

糖尿病と心不全について

2021.127 たてやま循環器内科・外科
渋谷益宏



本日の講演内容

- 1) まずは心臓・心不全について知ろう
- 2) 心不全の発症状況・糖尿病合併の比率は？
- 3) 糖尿病合併の心不全の発症機序・病態について
- 4) 糖尿病合併の心不全への対策・治療戦略
- 5) 糖尿病合併の心血管障害・腎障害に始まり終末は心不全
- 6) 実症例提示(ミネブロ著効例)

1) まずは心臓・心不全について知ろう



心臓の働き

心臓は、生命の維持に必要な酸素と栄養分を含む血液を、拍動によって全身に送り出す臓器です。

その量は1日約7200リットルにもおよびます。

心臓から送り出された血液は肺や腎臓などの臓器を巡って、また、心臓に戻ってきます。

血液循環の元となるポンプ機能





心不全とは

◆ポンプ機能が低下すると

心臓のポンプ機能が何らかの原因で低下すると、血液循環がうまくいかなくなり、心臓から送り出される血液量（心拍出量）が減り、血圧が低下します。

しかし、体は何とか正常な状態を保とうとして、心臓を大きくして心拍出量を増やしたり、心拍数を増やしたり、手足の血管を収縮させて血圧を維持したりします。これを代償作用といいます。

ただ、代償作用が長く続くと心臓は疲弊してしまい、**ポンプ機能が低下**して、時に血液がうっ滞したり、各臓器に十分な血液が送られなくなることにより息切れしやすくなったり、疲れやすくなったりします。さらに進むと、腎臓では尿が作れなくなってむくんだり、夜間の呼吸困難を来したりしてしまいます。

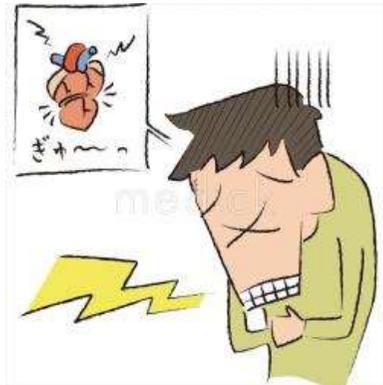
このような**病態になることを心不全**といいます。



心不全の定義

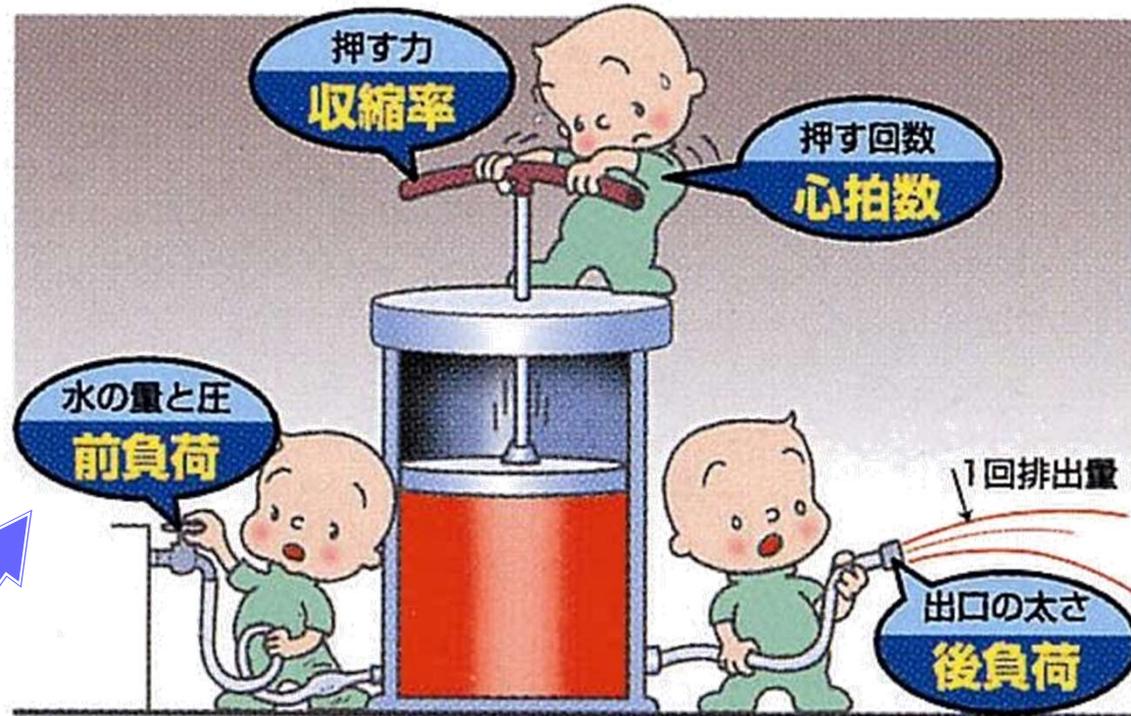
糖尿病、高血圧、心筋梗塞、弁膜症、不整脈、心筋症、感染症やストレス過労等様々な原因で心臓のポンプ機能が低下し、心拍出量が減り血圧低下が起こり、肺や肝臓に血液が停滞し各臓器の循環不全を併発する状態。

浮腫、息切れ、全身倦怠感、尿量低下等を来たす。





ポンプ機能に大切な4つの因子



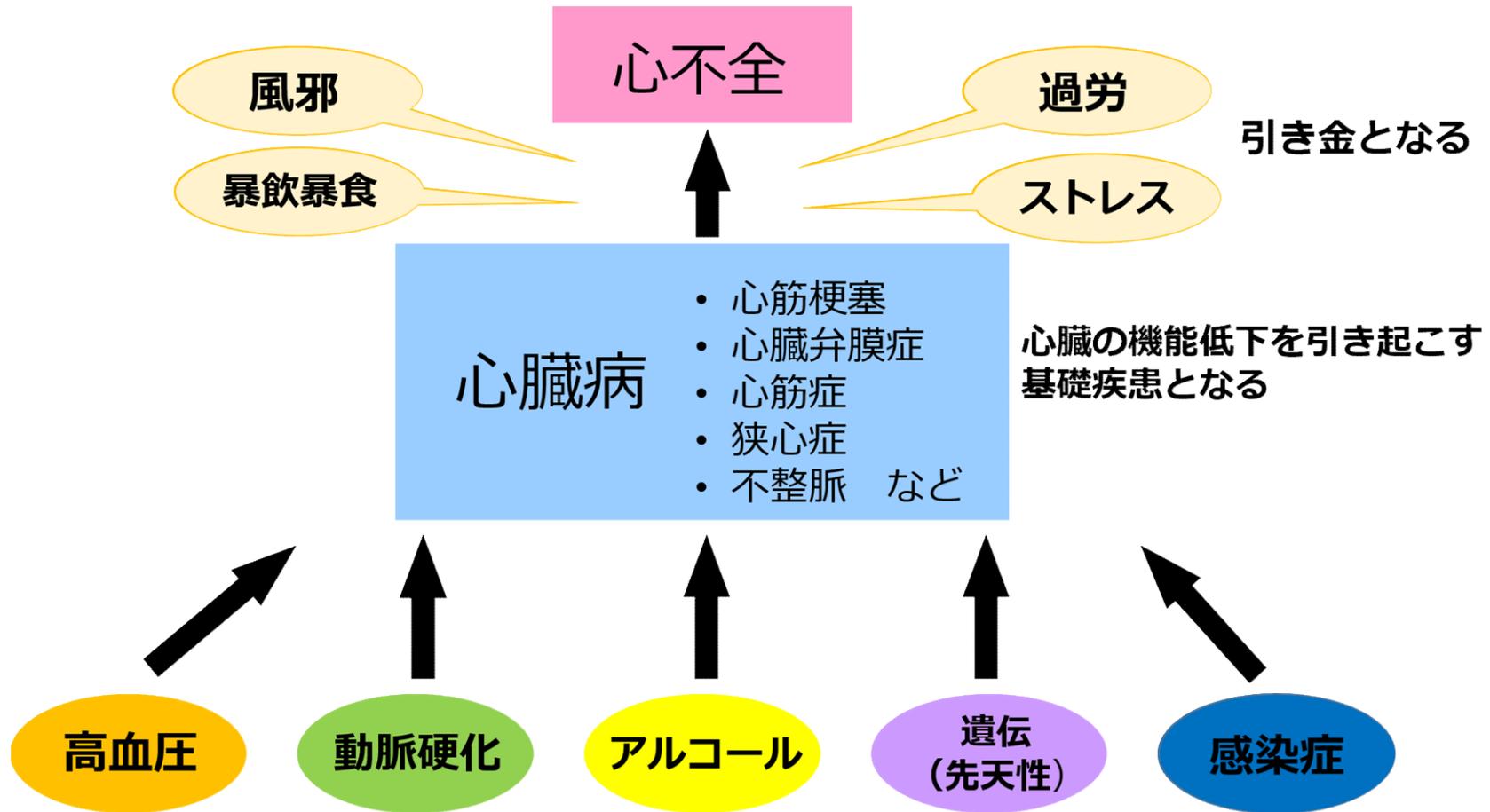
前負荷 ≡ 心臓に戻ってくる血液の量

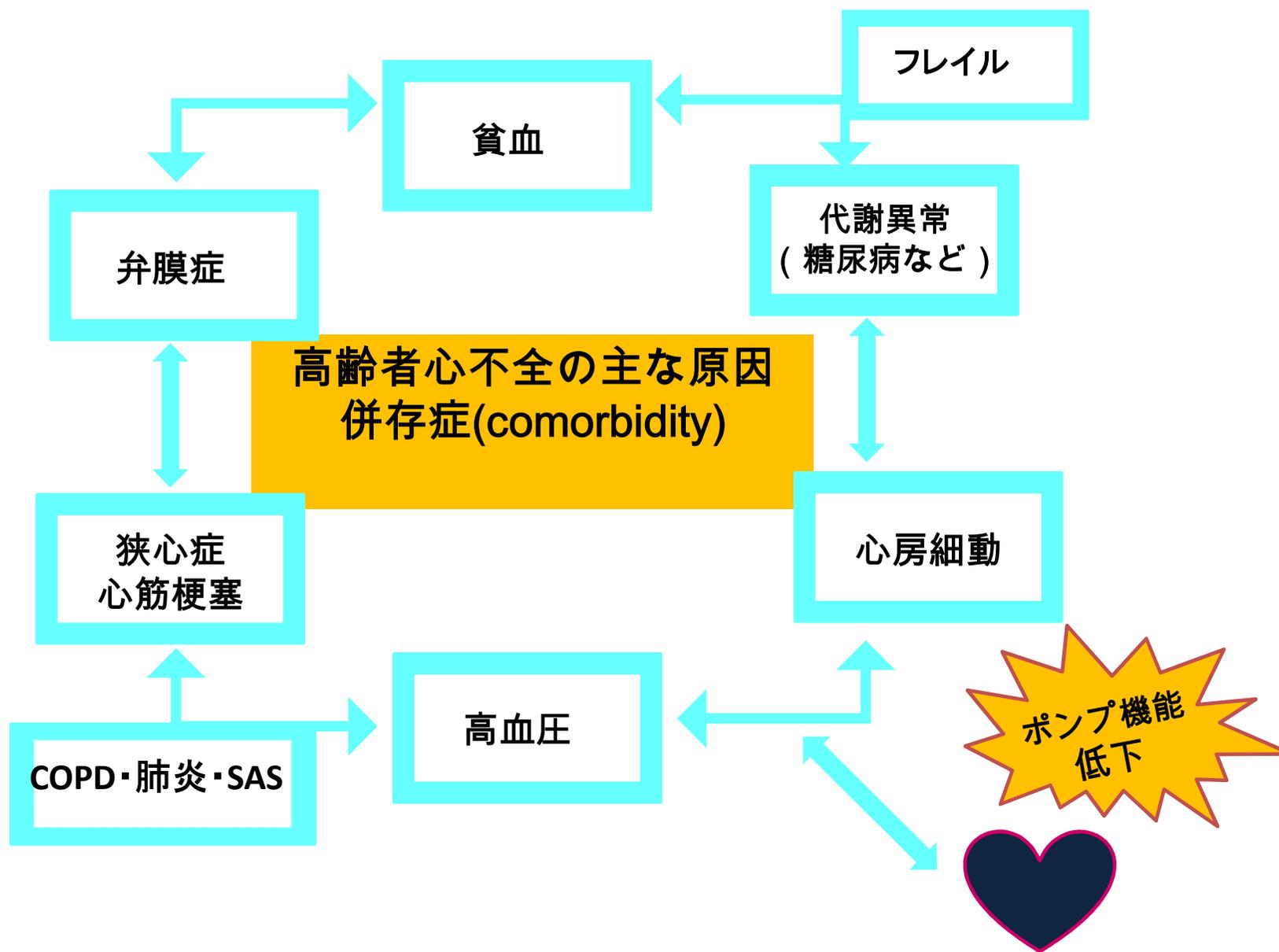
後負荷 = 心臓から血液を送り出す時の抵抗

心不全の症状・診断・重症度と管理



心不全を発症させる誘因





心不全のタイプと様々な症状

1) 急性心不全 :

急性心筋梗塞、致死的不整脈、重症心筋症や大動脈瘤破裂などで急激に心機能が低下。

致死率が非常に高く危険な状態

2) 慢性心不全(潜在的心不全) :

緩やかに心機能が低下し、初期には症状は出にくく長年かけて進行する(隠れ心不全)。

高齢者に多く、全身管理を含めた対策が必要





心不全の分類と症状

◆左心不全

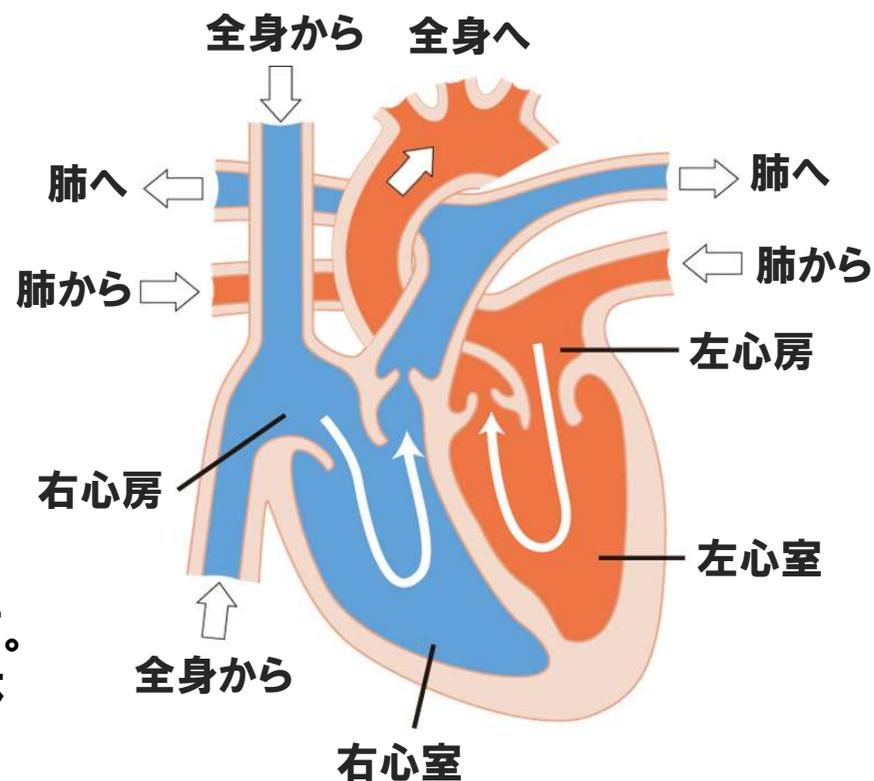
原因:全身へ血液を送り出す心臓の左側の機能が低下。

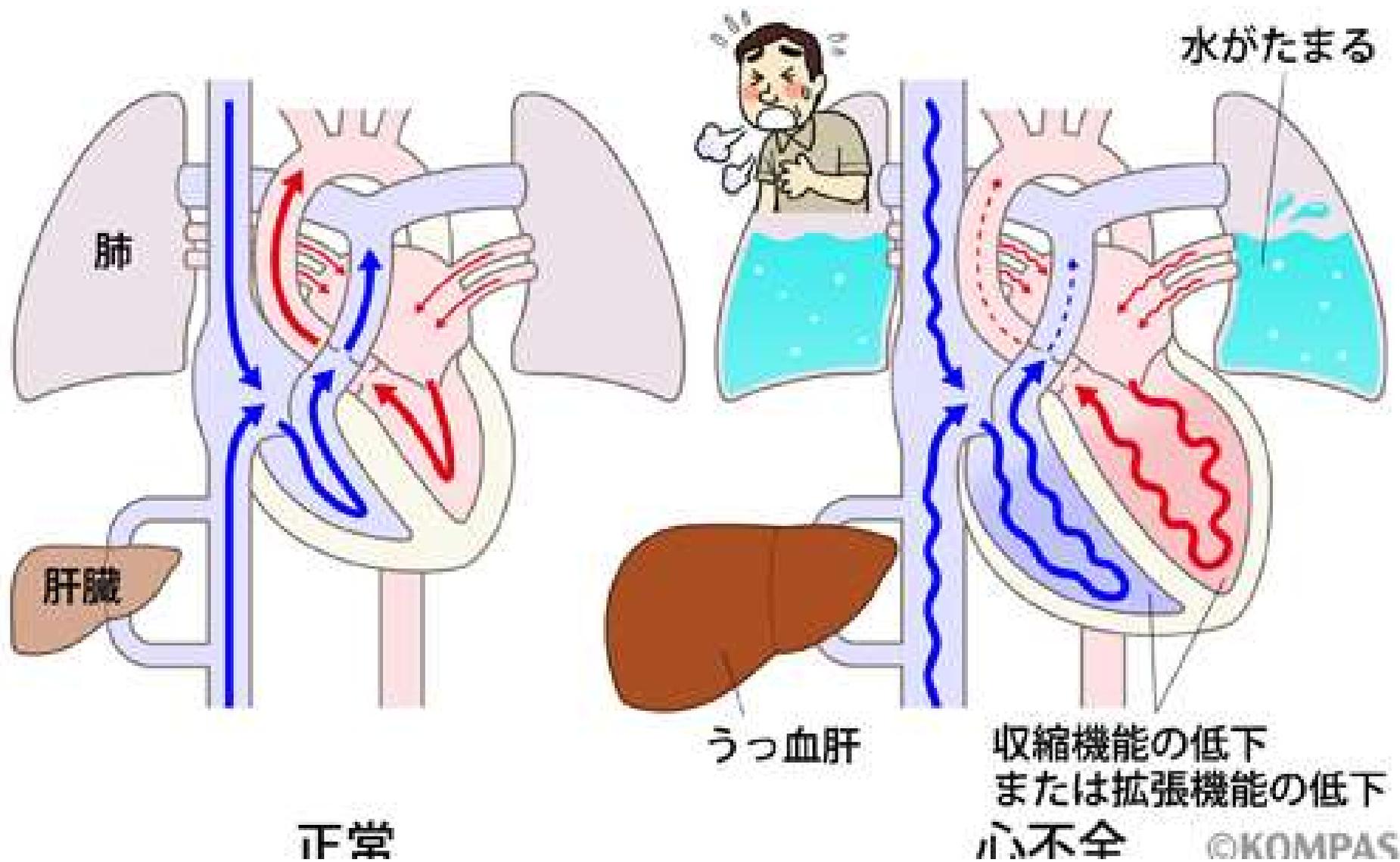
症状:十分な血液が届かないことによる全身倦怠感のほか、肺に血液がたまることによる呼吸困難や咳などが現れます。

◆右心不全

原因:全身から戻る血液を肺へ送り出す心臓の右側の機能が低下。

症状:体に血液がたまることによる体重増加やむくみ、食欲不振などが現れます。





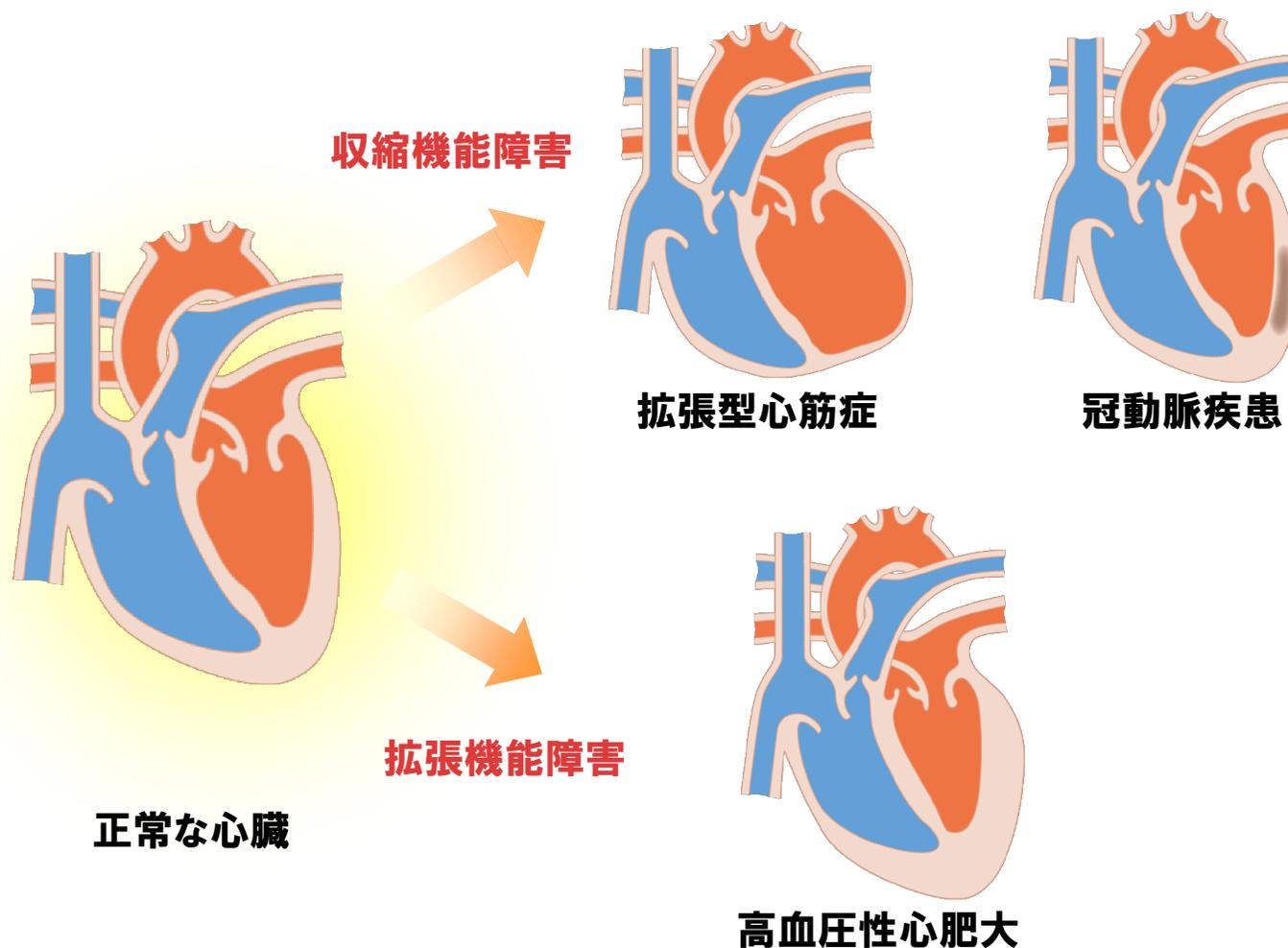
正常

収縮機能の低下
または拡張機能の低下
心不全

©KOMPAS



慢性心不全～収縮機能障害と拡張機能障害～



左室駆出率 (LVEF) による心不全の分類

左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) :

拡張期と収縮期で左室の容積がどれくらい変化したかを表し、計測が簡単で実用的なため、左室収縮能の指標として臨床でよく用いられる。LVEFは慢性心不全の予後規定因子として重要である

定義	LVEF	説明
LVEFの低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction ; HFrEF [ヘフレフ])	40%未満	収縮不全が主体。現在の多くの研究では標準的心不全治療下でのLVEF低下例がHFrEFとして組み入れられている
LVEFの保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction ; HFpEF [ヘフペフ])	50%以上	拡張不全が主体。診断は心不全と同様の症状をきたす他疾患の除外が必要である。有効な治療が十分には確立されていない
LVEFが軽度低下した心不全 (heart failure with midrange ejection fraction ; HFmrEF [ミッドレンジ])	40%以上 50%未満	境界型心不全。臨床的特徴や予後は研究が不十分であり、治療選択は個々の病態に応じて判断する
LVEFが改善した心不全 (heart failure with preserved ejection fraction, improved ; HFpEF improvedまたは heart failure with recovered EF ; HFrecEF)	40%以上	LVEFが40%未満であった患者が治療経過で改善した患者群。HFrEFとは予後が異なる可能性が示唆されているが、さらなる研究が必要である



心不全の症状かもしれません

体が要求する血液を送り出せないために起こる症状



坂道・階段での息切れ



日中の尿量・回数の減少



手足が冷たい感じ



全身倦怠感

体に血液が滞ってしまう「うっ血」によって起こる症状



体重の増加
(2~3kg以上の増加)



夜間の尿量の増加



食欲不振



むくみ



夜間の呼吸困難や咳

高齢者心不全の注意すべきサイン

- 息切れ・むくみ・食欲不振が代表的症状



息切れ



手足のむくみ・冷感



食欲不振

むくみ＝急激な体重増加



息切れ



むくみ

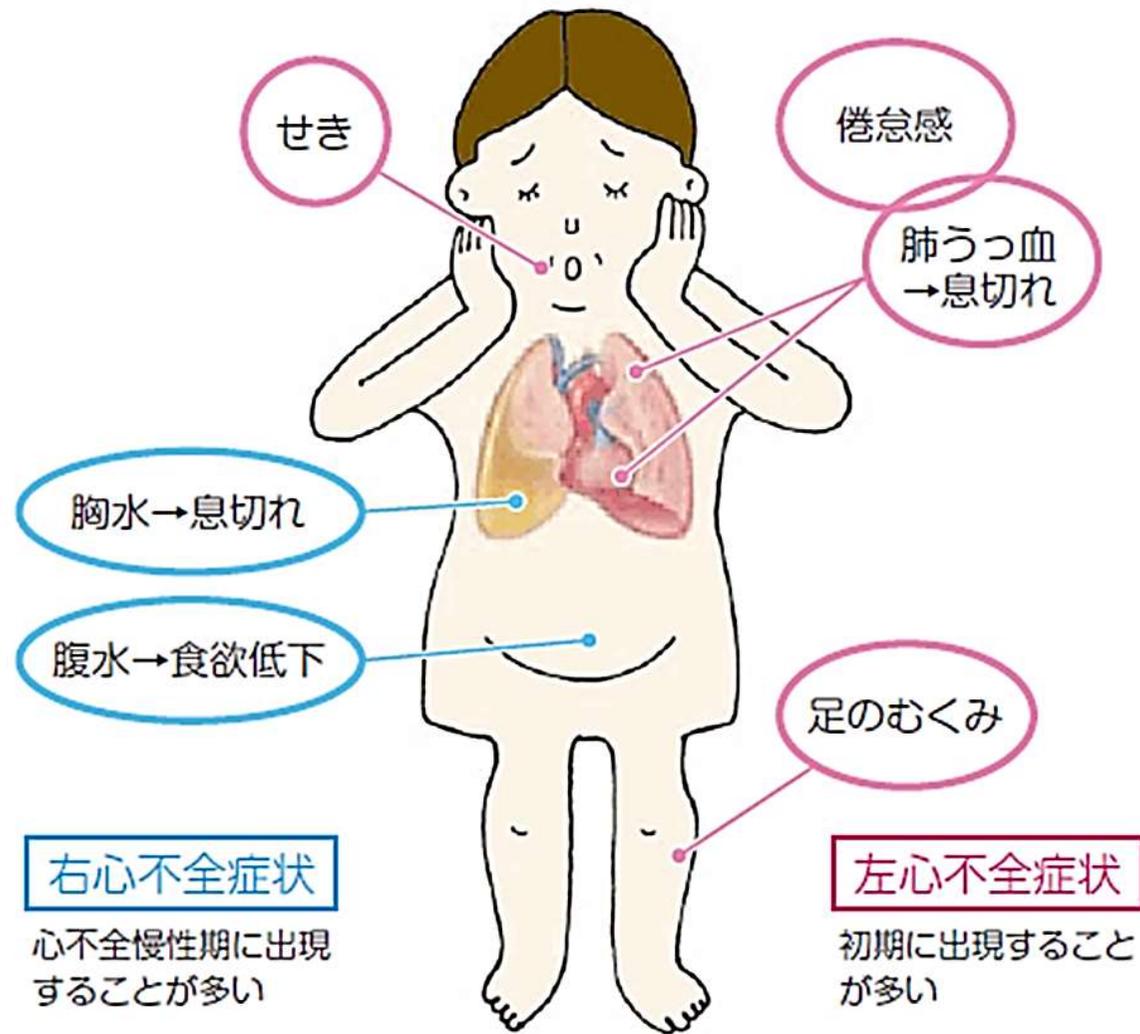


体重増加



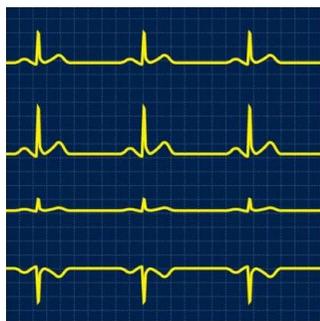


高齢者心不全症状の主役は浮腫

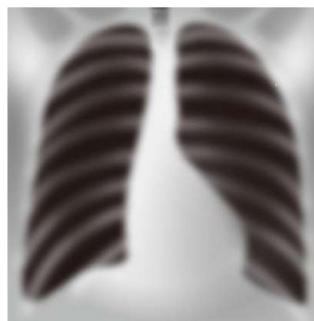




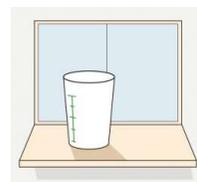
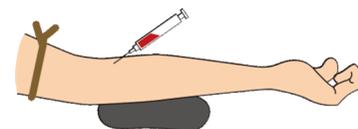
慢性心不全の診断のための検査



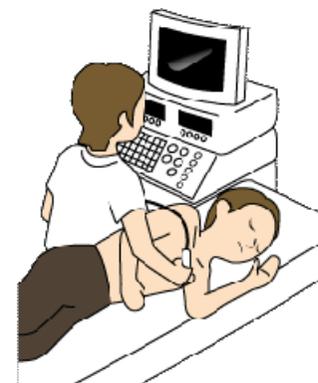
心電図検査



胸部X線検査



血液検査(BNPなど)
尿検査



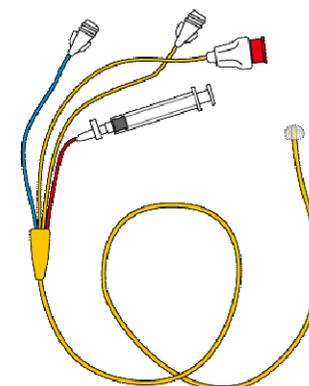
心エコー検査



CT、MRI
心臓核医学検査



運動負荷検査



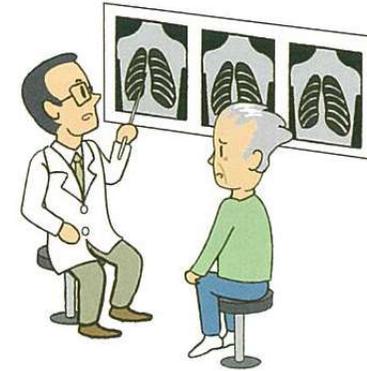
心臓カテーテル検査
〔心内圧測定、左室造影
冠動脈造影など〕



心不全の検査 - 1

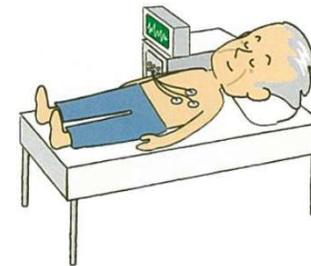
①胸部X線

心不全になると心臓は大きくなり、また心臓のシルエットからある程度心不全の原因もわかります。
肺うっ血や胸水の有無や程度もわかります。



②心電図

安静時心電図では、不整脈や心臓肥大の有無がわかります。
負荷心電図では、虚血性心疾患の有無を調べます。



③血液・尿検査

血液検査では血中のBNP濃度やNT-proBNPなどの濃度を測ります。
これらは心不全の上昇になるほど濃度が高くなるので、重症度や治療の効果判定に役立ちます。また一般血液検査や尿検査では腎機能障害や貧血の有無などをチェックします。

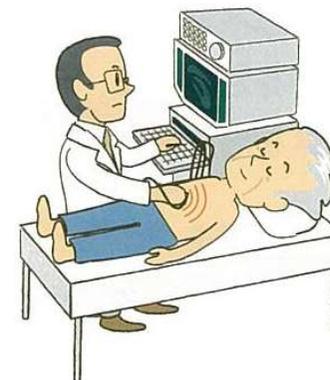




心不全の検査 - 2

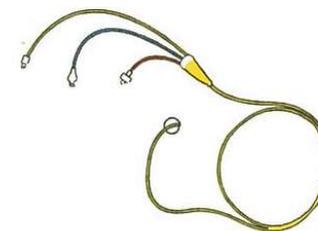
④心エコー検査

心臓の動きや血液の流れを画像で見ることができ、心機能の程度や原因疾患に関する多くの情報が得られ、また治療効果がわかります。



⑤心臓カテーテル検査

肺動脈までスワン・ガンツカテーテルを挿入して心臓内の圧を測ることにより心機能の程度がわかります。その他、心臓の血管内にカテーテルを挿入して造影剤を注入して造影することにより血管の状態や心臓の形が動きがわかります。

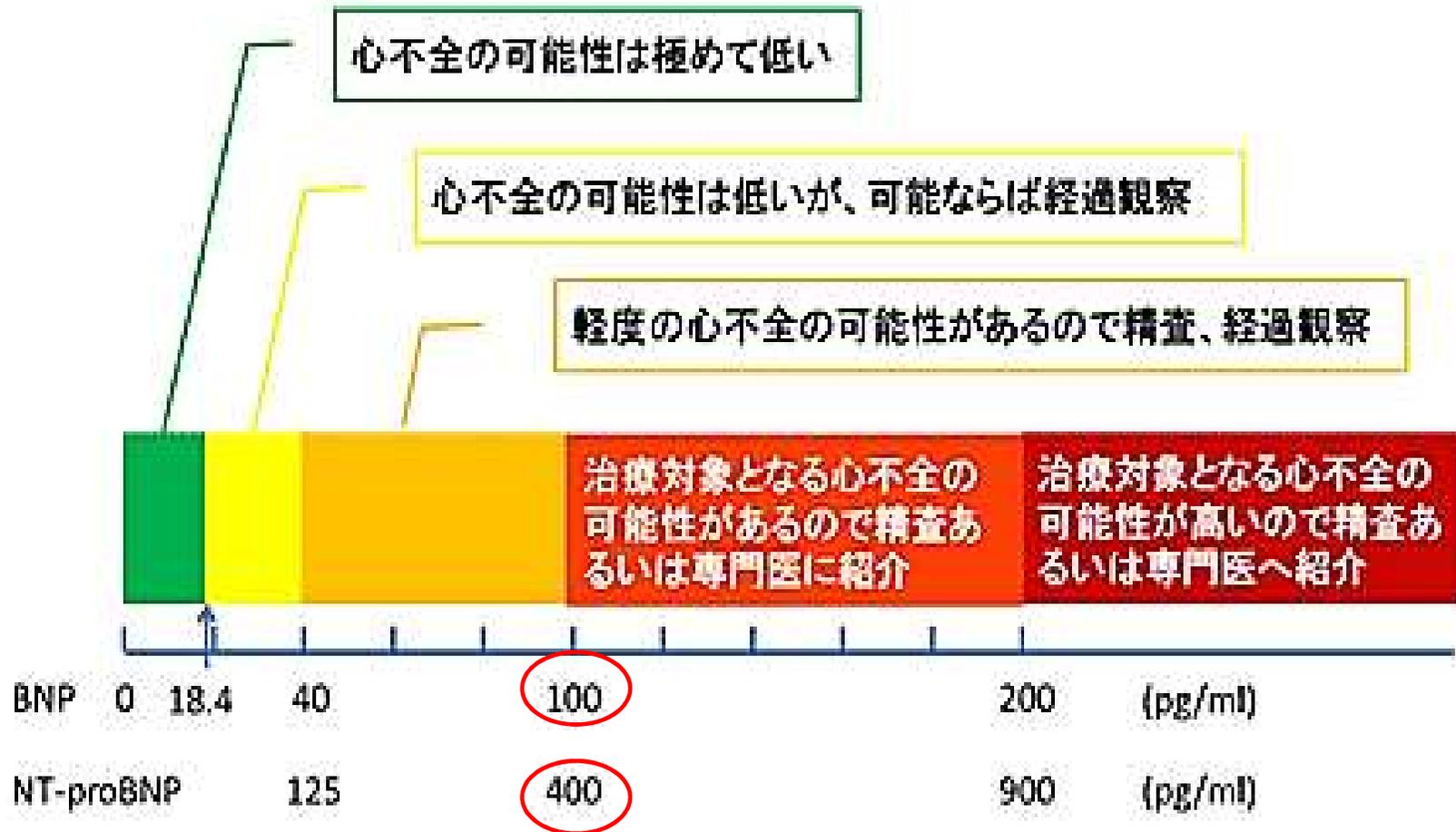


⑥心臓核医学検査

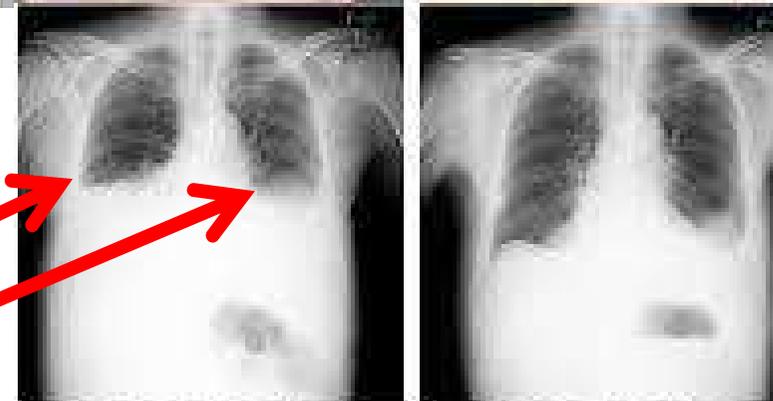
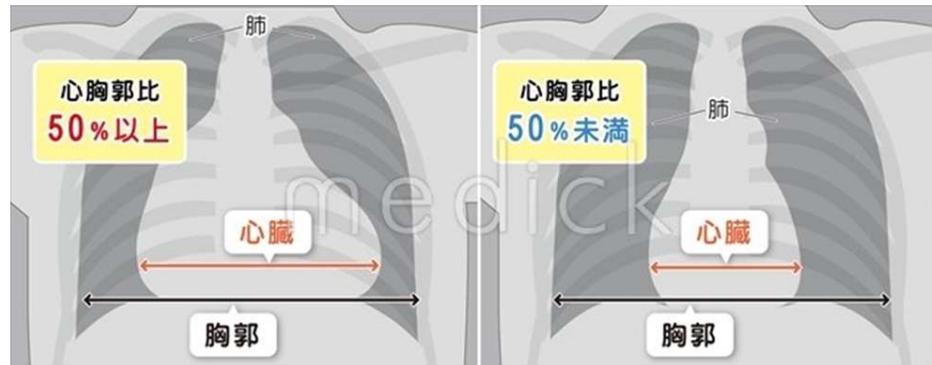
微量の放射性物質を注入して特殊なカメラで心臓を撮影することにより心臓の動きや、心臓の筋肉への血液の分布を知ることができます。



図2 BNP,NT-proBNP値の心不全診断へのカットオフ値



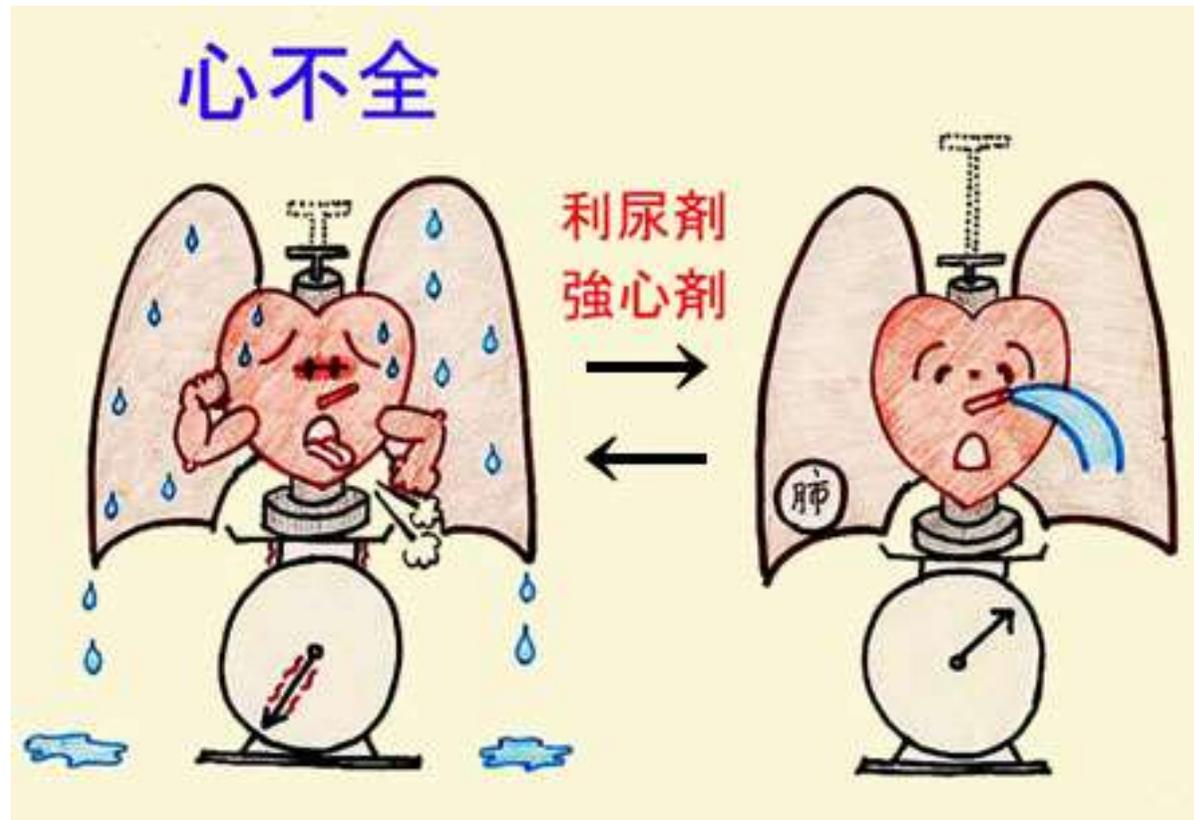
心不全の肺うっ血像と下腿浮腫



2009/12/04

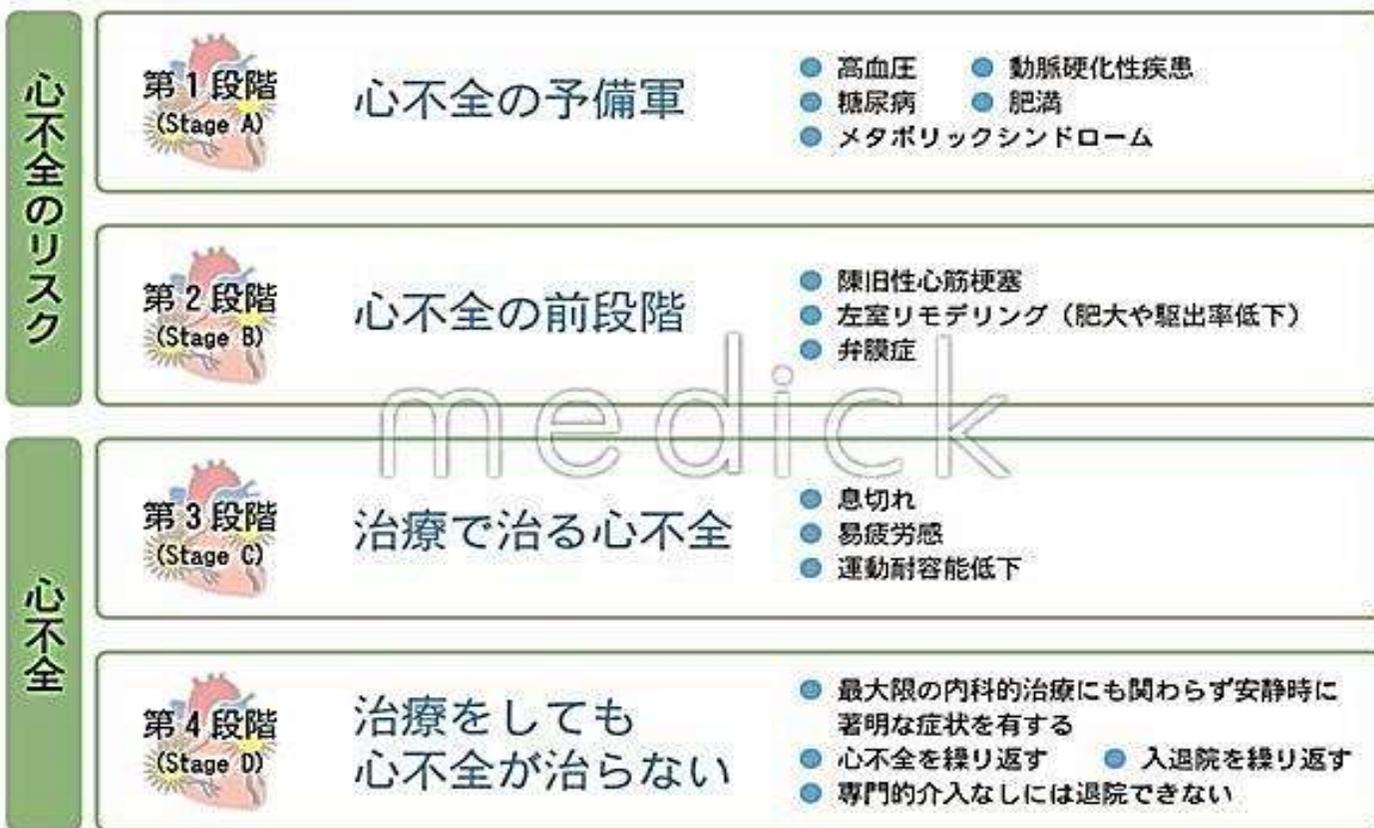
2009/12/12

心不全治療・管理の主役は浮腫み取り



慢性心不全(隠れ心不全)の進行度 (ステージA~D)

心不全の進展



Hunt S. et al. ACC/AHA 2005 Guidelines Update.

心不全の重症度 (NYHA分類 I ~ IV)

心不全の自覚症状を中心に分類

心不全の重症度



心臓に何らかの病気はあるが、日常生活では症状がない。



安静時および軽労作時には症状がないが、強い労作時に疲労や動悸が生じる。



安静時には症状がないが、軽労作でも疲労や動悸が生じる。



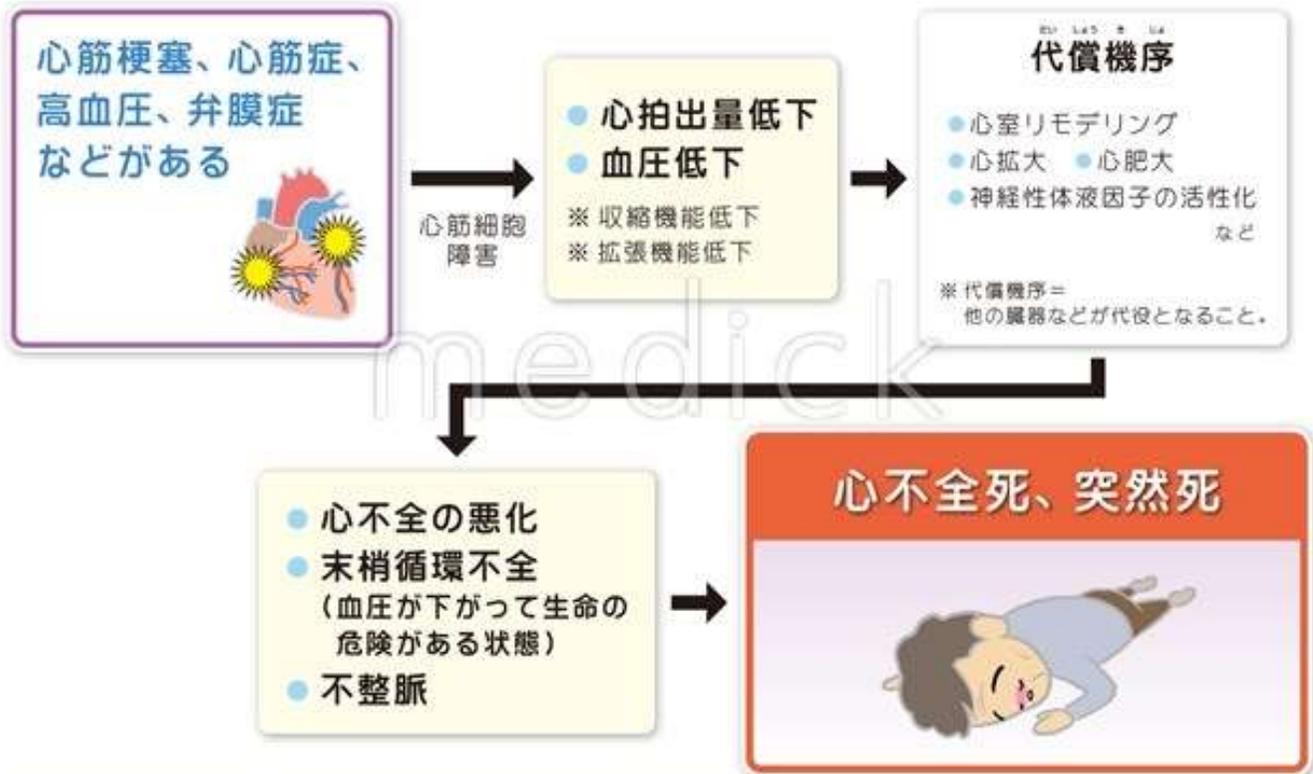
安静時にも心不全症状がおき、労作で症状が増悪する。



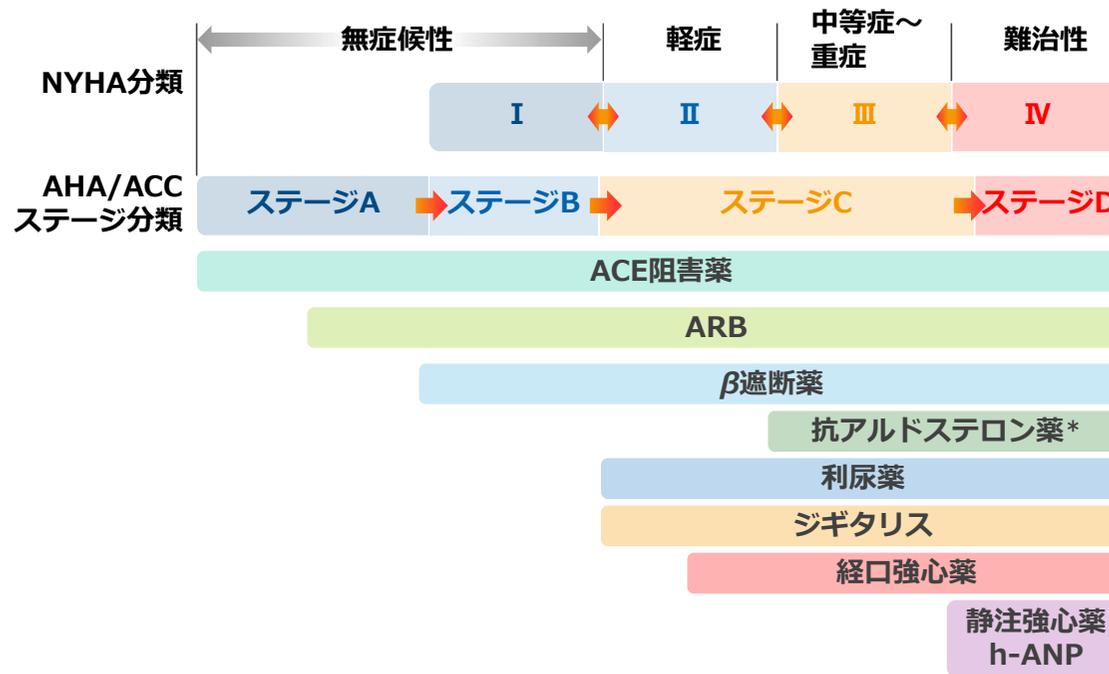
New York Heart Association (NYHA) 分類

心不全の進行

心不全は進行すると突然死をまねくことがあります。



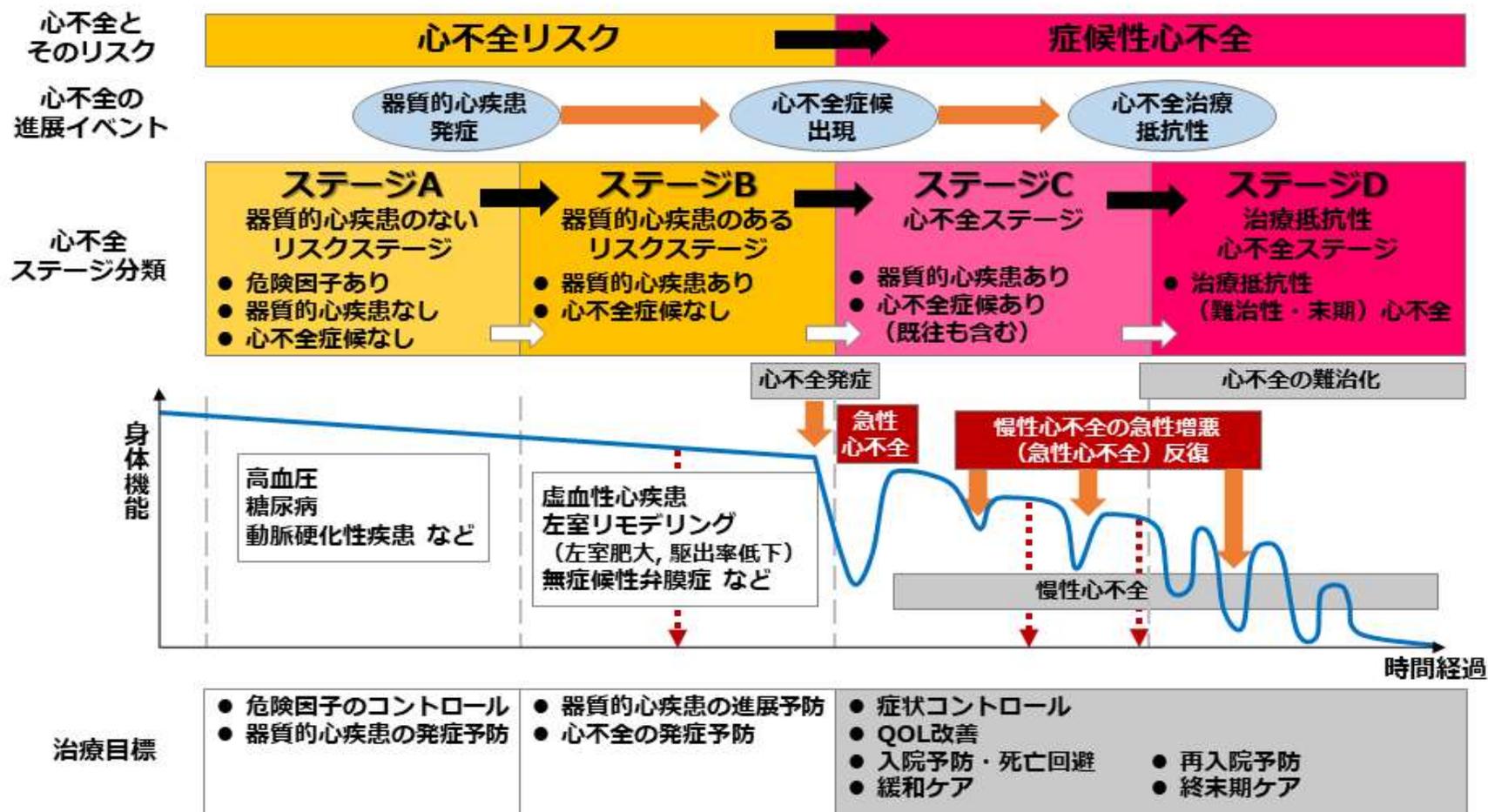
慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版)



日本循環器学会. 慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版)より



心不全の重症度ステージ



日本循環器学会 急性・慢性心不全ガイドライン (2017年改訂版)

慢性心不全は加齢と共に増加

- 慢性心不全は高血圧、糖尿病、脂質異常症等の生活習慣病との関連性が高く、
高齢になるほど発症する人が多くなる。

高齢者に多い慢性心不全

- 心臓の収縮能は正常で拡張能のみが低下する拡張不全に注意！！

特に高齢者、女性で高血圧、糖尿病、心疾患のある方は要注意！！

息切れ、下肢の浮腫、急激な体重増加、疲労感
夜間呼吸困難、動悸などは注意のサイン！！



高齢者心不全の意外な症状・合併症

- 1) 右心不全による異常行動(言動)と急激な認知機能低下。

アルツハイマー型認知症の悪化と勘違い！

- 2) 腎不全・貧血は心不全の増悪因子。

貧血の改善は高齢者にとってプラス！

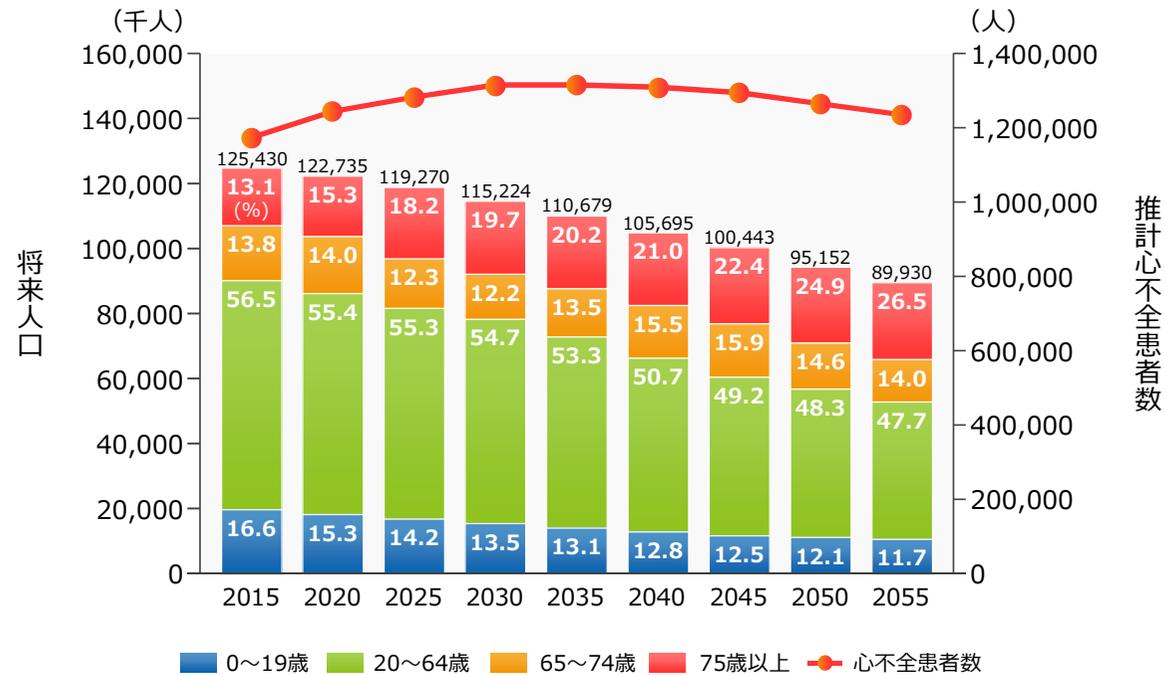
- 3) 末梢循環不全による皮膚びらんや皮膚潰瘍の発症。

嚴重なるフットケアが必要！！



2)心不全の発症状況・糖尿病合併の比率は？

人口及び年齢構造と心不全患者数の将来推計 (2015～2055年)

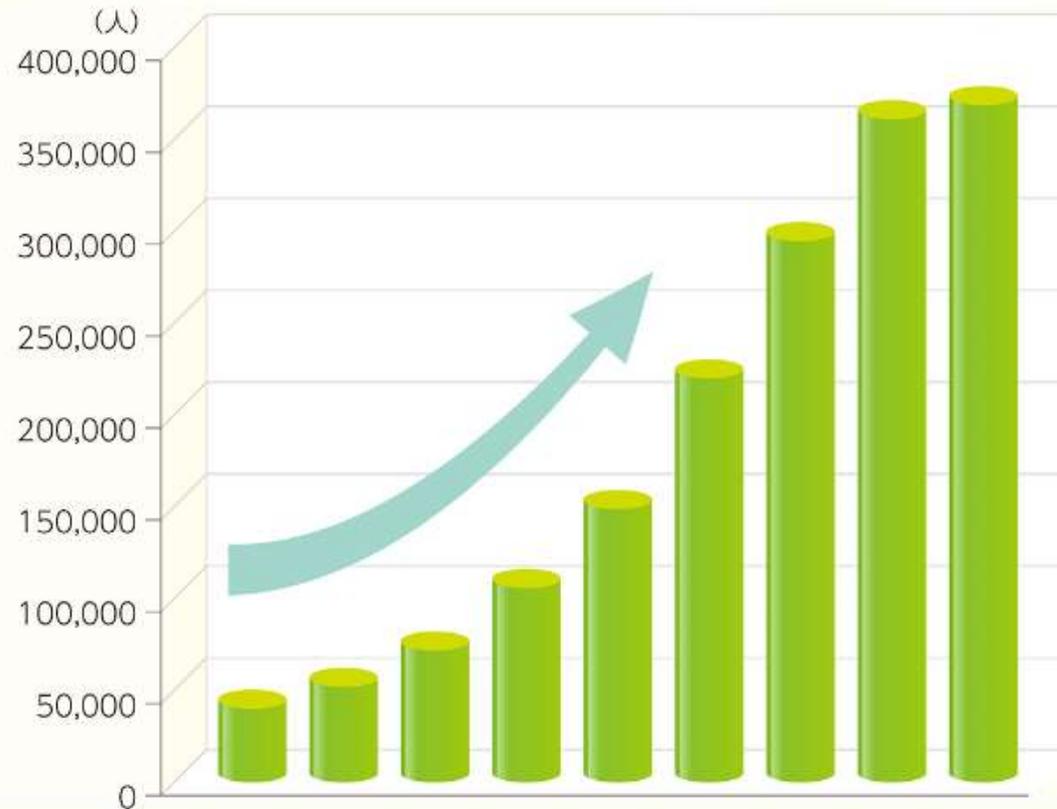


北風政史編. 心不全診療Q&A—エキスパート105人からの回答 改訂2版. 2015 ; 中外医学社, 2. を参考に作成





我が国における新規発症心不全の推移

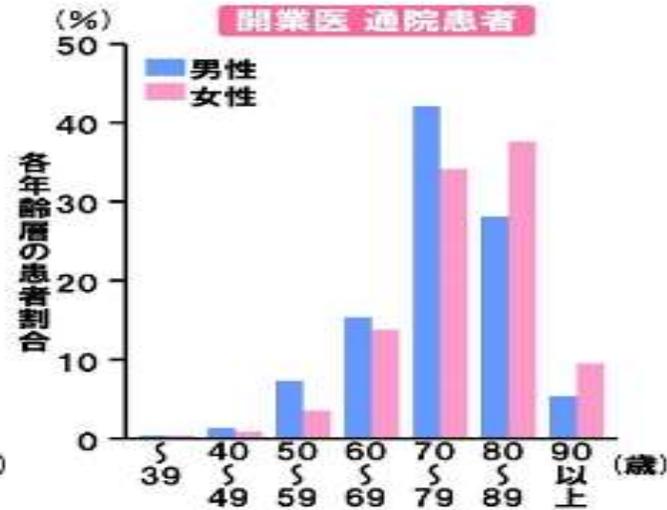
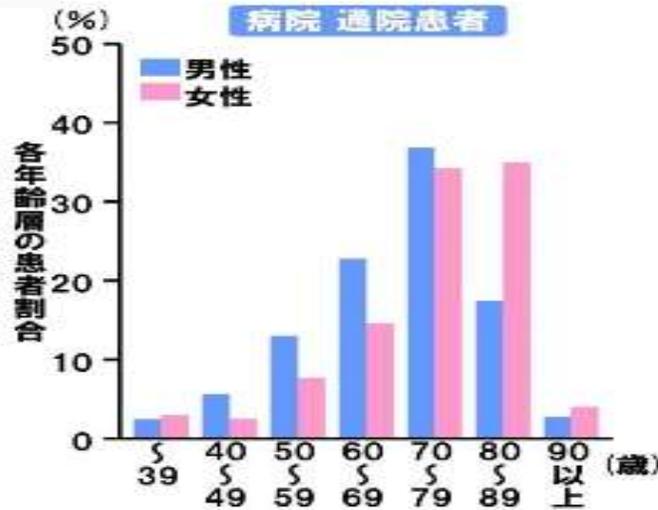


年	1950	1960	1970	1980	1990	2000	2010	2020	2030	(年)
高齢者の割合(65歳以上)	4.9	5.7	7.1	9.1	12.1	17.4	23.0	29.1	31.6	(%)
総人口	83.2	93.4	103.7	117.1	123.6	126.9	128.1	124.1	116.6	(100万人)

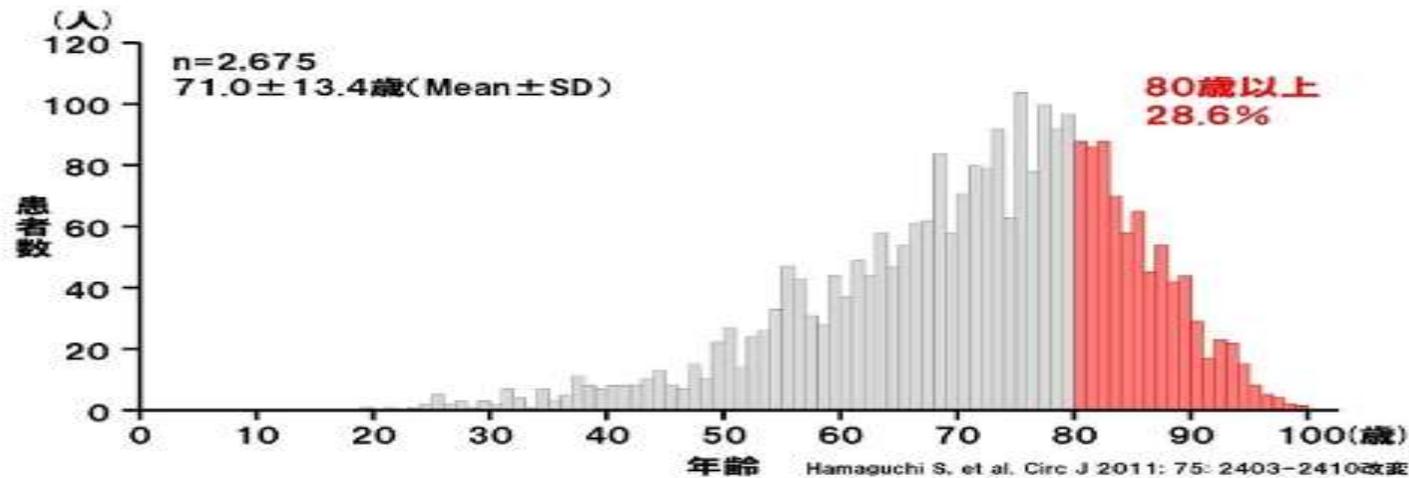
Shimokawa H et al. Eur J Heart Fail 2015;17:884-892 より改変



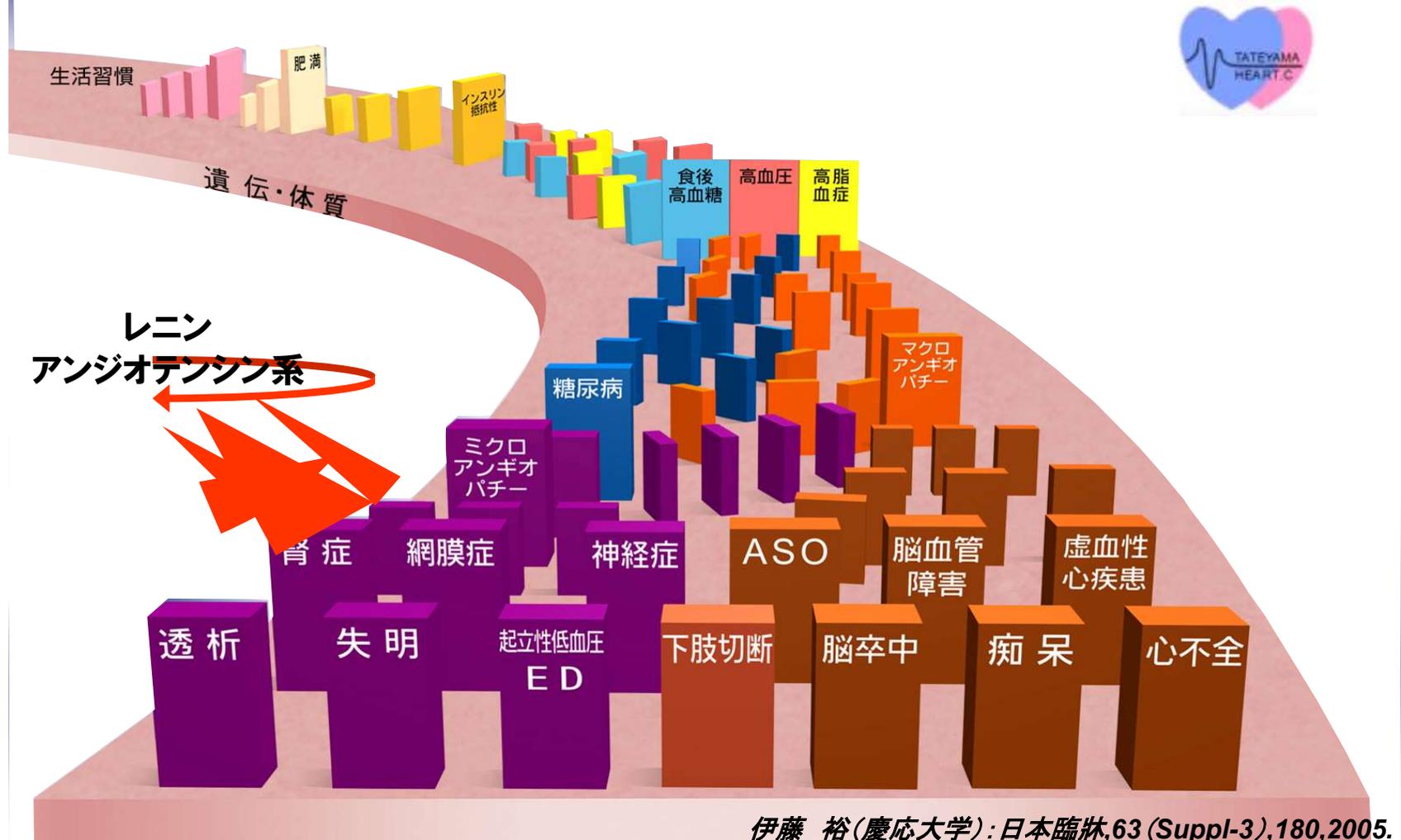
わが国の慢性心不全患者(外来)の年齢分布 —JCARE-GENERAL研究—



Tsutsui H. et al. Circ J 2007; 71: 449-454



メタボリックドミノの概念



糖尿病を併発すると明らかに心不全発症リスクが高まる

- 一般集団での心不全発症率は**4-6%**に対して、
糖尿病有病集団での心不全有病率は**20-30%**と非常に高い。

Framingham研究(1974)では糖尿病有病集団での心不全発症頻度は対照に比し**男性で2倍**、**女性で5倍**高いとの報告。

疫学からみた糖尿病合併心不全

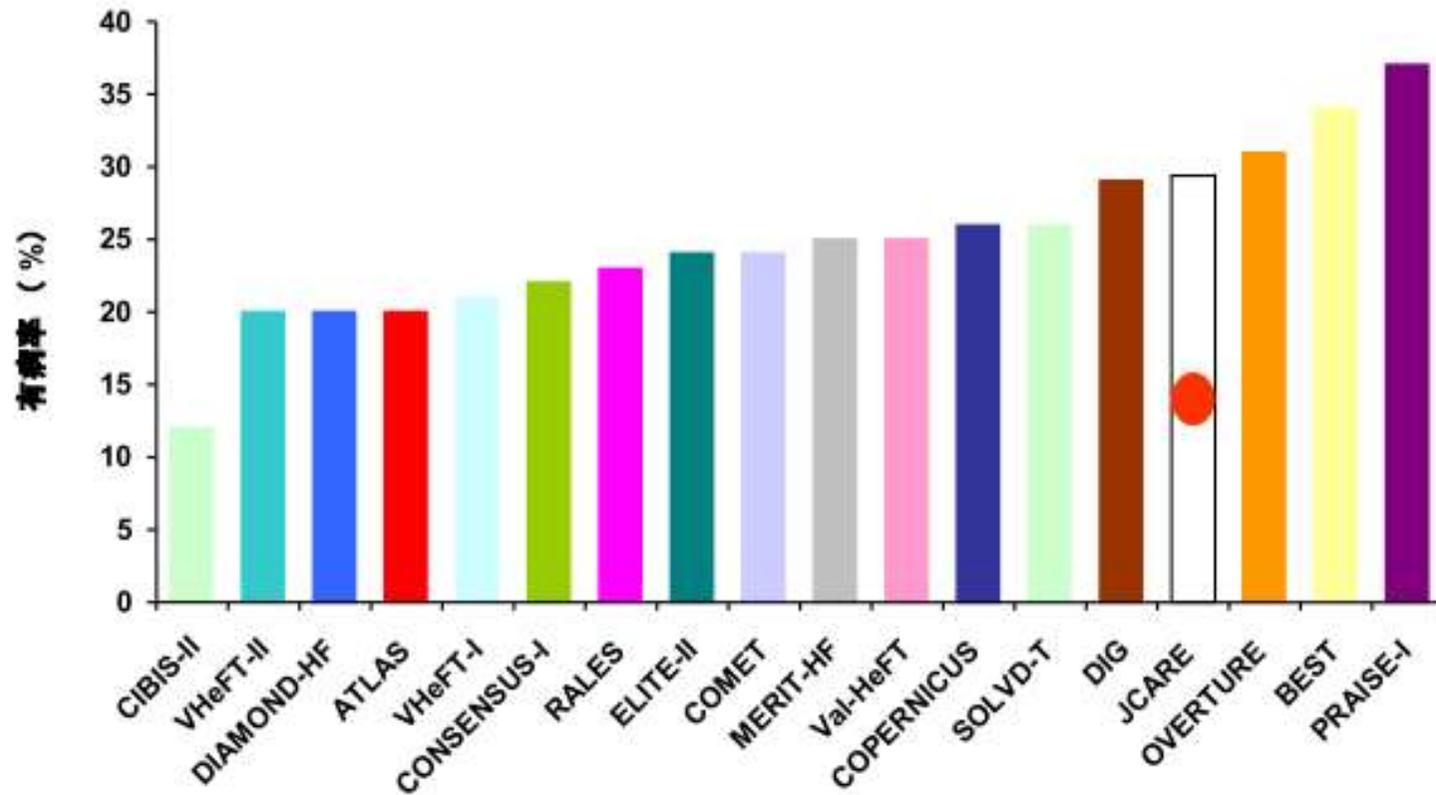
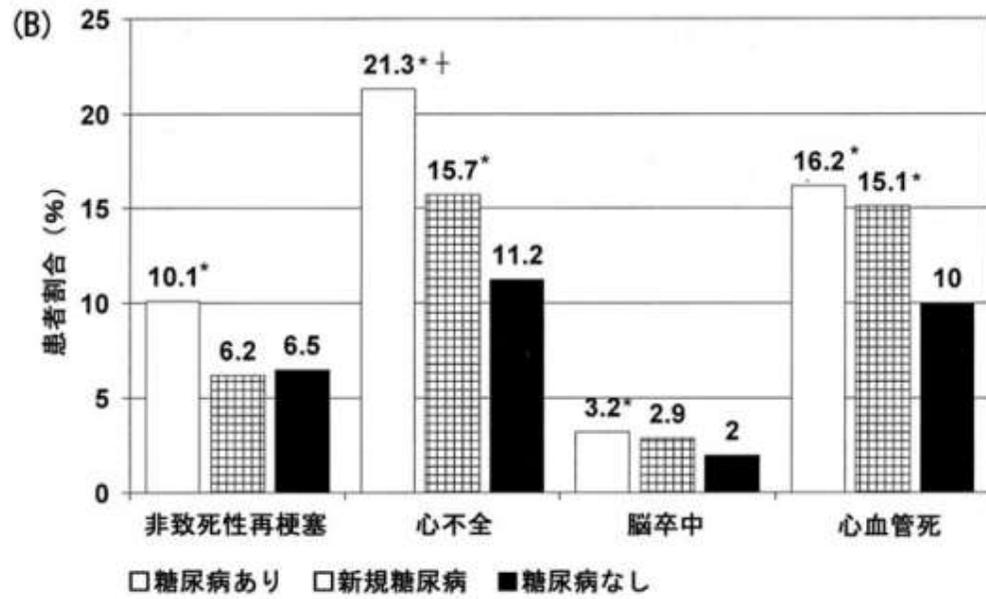
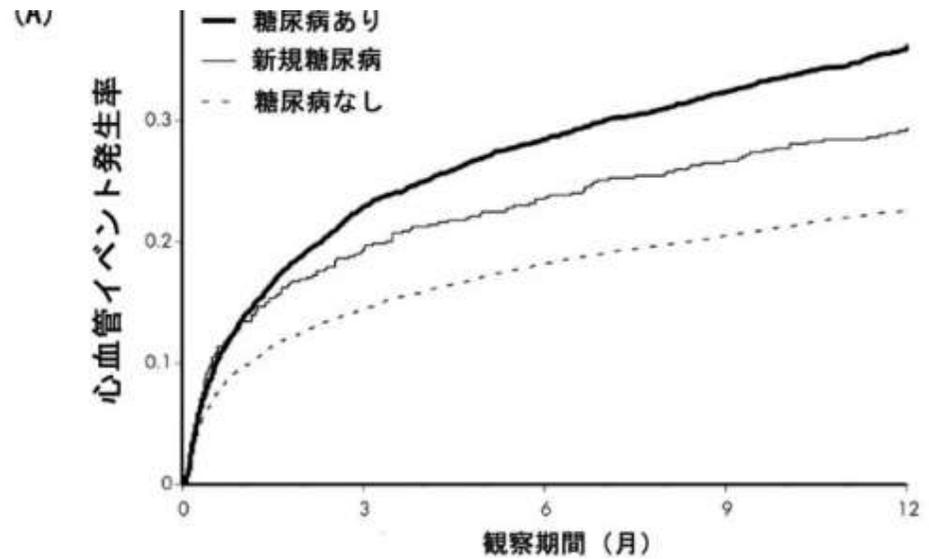
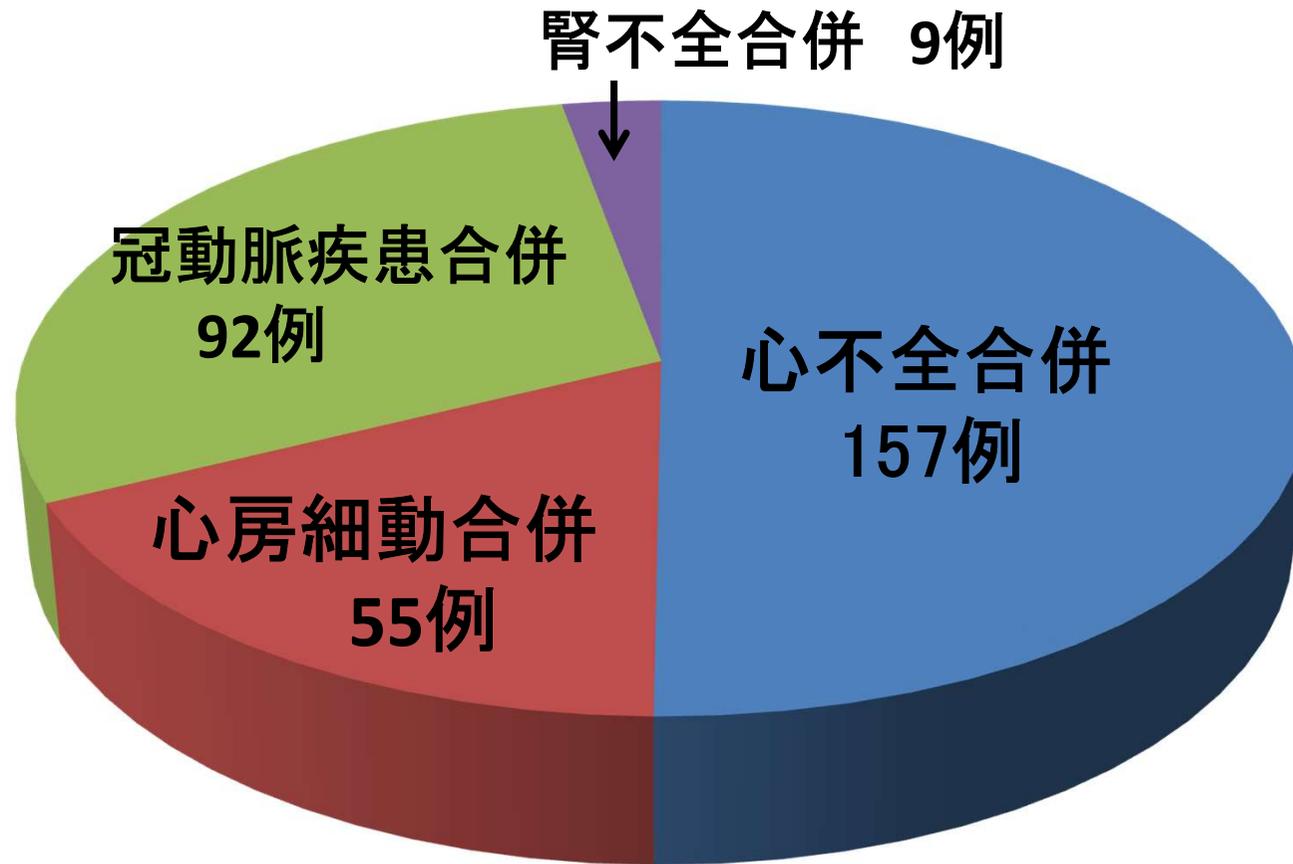


Fig. 1 慢性心不全を対象とした大規模臨床試験およびわが国における登録観察研究 (JCARE-CARD 研究) の対象患者における糖尿病の有病率



当院におけるDM合併する循環器疾患 2018年11月～12月（DM473例中）





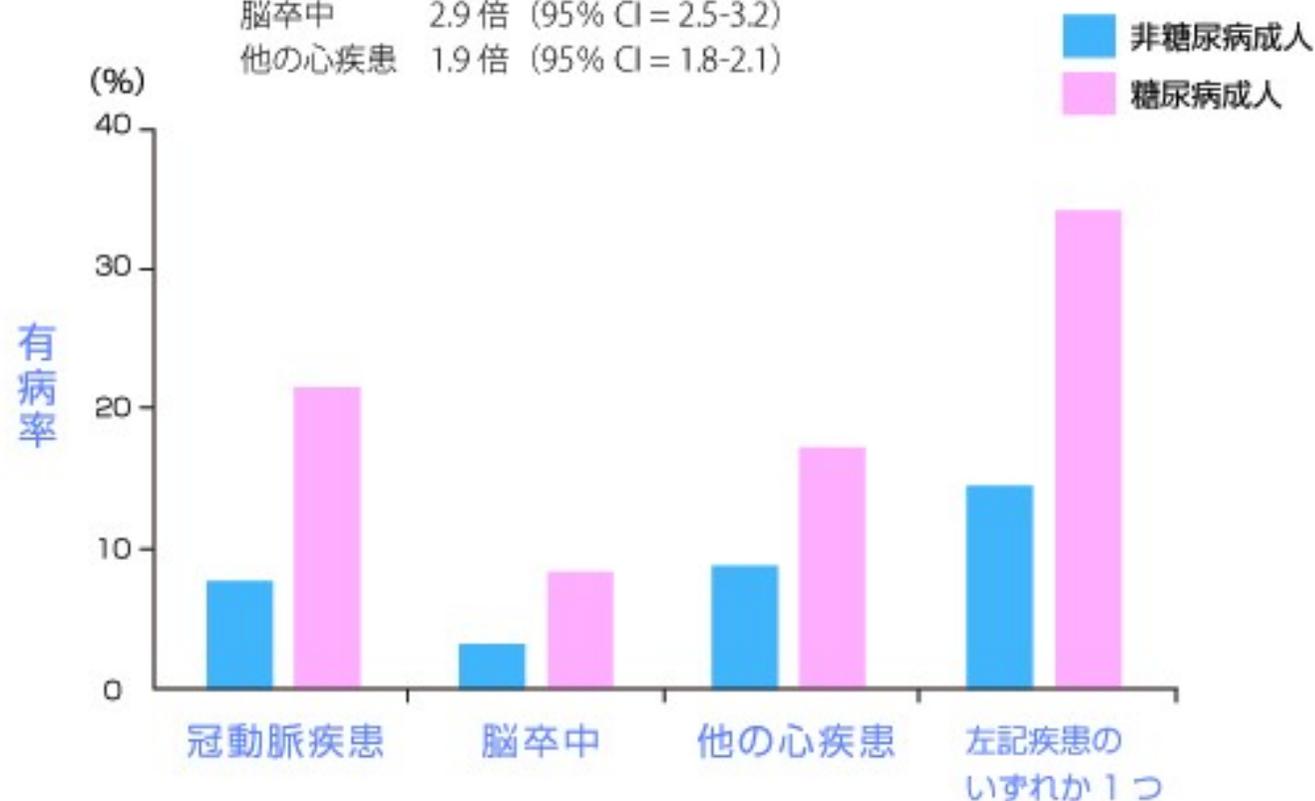
糖尿病患者における心血管疾患の有病率

糖尿病成人の年齢調整有病率（非糖尿病成人との比較）

冠動脈疾患 3.2 倍 (95% CI = 2.9-3.4)

脳卒中 2.9 倍 (95% CI = 2.5-3.2)

他の心疾患 1.9 倍 (95% CI = 1.8-2.1)

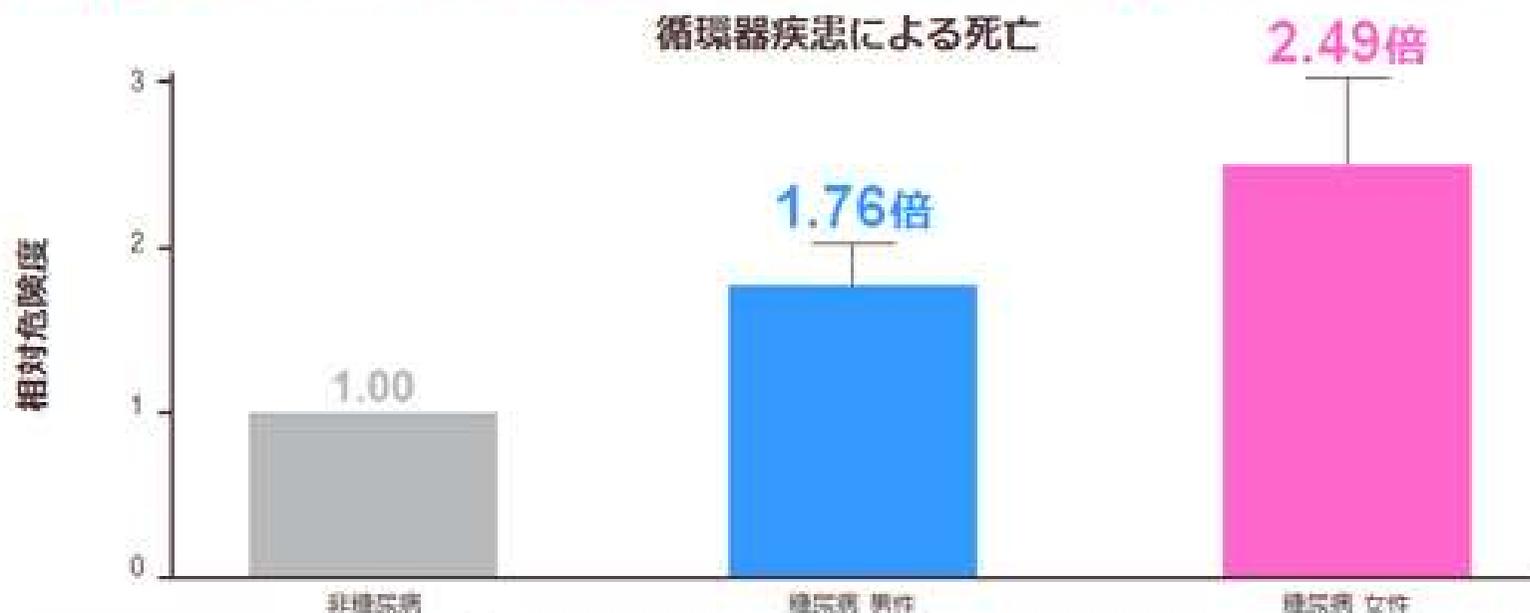


対象・方法：1999～2001年のHNISの（National Health Interview Survey: 国民健康調査）における35歳以上の成人の自己報告データを分析した（ロジスティック回帰分析）

糖尿病は循環器疾患による死亡のリスクを高めます



糖尿病と循環器疾患^{*}による死亡との関係（非糖尿病既往を1とした場合の相対リスク）¹



^{*} Circulatory system diseases (ICD-10, I00-I99)に属づく

対象・方法：日本人地域住民のうち、がんや循環器疾患を伴っていない40～69歳の男性46,017人、女性53,567人を対象に糖尿病（自己申告）の有無と全死亡・主要死因死亡との関連を調査する。1990年～2010年の多目的コホート研究（JPHC研究）。

参考：糖尿病患者の平均死亡時年齢²：

性別	平均死亡時年齢
男性	71.4歳
女性	75.1歳

対象・方法：アンケート調査方式で、全国241施設から45,708名が集計され、2001～2010年の10年間に於ける日本人糖尿病患者の死因を分析した。

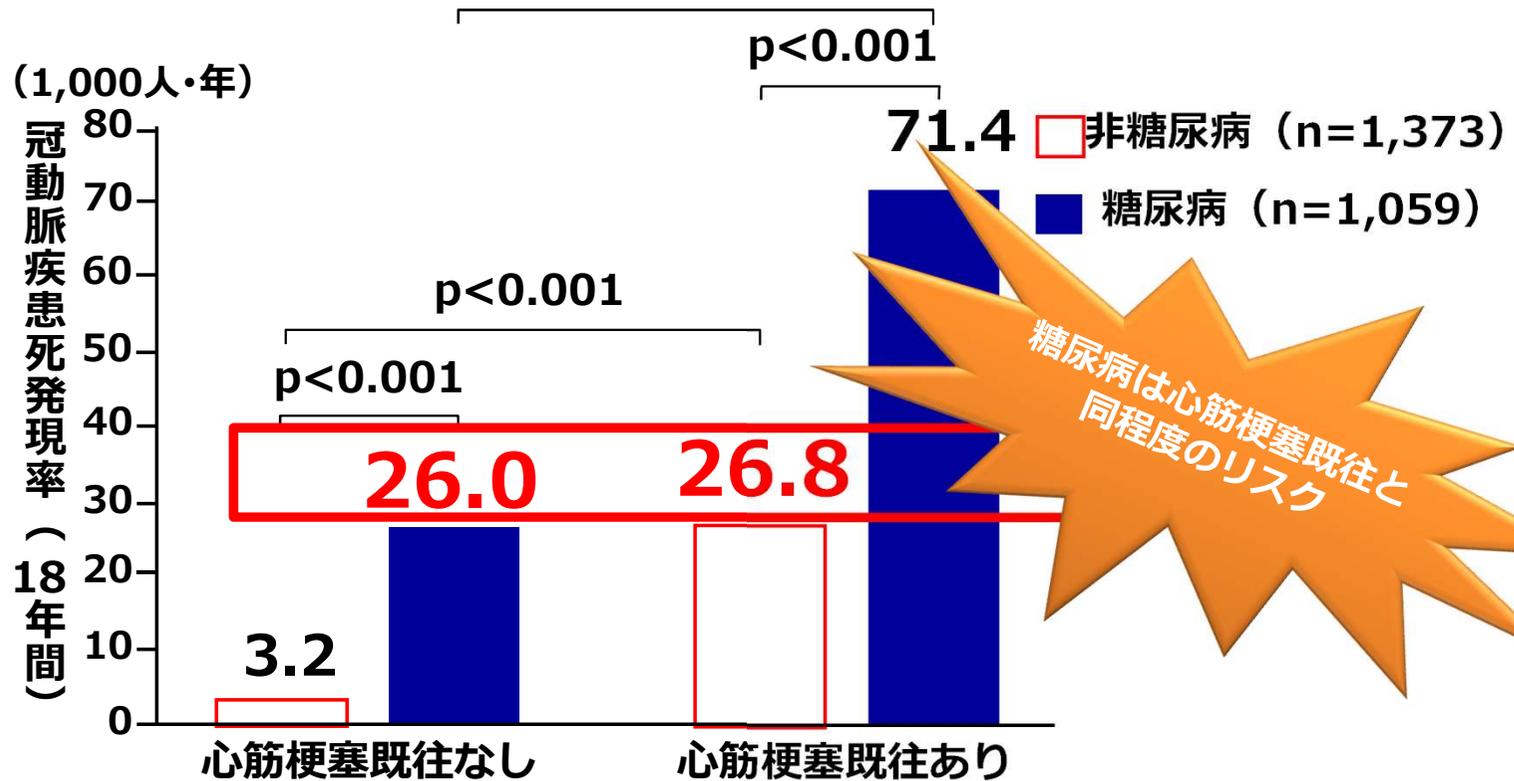
1. Kato M, et al. *BMJ Open*. 2015; May 3; 5(4): e007736.

2. 糖尿病の死因に関する委員会報告. *糖尿病* 2018; 59 (9): 667-64.

糖尿病と心筋梗塞の合併は冠動脈疾患死リスクが高い

(Finnish Study 18年間フォローアップ)

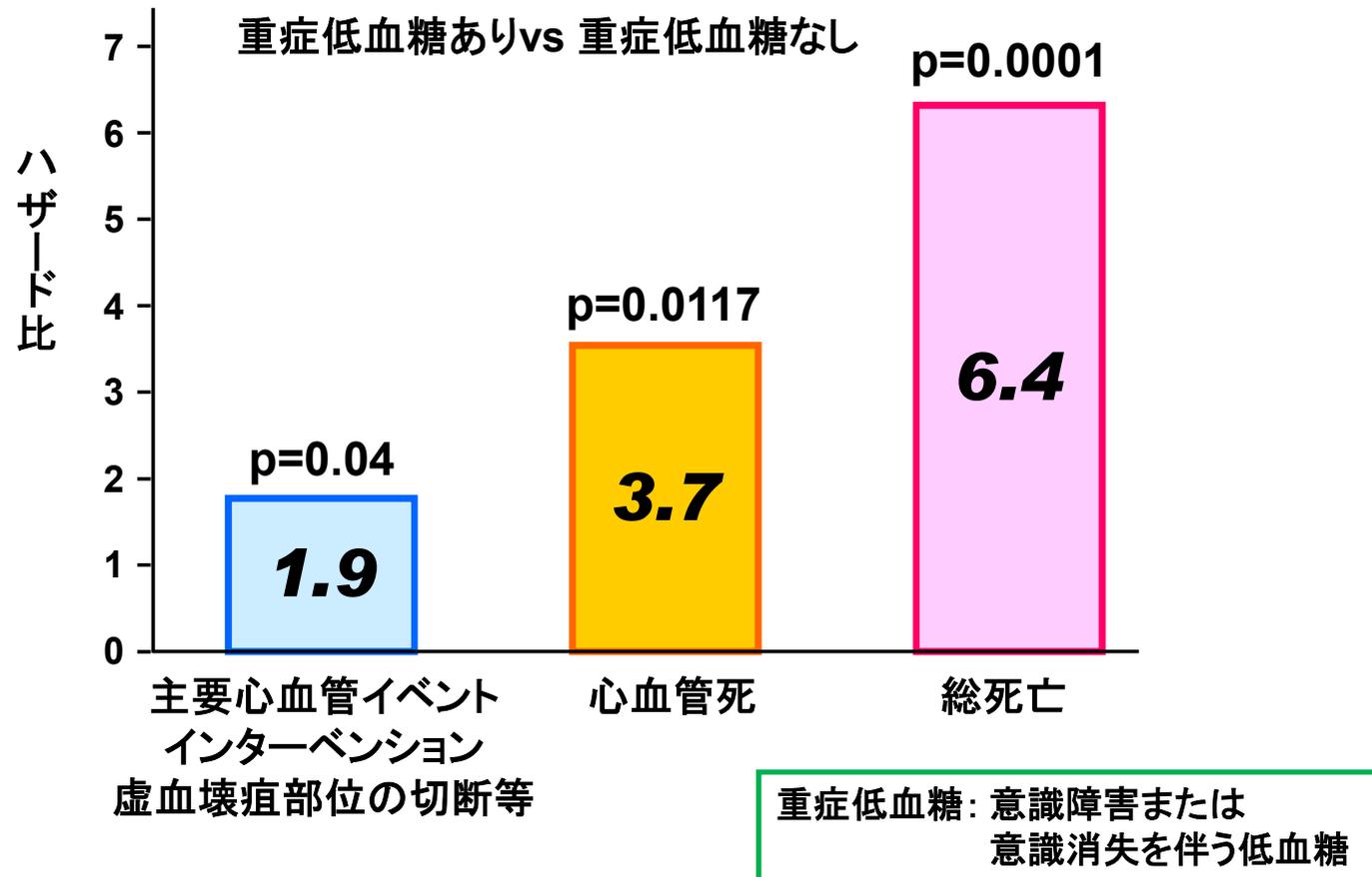
$p < 0.001$



糖尿病患者 (n=1,059) と非糖尿病患者 (n=1,373) について、冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症、ECG判定による心筋虚血) の既往の有無別に18年間追跡した。

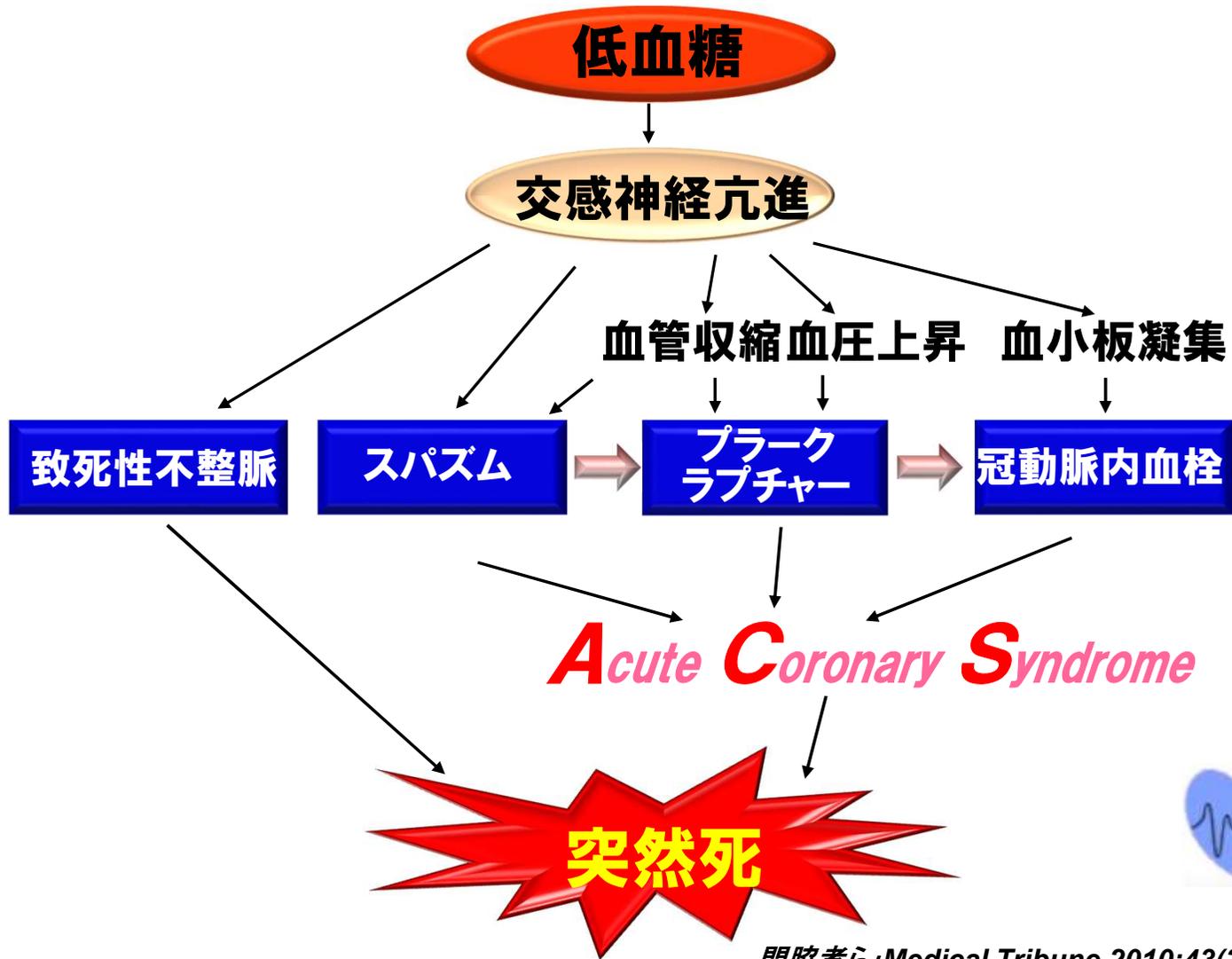
Juutilainen A. et al. : *Diabetes Care*,28,2901,2005.

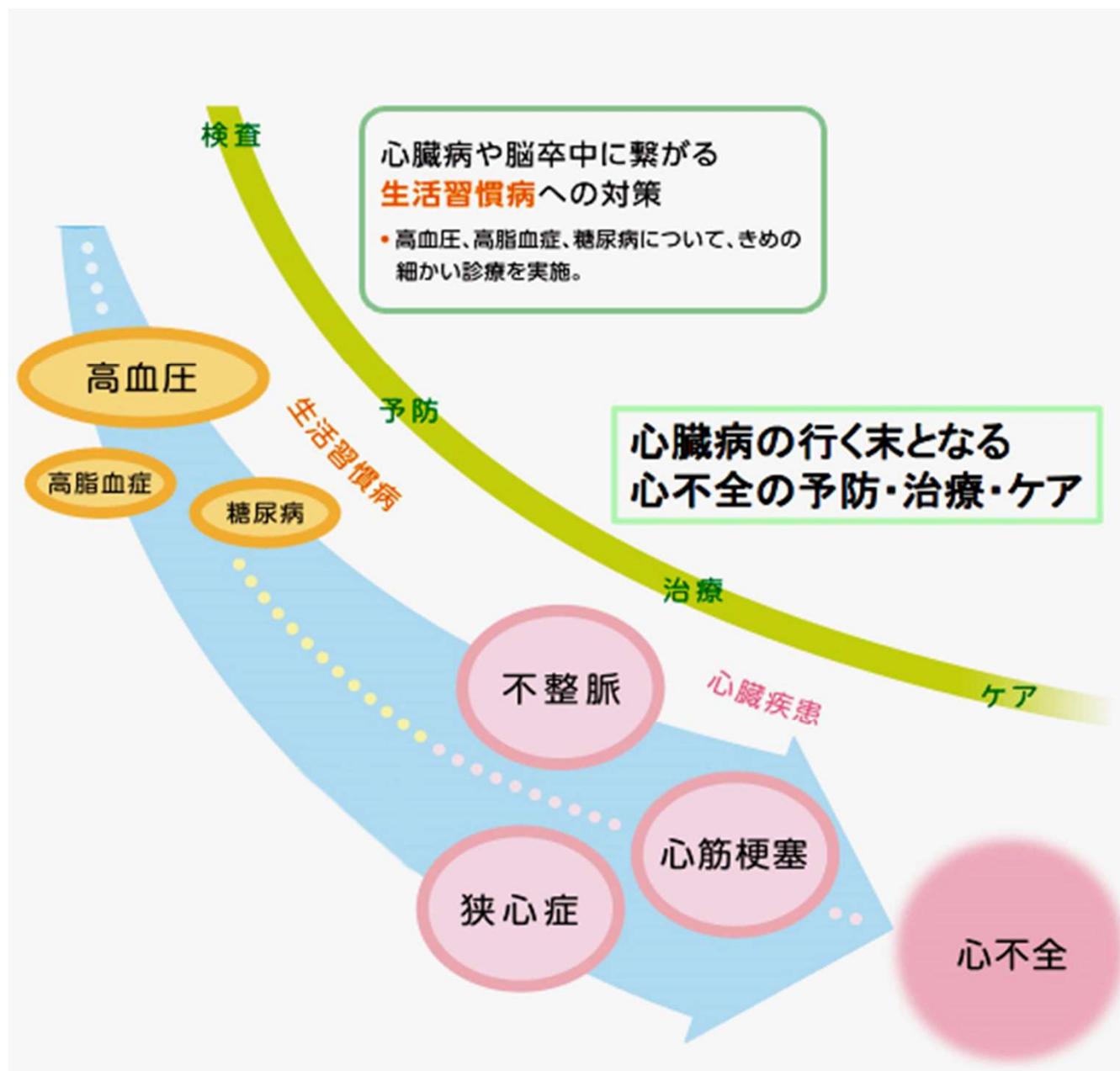
重症低血糖がイベント発症リスクに与える影響 (VADT試験より)



Duckworth W. et al.: ADA 69th Scientific Sessions, 2009, New Orleans.

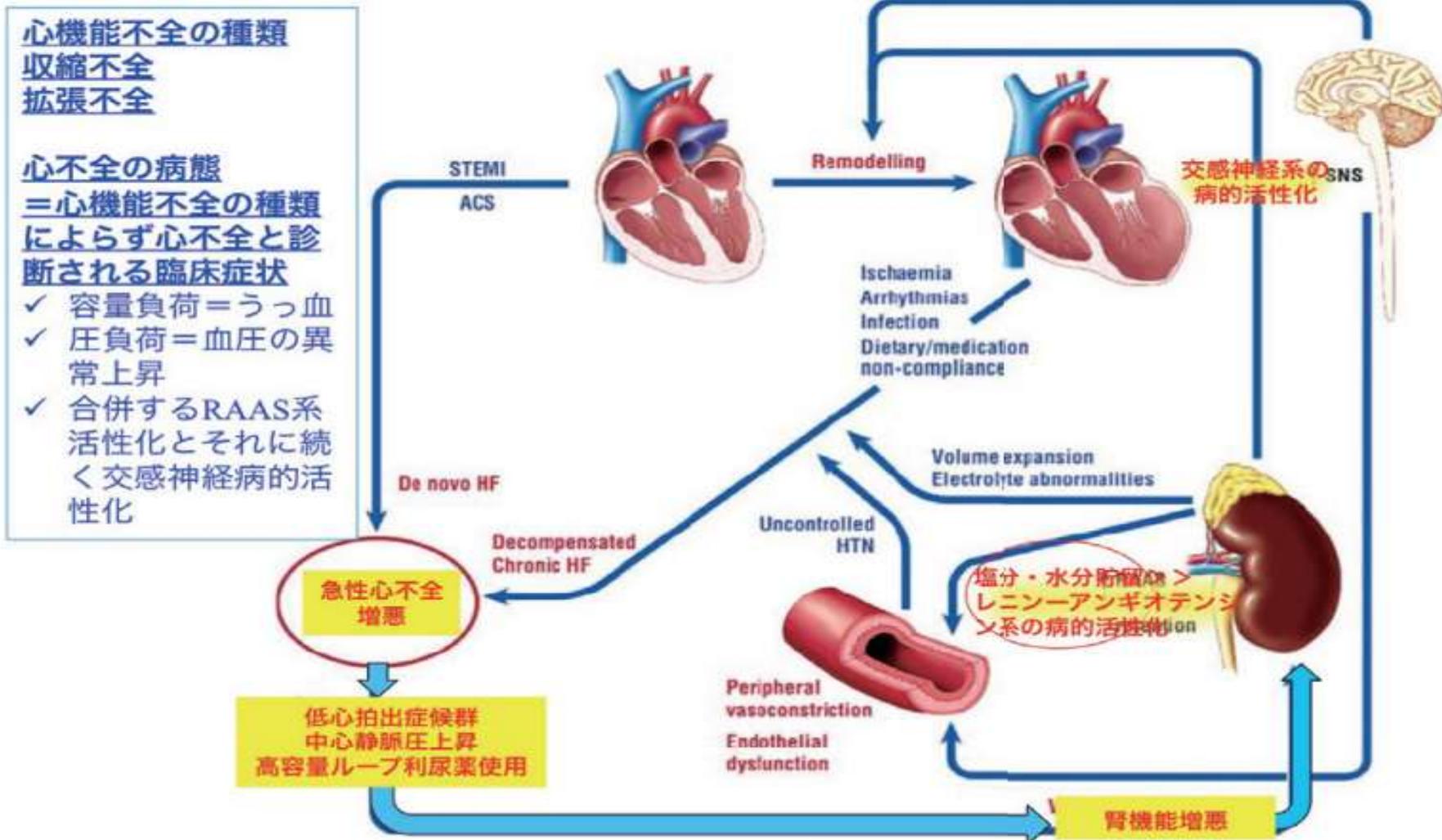
低血糖は突然死と関連





3) 糖尿病合併の心不全の発症機序・病態について

RAA系亢進による糖尿病合併心不全の病態



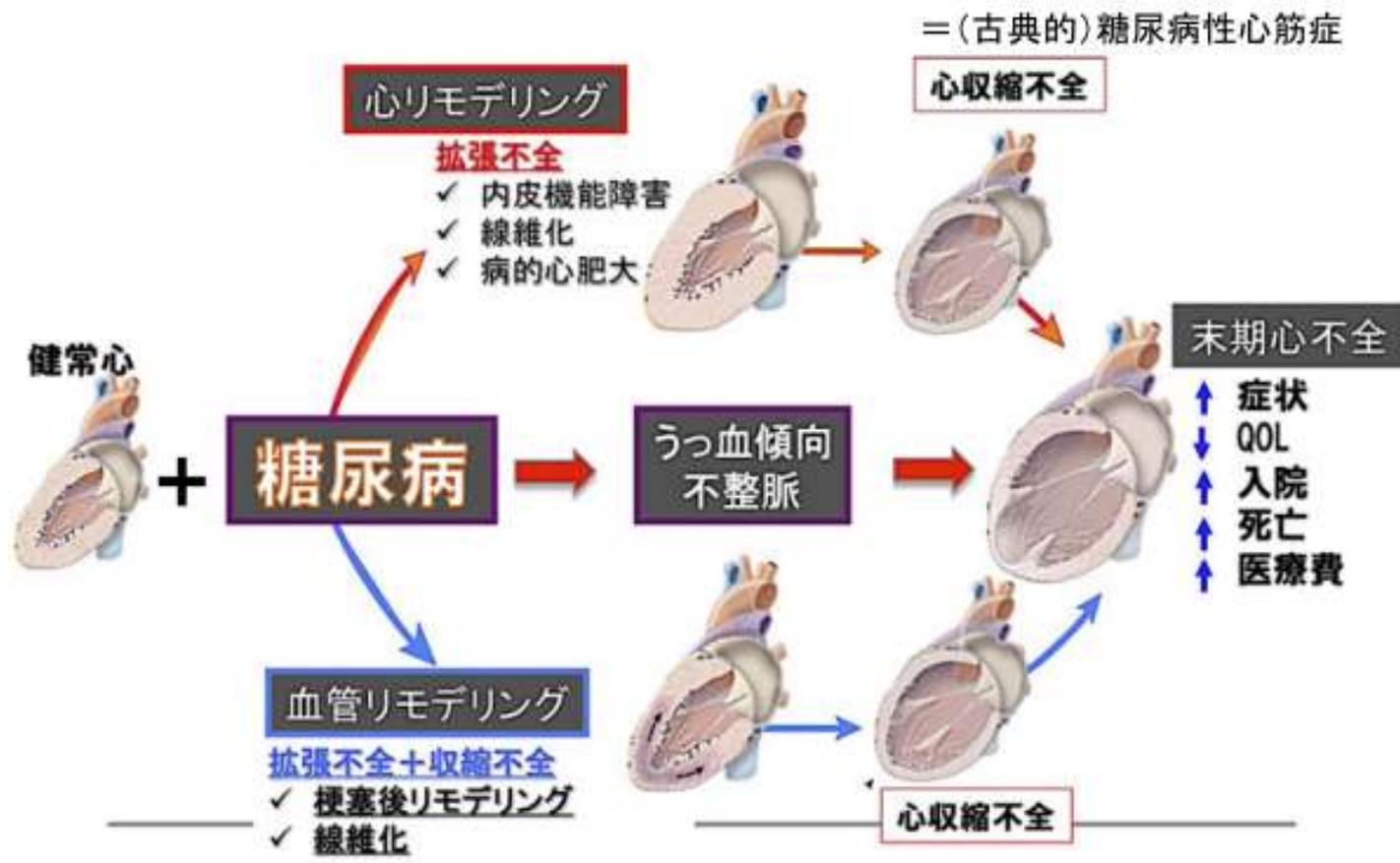


Fig. 2A 糖尿病と心不全の臨床病態

糖尿病と心血管疾患合併の臨床経時変化

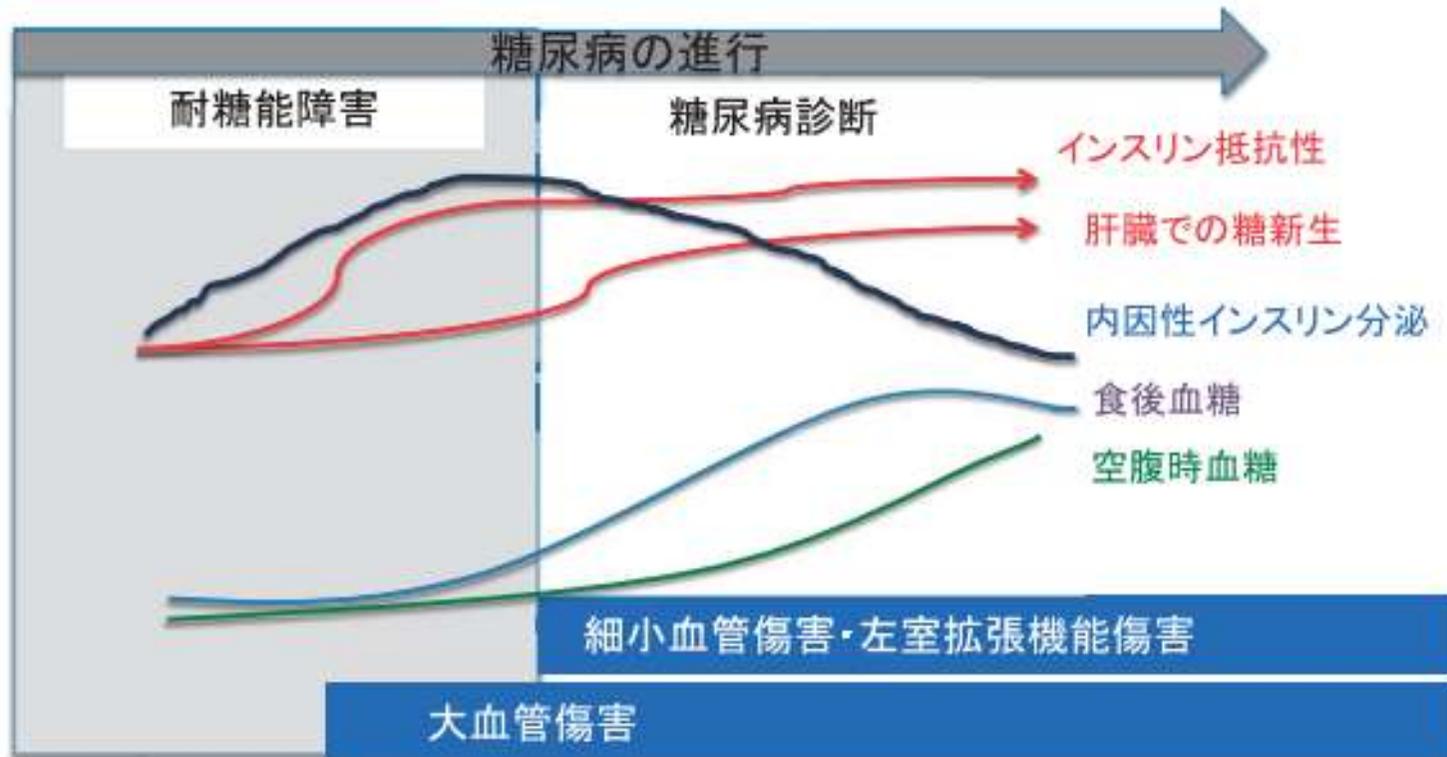


Fig. 2B 糖尿病と心血管合併症の臨床経時変化. 細小血管傷害出現以前の, 耐糖能障害の段階から大血管傷害は顕在化する. *European Heart Journal* (2013) 34, 3035-3087 より改変引用.

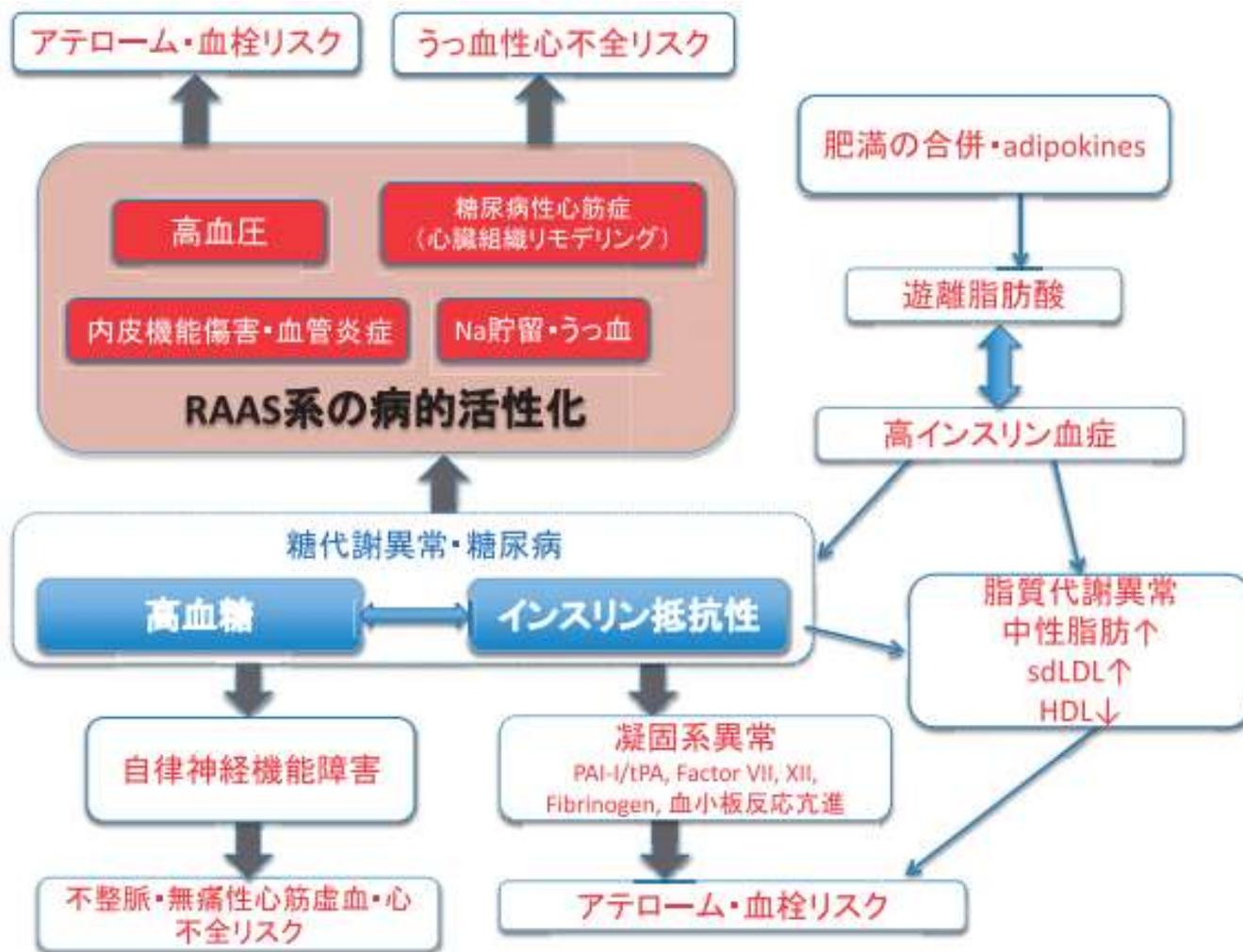


Fig. 2C 糖尿病の心血管合併症とメカニズム。糖尿病病態は、RAAS系（レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系）亢進や凝固異常、自律神経機能障害を介して、様々な循環器疾患を引き起こす。

4) 糖尿病合併の心不全への対策・治療戦略

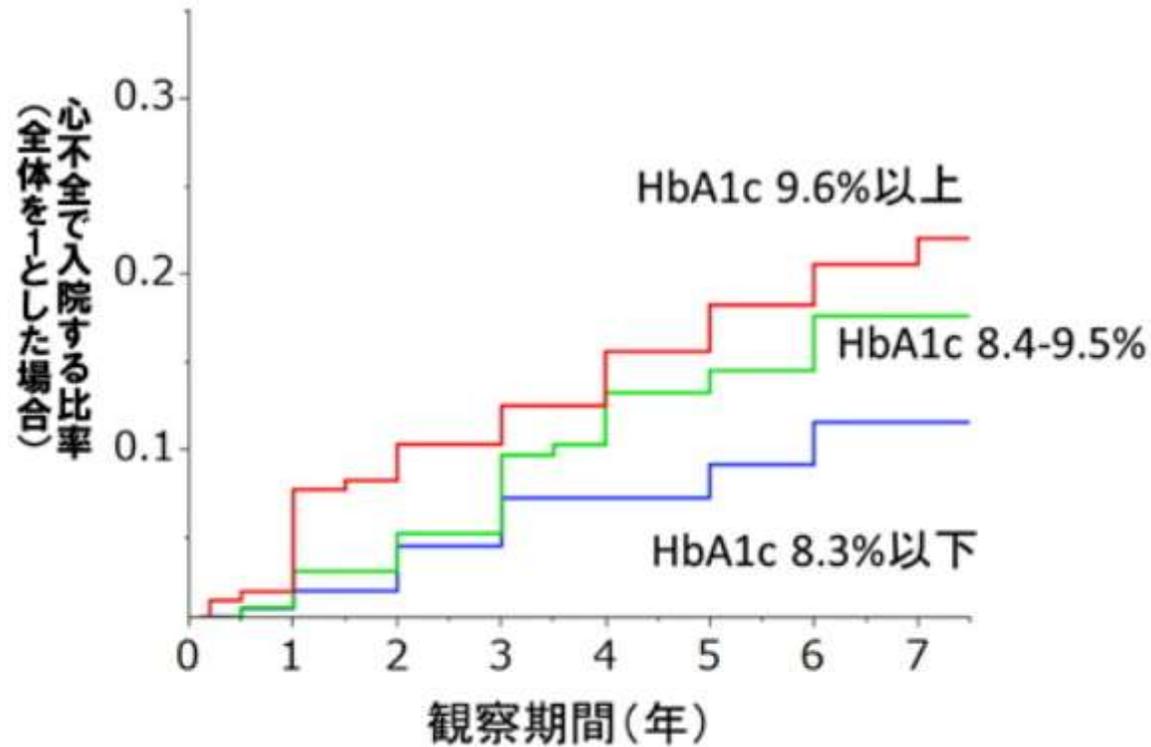
まずは確実な血糖コントロールが重要

- 血糖コントロール不良患者群 (HbA1C 8.0以上では心不全入院が増加するとの報告 (2000-2007 国立循環器病センター研究より))。

HbA1Cは**8.0未満**でに管理することが重要。

血糖コントロールと心不全入院頻度

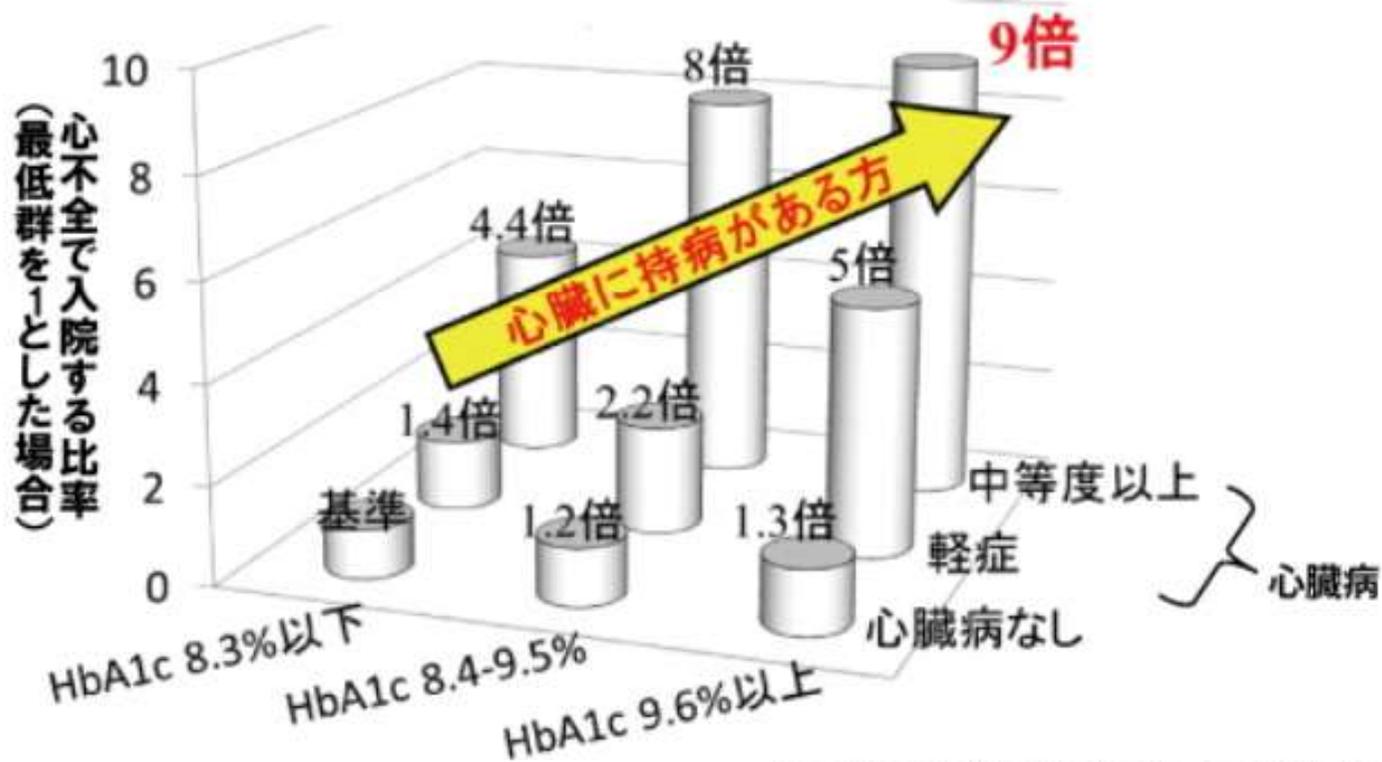
血糖コントロール不良群では心不全入院が多い



出典：国立循環器病研究センタープレスリリース

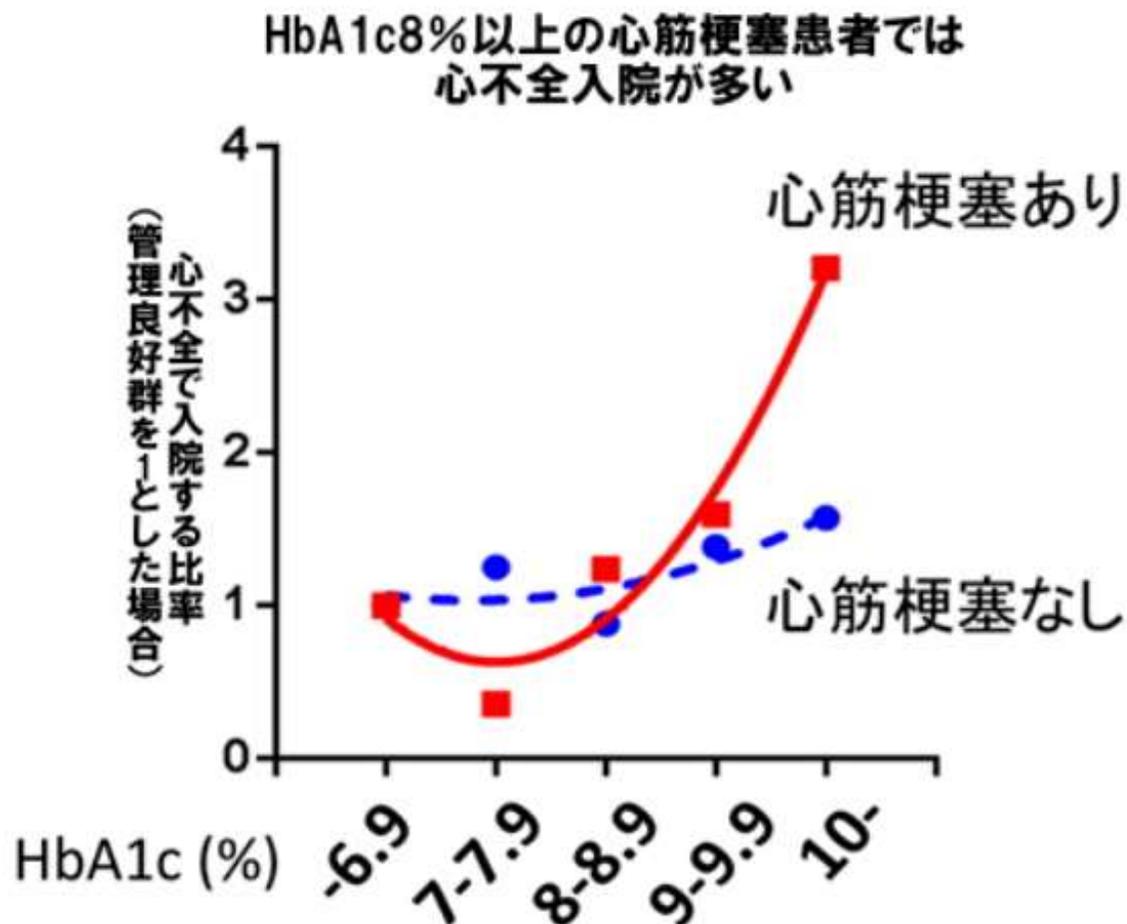
心臓病併発患者の血糖コントロールと心不全発症

もともと心臓病のある患者では
血糖コントロールの影響は特に大きい



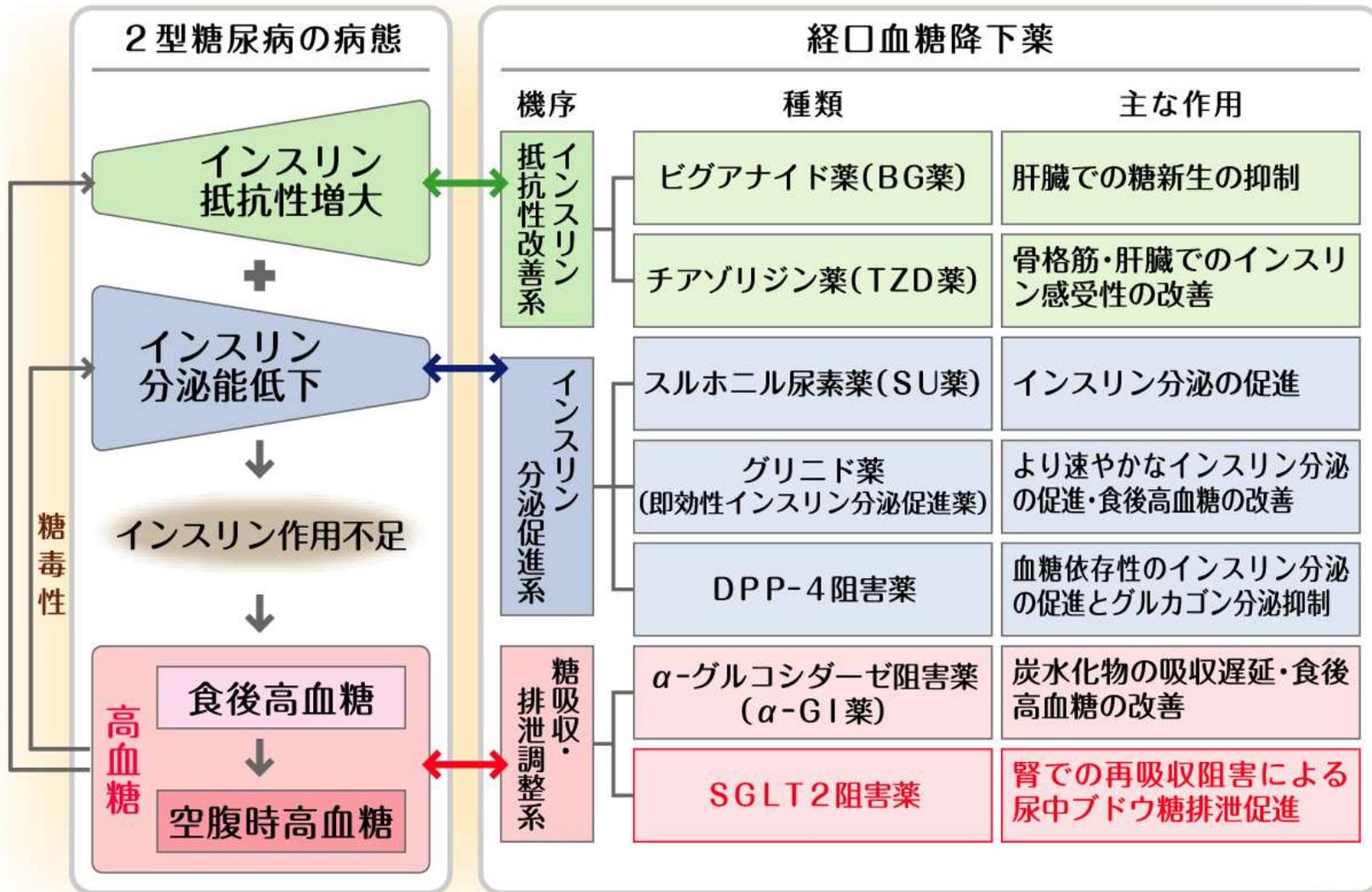
出典：国立循環器病研究センタープレスリリース

心筋梗塞患者群での血糖コントロールと心不全発症



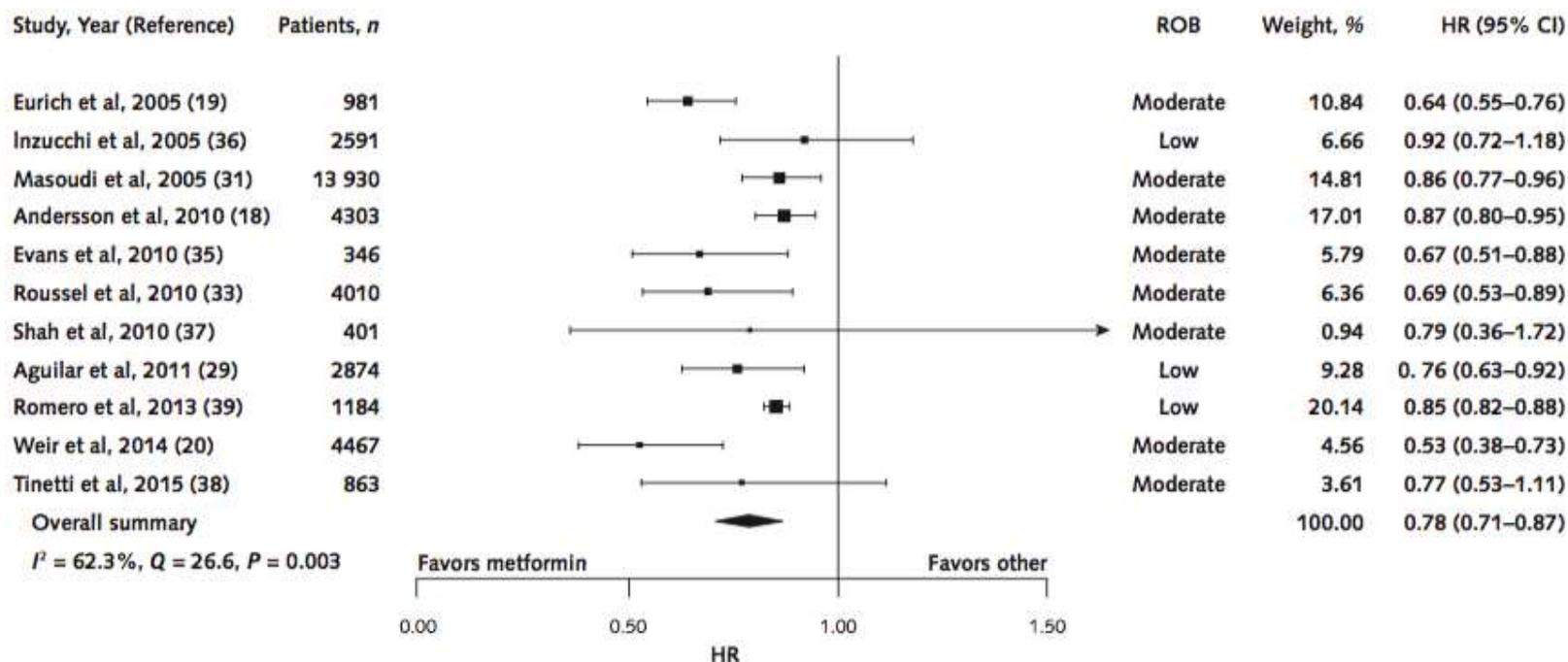
出典：国立循環器病研究センタープレスリリース

糖尿病治療薬(経口血糖降下薬)の選択



メトホルミンのCHF/CKDへの効果・有意性

Figure 3. Meta-analysis of all-cause mortality among patients with CHF receiving treatment regimens including metformin versus those receiving regimens without metformin.



Studies are listed chronologically. CHF = congestive heart failure; HR = hazard ratio; ROB = risk of bias.



メトホルミンの心血管合併症リスクの低下

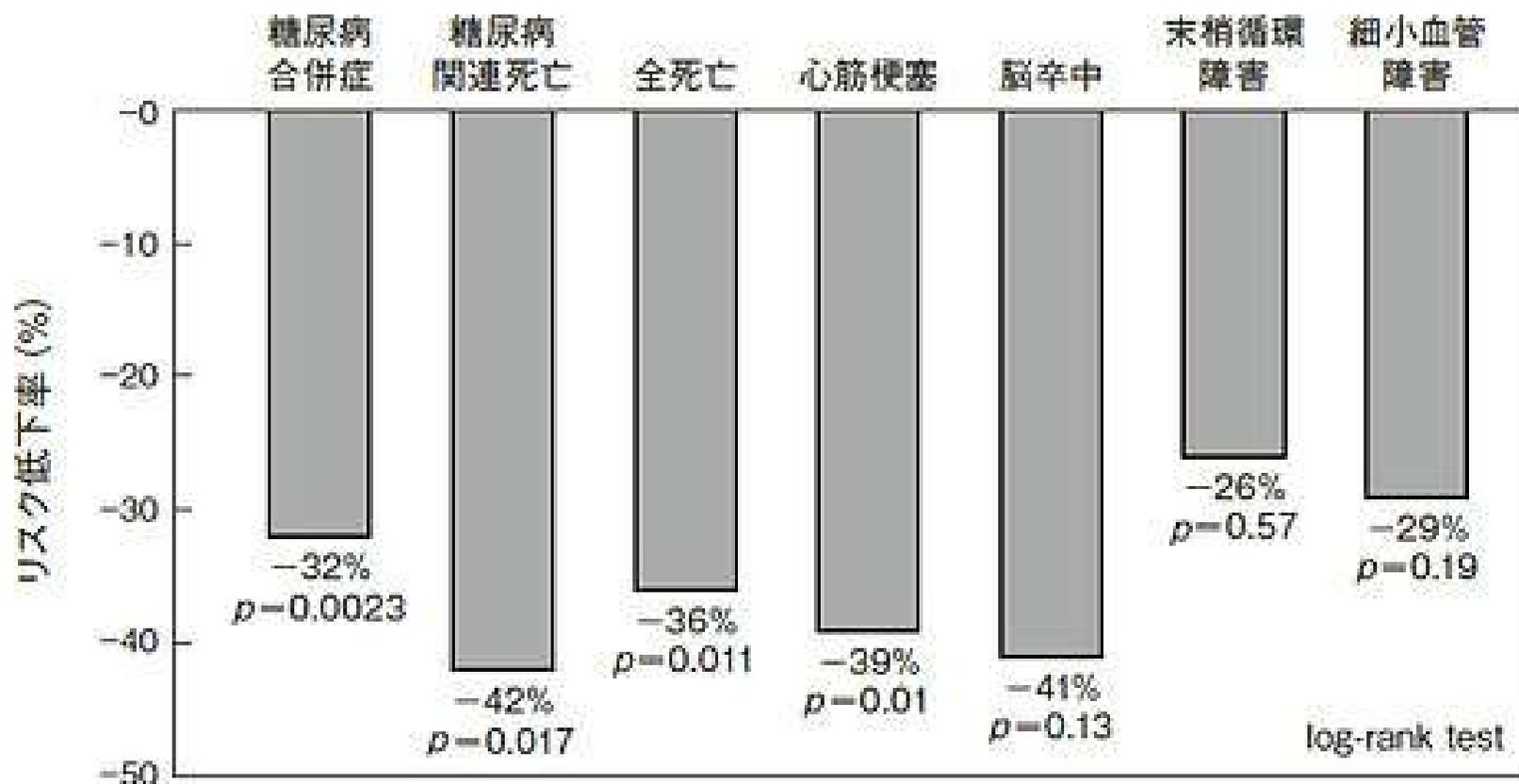


図 1 メトホルミン強化療法群における合併症リスクの低下：従来療法との比較 (UKPDS34)

PROactive試験での心血管疾患に対する証明

- 大血管障害併発の2型DM患者に対して、ピオグリタゾンが世界で初めて心筋梗塞や脳卒中など心血管イベントの再発や総死亡(−16%)を有意に減少させた(AMI再発抑制−28%、ACS再発抑制−37%、脳卒中再発抑制−47%)。
- サブ解析で心不全発症に関しては増加し(HR1.41倍)、**心不全患者に対する使用は禁忌。**



SGLT2阻害薬による心不全治療の介入

- EMPA-REG OUTCOME試験(2017)では心血管死亡－38%、心不全入院－35%、全死亡－32%でSGLT2阻害薬の心不全併発のDM患者に対する効果を証明。

CANVAS試験では心不全に対する有効性のみならず持続性腎機能低下のリスクを減少し、eGFR低下を軽減し、アルブミン尿を減少させ腎保護作用を証明。

DECLARE TIMI 58試験でも心不全に対する有効性を証明。



エビデンスから期待される経口糖尿病治療薬

メホルミン製剤： UKPDSをはじめとする多数。

チアゾリジン製剤： PROactive(2005)

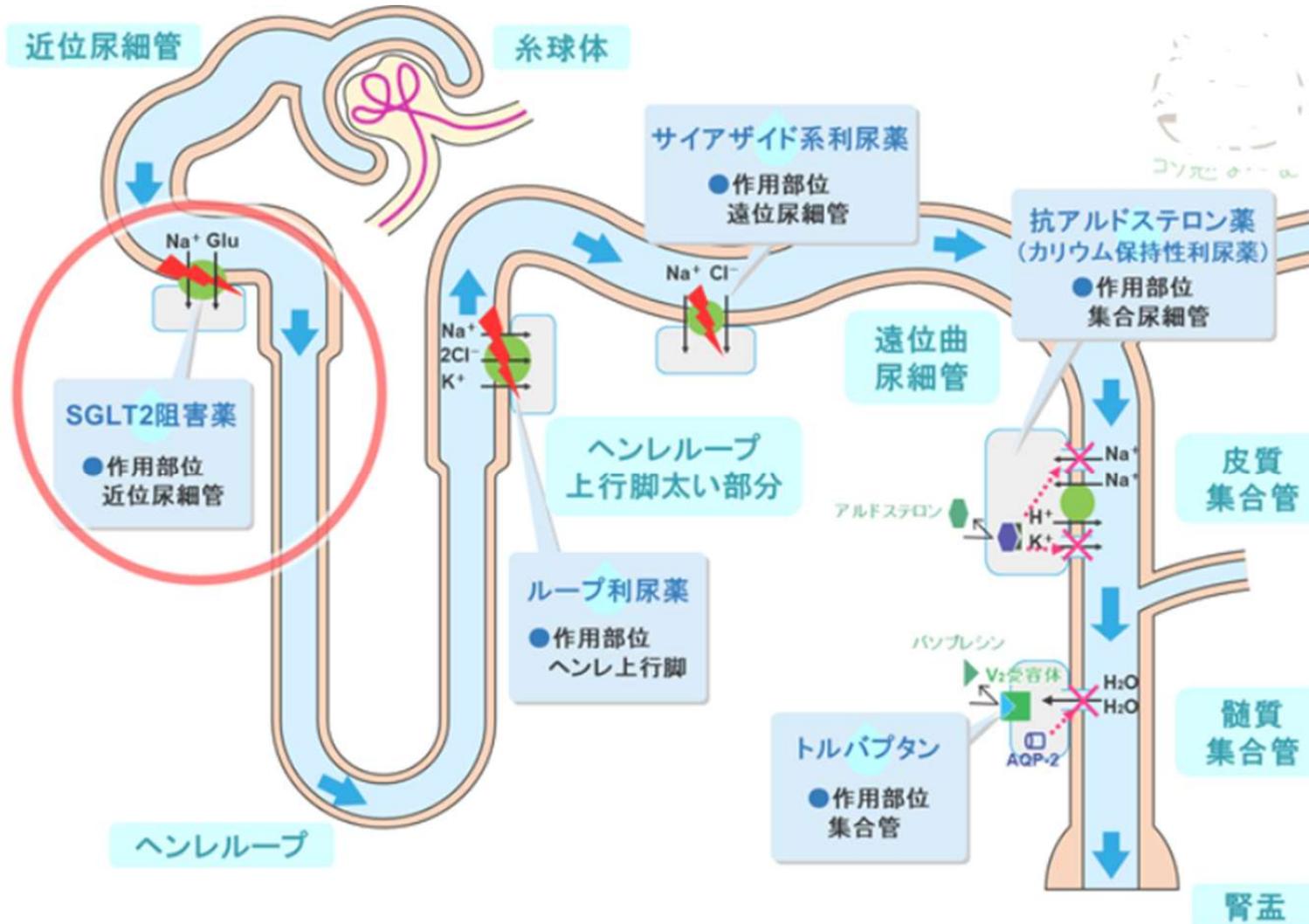
高リスク2型DM患者において心大血管障害の発生および死亡を減少。**しかし心不全には禁忌。**

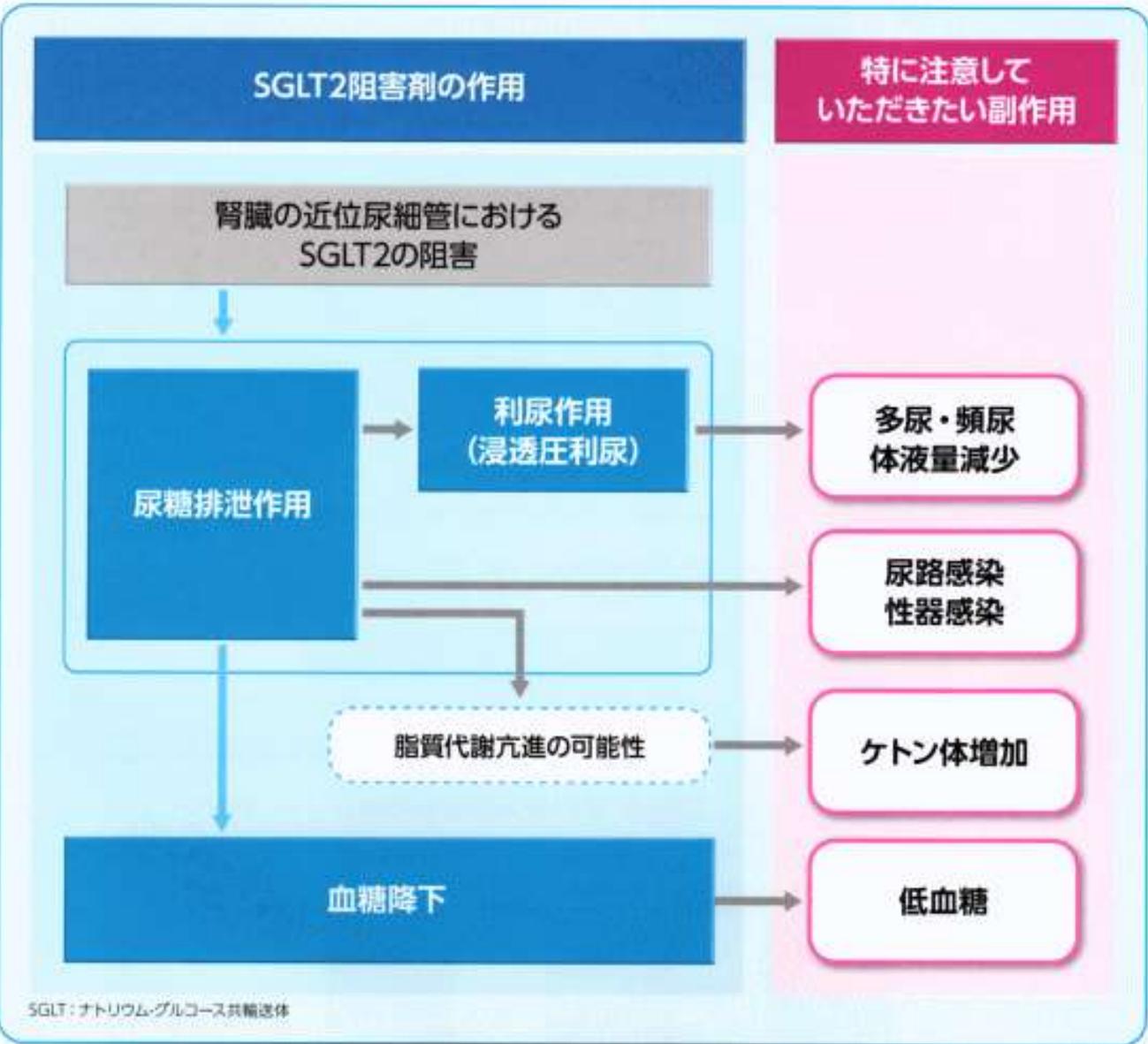
SGLT2阻害薬：EMPA-REG(2018)、CANVAS(2018)、
DECLARE(2019)

3P-MACE, 心不全入院の減少、心血管死、全死亡の減少、
更には腎保護効果の証明。



心不全に対するSGLT2阻害薬の期待





SGLT2阻害剤の作用

特に注意して
いただきたい副作用

腎臓の近位尿細管における
SGLT2の阻害



多尿・頻尿
体液量減少

尿路感染
性器感染

脂質代謝亢進の可能性

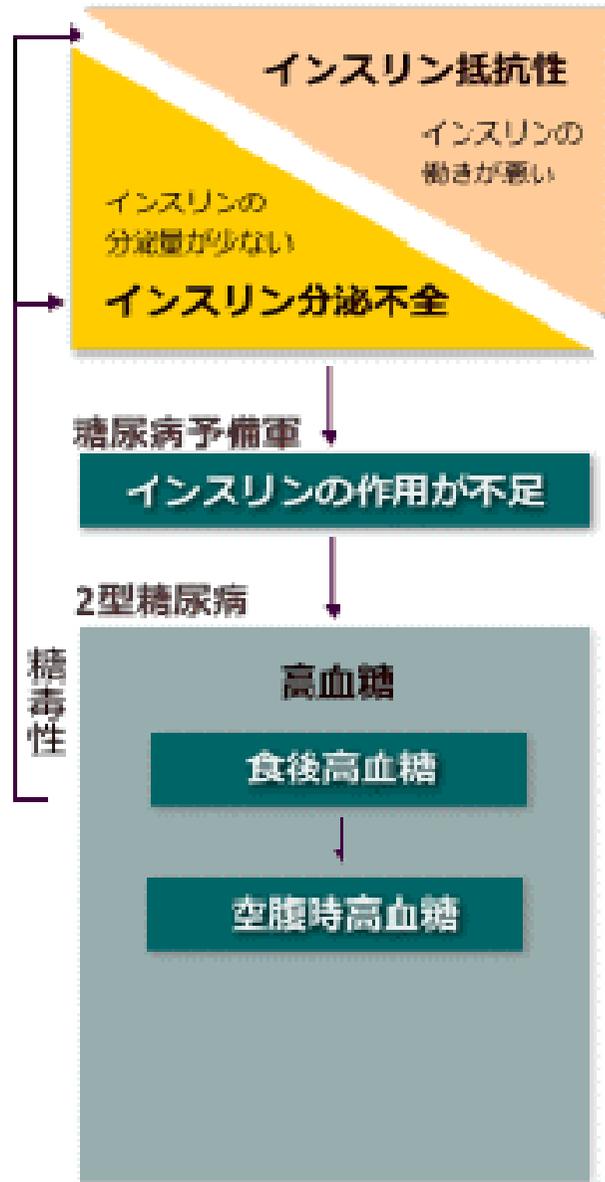
ケトン体増加

血糖降下

低血糖

SGLT: ナトリウム-グルコース共輸送体

2型糖尿病



血糖降下剤

	主な作用	低血糖 リスク	食後 高血糖	体重
インスリン抵抗性改善薬				
ビグアナイド薬	肝臓の糖新生を抑制	稀		
チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓での糖取込みの改善	稀		増
インスリン分泌促進薬				
スルホニル尿素薬	膵β細胞に作用 インスリン分泌促進	有		増
DPP-4阻害薬	糖依存的に膵β細胞からの インスリン分泌促進	無	改善	無
GLP-1受容体 作動薬	糖依存的に膵β細胞からの インスリン分泌促進	無	改善	減
速攻型インスリン 分泌促進剤	膵β細胞に作用（速攻性） インスリン分泌促進	有	改善	増
α-グルコシダーゼ 阻害薬	消化管で糖の吸収抑制	無	改善	無
食後高血糖改善薬				
尿糖再吸収抑制薬				
SGLT2阻害薬	糖依存的に膵β細胞からの インスリン分泌促進	無	改善	減

アメリカDM学会とヨーロッパDM学会合同発表 (2018.12)



G GLP-1受容体作動薬 S SGLT2阻害薬 D DPP-4阻害薬 T チアソリジン薬 SU SU薬



心不全合併の糖尿病治療（心不全ガイドラインより）

表 40 心不全を合併した糖尿病に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
食事や運動など一般的な生活習慣の改善も含めた包括的なアプローチ	I	A	A	I
SGLT2阻害薬（エンバグリフロジン [*] 、カナグリフロジン ^{**} ）	IIa	A	B	II
チアゾリジン薬	III	A	D	I

^{*} EMPA-REG OUTCOME試験（エンバグリフロジン）²²⁵⁾では、全例が心血管病既往例であった。

^{**} CANVAS試験（カナグリフロジン）²²⁶⁾では、全体の34%が心血管高リスク一次予防症例で、66%が心血管病既往例であった。また同試験では、わが国未承認用量も含まれていた。

今後の心不全に対するSGLT2阻害剤の大規模臨床試験

エンパグリフロジン

EMPEROR HF-Reduced

- 対象：HFrEF (糖尿病の有無は問わない)
- 主要評価項目：心血管死または心不全による入院の最初の発生までの期間(最大38カ月)
- 予定患者数：約2,800例
- 試験完了予定：2020年

ダパグリフロジン

DAPA-HF (ESC 2019で発表)

- 対象：HFrEF (糖尿病の有無は問わない)
- 主要評価項目：心血管死または心不全による入院、または心不全による緊急受診の最初の発生までの期間
- 予定患者数：4,695例
- 試験完了予定：2019年

EMPEROR HF-Preserved

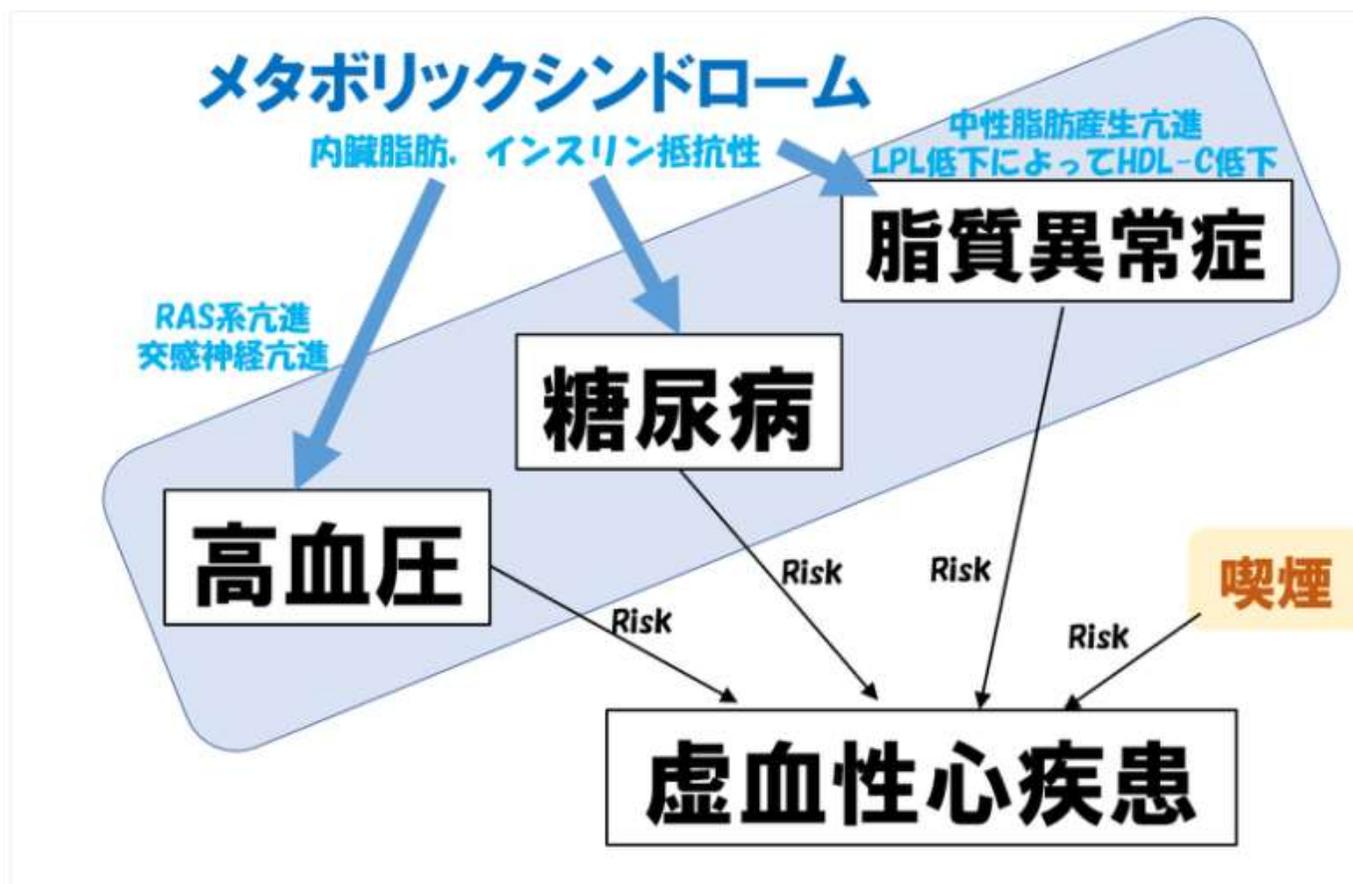
- 対象：HFpEF (糖尿病の有無は問わない)
- 主要評価項目：心血管死または心不全による入院の最初の発生までの期間(最大38カ月)
- 予定患者数：約4,100例
- 試験完了予定：2020年

DELIVER

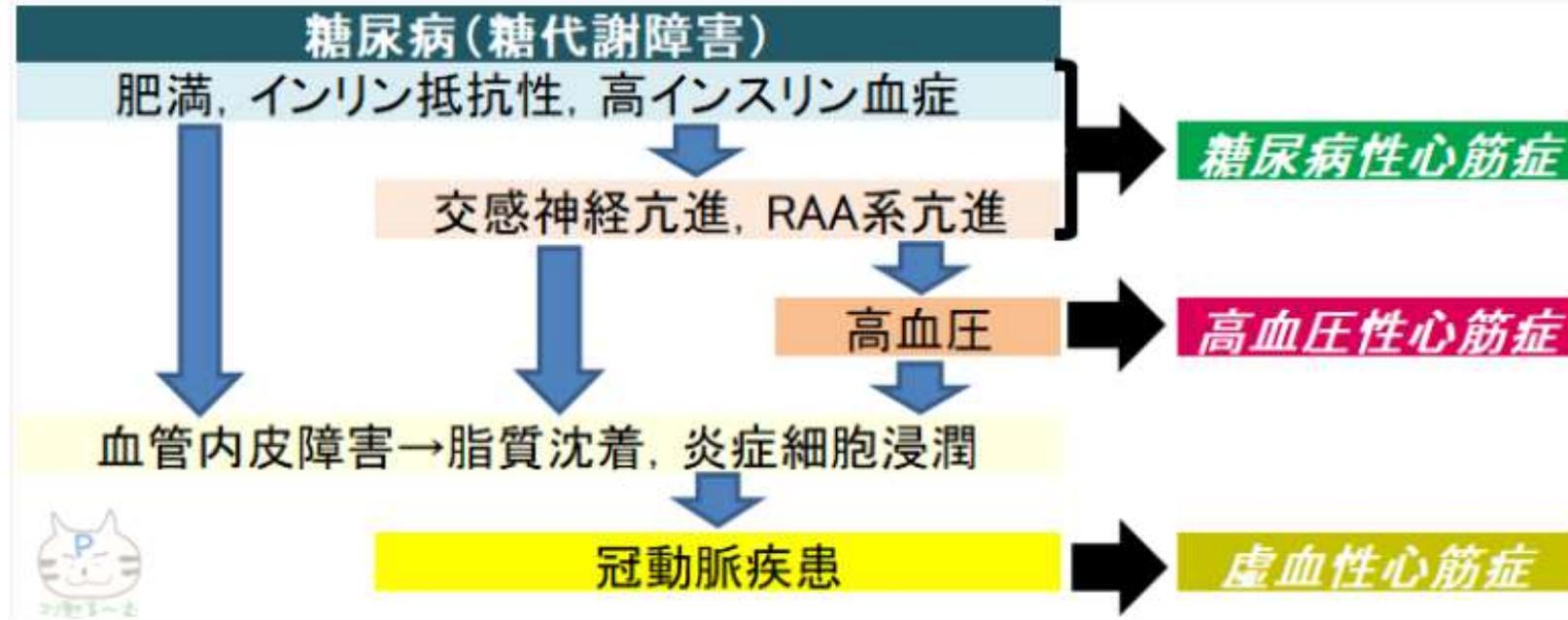
- 対象：HFpEF (糖尿病の有無は問わない)
- 主要評価項目：心血管死または心不全による入院、または心不全による緊急受診の最初の発生までの期間
- 予定患者数：4,700例
- 試験完了予定：2021年

5) 糖尿病合併の心血管障害・腎障害に始まり
終末は心不全

糖尿病による虚血性心疾患の発症機序



糖尿病と心筋症発症の関係

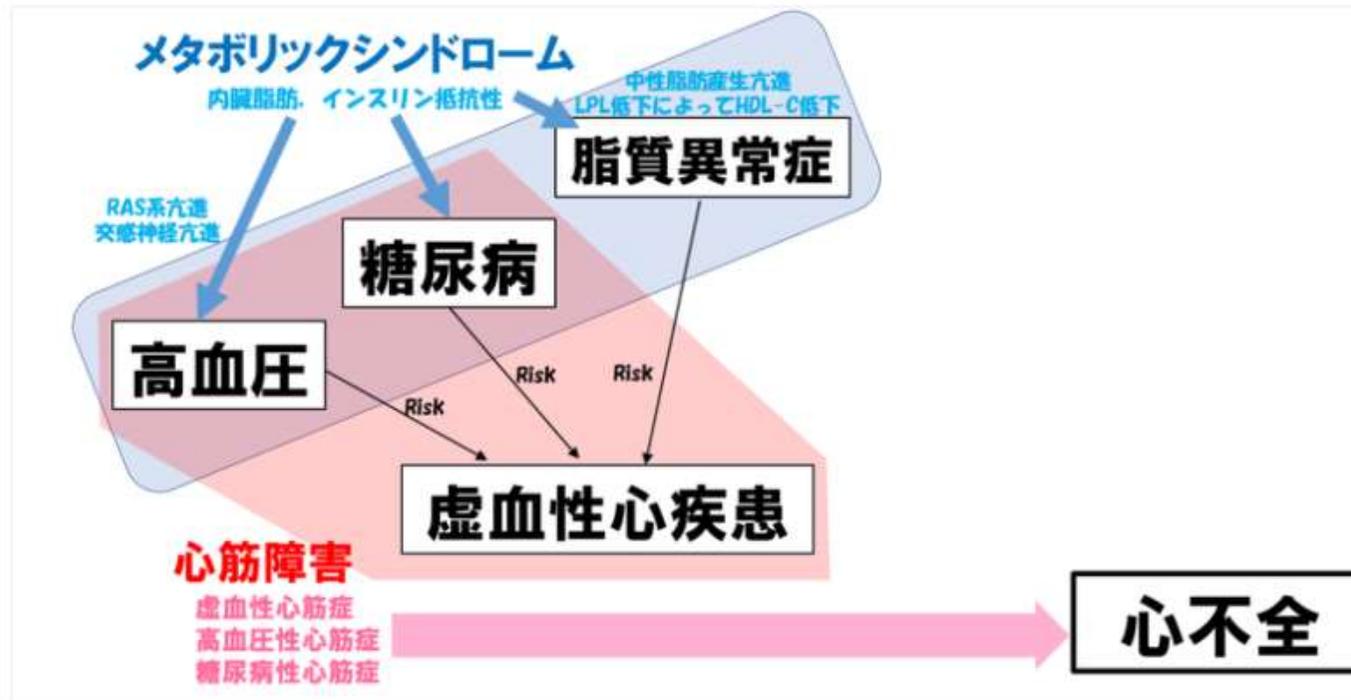


新しい糖尿病性心筋症の概念

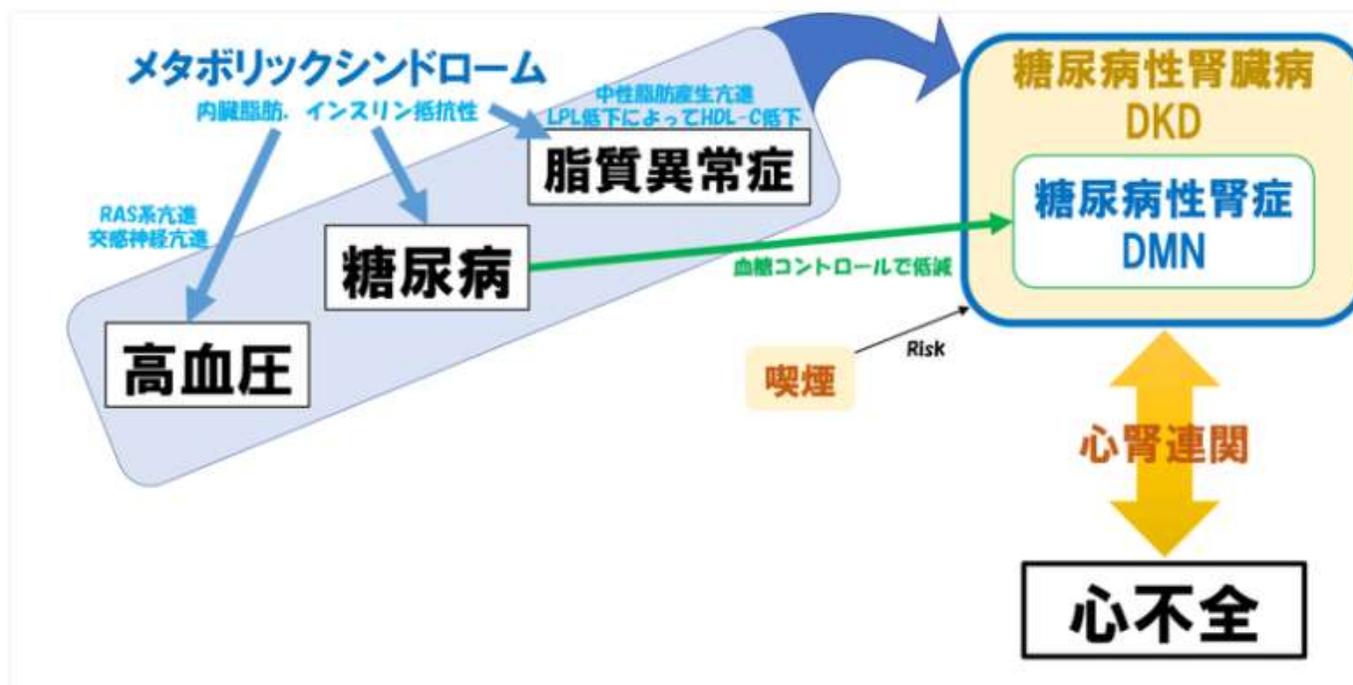
- 糖尿病に併発した心筋障害で冠動脈疾患、高血圧、弁膜症などを認めない疾患。
- 糖毒性による心筋組織の線維化やリモデリング、心肥大が左室拡張機能障害を生じ、やがて心不全に至る病態。
治療は心不全治療と並行して、エビデンスのある外ホルミン製剤やSGLT2阻害薬が中心。



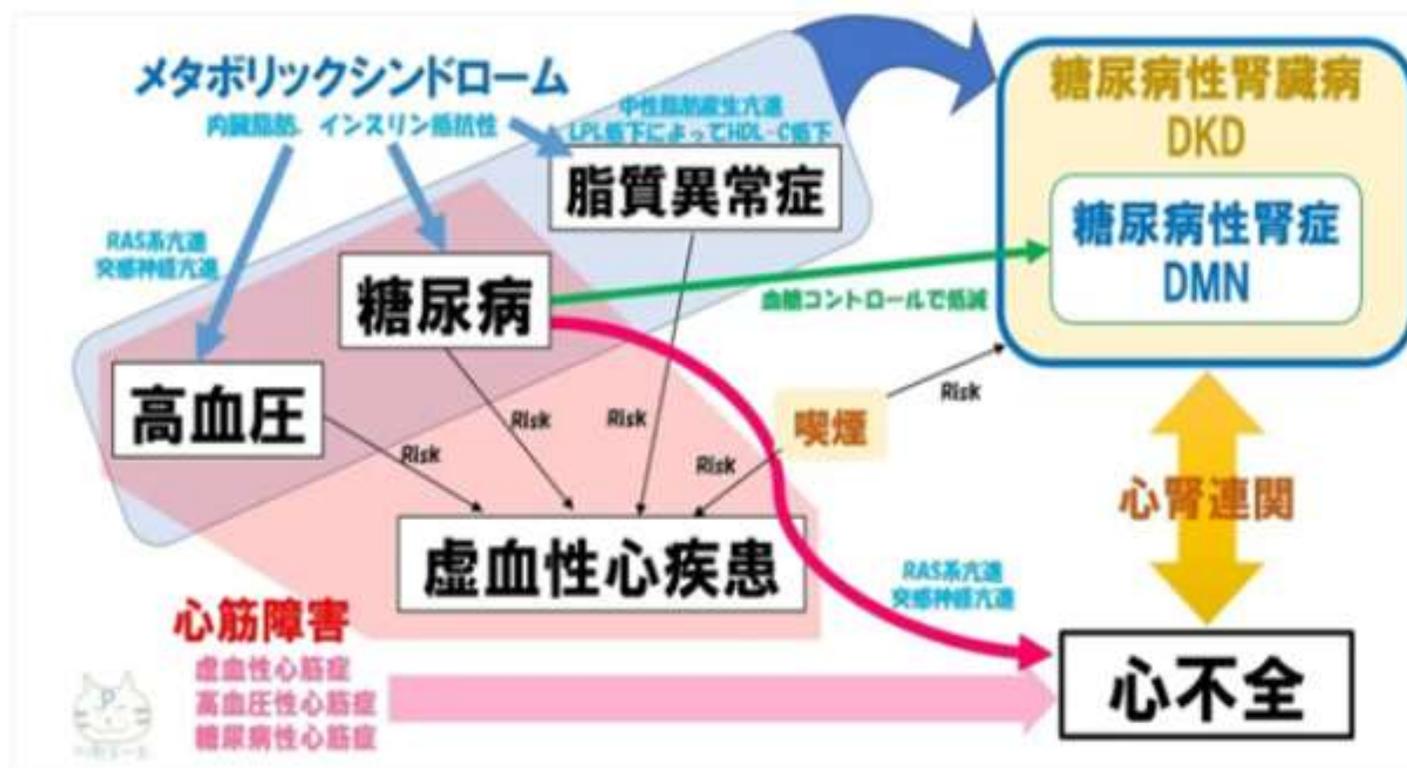
糖尿病から心筋障害・・・そして心不全



糖尿病から腎障害・・・そして心不全



糖尿病と心不全の関係のまとめ



6) 実症例提示 (ミネブロ著効例)

79歳 男性

既往歴 : 高血圧、CKD、心原性脳塞栓、発作性心房細動

治療経過 : 上記疾患で内服治療するも安静時血圧が150-160・80-90コントロール不良
尿蛋白 常時2+のため、ミネブロ2.5mg/day投与したところ
尿蛋白- 血圧110-120・70-80コントロール良好
eGFR 62.3→71.9に良好に維持された。

ご清聴ありがとうございました。

