

心不全研究の今後の向かうべき道

佐藤 直樹

日本医科大学武蔵小杉病院 循環器内科・集中治療室

はじめに

心不全患者は増加の一途をたどり、そこに歯止めをなんとかかけられるべく、新たな治療法の開発が望まれる一方で、最近公表された一般向けの心不全の定義に見られるように心不全の啓発活動が行われ始めている¹。いずれも早急に進めていかなければならない重要な課題である。しかし、それを促進していく一方で、忘れてはならない今後の解決すべき課題について私見を含めてまとめてみたい。

心不全病態把握法の開発

心不全の概念の始まりの歴史は、紀元前 1500 年にさかのぼる。エジプトでは、すでにうっ血の概念があり、頸静脈怒張や浮腫が評価されていたらしい¹。しかし、その後、1600 年代に循環説が提唱され、認知されるまで何一つ進歩がみられなかった。そして、未だに我々は、下腿浮腫を診たり、頸静脈怒張をチェックしたりしている。これらは、うっ血を評価するためには重要なことであるが、だれが評価しても的確に定量化できる評価方法が開発されていない。いまは、ルーチンで用いることが禁忌となっている肺動脈カテーテルによる血行動態評価法は客観的な指標として、心不全の病態把握の“共通言語”になっていた。しかし、現在、症状・徴候による従来からの評価と心エコーあるいは B 型ナトリウム利尿ペプチドを用いた評価が主流である。もちろん、非侵襲的に中心静脈圧や体液貯留を推定するデバイスはすでにあるが、標準的評価法になるには程遠い。つまり、さらなる病態把握のための客観的評価可能なデバイスあるいは新規バイオマーカーの開発が必須なのである。

時間軸を考えた急性期治療の有用性の検証：

基礎から臨床疫学まで

過去 20 年以上に渡り、予後を改善する薬剤は残念ながら実臨床にもたらされていない。これらの理由を検討する中で、疫学研究のデータを参考に、急性期治療の“時間軸”を念頭においた治療がその鍵であることが明らかになってきた。患者の臨床的うっ血、すなわち、呼吸困難、全身的な体液貯留、低心拍出・低灌流に関する症状・徴候が出現してから、治療介入されるまでの時間が早期であるほど、臓器障害の進行を抑制でき、予後改善につながることを示されてきているのである^{2,4}。このような背景を踏まえ心不全のエキスパートでまとめた実践ガイドランスを公表した。これは、あくまで方向性を示すもので、ガイドラインではない。従って、時間軸を考慮した急性心不全治療有用性を、急性心筋梗塞が時間軸を考慮した治療のエビデンスを構築してきた過程を参考に、前向きに検証していかなければならない。そのためには、近年、あまり行われていない臨床に直結した急性心不全の基礎研究をもっと促進し、これらの課題も含めて解決していくことが必要である。それとともに、疫学研究により、前向きに過去の急性心不全予後に比して、時間軸を念頭においた治療がどの程度改善されたかを検証することも重要である。

心機能改善薬の開発

心不全患者に対して、その病態が多彩であることから、心臓以外の因子にも十分目を払い医療を行うことが推奨されてきている。そのような多角的アプローチはもちろん必要であるが、一方で、今一度、心不全の根本である心臓機能障害に対する治療法の開発を促進すべきである。1990 年代から、アンジオテンシン変換酵素阻害薬

あるいは β 遮断薬の心不全病態改善のために有用であることが示されてきた。しかし、これらの治療は、心機能障害から生じる心臓および関連臓器の周囲環境を整えるものである。つまり、これらの薬剤は、心臓自体に直接作用して心機能を改善する効果が主体ではない。特に、現在使用されている心不全治療薬の多くが、血管拡張作用や陰性変力・変時作用を有し、投与時に生じる血行動態変化に注意を払う必要がある。これからは、投与初期には、少なくとも“without acute hemodynamic changes”である薬剤の開発が推進されると考えられている。特に、Elamipretide といったミトコンドリア機能改善効果を有する薬剤が注目され、すでに基礎実験では心機能改善効果が示され⁷、第2相試験が開始されている。

まとめ

予防を含めた心不全治療に関する研究についての今後解決していくべき課題についての概要について私見を含めて述べた。これらの課題を念頭におきつつ、臨床研究を中心に新たな方向性を積極的に日本から発信していきたいと考えている。

参考文献

1. 日本心不全学会. 『心不全の定義』について.
<http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/topics20171101.pdf>
2. Nunn J. Ancient Egyptian MEDICINE. London: University of Oklahoma Press, 1996.
3. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, et al. Tokyo CCU Network Council. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail.* 2011;17:742-7.
4. Maisel AS1, Peacock WF, McMullin N, et al. Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:534-40.
5. Matsue Y, Damman K, Voors AA, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:3042-3051.
6. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 2016;42:147-163.
7. Sabbah HN, Gupta RC, Kohli S, et al. Chronic Therapy With Elamipretide (MTP-131), a Novel Mitochondria-Targeting Peptide, Improves Left Ventricular and Mitochondrial Function in Dogs With Advanced Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002206.

若手医師の紹介

藤生 克仁

東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任助教
東京大学大学院医学系研究科健康空間情報学講座

私は低心機能患者・重症不整脈患者に対して薬物治療・アブレーション治療・デバイス治療を東京大学医学部附属病院で行っています。いずれの治療もその発展は目覚ましいもので、毎年患者さんの享受する治療効果は増加しています。しかし、多くの心臓病を扱っている医師が感じているように、現状の治療は、まだまだ不十分であり、満足できるものでなく新しい治療法の開発が必要と考えています。

そこで私は心不全・重症不整脈の原因となるメカニズムの研究を続けてきています。虚血性心疾患の原因となる冠動脈狭窄については、血管壁を構成する主たる細胞である血管平滑筋細胞がどのように増加し、動脈を狭窄・閉塞させるのか（*Circulation Research* 2005）、またその機序に対して動脈狭窄を回避する薬剤の開発（*Circulation Research* 2005）、その薬剤のステント治療への応用や新規ステント用金属の開発（*Sci. Technol. Adv. Mater* 2012, 特願 2010-264359）。非虚血性心筋症に対しては、心不全時の心筋細胞の細胞代謝の異常に対する薬剤開発（特願 2014-037339）を行ってきました。

最近では、血管の細胞のみ、心筋細胞のみなど、単一種類の細胞に着目した研究ではなく、細胞間相互作用や臓器間相互作用に着目した研究を行っています。もともと心不全は全身疾患であるといわれつつも、多種の細胞や多種の臓器を同時に扱う研究手法は、技術的・コスト面等の問題があり実際にはあまり行われてきませんでした。心血管疾患の危険因子は、加齢、腎機能低下などであることが有名です。特に私は腎臓の複雑な機能に着目して研究を進めました。以前から、心腎連関と呼ばれる、心臓が悪くなると腎臓が悪くなる、逆に腎臓が悪くなると心臓が悪くなると概念が臨床上観察されてきました。これは心臓と腎臓がお互いにそもそも助け合っているこ

とを示唆し、その破綻が心血管疾患の発症に密接にかかわっていることを示しています。

私は、まず心臓が悪くなった際に腎臓がどのように反応するか実験動物で検討し、これまで水の再吸収を通じて体液の調節に特化している細胞と考えられていた腎臓の集合管上皮細胞が心臓のストレスに反応し、また、腎疾患の発症にも非常に重要な役割を果たしていることを明らかにしました（*Journal Clinical Investigation*, 2011）。さらに、心臓のストレスに反応する集合管上皮細胞を反応させなくした実験動物を作成して、その動物に心臓にストレスを加えることで、腎臓の反応がどのように心臓に影響するかを調べました。その結果、腎臓の集合管上皮細胞の機能を欠損しただけで、心臓に圧負荷ストレスを加えた場合に著明に心機能が低下し、心不全死することを見出しました。このことは腎臓が心臓の機能を積極的に制御していることを意味します。このメカニズムを詳細に解析したところ、心臓にストレスが加わると、脳神経を介して腎臓からコロン刺激因子2というホルモンが分泌され心臓に作用し、心臓内にある免疫細胞である心臓マクロファージが活性化し、アンフィレギュリンというタンパク質を心筋細胞に作用させ、心臓を保護し心不全にならないように調節していることを見出しました（*Nature Medicine*, 2017）。この新しい心臓恒常性維持機構は心臓突然死発症にも重要な働きをしていることを見出しています。このように新しい成体の仕組みを理解することから新しい心臓病の治療標的を今後も発見していきたいと思えます。

ここまでの研究でも次世代シーケンサーなどから得られる大量の情報を処理する際の情報処理技術、あるいはコンピューターによるシミュレーション技術を用いた解析手法を用いてきましたが、今後は、さらに多種の細胞、

多くの臓器を同時に扱う研究に発展していくと思われ
ます。さらに大きくなる情報に対応できるように、機械学
習を用いて、これまでは研究者の努力・経験や勘に頼っ
ていた部分を高速にバイアス無く評価できる実験系を用
いて研究を進めています。例えば、細胞の変化を観察す
るのはこれまで顕微鏡で形を実際に目で見て評価してい

ましたが、機械学習を用いて細胞の画像を自動的に評価
する機器を開発しました(特願 2015-212356、*in revision*,
2017)。このような最新の新しいコンピューター技法を
積極的に循環器研究に取り入れることによって、文字通
り意外な発見をする確率を高め、新しい治療標的の発見
につながればと考えています。

心不全メディカルスタッフの活動紹介

神谷 健太郎

北里大学 医療衛生学部 講師

内部障害専門理学療法士、心臓リハビリテーション上級指導士

心不全は加齢に伴い増加する疾患群であり、ケアの対象は疾患の治療だけでなく、合併症や日常生活活動能力 (ADL)、認知機能など多岐にわたる。近年注目されている、サルコペニアやフレイルはその中核をなすもので、日常臨床ではすでに対峙せざるを得なくなっている中心的な老年症候群であり、geriatric giants と呼ぶ研究者もいる。本稿では、筆者らが行ってきた研究の紹介を含め、心不全患者のサルコペニア・フレイルについて筆者らが行ってきた最近の研究を中心に述べてみたい。

サルコペニアの定義・疫学

サルコペニアは進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋筋力の低下を特徴とする症候群であり、身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものと定義される¹。サルコペニア診断のための基準は EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) や AWGS (Asian Working Group for Sarcopenia)² による基準などが用いられており、アジア人においては AWGS の基準が標準的なクライテリアである。世界におけるサルコペニア有病率は、控えめに見積もっても 5000 万人以上で、この先 40 年で 2 億人を超えると見込まれている¹。

日本における地域在住高齢者のサルコペニア有病率は、65 歳以上の男性で 9.6 ~ 21.8%、女性で 7.7 ~ 22.1% との報告がある³。筆者らのデータでは、アジアのコンセンサス基準に基づいて定義した 65 歳以上の心血管疾患患者のサルコペニア有病率は、29.7% (男性 19.6%、女性 48.7%) であり、75 ~ 84 歳では 40.1%、85 歳以上では 75% にも上った。また、心血管疾患の中でも心不全患者の有病率が 35.2% と最も高い³。

心不全患者の筋力・筋量評価とアウトカム

筋力・筋量指標と様々なアウトカムに関する研究は地域在住高齢者だけでなく心疾患患者においても多くの研究が行われている。心不全患者における骨格筋力や筋量が運動耐容能の強力な規定因子であることはよく知られた事実である^{4,5}。また、筋力や筋量、歩行速度は ADL や運動耐容能だけでなく、生命予後の予測因子としても有用である^{3,6,7}。心臓悪液質により炎症が遷延し異化亢進状態が続くと、筋量や筋力低下を伴う悪い体重減少がすすむ。心不全におけるオベシティパラドックスの要因として様々な議論が現在も行われているが、BMI 高値と良好な予後との間には脂肪ではなく筋量の多寡が関与していると考えている。臨床で簡便に心不全患者の筋量を測定することは容易でない。多くの患者で多少なりとも体液貯留を示しており、生体インピーダンス法による筋量の評価は、心不全による体液貯留を筋量の増加ととらえてしまうことも多く、臨床判断をミスリードすることもある。筆者らは、筋量や栄養状態の指標として古くから用いられてきた上腕周囲長が、心不全患者の予後予測にきわめて有用であることを報告した (図 1)⁸。身体計測による筋量の評価では下腿周囲長の有用性が報告されているが、心疾患、腎疾患や低栄養の高齢者においては頻繁に下腿浮腫を認めるため、臨床現場においては高齢者の下腿周囲長が必ずしも筋量のよい指標とは限らない⁹。

現在、心不全患者におけるフレイルやサルコペニア評価の意義や有病率について多施設のレジストリーを行い、本邦の現状を把握する観察研究を行っている (FRAGILE-HF 研究: 責任者 末永祐哉、鍵山暢之)。

心不全患者に対するリハビリテーション

心不全患者に対する有酸素運動を中心とした心臓リハビリテーションは、心不全再入院リスクを39%低下させること¹⁰が明らかとなっており、2016年のESCガイドラインにおいても、従来の身体機能や症状改善に加えて、HFrEFにおける再入院予防の治療としても強く推奨するとの声明が出された。筆者らの施設では、入院、外来での心臓リハビリテーションを多職種で展開し、標準的な治療の一環として心不全に対するリハビリテーションを行っている。加えて、従来の臨床試験では対象に含まれてこなかったようなサルコペニアを合併する高齢多疾患有病の心不全患者に対しても、様々なファンクショナルトレーニングや多職種介入を通じて、サルコペニア・フレイルからの脱却を目指して外来での心臓リハビリテーションを展開している（図2）。

引用文献

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
2. Chen LK, Liu LK, Woo J et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:95-101.
3. Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R et al. Sarcopenia: Prevalence and prognostic implications in elderly patients with cardiovascular disease. *JCSM Clinical Reports* 2017 (in press).
4. Harrington D, Anker SD, Chua TP et al. Skeletal Muscle Function and Its Relation to Exercise Tolerance in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1758-1764.
5. Kamiya K, Mezzani A, Hotta K et al. Quadriceps isometric strength as a predictor of exercise capacity in coronary artery disease patients. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:1285-91.
6. Kamiya K, Masuda T, Tanaka S et al. Quadriceps strength as a predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Med* 2015;128:1212-19.
7. Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y et al. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol* 2017 (in press).
8. Kamiya K, Masuda T, Matsue Y et al. Complementary role of arm circumference to body mass index in risk stratification in heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:265-73.
9. Kamiya K, Masuda T, Matsue Y et al. Prognostic Usefulness of Arm and Calf Circumference in Patients ≥ 65 Years of Age With Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2017;119:186-191.
10. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD003331.

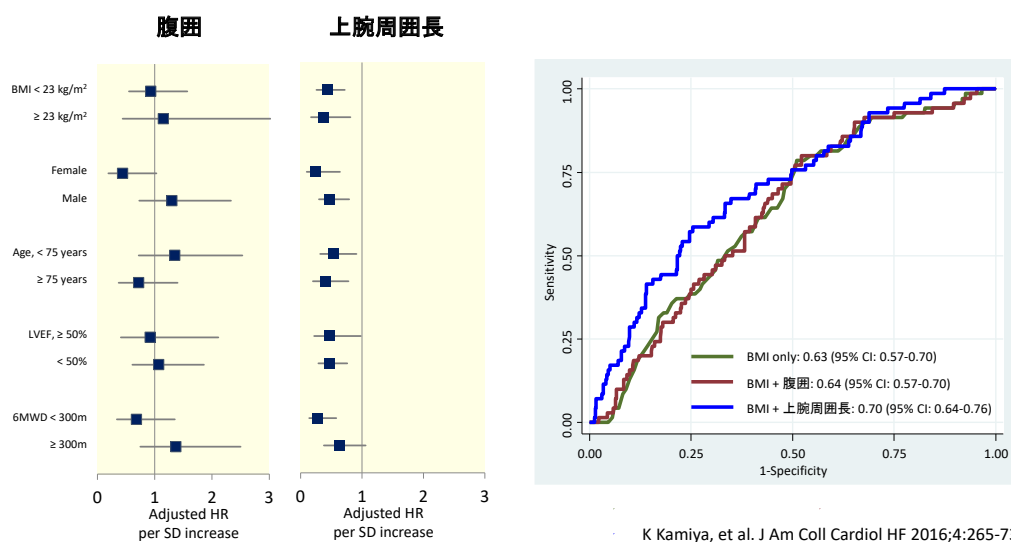


図1：心不全における上腕周囲長・腹囲と予後 (文献8をもとに作成)



図2：北里大学病院 心臓リハビリテーション室