

心不全に対する内科的治療の最前線

吉川 勉*

はじめに

心不全の診療は発作性夜間呼吸困難、起座呼吸などを呈して、救急外来を受診したところから始まる。本稿では急性増悪期と慢性期の治療目標の違いについて強調しながら、その流れについて言及する。さらに、通常の治療を施しても反応しない、いわゆる“治療抵抗性心不全例”に対する治療についても述べる。

急性増悪期の治療

急性増悪期には増悪因子の除去、基礎心疾患に対する対策が心不全自体に対する治療と共に重要であることは言うまでもない。表1に現在使用されている急性心不全治療薬を列記したが、どの場面でどの治療薬を使うかについては明確にされていない。表2に現在使われている強心薬の特徴をまとめた。カテコラミンは強力な強心作用を有するが、心拍数増加作用と血圧上昇作用により心筋酸素消費量増加を伴う。これに対して、フォスフォジエステラーゼ阻害薬（PDE-I）やアデニル・シクラーゼ賦活薬は血管拡張作用を有し、心筋酸素消費量の増加が少ない。この作用の違いは急性期から慢性期への治療の橋渡しの立場からは重要である。さらに特筆すべきはサイトカインに及ぼす影響である。心不全では tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインが増加し、その病態を修飾している事が指摘されている。最近になって、これら炎症性サイトカインレベルが予後予測因子になることも明らかにされた^{1,2)}。カテコラミンはこれら炎症性サイトカインを誘導する事が知られてい

る³⁾。一方、PDE-I はリポポリサッカライド刺激下の末梢血単核球の TNF- α や IL-6 などのサイトカイン産生を抑制する⁴⁾。急性心不全例を対象とした、カテコラミンと PDE-I の無作為割付試験の結果では、両者ともに肺毛細管圧を低下させ、心拍出量を増加させた。心筋酸素消費量の指標である double product (心拍数×収縮期血圧) はカ

表1 心不全急性増悪期の治療薬

	投与量
強心薬	
カテコラミン類	
ドパミン	0.5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
ドブタミン	0.5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
ノルアドレナリン	0.02-2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
フォスフォジエステラーゼ阻害薬	
アムリノン	1 mg/kg 静注後 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
ミルリノン	0.25-0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ *
オルプリノン	0.1-0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ **
アデニルシクラーゼ賦活薬	
コルホルシン	0.125-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
利尿薬	
ループ利尿薬	
フロセミド	20-40 mg/回
カリウム保持性利尿薬	
スピロラクトン	100-200 mg/回
血管拡張薬	
主として前負荷を軽減するもの	
ニトログリセリン	0.05-0.10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
亜硝酸イソソルビド	0.5-2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
主として後負荷を軽減するもの	
ニカルジピン	0.5-2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
血管拡張薬＋利尿薬	
ヒト心房利尿ホルモン	0.025-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

* 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を最初に静注することがある。** 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を最初に静注することがある。

* 慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科

表2 強心薬

	カテコラミン	PDE 阻害薬	コルホルシン
心拍数	増加	不変	増加
心拍出量	増加	増加	増加
前負荷	不変	やや減少	減少
後負荷	増加	減少	減少
全身血圧	増加	不定	不変
冠血流量	不変	増加	拡張

表3 血管拡張薬と利尿薬

	フロセミド	硝酸薬	ニカルジピン	HANP
前負荷	減少	減少	不変	減少
後負荷	不変	不変	減少	減少
利尿作用	強力	なし	なし	あり
カリウム喪失	高度	なし	なし	軽度
RAS系	活性化	活性化	なし?	抑制

HANP:ヒト心房利尿ホルモン

テコラミンで変化しなかったが、PDE-I では低下した。血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチドはカテコラミン投与群で変化はなく、PDE-I 投与群で低下した。血漿中 IL-6 濃度はカテコラミン投与群で増加したが、PDE-I 群では有意な変動はなかった⁵⁾。

表3に利尿薬と血管拡張薬の特徴をまとめた。フロセミドは従来から使用されてきた強力な利尿薬であり、緊急時には必須の薬物である事には変わらない。その欠点は血清カリウム値を低下させる事である。急性心不全における低カリウム血症は致死的心室性不整脈の誘因となる。さらに、心不全患者はジギタリス薬が投与されていることが多く、低カリウム血症の存在はジギタリス中毒を起しやすくする。利尿薬のもう一つの欠点はレニン・アンジオテンシン系を活性化する事である。この事は長期的には心不全の増悪因子となり、早期に開始した ACE 阻害薬の作用を相殺する。血管拡張薬としては、静脈系を主に拡張する硝酸薬に加えて、最近では後負荷軽減作用をも有するニカルジピンが使用される。ヒト心房利尿ホルモンは血管拡張作用を有する利尿薬である。低カリウム血症を招く頻度は比較的少なく、レニン・アンジオテンシン系を抑制する作用を有する。心房利尿ホルモンには心筋細胞肥大の抑制やサイトカイン産生の抑制作用もある事が報告されている。

慢性期の治療

慢性期の治療目標は生命予後の延長と生活の質の改善である。慢性心不全の生命予後を改善すべく様々な治療薬が検討されてきたが、心機能を改善する強心薬はむしろ生命予後を悪化させる事が明らかとなった。ACE 阻害薬に関する幾つかの大規模試験の結果より、神経体液因子の重要性が認識された。中でも交感神経系とレニン・ア

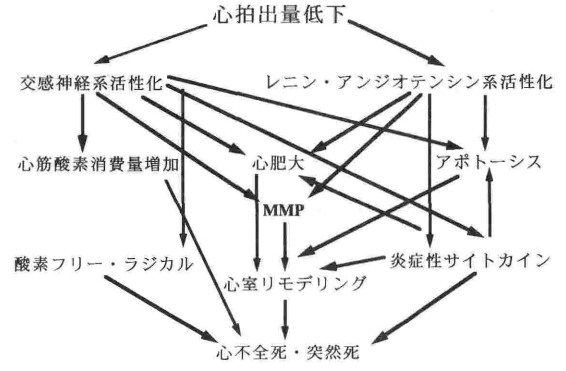


図1

ンジオテンシン系が中心的な位置を占めるのは言うに及ばない。最近の分子生物学的検討の成果によってこれらの調節因子が実に様々な心不全にまつわる病態と関連する事が明らかになってきた(図1)。

ACE 阻害薬 — 過去に行われたエナラプリルを中心とする薬物の大規模試験により、無症候性心機能低下例から重症心不全例まで第一選択薬としての ACE 阻害薬の地位は確立された。現在の問題は① ACE 阻害薬はどの程度使用するか? ② ACE 阻害薬でレニン・アンジオテンシン系は十分抑制されているか? ③服薬コンプライアンスの低下につながる咳などの副作用である。

ACE 阻害薬リシノプリルの低用量(2.5-5.0 mg/day)と高用量(32.5-35.0 mg/day)を比較した ATLAS 試験では、高用量群は低用量群に比べて死亡あるいは何らかの原因による入院件数が12%減少、心不全悪化による入院は24%減少した⁶⁾。従って、ACE 阻害薬は投薬開始時の血圧低下を回避すべく、低用量から開始するが、徐々に増量してなるべく高用量で維持した方が良いと考えられる。では、高用量の ACE 阻害薬を投与すれば、

レニン・アンジオテンシ系は十分抑制されるのであろうか？エナラプリルで40 mg/day相当を服用中の慢性心不全患者にアンジオテンシンⅠを静注するとなお血圧は上昇し、その上昇はアンジオテンシン受容体拮抗薬バルサルタンで抑制された⁷⁾。その原因として、高用量のACE阻害薬投与下でもACE活性がまだ十分に抑制されていない可能性の他に、アンジオテンシンⅡの産生経路にACE以外の経路が存在する可能性を示唆する。そこで、より直接的にアンジオテンシンⅡを抑制する必要が出てきた。アンジオテンシン受容体にはタイプ1とタイプ2が存在するが、血管収縮や心筋細胞肥大などのアンジオテンシンⅡの主な生理活性はタイプ1を介することがわかっている。タイプ2受容体はタイプ1受容体に拮抗する作用を有すると考えられている。そこで、タイプ1受容体拮抗薬が開発されてきた。この種の薬物はタイプ1受容体を遮断するのみではなく、増加した内因性アンジオテンシンⅡが遮断されていないタイプ2受容体に作用することにより相乗効果を得ることができる。さらにACE阻害薬のように内因性ブラジキニン濃度を増加させることは少ないので、咳などの副作用をきたしにくい。しかし、逆にブラジキニンや一酸化窒素を介した心筋保護作用を期待できない点や、増加した内因性アンジオテンシンⅡが分解されてアンジオテンシンⅣになることによりプラスミノゲン・アクチベーター・インヒビターを誘導することにより線溶系を抑制する点などの欠点も指摘される。

軽症から中等症の慢性心不全患者を対象としたELITE-II試験ではアンジオテンシン受容体拮抗薬ロサルタンとACE阻害薬カプトプリルの効果に差はなかった。ただし、副作用の頻度は有意にロサルタン投与群で少なかった⁸⁾。ACE阻害薬を既に内服している慢性心不全患者を対象としたValHeFT試験では、ACE阻害薬にアンジオテンシン受容体拮抗薬バルサルタンを併用した群はACE阻害薬単独群と総死亡に差はなかったが、心不全増悪による入院件数など複合エンドポイントは併用群で13.2%少なかった⁹⁾。その他、NYHA心機能分類、左室駆出率、生活の質共に併用群でより改善が見られた。ただひとつ気になる点はβ遮断薬との併用例ではバルサルタン投与群の方が却ってイベント発生件数が多い傾向が見

られることである。しかし、もともとACE阻害薬が投与されていなかった少数例について検討してみると、バルサルタン投与群の方がβ遮断薬単独投与群よりもイベント発生件数は少なかった。従って、アンジオテンシン受容体拮抗薬とβ遮断薬の併用が悪いという可能性は少ない。現在、ACE阻害薬投与例、同薬剤服薬困難例、左室駆出率>40%の拡張機能障害を主徴とする心不全例を対象としたカンデサルタンの大規模試験、CHARM試験が進行中である。

レニン・アンジオテンシ系の下流にはアルドステロンが存在し、抗利尿作用と心血管系の線維化を引き起こすが、ACE阻害薬により上流を遮断しておけばアルドステロンの産生は抑制されるであろうと考えられてきた。しかし、このアルドステロンの産生経路にはレニン・アンジオテンシ系以外の経路が存在することが指摘されてきた。実際、ACE阻害薬内服後血中アンジオテンシンⅡ濃度とアルドステロン濃度を経時的に測定すると、アンジオテンシンⅡ濃度は持続的に抑制されているにも拘わらず、アルドステロン濃度は一度低下した後に再び上昇してくることが観察された。この現象はアルドステロン・エスケープ現象と呼ばれる。アンジオテンシン受容体拮抗薬カンデサルタン投与下でもこの現象は認められる。従ってアルドステロンを直接遮断する必要性が生じた。このような背景の中で行われたRALES試験ではスピロラクトン投与群はプラセボ群に比べて、全死亡を30%減少した。突然死および心不全死共に減少し、その効果は虚血性・非虚血性心不全例の如何を問わず認められた¹⁰⁾。血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度はスピロラクトン投与群で低下したが、プラセボ群では変化はなかった。ナトリウム貯留スコアは実薬群とプラセボ群で差はなかったが、血中プロコラーゲンタイプⅢ・N末端ペプチド濃度は実薬群で低下し、治療開始前の血中濃度が高いものほどスピロラクトンが有効であった¹¹⁾。このことから、スピロラクトンは利尿薬ではなく、心血管の線維化予防薬として作用することが窺われる。

β遮断薬—本薬物は陰性変力作用があるため、従来心不全には禁忌とされてきた。しかし、慢性期の比較的安定した時期に低用量から徐々に増量することにより、生命予後の改善が得られること

が幾つかの大規模試験により明らかにされた。軽症から中等症の慢性心不全患者に対しては、USカルベジロール試験¹²⁾、CIBIS-II試験¹³⁾、MERIT-HF試験¹⁴⁾により、それぞれカルベジロール、ビソプロロール、メトプロロールの有効性が確立された。つい最近になって、重症心不全例に対してもカルベジロールの導入が可能で、総死亡を35%減少することが報告された¹⁵⁾。その作用機序については様々なものが報告されているが、結論をみない。心拍数と血圧を低下させ、心筋酸素消費量を最小限にする、カテコラミンによる心筋障害を予防するなどといったところが理解しやすい作用機序ではないと思われる。現在どの β 遮断薬が一番有効かという議論が続いているが、決定的な事実とは明らかにされていない。ただ重症例にはカルベジロールが使いやすいというのは事実のようである。日常診療では β 遮断薬の導入が困難な超重症例への対策、閉塞性換気障害や腎不全など β 遮断薬の禁忌例への対策など課題は多く残されている。

ジギタリス薬 — ジギタリス薬は200年以上も長い間にわたって循環器疾患の治療に使われてきた。リウマチ性弁膜症が多かった時代には頻脈性心房細動を伴う心不全例が多く、その効果を発揮する場面が多かったが、洞調律の心不全例にも有効かという点については長い間疑問がもたれていた。少なくとも長い間ジギタリス薬を投与されている症例で、服薬の中止は心不全の増悪を招きやすいというのは事実であろう。しかし、多数例を対象に行われた前向き試験では生命予後改善効果はなかった。心不全の悪化による入院件数を有意に減らしたが、突然死については増加傾向を認めた。ジギタリス薬には徐拍化作用、神経体液因子の抑制作用、圧受容体感受性増強作用など魅力のある作用があるものの、以前ほど積極的には使われなくなった。

利尿薬 — 慢性的にうっ血が存在するときにはフロセミドなどのループ利尿薬を長期間にわたって使用することが多い。しかしここで注意しなければならないのは、やはり急性期の治療でも述べたように低カリウム血症とレニン・アンジオテンシン系への影響である。SOLVD試験のデータベースを過去にさかのぼって解析すると、ループ利尿薬の使用が予後悪化因子となった。この点か

らループ利尿薬の使用を必要最小限にとどめることが重要である。最近では循環動態の変動や神経体液因子への影響を考慮して長時間作用型の利尿薬である、アゾセミドやトラセミドなどが使用されてきた。トラセミドには抗アルドステロン作用もあり、付加的な作用も期待される。

治療抵抗性心不全の治療

以上で述べてきた内科的治療でコントロールできない重症心不全例に対する対策としては①両心室ペーシング、②左室部分切除術、③cardiomyoplasty、④補助人工心臓、⑤心移植などがある。このなかで両心室ペーシングは心室内伝導障害のために左心室の収縮が不均一になっている症例に適応がある。欧米での幾つかの試験により、運動耐容能や左室駆出率の改善効果が既に明らかにされている。MUSTIC試験はNYHA III度で、洞調律の慢性心不全患者を対象とした。6分間歩行距離は23%、ミネソタ心不全質問表により評価した生活の質は32%改善した。入院件数は2/3減少した¹⁶⁾。現在、COMPANION試験、MIRACLE-ICD試験、PACMAN試験などによりICDとの併用効果について検討がなされている。本邦でようやく始まった心移植治療は確実な治療法ではあるが、ドナー不足という深刻な問題点を抱えている。慢性移植拒絶反応の結果とも言えるびまん性冠動脈硬化に対する対策も必要である。本治療法はごく限られた患者にのみ供給できる特殊医療であり、多くの症例が本治療法に到達することなく、死に至るとというのが現状である。代替治療として心筋部分切除術やcardiomyoplastyなどが行われているが、あくまでも試験的段階の域をでない。補助人工心臓は心移植治療への橋渡しとされてきたが、徐々に耐久性が改善されてきた。中には補助循環施行中に心機能が改善し、離脱可能なケースも報告されている。

おわりに

心不全の治療について急性増悪期から慢性期にかけて治療の流れについて述べた。軽症から中等症の心不全例に対してはACE阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体遮断薬および β 遮断薬で十分効果を期待することができる。腎不全合併例ではこのうちいずれも投与できない。このような症

例に対する対策が今後の課題である。末期心不全例に対する心移植は極めて限られた患者に行われる特殊治療である。ドナー不足、移植拒絶反応、免疫抑制剤の副作用などを考えると、代替治療の開発が望まれる。再生医療や免疫学的アプローチなどが今後開拓されるべき道であると思われる。

文 献

- 1) Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et al : Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 31 : 391-398, 1998
- 2) Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al : Plasma cytokine parameters and mortality with chronic heart failure. *Circulation* 102 : 3060-3067, 2000
- 3) Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B : Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial pro-inflammatory cytokine expression. *Circulation* 101 : 2338-2341, 2000
- 4) Matsumori A, Ono K, Sato Y, et al : Differential modulation of cytokine production by drugs: implications for therapy in heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 28 : 2491-2499, 1996
- 5) Kawamura A, Yoshikawa T, Takahashi T, et al : Randomized trial of phosphodiesterase inhibitors versus catecholamines in patients with acutely decompensated heart failure. *Jpn Circ J* 65 : 858-862, 2001
- 6) Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al : Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 100 : 2312-2318, 1999
- 7) Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J, et al : Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 101 : 844-846, 2000
- 8) ELITE-II Investigators : Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure. *Lancet* 355 : 1582-1587, 2000
- 9) ValHeFT Investigators : A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345:1667-1675, 2001
- 10) The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 341 : 709-717, 1999
- 11) Zannand F, Alla F, Dousset B, et al : Limitation of extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. *Circulation* 102 : 2700-2706, 2000
- 12) The US Carvedilol Heart Failure Study Group : The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334 : 1349-1355, 1996
- 13) CIBIS-II Investigators : The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353 : 9-13, 1999
- 14) The Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 353 : 2001-2007, 1999
- 15) The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344 : 1651-1658, 2001
- 16) The Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 344 : 873-880, 2001