シンポジウム

3. 臓器の線維化とその治療

4) 心臓の線維化とその治療

百村 伸一

Key words : 心筋線維化, 細胞外マトリックス, 左室駆出率の保持された心不全

はじめに

心組織には少量の線維組織があり, 生理学的に重要な役割を果たしているが, 心臓に対する様々な侵襲に対する反応として線維化が亢進すると様々な障害が起きる. 特に左室心筋組織の過剰な線維化は左室拡張機能障害を悪化させ心不全の発症進展に関与する. ここでは心臓における線維化の意義について解説するとともに, 心不全の中でも特に左室拡張機能障害に基づく心不全, つまり左室駆出率の保持された心不全における線維化を標的とした治療に焦点を当ててみたい.

1. 心臓における線維組織の役割

心筋組織は心筋細胞や血管系, 線維芽細胞に加えてその間隙を埋める細胞外マトリックス(extracellular matrix : ECM) により構成される. ECMは下記のように主にコラーゲン線維により

形成されるが, その役割は多様で心筋組織の枠組を維持するのみならず, 心筋の収縮力を伝達し全体として協調のとれた収縮をもたらす, ストレス増大に対する心筋細胞のずれを抑制する, 心筋細胞を変形や過伸展から守るなどの役目を果たしている(表 1). ECMはその主な構成要素であるコラーゲン線維に加えて, 微量のglycosaminoglycan glycoprotein, proteoglycanなどの成分により構成される. さらにコラーゲン線維は主にtype Iとtype IIIがあり, 前者がECMの全コラーゲン線維の約 85% を占め, 心筋組織に強靭性を与えるのに対し, 後者はコラーゲン線維の約 11% を占め, 心筋組織に弾性を与える¹⁾.

2. 病的線維化の弊害

心臓に様々な負荷, 例えば圧負荷や容量負荷が持続的に加わることによって, 心室リモデリングと呼ばれる現象が起きる. 高血圧症で左室の圧負荷が続くことにより, 心筋組織が増え求心性左室肥大が起き, 左室は上昇した後負荷に

自治医科大学附属さいたま医療センター循環器科

111th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine:Symposium:3. Fibrosis of the viscera and its treatment;
4) Cardiac fibrosis and its treatment.

Shin-ichi Momomura : Saitama Medical Center Jichi Medical University, Japan.

本講演は, 平成 26 年 4 月 13 日(日)東京都・東京国際フォーラムにて行われた.

表 1. ECM (細胞外マトリックス) の役割

- ・心筋の構造維持.
- ・ストレス増大に対する心筋細胞のずれを抑制.
- ・個々の心筋線維の収縮を心室全体へ伝搬する.
- ・心筋細胞を変形から守る.
- ・心筋細胞の過伸展を防ぐ.

対抗して心機能を維持できるようになる. 心室リモデリングはこのような負荷に対する心臓の適応現象にも思えるが, 実は心室リモデリングによって様々な弊害がもたらされる. 例えば, 負荷に対し心筋収縮蛋白が増加し, サルコメアの追加が起こり, いわゆる心筋肥大がもたらされ, 血管系においては増加した心筋組織に対する血管新生が起きるが, 同時に負荷に抗して心筋組織の構造を維持するためにコラーゲン線維の増生も誘導される. この“反応性”の線維化は血管の周囲から起こり周辺に波及する. 一方で, 心筋虚血や炎症により心筋細胞が脱落すると, それを埋める形で線維化が起き, 心筋組織の構築を維持しようとする置換性の線維化が起きる. このようないわば病的な線維化の過程には, 通常のfibroblastとは異なり α -平滑筋actinを発現するmyofibroblastが主要な役割を果たす. 心筋の線維化が進むと, 心筋組織のスティフネス(硬さ)が増加し左室拡張機能は障害される. また, 正常な細胞外マトリックス構造が失われることにより, 細胞間の収縮の統合性が障害され, さらに心筋線維は孤立し, 酸素供給が障害され, 萎縮し壊死に陥る. また, 線維化に伴い, 心筋組織の電気生理学的統合性も障害され, 不整脈の誘因となる(図). このように線維化の進行は様々な障害をもたらし, 心不全をさらに進行させる. このような心筋線維化にはアンジオテンシンII, エンドテリン, 機械的伸展が契機となり, 成長因子であるTGF β , コラーゲンの分解にかかわるMMPs(matrix metalloproteinases), TIMPs(tissue inhibitors of matrix metalloproteinases), 前炎症性サイトカインであるTNF α

などが関与することがわかっている (表2)²⁾.

3. 心筋線維化の評価方法

臨床において線維化を評価するための様々な指標がある. 心筋生検をもとに心筋組織におけるコラーゲンの占める割合, collagen volume fraction (コラーゲン容積率)を評価する方法³⁾がもっとも直接的であるが侵襲的であるにもかかわらず, ばらつきは大きいと思われる.

心筋線維化を反映する血中マーカーとしてはPICP (procollagen type I carboxy terminal peptide), PIINP (procollagen type III amino-terminal propeptide), MMP, TIMP, PICP/CITP* (*carboxy-terminal telopeptide of collagen type I) 比など様々なものがある⁴⁾. これらのマーカーは心不全の予後予測にも有用であることが報告されており, 例えばスピロノラクトンの大規模臨床試験, RALESのサブ解析ではPIINPの高値群では低地群に比べて予後が不良であることが報告されている⁵⁾. また, 最近ではgalectinも新しい線維化のマーカーとして注目されている⁶⁾.

MRIによる線維化の評価も行われており, ガドリニウム静注後の遅延造影 (late gadolinium enhancement : LGE) で評価した心筋線維化が予後の予測に役立つことが報告されている⁷⁾.

4. 心筋線維化をターゲットとした心不全治療

このように心筋線維化は心不全の発症, 進展に重要な役割を果たしている. 最近では, 心不全は左室収縮機能が低下しているかどうかによって左室駆出率の低下した心不全 (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction : HFrEF) と左室駆出率の保持された心不全 (Heart failure with Preserved Ejection Fraction : HFpEF) に分けて論じられることが多いが, 特に後者のHFpEF

図. 病的な心筋組織線維化の弊害

表 2. ECMリモデリングに関与する様々な因子

TGF- β 1	コラーゲンの蓄積を推進 Fibroblastsをmyofibroblastsに変換 $\uparrow$ ECM蛋白合成 ECM分解酵素抑制 (MMP inhibition-TIMPs synthesis)
アンジオテンシンII レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系	肥大と線維化に関与 TGF- β 1 発現をupregulate fibroblast増殖刺激 $\uparrow$ コラーゲン合成 $\uparrow$ ECM蛋白発現 (collagen, fibronectin, laminin) 炎症惹起
MMPs (matrix metalloproteinases)	リモデリングにおける基質分解を制御 ECM構成要素の分解 コラーゲン合成を修飾
TIMPs (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases)	MMPとマトリックスの分解を制御 MMP活性を阻害
TNF-a	MMPのupregulationを介してECMリモデリングに関与 MMP遺伝子活性化を誘導

Segura AM et al Heart Fail Rev (2014) 19 : 173-185 を改変

が注目されている。HFpEFの本質は左室拡張機能障害である。HFpEFは心不全全体の25～50%を占め、女性、高齢者に多く、その予後はHFrEFと同程度に不良である(表3)。さらに、HFrEFについては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme : ACE)阻害薬、

アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker : ARB)、 β 遮断薬、抗アルドステロン薬などが予後を改善することが明らかになっているのに対し、HFpEFについてはいまだに予後改善効果が明らかになっている治療法がない。

表 3. HFpEFの特徴

- ・その本質は左室拡張機能不全
- ・心不全全体の 24～51%を占める。
- ・高齢者，女性に多い。
- ・予後は収縮機能不全と同様に不良。
- ・高血圧，虚血性心疾患，糖尿病などcommon diseaseを基礎とするものが多い。
- ・エビデンスに基づく治療法が確立されていない。

表 4. 拡張期心不全の原因

- ・左室心筋肥大および線維化
 - 高血圧，糖尿病，虚血性心疾患
 - 肥大型心筋症
 - 拘束型心筋症
- ・心筋への異常物質の蓄積（比較的稀）
 - アミロイドーシスetc
- ・心外要素による拘束
 - 収縮性心膜炎（比較的稀）

HFpEFの本態である拡張機能不全の機序は多様である。例えば，アミロイドーシスではアミロイドが心筋組織に蓄積されることにより左室拡張期伸展性が低下する。収縮性心膜炎では肥厚した心外膜による左室拡張が妨げられる。しかし，これらはHFpEFの中でも比較的稀な病態であり，HFpEFの主要な病態は心筋肥大と線維化である（表 4）。心筋肥大により左室壁が肥厚すれば，拡張期伸展性は低下する。一方，心筋組織の線維化が進めば，心筋組織の弾性が低下し拡張期伸展性が低下する。このような心筋肥大，線維化の両者に重要な役割を果たす系としてレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（renin-angiotensin-aldosterone系：RAA系）が知られている。したがって，過去において，HFpEFの予後に対する様々なRAA系阻害薬の効果が厳格なデザインに基づく臨床試験によって検証されてきた。例えば，PEP-CHF（Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure）では，HFpEFでは 70 歳以上の左室駆出率が保持され拡張機能異常のある患者 850 名を対象として ACE阻害薬であるperindoprilとプラセボの比較が行われた。一次エンドポイントである総死亡または予定外の心不全入院は 1 年目では有意に減少したものの最終的には有差がつかず，死亡のみについては 1 年の時点でも有意差はなかった⁸⁾。

ARBについては，I-PRESERVE（Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction）試験において 60 歳以上 4,128 名で左室駆出率が 45% 以上，NYHA II度以上の心不全患者を

対象としてirbesartanの効果が検討された。結果はやはりネガティブで，一次エンドポイントである“あらゆる原因による死亡または心血管が原因の入院”はプラセボ群と比較して全く差がなかった⁹⁾。さらに，つい最近，RAA系の最も下流のアルドステロンに対する拮抗薬，spironolactoneとプラセボとの比較試験であるTOP-CAT（Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist）の結果が発表された。左室駆出率 45% 以上の有症状心不全患者 3,445 名を対象としたこの大規模臨床試験でも，一次エンドポイントである心血管死亡，蘇生された心停止，心不全治療のための入院はspironolactoneによって有意に改善されなかった。ただし，心不全の悪化による入院のみ有意に低下した（ハザード比 0.87）¹⁰⁾。HFpEFの原因が多様であることや，HFrEFに比べて高齢者ゆえ悪性腫瘍などの非心臓死が多いなどの要因もあるが，このように線維化抑制作用を介してHFpEFの予後改善に有用であると予想されたRAA系の各系統の阻害薬はHFrEFの場合と異なり，有意な予後改善効果を示すことができなかった。線維化を抑制する効果が期待できるものとしてRAA系阻害薬以外にスタチンがある。スタチンはその抗炎症作用を介して線維化を抑制し，心不全の予後を改善する可能性がある。しかしながら，国外で行われた大規模臨床試験では心不全の保護改善効果は否定的である。ただ，我が国で行われたPEARL（Pitavastatin Heart Failure Study）試験ではpitavastatinの心不全の

イベント（心臓死亡または心不全の悪化による入院）抑制作用が検証され、全体としてはpitavastatinのイベント抑制作用はみられなかったものの、左室駆出率の比較的保持された心不全ではある程度のイベント抑制効果がみられた¹¹⁾。スタチンのHFpEFの予後改善効果についてはさらなる検討が必要かもしれない。

HFpEFに対する新しい治療としては、より特異的に線維化をターゲットとした治療薬の臨床試験も計画またはすでに開始されている。例えば、我が国では肺線維症治療薬としてすでに発売されているpirfenidone (TGFβを標的とする)、非ステロイド系鉍質コルチコイド受容体拮抗薬のBAY 94-8862, Lysyl oxidase like 2 をターゲットとするGS-6624、線維芽細胞やMMP2 およびMMP9 を標的とするRelaxin/Serelaxinなどである¹²⁾。これらの治療薬の中からHFpEFの予後を改善する薬剤が将来明らかになることに期待したい。

まとめ

心筋組織において、細胞外マトリックスは心筋組織の構造と機能の保持のために不可欠であるが、左室リモデリングの過程においてもたらされる病的な線維化は左室拡張機能障害をはじめとする様々な障害をもたらす。心筋線維化の弊害がその病態生理の中心をなす疾患としてHFpEF（左室駆出率の保持された心不全）があるが、このタイプの心不全に対する心筋線維化の抑制をターゲットとした治療法は現在のところ成功しておらず、線維化をより特異的に抑制する新しい治療法が待たれる状況である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Weber KT: Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 13: 1637-1652, 1989.
- 2) Segura AM, et al: *Heart Fail Rev* 19: 173-185, 2014.
- 3) López B, et al: Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 104: 286-291, 2001.
- 4) O'Meara E, et al: Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep* 10: 350-358, 2013.
- 5) Zannad F, et al: Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation* 102: 2700-2706, 2000.
- 6) Lopez-Andrés N, et al: Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 14: 74-81, 2012.
- 7) Masci PG, et al: The Incremental Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Non-Ischemic Cardiomyopathy Without Congestive Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2014. [Epub ahead of print]
- 8) Cleland JG, et al: The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 27: 2338-2345, 2006.
- 9) Barry M, et al: Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 359: 2456-2467, 2008.
- 10) Pitt B, et al: Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 370: 1383-1392, 2014.
- 11) Takano H, et al: Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 77: 917-925, 2013.
- 12) Schelbert EB, et al: Therapeutic Targets in Heart Failure: Refocusing on the Myocardial Interstitium. *J Am Coll Cardiol* 2014. [Epub ahead of print]