

学位論文

Doctoral Thesis

うっ血性心不全患者における心臓再同期療法と薬物治療群における
内皮機能改善効果についての比較
(Comparison of the improvement effect on the endothelial function
between congestive heart failure patients treated with medical therapy
and cardiac resynchronization therapy)

榎本 耕治

Koji Enomoto

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻循環器病態学

指導教員

小川 久雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器病態学

2011年3月

目次

| | |
|-----------------|-------|
| 1. 要旨及び summary | 3-5 |
| 2. 参考論文 | 6-7 |
| 3. 謝辞 | 8 |
| 4. 略語一覧 | 9 |
| 5. 研究の背景と目的 | 10-16 |
| 6. 研究方法 | 17-20 |
| 7. 研究結果 | 21-24 |
| 8. 考察 | 25 |
| 9. 結語 | 26 |
| 10. 参考文献 | 27-30 |

1. 要旨

【背景】心臓再同期療法 (Cardiac resynchronization therapy: CRT) はうっ血性心不全患者 (congestive heart failure: CHF) の重篤な心機能低下を改善する有用な戦略である。CRT で治療された CHF 患者の内皮機能改善は死亡率低下をもたらす。しかし、CRT と内皮機能改善の正確なメカニズムはこれまで十分議論されていない。

【方法】拡張型心筋症を合併した、重篤な CHF 患者 [New York Heart Association: NYHA クラス 3.3 ± 0.5 、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) $24.4 \pm 5.9\%$] 22 人を対象とした。薬物治療単独群 ($n=10$) と CRT 群 ($n=12$) に分け、研究登録時とその 12 週間後に駆血後血管拡張反応 (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry: RH-PAT) 検査で内皮機能を評価した。さらに心拍出量 (cardiac output: CO) をはじめとする心機能に関連した項目を解析した。

【結果】NYHA クラス、LVEF、左室拡張末期径 (end-diastolic left ventricular dimension: LVDd)、血漿中の脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) は両群とも同等に有意に改善した。CRT 群では、RH-PAT 値 (薬物治療群; $1.5 \pm 0.2 \Rightarrow 1.5 \pm 0.3$, $p=0.824$, CRT 群; $1.4 \pm 0.2 \Rightarrow 1.7 \pm 0.4$, $p=0.003$) と CO (薬物治療群; $3.3 \pm 1.1 \Rightarrow 3.5 \pm 1.0$, $p=0.600$, CRT 群; $2.7 \pm 0.6 \Rightarrow 4.3 \pm 1.5$, $p=0.001$) が有意な増加を示したが、薬物治療群では変化を認めなかった。それぞれの RH-PAT 値と CO の変化量には有意な正の相関関係を認めた ($r=0.600$, $p=0.003$)。

【考察】本研究における拡張型心筋症を合併した CHF 患者は両群とも、NYHA クラス、LVEF、LVDd、BNP に同等の改善を示した。しかし内皮機能に関しては、CRT

群で通常薬物治療群に比べ、有意に改善された。本研究の結果から、CRTによるCOの増加が内皮機能の改善に直接的な影響をもたらしたと考える。

【結論】 CRTは、COの増加をもたらし、結果、CHF患者の内皮機能を著しく改善した。

Summary

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a beneficial strategy to improve severe cardiac dysfunction in patients with congestive heart failure (CHF). The improvement of endothelial function in CHF patients treated with CRT reflects on the mortality risk reduction. However the precise mechanism between CRT and vascular endothelial function has not been well discussed.

Methods: Twenty-two severe consecutive CHF patients associated with dilated cardiomyopathy (New York Heart Association [NYHA] class 3.3 ± 0.5 , left ventricular ejection fraction [LVEF] $24.4 \pm 5.9\%$) were included in this study. We evaluated endothelial function, measured by reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT), between optimal medical therapy alone group (medical therapy group: $n=10$) and CRT group ($n=12$) at the study enrolment and 12 weeks later. Furthermore we analyzed the association between the RH-PAT and cardiac function.

Results: Both therapies significantly and equally improved NYHA class, LVEF, end-diastolic left ventricular dimension (LVd) and plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP). CRT significantly increased RH-PAT index (medical therapy group: 1.5 ± 0.2 to 1.5 ± 0.3 , $p=0.824$, CRT group: 1.4 ± 0.2 to 1.7 ± 0.4 , $p=0.003$) and cardiac output (CO) (medical therapy group: 3.3 ± 1.1 to 3.5 ± 1.0 , $p=0.600$, CRT group: 2.7 ± 0.6 to 4.3 ± 1.5 , $p=0.001$) but not medical therapy group. There was significant positive correlation between the change in RH-PAT index and cardiac output ($r=0.600$, $p=0.003$).

Conclusions: CRT significantly improved endothelial function through the improvement of cardiac output in CHF patients, compared to optimal medical therapy.

2. 参考論文

関連論文

Enomoto K, Yamabe H, Toyama K, Matsuzawa Y, Yamamuro M, Uemura T, Morihisa K, Iwashita S, Kaikita K, Sugiyama S, Ogawa H. Improvement Effect on Endothelial Function in Patients with Congestive Heart Failure Treated with Cardiac Resynchronization Therapy. (*J cardiol.* in press.)

その他の論文

1. Yamabe H, Miyazaki T, Takashio S, Morihisa K, Koyama J, Uemura T, Enomoto K, Ogawa H. Radiofrequency energy induced ventricular fibrillation in a case of idiopathic premature ventricular contraction originating from the left ventricular papillary muscle. *Intern Med.* 2010;49:1863–1866.
2. Yamabe H, Tanaka Y, Morihisa K, Uemura T, Enomoto K, Kawano H, Ogawa H. Analysis of the anatomical tachycardia circuit in verapamil-sensitive atrial tachycardia originating from the vicinity of the atrioventricular node. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:54–62.
3. Yamabe H, Morihisa K, Tanaka Y, Uemura T, Enomoto K, Kawano H, Ogawa H. Mechanisms of the maintenance of atrial fibrillation: role of the complex fractionated atrial electrogram assessed by noncontact mapping. *Heart Rhythm.* 2009;6:1120–1128.
4. Morihisa K, Yamabe H, Uemura T, Tanaka Y, Enomoto K, Kawano H, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sumida H, Sugiyama S, Ogawa H. Analysis of atrioventricular nodal reentrant tachycardia with variable ventriculoatrial block: characteristics of the upper common pathway. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:484–493.

5. Uemura T, Kaikita K, Yamabe H, Soejima K, Matsukawa M, Fuchigami S, Tanaka Y, Morihisa K, Enomoto K, Sumida H, Sugiyama S, Ogawa H. Changes in plasma von Willebrand factor and ADAMTS13 levels associated with left atrial remodeling in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2009;124:28-32.

3. 謝辞

本研究を行うにあたり、全面的に御指導・御支援下さいました熊本大学大学院生命科学研究部循環器病態学 小川久雄教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究の御指導をいただきました熊本大学医学部附属病院不整脈先端医療講座 山部浩茂教授をはじめ多くの先生方にも深く感謝いたします。

4. 略語一覽

BNP: brain natriuretic peptide

CHF: congestive heart failure

CO: cardiac output

CRT: cardiac resynchronization therapy

FMD: flow mediated vasodilation

LVd: end-diastolic left ventricular dimension

LVEF: left ventricular ejection fraction

NO: nitric oxide

NYHA: New York Heart Association

PAT: peripheral arterial tonometry

RH-PAT: reactive hyperemia peripheral arterial tonometry

5. 研究の背景と目的

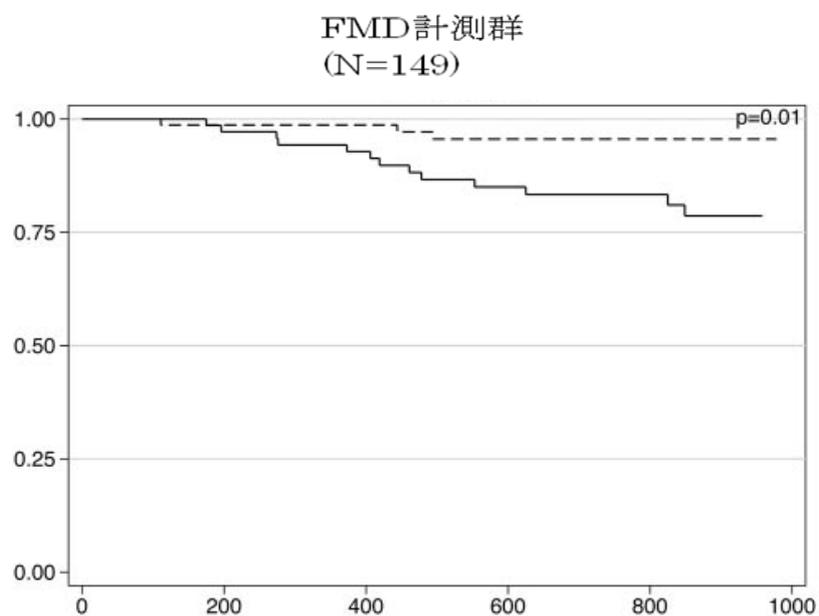
5-1. 血管内皮機能

血管内皮は、解剖学的には最も血管内層に位置しており、一層の細胞層（血管内皮細胞）により成り立っている。血管内皮細胞はエンドセリンや一酸化窒素（nitric oxide: NO）など数多くの血管作動性物質を放出しており、血管壁の弛緩・収縮をはじめ、血管壁への炎症細胞の接着、血管透過性、凝固・線溶系の調節などを行っている(1)。正常な血管内皮は、血管の拡張と収縮、血管平滑筋の増殖と抗増殖、凝固と抗凝固作用、炎症と抗炎症作用、酸化と抗酸化作用を有しており、血管内皮が障害されるとこれらのバランスがくずれ、血管トーンや血管構造への破綻とつながる。

5-2. 心不全に伴って生じる内皮機能障害

うっ血性心不全患者（congestive heart failure: CHF）の死亡率増加に内皮機能障害が関連していることがこれまで報告されている。内皮機能の評価を血流依存性血管拡張反応（flow mediated vasodilation: FMD）と呼気中のNO濃度により評価し、それぞれの値を中央値により群分けし予後評価を行った結果（図1、図2）、慢性心不全患者の内皮機能障害は、死亡率増加と関連があることが示された(2)。また、慢性心不全患者に対してFMDによる内皮機能の評価を行い、イベント発生との関係を比較した結果（図3、図4）、慢性心不全の内皮機能障害は、心不全死の独立した予測因子であり、死亡率増加と関連があることが報告された(3)。上述のように血管内皮機能は組織内灌流の調整、動脈コンプライアンスの調整に重要な役割を果たしている。心不全に陥ると心機能を保持するために代償的な変化が生じる。ひとつは神経体液性因子のなかでもRAA(renin-angiotensin-aldosterone)系、エンドセリン、サイトカインなどのような心臓刺激因子が活性化される。また心拍出量(cardiac output: CO)を維持するために代償的に左室心筋が肥大する。さらにサイトカインが増加することでスーパーオキシドなどの活性酸素種、酸化ストレス（→NOを不活化させる）の増

加がおこり、内皮機能障害が生じる。その結果末梢血管抵抗が増大し、血小板の活性化、組織灌流の低下が生じる。慢性心不全では末梢血管での血流低下のため、ずり応力が減弱した結果、血管の内皮型一酸化窒素合成酵素の発現が低下しNO産生が減少し、内皮機能障害が生じる（図5）。

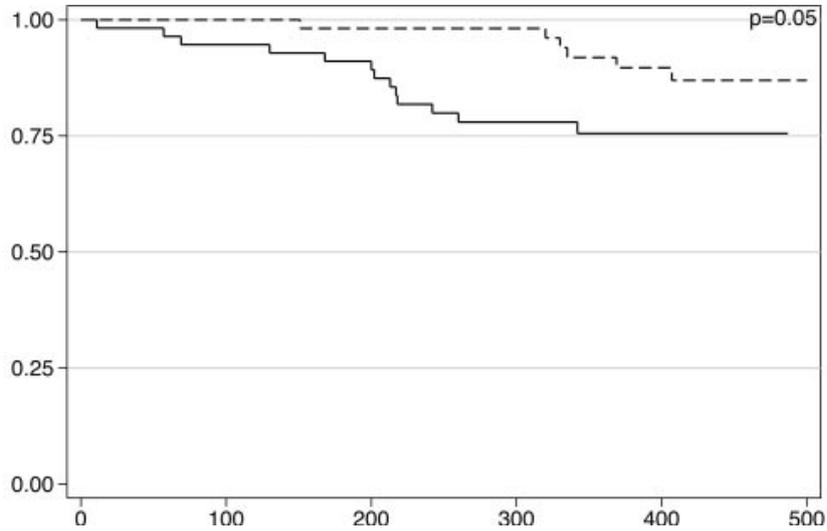


平均%FMD値にて群分けされた2群間のkaplan-Meier生存曲線
 平均値1.79%以上を点線、平均値1.79%以下を実線で示す。FMD値が平均値より高い群
 (イベント数4例)に対し、平均値より低い群(イベント数13例)がより多くのイベントを示し
 た。

図 1

Katz et al Circulation 2005;111:310-314

呼気中NO濃度測定群(N=110)

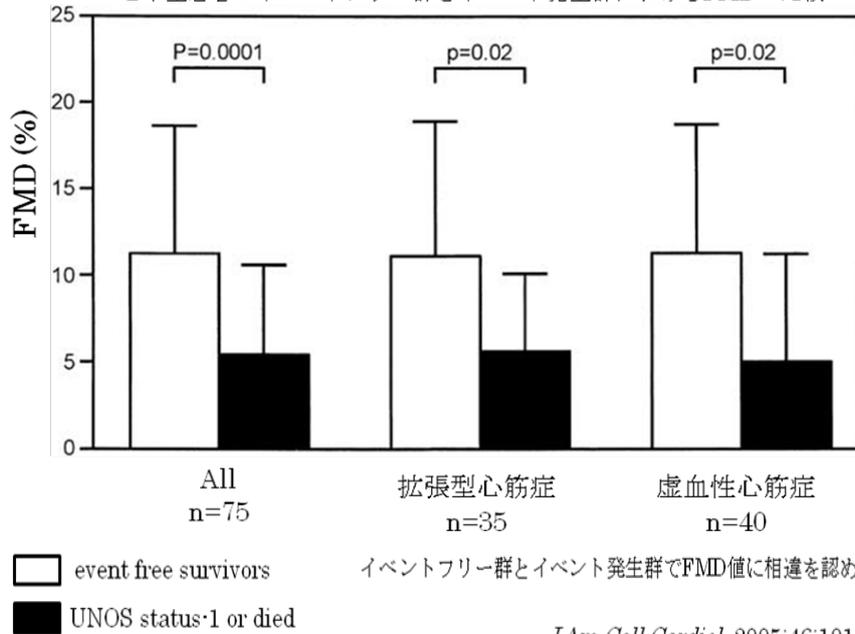


NO濃度中央値4.1ppb/minにて群分けされた2群間のkaplan-Meier生存曲線
中央値4.1ppb/min以上を点線、中央値4.1ppb/min以下を実線で示す。中央値より
高い群(イベント数6例)が中央値より低い群(イベント数13例)よりも多くのイベントを
示した。

図 2

Katz et al Circulation 2005;111:310-314

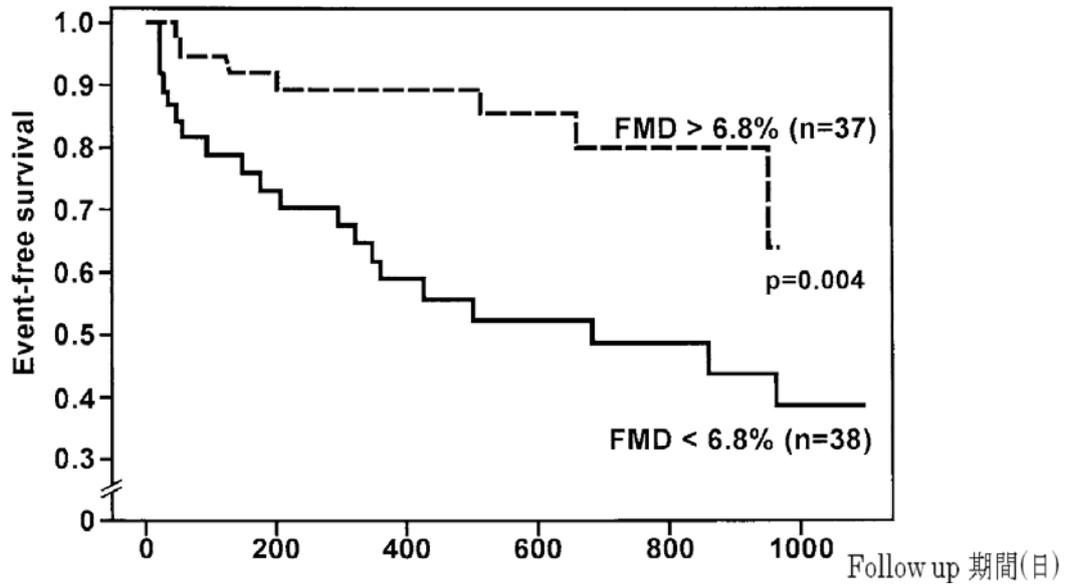
心不全患者のイベントフリー群とイベント発生群におけるFMDの比較



J Am Coll Cardiol. 2005;46:1011-1018.

図 3

FMD中央値で群分けした2群間のkaplan-Meier生存曲線 (n=75)



中央値6.8%以上を点線、中央値6.8%以下を実線で示す。中央値より低い群(イベント数20例、53%)が中央値より高い群(イベント数7例、19%)よりも多くのイベントを示した。

J Am Coll Cardiol. 2005;46:1011-1018.

図 4

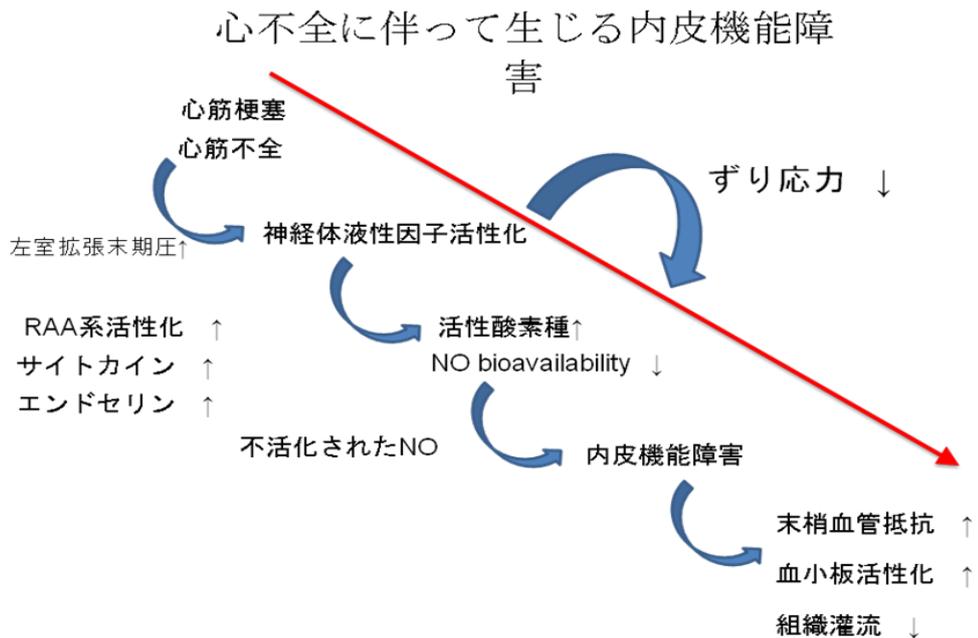


図 5

5-3. 内皮機能の評価

現在、末梢動脈の内皮機能は前腕の FMD により算定されている (4, 5)。しかし、FMD の結果は計測時の技術的な問題に大きく依存する。従って、FMD は団体間においては標準的ではない (6, 7)。最近の研究では駆血後血管拡張反応 (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry: RH-PAT) 検査は非侵襲的に内皮機能の評価するためのより有用な客観性のある臨床検査として報告されている (8, 9)。FMD と RH-PAT の特徴を図 6 に示す。FMD では駆血前後での血管径の変化率を評価を行うのに対し、RH-PAT では駆血前後での指先パルス振幅の変化率を評価する。ともに非侵襲的だが、FMD では測定者の熟練を要するため施設間でばらつきがあるのに対し、RH-PAT では専用の装置で自動計測するため施設間でのばらつきが無い。また FMD は個人で計測するために客観性に劣るが、RH-PAT においては機械で自動的に計測するので、FMD と異なり客観的に評価できる利点がある。

本研究では RH-PAT を用いて、血管内皮機能の評価を行った。

FMD と RH-PAT の特徴

| FMD | RH-PAT |
|-------------------------|----------------------------|
| 駆血前後での血管径の変化率を評価 | 駆血前後での指先パルス振幅の変化率を評価 |
| 非侵襲的 | 非侵襲的 |
| 測定者の熟練を要するため施設間でばらつきがある | 専用の装置で自動計測するため施設間でのばらつきが無い |
| 個人で計測するために客観性に劣る | FMD と異なり、客観的に評価できる |

図 6

5-4. 心臓再同期療法

心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy: CRT) とは心室の伝導障害を有する心不全に対して行うペースメーカー治療である。心室内の伝導障害に対し、心室を複数箇所から同時にペースングすることで、心室の壁運動のゆがみを改善し、収縮の同期性を高め、血行動態を改善することを目的とした治療法である。右心室と冠静脈洞を介した左心室側にそれぞれにリード線を挿入し、左右の心室を同時にペースングする (図7)。こうすることで、これまで収縮にずれを生じていた心臓の動きが再同期され、協調して動くようになり、心臓のポンプ機能が改善する。CRTはCHFの効果的な治療として近年開発された(10, 11, 12)。CRTはNew York Heart Association (NYHA) クラスⅢ、Ⅳで収縮不全を有し、QRS幅が120msec以上の左室同期不全患者に対して確立された治療法である(13)。CRTは臨床状態の改善 (NYHAクラス、生活の質、運動耐容能) だけでなく、リバースリモデリングを介した左室機能改善、入院、死亡率の低下が証明されている(14~19、図8)。さらに薬物療法を加えた場合、心不全入院を50%、死亡率を36%低下させる報告がある(20, 21)。また、CHF患者へのCRTは内皮機能を改善すると考えられているが(22)、CRTによる内皮機能改善の正確なメカニズムは明らかにされていない。

心臓再同期療法

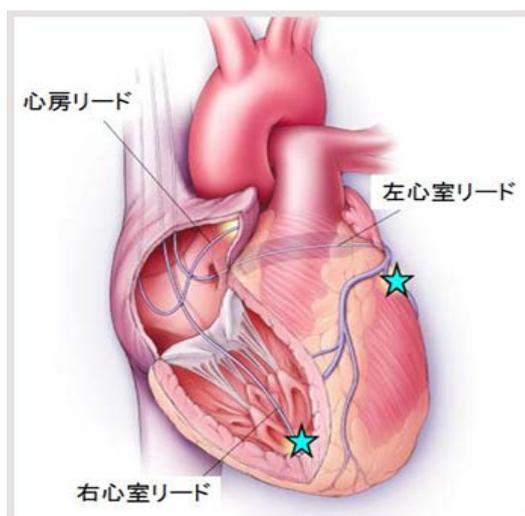


図 7

CRTに関する多施設共同研究の結果

| | CARE-HF (2005) | COMPANION (2004) | MIRACLE (2002) | MUSTIC (2001) |
|--------------------|--|---|---|---|
| 対象 | NYHAⅢ, Ⅳ≥6週間 EF≤35%, QRS≥120ms, | NYHAⅢ,Ⅳ 1年以内の心 不全入院 EF≤35%, QRS≥120ms, PR150ms | NYHAⅢ≥1カ月 EF≤35%, LVEDD≤55mm, QRS≥130ms, 6分間歩行≤450m | NYHAⅢ,Ⅳ EF≤35%, LVEDD≤ 60mm, QRS≥150ms, |
| 死亡としての 評価項目 | 主要評価項目 (複合項目；心 血管イベントに よる入院) | 主要評価項目 (複合項目；入 院) | 安全指標として | 副次的評価項目 |
| デザイン | randomization, parallel | randomization, parallel | randomization, parallel | randomization, Cross-over |
| 介入 | CRT vs. No CRT | CRT vs. No CRT | CRT on vs. off | CRT on vs. off |
| Follow up期間 (月) | 29.4 | 12 | 3.6 | 3 |
| 主な結果 | 全死亡の改善 心機能の改善 運動能の改善 QOLの改善 | CRTは相対死 亡危険率を19% 減少させた | 6分間歩行の改善 QOLの改善 NYHAクラスの改善 | 6分間歩行の改善 |

図 8

5-5. 本研究の目的

我々は薬剤単独治療群と CRT における内皮機能改善の違いを検証するために、拡張型心筋症を合併した CHF 患者における血管内皮機能を評価した。また、内皮機能に寄与する因子や臨床状態、心機能パラメータについても比較し、内皮機能との関連性について検討を行った。

6. 研究方法

6-1. 対象

拡張型心筋症を合併したCHFで入院した連続22人の低左心機能患者をこの研究の対象とした。薬物治療群は標準的な薬物療法で治療された10人とした。CRT群は標準的な薬物療法に加えてCRTを受けた12人とした。inclusion criteriaは入院時のNYHAクラス III度又はIV度、左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)40%未満を対象とした。各患者から書面による説明と同意を得た。

6-2. 駆血後血管拡張反応(RH-PAT)検査

早朝、空腹状態において末梢の動脈圧測定装置をそれぞれの人差し指にはめて、デジタルパルス振幅を計測した。peripheral arterial tonometry (PAT)の原理はこれまで説明されており(23)、図9に示すように血圧測定用のカフを上腕にはめ(Occluded Arm)、対側の上腕(Control Arm)にははめずにコントロールとした。パルス信号は連続して記録し安静時5分、カフ収縮時5分、カフ拡張後5分連続して測定した。カフ収縮圧は5分の安静状態後の収縮期血圧より60mmHg高い圧か、あるいは200mmHgとした。

駆血後血管拡張反応検査

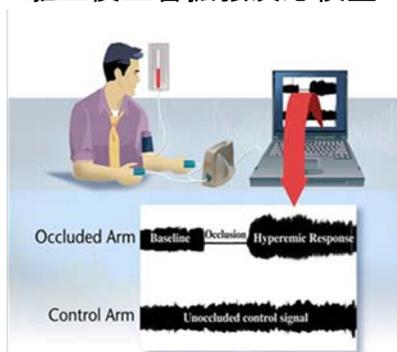


図 9

血管充血反応中の RH-PAT データはオペレーターから独立した方法で、自動的にオンラインで分析した。反応性充血は、PAT 比で表示した。PAT 比は PAT シグナルの平均振幅値の比として計算した。図 10 に両側のデジタルパルス振幅を示す。B と D は駆血に入る前(ベースライン部分 2.5 分間)の振幅、A と C は駆血開放後 1 分より開始した 2.5 分間の振幅である。PAT 比は Occluded Arm の振幅の変化率である A/B を Control Arm の振幅の変化率である C/D で割った値として求めた。

$$\text{PAT 比} = (A/B) / (C/D)$$

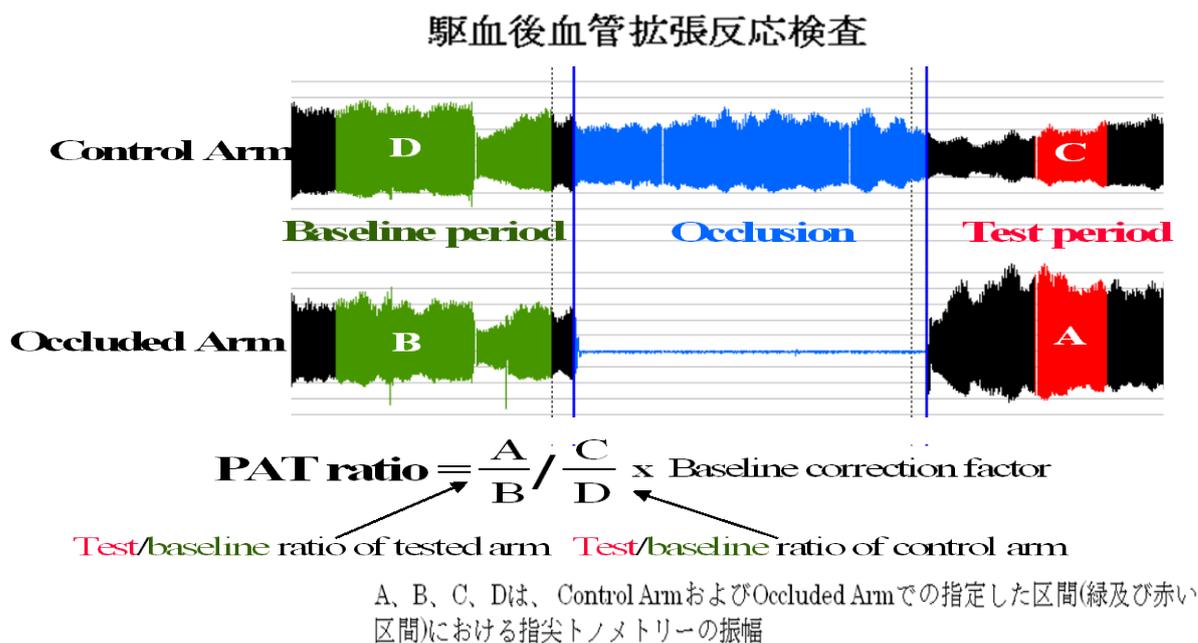


図 10

症例によりベースラインの振幅には差があり、ベースライン振幅のばらつきに依存しない数値を算出する必要がある。ベースライン振幅と PAT 比との関係は図 11 のような指数関数的関係となることから、これより補正值 $=0.226 \times \ln(\text{ベースライン}) - 0.2$ を決定し、次式により RH-PAT 値を求めた。

$$\text{RH-PAT 値} = \text{PAT 比} \times \text{補正值}$$

これにより、日内変動、性別などによる違いを排除し、再現性の高い指数が得られる。

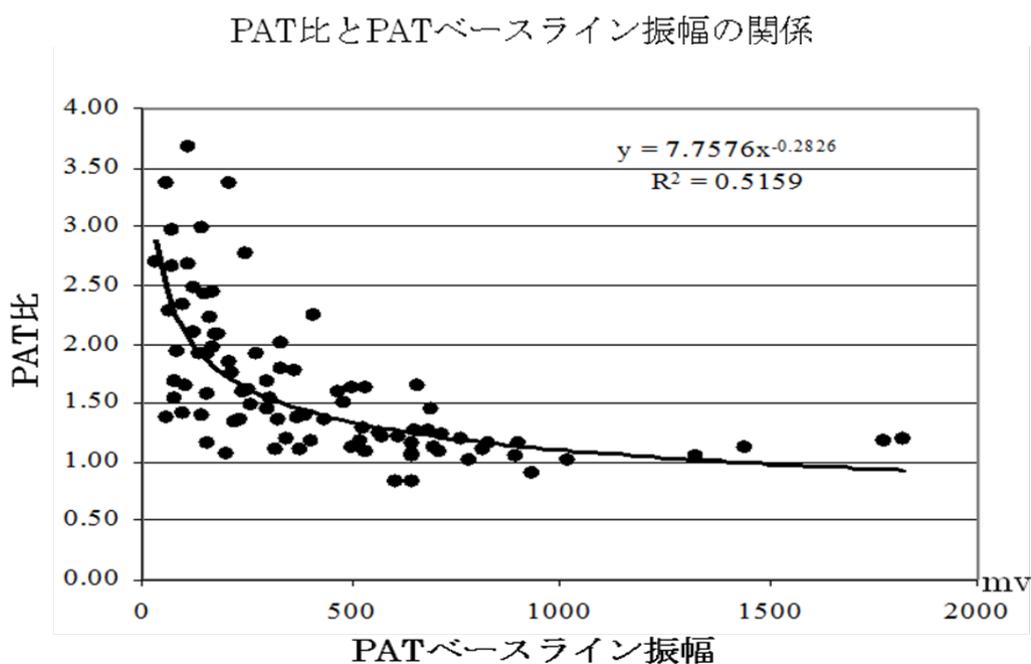


図 11

6-3. 薬物治療群と CRT 群での内皮機能改善効果の検討

研究登録時と 12 週間後に RH-PAT 値の計測を行い、薬物治療群と CRT 群で比較検討を行った。さらに血圧、NYHA クラス、BNP、心エコーパラメータの解析も行い、RH-PAT との関連について検討した。

6-4. 統計学的解析

危険比、95%信頼区間、統計的有意差 (P 値) のレベルを計測した。結果は平均値±標準偏差で表記した。P 値 0.05 未満を有意と判定した。統計分析は SPSS (version 11.0J) を使用した。2 群間のベースライン特徴を比較するために、対応のないデータへの t 検定、名義変数に対しての χ^2 検定 (1 セルあたりの $n < 5$ のときフィッシャーの正確確率検定) によりデータを解析した。12 週間の治療効果を判定するために、対応のある t 検定を行った。RH-PAT 値と各心パラメータ一の変化量との関連は、ピアソンの積率相関係数を用いて算定した。

7. 研究結果

7-1. 患者背景

22人の拡張型心筋症を合併したCHF患者(年齢 64 ± 10 歳、男性64%、LVEF $24.4 \pm 5.9\%$ 、NYHAクラス 3.3 ± 0.5)が本研究に加わった。性別、年齢、身長、BMI、内皮機能障害に関連する危険因子、使用薬剤に関しては両群間で差異はなかった(表1)。また両群間での研究登録時の血圧、NYHAクラス、血漿 brain natriuretic peptide (BNP) レベル、心エコーパラメーター、RH-PAT値に差異はなかった(表2)。

表1: 患者背景

| | 薬物治療群 (n=10) | CRT 群 (n=12) | P 値 |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| 年齢 | 64.8 ± 9.6 | 66.2 ± 11.0 | 0.595 |
| 男性/女性(n) | 7/3 | 6/6 | 0.590 |
| 身長(cm) | 160 ± 10 | 158 ± 10 | 0.669 |
| BMI (kg/m ²) | 23.4 ± 3.4 | 22.1 ± 2.9 | 0.350 |
| 危険因子 | | | |
| 高血圧(n) | 4 (40%) | 4 (33%) | 1.000 |
| 糖尿病(n) | 3 (30%) | 2 (17%) | 0.624 |
| 脂質異常症(n) | 4 (40%) | 5 (42%) | 0.691 |
| 慢性腎臓病(n) | 5 (50%) | 4 (33%) | 0.666 |
| 喫煙(n) | 5 (50%) | 5 (42%) | 0.696 |
| 薬物治療 | | | |
| ACE-I/ARB (n) | 9 (90%) | 12 (100%) | 0.455 |
| Bブロックアー(n) | 10 (100%) | 12 (100%) | 1.000 |
| Ca拮抗薬(n) | 1 (10%) | 3 (25%) | 0.594 |
| ジギタリス(n) | 1 (10%) | 0 (0%) | 0.455 |
| 利尿剤(n) | 9 (90%) | 11 (92%) | 1.000 |
| スタチン(n) | 5 (50%) | 8 (67%) | 0.378 |

ACE-I, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker;

BMI, body mass index.

表2: 心パラメータと内皮機能

| | 薬物治療群 (n=10) | | CRT 群 (n=12) | |
|--------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
| | 登録時 | 12 週後 | 登録時 | 12 週後 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 106±25 | 107±21 | 112±18 | 110±13 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 66±15 | 66±11 | 72±12 | 68±10 |
| NYHA クラス | 34±05 | 13±05† | 33±05 | 13±05† |
| BNP (pg/mL) | 943±551 | 445±467† | 570±494 | 310±247* |
| LVEF (%) | 25.7±6.9 | 35.1±12.1† | 23.2±5.0 | 37.5±14.0† |
| LVDd (mm) | 62.5±8.1 | 59.1±10.5* | 65.7±5.6 | 59.4±9.8* |
| CO (L/min) | 3.3±1.1 | 3.5±1.0 | 2.7±0.6 | 4.3±1.5† |
| RH-PAT | 15±0.2 | 15±0.3 | 14±0.2 | 17±0.4† |

*p < 0.05, †p < 0.01, (それぞれのベースラインと比較)

7-2. 心エコーパラメーター比較

心機能評価項目である NYHA クラス、血漿 BNP レベル、LVEF、左室拡張末期径 (end-diastolic left ventricular dimension: LVDd) は両群とも同等に改善を示した (表 2)。CRT 群は CO の著しい増加を示したのに対し、薬物治療群ではそうでなかった (表 2)。CO の変化量 (Δ CO) は CRT 群が薬物治療群に比較して有意に高かった ($+1.6 \pm 1.3$ vs. $+0.2 \pm 1.3$ L/min, $p=0.019$) (図 12)。

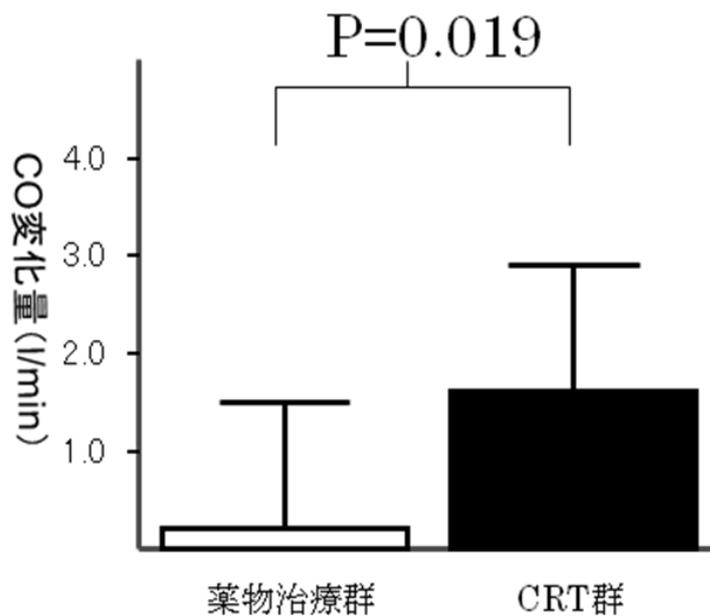


図 12

7-3. 内皮機能と心臓パラメーターとの相関関係

CRT群では著しくRH-PAT値が増加したのに対して薬物療法単独ではそうではなかった(表2)。RH-PAT値の変化量(Δ RH-PAT)は薬物治療群に比較してCRT群で有意に高かった($+0.4 \pm 0.3$, vs. 0.0 ± 0.3 , $p=0.007$) (図13)。 Δ RH-PATは Δ COと正の相関を示した($r=0.600$, $p=0.003$) (図14)が、NYHAクラス、BNPレベル、LVEF、LVdDの変化との相関は認めなかった。

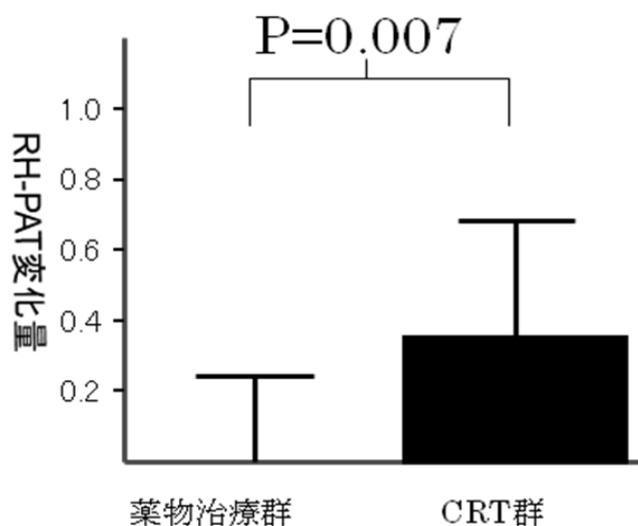


図 13

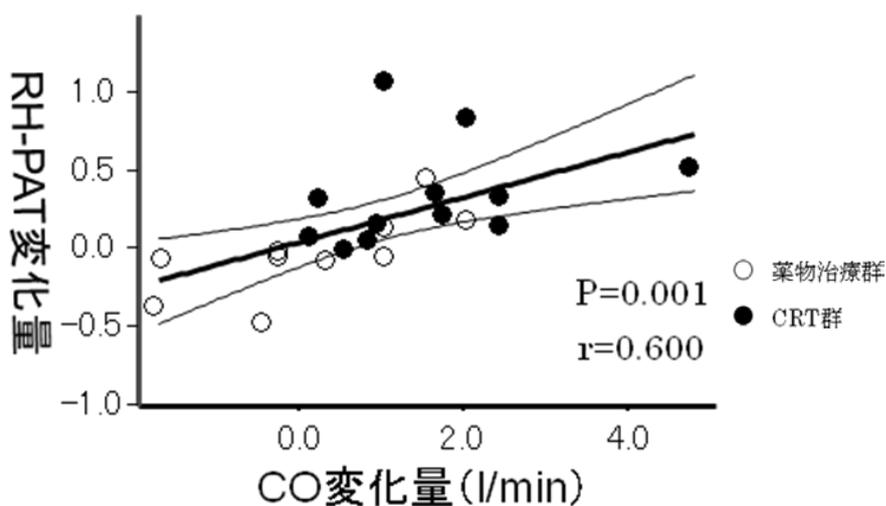


図 14

Δ RH-PATは Δ COと正の相関を示した

8. 考察

内皮機能改善は CRT 群のみでみられたが、血漿 BNP レベル、LVEF、LVDd、NYHA クラスは両群とも同等の改善が認められた。本研究では拡張型心筋症に合併した CHF 患者において、薬物療法単独と比較して CRT が CO の改善を介して内皮機能を改善することを初めて示した。以前の無作為試験 (MIRACLE) では薬物治療のみと比較して、CRT は心不全の臨床状態を著しく改善することが示されている (11)。また CRT は比較的無症状の低心機能患者の心不全イベントリスクを減少させている (12)。近年 Katz らは CHF の内皮機能障害が虚血性および非虚血性心不全の死亡率増加に関連があることを報告している (2)。CHF 患者への CRT は内皮機能を改善し (22)、死亡率を減少させる (3)。しかし、CRT による内皮機能改善のメカニズムはこれまで解明されていなかった。

うっ血性心不全患者における内皮機能障害に関しては、さまざまなメカニズムが提案されている。血管内皮型一酸化窒素合成酵素発現低下に伴う NO 産生減少、酸化ストレスによる NO 分解の亢進などが内皮機能障害のメカニズムとして提唱されている (24, 25, 26, 27)。また、CO の減少はズリ応力を減少させ、その結果血管内 NO の生物学的活性が低下する (28)。本研究では CRT 群において CO は著しい増加を示し、薬物療法単独ではその効果は認めなかった。かつ、RH-PAT 値と CO の変化量との間に正の相関関係を認めることから CO の改善が、ズリ応力の増加をもたらして NO の産生増加、そして内皮機能の改善につながったものとする。

これまですでにアンジオテンシン変換酵素阻害薬などを含む通常の薬物治療が血管内皮機能障害を改善することが推察される一方で、これらの薬物治療が CHF 患者の血管内皮機能を改善しないとする報告もある (29, 30)。これらの結果は、本研究で薬物治療群の内皮機能が改善しない結果とも一致する。しかしながら、薬物療法と比べ、CRT は CHF 患者における内皮機能を改善することが示され、拡張型心筋症患者の CHF 治療において、すぐれた治療手段と考えられた。

9. 結語

CRT は、拡張型心筋症を合併した重篤なうっ血性心不全患者に対して、CO の増加を介して内皮機能を改善させる。

10. 参考文献

1. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, Lerman A, Mancina G, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Schiffrin EL, Taddei S, Webb DJ; Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;1:7-17.
2. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111:310-314.
3. Meyer B, Mörtl D, Strecker K, Hülsmann M, Kulemann V, Neunteufl T, Pacher R, Berger R. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1011-1018.
4. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-1115.
5. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1149-1160.
6. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115:2390-2397.
7. Hijmering ML, Stroes ES, Pasterkamp G, Sierevogel M, Banga JD, Rabelink TJ. Variability of flow mediated dilation: consequences for clinical application. *Atherosclerosis*. 2001;157:369-373.

8. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003;146:168–174.
9. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:2467–2474.
10. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2006;27:2682–2688.
11. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845–1853.
12. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329–1338.
13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
14. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2026–2033.
15. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular

- pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344:873–880.
16. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845–1853.
 17. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA.* 2003;289:2685–2694.
 18. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140–2150.
 19. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539–1549.
 20. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rowe BH. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA.* 2007;297:2502–2514.
 21. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, for the Cardiac Resynchronization- Heart Failure Study I. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539–1549.
 22. Hiratsuji T, Adachi H, Isobe N, Tada H, Toyama T, Naito S, et al. Does cardiac resynchronization therapy improve nitric oxide concentration in exhaled gas? *J Cardiol.* 2004;43:11–15.
 23. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1761–1768.

24. Smith CJ, Sun D, Hoegler C, Roth BS, Zhang X, Zhao G, et al. Reduced gene expression of vascular endothelial NO synthase and cyclooxygenase-1 in heart failure. *Circ Res.* 1996;78:58-64.
25. Katz SD, Khan T, Zeballos GA, Mathew L, Potharlanka P, Knecht M, et al. Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1999;99:2113-2117.
26. Bauersachs J, Bouloumie A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation.* 1999;100:292-298.
27. Colombo PC, Banchs JE, Celaj S, Talreja A, Lachmann J, Malla S, et al. Endothelial cell activation in patients with decompensated heart failure. *Circulation.* 2005;111:58-62.
28. Noris M, Morigi M, Donadelli R, Aiello S, Foppolo M, Todeschini M, et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions. *Circ Res.* 1995;76:536-543.
29. Kihara T, Biro S, Imamura M, Yoshifuku S, Takasaki K, Ikeda Y, et al. Repeated sauna treatment improves vascular endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:754-759.
30. Poelzl G, Frick M, Lackner B, Huegel H, Alber HF, Mair J, et al. Short-term improvement in submaximal exercise capacity by optimized therapy with ACE inhibitors and beta blockers in heart failure patients is associated with restoration of peripheral endothelial function. *Int J Cardiol.* 2006;108:48-54.