

心不全

心不全患者の原因疾患は多様で、合併症もきわめて多岐にわたるため、実際の診療に当

たってはガイドラインを踏まえながら患者の病態に応じて治療方針を決定していくことが重要である。

【参考文献】

- 日本循環器学会 他 編：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2004-2005年度合同研究班報告）急性心不全治療ガイドライン（2006年改訂版）。〈http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_maruyama_h.pdf〉
- Dickstein K, et al : ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29 : 2388, 2008.
- Hunt SA, et al : 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 53 : e1, 2009.
- Tsuchihashi-Makaya M, et al : Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure and Reduced vs Preserved Ejection Fraction. *Circ J* 73 : 1893, 2009.
- 日本循環器学会 他 編：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年度合同研究班報告）慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）。〈http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf〉

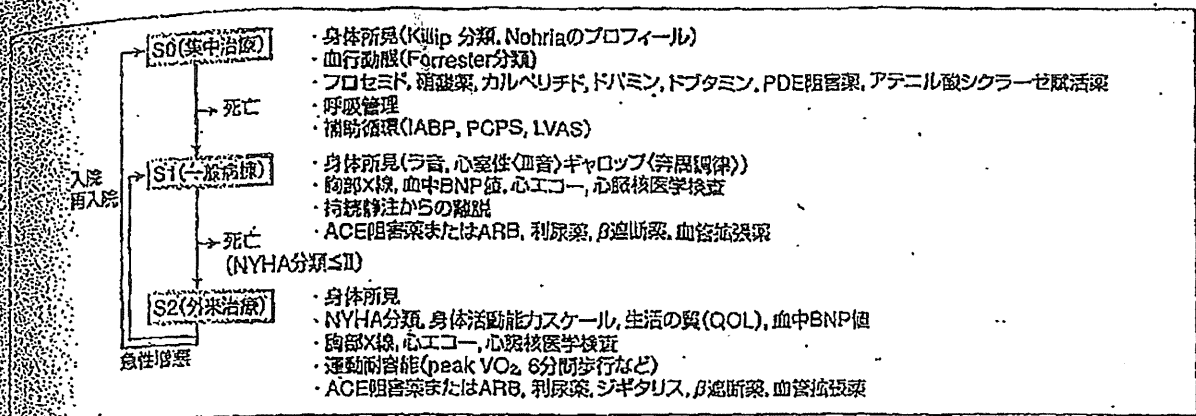


図5-2-2 急性心不全治療のフローチャート¹⁾

①: ACE阻害薬またはARB, 利尿薬, β遮断薬, 血管拡張薬, PDE阻害薬, アデニル酸シクラーゼ, IABP: 大動脈内バルーンポンピング, PCPS: 経皮的な心補助装置, LVAS: 左心補助装置, BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド, ACE: アンジオテンシン変換酵素, ARB: アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬, peak VO₂: 最高酸素摂取量

1) 早急にCPAPやBIPAPなどのNIPPVを開始する。NIPPVの導入は自覚症状の軽減と動脈血酸素化、血行動態の改善に効果的であり、それでも呼吸不全が改善しない場合は気管内挿管を行う。

2) 心症状の改善のために、硝酸薬(ニトログリセリン、硝酸イソソルビドの舌下、スプレー、静注)やフロセミド静注が第一選択とされるが¹⁾、血管拡張作用と利尿作用の両方とあわせ持つカルベリチドは、アルドステロン分泌抑制作用を認め、心筋保護目的のため用いられる。ガイドラインでは症例によってカルベリチドを低血圧時にカテコールアミンと併用し、初期から使用することも推奨している¹⁾。血圧低下を伴う場合には、PDE阻害薬やアデニル酸シクラーゼ賦活薬(コルフォルシンドロバート)の使用も検討する。さらに、難治性心不全になると、標準的内科的治療に抵抗性であり将来的に入退院を反復するため、両心室ペースティングによる心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy: CRT)の適応、機械的補助循環の導入、心移植などを考慮する。

3) 慢性期における循環動態や呼吸状態が安定し、コントロール可能となれば経静脈的な薬物治療から、経口的な投薬へと変更する必要がある(しかしながら、この時期になると慢性心不全の管理により近いものとなるため、慢性心不全治療ガイドラインおよび他誌参照)。

4) 以上のように、急性心不全の治療は、①非代償期(急性期)から代償期あるいはそれに近い状態(慢性期)にすること。

②今後の心事故発生の予防をすることからなる。基礎疾患をコントロールしたうえで、誘因となる過労、感染、貧血、精神的ストレスなどをコントロールして再発防止に努める必要がある。

5) 経過・予後 心不全の予後を決める重要な因子は、①循環動態変化とうっ血の程度、②神経体液性因子活性(交感神経系やRAA系)、③左室肥大とりモデリング、④不整脈などであり、これらをコントロールすることが予後の改善につながる。急性心不全の疫学研究はあまり行われておらず、エビデンスは少ないのが現状であり、長期に及ぶ経過や予後の明確な情報は乏しい。今後さらなるデータの集積と解析が必要と思われる。

[川井 実・吉村 道博]

参考文献

- 1) 丸山幸夫ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2004~2005年度合同研究班報告); 急性心不全治療ガイドライン(2006年改訂版)
- 2) Nieminen MS et al: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 26:384-416, 2005
- 3) Cohn JN et al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 311:819-823, 1984
- 4) Mukoyama M et al: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J Clin Invest 87:1402-1412, 1991
- 5) Suzuki S et al: Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. Circulation 110:1387-1391, 2004

3 慢性心不全の診断と治療

1) 定義・概念 慢性心不全(chronic heart failure)とは、日本循環器学会ガイドラインでは、「慢性の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に見合うだけの血液量を絶対的また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生活機能に障害を生じた病態」と定義されている¹⁾。ヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは、「1)心不全に典型的な症状(安静時もしくは労作時の息切れ、倦怠感、浮腫)、2)心不全に典型的な身体所見(頻脈、頻呼吸、肺ラ音、胸水、静脈圧上昇、末梢浮腫、肝腫大)、3)心臓の構造的または機能異常の客観的証拠(心拡大、3音、心雑音、エコー異常所見、血漿BNP上昇)の3つを有する臨床的症候群」と実際の診療に使いやすく定義されている²⁾。

慢性心不全は、虚血性心疾患、高血圧性心疾患、弁膜症、心筋症、先天性心疾患などすべての器質的心疾患がいたる病態である。心不全に陥ると、自覚症状や運動耐容能の低下のため患者の生活の質(QOL)は低下し、致死性不整脈による突然死の頻度も高く、生命予後はきわめて悪い。

2) 疫学 慢性心不全患者の平均年齢は70歳と高齢である。人口の高齢化、生活習慣の欧米化に伴う虚血性心疾患の増加、急性冠症候群に対する急性期治療の普及と成績向

上などにより慢性心不全患者は増加の一途を辿っているが、今後さらに増加していくと予想される。米国では約500万人の患者が心不全に罹患し、毎年50万人が新たに心不全と診断されている。また、30万人が心不全を原因として死亡し、死亡者数は年々増加している。一般地域住民を対象とした Framingham 研究によると、年齢ごとの慢性心不全の有病率(人口10万対)は、50-59歳で800、60-69歳で2,300、70-79歳で4,900、80歳以上で9,100と報告されている。わが国における心不全の有病率は報告されていないが、100万人前後の慢性心不全患者がいると推測されている。わが国でも欧米同様に心不全患者が増加しており、今後この傾向はさらに強まると予想される。

● 病因・病態生理と分子メカニズム 慢性心不全の基礎疾患(原因)は幅広く、心筋梗塞や心筋症のように心筋組織が直接的に障害を受ける場合、弁膜症や高血圧などにより長期的に負荷が心筋組織に加わり機能障害から心不全を発症する場合、頻脈や徐脈などのリズム異常により血行動態の悪化を招く場合がある(表5-3-1)¹⁾。また、全身性の内分泌・代謝疾患、炎症性疾患、蓄積疾患などの一表現型、栄養障害や薬剤・化学物質などの外的因子による心筋障害から発症する場合など心臓以外の原因もある。ただし、実際の診療では虚血性心疾患と高血圧が最も多く、それに弁膜症、拡張型心筋症が続く。

心不全の病態の形成・進展には、心筋収縮不全、神経体液性因子の活性化および心筋リモデリングが重要な役割を果たしている⁵⁾。心筋に障害が加わると、心筋収縮機能低下に対する代償機転として交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系などの神経体液性因子の活性化が引き起こされる。神経体液性因子の過剰な活性化は、心筋リモデリングを引き起こし、さらに心筋障害や心ポンプ機能低下を助長させ、悪循環サイクルを形成する。このような悪循環サイクルが、心不全の病態の形成・進展において中心的役割を担っている。心臓のポンプ機能の低下が主として心筋の収縮機能の低下に基づく場合を収縮不全といひ、多くの心不全はこれによる。一方、「左室駆出率が正常に保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFPEF)」の基本病態は心筋ステイフネス(かたさ)の増大と不完全弛緩を特徴とする「拡張不全(diastolic heart failure)」と考えられる。拡張不全は心不全全体の30-50%を占めると報告されているが、高齢者の女性に多く高血圧、糖尿病、心房細動などを認めることが多い。

● 臨床症状 慢性心不全の臨床症状は、呼吸困難や浮腫など臓器うっ血による症状と全身倦怠感、易疲労感など心拍出量低下に基づく症状とに大別される。呼吸困難には労作時および安静時呼吸困難、起座呼吸、発作性夜間呼吸困難がある。末梢浮腫は足背や下腿に認めることが多く、体重増加を伴う。長期臥床例では仙骨部や背部に出現する。浮腫が長期間持続すると皮膚は光沢を帯びて硬化し、赤色の腫脹や色素沈着を伴ってくる。肝などの臓器うっ血による消化器症状として、食欲不振、悪心などがみられ、腸管の浮腫が著しいと下痢や嘔吐をみる。右心不全では、肝うっ血による右季肋部ないし心窩部痛が出現することがある。全身倦怠感・易疲労感は、心拍出量の低下に基づき骨格筋への血流が低下することによる。腎血流の低下は、尿

表5-3-1 心不全の原因疾患

- 虚血性心疾患
- 高血圧
- 心筋症：遺伝性、後天性を含む
 - 肥大型心筋症(HCM)、拡張型心筋症(DCM)、拘束型心筋症(RCM)、不整脈源性右室心筋症(ARVC)、遺伝性乳癌など分類不能群(心筋炎、産後心筋症、たこつぼ心筋症なども含む)
- 以下、全身疾患や外的因子との関係が強い心筋症
 - 浸潤性疾患：サルコイドーシス、アミロイドーシス、ヘモクロマトーシス、免疫・結合組織疾患
 - 内分泌・代謝疾患：糖尿病、甲状腺機能異常、Cushing症候群、副腎不全、成長ホルモン過剰分泌(下垂体性巨人症、先端巨大症)、褐色細胞腫、Fabry病、ヘモクロマトーシス、Pompe病、Hutier症候群、Hunter症候群など
 - 栄養障害：ビタミンB₁(脚気心)、カルニチン、セレンなどの欠乏症
 - 薬剤：β遮断薬、Ca拮抗薬、抗不整脈薬、心毒性のある薬(ドキシルピシン、トラスツマブなど)
 - 化学物質：アルコール、コカイン、氷石、コバルト、ヒ素など
 - その他：Chagas病、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)感染
- 弁膜症
 - 先天性心疾患：心室中隔欠損、心室中隔欠損など
 - 不整脈：心房細動、心房頻拍、心室頻拍など頻拍誘発性完全房室ブロックなど徐脈誘発性
- 心臓疾患：取縮性心膜炎、心タンポナーデなど
- 肺動脈性肺高血圧症

(文献1を引用)

量減少を引き起こす。昼間立位で活動しているときは尿量が低下するが、夜間臥位をとり安静にすると腎血流が増加するため、夜間多尿が生ずる。

身体所見として、心拡大、Ⅲ音奔馬調律(gallop rhythm)、異常呼吸音(ラ音)として捻髪音(fine crackle)、粗雑音(coarse crackle)、喘鳴(wheeze)、さらに頸静脈怒張、腫大・黄疽、胸水・腹水などがある。

● 検査成績 胸部X線写真では、心不全が重症になると肺静脈陰影の増強、間質性浮腫、肺胞内水腫と進行する。当初、肺静脈圧上昇によって拡張した肺静脈が、肺の陰影増強として認められ、同時に肺血管周囲の組織が厚くなることによって肺血管の走行が不明瞭となり、かつ増強する。また小葉間リンパ管ないし小葉隔壁のうっ血像が、縦隔と横隔膜上方に、胸膜に直角方向に走行する長さ1-2cmの線状陰影として認められる(Kerley B線)。肺動脈陰影は、小斑状陰影の集積像として認められる。

血漿BNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)濃度は、心筋収縮機能低下の程度とよく相関する。呼吸困難、全身倦怠感などの症状があり、BNPが100 pg/mL以上であれば、心不全の可能性が高い。

心不全の基礎疾患の診断と収縮・拡張機能の評価は、心エコーがきわめて有用である。収縮機能の評価は、左室拡張末期径と収縮末期径を測定し、%短縮率(%fractional shortening: %FS)や駆出率(ejection fraction: EF)を算出する。さらに局所壁運動も評価する。局所壁運動の評価には、パルスドプラー法による左室流入血流速度の解析が広く用いられている。左室弛緩障害ではE波の延長がみられる。さらに、拡張機能障害が進行した場合は、E波の減速がみられる。

さらに、E/Aが再上昇しDTが短縮する正しく識別できない偽正常化波形を呈し、これを鑑別するためには肺静脈血流速度波形の観察が必要である。さらに進行すると拘束型波形を認めるようになる。また、左室流入血流速度波形E波と組織ドプラ法を用いて測定した僧房弁閉鎖運動の拡張早期E'(e)波の比E/E'(E/e)は左室収縮圧を反映する指標とされ、心不全の診断に有用である。

ある。
 ②診断(図5-3-1)¹⁾ 慢性心不全の主たる症状は、呼吸困難、浮腫や易疲労感である。ただし、これらは呼吸器疾患、腎不全、貧血など他臓器疾患でも認められることがあり鑑別を要する。身体所見では、心雑音やIII音奔馬調律、ラ音や頸静脈の怒張がないか確認する。心電図と胸部X線は必須の検査であるが、血漿BNPの測定も有用である。さら

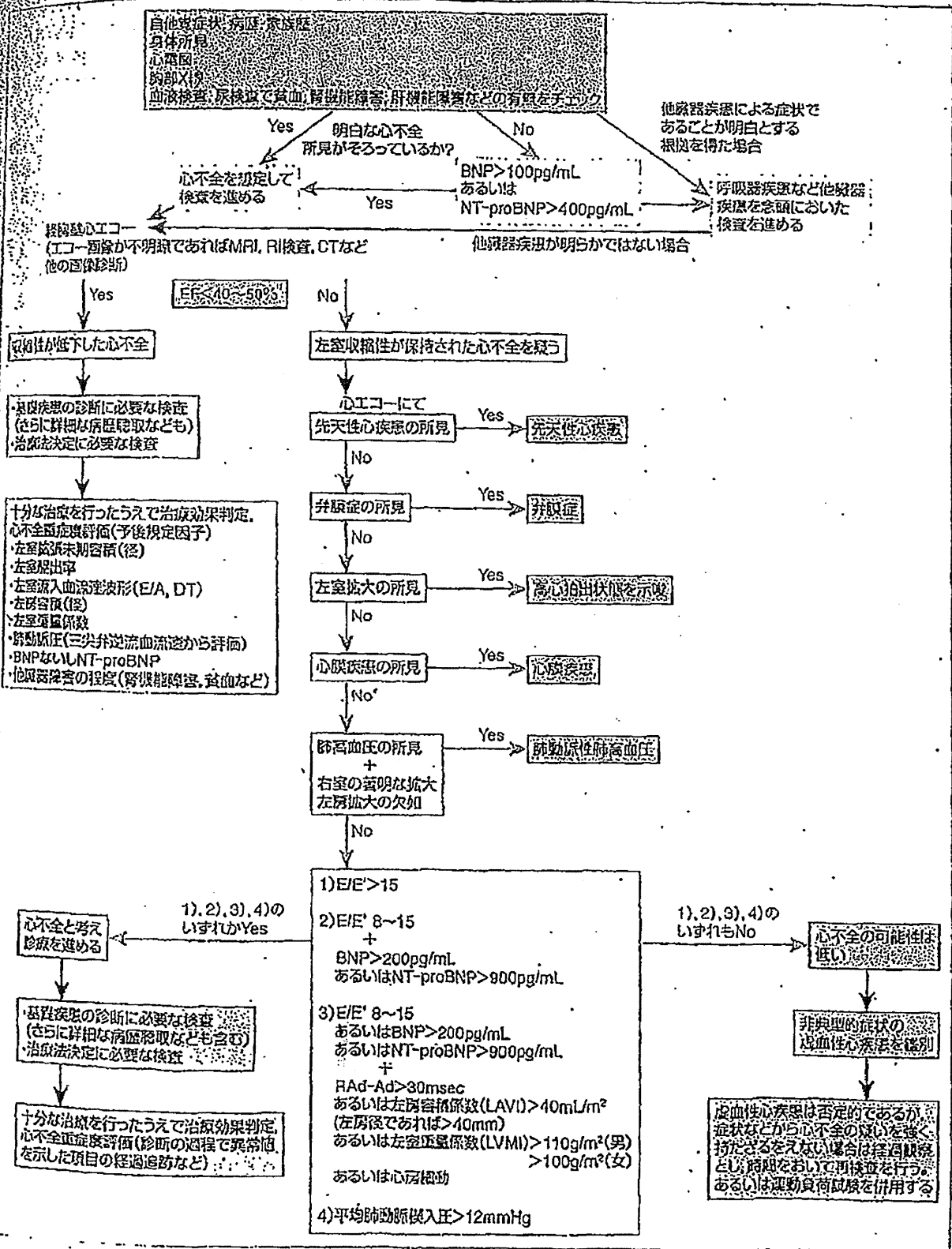


図5-3-1 慢性心不全の診断フローチャート¹⁾

BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド, NT-proBNP: ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント, EF: 駆出率, E: 拡張早期波, A: 心房収縮期波, DT: 減速時間, RAd-Ad: 肺静脈血流速度波形の心房収縮期波の幅-左室流入血流速度波形の心房収縮期波の幅

に心エコーを用いて左室収縮機能が低下しているか、比較的保たれているかどうかを診断することは、病態の理解ばかりでなく、治療法を選択においても有用である。心不全と診断されれば、基礎疾患の同定と重症度評価を行う。

■治療と薬理メカニズム³⁾

一般管理

慢性心不全の治療目標は、血行動態の改善により自覚症状およびQOLを改善するばかりでなく、増悪による入院を抑制し、生命予後を改善することである。基礎疾患に対する治療が可能な場合は、まず基礎疾患の是正が根本的治療となる。心不全を伴う虚血性心疾患では冠血行再建により左室機能が改善することが期待できる。弁膜症や先天性心疾患では外科的修復により心機能の回復が得られるが、心筋不全が不可逆的障害に陥る前に手術時期を逃さないことが必要である。

慢性心不全患者は高齢者が多く、その生命予後が不良であるばかりでなく、心不全増悪による再入院を反復する。心不全増悪には誘因(増悪因子)が存在する 경우가多く、感染症、不整脈、高血圧、虚血、貧血などの医学的要因があるが、塩分制限の不徹底、活動制限の不徹底、内服薬の中断など予防可能な因子も多い。したがって、心不全増悪の防止には、予防可能な誘因の除去も必要である。慢性心不全に対する薬物療法の効果を最大限引き出し、再入院を減少させ、症状・QOLを改善するには、疾患管理(disease management)が必要である。心不全の病態や治療内容に関する知識に加えて、治療薬を規則的に服用し、自己判断で中止しないように指導する。塩分、水分制限とともに、体重を定期的に測定し心不全の早期発見に努める。症状のモニタリングについては、呼吸困難や浮腫などの主要症状とともに、増悪時の症状とその対処方法を十分に説明しておく必要がある。特に心不全増悪の症状を認めた場合、利尿薬の増量、さらに必要に応じてすみやかに受診することにより入院を回避することができる⁴⁾。

薬物療法⁵⁾

収縮不全に対する薬物療法(図5-3-2)：収縮不全に対する薬物療法としては、無症状(NYHA<ニューヨーク心臓協会>心機能分類I度)から重症(NYHAIV度)までの幅広い患者に対してアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を投与する。ACE阻害薬が使用できない場合、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を用いる。NYHAII度以上の患者では、ACE阻害薬またはARBに加えてβ遮断薬を投与する。体液貯留に対してループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬を用いる。さらに、アルドステロン拮抗薬やジギタリスを併用する。NYHAIV度では、通常入院治療が必要である。利尿薬、硝酸薬、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬、カテコールアミン、ヒト心房性利尿ペプチド(hANP)などの非経口投与を行い状態の安定化をはかる。

○ACE阻害薬 数多くの大規模臨床試験により予後に対する改善効果が証明されており、心不全治療の第一選択薬に位置づけられている。したがって、ACE阻害薬は、心不全の重症度にかかわらずすべての収縮不全の患者に投与すべきである。ATLAS試験でACE阻害薬は高用量のほうがより効果大きいことが報告されており、患者が耐えうるかぎり、欧米の大規模臨床試験で用いられた用量を目標投与量として増量する。投与後2~3週間以

内に空咳が生じることがあり、最も頻度の高い副作用であるが、薬剤を中止することで消失する。

○ARB ELITEII試験およびCHARM-Alternativeにより、ARBはACE阻害薬と同等の臨床的有用性があると考えられており、空咳などのためにACE阻害薬が投与できない場合はARBを用いる。ARBもHEAL試験で高用量のほうがより効果大きいことが報告された。さらに、Val-HeFT試験やCHARM-AddedによってACE阻害薬とARBの併用の有効性も証明されているが、実際に併用療法の対象となるのは重症である。薬を投与する際には、特に低血圧、腎機能低下、カリウム血症に注意が必要である。心不全では、ような副作用が高血圧治療に用いるときよりも起こりやすい。血圧低下は投与後2~3日で起こりやすく、併用によって助長される。RA系抑制薬は予後の期待して投与しているため、収縮期血圧が80mmHgであっても、あらつきなどの症状がなければ、その継続する。また、開始後は、血清Cr(クレアチニン)を2週間~1カ月以内に測定し、その後もモニタリングを継続する。血清Crの上昇が前値の30%以上、血清Kが5.5mEq/L以上に上昇すると不整脈を誘発することがあり、Kの補正とともに投与を見合わせる。

○β遮断薬 US Carvedilol, COPERNICUS, GIBSI, MERIT-HFなど数多くの大規模臨床試験によって、断薬も幅広い重症度の患者に対して生命予後の改善を有することが明らかにされており、必須の薬である。無症状の患者においても有効であると予知されることが、明らかなエビデンスはない。少量から導入し、状態をみながら徐々に増量していくが、心不全の際には、できるだけβ遮断薬を中止せず利尿薬を投与した心不全治療を強化する。心不全が改善しない、血圧低下を伴う場合はPDEIII阻害薬を投与する。β遮断薬の中断は、心不全改善後に再導入が必要となり、入を行わないと心不全増悪、さらには死亡リスクを高めることになり、できるだけ行わないようにする。

○利尿薬 臓器うっ血を軽減するために最も有効な薬

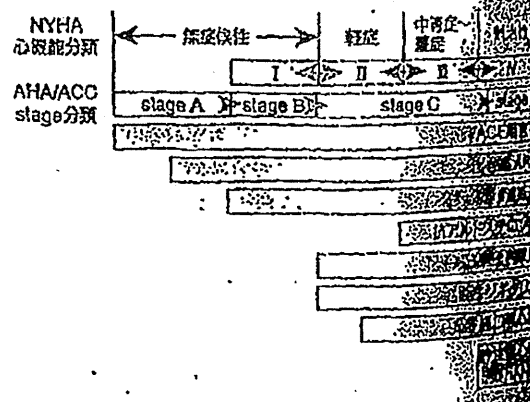


図5-3-2 慢性心不全(収縮不全)の重症度からみた薬物療法⁵⁾
 NYHA: ニューヨーク心臓協会, AHA: 米国心臓協会, ACC: 冠状動脈性心臓病学会, ACE: アンジオテンシン変換酵素, ARB: アンジオテンシンII受容体拮抗薬, hANP: ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド

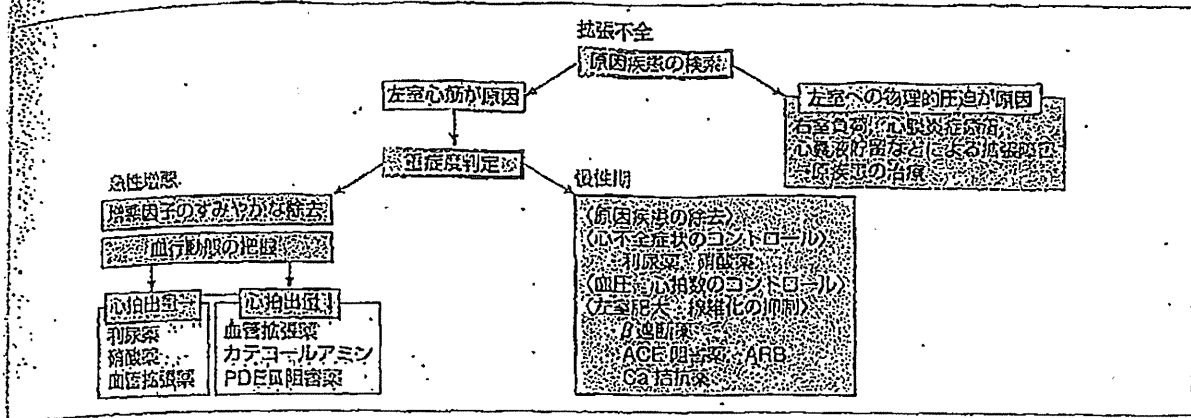


図5-3-3 拡張不全の治療フローチャート
 PEF: ホスホジエステラーゼ, ACE: アンジオテンシン変換酵素, ARB: アンジオテンシンII受容体拮抗薬

あり、主にループ利尿薬を使用する。ただし、低カリウム血症や低マグネシウム血症などの電解質異常は、ジギタリス中毒ばかりでなく致死性不整脈を誘発することがあり注意を要する。うっ血が消失したら、減量・中止や、サイアザイド系利尿薬への切り替えを行う。アルドステロン拮抗薬が、RALES試験およびEMPHASIS-HF試験によって幅広い重症度の慢性心不全患者の予後を改善することが示され、K保持を兼ねて併用される。

ジギタリス 心室レートをコントロールし十分な左室充満時間を得ることが期待され運動耐容能を改善する。しかしながら、高齢、腎障害、電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症)などはジギタリス中毒の誘因となるので注意を要する。

拡張不全に対する薬物療法(図5-3-3):近年、HFPEFが、心不全患者全体の30~50%を占めることが明らかとなり注目されているが、このような患者は高齢女性で、高血圧、糖尿病、心房細動の合併が多く、その多くは拡張不全による心不全と考えられている。臨床的に拡張不全が重要視される理由は、まれでないことばかりでなく、収縮不全に比し増加傾向にあること、決して予後が良好ではないこと、さらに治療の進歩にもかかわらず予後の改善が十分でないことなどによる。

拡張不全の治療では利尿薬によるうっ血の軽減が最も有効である。ただし、利尿薬による左室充満圧の過度の低下は、心拍出量を減少させ低血圧を引き起こす危険性があるため、投与量を調節することが重要である。高血圧の頻度が高いことから血圧の管理、心房細動のレートコントロール、さらに血中の改善も重要である。ACE阻害薬やARBは、収縮不全における予後改善効果は確立している一方で、拡張不全の予後に対する有効性についてはCHARM-Preserved試験およびPEP-CHF試験において心不全による入院が減少したにとどまっている。さらに、拡張不全の臨床的特徴をより反映した患者を対象としたI-PRESERVE試験では有効性を証明できなかった。現在、さらにアルドステロン拮抗薬を用いたTOPCAT試験が進行中である。また、β遮断薬やCa拮抗薬は拡張機能を改善すると期待されるが、その臨床的有用性は確実には証明されていない。このように、数多くの大規模臨床試験によって拡張不全に対する薬物療法が確立されてきたのに対し、

拡張不全に対する薬物療法は確立していない。
 非薬物療法

薬物療法で十分なコントロールができない場合、非薬物療法の適用が考慮される。新規の薬物療法の開発が難渋しているなかで、近年の非薬物療法の進歩には目覚ましいものがある。

- 植込み型除細動器 心不全患者の死因の約40%は突然死であり、特にNYHAⅡ~Ⅲ度では50~60%にのぼる。突然死の80~90%は致死性不整脈、すなわち持続性心室頻拍や心室細動による。このような致死性不整脈に対しては植込み型除細動器(implantable cardiac defibrillator: ICD)の植込みが必要であり、SCD-HeFT試験で予後改善効果が証明されている。
- 心臓再同期療法 NYHAⅢまたはⅣ度で左脚ブロック主体の左室内伝導遅延を伴う心不全では、心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy: CRT)の両心室ペーシングによる左室収縮の同期障害(非同期性収縮(dyssynchrony))の是正、さらにICD機能つきCRT(CRT-D)が有効である。COMPANION試験とCARE-HF試験において自覚症状・運動耐容能や心機能ばかりでなく予後を改善することが報告された。さらに、MADIT-CRT試験とRAFT試験によってNYHAⅡ度の軽症例でも有効であることが証明された。
- 運動療法 HF-ACTION試験において、運動療法は安定した慢性心不全患者の運動耐容能やQOLばかりでなく、心血管死や再入院を含む心事故を減少させることが明らかにされた。
- 経過・予後 わが国の慢性心不全の増悪による入院患者の退院後1年死亡率が11%であるのに対し、心不全増悪による再入院率は26%と死亡以上に高率である。さらに、拡張不全の生命予後も不良であり、収縮不全と差を認めない。さらに、収縮不全と拡張不全の生存率の経年的変化を1987~2001年にわたって観察したMayo Clinicの研究によると、収縮不全では生存率の改善がみられたが、拡張不全では認めなかった。このように慢性心不全の長期予後はきわめて不良である。

【筒井 裕之】

参考文献
 1) 秋篠登徳ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2009

年度合同研究班報告)：慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版)

- 2) Dickstein K et al : ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2005: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 29:2388-2442, 2008
- 3) 柳井裕之ほか編：心不全に抗む・患者を救う，文光堂，2005
- 4) 和泉徹ほか監修：心不全を予防する一発症させない再発させないための診療ストラテジー，中山書店，2006
- 5) 山口徹監修，別居七臣ほか編：心血管薬物治療マニュアル，中山書店，2008

4 補助循環と心臓移植

補助循環

心不全における補助循環のうち，わが国で現在使用可能なものには以下のものがある。

- 大動脈内バルーンポンプ(intraaortic balloon pump : IABP)
- 経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support : PCPS)
- 持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration : CHDF)
- 補助人工心臓(ventricular assist device : VAD)

体内植込み型補助人工心臓が2011年4月に使用可能となった。ここではVADについて述べる。

体外式VADの適応

日本循環器学会の慢性心不全治療ガイドラインは2010年版が上梓され，そこでは体外式VADの適応については2005年版と異なる取り扱いになっているが，2005年版に掲載された適応基準を下記にあげる。

左心補助人工心臓(LVAD)

内科的治療および/あるいはIABPに反応しない心不全。

- 血行動態 肺動脈楔入圧(PAWP) ≥ 20 mmHg および収縮期血圧 ≤ 80 mmHg あるいは心係数 ≤ 2.0 L/分/m²。
- 副徴 1時間排尿 ≤ 0.5 mL/kg，混合尿尿酸素飽和度(SV_O₂) $\leq 60\%$ ，臨床経過，急激な血行動態の変化，進行する腎機能障害(BUN(血液尿素窒素) ≥ 40 mg/dL および/あるいはCr(クレアチニン) ≥ 2 mg/dL，1時間排尿 ≤ 0.5 mL/kg(利尿薬の使用下))，進行する肝機能障害(総ビリルビン ≥ 2.0 mg/dL および/あるいはAST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) ≥ 200 U/L)

右心補助人工心臓(RVAD)

左心補助人工心臓駆動下において内科的治療およびNO(一酸化窒素)吸入に反応しない右心不全(中等度以上の三尖弁逆流を伴う場合には三尖弁形成術を併用)。中心静脈圧(CVP) < 18 mmHgでは，収縮期血圧 ≤ 80 mmHg あるいは心係数 ≤ 2.0 L/分/m²。

適応除外

- ① 回復不能な腎機能障害。
- ② 回復不能な肝機能障害。
- ③ 呼吸不全(循環不全に伴うものは除く)。
- ④ 高度な血液障害(出血傾向など)。
- ⑤ 重症感染症。

適応症例の選定の具体的な手順を述べる。基本的に障害が可逆的であろうと思われ，移植の登録(年齢，性別，精神的構造)に障害がなさそうと思われ，しかも心不全には限界であろうと思われる症例が適応となる。移植が可逆的という基準はおおむね血清Crと総ビリルビン2.5 mg/dL以下をさすが，急性増悪時や比較的若年患者は3 mg/dLを超えていても可逆的であることも多い。断を要する。内科的治療の限界とはβ遮断薬とアンギン変換酵素(ACE)阻害薬の無効例，QRS幅の120 msec以上の症例での心臓再同期療法(CRT-D)無効をさす。しかし，現実には前述したような内科的治療の限界からVADへ移行する例は全体の1/3程度しかなく，多くは心原性ショックによるIABP・PCPS離脱困難症例や心臓手術後人工心肺離脱困難症例であり，臓器障害の度や併発する感染症も重篤なことが多い。救命期待が乏しいVADの植込みは予後が悪く，よい適応ではない。したがって，適応外とまではいえない。特に年齢と総ビリルビ値は予後規定因子であり，適応決定に重要である。

体内植込み型VADの適応

日本循環器学会の「慢性心不全治療ガイドライン(2010年版)」にはじめて記載されたものを下記にあげる。対象疾患・病態

心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全で，心臓移植を受ける基礎疾患は，拡張型および拡張相肥大型心不全，慢性心筋疾患，弁膜症，先天性心疾患，心筋炎後心不全などが含まれる。

選択基準

- 心機能 NYHA III～IV度(IV度の既往あり)。
- stage D 重症の構造的疾患があり，最大限の内科的治療にもかかわらず，安静でも明らかな心不全症状が持続する者。
- 薬物治療 ジギタリス，利尿薬，ACE阻害薬，アンギンII受容体拮抗薬(ARB)，硝酸薬，β遮断薬の最大限の治療が試みられている。
- 強心薬・補助循環 ドブタミン，ドパミン，エドニウム，ノルエピネフリン，ホスホジエステラゼ(ホスホジエステラゼIII)阻害薬などに依存，またはIABP，体外式LVAD，人工心臓などに依存。
- 年齢 65歳以下が望ましい(身体能力により65歳以上も考慮する)。
- BSA システムにより個別に規定。
- 血行動態 stage D，NYHA IV度の既往。
- 条件 他の治療では延命が望めず，また若くして(QOL)が障害された患者で，治療に参加する十分なQOLが得られ，長期在宅治療が行え，社会生活に期待できる患者。
- 治療の理解 補助人工心臓の限界や併発症を十分に理解し，家族の理解と支援が得られる。

除外基準

- 感染症 重症感染症。
- 呼吸器疾患 重度の慢性閉塞性肺疾患(COPD)，肺高血圧症，30日以内に発症した肺動脈血栓症。
- 循環器疾患 開心術後早期(2週間程度)，腹部動脈瘤や重度の末梢血管疾患，胸部大動脈瘤。

① 拡張機能障害に対する経口心不全治療薬の選択

(NYHA I-II度)

Class I (エビデンスから通常適応され、常に容認される)

利尿薬

Class IIa (エビデンスから有用であることが支持される)

ACE阻害薬

ARB

β遮断薬

カルシウム拮抗薬

硝酸薬

Class IIb

・経口強心薬の長期投与

(NYHA III-IV度)

Class I (エビデンスから通常適応され、常に容認される)

利尿薬

Class IIa (エビデンスから有用であることが支持される)

ACE阻害薬

ARB

β遮断薬

アルドステロン拮抗薬

硝酸薬

カルシウム拮抗薬

Class IIb (有用であるエビデンスはまだ確立されていない)

・ピモベンタン

日本循環器学会 循環器病の診断と治療に関するガイドライン：慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版), p28 より引用)

心不全の一般的な管理

General management of heart failure

長茅みゆき 北里大学看護学部准教授

筒井裕之 北海道大学大学院医学研究科・循環器病態内科学

【心不全治療における患者の自己管理の重要性】

慢性心不全の一般的な管理において、患者の自己管理の向上は重要な役割をもっている。心不全増悪による再入院は、感染症・不整脈などの医学的要因とともに、塩分・水分制限の不徹底、治療薬服用の不徹底、精神的

または身体的ストレスといった予防可能な因子が原因となることも多い。患者の自己管理能力を向上させることにより、このような予防可能な要因による再入院を回避し、心不全患者の予後を改善させることが期待できる。医療従事者は患者の自己管理が適切に行われているかを評価し、患者および家族に対する教育、相談支援により患者の自己管理能力の向上に努めることが重要である。高齢者、独居者、認知症合併症例など、心不全増悪のハイリスク症例に対しては、家族への教育、支援とともに、訪問看護や社会資源の積極的活用が求められる。

心不全患者の一般的な管理を強化する方法として、患者教育、治療アドヒアランスの向上、訪問や電話などによる患者モニタリング、治療薬の調節、看護師による管理などの疾病管理プログラムが慢性心不全患者の予後の改善に有効であることが報告されている。疾病管理プログラムの要点として、多職種によるチーム医療、病診連携、ガイドラインに沿った治療、患者教育、心不全増悪の早期発見などがあげられる。特に、患者教育は極めて重要であり、患者、家族および介護者等に心不全の特徴、心不全増悪時の症候とその対処方法、薬物治療に関する十分な説明を行うとともに、食塩、水分制限、活動制限や禁酒、禁煙の指導を行う(表1)。さらに、毎日の体重測定、規則的な服薬など自己管理の重要性を明確にすることが必要である。

【一般的な管理の実践】

1. 社会的活動性と仕事

身体機能の低下のみならず心理状態も心不全患者の生活の質に大きく影響するため、身体活動能力に応じた社会的活動を奨励し、社会的あるいは精神的に過度に隔離されないように注意する。可能であれば運動能力に応じた仕事を続ける。

2. 食事

重症心不全では1日の食塩量3g以下の厳格な塩分制限が必要である。食事指導におい

308 6. 心不全

表1 慢性心不全患者および家族・介護者に対する教育の内容

一般的事項
心不全の病態の説明
身体的変化(症状・徴候)
精神的変化
予後
症状のモニタリングと管理
心不全増悪時の症状
体重の自己測定(毎日)
症状増悪時の対処方法
精神症状の対処方法
食事療法
塩分・水分制限
アルコール制限
遵守するための方法
薬物療法
薬の性質、量、副作用
併用薬剤
複雑な薬物治療への対処
費用
遵守するための方法
活動・運動
仕事および余暇
運動療法
性生活
遵守するための方法
危険因子の是正
禁煙
肥満患者に対する体重コントロール
脂質異常症、糖尿病、高血圧の管理

〔日本循環器学会 循環器病の診断と治療に関するガイドライン：慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版), p20, 表9より転載〕

て、調理に用いる塩分のほかに、加工食品にも相当量の食塩が含有されていることを教育する。軽症心不全では、1日およそ7g以下程度の減塩食とする。一方で、高齢者においては過度の食塩制限が食欲を低下させ、栄養不良となり得るため、味付けや食材の選択などに工夫をし、適切な食事摂取が維持できるよう支援する。

軽症の慢性心不全では水分制限は不要であるが、口渇により過剰な水分摂取をしていることがあるので注意を要する。重症心不全で希釈性低ナトリウム血症を来した場合には水分制限が必要となる。肥満を合併している場合には減量のためのカロリー制限が必要であ

る。その他の食事制限は明らかな適応(脂質異常症、糖尿病など)がない限り勧められない。

3. 旅行

飛行機旅行、高地あるいは高温多湿な地域への旅行では注意が必要である。長時間の飛行機旅行はNYHAⅢ度およびⅣ度の重症心不全患者では心不全増悪のリスクが高く、勧められない。どうしても飛行機旅行が必要な場合には、飲水量の調節、利尿薬の適宜使用、機内での軽い体操が必要である。またすべての心不全患者において、旅行時の食事内容や食事時間の変化、気候の変化が、身体的・精神的ストレスの原因になることを認識し、十分に余裕をもった旅程にするなどの工夫が必要である。

4. ワクチン接種

すべての心不全患者、特に高齢、重症患者では、病因によらずインフルエンザに対するワクチンを受けることが望ましい。慢性心不全患者において、インフルエンザワクチン接種は冬季の死亡率低下に寄与することが示されている。流行前のワクチン接種にはインフルエンザおよび肺炎球菌の重症合併症を防ぐ効果が期待できる。

5. 喫煙

喫煙はあらゆる心疾患の危険因子であり、心不全患者においては、禁煙することにより死亡率や再入院率が低減する。喫煙者に対しては、効果的な禁煙治療を勧める。

6. アルコール

アルコール性心筋症が疑われる場合、禁酒が不可欠である。他の慢性心不全患者に対しては、適切な飲酒習慣に努め、大量飲酒を避ける。

7. 安静と運動

浮腫を有する非代償性心不全、慢性心不全急性増悪時には運動は禁忌であり活動制限安静が必要である。しかし安定した慢性心不全においては、安静によるデコンディショニングは運動耐容能の低下を助長すると

労作時の易疲労感や呼吸困難などの症状を悪化させる要因となる。特に高齢患者においては、加齢による退行性変化および廃用性変化により、日常生活動作(Activity of daily living; ADL)が低下する。特に、下肢筋力バランス機能の低下が著しいため、歩行や階段昇降など移動動作が制限されやすく、排泄行動や、家事等、患者の日常生活全般に影響を及ぼす。したがって、心不全患者の一般管理においてADLの評価は重要であり、連日歩行、階段昇降といった運動耐容能の評価とともに、排泄行動、入浴、家事などの日常生活動作能力の評価も必要である。適度な運動は、運動耐容能を増して日常生活の症状を改善し生活の質を高めるとともに、ADLの維持、拡大にも有効である。

8. 入浴

入浴は慢性心不全患者において禁忌ではなく、適切な入浴法を用いればむしろ負荷軽減効果により臨床症状の改善をもたらすことが示されている。熱いお湯は交感神経緊張をもたらすこと、深く湯につかると静水圧により静脈還流量が増して心内圧を上昇させることから温度は40~41℃、鎖骨下までの深さの半座位浴で時間は10分以内がよいとされる。

9. 精神症状

抑うつや不安などの精神症状や不十分なソーシャルサポートが、心不全患者の予後に影響する。心不全患者の精神症状を評価するとともに、症状によっては、精神科医あるいは心療内科医による診断・専門的治療や臨床心理士によるカウンセリングなども考慮すべきである。

10. 性生活

慢性心不全患者において性交渉時の血行動態を測定した報告は皆無である。運動強度でいうとおよそsingle Master負荷試験に相当することから、不整脈の誘発、負荷後の過度の息切れ、疲労感なしにsingle Masterを行うことができれば、性交渉は可能と考えられる。しかし心拍数、血圧の反応は、個体差や

性行為時の状況によるところが大きいとされ、注意が必要である。一方で、心不全患者の60~70%が性的機能不全(Erectile dysfunction; ED)を有していると報告されている。性的機能改善薬であるPDE5阻害薬は、血管拡張作用を有し、慢性心不全の運動耐容能への効果も報告されているが、安全性のデータが乏しく、現時点でのED治療としての慢性心不全患者への投与は推奨されない。

収縮期心不全の薬物療法

Drug therapy in systolic heart failure

吉川 勉 榊原記念病院副院長・循環器内科

【概説】

1980年以降、収縮期心不全例を対象とした数多くの臨床試験が行われ、数多くのエビデンスが構築されてきた(表1)。そのなかでも骨格を成すのは、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系遮断薬とβ遮断薬である。本稿では、この二系統の遮断薬を中心に、収縮期心不全の治療指針を示す。

【RAA系遮断薬】

1. アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬

慢性心不全患者におけるACE阻害薬の有用性は、確立されてすでに久しい。ACE阻害薬は、軽症から重症心不全において生命予後を改善することは明らかである。さらに、無症候性心機能低下例においても、心不全の発症を予防することが明らかにされている。同じ血管拡張作用を有する、ヒドララジン+硝酸イソソルビドとの比較においても、より優れた効果を示すため、単なる血管拡張作用よりもRAA系遮断による神経体液因子抑制効果が推察されている。

収縮不全による慢性心不全患者においては、第一選択薬であるが、問題点は咳であり、服薬コンプライアンスの妨げとなる。ACEの阻害がブラジキニン産生につながる

2 心不全

Key Word

薬物療法, 非薬物療法, 生活習慣管理, 疾患管理プログラム

先進国では心不全患者数が人口の1~1.5%程度を占め、この割合は社会の高齢化とともに上昇している。患者数が多いことに加え、入退院を繰り返す患者が少なくないことから、患者の生活の質を低下させ、医療経済的にも大きな負担となっている。本項では、心不全の予防、管理について概説する。

I 心機能障害と心不全

心不全とは、心機能障害(心筋障害のみを指すわけではない)が存在するために循環動態の維持に破綻が生じ、種々の自覚症状をもたらす病態である。ただし、心機能障害を有する患者と心不全患者は同義語ではない。

左室機能は左室から大動脈への血液の駆出を担う収縮機能と、血液の左房から左室への流入を規定する拡張機能に大きく分けられる。収縮機能を左室駆出率で評価すると、左室駆出率が低下している患者の過半数は無症状、つまり無症候性収縮機能障害患者であり心不全患者ではない。重度の拡張機能障害患者であっても、心不全症状を有する者は半数以下である。これら無症候性心機能障害患者に対する管理は心不全の一次予防であり、心不全を発症している患者に対する管理は心不全増悪阻止や心不全関連イベントの発生率低下を念頭に置く二次予防となり、アプローチは必ずしも一致しない。

II 心不全の一次予防

AHA/ACCのガイドラインのstage分類とNYHA(New York Heart Association)の心機能分類を表1に示す。Stage Aは高血圧、耐糖能異常、脂質異常症、動脈硬化疾患等の危険因子を有するが左室機能障害を伴っていない状態を指し、Stage Bは無症候性の機能障害の状態を指す。Stage AおよびB、心不全の既往のないクラスIの患者に対するアプ

表1 AHA/ACC心不全Stage分類とNYHA心機能分類

ACC/AHA心不全Stage分類		NYHA心機能分類	
Stage A	器質的心疾患なし 心不全症状なし 心不全のハイリスク	クラス I	・身体活動を制限する必要はない心疾患患者。 通常的身體活動で、徒勞、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
Stage B	器質的心疾患あり 心不全症状なし	クラス II	・身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。 通常的身體活動で徒勞、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
Stage C	器質的心疾患あり 心不全症状ないし既往あり	クラス III	・身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。 安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身體活動でも徒勞、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
Stage D	治療抵抗性末期心不全	クラス IV	・身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。 安静にしているでも心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身體活動を行うと症状が増強する。

ローチが心不全の一次予防となる。

著者らの検討では、糖尿病患者において拡張不全を発症する独立した危険因子は拡張機能障害に加え、肥満、女性、貧血であった¹⁾。高血圧患者における危険因子は拡張機能障害に加え、肥満、女性、腎機能障害であり、腎機能障害の進行は貧血、血管弾性の低下を伴っていた²⁾。つまり拡張機能障害の進行がなくとも、肥満、腎機能障害、貧血、血管硬化は心不全症状出現に結びつくことを意味しており、心不全発症予防という観点から留意すべき項目である。このほかに高血圧、脂質異常症、糖尿病・糖代謝異常症、喫煙、睡眠呼吸障害(特に閉塞性睡眠時無呼吸)は心不全発症の危険因子として広く認知されており、各々の管理については、本書の各項目を参照とされたい。なお、無症候性拡張機能障害患者において拡張機能障害の進行抑制効果が明らかとなっている薬剤はない。

左室駆出率が低下している患者に対する薬物治療の基本方針を図1に示す³⁾。無症候性左室収縮機能障害患者に対しては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬を用い、アンジオテンシン変換酵素阻害薬に忍容性がない場合はアンジオテンシンII受容体拮抗薬を用いる。心筋梗塞後の左室収縮機能障害例にはβ遮断薬の導入も考慮する。非虚血性の無症候性収縮機能障害へのβ遮断薬の有用性を示す報告もみられるが、確立したエビデンスではない。

心不全の基礎疾患の一つである弁膜症の中で、大動脈弁変性に基づく大動脈弁狭窄は加齢とともに頻度が増加するため、社会の高齢化が進む先進国では大きな問題となっている。大動脈弁は大動脈に付着しており弁変性、弁硬化・石灰化と動脈硬化に類似した変化を示すが、大動脈弁変性・石灰化と動脈硬化は異なる病態と考えるのが妥当である。疫学データをみると、高度大動脈弁狭窄患者に占める冠動脈疾患の割合は50%程度であり、冠動脈疾患患者のほとんどは大動脈弁狭窄を有さない。欧米の前向き観察研究の結果をみると、年齢、男性、LDL高値が弁変性を生じる危険因子で、高血圧、喫煙、糖尿病、冠動脈疾患、CRPはいずれも無関係であった⁴⁾。さらに変性症から狭窄症への移行の危険因子

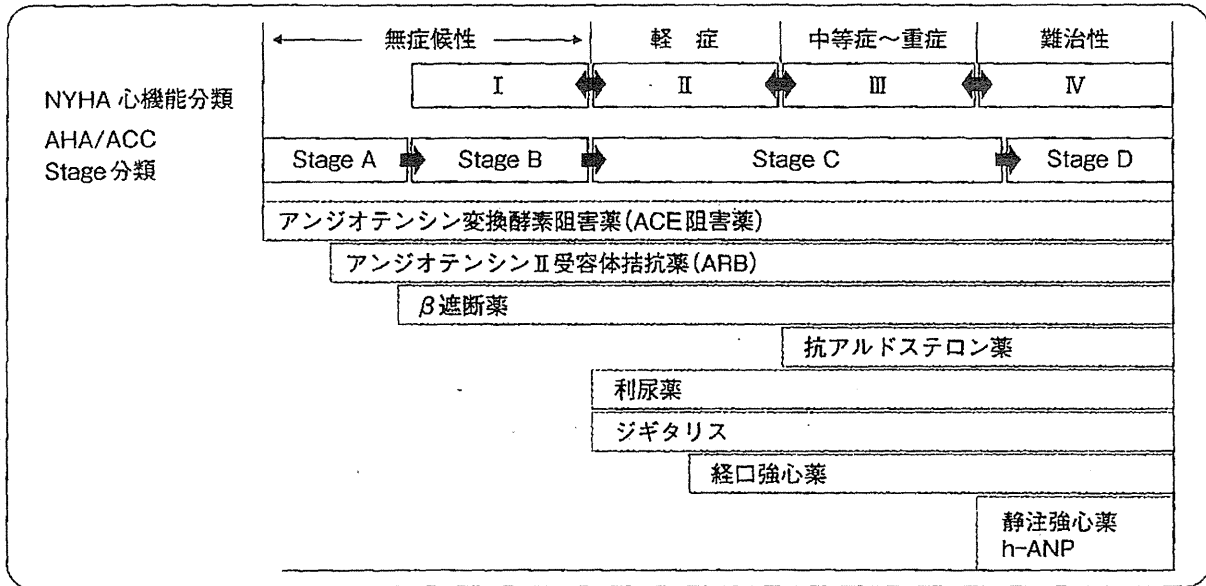


図 1 心不全重症度からみた収縮不全薬物治療方針

(松崎益徳, 他: 慢性心不全治療ガイドライン(2010年度改訂版), 2010より)

は年齢と男性だけであり, 脂質異常症も危険因子ではない⁴⁾. 狭窄症に移行した後の重症化には年齢や性差も関係がない. 大動脈弁変性のリスクには人種差があるが, 著者らが日本人を対象に後ろ向きに検討しても(JASS試験), 高血圧, 脂質異常症, 糖尿病の罹患と大動脈弁石灰化病変の進行に関連を認めなかった⁵⁾. 当初, 大動脈弁変性と動脈硬化に共通点が多いと考えられていたためスタチンによる治療効果が期待されたが, 大規模臨床試験においてスタチンには大動脈弁狭窄の進行抑制を期待できないことが示された⁶⁻⁸⁾. JASS試験の結果をみても, 大動脈弁狭窄に至ると進行抑制に有効な薬剤はない⁵⁾. したがって, 大動脈弁狭窄に至る前に進行抑制に向けた管理(つまり一次予防)を行うべきと思われるが, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症については, 本疾患を念頭に置く特別な管理基準値を設ける必要はない. JASS試験の結果から, 大動脈弁狭窄に至っていない初期の患者であればアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が弁変性進行阻止効果をもたらす可能性が示されている⁵⁾. 一方, ワルファリンには弁変性・石灰化を促進する効果が認められており, 同剤服用中の患者では大動脈弁狭窄への進行に留意する必要がある⁵⁾.

Ⅲ 心不全の二次予防

心不全発症後は, 自覚症状の改善, 将来的なイベント抑制を目指した管理を開始する. なお, 心不全とは病名ではなく心疾患に基づく心機能障害のために生じた“状態”を指す. したがって心不全管理は基礎心疾患に対する管理と, 心不全に共通した管理に大きく分けられる. 心不全の基礎疾患としては, 虚血性心疾患, 高血圧性心疾患, 心筋症, 弁膜症が主たる疾患としてあげられる.

1. 疾患の管理

1) 心筋症(二次性心筋症を除く)

心筋症の分類は近年になって変わりつつあるが、臨床現場では拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、不整脈原性右室心筋症という旧来の分類が用いられている。いずれも根本的な治療を行うことができず、拡張型心筋症については収縮不全の治療管理を、肥大型心筋症では拡張不全の治療管理を行う。なお、閉塞性肥大型心筋症については β 遮断薬などによる症状のコントロールが困難な場合においてのみ、経皮的中隔心筋焼灼術 percutaneous transluminal septal myocardial ablation (PTSMA) や心室中隔切除術を行う。わが国ではPTSMAが選択されることが多いが、その長期的有効性は確立しておらず⁹⁻¹²⁾、PTSMAの適応とされる薬剤抵抗性閉塞性肥大型心筋症と判断された患者の約40%ではプラセボ効果で症状が改善することもあり¹³⁾、安易に施行すべきではない。なお、突然死の家族歴、失神歴などを有するリスクが高い患者では、植え込み型除細動器 implantable cardioverter-defibrillator (ICD) を考慮する。

2) 弁膜症

弁そのものの器質的異常に基づく重度弁膜症については、心不全症状などの自覚症状が出現した場合や左室駆出率低下傾向が認められる場合に弁形成術/置換術を考慮する。近年、特に問題となっている弁膜症は、左室収縮機能障害・左室拡大に伴う tethering による機能性僧帽弁逆流と、先に触れた大動脈弁変性に基づく大動脈弁狭窄である。

機能性僧帽弁逆流の管理においては収縮不全に対する管理遵守が基本である。どのような患者において僧帽弁形成術/置換術を行うべきかについては意見の一致をみていない。虚血性心筋症患者では冠動脈-大動脈バイパス術の際に合わせて僧帽弁形成術を施行すると、生命予後は変化しないが自覚症状が改善することが報告されている¹⁴⁾。

虚血性心疾患、高血圧性心疾患についての管理は、本書の各項を参照とされたい。

2. 心不全の管理

心不全の表現型にかかわらず、高血圧、糖尿病、脂質異常症の管理は必要となる。その治療目標は基礎心疾患や合併症の有無により異なるが、詳細は本書の各項を参照とされたい。

1) 収縮不全

収縮不全患者では図1に沿った治療を行い、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬が基本治療薬となる³⁾。これらを用いても有症状の場合やアンジオテンシン変換酵素阻害薬への忍容性がない場合にアンジオテンシンII受容体拮抗薬を用いる。体液貯留傾向があれば利尿薬を処方する。NYHAクラスⅢ以上であればミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を用いる。ジギタリスや経口強心薬(ピモベンダンなど)などは、自覚症状に応じて処方する。これら予後改善効果、自覚症状改善効果が明らかな薬剤を医師が処方しても、患者の服薬コンプライアンスが不良であれば治療成績も悪い。われわれは単に処方箋を発行するだけでなく、服薬コンプライアンスの重要性を認識させる患者教育も行わなくてはならない。

十分な薬物療法を行ってもNYHAクラスⅢ以上で心電図のQRS幅が120 msecを超える

洞調律患者では心臓再同期療法 cardiac resynchronization therapy (CRT) を考慮する。その際にICD機能も有するCRT-Dを選択するか否かについては、費用対効果などを考えると意見の分かれるところである。しかし、「冠動脈疾患または拡張型心筋症に基づく左室駆出率35%以下の慢性心不全で、十分な薬物治療を行ってもNYHA IIまたはIIIの場合はICDの適応とする」との方針を支持するエビデンスが報告されているため、CRTの適応患者は自動的にICDの適応でもあると解釈される。したがって、心機能改善による心不全自覚症状軽減に加え、突然死予防を兼ねてCRT-Dが選択されることが多いのがわが国の現状である。

2) 拡張不全

拡張不全に特異的な治療法はない。高血圧や虚血性心疾患など基礎心疾患に対する管理が基本である。そのほかは病態に応じた対症的治療となり、体液貯留傾向があれば利尿薬を処方する。心房細動に伴う頻拍が血行動態の悪化に結びついている場合はレートコントロールに努め、効果が不十分な場合はリズムコントロール(洞調律維持)を目指す。心不全患者において心房細動の合併は予後不良因子の一つであるが、心房細動合併心不全患者に対する治療アプローチとしてレートコントロールとリズムコントロールでは予後に差を認めないとされており¹⁵⁾、リズムコントロールに過度に固執する必要はない。

3) 一般的管理

心不全の表現型によらず、必要な管理項目がある。

心不全患者の再入院のきっかけとして最も多いものが塩分制限、水分制限の不徹底である。日本人の1日平均塩分摂取量は11 g程度であり、心不全患者では3~7 g程度を目標とする。ただし高齢者では塩分制限が食欲低下をきたし全身状態の悪化に結びつく可能性があるので注意を要する。重症の心不全患者では飲水量の制限が必要となる。

感染症、特に感冒を契機とする心不全増悪も多い。手洗い、外出時のマスク装着、予防接種など、日常生活の中で感染予防を心がけることは重要である。

運動療法は心不全患者の予後を改善する。ただし過度の運動は逆効果となるので、各患者の病態に応じた適切な運動を行うことが勧められる。

このほかに、禁煙や肥満の防止があげられる。いくつもの観察研究で、心不全患者の予後はBMIの大きい患者の方が良好であるとする結果が出ているが、この結果をもって体重増加を推奨すべきとする結論を安易に導いてはならない。心不全の重症化により結果的にBMIが低下するため、BMI低値が危険因子とあがってくると考えられる。また肥満患者は軽度の心機能障害でも労作時息切れなど心不全症状を自覚しやすいため、軽症心不全群に肥満患者が多く存在し、あたかも肥満患者の予後が良好であるかのような解析結果になると推察される。やはり肥満予防は心不全管理に必要である。

貧血の存在は心不全症状を重症化し、心不全患者の予後不良因子の一つである。ただし、これまでのエビデンスをみると鉄剤やエリスロポエチンを用いた貧血に対する治療介入は予後改善に必ずしも結びついていない。したがって、自覚症状の改善が期待できる場合のみ貧血に対する治療介入を行う。

睡眠呼吸障害は閉塞性睡眠時無呼吸と中枢性睡眠時無呼吸に大きく分けられ、心不全患者の予後規定因子の一つである。心不全患者には両者が混在している患者も多く、各患者に合わせて治療方針を定めるべきであるが、現段階では睡眠呼吸障害に対する治療介入が心不全患者の予後改善に結びつくか否かは明らかではない。

4) 多職種による介入

服薬遵守、塩分や水分摂取量の制限、肥満予防や禁煙、自覚症状の変化など日々の状態の自己チェックは心不全管理の中で重要な位置づけにあるが、患者任せとなっているのが実情である。医師による外来診察は1~3ヵ月に1回程度であり、かつ現在のわが国の医療の現況下では外来時に十分な診察時間を割くことは難しく、これら患者任せとなっている事項の教育や確認徹底を外来診察の中で十分に行うことは容易ではない。また、医師のみで行うことも適切ではない。

そこで、このような事項に関する介入を医師のみならず看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士、ソーシャルワーカーなどから構成されるチームで行う疾患管理プログラムの重要性がクローズアップされている。わが国は国民皆保険制度の中で医師受診のハードルが低いこともあり、このような多職種による疾患管理へのアプローチは逆に立ち遅れている。肉体的過労、精神的ストレスも心不全増悪因子となり、抑うつ状態を有する心不全患者の予後が不良であることは確立されたエビデンスであるが、メンタルヘルスケアへの対処は、わが国の国民性もあるのか特に手付かずの状態となっている。核家族化、近所づきあいの減少など個人の孤立化が進むわが国の中で、どのような疾患管理プログラムの実践が有効であるか、これから真剣に考えなくてはならない。

3. 突然死予防に対する管理

ここまでは主に血行動態の維持を念頭に置いた管理について記載したが、心不全患者の死因として致死的不整脈による突然死も多い。致死的不整脈が血行動態の悪化から二次的に発生している場合と、血行動態の悪化と無関係に起きる場合がある。突然死の家族歴を有する心筋症患者、過去に失神歴を有する心不全患者など高リスクの患者ではICDの適応を考慮する。詳細については、本書のp.132 III章A-4「不整脈」を参照とされたい。

このような治療的介入に加え、患者家族への教育も重要である。心停止発生時にバイスタンダーとなる可能性が最も高いのは患者の家族であり、その際に適切な心肺蘇生処置を行うことができるか否かで転帰は大きく左右される。日本人は悲観的に物事を考えることが多い国民なので、心不全患者における突然死のリスクをあまり強調すると患者本人および家族とも精神的ストレスで押しつぶされてしまうが、心不全患者家族に対するBLS (basic life support) の教育は重要と思われる。現在は運転免許証取得時にBLS教育が行われるなどバイスタンダーとなった際の適切な処置に関する教育が社会全体で進められており、今後さらに継続して広く教育が行われることが望まれる。

表2 心不全患者の管理項目

危険因子・ 自覚症状増悪因子	高血圧, 脂質異常症, 糖尿病・糖代謝異常症, 喫煙, 動脈硬化疾患, 睡眠呼吸障害, 貧血, 腎機能障害などへの介入
薬物療法, 非薬物療法	基礎心疾患に対する治療
	心不全としての治療
食事	塩分制限, 飲水制限, アルコール制限
日常生活	感染予防, 適度な運動, 服薬コンプライアンス 自覚症状の自己評価(体重測定など) 精神的ストレス, 抑うつ状態の軽減, 家族に対する basic life support 教育

4. 血栓塞栓症予防に対する管理

心不全患者の心房細動合併率は30~40%と報告されている。心房細動患者において血栓塞栓症を合併するリスクの一つが心不全であることから、心房細動を合併する心不全患者では禁忌がない限り抗凝固療法が必要である。また洞調律の患者であっても収縮不全患者の中には左室内血栓による塞栓症をきたす患者があり、塞栓症の既往がある洞調律患者も抗凝固療法の適応となる。血栓塞栓症の既往のない洞調律の収縮不全患者における抗凝固療法の有用性は確立していない。

以上、心不全を念頭に置いた一次予防と二次予防について概説し、主な管理項目を表2にまとめた。心不全患者に対して行うべき管理・対策は心不全として共通するものと、各基礎疾患に応じて異なるものがある。これらを理解して、心不全患者の生活の質の維持ないし向上、生命予後の改善に結びつける管理を行う必要がある。

(山本一博)

参考文献

- 1) Takeda Y, Sakata Y, Mano T, et al. : Competing risks of heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients. *Eur J Heart Fail.* 13 : 664-669, 2011.
- 2) Nishio M, Sakata Y, Mano T, et al. : Difference of clinical characteristics between hypertensive patients with and without diastolic heart failure : role of diastolic dysfunction and renal insufficiency. *Hypertens Res.* 31 : 1865-1872, 2008.
- 3) 松崎益徳, 他 : 慢性心不全治療ガイドライン(2010年度改訂版). 2010.
- 4) Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. : Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic valve disease : The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 50 : 1992-1999, 2007.
- 5) Yamamoto K, Yamamoto H, Yoshida K, et al. : Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese : the Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Retrospective Analysis. *Hypertens Res.* 33 : 269-74, 2010.
- 6) Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. : A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 352 : 2389-2397, 2005.

- 7) Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. : Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 359 : 1343-1356, 2008.
- 8) Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. : Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis : results of the aortic stenosis progression observation : measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 121 : 306-314, 2010.
- 9) Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, et al. : Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 118 : 131-139, 2008.
- 10) Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, et al. : A Meta-analysis of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy : comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv.* 3 : 97-104, 2010.
- 11) Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, et al. : Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 55 : 823-834, 2010.
- 12) ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, et al. : Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy : a word of caution. *Circ Heart Fail.* 3 : 362-369, 2010.
- 13) Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. : Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy : a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 29 : 435-441, 1997.
- 14) Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R, et al. : POINT : Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation : a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 138 : 278-285, 2009.
- 15) Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. : Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 358 : 2667-2677, 2008.

□ II. 心不全

1. 拡張不全の分子機序

鳥取大学医学部病態情報内科学 衣笠良治
同 教授 山本一博

key words HFPEF, calcineurin, renin angiotensin system, mineralocorticoid receptor, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, matrix metalloproteinase

動 向

左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) が保たれた心不全, 拡張不全は, 心不全患者の約30~50%を占めている^{1,2)} (図1). 本疾患は日常臨床で一般的な心不全の病型にもかかわらず, いまだその病態や治療方法は確立されていない.

心機能は収縮機能と拡張機能とに分けられる

が, 見た目にわかりやすいLVEFが臨床で広く用いられているため, 心機能=収縮機能と誤解される面があった. しかし, 近年, 拡張機能障害の重要性が注目されるようになり, LVEFの保たれた心不全の存在とその主たる病態が拡張機能障害であることが広く認識されるようになった. 以前は収縮不全 (systolic heart failure), 拡張不全 (diastolic heart failure) という呼び方をしていたが,

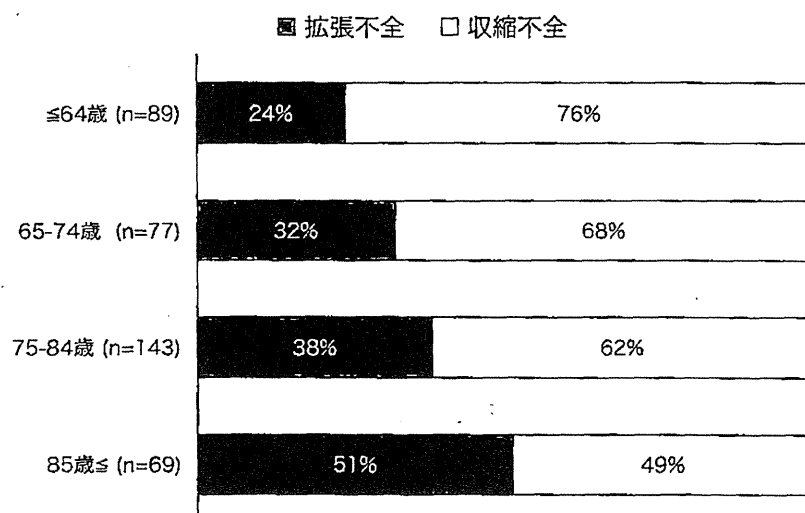


図1 年齢別の拡張不全, 収縮不全の割合

2004年1月~2011年10月までに鳥取大学医学部附属病院に心不全で入院した症例. EF \geq 50%以上を拡張不全と定義 (重度の弁膜症, 先天性心疾患, 心膜疾患, 除脈性不整脈, 肺血管性肺高血圧症, 肺塞栓症を除く). 全体の36%が拡張不全で, 85歳以上の高齢者では51%と半数を占めている.

収縮不全は同時に拡張機能の低下を伴うことや、拡張不全もLVEF以外の収縮機能の指標は低下していることから、これらの名称は適切でないと考えられた。そこで、事象を正確に表現した名称に変えて、収縮不全はEFが低下した心不全 (heart failure with reduced EF: HFREF)、拡張不全をEFが保たれた心不全 (heart failure with preserved EF: HFPEF) とよぶことが一般的となっている。弁膜症や収縮性心膜炎、肺血管性肺高血圧症などもLVEFが保たれた心不全だが、病態および治療方針が違っているので通常この概念には含めない。本稿では便宜上、従来の拡張不全の呼び方を用いるが、HFPEFと同義語であることを御理解いただきたい。

A. 拡張機能とは？

心機能は大きく2つに分けると、収縮機能と拡張機能とに分けられる。左室から全身が必要とする血液を送り出す機能を収縮機能とすると、拡張機能はその血液を左房から左室に受け入れる機能と捉えることができる。拡張機能が障害されると血液を受け入れることができなくなり、血液のうっ滞を起し肺うっ血をきたす。

拡張機能はさらに左室弛緩能 (心筋の能動的な拡張) と左室スティフネス (心筋の受動的硬さ) とに分けられる。左室収縮に伴う血液の駆出後、左室弛緩により左室圧が下降して左室圧<左房圧となると、左房-左室の圧較差により血液の流入が始まる。左室弛緩能が障害されると、左室圧の下降速度が低下するため左室流入障害を招き、心房収縮でそれを代償しようとする。

一方、左室スティフネスは、いわゆる左室の硬さで、急速流入後期から心房収縮期における左室流入動態に影響を及ぼす。硬い左室では血液流入に伴う左室圧の上昇が顕著となり、左房-左室の圧較差が急速に消失するため左室流入障害を招

く。それを代償しようと左房圧の上昇で左房から左室への血液の流入を維持した結果、肺うっ血をきたして心不全を発症する。

前述のように拡張機能の低下は、拡張不全に限ったものではなく収縮不全においてもみられる。LVEFが同程度に低下した収縮不全の症例では、拡張機能の低下が強い症例ほど予後が不良であることが報告されている³⁾。また、拡張不全が収縮不全に至る前段階の軽症の心不全と捉えがちであるが、拡張不全から収縮不全へ移行する頻度は少なく⁴⁾、また予後も収縮不全と比べて差がないことが知られている¹⁾。

B. 拡張不全における組織学的変化

拡張不全には高血圧の合併が多く、圧負荷に伴う、心筋の肥大と線維化が心不全の発症に重要な役割をはたしている。高血圧性拡張不全の動物モデルによる経時的な左室形態および組織学的変化の検討では、まず求心性リモデリングが生じ、これにひき続き代償性の心筋肥大が生じる。その後さらに過剰な心筋肥大と線維化が生じ、拡張不全に至ると考えられている。初期の心肥大の形成にはカルシニューリンの関与が示唆されている⁵⁾。一方、アンジオテンシンIIやエンドセリンなどは初期の心肥大には関与しておらず、代償性心肥大に引き続いてみられる病的な心筋肥大と線維化に関与している⁶⁾。ヒトにおいては、van Heerbeekらが⁷⁾、拡張不全患者の心筋生検による組織学的検討で、左室心筋細胞横径と線維化との間に正の相関がみられることを報告している。これらの結果より、ヒトにおいても過剰な心筋肥大と線維化が並行して起こり、拡張不全の病態形成に関与していることが示唆されている。

組織学的変化とそれに対応する拡張機能の変化について動物モデルを用いて検討したところ、初期の代償性肥大期に一致して左室弛緩障害が生