

2型糖尿病患者へのピオグリタゾン投与による左室拡張能改善効果

Assessment of Left Ventricular Diastolic Function With Pioglitazone in Type 2 Diabetic Patients

照井 元
後藤 尚*
勝田 光明
青木 勇

Gen TERUI, MD
Takashi GOTO, MD*
Mitsuaki KATSUTA, MD
Isamu AOKI, MD

Abstract

Objectives. This study investigated the effect of pioglitazone, an insulin sensitizer, on left ventricular diastolic function in type 2 diabetic patients.

Methods. Various echocardiographic parameters such as left ventricular ejection fraction, transmitral E/A ratio (E/A), deceleration time of E, isovolumetric relaxation time and left ventricular Tei index were measured. A total of 59 patients were enrolled in the ON-group, and the parameters were examined before and after pioglitazone administration (15-30 mg/day) for 6 months, and 9 patients in the OFF-group, and the parameters were examined before and 6 months after cessation of pioglitazone.

Results. Average age of subjects was 61.5 years with an age range from 45 to 79 years. Left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide were not significantly changed both in the ON-group and in the OFF-group. Pioglitazone significantly increased E/A (0.91 ± 0.23 vs 0.99 ± 0.24 , $p < 0.01$) and decreased deceleration time of E (233.9 ± 58.6 vs 209.9 ± 38.3 msec, $p < 0.01$), isovolumetric relaxation time (91.5 ± 13.6 vs 76.0 ± 12.1 msec, $p < 0.01$) and left ventricular Tei index (0.38 ± 0.11 vs 0.35 ± 0.09 , $p < 0.01$) in the ON-group. On the other hand, E/A (1.08 ± 0.35 vs 0.88 ± 0.20 , $p < 0.01$) was significantly decreased and left ventricular Tei index (0.28 ± 0.11 vs 0.33 ± 0.11 , $p < 0.01$) was significantly increased in the OFF-group.

Conclusions. Pioglitazone administration improves and cessation worsens left ventricular diastolic function.

J Cardiol 2006 Nov; 48(5): 263-267

Key Words

■Ventricular function ■Diastole ■Echocardiography, transthoracic
■Diabetes mellitus

はじめに

現在、PPAR- α アゴニストのチアゾリジン誘導体は糖尿病治療薬として使用されている。臨床的には本薬剤によって中性脂肪低下、高比重リポ蛋白コレステロール増加などの脂質代謝異常の改善も認められている。動物実験レベルおよびヒトでも抗炎症作用、抗動脈硬化作用が報告されている。心臓に関しては、ラットの心筋細胞の肥大を抑制した報告¹⁾や糖尿病ラット

モデルの左室拡張機能障害を抑制した報告²⁾がある。また、チアゾリジン系薬剤とメトホルミンは、他の抗糖尿病薬・インスリンと比較して糖尿病と心不全歴のある高齢者の総死亡率を改善したという大規模な観察研究³⁾も報告されている。体内への水分貯留という副作用は存在する一方で、心臓に対する直接的な効果が期待されたため、チアゾリジン誘導体の経口糖尿病薬であるピオグリタゾンが左室拡張能に及ぼす影響を心エコー図で検討した。

秋田赤十字病院 循環器科, *内科: 〒010-1495 秋田県秋田市上北手猿田字苗代沢222-1
Departments of Cardiovascular Medicine and * Internal Medicine, Akita Red Cross Hospital, Akita

Address for correspondence: TERUI G, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Akita Red Cross Hospital, Kamikitate Saruta Aza-Nawashirosawa 222-1, Akita, Akita 010-1495; E-mail: gterui@archosp-1998.com

Manuscript received May 9, 2006; revised August 7, 2006; accepted August 17, 2006

Table 1 Changes in clinical parameters before and after pioglitazone treatment

	ON-group(n = 59)			OFF-group(n = 9)		
	Before	After	p value	Before	After	p value
Heart rate(beats/min)	69.4 ± 10.3	69.7 ± 10.4	NS	68.9 ± 8.4	68.3 ± 11.9	NS
MBP(mmHg)	98.7 ± 11.0	96.4 ± 10.7	NS	99.3 ± 11.1	99.4 ± 5.2	NS
Body weight(kg)	66.1 ± 13.8	68.3 ± 14.5	< 0.01	65.9 ± 12.7	66.4 ± 12.8	NS
BNP(pg/ml)	25.2 ± 25.5	29.1 ± 25.4	NS	37.9 ± 23.9	29.3 ± 17.6	NS
Hemoglobin A _{1c} (%)	7.6 ± 0.9	7.0 ± 1.0	< 0.01	6.8 ± 0.9	7.1 ± 0.8	NS

Values are mean ± SD.

ON-group : Examined before and after pioglitazone administration for 6 months.

OFF-group : Examined before and 6 months after cessation of pioglitazone.

MBP = mean blood pressure ; BNP = brain natriuretic peptide.

Table 2 Changes in echocardiographic parameters before and after pioglitazone treatment

	ON-group(n = 59)			OFF-group(n = 9)		
	Before	After	p value	Before	After	p value
E/A	0.91 ± 0.23	0.99 ± 0.24	< 0.01	1.08 ± 0.35	0.88 ± 0.20	< 0.01
DT(msec)	233.9 ± 58.6	209.9 ± 38.3	< 0.01	203.7 ± 69.1	236.8 ± 37.3	NS
IRT(msec)	91.5 ± 13.6	76.0 ± 12.1	< 0.01	75.4 ± 24.7	92.4 ± 13.2	NS
LVTEI	0.38 ± 0.11	0.35 ± 0.09	< 0.01	0.28 ± 0.11	0.33 ± 0.11	< 0.01
EF	0.66 ± 0.07	0.68 ± 0.05	NS	0.66 ± 0.07	0.64 ± 0.07	NS
LVMI(g/m ²)	141.6 ± 26.0	136.9 ± 25.7	NS	137.3 ± 31.8	137.1 ± 28.6	NS

Values are mean ± SD.

E/A = early diastolic filling/left ventricular filling at atrial systole ratio on transmitral flow ; DT = deceleration time of E ; IRT = isovolumic relaxation time ; LVTEI = left ventricular Tei index ; EF = ejection fraction ; LVMI = left ventricular mass index.

Explanation of the groups as in Table 1.

対象と方法

対象は2型糖尿病で外来通院中の患者である。心不全歴、左室収縮不全、局所壁運動異常、有意な弁膜症、心房細動のある患者は除外した。Hewlett Packard製SONOS 5500を用いて心エコー図で左室駆出率、左室心筋重量係数⁴⁾、経僧帽弁血流のE波とA波の比(E/A)、E波の減速時間、等容拡張期時間、左室Tei index⁵⁾を計測した。心エコー図終了時に血圧・体重を計測した。また、同日に採血し、脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)、ヘモグロビンA_{1c}を測定した。そして、これらの項目を以下の2群で検討した。ピオグリタゾン内服(15-30mg/day)前と内服6ヵ月後に各項目を計測したON群と、ピオグリタゾン内服中止前と中止6ヵ月後に同様の検討をしたOFF群である。統計処理については平均±標準偏差で表示し、比較は対応のあるt検定を用い、*p* < 0.05を有意差の判定とした。

結 果

対象者の年齢範囲は45-79歳で、平均年齢は61.5歳であった。症例数はON群が59例、OFF群が9例であった。このうち高血圧合併例はON群が26例、OFF群が3例であった。ON群では平均血圧が98.7 ± 11.0から96.4 ± 10.7mmHg(平均±標準偏差)と低下傾向を示し、体重は66.1 ± 13.8から68.3 ± 14.5kgと有意な増加を示した。BNPは有意差を認めなかった。ヘモグロビンA_{1c}は7.6 ± 0.9%から7.0 ± 1.0%と有意に低下した(Table 1)。E/A比は0.91 ± 0.23から0.99 ± 0.24(*p* < 0.01)と有意に増加した。E波の減速時間は233.9 ± 58.6から209.9 ± 38.3msec(*p* < 0.01)、等容拡張期時間は91.5 ± 13.6から76.0 ± 12.1msec(*p* < 0.01)、左室Tei indexは0.38 ± 0.11から0.35 ± 0.09(*p* < 0.01)とおのおの有意に低下した。左室駆出率(0.66 ± 0.07から0.68 ± 0.05)、左室心筋重量係数は有意差を認めなかった(Table 2)。OFF群でのピオグリタゾン内服

期間は平均16.9ヵ月であった。平均血圧, 体重, BNP, ヘモグロビンA_{1c}には有意差を認めなかった (Table 1)。E/Aは 1.08 ± 0.35 から 0.88 ± 0.20 ($p < 0.01$)と有意に低下し, 左室Tei indexは 0.28 ± 0.11 から 0.33 ± 0.11 ($p < 0.01$)と有意に増加した。E波の減速時間, 等容拡張期時間, 左室駆出率, 左室心筋重量係数に有意な変化は認められなかった (Table 2)。

考 察

チアゾリジン誘導体の副作用の一つとして, 心不全が挙げられている。しかし, 正確には心臓の機能低下ではなくて, 体内への水分貯留である⁶⁾。チアゾリジン誘導体が腎集合管でのNaの再吸収を促進する⁷⁾ためといわれている。したがって, 既往に不全心を持つ場合, あるいは急性の心不全状態の場合には使用が制限されている。心機能低下が著しい場合には禁忌, 著しくない場合には慎重な投与が選択される理由である。我が国では心不全の患者およびその既往歴のある患者ではチアゾリジン誘導体が禁忌だが, 米国では慎重に投与されている⁸⁾理由がここにある。

血糖降下作用のほかに, 抗動脈硬化作用, 抗炎症作用⁹⁾, 酸化ストレスの低下と左室コラーゲン量の低下¹⁰⁾などが動物実験モデルで報告されている。ヒトでは頸動脈の内中膜複合体厚を減少させた報告¹¹⁾, 抗動脈硬化作用, 抗炎症作用を示した報告¹²⁾がある。血管に対しては拡張する方向に作用すると考えられるため, 本薬剤が心臓機能を改善することが予想された¹³⁾。また, チアゾリジン誘導体とメトホルミンは, 他の抗糖尿病薬・インスリンと比較して糖尿病と心不全歴のある高齢者の総死亡率を改善した大規模な観察研究³⁾, スルホニル尿素と比較してメトホルミンが糖尿病合併心不全患者の予後を改善した報告¹⁴⁾, 大血管障害の既往を有する糖尿病患者の心血管事故発症を抑制した報告¹⁵⁾がある。これらはすべてインスリン抵抗性の改善が不全心を有する患者の予後を改善したという結果を導いているといえる。また, 虚血心筋動物モデルで左室心筋リモデリングを改善した¹⁶⁾, 心機能回復を促進した¹⁷⁾という報告がある。これらをふまえて, 体内への水分貯留という副作用は存在する一方で, 上記のような心臓に対する直接的効果が期待されたため, 経口糖尿病薬であるピオグリタゾンが左室拡張能に及ぼす影響を心エコー図で検討した。

ON群では, 6ヵ月の内服によって過去に報告されているように血圧は低下傾向を示した。左室収縮能 (左室駆出率)は不変であったが, E/A, E波の減速時間, 等容拡張期時間はすべて左室拡張能の改善を示した。左室駆出率が変わらずに, 左室Tei indexが改善方向に動いたことから左室拡張能が改善したと解釈した。元々, 正常範囲内の左室駆出率を持つ症例を対象にしたため, BNPに有意な変化がなかった可能性がある。OFF群では, E/Aが有意に低下し, 左室Tei indexが有意に増加したが, E波の減速時間と等容拡張期時間には有意な変化を認めなかった。E波の減速時間と等容拡張期時間はともに延長傾向にあったが, 症例数が少なかったため有意差が現れなかったと考えられる。ピオグリタゾンが非糖尿病高血圧患者の左室拡張能を改善したという報告¹⁸⁾があるが, 2型糖尿病患者でピオグリタゾンの内服を開始した場合と中止した場合を比較した報告は過去にない。

ON群では6ヵ月後に平均血圧が低下傾向を示し, BNPが増加傾向を示した。これはピオグリタゾンによる血行動態変化の可能性を示唆している。以下の3点から, 各左室拡張能指標の変化が, 左房圧が上昇したためというよりも左室拡張能が改善したためであると考えたい。1) 心エコー図では左房径の拡大を経時的に認めなかった。2) 平均血圧の変化量と各左室拡張能指標, あるいはBNP変化量と各左室拡張能指標とで有意な関連を認めなかった。3) 左室駆出率が不変で, 左室Tei indexが低下した。

今回の症例群は総じて左室収縮能が正常な対象者であるため, ON群では左室拡張機能指標および左室Tei indexは“軽度異常～正常上限域”から“明らかな正常域”への改善にとどまっている。OFF群でも左室拡張機能指標は“明らかな正常域”から“正常上限域”への変化であった。左室収縮能が低下した患者を対象とした場合には, より明らかな変化を予想している。また, 本研究での左室心筋重量係数が 140 g/m^2 前後の数値になった。これは糖尿病患者を対象にしていること, 高血圧合併例を含んでいること, 心エコー図上sigmoid septumの症例も多く含まれていたことが影響していると考えられる。絶対値としては問題もあるが, 今回の検討では経時的変化を主目的とした。

ピオグリタゾンが左室拡張能を改善する機序であるが, 本研究ではON群で体重が増加した以外には, 血

圧・心拍数に有意な経時的変化を認めなかったこと、左室心筋重量係数にも有意な変動を認めていないことから血行力学的あるいは左室肥大の面からは説明できない。先の報告が示すように心臓への本薬剤の直接的な効果が予想される。

結 論

ピオグリタゾンの内服開始によって、心エコー図での左室拡張能指標は改善方向に動き、内服中止によってその指標は増悪方向へ動く。ピオグリタゾンは2型糖尿病患者の左室拡張能を改善する。

要 約

目的: 経口糖尿病薬であるピオグリタゾンが左室拡張能に及ぼす影響を心エコー図法で検討した。

方法: 対象は2型糖尿病により外来通院中の患者で、収縮不全、局所壁運動異常、有意な弁膜症、心房細動のある患者は除外した。心エコー図で左室駆出率、経僧帽弁血流のE波とA波の比(E/A)、E波の減速時間、等容拡張期時間、左室Tei indexを計測し、同日に脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)を採血した。以上の項目をつぎの2群で検討した。ピオグリタゾン内服(15・30mg/day)前と内服6ヵ月後に各項目を計測したON群と、ピオグリタゾン内服中止前と中止6ヵ月後に同様の検討をしたOFF群である。

結果: 対象者の年齢は45・79歳で、平均年齢は61.5歳であった。ON群は59例、OFF群は9例であった。ON群では左室駆出率(0.66 ± 0.07 から 0.68 ± 0.05)、BNPに有意差を認めなかった。E/Aは 0.91 ± 0.23 から 0.99 ± 0.24 ($p < 0.01$)と有意に増加した。E波の減速時間は 233.9 ± 58.6 から 209.9 ± 38.3 msec($p < 0.01$)、等容拡張期時間は 91.5 ± 13.6 から 76.0 ± 12.1 msec($p < 0.01$)、左室Tei indexは 0.38 ± 0.11 から 0.35 ± 0.09 ($p < 0.01$)とおのの有意に低下した。OFF群では左室駆出率、BNPに有意差を認めなかった。E/Aは 1.08 ± 0.35 から 0.88 ± 0.20 ($p < 0.01$)と有意に低下し、左室Tei indexは 0.28 ± 0.11 から 0.33 ± 0.11 ($p < 0.01$)と有意に増加した。

結論: ピオグリタゾン内服開始によって、心エコー図での左室拡張能指標は改善する方向に動き、内服中止によってその指標は増悪方向へ動く。ピオグリタゾンは2型糖尿病患者の左室拡張能を改善する。

J Cardiol 2006 Nov; 48(5): 263 - 267

文 献

- 1) Yamamoto K, Ohki R, Lee RT, Ikeda U, Shimada K: Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation* 2001; **104**: 1670 - 1675
- 2) Kim SK, Zhao ZS, Lee YJ, Lee KE, Kang SM, Choi D, Lim SK, Chung N, Lee HC, Cha BS: Left-ventricular diastolic dysfunction may be prevented by chronic treatment with PPAR- or- agonists in a type 2 diabetic animal model. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; **19**: 487 - 493
- 3) Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM: Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: An observational study. *Circulation* 2005; **111**: 583 - 590
- 4) Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; **55**: 613 - 618
- 5) Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB: New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; **26**: 357 - 366
- 6) Yki-Jarvinen H: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1106 - 1118
- 7) Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, Magnuson MA, Redha R, Zhang Y, Breyer MD: Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005; **11**: 861 - 866
- 8) Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, Winter ML, Porte D, Semenkovich CF, Smith S, Young LH, Kahn R; American Heart Association; American Diabetes Association: Thiazolidinediones use, fluid retention, and congestive heart failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003; **108**: 2941 - 2948

- 9) Delerive P, Fruchart JC, Staels B: Peroxisome proliferators-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 2001; **169**: 453 - 459
- 10) Tsuji T, Mizushige K, Noma T, Murakami K, Ohmori K, Miyatake A, Kohno M: Pioglitazone improves left ventricular diastolic function and decreases collagen accumulation in prediabetic stage of a type 2 diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; **38**: 868 - 874
- 11) Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lubben G, Konrad T, Fullert SD, Sachara C, Pfutzner A: Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005; **111**: 2525 - 2531
- 12) Pfutzner A, Marx N, Lubben G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, Forst T: Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: Results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1925 - 1931
- 13) Wang CH, Weisel RD, Liu PP, Fedak PW, Verma S: Glitazones and heart failure: Critical appraisal for clinician. *Circulation* 2003; **107**: 1350 - 1354
- 14) Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA: Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2345 - 2351
- 15) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, on behalf of the PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study(PRO spective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1279 - 1289
- 16) Shiomi T, Tsutsui H, Hayashidani S, Suematsu N, Ikeuchi M, Wen J, Ishibashi M, Kubota T, Egashira K, Takeshita A: Pioglitazone, a peroxisome proliferators-activated receptor- agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; **106**: 3126 - 3132
- 17) Zhu P, Lu L, Xu Y, Schwartz GG: Troglitazone improves recovery of left ventricular function after regional ischemia in pigs. *Circulation* 2000; **101**: 1165 - 1171
- 18) Horio T, Suzuki M, Suzuki K, Takamisawa I, Hiuge A, Kamide K, Takiuchi S, Iwashima Y, Kihara S, Funahashi T, Yoshimasa Y, Kawano Y: Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 949 - 957