左室リモデリングの評価と対策

泉 知里

Chisato Izumi: **Evaluation and treatment of left ventricular remodeling.** J Jpn Coron Assoc 2012; **18**: 239–244

I. 左室リモデリングとは?

心筋梗塞発症後,数週間から数カ月のうちに左室拡大,左室駆出率低下が進行する症例がある.これを左室リモデリングという.左室リモデリングは,心不全発症や死亡率など予後不良のサインであり,その発症の予測,予防,治療は心筋梗塞後の予後を改善する上で重要である.

II. 左室リモデリングの機序とその危険因子

心筋梗塞後、壊死心筋部の線維化による修復により瘢痕化が進行し、梗塞部分の伸展、菲薄化が進む、それにより左室容積は拡大する。左室容積の拡大は、ある意味、心拍出量を保つための代償機序ともいえる。しかし、wall stressの増加により、非梗塞領域の心筋細胞の肥大、間質の線維化が起こり、その結果、左室全体としての心筋重量の増加、左室容積のさらなる拡大、回転楕円形から球型への左室形態の変化、ひいては左室収縮および拡張機能の低下を引き起こす。

左室リモデリングに関与する因子1)としては、梗塞サイズ、前壁梗塞であること、再灌流療法が遅れた症例または再灌流療法不成功例、再灌流療法後も造影遅延がみられる no reflow 現象を呈する例などが挙げられ、急性心筋梗塞発症後早期の駆出率や左室サイズが予後規定因子であることが大規模研究で示されている(Fig. 1)²,³). また、no reflow 現象は、微小血管障害によるとされているが、この微小血管障害の程度を非侵襲的に評価する方法として、心筋コントラストエコー法4)や造影 MRI^{5,6)}があり、急性期におけるこれらの指標が、リモデリングの予測、予後の予測に有用であることが報告されている。

心筋梗塞後の約30%の症例で左室リモデリングがみられるといわれているが、近年、急性心筋梗塞における再灌流療法が広く行われており、左室リモデリングを示す症例は減少している。梗塞サイズが大きいことが左室リ

天理よろづ相談所病院循環器内科(〒 632-8552 奈良県天理市三 島町 200) モデリングの危険因子であることを考えると、当然であるといえる。一方で、症状に乏しく急性期に適切な治療を受けなかった症例では、拡張型心筋症様の左室機能低下から心不全を発症して初めて診断される場合がある。 冠動脈造影では1枝病変であるにもかかわらず、他領域にも壁運動低下がみられ、おそらく心筋梗塞後に左室リモデリングが進んだのだろうと予想される。

III. 左室リモデリングの形態と予後

心筋梗塞後の心不全発症例および駆出率 35%以下の症例を対象とし、心エコー図検査にて評価した VALIANT のサブスタディにおいて⁷⁷左室リモデリングは左室心筋重量(男性:>115 g/m², 女性:>95 g/m² が異常)と相対的壁厚(>0.42 が異常)から、次の三つのパターンに分類されている。左室心筋重量は正常であるが相対的壁肥厚がみられる求心性リモデリング、左室心筋重量は増加しているが相対的壁肥厚が正常である遠心性肥大、左室心筋重量、相対的壁肥厚ともに増加している求心性肥大である(Fig. 2). 正常形態例に比して、どのパターンの症例も心血管系イベントの危険が高いこと、求心性肥大、遠心性肥大、求心性リモデリングの順で予後が悪いことが示されている(Fig. 2).

従って、左室リモデリングの診断には、左室駆出率、 左室容量に加え、左室心筋重量や相対的壁厚の計測も重 要である。左室駆出率は、臨床的に最も広く用いられて いる収縮能の指標であることは間違いない。一方、左室 収縮末期容量や左室心筋重量は、左室駆出率に比べると 臨床的には広く用いられていない。しかし左室収縮末期 容量や左室心筋重量のほうがより予後規定因子になると の報告もあり、これらの指標の評価も重要であると考え られる。

IV. 左室リモデリングの画像診断

1. 心エコー図検査による左室リモデリングの評価

非侵襲的であるという点、繰り返し検査可能で経過を 追うことができるという点、急性期にも安全に施行でき るという点、ほとんどの施設で施行できるという点など

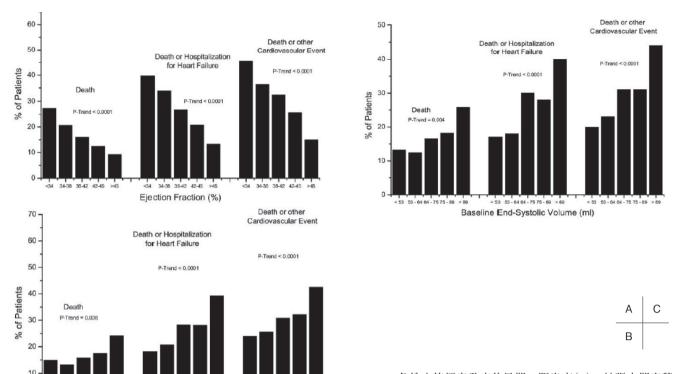
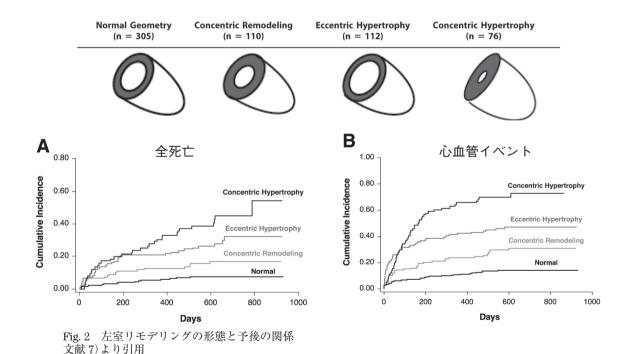


Fig. 1 急性心筋梗塞発症後早期の駆出率(A), 拡張末期容積(B), 収縮末期容積(C)と予後の関係 文献 3)より引用



から、心筋梗塞後左室リモデリングの評価において中心 的な役割を果たす。上述のように、左室リモデリングの 評価に必要な、駆出率、左室容積、左室心筋重量などの 指標が全て計測できるが、画質の良し悪しにその計測精 度が左右されるという欠点がある。また心筋梗塞例で は、左室を回転楕円体と仮定して駆出率や容積を計測す

Baseline End-Diastolic Volume (ml)

るシンプソン変法では誤差が生じる. 最近では, リアルタイム 3D 心エコー図法により, 仮定なしに左室容量, 左室駆出率が計測でき, MRI とよく一致する正確な計測が可能であると報告されているが, 空間・時間分解能の問題もある.

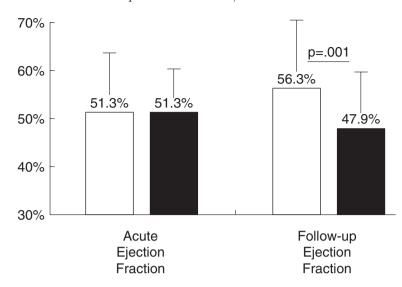


Fig. 3 急性期の冠動脈インターベンション施行と慢性期駆出率の関係 (open bar:インターベンション施行例, black bar:内科治療例) 文献 12)より引用

2. MRI による左室リモデリングの評価

画質の良さ、3次元的に左室容積や駆出率が計測できるという点から、非常に正確な計測が可能である。そのため、MRIによる計測が、左室容量や駆出率の基準となっている。しかし、心エコー図検査と比べて、繰り返して検査することが難しく、またどの施設でも施行できるわけではないため、日常臨床でルーチンに用いるには問題がある。MRIのもう一つの利点は、造影剤を使用することにより、急性期の心筋の遅延造影を評価してリモデリングの予想を行うことができるという点である^{6,8)}.

V. 左室リモデリングの治療と予防

1. 再灌流療法

心筋梗塞後リモデリングの進行に、心筋梗塞サイズが大きく関連していることから、当然、早期再灌流療法は左室リモデリングの予防に大きな効果をもたらしていることは容易に理解できる。血栓溶解療法により早期に再灌流を行い、それにより梗塞血管の開存が保たれていた症例ではリモデリングが予防できることが報告されている^{9,10)}. 急性心筋梗塞に対して、血栓溶解療法ではなく冠動脈インターベンションが行われるようになったため、より確実に梗塞血管の慢性期開存が望めるようになったため、左室リモデリング予防に有効であることが多く報告されている(Fig. 3)^{11,12)}.

このように、急性心筋梗塞における急性期インターベンションの有効性は疑う余地はないが、急性期を過ぎた症例に対する再灌流療法、つまり subacute または late reperfusion の効果については報告により違いがみられる。発症後 12 時間から 60 日に再灌流療法を施行した症

例を対象として、心機能や予後の改善がみられるとの報告13)もあるが、一方で、否定的な報告も多い^{14, 15)}. 発症後3~28日に再灌流療法施行例と非施行例にランダマイズして比較した TOSCA-2 Trial では、再灌流療法にても駆出率の改善は認めなかったと報告されている。

2. 再灌流療法時における薬物療法

再灌流療法時の薬物治療により、プレコンディショニング様効果による再灌流障害の予防、ひいては左室リモデリングの予防効果が期待されている。薬剤としては、アデノシン、ニコランジル、ナトリウム利尿ペプチド、ニトロプルシドなどが挙げられるが、その効果は確立していない

3. 慢性期における薬物治療

左室リモデリングにはレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系、交感神経系、その他酸化ストレスや炎症に関わるサイトカイン、エンドテリンなどが関与しており、治療法を考える上でも重要である。左室リモデリングに対する薬物治療としては、レニンアンギオテンシン系阻害薬、β遮断薬以外にも、ニコランジル、エンドテリン受容体拮抗薬、バゾプレッシン受容体拮抗薬、スタチンなども、その可能性が挙げられている¹⁶

現時点で、左室リモデリングに対して効果が確立している薬物治療としては、アンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシン受容体拮抗剤³, ¹⁷⁻¹⁹⁾ (Fig. 4)とβ遮断薬²³, ²¹⁾ (Fig. 5)のみである。アルドステロン拮抗薬は効果ありとの報告が多い²², ²³⁾が効果なしとの報告²⁴)もありその有効性は確立されていない。レニン阻害薬も後負荷軽減によるリモデリング抑制効果の可能性はあるが、臨床におけるその効果は確立されていない。ニコランジル²⁵)

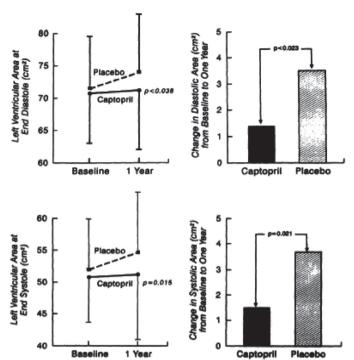
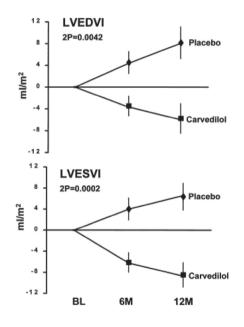


Fig. 4 アンギオテンシン変換 酵素阻害薬による左室リモデ リングの抑制効果 文献 17)より引用



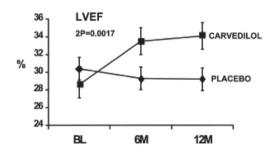


Fig. 5 β 遮断薬による左室リモデリングの 抑制効果 文献 20)より引用

についても同様である。さらにエンドテリン受容体拮抗薬,バゾプレッシン受容体拮抗薬の効果については否定的である。スタチンについては、心筋梗塞患者に早期に使用することによる心不全予防、予後改善が報告されており^{26,27)}左室リモデリングに対する効果が期待されている。

前述のような左室リモデリングのハイリスク症例では、レニンアンギオテンシン系阻害薬、β 遮断薬を急性心筋梗塞発症後早期から導入すべきであり、また左室リモデリングに対する直接効果は証明されていないが、スタ

チンも早期に投与開始するべきである.

薬物療法以外で、リモデリングの予防に有用な治療として、運動療法が挙げられる。近年、急性心筋梗塞後や心不全患者の心臓リハビリテーションの有用性が注目されているが、より早期に運動療法を行うことにより、左室リモデリングを予防できることがメタ解析²⁸⁾で報告されている。

4. その他

高度低心機能を呈する症例における治療として,近

年,心臓再同期療法,虚血性僧帽弁逆流に対する僧帽弁 手術,左室形成術などの侵襲的な治療も行われている. 病態を把握し,適応となる症例を選択する必要がある が,重症症例に対する治療として考慮するべきである. また,再生治療に対する研究も進んでおり,将来の有望 な治療になる可能性がある.

文 献

- Picard MH, Wilkins GT, Ray PA, Weyman AE: Natural history of left ventricular size and function after acute myocardial infarction. Assessment and prediction by echocardiographic endocardial surface mapping. Circulation 1990; 82: 484–494
- 2) Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, Hester A, Anand I, Cohn JN: Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2022– 2027
- 3) Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, Warnica JW, Khrakovskaya M, Arnold JM, Schwartz Y, Velazquez EJ, Califf RM, McMurray JV, Pfeffer MA: Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. Circulation 2005; 111: 3411–3419
- 4) Galiuto L, Garramone B, Scarà A, Rebuzzi AG, Crea F, La Torre G, Funaro S, Madonna M, Fedele F, Agati L; AM-ICI Investigators: The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 552–559
- 5) Ørn S, Manhenke C, Ueland T, Damås JK, Mollnes TE, Edvardsen T, Aukrust P, Dickstein K: C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodelling following acute myocardial infarction. Eur Heart J 2009; 30: 1180–1186
- 6) Ørn S, Manhenke C, Greve OJ, Larsen AI, Bonarjee VV, Edvardsen T, Dickstein K: Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2009; 30: 1978–1985
- 7) Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, Velazquez EJ, McMurray JJ, Kober L, Pfeffer MA, Califf RM, Solomon SD: Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial infarcTion) Echocardiographic Study. JACC Cardiovasc Imaging 2008; 1: 582–591
- 8) Perazzolo Marra M, Lima JA, Iliceto S: MRI in acute myocardial infarction. Eur Heart J 2011; **32**: 284–293
- 9) Popović AD, Nesković AN, Babić R, Obradović V, Bozinović L, Marinković J, Lee JC, Tan M, Thomas JD: Independent im-

- pact of thrombolytic therapy and vessel patency on left ventricular dilation after myocardial infarction. Serial echocardiographic follow-up. Circulation 1994; **90**: 800– 807
- 10) Funaro S, La Torre G, Madonna M, Galiuto L, Scarà A, Labbadia A, Canali E, Mattatelli A, Fedele F, Alessandrini F, Crea F, Agati L; AMICI Investigators: Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. Eur Heart J 2009; 30: 566–575
- 11) Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, Arnold JM, Hennekens C, Pfeffer MA: Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. Ann Intern Med 2001; 134: 451–458
- 12) Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G, Hansen CJ, Weintraub RA, Kelly TA: Importance of infarct-related artery patency for recovery of left ventricular function and late survival after primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 319–325
- 13) Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL, Erne P, Schoenenberger AW, Lipinski MJ, Agostoni P, Sheiban I, Vetrovec GW: Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a metaanalysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 956–964
- 14) Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL; Occluded Artery Trial Investigators: Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355: 2395–2407
- Dzavík V, Buller CE, Lamas GA, Rankin JM, Mancini GB, Cantor WJ, Carere RJ, Ross JR, Atchison D, Forman S, Thomas B, Buszman P, Vozzi C, Glanz A, Cohen EA, Meciar P, Devlin G, Mascette A, Sopko G, Knatterud GL, Hochman JS; TOSCA-2 Investigators: Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. Circulation 2006; 114: 2449–2457
- 16) Ishii H, Amano T, Matsubara T, Murohara T: Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction. Circulation 2008; 118: 2710–2718
- 17) St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S: Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction.

- The protective effects of captopril. Circulation 1994; 89:68-75
- 18) Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, Hester A, Anand I, Cohn JN: Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2022– 2027
- 19) Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669–677
- 20) Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N: Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1060–1066
- 21) Senior R, Basu S, Kinsey C, Schaeffer S, Lahiri A: Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 137: 646–652
- 22) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Matsui T, Kinoshita M: Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1228–1233
- 23) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, Fujii M, Taniguchi A, Hamatani T, Nozato Y, Kataoka K, Morigami N, Ohnishi M, Kinoshita M, Horie M: Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior

- acute myocardial infarction. Circulation 2003; **107**: 2559–2565
- 24) Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, Pitt B, Mukherjee R, Solomon HA, Konstam MA: Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Circ Heart Fail 2010; 3: 347–353
- 25) Kasama S, Toyama T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, Kurabayashi M: Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. J Nucl Med 2007; 48: 1676–1682
- 26) Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, Sakaino N, Kitagawa A; Multicenter Study for Aggressive Lipid-Lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction Investigators: Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. Am J Cardiol 2006; 97: 1165–1171
- 27) Nagashima M, Koyanagi R, Kasanuki H, Hagiwara N, Yamaguchi J, Atsuchi N, Honda T, Haze K, Sumiyoshi T, Urashima M, Ogawa H; Heart Institute of Japan, Department of Cardiology (HIJC) Investigators: Effect of early statin treatment at standard doses on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (the Heart Institute of Japan, Department of Cardiology Statin Evaluation Program). Am J Cardiol 2007; 99: 1523–1528
- 28) Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, Warburton D, Jones L, Clark AM: A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. Trials 2011; 12: 92