

常に有効な薬物であり、肺高血圧患者において自覚症状、運動耐容能、肺血行動態、生命予後を改善する。

エンドセリン受容体拮抗薬の作用は、血管拡張作用、線維芽細胞による線維化の抑制、サイトカイン抑制による抗炎症作用、である。

◎ 抗凝固薬の経口投与

肺血管における血栓形成を予防する。

◎ 酸素療法

低酸素は肺血管の収縮を引き起こし、肺小動脈における平滑筋の肥大を促進するため、酸素投与を行う。

◎ 一酸化窒素 (NO) ガス吸入療法

NOは肺血管拡張作用を有している。吸入療法でおもに肺血管に作用し、体血圧への影響が少ないため有効な治療法である。ただし保険適用外であり、技術的な問題から在宅治療は不可能である。

右心不全に対する治療

必要に応じ、利尿薬や強心薬を用いて右心不全をコントロールする。

基礎疾患の治療

原因となる疾患があれば、その加療を行う。

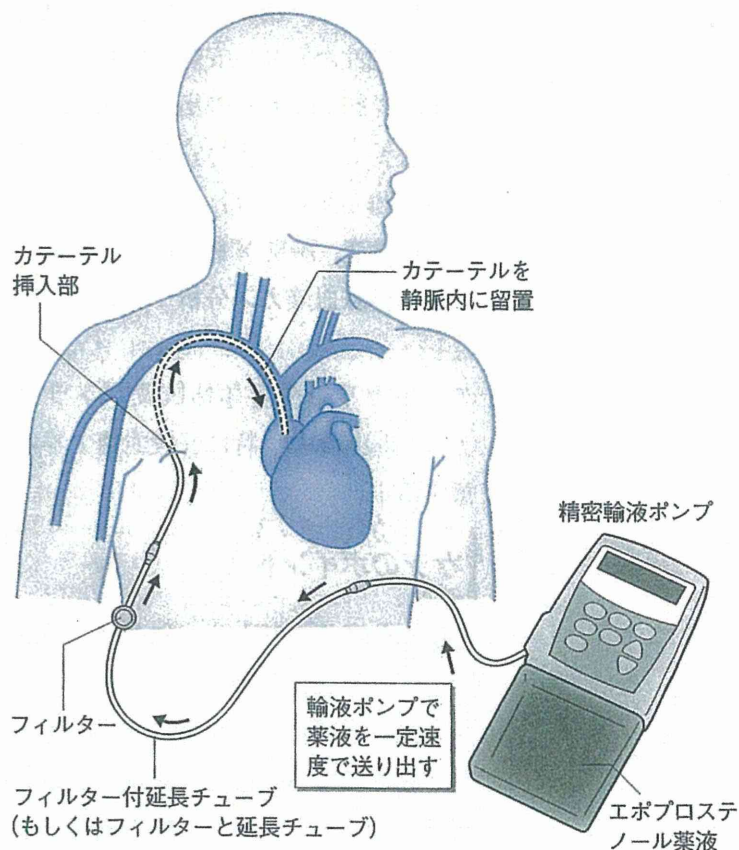
経皮的肺動脈バルーン拡張術

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に適応となる。バルーン拡張により物理的に肺血管を拡張し、肺動脈圧を低下させる。

肺移植

上記の治療に抵抗性で、特に難治性の重症肺高血圧症に対する最終的な治療法である。肺高血圧症に対しては両肺移植が適応となり、低心機能症例では心肺同時移植を考慮する。

図2●エボプロステノール持続静注療法の実際



鎖骨下静脈から挿入したカテーテルを乳頭横まで皮下トンネルを作成・留置し、持続静注用ポンプへ接続する。

経過・予後

肺動脈高血圧症は進行性の病変で、一般に予後は悪く、診断後数か月以内に死亡する患者がいる一方、何十年も生存する患者もおり、その予後はさまざまである。全体では5年生存率は約60%である。

看護のポイント

観察のポイント

- バイタルサイン
- 自覚症状：労作時の息切れ、疲労感、倦怠感、呼吸困難、胸痛、めまいなど

- 右心不全症状の有無
- 血痰の有無，色と性状の観察：肺出血の可能性があり，安静を保持する
- 喀血：肺動脈からの出血は早急な対処を必要とする（絶対安静，止血剤の投与，強心薬の投与）
- 血液検査，胸部X線，心エコー，心電図，動脈血液ガス分析

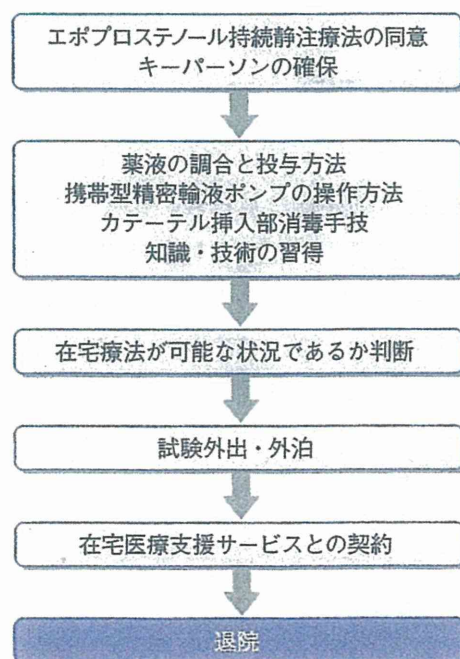
…

エンドセリン受容体拮抗薬（トラクリア®）内服時には，特に肝機能値上昇に注意する。

ケアのポイント

心臓の仕事量を減らし，酸素消費量を減少させ，心負荷を増やさないように運動耐容能に応じた日常生活の援助と患者指導が必要である。また，入院の長期化や重症化のリスクもあり，精神的苦痛の緩和に努める。血痰喀出時は患者の不安が

図3●治療導入から退院までのスケジュール



患者が在宅で静注用エポプロステノールを作成し，ポンプに接続する必要があるため，計画的な患者教育が重要である。

大きいため，特に不安の軽減に努める必要がある。

【注意】 PH クリーゼ pulmonary hypertensive crisis (PHC)

- 原因：重篤な低酸素性肺血管収縮と考えられている。
- 発生機序：肺高血圧→右心負荷増大→右心拡大による左心系圧迫・低心機能→重篤な全身酸素供給量低下→低酸素・交感神経刺激→肺血管収縮⇒急変⇒生命の危険

◎ 患者指導

- 日常生活に関する指導：安静保持，運動制限，水分制限，塩分制限，脂肪摂取制限，飲酒・喫煙の禁止，妊娠や出産の禁止，右心不全症状への注意喚起
- 医療費助成制度の紹介：特定疾患治療研究事業に指定されている。
- 患者会の紹介

エポプロステノール 持続静注療法のケア (図3)

治療

肺動脈性肺高血圧症で内服治療では十分な効果が得られない場合に適応となる。

エポプロステノールは前述のごとく，肺血管拡張作用により肺動脈圧と肺血管抵抗を低下させ，また，血小板凝集抑制作用により肺血管における血栓形成を予防する。一方で副作用として，ほてり，顔面紅潮，頭痛，あごの痛み・しびれ，立ちくらみ，めまい，血圧低下などがある。

ケアのポイント

エポプロステノール導入後は，副作用症状への対処のほか，長期に及ぶ持続静注治療となるため，自己管理へのストレスや悩み，不安などが生じる。患者個人の

理解度や背景^{*2}に合わせ、社会復帰も踏まえた計画的な指導が重要となる。

病状が安定した患者では、携帯型の精密輸液ポンプを用いて、在宅でも継続して行うことが可能である。ただし、患者自身が薬液の調合や投与方法、カテーテル管理などについて十分な訓練を受け、習得しなければならない。さらに、体調不良時に備えて、キーパーソンにも同手技を習得してもらう必要があるため、家族の理解と受け入れ体制を確保する必要がある。

また、エポプロステノールは半減期が非常に短く、カテーテル閉塞やポンプトラブルにより持続静注が中断されると病状の急速な悪化が予測される。そのため、緊急連絡先や医療機関へ向けた対処方法を記載した「緊急時連絡用カード」を常に携帯するなど、緊急時も慌てず対応できるような指導を行う必要がある。

(太田 有香・奥山 節子・福本 義弘)

◎文献

- 1) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (1 Suppl): S43-S54.
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008-2009 年度合同研究班報告). 循環器領域における性差医療に関するガイドライン (班長: 鄭 忠和). (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010tei.h.pdf>) (2011 年 10 月閲覧).
- 3) Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30: 2493-537.
- 4) Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J*. 2011; 75: 1801-10.

*2 年齢, 性別, 性格, 家庭環境, 社会環境など。

Chapter ③ VTEの病態

1) VTEの病態

福本義弘／下川宏明

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学

はじめに

静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism；VTE)は深部静脈血栓症と急性肺血栓塞栓症を併せた疾患概念であり，その病態は動脈血栓塞栓症のそれとは全く異なる。従来，欧米に比較し本邦ではVTEの頻度が少ないとされていたが，近年の食生活の欧米化に伴うためか，医師の認識・診断技術の向上により診断率が上昇したためか，その頻度が増加傾向であると報告されている。本稿ではそれぞれのVTEの病態に関し概説する。

1) 深部静脈血栓症の病態

1856年にVirchowが提唱した，血液・血流・血管壁の3つの因子が血栓形成に関わるという概念の重要性は今も変わっていない。深部静脈血栓症(deep vein thrombosis；DVT)は，脱水，感染，旅行・長期臥床・手術などによる血流うっ滞を原因とし，エストロゲン製剤の使用，抗リン脂質抗体症候群などにより，深部静脈に血栓が生じ，炎症を起こす病態である(図1)。この血栓が急性肺血栓塞栓症(acute pulmonary thromboembolism；急性PE)の原因となり，乾燥している飛行機で，特に座席の狭いエコノミークラスで発症する確率が高いため，エコノミークラス症候群とも呼ばれているが，ファーストクラス，ビジネスクラス，列車やバスでも発症が報告されているため，旅行者血栓症とも呼ばれる。同様の状況は，大震災時の避難生活でも十分起こり得るし，実際にVTEの発症が増加することが報告されている。その病態を理

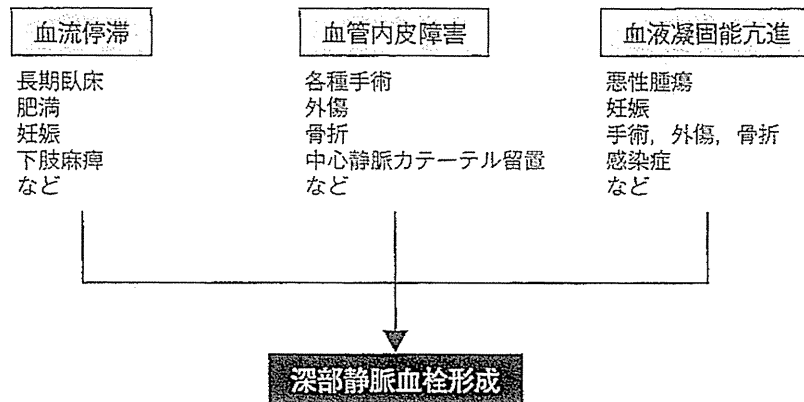


図 1 深部静脈血栓症の病態

血流停滞, 血管内皮障害, 血液凝固能亢進により, 深部静脈内に血栓を形成する。

解したうえで, VTE の発症予防を行うことが重要である。前述の閉経後のエストロゲンホルモン補充療法が DVT を約 3 倍増加させるとの報告もある¹⁾ため, 当該患者では注意が必要である。

1. 血栓症の病態について

静脈血栓の局在的病態としては, まず深部静脈に血栓が形成され, その後, 血栓が増大・進展していくが, その際, 内皮のセレクチンとその受容体, および血流中の血小板由来微小粒子や組織因子の関与が示されている。一方, 血栓形成後の血栓溶解やその退縮には, 各種サイトカインが複合的に関与することが示されている。発症から数日経つと, 静脈血栓は炎症性変化により静脈壁に固定され, その後, 器質化・退縮する²⁾。すなわち, 深部静脈が血栓により閉塞した後に血流が再開する際, 急性期には血栓の溶解や退縮が中心となり, 慢性期にはその器質化や再疎通により血流が回復することになる。深部静脈血栓は, 膝窩静脈より末梢側では数日~数週で消失するものが多いが, 膝窩静脈より中枢側では, 1 年以内には約半数が退縮するものの, 消失するものはまれで索状物として残存する。深部静脈の血流再開の際には, 一部で静脈弁機能が保持されるものの, 静脈弁は炎症性変化や器質化により障害される²⁾。

下肢 DVT を発症すると, 病側下肢の浮腫, 血栓性静脈炎を伴う場合は熱感, 疼痛を認める。足首を屈曲させてふくらはぎに疼痛を誘導させる Homans 徴候も DVT の所見である。下肢 DVT の検索には下肢静脈エコーが有用であり, 直接血栓を描出できれば診断に至る。特に浮遊血栓は遊離しやすいので, 塞栓症に注意が必要である。そのほかの所見として, 圧迫法, 血流の呼吸性変動やミルキングによる血流増加の消失などにより診断する。

2. 塞栓症の病態について

DVT では, 血栓の中枢端が塞栓あるいは塞栓源となり得る。通常は発症部位から中枢へ血栓が進展する過程で塞栓化する(図 2)が, 関節周囲や下腿筋ポンプ内のような特殊な状況で

深部静脈血栓 → 急性肺血栓塞栓症

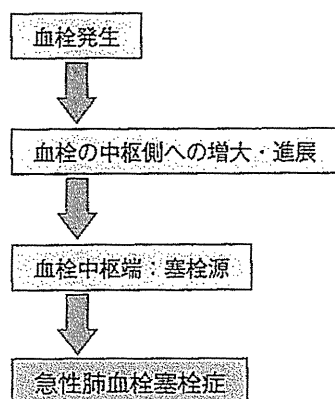


図2 急性肺血栓塞栓症の塞栓源としての深部静脈血栓

深部静脈血栓症において、発生部位から中枢へ血栓が増大・進展する過程で血栓の中枢端が塞栓源となり、急性肺血栓塞栓症を発症する。

は、進展血栓が容易に塞栓化するため、中枢へ進展せずに反復性塞栓を生じ得る。血栓の組成による違いも報告されており、白色血栓や混合血栓は静脈壁に固定されやすいが、赤色血栓は固定されにくく塞栓化する傾向が強い³⁾。骨盤内・下肢静脈で、仰臥位や座位では股関節や膝関節の運動などにより血栓が剥離され、また立位では歩行運動に伴う下腿筋ポンプ作用により血栓が駆出されるものとされている⁴⁾。塞栓症の発症時期は、深部静脈血栓の発生や進展から1週間以内であることが多いが、中枢端の血流状況によりその後も繰り返すことがある²⁾。

後述する急性PEの主な原因は、このDVTの塞栓によるが、その重症度は血栓塞栓の大きさと頻度が関係する。そのため、重症例では膝窩静脈から中枢側の塞栓源、特に大腿静脈より中枢側からの塞栓によるものが多いが、末梢側でも発生し得る²⁾。また、PEの塞栓源の30～60%は不明とされているが、無症候の症例でも、剖検により骨盤・下肢静脈に新・旧の塞栓源の存在が証明されていることから、PEの塞栓源は主にDVTであると言える。

2) 表在性血栓性静脈炎の病態

静脈弁の機能不全のため重力によって静脈血が逆流・停滞し、表在静脈が部分的に拡張・蛇行した状態である。表在静脈や穿通枝の弁機能不全に起因する一次性静脈瘤と深部静脈瘤・血栓性静脈炎・外部からの圧迫などに起因する二次性静脈瘤に分けられるが、一次性静脈瘤は立位作業・妊娠・出産・遺伝的要因によるものが多いため女性に偏っており、小さいものを含めると男性の40～50%、女性の50～55%に合併しており、明らかなものだと男性の10～15%、女性の20～25%に合併すると報告されている⁵⁾。表在性血栓性静脈炎は、下肢静脈瘤内の血流うっ滞、静脈注射・点滴、感染などにより、表在静脈の炎症や血栓により生じるもので、下肢静脈瘤は急性PEの危険因子の一つとして挙げられている²⁾。

3 急性肺血栓塞栓症の病態

急性PEは、一般的に体静脈系、特に下肢深部静脈で形成された血栓が、血流に乗り肺動脈へ到達し、肺動脈を部分的もしくは完全に閉塞することにより発症する疾患であり、その塞栓源の約90%以上は下肢あるいは骨盤内静脈である。

低酸素血症、ショック、意識障害、頻脈の合併は死亡率が高いことが知られているため、より迅速な診断、治療が必要である。他覚的には頻呼吸を最も多く認め、頻脈の頻度も高いが、どれも特異的な所見ではない。本邦で報告されているPEの危険因子としては、長期臥床、肥満、高齢者、外傷、外科手術、がんなどが報告されているが⁹⁾、そのほかにも脳血管障害、DVT、妊娠・出産、心不全などが挙げられる。凝固異常としては高リン脂質抗体症候群、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、ATⅢ欠損症などがある。

急性PEの症状は、肺血管床を閉塞する血栓の大きさ、発症患者の心肺予備能、右心負荷・肺高血圧症・肺梗塞の存在の有無などにより、無症状から突然死を来すものまでさまざまである。そうした多彩な臨床像や、悪性疾患や長期臥床など元々の基礎疾患による症状所見もあるため、見過ごされる危険性が指摘されている。

急性PEの主たる病態は、急速に出現する肺高血圧症および低酸素血症である(図3)。肺高血圧症の病態に関してはその詳細を後述するが、その主な原因は血栓塞栓による肺血管の機械的閉塞、および血栓より放出される神経液性因子と低酸素血症による肺血管攣縮である(図3)。また、低酸素血症の主たる原因は、肺血管床の減少による非閉塞部の代償性血流増加と、

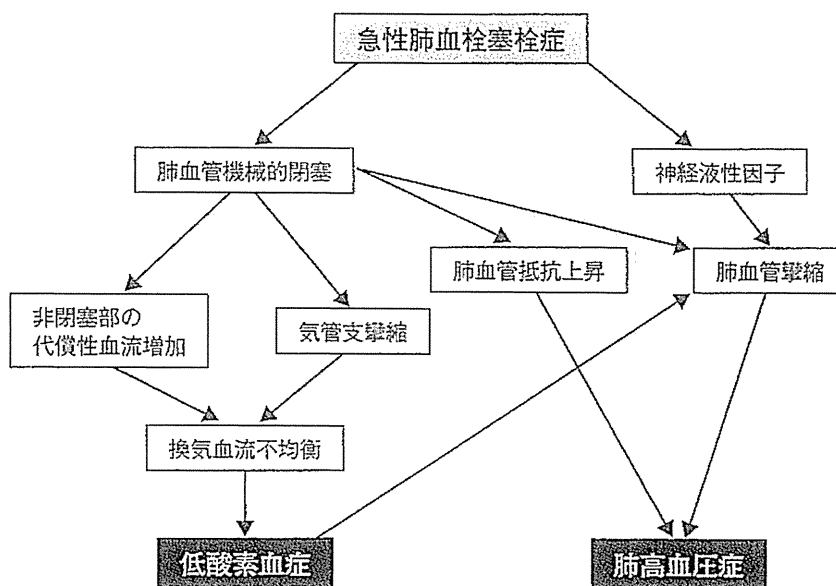


図3 急性肺血栓塞栓症の主たる病態

肺血栓塞栓は、まず血栓塞栓による肺血管の機械的閉塞により非閉塞部の代償性血流増加と気管支攣縮による換気血流不均衡を起こし、低酸素血症を惹起する。肺血管の機械的閉塞に伴う肺血管抵抗の上昇、低酸素血症に伴う肺血管攣縮、血栓より放出される神経液性因子により肺高血圧を呈する。

気管支攣縮による換気血流不均衡が原因となる(図3)。局所的な気管支攣縮は、気管支への直接的な血流低下・血流が低下した肺区域でのサーファクタントの産生低下・神経液性因子の関与により引き起こされる。その後も持続する低酸素血症には、肺血流供給の途絶に加え、肺サーファクタント産生低下により生じる無気肺の右左シャントがその原因として考えられる²⁾。

以上のような病態を鑑みると、胸部X線や胸部CTなどの画像所見である①肺動脈中枢部の拡張、②肺動脈の拡張と急速な狭小化、③部分的肺野の透過性亢進、④胸壁側を底辺とする楔状の肺硬化像、などを認めることもうなずける。

4) 急性肺血栓塞栓症に伴う右心不全・肺高血圧症の病態

急性PEは、図4に示すごとく急性呼吸循環不全が基本病態であり、特に広範型急性PEにおいて発症1時間以内の死亡率がきわめて高い²⁾。閉塞血管床が広範な場合には右心系負荷を認め、右室拡大および心尖部の壁運動は保たれるが、右室自由壁運動が障害されるいわゆるMcConnell徴候を認める。

また、PEによる機械的閉塞が肺血管床を減少させ、肺血管抵抗を上昇させると肺高血圧症を生じ得る。急性PEでは、肺血管床の30%以上が閉塞されると肺高血圧症を生じると言われている²⁾。このような症例では、聴診上IIpの亢進を認め、心エコードプラ法により推定される肺動脈圧も上昇する。心エコー上、右室機能不全を認める例では短期予後が悪化すると言われており²⁾、積極的な治療が望まれる。なお、心エコーで血栓自体を検出することはまれだが、右心負荷や肺高血圧症の有無の検討には有用で、その後の治療方針決定に重要である。

正常心肺機能の場合、肺血管床の減少程度と平均肺動脈圧の上昇程度は比例することが基礎的・臨床的に示されており、正常の右室が生じ得る平均肺動脈圧は40 mmHgと言われている²⁾。したがって、急性期に平均肺動脈圧が40 mmHg以上を呈する場合には、慢性血栓塞栓性肺高

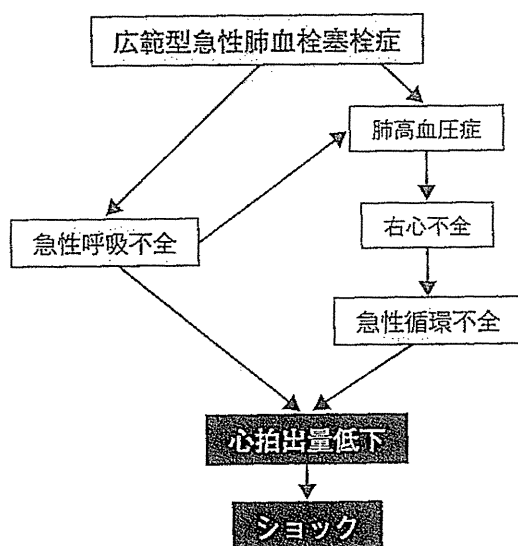


図4 急性肺血栓塞栓症の基本病態

広範型急性肺血栓塞栓症では、急性呼吸不全に加え、肺高血圧症および右心不全による急性循環不全を呈し、心拍出量が低下し、ショック状態となる。

血圧症に急性PEの病態が加わり急性増悪したものか、慢性血栓塞栓性肺高血圧症そのものを疑う⁹⁾。さらに、すでに心肺疾患を有する症例では、小さい塞栓でも重症化につながるため、要注意である。急性PEに伴って右室の後負荷が増大する際に心拍出量が減少するメカニズムは、冠血流低下に伴う右室あるいは左室自体の心筋虚血⁹⁾¹⁰⁾、右室拡張に伴い左室拡張末期容積が減少するreverse Bernheim effect¹¹⁾などによるとされている。

その一方で、解剖学的な肺血管床閉塞だけでは循環動態の変化を説明しきれない症例も多いため、神経液性因子の関与が示唆されている。すなわち、血小板と血栓によりセロトニンやトロンボキサンA₂などの液性因子が放出され、これらが肺血管収縮・気管支収縮を引き起こすものである。セロトニンが血液凝固過程に血小板から放出され、気管支攣縮を引き起こすことが示唆されており、血栓に存在するトロンビンが血小板から誘導するセロトニン放出は、ヘパリン投与によるトロンビン形成抑制や抗血小板薬投与により阻害されることが示されている。実際、急性PE患者でヘパリンを静脈内投与後に、maximal expiratory flow rateの速やかな改善と肺血管抵抗の低下を認めることが報告されている²⁾。

したがって、急性PEの循環不全の病態的特徴は、図3に示す病態のごとく機械的肺血管床閉塞による肺血管床の減少と低酸素に加え、神経液性因子による肺血管攣縮の結果生じる肺血管抵抗の増加である。その結果、肺高血圧症ならびに右心負荷増大・右心不全を来し(図4)、そのような症例は予後不良である。本疾患の病態を理解すると、重症例では、肺高血圧症、右室圧および右房圧の上昇、心拍出量の低下(右心不全)、体血圧の低下を引き起こし、ショック状態を呈することがわかり、治療ターゲットとしては、血栓溶解療法に加え、陽性変力作用を有する強心薬の使用により右心拍出量を増加させることにより、循環不全の改善を期待することになる。多くの臨床研究で、右室拡大および右心機能障害の合併例では予後不良であることが示されており²⁾、臨床現場では、心肺停止で発症したような症例や、酸素療法や薬物療法にても低酸素血症や低血圧が進行し呼吸循環不全を安定化できない例などの内科的治療の限界症例では、積極的に経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support; PCPS)を用いて加療を行っている。

5 肺梗塞の病態

肺梗塞は病理学的には出血性梗塞であり、急性PEの約10~15%に合併すると言われている。肺組織はほかの組織と異なり3つの酸素供給路(肺動脈、気道、気管支動脈)を有すること、さらに閉塞した肺動脈の末梢へは肺静脈から逆行性に血流を受け得ることより、肺動脈の血栓閉塞のみでは必ずしも組織壊死には陥らないことが知られており、肺梗塞は中枢肺動脈の閉塞より、むしろ末梢肺動脈の閉塞で生じやすいことが示されている²⁾。すなわち、気管支細動脈と肺細動脈の末梢側に交通チャンネルが存在し、肺細動脈レベルで血流が途絶えると気管支動脈血流が肺毛細血管へ流入するが、末梢肺動脈での閉塞では狭い範囲に高圧の側副血流が流入するため毛細血管圧が上昇し、容易に肺実質への出血が起こりやすいためとされている¹²⁾。

なお、左心不全で肺胞血液のクリアランスが遅延すれば、より肺梗塞を生じやすいと報告されている¹³⁾。

肺梗塞症では炎症を伴うため、胸膜性胸痛、発熱、血痰などの症状が出現し、胸部 X 線上、肺梗塞は肺炎と誤診されることがあるので要注意である。

6 奇異性塞栓の病態

卵円孔が開存している場合では、急性 PE において右房圧が上昇し、右→左シャントが生じ、奇異性塞栓が生じることがある。したがって、急性 PE において、卵円孔開存は予後増悪因子とされている¹⁴⁾。

おわりに

VTE は、症状、理学所見、一般検査で本症に特異的なものがなく、これらの非特異的所見から本症を疑う臨床的センスが要求されるため、いまだに診断が困難な疾患の一つであり、その予後は良好とは言えない。その診断・治療のためには、病態を理解したうえで、基本的な問診や身体所見による判断、必要な治療の選択が最も重要課題であることはいつの時代も変わらない。

References

- 1) Jick H, Derby LE, Myers MW, et al : Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 348 : 981-983, 1996
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008 年度合同研究班報告). 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2009 年改訂版)(JCS 2009). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf
- 3) Ohgi S, Ito K, Tanaka K, et al : Echogenic types of venous thrombi in the common femoral vein by ultrasonic B-mode imaging. *Vascular Surgery* 25 : 253-258, 1991
- 4) Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M, et al : Exploration of pulmonary embolic sources in the lower limbs by ultrasonography. (Nakano T, Goldhaber SZ eds) In : *Pulmonary Embolism*, Springer-Verlag, Tokyo, 1999, pp57-66
- 5) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008-2009 年度合同研究班報告). 循環器領域における性差医療に関するガイドライン(JCS 2010). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010tei.h.pdf>
- 6) Sugimura K, Sakuma M, Shirato K : Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan : results from an overview of mailed questionnaires and a matched case-control study. *Circ J* 70 : 542-547, 2006
- 7) Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al : Echocardiography Doppler in pulmonary embolism : right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 134 : 479-487, 1997
- 8) Fukumoto Y, Shimokawa H : Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J* 75 : 1801-1810, 2011
- 9) Sekioka K, Tanaka T, Hayashi T, et al : Right ventricular function under acute cor pulmonale. *Jpn Circ J* 53 : 1269-1277, 1989
- 10) Sharma GV, Sasahara AA : Regional and transmural myocardial blood flow studies in experimental pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 17 : 191-198, 1974
- 11) Visner MC, Arentzen CE, O'Connor MJ, et al : Alterations in left ventricular three-dimensional dynamic geometry and systolic function during acute right ventricular hypertension in the conscious dog. *Circulation* 67 : 353-365, 1983

Part. 1 VTEの基礎

- 12) Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS 3rd, et al : Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. N Engl J Med 296 : 1431-1435, 1977
- 13) Schraufnager DE, Tsao MS, Yao YT, Wang NS : Factors associated with pulmonary infarction : a discriminant analysis study. Am J Clin Pathol 84 : 15-18, 1985
- 14) Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al : Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 97 : 1946-1951, 1998

特集

心不全パンデミックにどう対処するか

疫学：慢性心不全患者は爆発的に増加している*

後岡 広太郎**
柴 信行***
下川 宏明**,**

Key Words : heart failure, super-graying society

はじめに

慢性心不全は心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的または相対的に拍出できない状態であり、肺、体静脈系または両系にうっ血をきたし日常生活に障害を生じた病態である¹⁾。日本人の虚血性心疾患有病者数の増加、超高齢化社会に伴う心不全の増加、標準的治療の浸透や植え込み型除細動器(ICD)や心臓再同期療法(CRT)などのデバイス治療による心不全治療の改善に伴う心不全治療後の生存者数増加によって、慢性心不全患者は爆発的に増加することが予想される。日本人を対象とした慢性心不全の疫学研究では、2030年には日本の総人口は1億1千万人に減少するのに対して心不全患者は130万人に達すると推定されており²⁾、これは2030年には日本人の約100人に1人が心不全患者となることを意味する。患者数増加に従って近い将来、心不全患者はもはや循環器内科外来だけでなく一般内科外来でも管理を要する“common disease”となることが想像される。本稿では当科で現在進行中の大規模心血管疾患登録観察研

究である第二次東北慢性心不全登録研究(Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2; CHART-2研究, N=10,219)³⁾のデータを紹介しつつ、激増する慢性心不全の将来の患者像を予想し、今後の心不全診療の課題を交えて概説する。

CHART-2研究：概要

CHART-2研究は2006～2010年にかけて東北地方の基幹病院24施設において行われた。適格基準は、①明らかな心不全症状のある患者、②構造的な心疾患を持つが心不全症状のない患者、③すべての冠動脈疾患患者の①～③の少なくとも1つ以上を満たす症例である。すでに10,219例の登録を終了した。現在、予後を前向きに追跡調査中である。平均年齢は68±12歳、男性は約70%である。明らかな心不全患者は46%登録されていた。詳細は文献3を参照いただければ幸いである。CHART-2研究の概要について図1に示す。

将来の日本人の心不全の特徴

1. 虚血性心疾患有病者数の増加

生活の欧米化に伴い虚血性心疾患の発症率は増加しているといわれているが、実は虚血性心疾患の発症率について本邦からの報告は少ない。

* Patients with heart failure will increase explosively in the near future.

** Kotaro NOCHIOKA, M.D., Ph.D. & Hiroaki SHIMOKAWA, M.D., Ph.D.: 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学[〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1]; Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, JAPAN

*** Nobuyuki SHIBA, M.D., Ph.D.: 東北大学大学院医学系研究科循環器EBM開発学講座

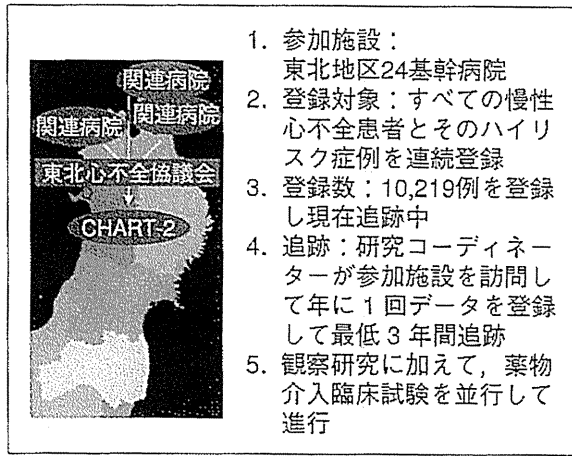


図1 CHART-2研究概要

久山町研究からの報告では、1961～2000年の観察期間において40歳以上80歳未満の群では、虚血性心疾患の発症率には有意な増加を示さず、一方で時代とともに80歳以上の超高齢者において虚血性心疾患の発症率が上昇傾向であったことが報告されている⁴⁾。一方、宮城県での病院ベースの登録研究であるMIYAGI-AMI Registry研究からは、急性心筋梗塞の年齢調整発生率は、1979年には10万人あたり7.4人であったが、2008年には10万人あたり27.0人と30年間で約4倍に上昇していることが報告された⁵⁾。降圧治療は時代とともに普及したにもかかわらず主に高齢者に虚血性心疾患発症率が増加した原因としては、脂質異常症を主とした代謝性疾患の増加によることが考えられる。一方で虚血性心疾患に対する治療の進歩は目覚しく、MIYAGI-AMI Registry研究のデータによると1979年の院内死亡率は20%であったが、2008年の院内死亡率は7.8%と著明

に低下しており、時代に伴い急性心筋梗塞の明らかな生命予後改善が報告された。同研究グループは、院内予後改善効果の原因は救急車利用率の向上とPCIの施行率増加であると述べている。このような虚血性心疾患の救命率向上に伴い心不全患者は増加していくと思われる。虚血性心疾患の発症率の変化にはさらなる知見の蓄積が必要であるが、実際に、2006年から循環器内科外来に通院する症例を連続登録しているCHART-2研究では虚血性心疾患症例が45%登録されており、これは2000～2005年にかけて行われた第一次東北慢性心不全登録研究(CHART-1研究)⁶⁾に登録された虚血性心疾患症例25%の約2倍に登録者数が増加していることから、虚血性心疾患の有病者数増加は明らかである(図2)。

2. 高齢者弁膜症の増加

加齢は心不全発症の危険因子である。米国心臓協会の統計によると、65歳以上では1,000人年あたり10人が心不全を発症すると報告されている⁹⁾。この発症者数を単純に2009年の日本人口推計にあてはめると、65歳以上の日本人は約3,000万人であり、1年あたり約30万人の心不全が新規に発症することになる。また、同統計によると心不全発症数は、65歳以上75歳未満では1,000人年あたり15.2人に対して、75歳以上85歳未満では31.7人、85歳以上では65.2人と、加齢とともに指数関数的に増加することが示されており、今後の日本人の超高齢化に伴う75歳以上の心不全患者に対する有効な治療戦略が求められる。75歳以上の心不全患者の特徴を評価するために、以下にCHART-2研究の高齢者心不全の基礎心疾患

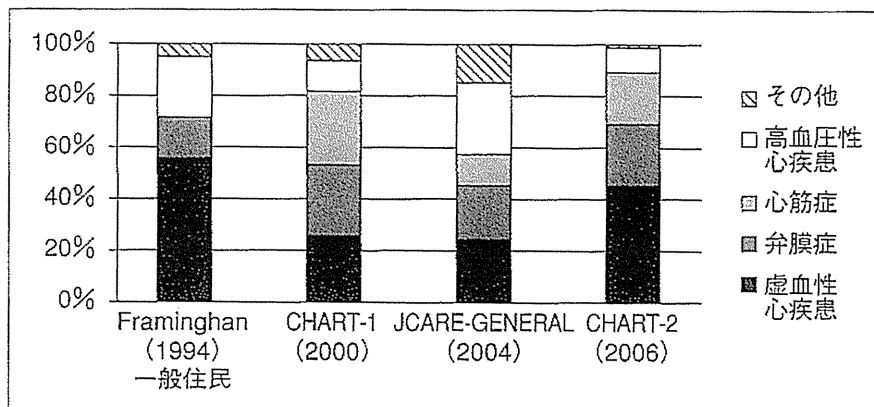


図2 日本人における慢性心不全の基礎疾患の変化：CHART-1/2研究・Framingham研究⁷⁾・JCARE-GENERAL研究⁸⁾の比較

の割合を示す(図3)。

図3に示すように、高齢者心不全の基礎心疾患の特徴の一つとして加齢とともに弁膜症が増加することがあげられる。そのため、今後の心不全診療における高齢者弁膜症に対する治療戦略が必要とされる。一方で、高齢者心不全はさまざまな合併症を有するために弁膜症に対する手術不応例が存在する。心不全に合併する疾患としては貧血・慢性腎臓病・慢性閉塞性肺疾患・睡眠時無呼吸症候群などがあげられるが、これら心不全合併症についての詳細は本誌の他稿をご覧ください。弁膜症に対する薬物治療は経験的に使用されており、evidenceには乏しい。また、物理的な弁の狭窄や逆流に対する薬物療法には限界があり、近年、経カテーテル的治療が導入され日本でも大動脈弁置換術(TAVI)が開始された。すでに先行している欧米から2010年に発表されたPARTNER試験¹⁰⁾において、症候性の手術適応と判断された高リスク大動脈弁狭窄症に対してTAVIの1年生存率は

大動脈弁置換術と同等であったことが示された。本邦では、2010年からTAVIは高度医療として承認されたが、高リスク高齢者の大動脈弁狭窄症に対するきわめて有効な治療法であると期待されている。また、僧帽弁閉鎖不全症に対しても経カテーテル的治療の発展は目覚ましい。最近になり僧帽弁閉鎖不全症への経皮的修復術と外科手術の比較を行ったEVEREST II 試験の結果が発表された¹¹⁾。重症の僧帽弁閉鎖不全症に対するMitraclip[®]による経皮的修復術は従来の外科手術と比較し、症状軽減への有効性は低かったが、安全性では優れており、臨床転帰は良好であった。また、EVEREST II 試験のサブグループ解析によれば、70歳未満の症例では外科手術が明らかにより良い臨床転帰をもたらすことが示された一方で、70歳以上の症例において経皮的修復術は外科手術と同等の成績が示された。経カテーテル的治療はlearning curveが存在することや手技に伴う出血や脳梗塞といった合併症、また長期予後がいまだ不明であるなどの問題点があげ

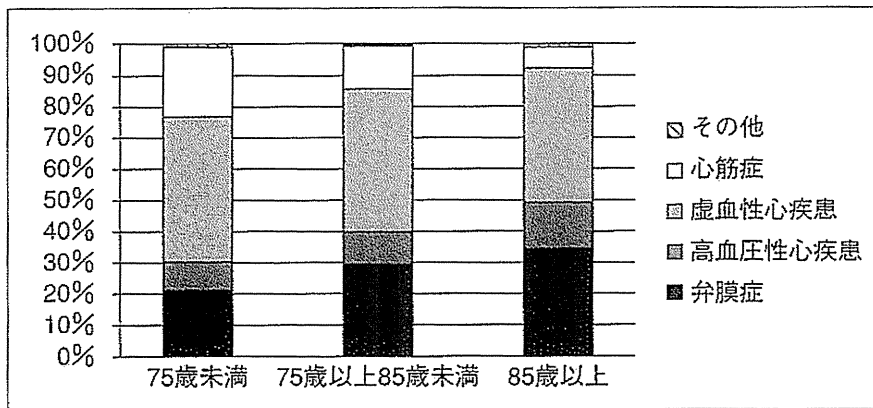


図3 高齢者心不全の基礎心疾患の割合(CHART-2研究より)

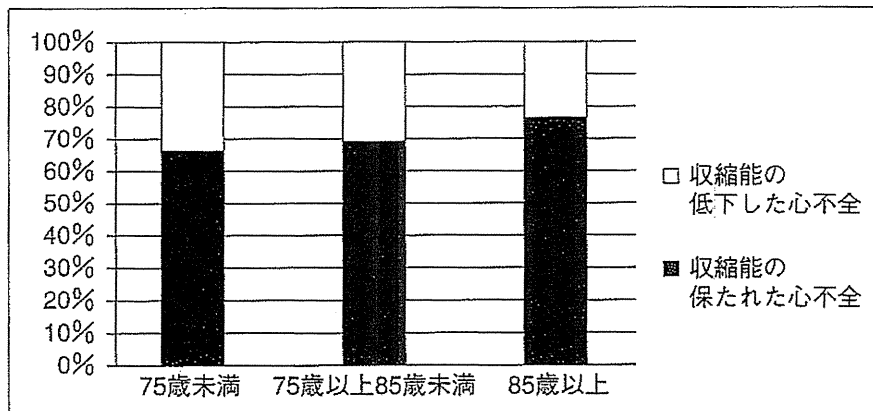


図4 年齢別の収縮能の保たれた心不全の割合(CHART-2研究より)

られるが、外科手術非適応例に対しての経カテーテル的治療は今後ますます日本でも注目されると考える。

3. 収縮能の保たれた心不全の増加

2006年にOwanらにより、心不全の約5割を左室収縮能が保たれた心不全(HFPEF)が占め、15年間にわたり左室収縮能の低下した心不全(HFREF)の予後は改善している一方で、HFPEFの予後は改善していないことが明らかにされた¹²⁾。HFPEFの患者背景は多様であり、心不全患者の予後判定を左室駆出率のみで行うことの限界を示していると思われる。HFPEFの診断には統一された定義がないが、その最も重要な臨床的特徴は高齢者が占める割合が多いことである。EFが50%以上をHFPEFと定義しCHART-2研究の心不全患者を分類した図を以下に示す(図4)。日本においても海外と同様にHFPEFは心不全の多くの割合を占め、加齢に伴いHFPEFの症例は増加することが明らかである。

日本人の高齢化に伴いHFPEFの症例は激増することが予想される一方で、HFPEFの予後改善を目的とした大規模臨床試験は、ACE阻害薬であるperindoprilによるPEP-CHF試験¹³⁾、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker : ARB)のcandesartanによるCHARM-Preserved試験¹⁴⁾、irbesartanによるI-PRESERVE試験¹⁵⁾などが行われてきたが、残念ながらどの臨床試験においても、HFPEFに対するACE阻害薬およびARBの予後改善効果は認められていない。原因としては、現在の心不全診療において多剤併用が行われるために単剤によるHFPEFに対する予後改善効果が併用薬により隠されてしまう可能性がある。また、HFPEFの症例は高齢であるために非心血管死が多いという可能性がある。HFPEFに対するβ遮断薬の有効性に至っては、現在のところ十分な大規模臨床試験がないために降圧目的や洞調律維持目的で使用されており有効性には議論がされている。2013年にはHFPEFに対するspironolactoneの予後改善効果を調べるTOPCAT試験¹⁶⁾の結果が発表される予定となっている。HFREFに対して予後改善効果が確立されたレニン・アンジオテンシン系抑制薬がHFPEFに対しても有効であるかどうか近いうちに再評

価できると期待される。今後、HFPEFに対する薬物治療の次の段階として各薬剤の組み合わせ・各併用薬の至適用量について注目されていくと思われる。

ま と め

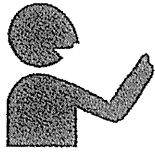
本稿では、虚血性心疾患の治療戦略確立による予後改善効果によって虚血性心疾患由来の心不全患者が増加しており、今後もこの傾向は継続する可能性が高いことを述べた。また、高齢化社会に伴い高齢者弁膜症の増加が見込まれること、新しい治療としての経カテーテル的治療の展望につき述べ、最後に収縮能の保たれた心不全の増加と薬物治療の限界につき文献的考察を加えて説明した。日本人の100人に1人が心不全患者であるという来たる時代に備えるために、今後、心不全発症高リスク群に対して心不全発症を予防する観点など、さらなる心不全に対する効果的な治療戦略が必要となってくるであろう。

文 献

- 1) 日本循環器学会学術委員会合同研究班. 慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版). Available from : URL : http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf
- 2) Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al. Impending epidemic-future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J* 2008 ; 72 : 489.
- 3) Shiba N, Nochioka K, Shimokawa H, et al. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan. *Circ J* 2011 ; 75 : 823.
- 4) 有馬久富, 清原 裕. 日本人における虚血性心疾患の疫学. *日内会誌* 2009 ; 98 : 233.
- 5) Takii T, Yasuda S, Shimokawa H, et al. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan : Report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 2010 ; 74 : 93.
- 6) Shiba N, Watanabe J, Shirato K, et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku District : Third year follow-up. *Circ J* 2004 ; 68 : 427.
- 7) Kennel WB, Ho L, Thom T. Changing epidemio-

- logical features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994 ; 72 : S3.
- 8) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Takeshita A, et al. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J* 2007 ; 71 : 449.
 - 9) Lloyd-Jones D, Adams S, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics 2009 update. *Circulation* 2009 ; 119 : e21.
 - 10) Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1597.
 - 11) Feldman T, Foster E, Glower DG, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1395.
 - 12) Owan T, Hodge MS, Regina M, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 251.
 - 13) Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 2338.
 - 14) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 777.
 - 15) Massie BM, Carson PE, McMurry JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2456 .
 - 16) Rebecca L. Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function (TOPCAT). Available from : URL : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094302>

* * *



話 題

心不全におけるメタボリック シンドロームの重要性*

福本 義弘** 下川 宏明**

Key Words : chronic heart failure, metabolic syndrome, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus

はじめに

近年わが国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い¹⁾、メタボリックシンドロームをはじめとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている²⁾。生活習慣病は心疾患発症のリスクとなり、すでに慢性心不全の始まり(Stage A)と考えられており(図1)、虚血性心臓病や高血圧性心臓病などの発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子である(図2)³⁾⁴⁾。最近では、若年者でさえ冠動脈硬化症が進展し、虚血性心疾患を有するようになっており、心不全はこれらのあらゆる心疾患の末期像である。現在、わが国におけ

る心疾患による死亡率は死因の第2位であることから、まずは生活習慣病の発症予防(早期からの介入)の重要性が指摘されている(図2)。すなわち、食生活を改善し、適度な運動を継続する習慣をつけ、禁煙、塩分制限、飲酒制限に努め、ストレスに関するカウンセリングなどを行い、さらに必要に応じ薬物療法を行うことになる(図1)。なかでもメタボリックシンドロームは、内臓肥満・高血圧・脂質異常症・糖尿病の各因子が、それぞれの程度が軽度ではあるものの、それらが複合して心血管病の成因に深く関係した病態として注目されている(図3)。しかし、その重要性は、虚血性心臓病では広く認識される

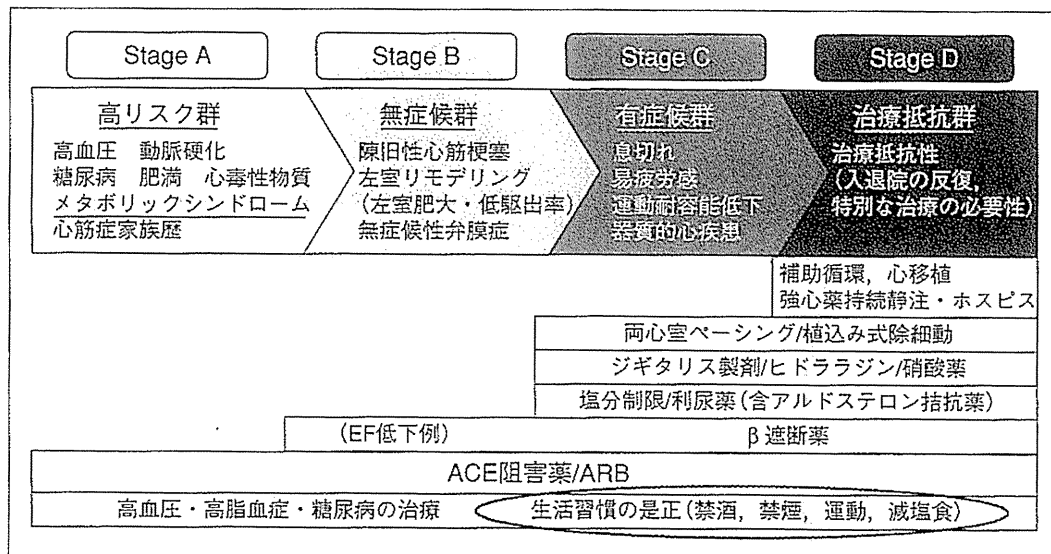


図1 ACC/AHAガイドライン：心不全治療指針

* Important role of metabolic syndrome in chronic heart failure.

** Yoshihiro FUKUMOTO, M.D., Ph.D. & Hiroaki SHIMOKAWA, M.D., Ph.D.: 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学(〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1); Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, JAPAN

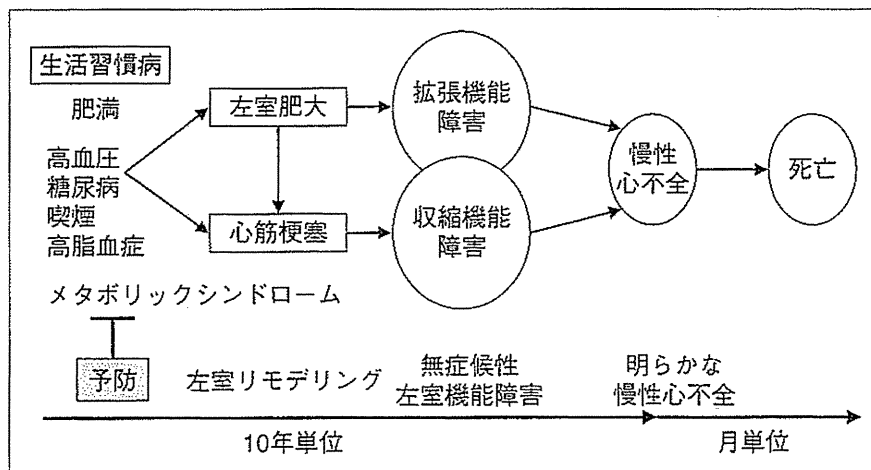


図2 生活習慣病と心血管病の関連(文献³⁾より改変引用)

ようになったが^{50)~7)}, 慢性心不全の発症および進展にどのように関与しているかは明らかではなく, 最近検討が行われはじめたばかりである。

メタボリックシンドロームの診断

肥満, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧は代表的な生活習慣病であり, これらの病態は独立して存在することもあるが, 1人の患者に重複してみられることが多く, 相互に影響しながら動脈硬化を進行させると認識されている。この概念はこれまで, “シンドローム X” や “死の四重奏” といわれてきた病態概念である。わが国では Matsuzawa⁸⁾, この病態の根底には内臓脂肪の蓄積が存在するとの概念に基づき “内臓脂肪症候群” として提唱した⁹⁾。その後, 国際組織レベルで統一見解が打ち出され, World Health Organization (WHO) と National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel III (ATPIII) によるメタボリックシンドローム診断基準が提唱された。わが国でも2005年4月に日本肥満学会, 日本動脈硬化学会, 日本糖尿病学会, 日本高血圧学会, 日本循環器学会, 日本腎臓病学会, 日本血栓止血学会, 日本内科学会の8学会が合同でメタボリックシンドローム診断基準を発表した(表1)。この診断基準ではウエスト周囲径が他国のメタボリックシンドローム基準に比べ, 男性で小さく, 女性で大きい特徴があるが, これは日本人男女を対象とした臍高レベル腹部CTスキャンによって得られた腹腔内脂肪面積 100cm^2 に値するカットオフ値である。このウエスト周

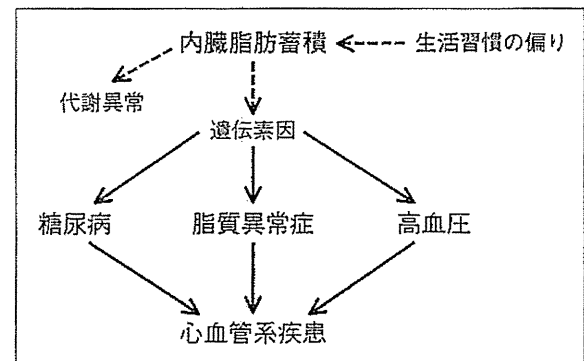


図3 メタボリックシンドロームの概念

囲径が心血管イベントを予測するかどうか, 議論されているところである。後述するデータはわが国のメタボリックシンドローム診断基準に基づくものである。

わが国の慢性心不全に関する疫学データ

わが国では循環器領域における多施設を対象とした疫学研究データが乏しいため, 慢性心不全患者の臨床像, 治療内容, 予後などの実態がわかっていない。欧米で行われた疫学研究があるものの, それらをそのまま人種も年齢構成も異なるわが国の患者にあてはめることができないため, わが国独自の大規模な登録研究が必要である。現在いくつかの心不全コホート研究が進んでいる。九州大学の筒井・竹下らが, 福岡市において慢性心不全の診断で入院治療を受けた患者, または内科・循環器科外来で治療を受けている患者を200~400人登録し, 予後調査を

表 1 現時点でのわが国のメタボリックシンドロームの診断基準

内臓脂肪蓄積	+	2 個以上の危険因子	=	メタボリックシンドローム
必須項目				3 項目中, 2 項目以上に該当
				①中性脂肪(トリグリセリド)150mg/dl以上 かつ/または
ウエスト周囲径				HDL(善玉)コレステロール40mg/dl未満
男性 85cm以上	+			②収縮期血圧130mmHg以上 かつ/または
女性 90cm以上				拡張期血圧85mmHg以上
				③空腹時血糖110mg/dl以上

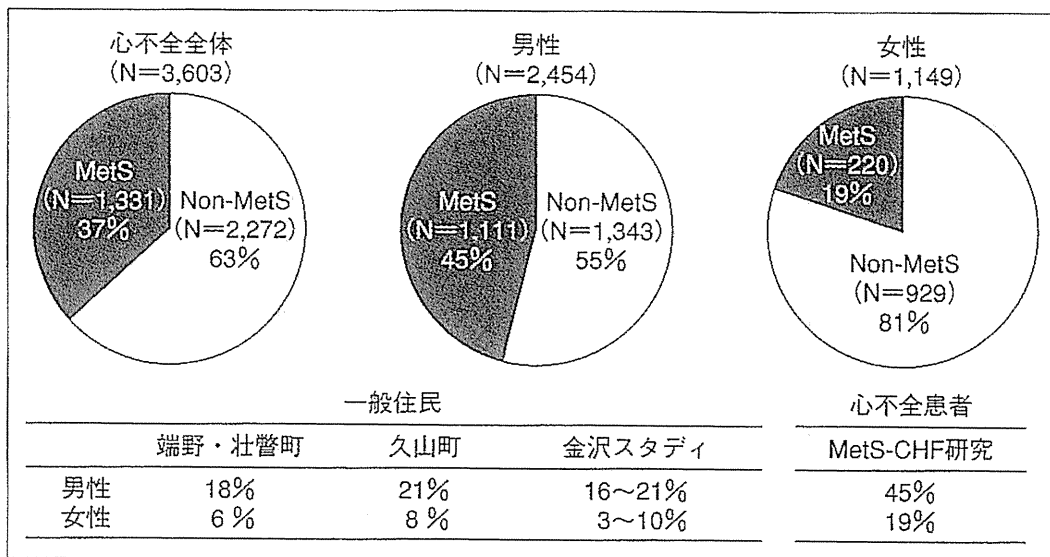


図 4 慢性心不全患者におけるメタボリックシンドロームの割合
一般人口に比べ、慢性心不全患者でのメタボリックシンドロームの合併率は約 2 倍である。

行った結果、慢性心不全患者は、従来の大規模臨床試験の対象から除外されてきた70~80歳代が多くを占め、虚血や高血圧を基礎心疾患とし、収縮機能が正常に保たれた患者が30%を占めること、心不全増悪による入退院を繰り返す患者が多いことを明らかにした⁹⁾。さらに、この福岡における研究から、わが国の心不全では虚血性心疾患による心不全が全体の約3分の1であることが示されたが、米国における虚血性心不全の関与は3分の2から4分の3であるといわれており、人種・生活習慣による違いを認めた。また、2000~2003年に当科が中心となって行ったChronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district 1(CHART-1 study)では虚血性心不全の関与が25%の頻度であったのに対し、2006年から開始しているChronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district 2(CHART-2 study)では50%近くに激増している¹⁰⁾

ことから、生活習慣の変化による動脈硬化性疾患の進行を認めている。

わが国の心不全におけるメタボリックシンドロームの役割に関する疫学データ

そこで東北大学・下川が班長となり、2006(平成18)~2008(平成20)年度の3年間、全国6施設が参加した厚生省研究班を立ち上げ、「慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義に関する全国多施設共同研究」(MetS-CHF study)を行った。今回、本研究班のデータベースを用いた中間報告によると、登録された慢性心不全Stage C~Dの患者におけるメタボリックシンドローム合併患者は男性患者の45%、女性患者の19%であり、これはわが国の一般住民におけるメタボリックシンドロームの割合が男性16~21%、女性3~10%と報告されていることから、そ

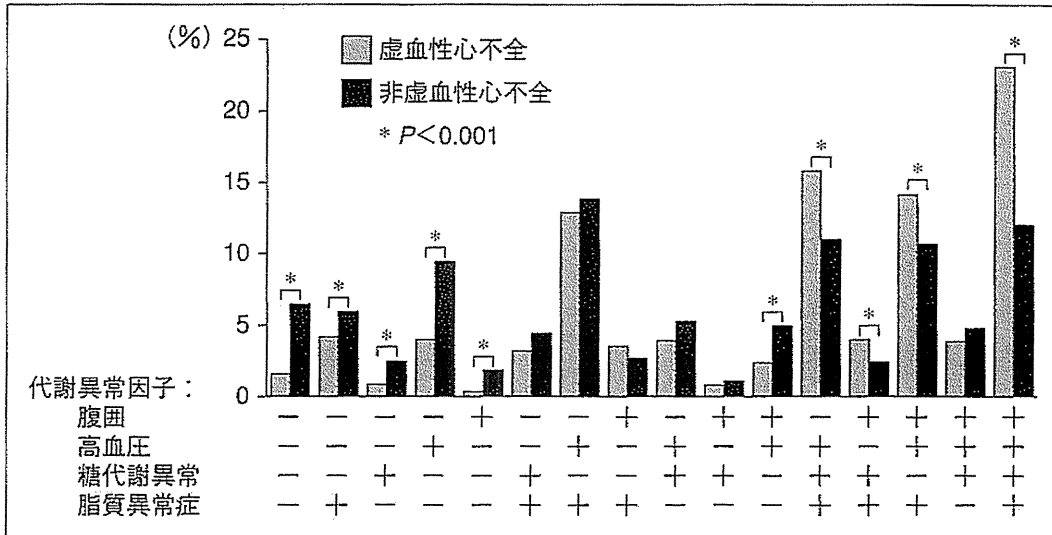


図5 虚血性心不全における腹囲・高血圧・糖尿病・脂質異常症の関与
虚血性心不全では代謝異常症の関与が大きいですが、非虚血性心不全においても代謝異常症が関与していた。
(文献¹¹⁾より改変引用)

の約2倍の頻度であることが明らかとなった¹¹⁾(図4)。またその病態の内訳は、高血圧の合併が91%、脂質異常症が88%、糖尿病が67%と高血圧および脂質異常症の合併頻度が特に高いことも明らかとなり¹¹⁾、わが国の慢性心不全において、高血圧、脂質異常症、糖尿病以外にもメタボリックシンドロームが慢性心不全の成因に深く関与している可能性が示唆された。さらに、この研究において、虚血性・非虚血性心不全における個々の代謝異常症を検討したところ、代謝異常症が多いほど虚血性心不全の割合が大きくなるものの、非虚血性心不全においても代謝異常症が関与していることが明らかとなった(図5)¹¹⁾。ほかのわれわれの検討から、わが国では急性心筋梗塞の発症率が急増しており、それにはメタボリックシンドロームを構成する危険因子の蓄積が増加していることも明らかとなっている¹²⁾。したがって、虚血性・非虚血性心不全ともに、今後のわが国における慢性心不全に対する治療ターゲットには、高血圧、脂質異常症、糖尿病のみならず、メタボリックシンドロームの加療が重要であると考えられる。

メタボリックシンドロームの治療

メタボリックシンドロームの治療には内臓脂肪の減少が何より重要であり、まず生活習慣の是正が必要である。内臓脂肪減少の薬物は今の

ところ適切なものがないため、まず食生活を改善し、適度な運動を継続する習慣をつけ、禁煙、塩分制限、飲酒制限に努めることが重要である。

食生活の改善として、野菜、海藻、魚介類などを多く摂取し、肉類は脂肪の少ない鶏肉(皮、卵を除く)や子牛などにし、卵やレバーなどコレステロールの多い食品や飽和脂肪酸の多い乳製品、牛肉などはなるべく避けるといった食事療法を行う。また、運動療法を中心にした心臓リハビリテーションにより活動能力の向上、心筋灌流の改善、治療コンプライアンスの向上、クオリティ・オブ・ライフの改善、心血管系死亡の減少、虚血症状の軽減、粥状硬化の安定化、その後の冠動脈イベントリスクの低下などの効果が期待できるため、最適な運動療法を行う。さらに禁煙指導も非常に重要である(図1)。

メタボリックシンドロームの治療のためには、①適正体重の維持、②バランスの取れた規則正しい食事、③脂肪摂取・塩分摂取・ジュースやお菓子などの糖分摂取の制限、④ウォーキングなどの適度な運動、⑤十分な睡眠・休養、⑥禁煙、⑦適切な飲酒が重要である。その治療を実行するにはまず患者個人の認識が必要で、メタボリックシンドロームは非常に多くの国民が罹患しており、これは動脈硬化性疾患のリスクとなるだけでなく、心不全発症リスクでもあることを認識し、早期の管理が重要であることを知っ