

座談会

# 拡張性心不全(拡張不全)の 病態と治療を考える



司会 堀 正二 (大阪府立成人病センター)

William H. Gaasch (Cardiovascular Research, Lahey Clinic)

小室 一成 (千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学)

(2008年11月12日, New Orleans)

## 拡張性心不全(拡張不全)の現状

これまで拡張性心不全は注目されてこなかった

堀(司会) 心不全に関する研究、臨床試験のほとんどは駆出率(EF)が低下した患者、すなわち収縮性心不全(収縮不全)症例が対象になってきました。一方、拡張性心不全(拡張不全)については、ほとんど注目されてきませんでした。しかし、現在、拡張性心不全の患者数は増加傾向にあります。本日は拡張性心不全に関して、これまでに得られた知見を整理し、さらに最適な治療法は何かを議論していきたいと思います。

Gaasch先生、なぜ多くの臨床試験が、EF 35%

未満の症例を対象としてきたのでしょうか。

Gaasch EFは心不全の患者を特定するうえで、信頼性の高い指標として広く使われてきました。EF低下は左室機能障害を示します。たとえばSOLVD試験では心不全症状の有無にかかわらずEFが低ければ左室機能不全とみなしていました。一方で、拡張性心不全を特定するための信頼できるパラメータはありません。

また、EF低下例は高リスク患者と考えられてきたことも大きな要因です。つまり高リスク患者を試験対象とすることで、試験薬や治療法の有用性を確認しやすくする必要があったということです。

ここに掲載された臨床試験の一部は海外で実施された試験であり、記載薬剤について国内承認外の内容が含まれています。処方にあたっては必ず添付文書をご確認ください。

## 拡張性心不全は決してまれな疾患ではない

堀 拡張性心不全患者の割合や予後についての情報もほとんどありませんでしたね。

Gaasch そうですね。そのため、心不全を専門にしているドクターでさえ、拡張性心不全の存在を認識してこなかったのです。

堀 実際には拡張性心不全の患者はどのくらいいると考えられていますか。

Gaasch 心不全患者のほぼ半数が左室収縮機能正常です(図1)<sup>1,2)</sup>。これらの患者は拡張性心不全と診断されるでしょう。この割合は年齢群によっても異なり、75歳以上では拡張性心不全の割合が高くなり、心不全患者の50%以上を占めるともいわれています。65歳以上の心不全患者でみれば、30%程度になるでしょう。いずれにしても決して少ない数ではありません。

## 拡張性心不全患者の予後は不良である

堀 Gaasch先生は以前「心不全の症状はなくても、心エコー上で拡張機能障害が認められる症例では死亡率が高い」という知見を発表されて



堀 正二氏

いました。

Gaasch 無症候性の拡張機能障害患者では、明らかにうっ血性心不全と死亡のリスクが高くなります。

堀 米国心臓協会(AHA)2008で発表されたI-PRESERVE試験でも、ポンプ機能障害による死亡より心臓突然死のほうが多かったですね<sup>3)</sup>。

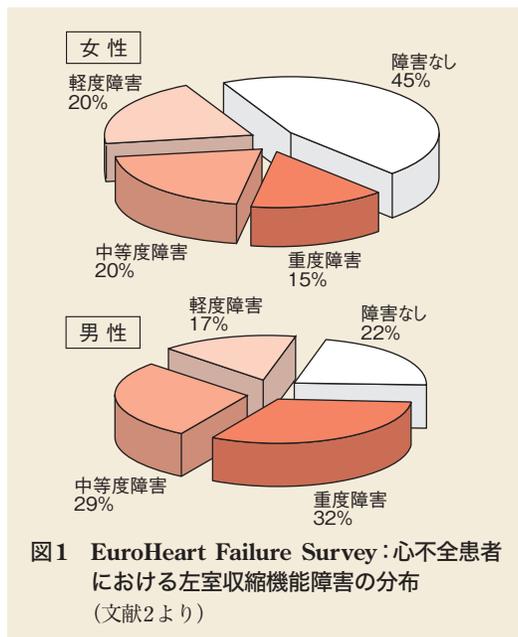
Gaasch I-PRESERVE試験では、死亡のうち25%が心臓突然死、約15%はポンプ機能障害またはうっ血性心不全による死亡でした。心臓以外の要因による死亡は約25~30%でした。

## 拡張性心不全の分類, 定義, 診断

### 拡張期弛緩, スティフネス, 流入に異常が認められるが, 収縮機能は正常

小室 拡張性心不全については、その分類や定義についても混乱があると思います。拡張機能障害のある心不全を拡張性心不全と呼ぶのか、あるいはEFが保持されている心不全を拡張性心不全と呼ぶのかといった点です。Gaasch先生はどのように定義していますか。

Gaasch 私の考えでは、駆出能の異常、一回拍出量、一回心仕事量の異常を主たる問題とした病態を収縮性心不全と定義しています。これに対し、拡張性心不全は拡張期に主に異常が存在する病態です。つまり、拡張期弛緩, スティフネス, 流入に関するパラメータに異常を認めますが、収縮期のパラメータはすべて正常な心不全です。拡張性心不全患者の1/3~1/2にmid-





William H. Gaasch 氏



小室一成 氏

wall短縮, 長軸の短縮速度など, 局所異常がみられることもあります, 心室全体の収縮期の機能や収縮性は明らかに正常です。

**堀** 臨床的にはどのような場合に拡張性心不全を疑いますか。

**Gaasch** 明らかな心不全の臨床像, たとえば浮腫, 息切れなどがみられ, EFが正常または正常に近い値で, 僧帽弁疾患や大動脈弁疾患の可能性が除外できる場合, 充満圧の上昇, 心室ステイフネスの増大といった拡張期の異常を疑い, 拡張性心不全ではないかと考えるわけです。

**堀** 拡張機能障害の確証は必要ないということでしょうか。

**Gaasch** もちろん, 胸部X線所見, BNP値といった客観的なデータは必要です。しかし, リサーチが目的の場合には, 左室肥大, 左房拡大など, 何らかの拡張機能障害の根拠が必要になりますが, 日常臨床ではそこまで必要ないと思います。

**小室** EFはどのくらいを正常と考えていますか。

**Gaasch** 多くの検査室では50%未満を軽度のEF低下とみなしています。I-PRESERVE試験のカットオフ値は45%, CHARM-preserved試験では40%としていますが, EFが40%台に低下したら, 収縮性心不全に近い状態とも考えられます。私が臨床試験を行うのであれば, 50%をカットオフ値にすると思います。もっとも正しいカットオフ値がいくらかはわかっていませんが。

**堀** 測定者内変動もありますので, EF 45%と50%ではそれほどのちがいはないのかもしれま

せんね。

**Gaasch** そう思います。われわれの検討では, 測定者内変動は5~10%でした。

**堀** 拡張性心不全の診断基準に左室の大きさを用いている研究もあります。これは拡張性心不全では, 左室の大きさは正常でも, 求心性肥大や求心性リモデリングが認められることがあるためです。Gaasch先生は心不全の診断において, 形態学的基準は必要だとお考えですか。

**Gaasch** 現時点では形態学的基準は必要とされていませんが, おそらく必要でしょう。左室容積の分布を図に表すと, 大きな釣鐘型の曲線を示し, 正常より容積が大きい症例と, 正常より小さい症例がわずかに存在し, 大多数の患者(80~90%)は正常範囲内に収まります。

## 拡張性心不全の病態生理

### 拡張性心不全の成因は心肥大だけではない

**堀** 拡張性心不全の病態生理について少し議論したいと思います。心不全と肺うっ血の主たる原因は何だと考えていますか。

**Gaasch** どれが一番の原因かを特定することはできませんが, 受動ステイフネスは重要だと思えます。弛緩異常は左室拡張期圧の一部に寄与しているというのが個人的な考えです。

臨床的にも, 壁厚が増し, EFは正常という拡張性心不全患者に対しては, 弛緩の異常に対応してもあまり益はないと考えています。肥大や線維化に続発するステイフネスに作用するよう

な治療的介入が望まれます。実際、イソプロテレノールやドブタミンは弛緩速度を速めますが、受動ステイフネスは上昇したままであり、充満圧も高いままです。

**小室** 心肥大は拡張機能障害を引き起こします。これは、左室ステイフネスの異常が原因でしょうか。それとも弛緩異常が原因でしょうか。

**Gaasch** 壁が肥大により厚くなると、受動ステイフネスは増大します。また肥大をきたすと、心筋細胞におけるカルシウムハンドリング異常が起こり、弛緩に障害を生じることが想像できます。しかし、拡張性心不全患者を対象にした臨床試験で、カルシウム拮抗薬が弛緩の改善に有用でなかったことからわかるように、弛緩異常がどの程度関与するかは不明です。

**堀** 肥大型心筋症 (HCM) も壁厚が明らかに問題となる疾患ですが、HCM患者のうち、うっ血性心不全がある割合はどのくらいでしょうか。

**Gaasch** HCMでは息切れが生じますが、うっ血はみられません。

**堀** 心肥大自体が拡張性心不全の原因ではないということになりますね。これは心肥大と拡張性心不全の関係を考えるにあたってよいヒントになると思います。私はコラーゲンの増加、あるいは何らかの線維化が亢進し、それがステイフネス増大の原因になっているのではないかと推察しています。

**小室** 単に心室壁が厚いというだけでは、拡張性心不全にはならないということですか。

**Gaasch** 高血圧性心疾患の患者のなかには、肥大がみられるにもかかわらず、心不全でない症例もあります。

25年ほど前、壁厚の影響について数学的に解析されたことがあります。その結果、壁厚が倍化してもステイフネスに対する影響はごくわずかでした。病的には、ステイフネスの主要な決定因子として線維化した細胞外マトリックスの異常がみられます。

**堀** おそらく併存疾患などが影響しているのだと思います。

**Gaasch** そう思います。心房細動の急性発症に

よる充満圧の上昇、あるいは過剰な食塩摂取、腎臓の水分貯留機能の異常などが関係しているのかもしれませんが。その場合、トリガーは心臓以外にあるということになります。あるいは、年齢、糖尿病などが関係しているのかもしれませんが。いずれにしても、拡張性心不全を引き起こす要因はまだ明らかではありません。

## 拡張性心不全の治療

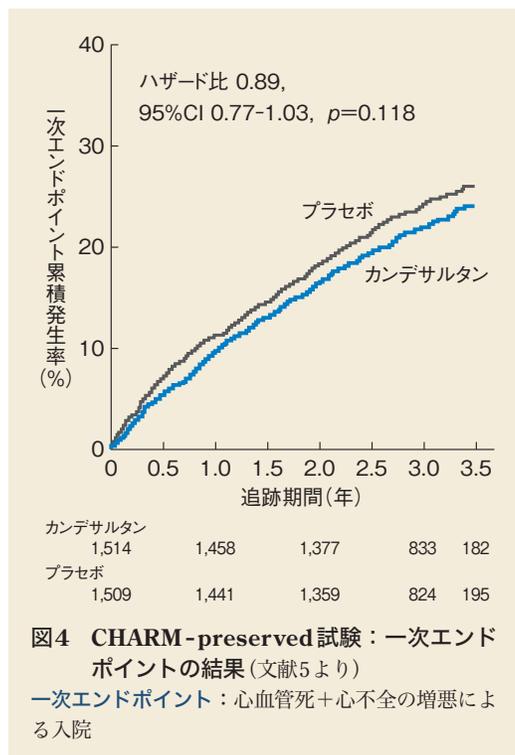
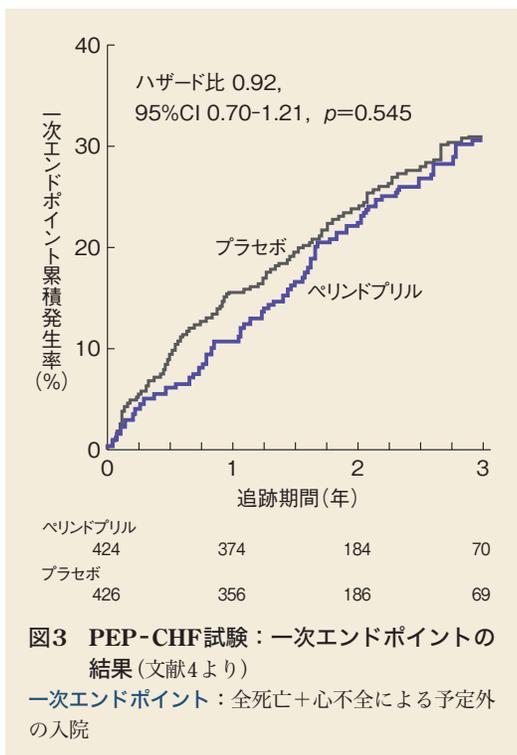
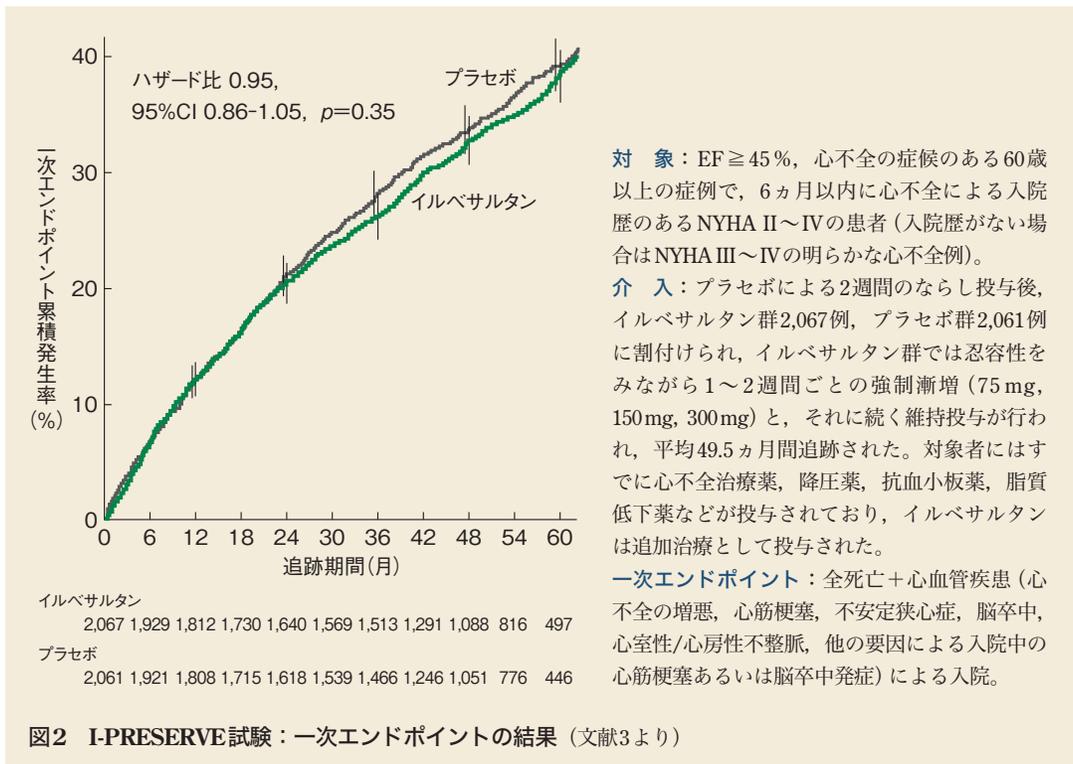
### 拡張性心不全においてもレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制は重要である

**堀** 1980年代、心不全の成因において、血行動態よりも神経液性因子がより重要だというパラダイムシフトがあり、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系が非常に注目されるようになりました。拡張性心不全についても同じことがいえるのでしょうか。

**Gaasch** 拡張性心不全においても、RAA系は非常に重要な役割を果たしていると思います。腎血流の異常のみが腎におけるレニン産生を亢進させると考えている人も多いですが、たとえ腎血流が正常であっても、静脈圧が上昇すればレニン産生は亢進します。

I-PRESERVE試験の発表では、「イルベサルタンとプラセボでエンドポイントに有意差なし」というニュートラルな結果でしたが、これは、すでに十分な治療が行われていたために、ARBの作用がマスクされてしまったためと思われる(図2)<sup>3)</sup>。

試験開始時点ではRAA系抑制薬の使用者はそれほど多くありませんでしたが、試験実施中に多くの患者が投与を開始し、試験終了時点で対象患者の約3/4がACE阻害薬かスピロラク톤の投与を受けていました。ペリンドプリルを用いて行われたPEP-CHF試験(図3)<sup>4)</sup>でも、1年目では群間に有意差がみられたものの、2年目には同様の理由により有意でなくなっていました。また、カンデサルタンで行われたCHARM-preserved試験(図4)<sup>5)</sup>でも群間の有意差はボーダーライ



ン上にありました。I-PRESERVE試験は、これまでに実施されたRAA系抑制薬の試験結果を追認したということになります。

**堀** I-PRESERVE試験の解釈については、私も先生とまったく同じ見解です。

拡張性心不全の治療にあたっては、水分貯留を治療するために利尿薬を用いることは、コンセンサスが得られていると思います。その他の治療法としては何が考えられますか。

**Gaasch** 拡張性心不全に対して、利尿薬は必ず投与すべきですが、利尿薬はRAA系を刺激します。したがって、ACE阻害薬またはARBのいずれかを併用する必要があります。そのつぎにどのような治療方針をとるべきかについて明確なエビデンスはありませんが、スピロラクトンの併用がよいのかもしれない。

**堀** TOPCAT試験ではスピロラクトンについて検討していますので、その結果で答えが得られるかもしれません。

### β遮断薬は拡張性心不全治療の中心ではない

**小室** 拡張性心不全の患者に対して、β遮断薬は有効でしょうか。

**Gaasch** わかりません。数年前には、心拍数を減少させることで、不整脈や過度の心拍反応を予防できるかもしれないと考えられていました。そして多くの心臓病専門医は、β遮断薬は心拍数を遅くし、心臓が充満するために十分な時間をもたらすと考えていました。しかし、β遮断薬を投与しても充満圧は改善されません。

β遮断薬は弛緩を急速に抑制し、むしろイソプロテレノールで弛緩が促進されます。ですから、弛緩異常の治療に用いる有用な薬剤は存在しないのです。

β遮断薬のもう一つの問題が変時応答不全です。拡張性心不全の証拠が認められ、利尿薬、ACE阻害薬、β遮断薬で治療されている患者がいて、呼吸困難と重度の疲労を訴えたとして、脈拍は歩いたあとでも60bpmです。こうした患

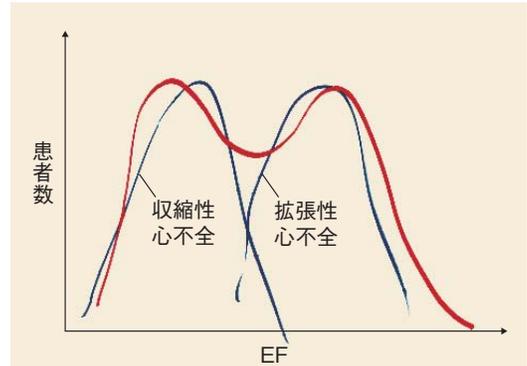


図5 心不全患者における左室駆出率 (EF) の分布 (Gaasch氏による概念図)

収縮性心不全の分布と拡張性心不全の分布が存在し、心不全患者全体でのEF分布は二相を呈する。EFの中間帯は二つの病態から形成されている。

者に対しては、β遮断薬の用量を減少させるか、投薬を中止する必要があります。つまり、β遮断薬は拡張性心不全の治療に一役買ってはいますが、中心的役割を果たすわけではないのです。

### 収縮性心不全と拡張性心不全は異なる病態である

**小室** 収縮性心不全に対しては、β遮断薬は不整脈や心臓突然死の予防にはきわめて有効です。収縮性心不全と拡張性心不全では、β遮断薬の作用が異なるということでしょうか。

**Gaasch** そうです。収縮性心不全において、β遮断薬はEFの改善に有用です。ここで重要なのは収縮性心不全と拡張性心不全は臓器レベルでも、細胞レベルでも異なる病態ということです。さらに、心不全患者全体のEFの分布は二相に分かれています(図5)。これもまたこの二つの病態が別の病態であるとの考えを支持しています。

**堀** EuroHeart Failure Surveyでも心不全患者のEF分布を調べていますが、そこでも二相性がみられます。また、女性と男性でも分布は異なります(図6)<sup>2)</sup>。

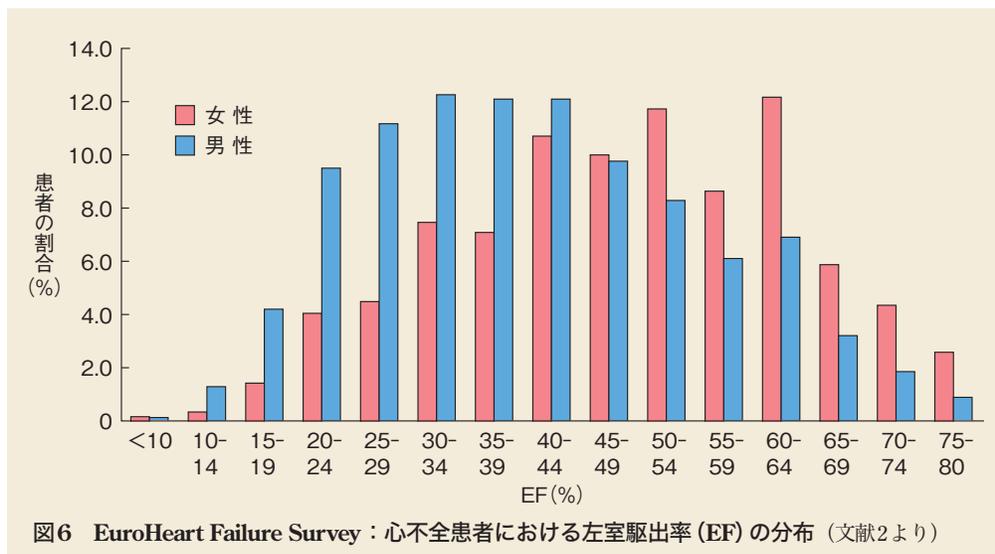


図6 EuroHeart Failure Survey：心不全患者における左室駆出率 (EF) の分布 (文献2より)

### おわりに

#### 治療においては、併存疾患を含めたトータルな管理が重要

堀 今後、拡張性心不全を取り巻く環境にどのような変化が起こればと思いますか。あるいは課題などがあれば、お話しください。

Gaasch 発展していくのは、デバイスによる治療や再同期療法といった部分ではないかと思います。植込み型測定装置により左房圧をより正確に測定することで、入院を減少させたり、心不全を改善できるようになると思います。これらの装置を使って経過観察を行い、充満圧の上昇が認められたときに薬剤の用量調整を行うのです。

一方で、糖尿病の高齢者において、最終糖化産物が心臓に沈着し、沈着物が心臓を硬化させる可能性が指摘されていますが、これをどのように予防するか。あるいは、左室ステイフネスを減少させるためにMMP-TIMP系をどのようにコントロールするか。これらの問題を解決するための研究が急務であると考えています。

堀 ありがとうございます。

最後になりますが、一言ずつ拡張性心不全についてのメッセージをいただけますか。私はこのディスカッションを通じて、「拡張性心不全と

収縮性心不全はまったく別の病態であり、これが病因や治療を考えるうえでも、非常に重要である」ということを強調したいと思います。

Gaasch 私も同じ意見です。また、拡張性心不全はまれな疾患ではなく、入院や死亡に関連する重要な問題です。したがって、最適な治療法を探るために拡張性心不全の成因についてさらなる研究が必要だと思います。

堀 小室先生はいかがですか。

小室 拡張機能障害の患者は心不全以外の原因で死亡することも多いので、糖尿病やCKDなどの併存疾患と合わせて、トータルの管理が重要だと思います。また、Gaasch先生がおっしゃるとおり、まだまだ基礎研究による病態解明が不足していると思います。

堀 それは、ぜひ小室先生に期待したいと思います。本日は大変有意義なディスカッションをしていただき、ありがとうございました。

### 文 献

- 1) Vasan RS, et al. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1948-55.
- 2) Cleland JG, et al. Eur Heart J. 2003;24:442-63.
- 3) Massie BM, et al. N Engl J Med. 2008;359:2456-67.
- 4) Cleland JG, et al. Eur Heart J. 2006;27:2338-45.
- 5) Yusuf S, et al. Lancet. 2003;362:777-81.