

総論

谷口興一*

はじめに

心不全は、心機能低下に由来する循環不全の病態である。すなわち、呼吸困難や易疲労などの症状を有し、奔馬調、肺ラ音、浮腫などを特徴とする臨床症候群であり、疾患名ではない。しかも、心機能低下が出発点ではあっても、その程度は病像と並行せず、また、血行動態の異常は必ずしも病像を説明できるものでもない。心不全の病態生理については、代償機序が大きな役割を演じているが、その機序は病像の形成や生命予後の進行を抑制するものではなく、むしろ逆方向に向かって進行を助長している。また、心不全の病像は、基礎心疾患や合併症の種類と程度および代償機序などにより修飾され、病態はますます複雑となり、心不全の治療を困難にしている。

心不全治療の目標は、(1)心不全症状の改善、(2) Quality of life (QOL) の改善、(3)生命予後の改善にあり、その治療法は、今世紀に入り、薬物療法から非薬物療法に至るまで、長足の進歩を遂げてきたが、未だ完璧なものはない。

歴史的考察

虚血性心臓病の歴史的な経緯は比較的明らかであるのに対し、心不全の歴史は、それに比べていささか不明確である。すなわち、狭心症に関しては、1772年に発表された論文¹⁾によって William Heberden の命名によることが明らかであるが、心不全に関しては、いつ頃から、誰が congestive heart failure と称したかは不明である。恐らく、1628年、William Harvey (1578~1657) により血液循環説²⁾が発表された以降のことと思われる。

現在からみれば、完全な誤りである Galenos の血液循環説³⁾ (図1) が、当時の医学界の定理であり、これに反する者はすべて異教徒として追放されたのである。ルネッサンスの最高学府の一つであった北イタリアの Bologna 大学の権威者達といえども Galenos 医学から脱却することができなかった。Bologna 大学に見切りをつけた反逆者達によって新設された Padua 大学の逸材、Leonald Da Vinci (1452~1519) でさえも、「もし、私が真理というものに完全に自由であるなら、もっというのだが」と慨嘆している。このような背景にあって、Hervey も多くの苦汁を嘗め、彼の学説が広く期界に容認されるのに100年も要したという。

Baldry の著書 “Battle against Heart Disease” の中で pump failure⁴⁾ として取りあげられた16章によると、心不全に関する初めての記載は、1669年 Richard Lower の心臓論 (Tractus de Corde) の中にあるという。それは、右心不全による頸静脈怒張や浮腫などの身体所見が述べられ、心臓の衰弱に伴う循環の遅延が原因で生じる dropsy や edema による下肢の swelling として記述され、これが congestive cardiac failure ということばの始まりであろうという。恐らく右心不全が左心不全より先に登場したのは、右心不全の身体所見が観察し易いことにあるのではないかと考えられる。

18世紀になると、William Withering (1741~1799) がジギタリスについて優れた研究を行っている。彼は、ある老婆が20数種の薬草からなる家伝の秘薬によって浮腫・水腫の治療を行っていることを聞き、その秘薬を分析し、その有効成分がジギタリスであることを明らかにした。植物学が苦手であった Withering は、最初の患者で、かつ flower painter であり、後に彼の妻となった Helena Cooke の助力を得てジギタリス植物の fox-

*群馬県立循環器病センター

glove (キツネの手袋) を捜し歩いた (図 2)。彼の友人であった Dr. Erasmus Darwin, 化学者の Joseph Priestley, 工学者の James Watt らの影響を受けて, 医師も科学者でなければならないと考えた。彼は, foxglove の植物を調べて, 花が咲く頃の葉が最も効果があることを確認した。また剤型として, 煎じ薬, 丸薬及び粉末の効果を研究した結果, 粉末が最も効果が著明で, 用量や用法の重要性についても検討し, "Account of the foxglove" にまとめた⁴⁾ (1785)。当時の開業医はジ

ギタリスの用量を多く使う傾向にあった。ある開業医の Dr. Lettson は, ジギタリスで治療中の心臓病患者が立て続けに 8 人死んだために, その死因を薬剤のせいにしたが, Withering はジギタリスのためではなく, 不適当な用量に死亡の原因があることを指摘した。一方, ジギタリスは腎に作用して効果を示す利尿薬である^{4,5)}と, Withering は考えていたが, その後, 1799年, John Ferriar は, ジギタリスは心臓に作用して強心作用を示す薬剤であり, 利尿は循環血流の増加による二次的

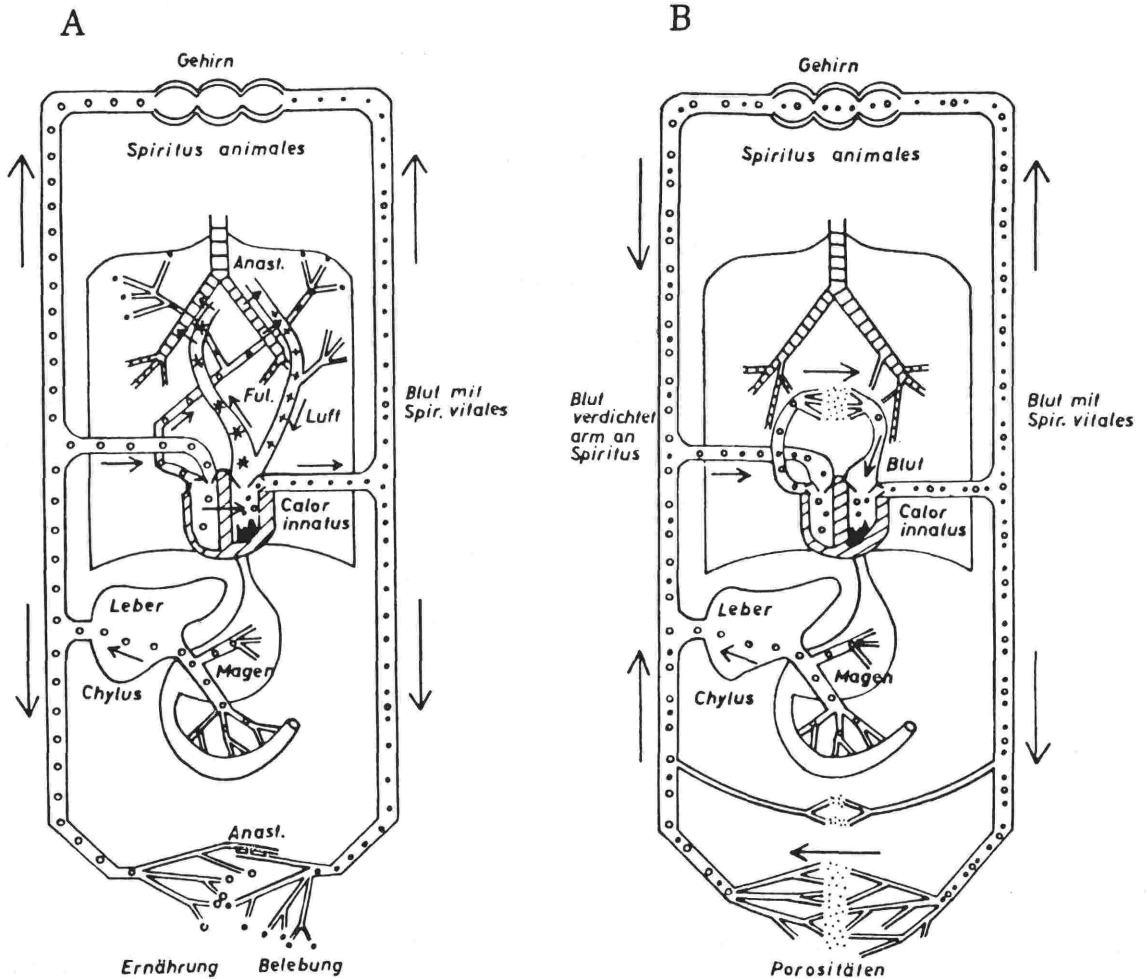


図 1 Galenus による血液循環説(A), William Harvey による血液循環(B), Galenus の説では, 右心室より左心室へ心内シャントがあり, 全身へ向って, 右心室と左心室から血液が駆出される。左心室から肺へ血管が伸び, そこで気道との吻合が生じ, 血管の中へ空気が入り, 左心室へ帰流する。(Rothschuh K.E.: Meilenstein in der Erforschung von Herz und Kreislauf. Das Herz des Menschen. Band I, herausgegghben von W. Bergmann und W. Doerr, Georg Thieme Verlag Stuttgart, pp2, 7, 1965より引用)



図2 ジギタリスの草木である foxglove(キツネの手袋)を捜している William Withering (Betterman LO: Foxglove plant yields stimulant. In A Pictorial History of Medicine, Charles C Thomas Publisher, Springfield Illinois, USA, 1979より引用)

作用であると強調した。

19世紀は業績の多い時代である。1806年、Napoleon 1世の侍医であった Jean N. Corvisart は「心臓病と心臓・大動脈の機能障害に関する考察」という論文を出し、その中で血圧上昇や弁障害によって心肥大や心拡大を招くことを示し、その結果心機能障害をきたすことを指摘している。1826年聴診器の発明者である Rene T. Laënnec は「心臓病論」の中で心機能障害について論述し、また、1824年 Rene Bertin は、著書「心臓病の治療」の中で、ジギタリス中毒を起こさず効果をあげるには適正な用量を決めることが重要であると述べ、Withering の考えを支持した。そして Ludwig Traube (1871) はジギタリスの心臓効果について、さらに研究を進めた³⁾。1832年、アイルランドの Dominic J. Corrigan は“On Permanent Patency of the Mouth of the Aorta”の中で左室肥大と左室拡大による心機能不全について触れ

ている。しかし、最も画期的なものは、1831年 Valsalva 洞動脈瘤破裂に関する最初の報告者として有名な James Hope による「心臓血管論」である。彼は、その中で paroxysmal attacks of nocturnal wheezing caused by acute left ventricular failure as cardiac asthma, と急性左心不全について言及し、呼吸困難の原因は肺うっ血(肺水腫)による酸素の拡散障害としている。さらに特筆すべきことは、Hering (1853) がニトログリセリン(NTG)を心不全治療に試みたことである。そして、NTGを狭心症の治療に初めて用いた William Muller が心不全で死亡したとき、Heringは「NTGを用いれば救命できたかもしれない」と述べたという。

20世紀に入って、1908年、James Mackenzie が“Disease of the Heart”を執筆し、それが一世を風靡し、5年間で3版に及んだという。Mackenzie は、1911年有名な講座の演者に選ばれ、Oliver-Sharpey 講座では心不全の講義を、Schorstein 講座では心房細動(Mackenzie は最初、心房性麻痺 atral palsy と呼んだが、後に atral fibrillation と命名した)の講義を行った。さらに、1914年、彼の著書第3版で、ジギタリスの有用性を述べ、また適用量であっても長期に投与すると突然死を起こす例があることを述べている。一方、ジギタリスは頻脈性心房細動には極めて有効であるという意見には異論がないが、強心効果がないという考えも少なくない。大規模治験による検討が必要であろう。心不全の治療に利尿薬が有効であるということに関しては誰も反論のないところである。利尿薬の登場は比較的新しく、20世紀に入ってからである。

1919年になって、有機水銀剤が開発され、Vinese 病院において梅毒に初めて使用された。梅毒には無効であったが、利尿薬として生き残った。1957年には、Novello & Sprague によって利尿薬の chlorothiazide が合成され、ついで furosemide, triamterene, ethacrynic acid などの利尿薬がつぎつぎと開発されて、心不全治療は大きく変貌し、発展を遂げた(表1)。

治療法の変遷

薬(pharmakon)は、ギリシア語の φ ο ρ β η (phorbe) から出たことばで、英語の herb の語源

表1 心不全の歴史

- 1628: William Harvey が「血液循環説」を発表
 1669: Richard Lower は「Tractus de Cordis」のなかで, congestive cardiac failure として頸静脈怒張, 浮腫など右心不全の身体所見を記載している. うっ血性心不全の最初の記載
 1785: William Withering は「Account of Foxglove」を発表し, ジギタリスの用量と副作用, 浮腫の治療をまとめ, ジギタリスは利尿薬で, 腎へ作用すると考えた.
 1799: John Ferriar はジギタリスは心臓に作用する薬であり, 利尿は循環血流の増加による2次的作用であると考えた.
 1806: Jean N. Corvisart は「心臓病と心臓・大血管の機能障害に関する考察」のなかで血圧上昇や弁障害により心肥大や心拡大をきたし, 心機能障害を招くことを記載している.
 1824: Rene Bertin は「心臓病の治療」のなかで中毒がなく効果をあげるには適正な用量をきめるのが重要であるとしている.
 1826: Rene J. H. Raennec 「心臓病論」を出し, 心拡大と心肥大を論ず.
 1831: James Hope は「心臓血管病論」を発表し, 急性左室不全による呼吸困難発作を心臓喘息として記載している. 急性左心不全の最初の記載
 1832: Dominic J. Corrigan 「大動脈弁の永久開存または閉鎖不全」左室肥大と左室拡大による心機能不全について記載している.
 1853: Hering はニトログリセリンの心不全治療への応用を試みた.
 1871: Ludwig Traube はジギタリスの効果について研究.
 1908: James Mackenzie は「Disease of the Heart」を出版し, 3版に及ぶ.
 1911: Mackenzie は, Oliver-Sharpay 講座で心不全の講義を, Schorstein 講座で心房細動 (atrial fibrillation の命名者) の講義を行った.
 1914: Mackenzie は「Disease of the Heart 3版」の中で, atrial fibrillation に対するジギタリスの有効性と, 適用量でも長期投与で突然死があることを述べている.
 1919: Viennese 病院で, 有機水銀剤が梅毒に使用されたが無効であった. しかし利尿剤として残った.
 1957: Novello と Sprague によって利尿薬の Chlorothiazide が合成され, ついで furosemide, triamterene, ethacynic acid などの利尿薬の開発により心不全治療は大きく変貌した.

で草という意味である. 中世の治療法は pragmatic と magic が主体で, 病気は悪いものが身体に貯った状態と考えられていた. Charles 2 世の薨去時の治療をみても, 体内から毒を除去するという考えの下に, 瀉血, 吐剤, 下剤, 頭髪を剃り発泡剤の塗布, くしゃみ粉など, いずれも数種の薬草や薬石を混合して用いたという. すなわち, 18世紀中頃まで, 伝統的な秘薬としてこれらの薬剤を herbdactor が使用したものと考えられる.

1785年, William Withering は, 民間に伝えられていたジギタリスの効果を科学的に検討したところ, 浮腫によく効くので利尿薬として発表した. その後の研究が進むにつれて, 心臓作用が主体で, 利尿効果は2次的であることが判明し, 強心薬とみられるようになった. ジギタリス (digitalis) は, ^{このはくさ} 玄参科の植物で, 薄桃色または紫紅色の釣鐘状の花 (図3) が咲き, 西洋の指 (digit) 抜きに似ているので, この名称が生まれたのである. また, ステロイド核をもつ配糖体を有するので, 強心配糖体と呼ばれ, 原植物には

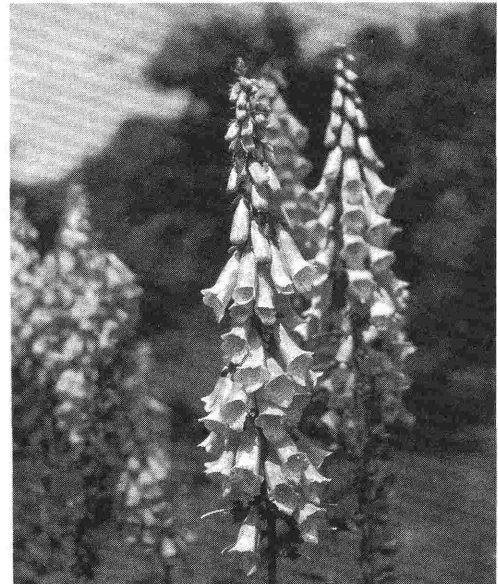


図3 ジギタリス (Digitalis purpurea Linn'e), 通称キツネの手袋 (foxglove) と呼ばれる草花

digitalis purpurea と digitalis lanata の 2 種がある。強心配糖体として総称されるものには、夾竹桃科の strophantin 類 (k-strophantine, g-strophantine), 毛茛科の福寿草 adonis amrenis, 百合科の鈴蘭 convallaria, 海葱 scilla martina, 藁の皮腺分泌物 (いわゆる藁毒) の bufotalin, bufotoxin, bufo-genin などがある。ジギタリスの薬理作用が明らかにされたのは1930年以降であり、18世紀後半から利尿薬が合成された1950年代末までの間はジギタリス時代と言えよう。

1953年に chlorothiazide が Novello & Sprague によって合成されると、つぎつぎに新しい利尿薬が開発され、特にループ利尿薬の furosemide の出現により、心不全治療は利尿薬を中心とする治療法に大きく変貌した。1950~1970年代の前半は利尿薬中心の時代である。

1969年、Gould らが心不全患者に pentholamin を投与すると、心機能が改善することを報告^{6,7)}してから、血管拡張薬が注目されるようになった。血管拡張薬には、動脈系抵抗血管を拡張する arterial dilator, 静脈系容量血管を拡張する venodilator, 動静脈を拡張する balanced dilator の 3 種がある。Arterial dilator のみでは臨床効果は弱く、venodilator との併用、または単独ならば balanced dilator の方が効果は期待できる。特に長期生命予後については、ACE 阻害薬の効果が注目されている。

近年、強心配糖体以外の強心薬として、dopamine, dobutamine, denopamine などのカテコールアミン製剤、PDE 阻害薬および Ca 感受性増強薬などが開発され、臨床に活用されてかなりの実績をあげている。しかし、重症心不全の治療に対しては必ずしも充分の効果が得られない場合があり、IABP, ECUM, VAS などの補助循環システムが使用されるようになった。

Braunwald の "Heart Disease" に載っている有名な「心不全の治療指針」の変遷には興味深いものがある。すなわち、初版(1980)⁸⁾と第2版(1984)⁹⁾に比べて、第3版(1988)¹⁰⁾ではジギタリスと血管拡張薬の用法に相違がみられる。初版と第2版では NYHA-II 度より第2選択薬とされていたジギタリスが、第3版では第4選択薬になり、第3選択薬の利尿薬とほぼ同列で使用することになっている。また、NYHA-III 度からの薬剤とされ

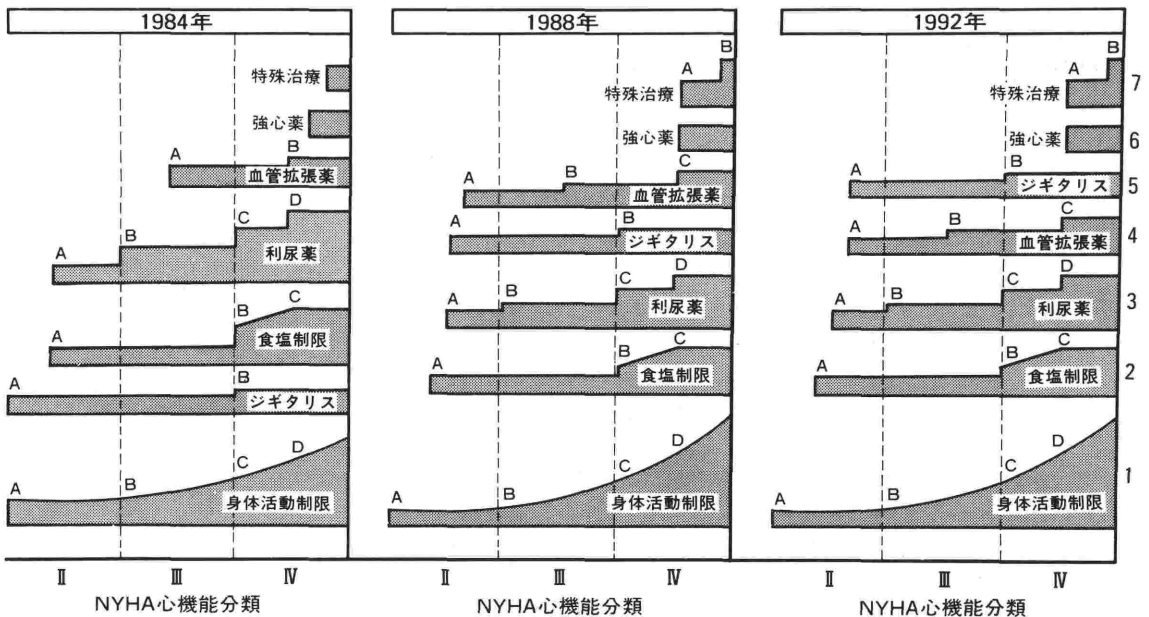
ていた血管拡張薬は II 度から用いる薬剤とされ、特殊治療は A と B に分けられている。さらに、第3版と第4版(1992)¹¹⁾を比較すると、第4版では血管拡張薬とジギタリスが入れ替わり、ジギタリスは第5選択薬に後退し、約10年の間に心不全治療の変遷が窺われる(図4)。

大規模治験と生命予後調査

1980年から1994年にかけて、北欧、アメリカ、カナダなどにおいて、大規模な多施設臨床試験が実施され、生命予後調査が行われている。その結果をみると、強心薬よりも心臓の負荷を軽減する薬剤の方が、生命予後を改善するという刮目に値する成績が認められた。最初の大規模試験は、1980年から1985年にかけて実施された V-Heft I (Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial)¹²⁾で、hydralazine + ISDN 群の死亡率が placebo 群と prazosin 群よりも低いという結果であった。また、1991年には V-Heft II¹³⁾により enalapril 群が hydralazine + ISDN 群よりよいという結果が示され、1994年には V-Heft III で felodipine と enalapril が比較されている。Enalapril の効果については、北欧の施設で行われた CONSENSUS I¹⁴⁾(1987)と CONSENSUS II¹⁵⁾(1992)において、さらに、SOLVD (Study of Left Ventricular Dysfunction) の Treatment trial¹⁶⁾(1991)と SOLVD の Prevention Trial¹⁷⁾(1992)において詳細に検討されている。また、enalapril と同じく ACE 阻害薬である captopril の効果については、アメリカとカナダの施設による合同の SAVE trial¹⁸⁾(Survival and Ventricular Enlargement Trial)において検討され、生命予後の改善が示されている(1992)。これに対して、強心作用を持つとされる PDE-III 阻害薬の milrinone について、重症心不全の長期生命予後に対する効果を placebo を対照として、カナダとアメリカの施設において検討した大規模試験は、PROMISE¹⁹⁾(Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation)と呼ばれているが、milrinone が生命予後に悪影響を及ぼすことが判明したために、予定より早く中止されている。

1994年にかけて、大規模試験はますます盛んとなり、いろいろな薬剤について検討が行われている。すなわち、flosequinan については PROFILE

慢性心不全治療の概要



Braunwald E : Heart Disease, A Text-book of Cardiovascular Medicine, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1984 より改変

Braunwald E : Heart Disease, A Text-book of Cardiovascular Medicine, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1988 より改変

Braunwald E : Heart Disease, A Text-book of Cardiovascular Medicine, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1992年より作成

図4 Braunwaldによる心不全治療指針の変遷, Heart Disease 第1版(1980)から第4版(1992)に至る変化

(Prospective Randomized Flosequinan Longevity Evaluation), Ca拮抗薬のamlodipineについてはPRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), flosequinanとACE阻害薬の比較についてはFACET (Flosequinan-ACE inhibitor Trial), vesnarinoneについてはVEST (Vesnarinone Evaluation Survival Trial), β 遮断薬については,BEST (Beta-blocker Evaluation Trial)とCIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)が行われている(図5)。これらの大規模臨床試験が我々に教えたことは、血管拡張薬によって心臓の負担を軽減することが、生命予後を改善するということであった。

まとめ

「心不全の治療」というテーマのシンポジウムを行うに際し、座長の立場から総論をまとめることにし、はじめに、心不全治療の難しさが、病態の複雑化にあることを説明した。そして、心不全の歴史は虚血性心臓病のように明確でないことを

紹介し、さらに、心不全治療の変遷について簡単に触れた。最後に、最近活発に行われている大規模臨床試験の意義について論述した。

文 献

- 1) Heberden W : Some account of a disorder of the breast. Med Trans Coll Physns Lond 2:59-67, 1772
- 2) Harvey W : Exercitatio anatomico de motu cordis et sanguinis in animalibus. Frankfurt am main, 1628
- 3) Rothschild KE : Meilenstein in der Erforschung von Herz und Kreislauf (In Das Herz des Menschen. Band I, herausgegeben von W. Bergmann und W. Doerr) . Georg Thieme Verlag Stuttgart, pp1-20, 1965
- 4) Baldry PE : Pump failure (In Battle against Heart Disease) . Cambridge University Press, pp153-156, 1971
- 5) Lyons SA, Petrucelli RJ II : The Eighteenth Century. Medicine, An Illustrated History, pp485, Harry N. Abrams Inc. Publishers, New York, 1978
- 6) Gould L, Zahir M, Ettinger S : Pheutholamine and cardiovascular performance. Brit Heart J 31:154, 1969
- 7) Gould L : Pheutholamine. Am Heart J 78:276, 1969
- 8) Braunwald E : Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia pp511, 1980

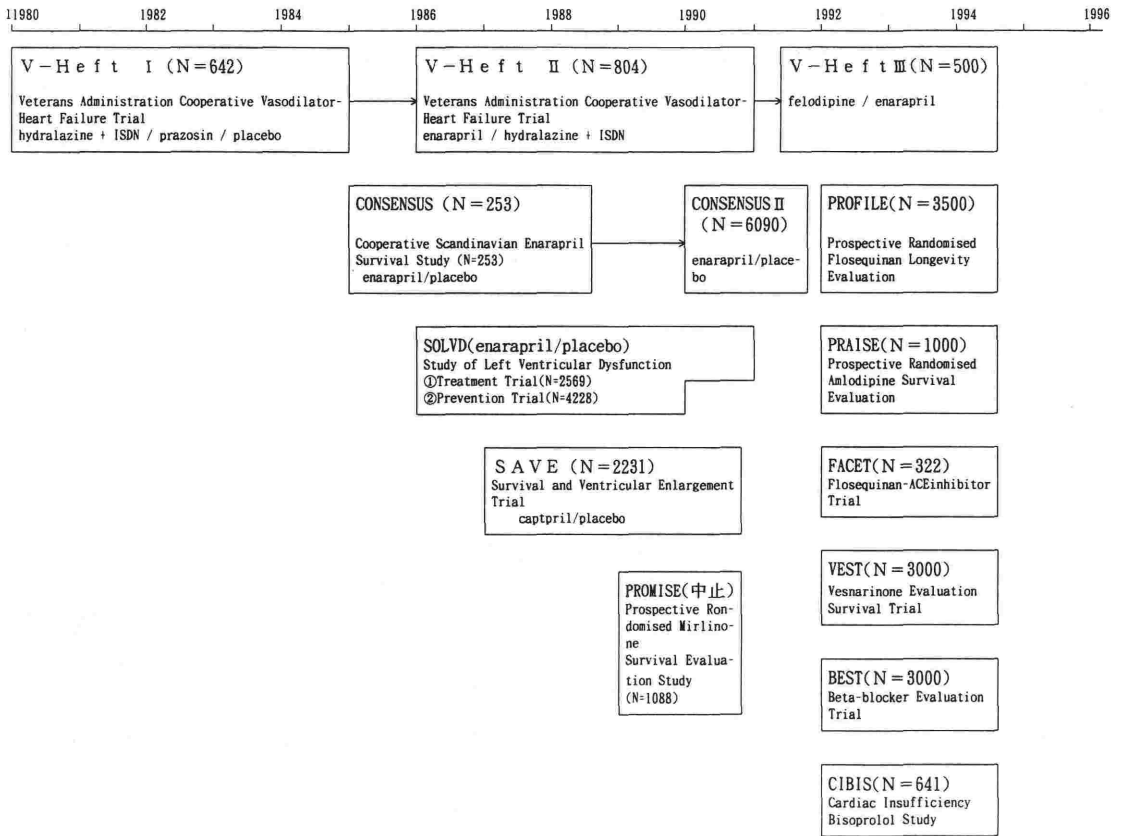


図5 心不全薬物療法における生命予後調査, 大規模臨床治験の推移

- 9) Braunwald E : Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia : pp504, 1984
- 10) Braunwald E : Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia : pp486, 1988
- 11) Braunwald E : Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia : pp464, 1992
- 12) Cohn JN, et al : Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure ; Results of a veterans administration cooperative study. N Engl J Med 314 : 1547-1552, 1986
- 13) Cohn JN, et al : A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 325 : 303-310, 1991
- 14) The CONSENSUS Trial Study Group : Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure ; Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). New Engl J Med 316 : 1429-1435 (June 4), 1987
- 15) Kjekshus J, Swedberg K, Snapinns for the CONSENSUS Trial Study Group : Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. Am J Cardiol 69 : 103-107, 1992
- 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 325 : 293-302, 1991
- 17) The SOLVD Investigators : Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 327 : 685-691, 1992
- 18) Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al : Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 325 : 1468-1475, 1991