

図4 心室スティフネスと心筋スティフネス

a. 左室の硬さの指標としての拡張末期圧-容積曲線の接線の勾配(dP/dV)は左室の動作範囲の影響を受ける。そこで左室圧や容積に影響されない左室の硬さの指標として、拡張末期圧-容積曲線を指数関数 $P = be^{kV}$ で近似したときの係数 k (スティフネス定数) を用いる。

b. 正常心, 肥大心, 線維化心における心室および心筋スティフネスの比較

値が増大する。すなわち拡張期容積が大きく左室拡張期圧が高い領域では、左心室は見かけ上硬くなる(与えられた容積増加に対する圧上昇が大きくなる)。そこで、左室圧や容積に影響されない左室の硬さの指標として、EDPVR 曲線を指数関数 $P = be^{kV}$ で近似したときの曲線全体の急峻さを表す係数 k (これをスティフネス定数と呼ぶ) が用いられる⁷⁾。

ただし、指数関数近似で求められた左室のスティフネス定数(k_p)は左室圧や容積の作動域の影響を受けないが、依然として左室肥大の程度や心膜および右室の影響を受ける。そこでさらに、左室肥大の程度や外部からの影響を受けない心筋固有の拡張期特性の指標として、心筋の応力-歪み(stress-strain)関係に基づいて心筋スティフネス定数(k_s)を算出することが提唱された^{6~8)}。いま、図4bに示すように正常心、肥大心、線維化心と比較すると、正常心では拡張末期圧が上昇した場合に dP/dV は増大するが、 k_p や k_s は正常である。一方、肥大心、線維化心では低い拡張末期圧でも dP/dV および k_p は増大(すなわち左室スティフネスは増大)しているが、心筋スティフネス k_s は線維化心でのみ増大し、肥大心では正常である⁷⁾。

左室拡張機能障害の成因としてのこれら三者(左室拡張期圧上昇による見かけ上の dP/dV の増大、肥大や右室負荷による左室スティフネスの

増大、線維化による心筋スティフネスの増大)の鑑別は臨床的には重要であるが、血行動態や僧帽弁流入血流速パターンのみからは困難であり、組織性状や心筋代謝に関する情報を併用して鑑別する必要がある。肥大心や不全心において血行動態データから k_p や k_s を評価する試みは1970~80年代に盛んに行われたが、その後EDPVR 曲線は指数関数では正確に近似できず、 k_p も左室の作動域の影響を受けるとの議論があり⁹⁾、またMRI、核医学、組織ドプラー法などの画像診断法により左室壁性状に関する情報が容易に得られるようになったため、現在ではスティフネス定数を厳密に算出する意義は低下している。

4. 左室拡張期特性(スティフネス)の変化をいかに評価するか?

臨床的に、特定の病態や治療介入による左室拡張期特性(スティフネス)の変化をどのような方法で評価すればよいのであろうか? 筆者は実際的な方法として、以下の4つを挙げたい。1) 上述のごとくEDPVR 曲線を指数関数近似して左室スティフネス定数(k_p)を算出し、 k_p を2群間で比較する方法。ただしこの方法は、前述したように k_p が左室の作動域に影響されるという弱点がある⁹⁾。2) 左室拡張末期圧(LVEDP)を対数変換した \ln LVEDP と拡張末期容積(EDV)はほぼ直線相関するので、介入前後の2本の回帰直線の勾配や位置関係を比較する方法。この方法は原理的に

は1)の指数関数近似と同じであるが、2本の回帰直線の統計比較を共分散分析で検定できるメリットがある¹⁰⁾。3)EDPVRを4次多項式($P=aV^4+bV^3+cV^2+dV+e$)で近似し定数項にダミー変数を置くことにより、EDPVRの上下への移動を統計的に比較する方法^{9,11)}。この方法はEDPVRデータを指数関数で近似することなく比較可能である点と、EDPVRの上下への移動を容易に評価できる点がメリットである。4)EDPVR曲線上の特定のLVEDPにおける左室容積(たとえばLVEDP 30 mmHgにおける左室容積; V_{30})を比較する方法(図5)¹⁰⁾。この方法は特定の近似式に依存することなくEDPVRの容積軸方向への変化(拡大/縮小やリモデリング)を直接比較できるメリットがある。ただし、EDPVRの上下への移動の評価には向いていない。

以上のいずれの方法を採用するかは、①評価したいのはEDPVRの上下への移動(圧変化)か左右への移動(容積変化)か、②得られた2群のEDPVRデータにおいて同一作動域でオーバーラップしているのは圧か容積か、により判断す

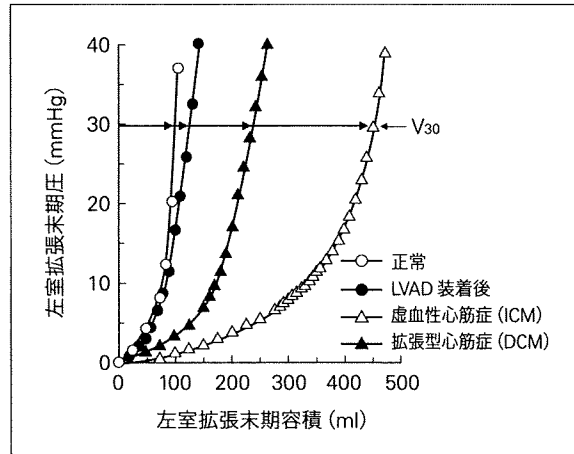


図5 左室拡張期特性の変化の評価法としての V_{30} 。左室拡張末期圧-容積関係(EDPVR)の容積軸方向への変化を評価する簡便な方法として、同一拡張末期圧(30 mmHg)における拡張末期容積(V_{30})の比較がある。拡張型心筋症(DCM)、虚血性心筋症(ICM)による左室リモデリングと左室補助装置(LVAD)による逆リモデリング(reverse remodeling)が示されている。(文献¹⁰⁾より引用)

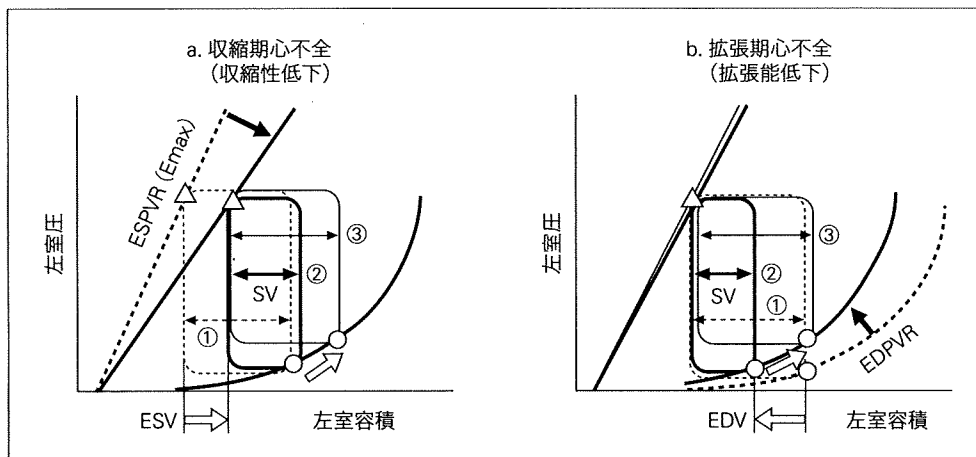


図6 左室圧-容積関係からみた収縮期心不全と拡張期心不全

a. 収縮期心不全では、収縮性を反映する左室収縮末期圧-容積関係(ESPVR)の勾配(E_{max})が低下し、収縮末期容積(ESV)が増大する。それに伴い1回拍出量(SV)はコントロール(①)に比べ低下する(②)。これを代償するために拡張末期容積が増大し、SVは増加する(③)が、同時に拡張末期圧も上昇する。

b. 拡張期心不全では、拡張能を反映する左室拡張末期圧-容積関係(EDPVR)が左上方へ移動し、同一充満圧に対する拡張末期容積(EDV)が減少する。それに伴いSVはコントロール(①)に比べ低下する(②)。これを代償するためにEDVが増加し、SVは増加する(③)が、同時に拡張末期圧も上昇する。

点線はコントロール、実線は心不全、△は収縮末期点、○は拡張末期点を表す。

る。

圧-容積関係からみた 収縮期心不全と拡張期心不全

収縮期心不全と拡張期心不全において心拍出量(1回拍出量)が低下する機序は、左室圧-容積関係で表現すると理解しやすい(図6)^{12,13)}。左室圧-容積平面上で、左室収縮末期圧-容積関係(end-systolic pressure-volume relation; ESPVR)の勾配 E_{max} は左室収縮性を表し、一方 EDPVR は拡張後期左室伸展性または左室スティフネス(すなわちコンプライアンスの逆数)を表す。収縮期心不全(図6a)では、左室収縮性(E_{max})が低下し、収縮末期容積が増大する。それに伴い1回拍出量はコントロールに比べ減少する。1回拍出量の減少を Frank-Starling 機序により代償するために拡張末期容積が増大すると、SV は増加するが、同時に拡張末期圧も上昇する。収縮期心不全では1回拍出量は低下し(代償されている場合には低下は軽度にとどまる)、拡張末期容積は増加する結果、両者の比である駆出率(1回拍出量/拡張末期容積)は低下する。

一方、拡張期心不全(図6b)では、左室スティフネスが増大し EDPVR が左上方へ移動する結果、同一の左室充満圧(拡張末期圧)のままでは拡張末期容積が減少する。それに伴い1回拍出量はコントロールに比べ低下する。これを代償するために拡張末期容積が増加し、1回拍出量は増加するが、同時に拡張末期圧も上昇する。拡張期心不全では左室拡張末期圧は上昇しているにもかかわらず、収縮期心不全と異なり1回拍出量および左室拡張末期容積はともに不変ないし軽度低下にとどまるため、左室駆出率は正常を維持するかまたは軽度低下にとどまる。ただし重症例では拡張末期圧の高度上昇のために、拡張末期容積がコントロールレベルを維持することができずに減少するため、1回拍出量が減少し低心拍出量状態を呈する。収縮期心不全と拡張期心不全、いずれの病態においても拡張末期圧の上昇を避けようとするとも1回拍出量の減少が避けられず、逆に1回拍出量の減少を代償しようとするれば拡張末期圧の上昇が避けられない点は共通である。

不完全弛緩のみで拡張期心不全が生じるか?

これまで拡張後期指標である左室スティフネス増加による拡張期心不全について述べてきた。次に、拡張早期の弛緩能低下により拡張期心不全が生じるかどうかについて考える。虚血や細胞内カルシウム過負荷により、心筋の弛緩が遅延し、左室圧下降の時定数(τ)が延長することにより、拡張末期に至っても左室圧が十分下降せず高値にとどまっている状態を不完全弛緩(incomplete relaxation または impaired inactivation)と呼ぶ⁵⁾。しかし、1)左室弛緩は τ の3.5倍の時間以内に完了すること¹⁴⁾、2)ヒトにおける τ は通常約40 msec であること¹⁵⁾、3)安静時心拍数60拍/分における拡張期時間は約600 msec であり τ の15倍も長いこと、を考慮すると、 τ が少々延長しても拡張末期までには弛緩は十分完了するはずである。したがって通常の心拍数のもとでは、他に異常のない心臓の LVEDP が不完全弛緩のみで上昇する可能性はきわめて低いと考えられる。

極端な例として、安静時心拍数が120拍/分の頻拍で τ が正常値40 msec から80 msec に延長した状況を想定しても、拡張期時間は約300 msec で依然として τ の3.5倍以上の長さがあるので、LVEDP は上昇しないことになる。したがって、不完全弛緩に伴い LVEDP が上昇するのは、きわめて高度の頻拍により拡張期時間が著しく短縮している場合か、もともと左室スティフネスが異常で LVEDP が上昇しやすい基礎疾患(肥大など)が存在している場合であろう。さらに弛緩能は収縮性ときわめて密接に関連(contraction-relaxation coupling)しているので、収縮性がまったく正常でありながら弛緩のみが障害されることは少なく(図7)、不完全弛緩の多くは収縮不全を合併している¹⁶⁾。したがって、弛緩能低下はそれ単独で拡張期心不全を生じることはなく、左室スティフネス増大または収縮性低下と同時に存在する場合にのみ心不全発症に関与すると理解すべきであろう。

ただし臨床的には、拡張期心不全の大多数は左室肥大などの基礎疾患を有するので、頻拍は心内膜下虚血を誘発し、不完全弛緩により LVEDP

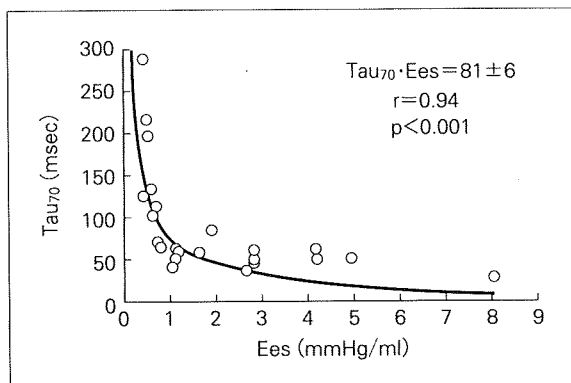


図7 弛緩能と収縮性の密接な関連

患者において測定された左室弛緩能の指標、左室圧下降時定数(Tau)と収縮性の指標、Eesとは密接な双曲線関係を示す、このデータから、弛緩能が有意に悪化するのには収縮性がある程度以上低下した場合に限られることがわかる。Tau₇₀は実測 Tau を収縮末期圧 70 mmHg で補正した指標である。(文献¹⁶⁾より引用)

をさらに上昇させる増悪因子となりうる。したがって、拡張期心不全の治療においては頻拍をコントロールすることはきわめて重要である^{3,13)}。

なぜ拡張期心不全で運動耐容能が低下するのか？

拡張期心不全患者は運動耐容能が低下していることが知られているが、その機序は明らかでない。Kitzmanら¹⁷⁾は、スワン・ガンツカテーテル挿入下運動負荷 RI 法で自転車エルゴメータ負荷中の肺動脈楔入圧と左室容積を測定し、健常者では運動中に LVEDP 上昇に見合う拡張末期容積の増加がみられるのに対し、拡張期心不全患者では LVEDP が著明に上昇するにもかかわらず拡張末期容積は増加しないことを見出し、これが運動耐容能低下に関与すると報告した(図8)。また最近 Westermannら¹⁸⁾はコンダクタンスカテーテル法を用いて、ハンドグリップ負荷により拡張期心不全患者の EDPVR が上方へ移動し左室スティフネスが増加することを見出し、これが拡張期充満を妨害すると報告している。この運動負荷時の左室スティフネス増加の詳細な機序は未確定であるが、運動による左室スティフネスの著明な増加が左室充満を妨げ心拍出量増加反応を抑制することが運動耐容能低下につながると考えられる。

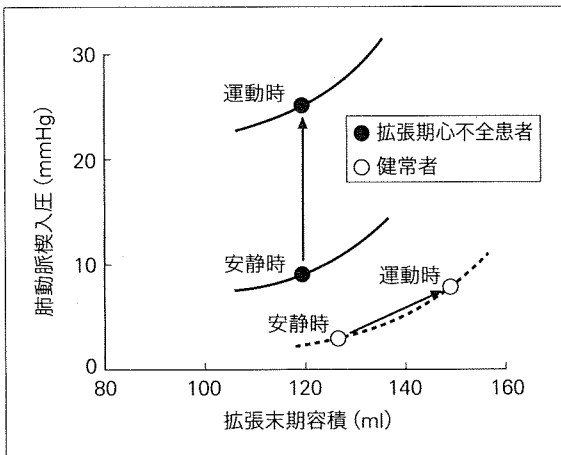


図8 駆出率正常心不全患者における左室拡張期圧-容積データ

拡張期心不全患者7名と正常者10名において、安静時および運動負荷試験中に肺動脈楔入圧と左室容積を測定したところ、健常者では運動負荷により左室拡張期圧-容積データ点は右上方へ移動したが、拡張期心不全患者では拡張期圧-容積データ点はまっすぐ上方へ移動した。(文献¹⁷⁾より改変引用)

これに加えて最近、拡張期心不全患者では運動時の心拍数増加反応不良(chronotropic incompetence)が運動耐容能低下に関与しているとの報告がある^{19,20)}。運動耐容能(=最高酸素摂取量)は運動時心拍出量増加反応と動静脈酸素較差の積であり、拡張不全では運動時の1回拍出量の増加が期待できないため、心拍数上昇は運動時に心拍出量を増加させる重要な機序である。したがって chronotropic incompetence の存在は、左室拡張機能障害に対する代償機序の機能不全を意味する。ただし chronotropic incompetence が拡張期心不全に特有の機序であるのか、それとも拡張期心不全患者に高齢者が多いことを反映しているにすぎないのか、検討される必要がある²⁰⁾。

「拡張期心不全は軽症の収縮期心不全である」という説は本当か？

拡張期心不全患者の収縮機能は「正常」とされ、通常 LVEF 45~50%以上という基準で定義されている。しかし近年、拡張期心不全患者において収縮機能が軽度低下しているという報告が散見される^{21~23)}。たとえば Yuら²³⁾は、正常コン

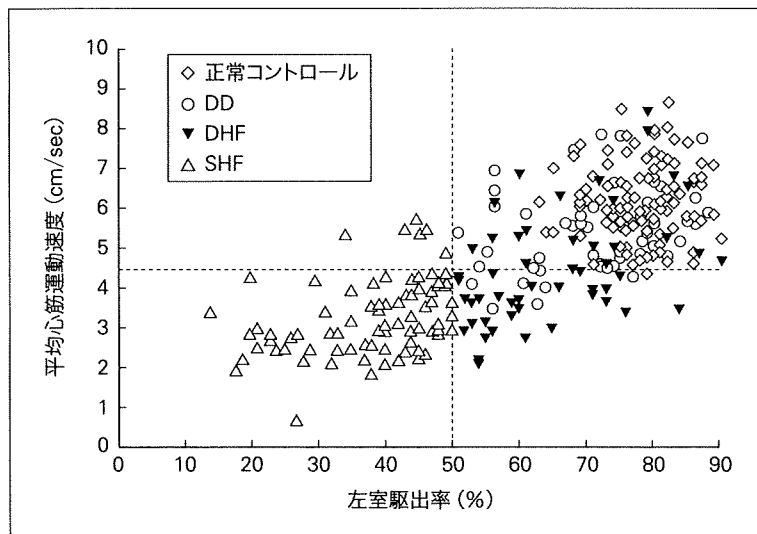


図9 拡張期心不全における左室収縮機能
正常コントロール、拡張不全(DD)、拡張期心不全(DHF)、収縮期心不全(SHF)患者における左室長軸方向平均心筋運動速度と駆出率の関係。破線は、左室駆出率50%および心筋運動速度4.4 cm/sec(正常コントロールの2SD下限)を示す。拡張期心不全の約半数、拡張不全の約1/7が正常以下の心筋運動速度を示す。(文献²³⁾より引用)

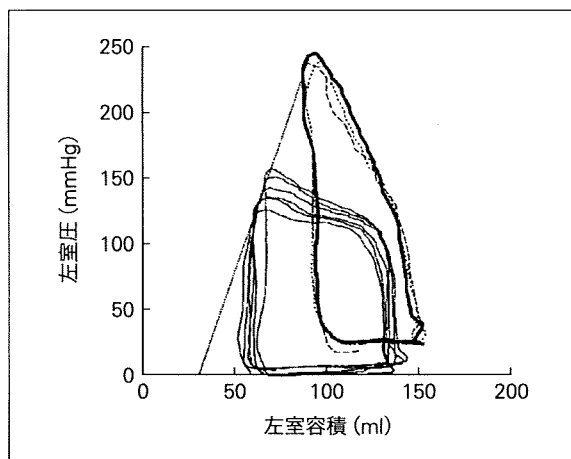


図10 拡張期心不全患者におけるハンドグリップ
負荷時の左室圧-容積ループ

拡張期心不全患者において、持続的ハンドグリップ負荷前後にコンダクタンスカテーテルにより左室圧-容積ループを連続計測したところ、負荷により左室収縮期圧および拡張末期圧は著明に上昇し、圧-容積ループは上方へ移動した。太い実線が負荷後を示す。(文献²⁷⁾より引用)

コントロール、拡張不全、拡張期心不全、収縮期心不全の4グループにおける左室長軸方向平均心筋運動速度を比較し、拡張期心不全の約半数、拡張不全の約1/7が正常以下の心筋速度を示すことを報告している(図9)。この知見に基づいて彼らは、「心不全は収縮不全と拡張不全が異なる重症度で共存する連続的なスペクトルである」と提唱して

いる。

これに対して、Aurigemma, Zile, Gaaschらのグループは、拡張期心不全患者では左室収縮機能はまったく正常であり拡張機能のみが異常を示すこと^{24,25)}、またPaulusらのグループも収縮期心不全と拡張期心不全とは心筋細胞の形態や機能が明らかに異なること²⁶⁾を報告し、「拡張期心不全は収縮期心不全とは明確に異なる独立した疾患概念である」と主張している。

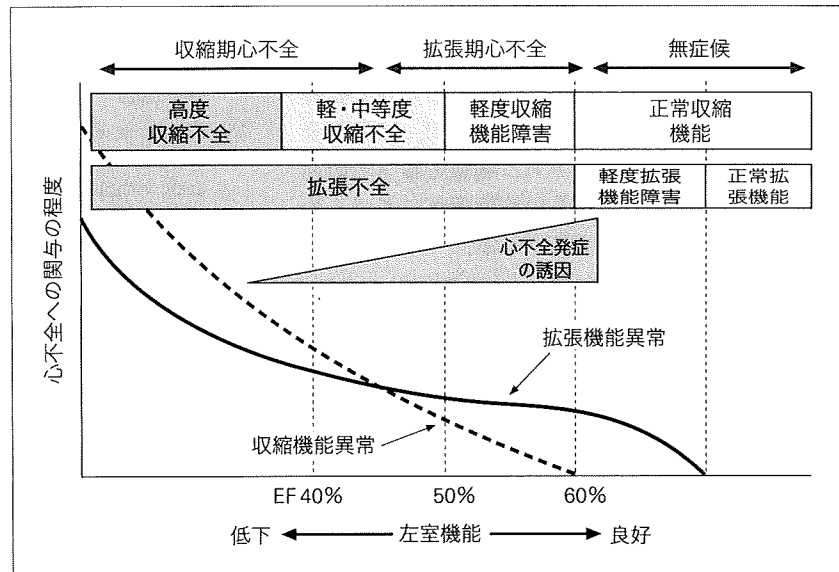
このように現在、拡張期心不全の病態機序に関して対立する2つの説が提唱されている。たしかにYuらの指摘するとおり、拡張期心不全の症例でLVEFが60%以上のケースは少なく、大多数の拡張期心不全患者がLVEF 45~60%を示すことは事実と思われるので、「拡張期心不全=軽症収縮期心不全」説も一部正しいと思われるが、ただ収縮機能の軽度低下のみでは心不全発症機序を説明できない。一方、Aurigemmaらの「拡張期心不全=独立疾患」説に関しては、たとえば左室スティフネスが増加していると考えられる肥大型心筋症が全例拡張期心不全を発症するわけではないので、単純な拡張機能低下のみで心不全発症機序を説明しきれない点が未解決である。

拡張期心不全の発症機序

最近KassのグループのKawaguchiらは、拡

図11 心不全における収縮不全と拡張不全の関与の概念図

収縮不全と拡張不全はそれぞれ連続的なスペクトルを形成し、共存する。収縮機能が正常または軽度障害(LVEF \geq 50%)である場合、拡張不全から拡張期心不全を発症するには強力な心不全発症誘因(血圧上昇, 頻脈, 心筋虚血など)の関与が必要である。



張期心不全患者では拡張機能異常に加えて収縮期左室スティフネスおよび動脈スティフネスが増加しているため、運動負荷により血圧の過剰反応が生じ、拡張期左室圧・容積ループが上方へ移動すると報告した(図10)²⁷⁾。この知見は、Kitzman¹⁷⁾やWestermann¹⁸⁾の報告に通じるものであり、これを受けてBurkhoffらは、「拡張期心不全は本当に拡張機能の異常なのか?」という刺激的なタイトルの編集者コメントで、収縮機能や心室-動脈連関を考慮する必要性を述べている²⁸⁾。

このように拡張期心不全の真の発症機序は依然として未確定であるが、図11にこれまでの研究の流れを整理し、筆者の考えを加えた拡張期心不全の発症機序の概念図を示す。筆者は、Yuらのいう軽度収縮機能低下²³⁾のみや、Aurigemmaらのいう安静時拡張不全²⁵⁾のみでは拡張期心不全の発症を説明することは難しく、軽度収縮機能低下や安静時拡張不全に加えてさらにLVEDPを上昇させ左室充満を障害する何らかの誘因が必要と考えている。ただし、その誘因としては、Kawaguchiら²⁷⁾、Burkhoffら²⁸⁾がいう心室・動脈スティフネス増加による血圧過剰反応のみではなく、頻脈性心房細動、腎機能低下による溢水、冠動脈狭窄による心筋虚血、消化管出血による貧血なども含まれると考える。

この考えに基づくと、拡張期心不全の治療は、基礎にある拡張機能障害(多くは左室肥大による)を治療することと、発症の直接的な誘因を除去することが2本柱と考えられる。すなわち、厳格な降圧治療により左室肥大の退縮をめざすことと、不整脈・腎機能・心筋虚血・貧血などの包括的長期疾病管理により誘因を除去することが必要である。

まとめ：未解決の課題

左室拡張機能と拡張期心不全について、主として病態生理学的側面から解説した。1980年代には、収縮機能が良好であるのに心不全になるのは不思議だとして注目された拡張期心不全であるが、現在は拡張機能が悪いから心不全になると説明され、多くの人たちはそれを受け入れている^{3,4,25)}。しかし、拡張不全から拡張期心不全発症への進行機序、あるいは逆に、拡張不全にもかかわらず心不全を発症しない理由はいまだ十分に解明されていない²⁸⁾。また拡張期心不全における運動耐容能低下の機序についても未確定である²⁹⁾。さらに、電撃肺水腫(flush pulmonary edema)と拡張期心不全の関係³⁰⁾、拡張期心不全と腎機能低下との関係(心腎連関)についても不明な点が多い。この20年間、拡張期心不全の治療が進歩し

ていないのは、左室拡張機能を治療のターゲットにするという戦略が間違っていたからではないかとの意見もある^{28,29)}。今後、高齢化とともに拡張期心不全はさらに増加が予想される³¹⁾。拡張不全と拡張期心不全についてさらに病態生理学的研究を進めることにより、正しい病態理解に基づく治療が開発されることが期待される。

文 献

- 1) Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, et al: Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 54: 778-782, 1984
- 2) Soufer R, Wohlgeleit D, Vita NA, et al: Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 55: 1032-1036, 1985
- 3) Angeja BG, Grossman W: Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 107: 659-663, 2003
- 4) Hogg K, Swedberg K, McMurray J: Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 43: 317-327, 2004
- 5) Grossman W: Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation* 81(suppl III): 1-7, 1990
- 6) Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, et al: Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 38: 645-653, 1976
- 7) Levis BS, Gotsman MS: Current concepts of left ventricular relaxation and compliance. *Am Heart J* 99: 101-112, 1980
- 8) Mirsky I: Assessment of passive elastic stiffness of cardiac muscle. Mathematical concepts, physiologic and clinical considerations, directions of future research. *Prog Cardiovasc Dis* 18: 277-307, 1976
- 9) Glantz SA: Computing indices of diastolic stiffness has been counterproductive. *Federation Proc* 39: 162-168, 1980
- 10) Burkhoff D, Mirsky I, Suga H: Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H501-H512, 2005
- 11) Goto Y, Yamamoto J, Saito M, et al: Effects of right ventricular ischemia on left ventricular geometry and the end-diastolic pressure-volume relationship in the dog. *Circulation* 72: 1104-1114, 1985
- 12) 後藤葉一: 収縮能正常, 拡張能低下の心不全(diastolic dysfunction). *心エコー* 3: 156-165, 2002
- 13) 後藤葉一: 拡張期心不全の病態と予後. *Therapeutic Research* 27: 1522-1530, 2006
- 14) Weisfeldt ML, Weiss JL, Frederiksen JT, Yin FCP: Quantification of incomplete left ventricular relaxation: relationship to the time constant for isovolumic pressure fall. *Eur Heart J* 1(suppl A): 119-129, 1980
- 15) Lentner C(ed): Geigy Scientific Tables. Volume 5. Heart and Circulation. Chiba-Geigy, Basel, pp127-132, 1990
- 16) Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L, et al: Are contraction and relaxation coupled in patients with and without heart failure? *Circulation* 85: 2132-2139, 1992
- 17) Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, et al: Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 17: 1065-1072, 1991
- 18) Westermann D, Kasner M, Steendijk P, et al: Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 117: 2051-2060, 2008
- 19) Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al: Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 114: 2138-2147, 2006
- 20) Brubaker PH, Joo KC, Stewart KP, et al: Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil* 26: 86-89, 2006
- 21) Petrie MC, Caruana L, Berry C, et al: "Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart* 87: 29-31, 2002
- 22) Yip GW, Zhang Y, Fung JWH, et al: Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition. *Heart* 87: 121-125, 2002
- 23) Yu C, Lin H, Yang H, et al: Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 105: 1195-1201, 2002
- 24) Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, et al: Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 111: 2306-2312, 2005
- 25) Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH: Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure. With emphasis on regional systolic function. *Circulation* 113: 296-304, 2006
- 26) van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HWM, et al: Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 113: 1966-1973, 2006
- 27) Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA: Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 107: 714-720, 2003

- 28) Burkhoff D, Maurer MS, Packer M: Heart failure with a normal ejection fraction. Is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 107: 656-658, 2003
- 29) Kitzman DW: Diastolic dysfunction. One piece of the heart failure with normal ejection fraction puzzle. *Circulation* 117: 2044-2046, 2008
- 30) Gandhi SK, Powers JE, Fowle KM, et al: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 344: 17-22, 2000
- 31) Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al: Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355: 251-259, 2006

第2回「呼吸と循環」賞論文募集

弊誌では、「呼吸と循環」賞(Respiration and Circulation Award)を設け、呼吸器領域と循環器領域に関する優れた論文を顕彰しております。当該年度の「呼吸と循環」誌(第1号～第12号)に掲載された投稿論文(総説は除く)のうち、オリジナリティのある論文を対象とし、原則として呼吸器領域1編、循環器領域1編(筆頭執筆者各1名、計2名)に賞状と副賞10万円を授与いたします。

なお、第2回「呼吸と循環」賞は第57巻(2009年)第1号～第12号の掲載論文が対象となります。投稿規定をご参照のうえ、奮ってご投稿ください。

医学書院

特集

日常診療で活かす
最新のエビデンス

治す

9-C

循環器疾患に関する大規模臨床試験 慢性心不全

▶ *Large clinical trials in cardiology: chronic heart failure*

後藤葉一 (国立循環器病センター心臓血管内科)

慢性心不全は、1987年に発表されたCONSENSUS試験¹⁾以来の多数の大規模臨床試験により、治療に関するエビデンスが最も確立されている領域である。それらのエビデンスに基づいて2005年に発表されたACC/AHAの慢性心不全診療ガイドライン²⁾は、「心不全は進行する疾患であり予防が重要である」との考え方を導入した点で画期的であった。エビデンスを臨床に活かすという観点からみると、よくできたガイドラインといえる。

本稿では、単にエビデンスを知識として知っておくのではなく、「大規模臨床試験結果を吟味したうえで日常臨床に活かす」というスタンスで、これまでの慢性心不全に関する大規模臨床試験を概説する。本稿の前半では「知っておくべき重要な慢性心不全の大規模臨床試験とそのピットフォール」と題して、有意差が示された大規模臨床試験のピットフォールについて述べ、後半では「忘れてはいけない大規模臨床試験とその教訓」と題して、期待に反して有意差が示されなかった大規模臨床試験の教訓について述べる。

知っておくべき 重要な大規模臨床試験と そのピットフォール

- (1) アンジオテンシン変換酵素
(angiotensin-converting
enzyme ; ACE) 阻害薬
ACE阻害薬は慢性心不全治療にお

いて、今や押しも押されもしない第一選択薬である。その根拠として重症心不全患者を対象としたCONSENSUS試験¹⁾、軽症～中等症慢性心不全患者を対象としたV-HeFT試験³⁾、症候性左室機能低下患者を対象としたSOLVD治療試験⁴⁾、心筋梗塞後左室機能低下

患者を対象としたSAVE試験⁵⁾・AIRE試験⁶⁾・TRACE試験⁷⁾，無症候性左室機能低下患者を対象としたSOLVD予防試験⁸⁾があげられる。

●ピットフォール

ACE阻害薬に関する大規模臨床試験のピットフォールとして，ACE阻害薬の最適投与量の問題があげられる。ACE阻害薬の最適投与量については，忍容性があればできるかぎり高用量とすることが望ましいとされ，その根拠としてATLAS試験⁹⁾が引用される。ところがATLAS試験の結果をみると(表1)，高用量群は低用量群に比べ全死亡リスクは8%，全死亡+心不全入院リスクは15%低くだけであり，SOLVD治療試験でエナラプリルがプラセボに比べ全死亡リスクを16%，全死亡+心不全入院リスクを26%低下させたのに比べリスク減少効果が少ない。一方，高用量群は低用量群に比べ予想どおり，めまい・低血圧・腎機能悪化・高カリウム血症などの副作用の発生頻度が高かった。これらの点を踏まえると，心不全患者の平均年齢がATLAS試験の63.6歳よりも格段に高齢であるわが国において，「ATLAS試験では高用量群が低用量群よりも予後良好であった」という点のみを強調して，すべての心不全症例に対してわずかの予後改善効果を得るためにACE阻害薬を最大用量まで増量すべきかどうか，即断できない。ACE阻害薬の最大用量までの増量は，患者のリスク・ベネフィットを考慮しつつ判断すべきであろう。

表1 ATLAS試験におけるACE阻害薬の用量の違いによる心血管イベント発生の比較(文献9より改変引用)

	低用量群(n=1,596)	高用量群(n=1,568)	ハザード比	p値
全死亡	717(44.9)	666(42.5)	0.92	NS
心血管死亡	641(40.2)	583(37.2)	0.9	NS
全死亡+全入院	1,338(83.8)	1,250(79.7)	0.88	0.002
全死亡+心血管入院	1,182(74.1)	1,115(71.1)	0.92	0.036
全死亡+心不全入院*	964(60.4)	864(55.1)	0.85	<0.001
心血管死亡+心血管入院	1,161(72.7)	1,088(69.4)	0.91	0.027
心筋梗塞発症+不安定狭心症入院	224(14.0)	207(13.2)	0.92	NS

左室駆出率は平均23%，リシノプリルの平均投与量は，低用量群で4.5±1.1mg/日，高用量群で33.2±5.4mg/日であった。平均追跡期間は46ヵ月。

*：盲検解除前のプロトコールには記載していない解析。

(2) アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker ; ARB)

アンジオテンシンⅡタイプI(AT1)受容体拮抗薬(ARB)は，高齢心不全患者を対象としたELITEⅡ試験¹⁰⁾，心筋梗塞後の左室機能低下患者を対象としたOPTIMAAL試験¹¹⁾ではACE阻害薬との比較で予後に有意差はなく，心不全または左室機能低下を合併した心筋梗塞患者を対象としたVALIANT試験¹²⁾でも長期予後はACE阻害薬と同等であった(図1)。ただし，ARBはACE阻害薬に比べて咳嗽などの副作用は少ないため忍容性は良好であり，またACE阻害薬に耐えられない症例を対象としたCHARM-Alternative試験¹³⁾やACE阻害薬非投与例を対象としたVal-HeFT試験のサブ解析¹⁴⁾では，プラセボに比べて有意な予後改善効果が示されている。これらの結果を踏まえて，ACC/AHAの慢性心不全診療ガイドライン²⁾ではステージCの慢

性心不全に対してACE阻害薬を第一選択(クラスI)とし，ARBはACE阻害薬不耐症例に対してのみクラスIで，通常使用はクラスIIaとしている。

●ピットフォール

ARBに関する大規模試験のピットフォールとして，併用薬の問題があげられる。ACE阻害薬とARBの併用に関して，Val-HeFT試験¹⁴⁾では両者の併用により死亡/心血管イベントの発生が減少すること，CHARM-Added試験¹⁵⁾では心血管死亡と心不全入院が減少すること，またVALIANT試験¹²⁾では心不全入院がわずかながら減少することが示された。しかしこれら3試験すべてにおいて総死亡の減少はみられておらず，逆に副作用の頻度が上昇している。したがってACE阻害薬とARBの併用に関しては，再入院抑制効果が期待できるものの生命予後改善効果は期待できず，めまい・腎機能悪化・高カリウム血症などの副作用の頻度が増加することを認識しておく必要がある。

治す 9-c

●3剤併用療法

ACE阻害薬・ARB・β遮断薬の3剤併用に関しては、Val-HeFT試験¹⁴⁾では3剤併用で死亡リスクが上昇したが、CHARM-Added試験¹⁵⁾ではその傾向はみられなかった。近年、ACE阻害薬、ARBに加え、β遮断薬やアルドステロン拮抗薬を併用する機会が増加している。このような複数経路による「神経体液性因子の多重遮断」が、代償機序によりようやく血行動態の平衡状態を維持している心不全の病態にとって、真に好ましい治療戦略であるか否かははまだ証明されておらず、今後慎重に検討される必要がある。

(3)β遮断薬

β遮断薬は、すでにACE阻害薬が投与されている心不全患者を対象としてカルベジロールを使用したUSカルベジロール試験¹⁶⁾、ANZ心不全試験¹⁷⁾、COPERNICUS試験¹⁸⁾、ビソプロロールを使用したCIBIS II試験¹⁹⁾、コハク酸メトプロロールを使用したMERIT-HF試験²⁰⁾などにおいて、総死亡を含む予後改善効果が示されており、現在ではACE阻害薬、利尿薬と並んで慢性心不全治療薬の第一選択薬とされている。β遮断薬治療に関する大規模試験のピットフォールとして、

①ACE阻害薬とβ遮断薬のいずれを先

に導入するか

- ②どのβ遮断薬を優先して使用するか (β遮断薬のなかで優劣があるか)
- ③無症候性左室機能低下患者に対する有効性のエビデンスがあるか
- ④最適投与量の決め方 (いかなる患者でも最大投与量をめざすべきか)
- ⑤β遮断薬の種類や投与量に人種差があるのか

などがあげられる。

●①ACE阻害薬とβ遮断薬のいずれを先に導入するか

CIBIS III試験²¹⁾ (図2)においていずれが先でも全体の生命予後には差がないことが示されているが、サブグループ

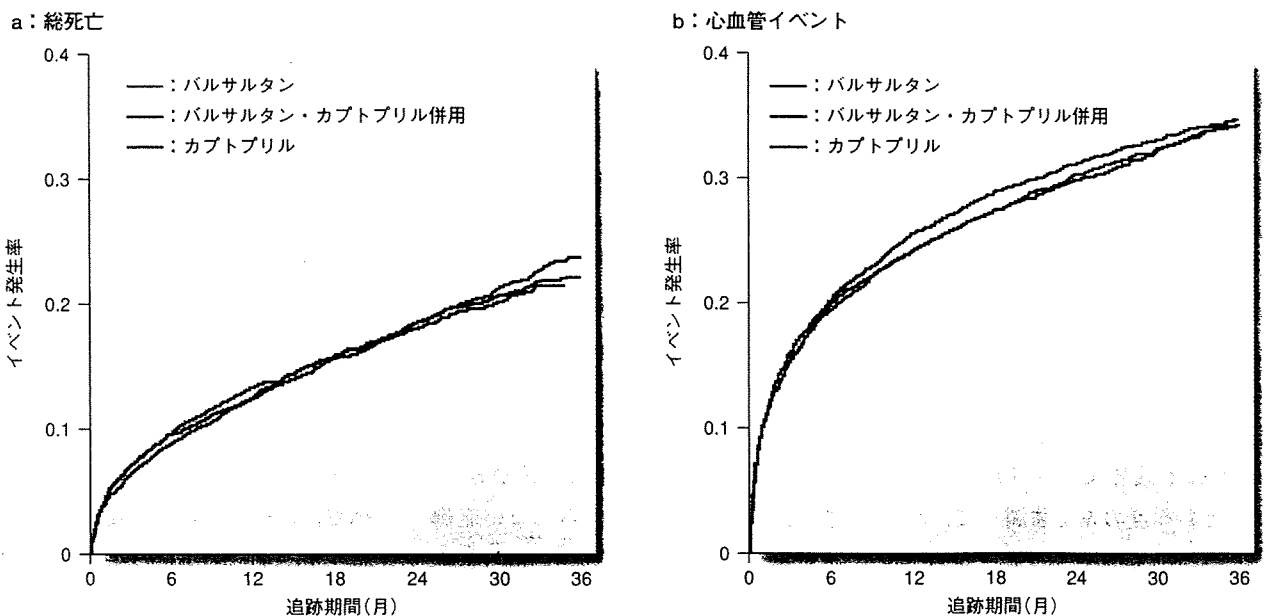


図1 心不全または左室機能低下を合併した心筋梗塞患者に対するバルサルタン、カプトプリル、またはその併用の長期予後に及ぼす効果 (VALIANT試験) (文献12より引用)

総死亡(a)、心血管死亡、再梗塞、または心不全入院を含む心血管イベント発生(b)とも、バルサルタン群、カプトプリル群、両者併用群の間に有意差なし。ただし図には示されていないが、入院率はバルサルタン群18.7%、カプトプリル群19.3%、併用群17.1%で、カプトプリル群よりも併用群が有意に少なかった(p=0.005)。しかし、併用群ではカプトプリル群に比べて、薬剤減量を要する低血圧(18.2% vs 11.9%)、腎機能低下(4.8% vs 3.0%)が有意に多かった(p<0.05)。

解析において、左室駆出率(left ventricular ejection fraction ; LVEF) 28%未満の患者ではβ遮断薬先行群のほうがACE阻害薬先行群よりも総死亡/総入院を減少させたこと、全体でもβ遮断薬先行群のほうが総死亡が低い傾向がみられたことから、高度心機能低下患者ではβ遮断薬を先行させるほうが予後改善が期待できる可能性がある。ただし、β遮断薬先行群では逆に心不全増悪による入院が多い傾向があった点に留意すべきである。

●②どのβ遮断薬を優先して使用するか
(β遮断薬のなかで優劣があるか)

COMET試験²²⁾においてカルベジロール(50mg/日)が酒石酸メトプロ

ロール(100mg/日)に比べ総死亡を有意に減少させたが、これが作用機序の差によるものか、メトプロロールの投与量が相対的に少なかったことによるものかは未解明である。

●③無症候性左室機能低下患者に対するβ遮断薬の有効性

心筋梗塞後症例に対するカルベジロールの予後改善効果を示したCAPRICORN試験²³⁾があるが、ACE阻害薬におけるSOLVD予防試験⁸⁾に相当するβ遮断薬の心不全予防効果に関する大規模試験はない。

●④最適投与量

ACE阻害薬のATLAS試験に相当する用量比較試験はないが、わが国で実

施されたMUCHA試験²⁴⁾において、カルベジロール2.5mg/日という少量投与でプラセボよりも予後改善効果が示されている。

●⑤人種差

BEST試験²⁵⁾においてブシンドロールは総死亡減少効果が示されなかったものの、サブグループ解析において白人では総死亡を減少させたが黒人では無効であった。硝酸薬/ヒドララジン合剤が黒人心不全患者において総死亡を有意に減少させることを示したA-HeFT試験²⁶⁾と合わせると、心不全の薬物治療への反応が人種により異なることが示唆される。

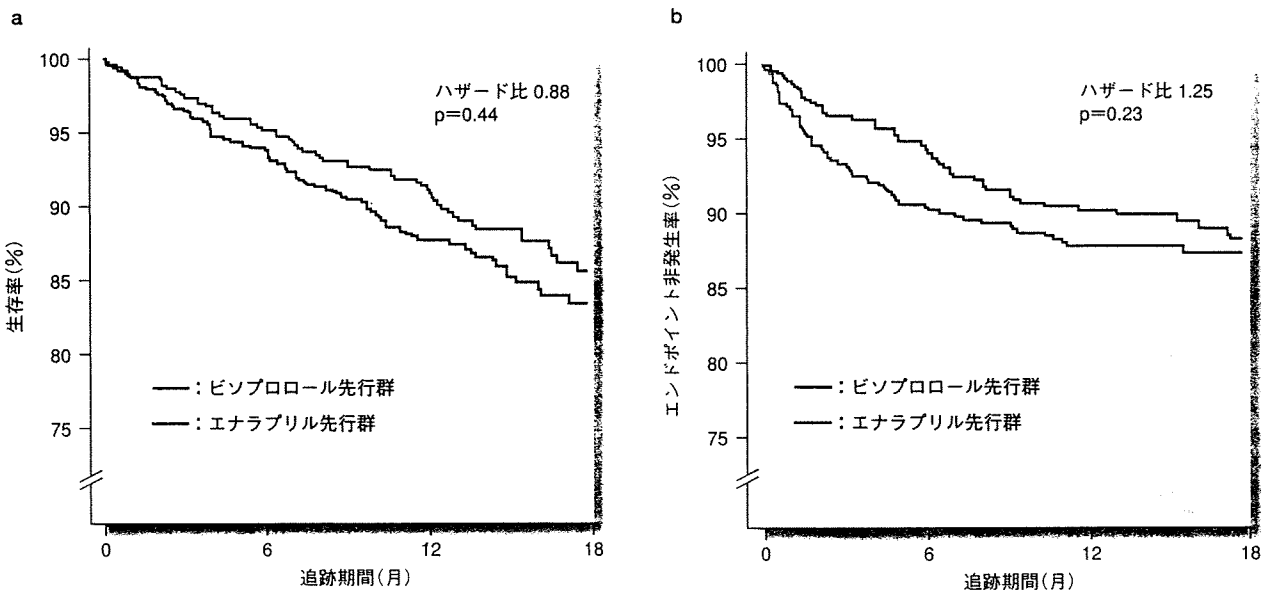


図2 β遮断薬とACE阻害薬の投与順序が予後に及ぼす影響(CIBIS III試験)(文献21より引用)
慢性心不全患者1,010例を対象に、6ヵ月間β遮断薬またはACE阻害薬を先行し、その後6～12ヵ月間は両者を併用投与した。生存率(a)、心不全悪化イベント非発症率(b)のいずれにも有意差はなかったものの、死亡リスクはβ遮断薬先行群が12%低く、心不全入院リスクはACE阻害薬先行群が25%低かった。

治す **9-c**

(4)利尿薬・アルドステロン拮抗薬
 ループ利尿薬やサイアザイド利尿薬は心不全の症状を改善するものの、大規模臨床試験による長期予後効果は検証されていない。カリウム保持性利尿薬であるアルドステロン拮抗薬(スピロラクトン, エプレレノン)はRALES試験²⁷⁾, EPHEBUS試験²⁸⁾において総

死亡を減少させることが示されている。

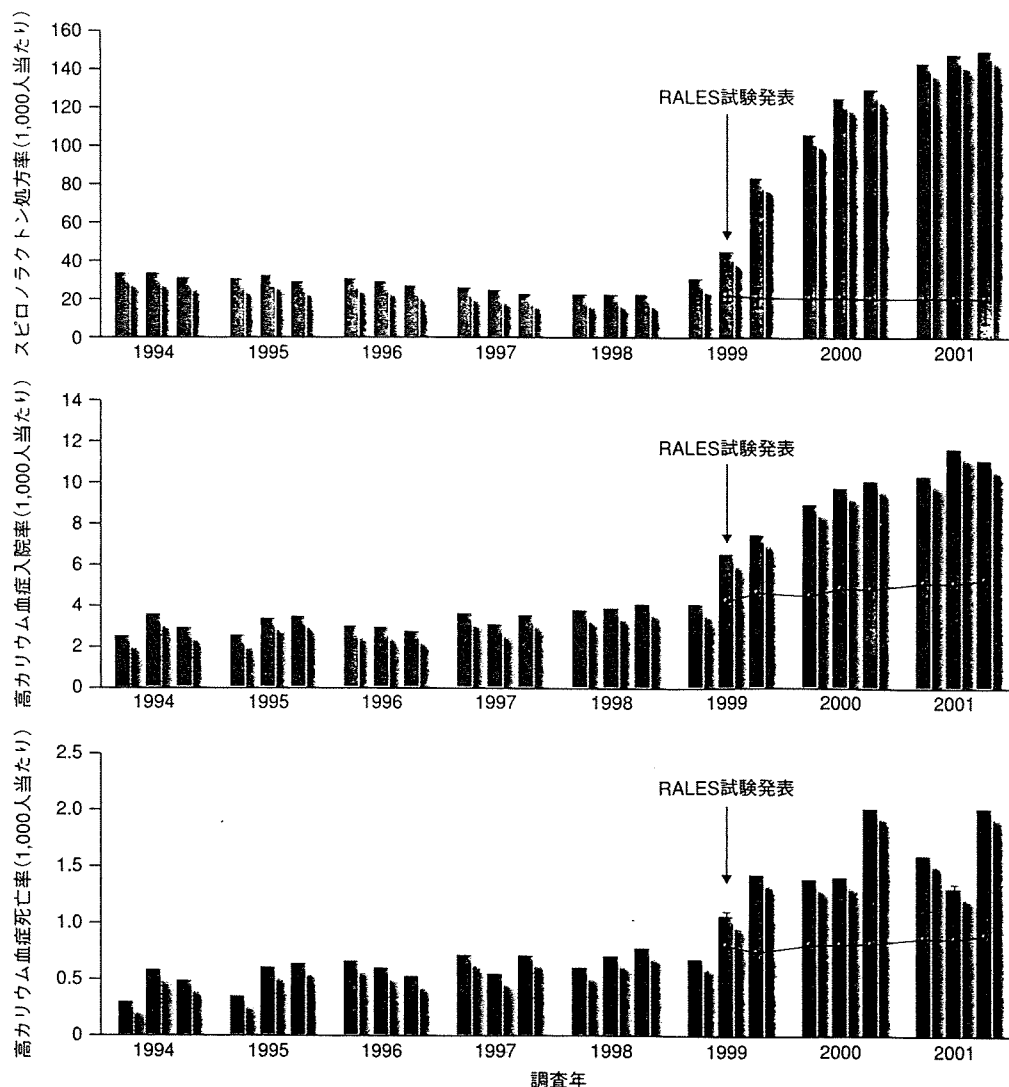
●ピットフォール

アルドステロン拮抗薬に関する大規模試験のピットフォールとして、高カリウム血症があげられる。図3に示すように、RALES試験²⁷⁾の発表後、スピロラクトンの処方率と高カリウム血症による入院率がともに急増した²⁹⁾。

この事実を受けて、ACC/AHAガイドラインでは高カリウム血症防止ガイドラインを公表している²⁾。この背景として、RALES試験の結論のみをうのみにして、高齢、糖尿病などの高リスク症例に高用量のスピロラクトンが投与され、血清カリウムの追跡がきちんに行われなかった可能性が考えられる。

図3 RALES試験発表前後のスピロラクトン処方率と高カリウム血症による入院率および死亡率の変化(文献29より引用)

カナダ・オンタリオ州でACE阻害薬を投与されている65歳以上の患者(1994年20,820人, 2001年32,283人)におけるスピロラクトン投与率、高カリウム血症による入院率、高カリウム血症による院内死亡率は、1999年のRALES試験発表後に急増した。スピロラクトンを投与されていた患者の平均年齢は78歳で、RALES試験の65歳よりも13歳高齢であった。1999年以降に横へ伸びる実線はそれ以前の数値からの予測値を表す。



RALES試験では対象患者の平均年齢は65歳と若く、スピロラク톤の最終投与量は26mg/日と少なく、またRALES試験、EPHESUS試験とも除外基準は血清クレアチニン2.5mg/dL以上とされていたが、実際には95%の患者は血清クレアチニン1.7mg/dL未満であったことに留意すべきである²⁸⁾。

忘れてはいけない

大規模臨床試験とその教訓

(1) ジゴキシン

DIG試験³⁰⁾においてジゴキシンが心不全入院を減らしたが死亡率を改善しなかったことから、ACC/AHAガイドラインの1995年版でクラスIであったジゴキシンが2005年版²⁾ではクラスIIaに格下げとなった。DIG試験の教訓として、血中濃度と投与量の問題があげられる。DIG試験の後付け解析において、投与1ヵ月後の血中ジゴキシン濃度0.5~0.8ng/mL群はプラセボ群より死亡率が低く、0.9~1.1ng/mL群の死亡率はプラセボ群と差がなく、1.2ng/mL以上群はプラセボ群より死亡率が高値であった³¹⁾(図4)。この結果から心不全患者におけるジゴキシンの至適血中濃度は0.5~0.8ng/mLと考えられるが、この濃度レベルは過去に適切と考えられていた0.5~1.5ng/mLよりも明らかに低いレベルである。したがって、血中濃度を厳密に管理すれば、ジゴキシンは生命予後改善効果を示す可能性がある。

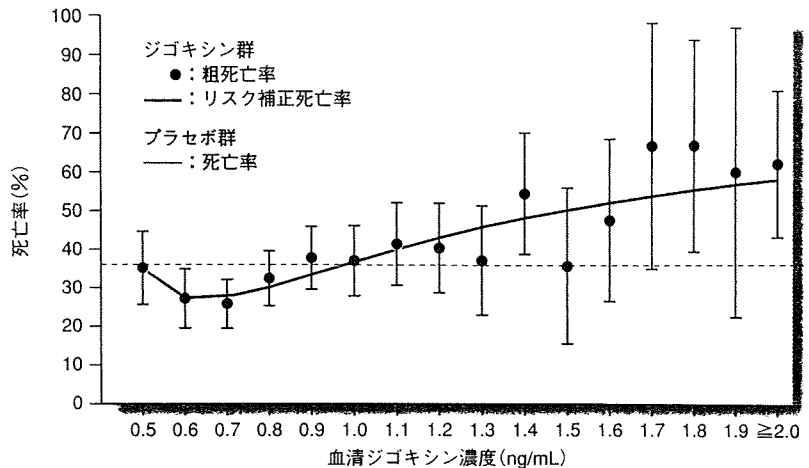


図4 DIG試験におけるジゴキシン血中濃度と死亡率の関係(文献31より引用)

DIG試験において、投与1ヵ月後の血中ジゴキシン濃度と死亡率の間に明らかな相関があり、0.5~0.8ng/mL群はプラセボ群より死亡率が低く、0.9~1.1ng/mL群の死亡率はプラセボ群と差がなく、1.2ng/mL以上群はプラセボ群より死亡率が高率であった。

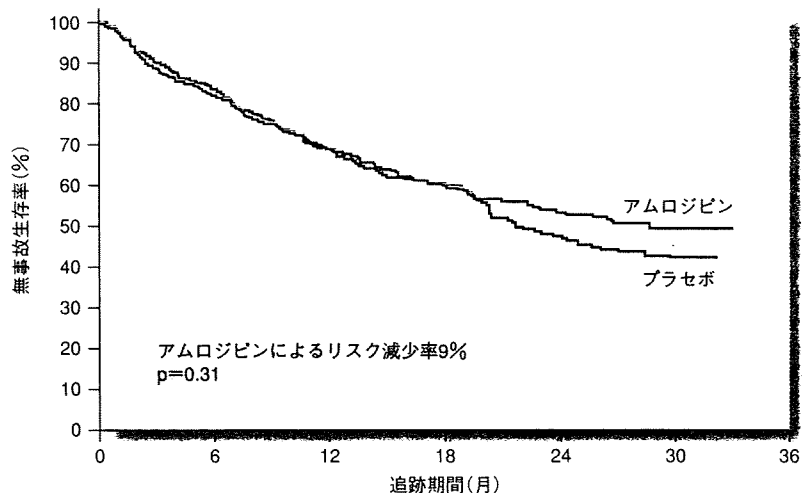


図5 重症慢性心不全の長期予後に対するアムロジピンの効果(PRAISE試験)(文献32より引用)

PRAISE試験において、左室駆出率平均21%、NYHAクラスIII~IVで、すでにジゴキシン・利尿薬・ACE阻害薬が投与されている重症心不全患者にアムロジピン(平均8.8mg/日)またはプラセボを投与したところ、死亡/心疾患入院についての無事故生存率はアムロジピン群がやや良好であったが統計学的には有意差がなかった。

(2) カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬は心筋抑制作用と神経体液性因子活性化作用を有し、心不全患者の長期予後を改善するエビデン

スがないとの理由で、心不全治療薬としては推奨されていない。しかしPRAISE試験³²⁾(図5)において、アムロジピンが平均LVEF 21%でNYHAクラスIII~IV

治す **9-c**

という相当重症の心不全患者の死亡および心疾患入院を悪化させなかった成績は注目に値する。わが国では、高血圧は心不全の基礎疾患として最も頻度が高いことが示されており³³⁾、アムロジピンが高血圧や狭心症を合併する心不全や低心機能例においても安全に使用できるとのエビデンスは臨床的に重要である。

(3) 経口強心薬

経口強心薬は心不全患者の運動耐容

能やQOLを改善するが、ミルリノンを使用したPROMISE試験³⁴⁾およびベスナリノンを使用したVesnarinone試験³⁵⁾ではプラセボより総死亡が増加し、ピモベンダンを使用したPICO試験³⁶⁾でも死亡がやや増加傾向であったことから、ACC/AHAガイドライン²⁾では心不全治療薬として推奨されていない。しかし、これらの試験では投与量が多すぎたのではないかと意見があり、また当時は β 遮断薬治療が普及していなかったことから β 遮断薬と強心薬

との併用効果を期待する考えもある。さらにわが国で実施されたEPOCH試験³⁷⁾では、ピモベンダンは生命予後を悪化させることなく身体活動能力尺度 (specific activity scale) を改善したことから、生命予後を悪化させることなくQOLを改善する薬物を、心不全治療薬として認めてもよいのではないかと意見がある。慢性心不全の大規模試験においてQOL改善効果をどう評価するか³⁵⁾、投与量や対象症例をどのように選択するか、今後の課題である。

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* 316: 1429-1435, 1987.
- 2) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): *Circulation* 112: e154-e235, 2005.
- 3) Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 303-310, 1991.
- 4) The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 293-302, 1991.
- 5) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al; for the SAVE Investigators: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 327: 669-677, 1992.
- 6) The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 342: 821-828, 1993.
- 7) Torp-Pedersen C, Lober L, for the TRACE study group: Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 354: 9-12, 1999.
- 8) 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* 327: 685-691, 1992.
- 9) Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al; for the ATLAS Study Group: Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 100: 2312-2318, 1999.
- 10) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 355: 1582-1587, 2000.
- 11) Dickstein K, Kjeksus, OPTIMAAL Steering committee of the OPTIMAAL Study group: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist losartan. *Lancet* 360: 752-760, 2002.
- 12) Pfeffer MA, McMurray JVV, Velazquez EJ, et al: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 349: 1893-1906, 2003.
- 13) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, 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* 362: 772-776, 2003.
- 14) Cohn JN, Tognoni G: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345: 1667-1675, 2001.
- 15) McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 362: 767-771, 2003.
- 16) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al; for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334: 1349-1355, 1996.
- 17) Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group: Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 349: 375-380, 1997.
- 18) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study [COPERNICUS] group: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344: 1651-1658, 2001.
- 19) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 353: 9-13, 1999.

おわりに：大規模臨床試験の吟味について

稿を終えるにあたり、大規模臨床試験を解釈する際に注意すべき事項を3点あげたい。

- ①対象症例と投与量に関して、大規模試験では対象患者や投与量の条件が日常臨床と異なり、結果を直ちに日常臨床に適用できないことがある点に留意すべきである(例えばRALES試験)。
 - ②数千例を対象とする大規模試験ではわずか2~3%のイベント発生率の差が統計学的に有意なp値として示されるが、統計学的有意差が必ずしも臨床的に意味のある差とは限らないことを認識すべきである(例えばVALIANT試験における入院率)。
 - ③一般的に大規模臨床試験では結果に有意差があった報告が目され、有意差がなかった報告は忘れ去られる傾向があるが、有意差がなかった試験のなかにも重要なものがあることを忘れてはならない(例えばDIG試験)。
- 今回は紙数の制限のために触れることができなかったが、AF-CHF試験³⁸⁾、I-PRESERVE試験³⁹⁾、CORONA試験⁴⁰⁾などは結果に有意差が認められなかったとはいえ重要な臨床試験である。大規模臨床試験の結論のみをうのみにするのではなく、十分に吟味したうえで日常臨床に活かすよう努めたい。
- 20) Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al; for the MERIT-HF Study Group: Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 283: 1295-1302, 2000.
 - 21) Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al; Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 112(16): 2426-2435, 2005.
 - 22) Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al; Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 362: 7-13, 2003.
 - 23) McMurray JJ, Kober L, Robertson M, et al; Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 45: 525-530, 2005.
 - 24) Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al; MUCHA Investigators: Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 147: 324-330, 2004.
 - 25) The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators: A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344: 1659-1667, 2001.
 - 26) Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al; African-American Heart Failure Trial Investigators: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 351: 2049-2057, 2004.
 - 27) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al; for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators: The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341: 709-717, 1999.
 - 28) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al; Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348: 1309-1321, 2003.
 - 29) Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al; Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 351: 543-551, 2004.
 - 30) The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336: 525-533, 1997.
 - 31) Rathore SS, Cultis JP, Wang Y, et al; Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 289: 871-878, 2003.
 - 32) Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al; Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study group. *N Engl J Med* 335: 1107-1114, 1996.
 - 33) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al; JCARE-GENERAL Investigators: Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practice and hospitals. *Circ J* 71: 449-454, 2007.
 - 34) Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al; for the PROMISE Study Research Group: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 325: 1468-1475, 1991.
 - 35) Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al; A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 339: 1810-1816, 1998.
 - 36) Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al; Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 76: 223-231, 1996.
 - 37) Effects of Pimobendan on Chronic Heart Failure Study (EPOCH Study): Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 66: 149-157, 2002.
 - 38) Roy D, Talajic M, Mattel S, et al; Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 358: 2667-2677, 2008.
 - 39) Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 359: 2456-2467, 2008.
 - 40) Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 357: 2248-2261, 2007.

運動中の心室性不整脈の意義

Clinical Significance of Ventricular Tachyarrhythmia During Exercise Test.

国立循環器病センター 内科 あいはらなおひこ 相原直彦, ことうよういち 後藤葉一

抄録

心筋梗塞後、心不全患者への心臓リハビリテーション（心リハ）が有用であることが確立された後、重症不整脈患者や植込み型装置の適応となった症例への心リハが話題となっている。心リハでは、運動耐容能を評価するために心肺運動負荷検査（CPX）がしばしば行われるが、CPXでは症候限界性に運動量を負荷するため、危険な合併症が出現することが多い。特に、不整脈患者では致死性不整脈発生の可能性が高いため、心室性不整脈既往症例では、やはり運動負荷も制限されたものとなっていた。一方、心室性不整脈の既往のない症例では、他の症例と同じように最大限の負荷をかけてしまう。

そこで今回我々は、CPXにてどのような不整脈が出現しているのかを知るため、当センターにて施行されたCPX症例に関して、運動負荷時に出現した重篤な持続性心室性不整脈の頻度とその臨床的特徴を検討した。

〔心臓リハビリテーション（JJCR） 14（1）：69-71, 2009〕

Key words：運動，心室性不整脈，脚を介するエントリー，BBRT

対象と方法

1993～2007年（15年間）まで、座位自転車エルゴメータを用いて、症候限界性のCPXを行った13,098件を対象に、運動負荷試験時に発生した持続性心室性頻脈のために電気的除細動を使用した症例の臨床的特徴を検討した。

結果

総計13,098件中、57（0.044％）件（男性53例、女性4例）に、胸痛、狭心症、血管迷走神経反射、ST上昇発作などの重篤な合併症が出現していた。そのうち、6件が心室細動ないしは持続性心室頻拍で緊急の電気的除細動が必要であった。このうち2例は心室頻拍の既往があり、心室頻拍が起こるべくして起きた症例と思われた。また1例は、運動負荷前より完全房室ブロックであり、運動負荷検査の適応が疑問視された症例である。残りの3例が、過去に重篤な心室頻拍などの既往がなく、

CPX時のイベントが初回発作であった。

この3例の臨床的特徴をみると、40代2例、50代1例で比較的若年であり、いずれも非虚血性心筋症の症例であった。心エコー上のFS％はすべての症例で10、15、19％とかなり心機能が低下しており、さらに2例に心室内伝導障害、2例に心房細動が認められ、運動負荷時には嚴重な注意が必要な症例であった。しかし、この3例で致死性不整脈が出現した運動時の負荷量をみると、すべて130Watt以上と、低心機能患者としてはかなり高負荷であった。

代表的な症例の致死性不整脈発生時の心電図所見を、図1に示した。44歳の男性で、心不全、アルコール性心筋症疑いで精査、加療目的で入院となり、運動耐容能評価のためにCPXを行った。

運動負荷前、心房細動時のQRS波形は幅狭く、電気軸は軽度右軸偏位傾向を示すものの、大きな偏位は認められていない（図1左上）。それが運動初期には、QRS波形は右脚ブロック、右軸偏位となり、いわゆる変行伝

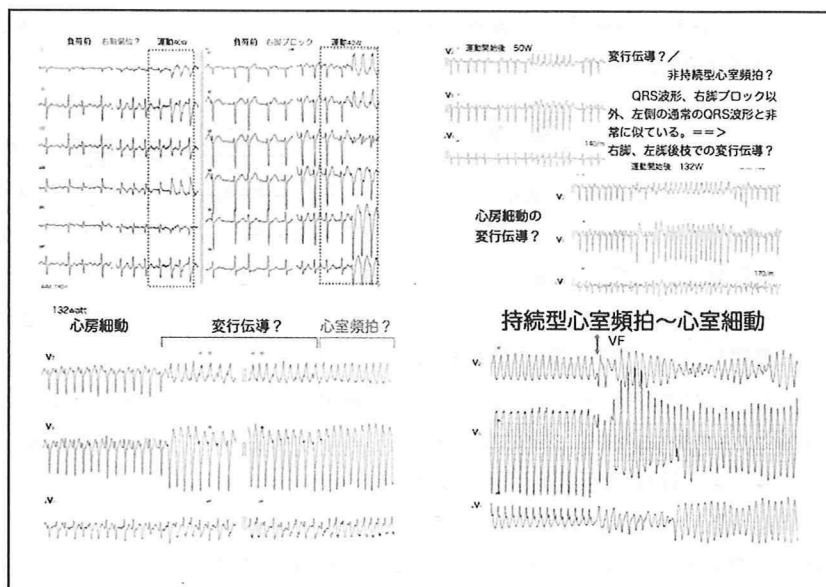


図1 運動負荷中に、頻脈性心房細動から心室細動に移行した症例の心電図

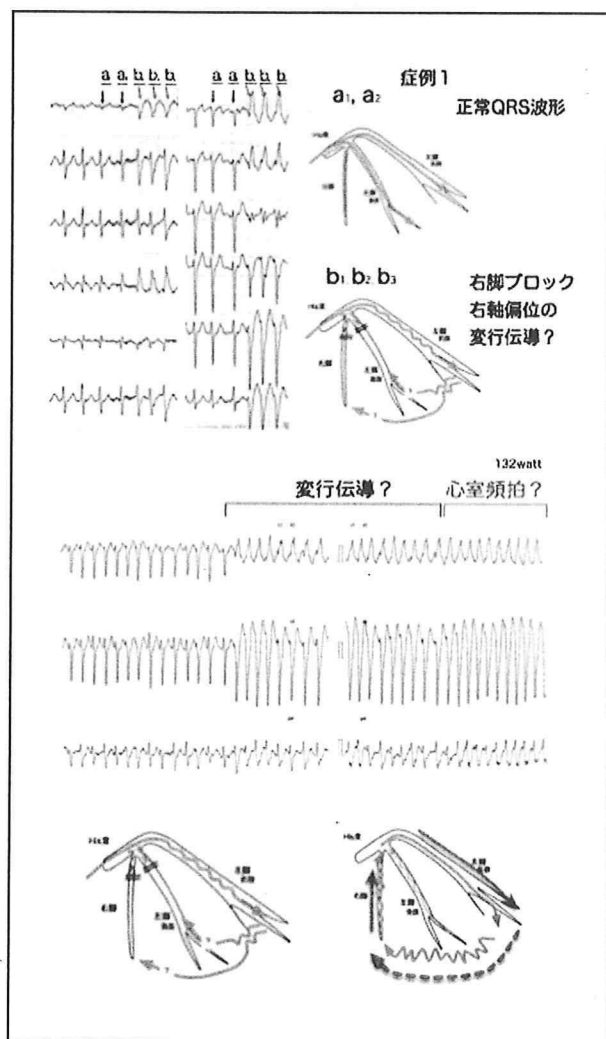


図2 心房細動および持続型心室頻拍中の脚を介しての心室内伝導パターンと持続型心室頻拍の発生機序

導が出現している (図1左上)。さらに運動負荷を続けていくと、変行伝導の持続時間が長くなり (図1右上)、負荷量が132Wattとなった時点で、ついに心房細動の変行伝導と思われるRR間隔の不規則な心拍より、RR間隔が規則的な頻拍、おそらく持続性心室頻拍に移行したものと考えられた (図1左下)。この頻拍は、その後血行動態の破綻とともに、心室細動へ移行した (図1右下)。

この3症例では電気生理学的検査が行われておらず、頻拍の正確な機序の診断は不可能であるが、体表面心電図学的特徴から、“脚を介するリエントリー頻拍 (BBRT)” が最もその機序として可能性が高いと考えられた。すなわち、運動負荷初期の幅広いQRS波形は、左脚前枝を順向に伝導するが、右脚、左脚後枝では伝導がブロックされている状態で、いわゆる右脚ブロック、右軸偏位の変行伝導である (図2上)。さらに運動負荷が進むと、正確な機序は不明であるが、遅延伝導の程度が進むか、もしくは右脚でのブロック部位の変化 (より中枢側へ移動) した結果、左脚前枝から順伝導してきた興奮が、ついに順伝導により生じていた右脚内での逆行性伝導に対する不応期を脱し、右脚を逆行性に伝導したと思われる (図2下)。さらに右脚の逆行性伝導が、再度左脚前枝に入り込み伝導していくと、BBRTが成立する。すなわち、左脚前枝を順行性に、右脚を逆行性に伝導するBBRTで説明可能と思われた (図2下)。他の2例も、運動負荷に伴い変行伝導の出現と、それにひき続き

同じQRS波形の持続性心室頻拍が出現しており，症例1と同様にBBRTが出現したのと考えられた。

考 察

BBRTは，心室頻拍の機序であるリエントリー性頻拍の一部を占め，脚もしくは脚枝を順行性に，他の脚もしくは脚枝を逆行性に伝導，巡回する頻拍である。通常的心室頻拍の約6%を，このBBRTが占めるとされ，上室調律時には，HV間隔の延長や脚ブロックが合併していることが多いとされている¹⁾。上室性調律時のQRS波形やその変行伝導時と同様なQRS波形の心室頻拍の時をみたら，BBRTを考えておく必要があるという¹⁾。正確な診断には電気生理学的検査が必要であり，その回路の一部に右脚が関与している場合には，右脚のアブレーションにより根治が可能である。本報告での症例も，QRS幅の延長や心房細動が合併しているなど，心室内刺激伝導系や心筋での伝導障害が強い症例あり，これまでの報告に類似する。

アメリカスポーツ医学界編による『運動処方指針』によると，運動負荷試験中止基準の相対的適応の第5項

に，“心室頻拍とは，識別できない脚ブロックや心室内伝導障害”と，記述してある。この項は，おそらく経験則として書かれたものであろうが，その示す内容は，本稿で紹介した症例にまさしく当てはまるものである。

CPXは症候限界性負荷を目標とし，過負荷になる可能性が高く，致死性心室性不整脈が出現しやすい状態となりやすい。本報告での症例でも，振り返ってみると検査者は早期に運動負荷を中止しなければならなかったと思われる。さらに，変行伝導から脚を介する頻拍になる可能性があることを承知し，変行伝導についてもその意義は運動負荷量，その持続時間などを考慮して，検査をしていかなければならないと思われた。

文 献

- 1) Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J et al: Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation* 79: 256-270, 1989
- 2) アメリカスポーツ医学会 編，日本体力医学会体力科学編集委員会 監訳：運動処方指針 運動負荷試験と運動プログラム 原著第6版。南江堂，1996

循環器負荷研究会最終回報告 安静時循環器病学と運動時循環器病学について

Report of the 58th (final) Meeting of the Japanese Society of Exercise Cardiology (JSEC) : "Resting cardiology" versus "exercise cardiology"

ことよういち
後藤葉一

国立循環器病センター 心臓血管内科

抄 録

循環器負荷研究会は、2008年8月2日の第58回研究会をもって33年間に及ぶ歴史の幕を閉じた。循環器負荷研究会は1975年に創設され、わが国の循環器診断学における負荷方法や診断基準の統一化に加え、運動負荷や薬物負荷に関して多数の若手循環器科医に勉強の場を提供し、その貢献ははかりしれない。このたびの終了は、循環器疾患の臨床において負荷試験の意義が消失したのではなく、逆に拡大・発展し、負荷心エコー・負荷 SPECT・運動負荷呼気ガス分析などの各分野に専門分化したことの現れと捉えるべきであろう。循環器疾患の症状や心事故は、身体的または精神的ストレス負荷時に生じることが多いので、循環器疾患のより良い臨床の実践には、今後とも安静時循環器病学だけでなく運動時循環器病学をも活用することが必須である。本稿では、最終回の当番世話人として、これまでの本研究会の歴史および最終研究会の内容について報告する。

[心臓リハビリテーション (JJCR) 14 (1) : 281-283, 2009]

Key words : 循環器負荷研究会, 運動負荷, 呼気ガス分析, 運動時循環器病学

循環器負荷研究会の歴史

循環器負荷研究会は、木村栄一先生、水野康先生、春見健一先生、外畑巖先生らを中心メンバーとして、1975年に第1回研究会が開催された。1975~1980年の循環器負荷研究会では、対象患者は主として狭心症、主な検査法は運動負荷心電図であり、各種負荷方法（マスター試験、トレッドミル、自転車エルゴメータ、ペーシング負荷、薬物負荷）や負荷心電図診断基準を検討した演題が多かった。1981~1985年になると、運動負荷心電図では負荷方法や診断基準はほぼ統一され、診断精度（偽陽性例・再現性）やST変化以外の心電図変化、さらに狭心症の薬効評価が検討された。また、心エコーやRIを用いた運動負荷時心機能の演題が増加し、さらに嫌気性代謝閾値（AT）や予後評価といった新領域の演題が初めて出現した。1986~1990年には、運動負荷心電図では対象が労作性狭心症以外の各種疾患に拡大されるとともに、体表面心電図などの新しい手法が出現した。また、

運動負荷試験による薬効評価・予後予測に関する演題や、心肺運動負荷試験（CPX）におけるATの方法論・意義に関する検討が増加する一方、心不全・体液因子、運動療法に関する演題が新しく出現した。

1991~1995年には、ひき続きATに関する演題が増加するとともに、運動耐容能（最高酸素摂取量 peak VO₂）の規定因子に関する演題やβ遮断薬、冠動脈インターベンション、PTMCなどの治療効果判定に関する演題が増加した。また運動負荷心電図に関する演題が減少する一方、運動負荷心エコーや薬物負荷 SPECTなどの循環器画像診断の演題が徐々に増加したのも、この年代の特徴であった。さらに運動負荷時カテコラミンや自律神経など、神経体液因子に関する演題も増加した。1985~1995年頃が循環器負荷研究会の黄金時代であり、毎年2月と8月に開催される年2回の研究会で、それぞれ30題を超える演題が発表された。

1996~2000年には、運動負荷心電図に関してQT dispersionやT wave alternanceといった新しい解析法