教育講演

6. 心不全の病態と内科的治療

吉村 道博

Key words : ナトリウム利尿ペプチド, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系, 収縮不全, 拡張不全

はじめに

心不全の病態は基礎疾患や重症度の違いにより複雑な様相を呈しており, その分類の仕方も様々である. 一般的に心不全の病態は急性と慢性に分けて議論することが多く, ガイドライン上もそのように分類されていることから本稿でもそれに従い解説する^{1,2)}. しかし多くの場合, お互いは密接に関連している.

急性心不全は, 心臓の器質的・機能的異常により急速に心ポンプ機能が低下し, 主要臓器への灌流不全やうっ血に基づく症状や徴候が急性に出現した状態である. 一方で, 慢性心不全は, 慢性のポンプ失調により肺と体静脈系のうっ血や組織の低灌流が継続し, 日常生活に支障をきたした病態である. しかし, 代償機転の破綻により病態が急性増悪し, 増悪を繰り返すとさらに悪循環が進行し, 急性心不全の病態に陥る.

本稿では, 心不全の病態と内科的治療に関す

る最近の考え方を解説するが, 血行動態的な面のみならずそれに伴う内分泌学的な変化についても解説を加える.

1. 心不全の基本的な病態: 内分泌学的側面を含めて

心不全の病態は, 長年, 血行動態の面から議論され, 重要な知見が数多く残されている. 一方で, 近年はそれに加え心不全時に変化する神経体液性因子の側面からも心不全の病態を考える事が多くなってきている³⁾(図 1).

心拍出量の低下に伴い腎血流が低下し, それによりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (renin-angiotensin aldosterone : RAA) 系などの神経体液性因子が活性化される. アンジオテンシンIIの産生の亢進, また動脈, 心肺圧受容体を介した交感神経活動も亢進して心拍出量と血圧を維持しようとする. さらにはエンドセリンなどの血管収縮因子も活性化する. RAA

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

110th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational lecture : 6. Pathophysiology of heart failure and medical treatment.

Michihiro Yoshimura : Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Japan.

本講演は, 平成 25 年 4 月 12 日 (金) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた.

図 1. 左心不全の病態生理：ANP，BNPを中心に（文献3より）

系や交感神経系などの亢進は、昇圧やナトリウム・体液貯留、または心収縮力の増強と心拍数を上げ、重要臓器への血流を保持することに役立つ。それにより血行動態が維持できて比較的安定している場合は代償期ととらえることができるが、これらのホルモンの活性化は多くの場合、過剰に働いている。慢性化すると代償が破綻して病態悪化の連鎖がはじまり、非代償期へと陥る。

交感神経系やRAA系などのホルモン群に対抗するものとしてA型（または心房性）ナトリウム利尿ペプチド（A-type or atrial natriuretic peptide：ANP）やB型（または脳性）ナトリウム利尿ペプチド（B-type or brain natriuretic peptide：BNP）がある。心不全における血漿ANPまたはBNP濃度の著しい上昇をみるとそれらが如何に大きな役割を果たしているかが推察できるであろう。現在では、主に心室から分泌されるBNP（またはNT-proBNP）が心不全の生化学的な診断法として広く普及している^{2,4)}。

以上の様に、心不全は心機能の低下に伴い神

経体液性因子の活性化が深く関与した全身の症候群ととらえる事ができる。

2. 急性心不全の病態と治療

急性心不全には6つの病態があると言われている。①急性非代償性心不全、②高血圧性急性心不全、③急性肺水腫、④心原性ショック：(1)低心拍出量症候群(2)重症心原性ショック、⑤高拍出性心不全、⑥急性右心不全である。ただし、それぞれが独立した概念ではなく、共通領域が交絡している。いずれの病態においても、可能な限り、CCUやICUに収容し、NYHA(New York Heart Association)分類、Killip分類、Nohria-Stevensonプロファイル、さらに必要な場合にはSwan-Ganzカテーテルによる血行動態評価により重症度評価(Forrester分類)を行い、それらに基づいた治療法の選択を行う⁵⁻⁸⁾(図2, 3)。同時に基礎疾患を把握し、治療を直ちに開始する。

うっ血所見がある患者では、肺うっ血、体うっ血、あるいはその両者の合併の有無を診断する。

NYHA (New York Heart Association) 分類

- I 度 心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
- II 度 軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
- II s 度 身体活動に軽度制限のある場合
- II m 度 身体活動に中等度制限のある場合
- III 度 高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
- IV 度 心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

Killip分類：急性心筋梗塞における心機能障害の重症度分類

- クラス I 心不全の徴候なし
- クラス II 軽度～中等度心不全
ラ音聴取領域が全肺野の 50%未満
- クラス III 重症心不全
肺水腫、ラ音聴取領域が全肺野の 50%以上
- クラス IV 心原性ショック
血圧 90 mmHg未満、尿量減少、チアノーゼ、冷たく湿った皮膚、意識障害を伴う

図 2. 心不全の分類（文献 1 より）

図 3. 心不全の分類（続き）（文献 1 より）

前者の場合は血管拡張薬を主に使用し、後者の場合は利尿薬を中心とした治療を行う。末梢循環不全の所見がある低血圧（おおよそ 90 mmHg 未満）の症例ではカテコラミン薬の静脈内投与が必要なことが多い。酸素投与や非侵襲的陽圧換気療法 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) による呼吸管理に次いで、ニトロ

グリセリン舌下や硝酸イソソルビドスプレーの使用は初期介入として迅速で簡便な良い治療である。狭心症発作の寛解のみならず、急性心不全における肺うっ血・肺水腫の軽減（血圧低下がない場合）にも有効である。最近、急性心不全の薬物療法として、合成ヒト ANP 製剤であるカルペリチドが汎用されている。カルペリチド

は、血管拡張作用、ナトリウム利尿作用、交感神経系やRAA系の抑制作用などがあり、血行動態の改善のみならず臓器保護効果があるとされている。特に心臓や腎臓保護効果が期待されている。目に見えて利尿がつかなくとも臓器保護という観点からの使用が浸透しつつある。バソプレシン拮抗薬であるトルバプタムは、国内では心不全の適応があるが、もともと海外では抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion : SIADH) の薬である。つまり、低ナトリウム血症を合併する場合に効果があると考えて良い。利尿作用が強すぎてかえって脱水にならないように注意が必要である。

治療抵抗性の難治例では、気管内挿管による呼吸管理、限外濾過療法 (extracorporeal ultrafiltration method : ECM), 持続性血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF), 大動脈内バルーンポンピング (intra-aortic balloon pumping : IABP), 経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardio pulmonary support : PCPS), 心室補助装置 (ventricular assist system : VAS) などが動員される。ただし、VASなどに代表されるように外科的な高度の手技を必要とする治療法は国内の殆どの施設でまだ行う事は難しいであろう。現実的には症例毎にそれぞれの病院の特性に合わせた形で最大限の内科的な治療が基本であり、本人や家族と相談の上、必要な場合は移送も検討する。

3. 慢性心不全の治療：心不全のステージ別にみた薬物治療

図4に心不全のステージ別にみた薬物治療を示す²⁾。いずれのステージにおいても強心薬というよりは臓器保護の考え方が以前に比べて明確になっている。その代表が、ACE阻害薬、抗アルドステロン薬、β遮断薬であり、副作用に注意しつつも積極的な使用が望まれる。

・ステージA (危険因子を有するが、心機能障害がない)

高血圧、耐糖能異常、脂質異常症、喫煙等の危険因子を有する場合には、それぞれのガイドラインに従ってその是正および治療を行う。特に、ステージAから積極的にACE阻害薬を開始する。既に冠動脈疾患を発症している場合にはACE阻害薬はその二次予防に有用である。ACE阻害薬に対する忍容性に乏しい場合にはARBを使用する。カルシウム拮抗薬は心不全ではあまり使われることはないが、ステージAにおいては高血圧や虚血性心疾患の場合によく使われ、冠攣縮を合併している場合は特に推奨される。

・ステージB (無症状の左室収縮機能不全)

まず、ACE阻害薬が適応となる。ACE阻害薬の投与が副作用等で不可能な症例では、ARBを投与する。心筋梗塞後の左室収縮機能不全であればβ遮断薬の導入も考慮する。心房細動による頻脈を伴う症例ではジギタリスを用いることもある。

・ステージC (症候性心不全)

NYHA II度：ACE阻害薬に加えてβ遮断薬導入を行う。β遮断薬は心不全治療には無くてはならない薬物であるが、その投与量に関しては注意が必要である。必要以上を投与すると心不全はかえって悪化する事があり、重症例は専門医に相談する方が良い。また、ACE阻害薬やβ遮断薬を使う場合、血中のBNP (またはNT-proBNP) 濃度を測定しておくとし心不全管理に有用であろう。

肺うっ血所見や全身浮腫等体液貯留による症状が明らかである場合には、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬を用いる。洞調律で重症心室性不整脈を伴わない非虚血性心筋症には、低用量ジゴキシンの使用を考慮する。

NYHA III度：NYHA II度と同様に、ACE阻害薬、β遮断薬、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、ジゴキシンの使用。また、スピロノラクトンを追加する。昨今、スピロノラクトンやエプレレノンに関しては (国内ではエプレレノ

図 4. 心不全の重症度からみた薬物治療指針（文献 2 より）

ンの適応は高血圧のみ), 心不全の大規模臨床試験でさまざまな優れた結果が報告されており, 以前にも増してその意義が注目されている. 一方で, 腎機能低下例や糖尿病例においては高カリウム血症に注意が必要である.

NYHA IV度: 入院治療が基本である. カテコラミン製剤, フォスフォジエステラーゼ(PDE) III阻害薬, 利尿薬, カルペリチド等の非経口投与を行い, 状態の安定化を図る. 状態の安定が得られたならば, ACE阻害薬, スピロノラクトンを含む利尿薬, ジギタリス等の経口心不全治療薬へ切り替えていく. さらにβ遮断薬導入を試みるが, β遮断薬に関しては前述の通り投与量には十分な注意が必要である.

・ステージD（治療抵抗性心不全）

体液管理と薬物治療が適正であるかを再度見直す. 心臓移植の適応について検討することもありうるであろう. 積極的治療によっても予後改善が期待されない場合は, 本人や家族の同意のもとで苦痛の解除を主眼とする末期医療ケアを行うこともあるが, 慎重な判断と対応が必要である.

4. 拡張不全について

心不全の出現には, 左室収縮機能障害とならび左室拡張機能障害が大きく関与している. 最近では, 左室収縮性が低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) および左室収縮性が保持された心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)に分類して議論されることが多くなり, 収縮不全のみならず拡張不全の重要性に注目が集まっている^{9,10)}.

拡張機能障害を主たる病態とする心不全は, 自覚症状が強く, 時に治療抵抗性である. 我々の最近の研究でも急性心不全治療に伴う血漿BNP濃度の変動パターンから拡張不全が強い例ほど治療抵抗性であることが分かった¹¹⁾. 拡張機能障害の原因は様々であり治療方針も一定ではない. 高齢者や女性の割合が多く, 高血圧, 冠動脈疾患, 心房細動, 糖尿病, 慢性腎臓病(CKD), 脳血管障害などの併存疾患を認めるケースが少なからず存在しており, そのことも治療の難しさを生じさせている.

図 5. 拡張不全の治療アルゴリズム (文献 2 より)

拡張機能障害に対する治療アルゴリズムを図 5 に示す²⁾。拡張不全による急性増悪期の主症状は、左房圧上昇による肺うっ血と、低心拍出症状である。どちらの症状がより優位かを的確に把握する必要がある。肺うっ血症状が強く、心拍出量が保たれている場合には、利尿薬、硝酸薬が有効である。しかし、拡張不全では収縮不全以上に前負荷軽減薬にて容易に心拍出量の低下を来すため、投与量には十分な注意が必要である。肺うっ血が強く、かつ低心拍出を呈する場合は、後負荷を軽減し、有効心拍出を増やす必要がある。ACE阻害薬 (またはARB) による後負荷軽減とともに、カテコラミン、PDE阻害薬を併用することもある。カテコラミン、PDE阻害薬は軽度低下している収縮機能を改善するだけでなく、拡張能も一過性に改善すると考えられている。ただし、脈拍・不整脈の増加には注意すべきである。もちろん、拡張障害の増悪因子が明らかであり、除去可能な場合は当然ながらそれを取り除くことが必要である (心タンポナーデなど)。

慢性期では、原因疾患の除去、心不全症状のコントロール、左室肥大・線維化の抑制、脈拍数のコントロールが重要である。自覚症状の軽

減には、心拍出量を過度に減少させることなく、上昇した左房圧を低下させる必要がある。したがって、利尿薬、硝酸薬は有効であるが、急性増悪期の治療と同様、低用量から開始し、低血圧・低心拍出症状を慎重に監視すべきである。心筋が原因である拡張不全の主病態は、左室肥大・線維化と考えられており、それらを抑制・退縮させる薬剤が有効であろう。近年、RAA系や交感神経系が左室肥大・線維化に重要な役割を果たしているという知見が蓄積され、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬への拡張不全予防・治療効果が期待されていた。しかし、未だ明確な解答は得られていない。今後、抗アルドステロン薬の効果が期待が集まっており、大規模臨床試験が進行中である。

まとめ

心不全は、心機能の低下により末梢循環不全やうっ血を来す病態であるが、そこには数多くの神経体液性因子が関与している。特にRAA系、交感神経系は循環維持に役立っているが、それらの過剰な活性化はかえって心不全の病態を進めている。それに対抗して、心臓からANP、

BNPが分泌され、ホルモンバランスを取ろうとしているが、前者に対しては不十分である。そこで、この現象を応用する形で血漿BNP濃度測定が心不全の診断法に、そして合成ヒトANP(カルペリチド)の静脈内投与が急性心不全の治療法として世界に先駆けて日本で確立された。

急性心不全においては、救命の観点から迅速な初期対応が望まれる。特に血行動態の改善に重きが置かれ、うっ血がある場合には血管拡張薬や利尿薬を用いる。末梢循環不全が強い場合は、カテコラミン薬の静脈内投与が必要である。ECUM, CHDF, IABP, PCPS, VASなどを必要に応じて考慮する。呼吸管理も当然ながら重要であり、適切な酸素投与、NPPVさらには気管内挿管を考慮する。

心不全治療においては、集学的治療が必要であるが、内科医の立場からは、殆どの施設で可能である薬物療法の重要性を強調したい。薬剤選択やさじ加減で心不全の多くはある程度改善する。そして、慢性心不全のみならず急性心不全においても出来るだけ臓器保護を心掛けるという考え方が最近の治療の基盤となってきた。心不全の基礎疾患や重症度でも異なるが、内服薬としては生命予後の改善が証明されているACE阻害薬、 β 遮断薬、抗アルドステロン薬が中心となるであろう。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：吉村道博：講演料(MSD, 協和発酵キリン, 第一三共, ノバルティスファーマ, ファイザー, 持田製薬), 寄付金(ノバルティスファーマ, ベーリンガーインゲルハイム)

文 献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告), 急性心不全治療ガイドライン(2011年改訂版).
- 2) 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).
- 3) 川井 真: 心不全と神経体液性因子との関係, 心不全の病態と薬の使い方. 吉村道博編. 初版, 中外医学社, 2-13.
- 4) Yasue H, et al: Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 90(1):195-203, 1994.
- 5) The criteria committee of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th edition, Little, Brown & Co, Boston, Mass, 1994, 253-256.
- 6) Killip T, et al: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: A two year experiment with 250 patients. *Am J Cardiol* 20: 457-464, 1967.
- 7) Forrester JS, et al: Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med* 295: 1404-1413, 1976.
- 8) Nohria A, et al: Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 41: 1797-1804, 2003.
- 9) Owan TE, et al: Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355: 251-259, 2006.
- 10) Bhatia RS, et al: Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355: 260-269, 2006.
- 11) Ito K, et al: Serial measurements associated with an amelioration of acute heart failure: an analysis of repeated quantification of plasma BNP levels. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 1 (3): 240-247, 2012.