

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 Study³⁵⁾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⁺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. α -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、 α -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)³⁶⁾。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、 α -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³⁷⁾。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、 α -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

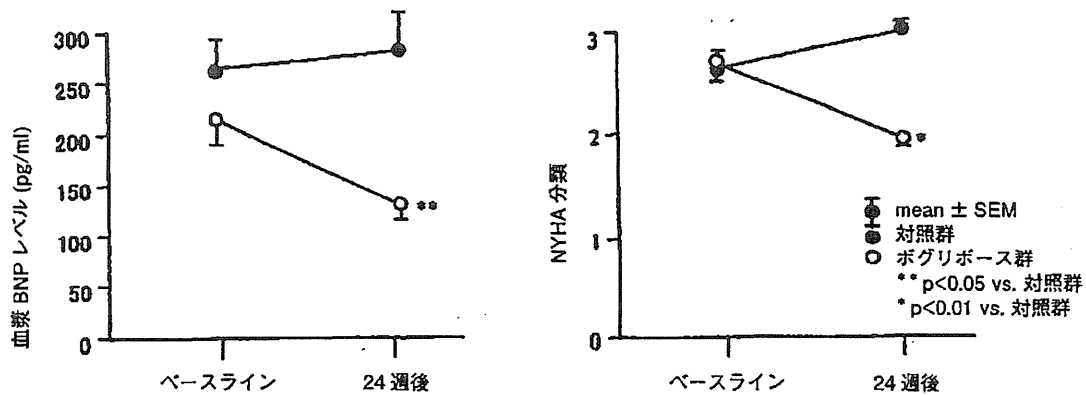


Fig. 5 ボグリボースの心不全改善効果
文献 36) より引用・改変

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³⁸⁾、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³⁹⁾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⁴⁰⁾。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⁴¹⁾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⁴²⁾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っ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⁴³⁾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, Prouder 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, Tomoiike 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, Frask 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, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skřha 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, Steimle 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、左室ステイ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浮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

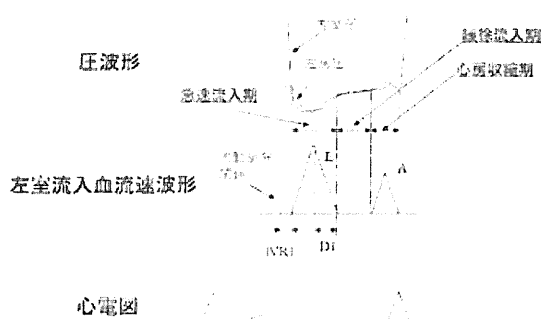


Fig. 1 大動脈圧, 左室圧, 左房圧, 左室流入動態, 心電図 (ECG) の同時記録のシェーマ図. A = 心房収縮期血流速度波, DT = deceleration time, E = 急速流入期血流速度波, IVRT = 等容弛緩時間

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¹⁾.

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いけない. 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).

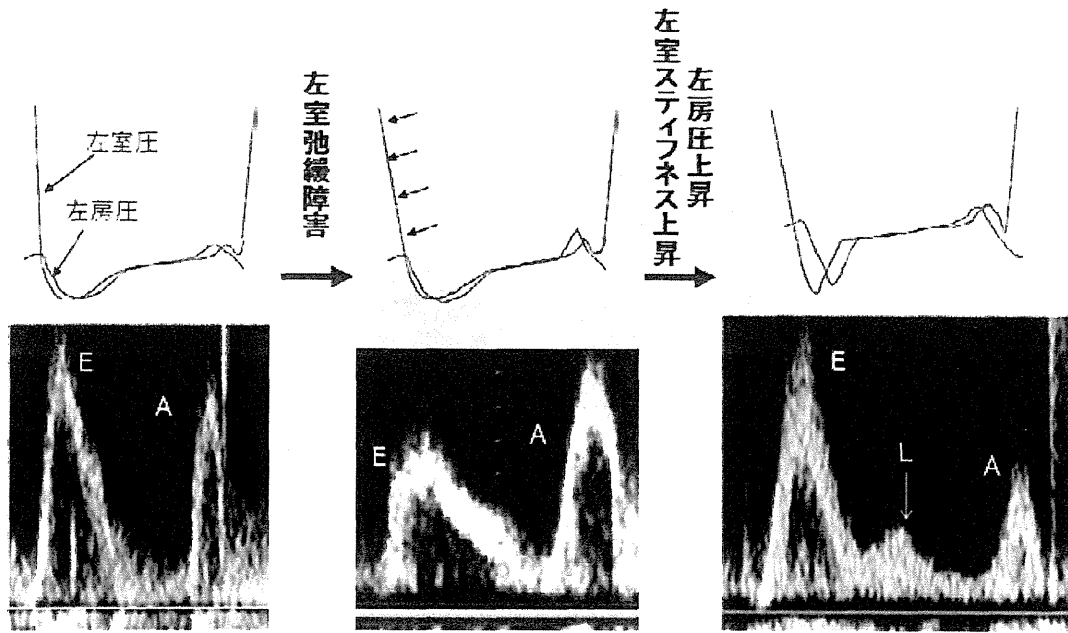


Fig. 2 拡張機能障害に伴う左房・左室圧の変化と、これに伴う左室流入血流速度波形の変化（左室駆出率が低下している場合）

3. 左室流入血流速度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度波形を記録する方法が最も一般的である。左室流入血流速度波形は、洞調律の場合は急速流入期血流速度波形（E波）と心房収縮期血流速度波形（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度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、左室流入血流速度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度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. 左室流入血流速度波形を記録する臨床的意義は何か

左室流入血流速度波形は、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満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、左室流入血流速度波形から得られる指標と左房圧に相関はない²⁾。

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、左室流入血流速度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度波形を用い、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³⁾。

単なる安静時の左室流入血流速度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、

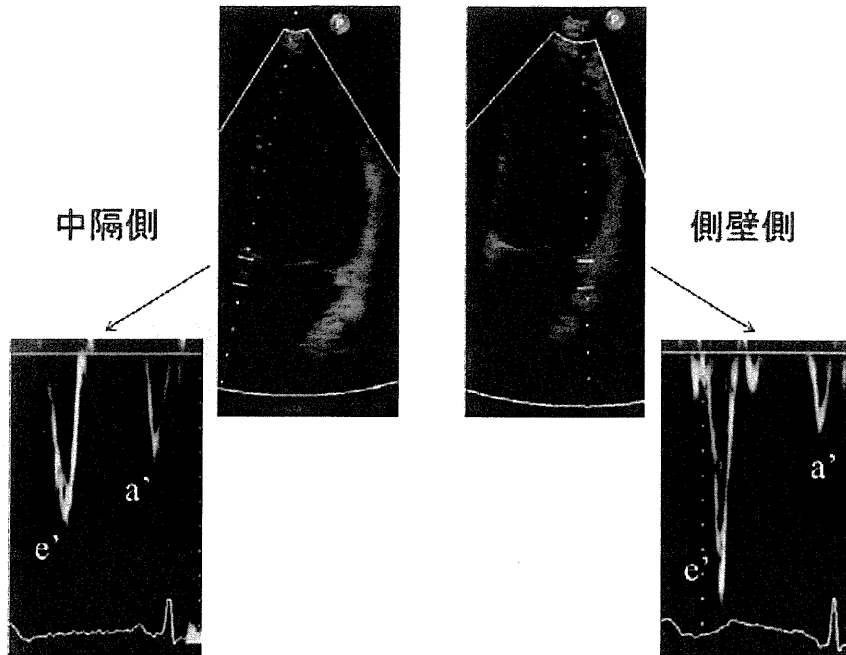


Fig. 3 同一症例において僧帽弁輪部運動を中隔側と側壁側で記録した例. e' および a' のピーク速度, e' と a' の比など波形は両者で異なる

Valsalva 法を組み合わせる用い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ブラ法を用いて, 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か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⁴⁾. 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

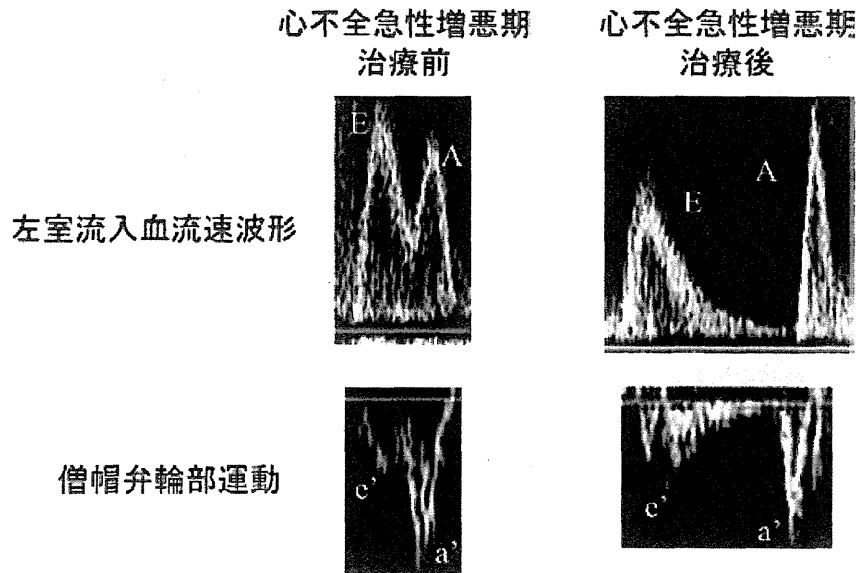


Fig. 4 心不全急性増悪により入院した患者の治療前後における左室流入血流速度波形, 僧帽弁輪部運動速度波形. 左室流入血流速度波形は治療により E/A 低下, DT 延長を認めるが僧帽弁輪部運動速度 e' は拡張機能障害のために低下したままであり, 治療前後であまり変化しない

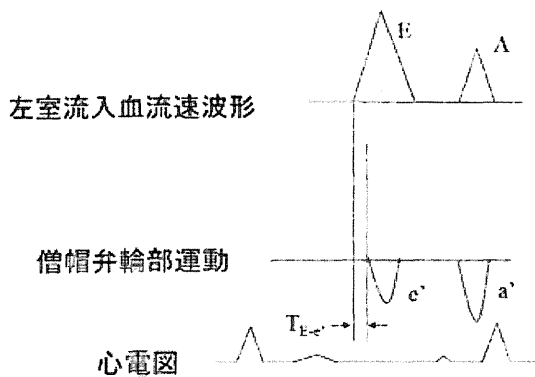


Fig. 5 左室流入血流速度波形, 僧帽弁輪部運動速度波形のシェーマ図. E 波の開始と e' 波の開始の時間差が $T_{E-e'}$ である. 両波形を同時に記録することは困難なので, 各々の開始時期を心電図 R 波からの時間として求め, その差から算出する

ができない点であった²⁾. 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, 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⁵⁾, 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⁴⁾, 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⁶⁾, 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⁷⁾. 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⁸⁾. 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⁹⁾, 全く反映しないとする報告に分かれている¹⁰⁾.

一方, 連続波ドプラにおいて左室流入血流速度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¹¹⁾.

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¹²⁾。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. 拡張期左室壁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¹³⁾。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¹⁴⁾。これを裏付ける臨床研究の結果も報告されている¹⁵⁾。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

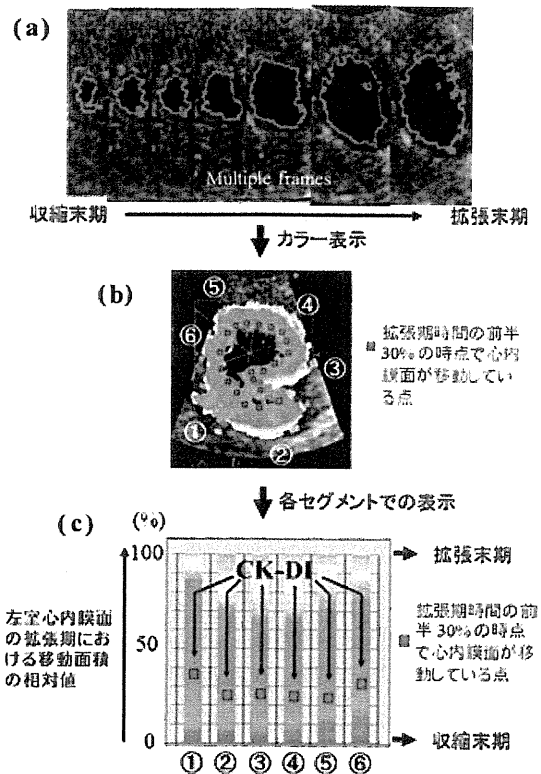


Fig. 6 color kinesis法を用いたCK-DIの測定法 (文献13より引用, 改変). a acoustic quantification (AQ)法を用い、拡張期において自動トレースされた心内膜面. b ICKソフトを用いて (a)で得られた画像をカラー画像化: 拡張早期の心内膜の変位は寒色系で、拡張後期の心内膜面の変化は暖色系で表される. c bで得られた画像をICKソフトで解析: 拡張早期30%で変化した心内膜面の面積比率が自動的に求められる

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と、“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

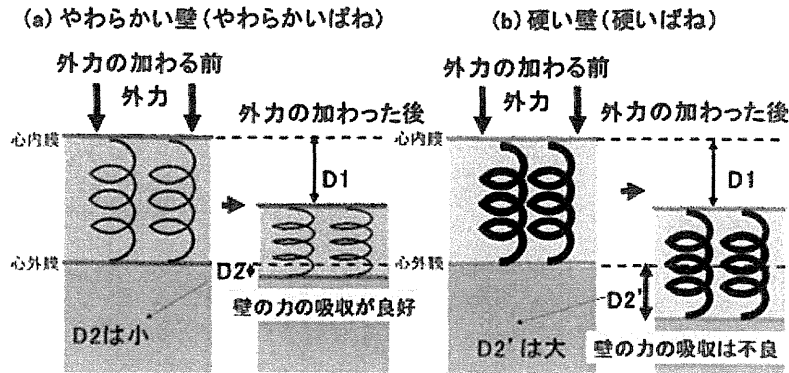


Fig. 7 線形弾性理論. a やわらかい壁の場合. b 硬い壁の場合 (文献 16 より引用, 改変). 心内膜面の移動距離 $D1$ が等しい場合でも, $D2' > D2$ となる

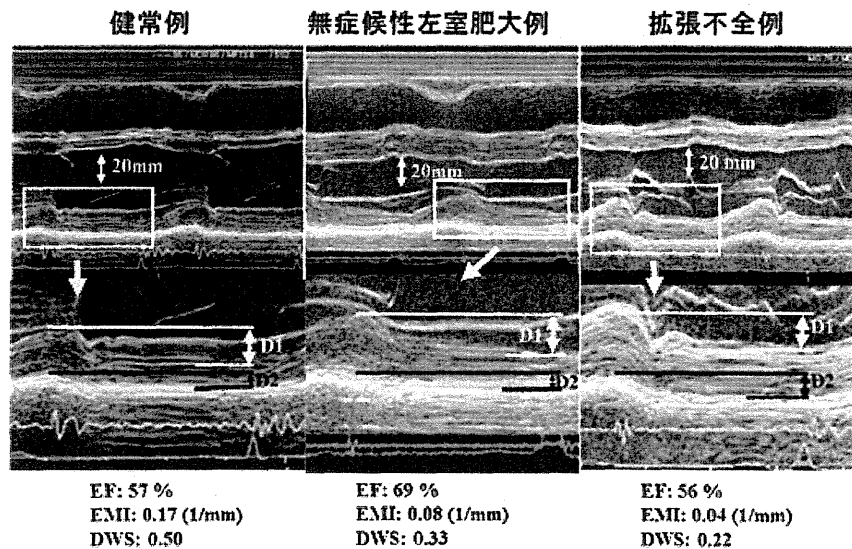


Fig. 8 健常例, 無症候性左室肥大例, 拡張不全例における左室 Mモード図の典型例 (文献 16 より引用, 改変). 各患者は拡張期における左室心内膜面の動き ($D1$) は同様であるが, 左室心外膜面の動き ($D2$) は拡張不全患者で大きく, EMI および DWS は拡張不全患者で最も低値を呈した

やわらかい左室壁では拡張期の左室壁心外膜面の動きは小さく, 硬い左室壁では大となる (Fig. 8). つまり, 心周期を通じた左室壁厚の変化がやわらかい左室壁では大となり, 硬い左室壁では小となる. 我々は, この原理をもとに epicardial movement index (EMI) :

$$\frac{\text{拡張期心内膜面の移動距離} - \text{拡張期心外膜面の移動距離}}{\text{拡張開始時の左室壁厚} \times \text{拡張期心外膜面の移動距離}}$$

を考案し, EMI が心筋ステイフネス係数と有意な負の相関を示し, 前負荷の影響を受けにくいことを確認した¹⁶⁾. EMI の分子の (拡張期心内膜面の移動距離 - 拡張期心外膜面の移動距離) は (収縮末期

壁厚 - 拡張末期壁厚) と等しく, 拡張開始時の左室壁厚は収縮末期壁厚に該当する. EMI を簡略化した指標である Diastolic wall strain (DWS) :

$$\frac{\text{収縮末期壁厚} - \text{拡張末期壁厚}}{\text{収縮末期壁厚}}$$

も心筋ステイフネス係数と有意な負の相関関係にある¹⁶⁾. EMI も DWS も wall thinning, wall thickening に該当する要素が含まれているが, いずれも左室内径短縮率, peak + dP/dt など左室収縮性を示す指標と相関しない.

我々は本指標の臨床的有用性を検討するため左室駆出率が保持された糖尿病患者において心不全発症

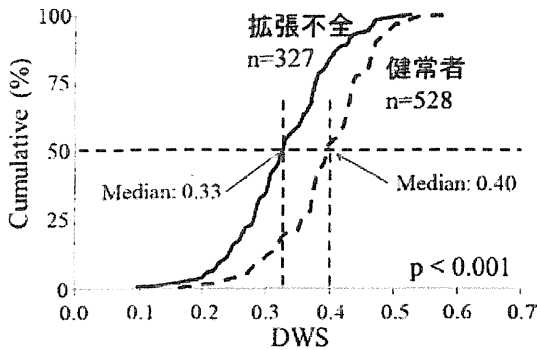


Fig. 9 健常例、拡張不全例における DWS の分布の相違。健常例における DWS の中間値は 0.40、拡張不全例では 0.33 であった (文献 18 より引用, 改変)

リスク因子を検討したところ、左室重量係数や e' ではなく DWS 低値が女性、肥満、貧血とともに選択された¹⁷⁾。さらに、米国 Mayo Clinic との共同研究において健常例と拡張不全患者における DWS の分布の相違 (Fig. 9) を明らかにすると同時に、拡張不全患者では DWS 低値であれば予後がより不良であり、DWS は年齢、性、 E/e' 、左室重量係数、肺動脈圧、血中 B タイプナトリウム利尿ペプチド濃度とは独立した予後規定因子であることを示した (Fig. 10)¹⁸⁾。つまり、理論的に左室ステイフネス亢進を反映していると考えられる DWS の低下は、拡張不全発症のリスクであると同時に、拡張不全発症後の予後不良サインでもある。DWS は心エコー法に限らず computed tomography や magnetic resonance imaging などの左室壁厚を測定できる画像診断法であれば求めることができ、今後の臨床現場での幅広い応用が期待される。

11. 心房細動患者ではどのように考えるべきか

ここまでの記載は洞調律の患者についてである。心不全患者の 30 - 40% では心房細動を合併している。また、心不全発症率の高い高齢者になるほど心房細動発症率が上昇し、70 歳を超えると 20 名に 1 名、80 歳を超えると 10 名に 1 名が発症する。現在のところ心房細動患者における拡張機能評価法として広く受け入れられているものはない。我々が肺がん患者を対象として術後の心房細動発症と術前的心エコー指標との関係を検討したところ、心房細動発症患者は術前の E/e' が高値であった¹⁹⁾。したがって、拡張機能障害が心房細動発症の大きなリスクであり、心房細動の存在そのものが拡張機能障害の存在を示

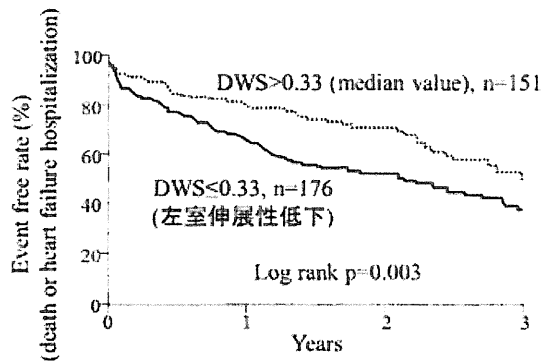


Fig. 10 拡張不全例における DWS と予後の関係。DWS が中間値 (Fig. 9 参照) より低値の症例では、予後はさらに不良であった (文献 18 より引用, 改変)

しているとも考えられ、欧州心臓病学会の拡張不全診断フローチャートでは、心房細動の存在は左室肥大の存在とならび、拡張機能障害を示す所見として扱われている²⁰⁾。

12. おわりに

拡張機能は心不全の病態を規定する重要な因子の一つであるが、収縮機能を評価する際の左室駆出率のような単純で可視的な指標が存在しないため臨床現場で評価を行うことが容易ではない。このため拡張機能が病態形成に及ぼす影響も過小評価されがちである。超高齢化社会に突入した我国では拡張不全患者の増加が懸念されており、拡張不全を含む心不全診療の向上のためには、拡張機能評価法の確立に向けたさらなる研究の進展が望まれる。

文 献

- 1) Gilbert JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res* 1989;64:827-52.
- 2) Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, et al. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1819-26.
- 3) Pinamonti B, Zecchin M, diLenarda A, et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:604-12.
- 4) Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
- 5) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling

- pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
- 6) Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, et al. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;116:2702-8.
 - 7) Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, et al. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation* 2009;119:62-70.
 - 8) Maeder MT, Karapanagiotidis S, Dewar EM, et al. Accuracy of Doppler echocardiography to estimate key hemodynamic variables in subjects with normal left ventricular ejection fraction. *Journal of Cardiac Failure* 2011;17:405-12.
 - 9) Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, et al. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1891-900.
 - 10) Maeder MT, Thompson BR, Rocca HB, et al. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:855-63.
 - 11) Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation* 2005;111:3281-9.
 - 12) Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:55-60.
 - 13) Takeda Y, Sakata Y, Mano T, et al. Noninvasive assessment of diastolic function in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: usefulness of color kinetic imaging. *Journal of Cardiac Failure* 2008;14:569-76.
 - 14) Masuyama T, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Evolving changes in Doppler mitral flow velocity pattern in rats with hypertensive hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2333-8.
 - 15) Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107:714-20.
 - 16) Takeda Y, Sakata Y, Higashimori M, et al. Noninvasive assessment of wall distensibility with the evaluation of diastolic epicardial movement. *Journal of Cardiac Failure* 2009;15:68-77.
 - 17) Takeda Y, Sakata Y, Mano T, et al. Competing risks of heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients. *Eur J Heart Fail* 2011;13:664-9.
 - 18) Ohtani T, Mohammed SF, Yamamoto K, et al. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodeling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2012;33:1742-9.
 - 19) Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, et al. Predictive value of preoperative tissue Doppler echocardiographic analysis for postoperative atrial fibrillation after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:764-8.
 - 20) Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.

アンチエイジングから心疾患を考える

2 アンチエイジングから拡張不全を考える

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

鳥取大学医学部病態情報内科助教 衣笠 良治 Yoshiharu Kinugasa
 鳥取大学医学部病態情報内科准教授 加藤 雅彦 Masahiko Kato
 鳥取大学医学部病態情報内科教授 山本 一博 Kazuhiro Yamamoto

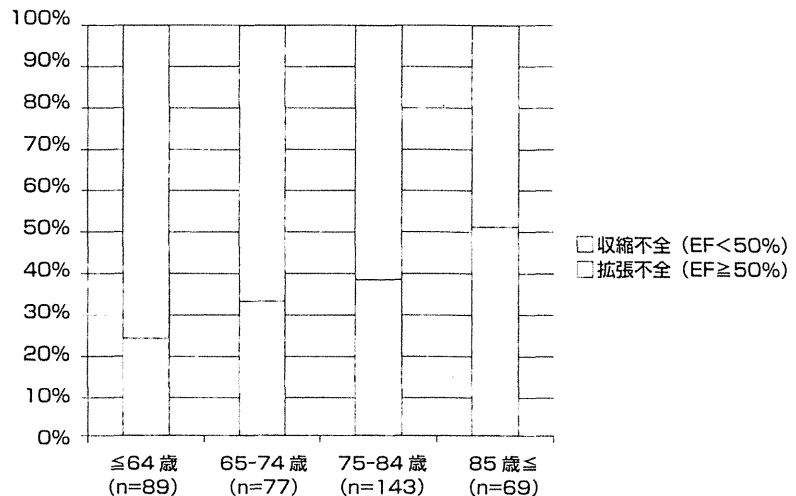
はじめに

人口の高齢化に伴い、心不全患者は年々増加している。世界保健機構(WHO)の統計によると2011年の日本の平均寿命は83歳で、世界一の長寿国である。心不全治療は大きく進歩したが、今でも死亡率は高く、5年生存率は癌と同等との報告がある¹⁾。また、繰り返す高齢者の心不全増悪による入院は、社会的、医療経済的にも大きな問題となっている。これまで人類が経験したことがない高齢化社会を迎える本邦において、心不全への対策が急務である。

老化に伴う心機能の低下は、目には捉えにくい拡張機能の低下が主体である。高齢者の心不全の特徴の1つに、左室駆出率(Left Ventricular Ejection Fraction: LVEF)の保たれた心不全、拡張不全が多いことが知られており(図1)、心不全患者の約30~50%は拡張不全であることが報告されている²⁾。心機能は収

縮機能と拡張機能とに分けられるが、心機能の指標に、見た目にはわかりやすいLVEFが広く臨床で用いられるため、心機能=収縮機能と誤解される面があった。しかし、見た目では捉えることが難しい拡張機能障害の重要性が注目されるようになり、LVEFの保たれた心不全の存在とその主たる病態が拡張機能障害であることが広く認識されるようになった。収縮不全は同時に拡張機能の低下を伴うことや、拡張不全もLVEF以外の収縮機能の指標は低下がみら

れるなど両者の病態はオーバーラップしていることから、最近では収縮不全をEFが低下した心不全、Heart Failure with Reduced EF (HFREF)、拡張不全をEFが保たれた心不全、Heart Failure with Preserved EF (HFPEF)と呼ぶことが一般的となっている。便宜上、本章では従来の拡張不全の呼び方を用いる。加齢と密接に関係するこの拡張不全について最新の知見を述べたい。



Key Words

拡張不全
 収縮不全
 加齢
 左室駆出率

図1 高齢者の心不全患者の約30~50%は拡張不全であることが報告されている。85歳以上の高齢者では51%と半数を占めている。

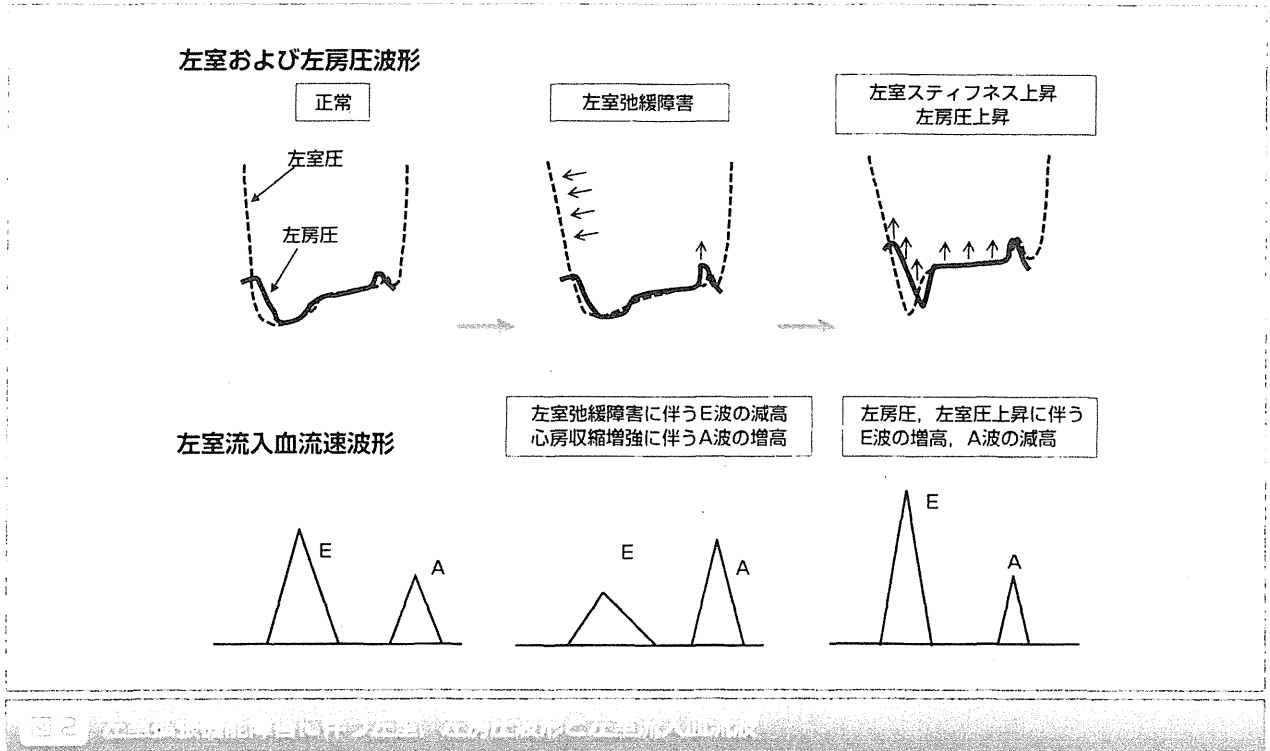


図2 正常・左室弛緩障害に伴う左室・左心房圧波形と左室流入血流速度波形

疫学

これまでの疫学調査によると拡張不全は、高齢、女性、高血圧の患者に多いことが報告されている。また、肥満、糖尿病、心房細動、慢性腎臓病、睡眠時無呼吸症候群などの合併も多い²⁾。わが国の心不全疫学調査、JCARE-CARDによると心不全で入院した患者のうち、LVEF > 50%で介膜症を除外した心不全を拡張不全と定義した場合、約3割(26%)が拡張不全であった³⁾。その特徴は高齢、女性、非虚血性心疾患、高血圧、心房細動、貧血、慢性腎臓病の合併が多く、欧米の報告と同様の特徴を有していた。

また、予後に関しては収縮不全と差はみられず、LVEFが良くても、決して軽症ではないことが明らかとなった。最近の報告では収縮不全と

拡張不全では死亡や再入院の原因が違ってくるが知られている。全死亡で見ると収縮不全と拡張不全で差はないが、心血管死は拡張不全で少なく非心血管死が多い¹⁾⁵⁾。また、収縮不全に比べ心不全入院は少なく非心臓疾患による入院が多い⁶⁾。拡張不全は高齢者が多いため合併する非心臓疾患が再入院や予後に影響している可能性を示唆している。したがって、拡張不全に対する対策は非心臓疾患を含めた包括的な管理も重要と考えられる。

病態生理

加齢に伴う心臓の構造変化として

は、心筋肥大や線維化を生じ、心室や心房の機能障害を招く⁷⁾。また血管機能障害や自律神経障害による心拍反応の低下は運動耐容能の低下に關与している。拡張不全では生理的なこれらの加齢変化が病的に進行している⁷⁾⁸⁾。

左室から全身に必要なとされる血液を送り出す機能を収縮機能とすると、拡張機能はその血液を左房から左室に受け入れる機能と捉えることができる。拡張機能が障害されると血液を受け入れることができなくなり、血液のうっ滞を起し肺うっ血を来す。

拡張機能は左室弛緩能(心筋の能動的な拡張)と左室スティフネス(心筋の受動的硬さ)とに分けられる。左室収縮に伴う血液の駆出後、左室

弛緩により左室圧が下降して左室圧<左房圧となると、左房-左室の圧格差により血液の流入が始まる。左室弛緩能が障害されると、左室圧の下降速度が低下するため左室流入障害を招き(左室流入血流波形のE波の減高)、心房収縮でそれを代償する(左室流入血流波形のA波の増高)。心房細動では心房収縮が欠如することと、不規則な心拍と頻脈により十分な左室弛緩が得られず、血液の流入障害を招くと考えられる⁸⁾。

一方、左室スティフネスは、いわゆる左室の硬さで、急速流入後期から心房収縮期における左室流入動態に影響を及ぼす。硬い左室では血液流入に伴う左室圧上昇が顕著となり、左房-左室の圧較差が急速に消失するため左室流入障害を招く。それを代償するため、左房から左室への血液の流入を左房圧の上昇(E波の増高)で維持した結果、肺うっ血を来し心不全を発症するものと考えられる(図2)。

拡張不全には高血圧の合併が多く、圧負荷に伴う心筋肥大、心筋の線維化が心不全発症に重要な役割を果たしている。高血圧性拡張不全の動物モデルによる経時的な左室形態および組織学的変化の検討では、まず求心性リモデリングが生じ、これに引き続いて代償性の心筋肥大が生じる。その後さらに過剰な心筋肥大と線維化が生じる。初期の代償性心肥大の形成にはカルシニユリンの関与が示唆されている⁹⁾。

一方、アンジオテンシンⅡやエ

ンドセリンなどは初期の心肥大には関与しておらず、代償性心肥大に引き続いてみられる病的な心筋肥大と線維化に関与している¹⁰⁾。代償性肥大期に左室弛緩障害が生じ、病的な心筋肥大および線維化の進行とともに心筋スティフネスの増高が生じる。すなわち、弛緩障害にスティフネスの亢進が上乘せされることで拡張不全が発症すると考えられる。

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はない。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¹¹⁾。

(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能の低下、心不全の発症、増悪に関与している²⁾。

(3)自律神経障害

運動中の心拍反応の低下(chronotropic incompetence)により、運動に見合った心拍出量が十分に得られず、運動耐容能の低下に関与している⁸⁾。

(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。

腎血管狭窄は急性の肺水腫の原因となるので、高血圧と腎障害を有する拡張不全の患者では合併に注意が必要である²⁾。

(5)貧 血

貧血は心不全患者の予後規定因子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への関与が推測されている¹²⁾。

(6)低アルブミン血症

高齢者の拡張不全では、低アルブミン血症による浸透圧の低下が肺水腫の増悪に関与しているとの報告がある¹³⁾。また低アルブミン血症の合併は高齢者心不全、拡張不全の予後不良因子である^{14),15)}。

(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及ぼす²⁾。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に予後が悪い。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¹⁶⁾。

(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²⁾。

(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¹⁷⁾。

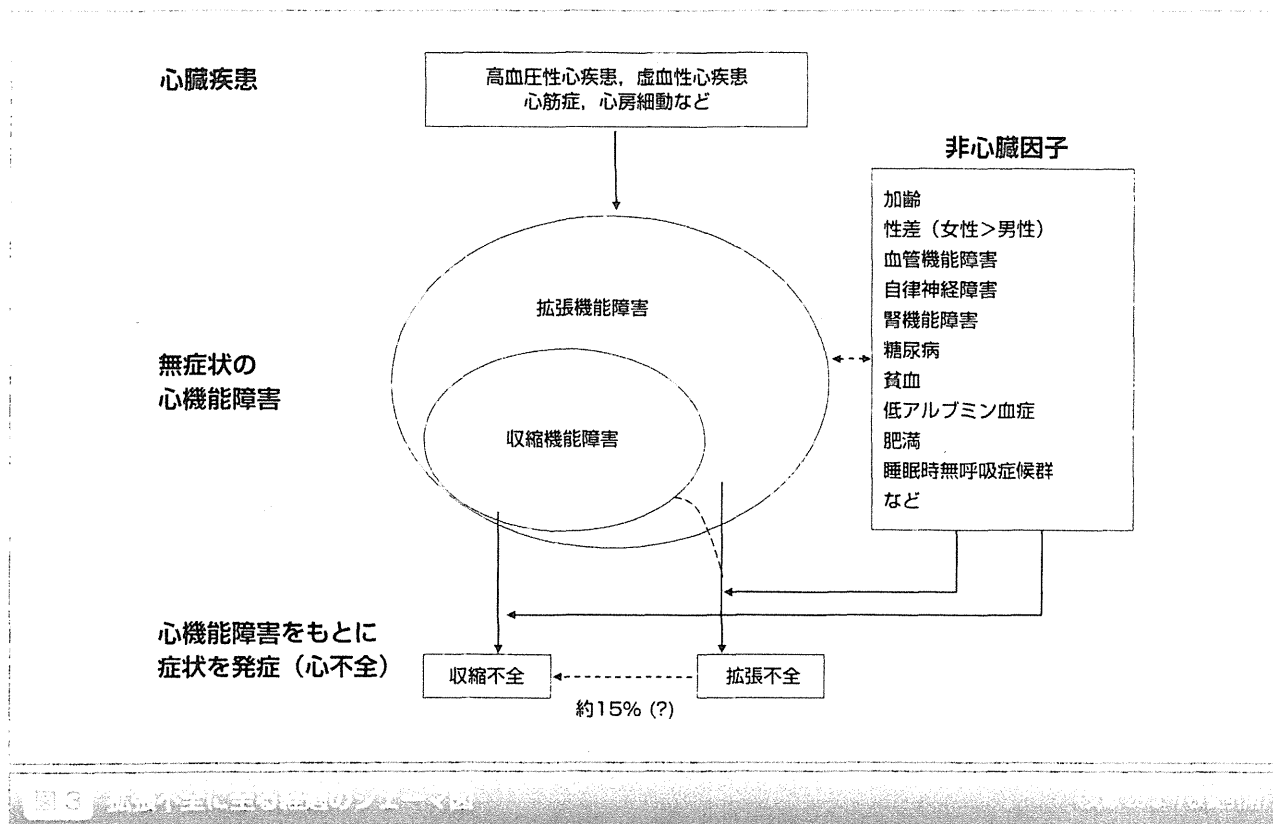


図3 拡張不全に至るまでのプロセス

診断

欧州心臓病学会のガイドラインの診断基準として、①心不全による症状があること、②左室収縮機能が保たれていること、③拡張機能の低下がみられることが提唱されている¹⁶⁾。

まず、症状(息切れ、浮腫など)が心臓由来かを診断することから始まる。ナトリウム利尿ペプチド(BNP, NT-pro BNP)は、呼吸不全を伴う患者の心不全診断に有用なことが報告されており、補助診断に有用である¹⁹⁾。左室収縮機能保持の基準としてはLVEFが40~50%以上を用いる報告が多い。拡張機能の評価には、左室流入の血流波形(E/A, DT)および組織ドップラー法で記録した僧

房弁輪部運動を参考に評価を行う。左室流入波形のE波と僧房弁輪部の拡張早期のE'波の比よりもとめた、E/E'は左房圧と正相関がみられ、間接的に拡張機能の評価に有用である。日本循環器学会の慢性心不全のガイドラインに詳細な診断のフローチャートが記載されているので参照していただきたい²⁰⁾。

治療

拡張不全の治療方法はいまだ確立されていない。拡張不全を対象としたCHARM-PRESERVEDでは、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、Candesartan投与群で心不全悪化による入院に改善傾向がみられた²¹⁾。一方、

Irbesartanを用いたI-PRESERVEDでは、プラセボ群との間に差はみられなかった²²⁾。高齢者拡張不全を対象としたPEP-CHFでは、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、Perindopril erbumineは1年間に限れば、心不全増悪による入院を減少させる傾向がみられた²³⁾。残念ながら、これまでの臨床研究の結果を総合的に評価するとACE阻害薬およびARBなどのレニンアンジオテンシン系阻害薬の有効性は確立されていない。β遮断薬についても有効性は確立されていないが、Nevivololを用いたSENIORS試験²⁴⁾では、LVEF35%以上の症例でも予後改善効果がみられたことより、拡張不全におけるβ遮断薬の有効性が期待されている。現在、わが国で

β 遮断薬 Carvedilol の有効性を検討する J-DHF が行われている^{25) 26)}。また、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を用いた TOPCAT 試験も現在進行中であり、これらの試験の結果が待たれる²⁶⁾。

高齢者が多い拡張不全では QOL の改善(症状の改善や再入院予防)を優先した治療も求められる。ループ利尿薬は速やかに心不全症状を改善することで収縮不全、拡張不全ともに広く用いられているが、本邦で行われた J-MELODIC 試験²⁷⁾で長時間作用型のアゾセミドが短時間作用型のフロセミドに比べ心不全の再入院が少ないことが報告されている。そのサブ解析で左室駆出率の違いで予防効果に差がみられなかったことより、拡張不全での有効性が期待される。また、医学的な介入のみならず、患者、家族への教育や、社会的な背景を考慮した包括的な介入も重要である。多職種介入によるチーム医療の重要性が近年注目されており、当院でも医師、看護師、薬剤師、理学療法士、ソーシャルワーカーからなる心不全チームを結成して診療にあたることで心不全の再入院を有意に減少させている。ここで行われている指導内容には、食事療法、運動療法など日常生活においてアンチエイジングとして必要なものが含まれており、拡張不全の包括的なアプローチとして今後期待される²⁶⁾。

拡張不全は、人口の高齢化に伴い今後ますます増えていくことが予想

される。今なお病態生理や有効な治療方法は確立されていないが、今後のさらなる研究とエビデンスの蓄積により本病態に対する対処法が確立すれば、ひいてはアンチエイジングのヒントとなることが期待される。

References

- 1) Stewart S, MacIntyre K, Hole DL, et al : More malignant than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 3 : 315-322, 2001
- 2) Redfield M : Heart Failure with Normal Ejection Fraction. BRAUNWALD'S HEART DISEASE A Textbook of Cardiovascular Medicine NINTH EDITION, In Bonow R, Mann DL, Zipes DP(eds) : ELSEVIER, pp.586-599, 2011
- 3) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, 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* 73 : 1893-1900, 2009
- 4) Curtis JP, Sokol SL, Mota T, et al : The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42 : 736-742, 2003
- 5) Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, et al : Death in heart failure : A community perspective. *Circ Heart Fail* 1 : 91-97, 2008
- 6) Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al : Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 59 : 998-1005, 2012
- 7) Lakatta EG, Levy D : Arterial and Cardiac Aging : Major shareholders in cardiovascular disease enterprises part II : The aging heart in health : links to heart disease. *Circulation* 107 : 139-146, 2003
- 8) Borlaug BA, Paulus WJ : Heart failure with preserved ejection fraction : pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 32 : 670-679, 2011
- 9) Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, et al : Calcineurin Inhibitor Attenuates Left Ventricular Hypertrophy, Leading to Prevention of Heart Failure in Hypertensive Rats. *Circulation* 102 : 2269-2275, 2000
- 10) 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* 37 : 293-299, 2001
- 11) Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, et al : Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening : A community-based study. *Circ Heart Fail* 112 : 2254-2262, 2005
- 12) 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* 55 : 13-22, 2010
- 13) Arques S, Ambrosi P, Gelisse R, et al : Hypoalbuminemia in elderly patients with diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42 : 712-716, 2003
- 14) 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* 73 : 2276-2281, 2009
- 15) Liu M, Chan CP, Yan BP, et al :

- Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 14 : 39-44, 2012
- 16) 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* 4 : 324-331, 2011
- 17) 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* 136 : 125-129, 2009
- 18) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al : ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 ; The Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ES-ICM) . *Eur Heart J* 29 : 2388-2442, 2008
- 19) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al : Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 347 : 161-167, 2002
- 20) 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) 社団法人日本循環器学会ホームページ(<http://www.j-circ.or.jp/guideline/>)
- 21) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al : Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 362 : 777-781, 2003
- 22) Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al : Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 359 : 2456-2467, 2008
- 23) Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al : The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 27 : 2338-2345, 2006
- 24) Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al : Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) . *Eur Heart J* 26 : 215-225, 2005
- 25) The J-DHF Program Committee : Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of beta-blocker in diastolic heart failure : Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *J Card Fail* 11 : 542-547, 2005
- 26) Yamamoto K, Sakata Y, Ohtani T, et al : Heart failure with preserved ejection fraction-what is known and unknown-. *Circ J* 73 : 404-410, 2009
- 27) Masuyama T, Tsujino T, Origasa H, et al : Superiority of long-acting to short-acting loop diuretics in the treatment of congestive heart failure. *Circ J* 76 : 833-842, 2012

Design and Rationale of Japanese Evaluation Between Formula of Azelnidipine and Amlodipine Add on Olmesartan to Get Antialbuminuric Effect Study (J-FLAG)

Evaluation of the Antialbuminuric Effects between Calcium Channel Blocker with Sympatholytic Action in Hypertensive Patients with Diabetes and Albuminuria

Katsuyuki Ando · Masakazu Haneda · Sadayoshi Ito · Naoki Kashihara · Koichi Node · Masaomi Nangaku · Tatsuo Shimosawa · Junji Kishimoto · Toshiro Fujita

Published online: 3 June 2011
© Springer Science+Business Media, LLC 2011

Abstract

Purpose Calcium channel blockers (CCBs) are recommended second-line antihypertensives for renin-angiotensin system (RAS) inhibitor-treated patients with chronic kidney disease (CKD), but they do not always ameliorate the progression of CKD. However, small clinical studies suggest that sympatholytic CCBs may protect against kidney injury. Therefore, a clinical trial was designed to test whether the sympatholytic CCB azelnidipine decreases the urinary albumin levels of CKD patients treated with the

angiotensin receptor blocker olmesartan more potently than the widely-used non-sympatholytic CCB amlodipine.

Methods A multi-center, open-labeled, randomized clinical intervention trial was designed to compare the antialbuminuric effect of azelnidipine (8–16 mg/day) and amlodipine (2.5–5 mg/day) in olmesartan-treated hypertensive (blood pressure 130–180/80–110 mmHg) patients with type 2 diabetes (fasting blood sugar ≥ 126 mg/dL or treatment with antidiabetic agents) and albuminuria (urinary albumin/creatinine ratio ≥ 30 mg/g). The primary study endpoint is

Trials registry number: UMIN000001666

K. Ando · M. Nangaku · T. Fujita (✉)
Department of Nephrology and Endocrinology,
Faculty of Medicine, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8655, Japan
e-mail: fujita-dis@h.u-tokyo.ac.jp

T. Shimosawa
Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine,
University of Tokyo,
7-3-1 Bunkyo-ku, Hongo,
Tokyo 113-8655, Japan

M. Haneda
Division of Metabolism and Biosystemic Science,
Department of Medicine, Asahikawa Medical University,
1-1, 2-1 Midorigaokahigashi,
Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan

S. Ito
Division of Nephrology, Endocrinology, and Vascular Medicine,
Department of Internal Medicine, Tohoku University Graduate
School of Medicine,
1-1 Seiryomachi, Aoba-ku,
Sendai 980-8574, Japan

N. Kashihara
Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Kawasaki Medical School,
557 Matsushima, Kurashiki,
Okayama 701-0192, Japan

K. Node
Department of Cardiovascular Medicine, Saga University,
Nabeshima 5-1-1,
Saga 849-8501, Japan

J. Kishimoto
Center for Clinical and Translational Research,
Kyushu University Hospital,
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku,
Fukuoka 812-8582, Japan