

学位論文

「心不全治療の最適化に関する臨床研究」

DM17032 矢崎 麻由

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 循環器内科学
指導教授 阿古 潤哉

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【序論】心不全とは、「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている。わが国では、高齢化にともない「心不全パンデミック」と言われるように、心不全患者数は年々増加している。心不全は、増悪と寛解を繰り返しながら徐々に悪化していくことが特徴であり、心不全増悪による再入院を繰り返すことで、徐々に身体機能が低下していく。心不全患者の予後を改善するためには、適切なタイミングでガイドラインに基づく医療を行うことが必要とされ、さらにどのような心不全が予後不良であるかを判別することが重要である。今回私は、心不全患者における治療の最適化に関する研究を行った。研究Iでは心不全患者にナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬を導入する際の臨床的注意点について検討し、研究IIでは拡張型心筋症患者における心臓MRIで測定した左房形状の臨床的意義について検討した。

研究I. 心不全患者にナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬を導入する際の臨床的注意点についての検討

【背景】心不全患者において、有害事象 (adverse events: AE) による至適薬物療法中断は心血管死亡率の上昇と関係している。また、心不全患者における糖尿病の合併は予後不良因子とされている。2型糖尿病患者へのナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: SGLT2i) の投与は心血管イベントを低下させ注目されている。一方、心不全患者へSGLT2iを導入した際に一定頻度AEを起こすことが知られている。しかし、SGLT2i導入初期のデータは少なく、どのような心不全患者にAEが起きやすいのかはわかっていない。

【目的】新規にSGLT2iを導入した心不全患者における、導入初期のAEに關与する因子を調べる。

【方法】2014年9月から2018年11月に当院に入院した2型糖尿病合併の心不全患者を対象にSGLT2i導入初期の観察研究を行った。AEを血圧低下 (収縮期血圧10 mmHg以上の低下を伴いかつ90 mmHg以下、または症候性低血圧症)、腎機能低下 (血清クレアチニン0.3 mg/dL以上の上昇) と定義。SGLT2i導入後4日目にAEを生じた群をAE group、生じなかった群をnon-AE groupとして両群の患者背景を比較した。

【結果】64人の患者がこの研究の対象となった。対象患者はAE group (n=13, 20.3%)、non-AE group (n=51, 79.7%) に分類された。患者背景では、AE groupは有意に女性が多く (6, 46.2% vs. 10, 19.6%, $P=0.049$)、ヘモグロビン値が高く (14.3 ± 2.8 g/dL vs. 12.9 ± 2.1 g/dL, $P=0.040$)、血清クレアチニン値が高く (1.1 ± 0.3 mg/dL vs. 0.9 ± 0.2 mg/dL, $P=0.001$)、心係数が低かった (2.1 ± 0.6 L/min/m² vs. 2.6 ± 0.6 L/min/m², $P=0.026$)。患者背景で有意差のついた項目でreceiver operating characteristic曲線を作成し、それぞれのカットオフ値を算出。女性、ヘモグロビン値 ≥ 15.2 g/dL、血清クレアチニン値 ≥ 1.05 mg/dL、心係数 ≤ 2.15 L/min/m²をそれぞれ1点とし、AEの起こりや

すさを予測するスコアリングシステムを構築した。この新規スコアリングシステムでは2点をカットオフ値に設定すると感度 0.692、特異度 0.843 で AE 発生を予測した (area under the receiver operating characteristic curve, 0.83; $P<0.001$)。

【結語】2型糖尿病合併の心不全患者において、女性、血液濃縮状態、腎機能障害、低心拍出が SGLT2i を導入する際の AE 発生と関連していた。スコアリングシステムを使うことで、高リスク患者を抽出でき、そのような患者には SGLT2i を導入する際に注意深い観察をすることが望まれる。

研究II. 拡張型心筋症患者における左房形状の臨床的意義についての検討

【背景】拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM) は左室拡大と収縮機能障害を特徴とする症候群である。至適薬物療法は DCM 患者の予後を改善したが、最適治療にも関わらず予後不良の患者がいることも現状であり、その予測は未だ困難である。左房の主な役割は reservoir 機能、conduit 機能、booster pump 機能である。しかし、DCM の左房に関する論文は少なく、左房機能や形状の臨床的意義、予後との関連はわかっていない。心臓 MRI は左房機能、形状を評価するための最適なモダリティとされている。

【目的】DCM 患者の心臓 MRI で測定した心房機能や形状と予後の関係を調べる。

【方法】2007 年 12 月から 2018 年 4 月に心臓 MRI が施行された正常洞調律の DCM 患者 (左室駆出率 $<50\%$) を対象に、後ろ向きの観察研究を行った。心臓 MRI で左房の体積、機能を測定し、左房形状に関しては、LA sphericity index (左房の真球度) という指標を用いて評価した。LA sphericity index は左房の最大体積とそれに接する球の比と定義した。DCM 患者におけるこれらの左房パラメータと予後の関係について検討した。

【結果】255 人がこの研究の対象となった。平均 3.92 年の観察期間で 37 人の患者が心不全増悪入院し、4 人の患者が補助人工心臓を挿入し、10 人の患者が心疾患関連で死亡した。心不全増悪入院の有無で患者背景を比較検討した結果、心不全増悪入院を認めた患者で有意に LA sphericity index が高値であった (0.78 ± 0.35 vs. 0.58 ± 0.18 , $P<0.001$)。補助人工心臓の挿入、心疾患関連死においても同様に、LA sphericity index は有意に高値であった (0.72 ± 0.36 vs. 0.60 ± 0.22 , $P=0.044$)。多変量解析では、LA sphericity index は心不全増悪入院の独立した予測因子であった (hazard ratio, 1.21; 95% confidence interval, 1.09-1.34, $P<0.001$)。また、LA sphericity index の中央値で 2 群にわけ、Kaplan-Meier 曲線を書くと、LA sphericity index が高値の群で心不全増悪入院のリスクが有意に高かった (Log-rank 法、 $P=0.027$)。

【結語】LA sphericity index の高値は DCM 患者の心不全増悪入院を予測する独立した予後予測因子であった。LA sphericity index は DCM 患者における新しい予後予測因子の一つになる。

目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 研究Ⅰ: 心不全患者にナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害薬を導入する際の 臨床的注意点についての検討 -----	2
2-1. 背景、目的 -----	2
2-2. 方法 -----	2
2-2-1. 対象 -----	2
2-2-2. 測定内容 -----	2
2-2-3. 統計解析 -----	3
2-3. 結果 -----	3
2-3-1. SGLT2i 導入前の患者背景 -----	3
2-3-2. 血液、尿検査結果の推移 -----	4
2-3-3. 血圧、心拍数の推移 -----	4
2-3-4. 体液量の推移 -----	4
2-3-5. AE を予測する因子 -----	4
2-3-6. AE を予測するスコアリングシステムの構築 -----	5
2-4. 考察 -----	5
2-4-1. SGLT2i 導入後の血圧低下、腎機能障害のメカニズム -----	5
2-4-2. 心不全患者に SGLT2i を導入する際の注意点 -----	5
2-4-3. 臨床的意義 -----	6
2-5. 限界 -----	6
2-6. 結語 -----	6
2-7. 今後の展望 -----	6
3. 研究Ⅱ: 拡張型心筋症患者における左房形状の臨床的意義についての検討 -----	7
3-1. 背景、目的 -----	7
3-2. 方法 -----	7
3-2-1. 対象 -----	7
3-2-2. 心臓 MRI 画像 -----	8
3-2-3. 心臓 MRI 画像解析 -----	8
3-2-4. 臨床評価と観察期間 -----	8
3-2-5. 統計解析 -----	9
3-3. 結果 -----	9
3-3-1. 患者背景 -----	9

3-3-2. 左房パラメータと心血管イベント	9
3-4. 考察	10
3-4-1. 左房の形状変化	10
3-4-2. 心臓 MRI の有用性	10
3-4-3. 臨床的意義	10
3-5. 限界	10
3-6. 結語	11
3-7. 今後の展望	11
4. 謝辞	11
5. 引用文献	12
6. 業績目録	17
7. 図表	19

1. 序論

心不全とは、「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている。わが国では、高齢化にともない「心不全パンデミック」と言われるように、心不全患者数は年々増加している。また、日本における死因別死亡総数の順位では、心疾患による死亡は悪性新生物に次ぎ2番目に多い。さらに心疾患による死亡の中でも、心不全による死亡が最多である。心不全は、増悪と寛解を繰り返しながら徐々に悪化していくことが特徴であり、心不全増悪による再入院を繰り返すことで、徐々に身体機能が低下していく。心不全患者の予後を改善するためには、適切なタイミングでガイドラインに基づく医療、特に至適薬物治療を行うことが必要とされている。また、心不全患者の予後を考える際には、予後不良となる因子を考慮した治療選択が重要とされている。今回私は、心不全患者における治療の最適化に関する研究を行った。

研究Iでは心不全患者にナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬を導入する際の臨床的注意点について検討し、研究IIでは拡張型心筋症患者における心臓MRIで測定した左房形状の臨床的意義について検討した。

2. 研究I: 心不全患者にナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害薬を導入する際の臨床的注意点についての検討

2-1. 背景、目的

心不全患者における糖尿病の合併は予後不良因子の一つとされている[1]。2 型糖尿病患者へのナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害薬 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: SGLT2i) の投与は、大規模臨床試験において心血管イベントを低下させた[2-4]。また、2 型糖尿病合併の心不全患者でも同様に SGLT2i の投与は心血管イベントを低下させた[5]。そのため、欧米のガイドラインでは、心不全を含む心血管疾患を持つ糖尿病患者に対しては SGLT2i の投与が推奨されている[6, 7]。

心不全患者において、薬物導入による低血圧は予後不良因子の一つである[8]。また、うっ血性心不全患者の治療過程で生じる腎機能の悪化も予後不良因子の一つとされている[9]。さらには入院心不全患者において、上記の血圧低下や腎機能障害などの有害事象 (adverse events: AE) による至適薬物療法の中絶は、心血管死亡率の上昇と関係する[10]。そのため、心不全患者に対しては、AE を生じることなく、至適薬物を導入することが重要とされている。一方、心不全患者へ SGLT2i を導入した際に、血圧低下や腎機能低下といった AE を起こすことがある。SGLT2i を継続するためには、SGLT2i 導入初期の AE を避ける必要があるが、SGLT2i 導入初期の臨床データは少なく[11, 12]、どのような心不全患者に AE が起きやすいのかはわかっていない。

そこで、心不全患者に安全に SGLT2i を導入するために、新規に SGLT2i を導入した心不全患者における、導入初期の AE に関する因子を調べることにした。

2-2. 方法

2-2-1. 対象

2014 年 9 月から 2018 年 11 月に北里大学病院に入院した 2 型糖尿病合併の心不全患者を対象に SGLT2i 導入初期の観察研究を行った。AE を血圧低下 (収縮期血圧 10 mmHg 以上の低下を伴いかつ 90 mmHg 以下、または症候性低血圧症) [8, 13]、腎機能低下 (血清クレアチニン 0.3 mg/dL 以上の上昇) [9]と定義。SGLT2i 導入後 4 日目に AE を生じた群を AE group、生じなかった群を non-AE group として両群の患者背景を比較した。観察期間中に静注薬を使用している患者、薬物療法に変更があった患者は除外し、4 日間の経過を追えない患者も除外した。本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会に承認されており、すべての患者から研究開始前に書面による同意を得た。

2-2-2. 測定内容

血圧、脈拍、体重、血糖、尿所見は SGLT2i 導入 2 日前 (day-2) から観察期間終了まで連日測定を行った。血液検査は SGLT2i 導入前 (day0) と導入後 4 日目 (day4) に施行

し、胸部レントゲンは day-2 から day0 の間と、day4 から day6 の間にそれぞれ施行した (図 1)。心エコー図検査は SGLT2i 導入前に施行した。

心エコー図検査で、左室の容積測定は modified Simson 法を用いて行い、左室駆出率は左室拡張末期容積と左室収縮末期容積の差を左室拡張末期容積で割ったものとして測定した[14]。左室流出路 (left ventricular outflow tract: LVOT) の最大速度と速度時間積分 (velocity time integral: VTI) は 5-chamber 画像から測定した。一回拍出量 (stroke volume: SV)、心拍出量、心係数は次の計算式から測定された: $SV = VTI \times LVOT \text{ area}$, $LVOT \text{ area} = \pi(LVOT \text{ diameter}/2)^2$; 心拍出量 = $SV \times \text{心拍数}$; 心係数 = $\text{心拍出量}/\text{体表面積}$ [15]。

体液量変化の指標として、肺うっ血スコア、循環血漿量の状態 (plasma volume status: PVS) を用いた。肺うっ血スコアは、胸部レントゲンを用いて、両肺を上・中・下肺野の 6 つに分け、肺うっ血の程度を測定したものである。うっ血の程度は次のように定義した: 0=正常; 1=肺門周囲がぼやける・気管支壁の肥厚・中隔線; 2=限局的または軽度の透過性低下; 3=高度な透過性低下。各グレードの総合点を肺うっ血スコアとして評価した[16]。一方、PVS という指標は循環血漿量が、理想の循環血漿量と比較し、どの程度かけ離れているかを評価する目的で用いた。実際の PV (actual PV: aPV) は次の式で計算された: $aPV = (1 - \text{ヘマトクリット値}) \times [a + (b \times \text{体重})]$, 男性は $a=1,530$, $b=41$, 女性は $a=864$, $b=47.9$ 。理想の PV (ideal PV: iPV) は次の式で計算された: $iPV = c \times \text{体重}$, 男性は $c=39$, 女性は $c=40$ 。続いて、aPV が iPV とどの程度解離しているかを次の式で計算した: $PVS = [(aPV - iPV)/iPV] \times 100 (\%)$ [17]。

2-2-3. 統計解析

データは平均±標準偏差、または頻度 (%) として表した。グループ間の比較は Student's t 検定を用い、二分変数に関しては χ^2 検定を用いた。Paired-sample t 検定を用いて、day-2 から day4 の連続変数を比較し、McNemar 検定を用いて SGLT2i 導入前後の二分変数を比較した。また $P < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

ロジスティック回帰分析では、患者背景で AE に関連する因子を特定した。多変量解析に用いる因子は患者背景で測定した因子のうち赤池情報量基準で最適と判断された因子を用いた。患者背景で SGLT2i 導入後の AE の有無に関して有意差のついた項目でスコアリングシステムを構築した。連続変数は受信者動作特性 (receiver operating characteristic: ROC) 曲線を用いてカットオフ値を算出した。AE を予測するスコアリングシステムについて ROC 曲線を作成し、曲線下面積 (area under the curve: AUC) を計算した。全ての統計解析には JMP version 13 (SAS Institute, Cray, North Carolina, USA) を用いた。

2-3. 結果

2-3-1. SGLT2i 導入前の患者背景

64 人の患者が本研究の対象となり、AE group (n=13, 20.3%)、non-AE group (n=51, 79.7%) に分類された (図 2)。発生した AE の内訳は収縮期血圧 90 mmHg 以下 (n=4)、症候性低血圧症 (n=1)、血清クレアチニン値 0.3 mg/dL 以上の上昇 (n=9; 重複を含む) であった。SGLT2i 導入前の患者背景を表 1 に示す。血圧、心拍数、24 時間尿量、薬物療法に 2 群間で統計学的有意差は認めなかった。Non-AE group と比較して AE group は女性が多く、ヘモグロビン値が有意に高値であった。心エコー図検査では、左室駆出率や左室径に 2 群間で統計学的有意差はなかったが、non-AE group と比較して AE group は心拍出量、心係数が有意に低値であった。

2-3-2. 血液、尿検査結果の推移

Day0 (または day-2) から day4 の血液、尿検査結果の推移を図 3 に示す。SGLT2i 導入後、AE group、non-AE group 両群とも、血糖は低下し (図 3A)、尿糖は有意に増加した (図 3B)。SGLT2i 導入後ヘモグロビン値は有意に増加した (図 3C)。また、血清クレアチニン値も有意に増加し、変化量は non-AE group と比較し AE group で大きかった (図 3D)。24 時間尿量は non-AE group の day1、day2 で有意に増量した (図 3E)。

2-3-3. 血圧、心拍数の推移

血圧、心拍数の day-2 から day4 の推移を図 4 に示す。AE group、non-AE group の両群ともに SGLT2i 導入後、有意に収縮期血圧低下を認めた (図 4A)。AE group で有意に拡張期血圧の低下を認めたが、non-AE group では認められなかった (図 4B)。両群ともに SGLT2i 導入後心拍数は変化しなかった (図 4C)。

2-3-4. 体液量の推移

SGLT2i 導入前後の体液量の推移を図 5 に示す。SGLT2i 導入後体重は non-AE group で有意に低下した (図 5A)。肺うっ血スコアは SGLT2i 導入後に non-AE group で有意に低下した (図 5B)。PVS は AE group、non-AE group 両群で SGLT2i 導入後に低下した (図 5C)。つまり、循環血漿量が SGLT2i 導入後に低下した。

2-3-5. AE を予測する因子

血清クレアチニンと心係数は高い共線性を示したため、AE を予測する因子に関して 2 つのモデルを作成し、多変量解析を行った。モデル 1 では女性 [odds ratio (OR), 6.62; 95% confidence interval (CI): 1.30–33.64; P=0.023]、血清クレアチニン (per 0.2-mg/dL increase: OR, 2.75; 95% CI: 1.39–5.43; P=0.004) が AE を予測する独立した因子であり、モデル 2 では女性 (OR, 14.62; 95% CI: 1.36–157.50; P=0.027)、心係数 (OR, 9.04; 95% CI: 1.19–68.74; P=0.033) が AE を予測する独立した因子であった (表 2)。

2-3-6. AE を予測するスコアリングシステムの構築

SGLT2i 導入前の患者背景で AE group、non-AE group で有意差のついた性別、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、心係数を用いて、AE を予測するスコアリングシステムを構築した。ROC 解析を用いて、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、心係数のカットオフ値を算出した。その結果を用いて各項目を2つに分類した: 男性 (0 点)、女性 (1 点); ヘモグロビン値 <15.2 g/dL (0 点)、 ≥ 15.2 g/dL (1 点); 血清クレアチニン値 <1.05 mg/dL (0 点)、 ≥ 1.05 mg/dL (1 点); 心係数 >2.15 L/min/m² (0 点)、 ≤ 2.15 L/min/m² (1 点; 図 6A)。すべての項目を満たすと合計は4点で、2点をカットオフ値に設定すると感度 0.692、特異度 0.843 で AE 発生を予測し、AUC は 0.83 (P<0.001) であった (図 6B)。

2-4. 考察

本研究では2つのことが示された。一つ目は SGLT2i を導入した糖尿病合併の心不全患者の 20.3% に AE が認められたことである。また、女性、ヘモグロビンの高値、血清クレアチニンの高値、心係数の低値が AE と関連していた。そして、そのような患者にはこまめなモニタリングが必要であると考ええる。二つ目は non-AE group で SGLT2i 導入後に体重減少、肺うっ血の改善が観察されたことである。

2-4-1. SGLT2i 導入後の血圧低下、腎機能障害のメカニズム

過去のメタ解析では、SGLT2i 導入後、収縮期血圧 3.8 mmHg、拡張期血圧 3.9 mmHg 程度の低下があることが知られている[18]。SGLT2i 導入により血圧が低下するメカニズムは明らかではないが、尿量の増加[19, 20]や体重減少[21]が関与していると考えられている。また、ラットを用いた研究では、SGLT2i は交感神経活性を抑制する効果があるとされており[22, 23]、血圧低下に影響していると示唆されている。

SGLT2i 導入後初週に血清クレアチニン値が増加することが知られており[24]、収縮期血圧の低下が糸球体内圧の低下を招くことで起こることが示唆されている[25]。また、体液量減少は、急性腎障害に関連する一般的な要因であり、SGLT2i による浸透圧利尿も腎機能障害を引き起こす可能性があると考えられている[24, 26]。

2-4-2. 心不全患者に SGLT2i を導入する際の注意点

体液量が減少している状態は血圧低下、腎機能障害のどちらにも関連しており、SGLT2i 導入の際は慎重に検討する必要があるとされている[24]。本研究では、AE は SGLT2i 導入前に血液濃縮状態で肺うっ血の少ない患者に発生していた。体液量が減少している患者で SGLT2i によって誘発される利尿は、AE を引き起こす可能性があると考ええる。また、本研究で AE group は女性が多かった。女性は男性と比べ体液量の変化に対する耐性が低いことが知られており[27, 28]、そのため、性差が AE に関連した可能性があると考ええる。

SGLT2i 導入の際、慢性腎臓病と低心拍出も注意が必要な状態である。血清クレアチニン値は心不全患者に腎機能障害が起こるかどうかの予測因子である[29, 30]。また、本研究で低心拍出が AE と関連していた。低心拍出と SGLT2i による利尿効果が、腎臓などの臓器の低灌流を引き起こす可能性がある[31]と考える。そして、SGLT2i による交感神経活性の抑制効果[22, 23]により、AE group では低心拍出や体液量減少といった本来交感神経活性により代償されうる状態であったにもかかわらず、交感神経活性が抑制されたことも AE 発生に関連したと考えた。

心不全患者への SGLT2i 導入の最適なタイミングは決まっていない。本研究に基づく、体液量が減少している状態の時は避けるべきであり、慢性腎臓病や低心拍出の患者には症状や血行動態のこまめなモニタリングが推奨されると考える。場合によっては、SGLT2i 導入後の AE を回避するために、利尿剤の減量が適切である可能性がある[26]。また、肺うっ血の残っている患者では、肺うっ血改善の効果も期待できるかもしれない。

2-4-3. 臨床的意義

SGLT2i の長期使用による心血管イベントの減少は示されている。スコアリングシステムを用いることで、高スコアの患者を注意深く管理でき、安全に SGLT2i を導入することが可能になることが期待される。

2-5. 限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、患者数の限られた単施設の研究であり、患者の選択バイアスが生じ、統計学的検出力が低下したと考えられた。第二に、心エコー図検査を用いて心拍出量を評価したが、この評価方法は心臓カテーテル検査と比較して、精度が劣っていると考えられた。第三に、AE group の 6/13 人 (46%) で観察期間終了後に医師の裁量で SGLT2i の投与を中断した。したがって、AE の長期的な影響を解析できなかった。

2-6. 結語

2 型糖尿病合併の心不全患者において、女性、血液濃縮状態、腎機能障害、低心拍出が SGLT2i を導入する際に AE と関連していた。スコアリングシステムを使うことで、高リスク患者を抽出でき、そのような患者には SGLT2i を導入する際に注意深い観察をすることが望まれると考える。また、SGLT2i は心不全患者の肺うっ血の軽減にも寄与できるかもしれない。

2-7. 今後の展望

近年 SGLT2i は糖尿病合併のない心不全患者においても予後を改善する効果が示唆されており、中断することなく安全に薬物治療を開始し継続することがますます望まれて

いる。心不全患者に SGLT2i を導入する明確なタイミングは決まっていないが、本研究の結果からは体液量減少の際は避ける方がよく、場合によっては利尿剤の減量を検討してもいいかもしれない。本研究が今後の実臨床の一助になることを願っている。

3. 研究II: 拡張型心筋症患者における左房形状の臨床的意義についての検討

3-1. 背景、目的

拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM) は左室拡大と収縮能障害を特徴とする疾患群である[32]。至適薬物療法は DCM 患者の予後を改善したが[33]、最適治療にも関わらず予後不良の患者がいることも現状である[34, 35]。さらに、予後予測因子は現状十分に解明されているとは言い難く、有用な予後不良因子を検証することは重要である。

左房の主な役割は心室収縮期に肺静脈還流を受ける reservoir 機能、心室拡張早期に肺静脈から左室への血液流入を助ける conduit 機能、心室拡張後期に能動的に心室へ血液輸送を行う booster pump 機能である[36]。左房の拡大は DCM 患者の心血管イベントに関与しているが[37]、左房の機能や形状の臨床的意義はわかっていない[38]。過去の研究では、左室真球度指数 (left ventricular sphericity index) が DCM 患者の予後予測因子であることが示されているが[39]、左房の真球度に関する論文はない。左房の機能と形態の変化、特に球形の変化は DCM 患者の予後に関連している可能性がある。

心臓 MRI は心房・心室の組織性状、機能、形状を測定するための最適なモダリティである。そのため、心臓 MRI は左房機能や形状を評価するためのゴールドスタンダードとされている[40, 41]。

そこで、DCM 患者の心臓 MRI によって評価された左房パラメータと予後の関係を検証することとした。

3-2. 方法

3-2-1. 対象

本研究は、後ろ向きの観察研究で、2007 年 12 月から 2018 年 4 月に北里大学病院で心臓 MRI を施行した DCM 患者を対象とした。DCM 患者は心臓 MRI での左室駆出率が<50%の患者と定義し、虚血性心疾患、アミロイドーシス、サルコイドーシス、心筋炎、代謝性疾患に伴う心筋疾患、内分泌機能障害に伴う心筋疾患、神経・筋疾患に伴う心筋疾患、周産期心筋症、弁膜症、薬剤性心筋症、アルコール性心筋症は除外された。また、心房細動患者、解析に必要なデータが不足していた症例も除外された。本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会に承認されており、患者同意にはオプトアウト方式が用いられた。

3-2-2. 心臓 MRI 画像

心臓 MRI 検査は標準プロトコールで、1.5 T (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) または 3.0 T (Siemens Healthineers, München, Germany) の MRI 装置を用いて行われた。心筋の線維化を反映する遅延造影 (late gadolinium enhancement: LGE) 画像は、0.2 mmol/kg のガドリニウムを静脈内注射し、10~15 分後に撮影された。

3-2-3. 心臓 MRI 画像解析

左室、右室容積の解析はソフトウェア (cvi42, version 4.1.8, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) を用いてオフラインで行われた。LGE は中隔の liner mid-wall pattern と multiple pattern を LGE 陽性と判断した[42]。

左房容積 (left atrial volume: LAV) は、心周期に合わせて次の 3 点で評価した: 僧帽弁解放前の左室収縮末期の左房容積 (LAV_{max})、左房収縮直前の左室拡張期での左房容積 (LAV_{pre-ac})、左房収縮後の左室拡張末期での左房容積 (LAV_{min})。各フェーズは視覚的に決定され、左房容積は 4-chamber、2-chamber 画像 (図 7) を用いて、次の計算式から求められた: $LAV = (0.848 \times area_{4ch} \times area_{2ch}) / ([length_{4ch} + length_{2ch}] / 2)$; [43]。左房駆出率 (left atrial empty fractions: LAEF) は測定された LAV から次の計算式を用いて求められた[43, 44]:

$$\text{Total LAEF} = \frac{(LAV_{max} - LAV_{min})}{LAV_{max}} \times 100$$

$$\text{Active LAEF} = \frac{(LAV_{pre-ac} - LAV_{min})}{LAV_{pre-ac}} \times 100$$

$$\text{Passive LAEF} = \frac{(LAV_{max} - LAV_{pre-ac})}{LAV_{max}} \times 100$$

左房の形状変化、特に真球度を表す指標として、LA sphericity index を用いた。LA sphericity index は左房の体積と、左房長径を直径にした球の体積との比 (図 7) として計算された[45]。

3-2-4. 臨床評価と観察期間

ベースラインでの臨床評価として、心臓 MRI 施行時に近い時期で計測された血圧、心拍数、臨床検査結果、心エコー図検査結果を抽出した。患者は最新の心不全治療ガイドラインに基づいた、最適な治療が担当医によっておこなわれた[46]。心血管イベントは医療記録から抽出した。プライマリーエンドポイントを心不全 (heart failure: HF) 増悪入院とし、その有無によって 2 群に分けた (HF hospitalization group vs. non-HF hospitalization group)。また、ハードエンドポイントは補助人工心臓の挿入と心疾患関連死亡とした。

3-2-5. 統計解析

データは平均±標準偏差、または頻度 (%) として表した。グループ間の比較は Student's t 検定を用い、非正規分布の連続変数に関しては Wilcoxon-Mann-Whitney 検定を用いた。また、二分変数に関しては χ^2 検定を用いた。P<0.05 を統計学的有意と判定した。

イベントの解析はコックス比例ハザード解析を用いて、各変数と心血管イベントとの関連を評価した。多変量解析では単変量解析で P<0.05 であった変数を投入し解析を行った。Kaplan-Meier 法を用いて生存時間曲線を作成し、Log-rank 検定で比較した。また単回帰分析を用いて、LA sphericity index に関連する因子を検証した。全ての統計解析には JMP version 14 (SAS Institute, Cray, North Carolina, USA) と R (version 3.6.2, R Project for Statistical Computing) を用いた。

3-3. 結果

3-3-1. 患者背景

255 人の患者が本研究の選択基準を満たした。平均 3.29 年の追跡期間の間に、37 人が心不全増悪入院した (HF hospitalization group, 図 8)。CMR 施行時の患者背景を表 3 に示す。年齢、性別、併存疾患、薬物療法、血液検査値、心エコー図検査の結果は HF hospitalization group と non-HF hospitalization group に有意差はなかった。収縮期血圧は HF hospitalization group で有意に低下していた。

心臓 MRI 検査では、左室容積や LGE の有無で 2 群間に有意差はなかったが、左室駆出率は HF hospitalization group で有意に低下していた。LAV、LAEF に関して 2 群間で有意差はなかったが、LA sphericity index は non-HF hospitalization group と比較し、HF hospitalization group で有意に高値であった (0.78 ± 0.35 vs. 0.58 ± 0.18 , $P < 0.001$)。

3-3-2. 左房パラメータと心血管イベント

単変量コックス比例ハザード解析で、収縮期血圧、左室駆出率、LA sphericity index が心不全増悪入院の予後予測因子 ($P < 0.05$) であることが示された。多変量解析では、LA sphericity index が心不全増悪入院の独立した予後予測因子であることが示された (hazard ratio, 1.21; 95% confidence interval, 1.09-1.34, $P < 0.001$, 表 4)。

ハードエンドポイントに関しては、4 人が補助人工心臓の挿入を行い、10 人が心疾患で死亡した。LA sphericity index は補助人工心臓の挿入を行った患者と心疾患で死亡した患者で有意に高値であった (0.72 ± 0.36 vs. 0.60 ± 0.22 , $P = 0.044$)。ただし、単変量コックス比例ハザード解析では、収縮期血圧と僧帽弁逆流の重症度が予後予測因子であり ($P < 0.05$)、多変量解析では収縮期血圧が独立した予後予測因子であった (表 5)。

LA sphericity index の中央値で 2 群に分け、Kaplan-Meier 曲線を作成した。LA sphericity index の高い (≥ 0.57) 患者は、低い患者 (< 0.57) と比較し、心不全増悪入院のリスクが

有意に高値であった (図 9)。

単回帰分析では、LA sphericity index に有意に関連する因子は存在せず、そのため多変量解析は行わなかった (表 6)。

3-4. 考察

本研究では、DCM 患者における、左房パラメータの臨床的意義を検討した。LA sphericity index 高値はその後の心不全増悪入院の独立した予後予測因子であった。LA sphericity index は DCM 患者の重要な予後予測因子の一つになりうると考えた。

3-4-1. 左房の形状変化

左房の形状変化には、左室機能や僧帽弁逆流の程度、組織学的変化などが左房の形状変化に関係していると考えられている[41]。また、左房が球形に変化することに関しては、解剖学的位置[47]、不均衡な壁応力[48]、左房の組織学的変化[49]などが関連していると考えられている。本研究でも、左房の形状変化に関連した特定の因子はなく、圧負荷や容量負荷、組織の線維化などの様々な要因が形状変化に関連したと考えられた。

本研究では、LA sphericity index の高値、つまり左房の形状が球形に近づくことが予後不良因子であった。左房が球形に近くなることで、血流のうっ滞が生じ、心不全増悪を来しやすくなった可能性が考えられた[50]。また、左房の拡大や機能低下などは、左房の内分泌的障害や神経系調節機能障害を来すことも知られており、これらの左房変化が予後不良と関連しているとも考えられた[51]。

ハードエンドポイントでは、LA sphericity index に関して有意差は認められなかった。これは、観察期間が短いことや、対象人数が少なかったことによりイベント数が少なかったことなどが原因として挙げられる。

3-4-2. 心臓 MRI の有用性

LA sphericity index はガドリニウム造影を使わず、通常撮像するシネ画像のみを用いた単純な測定で算出できる。そのため追加のコストや撮影時間が必要なく、心臓 MRI の施行できる患者すべてで LA sphericity index を算出することが可能であり、使い易い有用な指標であると考ええる。

3-4-3. 臨床的意義

DCM の予後予測因子は様々あるが、LA sphericity index は新たな予後予測因子として有用であると考えた。更に、LA sphericity index は通常的心臓 MRI 検査で得られる項目から解析できる指標であるため、実臨床において、用いやすいものである。

3-5. 限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、患者数の限られた単施設の研究であり、患者の選択バイアスが生じ、統計学的検出力が低下したと考えられた。第二に、心臓 MRI 検査を施行した患者のみが対象患者に含まれており、選択バイアスが生じている可能性がある。第三に、遺伝子検査は本研究では実施しておらず遺伝性の要素は検証できていない。第四に、本研究のデータは複数の心臓 MRI 装置から収集されており、装置間の差異が結果に影響を及ぼしている可能性がある。

3-6. 結語

LA sphericity index の高値は心不全増悪入院の独立した予後予測因子であった。LA sphericity index は DCM 患者の予後を予測するための新しいパラメータの一つになりうる。

3-7. 今後の展望

LA sphericity index の測定は、心臓 MRI のシネ画像のみが必要であり、簡易で使い易い指標と考えられる。予後不良が予想される患者には、早期からの積極的な治療介入が望まれると考える。また、左房形状の経時的変化はわかっておらず、今後継続して研究していく必要があると考える。

4. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において御指導をいただきました、本学循環器内科学 阿古潤哉教授、北里大学北里研究所病院 循環器内科学 猪又孝元教授に厚く御礼申し上げます。

5. 引用文献

1. Nasir S, Aguilar D. Congestive heart failure and diabetes mellitus: Balancing glycemic control with heart failure improvement. *Am J Cardiol* 2012;110:50B-57B.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. CANVAS Programme Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
5. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-1534.
6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-2701.
7. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3200-3223.
8. Patel PA, Heizer G, O'Connor CM, Schulte PJ, Dickstein K, Ezekowitz JA, et al. Hypotension during hospitalization for acute heart failure is independently associated with 30-day mortality: Findings from ASCEND-HF. *Circ Heart Fail* 2014;7:918-925.
9. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008;10:188-195.
10. Abassi ZA, Aronson D, Darawsha W, Azzam ZS, Boulos J. Treatment patterns of patients with acute heart failure who develop acute kidney injury. *ESC Heart Fail* 2018;6:45-52.
11. Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M, et al. Pharmacodynamic effects of single and multiple doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2016;38:2265-2276.
12. Tanaka H, Takano K, Iijima H, Kubo H, Maruyama N, Hashimoto T, et al. Factors affecting canagliflozin-induced transient urine volume increase in patients with type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 2017;34:436-451.
13. Svensson MK, Afghahi H, Franzen S, Björk S, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, et al.

- Decreased systolic blood pressure is associated with increased risk of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and renal impairment: A nationwide longitudinal observational study of 27,732 patients based on the Swedish National Diabetes Regis. *Diabetes Vasc Dis Res* 2017;14:226-235.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-271.
 15. Díaz A, Zócalo Y, Cabrera-Fischer E, Bia D. Reference intervals and percentile curve for left ventricular outflow tract (LVOT), velocity time integral (VTI), and LVOT-VTI-derived hemodynamic parameters in healthy children and adolescents: Analysis of echocardiographic methods association and agreement. *Echocardiography* 2018;35:2014-2034.
 16. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: Haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1161-1171.
 17. Ling HZ, Flint J, Damgaard M, Bonfils PK, Cheng AS, Aggarwal S, et al. Calculated plasma volume status and prognosis in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17:35-43.
 18. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:262-275.
 19. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:63-71.
 20. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1180-1193.
 21. List JF, Whaley JM. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int* 2011;79:S20-S27.
 22. Rahman A, Fujisawa Y, Nakano D, Hitomi H, Nishiyama A. Effect of a selective SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2017;44:522-525.
 23. Chiba Y, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Munakata Y, Shirai Y, et al. Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, acutely reduces energy expenditure in BAT via neural signals in mice. *PLoS One* 2016;11:e0150756.
 24. Van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney: From mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:700-710.

25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
26. Vardeny O, Vaduganathan M. Practical guide to prescribing sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for cardiologists. *JACC Heart Fail* 2019;7:169-172.
27. Convertino VA. Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1998;275:R1909-R1920.
28. Schlotman TE, Akers KS, Nessen SC, Convertino VA. Differentiating compensatory mechanisms associated to low tolerance to central hypovolemia in females. *Am J Physiol Circ Physiol* 2019;316:H609-H616.
29. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-67.
30. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: Results of the Prospective Outcomes Study in Heart Failure (POSH). *Eur Heart J* 2006;27:1216-1222.
31. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
32. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
33. Merlo M, Cannatà A, Vitagliano A, Zambon E, Lardieri G, Sinagra G. Clinical management of dilated cardiomyopathy: Current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:137-140.
34. Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T, Okawa M, Yamasaki N, Kitaoka H, et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and β blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;107:1065-1070.
35. Oka T, Inoue K, Tanaka K, Toyoshima Y, Isshiki T, Kimura T, et al. Duration of reverse remodeling response to cardiac resynchronization therapy: Rates, predictors, and clinical outcomes. *Int J Cardiol* 2017;243:340-346.
36. Hoit BD. Left atrial size and function: Role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:493-505.
37. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zaedini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1425-1430.

38. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:222-232.
39. Liang Y, Li W, Zeng R, Sun J, Wan K, Xu Y, et al. Left ventricular spherical index is an independent predictor for clinical outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1578-1580.
40. Madueme PC, Mazur W, Hor KN, Germann JT, Jefferies JL, Taylor MD. Comparison of area-length method by echocardiography versus full-volume quantification by cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left atrial volumes in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Cardiol* 2014;35:645-651.
41. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:65-77.
42. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, Arzanauskaite M, et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1645-1655.
43. Habibi M, Zareian M, Venkatesh BA, Samiei S, Imai M, Wu C, et al. Left Atrial Mechanical Function and Incident Ischemic Cerebrovascular Events Independent of AF: insights from the MESA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:2417-2427.
44. Wandelt LK, Kowallick JT, Schuster A, Wachter R, Stümpfig T, Unterberg-Buchwald C, et al. Quantification of left atrial volume and phasic function using cardiovascular magnetic resonance imaging-comparison of biplane area-length method and Simpson's method. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:1761-1769.
45. Nakamori S, Ngo LH, Tugal D, Manning WJ, Nezafat R. Incremental value of left atrial geometric remodeling in predicting late atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: A cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:1-13.
46. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Bulter J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *Circulation*. 2017;136:e137-e161.
47. Hoffmeister PS, Chaudhry GM, Mendel J, Almasry I, Tahir S, Marchese T, et al. Evaluation of left atrial and posterior mediastinal anatomy by multidetector helical computed tomography imaging: Relevance to ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007;18:217-223.
48. Hunter RJ, Liu Y, Lu Y, Wang W, Schilling RJ. Left atrial wall stress distribution and its relationship to electrophysiologic remodeling in persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2012;5:351-360.
49. Nakamura K, Funabashi N, Uehara M, Ueda M, Murayama T, Takaoka H, et al. Left atrial

wall thickness in paroxysmal atrial fibrillation by multislice-CT is initial marker of structural remodeling and predictor of transition from paroxysmal to chronic form. *Int J Cardiol.* 2011;148:139-147.

50. Kilner PJ, Yang GZ, Wilkest AJ, Mohladdlin RH, Firmin DN, Yacoub MH. Asymmetric redirection of flow through the heart. *Nature.* 2000;404:759-761.
51. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1307-1320.

6. 業績目録

(I) 主学術論文 (英文原著)

- ◎1. Yazaki M, Nabeta T, Inomata T, Maemura K, Ooki T, Fujita T, Iida Y, Ikeda Y, Ishii S, Naruke N, Ako J: Clinical considerations when introducing sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients with heart failure. *Circ Rep*, 2:51-59, 2020.

(II) 原著 (主学術論文を除く)

1. Ikeda Y, Ishii S, Maemura K, Oki T, Yazaki M, Fujita T, Nabeta T, Maekawa E, Koitabashi T, Ako J: Glucose-dependent diuresis in relation to improvements in renal-tubular markers of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in hospitalized heart failure patients with diabetes. *Heart Vessels* (in press).
2. Yazaki M, Nabeta T, Inomata T, Maemura K, Ooki T, Fujita T, Ikeda Y, Ishii S, Naruke N, Inoue Y, Ako J: Clinical significance of left atrial geometry in dilated cardiomyopathy patients: a cardiovascular magnetic resonance study. *Clin Cardiol* 2020 Dec 09. doi: 10.1002/clc.23529.
3. Nabeta T, Ishii S, Ikeda Y, Maemura K, Oki T, Yazaki M, Fujita T, Naruke T, Inomata T, Ako J: Late gadolinium enhancement for re-worsening left ventricular ejection fraction in patients with dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*, 2020 Dec 3. doi: 10.1002/ehf2.13133.
- 4. Nabeta T, Inomata T, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Ikeda Y, Maekawa E, Naruke T, Koitabashi T, Ako J: Dilated cardiomyopathy with re-worsening left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels*, 34:95-103, 2019.
5. Kaida T, Inomata T, Minami Y, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Ikeda Y, Nabeta T, Ishii S, Naruke T, Maekawa E, Koitabashi T, Ako J: Importance of early diagnosis of cardiac sarcoidosis in patients with complete atrioventricular block. *Int Heart J*, 59(4):772-778, 2018.
6. Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Kaida T, Nabeta T, Nakatani E, Maekawa E, Yanagisawa T, Koitabashi T, Inomata T, Ako J: Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. *Heart Vessels*, 33(7):740-751, 2018.
7. Fujita T, Inomata T, Yazaki M, Iida Y, Kaida T, Ikeda Y, Nabeta T, Ishii S, Maekawa E, Yanagisawa T, Koitabashi T, Takeuchi I, Ako J: Hemodilution after initial treatment in patients with acute decompensated heart failure. *Int Heart J*, 59(3):573-579, 2018.

(III) 著書

なし

(IV) 総説・講座

なし

(V) 症例・臨床治験・その他

- 1. Yazaki M, Nabeta T, Inomata T, Ako J: An irreversible worsening cardiac function after withdrawing medical treatments in a patient with dilated cardiomyopathy: a pathological analysis. Intern Med, 2020 Sep 30. doi: 10.2169/internalmedicine.5150-20.

7. 図表

表 1: SGLT2i 導入前の患者背景

	AE-group (n = 13)	Non-AE-group (n = 51)	P 値
年齢 (歳)	65.0 ± 10.0	65.8 ± 12.0	0.833
女性, n (%)	6 (46.2)	10 (19.6)	0.049
虚血性心疾患の既往, n (%)	9 (69.2)	38 (74.5)	0.701
体重 (kg)	63.5 ± 18.0	65.6 ± 13.6	0.651
Body Mass Index (kg/m ²)	24.0 ± 3.7	24.4 ± 3.9	0.743
体表面積 (m ²)	1.7 ± 0.3	1.7 ± 0.2	0.532
24 時間尿量 (mL)	1357.5 ± 648.0	1475.0 ± 601.4	0.557
収縮期血圧 (mmHg)	117.2 ± 17.0	118.0 ± 17.6	0.891
拡張期血圧 (mmHg)	72.4 ± 15.0	68.3 ± 11.0	0.277
心拍数 (beats/min)	67.8 ± 10.8	71.7 ± 12.2	0.299
心房細動調律, n (%)	3 (23.1)	3 (5.9)	0.058
薬物療法, n (%)			
カルシウム拮抗薬	2 (15.4)	4 (7.8)	0.405
RAAS 阻害薬	13 (100.0)	48 (94.1)	0.370
β 遮断薬	11 (84.6)	46 (90.2)	0.565
フロセミド	6 (46.2)	24 (47.1)	0.954
フロセミド容量 (mg)	20.0 ± 11.0	20.0 ± 8.8	1.000
インスリン	0 (0.0)	8 (15.7)	0.127
血液検査			
HbA1c (%)	8.2 ± 1.3	7.9 ± 1.3	0.444
血糖 (mg/dL)	152.4 ± 41.8	150.6 ± 50.1	0.907
ヘマトクリット (%)	42.5 ± 7.8	39.0 ± 6.5	0.097

ヘモグロビン (g/dL)	14.3 ± 2.8	12.9 ± 2.1	0.040
尿素窒素 (mg/dL)	19.0 ± 6.3	17.0 ± 6.3	0.293
クレアチニン (mg/dL)	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.001
推定糸球体濾過量 (mL/min/1.73m ²)	50.8 ± 22.5	65.7 ± 15.8	0.007
脳性ナトリウム利尿ペプチド (pg/mL)	331.8 ± 343.4	448.7 ± 573.7	0.486
尿検査			
24 時間尿糖 (mg)	793.3 ± 1484.0	2776.5 ± 5405.1	0.287
クレアチニン (mg/dL)	69.8 ± 38.7	75.6 ± 41.0	0.715
ナトリウム (mmol/L)	71.0 ± 25.0	67.7 ± 24.0	0.731
心エコー図検査			
左室駆出率 (%)	42.3 ± 15.7	47.2 ± 18.5	0.391
左室拡張末期径 (mm)	52.1 ± 7.5	52.5 ± 12.3	0.903
左室収縮末期径 (mm)	39.7 ± 7.8	40.2 ± 14.5	0.909
下大静脈径 (mm)	16.7 ± 6.1	16.2 ± 4.6	0.777
E 波 (m/sec)	75.0 ± 21.8	80.5 ± 24.5	0.476
E/e'	19.4 ± 12.8	15.4 ± 7.1	0.158
三尖弁逆流圧較差 (mmHg)	27.4 ± 19.8	28.0 ± 13.0	0.906
左室流出路速度時間積分 (cm)	14.1 ± 4.2	17.2 ± 5.8	0.118
一回拍出量 (mL)	47.6 ± 20.3	59.9 ± 22.1	0.157
心拍出量 (L/min)	3.4 ± 1.1	4.6 ± 1.1	0.008
心係数 (L/min/m ²)	2.1 ± 0.6	2.6 ± 0.6	0.026
肺うつ血スコア (点)	0.7 ± 1.5	2.1 ± 2.9	0.096
Plasma volume status (%)	-5.2 ± 19.2	0.1 ± 13.0	0.238

平均±標準偏差もしくは n (%)で表記。

RASS, renin-angiotensin-aldosterone system; HbA1c, hemoglobin A1c.

表 2: AE を予測する因子

	モデル 1		モデル 2	
	Odds ratio (95%CI)	P 値	Odds ratio (95% CI)	P 値
女性	6.62 (1.30–33.64)	0.023	14.62 (1.36–157.50)	0.027
血清クレアチニン (per 0.2-mg/dL increase)	2.75 (1.39–5.43)	0.004		
心係数 (L/min/m ²)			9.04 (1.19–68.74)	0.033

CI, confidence interval.

表 3: 心臓 MRI 施行時の患者背景

	HF hospitalization group (n = 37)	Non-HF hospitalization group (n = 218)	P 値
年齢 (歳)	58.0 ± 16.0	55.6 ± 14.8	0.354
男性, n (%)	28 (75.7)	164 (75.2)	0.954
収縮期血圧 (mmHg)	107.0 ± 19.0	116.6 ± 16.9	0.002
心拍数 (beats/min)	70.1 ± 11.5	70.6 ± 13.8	0.823
併存疾患, n (%)			
糖尿病	6 (16.2)	53 (24.3)	0.280
高血圧	13 (35.1)	92 (42.2)	0.419
NYHA ≥II, n (%)	27 (73.0)	134 (61.5)	0.180
薬物療法, n (%)			
RASS 阻害薬	37 (100.0)	205 (94.0)	0.127
β 遮断薬	35 (94.6)	207 (95.0)	0.927
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	21 (56.8)	128 (58.7)	0.823
フロセミド	28 (75.7)	137 (62.8)	0.131
血液検査			
クレアチニン (mg/dL)	1.0 ± 0.6	1.1 ± 1.3	0.782
推定糸球体濾過量 (mL/min/1.73m ²)	63.6 ± 21.5	65.8 ± 20.9	0.556
脳性ナトリウム利尿ペプチド (pg/mL)	303.4 ± 359.7	273.0 ± 367.2	0.245
心エコー図検査			
左房径 (mm)	42.0 ± 6.7	41.9 ± 7.3	0.952
左室拡張末期径 (mm)	63.6 ± 8.4	61.6 ± 8.3	0.193
左室収縮末期径 (mm)	53.8 ± 9.7	51.8 ± 9.1	0.222
左室駆出率 (%)	31.1 ± 10.7	33.2 ± 10.8	0.272
下大静脈径 (mm)	13.7 ± 3.6	14.2 ± 4.8	0.575

E/A	1.3 ± 0.9	1.3 ± 0.9	0.945
E/e'	15.9 ± 7.0	13.5 ± 6.2	0.238
三尖弁逆流圧較差 (mmHg)	23.9 ± 8.0	23.3 ± 9.9	0.736
僧帽弁逆流 グレード ≥3, n (%)	14 (37.8)	50 (22.9)	0.053
三尖弁逆流 グレード ≥3, n (%)	1 (2.7)	20 (9.2)	0.186
心臓 MRI 検査			
左室拡張末期容積 (mL)	254.1 ± 67.8	261.0 ± 87.8	0.646
左室収縮末期容積 (mL)	199.1 ± 68.0	194.4 ± 84.6	0.751
左室駆出率 (%)	22.7 ± 9.6	27.4 ± 10.7	0.014
心係数 (L/min/m ²)	2.4 ± 0.9	2.7 ± 0.9	0.052
右室拡張末期容積 (mL)	138.9 ± 52.5	131.3 ± 46.5	0.410
右室収縮末期容積 (mL)	93.6 ± 46.5	85.0 ± 43.4	0.313
右室駆出率 (%)	34.2 ± 12.8	37.0 ± 14.1	0.318
遅延造影陽性, n (%)	13 (35.1)	64 (29.4)	0.479
LAV _{max} (mL)	81.0 ± 30.4	75.1 ± 30.5	0.282
LAV _{pre-ac} (mL)	64.1 ± 27.8	58.7 ± 27.5	0.266
LAV _{min} (mL)	48.5 ± 24.2	45.3 ± 26.7	0.497
Total LAEF (%)	40.4 ± 115.4	42.6 ± 15.0	0.412
Active LAEF (%)	23.7 ± 17.1	25.3 ± 16.2	0.582
Passive LAEF (%)	21.7 ± 10.6	23.2 ± 10.8	0.454
LA sphericity index	0.78 ± 0.35	0.58 ± 0.18	<0.001

平均±標準偏差もしくは n (%)で表記。

NYHA, New York Heart Association functional classification; RASS, renin-angiotensin-aldosterone system; LAV, left atrial volume; LAEF, left atrial empty fraction; LA, left atrial.

表 4: 心不全増悪入院を予測する因子

	単変量			多変量		
	Hazard ratio	95% CI	P 値	Hazard ratio	95% CI	P 値
年齢	1.01	0.98-1.03	0.535			
男性	1.08	0.51-2.29	0.842			
収縮期血圧	0.97	0.95-0.99	0.003	0.97	0.95-0.99	0.006
心拍数	1.00	0.98-1.03	0.872			
NYHA	1.36	0.66-2.84	0.396			
RASS 阻害薬	<0.99		0.999			
β 遮断薬	0.87	0.21-3.63	0.847			
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	0.99	0.52-1.92	0.998			
血清クレアチニン	0.99	0.59-1.23	0.938			
脳性ナトリウム利尿ペプチド, 対数換算	1.22	0.94-1.60	0.129			
E/A	1.07	0.69-1.53	0.737			
E/e'	1.03	0.97-1.07	0.309			
僧帽弁逆流グレード	1.50	0.76-2.95	0.245			

三尖弁逆流グレード	0.26	0.04- 1.88	0.093			
左室収縮末期容積	1.00	0.99- 1.01	0.383			
左室駆出率	0.97	0.94- 0.99	0.038	0.99	0.95- 1.02	0.497
右室収縮末期容積	0.99	0.98- 1.01	0.687			
右室駆出率	0.99	0.97- 1.02	0.610			
遅延造影陽性	1.77	0.88- 3.57	0.120			
LAV _{max}	1.00	0.99- 1.01	0.563			
Total LAEF	0.99	0.97- 1.01	0.428			
LA sphericity index, per 0.1 increase	1.21	1.09- 1.31	<0.001	1.21	1.09- 1.34	<0.001

CI, confidence interval; NYHA, New York Heart Association functional classification; RASS, renin-angiotensin-aldosterone system; LAV, left atrial volume; LAEF, left atrial empty fraction; LA, left atrial.

表 5: 補助人工心臓の挿入、心血管死を予測する因子

	単変量			多変量		
	Hazard ratio	95% CI	P 値	Hazard ratio	95% CI	P 値
年齢	0.981	0.95-1.02	0.285			
男性	1.37	0.38-4.92	0.618			
収縮期血圧	0.91	0.87-0.95	<0.001	0.92	0.88-0.97	<0.001
心拍数	0.99	0.95-1.03	0.611			
NYHA	2.86	0.64-12.83	0.124			
RASS 阻害薬	0.54	0.07-4.16	0.588			
β 遮断薬	0.86	0.11-6.59	0.887			
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	2.85	0.79-10.25	0.080			
血清クレアチニン	0.94	0.24-1.41	0.856			
脳性ナトリウム利尿ペプチド, 対数換算	1.53	0.99-2.47	0.058			
E/A	1.34	0.79-2.04	0.253			
E/e'	0.98	0.89-1.06	0.631			
僧帽弁逆流グレード	3.53	1.22-10.18	0.020	2.03	0.67-6.16	0.206

三尖弁逆流グレード	0.75	0.10- 5.74	0.773
左室収縮末期容積	1.00	0.99- 1.01	0.208
左室駆出率	0.96	0.90- 1.01	0.107
右室収縮末期容積	1.00	0.99- 1.01	0.696
右室駆出率	0.98	0.94- 1.02	0.412
遅延造影陽性	2.61	0.91- 7.45	0.079
LAV max	1.01	0.99- 1.02	0.423
Total LAEF	0.97	0.93- 1.00	0.064
LA sphericity index, per 0.1 increase	1.13	0.95- 1.30	0.157

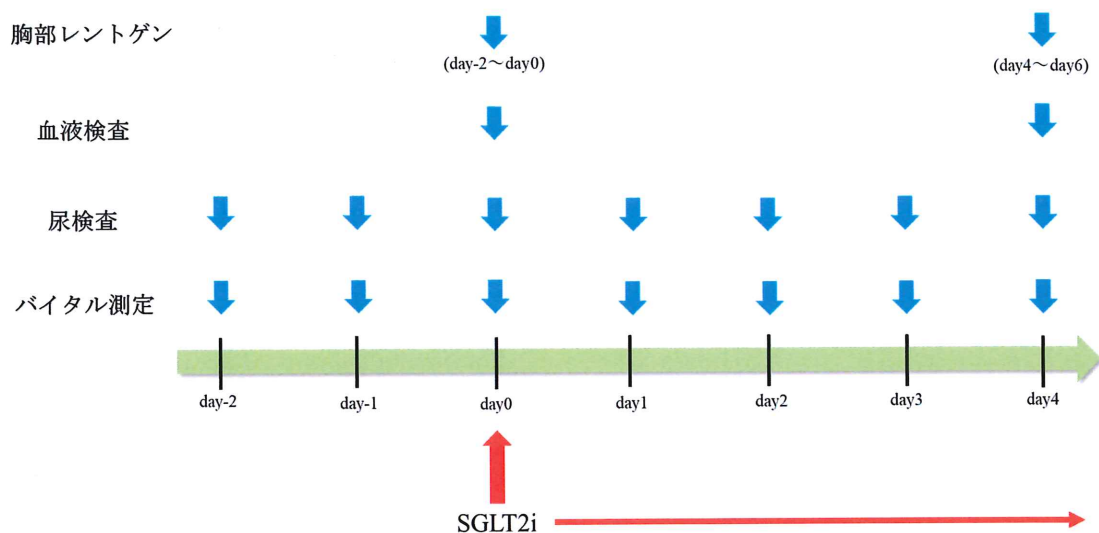
CI, confidence interval; NYHA, New York Heart Association functional classification; RASS, renin-angiotensin-aldosterone system; LAV, left atrial volume; LAEF, left atrial empty fraction; LA, left atrial.

表 6: LA sphericity index に関連する因子

	β coefficient	単変量 95% CI	P 値
年齢	0.058	-0.001-0.003	0.359
収縮期血圧	-0.023	-0.002-0.001	0.715
心拍数	-0.012	-0.002-0.002	0.849
NYHA	0.047	-0.018-0.040	0.459
血清クレアチニン	-0.051	-0.033-0.014	0.418
脳性ナトリウム利尿ペプチド, 対数換算	-0.010	-0.024-0.020	0.877
E/A	0.033	-0.026-0.042	0.631
E/e'	0.119	-0.001-0.009	0.092
僧帽弁逆流グレード	-0.006	-0.031-0.031	0.925
三尖弁逆流グレード	0.073	-0.021-0.081	0.243
左室収縮末期容積	-0.067	-0.001-0.0001	0.289
左室駆出率	-0.017	-0.003-0.002	0.782
遅延造影陽性	0.016	-0.027-0.034	0.805

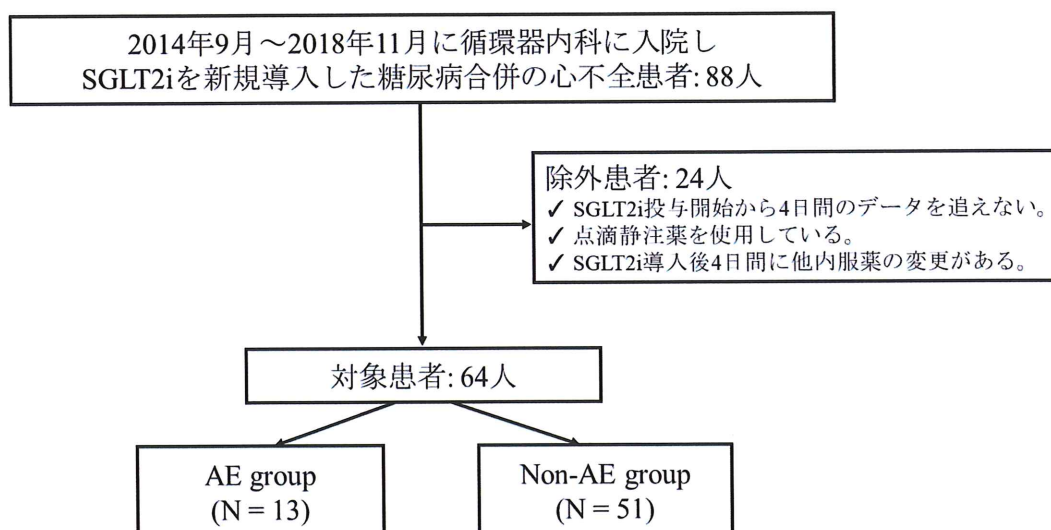
CI, confidence interval; NYHA, New York Heart Association functional classification.

図 1: タイムライン



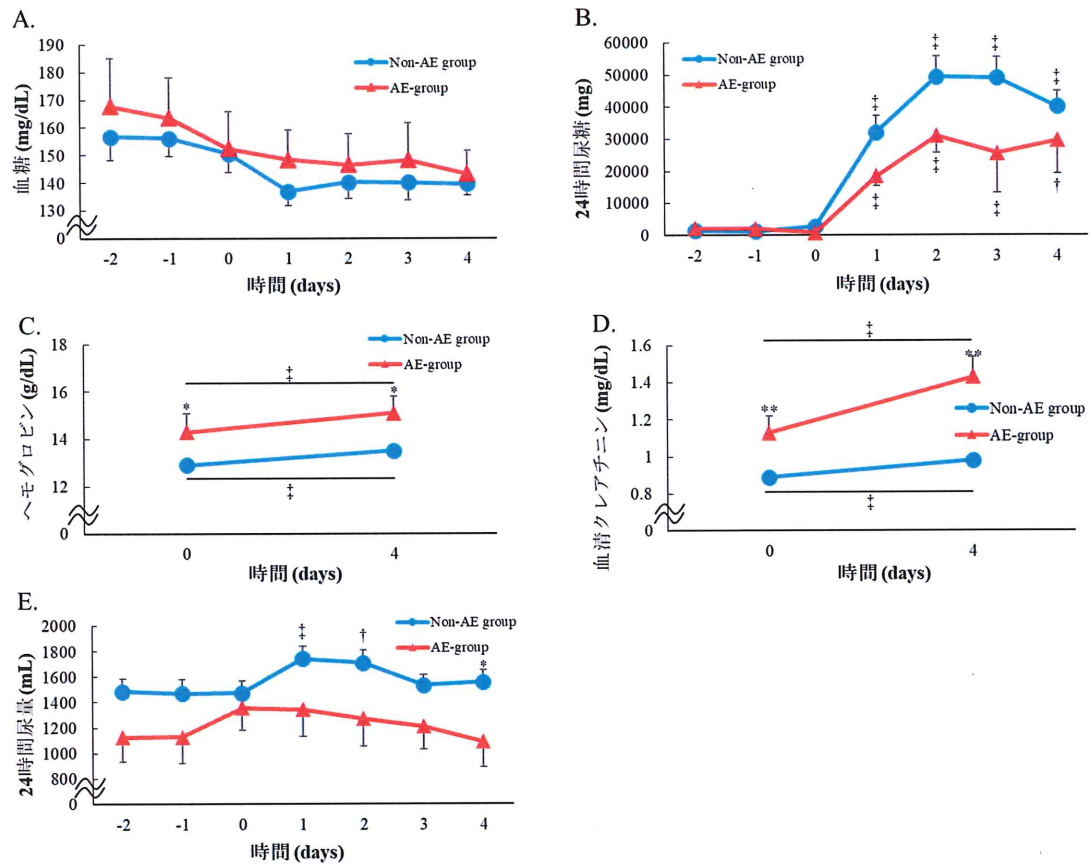
胸部レントゲンは day-2 から day0 の間と、day4 から day6 の間にそれぞれ施行した。
SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors.

図 2: 患者選択



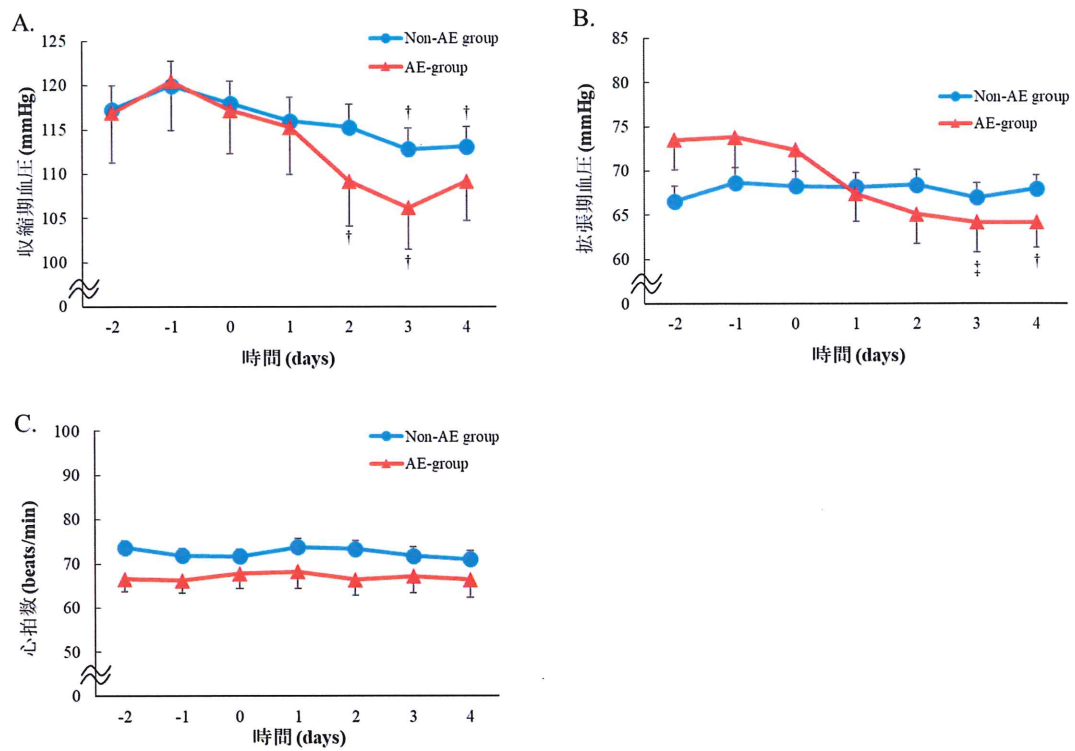
SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; AE, adverse events.

図 3: 血液、尿検査結果の推移



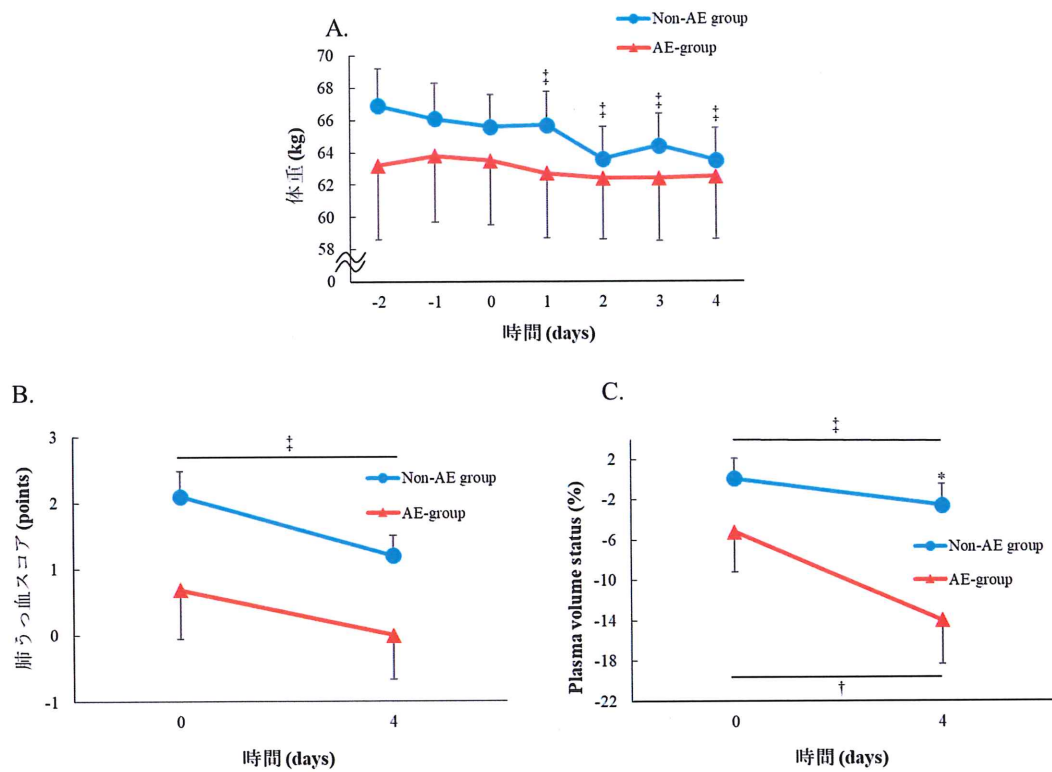
SGLT2i 導入前後での(A) 血糖、(B) 24 時間尿糖、(C) ヘモグロビン、(D) 血清クレアチニン、(E) 24 時間尿量の推移。平均±標準誤差で表記。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, non-AE group vs. AE group; † $P<0.05$, ‡ $P<0.01$, vs. day 0.

図 4: 血圧、心拍数の推移



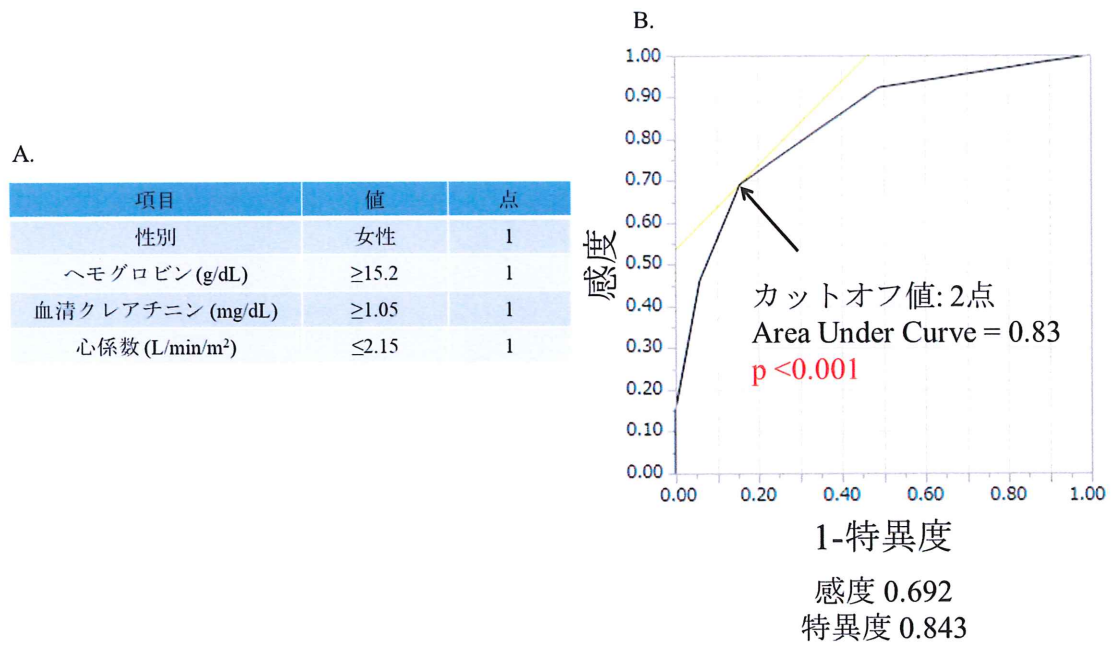
SGLT2i 導入前後での(A) 収縮期血圧、(B) 拡張期血圧、(C) 心拍数の推移。平均±標準誤差で表記。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, non-AE group vs. AE group; † $P < 0.05$, ‡ $P < 0.01$, vs. day 0.

図 5: 体液量の推移



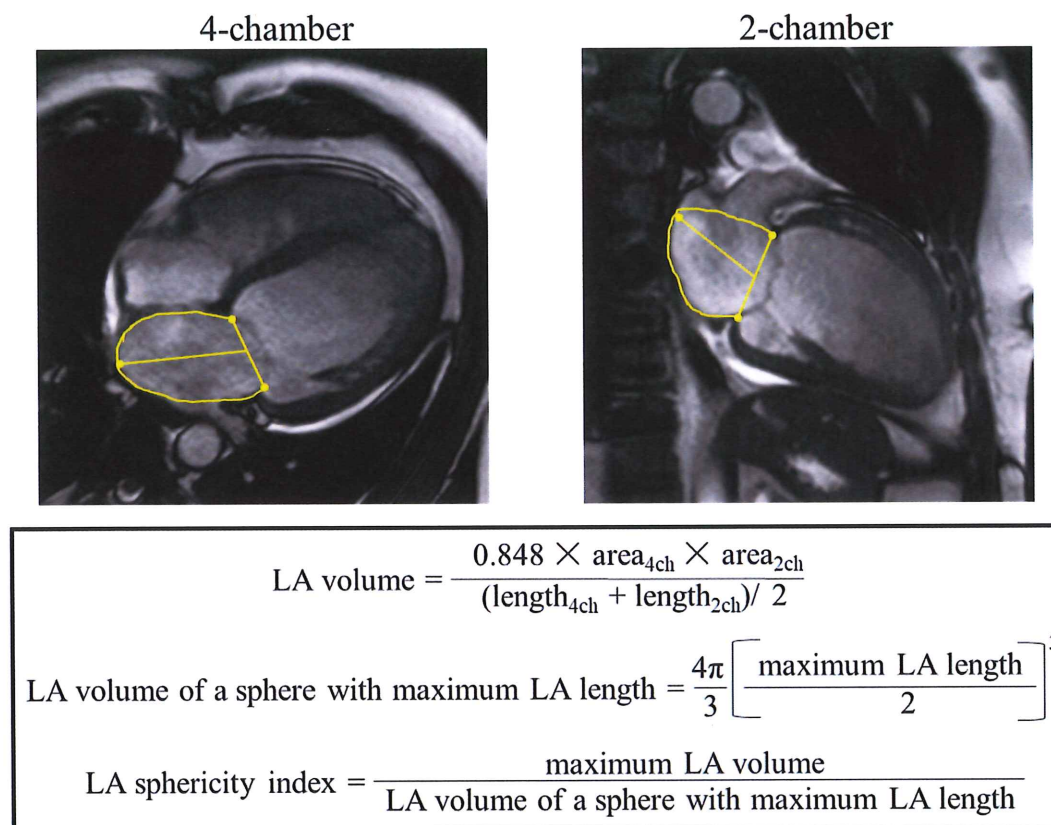
SGLT2i 導入前後での(A) 体重、(B) 肺うっ血スコア、(C) Plasma volume status の推移。平均±標準誤差で表記。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, non-AE group vs. AE group; † $P<0.05$, ‡ $P<0.01$, vs. day 0.

図 6: AE を予測するスコアリングシステム



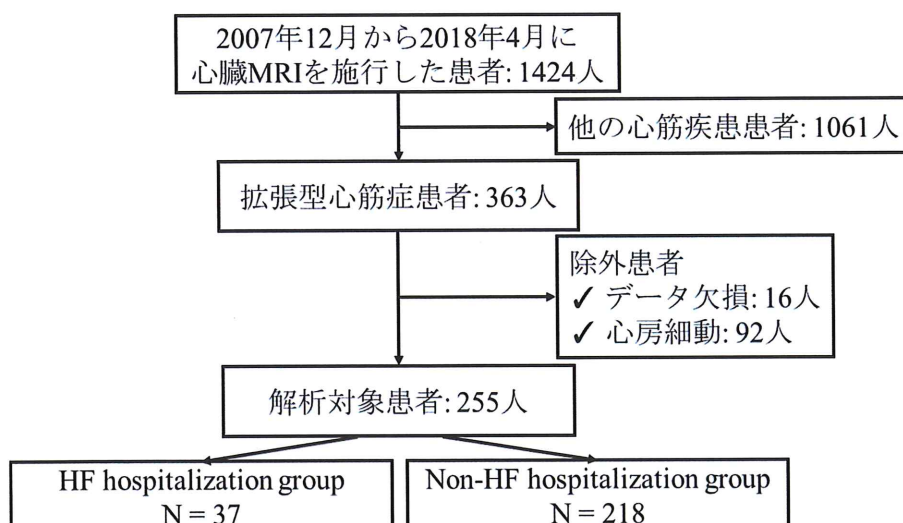
(A) Adverse events (AE) を予測するためのスコアリングシステム。(B) AE スコアの ROC 曲線。

図 7: LAV と LA sphericity index の測定



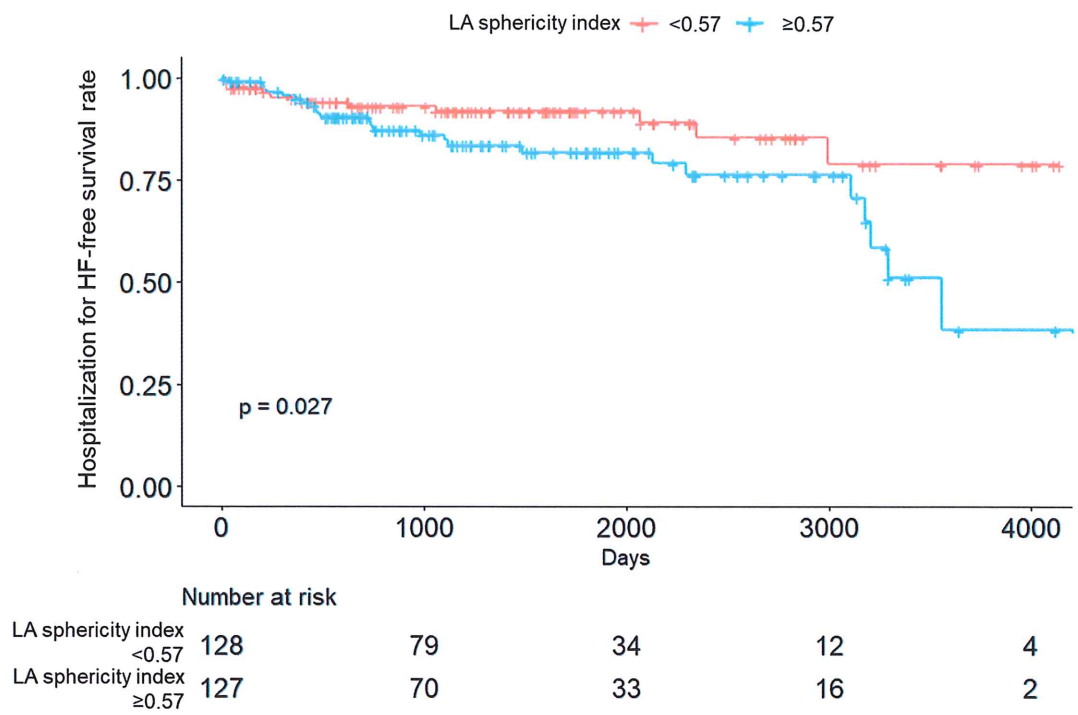
LA, left atrial.

図 8: 患者選択



HF, heart failure.

図 9: LA sphericity index と心不全増悪入院



LA, left atrial; HF, heart failure.