

血管疾患発症と全死亡を有意に減少させることが報告されている¹⁾。また、心機能低下や心不全の認められない心血管疾患の高リスク患者を対象としたHOPEやMICRO-HOPE試験では²⁾、ラミプリルが心血管死、心筋梗塞、脳卒中の発症や、糖尿病症例の蛋白尿進展の抑制効果を有することが示されている。心不全のない冠動脈疾患を対象としたEUROPE試験では³⁾、ペリンドプリルは心血管死、心筋梗塞、心停止の発生を抑制したと報告されている。さらに、そのサブ解析であるPERTINENT試験では⁴⁾、ペリンドプリル投与が、Ang II、TNF- α 、von Willebrand因子の低下や内皮細胞のアポトーシスの減少をもたらすこと示唆している。

(2) ARB

ACE阻害薬と同様に有用とする報告が数多く認められる。AbuissaらによってRAS抑制薬の新規糖尿病発症予防効果を検討したメタ解析では⁵⁾、CAPPP、STOP-2、HOPE、LIFE、ALLHAT、ANBP2、SCOPE、ALPINE、CHARM、SOLVD、VALUE、PEACEの12の無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)を対象として、新規糖尿病発症をACE阻害薬で27%、ARBで23%有意に抑制した。この機

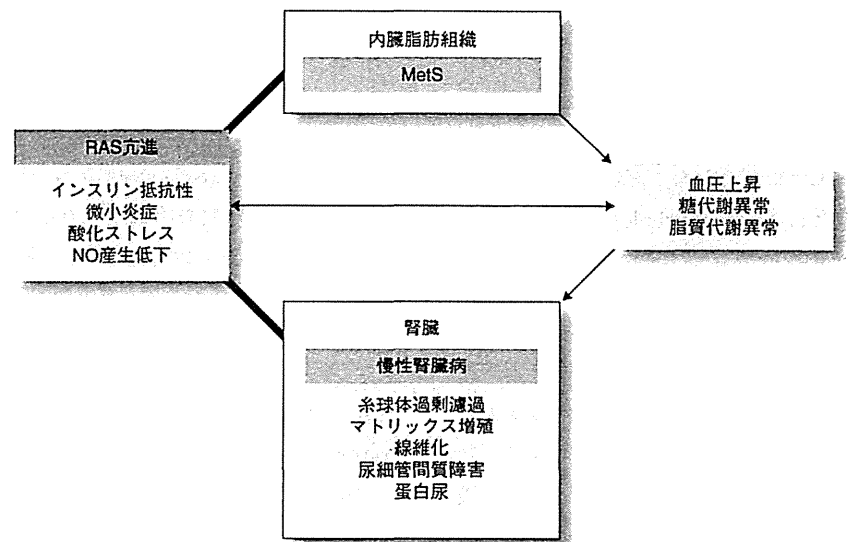


図3 MetSとCKDは共通の病態基盤をもつ

序としては、

- ①ACE阻害薬によって増加したブラジキニンがプロスタグランジンとNOの産生を増加させる、あるいは、RAS抑制薬による血管拡張作用が骨格筋への血流を増加させることでインスリン感受性が改善する
 - ②RAS抑制薬により脂肪細胞の成熟と再分布が促進され脂肪や糖の代謝が改善する
 - ③膵臓ラ氏島への血流増加作用により β 細胞からのインスリン放出が促進される
- などが考えられている。また、RENAAL⁶⁾やIDNT⁷⁾では糖尿病性腎症を有する症例において、ロサルタンやイルベサルタンが降圧効果と無関係にCKDの進展を抑制したと報告されている。また、IRMA II試験では、蛋白尿の改善

効果が示されている⁸⁾。

(3) MetSを合併した症例に対する研究

Kintscherらは、14,200例の高血圧患者に対してperoxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) 活性化作用のあるイルベサルタンを単独投与しないシヒドロクロロチアジドとの併用投与を行った。9ヵ月の投与期間後、MetSのある症例で血圧降下作用に加えて血糖値、ウエスト周囲径、TG値、HDLコレステロール値に有意の改善を認めた⁹⁾。Vitaleらによると、ARBによる代謝因子の改善効果はクラス効果ではなくPPAR- γ 活性化作用のある薬剤に著明であるとしている¹⁰⁾、一方Bahadirらは、MetSを合併した高血圧患者を対象にPPAR- γ 活性化作用

を有するテルミサルタンと作用のないロサルタンを投与したところ、両者の群ともにhomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)の改善効果は認められず、これはMetSの基準としてnational cholesterol education program (NCEP)-ATP IIIを選択したため、症例の多くでHOMA-IRが上昇していなかったためとしている¹¹⁾。

また、Yilmazらの報告によると高血圧を合併したMetS患者に多種の降圧薬を投与したところ、ラミプリルとバルサルタンのみがアディポネクチン濃度を増加させたと報告し、この効果はHOMA-IRで評価したインスリン抵抗

性の改善と関連していたとしている¹²⁾。

Solaらは、MetS患者にイルベサルタンを4週間投与して降圧効果と独立したinterleukin (IL)-6, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), 8-isoprostaneの有意の低下とflow-mediated dilationの増加を認め、ARBによる血管内皮機能の改善と抗炎症・凝固能改善効果の存在を示している¹³⁾。また、Khanらは、キナプリルをMetS患者に投与し、降圧効果と独立してerythrocyte superoxide dismutase活性の増加や8-isoprostaneの低下などを示し、酸化ストレスの改善効果があると報告している¹⁴⁾。

まとめ

RAS抑制薬は降圧効果のみならず、MetSのインスリン抵抗性を改善し、糖代謝、脂質代謝を良好に維持して、蛋白尿や内臓肥満を改善させCKDや心血管疾患発症を抑制することが明らかになりつつある。この背景となるメカニズムとして、RAS亢進の改善による抗炎症効果、線溶系異常や内皮機能の改善、酸化ストレスの軽減が報告されている。心血管疾患発生予防のためには、MetSやCKDの病態を十分に理解したうえで、RAS抑制薬を使いこなすことが必要であると思われる。

文献

- 1) Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al: Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 888-892, 2000.
- 2) HOPE Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-259, 2000.
- 3) Fox KM, EUROPA Study Investigators: European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 365: 782-788, 2003.
- 4) Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al: ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 73: 237-246, 2007.
- 5) Abuissa H, Jones PG, Marso SP, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 46: 821-826, 2005.
- 6) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
- 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
- 8) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al: Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study groups. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
- 9) Kintscher U, Bramlage P, Paar WD, et al: Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovasc Diabetol* 6: 12, 2007.
- 10) Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al: Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 15: 4-6, 2005.
- 11) Bahadır O, Uzunlulu M, Oguz A, et al: Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertens Res* 30: 49-53, 2007.
- 12) Yilmaz M, Sonmez A, Caglar K, et al: Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrology* 12: 147-153, 2007.
- 13) Sola S, Mir MQ, Cheema FA, et al: Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome. Results of the irbesartan and lipoic acid in endothelial dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 111: 343-348, 2005.
- 14) Khan BV, Sola S, Lauten WB, et al: Quinapril, an ACE inhibitor, reduces markers of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 27: 1712-1715, 2004.

2012年2月1日発行(年6回2, 4, 6, 8, 10, 12月発行) 第3巻/第1号(通巻11号) ISSN 2185-2235

Cardiovascular Frontier

特集

心腎連関

連載

ミニレビュー：炎症から考える循環器疾患

臨床最前線



心腎連関の疫学

東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学分野

三浦正暢

国際医療福祉大学病院
循環器内科教授

柴 信行

東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学分野教授

下川宏明

Summary

生活習慣の欧米化や心血管疾患 (cardiovascular disease ; CVD) の治療法の進歩により, CVD を抱えた高齢者が増加している。一方, CVD と同様のリスクを背景にもつ慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) も増加しており, その終末像である維持透析療法を必要とする末期腎不全患者は, 30 万人に到達しようとしている。

CVD 患者のうち約 40% の症例で CKD が合併しており, その頻度は CVD の重症度が増すほど増加する。CKD 患者では糸球体濾過量 (glomerular filtration rate ; GFR) が保たれていても, 蛋白尿が出現すると CVD による死亡が著明に増加する。さらに GFR が低下するほど心血管死は増加する。

CVD と CKD は, その重症度が増すごとに相互の影響は増加していく。このような両者の密接な関係は, 心腎連関として幅広く認識されるようになった。

KEY WORDS

心腎連関, 糸球体濾過量, アルブミン尿,
尿細管障害, 予後

1 心腎連関とは

心臓と腎臓は密接な関係にある。正常な腎臓の血流量は主要臓器の中では最大で, 心拍出量が低下する心不全では腎の血流量も減少する。さらに, 心不全が進行することにより静脈系のうっ血も招く。その結果, レニン・アンジオテンシン系や交感神経系が活性化され, 心血管リモデリング, 心筋肥大・線維化, 炎症が惹起され, 心・腎疾患の間で悪循環を形成する¹⁾。

一方, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) は心血管疾患 (cardiovascular disease ; CVD) と同様のリスク因子 (高血圧や糖尿病, メタボリックシンドローム) から発症する。CKD では, 比較的早期の段階から CVD が増加することが知られており, その重症度が増すごとに心・腎互いに与える影響は大きくなる。

Ronco らは心腎連関について, 5 つの病型を提唱した (表 1)²⁾。

2 心腎連関の疫学的知見

1. 海外の疫学的知見

米国では CKD ステージ 3 ~ 5 [糸球体濾過量 (glomerular filtration rate ; GFR) が 60 mL/min/1.73 m²

表1 心腎連関の分類

Type 1	An abrupt worsening of cardiac function leading to acute kidney injury.
Type 2	Chronic abnormalities in cardiac function causing progressive chronic kidney disease.
Type 3	An abrupt worsening of renal function causing acute cardiac dysfunction.
Type 4	A state of chronic kidney disease contributing to decreased cardiac function, cardiac hypertrophy, and/or increased risk of adverse cardiovascular events.
Type 5	A systemic condition (e.g., sepsis) causing both cardiac and renal dysfunction.

(文献2より引用)

未満]の患者数は、成人人口の4.6% (830万人)存在する。さらに、大規模疫学研究により、CKDに関連した死亡率やCKDの重症度とCVD発症の関連について明らかにされている。Goらは約112万人の米国成人を対象に、約2.8年の追跡調査を実施した。その結果、GFRが低下するごとに全死亡率やCVDイベント発症率、入院率が有意に上昇することを示した(図1)³⁾。また、Anavekarらは心筋梗塞を発症した症例について、CKDとCVDイベントに関する観察研究を行った。約3年間の追跡で、CKDステージが進行した症例ほど、心血管イベントを繰り返す頻度が高いことを示した⁴⁾。

2. わが国の疫学的知見

わが国の成人人口におけるCKD患者数は約1,330万人(12.9%)と推計される⁵⁾。その内訳は、GFRが60mL/min/1.73m²未満のCKDステージ3～5が約1,098万人(10.6%)、GFRは60mL/min/1.73m²以上だが蛋白尿が陽性となるCKDステージ1～2が232万人(2.3%)である。米国との単純比較は困難であるが、わが国では腎機能低下者の割合が多い傾向にあることが推測される。

わが国においても、心腎連関に関する知見はいくつか報告されている。久山町研究によれば、CKDを有する症例はCVDを合併する頻度が高く、なかでも男性では、冠動脈疾患のハザード比が2.26、女性では脳梗塞のハザード比が1.91とCKD群で高率であった⁶⁾。また、茨城研究では一般住民において、尿蛋白を伴う症例はGFRの高低にかかわらず、CVDによる総死亡が多いことを示した⁷⁾。

第二次東北慢性心不全登録研究では、CVDを有する症例においてGFR<60mL/min/1.73m²のCKDは39.3%に認められ、一般住民と比較しCKDを合併している割合が高い。また、GFR<60mL/min/1.73m²のCKDはCVDが重症なほど高頻度に認められ、何らかの

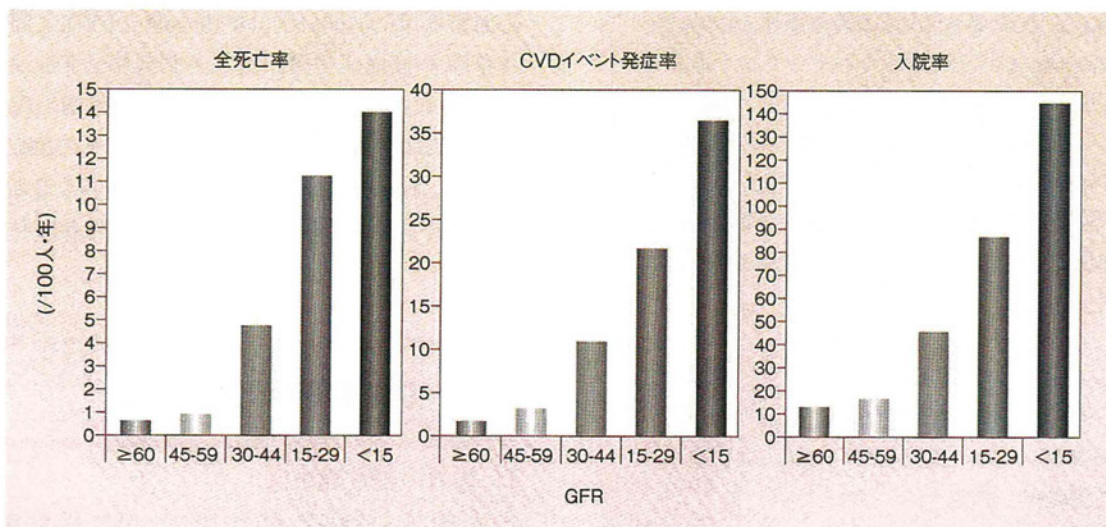


図1 糸球体濾過量(GFR)と心血管イベント

(文献3より引用)

器質的心疾患を有するStage Bでは32.4%、心不全を発症したStage Cでは46.9%、治療抵抗性の心不全であるStage Dでは66.7%であった⁸⁾。

3 心腎連関に対するアプローチ

イヌリンクリアランスによるGFRの測定は煩雑であるため、日常臨床では推算GFRが用いられている。計算式は「GFR(男性)=194*血清クレアチニン^{-1.094}*年齢^{-0.287}、GFR(女性)=GFR(男性)*0.739」である。計算式は加齢によるGFRの低下を加味したものであるが、血清クレアチニン値は筋肉量や摂取蛋白量などの影響を受けるため、GFR値の解釈には十分な注意が必要である。

近年、年齢や性別などの影響を受けないシスタチンCを用いたGFR推算式が報告されている。シスタチンCは血清クレアチニンに比較し、GFR低下の早期から上昇するため、より早期の腎機能低下を推定できる。一方で、血清クレアチニンが2.5mg/dL以上では、腎機能低下とともに上昇しなくなる。

GFRのみから心腎連関を把握するには限界がある。最近では、糸球体障害や尿細管障害を直接反映するマー

カーとCVDに関する知見が報告されるようになった。

1. アルブミン尿と心血管疾患

米国腎臓病学会は、尿中アルブミン・クレアチニン比で30～300mg/gを微量アルブミン尿と定義しており、本稿では微量アルブミン尿以上を臨床的に重要なアルブミン尿と定義する。

CKDの分類は主にGFRに基づいてなされているが、直接的に糸球体障害を反映するアルブミン尿の臨床的な重要性について十分に周知されていない。

アルブミン尿は、腎臓の糸球体内皮の直接的な障害を反映するにとどまらず、全身の血管内皮障害を反映する。メタボリックシンドロームやわずかな血糖上昇、高血圧など心血管リスクと同様の危険因子からアルブミン尿が出現する。

一般住民におけるアルブミン尿をもつ症例の頻度は6～8%、高血圧の症例で10～15%、糖尿病の症例で15～20%と報告されている⁹⁾。心不全を発症した症例では、アルブミン尿の出現頻度は約30%と報告され⁹⁾、また、拡張不全症例では収縮不全と比較し、アルブミン尿が多くみられる(40% vs 24%)¹⁰⁾。

これまで、一般住民や糖尿病や高血圧などの心血管リスクを有する症例、また、心不全症例において

表2 アルブミン尿と心血管イベント

Study	Study population	n	Mean age	Risk of CV event
Arnlov et al.	Non-hypertensive and non diabetic	1,568	55	Low levels of albuminuria predict first CV event
Kistrop et al.	Older adults	626,597	68	Major CV events HR 2.32(CI 1.33-4.05)
Okin et al.	Hypertension and LVH	7,786	67	HR 2.1(CI 1.5-2.8)
Arnold et al.	CV disease or diabetes and another CV risk factor	9,541	55	HR 1.82(CI 1.58-2.10)
Vaur et al.	Type 2 diabetes and elevated urinary albumin level	4,912	≥50	HR 2.30(CI 1.71-3.09)
Kristrop et al.	Patients with HF with and without Diabetes	195	69	Ischemic event in patients with HF and diabetes HR 2.07(CI 1.18-3.65)

CV : cardiovascular. HR : hazard ratio. LVH : left ventricular hypertrophy. HF : heart failure.

(文献8より一部改変引用)

アルブミン尿合併症例は有意に心血管イベントが高率で、予後不良であることが示されている(表2)。また、Jacksonらの心不全患者を対象とした研究によると、アルブミン尿のない症例と比較して微量アルブミン尿をもつ症例では、全死亡と心不全再入院の複合エンドポイントの補正後ハザード比が1.43、300mg/g以上のアルブミン尿を有する症例では補正後ハザード比が1.75と報告され、有意に心血管イベントが増加することが明らかとなった¹¹⁾。

アルブミン尿と心血管イベントの強い関連の機序として、以下が考えられている。アルブミン尿の存在は糸球体障害だけではなく、全身の血管内皮障害を反映するとされ、心血管イベントの発生とより強く関連する。また、凝固能異常や全身の炎症反応に伴う内皮のアルブミンの透過性亢進状態が、心血管イベントの発生に寄与する。さらに心不全の症例では、アルブミン尿が存在すると利尿薬抵抗性が惹起され、うっ血の増悪とともにアルブミン尿が増加して悪循環を形成する(表3)。

米国腎臓病学会では、アルブミン尿を定量的に評価することを推奨しているが、わが国では保険診療上、糖尿病の症例でのみアルブミン尿を実測できる。日常臨床で多用されている尿試験紙法は蛋白尿を定性的に評価するものであるが、アルブミン尿の有無を予測することが可能である。今田らは一般住民の調査において、尿試験紙法で蛋白「±」以上の症例では、CVDのリスクを有する症例ほどアルブミン尿を有する可能性が高いことを示した¹²⁾。CVD患者においては、尿試験紙法で蛋白「±」以上を示しているときは、たとえGFRが正常範囲であっても積極的にCKDの可能性を考慮する必要がある。

表3 アルブミン尿と心血管疾患・心不全増悪の機序

- RAS系、交感神経系の活性化
- 全身の血管内皮障害
- 凝固能異常
- 全身の炎症反応の上昇
- 利尿薬抵抗性
- うっ血に伴うアルブミン尿の増加

RAS : renin-angiotensin system.

2. 尿細管障害マーカーと心血管疾患

腎障害は糸球体だけでなく、尿細管にも生じており、尿細管障害のマーカーとしてneutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)やkidney injury molecule 1(KIM-1)、N-acetyl-beta-D-glucosaminidase(NAG)が知られている。これらの尿細管障害マーカーに関する疫学的研究は少ないが、CVDへの影響に関する知見をまとめた。

NGALは血漿中に存在し、活性化した好中球から分泌される。NGALは糸球体で容易に濾過され、尿細管で完全に再吸収される。Aghelらの報告では、NGALは急性心不全患者における腎機能悪化時に血清クレアチニンより早い段階から上昇することが示されている¹³⁾。

KIM-1は近位尿細管障害のマーカーである。KIM-1は健常者には認められず、尿細管障害を認めたときに発現する蛋白で、障害を受けた細胞の修復や間質の線維化などの役割を担っている。KIM-1は心不全症例において、健常人と比較すると上昇していることが知られ、左室駆出率やNYHA心機能分類と関連することが示された¹⁴⁾。さらに、KIM-1は慢性心不全症例において、GFRと独立して死亡や心不全入院の有意な危険因子と報告されている¹⁵⁾。

NAGは障害を受けた近位尿細管で産生され尿中に排泄される。慢性心不全患者では、NAG上昇はKIM-1同様に左室駆出率やNYHA心機能分類に関連することが示された。また、死亡や心不全入院に有意に関連し、また、有効腎血流量を反映するマーカーとして注目されている¹⁶⁾。

まとめ

心腎連関における疫学的知見を概説した。心腎連関に対する治療法は確立されたものはいまだに存在しない。CVD、CKDともに進行性の疾患であり、いかに早期に適切な評価・治療を行うかで長期予後は大きく左右される。GFRに加えて、糸球体障害を反映するアルブミン尿や尿細管障害のマーカーをいかに活用するか

は今後の課題であるが、CVD患者のリスクを層別化することは可能である。われわれ循環器専門医は、腎臓からのメッセージに耳を傾ける意識をもつことが重要である。

● References

- 1) Tang WH, Mullens W : Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart* **96**: 255-260, 2010
- 2) Ronco C, Haapio M, House AA et al : Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* **52**: 1527-1539, 2008
- 3) Go AS, Chertow GM, Fan D et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **351**: 1296-1305, 2004
- 4) Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al : Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* **351**: 1285-1295, 2004
- 5) 日本腎臓病学会 編 : エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 東京医学社, 東京, 2009
- 6) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M et al : Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Kidney Int* **68**: 228-236, 2005
- 7) Irie F, Iso H, Sairenchi T et al : The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* **69**: 1264-1271, 2006
- 8) Shiba N, Nochioka K, Miura M et al ; CHART-2 Investigators : Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan-- first report from the CHART-2 study. *Circ J* **75**: 823-833, 2011
- 9) Dobre D, Nimade S, de Zeeuw D : Albuminuria in heart failure : what do we really know? *Curr Opin Cardiol* **24**: 148-154, 2009
- 10) Orea-Tejeda A, Colín-Ramírez E, Hernández-Gilsoul T et al : Microalbuminuria in systolic and diastolic chronic heart failure patients. *Cardiol J* **15**: 143-149, 2008
- 11) Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC et al : Albuminuria in chronic heart failure : prevalence and prognostic importance. *Lancet* **374**: 543-550, 2009
- 12) Konta T, Hao Z, Takasaki S et al : Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *Clin Exp Nephrol* **11**: 51-55, 2007
- 13) Aghel A, Shrestha K, Mullens W et al : Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* **16**: 49-54, 2010
- 14) Jungbauer CG, Birner C, Jung B et al : Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-s-D-glucosaminidase in chronic heart failure : possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail* **13**: 1104-1110, 2011
- 15) Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G et al : Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart* **96**: 1297-1302, 2010
- 16) Carubelli V, Metra M, Lombardi C et al : Renal dysfunction in acute heart failure : epidemiology, mechanisms and assessment. *Heart Fail Rev*, 2011(in press)

2012年1月1日発行 毎月1回前月25日発売
第2巻 第1号 通巻04号
ISBN978-4-287-84004-7

生活習慣病の薬物療法・治療薬を中心とする臨床医学誌

MEDICINAL®

メディシーナル® Vol.2 No.1

2012
January

1

特集

企画編集 ● 伊藤貞嘉

降圧薬による 脳・心・腎連関 の治療作戦

医学出版

www.igaku.co.jp

5

特集 降圧薬による脳・心・腎連関の治療作戦

脳・心・腎連関を断つ降圧薬療法： 心不全

柴 信行¹⁾，下川宏明²⁾

1) 国際医療福祉大学病院 教授，循環器内科部長

2) 東北大学大学院 循環器内科学分野 教授，東北大学大学院 循環器EBM開発学寄附講座 教授

心不全患者の予後改善にとって，血圧の適正な管理は重要である。心不全患者における降圧療法の主要な目的は，心不全の病態を増悪・進行させているレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)と交感神経系の賦活化を抑制することである。RAAS抑制薬と β 遮断薬は心臓のみならず，脳・腎を含めて全身の動脈硬化性疾患の発生・進行を抑制することが可能である。しかし，実臨床での投与頻度は十分でなく，同時に過剰な降圧は予後不良と関連するため十分な配慮が必要である。

心不全とは

定義

心不全は心臓の構造的・機能的な異常を背景にして，心室の充満・駆出機能が障害されることで発生する臨床症候群である¹⁾。主要な症候の息切れ・易疲労感は運動耐容能を低下させ，体液の貯留は肺うっ血や四肢の浮腫を起す。これらは，生活機能の障害と生活の質の低下をもたらす。日本循環器学会の「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」では，心不全を慢性心不全と急性心不全に分類している。慢性心不全は「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障害を生じた病態」とされ²⁾，急性心不全は「心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し，心室充満圧の上昇や主要臓器への灌流不全をきたし，それに基づく症状

や徴候が急性に出現した状態」と定義されている³⁾。

疫学

心不全は先進諸国の多くで高い有病率を示す。アメリカ合衆国では約500万人の心不全患者がおり，毎年新規に約55万人発生している¹⁾。日本では100～200万人の心不全患者が存在すると推定されている⁴⁾。心不全の有病率は，人口構成高齢化と重症心血管疾患患者の救命率向上のため増加している¹⁾。**表1**に国内外の心不全患者の観察研究の比較を示した⁵⁾。背景疾患は，海外では約60～70%が虚血性心疾患を占めるが，日本では約30%と少なく，弁膜症が約25%，拡張型心筋症が約20%と報告されている。筆者らの施設では2006年より東北地区の基幹病院と共同で，慢性心不全患者の前向きコホート研究：第2次東北慢性心不全登録研究(CHART-2)を開始しているが，この中間解析の結果では虚血性心疾患を背景とする心不全患者の頻度は増加しており，日本ではライフスタイルの欧米化に伴い，虚血性心不全が増加していると推定される。合併疾患は高血圧が約50%，糖尿病が約30%とやや低頻度であり(表1)，body mass index

表1 国内外の心不全患者の特徴と予後⁵⁾

		日本			海外	
著者名/研究名		CHART-1	JCARE-GENERAL	JCARE-CARD	Bhatia*	Owan*
出版年		2004	2007	2009	2006	2006
地区		東北地区	全国	全国	カナダ	米国
対象年		2000	2004	2003～2004	1999～2001	1987～2001
追跡期間		1.9年	平均427日	2.4年	1年	10年
対象基準		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	—	—
施設数		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		1154	2685	2013	2802	4596
平均年齢(歳)		68	74	71.5	72/75	72/74
男性(%)		67	46	58.7	63/34	65/41
背景疾患(%)	虚血性	25	30	32	—	—
	高血圧性	—	35	27	—	—
	肥大大心	13	—	—	—	—
	弁膜症	28	26	—	—	—
	心筋症	—	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(%)	39	—	55	49/55	48/63
	糖尿病(%)	19	—	31	39/32	34/33
	BMI(kg/m ²)	—	—	22	—	29/30
	心房細動(%)	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(%)	71	83 (心不全歴)	—	—	—
心エコー所見	左心室駆出率(%)	49	—	45	26/62	29/61
	左心室末期径(mm)	56	—	55	—	—
薬物治療(%)	利尿薬	—	62	87	—	—
	ACE阻害薬	—	32	37	—	—
	ARB	—	31	46	—	—
	RAS阻害薬	69	59	—	—	—
	β遮断薬	25	27	48	—	—
	ジギタリス	48	43	31	—	—
	カルシウム拮抗薬	—	37	26	—	—
予後(%)	1年死亡率	7.3	8.3	9.0	25.5/22.2	29/32
	1年心不全再入院率	17.8	40	14.9	16.1/13.5	—

*データは収縮機能が低下した心不全/収縮機能が保たれた心不全として示した⁶⁻¹⁰⁾。

は日本人の心不全では比較的低い¹¹⁾。

心不全患者の予後は不良である。Framingham Heart Studyの結果によると、生存率はこの50年間にわたり改善しているが、5年死亡率は男性で59%、女性で45%に達する¹²⁾。CHART-2研究に先行したCHART-1研究(N = 1278)の解析結果からは、心不全患者全体の1年死亡率は約7%と比較的良好と思われたが、欧米の研究対象と左心室駆出率やNYHA分類を揃えた対象を選択すると、

日本人の心不全の予後は同様に不良であった(図1)⁴⁾。

病態

心不全は心臓という単一の臓器の疾患ではない。心機能が低下するとさまざまな神経体液性因子による代償機転が全身で作用する。この機転は急性期には心拍出量を維持し、臓器灌流を保って生命維持に有効に作用するが、長期に継続すると心不全病態の進行、脳や腎臓などの臓

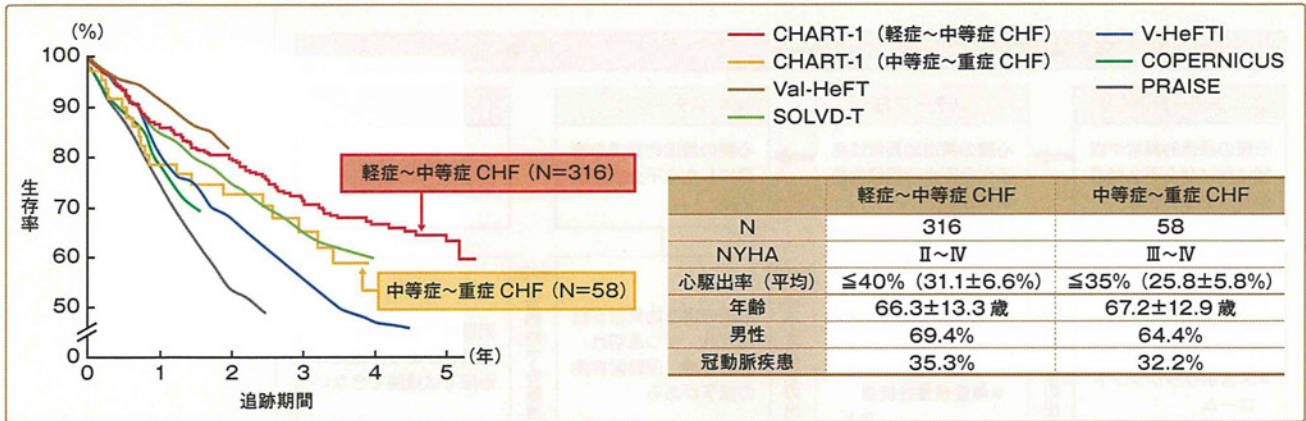


図1 CHART-1 研究と欧米の大規模臨床試験における慢性心不全患者の予後の比較⁴⁾
 CHF: chronic heart failure (うっ血性心不全), CHART: Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District (東北慢性心不全登録研究)

器障害、運動耐容能低下、不整脈の発生、突然死などのいわゆる心不全症候群の形成に寄与する。代償機転として最も重要であるのが、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) の賦活化である。心不全患者では腎灌流低下によって起こる循環RAASの亢進だけでなく、組織RAASの亢進が心臓リモデリングや心不全病態の形成に深く関与している。次に重要であるのが交感神経系の亢進である。心不全によって起こる血行動態の変化は、圧受容体を介する求心性の交感神経抑制信号の低下や、心房・肺静脈壁からの交感神経求心路を介する交感神経系の亢進を惹起する²⁾。慢性化した交感神経系の亢進は心臓負荷を増大させ、不整脈誘発や心筋障害を悪化させる。その他の心不全の病態を形成する神経体液性因子として、酸化ストレス、炎症性サイトカイン、エンドセリン、バゾプレッシンなどが重要と考えられている。

臨床的に心不全の症状・身体所見・病態を示しているが、明らかな心収縮異常が認められない心不全を、収縮機能の保たれた心不全と呼ぶ。全体の20～60%がこの型の心不全であり、高齢者や女性が多く、高血圧がその発症に深い関連を持つ。生命予後は収縮機能の低下した心不全と同等であるとする報告が多い。本病型の病態や治療についてはいまだ十分なエビデンスがない⁵⁾。

ステージ分類

心不全は動脈硬化から心臓リモデリング、そして心不全へと進行する疾患である^{1, 13)}。ステージ分類では、高血圧・糖尿病・高脂血症・メタボリックシンドロームなどといった動脈硬化リスクを有している段階を「ステージA」、心肥

大・心筋梗塞などの構造的異常があるが心不全を発症していない状態を「ステージB」、心不全をすでに発症した状態を「ステージC」、心不全が重症化して入院を繰り返し、補助人工心臓や心臓移植を必要とする段階を「ステージD」としている(図2)¹⁾。各ステージで十分な治療が行われなければ、より重症なステージへと進行する。

心不全治療のエビデンス

心不全診療ガイドラインで推薦されている薬物治療のうち、降圧作用があり予後改善効果の十分なエビデンスがあるのはRAAS抑制薬とβ遮断薬である^{2, 3)}。

RAAS抑制薬(図3)

RAASの亢進は、心血管病や慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の発症・進展に関与している。循環RAAS亢進による血圧・体液量・電解質の調節不全や、組織RAAS亢進による心肥大・動脈硬化・糖代謝異常・腎障害などの臓器組織障害によって、心不全・CKDは増悪していく。このため、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme; ACE) 阻害薬はステージA～Dのすべてのステージでの使用が推薦されており、心血管疾患進行・心不全発症の抑制に対して有効である。ACE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 (angiotensin Ⅱ receptor blocker; ARB) が使用される。抗アルドステロン薬は降圧作用は少ないが、心不全の予後改善効果が証明されている。また、レニン阻害薬であるアリスキレンは現在試験が進行中であり、その効果が期待されている²⁾。初めて重症心不全に対するACE阻害薬の効果を報告したのは、CONSENSUS試験

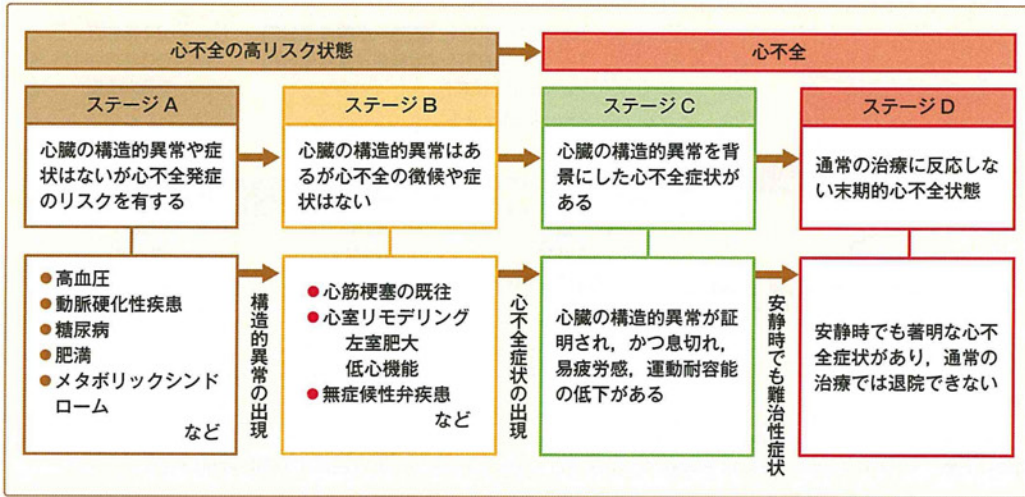


図2 心不全のステージ分類^{1,5)}

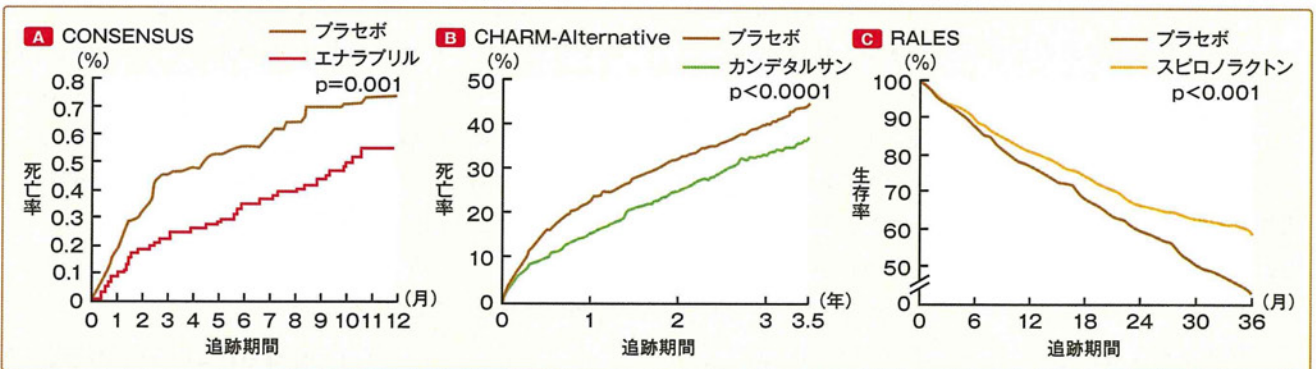


図3 代表的なRAAS抑制薬の心不全におけるエビデンス¹⁴⁻¹⁶⁾

である。NYHA IV度の重症心不全患者253例において、エナラプリル投与群ではプラセボ群に比べて1年死亡率が31%低下した¹⁴⁾。ARBの有効性を示したのはCHARM-Alternative試験である。左室駆出率40%以下で、ACE阻害薬に非忍容性の2028例の慢性心不全患者を対象にして、カンデサルタン群ではプラセボ群に比べて心血管系の原因による死亡または心不全悪化による入院のリスクが30%低下した¹⁵⁾。アルドステロン拮抗薬を左室駆出率35%以下のNYHA III～IV度の重症心不全患者1663例を対象に投与したRALES試験では、スピロラクトン群はプラセボ群に比べて全死亡のリスクが30%低下した (P<0.001)¹⁶⁾。

β遮断薬 (図4)

心疾患の病態進展のさまざまな局面で交感神経系の亢進が関与している。β遮断薬は、心拍数の減少・心筋酸素消費量の抑制によって心筋虚血を改善させ、RAASや血中カテコラミン抑制によって心不全死・突然死・心血管

死を減少させる。心不全患者では左室駆出率を改善させ、心筋アポトーシス抑制・抗酸化作用など不全心筋の保護作用が期待できる。CIBIS II試験では、慢性心不全患者2647例において、ピソプロロール群ではプラセボ群に比べて全死亡のリスクが34%低下した¹⁷⁾。COPERNICUS試験では、重症の慢性心不全患者2289例において、カルベジロール群ではプラセボ群に比べて全死亡のリスクが35%低下した¹⁸⁾。MERIT-HF試験では、慢性心不全患者3991例において、コハク酸メトプロロール群でプラセボ群に比べて全死亡のリスクが34%低下した¹⁹⁾。

**心不全と心腎連関：
Cardiorenal Syndrome**

CKD患者の多くが心血管疾患を合併する。Keithらの報告ではステージ4のCKD症例のうち20%が透析導入さ

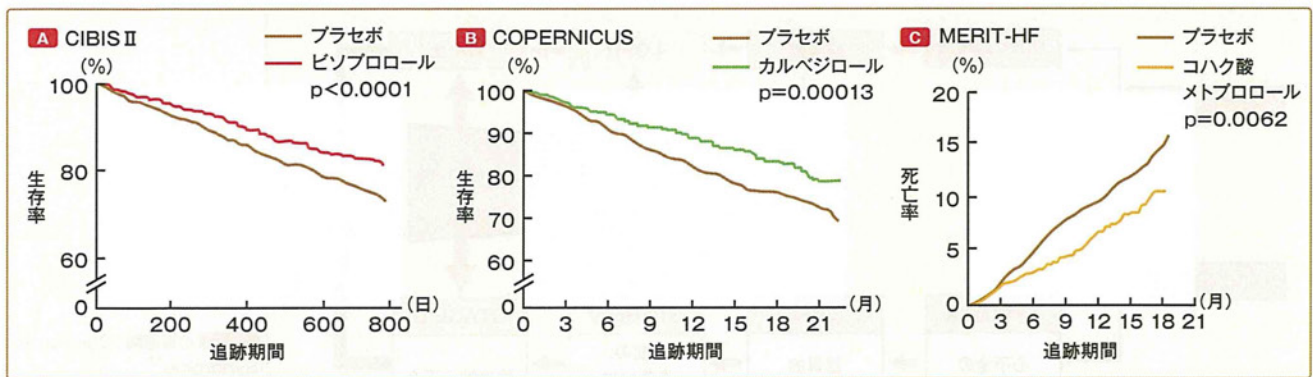


図4 代表的なβ遮断薬の心不全におけるエビデンス¹⁷⁻¹⁹⁾

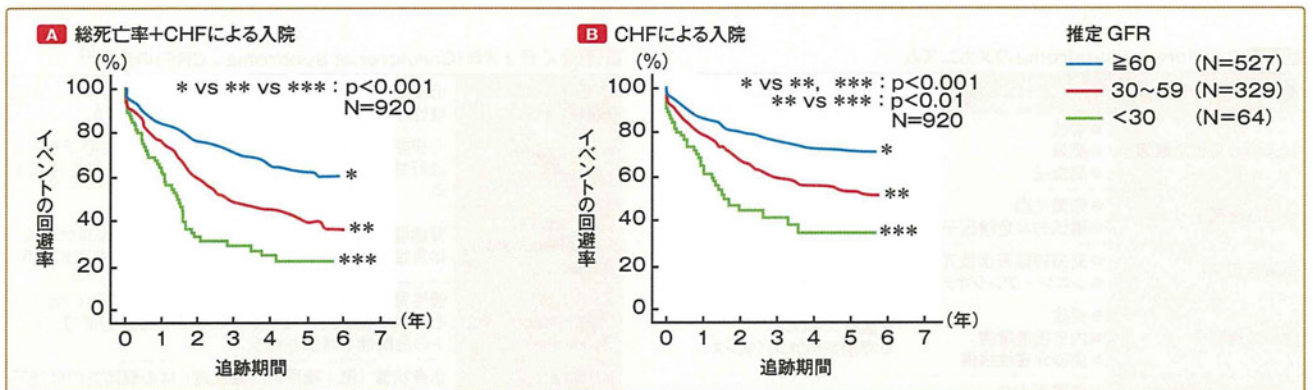


図5 CKDの重症度と心不全の予後は関連する²³⁾

CHF: chronic heart failure (うっ血性心不全), GFR: glomerular filtration rate (糸球体濾過量)

れた一方で、46%の症例は心血管疾患で死亡した²⁰⁾。心不全を発生する相対危険度はCKDで高いことが報告されており、ステージ1～2あるいはステージ3～5のCKDでは、それぞれ1.45、1.68と報告されている²¹⁾。心不全を合併するとCKDの予後は不良で、ステージ3～5のCKDの1年死亡率は25%に達する²¹⁾。一方、心不全におけるCKDの合併頻度はきわめて高く、35～70%と報告されている²²⁾。CKDの合併は心不全の増悪による入院と死亡を増加させる。CHART-1研究の結果でも推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) が低下するほど心不全患者の予後は不良となった (図5)²³⁾。心と腎のこのような関連は、心不全やCKDのステージが増悪するにつれてより密接になり、とくに心不全では著明である。この関連は心腎連関 (cardiorenal syndrome; CRS) といわれ、互いに増悪しあう負のスパイラルを形成する (図6)²²⁾。メカニズムの中心は、RAASや交感神経系といった神経体液性因子の亢進であるが、他にも多くの因子が関連している。他のメカニズムを表2に示した²²⁾。

Roncoらは、CRSを理解し、新たな研究テーマを探るために本症候群を5つに分類した (表3)。この分類では心疾患と腎疾患の関係を病態の時間的な経過によって分けて示している²⁴⁾。

CRSにとって貧血の存在は重要である。CKDの早期の段階から貧血が合併し、貧血の重症度はCKDの重症度と正の相関を持つ。心不全においては20%以上の症例に貧血が合併する²⁵⁾。貧血は心不全を増悪させ、貧血の重症度は心不全患者の死亡や心不全入院の増加と関連している。このような、三者の深い関連はcardiorenal-anemia-syndromeと呼ばれ、貧血の起こるメカニズムとして、1) エリスロポエチン産生低下や抵抗性の存在、2) 赤血球寿命の短縮、3) 血小板機能低下による微小出血、4) 栄養障害、5) 鉄欠乏、6) 炎症性サイトカインの影響、7) ACE阻害薬による骨髄抑制などが考えられている²⁶⁾。

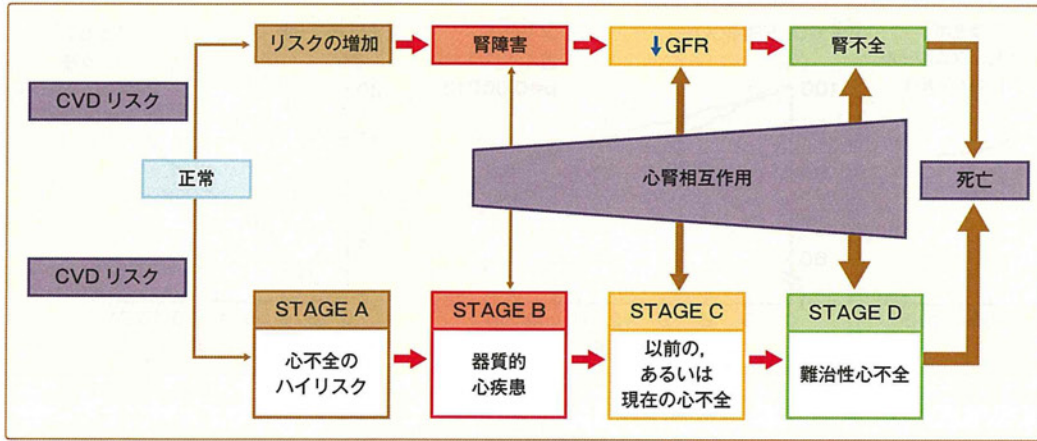


図6 心腎連関：Cardiorenal Syndrome²²⁾
 CVD:cardiovascular disease (心血管疾患), GFR:glomerular filtration rate (糸球体濾過量)

表2 Cardiorenal syndromeのメカニズム²²⁾

心臓・腎臓の共通因子	
従来の心血管危険因子	<ul style="list-style-type: none"> 喫煙 肥満 高血圧 糖尿病 脂質異常症
他の危険因子	<ul style="list-style-type: none"> 栄養失調 遺伝的な危険因子
体液性因子	<ul style="list-style-type: none"> 交感神経系活性亢進 レニン・アンジオテンシン系活性亢進
他の共通因子	<ul style="list-style-type: none"> 炎症 内皮機能障害 免疫介在性損傷 酸化ストレス 凝固系のアンバランス
治療関連の因子	<ul style="list-style-type: none"> 処置不十分 毒性因子
臓器特異的因子	
血行力学因子	<ul style="list-style-type: none"> 心拍出量減少(心臓) 腎低灌流(心臓) 高静脈圧(心臓) ナトリウム・水保持能力(腎臓) 高血圧(腎臓)
他の特異的因子	<ul style="list-style-type: none"> 脳性ナトリウム利尿ペプチド(心臓) 貧血(腎臓) 尿毒症溶質残留(腎臓) カルシウム・リン濃度異常(腎臓) 電解質・酸塩基不均衡(腎臓)

表3 心腎症候群(Cardiorenal Syndrome ; CRS)の分類²⁴⁾

CRS type I (急性CRS)	心機能の突然の悪化 (例:急性心原性ショック, 非代償性うっ血性心不全)は急性腎障害に通じる。
CRS type II (慢性CRS)	心機能の慢性的な異常 (例:慢性うっ血性心不全)は進行性の慢性腎臓病や永久的な慢性腎臓病を惹起する。
CRS type III (急性Renocardiac Syndrome)	腎機能の突然の悪化 (例:急性腎虚血, 糸球体腎炎)は急性心障害 (例:心不全, 不整脈, 虚血)を惹起する。
CRS type IV (慢性Renocardiac Syndrome)	慢性腎臓病 (例:慢性糸球体疾患)は心機能の低下や心肥大を惹起し, さらに/あるいは有害心血管イベントの危険性を増加させる。
CRS type V (続発性CRS)	全身状態 (例:糖尿病, 敗血症)は心腎両方の機能不全をもたらす。

心不全と心脳連関

心臓と脳の連関は複雑かつ多彩であるが、その多くは未解明である。ここでは心不全における神経体液性因子を介した連関を中心に記述する²⁷⁾。

心不全では、神経性・液性のシグナルが常に末梢から中枢神経系に届き、心機能をコントロールして病態に変化をもたらす。これまでに脳内組織の異常な活動が、交感神経系、循環血液量、心臓リモデリングに悪影響を及ぼすことが報告されている。動物実験では、脳弓下器官(subfornical organ ; SFO) や終板器官 (organum vasculosum of the

lamina terminalis ; OVLT) は血液脳関門による障壁が弱く、アンジオテンシン (AT) II のような循環ホルモンの影響を受け、口渇感や飲水行動に関与して循環血液量に関連することが判っている。また、視床下部室傍核 (paraventricular nucleus of the hypothalamus ; PVN) はさまざまな神経性・液性のシグナルを統合して交感神経系や細胞外体液量に影響をもたらす。また、吻側延髄腹外側部 (rostral ventrolateral medulla ; RVLM) は前脳・後脳のシグナルの集中するところで交感神経活性に影響を与える。PVNやRVLMは心血管臓器に分布する交感神経の亢進や、腎臓における水・ナトリウム代謝、またレニン放出に影響を及ぼし、PVNはACTHやバグプレッシンの放出を調節してナトリウム貯留や血管収縮に関連する。これらの脳内神経活動のバランスによって心不全の体液量、末梢血管の収縮性が調節されると推定されている (図7)。心不全ではPVNのACE活性が亢進し、また、PVN, SFO, RVLMではAT II type 1受容体が増加し、RVLMではAT II type 2受容体がdown regulateされている。これら

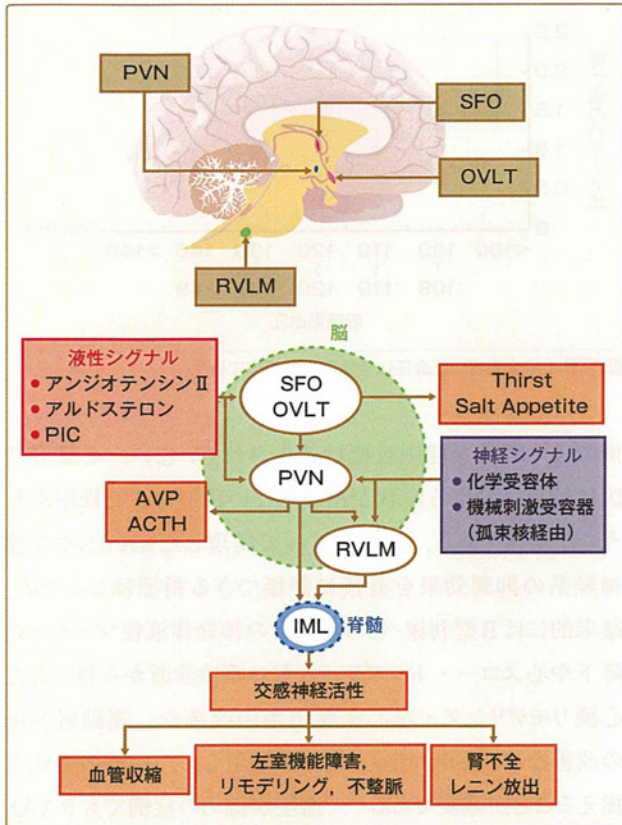


図7 脳局所機能と心不全²⁷⁾

SFO; subfornical organ (脳弓下器官), OVLT; organum vasculosum of the lamina terminalis (終末器官), PVN; paraventricular nucleus of the hypothalamus (視床下部室傍核), RVLM; rostral ventrolateral medulla (吻側延髄腹外側), IML; intermediolateral cell column (中間帯外側細胞柱), NTS; nucleus tractus solitarius (孤束核), AVP; arginine vasopressin (アルギニンバソプレシン), ACTH; adrenocorticotropic hormone (副腎皮質刺激ホルモン), PIC; pro-inflammatory cytokines (炎症性サイトカイン)

の脳内AT II type 1受容体のブロックによって心血管反射の異常は改善され、脳内へのAT II type 1受容体拮抗薬やACE阻害薬の投与は交感神経活性を低下させ、心不全動物の血液量調節を改善させる。アルドステロンは血液脳関門を一部通過し、また、脳組織でも産生されている。アルドステロンはナトリウム摂取や交感神経活性を亢進させ、ミネラルコルチコイド受容体阻害薬の脳室内投与は、心不全動物の交感神経系亢進や循環血液量調節を改善する。一方、心不全で増加することが知られているTNF- α やIL-1 β は中枢神経を刺激して交感神経系を活性化させる。これらの炎症性サイトカインは脳内でも増加しており、RAASに影響を及ぼしている。RAAS抑制薬やサイトカイン合成阻害薬の脳室内投与が心不全によって惹起された交感神経系亢進、炎症性サイトカイン増加、ACEやAT II受容体の発現亢進を抑制すると報告されている²⁷⁾。

しかし、脳を標的とした心不全治療の臨床応用は血液

脳関門が存在するため進んでいない。ACE阻害薬の臨床投与量では血液脳関門を通過することはほとんどない。また、ARBは一部が血液脳関門を通過すると考えられるが、低血圧発生の問題があり、十分には使用できない。アルドステロン阻害薬の大量投与では高カリウム血症の問題がクリアされる必要がある。その他、PGE2合成阻害薬や抗酸化薬が有効である可能性があるが、臨床応用までに至っていない²⁷⁾。

心不全と血圧

高血圧は、収縮期・拡張期の圧負荷の増大により左室の収縮・拡張機能に障害を惹起し、リモデリングの促進や壁ストレス増大による酸素消費量増加、微小循環障害や冠動脈内皮障害による心筋虚血をもたらす。心筋障害を進展させる。また、高血圧は心不全の基礎疾患や合併疾患として高い頻度で認められ、50%以上の有病率を示している(表1)。Framingham Heart Studyによると、健康一般住民を平均17.4年追跡したところ、11.8%に新規に心不全の発症が認められた。収縮期血圧・拡張期血圧・脈圧のいずれもが心不全発症のリスクであったが、とくに収縮期血圧と脈圧で強い関連があり、標準偏差分の上昇によってそれぞれ心不全発症は56%、55%増加した(図8)²⁸⁾。心不全のない高血圧患者を対象とした多くの大規模臨床試験のメタ解析では、高血圧は心不全発症を増加させ、降圧治療によってその発症率が減少することが明らかにされている²⁹⁾。

一方、病態の進行した心不全患者では血圧が低下した症例が多い。そのような症例においては、心不全増悪による入院時でも外来通院中の安定期であっても、収縮期血圧が高めの症例のほうが死亡や心不全入院が低率である(図9)³⁰⁾。血圧は心臓のポンプ機能に強く関連する。平均血圧は心拍出量と末梢血管抵抗の積に中心静脈圧を加えたものであり、心臓の収縮機能が低下していなければ、高血圧は末梢動脈の弾性低下と強く関連する。一方、心不全患者の平均動脈圧は心拍出量に直接に依存して

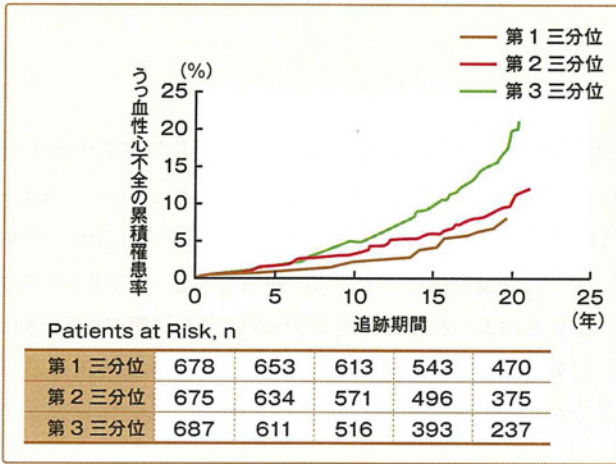


図8 血圧上昇は一般住民の心不全発症率を増加させる²⁸⁾

第1三分位：脈圧26～48 mmHg
 第2三分位：脈圧49～60 mmHg
 第3三分位：脈圧61～150 mmHg

いる。心不全患者の血圧が低ければ、左心室駆出率や心拍出量の低下が認められることが多い。安定期心不全を対象としたメタ解析では、全体の平均収縮期血圧が124.9 mmHgの心不全患者は、10 mmHg収縮期血圧が上昇するたびに死亡率は13.0%改善した。登録時血圧で症例を3分すると、最も血圧の低かった群（平均収縮期血圧109 mmHg）では18%の死亡率改善を認め、最も高かった群（平均145 mmHg）では10%に留まった。この効果はβ遮断薬・ACE阻害薬の投与や心不全の背景疾患に影響を受けなかった³¹⁾。

安定期慢性心不全の降圧治療

心不全患者では高血圧の有無に関係なく、RAAS抑制薬やβ遮断薬の投与によってRAASや交感神経系の十分な抑制を行う必要がある。しかし、収縮機能の保たれた心不全での診療エビデンスは少ないため²⁾、ここでは収縮機能の低下した心不全を対象に記述する。

高血圧を合併する症例では心機能改善・病態進行抑制のために、心不全に対する一般的な治療法に加えて高血圧治療が重要になる。表4に現在ガイドラインで推薦されている高血圧を合併した心不全における降圧薬治療の概要を示した^{1, 2)}。高血圧を合併している心不全症例の降圧目標は、十分なエビデンスがないが130/80 mmHg未満とするものが多い^{1, 2)}。

一方、高血圧を合併していない症例や心拍出量が低下して結果的に血圧が130/80 mmHg未満となっている症

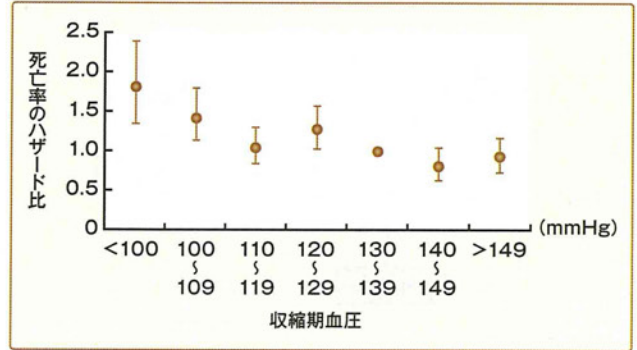


図9 心不全患者の低血圧は予後不良と関連する³⁰⁾

例では、明確な降圧目標は報告されていない。心臓専門医は低血圧による症状が出現しない程度にまで降圧を行うのが現状である。薬剤によって実現したRAASや交感神経系の抑制効果を直接に評価できる指標はないため、臨床的にはB型利尿ペプチドなどの神経体液性マーカーの降下や心エコー・ドップラーなどの画像診断から得られた心臓リモデリング・左心室駆出率の改善や、運動耐容能の改善などの臨床パラメーターを活用して、病態の変化を捉えることが重要である²⁾。血圧が低めの症例でもRAAS抑制薬やβ遮断薬の効果が認められる症例は少なくない。AnandらはVal-HeFTのサブ解析を行い、登録時収縮期血圧が110 mmHg未満の群ではバルサルタン投与による血圧低下は有意ではないが、バルサルタンの予後改善効果には遜色がないことを示した³²⁾。

リアルワールドでは、程度の差はあれ心不全の多くにCKDの合併が認められる。一方、中等症以上の腎障害を有する心不全症例は大規模臨床試験から除外されるため、CKDを合併した心不全症例に対してどんな降圧薬が有効であるのか十分なエビデンスはない。しかし、病態の増悪がRAAS亢進という共通の基盤に大きく関与していること、また、本特集の他の章で詳述されているが、ACE阻害薬やARBのCKDに対する効果には多くのエビデンスがあることを考えると^{33, 34)}、理論的にはRAAS抑制薬を中心とする降圧療法は有効であると考えられる。一方、軽症のCKDに対してACE阻害薬投与は有効でないとする報告³⁵⁾もある。RAAS抑制薬による治療が心臓と腎臓とともに有効であるかについては議論が残っている。IDNT試験では蛋白尿を呈する糖尿病性CKDの症例にイルベサルタンを投与して腎・心血管イベントの発生を検討した。腎関連アウトカムは血圧低下に伴って低下したが、うっ

表4 高血圧を合併した心不全に対する標準治療²⁾

A 収縮機能の低下した心不全に対する治療

薬剤	Class	エビデンスレベル
ACE阻害薬	I	A
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	I	A
β遮断薬	I	A
利尿薬	I	B
アルドステロン拮抗薬	I	B
長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬	II a	B

B 収縮機能の保たれた心不全に対する治療

薬剤	Class	エビデンスレベル
ACE阻害薬	II a	C
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	II a	C

血性心不全を含む心血管イベントは収縮期血圧が120 mmHg未満の症例で増加した³⁶⁾。

β遮断薬のCKDに対する効果には十分に証明されていない。腎臓の血管系には主としてα受容体が分布し、尿細管にはβ受容体が分布している。β遮断薬は尿細管に作用してナトリウムの再吸収を低下させ、また、腎血管拡張作用も報告されている。このため理論的にはCKDに対して有効である可能性がある。2型糖尿病を対象とした試験では、ACE阻害薬(カプトプリル)とβ遮断薬(アテノロール)の2群間において、降圧効果・糖尿病合併症の進展・イベント発生リスクに加えて、アルブミン尿・腎機能障害進展においても差はなかったとされている³⁷⁾。

以上のように心不全治療においてRAAS抑制薬とβ遮断薬の投与は重要である。しかし、CHART-1研究によると心不全患者におけるACE阻害薬あるいはARBの投与は70%、β遮断薬は28%と、とくに後者で低率であった。未使用者には、女性・高齢者・収縮機能が保たれた症例が多く、大規模臨床試験による十分なエビデンスが存在しない対象であることが影響していると思われる⁴⁾。また、エビデンスのある薬剤に対してアドヒアランスの低い症例は、予後不良と報告されており十分な対策が必要である³⁸⁾。

心不全急性増悪時の降圧治療

心不全は十分な治療が行われなければ次第に進行していく。病態の増悪に最も寄与するのが反復する急性増悪(急性心不全)である。急性心不全の多くは血圧が保持されており平均収縮期血圧で135～144 mmHgと報告され

ている^{39, 40)}。入院時に心拍出量が維持された急性心不全では血圧が上昇していることがあり、左心室にafterload mismatchを惹起し、さらなる増悪因子になる。急性心不全を治療すれば自然と血圧は正常化する³⁾ことが多いが、高血圧が持続する症例ではカルシウム拮抗薬、ニトロプルシド、硝酸イソソルビドなどの点滴投与によって積極的に降圧を図る。心臓の後負荷を軽減するために、循環不全がなければ血圧は低めにすることが多いが、腎動脈硬化を合併する症例や高齢者では急激な降圧は尿量減少を招くことがあるため、目標血圧を高めに設定する。血圧値が180/120 mmHgを超えるような高血圧緊急症などの場合は早急に降圧を図る。一方、急性心不全入院時の収縮期低血圧は院内予後の増悪因子であることが報告されている^{39, 40)}。予後改善のための降圧目標は慢性心不全の場合と同様に報告がなく、今後の研究を待たねばならない。

急性心不全では腎障害の発生頻度が高く20～30%に合併する。また、入院中の腎機能低下は入院期間の延長と短期・長期予後増悪の予測因子である⁴¹⁾。急性心不全の治療に際しては、利尿薬を含めた点滴治療・輸液制限、虚血性心疾患の場合は造影剤の使用・腎灌流の低下・腎静脈のうっ血などの因子によって腎臓に大きな負担が発生する⁴⁾。低血圧や過度の脱水に陥らないように十分注意が必要である。近年、急性心不全時の腎保護作用を期待してカルペリチドの点滴が頻用されている。本薬剤は腎髄質の血流増加作用やRAAS抑制作用があり、腎機能低下を伴う心不全症例に使用されている。これまでの報告では血行動態的には中心静脈圧の低下・心拍出量の増加・GFRの増加が示され、慢性期の予後改善も少数ながら報告されている⁴²⁾。ループ利尿薬は急性心不全治療にとって必須の薬剤であるが、電解質異常・RAAS亢進・腎機能障害を起こすこともあり、漫然とした投与は推薦されない。

おわりに

最近の心不全の概念，脳や腎臓との連関，血圧の目標と降圧治療の実際について述べた。心不全やCKDの病態の中心を形成するRAASや交感神経系の亢進を抑制

する治療が中心である。130/80 mmHg以上の血圧を示す心不全症例では降圧を行い，それ以下の血圧を示す症例では症状やB型利尿ペプチドなど他の指標を参考にして十分な投薬を行うことが悪循環の連鎖を断ち切る治療になるかと思われる。脳・心・腎の連関を踏まえた診療は始まったばかりであり，今後の研究の展開が期待される。

文献

- 1) Hunt SA *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: e1-90.
- 2) 日本循環器学会 編，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) (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/>).
- 3) 日本循環器学会 編，循環器病の診断と治療に関するガイドライン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/>).
- 4) Shiba N *et al.*, *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4: 103-13.
- 5) 柴 信行 他，心不全 Q & A プレホスピタルから慢性期まで。総合医学社，2010；p1-13.
- 6) CHART investigators, *Circ J.* 2004; 68: 427-34.
- 7) JCARE-GENERAL Investigators, *Circ J.* 2007; 71: 449-54.
- 8) JCARE-CARD Investigators, *Circ J.* 2009; 73: 1442-7.
- 9) Bhatia RS *et al.*, *N Engl J Med.* 2006; 355: 260-9.
- 10) Owan TE *et al.*, *N Engl J Med.* 2006; 355: 251-9.
- 11) Nochioka K *et al.*, *J Card Fail.* 2010; 16: 880-7.
- 12) Levy D *et al.*, *N Engl J Med.* 2002; 347: 1397-402.
- 13) Dzau VJ *et al.*, *Circulation.* 2006; 114: 2850-70.
- 14) The CONSENSUS Trial Study Group, *N Engl J Med.* 1987; 326: 1429-1435.
- 15) Granger CB *et al.*, *Lancet.* 2003; 362: 772-6.
- 16) Pitt B *et al.*, *N Engl J Med.* 1999; 341: 709-17.
- 17) CIBIS-II Investigators and Committees. *Lancet.* 1999; 353: 9-13.
- 18) Packer M *et al.*, *N Engl J Med.* 2001; 344: 1651-8.
- 19) MERIT-HF Study Group, *Lancet.* 1999; 353: 2001-7.
- 20) Keith DS *et al.*, *Arch Intern Med.* 2004; 164: 659-63.
- 21) Annual Data Report, United States Renal Data System. (<http://www.usrds.org/>).
- 22) Shiba N *et al.*, *J Cardiol.* 2011; 57: 8-17.
- 23) Shiba N *et al.*, *Circ J.* 2008; 72: 173-8.
- 24) Ronco C *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1527-39.
- 25) Kazory A *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 639-47.
- 26) 柴 信行 他，循環器内科。2010；67：343-50.

- 27) Felder RB *et al.*, *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86: 216-20.
- 28) Haider AW *et al.*, *Ann Intern Med.* 2003; 138: 10-6.
- 29) Staessen JA *et al.*, *Lancet.* 2001; 358: 1305-15.
- 30) Lee TT *et al.*, *Am Heart J.* 2006; 151: 76-83.
- 31) Raphael CE *et al.*, *Heart.* 2009; 95: 56-62.
- 32) Anand IS *et al.*, *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 34-42.
- 33) Lewis EJ *et al.*, *N Engl J Med.* 1993; 329: 1456-62.
- 34) Brenner BM *et al.*, *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-9.
- 35) Casas JP *et al.*, *Lancet.* 2005; 366: 2026-33.
- 36) Berl T *et al.*, *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2170-9.
- 37) UKPDS 39, *BMJ.* 1998; 317: 713-20.
- 38) Mazzaglia G *et al.*, *Circulation.* 2009; 120: 1598-605.
- 39) Fonarow GC *et al.*, *JAMA.* 2005; 293: 572-80.
- 40) Gheorghiu M *et al.*, *JAMA.* 2006; 296: 2217-26.
- 41) Liang KV *et al.*, *Crit Care Med.* 2008; 36: S75-88.
- 42) Hata N *et al.*, *Circ J.* 2008; 72: 1787-93.

Profile

柴 信行 (しば のぶゆき)

国際医療福祉大学病院 教授，循環器内科部長

1986年 東北大学医学部医学科卒業，1989年 国立循環器病センターレジデント，2000年 米国スタンフォード大学 ポスドクフェロー，2007年 東北大学大学院 循環器EBM開発学寄附講座 准教授を経て，2011年より現職。

下川宏明 (しもかわ ひろあき)

東北大学大学院 循環器内科学分野 教授，東北大学大学院 循環器EBM開発学寄附講座 教授

1973年 九州大学医学部卒業，1985年 米国メイヨークリニック リサーチフェロー，1988年 米国アイオワ大学 リサーチサイエンティスト，1995年 九州大学医学部 助教授，2005年 東北大学大学院循環器病態学 教授，2007年 東北大学大学院循環器EBM開発学講座 教授(兼任)。



日本内科学会雑誌

Journal of the Japanese Society of Internal Medicine No.

2

February 10, 2012

Vol. 101

特集 慢性心不全：診断と治療の進歩

社団法人 日本内科学会