<原 著>

高血圧性心臓病の病態生理学的検討 (特に心不全発生におよぼす低蛋白血症の意義について)

妹尾 俊和 石田 史郎 太田 勝利 稲葉 裕
高木 勝 吉岡 春紀 田代 寛美 戸嶋 裕徳

<要 約> 高血圧による左室心筋の adaptation には、種々の対応が見られ臨床肥大、拡張とも軽度の群、著明な心筋厚の肥大が見られる群、心室中隔の非対称性肥厚を認める群、肥大は著明でなく左室の拡張が主体である群などに分類されている。さらに心臓に同じ様な負荷がかかってもその時点における蛋白を中心とした代謝面の異常の有無により代償性肥大形成の程度に差が現われ心機能にも影響を与える可能性が示唆されている。そこで我々は高血圧性心臓病 (HHD) の上記の各群の病態生理学的差異について検討した。対象は昭和49年以降、当科にて入院加療した HHD 85例である。これら全例の形態学的な検討は心エコー図法を用い心室中隔と後壁厚の和が30mm 以上の求心肥大を示す LVH 群36例、左室拡張期径60mm 以上の遠心性肥大を示す LVD 群29例、さらに心室中隔の肥厚を有し、後壁厚との比が1.3以上の非対称性中隔肥厚を示す ASH 群20例に分類した。これらの分類は今回、肥大・拡張を明瞭に区別する為に行った。LVD 群ではすでに報告した如く高率に心不全を認めた。3群の入院時血清学的検査では、血清アルブミン値は LVH 群で平均 $4.3 \pm 0.38 \text{g/dl}$ 、LVD 群で平均 $3.7 \pm 0.35 \text{g/dl}$ 、ASH 群で平均 $4.5 \pm 0.42 \text{g/dl}$ と LVD 群で有意 ($p < 0.001$) な低値を示した。また LVD 群において、A/G 比、総蛋白、総コレステロール値も他の2つの群に比し有意な低値を示した。LVD 群の低アルブミン血症の発症機序としてうっ血肝が最も考えられる。そこでうっ血肝の指標としての静脈圧と血清アルブミン値を LVD 群と血行動態の異なるリウマチ性心臓病群 (RHD 群) について比較した。その結果、RHD 群において負の相関関係を認めたが、LVD 群では相関関係は認められず、静脈圧の低いうっ血肝のないと思われる症例でも低アルブミン血症の症例が多く、うっ血肝以外の factor も考えられた。

I はじめに

高血圧による左室の adaptation には種々の対応が見られ、Toshima¹⁾ らは、心エコー図法により肥大、拡張とも軽度の群、著明な心筋厚の肥大が見られる群、中隔の非対称性肥大の見られる群、肥大は著明でなく左室の拡張が主体である群の4群に分類し、このうち心筋厚の肥大のみ見られる群では入院時、治療抵抗性の著明な高血圧を認め、また左室の拡張群では、うっ血性心不全を高率に認める事を報告し、また非対称性中隔肥厚群では肥大型心筋症 (HCM) との関連で高血圧心においても

HCM 類似の肥大を認める症例もあることを報告した。

この様に高血圧で心臓に圧負荷が加わると心肥大が発生するが、これは一種の代償性機構と考えられ、これにより心機能は維持される。この代償性の心肥大過程において、その程度、起こり方には負荷の質的、量的要因のみならず、同時にその時点における蛋白を中心とした代謝面の異常の有無により代償性肥大形成の程度に差が現われ心機能にも影響を与える可能性が示唆されている²⁾³⁾。今回、我々は前述した高血圧心における各群の病態生理学的差異について検討した。

II 対象及び方法

対象は昭和49年以降、当科にて入院加療した高血圧患者85例である。内訳は男性68例、女性17例で、年齢は24~80歳で平均年齢は 55 ± 12 歳である。高血圧の診断は

T. Senoo, S. Ishida, K. Ohta, Y. Inaba, M. Takagi,
H. Yoshioka, H. Tashiro, H. Toshima : 久留米大学
第三内科

受付日1980. 1. 29

図1 高血圧性心臓病の心エコー図による分類

WHO の基準に従い収縮期160mmHg 以上、拡張期95 mmHg 以上の入院前に明らかな高血圧の病歴を有する者、または入院時上記基準を満足するものとした。さらに高血圧症の原因として2例の腎血管性高血圧症例以外は全て本態性高血圧症であった。また他の合併症(心筋梗塞, リウマチ性心臓病, 先天性心臓病等)を有するものは除外した。高血圧心に見られる形態学的な検討は心エコー図法を用い、全例に入院時心エコー図を記録し、装置は Smith-Kline 社製, Ekoline 20, 2.25MHz, 0.5 inch の凹面 トランスジューサーを用い、左室エコー図は Popp らの方法に従い約30°の左側臥位で記録し、計測は僧帽弁前尖のほぼ消失する腱索レベルの通常のビーム方向で行い、左室拡張期径は心電図R波の頂点で、また心室中隔厚、左室後壁厚は心房収縮の直前で計測した。症例の選択には明瞭に計測され得たもののみを対象とした。図1の如く、対象85例を心エコー図法により心室中隔厚と後壁厚の和が30mm 以上の求心性肥大を示す Left ventricular Hypertrophy 群(LVH 群)、左室拡張期径60mm 以上の遠心性肥大を示す Left Ventricular Dilatation 群 (LVD 群)、及び心室中隔が15mm 以上の肥厚を有し、後壁厚との比が1.30以上のいわゆる非対称性中隔肥厚を示す Asymmetric Septal Hypertrophy (ASH 群) の3群に分類した。この分類法は、今回肥大、拡張を明瞭に区別する為に行い LVH 群、LVD 群では前述の Toshima らの分類とは計測値が異なっている。

さらに教室の横田⁴⁾らは低蛋白血症が高血圧心の心機能に悪影響を及ぼすと報告している様に、今回、血清学的にこれらの各群で、差異がないかを検討し、総蛋白、血清アルブミン、A/G 比、総コレステロールを測定し

た。測定法は総蛋白は屈折計法により、血清アルブミン、A/G 比は CA 膜による電気泳動法により、総コレステロールは Abell 法で測定した。

III 結 果

各群の症例数は表1の如く LVH 群36例、LVD 群29例、ASH 群20例である。ASH 群が多いのは本症が疑われるものを積極的に入院させて検索を行った為もあり、高血圧患者における実際の頻度を示すものではない。平均年齢は LVH 群52歳、LVD 群59歳、ASH 群57歳と LVD 群で若干の高齢化傾向にあり、男女比は各々の群で、圧倒的に男性が多かった。入院時血圧の平均は LVH 群で収縮期圧181±32mmHg、拡張期圧101±17mmHg と収縮期、拡張期共に LVH 群で、他の2つの群に比し高値を示した。

各群の入院時血清アルブミン値は図2の如く、LVH 群で平均4.3±0.38g/dl、LVD 群で平均3.7±0.35g/dl、ASH 群で平均4.5±0.42g/dl と LVD 群で有意 ($p < 0.001$) な低値を示した。また LVH 群と ASH 群に有意な差は見られなかった。さらに LVD 群の血清アルブミン値は治療により有意な改善を示した。A/G 比でも

表1 対象 高血圧性心臓病

	症例数	性		年齢 歳	入院時血圧	
		男	女		収縮期	拡張期 mmHg
LVH 群	36	28	8	52±12	181±32	101±17
LVD 群	29	22	7	59±11	151±23	91±19
ASH 群	20	18	2	57±12	163±23	95±12

図2 高血圧性心臓病の各群における血清アルブミン

図4 高血圧性心臓病の各群における総蛋白

図3 高血圧性心臓病の各群における A/G 比

図5 高血圧性心臓病の各群における入院時総コレステロール

図3の如く LVD 群で平均 1.37 ± 0.27 , LVH 群で平均 1.70 ± 0.33 , ASH 群で 1.71 ± 0.25 と LVD 群において、有意($p<0.001$)な低値を示した。総蛋白は、図4の如く LVD 群で平均 6.59 ± 0.62 g/dl, LVH 群で平均 7.04 ± 0.51 g/dl, ASH 群で 7.26 ± 0.51 g/dl と LVD 群で有意($p<0.005$)な低値を示した。さらに総コレステロール値も図5の如く LVD 群で 160 ± 32 mg/dl, LVH 群で 192

± 48 mg/dl, ASH 群で 184 ± 37 mg/dl と LVD 群で有意($p<0.005$)な低値を示した。以上の結果より LVD 群では低アルブミン血症, A/G 比の低下, 総コレステロ

ール値の低値が特徴であるが、すでに報告した如く LVD 群では高率に心不全を認めており、うっ血性心不全患者における低アルブミン血症の発生機序として、うっ血肝によるアルブミンの合成障害が考えられる。また教室の中村⁵⁾、Sidorsky⁶⁾らは弁膜症を主体としたうっ血性心不全患者の低アルブミン血症はうっ血肝による二次的なものが最も考えられると報告している。そこで、これら高血圧心のみでもうっ血肝による低アルブミン血症が関係しているか否かを検討する目的で、うっ血肝の指標として臨床的に応用できる肘静脈圧と血清アルブミン濃度を LVD 群及び血行動態の異なる僧帽弁狭窄を主体とするリウマチ性心臓病 (RHD 群) とについて比較した。なお静脈圧の高い症例は僧帽弁狭窄と三尖弁閉鎖不全を合併した症例が多かった。静脈圧の測定は Moritz の変法を用い患者を仰臥位にし、零点は右心房の高さを基準として水注の高さを読んだ。さらに同時期の血清アルブミン濃度と比較検討した。図 6 の如く RHD 群に於いて血清アルブミン値と静脈圧は -0.75 と負の相関関係が見られた。LVD 群では血清アルブミンと静脈圧の間に相関関係は見られず、静脈圧の正常なうっ血肝のないと思われる症例でも血清アルブミン値は低値を示した。

図 6 高血圧性心臓病 (左室拡張群) とリウマチ性心臓病の血清アルブミン値と静脈圧の関係

IV 考 案

今回の LVD 群に見られた低アルブミン血症の発現機序の可能性として、1) 循環血漿量の増大、2) 腸管へのアルブミンの漏出、3) 肝におけるアルブミンの合成障害、4) 摂取蛋白量の不足の 4 点が考えられる。1) の循環血漿量の増大に関して教室の中村⁵⁾ら、Pentice⁶⁾ら

は、うっ血性心不全での循環血漿量の増大は必ずしも起こらないと報告しているし、今回の結果でも LVD 群にて血清アルブミンのみならず、A/G 比も共に低下している事より単に循環血漿量の増大による希釈では説明できない。2) の腸管へのアルブミンの漏出に関して Davidson⁸⁾らが収縮性心包炎患者で蛋白漏出性胃腸症の合併を報告して以来、アルブミンの漏出が低蛋白血症の一因となることが注目されてきたが、村尾⁹⁾らは静脈圧が 150 mmHg を越えるものでも漏出が見られないものもあり、単に血行動態の異常のみではこの漏出は説明できないとしている。また LVD 群の静脈圧は 150 mmHg 以下のものが過半数を占めていることから蛋白漏出は考え難いと思われる。3) の肝臓におけるアルブミンの合成障害に関して、中村⁵⁾らは 34 例中 24 例の弁膜症例を主体とするうっ血性心不全患者についてアルブミン分解量 (合成量) と血清アルブミン濃度に高い相関を認め、うっ血肝が重要な因子と報告した。図 6 の如く RHD 群では中村⁵⁾らの報告の如く血清アルブミン値と静脈圧に高い相関を示したが、LVD 群では相関関係は見られず、静脈圧の正常なうっ血肝のないと思われる症例でも低アルブミン血症の症例が多い事は、うっ血肝は否定し得ないが、その他の因子も関与していると考えられる。さらに 4) の摂取蛋白量の不足に関して、教室の横田⁴⁾らは HHD のモデルと考えられる SHR を用い普通食と低蛋白食で飼育した群での血清アルブミン濃度に低蛋白食群で有意な低値を認め、心重量一体重比においても、低蛋白食群に小さい値を示し、心筋のアミノ酸への取り込みも低下することを証明した。さらに Allison¹⁰⁾らはそれ以前に実験的に無蛋白食群では組織中の遊離アミノ酸プールが減少し組織中の蛋白合成に障害を与えると報告している。Wannemacher¹¹⁾、Zühlke¹²⁾らも実験的に低蛋白食飼育では圧負荷が持続的に加わるにもかかわらず、心筋の蛋白合成が抑制されることを証明し、蛋白合成能が心筋アミノ酸濃度に強く規制されることを示している。今回の対象である LVD 群においてとくに食餌性の蛋白摂取が少なかったかどうかについては不明であるが、かつて高血圧患者に対して肉や魚を食べないようにという誤った食事指導がなされ、現在でもそう信じている患者が少なくないことから考えると低蛋白食習慣が血清アルブミン値の低下として反映され、またそのことが心肥大の形成を障害した可能性を考えることはあながち不当ではないと思われる。もう一つの低アルブミン血症の発現機序の可能性として Hans¹²⁾らの報告によると慢性心不全

患者で血管内アルブミンの毛細血管を通じて血管外への漏出率 (TER) が、有意な高値を示したとしている。つまり心不全により静脈が上昇することにより毛細管の内皮細胞が引き延ばされ、アルブミンの透過性が亢進するとしている。この様に血管内外のアルブミンの分配比の変化も LVD 群の低アルブミン血症に関与しているかもしれない。

まとめ

我々は今回、臨床的に LVD 群にて低アルブミン血症の傾向がみられると報告した。高血圧性心臓病における心拡大、心不全と低アルブミン血症の関係については、循環血漿量の増大、うっ血肝等の因子も少なからず関与していると考えられるが、その他の因子として外因性に由来する食事中的摂取蛋白不足や、内因性に由来する血清アルブミンと組織蛋白の動的平衡を介しての心筋の蛋白代謝障害が考えられる。

(本論文の要旨は第21回日本老年医学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Hironori Toshima, Yoshinori Koga, Noboru Kimura et al.: Echocardiographic classification of hypertensive heart disease. *Jap. Heart. J.*, **16**: 377, 1975.
- 2) Volker Zühlke, et al.: Inhibition of protein synthesis in cardiac hypertrophy and its relation to myocardial failure. *Circulation Res.*, **18**: 558, 1966.
- 3) 中村一規, 横田泰司, 戸嶋裕徳他: 心筋代謝に及ぼす低蛋白血症の影響, *心臓*: 389, 1975.
- 4) 横田泰司, 戸嶋裕徳: シンポジウム「浮腫」心不全の浮腫発生因子—特に低蛋白血症の意義について, *日内会誌*, **67**: 13, 1978.
- 5) 中村一規: うっ血性心不全患者における低アルブミン血症の発生機序に関する研究, *久留米医学会誌*, **37**: 452, 1972.
- 6) Sidorsky, A.L.: Albumin metabolism in congestive circulatory insufficiency. *Kardiologia*, **17**: 66, 1977.
- 7) Pentice, T.C., Berlin, N.I., Hyde, G.M. et al.: Total red cell volume, plasma volume and sodium space in congestive heart failure. *J. Clin. Invest.*, **30**: 1471, 1951.
- 8) Davidson, J.D., Waldmann, T.A. and Gordon, P.R.: Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart failure. *Lancet*, **1**: 899, 1962.
- 9) 村尾 覚, 原田 尚: シンポジウム「蛋白漏出腸症」—蛋白漏出性胃腸症と心疾患, *日消誌*, **62**: 1, 1966.
- 10) Allison, J.B., Wannemacher, R.W. Jr. and Banks, W.L.J.: Influence of dietary proteins on protein biosynthesis in various tissues. *Federation Proc.*, **22**: 1126, 1963.
- 11) Wannemacher, R.W. Jr. and McCoy, J.R.: Regulation of protein synthesis in the ventricular myocardium of hypertrophic hearts. *Amer. J. Physiol.*, **216**: 781, 1969.
- 12) Birger Hesse, Hans-Henrik: Transcapillary escape rate of albumin and right atrial pressure in chronic congestive heart failure before and after treatment. *Circulation Res.*, **39**: 358, 1976.

Abstract

Hypoproteinemia as an Precipitating Factor of Congestive Heart Failure in Hypertensive Heart Disease

Toshikazu Senoo, Shiro Ishida, Katsutoshi Ohta, Yutaka Inaba, Masaru Takagi,
Haruki Yoshioka, Hiromi Tashiro and Hironori Toshima

Cardiac hypertrophy develops from pressure overloading due to hypertension.

This compensatory hypertrophic process may be not only affected by the quantitative or qualitative characteristics of the diposed pressure but the ongoing intrinsic cardiac metabolism, mainly protein metabolism and finally affect on total cardiac function. We classified 85 patients with hypertensive heart disease into 3 groups on the basis of the left ventricular echocardiographic findings as follows.

1) Left ventricular hypertrophic group (LVH group), 30 patients; symmetric hypertrophy of the left ventricle and the summation of the interventricular septum thickness (IVST) and posterior left ventricular wall thickness (PWT), $IVST + PWT \geq 30$ mm.

2) Left ventricular dilatation group (LVD group), 29 patients; dilatated left ventricular cavity, $LVDd \geq 60$ mm.

3) Asymmetric septal hypertrophic group (ASH group), 20 patients; asymmetric septal hypertrophy characterized by $IVST \geq 15$ mm and $IVST/PWT \geq 1.3$. And we checked serum albumin, A/G ratio, total

cholesterol and total protein level of each individual. Average serum albumin level was significantly lower in LVD group of 3.7 ± 0.35 g/dl compared to that of LVH group and ASH group, 4.3 ± 0.3 g/dl and 4.5 ± 0.42 g/dl respectively ($p < 0.001$). No statistical difference was noted between LVH group and ASH group. Also the average value of A/G ratio, total protein and total cholesterol were significantly lower in LVD group than that of the other 2 groups ($p < 0.001$).

It was suspected that the cause of disturbed liver function due to congestion may be responsible for hypoalbuminemia.

Then the correlation between serum albumin and venous pressure regarding as the index of liver congestion was evaluated in LVD group and in hemodynamically different RHD group.

Although no correlation was found between serum albumin and venous pressure in LVD group, significant negative correlation was found in RHD groups.

We considered that the cause of this hypoalbuminemia in LVD group was mainly due to liver congestion, but the roles of the other factor like lack of dietary protein intake and disturbance of intrinsic protein metabolism were suspected.

From The Third Department of Internal Medicine,
Kurume University School of Medicine, 67 Asahimachi, Kurume, Japan