

じ、その後は、左室弛緩障害の進行は認めず、病的な心筋肥大および線維化の進行とともに心筋ステイフネスの増高が生じることが知られている⁸⁾。すなわち、左室弛緩障害に心筋ステイフネスの亢進が加わることで拡張不全が発症すると考えられる。

C. 拡張機能障害のメカニズム (図2)

1. 心筋細胞の変化

心筋細胞の弛緩は、細胞内カルシウムハンドリングに規定されている。細胞内のカルシウムイオンを筋小胞体に再取り込む上で必要な sarcoplasmic reticulum calcium (2+) -ATPase (SERCA2a) を制御する phospholamban のリン酸化レベルの低下が、左室弛緩障害の主因であることが示唆されている⁹⁾。また、心筋細胞は左室のステイフネスの亢進にも寄与しており、収縮タンパクの1つで分子バネの機能を提供する Titin の isoform の変化やリン酸化レベルの低下が関与していることが報告されている⁷⁾。

2. 細胞外マトリックスの変化

細胞外マトリックスでのコラーゲン蓄積による線維化の進展が左室ステイフネス亢進に寄与している。コラーゲンの増加は量的な変化に加え、クロスリンク亢進など質的な変化もみられる¹⁰⁾。心臓に蓄積するコラーゲンは主にI型とIII型であるが、このうちI型が組織のステイフネス亢進に寄与しており、拡張不全では線維化の亢進とともにI型コラーゲンの占める割合が増加することが知られている。

3. ミネラルコルチコイド受容体

拡張機能障害に寄与する因子の1つにミネラルコルチコイド受容体の活性化があげられる。動物実験において、ミネラルコルチコイド受容体拮抗

薬は降圧効果と独立した機序で左室肥大や線維化の進展、および左室ステイフネス亢進を抑制して、拡張不全の発症を阻止することが示されている。これまでは、ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用=抗アルドステロン作用と考えられていたが、心臓組織でのアルドステロン濃度は拡張不全で増加しているものの、糖質コルチコイドに比べて1/1000程度の濃度しか存在しないことが明らかとなっている¹¹⁾。上皮組織において糖質コルチコイドのミネラルコルチコイド受容体への結合を阻止する11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2が心筋組織などの非上皮組織ではほとんど存在しないため、心筋細胞では糖質コルチコイドがミネラルコルチコイド受容体の主たるリガンドの可能性が考えられる。通常、糖質コルチコイドはグルココルチコイド受容体を介して心筋細胞の肥大に関与し、ミネラルコルチコイド受容体を介してはこのような作用はみられないとされている¹²⁾。しかし、病的状態では糖質コルチコイドがミネラルコルチコイド受容体を活性化することが報告されており¹³⁾、拡張不全の発症に糖質コルチコイドが関与している可能性が示唆される。

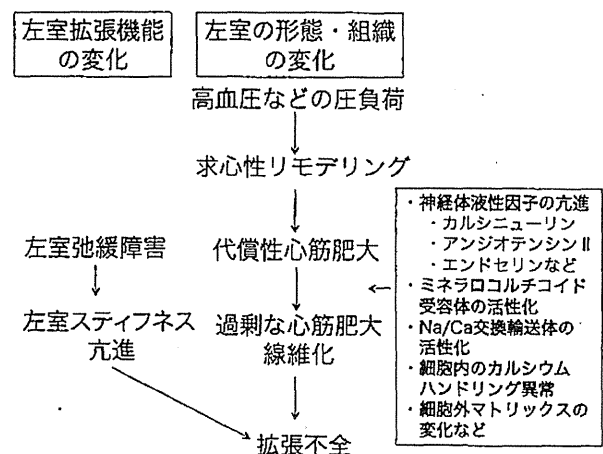


図2 拡張機能障害のメカニズム
左室の形態、組織の変化とそれに対応する左室拡張機能の変化。

4. 内因性ジギタリス様物質

細胞膜に存在する Na^+/K^+ -ATPaseの生理的調節因子である内因性ジギタリス様物質が高血圧患者では増加していることが報告されている¹⁴⁾。この物質は、 Na^+/K^+ -ATPaseの阻害により Na/Ca 交換輸送体(NCX)逆モードを活性化させ、コラーゲンの産生を促進することで拡張不全の発症に関与していることが動物実験で証明されている¹⁵⁾。NCX逆モードを阻害することで心筋の線維化およびスティフネスの亢進を減弱させることが示されており、拡張不全における新たな治療標的因子として注目されている。

D. 収縮不全と拡張不全の違い

両者の大きな相違点は収縮不全では左室が拡大し、拡張不全では左室の拡大を認めないことである。安定期の収縮不全患者では、左室拡大が代償機転として働き、拡張期圧容積曲線が右に平行移動するため、左室拡大は必ずしも拡張期圧上昇を伴わない。一方、拡張不全では、求心性の形態変化が強く左室容積は狭小化するので、労作時など心拍出量を増加させる必要が生じた場合に、Frank-Starlingの法則を用いて左室容積を拡大させて一回心拍出量を増やすという機序が働かない。したがって、心拍出量を増加させるために左房圧が急激に上昇するため、運動耐容量が制限される。

拡張不全で求心性の形態変化が認められる原因として、拡張不全の心筋細胞は収縮不全の心筋細胞に比べ横径が大という点があげられる。また、機能的にも差がみられ、Titinのisoform比(N2BA:N2B)をみると、より硬いisoformであるN2Bの占める割合が収縮不全に比べ拡張不全で増えている⁷⁾。

細胞外マトリックスのリモデリングの相違も左室形態の違いに寄与している。収縮不全における

左室拡大の進行にはmatrix metalloproteinase (MMP) が関与するとされている¹⁶⁾が、収縮不全と拡張不全との比較では、MMP-2の発現は両者で差はないが、MMP-9の発現が収縮不全でより亢進していることが報告されている¹⁷⁾。この相違が両者の左室リモデリングの形態の差異に関与しているかもしれない。

このほかにも、拡張不全の動物モデルでは、収縮不全に認められる $\beta 1$ 受容体のdown-regulationや $\beta\text{ARK1}/\text{GRK2}$ の細胞膜へのtranslocationが確認されないなどの相違が報告されている¹⁸⁾。これらの相違点が収縮不全、拡張不全の病態形成にどのように影響しているかは、今後の検討が必要である。

E. 非心臓因子の影響

心不全は全身疾患であり、その病態は心機能だけで規定されるものでない。加齢とともに認められる心臓以外の因子の変化が心不全発症に密接に関与している(図3)。

(1) 性差

女性は男性よりも加齢に伴う左室弛緩速度の低下、心筋および血管のスティフネスの増加が顕著である¹⁹⁾。

(2) 高血圧

高血圧は拡張不全の最も重要なリスク因子である。心筋肥大、線維化をもたらす拡張機能の低下に影響する。また、血管の内皮機能障害による血管反応の異常を招き運動耐容量の低下、心不全の発症、増悪に関与している¹⁾。

(3) 自律神経障害

運動中の心拍反応の低下(chronotropic incompetence)により、運動にみあった心拍出量が十

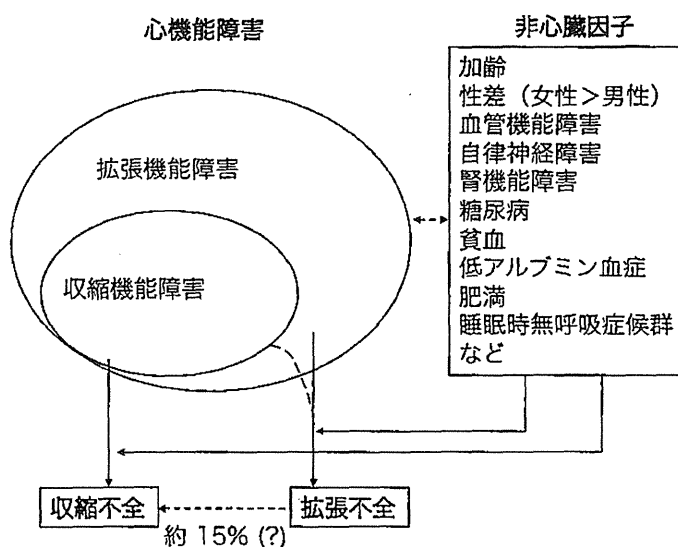


図3 拡張不全に至る経過のシェーマ図 (文献18より改変)

分に得られず、運動耐容能の低下に関与している²⁰⁾。

(4) 慢性腎臓病

腎機能障害による体液貯留は収縮不全だけでなく拡張不全においても心不全の発症、増悪に寄与している¹⁾。

(5) 貧血

貧血は心不全患者の予後規定因子の一つとして知られているが、収縮不全に比べ拡張不全に合併が多い。末梢組織への酸素運搬能の低下や、末梢血管抵抗の低下に伴う心拍出量の増加による心負荷が病態に関与していることが推測されている²¹⁾。

(6) 低アルブミン血症

低アルブミン血症も心不全患者の予後規定因子の一つであるが²²⁾、拡張不全の肺水腫では、収縮不全に比べ低アルブミン血症による浸透圧の低下が病態に関与していることが報告されている²³⁾。

(7) 肥満

肥満は慢性炎症などが関与し左室拡張機能障害に影響をおよぼす¹⁾。一方、拡張不全が進行し体重減少を認める症例では収縮不全同様予後が悪い。また逆に肥満が強い症例も予後が悪く、Uカーブ現象が報告されている²⁴⁾。

(8) 糖尿病

心筋の肥大、線維化に加え、微小血管障害による心筋虚血が拡張機能障害に関与している¹⁾。

(9) 睡眠時無呼吸症候群

肥満、高血圧、糖尿病など拡張不全のリスクとオーバーラップしていること、また睡眠時無呼吸症候群に認められる炎症性反応の促進が拡張不全に関与していることが種々のデータより推測される²⁵⁾。

むすび

拡張不全の分子メカニズムについて概説した。拡張不全という病態は多様であり、かつ動物モデルが限られており、今なお不明な点が多い。収縮不全と共通するメカニズムも少なくないが、どの

ような機序で心不全の表現型の相違が生じるかは解明されていない。今後の更なる研究により、病態の解明と有効な治療方法の確立が望まれる。

文献

- 1) Redfield M. Heart Failure with Normal Ejection Fraction. In: Bonow R, et al, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p.586-99.
- 2) Tsuchihashi-Makaya M, et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction-A report from the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology (JCARE-CARD). *Circ J*. 2009; 73: 1893-900.
- 3) Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation*. 1994; 90: 2772-9.
- 4) Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail*. 2007; 13: 569-76.
- 5) Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, et al. Calcineurin inhibitor attenuates left ventricular hypertrophy, leading to prevention of heart failure in hypertensive rats. *Circulation*. 2000; 102: 2269-75.
- 6) Sakata Y, Masuyama T, Yamaoto K, et al. Renin angiotensin system-dependent hypertrophy as a contributor to heart failure in hypertensive rats: different characteristics from renin angiotensin system-independent hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 293-9.
- 7) van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HWM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006; 113: 1966-73.
- 8) Masuyama T, Yamamoto K, Sakata T, et al. Evolving changes in Doppler mitral flow velocity pattern in rats with hypertensive hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 2333-8.
- 9) Sakata Y, Yamamoto K, Mano T, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents diastolic heart failure through modulation of Ca²⁺ regulatory proteins and extracellular matrix. *J Hypertens*. 2003; 21: 1737-45.
- 10) Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, et al. Myocardial stiffness is determined by ventricular fibrosis, but not by compensatory or excessive hypertrophy in hypertensive heart. *Cardiovasc Res*. 2002; 55: 76-82.
- 11) Ohtani T, Ohta M, Yamamoto K, et al. Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker. *Am J Physiol*. 2007; 292: 946-54.
- 12) Ohtani T, Mano T, Hikoso S, et al. Cardiac steroidogenesis and glucocorticoid in the development of cardiac hypertrophy during the progression to heart failure. *J Hypertens*. 2009; 27: 1074-83.
- 13) Rossier MF, Lenglet S, Vetterli L, et al. Corticosteroids and redox potential modulate spontaneous contractions in isolated rat ventricular cardiomyocytes. *Hypertension*. 2008; 52: 721-8.
- 14) Manunta P, Stella P, Rivera R, et al. Left ventricular mass, stroke volume, and ouabain-like factor in essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 34: 450-6.
- 15) Kamimura D, Ohtani T, Sakata Y, et al. Ca²⁺ entry mode of Na⁺/Ca²⁺ exchanger as a new therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1408-16.
- 16) Sakata Y, Yamamoto K, Mano T, et al. Activation of matrix metalloproteinases precedes LV remodeling in hypertensive heart failure rats; its inhibition as a primary effect of ACE inhibitor. *Circulation*. 2004; 109: 2143-9.
- 17) Nishikawa N, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Differential activation of matrix metalloproteinases in heart failure with and without ventricular dilation. *Cardiovasc Res*. 2003; 57: 766-74.
- 18) Yamamoto K, Sakata Y, Ohtani T, et al. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2009; 73: 404-10.
- 19) Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005; 112: 2254-62.

- 20) Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2011; 32: 670-9.
- 21) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Clinical characteristics and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: lessons from epidemiological studies. *J Cardiol.* 2010; 55: 13-22.
- 22) Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, et al. A simple risk score to predict in-hospital death of elderly patients with acute decompensated heart failure--hypoalbuminemia as an additional prognostic factor. *Circ J.* 2009; 73: 2276-81.
- 23) Arques S, Ambrosi P, Gelisse R, et al. Hypoalbuminemia in elderly patients with diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 712-6.
- 24) Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2011; 4: 324-31.
- 25) Ishida K, Kato M, Kato y, et al. Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2009; 136: 125-9.

0.005-0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ という数字もある
 プロタノールに普遍的な用量はない。

経緊張の関与を疑う場合

硫酸塩注 1回 0.5 mg 静注回

房室ブロックで緊急を要するときアトロピ
 ン第1選択ではない。心拍数が著しく低下
 した場合は、補充調律を維持するために交感神経活
 動を抑制し、副交感神経活動は減退している。副交
 感神経レベルが低いのでそれを遮断すること
 は望ましい。房室ブロックと自律神経との関係
 を明らかにする目的でアトロピン硫酸塩を使うことは
 緊急時には実効は少ない。

プロタノールは長時間使うと、次第に耐性が
 減弱してくる。プロタノールで管理
 できず、すみやかにペーシングを行うことが
 必要になる。

緊急の治療は心停止を回避することを優先
 とし、ペーシングはやむを得ないときにのみ用いる。

ペーシングは下記のいずれかを経口で用いる。

プロタノールS錠 (15 mg) 3錠 分3

プロタノールOD錠 (50・100 mg) 100-200

分2錠3 (保外) 図

心不全

heart failure

東京大学教授・病態情報内科学

治療

心不全とは狭義の意味からは、“慢性の心機
 能不全のために労作時あるいは安静時に末梢主要臓
 器に十分な血液量を見あうだけの血液量を絶対的にま
 げることができない状態、および/あるいは拍
 動が代償として肺または体静脈系にうっ血

をきたすなどして生活機能に障害を生じた病態”で
 あり、病態にはあまり大きな変化がみられない状態
 を指す。心不全はどのような視点からみるかによっ
 て分類方法が異なる。慢性心不全は左室駆出率を基
 準としてさらに収縮不全と拡張不全に分けることが
 でき(純粹な右心不全は拡張不全からは除外され
 る)、左心系と右心系の障害の程度を基準として左
 心不全、右心不全、両心不全にも分けることができ
 る。

⑥ 診断

慢性心不全の診断の際には、表に挙げるような臨
 床症候を確認する。ただし、労作時息切れ、浮腫は
 心不全患者で比較的高頻度に認められる一方、呼吸
 器疾患や腎疾患など心疾患以外でも認めることが少
 なく、特異性に欠ける。そこで、診断には心不全
 の原因となる心機能障害を客観的に検出することが
 必要となる。そのスクリーニングとして心電図や胸
 部X線写真を用いるとともに、近年は血中B型ナ
 トリウム(Na)利尿ペプチド(BNP)の測定が広
 く用いられている。BNPの血中レベル上昇は心不
 全の存在を示す有力な所見である一方、この値は貧
 血や腎機能障害でも上昇し、その数値から心不全の
 表現型までを診断することは不可能であるため、心
 臓超音波検査が必須となる。心不全とは病名ではな
 く状態を指す用語にすぎない。心臓超音波検査で
 は、心機能障害の有無に加え、その原因疾患の診断
 に必要な情報収集まで行う。

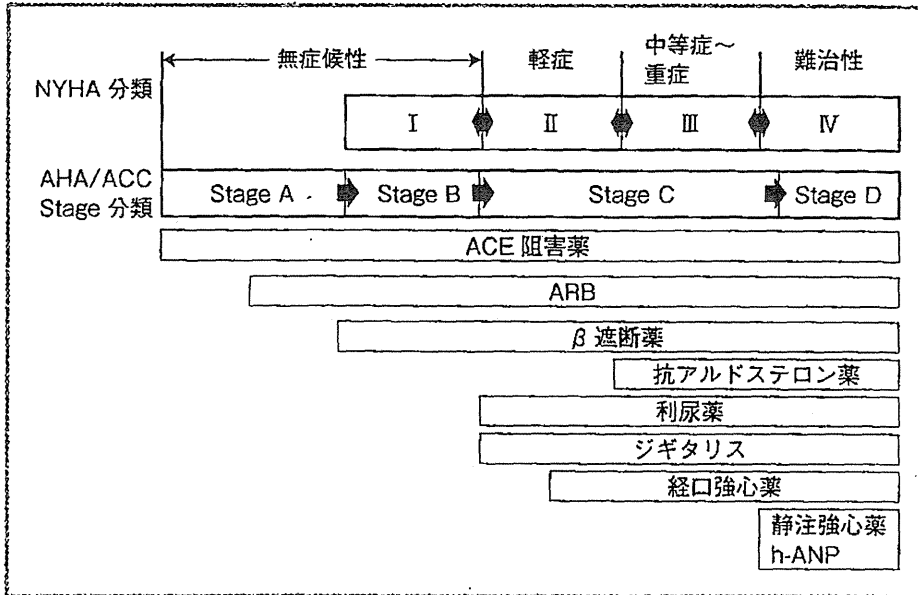
心臓超音波検査で左室あるいは右室の拡大や収縮
 性の低下、有意な弁膜症やシャント疾患などを見い
 だせれば、臨床症候が心不全に基づくものとするこ
 とに躊躇することは少ない。しかし左室拡大、左
 室駆出率低下を認めない症例において、その症候が
 拡張不全に基づくか否かの診断基準は定まってい
 ない。拡張不全の主因と考えられる拡張機能障害を
 検出する確立した方法はカテーテル法のみであるが、
 拡張不全の診断目的にカテーテルを行うのは非現実

表 Modified Framingham 基準での心不全診断

大項目	小項目
<ul style="list-style-type: none"> ・発作性夜間呼吸困難 ・起坐呼吸 ・頸静脈怒張 ・湿性ラ音聴取 ・心拡大 ・肺うっ血・肺水腫 ・Ⅲ音聴取 ・中心静脈圧 > 16 cmH₂O ・肝頸静脈逆流 	<ul style="list-style-type: none"> ・浮腫 ・夜間の咳 ・労作時呼吸困難 ・肝腫大 ・胸水貯留 ・頻拍 (>120 bpm) ・体重減少 (>4.5 kg/5日) (もしも心不全治療に反応して 起これば、大項目として扱う)

大項目が2項目、あるいは大項目が1項目と小項目が2項目該当すれば心不全と診断する

図 心不全の重症度からみた薬物治療指針



〔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），p23，2010より引用〕

的である。現在のところ、①拡張早期左室流入流速と拡張早期僧帽弁弁輪部運動速度の比（E/e'）の上昇、②肺動脈圧の上昇（ただし高度の肺高血圧の場合は肺動脈性肺高血圧症などの鑑別が必要）、③左房拡大や左室肥大の存在など、拡張機能障害による左房圧上昇や拡張機能障害を起こしうる形態的異常を示唆する所見を超音波検査で認める場合には、強く拡張不全を疑う。

拡張不全の原因として運動負荷時の tethering による僧帽弁逆流増加があり、虚血性心疾患、特に下壁梗塞患者にみられる傾向がある。これは安静時の検査では検出できないため、自覚症状と安静時検査所見の間に乖離がある場合は、運動負荷心臓超音波検査の実施も考慮すべきと思われる。

治療方針

慢性心不全の基礎疾患に対する加療を行うことが原則となる。これに加え、生命予後ないし QOL の改善が期待できる“心不全治療”を行う。

基本は薬物療法で、左室リモデリングの進行を防ぎ、さらにはこれを回復させるリバースリモデリング作用を有する治療により生命予後改善をはかる。非薬物療法として心臓リハビリテーションの有用性はすでに確立しており、薬物治療と並行して進める。睡眠時無呼吸は心不全患者の生命予後を悪化させることが明らかとなっているが、これに対する治療介入の有用性は確立していない。薬物治療抵抗性の病態のなかで適応基準を満たす症例については、心臓再同期療法、左室補助循環装置装着、心臓移植などの非薬物治療を行う。このような治療介入と同

様に重要な点は、塩分摂取制限など患者に生活指導である。

なお、薬物療法・非薬物療法含めエビデンスが確立されているのは収縮不全の病態のみであり、実際の薬物療法の選択は図に従って行う。なお、ここでは、原疾患の治療に加えて行うべき“治療”としてエビデンスの確立しているものを挙げる。階ではない。

A 生活指導

毎日の体重測定や服薬コンプライアンス、管理能力の向上を促し、食事の塩分制限（1日）、禁煙、節酒（必要に応じて禁酒）などを行う。

B 薬物治療（図）

1. 予後改善を目指す治療（左室リモデリング抑制のための治療）

処方例 1) を基本とし、咳嗽など副作用が出現する場合は 2) に変更する。1) で症状改善の改善を認めない場合は 2), 3) を追加すれば降圧薬に分類される薬剤であるが、目標としているわけではないので、正常血圧であっても投与を行う。副作用の出現しない限りを中断してはならない。

- 1) レニベース錠 (5 mg) 1-2錠 1日1回 朝食後 図
- 2) プロプレス錠 (4 mg) 1-2錠 1日1回 朝食後 図
- 3) アルダクトン A 錠 (25 mg) 1-2錠 1日1回 朝食後 図

6
循環器

を指す治療（左室リバースリモデリングを指す治療）

前記1.の治療とともに行う。1) ない。これら2剤以外のβ遮断薬投与は、副作用の出現しない限り投薬を中断しない。

オキサト錠 (10mg) 2錠 分2 朝・夕

ニフェート錠 (5mg) 1錠 分1 朝食後

上記の目標投与量の1/8-1/16程度の初期投与を開始し、病態に応じて1-数週間隔で増量。各段階において、それまでの投与量の程度まで。

症状の改善を目指す治療

1) 自覚症状の増悪がうっ血に基づく場合、心拍出量に基づく場合は2)を用いる。3) 心動悸による頻拍を認める場合に血中濃度が以下となるような投与量で処方するが、投与可能な場合は2.に記載したβ遮断薬を用いる。

ニフェート錠 (30mg) 1-2錠 分1 朝食

カルディオカプセル (1.25mg) 2カプセル 分2 朝・夕食後

ワジヨキシンKY錠 (0.125mg) 0.5-1錠 分1 朝食後 回

病態に応じて薬剤の増量、減量、中止を行う。

治療法（運動療法、ICDおよびCRT植込、人工心臓、心臓移植など）、合併する不整脈に対する薬物療法は他項参照。

留意ポイント

“心不全”は放置するとさらに悪化する病態であり、治るものではなく一生にわたり薬物投与が必要であること、自己判断による服薬の中

断や服薬量の減量は病態の悪化をまねく可能性が高いことを伝え、理解してもらう必要がある。

■看護・介護のポイント

・“心不全”という病態を患者に理解してもらうための教育を、医師とともに行っていただきたい。

急性心不全

acute heart failure

坂田泰史 大阪大学大学院講師・循環器内科学

病態と診断

① 診断

心不全は、「心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し、心室充満圧の上昇や主要臓器への灌流不全をきたし、それに基づく症状や徴候が出現した状態」と定義される。もう少し簡単にいうと、心ポンプ機能の悪化によりうっ血・低心拍出量による臓器障害の症状や徴候が生じる状態ということになる。ある症例が心不全である、と診断するには、①心ポンプ機能の低下、②うっ血・低心拍出量の存在、③それが症状、所見として出現、という3つの要素が必要である。

② 病態把握

治療のためには正確な病態把握が必要である。心不全症状はうっ血と低心拍出量という2つの病態の組み合わせである。それらを非観血的に観察するため、Nohria-Stevensonの分類 (hemodynamic profile, 図) が用いられる。これはうっ血の有無 (wet or dry) と臓器灌流状態 (warm or cold) によって4群に分類し、灌流は「四肢冷感」や「傾眠傾向」、うっ血は「起坐呼吸」や「腹水」といった具体的な全身所見で評価することが特徴である。ただし、もともと急性心不全用に作られたものではないこと、定性的・主観的になりやすいことに注意が

図 Nohria - Stevenson の分類

うっ血所見の有無					
起坐呼吸、頸静脈圧の上昇、浮腫、腹水、肝頸静脈逆流					
低灌流所見の有無 低い脈圧、 四肢冷感、 傾眠傾向、 ACE阻害薬にて 過度の血圧低下、 低Na血症、 腎機能低下	<table border="1"> <tr> <td>warm & dry うっ血所見 (-) 低灌流所見 (-)</td> <td>warm & wet うっ血所見 (+) 低灌流所見 (-)</td> </tr> <tr> <td>cold & dry うっ血所見 (-) 低灌流所見 (+)</td> <td>cold & wet うっ血所見 (+) 低灌流所見 (+)</td> </tr> </table>	warm & dry うっ血所見 (-) 低灌流所見 (-)	warm & wet うっ血所見 (+) 低灌流所見 (-)	cold & dry うっ血所見 (-) 低灌流所見 (+)	cold & wet うっ血所見 (+) 低灌流所見 (+)
warm & dry うっ血所見 (-) 低灌流所見 (-)	warm & wet うっ血所見 (+) 低灌流所見 (-)				
cold & dry うっ血所見 (-) 低灌流所見 (+)	cold & wet うっ血所見 (+) 低灌流所見 (+)				

特 集

慢性心不全の ICT による
遠隔モニタリング (HOMES-HF)

野 出 孝 一*

背 景

心不全は先進国に共通した公衆衛生上の重大な問題である。米国では 1979 年から 2006 年の間に心不全による入院が 175%増加し、年間 302 億ドルが費やされている。心不全にかかるコストの 60~70%は入院診療に要するとされるが、心不全による入院の 44%は退院後 6 ヶ月以内の再入院である。反復する入院は、家族、医療・介護現場、行政にとって大きな負担課題となっており、心不全の再入院を予防し入院期間を減少させることが急務となっている。

研究の目的

本邦でも看護師の訪問や電話により再入院を防ぐ試み (J-HOMECARE) が進行中であるが、この研究では月に 2 回の訪問と月に 1 回の電話による指導を行う。心不全増悪の予防には毎日の自己管理が重要であるが、再入院する患者の多くは高齢であり独居や老々介護など、月に 1 回程度の外来診療で安定した状態を長期間維持することが困難な状況にある。米国では、電話回線を通じて体重管理を毎日行うことで契約者の再入院率と医療費の削減を達成している企業が存在する。本邦ではこのような業態は存在せず、これを担う人材も育っていない。

本研究の目的は、在宅医療従事者を中心としたチーム医療による在宅心不全管理により、再入院率および入院期間の減少とコスト削減が得られるかを検証することである。

研究の方法・経過

本研究の独創的な点は在宅医療従事者の教育を重視する点にある。本研究では、訪問看護ステーションの看護師・介護師と在宅担当医、一般病院、大学病院による診療チームを編成し、訪問看護ステーションと在宅担当医が日々の管理を行う。2 次病院は検査と入院診療を担当する。在宅医療従事者の教育を大学病院が担当する。定期的に教育の機会を設け、在宅管理の標準プロトコルを作成し、診療の質の評価と患者情報の共有化のため IT ネットワーク構築を行う。標準プロトコルは飲水・体重管理と服薬管理などの低コストかつ実現可能な内容とする。在宅医療従事者の心不全診療レベルが向上することにより、再入院率の低下が期待される。入院施設にとっては、退院可能となる時期が早まることや、これまで退院困難であった患者が退院できるようになることが期待され、結果として入院日数が短縮する。再入院率の低下と入院日数の短縮により在宅診療にかかるコストが相殺され、結果として心不全診療コストが減少するという仮説を検証する。

北海道大学病院自主臨床研究審査委員会において承認された同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得た。さらに、患者の人権保護、個人情報管理および安全性・不利益に対する配慮を行い、遠隔モニタリングセンターにおける個人情報の取扱いにおいては、研究実施責任者の監督のもと漏えいのないよう厳重に管理するとともに、遠隔モニタリングセンターは個人情報保護の観点より、事務局から分離された独立した組織とした。

*佐賀大学医学部循環器内科

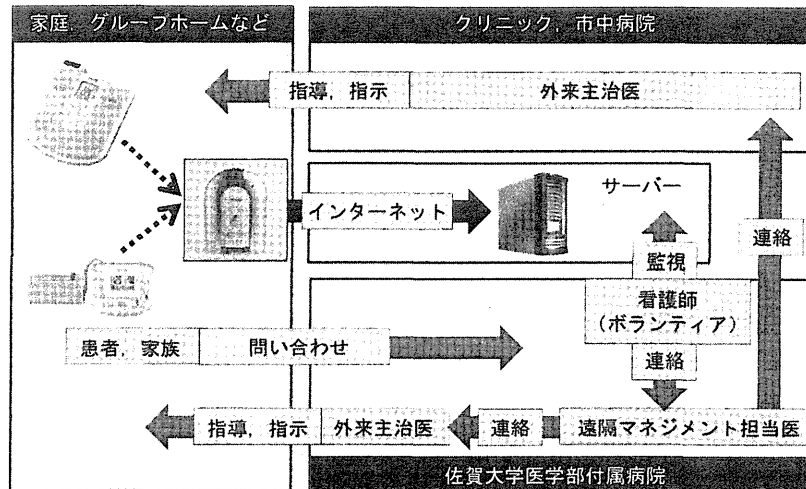


図1 遠隔監視デバイスを用いた慢性心不全疾病管理システムの構築

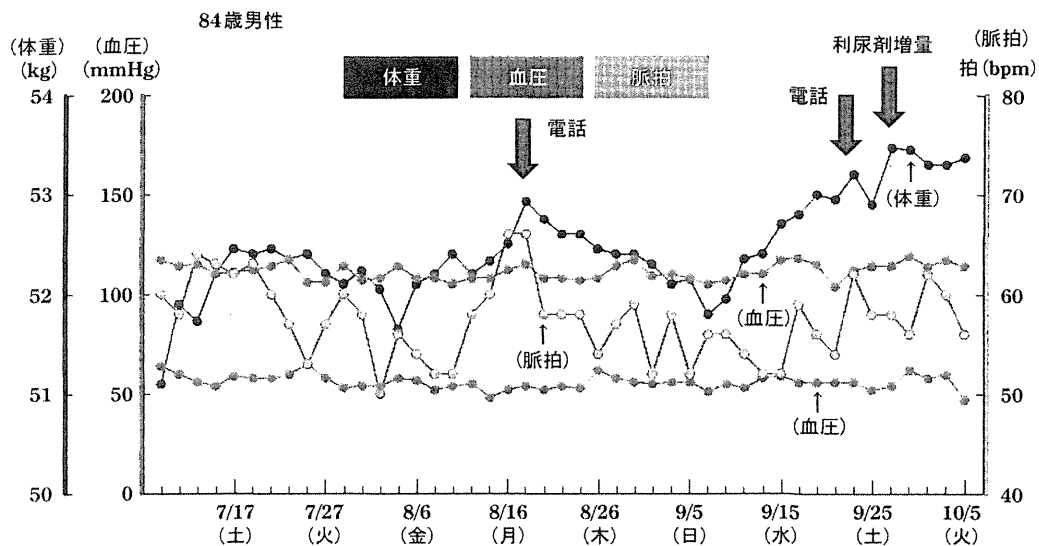


図2 在宅モニタリング症例

研究の成果

図1のように在宅診療チームの養成を行った。また、我々と在宅診療を担当するクリニックの医師、訪問看護ステーションに属する看護師、介護福祉士、入院診療を担当する病院の医師らで行っている心不全勉強会を本研究のために再編成した。在宅心不全診療スキル向上のための教育・研修を行い、在宅心不全管理を標準化するためのプロトコルを作成した。介入試験開始後は、訪問看護師・介護福祉士により体重測定、飲水・服薬管理を行い、在宅医療担当クリニックの医師に毎日報

告されるシステムを構築した。検査や入院が必要な場合には市中病院を利用した。更に専門的医療（開心術、カテーテル治療、植え込み型除細動器、両心室ペースメーカー等）が必要な場合には大学病院を利用した。チーム間の連携を推進するため、ITネットワークによる患者情報の共有化を図った。初年度に在宅診療チームの心不全診療レベルを均質化することを目標とした。以上のシステムを整備しながら試験を開始した。

図2は84歳男性の実際の在宅モニタリング症例である。体重が増加傾向だったので、大学病院のコンサルタント医が主治医に連絡し、利尿剤を増量

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

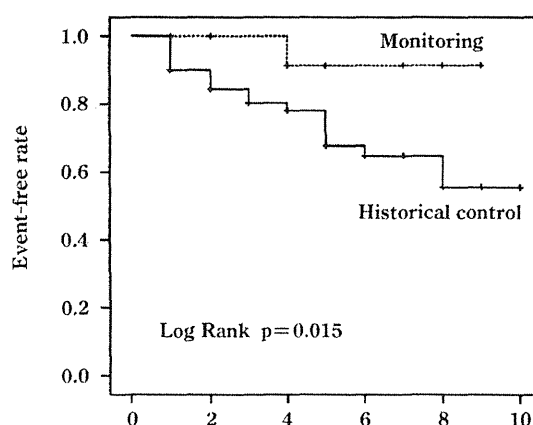


図3 再入院率の比較：心不全増悪による再入院(観察期間調整後)

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%、観察期中は平均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

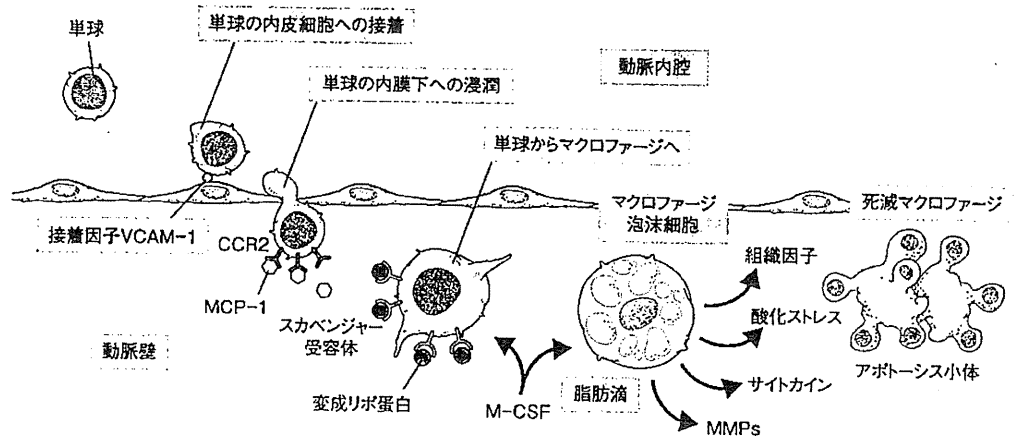


図1 動脈硬化におけるマクロファージの役割 (文献1より引用)

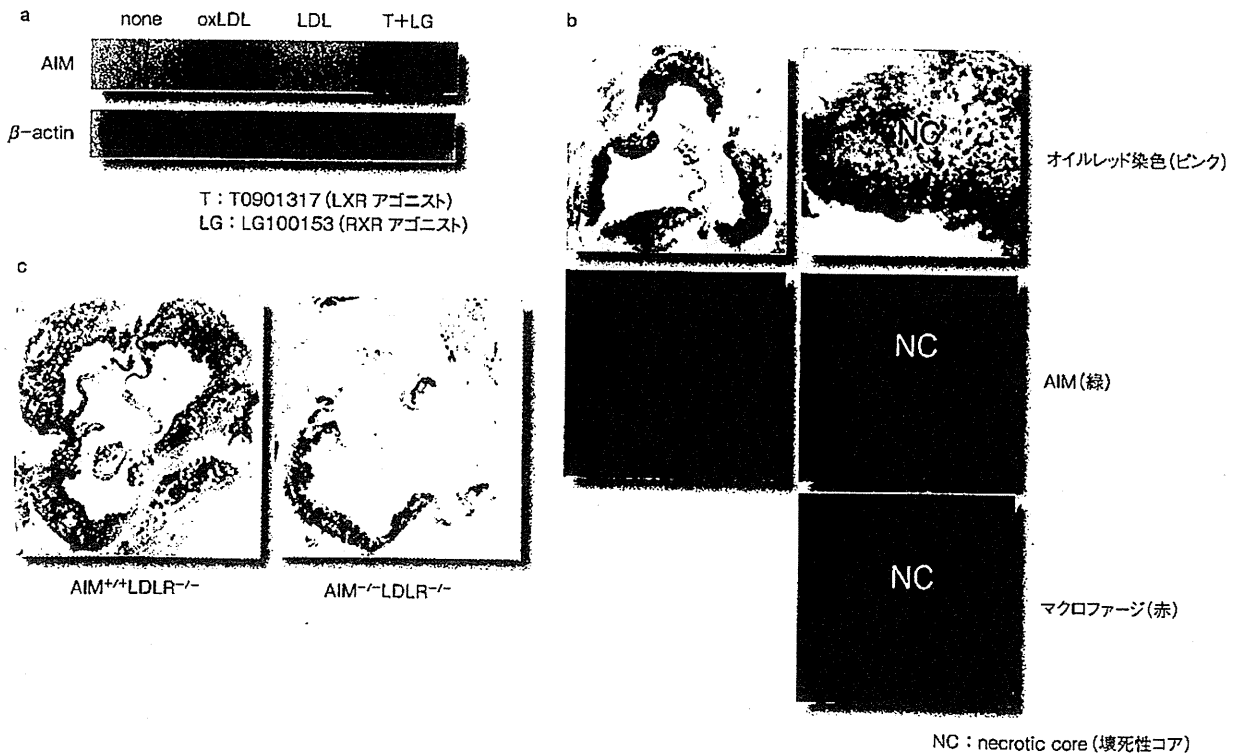


図2 動脈硬化巣におけるAIMの局在と役割(文献4より引用)

- 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限局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る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

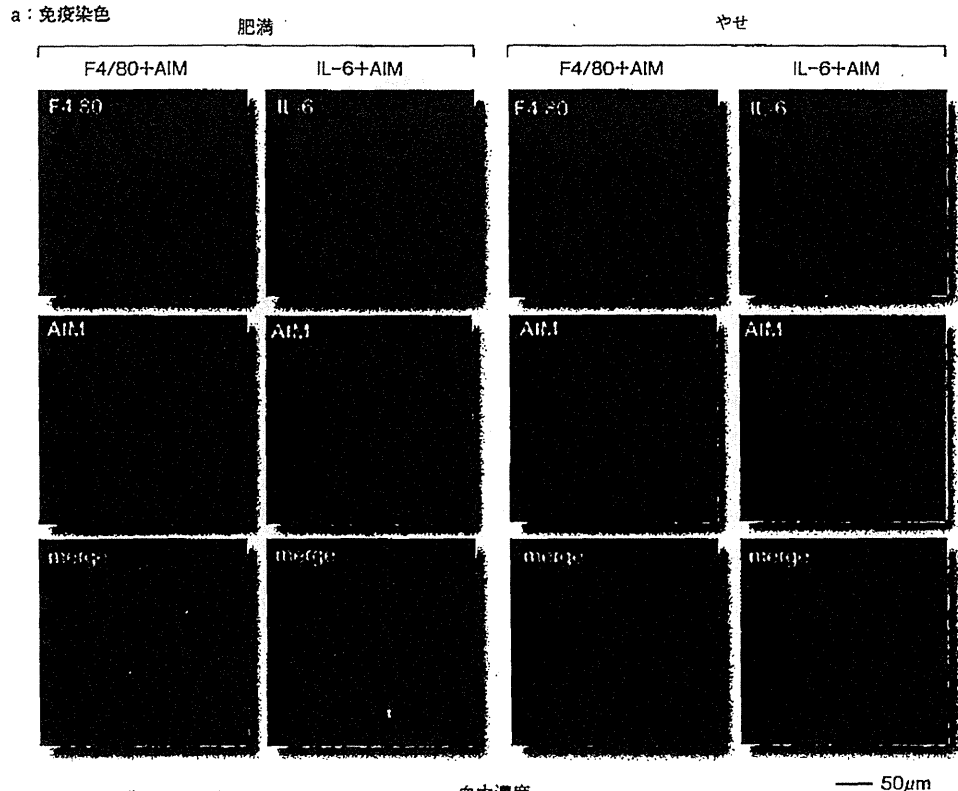


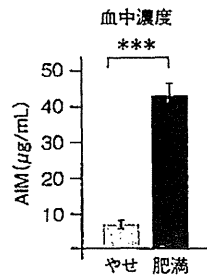
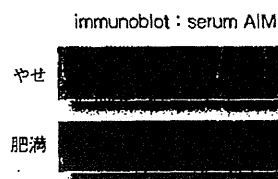
図3 脂肪組織におけるAIMの局在(文献5より引用)

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: ウェスタンブロッティング (左), 血中濃度(右)

b: ウェスタンブロッティング



F4/80: マクロファージ染色

— 50µm

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。

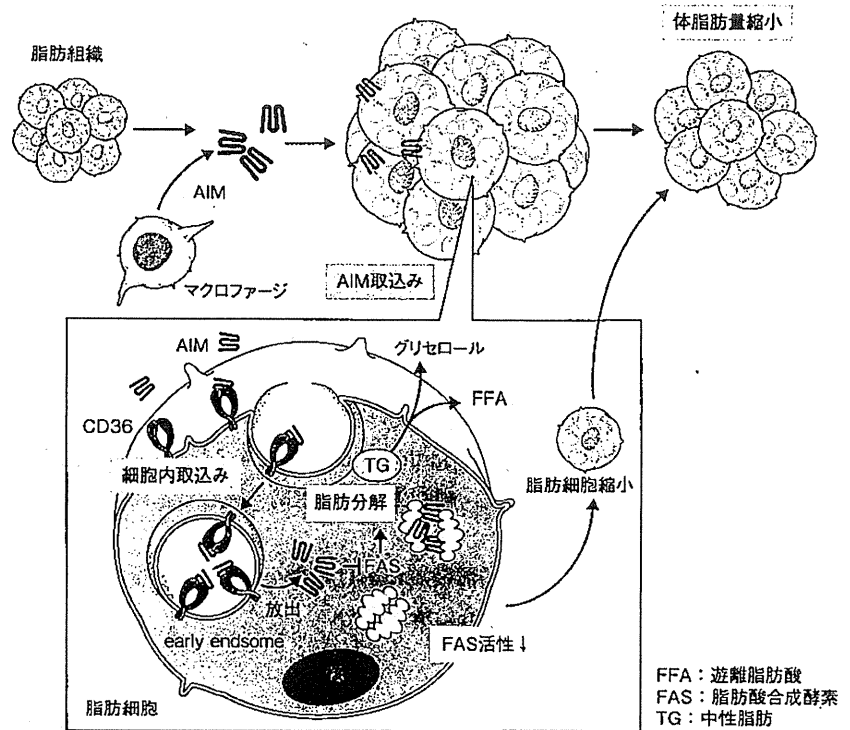


図4 脂肪組織におけるAIMの役割

■ 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/Spalpa/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: Aip6/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%低下することにより心不全の発症リスクが16%低下することが示され⁶⁾、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腓外作用を認め、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)⁹⁾。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⁾。

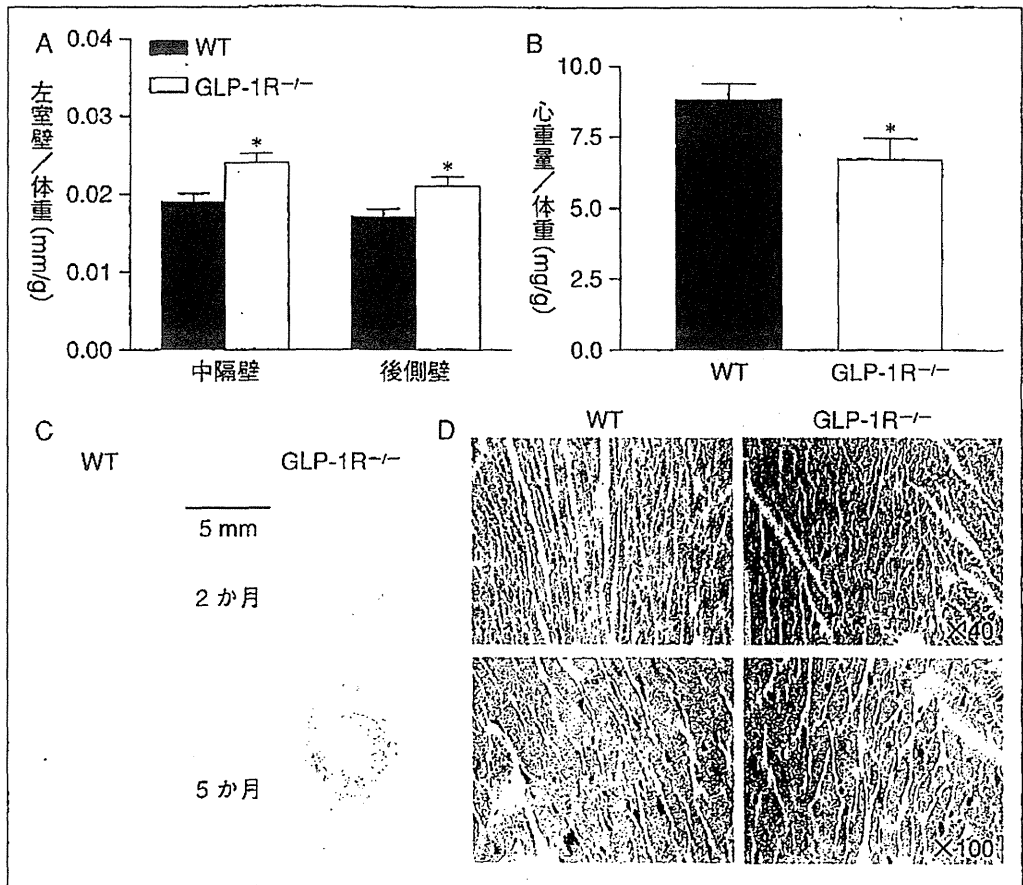


図1 野生型(WT)とGLP-1受容体ノックアウトマウス(GLP-1R^{-/-})の心形態
 A: 体重あたりの左室壁, B: 体重あたりの心重量, C: 心臓の組織切片, D: HE染色像. * $P < 0.05$
 (文献⁹⁾より改変)

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/O₂/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 $10.8 \pm 0.9 \text{ ml/O}_2/\text{kg/min} \rightarrow 13.9 \pm 0.6 \text{ ml/O}_2/\text{kg/min}$ へ増加, 6分間歩行距離は $232 \pm 15 \text{ m} \rightarrow 286 \pm 12 \text{ m}$ 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, 進行したうっ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

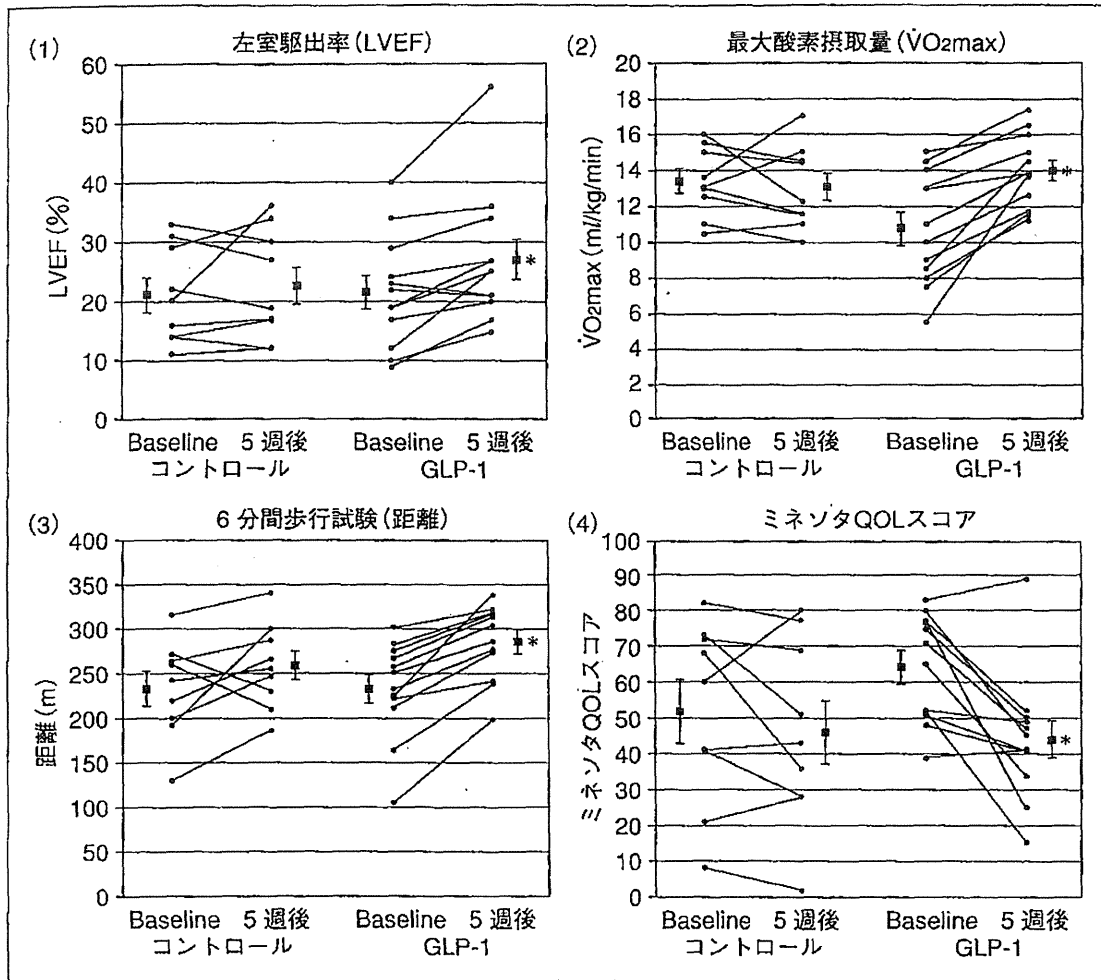


図2 慢性心不全患者(NYHA III~IV度)に対するGLP-1投与の心肺機能の変化($P < 0.05$)
(文献⁹⁾より改変)

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