

拡張障害型の心不全

平成 15 年 2 月 14 日

目次

第1章	理論的なこと	2
1.1	頻度と予後	2
1.2	拡張障害と収縮障害	2
1.3	拡張障害の成立機序	4
1.4	定義	5
第2章	診断と治療	6
2.1	診断	6
2.2	左室拡張障害を評価する検査	7
2.3	治療	10

第1章 理論的なこと

1.1 頻度と予後

息切れや動悸といった、心不全の症状を訴えてくる人の50%近くが、心臓の収縮能が正常であるか、ごくわずかに障害されているだけである。

こうした患者を、近年では”拡張障害型心不全”と診断している。

いくつかの統計によれば、拡張障害は年齢とともに増加し、男性よりも女性のほうが頻度が高い。高血圧や、左室肥大の所見はよく見られる。

収縮障害が中心の心不全に比べて、拡張障害型の心不全の予後ははっきりしない。しかし、高齢者に関しては、収縮障害の患者と同じような予後といわれている。

拡張障害型の心不全の明確な疾患概念、あるいは診断基準はまだなく、このために拡張障害の治療に関する臨床研究は、なかなか行いにくい。

拡張障害型の心不全の患者数はもっと多いという意見もあれば、逆に”拡張障害型心不全”という診断名を安易に使いすぎている、という意見もある。

現時点では、拡張障害の治療に関する大きなトライアルはまだ行われておらず、拡張障害の成因に関する研究が始まっている程度である。

1.2 拡張障害と収縮障害

拡張障害型心不全は、単独でも、収縮不全と併発して生じることもある。拡張障害を単独で生じた患者の場合には、心臓の圧容曲線を描いてみると、その異常は拡張期の心室内圧の上昇だけで、心室容量は変化がない(図 1.1 の A)。

心室内圧の上昇が極端になってくると、患者は安静にしているにもかかわらず、心不全の症状を自覚(NYHAIV 度の状態) するようになる。こうした患者を治療することで、症状の改善は得られるが、患者の圧容曲線は異常なままである。

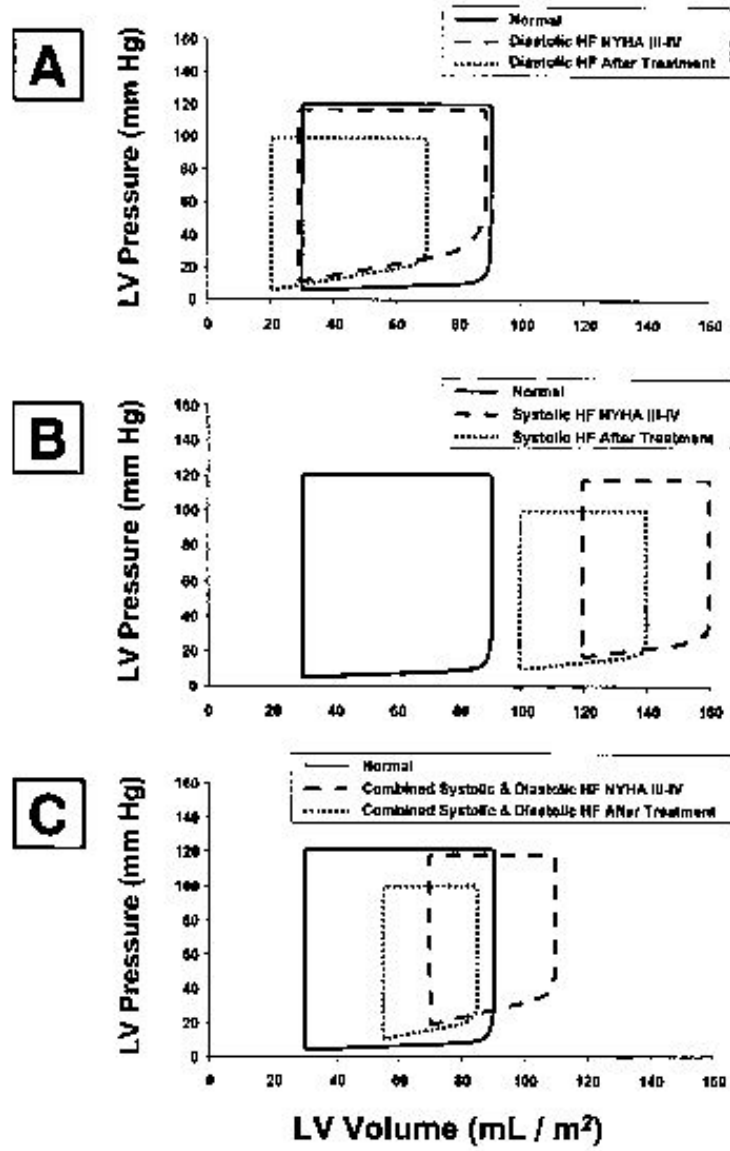


図 1.1: 圧容量曲線

一方、収縮不全の患者の場合(図 1.1 の B)には、上記とは異なる。

患者の容量圧曲線は、収縮期にも変化を生じ、また EF も低下する。さらに、心不全の症状のある患者の場合には、拡張期の心室圧も上昇し、このために拡張期の容量圧曲線も変化する。このため、収縮不全による心不全の患者の場合には、多かれ少なかれ、拡張障害も伴っている。

これとは逆のケースもありうる。患者の心臓の収縮能力は、異常ではないものの、軽度に障害され、一方で拡張障害も併発しているため、EF の割には患者の拡張期の心室圧は高く、症状は重篤になる(図 1.1 の C)。

1.3 拡張障害の成立機序

心筋の弛緩の障害

心筋の収縮と弛緩は、心筋細胞質内の Ca イオン濃度で調節される。心筋は、筋小胞体に貯蔵されている Ca イオンが細胞質内に放出されることで収縮し、上昇した細胞質内 Ca イオンが筋小胞体に再吸収されることで弛緩する。

細胞内には Ca イオン濃度を制御している数多くの分子が存在するが、拡張障害を呈した心不全患者においては、その中でも筋小胞体 (SR)/滑面小胞体のカルシウム ATPases (SERCA) の活性が低下している。

高血圧性の心筋肥大の患者では、SERCA の活性は低下し、またその制御タンパクであるホスホランバンの活性が上昇している。この結果、細胞質からの Ca の排泄が遅れ、心筋の弛緩速度が低下し、拡張障害の状態となる。

また、交感神経刺激により上昇した cAMP の濃度の上昇は SERCA の活性低下をもたらし、心拡張障害を悪化させる。

SERCA の働きはエネルギー依存性のため、虚血に陥った心筋では、心筋の弛緩が障害される。

さらに、甲状腺機能低下症の患者では、SERCA の活性が低下しており、拡張障害を生じる。逆に、甲状腺機能亢進症の患者においては、心臓の拡張能が亢進している。

受動的な心室の拡張

心筋の弛緩に加え、心臓は血流により、受動的に拡張する。心筋の繊維化などで、心筋のコンプライアンスが低下しても、やはり拡張障害は悪化する。

アミロイドーシスのような、何らかの物質の沈着による心筋障害の患者では、心筋コンプライアンスの低下により、拡張障害型の心不全を生じている。

内分泌環境の変化

レニン-アンジオテンシン系が亢進すると、血圧が上昇するとともに、心筋の拡張機能が低下する。

アンジオテンシンⅡ、エンドセリンの両者はともに、血中濃度が上昇すると心筋肥大を招く。

1.4 定義

拡張障害と拡張障害型の心不全

心不全の症状が、主に心臓の拡張障害によって生じている場合に、その患者は拡張障害型の心不全であるといわれる。

単なる拡張障害とは、心臓が拡張する過程が何らかの形で障害されている場合をさす。この場合、心不全の症状の有無は問わない。

拡張障害型心不全の定義

拡張障害型心不全は、「心不全の症状があり、さらに心収縮能力¹が保たれており、さらに拡張障害が心臓に生じている場合」と定義されている。

こうした異常は、心室の筋弛緩が十分でなかったり、あるいは心筋の硬さが増加してきたりした場合に生じる。

拡張障害型心不全であっても、NYHAのIからIV度まで、全ての心不全の状態をとりうる。

¹主に EF

第2章 診断と治療

2.1 診断

拡張障害の診断は、まだ簡単につけられるものにはなっていない。このため、拡張障害型の心不全を診断するためのガイドラインが、提案されている。

Europe 心臓病学会の提案したガイドラインでは、拡張障害型心不全は、以下の定義を満たすものとされる。

1. うっ血性心不全の臨床症状がある
2. 来院時の左室の EF が正常か、あるいはわずかしか低下していない
3. 左室の弛緩障害、左室のコンプライアンスの低下などの所見が証明できる

この定義にはいろいろ批判もあり、うっ血性心不全の症状の定義が何なのかわからない、左室の EF が正常、という所見の正常の下限はいくつなのか示されていない¹、心室の拡張能力を正確に評価する検査が、今のところ簡便には施行できない、といったものである。

このため、こうした定義をもっと具体的に、分かりやすくする提案も行われている。

詳細な心機能検査は必須ではないかもしれない

Gandi らの study では、心不全症状を呈して救急外来にきた患者で、来院時の血圧が 160mmHg 以上あった患者の場合は、来院時の心エコーと、治療開始後 72 時間たってからの心エコー上の EF は、有意な差がなかった。

このため彼らは、拡張障害型の心不全の診断には、来院直後の心エコーは必須ではないとしている。

¹45%と提案されていた

Zileらは、拡張障害型の心不全の診断に、何が必須なのかを論じた。この結果からは、Framinghamの心不全の基準を満たすような心不全の症状があり、さらに心エコー上のEFが50%を超えていれば、拡張障害の詳細な診断は必要無いとしている。

BNPは有用である可能性がある

拡張障害型の心不全を診断する上で大きな障害になっているのが、“心不全”という状態をどう診断するのか、という点である。

拡張障害型の心不全の患者の多くは息切れを訴えるが、その胸部単純写真像、臨床像などは慢性呼吸器疾患と区別がつきにくい。

そういった中で、近年心不全の重症度のマーカーとして注目されているBNPは、有用な検査になるかもしれない。

BNPは、正常上限を62pg/mLに設定すると、感度、特異度とも約85%で心不全の存在を診断可能である。この検査は、拡張障害型の心不全を診断するだけでなく、“息切れ”を訴える患者が、心疾患なのか、呼吸器疾患なのかを区別するためにも有効である可能性がある。

最も簡単な拡張障害型心不全の診断方法として、“BNPが高値であるにもかかわらず、心収縮能が正常である”と定義することも可能かもしれない。

2.2 左室拡張障害を評価する検査

拡張障害の診断は、主に臨床的になされる。心不全の臨床症状があり、心収縮力が保たれている患者を拡張障害と定義しているが、本来は心臓カテーテル検査、心エコーなどによる客観的な診断を行うのが望ましい。

こうした客観的な検査を難しくしている原因のひとつが、収縮障害と、拡張障害とがしばしば合併していることである。また、代償期に入った拡張障害型の心不全の患者は、普通の検査ではその存在を確認することが難しい。収縮障害の患者であれば、たとえ症状がなくても、EFの低下といった他覚的な所見が残存するが、拡張障害の患者では、こうした検査所見が存在しない。

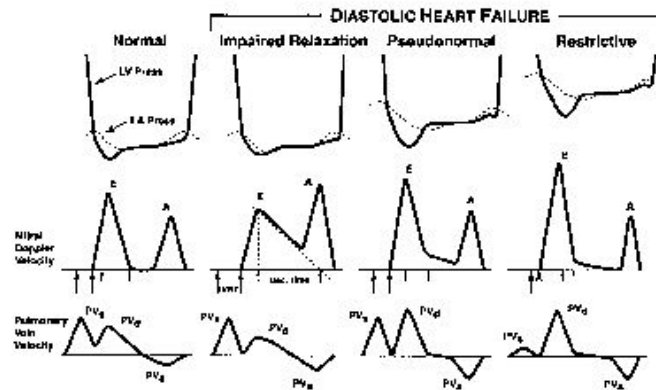


図 2.1: 僧帽弁通過血流と、肺静脈血流の比較。右に行くほど心不全としては重篤。

心臓カテーテル検査

拡張障害の診断手段の代表的なもののひとつが、心臓カテーテル検査である。

これにより、心収縮力が正常であるにもかかわらず、左室の拡張末期圧、左房圧、肺動脈楔入圧の上昇が見られることが証明できる。

さらに、マイクロマノメーターカテーテルが利用できる施設であれば、左室拡張時の圧曲線、容量曲線を描くことで、直接左室拡張能を評価することができる。

心エコー

より現実的な方法が、心エコーを用いることである。この検査は、ルーチンの検査項目を用いるだけでも収縮障害の存在を否定することに使える。

さらに、ドップラーを用いることで、左室流入血流の流速を測定することができる。

最もよく用いられるのが僧帽弁の流入血流の評価、E波とA波の評価であるが、同様な検査でより感度の高いものとして、肺静脈血流のS波とD波の測定も用いられる。

拡張障害が進行すると、左房の収縮波形であるA波は増高し、一方でE波は減高する。

同時にE波の deceleration time は延長し、通常 240msec 以上になる。

こうした症状は高齢者によく見られ、拡張障害型心不全の危険因子となる。

心不全の症状が明らかとなり、左室拡張末期圧が左房圧を超え始めるようになると、この2つの波の高さは逆転し、E波が再びA波より高くなるようになる。

このとき、肺動脈血流も、主に心室の拡張期に流れるようになり、S波が減高し、D波の増高が生じるようになる。

左室血流伝播速度

Mモードカラードプラ法による左室血流伝播速度は、左室拡張能を評価する新しい簡便な方法である。

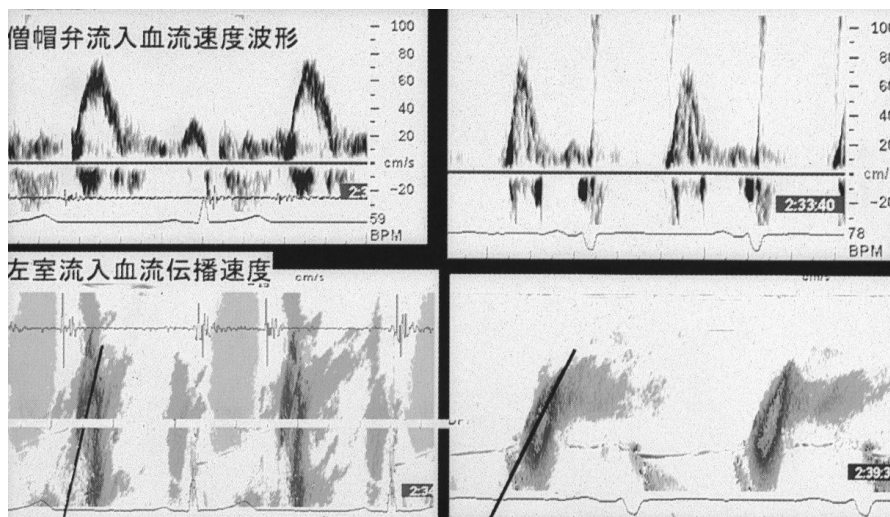


図 2.2: 左は正常例 (188cm/sec)、右は拡張障害 (48cm/sec)。

これは左室コンプライアンスが低下するほど、左室流入血流の左室内での伝播が低下することを利用したもので、従来の左室流入圧波形の測定と同じような方法で、より正確な拡張障害の評価が可能になった。

測定方法は、左室心尖部から、4腔断で普通に僧帽弁血流を測定した後、同じ角度のまま左室流入血流のMモードカラードプラエコー図を記録する。

この際、カラスケールを45~55cm/sec程度に狭く設定し、わざとエリアシングを生じさせる。そのままMモードで記録し、エリアシングを

生じた部分の傾きから、左室内血流の伝播速度を評価する。

左室内伝播速度が 60cm/sec 以下のときには左室拡張能低下の診断がなされる。

2.3 治療

残念なことに、拡張障害型の心不全に関しては、大きなトライアルは行われていない。

したがって、拡張障害型の心不全の治療に関しては、比較的小さなトライアルの結果と、臨床上の経験の積み重ねからしかリコメンデーションを出すことができない。以下に述べることは、主に症状のある患者の治療についてであり、拡張障害のみあって、症状のない患者に、これが当てはまるのかどうかは分からない。

利尿薬

症状のある心不全の患者に、最初に行わなくてはいけないのが肺のうっ血を取り、左室の容積を減らし、心房の収縮を維持する治療である。

心室容積を小さくすることができれば、それに伴い心室内圧は低下する。このために最初に用いるのが、利尿薬である。低血圧を避けるために、少量より用いる。

拡張障害型の心不全の場合は、循環血漿量の低下は不都合なことが生じる。心臓が拡張しづらいために、低血圧を生じやすく、心拍出量が低下する可能性が高いからである。

ACE 阻害薬

基礎系の研究でも、臨床の観察でも、心筋肥大はレニン-アンギオテンシン系をはじめとした、神経内分泌因子の活性化により生じることが分かっている。このため、拡張障害の治療手段の中には、ACE 阻害剤や、アンギオテンシンレセプター阻害剤を含める必要がある。

V-HeFT トライアルのサブグループ解析の結果からは、ACE 阻害薬は拡張障害の患者の死亡率を低下させるかもしれない。しかし、CONSENSUS スタディの同じような患者群では、こうした有効性は確認されていない。

ロサルタンは、小さなトライアルではあるが、拡張障害の患者の運動

耐容能を向上させることが報告されている。

心筋肥大を退縮させる薬剤は、拡張障害を改善する可能性があるが、ロサルタンはLIFEスタディにおいて、アテノロールに比べて左室肥大を退縮させる効果がより大きかったと報告されている。

Ca拮抗薬と β 遮断薬

水分を体内に貯溜させるだけではなく、神経内分泌因子の活性化は、心筋細胞周囲の線維芽細胞を活性化させ、細胞内のカルシウム放出を促し、心筋の弾性を失わせる。

頻脈は、拡張障害のある患者で特に有害に働く。頻脈は心筋細胞の酸素需要を増し、さらに冠動脈の灌流時間を減少させる。このため、たとえ冠動脈疾患が存在しなくても、心筋虚血による拡張障害が生じ、悪化する。

この頻脈の是正のために、 β 遮断薬や、ある種のCa拮抗薬が用いられる。最適な脈拍数は個人差があるが、大体安静時で60から70回程度が望ましい。

プロプラノロールは、158人の心筋梗塞を合併した拡張障害型心不全の患者に対して、32ヶ月までの死亡率を低下させたことが報告されている。この薬はまた、同じ患者群でのLVEFをより向上させ、左室重量を低下させたという。

ジギタリス

DIGトライアルは、心不全症状を呈している患者の中で、左室の収縮能が比較的保たれている患者群を対象に、ジギタリスの効果を検討したものである。この結果からは、ジギタリスは死亡率を低下させなかったものの、再入院率と、心機能の悪化を抑制したと報告されている。

スピロノラクトン

血中のアルドステロンの量は、心筋の線維化の進行にかかわっていることが知られている。

RALESトライアルは、収縮障害が中心の心不全患者のトライアルであるが、プラセボで治療された患者群においては、コラーゲンの代謝のマー

カーの高い群が最も予後が悪く、一方こうした患者群において、スピロノラク톤の治療効果が最も高かったという。

この結果がそのまま拡張障害型の心不全に当てはまるのかどうかはわからないが、スピロノラク톤は拡張障害の有効な治療薬になる可能性がある。

強心薬は注意して用いる

拡張障害だけが問題になっている患者の場合には、心収縮能力が保たれていること、また、その使用があまり有効でないことから、強心薬が拡張障害の患者に用いられることは少ない。さらに、こうした薬剤は、理論上は拡張障害を悪化させる可能性もある。

長期間投与の有害性に反して、拡張障害を合併した心不全の患者の場合には、短期間に限った強心薬の使用は、心筋の小胞体機能を活性化させ、より完全な心室の弛緩を促し、内蔵血流を増加させ、利尿を促進するなど、有効に働く。

しかし、たとえ短期間の使用であっても、拡張障害の患者に強心薬を使った際には血行動態がかえって悪化し、心筋の虚血を悪化させてしまう可能性があり、その使用には注意が必要である。

拡張障害と収縮障害の治療の違い

ほとんどの場合、拡張障害を治療する薬剤と、収縮障害を治療する薬剤は、同じ物である。しかし、その用いられ方は微妙に違ってくる。

例えば、 β 遮断薬は、拡張障害の治療には、心拍数の低下や、拡張時間の増加を介して血行動態を改善するのに用いるが、収縮障害の患者の場合には、安定期に心収縮力を増すために用いる。収縮障害の患者と違い、拡張障害の患者に β 遮断薬を用いる際には、それほど慎重に、量の加減をしなくてもよい。

利尿薬もまた、拡張障害の患者によく用いられる。しかし、その量は一般に、収縮障害の患者に比べて少量である。

Ca拮抗薬は、収縮不全の患者で用いられることはほとんどないが、拡張障害の患者の場合には、運動耐容能の向上は、証明されている。

拡張障害は現在、収縮障害と並んで重要な疾患として認識されており、こうした疾患に対する治療のトライアルとして、カンデサルタンを用い

た CHARM、ロサルタンを用いた Wake Forest、細胞小胞体の Ca 再吸収を促進する、MCC-135 の治験などが現在進行中である。