

臨床医のために

慢性心不全の病態と治療を考える

Back to the Future

清野 精彦

日本医科大学第一内科 (循環器内科)

Back to the Future: Pathophysiology and Therapeutic Strategies in Heart Failure

Yoshihiko Seino

First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

The present paper reviews the pathophysiology and therapeutic strategies in heart failure based on clinical investigations performed in our institute, and also recently reported large-scale double-blind clinical trials for the medical treatments of heart failure. Careful introduction of beta-blocker therapy along with RAAS inhibitors (ACE inhibitor, ARB, and/or aldosterone antagonist) should bring about marked improvement in mortality and morbidity in all subgroups of patients with heart failure.

(J Nippon Med Sch 2004; 71: 421-425)

Key words: heart failure, evidence based medicine, beta-blocker, angiotensin receptor blockade, troponin T

心不全の病態

心不全は、心臓のポンプ機能の低下により臓器・組織の代謝に応じて十分な血液を駆出出来ず、身体活動能力が制限されている状態、または種々の循環調節系代償機序により身体活動能力が保持されている臨床病態と定義される。心不全の病態を形成しているのは、ポンプ機能障害そのものを基軸に、これを代償しようとする心臓血管系自身 (Frank-Starling 機序)、神経体液性因子、そして肺、骨格筋、腎臓、肝臓、皮膚などへの血流配分の適応とその破綻と考えることができる^{1,3}。われわれの研究では、心拍出量低下に伴う臓器血流配分の変化は特に皮膚¹、骨格筋²³、腎臓³で著しく、骨格筋抵抗血管収縮、容量血管収縮²³、血管内皮機能障害 (血流依存性血管拡張反応低下)³、皮膚微

小循環系 vasomotion の異常¹、腎機能障害の予後因子としての重要性³などが明らかにされた。

慢性心不全の初発症状は労作時息切れ、動悸であることが多く、やがて易疲労感、全身倦怠感、浮腫、睡眠時無呼吸などの全身症状があらわれ、代償不全に陥ると発作性夜間呼吸困難 (心臓喘息)、起坐呼吸などの心不全増悪症状が出現する。慢性心不全の急性増悪例では、左室充満圧上昇と肺毛細管圧上昇による肺うっ血、肺水腫、起坐呼吸などの症状が特徴的である。一般的に急性増悪を繰り返す度に、その予後は不良であり、最も重篤な場合には、著しい心拍出量低下と血圧低下により心原性ショックに陥る。

Correspondence to Yoshihiko Seino, MD, First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: y-seino@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

慢性心不全治療ガイドライン

2000年10月、日本循環器学会より「慢性心不全治療ガイドライン」が提示され⁴、さらに2001年12月にはACC/AHA特別委員会から1995年に発表された「心不全の評価と管理に関するガイドライン」の改訂が提示された⁵。後者では、従来のNYHA分類あるいは症候性・無症候性の分類に変わり、心不全をステージA(心不全症状も心臓の器質的異常も認めないが、心疾患発症高リスクと考えられる状態)、B(器質的異常はあるが無症候状態)、C(心不全有症状または、その既往あり)、D(治療抵抗性心不全)の4ステージに分類、それぞれに対する治療指針を示している。新たなステージAの提示は、心不全に対する心疾患一次予防の重要性を明示したものであり、その背景には、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、心毒性薬剤治療、心筋症の家族歴などの心不全発症リスク因子の認識と、これらの是正、そして各種薬物療法(ACE阻害薬、 β 遮断薬、スタチン系薬剤、糖尿病および食後過血糖治療など)のエビデンスの蓄積がある。

これらの背景を鑑み、わが国の心不全診療の実状に応じた診療マニュアルを著しているので参照されたい⁶。

慢性心不全治療に関するエビデンス

1. ジギタリス

ジギタリスは200年以上の歴史の中で、心不全治療の第一選択薬(特に心房細動合併例)として歴史的に評価されてきた薬剤である。RADIANCE⁷とPROVED⁸の二つの多施設無作為二重盲検試験は、NYHA II-IIIの慢性心不全症例を対象に、ジゴキシン継続群と中止対照群に分け経過を観察する事により、対照群では心不全悪化が多く、運動耐容能、QOLが悪化する事を明らかにした。これらの成績を踏まえて、DIG試験では洞調律慢性心不全を対象にmortality, morbidityにおよぼす効果が検討された⁹。全死亡率については差を認めなかったが、ジゴキシン群で心不全悪化による死亡、または入院が有意に減少すること、一方、不整脈死は有意に多かったことが明らかにされた。ジギタリス治療は、心房細動を合併する慢性心不全の心拍数コントロール、症候性の左室収縮性心不全における症状改善に対してはすでに評価されている通りであるが、生命予後改善のエビデンスは示されておらず、また拡張機能不全に対する効果に関する検討は乏しい。

2. 利尿薬

ジギタリスとならんで心不全治療第一選択薬とされるのが、フロセミド、サイアザイドなどの利尿薬であり、利尿効果減弱の場合には作用部位の異なる利尿薬の併用(ループ系とサイアザイドなど)が有効である。フロセミドなどループ利尿薬が急性心不全や慢性心不全増悪に伴う肺うっ血、浮腫症状の軽減に有効である事は周知であるが、慢性心不全の生命予後に及ぼす効果に関する臨床試験は実施されていないのが実状である。その背景には、ACE阻害薬や β ブロッカーの長期予後改善効果を明らかにした全ての大規模試験では、利尿薬が基礎治療薬として併用されている事に留意すべきであろう。

1999年RALES¹⁰により、NYHA III-IVの重症心不全(EF<35%)において、スピロノラクトン群は対照群に比し30%死亡率が低下(35%対46%)するという注目すべき成績が発表された。心不全悪化による死亡と突然死の減少がその背景であり、心不全自覚症状も改善する事が示された。その作用機序は、利尿薬としての作用よりもアルドステロンによる心筋肥大・線維化作用を抑制することが重要と解釈される。

3. 硝酸薬

ニトログリセリンやISDN、ニトロプルシドの静注療法が急性心不全や慢性心不全急性増悪の肺うっ血の軽減に有効である事は周知の通りであり、上記ガイドラインにも提示されている。慢性心不全に関しては、V-HeFT¹¹がISDNとヒドララジン併用群が対照群およびプラゾシン群に比し生命予後を改善することを明らかにした。その後V-HeFT II¹²では2剤併用とACE阻害薬(エナラプリル)を比較試験することにより、後者が前者に比し死亡率を有意に減少すること(18%対25%)が示され、ISDNとヒドララジン併用はACE阻害薬が使用できない場合の選択枝と位置付けられている。

4. Ca拮抗薬

V-HeFT III¹³では長時間作用型Ca拮抗薬フェロジピンについて、PRAISE¹⁴およびPRAISE-2ではアムロジピンについて臨床試験が実施されたが、いずれも長期予後改善効果は証明されなかった。

5. ACE阻害薬およびARB

ACE阻害薬は、多くの大規模試験により心不全症状、血行動態、長期予後におよぼす有効性が証明されており、慢性心不全の無症候性から症候性、そして最

重症例まで、第一選択薬としての評価が確立している^{15, 18}。

CONSENSUS¹⁵では、エナラプリルがNYHA IVの重症心不全症例の生存率(6カ月26%対44%)、NYHA分類、入院日数を改善し、SOLVD治療試験¹⁶では、エナラプリルがNYHA II-IIIの症例の死亡率と入院頻度を減少、またSAVE¹⁷では、カプトプリルがEF 40%未満の心不全徴候の無い急性心筋梗塞例の長期予後(死亡率、心不全発症、心筋梗塞再発を低下)を改善することが示された。SOLVD予防試験¹⁸においては、無症候性心機能低下例における心不全発症と生命予後の改善が明らかにされている。ただし、拡張機能不全に対するエビデンスは確立しておらず、また狭窄性弁膜症(AS, MS)による心不全は適応外とされていることに留意すべきである。

アンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は、ロサルタンとカプトプリルを比較したELITE, ELITE-II¹⁹, およびカンデサルタンとエナラプリルを比較したRESOLVD²⁰の成績が発表されているが、いずれもACE阻害薬との間に有意差を認めず、ACE阻害薬不耐容の場合の選択枝として位置付けられる。その後、LVEF < 40%の慢性心不全症例を対象にバルサルタンとACE阻害薬の併用をACE阻害薬単独と比較したVal-HeFTの成績が発表され²¹、前者のほうが有意に予後の改善効果に優れること(総死亡を含む心血管イベント13.2%低下、心不全による入院27.5%低下)が明らかにされた。サブ解析のデータをみると、逆にバルサルタン、ACE阻害薬・β遮断薬の三種併用群では予後改善効果に劣る傾向が示された。そして2003年、注目されていたカンデサルタンを用いた慢性心不全症例(NYHA II-IV)を対象にした3アーム評価による大規模臨床試験CHARM(CHARM alternative: LVEF < 40%, ACE阻害薬不耐用群試験, CHARM added: LVEF < 40%, ACE阻害薬併用群試験, CHARM preserved: LVEF > 40%収縮能保持群試験)の成績が発表された^{22, 25}。CHARM alternativeでは、3.5年の試験期間の一次評価イベント発生率(心血管死および心不全死)は、33.0%対40.0%とカンデサルタン群が非投与群に対し約30%リスクを減じ、CHARM addedでは、同様に37.9%対42.3%とリスクを15%減ずる効果が明らかにされた。さらにCHARM preservedでは22%対24%と、やはり約10%のリスク減少効果が示されている。この中で、先に述べた三種併用の是非についても分析され、三種併用は、より有効であることが述べられている。今後、心不全診療ガイドラインにおけるARBの位置付けが

改訂される可能性が示唆される。

6. β遮断薬療法 わが国でも保険適応へ

慢性心不全では交感神経活性が過度に亢進し、心筋細胞膜β受容体のdesensitization(βARKによるβ受容体のリン酸化とGs蛋白からの機能的解離など)、down-regulation、β受容体以下のレベルでのシグナリング障害、過剰カテコラミンによる心筋障害、心筋エネルギー効率悪化などにより心機能低下を生じている。心不全におけるβ遮断薬療法を最初に提唱したWaagsteinらにより、EF 40%未満の拡張型心筋症を対象にメトプロロールの効果を検討したMDCの成績(NYHA, QOL, EF改善するも死亡率低下は有意水準にいたらず)が1993年に発表されて以来、慢性心不全におけるβ遮断薬療法が注目されるにいたった。

その後、カルベジロールを用いたUS Carvedilol-HF study²⁶、ピソプロロールのCIBIS-II²⁷、メトプロロールのMERIT-HF²⁸などの大規模臨床試験が発表され、中等症(NYHA II・III)心不全症例における長期予後改善効果が明らかにされた。MERIT-HFでは比較的軽症の心不全の予後も改善しており、その機序として心不全増悪の防止と共に突然死の減少が確認され、β遮断薬療法の適応は心不全軽症例にも拡大している。

β遮断薬療法では治療開始4~12カ月以後になると、いわゆるreverse remodeling効果が発現し、左室形状の正常化と心筋収縮能の上昇が観察される。またカルベジロールでは、収縮能改善および死亡率低下の効果は用量依存的であることが報告されており、導入から所定維持量設定までの慎重な用量調節(わが国では2.5mg/日; 分2から5~20mg/日; 分2へ漸増)が重要である²⁹。

潜在性心筋傷害の検出と対策

慢性心不全でも重症例では、持続的な潜在性心筋傷害(ongoing myocardial damage: OMD)に起因する組織学的変化と心機能障害の進行が観察される。我々は急性冠症候群の診断³⁰に新規導入されている筋原線維由来の心筋トロポニンTおよび細胞質可溶性分画の脂肪酸結合蛋白(H-FABP)を測定することにより、慢性心不全症例でOMDを検出し、NYHA分類が重症なほどOMD検出頻度は上昇すること、さらにトロポニンT上昇およびH-FABP上昇が検出されたOMD群では、非OMD群に比し長期予後が不良であ

ることを明らかにした^{31,32}。これらの指標は、心機能、血中BNP濃度などとは独立した予後規定因子であり、心不全治療の新たな機軸として、OMD抑止の重要性を提唱するものである^{33,34}。

文 献

1. Seino Y, Tsukamoto H, Ohki K, Nakamura T, Kashiwagi M, Takano T, Hayakawa H: Abnormal cutaneous vasomotion and reduced cutaneous blood mass remain in congestive heart failure even with normalized cardiovascular hemodynamics. *Am Heart J* 1993; 126: 887-895.
2. Seino Y, Shimai S, Tanaka K, Takano T, Hayakawa H: Cardiovascular circulatory adjustments and renal function in acute heart failure. *Jpn Circ J* 1989; 53: 180-190.
3. Seino Y: Cardiac function and peripheral circulatory adjustments in patients with acute myocardial infarction: observations during the early stage of AMI. *Jpn Heart J* 1983; 24: 515-528.
4. 松崎益徳, 篠山重威, 相澤義房, 今泉 勉, 加藤裕久, 川口秀明, 木之下正彦, 許 俊鋭, 佐野俊二, 島本和明, 中谷武嗣, 堀 正二, 前原和平, 百村伸一, 矢野雅文, 大草知子, 北村惣一郎, 杉本恒明, 中澤 誠, 泰江弘文, 北畠 顕: 慢性心不全治療ガイドライン. *Jpn Circ J* 2000; 64 Supp IV: 1023-1079.
5. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Chinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiker M, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW: ACC/AHA guidelines for evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
6. 高野照夫, 清野精彦編著: 実地診療に則した心不全診断・治療マニュアル. 2002; 医薬ジャーナル社.
7. Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, Van Voorhees L, Gourley LA, Jolly MK: Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with ACE inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
8. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK: Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-962.
9. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
11. Cohn J, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
12. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
13. Cohn J, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L: Effect of the Ca antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure: treatment with enalapril. *Circulation* 1997; 96: 856-863.
14. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL: Effect of amlodine on morbidity and mortality in severe heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
15. The Consensus Trial Study Group: Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
16. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
18. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
19. Pitt B, et al.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomized trial the losartan heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
20. The RESOLVD pilot study investigators: Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100: 1056-1064.
21. Cohn JN, Tognoni G: Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675.
22. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S: CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-766.
23. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA: CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with

- chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-771.
24. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
 25. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular systolic function: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
 26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
 27. CIBIS-II Investigators and Committee. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 28. MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
 29. 清野精彦: β 受容体遮断薬; 検証と展望. 呼吸と循環 2002; 50: 139-146.
 30. Seino Y, Ogata K, Takano T, Ishii J, Hishida H, Morita H, Takeshita H, Takagi Y, Sugiyama H, Tanaka T, Kitaura Y: Use of whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med* 2003; 115: 185-190.
 31. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, Takano T, Kishida H, Hayakawa H: Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 608-611.
 32. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arai M, Miyatake Y, Takano T: Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2003; 113: 717-722.
 33. 清野精彦: Minor myocardial damage と ongoing myocardial damage: 心筋トロポニン T 測定により明らかにされてきたこと. 心臓 2002; 34: 231-234.
 34. 清野精彦, 高野照夫, 説田浩一: 慢性心不全における潜在性心筋傷害 (ongoing myocardial damage) 日内会誌 2004; 93: 1473-1479
- (受付 : 2004年 2月 26日)
(受理 : 2004年 3月 10日)
-