

a) リアノジン受容体 (RyR)

リアノジン受容体には3つのアイソフォームが存在し、心筋には主に RyR2 が発現している。不全心筋において、RyR が不安定化し、細胞内へのカルシウムリークが生じやすくなっていることが明らかになってきた。RyR の安定性には主にその結合蛋白である FKBP が調節している。不全心筋において、 $\beta$  刺激による PKA の活性化、および脱リン酸化酵素の活性低下により RyR の過リン酸化が生じる。その過リン酸化により FKBP が RyR から解離し、その結果  $Ca^{2+}$  のリークが生じ、細胞質内の  $Ca^{2+}$  の過負荷、筋小胞体内の  $Ca^{2+}$  の貯蔵量の減少が引き起こされる<sup>9)</sup>。また、 $\beta$  ブロッカー投与により RyR の過リン酸化が抑制されており、心保護作用の一端を担っているとの報告がある<sup>10)</sup>。

b) SERCA2a

筋小胞体上に存在する SERCA は、RyR から放出された  $Ca^{2+}$  を ATP を用いて筋小胞体への再取り込みに関係する。SERCA も3つのアイソフォームが存在し、心臓には SERCA2a が主に発現している。重症心不全患者の心筋において SERCA2a の mRNA の発現低下が報告されている<sup>11)</sup>。また、SERCA2a の発現低下により筋小胞体への  $Ca^{2+}$  の再取り込みが制限され心筋は拡張不全を呈するとともに、筋小胞体内の  $Ca^{2+}$  の低下により収縮期の  $Ca^{2+}$  の放出が減少するため収縮不全も呈する。心不全のモデル動物に SERCA2a 蛋白を強制的に発現させると心機能の改善が得られたとの報告もあり、SERCA2a を介する心不全治療法の開発が期待されている<sup>12)</sup>。

c) ホスホランバン

SERCA2a の活性を抑制する分子としてホスホランバンがある。 $\beta$  受容体刺激による PKA の活性化はホスホランバンのリン酸化を引き起こす。その結果、ホスホランバンが SERCA2a から解離し、SERCA2a の抑制効果が解除され  $Ca^{2+}$  の取り込みが活性化する。心不全におけるホスホランバンのリン酸化状態は一定の見解が得られていないが、心不全モデル動物ではホスホランバン

表 1-2 心不全におけるエネルギー代謝、カルシウム代謝の変化

			心不全に伴う変化
エネルギー代謝	基質の利用	脂肪酸利用 ブドウ糖利用	↓ ↑ ~→
	ミトコンドリアでの ATP 産生	電子伝達系複合体酵素活性 ATP 合成酵素	↓ ↓
	ATP の輸送と利用	ATP リン酸化クレアチン 総クレアチン クレアチンキナーゼ free ADP	↓ ↓ ↓ ↓ ↑
カルシウム代謝	$Ca^{2+}$ シグナリング	リアノジン受容体 SERCA2a ホスホランバン	過リン酸化 RNA レベル発現低下 過リン酸化

のリン酸化変異体の強制発現<sup>13)</sup>、RNAi法によるホスホランバンの蛋白発現抑制により心機能が改善されることが報告されており<sup>14)</sup>、ホスホランバンを標的とした心不全治療法の開発が期待されている。

## まとめ

心不全においてはATPを中心とするエネルギー代謝、カルシウム代謝は劇的に変化する(表1-2)。現在、慢性心不全に対する治療はレニン-アンジオテンシン系、交感神経などの神経体液性因子に着目した治療が主である。今後、エネルギー代謝、カルシウム代謝改善による心不全患者の治療法の開発が望まれる。

## ■文献

- 1) Osorio JC, et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor - alpha in pacing - induced heart failure. *Circulation*. 2002; 106: 606 - 12.
- 2) Nascimben L, et al. Mechanisms for increased glycolysis in the hypertrophied rat heart. *Hypertension*. 2004; 44: 662 - 7.
- 3) Ide T, et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res*. 2001; 88: 529 - 35.
- 4) Casademont J, et al. Electron transport chain defects in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2002; 7: 131 - 9.
- 5) Beer M, et al. Absolute concentrations of high - energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with (31) P - SLOOP magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1267 - 74.
- 6) Liao R, et al. Decreased energy reserve in an animal model of dilated cardiomyopathy. Relationship to contractile performance. *Circ Res*. 1996; 78: 893 - 902.
- 7) Neubauer S, et al. Myocardial phosphocreatine - to - ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; 96: 2190 - 6.
- 8) Bers DM. Cardiac excitation - contraction coupling. *Nature*. 2002; 415: 198 - 205.
- 9) Yano M, et al. Altered stoichiometry of FKBP12.6 versus ryanodine receptor as a cause of abnormal Ca<sup>(2+)</sup> leak through ryanodine receptor in heart failure. *Circulation*. 2000; 102: 2131 - 6.
- 10) Doi M, et al. Propranolol prevents the development of heart failure by restoring FKBP12.6 - mediated stabilization of ryanodine receptor. *Circulation*. 2002; 105: 1374 - 9.
- 11) Arai M, et al. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. A possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circ Res*. 1993; 72: 463 - 9.
- 12) Miyamoto MI, et al. Adenoviral gene transfer of SERCA2a improves left - ventricular function in aortic - banded rats in transition to heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 793 - 8.
- 13) Hoshijima M, et al. Chronic suppression of heart - failure progression by a pseudo - phosphorylated mutant of phospholamban via in vivo cardiac rAAV gene delivery. *Nat Med*. 2002; 8: 864 - 71.
- 14) Watanabe A, et al. Phospholamban ablation by RNA interference increases Ca<sup>2+</sup> uptake into rat cardiac myocyte sarcoplasmic reticulum. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 37: 691 - 8.

〈浅井光俊, 南野哲男〉

# 1 章

## 重症心不全を理解する —代償から非代償のメカニズム—

---

# 1 心臓力学とはなにか？

## 1 心臓の働き

心臓はポンプであり、その役割は、全身からの血液を右室にためて、肺に送り、肺からの血液を左室から全身に送ることである。心臓はそのポンプの原動力となる心筋細胞、その心筋への酸素・栄養分を供給する冠血管系細胞、心臓を統合的に動かす刺激伝導系細胞・神経系細胞、これらの支持母体である線維芽系細胞から成り立つ。これらの協調的・統合的作用により、胸腔のほぼ中央に位置する心臓は、毎分 60～80 回の割合で収縮と弛緩を繰り返しながら、毎分約 6l の血液を全身へ送り出している。心臓は 1 年に 4000 万回以上も収縮・弛緩を繰り返し、その間 200 万 l もの血液を駆出することにより、全身の血液循環を維持する。心臓の駆動力を発生させる源になっているのが心筋であり、収縮・弛緩を繰り返すことによりポンプとしての役割をはたしている。その収縮と弛緩を直接受けもっているのが心筋細胞である。

## 2 心筋細胞とは

心筋細胞は心臓の主要な構成要素となっており、周期的に収縮と弛緩を繰り返す。電子顕微鏡下の心筋細胞は横紋を有しており骨格筋細胞に形態は似ているが、骨格筋細胞と異なり介在板 intercalated disk を有している。介在板により心筋細胞が接合されることにより、隣同士の心筋細胞の原形質がつながっていないにもかかわらず、骨格筋と異なり刺激によりあたかも一つの合胞体のようにふるまうことが可能となっている。

筋鞘 sarcolemma とよばれる細胞膜によって包まれた心筋線維は、細胞長軸に走行する多数の筋原線維により構成されている。さらに筋原線維は、ミオシン重合体からなる太いフィラメントとアクチン線維とトロポニンなどのアクチン結合蛋白からなる細いフィラメントにより構成されている。電子顕微鏡下には屈折率の違いにより、横紋が存在する。フィラメント密度が高いために暗く見える A 帯とフィラメント密度が低いために明るく見える I 帯が存在する。明るい I 帯の中央に一筋の暗いバンドが見え Z 帯とよばれる。この隣り合った 2 つの Z 帯で仕切られた間を筋節 sarcomere とよぶ。暗い A 帯のなかにやや明るく見える H 帯が存在し、H 帯の中央に一筋のバンドが存在し、M 帯とよばれる。

これらは、図 1-1 の模式図に示したようにフィラメントの重なり具合により明るさが異なっていることがわかる。ミオシン重合体により構成されている太いフィラメントが A 帯を作る。アクチンおよびアクチン結合蛋白（トロポニン、トロポミオシンなど）により構成される細いフィラメントからなる部分が明るい I 帯を作る。また筋弛緩時に細いフィラメントと重ならない太いフィラメントの部分が H 帯として見える。Z 帯は、筋原線維を横切っていて、アクチンフィラメントに連結している膜である。A 帯の横断面から、図 1-1 に示すように 1 本の太い

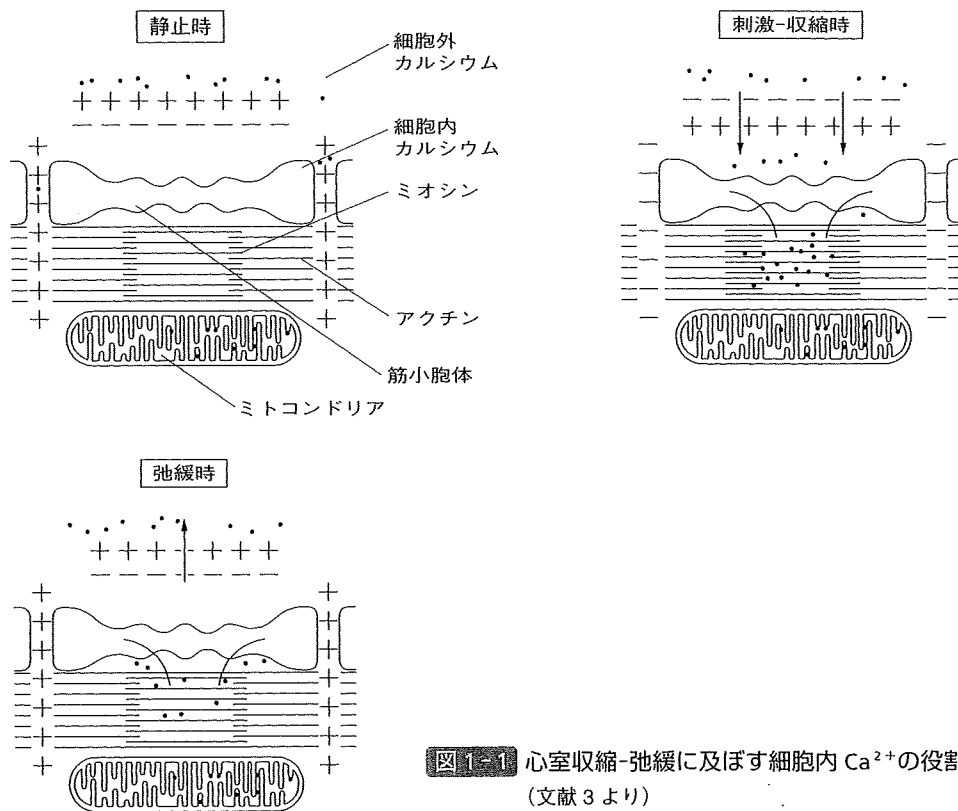


図1-1 心室収縮-弛緩に及ぼす細胞内  $Ca^{2+}$  の役割 (文献3より)

フィラメントの周りに規則正しく六角形に配列した6本の細いフィラメントにより囲まれている。太いフィラメントは数百のミオシン分子よりなっており、ミオシン分子は2つの重鎖 heavy chain と4つの軽鎖 light chain から構成されている。C末端が大きな球状を呈しており、アクチン結合部位とATP分解酵素のある部位が存在する。細いフィラメントは球状のアクチン蛋白が連なった2本の鎖から構成されており、2本の鎖の間の溝に長いフィラメント状のトロポミオシン分子が埋まっている。トロポニンT、トロポニンC、トロポニンIの3つのサブユニットからなる小球状のトロポニン分子は、図に示すようにトロポミオシン分子に沿って一定の間隔にて並んでいる。ミオシン分子頭部とアクチン分子が連結しており、アクチンフィラメントがミオシンフィラメント上を滑走することにより収縮が起こる。

### 3 心筋収縮の生化学と生理学

#### a) 心筋の収縮特性とは

心筋の収縮は、骨格筋と同様に、ATPをエネルギー源とした、収縮蛋白ミオシン連結橋 myosin cross-bridge のアクチンフィラメント actin filament への周期的結合・解離反応により惹起されると考えられている<sup>1)</sup>。その力学特性は筋線維の走行が骨格筋と類似した乳頭筋 papillary muscle あるいは肉柱 trabecula を用いて、筋長-張力関係や張力-速度関係を求めること

により解析されてきた<sup>2)</sup>。この2つの関係により心筋の動態は記述されることが明らかになっている。この2つの座標軸は、心筋の異なる収縮力の評価指標と考えられており、その考えは臨床にも生かされている。

### b) 心筋収縮とCaイオン—生化学的観点

さて、心筋の収縮は、交互に並んだアクチンとミオシンの2種の収縮蛋白がATPをエネルギー源として架橋を形成し、滑り込み（スライディング）により生じることが知られている。このスライディング理論は骨格筋においてHodgkin-Huxleyの理論としてよく知られており、これを心筋に応用して心筋収縮機構を体系づけたのがSonnenblickであった。心筋長がのびるとアクチン-ミオシンの重なりが増加するため、心筋張力が増加する。この架橋形成はCaイオンがトロポニンCに結合することにより、促進される。つまり、心筋収縮弛緩は細胞内Caイオンが制御していることがわかる（図1-1）<sup>3)</sup>。最近の私どもの研究によると、Caイオンは、心臓特異的ミオシン軽鎖キナーゼのリン酸化を促進して心機能を修飾していることも示唆されている<sup>4)</sup>。

心筋収縮と細胞内Caイオンはいかに関与するのか。通常静止時には、心筋細胞内は細胞外に比べて-90mV電位が低く保たれている。心筋細胞膜に対して電気的興奮が生じるとNa<sup>+</sup>チャンネルを介してNa<sup>+</sup>の細胞内への流入が起こり、心筋細胞が脱分極した状態となる。かかる電気的興奮は、通常的心臓では刺激伝導系を介して行われる。すると、筋原線維の折れ込みであるT管系に存在する膜電位依存性のL型Ca<sup>2+</sup>チャンネルを介して細胞外から微量のCa<sup>2+</sup>が流入する（図1-2）。細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度が上昇すると、細胞内小器官でCa<sup>2+</sup>の所蔵庫である筋小胞体

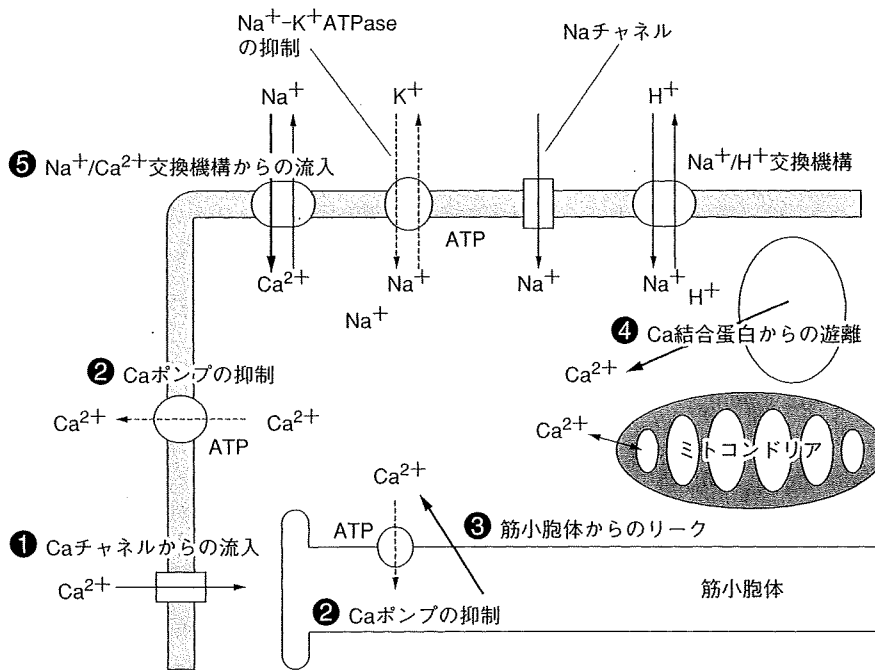


図1-2 心筋細胞内Ca<sup>2+</sup>ハンドリング

sarcoplasmic reticulum (SR と略す) のライアノジン感受性  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャンネルが活性化されることにより、大量の  $\text{Ca}^{2+}$  が心筋細胞質中に放出される。この過程を  $\text{Ca}^{2+}$ -induced  $\text{Ca}^{2+}$ -release とよぶ。骨格筋においては、depolarization-induced  $\text{Ca}^{2+}$ -release が主体であり、細胞膜の電氣的興奮が直接筋小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  放出を引き起こす。

この筋小胞体から放出された大量の  $\text{Ca}^{2+}$  は、細いフィラメントを構成するトロポニン C に結合することにより、トロポニン I, トロポニン T の偏位を生じる。そのため抑制されていたミオシン頭部の ATP 水解酵素が活性化することから、アクチンフィラメントとミオシン頭部が連結 cross linking することにより、心筋細胞が収縮する (図 1-3)。心筋の弛緩は、 $\text{Ca}^{2+}$  がトロポニン C から解離し、細胞質内に遊離した  $\text{Ca}^{2+}$  が筋小胞体に存在する  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase により 1 分子の ATP を消費することにより 2 分子の  $\text{Ca}^{2+}$  が能動的に取り込まれ、取り込まれた  $\text{Ca}^{2+}$  は筋小胞体

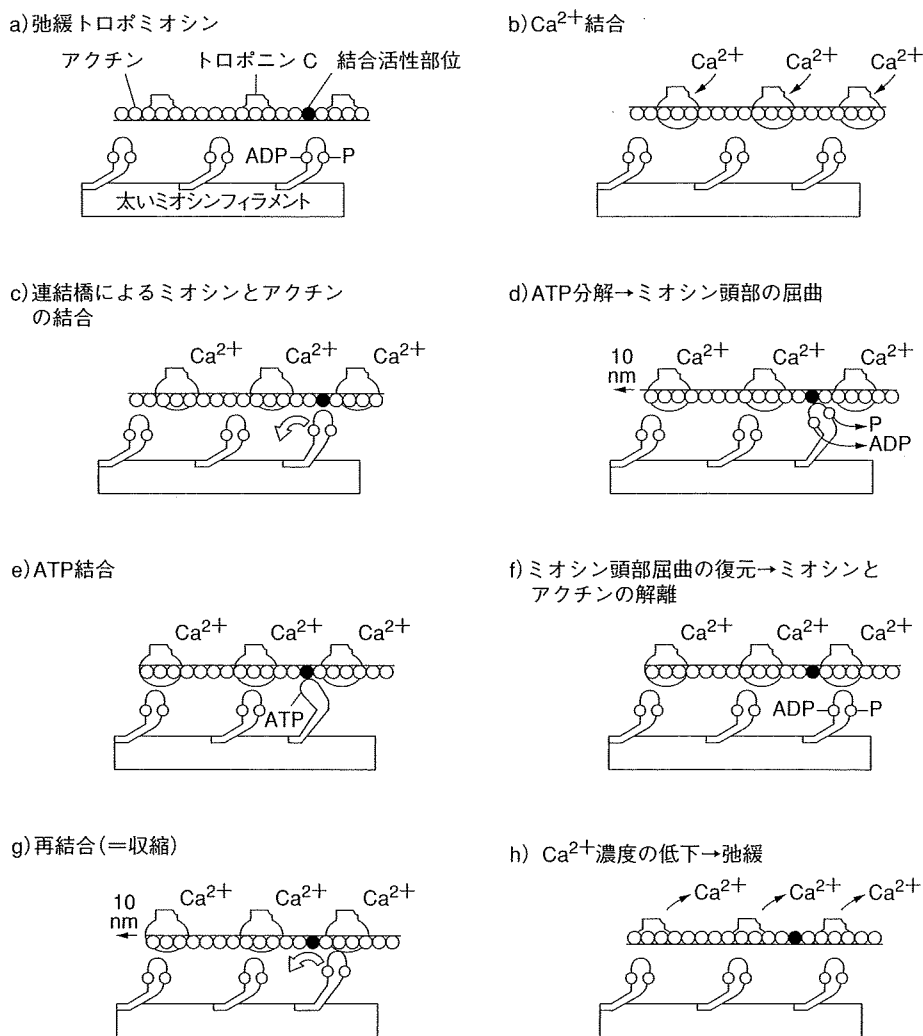


図 1-3 心筋収縮モデル

中の  $\text{Ca}^{2+}$  カルセケストリンに結合して貯蔵される。また、余分な  $\text{Ca}^{2+}$  は、再分極時に  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交換系や細胞膜の  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプを通して細胞外に放出され、脱分極前と同じ平衡状態へと戻る。

#### c) $\text{Ca}$ イオンを介したもうひとつの心筋収縮調節機構

$\text{Ca}$  イオン流入は、1) 心筋細胞膜の電氣的興奮による  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルの開口、2) その刺激を受けて筋小胞体から  $\text{Ca}^{2+}$  が細胞内に大量に流出する、という  $\text{Ca}^{2+}$ -induced  $\text{Ca}^{2+}$ -release 機構によるものである。前述したように筋小胞体の発達の悪い骨格筋は depolarization-induced  $\text{Ca}^{2+}$ -release 機構により、細胞内  $\text{Ca}$  イオンレベルが上昇する。

興味あることに、心筋長伸展に伴う発生張力の増加は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度に依存することが明らかになってきた (図 1-4)。つまり、 $\text{Ca}^{2+}$  心筋収縮の発火となるだけでなく、収縮蛋白-蛋白トロポニン C の感受性を増大することにより、心筋収縮力増大への相乗的調節を行っているものと考えられる。この length-dependent activation の機序については現在まだ不明点が多いが、筋節長変化に伴う筋線維の格子間隔 lattice spacing の変化の関与は少なく、トロポニン C 自体の  $\text{Ca}^{2+}$  感受性が筋長の進展、あるいはその結果としての張力の増大により高まることが考えられている。もしかすると心筋特異的ミオシン軽鎖キナーゼが関与するのかもしれない。

## 4 心筋収縮の生理学

心筋の収縮特性は、筋長-張力関係と張力-速度関係で記述される。

#### a) 筋長-張力関係

図 1-4 はラット右室肉柱の筋肉標本 (左図) およびスキンドファイバー標本 (右図) より得

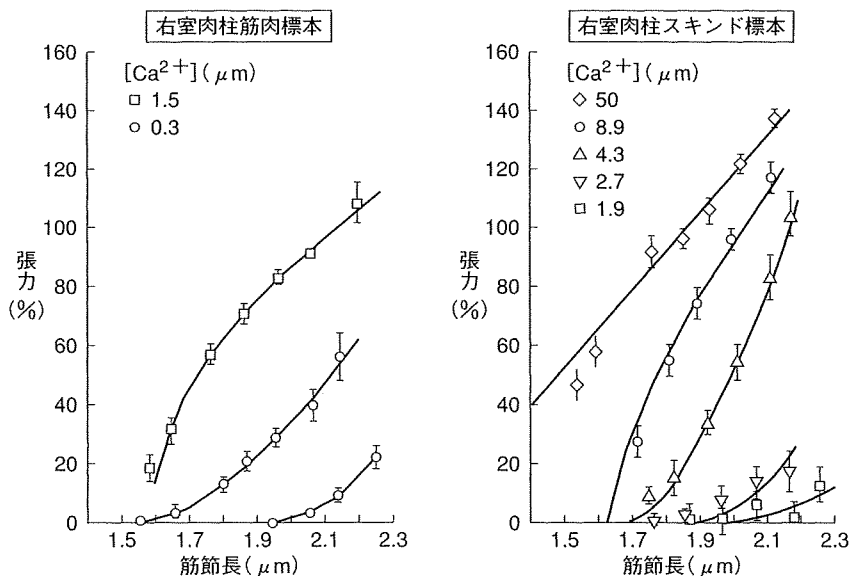


図 1-4 ラット心筋における筋長-張力に対する細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の影響 (文献 5 より)



られた筋節長-張力関係である<sup>5)</sup>。これは、単位筋肉がどれぐらいの力を生み出すことができるかという重量挙げの力をみるものである。

このような検討には、スキンドファイバー標本を用いる。スキンドファイバー標本では、心筋をサポニンなどで処理することにより細胞膜に穴をあけ、細胞外液成分を変えることにより細胞内イオン環境などを可変とする標本である。これを用いて検討すると、心筋細胞は心筋長に応じて張力が増加する。この現象は心筋収縮を記述する大事な公式であるとともに心ポンプ機能調節について重要な示唆を与えるものである。つまり、生体は心拍出量が要求されるような状況では、まず心筋長を長くすることにより、発生張力を増加させることが想像できる。ある筋節（サルコメア）長に対して発生張力が大きくなるのは、クロスブリッジの数により、そのクロスブリッジの数は細胞内  $Ca^{2+}$  レベルに依存する。これは、 $Ca^{2+}$  がトロポニン C にくっつき、クロスブリッジの形成を促進するからである。

実際、生理学で習った“心室内容積が増加すれば、心拍出量が増加する”という Frank-Starling 機構は、この筋長-張力関係が生体において具現したものである。この Frank-Starling 機構から、心筋梗塞の重症度を分別する Forrester 分類が作られていることに注目してほしい。簡単な Swan-Ganz カテーテル検査から得られる情報は、心不全の生命予後まで規定するが、それは、心機能の低下の程度を評価するものであるわけである。最近では、Swan-Ganz カテーテル検査をしなくても心エコー検査からこの関係を推測できることが明らかになってきている。また最近では Forrester 分類に加えて Nohria 分類が、心不全重症度分類に用いられるようになってきた。

#### b) 張力-速度関係

これは、単位筋肉がどれぐらいの速度で収縮できるかという 100m 走の力をみるものである。Huxley のモデルによると等尺性収縮張力は、アクチン-ミオシンの架橋数により決定され、無負荷時の最大短縮速度  $V_{max}$  はアクチン-ミオシン架橋数のターンオーバー速度により決定する。図 1-5 に示すように理論的には架橋の変動により、双曲線の張力-速度関係の横軸の切片  $P_{max}$ （最大等尺性収縮張力）が変動する。 $P_{max}$  は筋長-張力関係から導出される指標である。また、ター

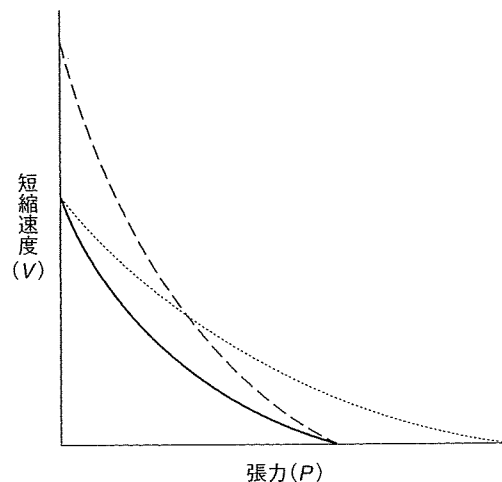


図 1-5 理論的に考えられる張力-速度関係

実線は対照、細かい鎖線は  $P_{max}$  の増大した場合、粗い鎖線は  $V_{max}$  の増大した場合を表す。

ンオーバー速度が変化すると、縦軸の切片の  $V_{\max}$  が変化する。スポーツマンの能力を評価する時に重量挙げのごとく、いかに重いものを持ち上げることができるかという能力は  $P_{\max}$  であり、いかに速く走れるかという能力は  $V_{\max}$  といえよう。大事な点は  $V_{\max}$  と  $P_{\max}$  は独立した評価因子であることであるが、これはスポーツマンの例からも理解できる。

Daniels らは、単収縮時のラット肉柱の張力-速度関係を、He-Ne レーザー解析法を用い筋節レベルで正確に調べ、 $V_{\max}$  の筋節長依存性および外液 Ca イオン濃度（すなわち活動レベル）依存性について解析した<sup>6)</sup>。それによると、 $V_{\max}$  は筋節長 1.6  $\mu\text{m}$  から 1.85  $\mu\text{m}$  まで等尺性収縮張力の増大にもかかわらずほぼ一定の値を示す。また細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  レベルを増加すると、 $V_{\max}$  は増加することから  $V_{\max}$  も  $\text{Ca}^{2+}$  レベル依存性であることがわかる。

つまり、1) 心筋収縮動態の制御を司っているのは心筋長と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  レベルであり、2) その動態自体は筋長-張力および張力-速度関係により記述されうが、3) これらの関係は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  により精微に制御されている、ことが示されたわけである<sup>7)</sup>。

以上が心筋収縮のすべてであり、その制御は  $\text{Ca}^{2+}$  レベルが大切であることが示された。 $\text{Ca}^{2+}$  レベルは心筋収縮を司るもので、このレベルを上げてやれば心筋収縮が上がり、心筋不全は回復するものと考えられる。しかし、 $\text{Ca}^{2+}$  レベルが長期間上昇すると、かえって心機能が低下する Ca 過負荷現象が報告されている。つまり、生理学は必ずしも病態生理学を説明しないのである。

## 5 心室収縮の生理学

### a) 心室収縮の特性

つぎに心室の収縮特性について述べよう。心室の収縮特性は基本的には心筋収縮特性を三次元的に外挿したものである。心筋収縮を記述していた筋長-張力関係および張力-速度関係は、心室では圧-容積関係、容積-速度関係と変換される。筋長-張力関係はほぼ一次関数で近似でき、張力-速度関係は双曲線を示すが、これらを三次元に展開してもほぼ同様の関係を保ちうる。各々のパラメーターの値の小さいところで動くため、一次近似できるのか、または測定制度がよくないため、各々の一次式になるのか、または物質特性として、おのおの一次式が正しいのか不明である。臨床的には、大きな差は生じない。

心室においては圧-容積関係より、とくに収縮末期の圧-容積関係が収縮性の変化を鋭敏に表現しうることから、菅はその勾配を  $E_{\max}$  ( $E_{es}$ ) と名づけ心室収縮性の指標とした。臨床では心臓カテテル検査において求めうる指標である。これに対し、容積-速度関係は心エコー検査により求めることができ、容積 = 0 に近似した際の値を  $V_{\max}$  と名づけている。臨床的には心臓がおかれた負荷状態に応じて、心臓がどの程度短縮しうるかを算出し、具体的には、臨床の場では駆出率 = (拡張末期容積 - 収縮末期容積) / 拡張末期容積を求め、心室収縮速度の定量的指標としている。

心臓の収縮特性は、心筋固有の心筋収縮性のみにより規定されているのではない。心筋においては実験が初期心筋長および収縮長または収縮力を規定するが、生体内にある心臓は、初期長、最大収縮時の長さ（または力）は末梢循環系が規定する。心室においては、初期心筋長は前負荷

といい、左室拡張末期容積（または圧）であり、最大収縮時の心筋の長さまたは負荷は後負荷と称され体血圧または末梢血管抵抗である。つまり、1) 心臓に大量の血液が流入し前負荷が大きくなる、または2) 血圧が低下し後負荷が低下する、と心拍出量は増加する。つまり心拍出量は生体では心収縮性、前負荷、後負荷、心拍数が規定因子となる。

人間が、安静時から運動を開始すると、骨格筋の酸素需要に応じて、心拍出量は数秒以内に数倍に増加する。このとき心臓において心拍出量制御に関して、いかなる調節がなされているのだろうか。まず骨格筋の血液のしぼり出しにより静脈から心臓への血液還流が増加し前負荷が増大する。さらに交感神経系の作動により、 $\beta$ 受容体刺激を介して心拍出量が増加する。後負荷については、交感神経刺激により遊出されるノルエピネフリンが $\alpha$ アドレナリン受容体を刺激し、末梢血管収縮を引き起こし、このためトータルとしては、後負荷は増大する。この後負荷の増加は心拍出量に対し抑制的に作動するが、後負荷は末梢循環に対しては駆動圧となるため、ある程度後負荷増加=血圧上昇は骨格筋などの灌流に必要なものである。

## 6 心筋、心臓における弛緩・拡張の生理学

心室はポンプであり、等容性収縮-等張性収縮-等容性弛緩-等張性弛緩の後に再び元の出発点にもどる。この弛緩特性は単に心収縮が前値に復するプロセスであり、生理学的に重要ではないのではないかと考えられていた。

ところが、1970年代後半に入ってから心筋弛緩が注目を集めはじめた。その理由は2つある。第1点は、種々の心疾患において、心ポンプ機能や心収縮性の障害に先行して心室弛緩障害が生じるという報告が相次いだことである。McLaurinらは狭心症の発作中に $\max-dP/dt$ が減少することを報告し<sup>8)</sup>、TawやMannらは狭心症発作中に心室弛緩速度の低下を示した<sup>9,10)</sup>。この弛緩特性の障害は、筋小胞体への $Ca^{2+}$ の取り込み機構の障害を反映すると考えられ、弛緩特性の解析の必要性が臨床面から認められている。第2点は左室弛緩・拡張は心室容積つまり前負荷を規定する点である。Swan-Ganzカテーテル導入により肺動脈楔入圧が測定できるようになり、臨床的に前負荷の変化が把握できるようになったため虚血心・不全心の病態把握の観点から、拡張機能に興味もたれるようになったわけである。

心筋弛緩は、細胞内の $Ca^{2+}$ トランジェントとの直接的な関連はない。事実、心筋張力が低下し始める弛緩開始時点では、すでに細胞内 $Ca^{2+}$ レベルは十分に低下している。この時間的ずれは、 $Ca^{2+}$ のトロポニンCに対する感受性が低下することにより、はじめて心筋弛緩が生じるからである。 $\beta$ アドレナリン受容体刺激による弛緩促進はこのためである。

この $Ca^{2+}$ -トロポニンC連関以外に心筋弛緩を規定する要因として、架橋の弾性部分の長さがある。この弾性要素の平衡位置からのずれが小さいほど、心筋弛緩速度が促進することが知られている。等容収縮中は、ミオシン頭部は平衡位置よりずれたところに保たれるが、心筋短縮終了時に平衡位置にもどる。

もし、心筋短縮が短縮早期に終了すれば、トロポニンC近傍の $Ca^{2+}$ 濃度はまだ高く、不活性化されたトロポニンCに再び $Ca^{2+}$ が付着、ミオシン頭部が再び平衡点よりずれる。心筋短縮が

収縮後期に起こればトロポニン C はもはや活性化されず，ミオシン頭部はほとんど平衡位置よりずれない。このため同じ収縮末期心筋長を保っていても，心筋短縮が心収縮後期に終了すれば，ミオシン頭部の弾性要素の伸びは小さくなり弛緩は速くなると考えられる<sup>11)</sup>。

この考えを検証するために，Kaufmann らは，ネコ乳頭筋を電気刺激により収縮させ，その単収縮パターンより弛緩過程を検討した<sup>12)</sup>。収縮前期に心筋長を変化させても，後の弛緩過程はほとんど影響を受けないが，収縮後期の心筋長変化は弛緩過程を変化させることから心筋短縮時相

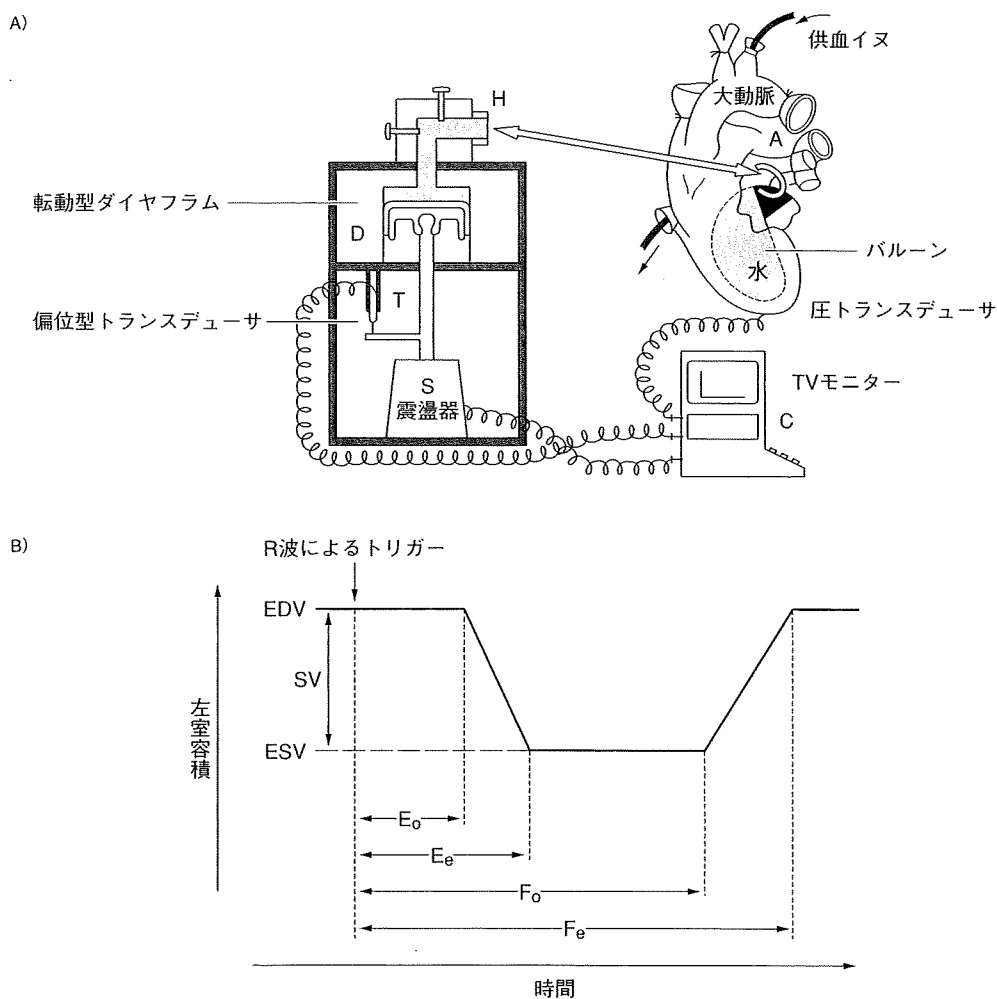


図 1-6 イヌの交差冠灌流心標本 (A) と入力する左室容積曲線 (B) (文献 13 より)

(A) 左室内に水を満たしたバルーンを挿入，水路系にて A より H へ連結し，D，T，S のピストン系でバルーンの容積を制御する。このときの左室内の圧，容積データは C のマイクロコンピュータで処理され，左室圧-容積関係を抽出する。

(B) 心電図 R 波のトリガーにより，任意の量の心室内容積，任意の時間の左室駆出・流入時相で心室を収縮・弛緩させる。

$E_o$ ， $E_e$ ：駆出開始および終了時刻， $F_o$ ， $F_e$ ：流入開始終了時刻

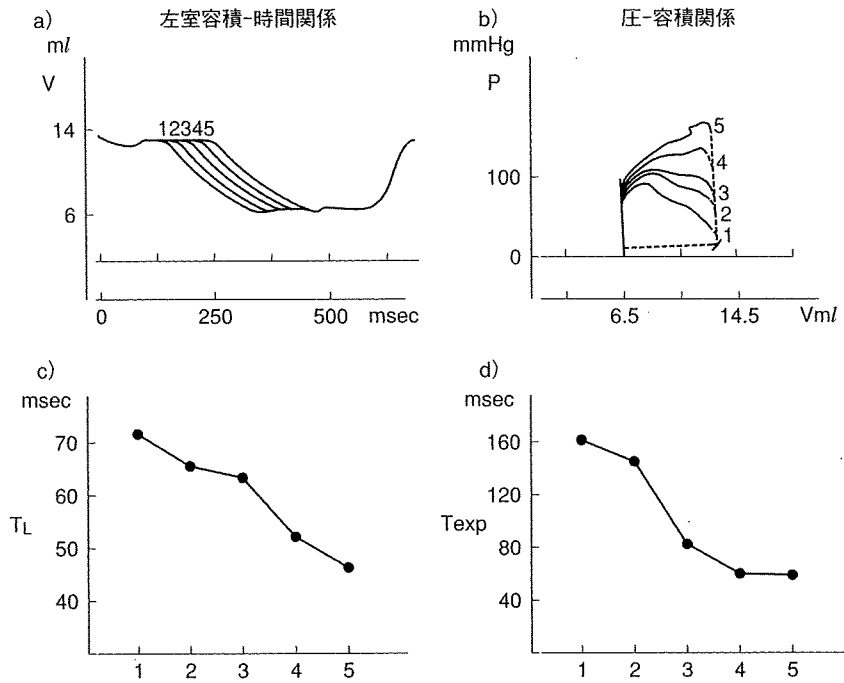


図1-7 駆出時相を変化させたときの、左室容積-時間関係 (a)、圧-容積関係 (b) と、それらに対応する左室圧下降脚時定数 T の変化 (c, d) (文献 13 より)

$P - P_{\infty} = P_0 [\exp(-t/T)]$  において、 $T_L$  は  $P_{\infty} = 0$ ,  $T_{exp}$  は  $P_{\infty}$  を可変変数として求める。

の変化は、架橋弾性部分の長さを変えることにより弛緩過程に影響を及ぼす可能性があるものと考えられる。

以上の結果を要約すると、心筋弛緩特性は、1) トロポニン C の  $Ca^{2+}$  感受性およびトロポニン C からの  $Ca^{2+}$  の解離速度、2) ミオシン頭部の弾性部分の長さに関与する。1) に対しては、 $\beta$  刺激・ $\beta$  遮断、虚血・不全心で蓄積する  $H^+$ 、無機リン酸などが影響を与え、2) に対しては、心筋短縮とその時相に関与するものと考えられる。では後者は、心室でのいかなる現象に演繹しうるのか。実は、心室では、ミオシン頭部の弾性部分を規定する心筋短縮時相は心室収縮時における大動脈インピーダンスの相違による駆出時相の変化として捉えられる。

駆出時相が変化すれば、心室弛緩速度は変化するのか。筆者らは、供血イヌを用いた交差冠灌流犬摘出心標本を用い、左室内にバルーンを挿入・水路系に持続、左室容積および左室駆出・流入の時相を制御し、左室圧-容積関係より、圧・容積のパラメータの計測や心室弛緩速度の算出できるモデルを開発した (図 1-6)<sup>13)</sup>。このようなモデルで駆出時相を変化させ、心室弛緩速度の指標である左室圧下降脚の時定数 T を解析すると、心筋モデルの結果と同様、収縮時相の変化が弛緩速度を変化させることが明らかになった (図 1-7)。

近年、収縮性の保たれた心不全の存在が注目されている。高血圧、糖尿病などの生活習慣病が、

その誘因であるといわれているが、その弛緩・拡張不全のメカニズムに、このような細胞内現象の障害が関与することが十分考えられる。

以上より、 $\text{Ca}^{2+}$ 動態細胞内動態からとらえられた心筋収縮・弛緩の制御は心室拳動の大きな規定因子となっていることから、逆に、心不全などの心ポンプ機能失調の病態把握には、心筋細胞レベルの病的因子を把握する必要があるものと考えられる。

#### ■文献

- 1) Huxley AF. Muscle contraction. *J Physiol.* 1974; 243: 1 - 43.
- 2) Brady AJ. Mechanical properties of cardiac fibers. In: Berne RM, Sperelakis N, Geiger SR, editors. *Handbook of Physiology: The Cardiovascular System.* Maryland: American Physiological Society; 1979. p.461 - 74.
- 3) Chidsey CA. Calcium metabolism in the normal and failing heart. In: Braunwald E, editor. *The Myocardium: Failure and Infarction.* New York: HP Publishing; 1974. p.37.
- 4) Seguchi O, Takashima S, Yamazaki S, et al. A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart. *J Clin Invest.* 2007; 117(10): 2812 - 24.
- 5) Kentish JC, ter Keurs HEDJ, Ricciardi L, et al. Comparison between the sarcomere length - force relations of intact and skinned trabeculae from rat tight ventricle. *Circ Res.* 1986; 58: 755 - 68.
- 6) Daniels M, Noble MIM, ter Keurs HEDJ, et al. Velocity of sarcomere shortening in rat cardiac muscle: Relationship to force, sarcomerelength, calcium and time. *J Physiol (London).* 1984; 355: 367 - 81.
- 7) Sonnenblick EH. Force - velocity relations in mammalian heart muscle. *Am J Physiol.* 1962; 202: 931 - 9.
- 8) McLaurin LP, Rolett EL, Grossman W. Impaired left ventricular relaxation during pacing - induced ischemia. *Am J Cardiol.* 1973; 32: 751 - 7.
- 9) Taw RT, Griffith LSC, Conti CR, et al. Impaired isovolumic relaxation during pacing ischemia in man. *Circulation.* 1976; 54: 11 - 6.
- 10) Mann T, Goldberg S, Mudge GH Jr. Factors contributing to altered left ventricular properties during angina pectoris. *Circulation.* 1979; 59: 14 - 20.
- 11) Yue DT. Intracellular  $[\text{Ca}^{2+}]$  related to rate of force development in twich contractio of heart. *Am J Physiol.* 1987; 252: H760 - H770.
- 12) Kaufmann RL, Bayer RL, Bayer RM, et al. Autoregulation of contractility in the myocardial cell. Displacement as controlling parameter. *Pflugers Arch.* 1972; 332: 96 - 116.
- 13) Hori M, Inoue M, Kitakaze M, et al. Ejection timing as a major determinant of left ventricular relaxation rate in isolated perfused canine heart. *Circ Res.* 1984; 55(1): 31 - 8.

〈北風政史〉

## B 慢性心不全の内科的治療

### 2 ACEI, ARB

#### <要約>

アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、心不全患者における予後改善効果を有し、 $\beta$ 遮断薬と並んで心不全治療の第一選択薬である。またアンジオテンシン II 受容体拮抗薬においても、心不全患者における予後改善効果が期待できるが、その使い分け、併用療法について実臨床の場では考える必要がある。

#### はじめに

心不全におけるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系が重要な役割を演じていることはよく知られている。これは、RAA 系が心不全患者において亢進しており、これらを遮断することが心不全患者の予後を改善するからである。

#### 1 慢性心不全の病態と RAA 系

慢性心不全の病態は、心筋収縮・拡張機能不全が第一義的である。そこで、心筋収縮・拡張不全の是正を目的に経口強心薬の開発が 1980 年代に相次いで行われた。しかし、これらの経口強心薬はかえって心臓死を増加させ予後を悪化することから、弱った心臓を無理矢理動かそうとするより、神経・体液因子による増悪機転の抑制に慢性心不全の治療の目標が変わっていった。生体はその心収縮力および血圧の低下を是正するため、交感神経系・RAA 系を賦活化するが、これらの神経・体液因子の作用により慢性心不全の病態が大きく修飾されることが明らかになってきた。

#### 2 RAA 系と心筋リモデリングの分子メカニズム

高血圧や大動脈弁狭窄症のような圧負荷が数カ月～数年にわたって生じると、心肥大が生じる。この心肥大は心筋細胞の肥大、間質細胞の線維化が主体であり、これらは心臓に対する負荷に対抗するための適応現象の一つと考えられる。しかし、心筋細胞肥大は、相対的酸素不足、遺伝子発現変化を生じ、また、心筋細胞周囲の線維化も相対的酸素不足、心筋細胞の収縮・弛緩を阻害し、さらに、心筋の周囲に存在する内皮細胞機能も障害され、心臓全体のパフォーマンスは経年的に低下していく。これが、心肥大から心拡大・心不全のプロセスである。

かかる心肥大・心拡大は、心筋肥大と心筋周囲の線維化の亢進に分別され、そのメカニズムは各々異なる。まず前者については、機械的負荷自体がそのトリガーであるとされている。実際、心筋細胞を伸展可能なシリコン膜上で培養し、シリコン膜を伸展させると蛋白合成の亢進、細胞面積が増大する。このとき、ホスホリパーゼ C が活性化され、その産物であるジアシルグリセ

ロールを介してプロテインキナーゼ C (PKC) が活性化される。PKC の下流には、MAP キナーゼファミリーが存在し増殖・分化に関与するが、心筋細胞の伸展にて MAP キナーゼファミリーの一つである ERK の活性亢進が認められている。さらに ERK により P70S6 キナーゼが亢進するものと考えられている。

また、心筋細胞に伸展刺激をかけると培養液中のエンドセリンレベルが増加しアンジオテンシン II が分泌されることから、これらの関与が考えられる。また、機械的刺激自体が心筋細胞にかかる則ち接着斑-Rho ファミリーを介して心筋細胞膜に力学的負荷が生じ、PKC 系、アンジオテンシン系、エンドセリン系が活性化され、心筋肥大が生じることが推定される。

一方、心筋の線維化、コラーゲン線維の増生にも RAA 系が重要な役割をはたすことが知られている。高血圧自然発症ラットにて血圧を下げると心肥大は退縮するが、コラーゲン量は  $\alpha$ -メチルドーパにて増加し  $\beta$  遮断薬や Ca 拮抗薬では不変、ACE 阻害薬では減少する。このことは、RAA 系が高血圧性肥大心におけるコラーゲン代謝に関与することが考えられる。実際、アンジオテンシン II を心筋線維芽細胞に投与すると、コラーゲンの合成は増加することが知られている。その細胞内メカニズムとして PKC 系、MAP キナーゼ系の関与が推定されているが確証はない。

このように心筋リモデリングにはレニン-アンジオテンシン系の関与が大きいことがわかってきており、RAA 系抑制薬は心臓リモデリング治療に有効であると考えられている。RAA 系抑制薬としては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 angiotensin II type I receptor blocker (ARB) が存在する。最近では、アルドステロン受容体拮抗薬やレニン阻害薬も登場しているが、本項では ACEI と ARB にしぼって比べてみたい。

#### a) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

高血圧の病態に RAA 系が重要な役割をはたすことが示唆されてきたため、アンジオテンシン I からアンジオテンシン II に変換する酵素であるアンジオテンシン変換酵素を阻害する ACEI が開発された。興味あることに、心不全の病態においても、RAA 系の亢進が認められていたことより、本薬剤が心不全の進展抑制効果があるのではないかと期待され、心不全患者を対象とした ACE 阻害薬の大規模臨床試験が行われた。1987 年、NYHA IV 度の重症心不全患者にアンジオテンシン変換酵素であるエナラプリルの効果を検討した CONSENSUS 試験<sup>1)</sup> (図 4-7) が最初の大規模臨床試験として報告され、重症心不全患者の予後を有意に改善することが明らかにされた。その後、軽症・中等症心不全症例を対象にした SOLVD 治療試験<sup>2)</sup> が報告され、エナラプリルが軽症・中等症の心不全患者の予後を改善することが明らかとなった。また、心不全死や心不全による入院に関しても、エナラプリル投与により抑制することも明らかとなった。SOLVD 予防試験<sup>3)</sup> では、心不全症状を有さない左心機能低下症例 (左室駆出率  $\leq 35\%$ ) を対象にエナラプリルの効果が検討された。本試験においては、死亡リスクの低下傾向はあったが、有意差をもって低下することはなかった。しかしながら、心不全発症に関しては、エナラプリル投与により有意な抑制効果が得られることが明らかとなった。また、ベースラインの左室駆出率が低いほど、心



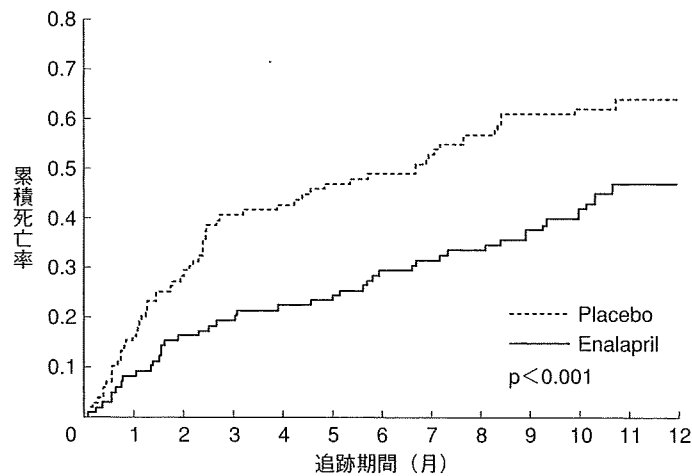


図4-7 ACE阻害薬の慢性心不全患者を対象とした臨床試験 (CONSENSUS試験)

不全の発症におけるエナラプリルの効果が強く認められた。慢性心不全患者を対象にしたV-HeFT II試験<sup>4)</sup>においても、利尿薬と硝酸薬の併用群と比較して、エナラプリル投与群では、2年間の死亡率が軽減することが明らかとなった。また、治療開始時に神経体液性因子が活性化していた患者群にエナラプリルの死亡率減少効果が強く認められた。1990年代前半に行われた大規模臨床試験の結果から、慢性心不全の治療には神経体液性因子の抑制が重要であることが明らかにされた。このように、心不全患者の予後を改善させる薬剤としてのACE阻害薬の有効性は確立し、現在においても心不全治療薬の第一選択薬となっている。

次に、心機能低下を呈していない心血管イベントのハイリスク患者におけるACEIの効果がHOPE試験<sup>5)</sup>で示され、ラミプリル投与により、心血管死+心筋梗塞+脳卒中の複合エンドポイントの発生リスクを低下させることが明らかにされた。この試験では、血圧正常の患者が半数以上おり、ACEIは“降圧を超えた心保護効果”を有するのではないかと想像された。それ以降、追試はされていない。

では、ACEIはその心不全改善効果においてすべて同じであろうか？最近、心不全患者におけるACEIの有効性として、エナラプリルとカプトプリルはラミプリルと比べて劣ることが報告されている<sup>6)</sup>。これらの結果をみると、今後は、薬剤選択や投与量選択により、ACEIの有効性を最大限引き出すことに関する研究が必要になってくるであろう。

さらに、高血圧患者におけるACEIの有効性について、ALLHAT試験<sup>7)</sup>が近年発表された。結果は、一次エンドポイントである心血管死+非致死性心筋梗塞の複合エンドポイントで、サイアザイド群、アムロジピン群、リシノプリル群で差を認めなかった。二次エンドポイントである脳卒中や心不全の発生を考えると、利尿薬であるサイアザイド系利尿薬の有効性を示唆する試験であった。また、冠動脈疾患リスクを有する高血圧患者において、ACEIの有効性は示されており

ず、STOP-Hypertension 2 試験や CAPPP 試験なども考慮すると、高血圧患者における ACEI の心血管イベント抑制効果は未だ明らかでない。

しかしながら、ACEI は心不全患者および急性心筋梗塞患者において、その予後を改善することは確実であり、これらの患者における第一選択薬であることはまちがいない。

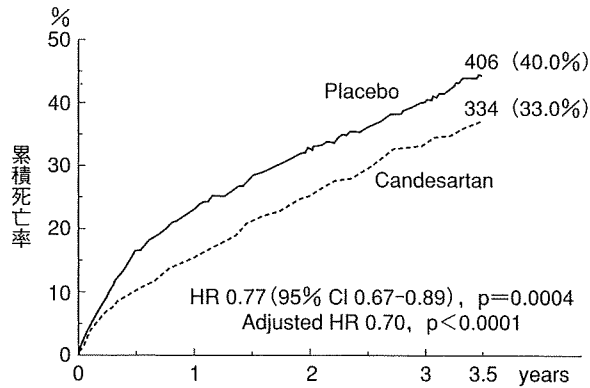
#### b) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)

ACEI が、心不全治療薬の第一選択薬として確立しているが、ACEI には咳という副作用が生じることがある。さらに、アンジオテンシン変換酵素だけではアンジオテンシン産生を抑制できないため、アンジオテンシン II のシグナルを完全に遮断する薬剤として、ARB が開発された。RAS 系をより強力に阻害すると期待されたアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の心不全治療薬としての有効性を検討する大規模臨床試験が行われた。当初は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬より強力に RAS 系を抑制すると考えられたため、アンジオテンシン変換酵素阻害薬より有効性が優れるという仮説のもと大規模臨床試験の試験デザインが設計された。

ELITE-II 試験<sup>8)</sup>では、NYHA II 度以上で左室駆出率が 40% 以下の心不全患者を対象に、カプトプリルとロサルタンの有効性を比較した。対照薬にカプトプリルを選択しているが、上記したように、心不全患者において有効性がラミプリルと比較すると弱い薬剤である点を、試験結果を解釈するうえで注意する必要がある。一次エンドポイントである総死亡の発生リスクは、両群間で有意な差を認めなかった。また、心血管イベントの発生リスクにおいても、同様に差を認めなかった。ただ予想されるように、咳嗽を主とした有害事象は、カプトプリル群と比較して、ロサルタン群で少なかった。

OPTIMAAL 試験<sup>9)</sup>では、低左心機能を伴った急性心筋梗塞患者を対象に、カプトプリルとロサルタンの有効性が比較された。一次エンドポイントである全死亡においては、ELITE-II 試験の結果と同様、有意な差を認めなかった。薬剤服用の忍容性に関しては、ロサルタン群で良好であった。このように、心不全患者においては、ARB は ACEI を上回る有効性は証明できなかった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、アンジオテンシン II の生成を阻害すると同時に、ブラジキニンの不活性化を有しているため、ブラジキニンの作用増強効果が予後改善に作用している可能性がある。ただ、ARB の有効性を評価する試験は、ACEI の有効性が確立されている現状において、倫理的に ACEI を対照にせざるをえない。ARB の心不全患者もしくは急性心筋梗塞患者における予後改善作用を評価するためには、ACEI と同様に、プラセボを対象にした臨床試験で評価すべきである。

しかしながら、ARB においてプラセボを対象にした臨床試験は少ない。我が国で行われた ARCH-J 試験<sup>10)</sup>は、NYHA 分類 II/III 度の低左心機能患者（左室駆出率 ≤ 45%）を対象にした数少ないプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験である。一次エンドポイントである心不全の入院・心不全治療薬の追加もしくは増量では、プラセボ群と比較して、カンデサルタン投与群において、66.7% のリスク低下が明らかにされた。また、ACEI に対して不耐容な低左心機能患者を対象にした CHARM (Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) alternative 試験<sup>11)</sup> (図 4-8) において、プラセボ群を対照にしたカンデサルタン



Number at risk					
Candesartan	1013	929	831	434	122
Placebo	1015	887	798	427	126

図4-8 ARBの慢性心不全患者を対象とした臨床試験 (CHARM 試験)

の有効性が検討された。プラセボ群と比較して、カンデサルタン群投与により心血管死および心不全増悪による入院のリスクが軽減することがわかった。また、カンデサルタンの忍容性はプラセボ群と同等であり、ACEIの不耐容な心不全患者においては、カンデサルタンは有効な薬剤であることが示唆された。

最近、心不全患者に対するARBの総死亡リスク低下効果に関するメタアナリシスの報告がなされたが、累積メタアナリシスの図においては、リスク低下の効果は年を経るとともに減少し、2003年の段階ではぎりぎり有効性が示されるという状況である<sup>12)</sup>。最近、ACEIの不耐容な心血管イベントハイリスク患者を対象にしたTRANSCEND試験<sup>13)</sup>が発表された。一次エンドポイントである心血管イベントの複合エンドポイント(心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、うっ血性心不全による入院)において、テルミサルタンの有効性は証明されなかった。しかしながら、HOPE試験と同様の心血管死+心筋梗塞+脳卒中の複合エンドポイントでは、13%のリスク軽減効果が示された(p=0.048)。

これらのことより、ACEIによる咳などの副作用が比較的高頻度に認められることを考えると、これらの副作用出現時にはARBへの変更が有効な選択肢になると考えられる。

#### おわりに

RAA系抑制薬であるACEIおよびARBは、高血圧のみならず慢性心不全の確立した治療法である。また、これらの薬剤は、心不全患者において高頻度に認められる心房細動の出現を抑制することも期待されている。今後もβ遮断薬と並んで、心不全治療の第一選択薬であると考えられる。薬剤選択や用量の最適化が今後の検討課題であろう。また、ACEIとARBの併用療法も今後の検討課題で、症例によっては選択肢となると思われる。

## ■文献

- 1) THE CONSENSUS Trial Study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987; 316: 1429 - 35.
- 2) The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325: 293 - 302.
- 3) The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992; 327: 685 - 91.
- 4) Cohn JN, et al. A comparison of enalapril with hydralazine - isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325: 303 - 10.
- 5) The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin - converting - enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high - risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342: 145 - 53.
- 6) Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, et al. Effect of different angiotensin - converting - enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ.* 2008; 178(10): 1303 - 11.
- 7) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high - risk hypertensive patients randomized to angiotensin - converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic; the antihypertensive and lipid - lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA.* 2002; 288: 2981 - 97.
- 8) Pitt B, et al on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomised trial - the losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet.* 2000; 355: 1582 - 7.
- 9) Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL steering committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high - risk patients after acute myocardial infarction; the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet.* 2002; 360: 752 - 60.
- 10) Matsumori A; Assessment of Response to Candesartan in Heart Failure in Japan (ARCH - J) Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5: 669 - 77.
- 11) Granger CB, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left - ventricular systolic function intolerant to angiotensin - converting - enzyme inhibitors: the CHARM - Alternative trial. *Lancet.* 2003; 362(9386): 772 - 6.
- 12) Lee VC, Rhew DC, Dylan M, et al. Meta - analysis: angiotensin - receptor blockers in chronic heart failure and high - risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004; 141(9): 693 - 704.
- 13) The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin - receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high - risk patients intolerant to angiotensin - converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 1174 - 83.

〈北風政史〉