

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⁾、

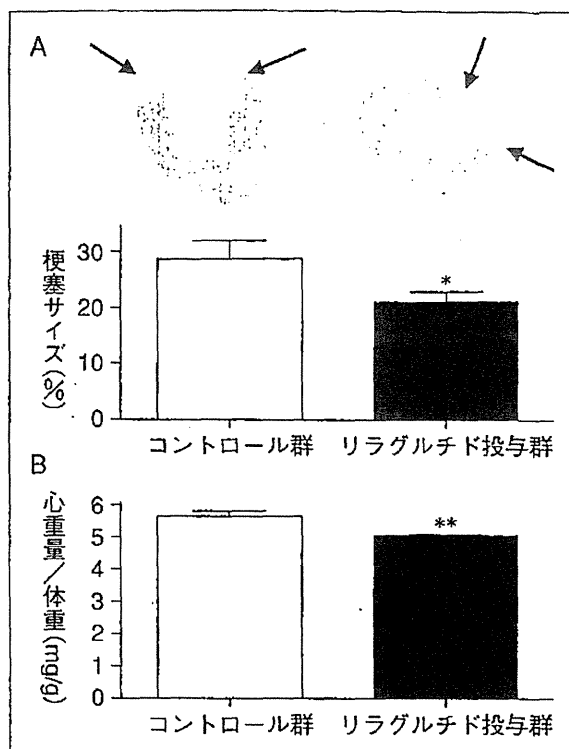


図3 リラグルチド投与による心筋梗塞サイズと心重量における効果

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。

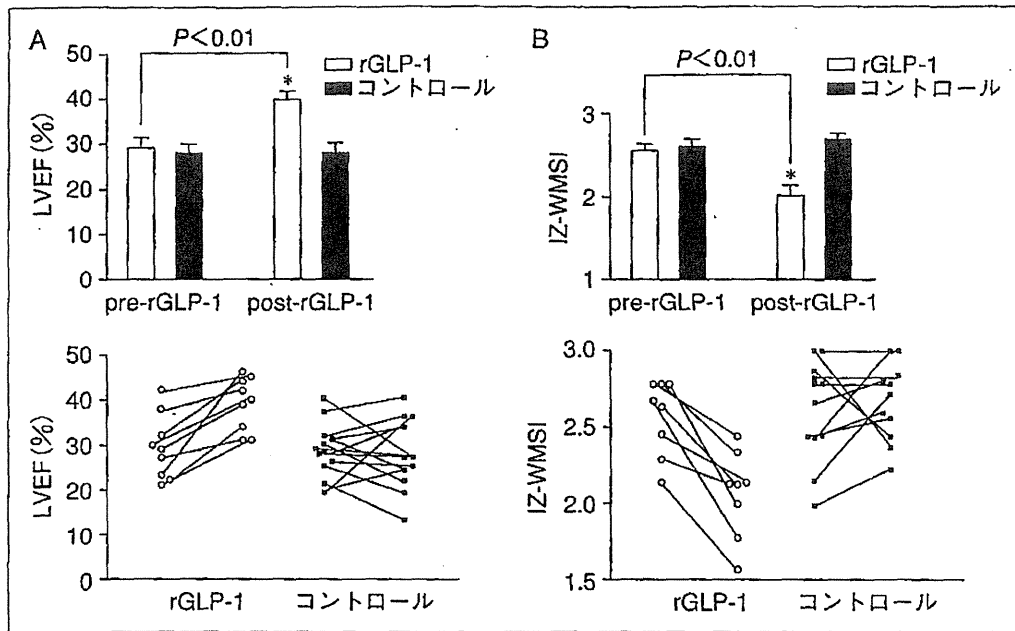


図4 心筋梗塞時におけるGLP-1投与による左室駆出率と梗塞部壁運動スコアの変化
A: 左室駆出率の変化(LVEF), B: 梗塞部壁運動スコア (IZ-WMSI: infarction zone wall motion score index) の変化 (文献¹⁷⁾より改変)

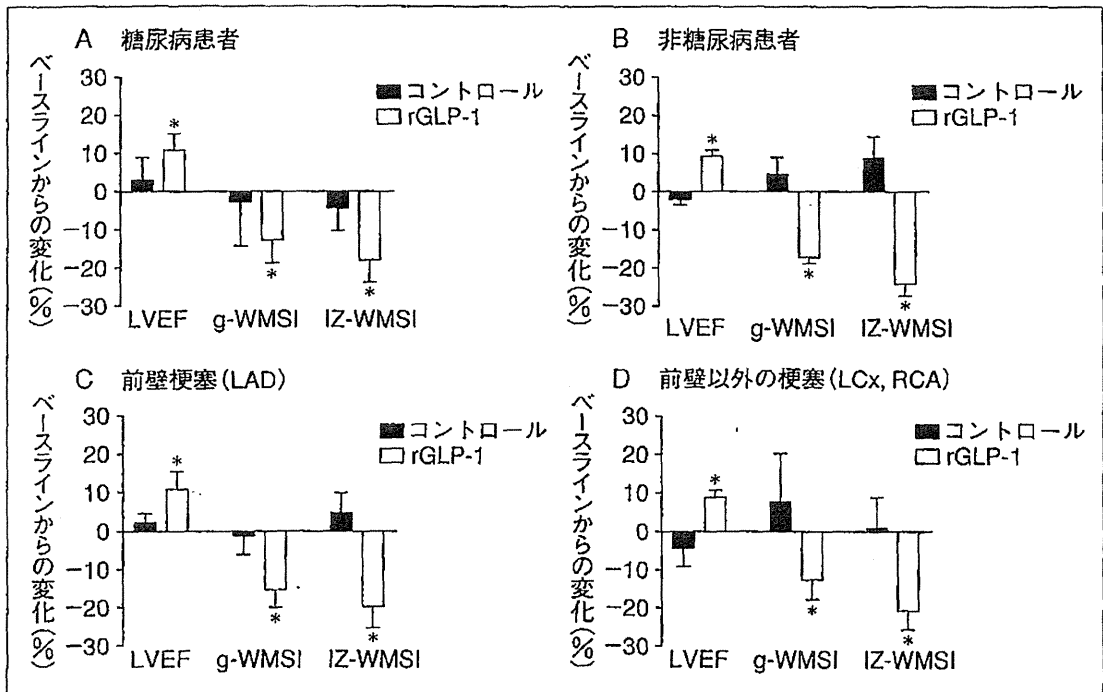


図5 糖尿病・非糖尿病患者と梗塞部位における, GLP-1投与による左室駆出率と壁運動スコアの変化
A: 糖尿病患者, B: 非糖尿病患者, C: 前壁梗塞, D: 前壁以外の梗塞. g-WMSI: global wall motion score index, IZ-WMSI: infarction zone wall motion score index. * $P < 0.001$ (文献¹⁷⁾より改変)

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

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 Groote 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) Thrainsdottir 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, Hoefler 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) Nicolaidis 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	
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
スピロラクトン	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¹⁾。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)⁵⁾。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

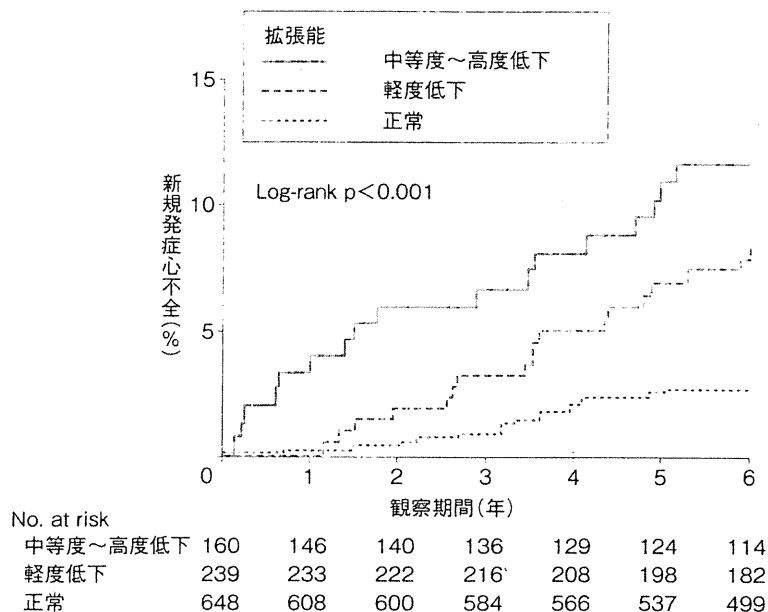


図1 拡張機能障害の重症度による新規心不全発症率

(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³⁾。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、

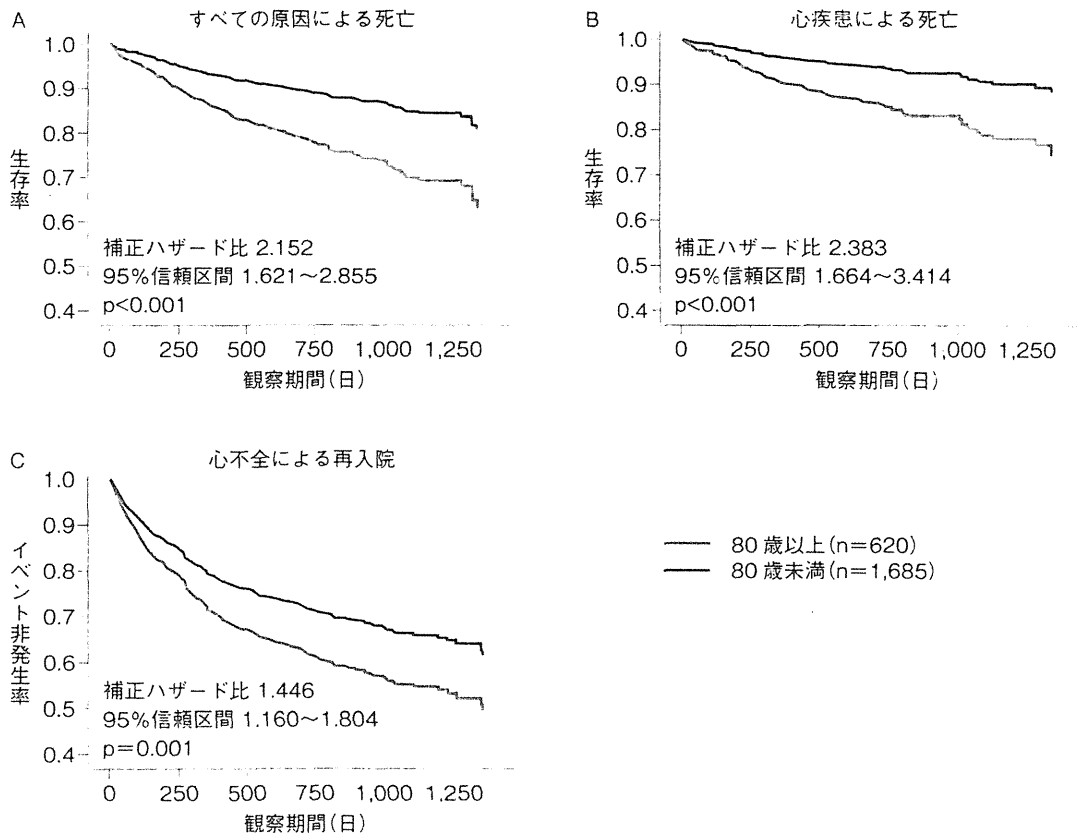


図2 慢性心不全患者における年齢とすべての原因による死亡(A), 心疾患による死亡(B), 心不全による再入院(C)の関係

(文献3より一部改変引用)

心臓疾患による死亡、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 $1\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 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 (9474): 1877-1889. 2005.
- 2) 眞茅みゆきほか: 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

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

【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²⁾。

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³⁾。

「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)¹⁾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 IIa に位置づけられている。

おわりに

実際の臨床の場においては、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



どうやって
診断にたどり着くのか?
デキる医者はどうなるための
考え方を学ぶ

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 (ついで 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β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が、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

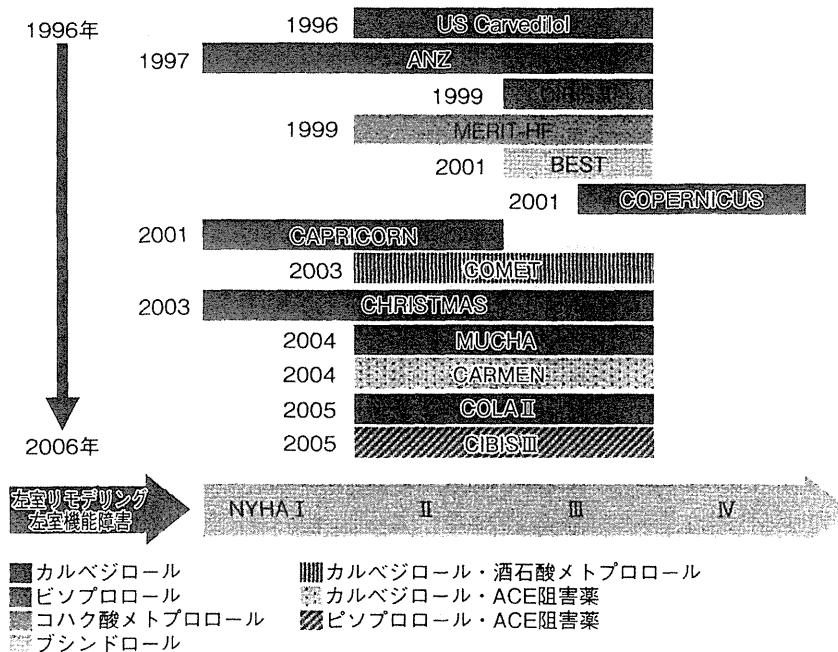


図 1 慢性心不全に対するβ遮断薬の臨床試験

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、スエーデンの 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ヵ月間投与し、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、遠位ネフロンのパソプレシン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

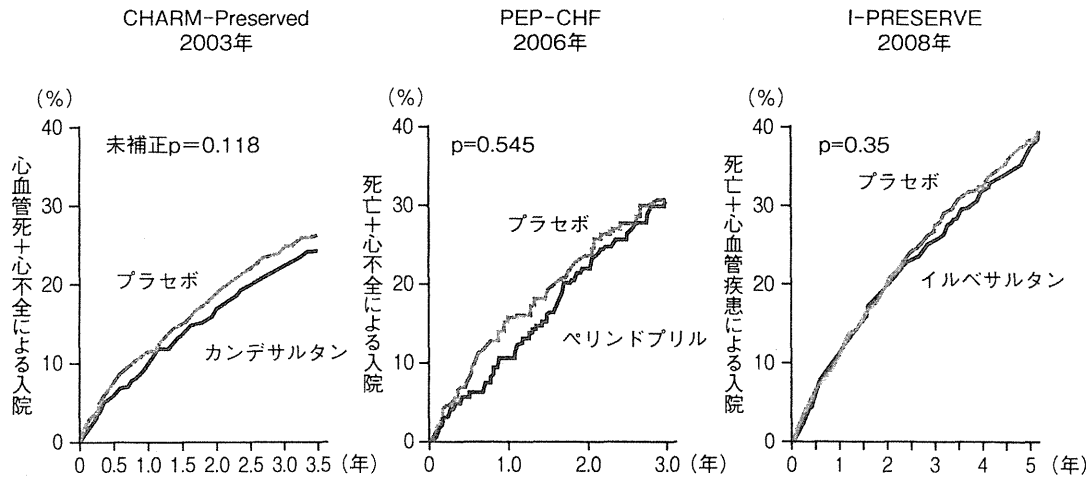


図 2 HFPEF に対する大規模臨床試験の変遷

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、 β 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¹, 朝倉 正紀^{2,3}, 金 智隆², 北風 政史^{2,3}

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¹⁾。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²⁾、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³⁾。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⁴⁾。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 Prevention⁵⁾: 15.2%, Framingham 研究⁶⁾: 19%, CHART-2⁷⁾: 23.3%, JCARE-CARD⁸⁾: 29.8%, SOLVD Treatment⁹⁾: 25.8%, ADHERE¹⁰⁾: 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⁷⁾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)¹¹⁾。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)¹²⁾。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¹³⁾。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¹⁴⁾。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。

¹ 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上る梶井町465), ² 国立循環器病研究センター臨床研究部, ³ 国立循環器病研究センター心臓血管内科

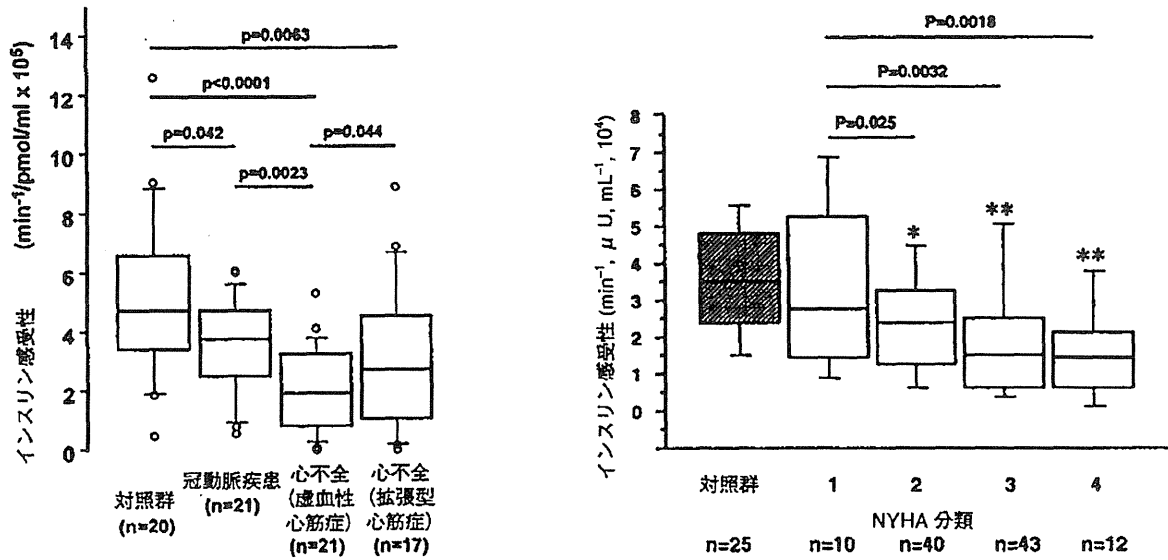


Fig. 1 インスリン抵抗性と心不全の原疾患(A)およびNYHA分類(B)
文献 11, 12)より引用・改変

A | B

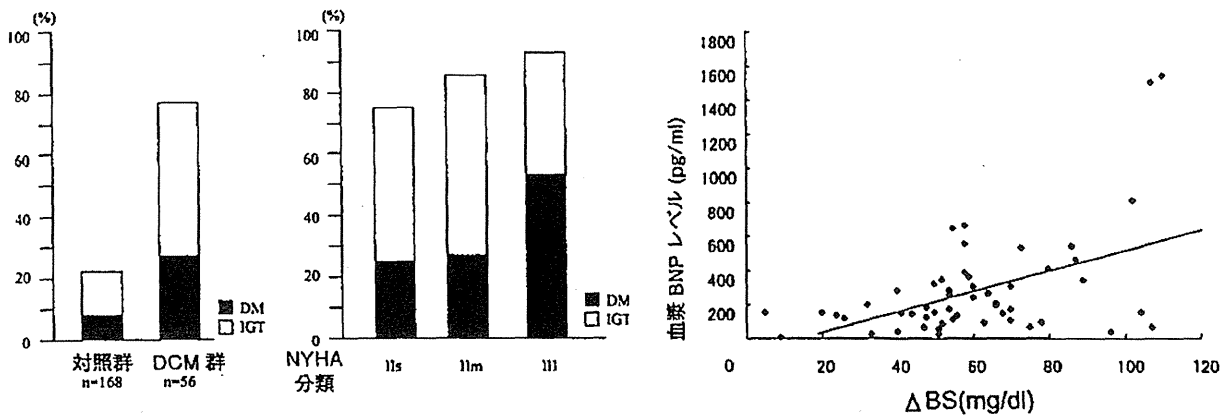


Fig. 2 拡張型心筋症 (DCM)における糖尿病, IGTの割合(A), NYHA分類別の糖尿病, IGTの割合(B)および75g OGTT 2時間値-空腹時血糖値(ΔBS)と血漿BNPレベルの関係(C)
文献 13)より引用・改変

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つ血性心不全を呈し、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¹⁾。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¹⁵⁾。

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の症例で認められるという報告があり^{16, 17)}、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¹⁸⁾。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^{19, 20)}。

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

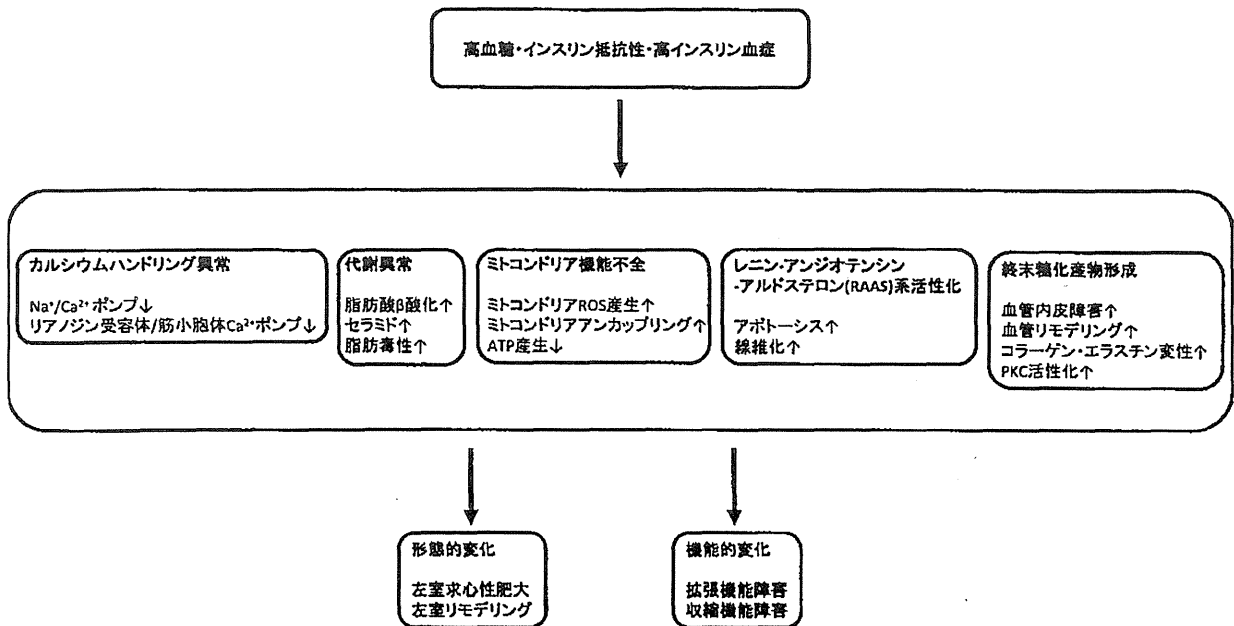


Fig. 3 糖尿病性心筋症発症のメカニズム
文献 23)より引用・改変

ン血症が存在する。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)²¹⁻²³⁾。

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²⁴⁾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²⁵⁾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ようと考えられる。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²⁶⁾。

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²⁷⁾。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ising心不全の進展を抑制するか否か、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。H₂O₂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isingして、ベising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²⁸⁾。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²⁹⁻³⁴⁾。日本は生活習慣の欧米化により、肥