左室から大動脈への血液の駆出が終了する大動脈弁閉鎖時から, 左心房から左心室への血液の流入が開始する僧帽弁開放時までの等容性拡張期における左室圧の下降速度を規定する. 左室弛緩が障害されると, 左室圧の下降速度が遅くなる (Fig. 2). 後者は弛緩が完了した時点の心筋の状態, つまり心筋の equilibrium length (外力が 0 の時の長さ), 心室の equilibrium volume を規定する. もしも心室の equilibrium volume が小さいならば, 心室のストレスは増大し, 一定の左室拡張末期容積に対する左室拡張末期圧は上昇する. よって, 「どこまで弛緩するか」は等容性左室拡張期よりもむしろ左室充満期における左室圧の変化に影響を与える因子である.

### 3) 左室スティフネス (左室コンプライアンス)

左室スティフネスとは, 左室の“硬さ”の指標である. 左室コンプライアンスとは左室伸展性の指標であり, 左室スティフネスの逆数であると記述すると, 理解しやすいと思う. 能動的な左室拡張である左室弛緩に引き続いた時相の左室拡張機能を規定する. すなわち, 急速流入期後期から心房収縮期における左室流入動態に影響を与える. 通常は, 左室弛緩障害が生じた後に, 病期の進行とともに左室スティフネス上昇が出現するとされている.

左室スティフネスは容積の変化に対する左室圧の変化 ( $dP/dV$ ) で表される. ここで, 風船に液体を入れる場合, やわらかい風船に液体を入れてもあまり圧力が上がらないので,  $dP/dV$  は小さく, 液体を入れる際に強い力を必要としない. 一方, 硬い風船に同じ量の液体を入れる時は, 液体の注入に伴う風船内の圧力上昇が大きいため,  $dP/dV$  は大きくなる. このような場合は, 液体注入に要する力が大となる. やわらかい風船はスティフネスが低くコンプライアンスの高い心室に該当し, 硬い風船はスティフネスが高くコンプライアンスの低い心室に該当する. 後者の場合, 左室への血液流入に伴う左室拡張期圧上昇が大となり, また左室に血液を送り込む左房の圧も上昇せざるを得ない (Fig. 2).



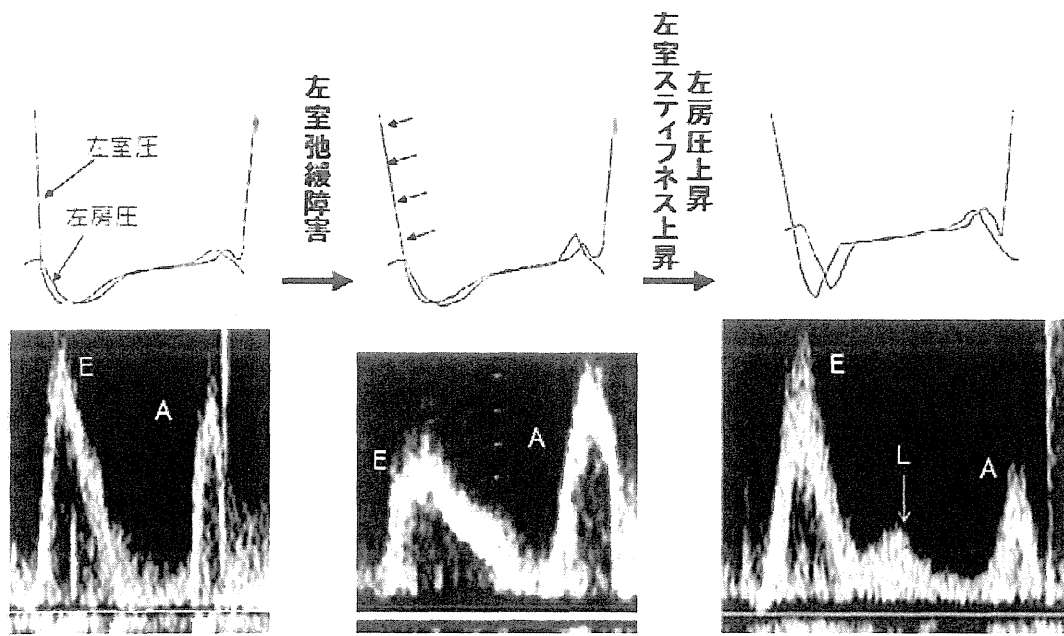


Fig. 2 拡張機能障害に伴う左房・左室圧の変化と、これに伴う左室流入血流速波形の変化（左室駆出率が低下している場合）

### 3. 左室流入血流速波形から拡張機能を評価できるか

左室拡張機能に大きく規定される左室流入動態は、超音波ドプラ法やRI法を用いて評価されるが、手軽さなどから、超音波パルスドプラ法を用いて左室流入血流速波形を記録する方法が最も一般的である。左室流入血流速波形は、洞調律の場合は急速流入期血流速波形（E波）と心房収縮期血流速波形（A波）からなる2峰性である（Fig. 1）。

1980年代以降、拡張機能評価という左室流入血流速波形を用いるという固定観念が持たれていたが、これまでに蓄積された知見から結論付けると、左室流入血流速波形から拡張機能を評価することは不可能である。E/Aの低下している波形を「左室弛緩障害パターン」と呼んでいるが、これまでの研究で左室弛緩評価のゴールドスタンダードである左室圧波形から求める左室弛緩時定数（Tauと呼ばれることが多い）とE/Aに負の相関を認めるとする研究結果は少なく、多くの研究結果では相関を認めないと報告している。これは左室流入血流速波形が多くの因子の影響を受けるためであり、左室弛緩のみが変化する病態において検討できれば相関するかもしれないが、そのような指標を用いた拡張機能評価は非現実的で臨床的有用性はない。

### 4. 左室流入血流速波形を記録する臨床的意義は何か

左室流入血流速波形は、主に拡張機能障害により二次的に引き起こされる左房圧や左室拡張期圧の上昇の有無を評価するために用いるものである。ただし、どのような症例でも左室充滿圧を反映するわけではない。ワンポイントの計測から左房圧を評価することが許容されるのは、左室駆出率が低下している患者のみである。左室駆出率が保持されている患者では、左室流入血流速波形から得られる指標と左房圧に相関はない<sup>2)</sup>。

左室駆出率が低下している患者においては、E/Aの上昇、E波の減速時間（deceleration time: DT）の短縮があれば、左房圧上昇と考えられる（Fig. 2）。E波とA波の間に認められるMid-diastolic flow（L波とも呼ばれる）の存在も左房圧上昇を示唆する所見である（Fig. 2）。なお、左室流入血流速波形は左房圧を反映しているため、心不全の増悪・軽減、治療薬の変更などで容易に変化し得る。各患者の重症度を評価する際には、十分な薬物治療を行った後の血流速波形を用い、E/Aの増高あるいはDTの短縮が高度である拘束型波形が持続する場合は予後不良である<sup>3)</sup>。

単なる安静時の左室流入血流速波形の記録から左房圧を評価する場合は以上に述べたとおりであるが、

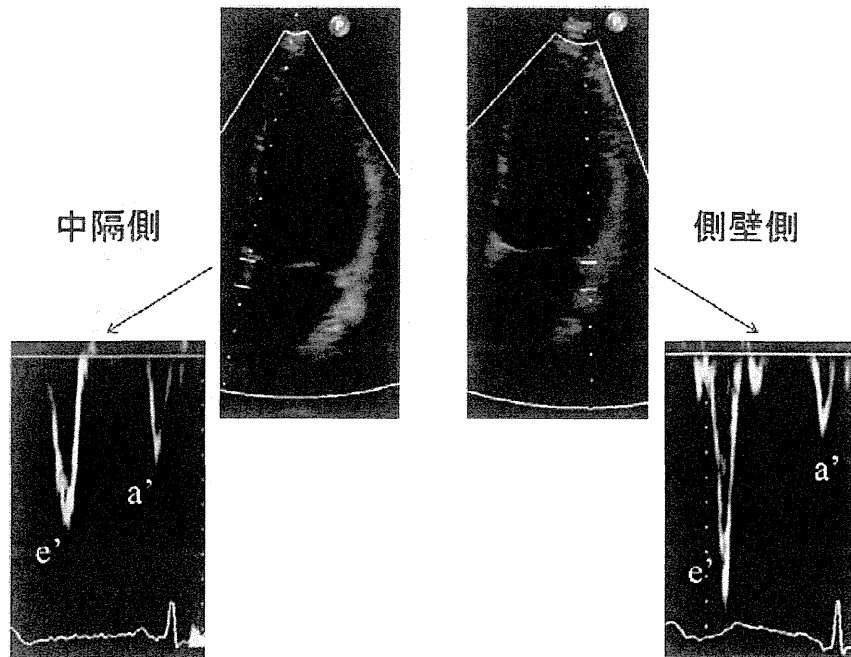


Fig. 3 同一症例において僧帽弁輪部運動を中隔側と側壁側で記録した例.  $e'$  および  $a'$  のピーク速度,  $e'$  と  $a'$  の比など波形は両者で異なる

Valsalva 法を組み合わせる場合は左室駆出率が低下している患者のみならず保持されている患者においても左房圧上昇の有無の判断に用い得る. Valsalva 法により急速前負荷軽減を行うと, 正常の左房圧の人では E 波と A 波がともに減高するため E/A は変化しない. 一方, 左房圧が上昇している患者では, E 波が大きく減高するため, E/A が低下する. 通常, E/A が 0.5 以上低下する場合には, 左室駆出率が低下している場合も保持されている場合も, 左房圧が上昇していると判断してよいとされている. また, このような各患者内における変化は病態を反映することが期待されるので, 左室流入血流速波形を継時的に追跡することは病態の変化を把握する上で有用である可能性がある.

### 5. 僧帽弁輪部運動

僧帽弁輪部運動は組織ドプラ法を用いて, 心尖部アプローチで記録できる. 洞調律の患者では左室流入血流速波形と同様に拡張早期の  $e'$  波と心房収縮期の  $a'$  波より構成される. 僧帽弁輪部の運動速度は部位によって異なるが (Fig. 3), いずれの部位による記録を用いるのが良いか, 複数の部位 (よく用いられるのは中隔側と側壁側) の平均値を用いるのがいいのか, 結論は出ていない. 少なくとも留意

しなければならないことは, 同一患者での継時的評価などを行う際も含め, どの位置で記録した僧帽弁輪部運動速度であることをレポートに明記しておくことである.

### 6. 僧帽弁輪部運動から拡張機能を評価できるか

E 波と異なり左室弛緩障害を有する患者における  $e'$  波への左房圧の影響は少なく (Fig. 4),  $e'$  波のピーク速度は左室弛緩時定数と負の相関をする (つまり, 弛緩障害により減高する) ことが報告されている<sup>4)</sup>. 一方, 左室弛緩が正常の場合は左房圧上昇が  $e'$  波のピーク速度上昇を招く.

また, 弛緩障害は  $e'$  波の開始を遅らせる. このため弛緩障害が進むほど, 左室流入血流速波形の E 波の開始に比べて  $e'$  波の開始の遅れがより顕著となるとされ, 両者の差である  $T_{e'e'}$  (Fig. 5) が左室弛緩時定数と相関すると報告されている. ただし,  $e'$  波の開始時点の同定は誤差が少なくなく, 注意を要する.

### 7. 左室流入血流速波形と僧帽弁輪部運動から左房圧を評価できるか

左室流入血流速波形による左房圧評価の最大の弱点は, 左室駆出率が保持された症例では用いること

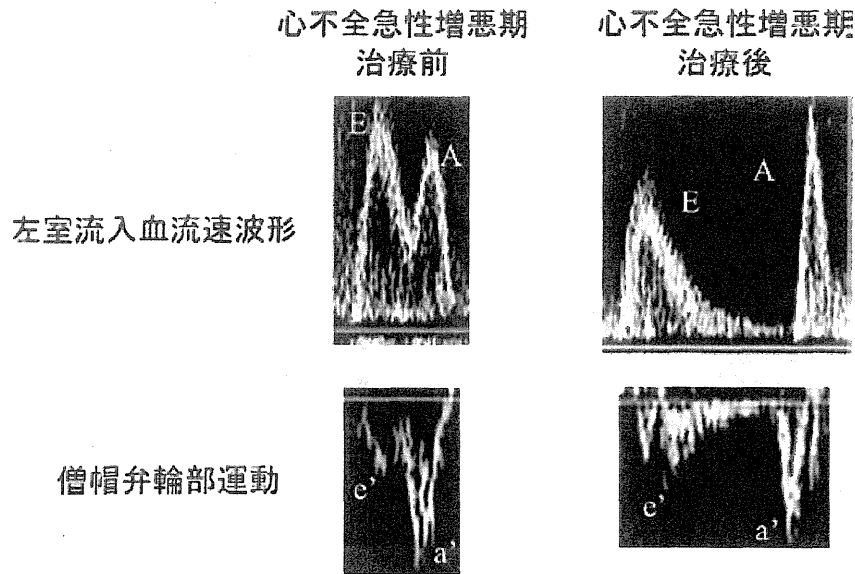


Fig. 4 心不全急性増悪により入院した患者の治療前後における左室流入血流速波形, 僧帽弁輪部運動速度波形. 左室流入血流速波形は治療により E/A 低下, DT 延長を認めるが僧帽弁輪部運動速度  $e'$  は拡張機能障害のために低下したままであり, 治療前後であまり変化しない

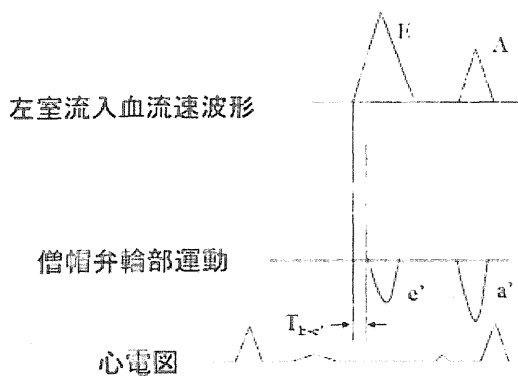


Fig. 5 左室流入血流速波形, 僧帽弁輪部運動速度波形のシェーマ図. E 波の開始と  $e'$  波の開始の時間差が  $T_{E-e'}$  である. 両波形を同時に記録することは困難なので, 各々の開始時期を心電図 R 波からの時間として求め, その差から算出する

ができない点であった<sup>2)</sup>. 実際に行った人は実感していると思うが, 明らかに左房圧が上昇している患者においても, Valsalva 法による E/A 0.5 以上の低下というのは, それほど感度良く認められる現象ではない. その一因として, 患者さんがうまく Valsalva 法の手技を実践できないことも関与している.

そこで 1990 年代後半より注目を集め, 今では左房圧評価の最も代表的超音波指標とされているのが  $E/e'$  である. Nagueh らが<sup>3)</sup>,  $E/e'$  と左室充満圧に良好な正相関を認めることを臨床研究で示し<sup>5)</sup>, その

後この相関は左室駆出率に関係なく認められると報告されたため<sup>4)</sup>, 広く用いられている. しかし, 当初の報告ほど  $E/e'$  が左室充満圧と良好に相関しないとする研究結果が最近増加している. 肥大型心筋症患者では  $E/e'$  の上昇は必ずしも左室充満圧上昇を示さず<sup>6)</sup>, 重症の収縮不全患者, 特に心臓再同期療法 (CRT) 後の患者においても  $E/e'$  は左室充満圧と相関しないことが報告された<sup>7)</sup>. さらに, 近年は左室駆出率が保持された患者でも相関しないとする報告が出されている<sup>8)</sup>. 運動負荷に伴う左房圧の変化については  $E/e'$  がよく反映するとする報告と<sup>9)</sup>, 全く反映しないとする報告に分かれている<sup>10)</sup>.

一方, 連続波ドプラにおいて左室流入血流速波形と左室流出路波形を同時記録して等容弛緩時間 (isovolumic relaxation time: IVRT) を計測し,  $IVRT/T_{E-e'}$  を求めると左室充満圧と負の相関をすることが報告されている. 特に, 僧帽弁疾患では  $E/e'$  より  $IVRT/T_{E-e'}$  が有用との報告もある<sup>11)</sup>.

ドプラ法を用いた血流あるいは組織の動きの計測から得られる指標による左房圧評価, 拡張機能評価について述べてきたが, エコー法による形態評価からもアプローチができる.

## 8. 左房・左室形態評価から何が分かる

左室肥大の存在は, それだけで拡張機能が障害さ

れていることを強く示唆する。しかし、左室肥大を定量的に評価する左室重量係数が同等であるからといって、必ずしも拡張機能障害の程度が同等であるとはいえない。我々は、無症候性高血圧性心疾患に基づく左室肥大を有する患者と拡張不全患者を比較検討し、左室重量係数、E/A や E 波の DT には両群で有意差を認めないが左房径は拡張不全群でより大であることを明らかとした<sup>12)</sup>。つまり同程度の左室肥大であるにもかかわらず、心不全症状を有する拡張不全患者では、無症状の患者に比し左房拡大がより進行していたことを示す。左房容積は左房圧と正相関することも報告されており、左房拡大は左室拡張機能障害による慢性的な左房負荷を表す簡便な指標として有用である。

### 9. 拡張期左室内膜面の動態は何を反映するか

拡張期における左室内膜面の動態を、color kinesis 法を用いて評価することができる。我々は、左室弛緩の評価に color kinesis 法を用いて得られる指標である diastolic index of color-encoded images (CK-DI) が有用であることを報告した<sup>13)</sup>。CK-DI は、

$$\frac{\text{拡張時間の最初の 30\% までに心内膜面が移動した面積}}{\text{拡張時間に心内膜面が移動した全面積}} \times 100 (\%)$$

として求める (Fig. 6)。CK-DI は左室弛緩時定数と有意な負の相関を示し、かつ左室充満圧上昇による偽正常化を認めない。ただし、左室短軸像が poor な患者が少なくなく、その場合は本指標を算出できないことが大きな限界である。

### 10. 拡張期左室壁外膜面の動態は何を反映するか

これまでに列挙した指標は、多くが左房圧の指標である。左室拡張機能を直接評価し得る指標として挙げたものもあるが、これらが反映しているのは拡張機能の中でも左室弛緩機能である。我々が、高血圧性心疾患において拡張不全発症までの拡張機能の継時的変化を動物モデルにおいて追跡したところ、無症候性の代償性左室肥大期に左室弛緩障害は既に認められるが、その後の心不全発症過程では弛緩障害のさらなる悪化は認めず、左室ステイフネスが上昇していた<sup>14)</sup>。これを裏付ける臨床研究の結果も報告されている<sup>15)</sup>。したがって、早期の拡張機能障害を検出するには左室弛緩評価が有用であるが、心不全への移行リスクを検討する、あるいは心不全重症

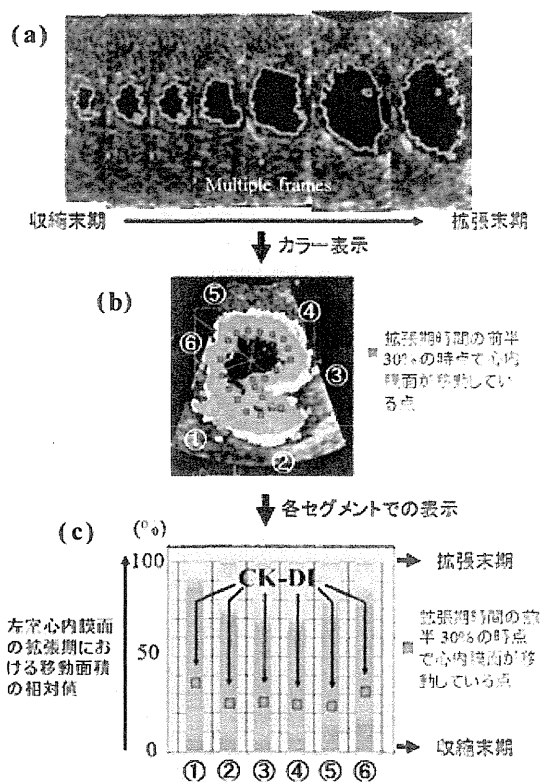


Fig. 6 color kinesis 法を用いた CK-DI の測定法 (文献 13 より引用, 改変). a acoustic quantification (AQ) 法を用い、拡張期において自動トレースされた心内膜面. b ICK ソフトを用いて (a) で得られた画像をカラー画像化: 拡張早期の心内膜の変位は寒色系で、拡張後期の心内膜面の変化は暖色系で表される. c b で得られた画像を ICK ソフトで解析: 拡張早期 30% で変化した心内膜面の面積比率が自動的に求められる

度を評価する上では左室ステイフネス評価が必要である。ただし、ステイフネスを評価するには圧と容積を同時に計測しなくてはならないため、非侵襲的評価が困難とされていた。

線形弾性理論に基づく、「やわらかい」物質に圧を加えた場合その圧は吸収され、圧を加えた面の反対面にはあまり圧が伝わらず、反対面の動きは小さくなる。一方で「硬い」物質に圧を加えると、圧は吸収されること無く反対面に伝わるため、反対面の動きは大となる。つまり、やわらかい物質の厚さは力を加えられると変化(歪み)が大であり、硬い物質では、その変化が小である (Fig. 7)。この発想を左室壁の拡張期の動きに当てはめると、左室心内膜面の心周期での動きが同等である場合 (つまり左室内径短縮率や左室駆出率が同程度の場合)、や