



# Association of left ventricular longitudinal myocardial function with subclinical right ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus

東堂, 沙紀

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8493号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482241>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

Association of left ventricular longitudinal myocardial function  
with subclinical right ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus

左室駆出率が保持された 2 型糖尿病患者における  
左室長軸方向の心筋機能と右室機能との関連

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
循環器内科学  
(指導教員：平田 健一 教授)

東堂 沙紀

## 【背景】

2 型糖尿病 (T2DM) は心不全の重要な増悪因子であることが知られており、ステージ A 心不全の一つとして分類されている。これは T2DM により虚血性心疾患を発症するというだけでなく、糖尿病性心筋症と言われるような左室駆出率 (LVEF) が保持された拡張能障害主体の心不全を来たしうるからである。つまり LVEF が保持された T2DM 患者でも左室心筋細胞の線維化、肥大といった組織学的異常が観察されており、そのような変化により左室拡張能が障害され最終的には左室拡張末期圧や左房圧の上昇につながり心不全症状を呈する。近年、左室長軸方向の心筋機能の指標が注目されており、潜在性の左室心筋障害の同定に有用であると様々な疾患で報告されている。左室長軸方向の心筋機能の指標は経胸壁心エコー図での 2 次元スペックルトラッキング法を用いて、Global Longitudinal Strain (GLS) という指標で計測できる。日本循環器学会のガイドラインでも潜在性の左室心筋障害の検出として GLS の測定が推奨されている (Class IIa)。GLS の低下は虚血性心疾患のない LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者でも認められ、GLS は左室機能の鋭敏なマーカーとして注目されている。さらにたとえステージ A の状態であっても T2DM 患者で GLS が低下している場合には生命予後不良と強く関連していることも報告されている。つまりステージ A 心不全の状態である T2DM 患者において GLS を用いて潜在性左室長軸方向の心筋機能障害を評価することは重要であると考えられる。

一方で右室収縮能と生命予後は密接に関係していることが報告されており、様々な心疾患において、右室収縮能が低下しているほど生命予後の悪化が認められている。しかしながら、LVEF の保持された T2DM 患者における右室収縮能の評価ならびに左室長軸方向心筋機能との関連は未だ判明していない。

よって本研究の目的は、虚血性心疾患のない LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者における右室収縮能障害を評価し、左室長軸方向の心筋機能との関連について評価することである。

## 【方法】

2013 年 7 月から 2020 年 5 月まで、神戸大学医学部附属病院に入院した LVEF の保持された (>55%) 無症候性 T2DM 患者 177 例を対象とした。虚血性疾患の既往がある症例、開心術または先天性心疾患の既往がある症例、重度の腎機

能障害を認める症例 ( $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )、コントロール不良な高血圧症例 ( $> 180/100 \text{ mmHg}$ )、中等度以上の心臓弁膜症を有する症例、心房細動を有する症例は除外した。また、入院中に全例トレッドミル運動もしくは薬剤負荷シンチグラフィを施行し、心筋虚血が指摘された症例は本研究から除外した。T2DM の診断は世界保健機関の基準に従った。また年齢、性別、LVEF をマッチさせた、T2DM や心血管疾患を持たない 79 例の正常群を当院のデータベースよりランダムに選出した。全例入院中に経胸壁心エコー図検査 (GE 社製 Vivid E9) を施行し、一般的な心機能評価項目ならびに GLS は米国心エコー図学会のガイドラインに基づいて計測した。右室収縮能の指標はスペックルトラッキング法を用いて、右室自由壁 3 領域の長軸方向の最大ストレイン値の平均とした (RV free-wall strain)。米国心エコー図学会のガイドラインに基づき、 $\text{GLS} < 18\%$  を左室長軸方向心筋機能低下と、 $\text{RV free-wall strain} < 20\%$  を右室収縮能低下と定義した。

## 【結果】

本研究の対象患者の平均年齢は T2DM 群で  $61 \pm 13$  歳、正常群で  $58 \pm 14$  歳であり、そのうち女性は T2DM で 83 例 (47%)、正常群では 45 例 (57%) であった。左室駆出率は T2DM 群、正常群いずれも平均  $66.0 \pm 5.0\%$  であった。

T2DM 群と正常群の患者背景の比較では、2 群間において年齢、性別分布、HbA1c 等に差はなかったが、T2DM 群では Body mass index (BMI) が有意に高く ( $25 \pm 5 \text{ kg/m}^2$  vs.  $22 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ ,  $P < 0.0001$ )、血圧が有意に高く ( $131 \pm 20 \text{ mmHg}$  vs.  $125 \pm 14 \text{ mmHg}$ ,  $P = 0.049$ )、脈拍も有意に速かった ( $70 \pm 11 \text{ bpm}$  vs.  $66 \pm 10 \text{ bpm}$ ,  $P = 0.013$ )。また T2DM 群では高血圧 (60% vs. 8%,  $P < 0.0001$ )、脂質異常症 (59% vs. 8%,  $P < 0.0001$ ) の罹患率が有意に高かった。一方で心エコー図検査での指標は T2DM で有意に左房容積係数 ( $30.0 \pm 8.4 \text{ mL/m}^2$  vs.  $27.1 \pm 8.4 \text{ mL/m}^2$ ,  $P = 0.02$ )、左室重量係数 ( $81.7 \pm 21.2 \text{ g/m}^2$  vs.  $71.5 \pm 19.2 \text{ g/m}^2$ ,  $P = 0.000$ )、 $\text{E/e}'$  ( $11.0 \pm 4.1$  vs.  $8.4 \pm 2.5$ ,  $P < 0.0001$ ) が大きく、GLS ( $17.6 \pm 3.1\%$  vs.  $20.5 \pm 1.8\%$ ,  $P < 0.0001$ )、RV free-wall strain ( $19.3 \pm 4.8\%$  vs.  $24.4 \pm 5.1\%$ ,  $P < 0.0001$ ) は正常群に比して有意に低い結果となった。

T2DM 群のなかで、左室長軸方向の心筋機能障害を有する ( $\text{GLS} < 18\%$ ) 患者での RV free-wall strain は左室長軸方向の心筋機能障害のない ( $\text{GLS} \geq 18\%$ ) 患者と比べて統計学的に有意な差はなかった ( $19.0 \pm 4.5\%$  vs.  $19.6 \pm 5.0\%$ ,  $P =$

0.40)。

T2DM 患者における RV free-wall strain を同定するために行なった単変量解析、多変量解析の結果では E/e' とともに GLS が右室収縮能を独立して規定する因子となっていた (odds ratio:1.16; 95% confidence interval: 1.03–1.31;  $P < 0.05$ )。また T2DM 患者のうち 54 例が左室長軸方向の心筋機能障害かつ右室機能障害も有しており、一方で 44 名は左室長軸方向の心筋機能障害を有するものの右室機能障害はなかった。この 2 群間の背景比較では左室長軸方向の心筋機能障害と右室機能障害を有する T2DM 患者ではより高い BMI ( $28 \pm 6 \text{ kg/m}^2$  vs.  $25 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ ,  $P = 0.02$ )、中性脂肪 ( $180 \pm 97 \text{ mg/dL}$  vs.  $142 \pm 64 \text{ mg/dL}$ ,  $P = 0.03$ ) を示し、HDL コレステロールは有意に低かった ( $48 \pm 14 \text{ mg/dL}$  vs.  $55 \pm 18 \text{ mg/dL}$ ,  $P = 0.04$ )。また、逐次投入法による多変量ロジスティック回帰解析では、年齢、性別、脂質異常症、eGFR を入れたモデル ( $\chi^2 = 6.2$ ) に左室駆出率、E/e'、左房容積係数を加えることで RV free-wall strain との関連性が上昇し ( $\chi^2 = 13.4$ ,  $p < 0.001$ )、そのうえで GLS を加えることにより RV free-wall strain との関連性がさらに上昇した ( $\chi^2 = 20.8$ ,  $p < 0.001$ )。

### 【考察】

右室収縮能障害の原因としては左心不全による左室収縮能障害が最も多いと考えられており、生命予後と密接に関連している。左室と右室の機能障害が関連するメカニズムについては (1)慢性肺静脈圧高値に続発する肺動脈圧上昇による右室後負荷の増加、(2)両室心筋が同時に障害されている可能性、(3)心室中隔を介した心室間相互作用、が考えられている。前述の如く、糖尿病性心筋症では潜在性左室収縮能障害の存在が知られているが、右室収縮能障害についての検討はなされていない。右室の機能障害や繊維化は致死的心室性不整脈や突然死、運動制限、右心拍出量低下と関連しており、ステージ A 心不全の T2DM 患者であったとしても右室収縮能の評価は重要であると思われる。本研究では、LVEF の保持された無症候性 T2DM 患者における右室収縮能 (RV free-wall strain) は年齢、性別、LVEF をマッチさせた正常群より低下し、左室長軸方向の心筋機能 (GLS) は RV free-wall strain と独立した関連因子であることが証明された。我々の研究からは、虚血性心疾患のない LVEF の保持された無症候性 T2DM 患者では右室収縮能障害は潜在性左室機能障害の結果である可能性が示唆され、両者の関連性が証明された。

昨今、心不全パンデミックと称されるように心不全は世界的に重要な健康問題となっており、その疾患管理は重要な課題である。GLS 低値で表される左室長軸方向の心筋障害はステージ A 心不全患者でも認められることがあり、潜在性左室心筋障害を検出することができる。すなわち GLS を用いることでステージ A 心不全においても将来的な左室構造的機能障害や症候性心不全へ発展しやすいハイリスク群を同定し、ステージ B への進展を予防することができる可能性がある。本研究では、LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者では左室長軸方向の心筋障害に加えて右室収縮能障害も存在しており、また右室収縮能障害は左室長軸方向心筋障害と独立して関連していた。よって、LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者では、左室長軸方向の心筋障害だけではなく両心室の潜在性機能障害を評価することが、ステージ A 心不全の T2DM 患者を管理するうえでより重要であると思われる。我々の研究から、両心室の潜在性機能障害を有している LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者に対する、心保護薬の導入などの新しい治療戦略となる可能性があると考えられる。

#### 【結語】

LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者では、正常群と比較して右室収縮能 (RV free-wall strain) が有意に低下していたことが認められた。また T2DM 患者で RV free-wall strain を規定するのは  $E/e'$  のほかに GLS のみであった。この結果から LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者における新たな治療戦略が導かれる可能性がある。

| 論文審査の結果の要旨                          |                                                                                                                                                                                                        |     |         |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
| 受 付 番 号                             | 甲 第 3237 号                                                                                                                                                                                             | 氏 名 | 東 堂 沙 紀 |
| 論 文 題 目<br>Title of<br>Dissertation | Association of left ventricular longitudinal myocardial function<br>with subclinical right ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus<br><br>左室駆出率が保持された 2 型糖尿病患者における<br>左室長軸方向の心筋機能と右室機能との関連 |     |         |
| 審 査 委 員<br>Examiner                 | 主 査 河野 誠司<br>Chief Examiner<br>副 査 西 慎一<br>Vice-examiner<br>副 査 坂口 一彦<br>Vice-examiner                                                                                                                 |     |         |

(要旨は1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度)

【背景と目的】2型糖尿病（T2DM）は心不全の重要な増悪因子であることが知られている。これは T2DM により虚血性心疾患や糖尿病性心筋症と言われるような左室駆出率（LVEF）が保持された拡張能障害主体の心不全を来たしうるからである。一方で右室収縮能と生命予後は密接に関係していることが報告されており、様々な心疾患において、右室収縮能が低下しているほど生命予後の悪化が認められている。しかしながら、LVEF の保持された T2DM 患者における右室収縮能の評価ならびに左室長軸方向心筋機能との関連は未だ判明していない。よって本研究の目的は、虚血性心疾患のない LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者における右室収縮能障害を評価し、左室長軸方向の心筋機能との関連について評価することである。

【方法】2013 年 7 月から 2020 年 5 月までの LVEF の保持された無症候性 T2DM 患者 177 例を対象とした。虚血性疾患の既往がある症例、開心術または先天性心疾患の既往がある症例、重度の腎機能障害を認める症例、コントロール不良な高血圧症例、中等度以上の心臓弁膜症を有する症例、心房細動を有する症例、心筋虚血が指摘された症例は本研究から除外した。また年齢、性別、LVEF をマッチさせた、T2DM や心血管疾患を持たない 79 例の正常群をランダムに選出した。全例入院中に経胸壁心エコー図検査を施行した。右室収縮能の指標はスペックルトラッキング法を用いて、右室自由壁 3 領域の長軸方向の最大ストレイン値の平均とした（RV free-wall strain）。GLS<18%を左室長軸方向心筋機能低下と、RV free-wall strain<20%を右室収縮能低下と定義した。

【結果】左室駆出率は T2DM 群、正常群いずれも平均  $66.0 \pm 5.0\%$  であった。T2DM 群と正常群の患者背景の比較では、T2DM 群では Body mass index（BMI）、血圧が高く、脈拍が有意に速かった。また T2DM 群では高血圧、脂質異常症の罹患率が有意に高かった。一方で心エコー図検査での指標は T2DM で有意に左房容積係数、左室重量係数、 $E/e'$  が大きく、GLS、RV free-wall strain は正常群に比して有意に低い結果となった。T2DM 群のなかで、左室長軸方向の心筋機能障害を有する患者での RV free-wall strain は左室長軸方向の心筋機能障害のない（GLS $\geq 18\%$ ）患者と比べて統計学的に有意な差はなかった。

T2DM 患者における RV free-wall strain を同定するために行なった単変量解析、多変量解析の結果では  $E/e'$  とともに GLS が右室収縮能を独立して規定する因子となっていた。また T2DM 患者のうち 54 例が左室長軸方向の心筋機能障害かつ右室機能障害も有しており、一方で 44 名は左室長軸方向の心筋機能障害を有するものの右室機能障害はなかった。この 2 群間の背景比較では左室長軸方向の心筋機能障害と右室機能障害を有する T2DM 患者ではより高い BMI、中性脂肪を示し、HDL コレステロールは有意に低かった。また、逐次投入法による多変量ロジスティック回帰解析では、年齢、性別、脂質異常症、eGFR を入れたモデルに左室駆出率、 $E/e'$ 、左房容積係数を加えることで RV free-wall strain との関連性が上昇し、そのうえで GLS を加えることにより RV free-wall strain との関連性がさらに上昇した。

【考察】右室収縮能障害の原因としては左心不全による左室収縮能障害が最も多いと考えられており、生命予後と密接に関連している。右室の機能障害や繊維化は致死的心室性不整脈

や突然死、運動制限、右心拍出量低下と関連しており、ステージ A 心不全の T2DM 患者であったとしても右室収縮能の評価は重要であると思われる。本研究では、LVEF の保持された無症候性 T2DM 患者における RV free-wall strain は年齢、性別、LVEF をマッチさせた正常群より低下し、左室 GLS は RV free-wall strain と独立した関連因子であることが証明された。また、本研究からは、虚血性心疾患のない LVEF の保持された無症候性 T2DM 患者では、右室収縮能障害は潜在性左室機能障害の結果である可能性が示唆され、両者の関連性が証明された。

GLS 低値で表される左室長軸方向の心筋障害はステージ A 心不全患者でも認められることがあり、潜在性左室心筋障害を検出することができる。本研究では、LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者では左室長軸方向の心筋障害に加えて右室収縮能障害も存在しており、また右室収縮能障害は左室長軸方向心筋障害と独立して関連していた。よって、LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者では、左室 GLS だけではなく両心室の潜在性機能障害を評価することが、ステージ A 心不全の T2DM 患者を管理するうえで、より重要であると思われる。

**【結語】** 本研究は、LVEF が保持された無症候性 T2DM 患者に両心室の潜在性機能障害の存在とその評価の重要性を明らかにした。心保護薬の早期導入などの新しい治療戦略につながる可能性を示唆し、意義のある業績と考えられる。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。