

Impact of Diabetes on Myocardial Fibrosis in Patients With Hypertension: The REMODEL Study

糖尿病が高血圧患者の心筋線維化に及ぼす影響

Chee Jian Pua et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2023; 16: 545-553

背景

高血圧に糖尿病を合併している患者 (HTN/DM) は、高血圧のみの患者と比べると予後が悪いことが知られている。本研究は、心臓 MRI を用いて高血圧のみの群 (HT 群) と HTN/DM 群における心筋の形態・組織的な違いを検出し、さらにハイスループットのマルチプレックス・アッセイ (ひとつの検体から一度に多項目の解析情報を得る実験手法) を用いて、サイトカインやバイオマーカーなどの定量を行い、線維化にかかわるタンパク質の発現量を比較した。

方法

いずれも無症候の、438 人の HT 群 (平均年齢 60 ± 8 歳; 男性 59%) と、年齢・性別を合わせた 167 人の HTN/DM 合併群 (平均年齢 60 ± 10 歳; 男性 64%) に対し心臓 MRI を施行した。心筋線維化は、非虚血性の MRI 遅延造影 (Late Gadolinium Enhancement : LGE) と定義した。びまん性の心筋線維化は細胞外分画容積 (Extra Cellular Volume : ECV) を用いて定量的に評価した。また、MRI での左室の concentricity (左室の同心性: 相対的な左室の厚み、左室重量/拡張末期の左室容量で算出) 短軸方向・円周方向・長軸方向のストレイン解析を行い、左室機能を評価した。MRI 撮影に際して施行した採血検査の検体を用いて、NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) や GDF-15 (growth differentiation factor 15: ストレス応答性サイトカインの一種) の計測を行った。同時に、この検体で心血管疾患に関連する合計 184 の血清タンパク質の定量解析を行い心筋線維化にかかわる特異的な所見の有無を検証した。またパスウェイ解析 (遺伝子やタンパク質をはじめとする生体分子の相互作用などのデータベースを用いて、遺伝子の発現量の変化について生物学的な解釈を行う解析) によって、炎症反応や免疫細胞の動態と心筋線維化との関連度合いについて、HTN/DM 合併群と HT 群の間で差が出るかを調査した。

結果

HT 群と HTN/DM 合併群の間で、左室心筋重量 (52 ± 15 vs 51 ± 14 g/m², $P=0.344$) と収縮期血圧 (130 ± 14 vs 132 ± 16 mmHg, $P=0.086$) に有意差はなかったが、HTN/DM 合併群は MRI における concentricity が高く (0.72 ± 0.15 vs 0.75 ± 0.15 , $P=0.011$)、ストレイン解析は短軸方向・円周方向・長軸方向のすべてで低値であった (短軸方向: 44.6 ± 11.9 vs $39.0 \pm 11.2\%$, $P<0.001$, 円周方向: -22.0 ± 3.0 vs $-20.6 \pm 3.2\%$, $P<0.001$, 長軸方向: -18.5 ± 3.1 vs $-17.0 \pm 3.1\%$, $P<0.01$)。遅延造影での心筋線維化は、HTN/DM 合併群の 28%(46 例)、高血

圧のみの群の 16%(68 例)で認められ、HTN/DM 合併群で優位に高かった ($P<0.001$)。ECV の計測結果は HTN/DM 合併群で HT 群より優位に高値であった (25.8 ± 2.5 vs $26.6\pm 3.0\%$, $P=0.002$)。血清タンパクの解析結果に関して重回帰分析を行ったところ、HTN/DM 合併群では、GDF-15 が MRI での遅延造影と ECV 高値の双方に関連するタンパク質であった。また HT 群では NT-proBNP が遅延造影と ECV 高値の双方に関連するタンパク質であると評価された。パスウェイ解析の結果、心筋線維化を伴う HTN/DM 合併群では、心筋線維化を伴う HT 群よりも、炎症反応や免疫細胞の変動がより活発であることが示された。

結語

HTN/DM 合併群の患者では心筋リモデリングが進行していることが観察された。プロテオミクスの解析と、関連する免疫や炎症反応の増強はこれらの事象を部分的に説明できるかもしれない。

コメント

高血圧は、虚血性心疾患のリスクとなるほか、直接的にも後負荷から心筋障害を引き起こすことが知られており、高血圧心筋症は左室肥大の鑑別として日常診療でもよく遭遇する疾患である。糖尿病もまた、心不全のリスク因子として知られる。糖尿病性心筋症という概念が存在し、明確な機序は明らかになっていないものの、糖毒性や脂肪毒性ならびに合併するレニン・アンジオテンシン系やインスリンなどの複合的な神経体液調節因子が異常をきたした結果、心筋線維化の亢進、心臓毛細血管障害、心筋肥大など心筋のリモデリングが進行し、心筋の収縮障害・拡張障害をきたすのではないかとされている。

本研究では、これらが合併した症例における心筋障害を、MRI によって非侵襲的に評価している。また、採血検査におけるバイオマーカーや免疫反応によって、間接的にも心筋線維化の存在を調べている。本研究の特徴は、対象症例が無症候性である点といえる。先行研究では、有症状の症例や、心不全の病態が進行した症例などが対象となっていたが、本研究は本態性高血圧を対象とした前向き試験 (REMODEL study) への参加症例を対象としており、二次性高血圧患者や虚血性心疾患、心房細動などを有する症例は除外されている。その中で、年齢や性別をそろえ、収縮期血圧の平均にも大きな差がなかった HT 群と HTN/DM 合併群において、心筋線維化の進行度で差異が認められ、糖尿病そのものが心筋に与えるダメージの重要性を示唆するものである。

高血圧と糖尿病は合併症例の割合も高いことで知られ、我々も日常診療で数多く遭遇するが、心筋線維化へのリスクが増大することが明示されたことで、改めてこれらの疾患の早期発見と適切な介入が重要であることを再認識させられる。

文責：八島 聡美