

## 論 文 要 旨

# Left ventricular global systolic dysfunction has a significant role in the development of diastolic heart failure in patients with systemic hypertension

高血圧患者における拡張心不全の進展に左室全体の収縮能障害が  
有意な役割を果たしている

河野 美穂子

### 【序論および目的】

拡張心不全 (Diastolic heart failure, DHF)とは、左室駆出率が正常であるにもかかわらず、心不全を発症する病態であり、拡張能障害に基づいて発症すると考えられている。これまで DHF においては、安静時の心拍出量や左室駆出率が正常範囲内に保たれているため、左室収縮能は保たれていると考えられてきたが、近年局所的な左室収縮能障害が存在することが報告されている。しかし局所的、あるいは左室全体の収縮能障害と心不全発症との関連についての十分な検討はいまだなされていない。DHF の病態生理を解明し、今後の治療方法を検討するうえでも DHF の収縮能を詳細に評価することは重要であると考えられる。また DHF は様々な心疾患に認められるが、主要な原因疾患は高血圧症である。

今回我々は拡張能障害から拡張心不全への進展には左室全体の収縮能障害が関与しているという仮説を立てた。本研究の目的は高血圧症を有し、拡張心不全を発症した症例と発症していない症例の左室収縮能を、心時相解析を中心に評価することである。

### 【方法】

対象は高血圧患者連続 220 例と正常心機能患者 30 例 (Control 群)の計 250 例である。高血圧患者を European cardiac association 2007 年の DHF 診断基準を用いて DHF と診断された 50 例 (DHF 群)と拡張障害を有するが心不全症状のない Asymptomatic diastolic dysfunction (ADD 群) 39 例、拡張障害のない高血圧患者 (Simple HT 群) 131 例の 3 群に分類した。左室拡張末期容積係数、左室駆出率、左房容積係数、左室等容収縮時間、左室等容拡張時間、拡張早期左室流入血流速度波形 (E 波)、組織ドプラによる収縮期僧帽弁輪運動速度、拡張早期僧帽弁輪運動速度 (E'波)、E 波と E'波の比である E/E'を心エコー法で測定した。全体的な左室収縮能を左室駆出率、左室等容収縮時間により、局所的左室収縮能を収縮期僧帽弁輪運動速度で評価し、左室拡張能を左室等容拡張時間と E/E'により評価した。

## 【結果】

左室駆出率は3群とも50%以上に保たれていたが、DHF群は $63 \pm 8\%$ であり、Control群 ( $67 \pm 5\%$ )、Simple HT群 ( $66 \pm 7\%$ )、ADD群 ( $68 \pm 8\%$ )と比較し有意に低下していた。左室等容収縮時間はDHF群 ( $70 \pm 30$  ms)が、ADD群 ( $31 \pm 16$  ms)、Simple HT群 ( $31 \pm 15$  ms)およびControl群 ( $30 \pm 19$  ms)より有意に延長していた ( $p < 0.0001$ )。収縮期僧帽弁輪運動速度はDHF群とADD群 ( $6.5 \pm 1.5, 7.2 \pm 1.3$  cm/sec)がSimple HT群とControl群 ( $8.5 \pm 1.8, 8.4 \pm 3.0$  cm/sec)より有意に低下し、DHF群はADD群より更に有意な低下を認めた。DHF群とADD群の間で拡張能の指標であるE/E'、左室等容拡張時間に有意な差は認められなかった。また左室拡張末期容積係数はDHF群が他の3群と比較し有意に拡大していた (DHF:  $52 \pm 14$ ; ADD:  $44 \pm 15$ ; Simple HT:  $42 \pm 12$ ; Control:  $43 \pm 8$  ml/m<sup>2</sup>;  $p < 0.05$ )。

## 【考察】

DHF群とADD群とでは拡張能障害の程度に有意な差はなかった。左室収縮能に関しては、1) 左室駆出率は50%以上に保たれてはいたもののDHF群では他の3群より有意に低下していた 2) 左室の収縮性の指標である等容収縮時間はDHF群では有意に延長していたが、ADD群ではSimple HT群、Control群と同様に正常であった。以上よりDHF群とADD群との心機能上の相違は拡張能障害の程度ではなく、収縮能障害、特に左室全体の収縮能障害の有無であると考えられた。また左室拡張末期容積係数が、DHF群においてSimple HT群とADD群より有意に増大していることからDHFでは左室収縮能障害による左室内腔の拡大(左室リモデリング)が生じていることが示唆された。

## 【結論】

高血圧患者におけるDHF群とADD群との心機能上の違いは全体的な左室の収縮能障害の有無と左室拡大であった。この結果からADDからDHFへの進展には拡張能障害ではなく、左室全体の収縮能障害の進展が有意な役割を果たしていることが示唆された。

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 113 号	学位申請者	河野 美穂子
審査委員	主査	川平 和美	学位 博士 (医学)・歯学・学術)
	副査	上村 裕一	副査 井本 浩
	副査	竹中 俊宏	副査 新村 英士

**Left ventricular global systolic dysfunction has a significant role in the development of diastolic heart failure in patients with systemic hypertension**

(高血圧患者における拡張心不全の進展に左室全体の収縮能障害が有意な役割を果たしている)

拡張心不全 (Diastolic heart failure, DHF)とは、左室駆出率が正常であるにもかかわらず心不全を発症している病態であり、拡張能障害に基づいて発症すると考えられている。近年拡張心不全において局所的な左室収縮能障害が存在することが報告されているが、心不全発症との関連についての検討は十分ではない。拡張心不全の病態生理を解明し、今後の治療方法を検討するうえでも拡張心不全の左室収縮能を詳細に評価することは重要であると考え。そこで学位申請者らは健常コントロール 30 例と高血圧患者 220 例 (拡張心不全患者 50 例、拡張障害はあるが心不全を発症していない患者 39 例、拡張障害がない高血圧患者 131 例)を対象に、心エコーによる左室収縮能および拡張能を評価し、拡張心不全の発症に左室全体の収縮能障害が関与しているかどうかを検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 拡張心不全群の左室駆出率は正常範囲であったが、他群より低下していた。
- 2) 拡張心不全群では他群より左室の拡大傾向がみられた。
- 3) 拡張障害群の左室長軸方向の収縮能は低下していた。
- 4) 左室全体の収縮能の指標である等容収縮時間は拡張心不全群のみで延長していた。
- 5) 心不全を発症していない拡張障害群と拡張心不全群の間に、拡張能障害の程度に差はみられなかった。

拡張心不全群と心不全を発症していない拡張障害群における心機能上の相違は、拡張障害の程度ではなく、左室全体の収縮能障害の有無であることが示唆された。また拡張心不全では左室拡張末期容積の拡大傾向を認めたことから、拡張心不全では左室内腔の拡大 (左室リモデリング)が生じていることが示唆された。

以上から拡張心不全の心不全発症には拡張能障害ではなく、左室全体の収縮能障害が有意な役割を果たしていることが示唆された。

拡張心不全は近年大変注目を集めている疾患であるが、病態生理に関しては未だに不明な点が多い。本研究では拡張心不全の発症に、拡張能障害ではなく収縮能障害の関与を指摘した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 113 号		学位申請者	河野 美穂子
審査委員	主査	川平 和美	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	上村 裕一	副査	井本 浩
	副査	竹中 俊宏	副査	新村 英士

主査および副査の5名は、平成22年12月6日、学位申請者 河野 美穂子 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 本論文の趣旨は拡張心不全 (DHF)では拡張能が障害されても収縮能が障害されなければ心不全を発症しないという前提でよいのか？

(回答) はい。拡張能障害に収縮能障害が加わって初めて心不全を発症すると考えている。

質問2) 高血圧以外の疾患ではどうか？臨床的には高血圧が多いのか？(回答) 虚血性心疾患や肥大型心筋症でも同じような結果が得られているが、臨床的にはやはり高血圧性心臓病の割合が多くなる。

質問3) ドプラの僧帽弁輪運動速度を regional な収縮能の指標として用いる理由はなぜか？

(回答) 心筋には長軸方向、円周方向、短軸方向の複雑な動きがあり、僧帽弁輪運動速度は長軸方向の動きを反映する regional な収縮能の指標として用いられている。

質問4) 僧帽弁輪はどのように動くのか？(回答) 心臓は心尖部が固定された状態であり、収縮により僧帽弁輪は心尖部方向に引っ張られる形となるため移動速度で収縮の程度を評価することができる。

質問5) 2-D speckle tracking 法はどのようなものか。一般の心エコー検査機器ではできないのか。この研究で使用しなかったのはなぜか？(回答) 組織を追跡して心筋局所の変形の程度や変化率をパソコン上で評価する指標で、比較的新しい心エコー機器でしか評価できない。今回の研究で使用しなかったのは、心臓の global な収縮能の評価が主要な目的であったことと、一般に普及している機器で簡便に計測できる指標での評価が重要と考えたためである。

質問6) 心不全症状のない拡張障害 (ADD)と DHF の拡張能障害は何を用いて評価したのか？

(回答) 左室充満圧の指標である E/E'で評価した。

質問7) DHF の診断は心不全の既往がある場合なのか、エントリーの時点で心不全症状がある場合なのか？

(回答) 心不全の既往ではなく、エントリーの時点で心不全症状のある症例を DHF としている。

質問8) DHF の心不全症状はどのようなものか？収縮心不全より軽いのか？(回答) 収縮心不全より症状が軽いわけではなく、市中病院では急性肺水腫で搬送されてくるような重篤な場合も見られる。

質問9) 心不全では低心拍出になりそうだが、DHF 群で stroke volume が他の群より大きいのはなぜか？

(回答) 今回の DHF 群は労作時のみ心不全症状が出現する比較的軽い症例のため、代償機構によって心拍出量は逆に増加している症例も含まれていると考えている。

質問10) 前の論文より DHF の症例数が少ないのはなぜか？

(回答) 原疾患を高血圧に絞り、虚血性心疾患や肥大型心筋症を除いているためである。

質問11) DHF の症例は未治療の場合、どのような経過をたどると考えるか？

(回答) 今回の結果でもリモデリングの傾向がみられているので、更にリモデリングが進行し左室拡大を呈し、左室駆出率も低下し、一部は収縮心不全へ移行するのではないかと考えている。

質問12) DHF は治療により各々のデータは改善するのか？(回答) 治療により改善がみられる。

## 最終試験の結果の要旨

質問 13) 患者背景として 220 例中 DHF が 4 分の 1 近くいるが、この頻度はこれまでの論文と比較してどうか？

(回答) これまでの文献において高血圧患者のなかに DHF がどの程度存在するかは確認していないが、ある程度は存在すると考えられるので、高血圧患者の心機能に注意を払うことは必要であると考えます。

質問 14) ADD と DHF に糖尿病を合併している症例が多いが、糖尿病が心不全に与える影響は？

(回答) 以前から DHF は糖尿病患者に多いことが指摘されており、糖尿病の心筋障害への関与は少なからずあると考えます。

質問 15) 糖尿病患者を除いて評価はしていないのか？

(回答) 今回の検討では評価はしていないが、重要であり今後改めて検討したいと考えています。

質問 16) 高血圧の罹病期間や内服による影響は評価しているのか？ (回答) 罹病期間については検討できていない。エントリーの時点で使用している内服薬に差があるので、病態に影響を与えている可能性を否定はできない。

質問 17) Table 3 の結果から心機能に対して Tei index が最も感度の良い指標と考えてよいのか？

(回答) Tei index は収縮能と拡張能を統合した指標なので、鋭敏に心機能異常を検出する指標であると考えます。

質問 18) 高血圧患者において何が拡張障害、収縮障害を引き起こしてくると考えるか？

(回答) 高血圧による圧負荷が心筋の肥大・線維化を引き起こすが、拡張障害はリモデリングの初期の段階であると考えます。その後リモデリングが進行し収縮障害を引き起こしてくるのではないかと考えます。

質問 19) BNP についての記載がないが、結果はどうであったのか。

(回答) DHF では 200 を超える高値例が多かったが、DHF 以外では BNP を測定しておらず記載しなかった。

質問 20) ADD と DHF の心筋がかなり厚いので高血圧の罹病期間が長いと思われるがどうか？

(回答) 罹病期間の検討はしていないが、指摘の通り肥大の程度から罹病期間が長いことが推測される。

質問 21) 心筋が厚いことが悪いのではないのか？

(回答) 高血圧の負荷に対し壁応力を下げるための代償として心筋肥大がおこるが、肥大により微小循環が障害され、心筋の線維化が生じ心機能障害を進行させる方向に働くと考えられる。

質問 22)  $\beta$  遮断薬の使用頻度に差があるのに Table 1 の心拍数に有意差がないのはなぜか？

(回答) 心不全患者では心拍数が増加するが、 $\beta$  遮断薬の影響で減少し、他の群との差がないと考えています。

質問 23) 等容収縮時間 (ICT) や等容拡張時間 (IRT) が DHF で延長することが心拍数には影響しないのか？

(回答) ICT や IRT が延長する際には、駆出時間が短縮することが多く、拡張期の血液流入時間も短縮するので心拍数自体に影響は少ないと考えます。

質問 24) 肥大型心筋症における拡張心不全はどうか？

(回答) 肥大型心筋症は心筋自体の変性疾患であり、高血圧性心臓病における拡張心不全の発症機序とは異なる。肥大型心筋症では肥大が非常に強い症例でも、高血圧性心臓病より心不全を発症しにくいのではないかと考えます。

質問 25) 論文タイトルに systemic hypertension としているのは特別な意味があるのか？

(回答) 特別な意味はなく、本態性高血圧症として使用した。

質問 26) DHF から SHF に移行する頻度はどのくらいと考えるか？ (回答) 印象では 1-2 割程度はあるのではないかと考えているが、今後 DHF の経過を追跡し DHF から SHF への移行に関して検討したいと考えています。

質問 27) 高血圧のコントロールがいいと拡張心不全へ進行しないと考えるか？

(回答) 心筋の肥大やリモデリングの進行を予防するためには血圧のコントロールは重要だと考えます。

質問 28) 薬剤 ( $\beta$  遮断薬や Ca 拮抗薬) が結果に与える影響は？

(回答)  $\beta$  遮断薬の影響を考慮して ICT や IRT を駆出時間 (ejection time; ET) で補正した ICT/ET、IRT/ET についても検討したが、ICT、IRT と同じ結果が得られたので、大きな影響はないと考えています。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。