

論文の内容の要旨

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

氏名 廣川愛美

現在、世界的に 2300 万人以上慢性心不全患者がいるが、その約半数は拡張性心不全である。拡張性心不全とは、左室収縮能は保たれている心不全のことであり、左室拡張能低下が心不全の原因となっている心不全である。収縮性心不全ではいくつかの薬物療法が確立されている一方、拡張性心不全では有効な治療法は確立されておらず、拡張性心不全の臨床において重要なのは、その発症を予防し、罹患率を下げることである。そして、そのためには拡張性心不全をきたす病態を明らかにすることが必要である。

拡張性心不全は高齢女性や肥満例に多いが、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。そして、男性と比較すると、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がある。動物実験では女性ホルモンが心筋に対して保護的に働いている可能性が示唆されており、閉経による女性ホルモン喪失が高齢女性の左室拡張障害進行に関与している可能性が考えられる。そこで、閉経が左室拡張障害を進行させる危険因子ではないかという仮説を立て、東京大学医学部附属病院検診部を受診した健常女性 115 名を閉経時期で早期閉経群(閉経年齢>50 歳)と後期閉経群(閉経年齢≤50 歳)の 2 群に分け経胸壁心エコーでの左室拡張能指標の比較を行った(研究 1)。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。経胸壁心エコーの左室拡張能指標としては、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)速度の比(E/A)、組織ドプラ法で得られる僧帽弁輪拡張早期運動速度(e')や、E 波速度と e'の比(E/e')、体表面積補正をした左房容積(左房容積係数)などが挙げられ、それらを組み合わせて重症度分類が行われるが、検診部では左室拡張障害の重症度分類を行うには指標が足りず、今回はこの 4 指標について比較を行った。その結果、左室拡張能指標について 2 群間に有意差を認めなかった(E/A; $p=0.561$, e'; $p=0.052$, E/e'; $p=0.081$, 左房容積係数; $p=0.828$)。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、拡張性心不全を発症しやすい高齢女性のみ限定して早期閉経群と後期閉経群の比較を行ったが、70 歳以上の高齢女性でも左室拡張能指標に 2 群間で有意差を認めなかった(E/A; $p=0.961$, e'; $p=0.153$, E/e'; $p=0.170$, 左房容積係数; $p=0.834$)。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。さらに、多重線形回帰分析においても、閉経時期は左室拡張能指標の独立規定因子ではなく、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。

左室拡張能に影響を与える因子の一つとして肥満が挙げられるが、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。また、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、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、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仮説を立てて東京大学医学部附属病院検診部を受診した健常人456名を男女に分け、体重増加に対する左室拡張能指標変化の男女差を検討した。肥満度の指標であるBody mass index (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。左室拡張能指標とBMIは、女性ではE/A、e'で有意な負の相関を認め(E/A; $r=-0.268$, $p<0.001$, e'; $r=-0.192$, $p=0.010$)、左房容積係数では有意な正の相関を認めた ($r=0.165$, $p=0.026$)。一方、男性では左房容積係数のみ有意な正の相関を認めた($r=0.308$, $p<0.001$)。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(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た。左室拡張能が低下するとE/A、e'は低下するため、女性の方が男性よりもBMI増加に伴い左室拡張能が低下しやすい結果といえる。

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時期と一致し、さらにエストロゲンなどの女性ホルモンには心筋保護作用があるという動物実験の報告もあるため、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、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。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、エストロゲンは遺伝子発現や自律神経、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。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。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。

研究1の結果を踏まえて、高齢女性で増加する肥満が左室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。その結果、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、女性では左房容積係数に加えE/A、e'という左室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た。これらの結果より、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将来的な拡張性心不全発症の予防法の一つになりうると考えられる。

今回の研究で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、今回は左室拡張障害の重症度分類を行うには指標が足りず、左室拡張能指標についての検討としているが、左室拡張能の重症度分類が行えれば今回と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、左室拡張障害の重症度分類も行う前向き疫学研究を行うことが望まれる。