

博士論文

拡張性心不全予防を目指した心エコーを用いた疫学研究

廣川愛美

論文題目

拡張性心不全予防を目指した心エコーを用いた疫学研究

所属

東京大学大学院医学系研究科 医学博士課程 内科学専攻

指導教員

小室一成教授

申請者

廣川愛美

## 要旨

現在、慢性心不全患者の約半数は拡張性心不全であるが有効な治療法は確立されておらず、その罹患率を下げるのが重要である。拡張性心不全は高齢女性や肥満例に多いことから、研究 1 では早期閉経が左室拡張障害を進行させると考え、健常女性 115 名を閉経時期で 2 群に分け心エコーでの拡張能指標の比較を行ったが、2 群間に有意差を認めなかった。研究 2 では体重増加が左室拡張能に与える影響に男女差があると考え、健常人 456 名の体重増加に対する拡張能指標変化の男女差を検討したところ、女性の方が有意に影響が大きかった。これらの結果より、特に高齢女性では体重管理が将来的な拡張性心不全発症の予防法になりうると考えられる。

## 序文

現在、日本では 100 万-200 万人の慢性心不全患者がおり、世界的にも 2300 万人以上にのぼる[1]。心不全患者の多くは高齢者であり、75 歳以上では約 10%が心不全に罹患しているとの報告がある[2]。そして、その慢性心不全患者のうち、約半数は拡張性心不全である[1][2][3][4][5]。拡張性心不全とは拡張能の低下が心不全の原因であり左室の収縮能は保たれている心不全のことであり、1980 年代にその病態が認識されるようになってからその症例数はさらに増加し続けている[1][6]。しかし、いくつかの薬物療法が確立されている収縮性心不全と異なり、拡張性心不全では有効な治療法が確立されていない[6][7][8][9][10]。そのため、その発症を予防し、罹患率を下げるのが重要と考えられている[11]。そして、拡張性心不全の発症を予防するには、拡張性心不全をきたす病態を明らかにする必要がある。

収縮性心不全が男性に多いのに対し[12]、拡張性心不全は高齢女性に多く[9]、また、肥満や高血圧、糖尿病、貧血、慢性腎機能障害などを合併している者に多い[2][3]。これらの合併症があると全身の炎症や冠微小血管内皮の機能不全を介して間質の線維化、心筋肥大を誘発し左室拡張障害が進行すると報告されている[5]。健常人でも一般に加齢に伴って左室拡張障害が進行するが、男性と比べると、女性では 50-60 歳を境に急激に左室拡張障害が進行するという報告もあり[13][14]、閉経によるエストロ

ゲンの喪失の関与が考えられている。また、動物実験による研究では、女性ホルモンであるエストロゲンが心筋に対して保護的に働き、左室拡張能を保持する作用のある可能性が示唆されている[15][16]。しかし、これまで実臨床で早期閉経が左室拡張障害の進行に寄与するか検討した研究はなかった。そのため、今回、私は健常女性において閉経時期が左室拡張障害に影響を与えるかどうか検討した(研究1:高齢女性における閉経時期の違いが左室拡張障害に与える影響についての検討)。

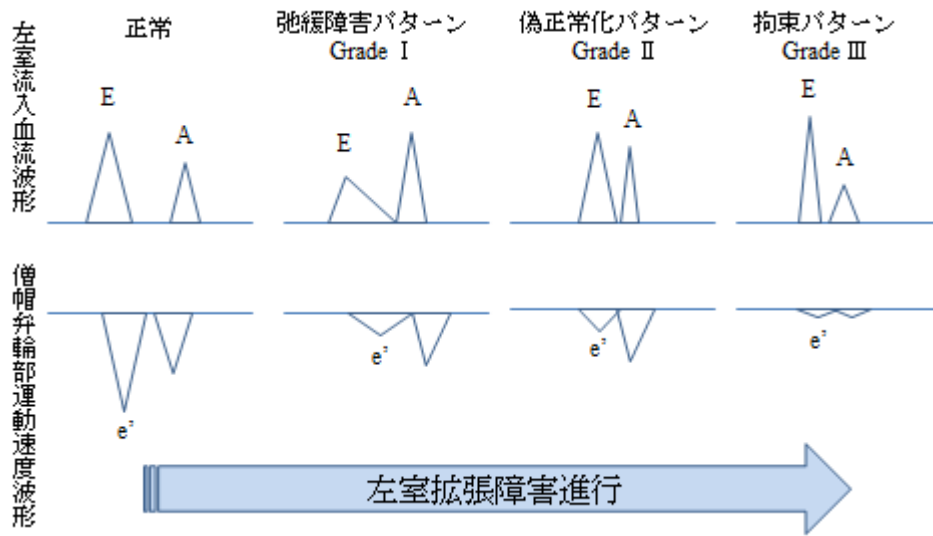
また、前述したように、その他にも左室拡張能に影響を与えるいくつかの因子が知られている[2][3]。その中の一つが肥満である。肥満は心外膜脂肪増加による代謝異常や、マクロファージ浸潤による炎症促進サイトカイン分泌を介して、線維化や心筋肥大を誘発することで拡張障害を進行させると考えられている[17][18][19]。一方で、肥満の左室拡張能に対する影響の受けやすさには人種差がある可能性が示唆されている[11][20]。また、動物実験において、高カロリー食の摂取を続けた場合、メスのみ左室拡張障害が進行するという報告がある[21]。厚生労働省の国民健康・栄養調査によれば、男性は40-50代に肥満が多いのに対し、女性では50代以降に肥満の割合が増加する傾向があることから[22]、左室拡張障害の進行に関して、女性の方が男性より肥満による影響を受けやすいため高齢女性に拡張性心不全が多い可能性が考えられる。そこで、健常人において、男女で肥満による左室拡張障害への影響に違いがあるかについても検討した(研究2:肥満による左室拡張障害の男女差についての検討)。

拡張障害の評価法として、経胸壁心エコー検査は有用であり、いくつかの拡張能指標が知られている[23]。左室拡張障害は単一指標で評価することは難しく、いくつかの指標を組み合わせて評価を行う[23]。左室拡張能指標としては、左房容積、組織ドプラ法で得られる僧帽弁輪拡張早期運動速度( $e'$ )、パルスドプラ法で得られる左室流入血流速度波形の拡張早期波(E 波)速度と心房収縮期波(A 波)速度が一般的に用いられる[23]。左室拡張能が低下し左室充満圧が上昇すると左房圧が上昇することで左房容積は増大するが、左房容積は体格の影響も受けるため体表面積で補正した左房容積係数を用いて評価する[23]。 $e'$ は僧帽弁輪での拡張早期の運動速度であり、中隔側、側壁側をそれぞれ計測し、それぞれの値、および平均値で評価を行う。左室拡張能が低下すると心筋弛緩速度が低下するため  $e'$ は減高する[23]。左室流入血流速度波形は、僧帽弁開放時の弁尖付近で測定する左室流入時の血流速度であり、E 波と A 波の比である E/A で評価する[23]。図 1 に左室拡張障害進行に伴う左室流入血流速度波形と僧帽弁輪部運動速度波形の推移[24]を示すが、左室拡張能が正常の場合、左室が十分広がるため左室内圧が大きく下がり、左房左室圧較差が大きくなるため E 波は大きく、 $E/A \geq 1$  のパターンとなる[24]。しかし、左室拡張障害が進行すると、拡張早期の左房左室圧較差が減少して E 波が減高、左房内に残存した血液が左房収縮期に左室へ駆出されるため A 波は増高し、 $E/A < 1$  の弛緩障害パターンとなる[24]。さらに左室拡張障害が進行すると、左室充満圧上昇から左房圧が上昇し、再び左房左室圧較差は上昇するため E 波が増高し、再び E/A も上昇する偽正常化パターンとなる[24]。しか

し、正常パターンと違い  $e'$  は減高したままのため、E 波と  $e'$  の比である  $E/e'$  は正常と比較すると大きくなる[24]。左室拡張障害がさらに進行すると  $E/A$  がさらに上昇する拘束パターンとなる[24]。 $E/A$  が正常か偽正常化パターンかを区別するには、 $E/e'$  も重要であるが、その他に息をこらえて力む Valsalva 負荷での  $E/A$  の変化率や、肺静脈血流波形も参考にする[23]。しかし、生理的な加齢に伴う左室拡張障害では、通常、偽正常化パターンまで左室拡張障害が進行することは稀であるとされている[14]。

左室拡張障害の進行の程度は、the American Society of Echocardiography で重症度分類が行われている(図 2、3)[23][25]。2009 年版(図 2)[25]から 2016 年版(図 3)[23]へ改訂される際、より簡易になったが、今回の研究では  $e'$  が中隔のみの測定となっていることから左室拡張障害の重症度を決定することが困難であった。また、Valsalva 負荷や肺静脈血流波形の情報がなく、 $E/A$  が正常パターンか偽正常化パターンかを判別することが困難であった。そのため、今回、研究 1 では、閉経後の健常女性において、閉経時期が早かった群と遅かった群の間に、左室拡張障害重症度ではなく前述の左室拡張能指標に差がみられるかについて検討した。また、同様に、研究 2 では、健常人において、肥満指数が左室拡張能指標に与える影響について、男女で差がみられるかを検討した。

図1 左室拡張障害進行に伴う左室流入血流波形および僧帽弁輪部運動速度波形の推移

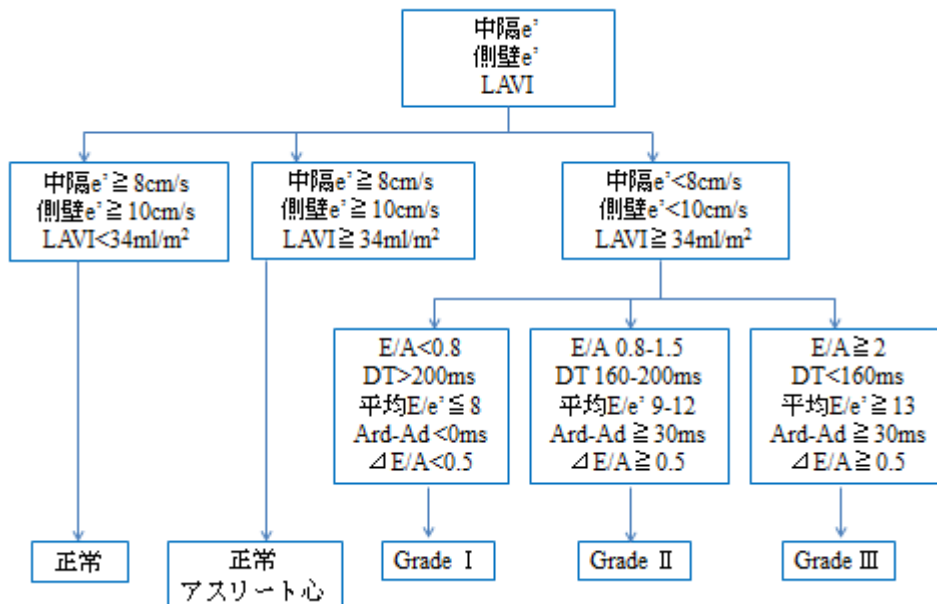


E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/s); A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/s); e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/s)

E/A は左室拡張障害進行に伴い一度低下した後、再び上昇する偽正常化パターンをとる。

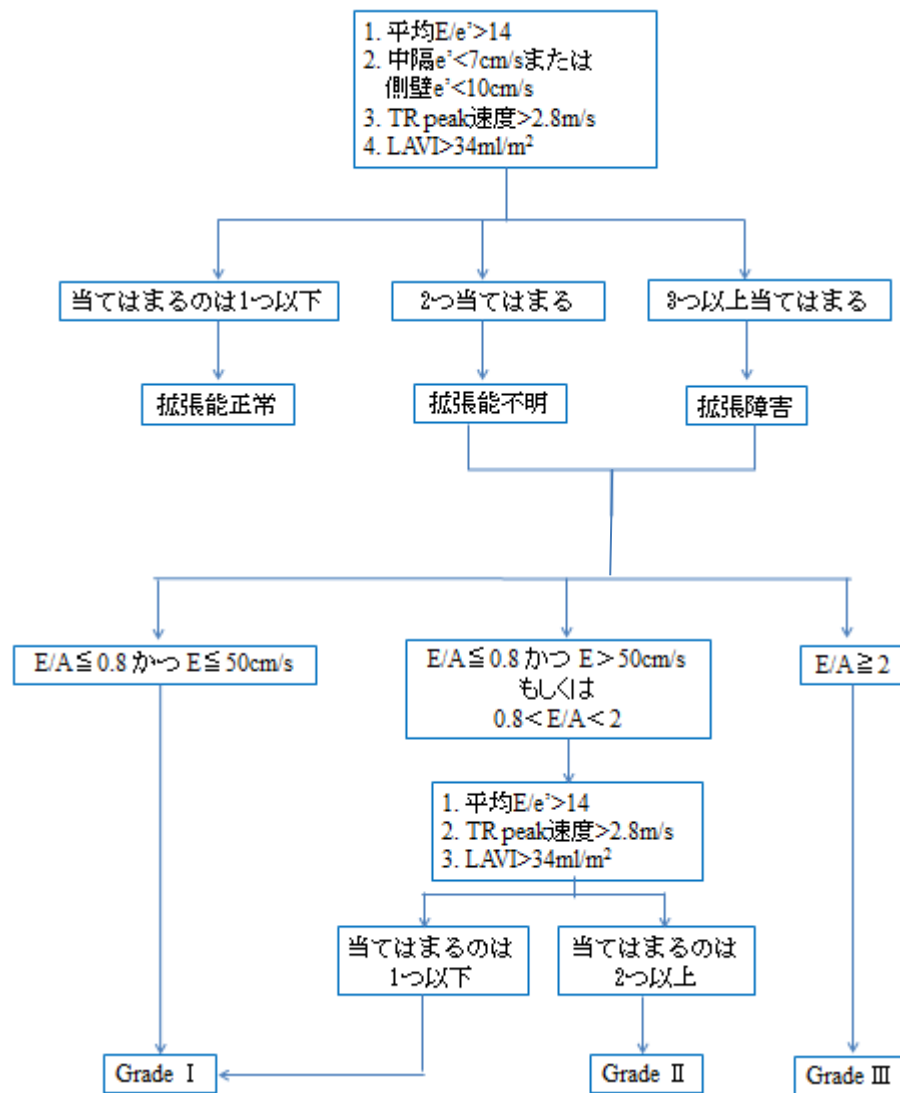


図 2 the American Society of Echocardiography による左室拡張障害の重症度分類 (2009)



e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/s); LAVI, 左房容積係数(ml/m<sup>2</sup>); E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/s); A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/s); DT, E 波減衰時間, Ard, 肺静脈血流速度波形の心房収縮期逆流波の持続時間 (ms); Ad, A 波持続時間(ms); ΔE/A, Valsalva 負荷での E/A の変化率

図 3 the American Society of Echocardiography による左室拡張障害の重症度分類 (2016)



$e'$ , 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/s); E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/s); A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/s); TR, 三尖弁逆流; LAVI, 左房容積係数( $\text{ml}/\text{m}^2$ );

(研究 1: 高齢女性における閉経時期の違いが左室拡張障害に与える影響についての検討)

方法

2007 年 6 月から 2012 年 7 月までに東京大学医学部附属病院検診部を受診した閉経後の女性のうち、弁膜症や虚血性心疾患、不整脈などの既往のある者を除外した健常女性を対象として臨床データ、経胸壁心エコーデータを後ろ向きに調査した。複数回受診している者は最新の受診回のデータを採用した。経胸壁心エコーにて、左室収縮能が低下している例（左室駆出率が 50%未満）は除外した。また、高血圧、糖尿病といった左室拡張障害に影響を与える合併症の既往のある者も除外した。さらに、hemoglobin (Hb) 8.5g/dl 以下の極端な貧血例も除外した。また、透析患者は除外した。その結果、被験者は合計 115 名となり、この 115 名を閉経年齢の中央値で 2 群に分け、閉経年齢が中央値以下を早期閉経群、中央値を超える場合を後期閉経群とし、臨床データ、経胸壁心エコーデータを比較した。この観察研究は東京大学の施設内倫理委員会によって承認されている(# 3825)。

臨床データとしては、検査時の年齢、肥満度の指標である Body mass index (BMI)、血圧、心拍数といった身体所見データ、閉経年齢、閉経から検査時までの経過年数、妊娠歴、分娩歴、脂質異常症既往歴、喫煙歴といった背景データ、空腹時血糖、hemoglobin A1c (HbA1c)、low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cho)、high-density

lipoprotein cholesterol (HDL-cho)、Hb、Creatinine(Cre)といった血液データを比較した。また、腎機能に関しては、Cre、年齢より推定糸球体濾過量(eGFR)を計算しての比較も行った。経胸壁心エコーデータとしては、左室拡張末期径、収縮末期径、左室重量係数、左室駆出率といった左室収縮能に関する指標と、E/A、e'、E/e'、左房容積係数といった左室拡張能に関する指標を比較した。ここで、左室重量係数は

左室心筋重量(g)=

$$0.8 \times \{1.04[(\text{心室中隔壁厚} + \text{左室拡張末期径} + \text{左室後壁厚})^3 - (\text{左室拡張末期径})^3]\} + 0.6$$

の Devereux らの式[26][27]を用いて算出された左室心筋重量を体表面積で補正したものとした。また、拡張性心不全を発症しやすい高齢女性のみに限定した経胸壁心エコー指標の 2 群間比較も行った。さらに、被験者 115 名を閉経年齢で 4 群に分けて左室拡張能指標の 4 群間比較を行った。

2 群間の比較は、連続変数については t 検定、また、カテゴリカル変数については  $\chi^2$  検定で評価した。4 群間の比較は一元配置分散分析で行った。また、左室拡張能指標を規定している因子を評価するため、多重線形回帰分析を行った。まず、過去の文献に基づいて[17]、左室拡張能に影響を与えていると思われる臨床因子、および、閉経時期についてのパラメータとしての閉経からの経過年数と左室拡張能指標についての Pearson の相関係数を算出し、多重線形回帰分析のモデルには Pearson の相関係数の検定で  $p < 0.1$  となった変数を投入して解析を行った。解析はすべて SPSS

version 19 を使用して行い、 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。

## 結果

今回の被験者の閉経年齢の分布を図 4 に示す。閉経年齢の中央値は 50 歳であり、中央値で 2 群に分けると、早期閉経群は 61 名(閉経年齢 $\leq$ 50 歳)、後期閉経群は 54 名であった(閉経年齢 $>$ 50 歳)。表 1、表 2 はそれぞれ臨床データ、経胸壁心エコーデータを 2 群間比較した結果である。連続変数は平均値 $\pm$ 標準偏差、カテゴリカル変数はグループ内の割合で結果を示している。閉経年齢で 2 群に分けているため、閉経年齢および閉経からの経過年数では 2 群間で有意差を認めた(ともに  $p<0.001$ )。心エコー検査時の平均年齢は 2 群間で有意差はなく、BMI、収縮期血圧、心拍数といった身体所見、妊娠歴、分娩歴、脂質異常症既往歴、喫煙歴といった背景因子、空腹時血糖、HbA1c、LDL-cho、HDL-cho、Hb、Cre といった血液データにも 2 群間で有意差を認めなかった。Cre は 0.39-1.10mg/dl であり、eGFR を計算すると 37.7-122.3ml/分/1.73m<sup>2</sup> という高度腎機能低下例はいない集団であった。また、2 群間で eGFR に有意差は認めなかった。経胸壁心エコーデータについても、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室重量係数、左室駆出率、E/A、e'、E/e'、左房容積係数のすべてで 2 群間に有意差を認めなかった。今回の集団は検査時の平均年齢が 63 歳と一般的に拡張性心不全を発症する年齢より若年であったことから、閉経時期が拡張能に与える影響をよりよく検討するため、70 歳以上の高齢女性(74 $\pm$ 3 歳)のみに限定して早期閉経群と後期閉経群を比較することも行ったが、左室拡張能指標を含む経胸壁心エコー指標

に 2 群間で有意差を認めなかった(表 3)。また、閉経年齢により 4 群に分けて(閉経年齢 48 歳以下(n=31)、閉経年齢 49-50 歳(n=30)、閉経年齢 51-52 歳(n=28)、閉経年齢 53 歳以上(n=26))一元配置分散分析による左室拡張能指標の 4 群間比較も行ったが、いずれの左室拡張能指標も 4 群間で有意差は認めなかった(図 5)。

表 4 は左室拡張能指標と左室拡張能に影響を与えていると思われる因子についての Pearson の相関係数の検定の結果である。相関係数の検定では、E/A では検査時の年齢、閉経からの経過年数、BMI、心拍数が有意な相関を示しており(年齢;  $r=-0.534$ 、 $p<0.001$ 、閉経経過年数;  $r=-0.444$ 、 $p<0.001$ 、BMI;  $r=-0.329$ 、 $p<0.001$ 、心拍数;  $r=-0.214$ 、 $p=0.022$ )、また、収縮期血圧も  $p<0.1$  であった( $r=-0.173$ 、 $p=0.065$ )。e'では、検査時年齢、閉経からの経過年数、BMI、収縮期血圧、心拍数、左室重量係数で有意な相関を示した(年齢;  $r=-0.576$ 、 $p<0.001$ 、閉経経過年数;  $r=-0.452$ 、 $p<0.001$ 、BMI;  $r=-0.232$ 、 $p=0.024$ 、収縮期血圧;  $r=-0.268$ 、 $p=0.009$ 、心拍数;  $r=-0.335$ 、 $p=0.001$ 、左室重量係数;  $r=-0.229$ 、 $p=0.026$ )。E/e'では、検査時年齢、閉経からの経過年数、収縮期血圧、心拍数で有意な相関を示し(年齢;  $r=0.376$ 、 $p<0.001$ 、閉経経過年数;  $r=0.264$ 、 $p=0.010$ 、収縮期血圧;  $r=0.222$ 、 $p=0.031$ 、心拍数;  $r=0.268$ 、 $p=0.009$ )、また、BMI、左室重量係数も  $p<0.1$  であった(BMI;  $r=0.201$ 、 $p=0.051$ 、左室重量係数;  $r=0.201$ 、 $p=0.051$ )。左房容積係数では BMI、左室重量係数、Hb で有意な相関を示した(BMI;  $r=0.214$ 、 $p=0.036$ 、左室重量係数;  $r=0.358$ 、 $p<0.001$ 、Hb;  $r=-0.297$ 、 $p=0.003$ )。

表 5 に多重線形回帰分析の結果を示す。E/A、e'、E/e'では検査時の年齢が最も

強い独立規定因子であり(E/A;  $\beta = -0.593$ ,  $p < 0.001$ ,  $e'$ ;  $\beta = -0.712$ ,  $p < 0.001$ , E/e';  $\beta = 0.557$ ,  $p = 0.008$ )、E/A は BMI( $\beta = -0.285$ ,  $p < 0.001$ )、 $e'$ と E/e'は心拍数( $e'$ ;  $\beta = -0.275$ ,  $p = 0.001$ , E/e';  $\beta = 0.225$ ,  $p = 0.018$ )も有意な独立規定因子であった。左房容積係数の最も強い独立規定因子は左室重量係数であり( $\beta = 0.281$ ,  $p = 0.008$ )、Hb も有意な独立規定因子であった( $\beta = -0.242$ ,  $p = 0.013$ )。どの左室拡張能指標も閉経からの経過年数は独立規定因子ではないという結果であった。しかし、閉経からの経過年数は検査時年齢の影響を受ける可能性があり、Pearson の相関係数を算出したところ、 $r = 0.877$ 、 $p < 0.001$  と強い相関を示していた。そのため、E/A、 $e'$ 、E/e'に関しては、検査時年齢を入れたモデルと閉経からの経過年数を入れたモデルの 2 つのモデルについてさらに多重回帰分析を行った。

表 6 に検査時年齢を入れたモデルでの多重回帰分析の結果、表 7 に閉経からの経過年数を入れたモデルでの多重回帰分析の結果を示す。表 6 の検査時年齢を入れたモデルでは、表 5 と同様、E/A、 $e'$ 、E/e'の最も強い独立規定因子は検査時年齢であり(E/A;  $\beta = -0.501$ ,  $p < 0.001$ ,  $e'$ ;  $\beta = -0.525$ ,  $p < 0.001$ , E/e';  $\beta = 0.325$ ,  $p = 0.001$ )、また、E/A は BMI( $\beta = -0.283$ ,  $p < 0.001$ )、 $e'$ と E/e'は心拍数( $e'$ ;  $\beta = -0.278$ ,  $p = 0.001$ , E/e';  $\beta = 0.229$ ,  $p = 0.016$ )も有意な独立規定因子であった。表 7 の閉経からの経過年数を入れたモデルでは、E/A、 $e'$ の最も強い独立規定因子は閉経からの経過年数であり(E/A;  $\beta = -0.413$ ,  $p < 0.001$ ,  $e'$ ;  $\beta = -0.409$ ,  $p < 0.001$ )、E/e'では心拍数が最も強い独立規定因子であった( $\beta = 0.241$ ,  $p = 0.014$ )。また、E/A では BMI( $\beta = -0.278$ ,  $p = 0.001$ )、

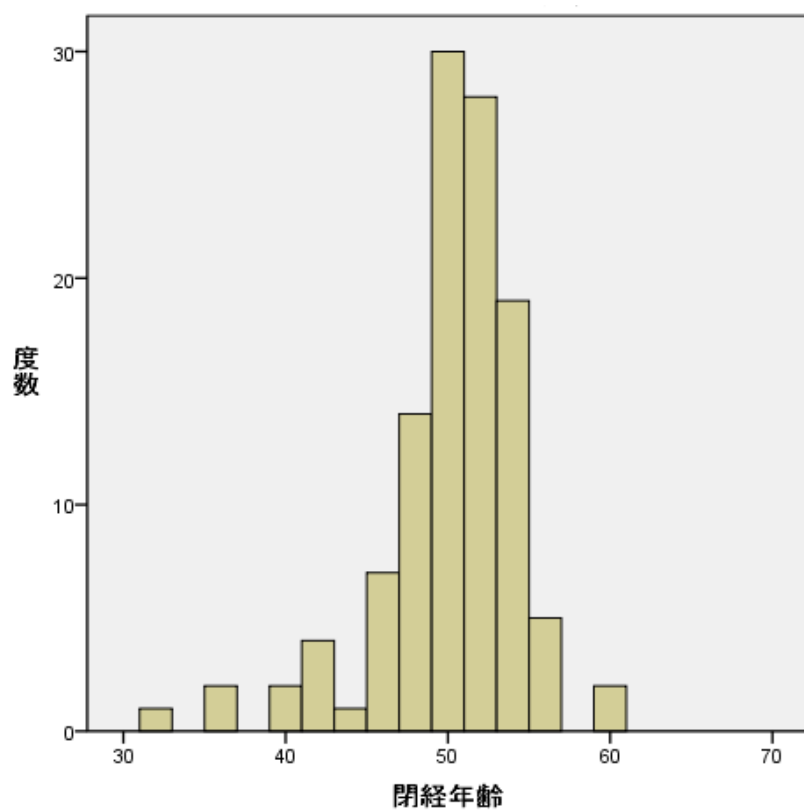


e'では収縮期血圧と心拍数(収縮期血圧;  $\beta = -0.179$ ,  $p = 0.048$ 、心拍数;  $\beta = -0.296$ ,  $p = 0.001$ )、E/e'では閉経からの経過年数( $\beta = 0.225$ ,  $p = 0.022$ )も有意な独立規定因子であった。E/A、e'、E/e'において、閉経からの経過年数も有意な独立規定因子という結果となったが、年齢と閉経からの経過年数が強い相関を示していること、表6で年齢がE/A、e'、E/e'で最も強い独立規定因子であることを考慮すると、表7の結果も年齢による影響を受けて閉経からの経過年数が有意な独立規定因子となっている可能性が考えられる。そのため、年齢と相関を示さない( $r = 0.044$ ,  $p = 0.641$ )閉経年齢を因子として、拡張能指標とのPearsonの相関係数の検定および、多重線形回帰分析を行った。

拡張能指標と閉経年齢を含む左室拡張能に影響を与えると考えられる臨床因子の相関係数の結果を表8に示す。閉経年齢はE/A、左房容積係数とは有意な相関を示さず、一方、e'、E/e'とは有意な相関を示していた(e';  $r = -0.214$ ,  $p = 0.037$ 、E/e';  $r = 0.205$ ,  $p = 0.047$ )。Pearsonの相関係数の検定で $p < 0.1$ となった因子をモデルに加えた多重線形回帰分析の結果を表9に示す。E/Aは表6と同じであり、年齢が最も強い独立規定因子であり、BMIも有意な独立規定因子であった(年齢;  $\beta = -0.501$ ,  $p < 0.001$ 、BMI;  $\beta = -0.283$ ,  $p < 0.001$ )。また、左房容積係数は表5と同じであり、最も強い独立規定因子は左室重量係数であり、Hbも有意な独立規定因子であった(左室重量係数;  $\beta = 0.281$ ,  $p = 0.008$ 、Hb;  $\beta = -0.242$ ,  $p = 0.013$ )。e'、E/e'は最も強い独立規定因子は年齢であり(e';  $\beta = -0.514$ ,  $p < 0.001$ 、E/e';  $\beta = 0.310$ ,  $p = 0.002$ )、心拍数も有意な独

立規定因子であった( $e$ ;  $\beta = -0.275$ 、 $p = 0.001$ 、 $E/e$ ;  $\beta = 0.225$ 、 $p = 0.018$ )。しかし、  
いずれの拡張能指標も閉経年齢は有意な独立規定因子とはならず、閉経時期が左室拡張障害に影響を与えているとは言えない結果となった。

図4 閉経年齢分布



今回の集団の閉経年齢の分布。閉経年齢は32歳から60歳までで、中央値は50歳だった。

表 1 今回の集団の臨床データの 2 群間比較

	全体 (n=115)	早期閉経群 (n=61)	後期閉経群 (n=54)	p
検査時年齢 (歳)	63 ± 8	63 ± 9	62 ± 7	0.828
閉経年齢 (歳)	50 ± 4	47 ± 4	53 ± 2	<0.001
閉経経過年数 (年)	13 ± 9	16 ± 10	10 ± 6	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.5 ± 2.7	21.7 ± 2.9	21.2 ± 2.5	0.276
収縮期血圧 (mmHg)	114 ± 12	113 ± 12	115 ± 13	0.415
心拍数 (bpm)	66 ± 11	66 ± 10	65 ± 12	0.845
空腹時血糖 (mg/dl)	95 ± 9	94 ± 9	96 ± 9	0.300
Hb A1c (%)	5.2 ± 0.3	5.2 ± 0.3	5.3 ± 0.3	0.452
LDL-cho (mg/dl)	132 ± 27	131 ± 26	133 ± 28	0.722
HDL-cho (mg/dl)	75 ± 17	75 ± 18	76 ± 16	0.653
Hb (g/dl)	13.1 ± 1.0	13.1 ± 1.1	13.1 ± 0.9	0.953
Cre (mg/dl)	0.63 ± 0.11	0.64 ± 0.13	0.62 ± 0.09	0.450
eGFR(ml/分/1.73m <sup>2</sup> )	75.0 ± 13.8	74.6 ± 15.6	75.3 ± 11.6	0.799
妊娠歴 (回)	3 ± 1 (n=81)	3 ± 1 (n=41)	3 ± 1 (n=40)	0.382
分娩歴 (回)	2 ± 1 (n=72)	2 ± 1 (n=34)	2 ± 1 (n=38)	0.831
脂質異常症既往歴 (人)	16 (14%)	8 (13%)	8 (15%)	0.793
喫煙歴 (人)	28 (24%)	16 (26%)	12 (22%)	0.657

BMI, body mass index; Hb A1c, hemoglobin A1c; LDL-cho, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-cho, high-density lipoprotein cholesterol; Hb, hemoglobin; Cre, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate

表 2 経胸壁心エコーデータの 2 群間比較

	全体 (n=115)	早期閉経群 (n=61)	後期閉経群 (n=54)	p
LVDd (mm)	44±4	44 ± 3	44 ± 4	0.898
LVDs (mm)	25±3	25 ± 3	25 ± 3	0.945
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	72±13	71 ± 13	74 ± 14	0.281
LVEF (%)	73±5	73 ± 5	73 ± 6	0.991
E/A	1.1±0.4	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.561
e' (cm/s)	7.8±1.9 (n=95)	8.2 ± 1.8 (n=50)	7.5 ± 1.9 (n=45)	0.052
E/e'	9.6±2.5 (n=95)	9.2 ± 2.3 (n=50)	10.1 ± 2.7 (n=45)	0.081
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	27.1±8.9 (n=96)	26.9 ± 8.2 (n=51)	27.3 ± 9.7 (n=45)	0.828

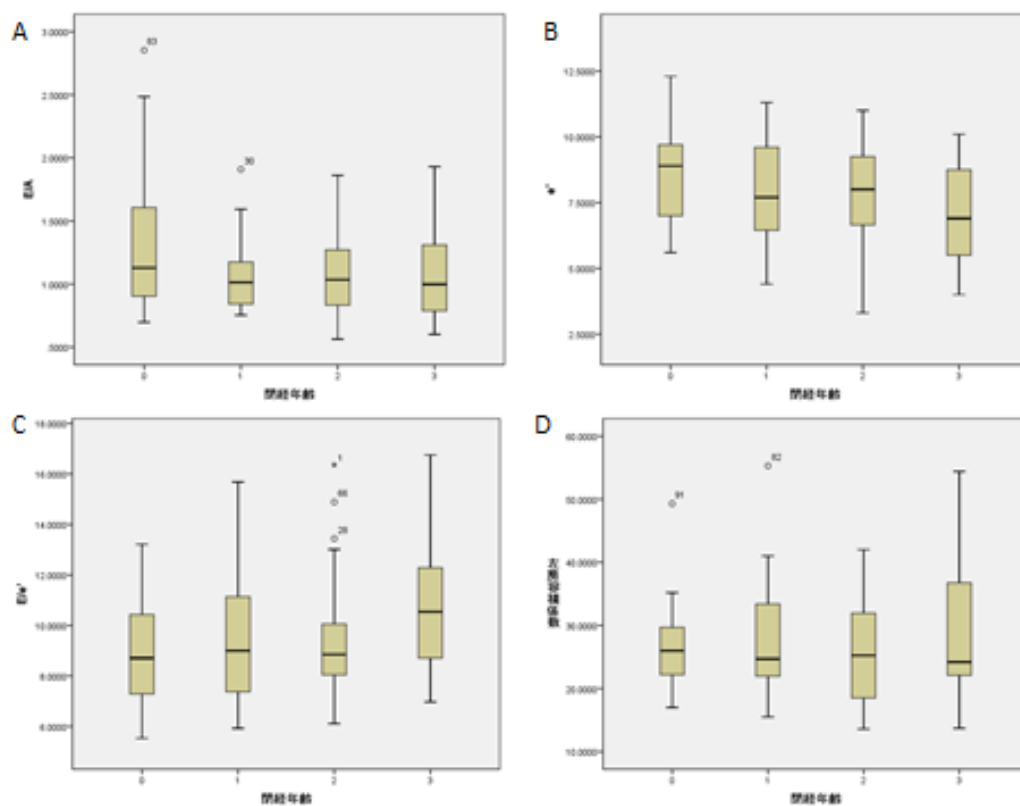
LVDd, 左室拡張末期径; LVDs, 左室収縮末期径; LVMI, 左室重量係数; LVEF, 左室駆出率; E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度; A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度; e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度; LAVI, 左房容積係数

表 3 70 歳以上に限定した集団の経胸壁心エコーデータの 2 群間比較

	全体 (n=23)	早期閉経群 (n=15)	後期閉経群 (n=8)	p
LVDd (mm)	42±3	42±4	42±2	0.593
LVDs (mm)	25±3	25±3	24±3	0.189
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	79±14	77±14	83±12	0.340
LVEF (%)	72±7	71±8	74±7	0.279
E/A	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.2	0.961
e' (cm/s)	6.1±1.6 (n=18)	6.6±1.4 (n=10)	5.5±1.7	0.153
E/e'	11.3±3.4 (n=18)	10.3±2.9 (n=10)	12.5±3.7	0.170
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	30.5±10.5 (n=20)	31±11 (n=12)	30±11	0.834

LVDd, 左室拡張末期径; LVDs, 左室収縮末期径; LVMI, 左室重量係数; LVEF, 左室駆出率; E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度; A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度; e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度; LAVI, 左房容積係数

図5 閉経年齢4群での左室拡張能指標の比較



閉経年齢 48 歳以下(図中では閉経年齢 0)、閉経年齢 49-50 歳(図中では閉経年齢 1)、閉経年齢 51-52 歳(図中では閉経年齢 2)、閉経年齢 53 歳以上(図中では閉経年齢 3)の 4 群で  $E/A$ (図 5A)、 $e'$ (図 5B)、 $E/e'$ (図 5D)、左房容積係数(図 5D)の一元配置分散分析を行ったところ、いずれも有意差を認めなかった( $E/A$ ;  $p=0.191$ 、 $e'$ ;  $p=0.069$ 、 $E/e'$ ;  $p=0.074$ 、左房容積係数;  $p=0.678$ )。

表 4 左室拡張能指標の相関係数

	E/A		e'		E/e'		左房容積係数	
	r	p	r	p	r	p	r	p
検査時年齢	-0.534	<0.001	-0.576	<0.001	0.376	<0.001	0.155	0.133
閉経経過年数	-0.444	<0.001	-0.452	<0.001	0.264	0.010	0.121	0.240
BMI	-0.329	<0.001	-0.232	0.024	0.201	0.051	0.214	0.036
収縮期血圧	-0.173	0.065	-0.268	0.009	0.222	0.031	0.042	0.681
心拍数	-0.214	0.022	-0.335	0.001	0.268	0.009	0.014	0.895
左室重量係数	-0.148	0.114	-0.229	0.026	0.201	0.051	0.358	<0.001
Hb	0.016	0.864	0.042	0.683	-0.163	0.114	-0.297	0.003

BMI, body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); Hb, hemoglobin (g/dl); E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/s); A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/s); e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/s)



表 5 左室拡張能指標の多重回帰分析

	E/A		e'		E/e'		左房容積係数	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
検査時年齢	-0.593	<0.001	-0.712	<0.001	0.557	0.008		
閉経経過年数	0.105	0.506	0.207	0.220	-0.257	0.200		
BMI	-0.285	<0.001	-0.114	0.193	0.100	0.336	0.090	0.378
収縮期血圧	-0.026	0.746	-0.144	0.086	0.117	0.237		
心拍数	-0.103	0.180	-0.275	0.001	0.225	0.018		
左室重量係数			-0.008	0.926	0.037	0.725	0.281	0.008
Hb							-0.242	0.013

BMI, body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); Hb, hemoglobin (g/dl); E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/s); A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/s); e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/s)

表 6 検査時年齢を含めた多重回帰分析の結果

	E/A		e'		E/e'	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
検査時年齢	-0.501	<0.001	-0.525	<0.001	0.325	0.001
BMI	-0.283	<0.001	-0.108	0.219	0.092	0.376
収縮期血圧	-0.033	0.677	-0.152	0.068	0.128	0.196
心拍数	-0.100	0.189	-0.278	0.001	0.229	0.016
左室重量係数			-0.022	0.799	0.054	0.603

BMI, body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/s); A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/s); e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/s)

表 7 閉経からの経過年数を含めた多重回帰分析の結果

	E/A		e'		E/e'	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
閉経経過年数	-0.413	<0.001	-0.409	<0.001	0.225	0.022
BMI	-0.278	0.001	-0.089	0.345	0.081	0.451
収縮期血圧	-0.072	0.384	-0.179	0.048	0.145	0.156
心拍数	-0.112	0.170	-0.296	0.001	0.241	0.014
左室重量係数			-0.087	0.351	0.099	0.352

BMI, body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/s); A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/s); e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/s)

表 8 閉経年齢を含めた左室拡張能指標の相関係数の結果

	E/A		e'		E/e'		左房容積係数	
	r	p	r	p	r	p	r	p
検査時年齢	-0.534	<0.001	-0.576	<0.001	0.376	<0.001	0.155	0.133
閉経年齢	-0.073	0.437	-0.214	0.037	0.205	0.047	0.058	0.574
BMI	-0.329	<0.001	-0.232	0.024	0.201	0.051	0.214	0.036
収縮期血圧	-0.173	0.065	-0.268	0.009	0.222	0.031	0.042	0.681
心拍数	-0.214	0.022	-0.335	0.001	0.268	0.009	0.014	0.895
左室重量係数	-0.148	0.114	-0.229	0.026	0.201	0.051	0.358	<0.001
Hb	0.016	0.864	0.042	0.683	-0.163	0.114	-0.297	0.003

BMI, body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); Hb, hemoglobin (g/dl); E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/s); A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/s); e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/s)

表 9 閉経年齢を含めた多重回帰分析の結果

	E/A		e'		E/e'		左房容積係数	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
検査時年齢	-0.501	<0.001	-0.514	<0.001	0.310	0.002		
閉経年齢			-0.098	0.220	0.122	0.200		
BMI	-0.283	<0.001	-0.114	0.193	0.100	0.336	0.090	0.378
収縮期血圧	-0.033	0.677	-0.144	0.086	0.117	0.237		
心拍数	-0.100	0.189	-0.275	0.001	0.225	0.018		
左室重量係数			-0.008	0.926	0.037	0.725	0.281	0.008
Hb							-0.242	0.013

BMI, body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); Hb, hemoglobin (g/dl); E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度 (cm/s); A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度 (cm/s); e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度 (cm/s)

(研究 2 : 肥満による左室拡張障害の男女差についての検討)

方法

研究 2 においても、研究 1 と同様に 2007 年 6 月から 2012 年 7 月までに東京大学医学部附属病院検診部を受診した健常者を対象とした。研究 1 と同様、弁膜症や虚血性心疾患、不整脈などの既往のある者は除外し、また、左室収縮能が低下している者(左室駆出率<50%)、高血圧、糖尿病の既往のある者、極端な貧血のある者(Hb<8.5g/dl)も除外した。また、透析患者は除外した。その結果、被験者数は男性 243 人、女性 213 人の合計 456 人となった。これを男性、女性の 2 群に分け、臨床データおよび経胸壁心エコーデータを比較し、また、肥満が左室拡張能に与える影響の男女差について検討した。複数回受診している者については最新受診時のデータを用いて解析した。この観察研究も東京大学の施設内倫理委員会によって承認されている(#3825)。

臨床データとしては、検査時の年齢、BMI、血圧、心拍数といった身体所見データ、脂質異常症既往歴、喫煙歴といった背景データ、HbA1c、LDL-cho、HDL-cho、Hb、Cre といった血液データなど、考え得る左室拡張能に影響を与える因子をすべて比較した。また、腎機能に関しては、Cre、年齢、性別より eGFR を計算しての比較も行った。経胸壁心エコーデータとしては、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室重量係数、左室駆出率といった左室収縮能に関する指標と、E/A、e'、E/e'、左房容

積係数といった左室拡張能に関する指標を比較した。

2 群間の比較は、連続変数については t 検定、また、カテゴリカル変数については  $\chi^2$  検定で評価した。連続変数は平均値±標準偏差で示し、カテゴリカル変数についてはグループ内の割合で示した。肥満が与える左室拡張能への影響の男女差については、男女それぞれの BMI と左室拡張能指標の関係を Pearson の相関係数の検定で確認するとともに、BMI と左室拡張能指標との直線関係を男女別に線形回帰分析で推定し交互作用効果を検討した。線形回帰分析では、

$$\text{拡張能指標} = \alpha + \beta_{\text{BMI}} * \text{BMI} + \beta_{\text{SEX}} * \text{SEX} + \beta_{\text{SEX} * \text{BMI}} * \text{BMI} * \text{SEX} + \text{error}$$

という線形モデルに当てはめて男女別の回帰直線を推定した[28]。解析は交互作用効果の検討のみ SAS version 9.4 で行い、その他の 2 群間比較、BMI と左室拡張能指標の Pearson の相関係数の検定は SPSS version 19 で行った。また、 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。

## 結果

表 10、11 に臨床データおよび経胸壁心エコーデータの男女間比較の結果を示す。臨床データでは、BMI、収縮期血圧、喫煙歴は有意に男性の方が高かった(BMI;  $p<0.001$ 、収縮期血圧;  $p<0.001$ 、喫煙歴;  $p<0.001$ )。また、正常値の違いを反映して、HDL コレステロールは女性で有意に高く ( $p<0.001$ )、Hb、Cre は男性で有意に高かった(Hb;  $p<0.001$ 、Cre;  $p<0.001$ )。Cre は 0.39-1.67mg/dl であり、eGFR を計算すると、32.4-122.4ml/分/1.73m<sup>2</sup> という高度腎機能低下例はいない集団であった。経胸壁心エコーデータでは、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室重量係数、左室駆出率、E/A、e'、左房容積係数で有意差を認めた(左室拡張末期径;  $p<0.001$ 、左室収縮末期径;  $p<0.001$ 、左室重量係数;  $p<0.001$ 、左室駆出率;  $p<0.001$ 、E/A;  $p=0.016$ 、e';  $p=0.014$ 、左房容積係数;  $p=0.039$ )。

図 6-9 は拡張能指標と BMI との線形回帰分析の結果を男女別に図示し、併せて男女それぞれの拡張能指標と BMI の Pearson の相関係数の検定の結果を示したものである。拡張能指標と BMI は、女性では E/A、e'、左房容積係数で有意な相関を認め(E/A;  $r=-0.268$ 、 $p<0.001$ 、e';  $r=-0.192$ 、 $p=0.010$ 、左房容積係数;  $r=0.165$ 、 $p=0.026$ )、男性では左房容積係数のみ有意な相関を認めた( $r=0.308$ 、 $p<0.001$ )。E/e'は男女ともに BMI の上昇とともに上昇する傾向を認めたが、男女いずれも両者の相関は有意ではなかった。また、E/A、e'では男女の回帰直線式の傾きに有意差を認め、BMI の左



室拡張能に対する影響に有意に男女間での交互作用効果を認めた(E/A; Interaction effect=0.0374、p=0.0063、e; Interaction effect=0.1734、p=0.0222)。女性の方が男性よりも BMI 増加に伴い E/A、e'ともに低下しやすいと考えられ、男性に比べると、女性において左室拡張障害は肥満の影響を受けやすいことが示唆された(表 12)。

表 10 臨床データの男女間比較

	全体 (n=456)	男性 (n=243)	女性 (n=213)	p
検査時年齢 (歳)	56 ± 13	55 ± 12	57 ± 13	0.070
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.6 ± 3.3	23.7 ± 3.3	21.3 ± 2.9	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	115 ± 13	118 ± 12	112 ± 13	<0.001
心拍数 (bpm)	66 ± 11	66 ± 13	65 ± 10	0.335
喫煙歴 (人)	209 (46%)	151 (62%)	58 (27%)	<0.001
脂質異常症既往歴 (人)	89 (20%)	44 (18%)	45 (21%)	0.417
Hb (g/dl)	14.0 ± 1.4	14.9 ± 1.1	13.1 ± 1.1	<0.001
HbA1c (%)	5.2 ± 0.3 (n=455)	5.2 ± 0.3 (n=242)	5.2 ± 0.3	0.451
LDL-cho (mg/dl)	128 ± 31	127 ± 31	129 ± 32	0.432
HDL-cho (mg/dl)	67 ± 17	61 ± 15	74 ± 16	<0.001
Cre (mg/dl)	0.75 ± 0.16	0.85 ± 0.14	0.63 ± 0.10	<0.001
eGFR (ml/分/1.73m <sup>2</sup> )	76.7 ± 13.8	76.1 ± 13.8	77.5 ± 13.7	0.276

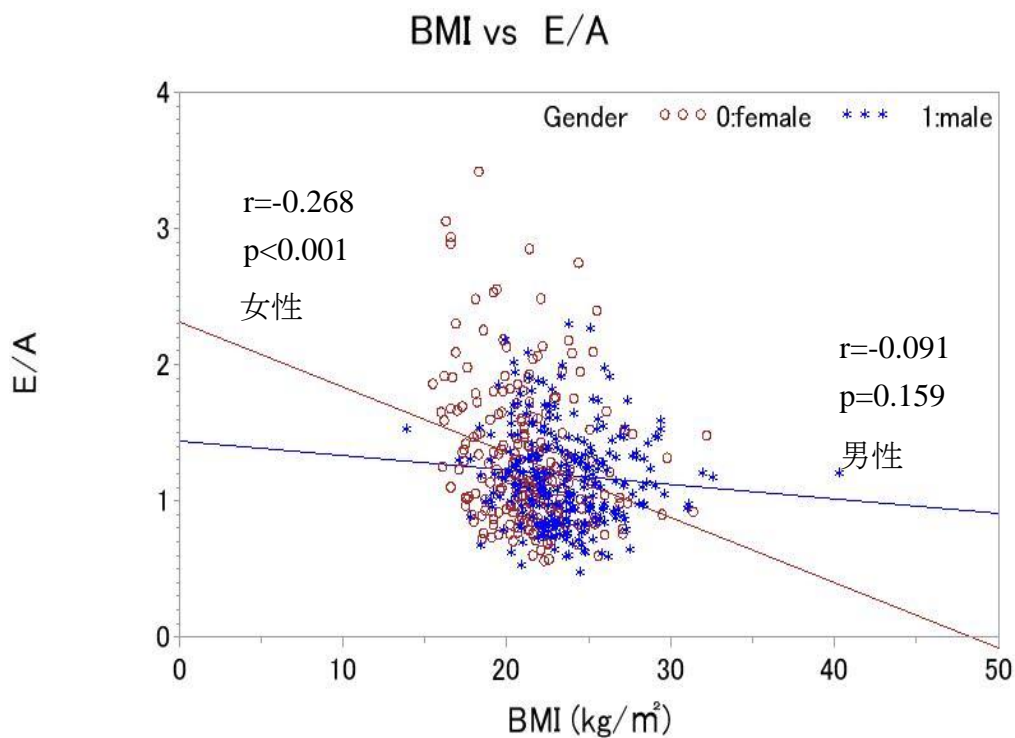
BMI, body mass index; Hb, hemoglobin; Hb A1c, hemoglobin A1c; LDL-cho, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-cho, high-density lipoprotein cholesterol; Cre, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate

表 11 経胸壁心エコーデータの男女間比較

	全体 (n=456)	男性 (n=243)	女性 (n=213)	p
LVDd (mm)	46 ± 4	47 ± 4	44 ± 3	<0.001
LVDs (mm)	28 ± 4	29 ± 4	26 ± 3	<0.001
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	76 ± 15	81 ± 14	70 ± 13	<0.001
LVEF (%)	70 ± 6	69 ± 6	72 ± 6	<0.001
E/A	1.2 ± 0.4 (n=453)	1.2 ± 0.4 (n=240)	1.3 ± 0.5	0.016
e' (cm/s)	8.5 ± 2.3 (n=376)	8.2 ± 2.1 (n=198)	8.8 ± 2.4 (n=178)	0.014
E/e'	8.7 ± 2.3 (n=376)	8.5 ± 2.2 (n=198)	8.9 ± 2.4 (n=178)	0.057
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	24.5 ± 7.7 (n=390)	23.8 ± 7.4 (n=209)	25.4 ± 7.9 (n=181)	0.039

LVDd, 左室拡張末期径; LVDs, 左室収縮末期径; LVMI, 左室重量係数; LVEF, 左室駆出率; E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度; A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度; e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度; LAVI, 左房容積係数

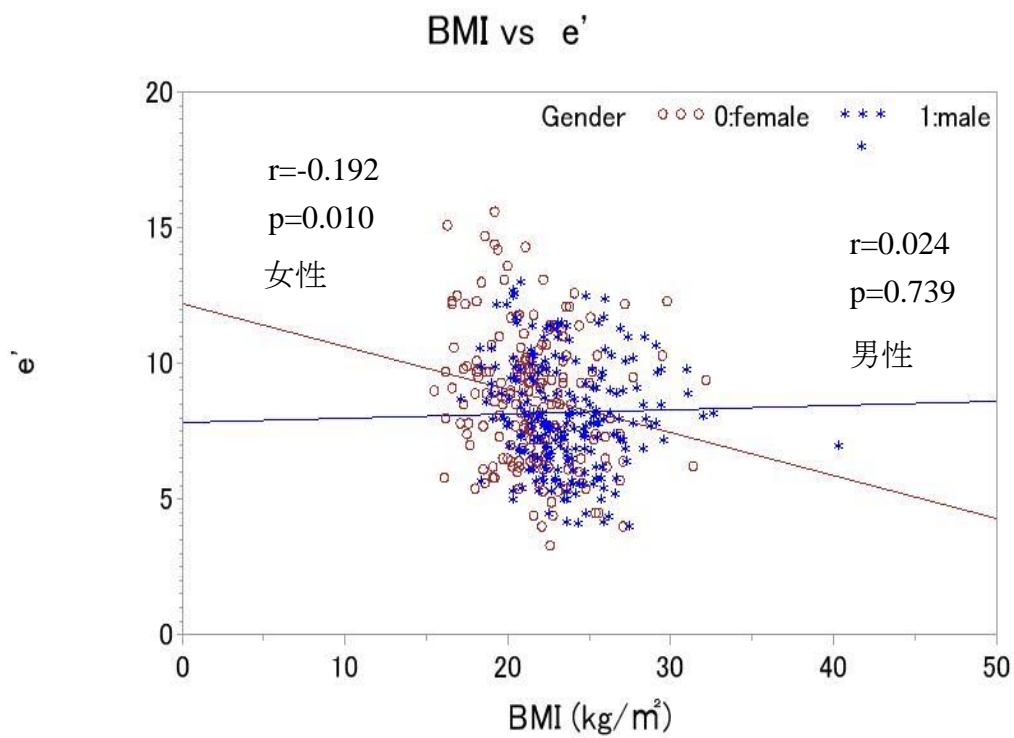
図 6 E/A と BMI の線形回帰分析



BMI, body mass index; E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度; A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度

青; 男性, 赤; 女性。男性では BMI と E/A に有意な相関を認めなかったが女性では有意な相関を認めた。また、女性では  $E/A=2.3143-0.0480 \cdot BMI$ 、男性では  $E/A=1.4401-0.0106 \cdot BMI$  という直線式となり、傾きに有意差を認めた。

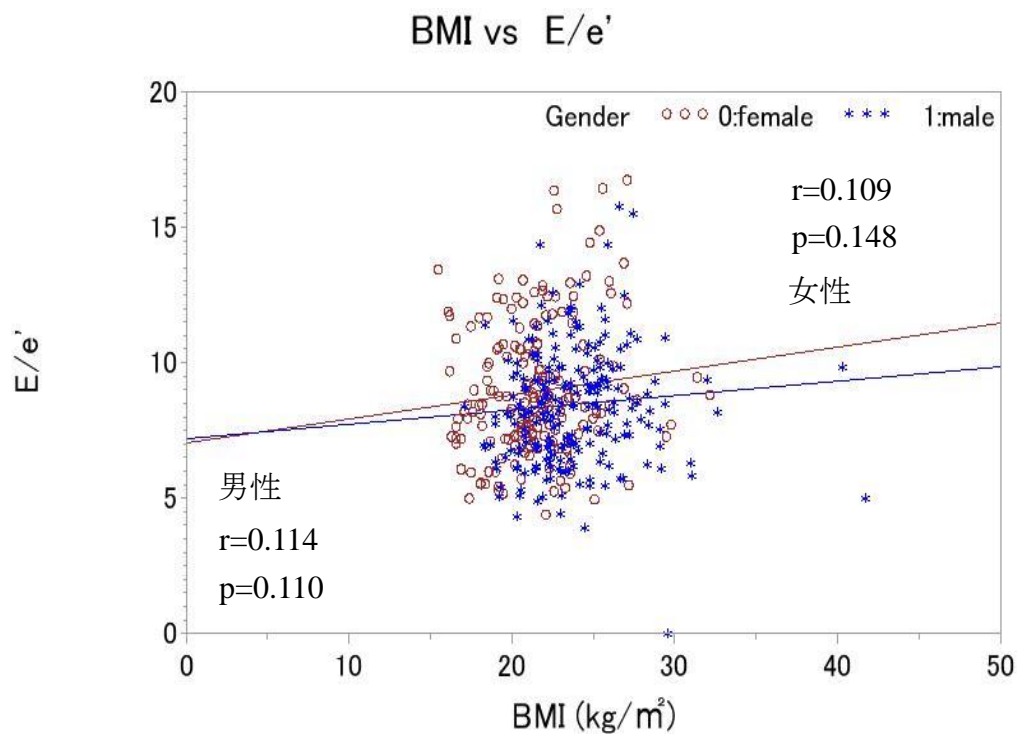
図 7 e' と BMI の線形回帰分析



BMI, body mass index; e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度

青; 男性, 赤; 女性。男性では BMI と e' に有意な相関を認めなかったが女性では有意な相関を認めた。また、女性では、 $e' = 12.1740 - 0.1579 \cdot \text{BMI}$ 、男性では、 $e' = 7.8426 + 0.0154 \cdot \text{BMI}$  という直線式となり、傾きに有意差を認めた。

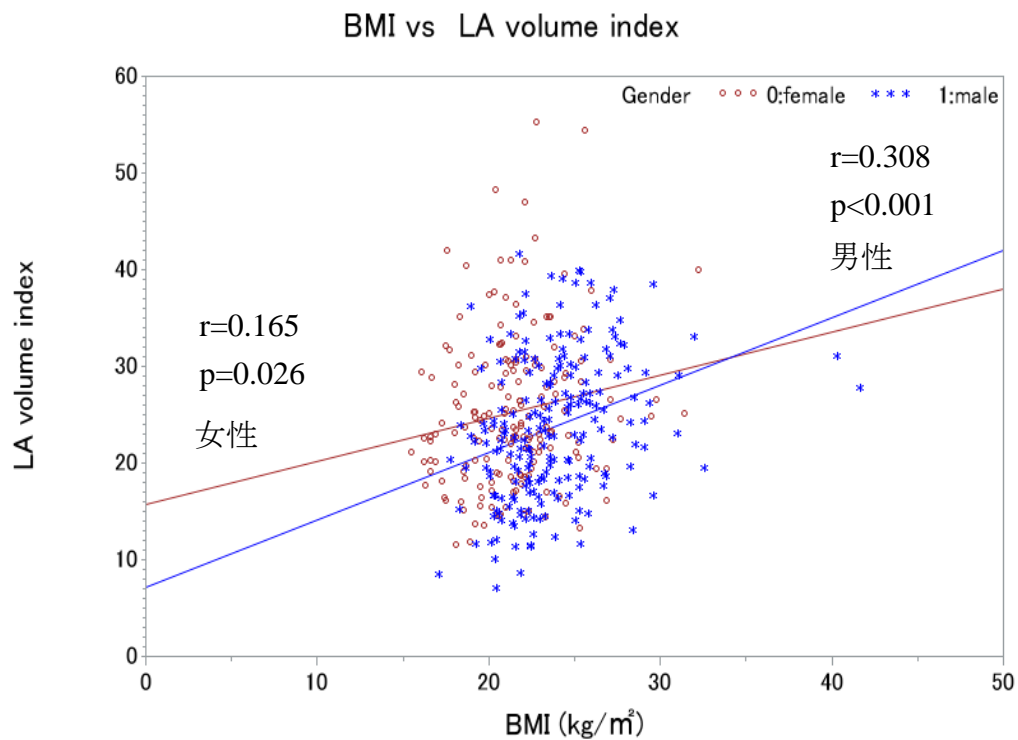
図 8 E/e' と BMI の線形回帰分析



BMI, body mass index; E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度; e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度

青; 男性, 赤; 女性。男性、女性ともに BMI が上昇すると E/e' が高くなる傾向を認めましたが、両者の相関は有意ではなかった。また、女性では、 $E/e' = 7.0355 + 0.0887 \cdot \text{BMI}$ 、男性では、 $E/e' = 7.1689 + 0.0533 \cdot \text{BMI}$  という直線式となり、傾きに有意差は認めなかった。

図9 左房容積係数と BMI の線形回帰分析



BMI, body mass index; LA volume index, 左房容積係数。

青; 男性, 赤; 女性。男性、女性ともに BMI と左房容積係数に有意な相関を認めた。また、女性では、左房容積係数=15.8024+0.4452\*BMI、男性では、左房容積係数=7.2266+0.6941\*BMI という直線式となり、傾きに有意差は認めなかった。

表 12 BMI と左室拡張能指標の回帰直線の傾きのまとめ

	n	BMI (男性)		BMI (女性)		交互作用	
		推定値	p	推定値	p	推定値	p
E/A	453	-0.0106	0.2444	-0.0480	<0.0001	0.0374	0.0063
e'	376	0.0154	0.7525	-0.1579	0.0063	0.1734	0.0222
E/e'	376	0.0533	0.295	0.0887	0.1385	-0.0353	0.6524
左房容積係数	390	0.6941	<.0001	0.4452	0.0186	0.2489	0.3098

BMI, body mass index; E, 左室流入血流速度波形の拡張早期波速度; A, 左室流入血流速度波形の心房収縮期波速度; e', 僧帽弁輪拡張早期運動速度



## 考察

女性において急速な左室拡張障害の進行を認める年代が閉経年齢と一致し[14]、さらにエストロゲンなどの女性ホルモンには左室拡張能保護作用があるという動物実験の報告もあるため[29]、高齢女性に拡張性心不全が多い理由の一つに、閉経によるエストロゲンの心筋保護作用の消失が関連していると考えられてきた。しかしながら、これまで閉経と左室拡張能の関係を検討した臨床データはなく、その関連は不明であった。そこで、今回、早期閉経群の方が後期閉経群より左室拡張障害が進行するという仮説を立て検証した。しかし、研究1では閉経時期による左室拡張能の差は認めない結果であった。

左室拡張障害の進行は拡張性心不全のリスクであり、男性に比べて女性では、50歳以降に左室拡張障害が比較的急速に進行することは、拡張性心不全が高齢女性で多いことと関連していると考えられているが、そのメカニズムはよくわかっていない。エストロゲンの心保護作用のメカニズムについて調べた報告はいくつかあり[29][30][31][32]、エストロゲンは遺伝子発現[30]や自律神経[31]、レニン・アンギオテンシン系や酸化ストレス軽減を介して血管機能を制御していることが示されている[29][32]。しかし、一方で、閉経後の女性に対するエストロゲン補充療法は心血管イベントを防げないばかりかむしろリスクを上げるという報告もある[33][34]。高齢女性での急激な左室拡張障害の増加はエストロゲンの心保護作用を失っただけで説

明できるものではなく、閉経後の体重増加や体脂肪分布の変化など、様々な要素が複合的に関与している可能性が考えられる[35][36]。最近、女性の閉経時期が早いと心不全のリスクが高まるというスウェーデンの大規模な観察研究の結果が発表された[37]。しかし、早期閉経群の心不全危険因子は喫煙であるとされ、その心不全は拡張性心不全よりも虚血性心不全の関与が示唆される結果であった。エストロゲンの血管保護作用については、その心筋保護作用に比べてデータの蓄積も多く確立されたものであり、その結果はこれまでの先行研究の結果に一致するものだと言える。また、その研究では拡張能指標については検討されておらず、今回の研究は閉経時期と拡張能の関連について検討した唯一の研究であると言える。一方、男性は40-50代に肥満のピークを迎えるのに対し、女性は50代以降に肥満の割合が直線的に増加する傾向があることが、我が国の疫学調査で明らかになっている[22]。肥満は左室拡張障害のリスク因子であり、こうした高齢女性に多い肥満が拡張性心不全の発症に寄与している可能性が考えられる。

そのため、研究1の結果を踏まえて、高齢女性に多いとされる肥満が拡張能に与える影響において男女差が存在して高齢女性における左室拡張障害の進行に寄与している可能性について研究2で検討した。肥満指数BMIの増加は、男性では左房容積係数にのみ関連していたが、女性ではさらにE/A、e'という拡張能指標の低下とも有意に関連していた。さらに、BMIとE/A、e'の関係については、男女間の交互作用効果を認め、女性の方が男性よりも左室拡張障害に対する肥満の影響を受けやすい

可能性が示唆される結果となった。

内臓脂肪が多い場合はマクロファージが脂肪組織に浸潤し、炎症促進サイトカインを分泌することで全身の炎症を誘発すると考えられている[17]。また、肥満者ではミトコンドリア機能低下により酸化ストレスが増大するという報告もある[38]。そして、酸化ストレスから活性酸素が増加するとサイトカインを介して線維芽細胞が活性化し、心筋線維化から心筋硬化、拡張障害が進行する[17][39]。また、活性酸素増加は心筋細胞での一酸化窒素の低下から心筋肥大を誘発することでも拡張障害進行に影響する[17][39]。これらは加齢性変化と同様であり[39]、肥満は左室拡張障害に関して加齢と同様の影響を与えていることが考えられる。そして、肥満の影響は女性の方が受けやすい可能性があり、拡張性心不全の予防のため、女性はとくに肥満に注意する必要があると考えられる。

研究 1 では、閉経年齢は被験者の自己申告によるものであり、やや正確性に欠けることが研究の限界と考えられる。また、サンプルサイズが小さく、平均年齢 63 歳と比較的若い集団での検討である。今後、高齢女性の被験者を追加して検討することで、閉経時期が左室拡張障害に影響することが示される可能性も考えられる。

研究 2 でも、平均年齢が 56 歳とやや若い集団での検討である。女性が肥満傾向となる以前の被験者が多い集団であり、特に  $BMI < 20 \text{kg/m}^2$  は男性 18 人に対し、女性 64 人と女性の方が多く、また、 $BMI < 20 \text{kg/m}^2$  の平均年齢は男性 59 歳に対し、女性 54 歳と女性の方が若かった。E/A、e' は 50 代以下の集団で男女差が見られやすく、と

もに女性の方が高い傾向があることから[14]、図 6、7 で非肥満群での女性の E/A、e' が高く、男女で BMI と拡張能指標の回帰直線式の傾きに差が見られた可能性も考えられる。また、男女間の正常値の違いを反映して Hb などの血液検査データで男女間に有意差を認めている。貧血も拡張性心不全のリスクとなることより[2][40]、それらを補正すると異なった結果となる可能性も考えられる。

研究 1、研究 2 ともに東京大学医学部附属病院検診部を受診した健常人を被験者とした。そのため、検診部で計測していない側壁側の e' については検討できず、左室拡張能 grade 分類[23]を行っての検討はできていない。また、生理的な加齢性変化では E/A が偽正常化パターンとなるまで左室拡張障害が進行することは稀であること[14]、Valsalva 負荷による E/A の変化率や肺静脈血流波形が計測されておらず、E/A が正常パターンか偽正常化パターンかを判別することが困難であったことから、E/A の偽正常化パターンまでは考慮しなかったが、検討集団の中に偽正常化パターンまで左室拡張障害が進行していた者も含まれている可能性はある。

研究 1、研究 2 とも、腎機能障害に関しては、透析患者を除外しており、さらに eGFR<30ml/分/1.73m<sup>2</sup> の高度腎機能低下例はいない集団での検討であった。また、eGFR について 2 群間で有意差を認めなかった。しかし、どの程度の腎機能低下で左室拡張障害が悪化するかという報告はなく、今回の研究で含まれている eGFR 30-60ml/分/1.73m<sup>2</sup> の軽度から中等度腎機能低下例でも左室拡張障害に影響を与えていた可能性は考えられる。

今回は左室拡張障害に影響を与えると思われる疾患群を極力除外して健常人で検討を行ったが、高血圧や糖尿病などの疾患を含めて検討すると、より臨床に即した研究となると考えられる。また、今回は前述の通り、左室拡張能の **grade** 分類ができておらず、単純に左室拡張能指標についての検討としているが、左室拡張能の **grade** 分類についての検討では異なった結果となる可能性も考えられる。そのため、今後、高血圧や糖尿病なども含めた集団で、左室拡張能 **grade** 分類も行う前向き疫学研究を行うことが望まれる。

## 結論

拡張性心不全予防を目指した経胸壁心エコーを用いた疫学研究として、2つの研究を行った。

研究1では、閉経時期によりその後左室拡張障害に違いが出るかについて、閉経後の健常女性を対象に心エコーを用いて拡張能を検討した。早期閉経群と後期閉経群の2群において左室拡張能に違いは見られず、早期閉経は拡張障害進行の危険因子とは言えない結果であった。

研究2では、左室拡張障害に肥満が与える影響において、男女差があるかどうか健常人で検討した。左室拡張能指標である  $E/A$ 、 $e'$ ではBMI増加に対する変化に有意に男女間での交互作用効果を認め、女性の方がBMI増加に伴い  $E/A$ 、 $e'$ は有意に大きく低下していた。これより、女性の方が左室拡張障害進行において肥満の影響を受けやすい可能性があり、特に高齢女性では体重管理を指導することが拡張性心不全の予防法になりうると考えられる。

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、多岐にわたりご指導頂きました、検査部講師 大門雅夫先生、循環器内科学教授 小室一成先生をはじめとする、東京大学大学院医学系研究科循環器内科学および関係の先生方に心より感謝申し上げます。

## 引用文献

- 1 Jeong EM, Dudley SC Jr. Diastolic dysfunction. *Circulation Journal*. 79(3): 470-477 (2015).
- 2 Nanayakkara S, Kaye DM. Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review. *Clinical Therapeutics*. 37(10):2186-2198 (2015).
- 3 Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 26(7): 1565-1574 (1995).
- 4 Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 53(11): 905-918 (2009).
- 5 Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, Paulus WJ. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 134(1):73-90 (2016).
- 6 Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*. 355(3): 251-259 (2006).
- 7 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni



AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*.14(8):803-869 (2012).

- 8 Francisco C, Neves JS, Falcão-Pires I, Leite-Moreira A. Can Adiponectin Help us to Target Diastolic Dysfunction? *Cardiovascular Drugs and Therapy*. (2016). [Epub ahead of print]

9 Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC).

The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*. 33(14): 1750-1757 (2012).

10 Rigolli M, Whalley GA. Heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 10(4): 369-376 (2013).

11 Lee SL, Daimon M, Di Tullio MR, Homma S, Nakao T, Kawata T, Kimura K, Shinozaki T, Hirokawa M, Kato TS, Mizuno Y, Watanabe M, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I. Relationship of Left Ventricular Diastolic Function to Obesity and Overweight in a Japanese Population With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation Journal*. 80(9): 1951-1956 (2016).

12 Keller KM, Howlett SE. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart. *Canadian Journal of Cardiology*. 32(9): 1065-1073 (2016).

13 Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 112(15): 2254-2262 (2005).

14 Daimon M, Watanabe H, Abe Y, Hirata K, Hozumi T, Ishii K, Ito H, Iwakura K, Izumi C, Matsuzaki M, Minagoe S, Abe H, Murata K, Nakatani S, Negishi K, Yoshida

- K, Tanabe K, Tanaka N, Tokai K, Yoshikawa J; Japanese Normal Values for Echocardiographic Measurements Project (JAMP) Study Investigators. Gender differences in age-related changes in left and right ventricular geometries and functions. Echocardiography of a healthy subject group. *Circulation Journal*. 75(12): 2840-2846 (2011).
- 15 Mori T, Kai H, Kajimoto H, Koga M, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Anegawa T, Kai M, Imaizumi T. Enhanced cardiac inflammation and fibrosis in ovariectomized hypertensive rats: a possible mechanism of diastolic dysfunction in postmenopausal women. *Hypertension Research*. 34(4): 496-502 (2011).
- 16 Groban L, Yamaleyeva LM, Westwood BM, Houle TT, Lin M, Kitzman DW, Chappell MC. Progressive diastolic dysfunction in the female mRen(2). Lewis rat: influence of salt and ovarian hormones. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 63(1): 3-11 (2008).
- 17 Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 62(4): 263-271 (2013).

- 18 Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Current Obesity Reports*. (2016). [Epub ahead of print]
- 19 Matloch Z, Kotulák T, Haluzík M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiological Research*. 65(1): 23-32 (2016).
- 20 Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 57(12): 1368-1374 (2011).
- 21 Manrique C, DeMarco VG, Aroor AR, Mugerfeld I, Garro M, Habibi J, Hayden MR, Sowers JR. Obesity and insulin resistance induce early development of diastolic dysfunction in young female mice fed a Western diet. *Endocrinology*. 154(10): 3632-3642 (2013).
- 22 厚生労働省 平成 26 年国民健康・栄養調査  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h26-houkoku.html>
- 23 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic

- Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 29(4): 277-314 (2016).
- 24 Yamada H, Klein AL. Diastology 2010: clinical approach to diastolic heart failure. *Journal of Echocardiography*. 8(3):65-79 (2010).
- 25 Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 10(2):165-193 (2009).
- 26 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American Journal of Cardiology*. 57(6): 450-458 (1986).
- 27 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of

- Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *European Journal of Echocardiography*. 7(2): 79-108 (2006).
- 28 Preacher KJ, Curran PJ, Bauer DJ. Computational Tools for Probing Interactions in Multiple Linear Regression, Multilevel Modeling, and Latent Curve Analysis. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. 31: 437-448 (2006).
- 29 Zhao Z, Wang H, Jessup JA, Lindsey SH, Chappell MC, Groban L. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 306(5): H628-40 (2014).
- 30 Murphy E, Steenbergen C. Estrogen regulation of protein expression and signaling pathways in the heart. *Biology of Sex Differences*. 5(1): 6 (2014).
- 31 Souza HC, Tezini GC. Autonomic Cardiovascular Damage during Post-menopause: the Role of Physical Training. *Aging and Disease*. 4(6): 320-328 (2013).
- 32 Maric-Bilkan C, Gilbert EL, Ryan MJ. Impact of ovarian function on cardiovascular health in women: focus on hypertension. *International Journal of Women's Health*. 6: 131-139 (2014).
- 33 Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N;HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and

- Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *The Journal of the American Medical Association*. 288(1): 49-57 (2002).
- 34 Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 349(6): 523-534 (2003).
- 35 Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, Yosef M, Symons J. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 92(3):895-901 (2007).
- 36 Dote K, Miyasaka Y, Tsujimoto S, Motohiro M, Maeba H, Suwa Y, Iwasaka T. Obesity as an independent risk for left ventricular diastolic dysfunction in 692 Japanese patients. *Obesity Research and Clinical Practice*. 6(3): e175-262 (2012).
- 37 Rahman I, Åkesson A, Wolk A. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure. *Menopause*. 22(1):12-16 (2015).
- 38 Niemann B, Chen Y, Teschner M, Li L, Silber RE, Rohrbach S. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria. *Journal of the American College of Cardiology*. 57(5): 577-585 (2011).

- 39 Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, Lee RT. Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium. *Circulation Research*. 115(1): 97-107 (2014).
- 40 Nair D, Shlipak MG, Angeja B, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA. Association of anemia with diastolic dysfunction among patients with coronary artery disease in the Heart and Soul Study. *The American Journal of Cardiology*. 95(3): 332-336 (2005).