

I 本邦における心不全の実態は？

Q 2

慢性心不全の疫学データ

回答 ・ 東北大学大学院
・ 循環器 EBM 開発学寄附講座

同
循環器病態学分野

しば のぶゆき しもかわひろあき
柴 信行, 下川宏明

point

- 慢性心不全は、心ポンプ機能低下・末梢主要臓器の循環不全・うっ血・日常生活上の障害を特徴とする臨床症候群である。
- 本邦の慢性心不全の有病率は人口の約1%と推測されており、主に人口高齢化を背景として増加しつつある。
- 海外と比較すると、本邦の慢性心不全の背景疾患は虚血性心疾患が少なく、弁膜症や心筋症が比較的多いのが特徴である。
- 本邦の慢性心不全患者の生命予後は1年死亡率で7~9%と、海外に比較して良好とも思われるが、症例によって予後は大きく異なり、今後の検討が必要である。
- 安定期慢性心不全患者の心不全による1年再入院率は18~40%と高く、外来通院中でも十分なリスク管理と患者教育が必要である。

Q 慢性心不全とは、どんな病気ですか？

A 慢性心不全は、全ての心疾患の終末像であると考えられています。日本循環器学会のガイドラインによると、「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量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺または体静脈系にうっ血をきたし生活機能に障害を生じた病態」と定義されています¹⁾。心臓という単一臓器の疾患ではなくて、①心臓のポンプ機能に異常があること、②末梢主要臓器に循環不全があること、③うっ血があること、④症状があって日常生活に障害があること、の4点を、様々な程度に

伴った臨床症候群と考えるのが一般的になっています。慢性心不全を診療する時に重要なのは、増悪していく疾患と捉えることです。アメリカ心臓病学会のガイドラインでは、病が進行していくステージ分類になぞらえて、心不全を4つのステージに分類しました(図1)。この分類の中では、従来の心不全はステージCないしステージDに属するとされており、心不全を発症したことがないが将来発症するリスクの高い段階をステージAとステージBとしています²⁾。新規心不全発症や心不全増悪の徴候や症状の出現があって緊急の治療が必要となれば、急性心不全の状

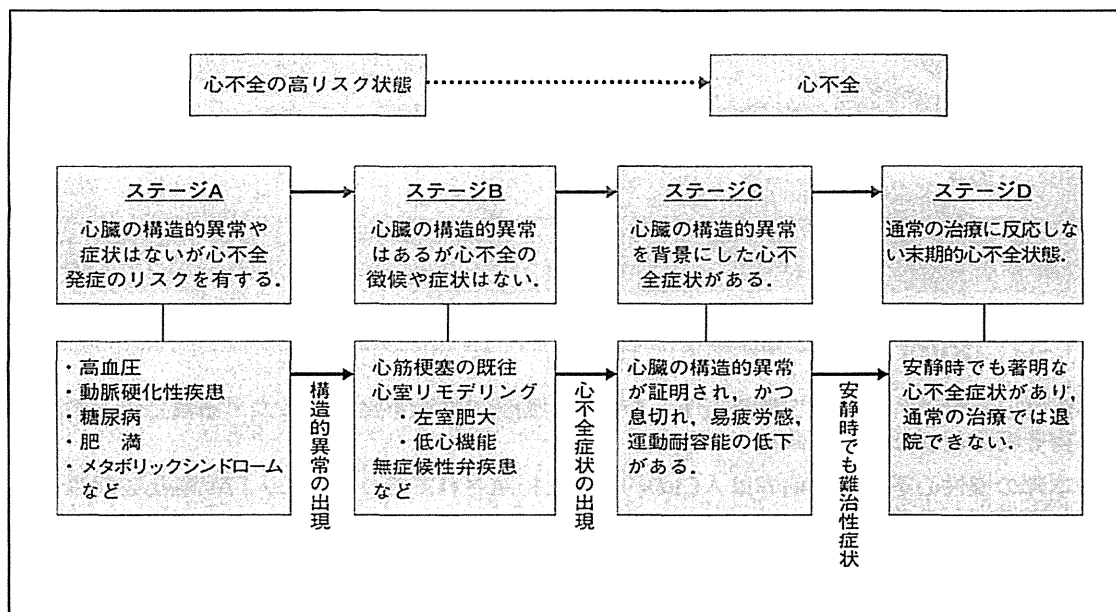


図1 心不全のステージ分類 (文献2を参考にして作成)

態と考えられます。最近では、慢性心不全と急性心不全を区別せずに「心不全」として捉

え、統括して診療を行うことが主流となってきています。

Q 本邦の慢性心不全患者の有病率と、背景疾患・臨床的特徴について教えてください

A 合衆国では、約3億1千万人の人口のうち約500万人の心不全患者が存在し、毎年55万人ずつ新規に心不全が発症していると報告されています。現在のところ、本邦の慢性心不全患者の有病率に関する明確なデータは存在しませんが、人口の約1%程度が慢性心不全の状態にあると推定されています。本邦と海外で比較をすると、心不全が高齢者に多く認められる疾患であるのは同様ですが、心不全の原因となる背景疾患や患者の臨床的特徴には、少なからぬ差異が認められます。本邦の代表的な心不全コホート研究の結果を表1に示しました。慢性心不全の背

景疾患は、海外では約70%が虚血性心疾患、心筋症と弁膜症がそれぞれ約10%であると考えられています。一方本邦では、虚血性心疾患が25~35%、弁膜症が26~28%、拡張型心筋症が17~28%と、海外の報告に比較して虚血性心疾患の割合が少ないのが特徴といえます。合併する疾患については、高血圧が25~55%、糖尿病は19~31%と低頻度で、心房細動の合併は35~40%と同程度となっています。肥満に関するデータは十分ではありませんが、BMI値は本邦の慢性心不全患者では比較的低いと報告されています。

表 1 国内外の慢性心不全の特徴と予後

| 著者名/研究名 | 日 本 | | | | 海 外 | |
|--------------------------|-------------|----------|------------------|-------------|--------------------------|-------------------------|
| | Tsuchihashi | CHART | JCARE-GENERAL | JCARE-CARD | Sacha-Bhatia | Owan |
| 文献番号 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 出版年 | 2001 | 2004 | 2007 | 2009 | 2006 | 2006 |
| 地 区 | 福岡 | 東北地区 | 全国 | 全国 | カナダ | 米国 |
| 対象年 | 1997 | 2000 | 2004 | 2003~2004 | 1999~2001 | 1987~2001 |
| 追跡期間 | 2.4年 | 1.9年 | 平均427日 | 2.4年 | 1年 | 10年 |
| 対象基準 | 心不全入院 | 安定期心不全患者 | 安定期心不全外来患者 | 心不全入院 | 初回の心不全入院 | 心不全入院 |
| 院内死亡 | 除外 | 除外 | — | 除外 | — | — |
| 施設数 | 5施設 | 26教育病院 | 全国一般開業医と心臓専門医の外来 | 164教育病院 | 103施設 | 単施設 |
| 全症例数 | 230 | 1154 | 2685 | 2013 | 2802 | 4596 |
| 平均年齢 (歳) | 69 | 68 | 74 | 71.5 | 72/75 | 72/74 |
| 男性 (%) | 60 | 67 | 46 | 58.7 | 63/34 | 65/41 |
| 背景疾患 (%) | | | | | | |
| 虚血性 | 35 | 25 | 30 | 32 | — | — |
| 高血圧性 | 20 | — | 35 | 27 | — | — |
| 肥大心 | — | 13 | — | — | — | — |
| 弁膜症 | 28 | 28 | 26 | — | — | — |
| 心筋症 | 19 | — | 15 | — | — | — |
| 拡張型心筋症 | — | 28 | — | 17 | — | — |
| その他 | — | — | 12 | — | — | — |
| 不明 | — | — | 5 | — | — | — |
| 合併疾患 | | | | | | |
| 冠動脈疾患 (%) | — | — | — | — | 49/36 | 64/53 |
| 高血圧 (%) | 25 | 39 | — | 55 | 49/55 | 48/63 |
| 糖尿病 (%) | 25 | 19 | — | 31 | 39/32 | 34/33 |
| BMI (kg/m ²) | — | — | — | 22 | — | 29/30 |
| 心房細動 (%) | 40 | 39 | 40 | 35 | 24/32 | 29/41 |
| 貧血/平均ヘモグロビン | — | — | — | 23% 12 g/dL | Hgb < 10 g/dL 10%/21% | 12.5 g/dL/ 11.8 g/dL |
| 過去の心不全入院歴 (%) | 38 | 71 | 83 (心不全歴) | — | — | — |
| 心エコー所見 | | | | | | |
| 左心室駆出率 (%) | 50 | 49 | — | 45 | 26/62 | 29/61 |
| 左心室末期径 (mm) | — | 56 | — | 55 | — | — |
| 薬物治療 | | | | | | |
| 利尿薬 (%) | 77 | — | 62 | 87 | — | — |
| ACE 阻害薬 (%) | 54 | — | 32 | 37 | — | — |
| ARB (%) | — | — | 31 | 46 | — | — |
| FRAS 阻害薬 (%) | — | 69 | 59 | — | — | — |
| β 遮断薬 (%) | 18 | 25 | 27 | 48 | — | — |
| ジギタリス (%) | 52 | 48 | 43 | 31 | — | — |
| カルシウム拮抗薬 (%) | — | — | 37 | 26 | — | — |
| 予 後 | | | | | | |
| 1年死亡率 | 8.3 | 7.3 | 8.3 | 9.0* | 25.5/22.2 | 29/32 |
| 1年心不全再入院率 | 35 | 17.8** | 40 | 14.9* | 16.1/13.5 | — |

文献7, 8のデータは収縮不全/拡張不全として示した。収縮不全と拡張不全のカットオフ値は左心室駆出率で50%

* Kaplan-Meier 生存曲線から直読した値

(文献3~8を参考にして作成)

**本稿のために今回あらためて解析

Q 慢性心不全患者の生命予後について教えてください

A 本邦においては、急性心不全で入院した症例の登録研究では1年死亡率が8~9%、外来患者を含んだ安定期慢性心不全症例の1年死亡率は7~8%と報告されています(表1)。海外のコホート研究では、1年死亡率が25~30%と報告されており、日本人の慢性心不全は比較的予後良好とも考えられます。しかしながら、疫学研究の結果は登録された症例の特徴に大きく依存するため、注意が必要です。特に、対象の年齢、薬物介入臨床試験(RCT)かコホート研究か、登録施設が教育機関か一般病院・診療所か、などに

よって大きく異なってきます。近年の海外の著明なRCT(Carvedilol US, DIG, CIBIS 2, MERIT-HF, CHARM)のプラセボ群の1年死亡率は、9~13%と比較的低率です。しかしながら、RCTの対象となる症例は合併症がなく、比較的若年と考えられ、real-worldを反映していません。スコットランドにおいて1986年から2003年までに新規に心不全入院した約11万人を対象としたpopulation-basedの研究では、退院後の1年死亡率が44.2%と報告しており、心不全がいかにか予後不良の疾患であることを示しています⁹⁾。

Q 慢性心不全患者の再入院率はどのくらいですか？ また、再入院回避のヒントについて教えてください

A 海外の心不全に関するコホート研究の多くは、急性心不全入院患者を登録しています。このため、慢性期にある安定した心不全患者の再入院率に関するデータは多くありません。本邦のデータでは、心不全による再入院率は、登録後1年で18~40%と報告されています(表1)^{4,5)}。再入院の原因とし

て報告されているものを表2に示しましたが、約30%の原因は、服薬・塩分制限・通院などの患者管理が不十分であることに起因すると考えられています。効率的に再入院回避を行うためには、

- 1) 入院中にエビデンスに基づいた十分な診療を行う
- 2) 退院時に心不全管理に関する十分な教育を行う

表2 心不全増悪入院の主な原因

- | |
|------------------|
| I. 患者管理上の問題 |
| 1. 治療コンプライアンスの低下 |
| 1) 塩分・水分制限の不徹底 |
| 2) 治療薬服用の不徹底 |
| 3) 退院後の通院が不十分 |
| 2. 精神的/身体的ストレス |
| II. 医学的要因 |
| 1) 不整脈 |
| 2) 感染症 |
| 3) 心筋虚血 |
| 4) 高血圧 |

表3 慢性心不全患者に対する患者管理

- | |
|--------------------------|
| 1. 包括的アプローチ |
| 2. 患者や家族あるいは介護者に対する教育と支援 |
| 3. 薬物療法の適正化 |
| 4. 退院後の十分かつ頻回な追跡 |
| 5. 医療専門職との密接な連携 |
| 6. ケアの連携・統合 |
| 7. 心不全症状・徴候の早期発見 |
| 8. 運動療法 |

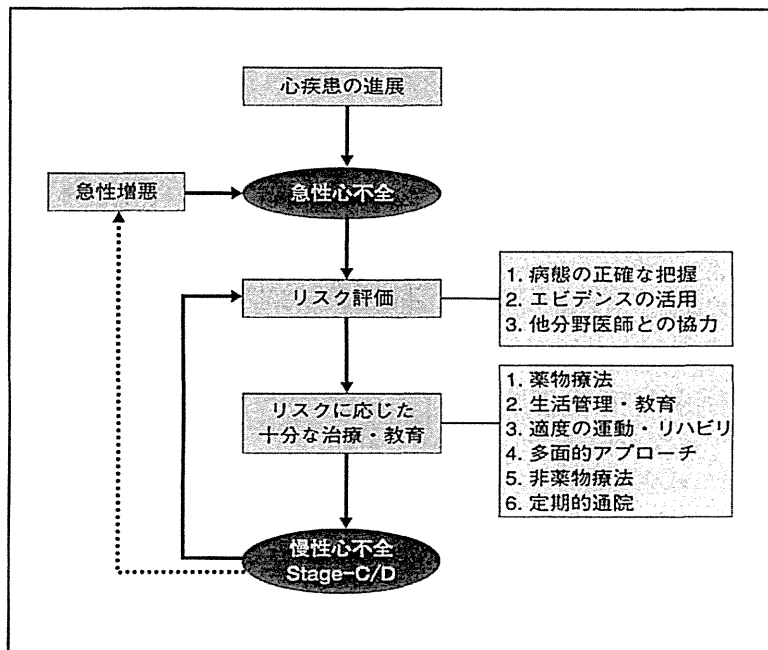


図2 心不全治療のフローチャート

- 3) 外来管理中は定期的に診察を行う
 - 4) 外来通院中にリスク管理を繰り返し行う
 - 5) 薬物治療のみならず、心臓リハビリテーションなどの多面的な治療を行う
 - 6) コメディカルの協力を得ながら、心不全の徴候・症状を早期に発見する
- の6点であると思われます(表3)。図2

に、慢性心不全と急性心不全を総合的に管理するフローを示しました。急性心不全で入院する症例の70%以上が慢性心不全の急性増悪であり、再入院は心不全患者の予後を増悪させる因子であるといわれています。安定期であってもリスクの再評価と十分な治療を行う必要があります。

Q 慢性心不全患者の予後予測因子とは何ですか？

A 心不全患者の予後と関連する臨床的因子を、予後予測因子 (prognostic risk) とよんでいます。代表的な予後予測因子を表4に記しました¹⁰⁾。これらの因子は心不全の結果であるものと、上流にあって心不全の病態を形成するものがあります。心不全はレニン・アンジオテンシン系、交感神経系、酸化

ストレス、サイトカインなどの神経体液性因子の亢進を介して全身に慢性炎症を惹起する疾患でもあるので、複数の予後予測因子によって慢性心不全の重症度を評価して層別化したうえで、重点的に診療を行うのが予後を改善させる方法と考えられます。

表 4 慢性心不全の予後の予測因子

| | |
|-----------|---|
| 1. 臨床的因子 | S3 聴取, 頸静脈怒張, 弱い脈, 低収縮期血圧, 高い NYHA クラス, 運動耐容能低下, 糖尿病合併, 慢性腎臓病, チェーン・ストークス呼吸, 睡眠時無呼吸, 心臓悪液質, うつ状態など |
| 2. 構造的因子 | 心胸郭比拡大, 左心室拡張期径拡大, 左室容積拡大, 左室肥大 (LV mass 増加) など |
| 3. 血行動態因子 | 心係数低下, 一回仕事量低下, 右室ないし左室駆出率低下, 心拍数増加, 体血管ないし肺血管抵抗増加, 肺動脈圧増加, 肺動脈楔入圧増加, 運動時の心拍出反応低下, 拡張型心筋症における心筋血流量低下, 拡張不全における僧帽弁血流パターンの異常など |
| 4. 生化学的因子 | 血漿中のノルエピネフリン・レニン・アルギニンバゾプレッシン・アルドステロン・A 型ないし B 型ナトリウム利尿ペプチドの増加, N-terminal pro-BNP 増加, エンドセリン-1 の増加, 低 Na 血症, 尿アルブミン増加, 高感度 CRP 増加, 血漿中の炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6) の増加, 酸化 LDL 増加, 貧血など |

(文献 10 より引用)

Q 慢性心不全は増加している, といわれていますが本当ですか?

A 慢性心不全は高齢者に多い疾患です。先進国においては, 急性心筋梗塞の救命率の向上と人口構成の高齢化に伴って, 慢性心不全が増加しています。2008 年のわが国の高齢化率 (65 歳以上の高齢者人口が総人口に占める割合) は 22.1% ですが, 2035 年

は 33.7%, 2055 年には 40.5% に達して, 世界のどの国もこれまで経験したことのない超高齢社会になるといわれています。高齢者心不全の診療に関するエビデンスは不十分であり, わが国が率先してこの領域の研究を集中的に行うことが必要と考えられます。

Q 拡張不全とは何ですか?

A 臨床的に心不全の症状・理学所見や病態を示しているにもかかわらず, 明らかな心収縮異常が認められない症例が心不全全体の 20~60% を占めており, 「拡張不全」や「拡張期心不全」とよばれてきました。臨床的な心不全症例においては, 拡張不全や収縮不全が純粋に単独で存在することは稀であるため, 現在では heart failure with normal ejection fraction や heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) とよばれるようになってきました。HFPEF を呈する心

不全患者は, 高齢者で女性が多く, 高血圧や心房細動の合併が多いのが特徴で, 収縮不全の心不全 (heart failure with reduced ejection fraction: HFREF) と比較して生命予後はほぼ同等で, 差があってもわずかであると報告されています^{7,8)}。近年の薬物治療の進歩によって, HFREF の生命予後は改善していますが, HFPEF においては改善がみられず, この領域におけるエビデンスの集積が期待されています。

[文 献]

- 1) 日本循環器学会：慢性心不全治療ガイドライン（2005年改訂版）
- 2) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH 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-e90, 2009
- 3) Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K et al : Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 42 : e7, 2001
- 4) Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T et al : Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku District – third year follow-up-. *Circ J* 68 : 42-434, 2004
- 5) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S et al : Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals–Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in General Practice (JCARE-GENERAL). *Circ J* 71 : 449-454, 2007
- 6) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S et al : Chronic kidney disease as an independent risk for long-term outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan–report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)–. *Circ J* 73 : 1442-1447, 2009
- 7) Sacha-Bhatia R, Tu JV, Lee DS et al : Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355 : 260-269, 2006
- 8) 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
- 9) Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR et al : Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003. A population study of 5.1 million people. *Circulation* 119 : 515-523, 2009
- 10) Zipes DP, Libby P, Bonow RO et al : Clinical aspects of heart failure In “Prognosis in Braunwald’s Heart Disease (7th ed)”, Elsevier Saunders, Pennsylvania, pp551-555, 2005



CARDIOANGIOLOGY

循環器内科[®]

Vol.67/No.3

Mar. 2010

(企画編集/長谷部直幸)

特集 循環器と他臓器疾患

循環器と他臓器疾患—構成の主眼— 旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科学 長谷部直幸

循環器と腎循環

東北大学腎・高血圧・内分泌学 伊藤貞嘉

循環器と肺循環

岡山大学循環器内科 中村一文ほか

循環器と睡眠時無呼吸

庄原市国民健康保険総領診療所 永井道明ほか

循環器と免疫

京都大学附属病院救急部 西尾亮介ほか

循環器と糖尿病

順天堂大学スポーツロジセンター 河盛隆造

循環器疾患と内分泌代謝疾患

京都医療センター内分泌代謝科 成瀬光栄ほか

循環器と肥満

札幌医科大学内科学第二講座 大西浩文ほか

循環器と神経・筋疾患

道北病院脳神経内科 木村 隆

循環器領域と脳循環

川崎医科大学脳卒中医学 芝崎謙作ほか

話題

原発性アルドステロン症：最近の話題

横浜労災病院内分泌・代謝内科 西川哲男ほか

心サルコイドーシス：最近の話題

—画像診断と治療を中心に—

旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科学 坂本 央ほか

Fabry病：最近の話題

鹿児島大学心筋症病態制御講座 竹中俊宏ほか

解説

心疾患に対するCPAP, NPPVとASV

自治医科大学附属さいたま医療センター 百村伸一ほか

心不全の貧血とエリスロポイエチン

東北大学循環器EBM開発学寄附講座 柴 信行ほか

肺高血圧症に対する新しい薬物療法

大阪大学保健センター 瀧原圭子

科学評論社



解説

心不全の貧血とエリスロポイエチン*

柴 信行** 下川 宏明**

Key Words : heart failure, anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, renin-angiotensin system

はじめに

心不全はすべての心疾患の終末像であると考えられており、多くの先進国で死因の上位を占めている。これらの国においては、人口構成の高齢化と急性心筋梗塞の救命率増加によって心不全は増加傾向にあり、また近年の心不全治療の進歩にかかわらずその予後はいまだ不良である¹⁾。心不全は心臓という単一臓器の疾患ではなく、神経体液性異常を伴う全身性かつ進行性の症候群であると考えられるようになっており、病態の進展をいかにして予防するかが治療の焦点である。そして、心不全患者の予後を増悪させるリスクの評価と対応した治療的介入が本疾患への第一の戦略である。貧血は、心不全の進展や予後ならびにQOLと関連する重要な因子として注目されている。本稿では、心不全患者における貧血のこれまでの知見と現在試みられている治療、特にエリスロポイエチン(erythropoietin : EPO)について概説した。

心不全患者における貧血の疫学

貧血は心不全患者において多く認められる合併症の一つである。その頻度は対象となる集団、心不全や貧血の定義によって異なっているが、心不全患者全体のおおよそ20~50%が貧血を合併していると考えられる。貧血の頻度は心不全

表1 心不全患者において貧血合併と関連する因子

1. 高齢
2. 糖尿病
3. 慢性腎臓病
4. 心不全症状の増悪
5. 運動耐容能の低下
6. Quality of life (QOL) の低下
7. 浮腫
8. 低血圧
9. 利尿薬使用量増加
10. 神経体液性ホルモンの増加
11. 炎症性サイトカインの増加
12. C-reactive proteinの増加
13. 左心室駆出率の増加

表2 WHOによる貧血の基準

| | |
|---------------------|----------|
| 小児(0.50~4.99歳) | 11.0g/dl |
| 小児(5.00~11.99歳) | 11.5g/dl |
| 小児(12.00~14.99歳) | 12.0g/dl |
| 妊娠していない女性(15.00歳以上) | 12.0g/dl |
| 妊娠している女性 | 11.0g/dl |
| 男性(15.00歳以上) | 13.0g/dl |

示されたヘモグロビン値未満の状態のときに貧血と定義する。

の重症度と比例して増加することが報告されており、表1に貧血の頻度と関連するその他の因子をまとめた。当科において2000年2月から開始した前向き心不全患者登録事業である第一次東北慢性心不全登録研究(CHART-1)によれば²⁾、日本人の安定期心不全患者の42%においてWHO

* Anemia in patients with heart failure and clinical efficacy of erythropoietin.

** Nobuyuki SHIBA, M.D. & Hiroaki SHIMOKAWA, M.D.: 東北大学大学院循環器EBM開発学寄附講座, 東北大学大学院循環器病態学分野(〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1); Department of Cardiovascular Medicine, Department of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, JAPAN

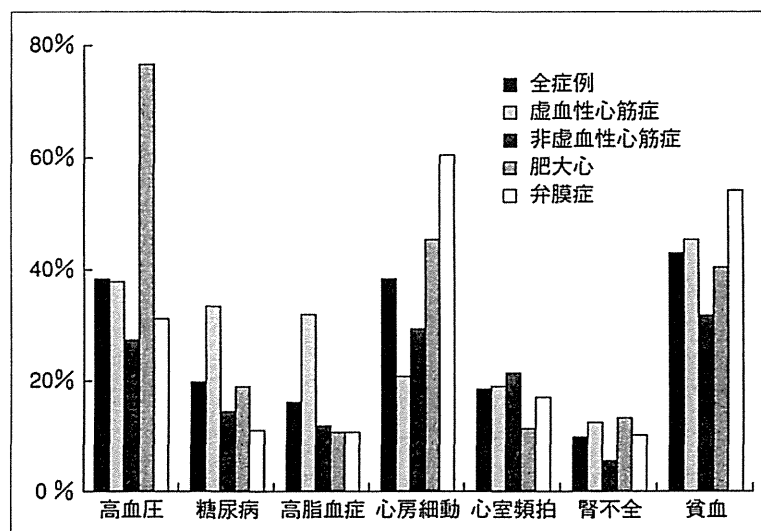


図1 心不全患者における合併症とその頻度²⁾
心室頻拍：3連発以上，腎不全：Cre>1.5mg/dl，貧血：WHOの定義

表3 心不全における貧血の主なメカニズム

1. 相対的なエリスロポイエチン低下
2. エリスロポイエチン抵抗性
3. 栄養不良(鉄, 葉酸, ビタミンB₁₂)
4. 消化管浮腫による吸収不良
5. 造血系における鉄の利用異常
6. 炎症性サイトカインの上昇
7. 血液希釈
8. 薬剤の影響(ACE阻害薬, アンジオテンシン受容体拮抗薬, 抗血栓薬)

の基準(表2)を満たす貧血が合併していた(図1)。貧血の頻度は推算糸球体濾過量(eGFR)が低下するほど増加しており，eGFR \geq 60ml/min/1.73m²の症例では25.5%であったが，eGFRが30~59，<30の症例では，それぞれ52.6%，88.9%であった³⁾。なお，左心室駆出率(LVEF)とヘモグロビン(Hb)の値は弱い逆相関を示すとされており，Hb値の増加はLVEFの低下と関連すると報告されている。

貧血が発症するメカニズム

心不全患者における貧血発生のメカニズムは決して単一ではなく，以下に示すような複数の因子が重複しているものと考えられている。主な原因とメカニズムを表3と図2にまとめた。

1. 造血栄養素の不足

心不全患者においては食欲低下や腸管の浮腫

によって造血に必要な栄養素の吸収が不十分になることが知られており，特に血清鉄やフェリチンの低下が5~43%に認められる。心不全患者に対しては抗血栓療法が行われることも多く，微小な消化管出血の合併も鉄不足を助長する。また，造血に寄与しない細網内皮系への鉄の再分配が起こり，骨髄における貯蔵が減っているとの報告もある。一方，心不全患者においては，鉄欠乏性貧血に認められる小球性貧血はむしろ少数と報告されており，まだ不明な点が多い⁴⁾。

2. 慢性腎臓病

2003年にSilverbergらは，心血管疾患，慢性腎臓病(CKD)，貧血が相互に深く関連して，それぞれの病態がほかの病態の進展を促進して悪循環の原因となるという概念：cardio-renal-anemia syndrome(CRAS)を提唱した⁵⁾。循環器疾患の病態形成におけるCRASの役割についての詳細は本特集の別項で記載されている。CKDをeGFRが60ml/min/1.73m²以下を示す症例とした場合，CKDは心不全患者の約半数以上に合併するとされている。CKDではEPO産生能低下や尿毒性物質の蓄積により腎性貧血を呈する。貧血は慢性低酸素状態を惹起して腎機能を悪化させると考えられており，Isekiらの報告では，Hctが1%増加するごとにend-stage renal diseaseの発症リスクは0.991倍になったと報告している⁶⁾。

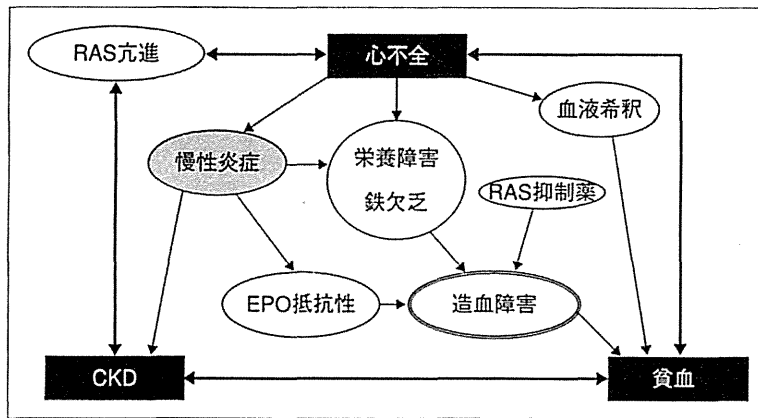


図2 心不全患者における貧血のメカニズムの関連

RAS : renin-angiotensin system, CKD : chronic kidney disease, EPO : erythropoietin

3. エリスロポイエチンの産生異常と抵抗性

心不全患者におけるCKDは腎実質性疾患が背景にあることはむしろ少ないため、腎血流低下に見合ったEPOの産生が想定される。しかしながら実際には、貧血の程度から考えるとEPO産生量は十分ではなく、なんらかのEPO産生異常が背景にあると考えられている。一方、心不全患者においては、腎血流の低下に伴う酸素分圧や組織灌流の低下からEPOの産生はむしろ亢進しているとの報告もあり、心不全の重症度と血中EPO濃度は正の相関を示すという⁷⁾。心不全患者においては組織において微小な慢性炎症の状態が持続しており、このためEPOに対する感受性が低下しているとも考えられており、Koureaらの報告によると、貧血合併心不全患者に赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis-stimulating agents : ESA)を投与したところ炎症性サイトカインの低下を認めたという⁸⁾。

4. レニン・アンジオテンシン系の亢進

レニン・アンジオテンシン系(RAS)の亢進は血管収縮により腎血流を低下させ、酸素需要を増加させて、むしろEPO増加に関与する。また、アンジオテンシン II は骨髄細胞を刺激してEPO産生を促進する。このため、ACE阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬はEPOを減少させる。また、造血抑制性に作用する酵素の分解を阻害することでHb値の低下をもたらすと報告されている⁹⁾。

5. 慢性炎症

心不全患者において上昇する慢性炎症のマーカーであるTNF- α 、IL-6などの炎症性サイトカインやCRPの値はHb値と逆相関することが報告されている。これらのサイトカインはEPO産生を低下させ、骨髄赤血球前駆細胞の増殖を抑制する。また、IL-6は体内の鉄分量や炎症に反応して、肝臓から分泌されるペプチドホルモンであるhepcidinの産生を刺激して鉄の十二指腸における吸収を減少させるなど、多彩な作用を介して貧血に関与している。炎症性サイトカインの活性化はほかの多くの炎症性慢性疾患と同様に、心不全患者の貧血の最も重要な原因の一つと思われる研究が進められている⁴⁾。

6. 血液希釈

心不全によって惹起された細胞外液量(ECV)の増加による血液希釈も貧血の要因となる。Westenbrinkらの検討によると、心不全患者においてはeGFR値と独立してECVの増加が貧血の程度と相関したと報告している⁹⁾。また、Androneらの報告では、貧血合併心不全患者のうち約半数で血漿量の増加を認め、増加を認めた症例は増加のない貧血患者よりも予後が不良であったとしている¹⁰⁾。

貧血の予後に対するインパクト

1. 心不全患者の貧血は予後と関連する

心不全患者の予後と関連する因子は多数報告

されているが、その中でも近年強い予後予測因子として注目されているのがCKDと貧血である。第一次東北慢性心不全登録研究の結果でも、貧血はCKDとは独立して心不全患者の予後と有意に関連していた³⁾。また、近年増加しつつある収縮機能の保たれた心不全においても予後の重要な予測因子であることを報告している¹¹⁾。

2. 予後増悪のメカニズム

貧血の存在は血液粘度低下とNO依存性の血管拡張作用により体血管抵抗低下と低血圧をきたし、圧受容体を介した神経体液性因子の活性化が起こる。交感神経系やRASの亢進は腎血流やGFRを低下させて水・Na再吸収を促進する。このように、貧血が存在すると後負荷の減少と前負荷の増大が起こり心拍出量は増加して、交感神経活性は亢進する。増加した前負荷は充満圧を増加させ、心臓の容量負荷は増大し全体の心仕事量も増加して心不全増悪を進展させる。また、貧血を発症するに至った病態、たとえば神経体液性因子の活性化や炎症性サイトカインの増加、低アルブミン・心臓悪液質などの低栄養状態も心不全増悪に促進的に作用する⁴⁾(図3)。

エリスロポイエチンと赤血球造血刺激因子製剤

1. エリスロポイエチンの産生と効果の発現

内因性のEPOは低酸素が刺激となって腎尿細管間質細胞などから産生される。腎血流やGFRの低下によって生じた近位尿細管のNa再吸収増加などのわずかな酸素の需要供給バランスの異常にも敏感に反応すると考えられている。産生されたEPOは赤血球系前駆細胞に特異的に作用して赤血球への分化や成熟を促進する。EPO受容体は、赤芽球系細胞、巨核球系細胞、血管内皮・平滑筋細胞、神経細胞、心筋細胞、腫瘍細胞など、多数の細胞に発現している。EPOによって活性化されるシグナル伝達経路には、JAK-STAT系、RAS-MAPキナーゼ系などが考えられている¹²⁾。

2. 現在使用できる赤血球造血刺激因子製剤

EPOは分子量約30,000の糖たんぱくで、165個のアミノ酸からなるポリペプチド骨格と、分子量の約40%を占める糖鎖部分からなる。N型糖

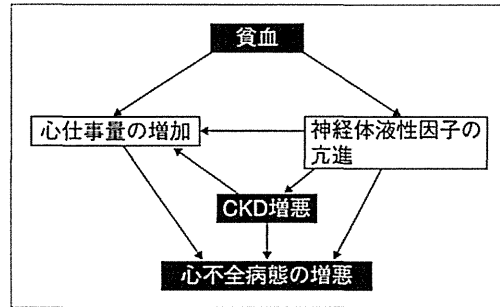


図3 貧血と心不全の関連
CKD : chronic kidney disease

鎖の末端には陰性荷電をもつシアル酸残基が結合して、この量が生体内のクリアランスとその効果に大きな影響を及ぼす。現在、臨床に広く使用されているESAは遺伝子組換えヒトEPO (recombinant human erythropoietin : rHuEPO) であり、epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfaがある。Epoetin alfaとepoetin betaはシアル酸の量が異なっており、天然EPOの皮下注射による半減期が8.5時間であるのに対して、前者は24時間、後者が20.5時間と報告されている。Darbepoetin alfaは新たに2個のN結合型糖鎖を付加してシアル酸残基を増加させた製剤であり、半減期が2.5~3倍に延長し高い生物学的活性が期待されている。現在、半減期をさらに長くするためにポリマーを結合させたEPO製剤 (C.E.R.A., SEPなど) やEPO様活性を有するEPO-mimetic peptideにポリエチレングリコールを結合させた製剤 (Hematide) などの開発が進んでいる¹³⁾。

貧血に対する治療

これまで記してきたように、貧血は心不全患者の病態と予後を増悪させると考えられる。このため、貧血を改善させることが予後やQOLの改善をもたらすと考えるのは妥当であると思われる。ここでは、これまで報告されている試みを概観する。

1. 赤血球造血刺激因子製剤

(1) 臨床試験の結果から

心不全患者を対象にして、赤血球造血を刺激するESAを用いた臨床試験が報告されている。表4にその概要をまとめた。

表4 ESAを用いた心不全患者に対する主な臨床試験の結果

| 著者, 出版年(文献) | デザイン | 対象基準 | N | 年齢(歳) | 追跡期間 (月) | 開始時 Cre値 (mg/dl) | 目標Hb値 (g/dl) | 平均Hb値(g/dl) | | 使用薬剤 | 評価項目 |
|--|-------------------------------|--|---|-----------|-------------------------------|------------------------|-----------------|---------------|----------------|--------------------------------|---|
| | | | | | | | | 開始時 | ESA投与群 の到達値 | | |
| Silverbergら, 2000 ¹⁴⁾ | 単施設, 対照群なし, オープンラ ベル | EF<35%, Hb<12g/dl | 26 | 71.8±8.1 | 7.2±5.5 | 2.6±0.8 | 12.0 | 10.2±1.0 | 12.1±1.2 | Epoetin alfa, 静注Fe剤 | NYHAクラス低 下,LVEF改善,利 尿剤使用量減少, 入院回数減少 |
| Silverbergら, 2001 ¹⁵⁾ | 単施設, オープン ラベル | NYHA III~IV, EF<40%, Hb 10~11.5g/dl | 標準治療:16, ESA:16 | 75.3±14.6 | 8.2±2.7 | 1.7±0.8 | 12.5 | 10.3±1.2 | 12.9±1.1 | Epoetin alfa, 静注Fe剤 | NYHAクラス低 下,LVEF改善,利 尿剤使用量減少, 入院回数減少 |
| Manciniら, 2003 ¹⁶⁾ | 単施設, プラセボ 単盲検 | NYHA III~IV, Hct<35% | 対照:9, ESA:17 | 60±12 | 3 | 1.6±0.4 | Hct≥45% | 11.0±0.6 | 14.3±1.2 | Epoetin alfa, 経口Fe剤,葉 酸 | Peak VO ₂ 改善, 6分間歩行改善, QOL改善 |
| Palazzuoliら, 2007 ¹⁷⁾ | 単施設, プラセボ 二重盲検 | NYHA III~IV, EF<40%, Hb<11.5g/dl | プラセボ:25, ESA:26 | 74±6 | 12 | 2.5±0.4 | 12.0~12.5 | 10.4±0.6 | 12.4±0.8 | Epoetin beta, 経口Fe剤 | LVEF・左室拡大 改善,肺動脈圧・ BNP低下 |
| Ponikowskiら, 2007 ¹⁸⁾ | 多施設, プラセボ 二重盲検 | Hb 9.0~12.0g/dl, EF≤40%, peak VO ₂ <16ml/kg/min | プラセボ:22, ESA:19 | 71±7 | 27週 | 1.3±0.5 | 13.0~15.0 | 11.8±0.2 | 13.9±0.4 | Darbepoetin alfa, 経口Fe 剤 | QOLスコアの改 善 |
| van Veldhuisenら, 2007 ¹⁹⁾ | 多施設, プラセボ 二重盲検 | Hb 9.0~12.5g/dl, EF≤40% | プラセボ:55, ESA(体重相当量):56, ESA(固定投与量):54 | 71(中央値) | 27週 (有効性), 29週 (安全性) | 1.4±0.5 | 13.0~15.0 | 11.5±0.7 | 13.3±1.2 | Darbepoetin alfa, 経口Fe 剤 | 心不全症状の改 善,6分間歩行に 改善の傾向 |
| Ghaliら (STAMINA- HeFT), 2008 ²⁰⁾ | 多施設, プラセボ 二重盲検 | Hb 9.0~12.5g/dl, EF≤40% | プラセボ:157, ESA:162 | 69(中央値) | 27週 (有効性), 55週 (安全性) | 1.5 | 13.0~15.0 | 11.4 (中央値) | 13.4 (中央値) | Darbepoetin alfa, 経口Fe 剤 | 一次評価項目に 有意差なし,死亡 と心不全入院の 複合イベントは 減少する傾向 |
| McMurrayら (RED-HF), Ongoing ²¹⁾ | 多施設, プラセボ 二重盲検 | Hb 9.0~12.0g/dl, EF≤40%, NYHA II~IV | プラセボ:1,300, ESA:1,300 | ≥18 | 57(予定) | ≤3.0 | 13.0~14.5 | NA | NA | Darbepoetin alfa, Fe剤 | 現在進行中:一 次評価項目;全 死亡+初回の心 不全増悪入院 |

EF: ejection fraction, Hb: hemoglobin, LV: left ventricular, ESA: erythropoiesis-stimulating agents, Hct: hematocrit, BNP: B型利尿ペプチド

ESAを用いた心不全患者に対する貧血の治療をはじめ報告したのはSilverbergらであると思われる。彼らは26例の重症心不全症例を対象にして、epoetin alfaと鉄剤の投与を施行して、Hb値の増加とNYHAクラスの低下、LVEFの改善、利尿薬使用量の減少、心不全入院回数の減少を認めたと報告した¹⁴⁾。続いて彼らは、オープンラベルではあるが、比較試験を行って同様の結果が得られることを検証した¹⁵⁾。

その後Manciniらは、epoetin alfaを用いて単施設単盲検の比較試験を行って、投与群においてHb値の上昇とpeak VO₂、6分間歩行距離、患者QOLの改善を認めた¹⁶⁾。またPalazzuoliらは、単施設二重盲検試験をepoetin betaを用いて行った。投与群においてHb値の上昇に加えて、LVEFの改善、左室拡大や肥大の改善、肺動脈圧やB型利尿ペプチド(BNP)値の低下を認めたとしている¹⁷⁾。

一方、その後行われた臨床試験ではESAの十分な予後改善効果は認められていない。Ponikowskiらは多施設二重盲検試験をpeak VO₂ ≤ 16 ml/kg/minの貧血合併心不全患者41例を対象に、darbepoetin alfaを用いて施行した。しかしながら、投与群においてはHb値の上昇は認められたものの、一次評価項目に改善効果はなく、わずかにQOLスコアの改善を認めたとどまった¹⁸⁾。また、van Veldhuisenらは165例の心不全患者を対象にして、darbepoetin alfaを用いた多施設二重盲検試験を行った。投与群ではQOLの改善は認められたもののNYHAクラスやLVEFには改善が認められなかった。また、投与群においてはプラセボ群では認められなかった死亡イベントが6例発生している¹⁹⁾。続いてGhaliらは、Hb値が9.0~12.5g/dlでLVEF ≤ 40%の心不全患者319例を対象にして多施設二重盲検試験を行った(STAMINA-HeFT)。試験薬のdarbepoetin alfaが目標Hb値を13.0~15.0g/dlに設定して投与された。しかしながら、一次評価項目は投与群・非投与群で有意差を認めず、全死亡と心不全入院の複合エンドポイントに投与群で改善の傾向を認めるのみであった²⁰⁾。

このように、初期の報告に認められたESA投与による改善効果は予後評価を目的とした大規模臨床試験においてはいまだ確認されていない。現在、2,600例の貧血合併心不全患者を対象とし

た多施設二重盲検試験RED-HFが進行中であり、その結果が期待されている²¹⁾。

(2) 赤血球造血刺激因子製剤の非造血効果

EPOの造血効果以外の作用が注目されている。EPO受容体は心筋細胞や血管内皮細胞にも存在し、Hbの増加作用と独立して多様な効果を示す。Asamiらは、非造血系細胞における内因性EPO-EPO受容体系が圧負荷によって惹起されたマウスの心機能障害の抑制に関連することを示した²²⁾。また、心筋梗塞モデルを使用した動物実験では、ESAが虚血性傷害を抑制し、心筋細胞のアポトーシスを予防し内皮前駆細胞の遊走を促進させると報告されており²³⁾、これらの効果を確認するヒトを対象とした試験が欧米で進行中である。

2. 目標とするヘモグロビン値

貧血を合併した心不全患者において、目標とすべき至適Hb値は知られていない。近年のESAを試験薬とした臨床試験においては、おおよそ13.0~15.0g/dlを目標に行われている。一方、CKDを対象とした試験においては異なった見解が一般的である。

CREATE試験では、603例の貧血を合併したCKD患者を対象にしてepoetin betaを投与した。対象は、貧血を正常化させる群(目標Hb値: 13.0~15.0g/dl)と、目標Hb値を10.5~11.5g/dlとする群に割りつけられた。3年間の試験期間において2群間で心血管イベントの発生に有意差はなく、透析を必要とした症例、高血圧や頭痛を呈した症例はむしろ完全正常化群に多く認められた²⁴⁾。CHOIR試験では1,432例のCKDを対象にしてepoetin alfaを投与した。対象は、目標Hb値を13.5g/dlとする高Hb群と11.3g/dlとする低Hb群の2群に割りつけた。死亡、心筋梗塞、心不全入院、脳卒中からなる複合エンドポイントは高Hb群で有意に多く発生し、また、QOLに関しても有意の改善を認めなかった²⁵⁾。CKDを対象にしたほかの臨床試験でも、Hb値を完全に正常化させることが有益であるとの報告は十分ではない。このため、近年改訂された欧米のCKDを対象とするガイドラインでは11.0~12.0g/dlをHbの目標とし、13.0g/dlを越えないように勧告している²⁶⁾。

このように、心不全とCKDにおいては、予後

やQOLに改善効果が得られるHbの目標値が異なっている可能性がある。このメカニズムとして下記が推定されている。①動物実験では、中等度の貧血が糸球体障害を減少させることが報告されており、CKD症例においては貧血がbeneficialに作用する可能性がある。②ESAの造血作用以外の薬理効果が腎臓と心臓で異なる可能性がある。③ハードエンドポイントを評価項目とした心不全を対象とする大規模の臨床試験の結果が得られていない。

3. 鉄剤投与の効果

鉄は造血に必須であるばかりではなく、骨格筋の多くのエネルギー代謝経路において重要な役割を果たしている。心不全患者に対して鉄剤のみを投与してその効果を検証する試験が行われている。Tobliらは、鉄剤単独投与群においてHb増加作用に加えて、QOL・LVEF・6分間歩行距離の改善とCRPやNT-proBNP値の低下を認めたと報告している²⁷⁾。しかしながら、相反する結果の報告も認められ、今後の研究が待たれる。

まとめ

貧血は心不全患者の多くに合併して、その予後を予測するだけでなく、心不全の病態を促進させる因子ともなる。その原因は多因子的であり、組織で持続する微小な慢性炎症やCRASの関与が重要であると考えられている。ESA投与による心不全の病態改善効果が報告されているが、予後改善効果については今後の大規模薬物介入臨床試験の結果を待つ必要がある。

文 献

- Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan. *Vasc Health Risk Manag* 2008 ; 4 : 103.
- 柴 信行, 渡辺 淳. 合併症を有する心不全の治療. 井上 博, 増山 理・編. エキスパートをめざす循環器診療 1. 心不全・ショック. 東京: 南江堂; 2006. p. 151.
- Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, et al. Prognostic importance of chronic kidney disease in Japanese patients with chronic heart failure implications of the CHART Study. *Circ J* 2008 ; 72 : 173.
- Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 52 : 501.
- Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The cardio-renal anaemia syndrome : does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 Suppl 8 : viii 7.
- Iseki K, Ikemiya Y, Kinho K, et al. Haematocrit and the risk of developing end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 899.
- Kazory A, Anemia EA. The point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 : 639.
- Kourea K, Parissis JT, Farmakis D, et al. Effects of darbepoetin-alpha on plasma pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and soluble Fas/Fas ligand system in anemic patients with chronic heart failure. *Atherosclerosis* 2008 ; 199 : 215.
- Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 166.
- Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003 ; 107 : 226.
- Tada T, Shiba N, Watanabe J, et al. Prognostic value of anemia in predicting sudden death of patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol* 2008 ; 128 : 419.
- 小松則夫. エリスロポエチンレセプターとシグナル伝達. 平澤由平, 平嶋邦猛・監. エリスロポエチンのすべて. 東京: メディカルレビュー社; 2005. p. 57.
- 小松則夫. 貧血に対する新規治療薬. *血液フロンティア* 2007 ; 17 : 1864.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 1737.
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect

- of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron : a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 1775.
- 16) Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003 ; 107 : 294.
- 17) Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of betaerythropoietin in treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007 ; 154 : 645. e9.
- 18) Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 753.
- 19) van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 2208.
- 20) Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008 ; 117 : 526.
- 21) McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, et al. RED-HF Committees and Investigators. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF) : a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009 ; 11 : 795.
- 22) Asaumi Y, Kagaya Y, Takeda M, et al. Protective role of endogenous erythropoietin system in nonhematopoietic cells against pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice. *Circulation* 2007 ; 115 : 2022.
- 23) Westenbrink BD, Lipsic E, van der Meer P, et al. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 2018.
- 24) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006 16 ; 355 : 2071.
- 25) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2085.
- 26) KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease : 2007 Update of Hemoglobin Target. Available from : URL : http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia/cpr21.htm
- 27) Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 : 1657.

* * *

[ハートビュー] Heart View

ISSN1342-6591 第14巻第3号平成22年3月9日発行
平成9年2月26日第3種郵便物認可(毎月9日発行)

3
2010

循環器専門医のための
診る・識る・治す

特集： MetSとCKD： 新たなリスクの関連

企画・構成／島本和明

診る

| | |
|--------------------------------|------------|
| MetSとCKDの疫学 | 斎藤重幸 |
| MetSと心血管疾患 | 葛西隆敏, 代田浩之 |
| CKDと心血管疾患 | 古本智夫, 筒井裕之 |
| CKD予防のためのMetS管理 | 宇津 貴 |
| Expertise MetSとCKDの関連機序 | 柏原直樹 |

識る

| | |
|----------------------------------|------------------|
| MetSの遺伝子診断 | 庄嶋伸浩, 原 一雄, 門脇 孝 |
| MetSの腹囲基準でCKDと心血管イベントは変わるか | 永田雅治, 清原 裕 |
| Expertise MetSとアディポサイトカイン | 山岡正弥, 船橋 徹 |
| MetSとレニン-アンジオテンシン系 | 岩井 将, 堀内正嗣 |
| MetSと糖尿病 | 山田信博 |

治す

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| MetS治療の基本方針 | 宮崎 滋 |
| CKD治療の基本方針 | 村上和敏, 和田 淳, 横野博史 |
| Expertise 抗肥満薬の現状 | 目澤守人, 藤本昌紀, 竹本 稔, 横手幸太郎 |
| RAS抑制薬とMetS・CKD | 柴 信行, 下川宏明 |
| 特定健診・特定保健指導の現状と期待 | 高橋敦彦, 久代登志男 |

MEDICAL VIEW

特集

MetSとCKD：
新しいリスクの関連

治す

14

RAS抑制薬と MetS・CKD

► *Therapeutic importance of RAS inhibitors in metabolic syndrome and chronic kidney disease*

柴 信行, 下川宏明 (東北大学大学院医学系研究科循環器EBM開発学寄附講座/
東北大学大学院医学系研究科循環器病態学分野)

メタボリックシンドローム (metabolic syndrome ; MetS) と慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) は相互に関連し悪循環を形成し増悪していくと考えられる。両者の発症・進展の背景となる主要な病態はレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の亢進とインスリン抵抗性であり、酸化ストレスの亢進、炎症反応の亢進、内皮障害、線溶系の異常などが認められる。加療において第一の戦略となるのはRAS抑制薬による十分なRASの抑制であると考えられている。アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II タイプ1受容体拮抗薬 (ARB) は、大規模臨床試験やそのサブ解析によって新規糖尿病の発生抑制、糖尿病患者の蛋白尿やCKD進展予防効果に加えて、心血管疾患発生の抑制作用が明らかになっている。最近報告されているMetS合併患者を対象にRAS抑制薬の効果を検討した研究では、RAS亢進の改善による抗炎症効果、凝固障害や内皮機能の改善、酸化ストレスの軽減が報告されている。RAS抑制薬における降圧作用以外の臓器保護効果についてはいまだ不明の点が多く、今後の研究が期待される。

レニン-アンジオテンシン系 (RAS) は、ナトリウムを体内に貯留させ循環血液量を増やし、また血管平滑筋を収縮させ血圧を維持する作用を有しており、生命の維持にとって重要な昇圧システ

ムである。RASは海水中で生活していた生物が陸上生活を開始するときに主として塩分の喪失を防ぐために発達した系であるといわれている。しかしながら、飽食と身体活動の少ない現代では

塩分はむしろ過剰摂取の状態であり、RASの異常な活動がさまざまな生活習慣病の発症・促進因子となると考えられている。本稿では、RASとメタボリックシンドローム(MetS)、慢性腎臓病(CKD)の関連について紹介し、これらの病態に対するACE阻害薬やARBの有効性について文献的に概説する。

RAS抑制薬の作用機序

RASには循環RASと組織RASがある。循環RASが活動を開始すると、腎で分泌されたレニンが肝臓で合成されたアンジオテンシノーゲンを切断してアンジオテンシンI(Ang I)を産生し、Ang Iは肺と血管内皮細胞のACEなどによりアンジオテンシンII(Ang II)となる。循環RASは昇圧や電解質の調節を分～時間単位で行う急性の機能的調節系であると考えられる。一方、脂肪組織、腎臓、心臓、脳、血管などで組織特異的に発現調節されている系が組織RASである。これらの組織で産生されたアンジオテンシノーゲンが、局所で産生されたレニンによりAng Iに変換され、Ang IIの産生は局所のACEやキマーゼにより行われる。組織RASの亢進は心肥大、血管肥厚、動脈硬化などの構造的なりモデリングを比較的慢性期に招来すると考えられている。RAS各因子のmRNAの発現亢進が組織レベルで確認されており、RAS亢進の抑制が降圧降下のみならずさまざまな臓器保護効果をもたらすという観点

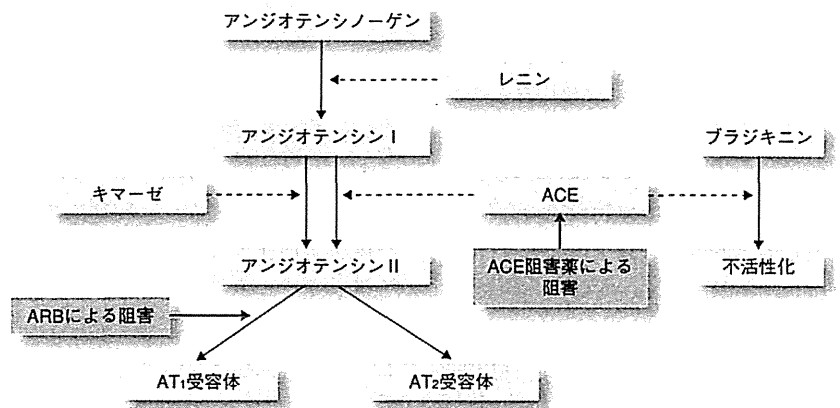


図1 RASとRAS抑制薬

ACE：アンジオテンシン変換酵素、ARB：アンジオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬、AT₁：アンジオテンシンIIタイプ1、AT₂：アンジオテンシンIIタイプ2。

から研究が進んでいる。

RAS抑制薬であるACE阻害薬とARBの作用部位を図1に示した。ACE阻害薬とARBの作用の差は主に以下の3点と考えられている。

- ①ACE阻害薬はブラジキニン不活性化を抑制してブラジキニン増加をもたらす。この結果として空咳が発生しやすい。空咳の発生に関してはサブスタンスPの増加も関連していると報告されている。
- ②組織RAS亢進下ではキマーゼ活性増加によりAng II産生が増加する。ARBはこのようにして増加したAng IIの作用を抑制できる。
- ③ARB投与時にはAng IIが代償的に増加することでAng IIタイプ2受容体が刺激される。タイプ2受容体の刺激はタイプ1受容体の機能と拮抗して、抗動脈硬化や血管拡張作用をもたらすと考えられている。

MetSとRASの関連

MetSの病態の中心は内臓肥満とそれによって惹起されたインスリン抵抗性であると思われる。これらの異常とRASには深い関係がある(図2)。肥満した脂肪細胞においてはアディポサイトカイン異常が認められる。アンジオテンシノーゲン増加はRASを亢進させ、インスリンシグナル伝達の阻害や脂肪細胞の分化抑制、さらにはアディポサイトカイン異常をもたらす。腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor; TNF)- α 増加とアディポネクチン低下はインスリン抵抗性を増強し、高インスリン血症は交感神経系亢進をもたらしてRASを亢進させる。このようにインスリン抵抗性とRAS亢進は悪循環を形成して増悪を続けていくことになり、RAS抑制薬によって負の連鎖を断ち切ることが重要と考えられる。

MetSとCKDの共通の病態

CKDは新たな心血管疾患のリスクとして近年注目されてきている。腎機能の低下は微量アルブミン尿の出現という早期の段階から心血管疾患の発生と関連している。この病態は心腎連関とよばれ、年齢・高血圧・糖尿病・脂質異常症といった従来型の危険因子をCKD患者は有することが多い。MetSとCKDの病態の共通点を図3にまとめた。MetSの主要な病態であるインスリン抵抗性はCKDの患者においても報告されており、また、インスリン抵抗性はRAS亢進をもたらし、腎臓内において微小な炎症を惹起することでCKDのリスクになる。一方、CKD患者では糸球体濾過能が低下しており、機能している糸球体は腎臓全体の糸球体濾過量を維持しようとして糸球体内高血圧

をつくり出す(糸球体過剰濾過説)。この際Ang IIは糸球体の輸入細動脈より輸出細動脈の収縮に強くかかわっており、この結果CKDの原因が除去されてもネフロン破壊は進行する。また、糸球体高血圧は図3に示した機序で糸球体障害を促進するがこの過程にはRAS亢進が深くかかわっていることが想定されている。したがって、CKDの発症・進展の抑制においてはRAS抑制薬が必須の薬剤であると考えられる。

RAS抑制とMetS・CKD

以上に示したように、RASの亢進は、心血管疾患の初期において血管内皮機能障害や炎症亢進を惹起してその進展に大きく寄与し、MetSの病態と深く関連している。特に、Ang IIは動脈硬化

の開始と進展において最も重要な役割を果たすと考えられている。肥満、高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常、インスリン抵抗性亢進、微量アルブミン尿、酸化ストレスの亢進、炎症反応の亢進、内皮障害などがMetSの病態の主体であるが、これらはCKDや心血管疾患の発症・進展の促進因子となる。MetSの中心概念である内臓脂肪やインスリン抵抗性ないし高インスリン血症は、炎症性サイトカイン産生と線溶系の異常によってさまざまな代謝異常を惹起し、また、RASや交感神経系を亢進させることが知られている。MetSの治療においては体重減少、低脂肪食、減塩食や適度な運動によってライフスタイルの改善が必要であるのはもちろんであるが、ACE阻害薬やARBによるRASの適切な抑制によってCKDや心血管疾患の発症を抑制し病態を改善させることが知られている。MetS、CKD、高血圧、耐糖能異常、糖尿病の家族歴、肥満のようなインスリン抵抗性の関与した病態ではRAS抑制薬は第一選択薬であると考えてよい。以下にこれまで発表されている主な知見を概観する。以前はMetSの構成因子である糖尿病に関連した報告が多かったが最近ではMetSを合併した症例に対する研究が増加している。

(1) ACE阻害薬

2型糖尿病患者を対象とした、ABCD、CAPPP、FACET、UKPDSの4試験のメタ解析では、ACE阻害薬が他の降圧薬と比較して急性心筋梗塞などの心

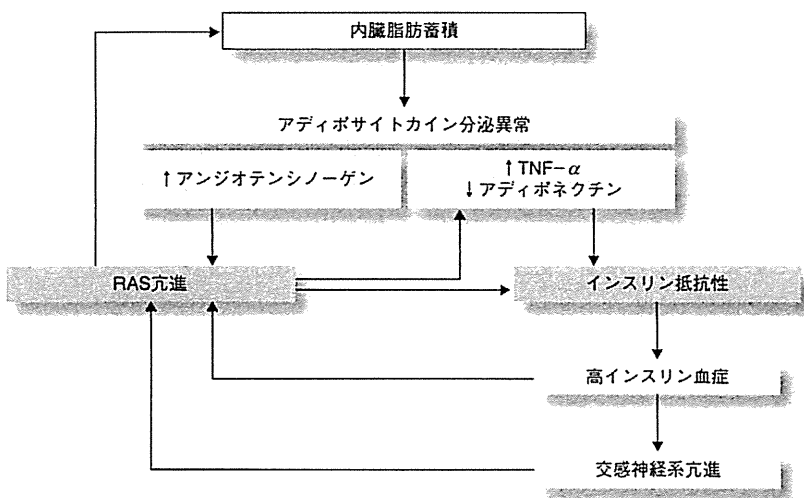


図2 内臓脂肪蓄積とRAS亢進の関連