

## 心不全研究のオピニオンリーダー

## 心臓だけを見ては解決できない高齢心不全の問題点

山本 一博

鳥取大学医学部病態情報内科

心不全とは心機能障害が主たる背景因子であり、心不全患者の病態把握では心機能の評価、治療では心機能の改善に主眼が置かれてきた。私が医師になった頃（昭和61年）は、心不全患者の主たる表現型は左室駆出率が低下した心不全（HF<sub>r</sub>EF）であったので、心機能評価＝左室収縮機能評価と言っても過言ではなかったように記憶している。その後の社会の高齢化とともに心不全患者数は増加を続けているが、その表現型をみると左室駆出率が保持された心不全（HF<sub>p</sub>EF）の占める割合が上昇している。

HF<sub>p</sub>EFに認められる心機能障害は主として左室拡張機能障害であるが、HF<sub>p</sub>EFという病態が注目されるにつれて、心不全という病態を理解するために網羅すべきフィールドが大きく広がってきたと思われる。また、どこをターゲットに治療するのか、何を目指して治療するのか、などについても方向性の転換が求められている。そこにはHF<sub>p</sub>EFのもつ病態生理に加え、この表現型が高齢者に多いということが大きなインパクトを与えている。

## 1. 社会の高齢化と心不全

心不全の新規発症率は加齢とともに上昇する。地域住民を対象とした前向きコホート観察研究の結果を比較しても、調査対象者の平均年齢が49歳のPrevention of Renal and Vascular Endstage Disease（PREVEND）研究や平均年齢が58歳のFramingham Heart Studyに比べ、平均年齢が73歳のCardiovascular Health Studyでは追跡期間中の心不全発症率は倍以上高くなっている<sup>1</sup>。またPREVEND研究やFramingham Heart Studyでは発症する心不全の表現型は過半数がHF<sub>r</sub>EFであったのに対し、Cardiovascular Health Studyでは53%がHF<sub>p</sub>EFとなっている（図1）。

## 2. 他臓器の機能障害と心不全重症度

高齢者では腎機能、血管機能をはじめ、心臓以外の臓器機能に障害を伴っている場合が多い。特に近年はfrailという概念が定着し、骨格筋機能障害や栄養障害をはじめとした新たな問題点に注目が集まっている<sup>2</sup>。

骨格筋というと四肢の筋肉をまずは思い浮かべる人が多いと思われるが、呼吸筋も骨格筋である。我々は平均年齢76歳のHF<sub>p</sub>EF患者における呼吸筋の機能障害と運動耐容能の関係を検討し、呼吸筋の機能障害があると、肺疾患としての呼吸機能障害、四肢の筋力低下と独立して運動耐容能低下を招くことを示した（図2）<sup>3</sup>。四肢の筋力同様、呼吸筋も運動によって機能が向上することは期待される上に、運動療法はHF<sub>p</sub>EF患者のQOLを改善することが複数の研究ですでに示されているので、どこの骨格筋の機能が低下していようと、エビデンスのある運動療法を行えばいいと思われるかもしれないが、これまでにどのような患者を対象にエビデンスが得られてきたかを考えていただきたい。HF<sub>p</sub>EFにおける運動療法の有用性を示した研究の多くは対象患者の平均年齢が50～60歳台とHF<sub>p</sub>EFとしてはあまりにも若い患者を対象としており、HF<sub>p</sub>EFに多い高齢で膝関節症などの理由で十分な運動を行うことができない患者は対象から除外されて得られたエビデンスである<sup>4</sup>。つまり、多くのHF<sub>p</sub>EF患者には当てはめることが困難なエビデンスである。我々は、そのような通常の運動療法を行うことが困難な患者であっても実施可能な呼吸筋リハビリテーションの有用性を検討中である。

このようなデータを示すと、高齢者のHF<sub>p</sub>EFとされる病態は本当に心不全なのかという疑問を持たれる方もあるかもしれないが、臨床的にHF<sub>p</sub>EFと診断される方は、単なる高血圧や糖尿病患者、あるいは高齢者に比べ、

明らかに心不全入院率が高い<sup>5</sup>。高齢心不全患者では HFpEF であれ HFrEF であれ、自覚症状や予後に与える他臓器障害の影響は若年の心不全患者に比べると大であるが、単なる“高齢者”ではないことを認識しておかなければならない。

### 3. これからの心不全の治療目標

現在、心不全治療において有用とされている治療は、介入研究で全死亡や心血管死の低下という、いわゆるハードエンドポイントの低下をもたらすことが示されたものがほとんどである。逆に言うと、ハードエンドポイントの低下をもたらさない治療法は無効な治療法と位置付けられてきた。しかし、高齢心不全患者で死亡率の低下をもたらす治療法のみが有用な治療法であろうか？例え死亡率の低下をもたらさなくとも、QOLの改善をもたらせば、それは患者にとって必要な治療法と位置付けられるのではないか？ 日々の臨床に携わる中で、このような疑問をいだく医師は、国を問わず少なくないようである。アメリカでも FDA において、この点を議題とした会議が開かれている<sup>6</sup>。物差しが変われば評価結果は変わる。現在のガイドラインに沿って画一的に治療方針を決めるのではなく、各患者の状態、要望に応じて適切な治療法を模索していかなければ、高齢心不全患者の診療を適切に行うことは難しいと思われる。

#### <参考文献>

1. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, Bartz TM, Santhanakrishnan R, Lee DS, Chan C, Liu K, Blaha MJ, Hillege HL, van der Harst P, van Gilst WH, Kop WJ, Gansevoort RT, Vasan RS, Gardin JM, Levy D, Gottdiener JS, de Boer RA and Larson MG. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e003116.
2. Kinugasa Y and Yamamoto K. The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart.* 2017;103:184-189.
3. Yamada K, Kinugasa Y, Sota T, Miyagi M, Sugihara S, Kato M and Yamamoto K. Inspiratory Muscle Weakness Is Associated With Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Preliminary Study. *J Card Fail.* 2016;22:38-47.
4. Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM, Davis R, Doherty P, Cooper C, Holland DJ, Jolly K and Smart NA. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Cardiol.* 2012;162:6-13.
5. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC and McMurray JJ. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2349-56.
6. Butler J, Hamo CE, Udelson JE, Pitt B, Yancy C, Shah SJ, Desvigne-Nickens P, Bernstein HS, Clark RL, Depre C, Dinh W, Hamer A, Kay-Mugford P, Kramer F, Lefkowitz M, Lewis K, Maya J, Maybaum S, Patel MJ, Pollack PS, Roessig L, Rotman S, Salsali A, Sims JJ, Senni M, Rosano G, Dunnmon P, Stockbridge N, Anker SD, Zile MR and Gheorghiade M. Exploring New Endpoints for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e003358.

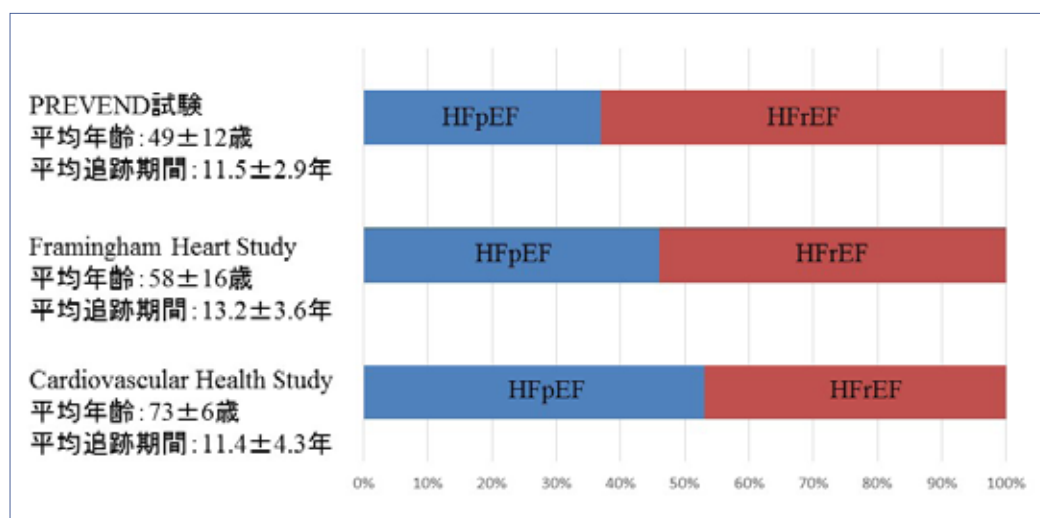


図1 コホート研究における心不全発症時の表現型の占める割合の比較。  
調査対象年齢が上昇すると、HFpEFの割合が増える。(文献1のデータより作図)

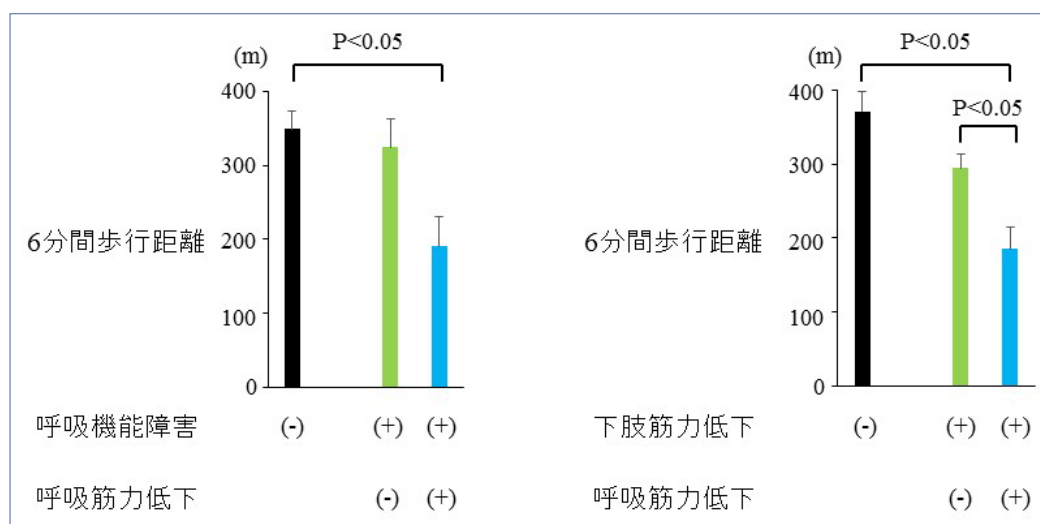


図2 呼吸筋力が運動耐容能に与える影響。  
呼吸機能障害がある場合 (A)、下肢筋力低下がある場合 (B)、いずれにおいても、呼吸筋力低下があると、さらに6分間歩行距離が短い。(文献3のデータより作図)

## 心不全ニュースレター

湯浅 慎介

慶應義塾大学医学部循環器内科

私は平成 11 年に慶應義塾大学医学部を卒業し、平成 13 年に同大学院（循環器内科）に進学以降、循環器疾患の病態解明と治療開発を目指して研究を行っております。

多能性幹細胞は、無限に増殖可能で、体内に存在する全ての細胞に分化可能であり、様々な分野での医療応用への可能性を有します。多能性幹細胞の循環器疾患への応用を目指し、心筋細胞分化の分子機序の解明 (Circulation Research 2010)、心筋細胞分化誘導方法の開発 (Nature Biotechnology 2005, Cell Stem Cell 2010) に取り組んできました。2006 年にマウス人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell: iPS cell) の樹立が初めて報告され、翌 2007 年には成人皮膚線維芽細胞からヒト iPS 細胞の樹立が報告されました。我々は、低侵襲な iPS 細胞樹立方法が望ましいと考え、皮膚組織を用いずに血液からヒト iPS 細胞を樹立する方法を開発しました (Cell Stem Cell 2010, Curr Protoc Stem Cell Biol 2011, Nature Protocols 2012.)。また樹立 iPS 細胞の問題点として、品質のばらつきが大きいことがあり、高品質でばらつきの少ない iPS 細胞の樹立方法を開発してきました (Stem Cell Reports 2016)。

これらの基礎研究が進むことにより、臨床応用への期待が高まってきております。患者細胞から iPS 細胞を樹立した場合には、患者自身の多能性幹細胞が得られ、患者の自己細胞であり、末期心不全などの治療方法が限られている疾患への再生医療・細胞移植医療開発へ向けた研究開発が世界中で活発に進められています。一方で患者から樹立された iPS 細胞は遺伝情報を受け継いでいることより、遺伝性疾患の病態解明と治療方法の開発に向

けた研究も活発に行われております。具体的には、遺伝性循環器疾患患者から体細胞の供与を受け iPS 細胞を樹立し、培養皿上で心筋細胞を分化誘導することにより、生きたヒト循環器疾患心筋細胞が容易に無尽蔵に作ることが可能であります。この病気表現型を有する心筋細胞を正常ヒト心筋細胞と比較解析することにより、未解決だった病気の原因解明や、同細胞を用いた薬剤スクリーニングなどを経て新規治療方法の開発ができるのではないかと期待されております。我々は、これまでに様々な循環器疾患を対象に iPS 細胞を用いた疾患モデルの構築と病態解明研究を行ってきました (遺伝性 QT 延長症候群 1 型; Cardiovascular Research 2012, 肥大型心筋症; Journal of American Heart Association 2014, ブルガダ症候群; Scientific Reports 2016, エメリードレイフス型筋ジストロフィー; Scientific Reports, 2017, ミトコンドリア病; FEBS Open Bio. 2015, 遺伝性 QT 延長症候群 7 型; Biochemistry and Biophysics Reports. 2017)。本稿ではその中でも肥大型心筋症の解析に関して紹介致します。

肥大型心筋症患者から iPS 細胞を作製し心筋細胞に分化誘導を行い、心筋細胞の大きさを検討したところ、肥大型心筋症心筋細胞はコントロールに比べ大きく、心筋細胞肥大の表現型を有することが判明しました。しかしコントロールとの差は僅かであり、病態への関与の程度ははっきりしませんでした。また肥大型心筋症心筋細胞において細胞内サルコメア構造の乱れを有する心筋細胞数が優位に増加していました。肥大型心筋症の表現型を増悪させる因子を探索する為に、心筋細胞に肥大を促すことが知られている因子の効果を検討しました。その結果、心筋細胞面積とサルコメア構造の乱れの頻度ともに

肥大型心筋症群において Endothelin-1 (ET-1) 刺激により増加し、特に心筋細胞内サルコメア構造の乱れの頻度は大きく増加しました。肥大型心筋症において多く認められた心筋細胞内サルコメア構造の乱れが心筋細胞の生理学的機能に影響を及ぼすか検討する為に高性能・高速カメラによる観察を行いました。同解析においては、自律拍動する単一心筋細胞を観察・記録し、細胞内の全ての観察しうる部位の動く向きと距離を解析し、細胞の動き解析アルゴリズムを用いることにより継続的に心筋細胞の動的動態を解析し定量化しました。これより肥大型心筋症群においては ET-1 に対して心筋細胞内サルコメア構造の乱れが増加し、サルコメア構造の乱れが増加した心

筋細胞は収縮のばらつきを生じていることが判明しました。さらに ET-1 受容体である ETA 受容体の阻害剤ではサルコメア構造の乱れが優位に減少することを見出しました。これらより疾患発症・顕在化・増悪に ET-1 が関与しており、ETA 受容体阻害薬が治療薬となる可能性が示唆されました。

これまでの多能性幹細胞を用いた医療応用のための様々な基盤的な技術開発を行ってきており、今後はこれらの基盤技術を生かした治療方法を開発していきたい。さらに、それらの結果が一日でも早く臨床応用され、有効な治療法となることを望んでおります。

## 心不全メディカルスタッフの活動紹介

宮澤 靖

社会医療法人近森会 近森病院 臨床栄養部長 栄養サポートセンター長

### 病棟常駐制栄養サポートの取り組み

近年、高齢者が増え医療も高度化したことで、医療依存度の高い臓器不全の患者が増加している。このような患者は骨格筋が乏しく、発熱や手術といった侵襲で、急速に栄養状態は悪化するのが特徴で、高齢者の低栄養に対しては、専門性の高い多職種がチームでベッドサイドにおいて対応しないと患者さんはよくなりえないし、急性期病院としてやっていけない時代を迎えたといえる。高齢で臓器不全を有する患者の救命には、根本治療を迅速確実に行なうことが最も重要であり、救命後、回復するためには、食べて動くことが必要で、栄養とリハビリテーションのチーム医療が求められている。食べて動かないと骨格筋は減少し、低栄養から免疫能が低下、高齢者は慢性炎症を有していることから感染症を併発、衰弱が進み、死に至る。これらを予防するのも栄養とリハビリであり、チームでの対応が必要となる。特に心不全患者は、末期になるにつれ「心臓悪液質（心臓カヘキシー）」が顕著になりそのことが予後を大きく左右する要因となっていると思う。

### 循環器領域における栄養サポート

肥満は、心血管病変や心不全発症の危険因子であるが、心不全患者では肥満が予後良好因子であることが多くの疫学調査から示され、obesity paradox と呼ばれていた。2008年ワシントンで開催されたカヘキシーコンセンサスカンファレンスにおいて、心不全患者に認められるカヘキシーは、炎症の亢進、インスリン抵抗性、蛋白異化の亢進など多くの因子を包括した概念として提唱され、骨格筋のみならず脂肪組織の減少も伴うとされた。単純なカロリー補給と減塩だけではカヘキシーを緩和しないと考えられており、その病態解明と治療法の検討が急務

である。しかし、実臨床では「ショックバイタル」や「循環血液量を抑える」目的によって「絶食、少量の末梢維持輸液」が標準治療である。さらに前述のように高齢患者は慢性炎症を有していることから空の腸管に抗菌薬投与が行われる。絨毛が小腸内部に均一に生えているのではなく、ところどころに未発達の領域がパッチワーク状に点在し、これを Peyer's patch（パイエル板）である。その後、組織学的な解析から、この Peyer's patch 下にあたる、小腸の粘膜固有層に、リンパ小節が平面上に集合していることが明らかになり、このリンパ小節による平板状のリンパ組織が Peyer's patch と呼ばれ腸管においてのリンパ節のような役割を担っている。腸管では主に絨毛が栄養を吸収する役割を担い、吸収できない病原菌やウイルス、細菌などは Peyer's patch で M 細胞が捕獲し、樹状細胞から、T リンパ球や B リンパ球に伝達され、やがて全身に情報が伝達されていく仕組みになっている。通常、抗原に対しては樹状細胞やマクロファージが働きかけ、T リンパ球から B リンパ球へという流れが一般的だが、M 細胞が介在するということには特殊性があり、樹状細胞やマクロファージが腸管内で初期対応を行うにしても、100 種類以上かつ 100 兆個以上の腸内細菌などと相対するのは不可能だということで、絨毛（栄養吸収）と Peyer's patch の M 細胞（免疫応答の入り口）という役割が生まれた。当然のことながら絶食療法が長期化すればするほど Peyer's patch が疲弊をするのみならず、アミノ酸の供給やリハビリテーションが行われず、骨格筋や心筋が疲弊をして予後を不良にしてゆくことになる。しかし、従来のように医師のみでここまで診てゆくことは、高齢患者の急増に伴い物理的に不可能な時代になり、メディカルスタッフが病棟に常駐し病態の変化や処方に対してのリコメンデーションを行うこと

により前述のような予後不良因子を回避することが可能になってくると考えている。当院では、2003年より特に栄養サポートのキーマンである管理栄養士を全病棟に複数名配置することにより対応してきた。

#### 病棟常駐管理栄養士の役割と課題

管理栄養士の日常臨床は、常駐制のため日勤帯には必ず1名以上の管理栄養士が勤務しており、栄養アセスメント、プランニング、モニタリング、コンサルテーションを主業務としている。栄養サポートは本来、医師においては周辺業務のため、特にプランニングに関しては輸液を含めたプランニングを治療方針と病態把握した上で、主治医に提案するシステムを施行している。このことにより医師は医師本来の仕事に専念することが可能であり、我々が提案した処方内容にjudgmentをするだけになる。このシステムを構築するには克服しないといけない大きな2つの課題があり、管理栄養士の病態把握

能力の向上と医師の勇気を持った権限の委譲である。栄養サポート部門における医師も参画した上での学習システムの構築と医師とのコミュニケーションにおいて我々は、克服してきた。これらの課題を克服し管理栄養士病棟常駐制を達成すると医療スタッフの業務軽減のみならず医療経済的效果も当院では経験してきた（図1、2）。

#### 最後に

医療の基盤である栄養サポートを充実することは、医療界に最後にやって来た大型概念で、高齢社会を迎えて今まで常識と思っていた急性期医療のあり方を変え、さらにはスタッフの構成や病院のあり方までも大きく変える病院改革の起爆剤になると考えている。全国に真の栄養サポートが広がり、日本の心不全治療が大きく変わることを願っている。

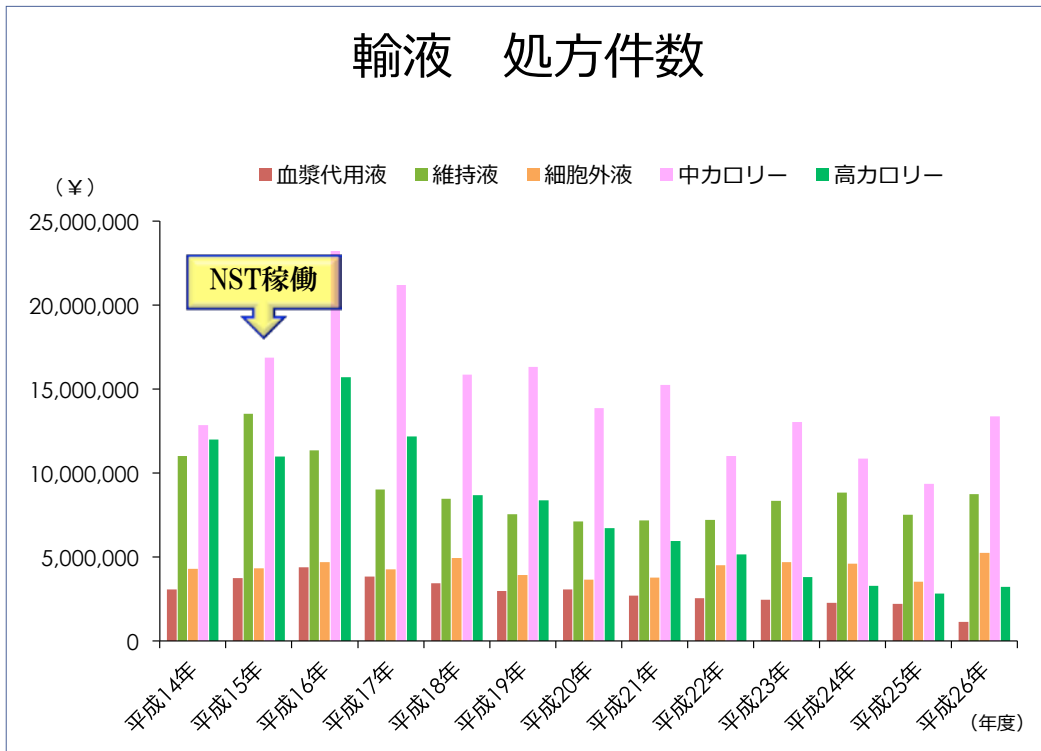


図 1

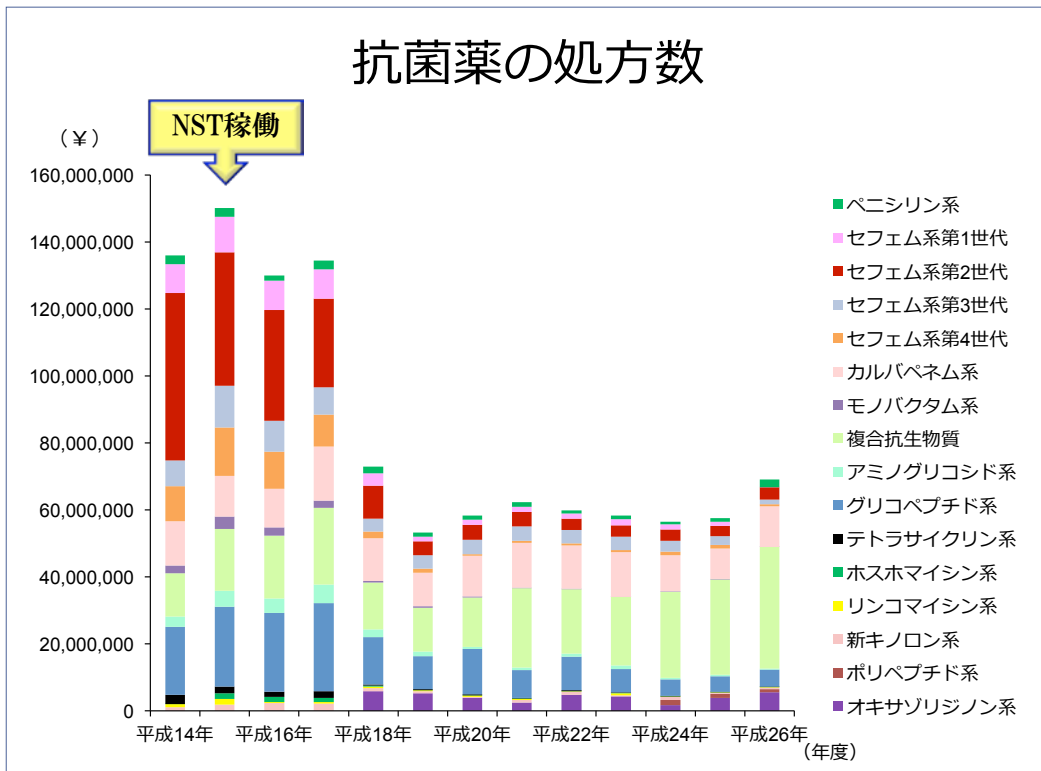


図 2



# 日本心不全学会 教育研修委員会主催 心不全教育セミナー 2017 開催報告

室原 豊明

教育研修委員会 委員長

平成 29 年 3 月 4 日（土）、教育研修委員会の主催で心不全教育セミナー 2017 を、名古屋大学医学部附属病院にて開催いたしました。今回が初めての開催でしたが、全国より会員 28 名、非会員 22 名の合計 50 名（医師 32 名、看護師 12 名、理学療法士 4 名、薬剤師 1 名、管理栄養士 1 名）にご参加いただきました。今回は「重症心不全診療」をテーマとし、第 1 部では臨床現場で活躍される講師 4 名から診療のポイントをご講演いた

だき、第 2 部ではスモールグループに分かれて、症例に則した多職種ディスカッションを実際に行い、実践的な診療戦略の立て方を学びました。事後アンケートでは、この受講者参加型のスタイルを高く評価いただいております。次年度も新たなテーマのもとに、心不全教育セミナーを開催する予定です。奮ってご参加ください。

（文責：奥村貴裕）

10:00 ~ 10:10	Opening remarks 室原 豊明 (名古屋大学 循環器内科学)
10:10 ~ 12:10	<b>第 1 部：教育講演</b> 座長：澤村 昭典 (名古屋大学 循環器内科学) 奥村 貴裕 (名古屋大学 重症心不全治療センター)
	1) 心不全の緩和ケア 講師：柴田 龍宏 (久留米大学内科学講座 心臓・血管内科部門)
	2) 重症心不全の内科的治療 講師：渡邊 雅貴 (東京医科大学 循環器内科学分野)
	3) 重症心不全の外科的治療 講師：六座 雅登 (名古屋大学 重症心不全治療センター)
	4) 移植適応判定 講師：佐藤 崇匡 (福島県立医科大学 循環器内科学)
12:20 ~ 13:20	ランチオンセミナー
13:40 ~ 13:50	休 憩
13:50 ~ 15:40	<b>第 2 部：①グループディスカッション</b>
14:40 ~ 14:50	休 憩
14:50 ~ 15:40	<b>②グループディスカッション</b>
15:40 ~ 16:00	Closing remarks 室原 豊明 (名古屋大学 循環器内科学)

