

学 位 論 文 要 旨

氏 名

矢崎 麻由



論 文 題 目

「心不全治療の最適化に関する臨床研究」

指 導 教 授 承 認 印

阿部 功也



心不全治療の最適化に関する臨床研究

氏名 矢崎 麻由

【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。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、予後不良となる予測因子を考慮すること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。

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 event: 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た。一方、心不全患者へ SGLT2i を導入した際に AE を起こすことがある。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】

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 を満たす群を AE group、満たさない群を 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%) に分けられた。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。AE を予測するカットオフ値は 2 点であった (area under the receiver operating characteristic curve, 0.83; $P < 0.001$)。

【考察】

SGLT2i 導入による血圧低下、腎機能障害は様々な要因が関与していると考えられているが、特に浸透圧利尿や体重減少などが血圧低下、腎機能障害に関与していると考えられている。ヘモグロビン高値は SGLT2i 導入時に体液量減少傾向であったことが示唆され、SGLT2i が利尿効果を有することからも、体液量減少時の導入には注意を要すると考えられた。また SGLT2i は交感神経活性を抑制する効果も示唆されており、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られた。

【結論】

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。

【今後の展望】

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、中断することなく薬物治療を継続することが望まれている。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、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。本研究が今後の臨床の一助になることを願っている。

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 (左房の球形率) 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。3.66 年 (中央値) 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 の高値を認めた (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 の高値を認めた (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後予測因子であった (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 ($P = 0.027$)。

【考察】

左房の形状変化には様々な要因が関連しているとされており、解剖学的位置、不均衡な壁応力、組織学的変化などが関連しているとされている。また、LA sphericity index が高くなること、つまり左房の形状が球形に近くなることで、血流がうっ滞し、心不全増悪をきたしやすかったと考えられた。また、左房の形状変化は内分泌・神経系調節機能障害を引き起こすと考えられており、これらが予後悪化の要因になった可能性が考えられた。

【結論】

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

になりうると考えた。

【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、簡易で使いやす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。