

心不全研究のオピニオンリーダー

不全心における心筋収縮予備能障害

井澤 英夫

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 循環器内科

心筋収縮予備能の規定因子

心筋収縮予備能は主に 1) Frank-Starling 機序、2) 頻度（心拍数）依存性収縮予備能（FFR: Force-frequency relationship）、3) 交感神経刺激、4) Anrep 効果によって規定される。運動時にはこれらすべてのメカニズムを動員して心筋収縮力が増大することにより、運動中に増大する左室還流をうっ滞させることなく処理可能となる。すなわち、運動中の左室還流量増加は、Frank-Starling 機序を介して心筋収縮力を増大し、さらに、運動中は交感神経系の賦活化による心筋細胞 β 受容体を介した直接的な心筋収縮力の増強に加え、FFR に基づく心拍数の増加により心筋収縮力が増強する。心筋収縮予備能は、臨床では左室内にカテ先型マノメーターを留置して、右房ペースング及び仰臥位エルゴメーター運動負荷試験またはドブタミン負荷試験中に記録された左室圧波形から計算した LVdp/dtmax により評価可能である⁽¹⁾。

肥大心と心筋収縮予備能

図 1(a) は安静時の左室駆出率が 73% の高血圧症の症例で心筋収縮予備能が正常に保たれている症例である。ペースングによる心拍数の増加とともに FFR に基づき心筋収縮力（LVdp/dtmax）は増強し、運動時にはさらに心筋収縮力は増強した。一方、図 1(b) は安静時の左室駆出率は 75% で高血圧症の症例で、図 1(a) の症例と安静時左室駆出率は同等だが心筋収縮予備能が障害されている症例である。心拍数が 110bpm までは心拍数の増加とともに心筋収縮力は増強したが、その後は心拍数が増加しても心筋収縮力は減弱した。このように、安静時左室駆出率が正常であっても心筋収縮予備能が障害されている症例が存在するのである⁽²⁾。心筋生検標本の解析から、心筋収縮予備能障害を有する症例では心筋細胞

内 Ca^{2+} 動態に関与する筋小胞体 Ca^{2+} ポンプ（SERCA2a）や筋小胞体 Ca^{2+} 放出チャンネル（リアノジン受容体）の遺伝子発現レベルにおいて異常が存在することが明らかになった⁽³⁾。このように、頻拍刺激や交感神経刺激に対する心筋収縮予備能の評価により潜在的な心筋細胞障害を知ることができる。安静時の左室駆出率が正常に保たれていても、心筋収縮予備能障害を認める症例は心筋障害の進展が推察され、将来の心不全発症を予防するための厳格な治療とリスク管理が必要と考えられる。

不全心と心筋収縮予備能

心移植の適応となるような末期重症不全心では心筋収縮予備能は障害され、カテコラミンを投与しても左室ポンプ機能の改善が十分に図れないことが多い。重症心不全症例では血漿ノルエピネフリン濃度の上昇や ¹²⁵I-MIBG 心筋シンチグラムの delayed H/M 低値を認め、心筋生検標本の解析では心筋細胞 β 1 受容体や筋小胞体 Ca^{2+} 関連タンパクと呼ばれる SERCA2a や phospholamban の遺伝子発現量が低下し、早期から心筋細胞内シグナル伝達異常が生じている⁽⁴⁾。カテコラミン抵抗性の症例に対してカテコラミン製剤を増量しても、心ポンプ機能が改善しないのみならず、用量増加に伴い心筋では催不整脈作用や心筋酸素消費量の増加が、末梢血管系では α 受容体を介した末梢血管抵抗の増大等の欠点を顕在化し深刻な状態に陥ることが多い。カテコラミン製剤の増量を控え、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害薬等の β 受容体を介さない強心薬への変更や非薬物治療等を考慮した方が速やかな回復を得られる場合が多いと思われる。また、重症不全心モデルでは抗アルドステロン薬が心筋心筋線維化を改善し⁽⁵⁾、臨床でもスピロノラクトン投与により心筋線維化の改善とともに左室拡張

張末期 stiffness の有意な改善、および組織ドップラー心エコー検査より求めた左室拡張機能の指標である peak early diastolic strain-rate の有意に改善を認める⁽⁶⁾。

心筋収縮予備能とマイクロ RNA

不全心筋における心筋収縮予備能障害に関連した心筋細胞内での心筋収縮 - Ca^{2+} 連関に関与するタンパク発現異常には、複数のマイクロ RNA (miR-10、miR-300、miR-302、miR-323、miR-422) の異常が関わっている可能性がある⁽⁷⁾。さらに、不全心筋細胞から血液中に分泌されたマイクロ RNA の発現量測定により顕在化していない心筋障害の早期発見や心筋障害の原因探索につながる可能性があり、マイクロ RNA が新世代の血液バイオマーカーとして注目されている⁽⁸⁾。

<参考文献>

- 1) Izawa H, et al. Adrenergic control of the force-frequency and relaxation-frequency relations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; 96: 2959-2968.
- 2) Inagaki M, et al. Impaired force-frequency relations in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy: A possible physiological marker of the transition from physiologic to pathologic hypertrophy. *Circulation*. 1999; 99: 1822-1830.
- 3) Somura F, et al. Reduced myocardial sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase mRNA expression and biphasic force-frequency relations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001; 104: 658-663.
- 4) Kobayashi M, et al. Dobutamine stress testing as a diagnostic tool for evaluation of myocardial contractile reserve in asymptomatic or mildly symptomatic patients with dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1: 718-726.
- 5) Funanashi H, et al. Altered microRNA expression associated with reduced catecholamine sensitivity in patients with chronic heart failure. *J Cardiol*. 2011; 57(3): 338-44.
- 6) Nagata K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension*. 2006; 47(4): 656-64.
- 7) Izawa H, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation*. 2005; 112: 2940-2945.
- 8) Izawa H, et al. Plasma microRNA-100 as a biomarker of coronary plaque vulnerability -a new generation of biomarker for developing acute coronary syndrome-. *Circ J*. 2015; 79(2): 303-4.

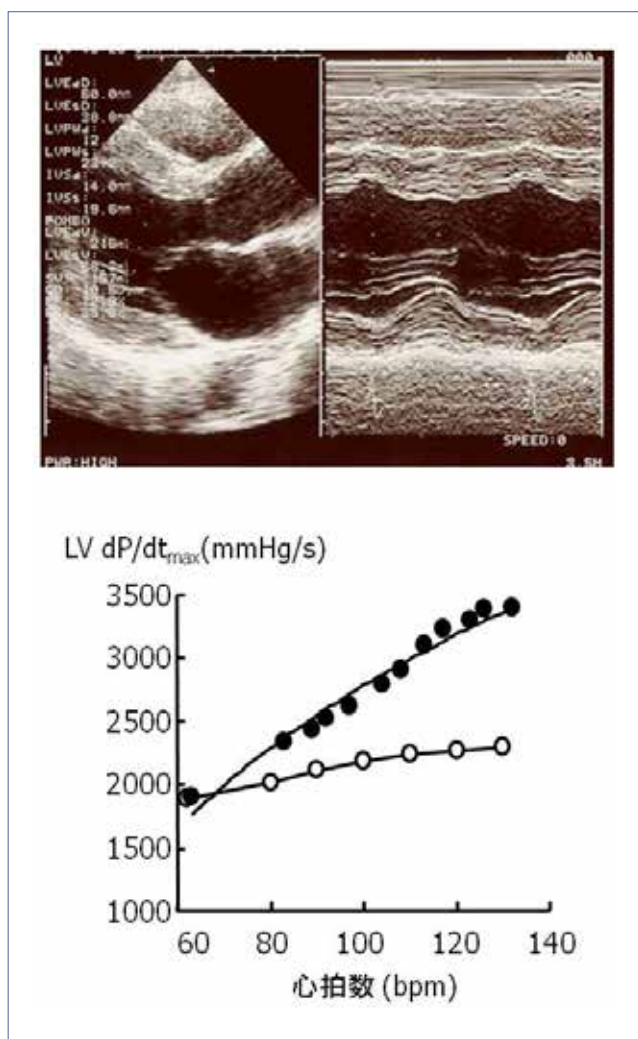


图 1 (a)

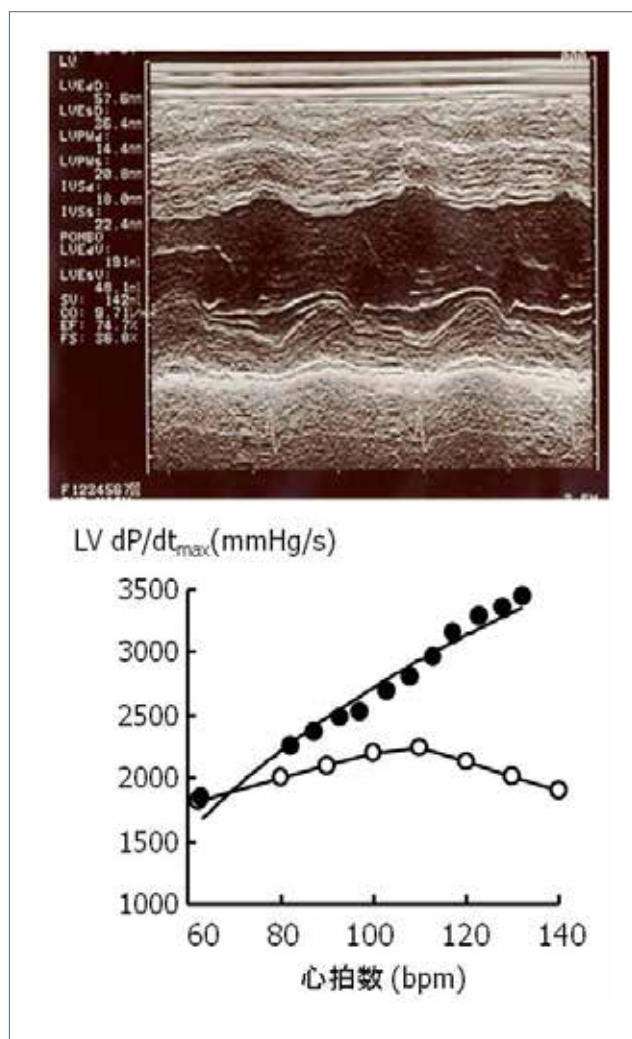


图 1 (b)

若手医師の研究紹介

石井 俊輔

北里大学医学部循環器内科学

研究の経緯

北里大学医学部循環器内科に入局し2年目、多くの先輩方が進んだように私も大学院に進学し、当時の教授の和泉徹先生（現医療法人恒仁会新潟南病院統括顧問）および猪又孝元先生率いる心不全研究チームの門を叩きました。特発性拡張型心筋症として長期経過観察され、剖検で初めて慢性心筋炎と診断された患者の症例報告が、研究を始めた間もない頃に与えられた最初の仕事となりました。同症例は、十数年間にわたり、左室収縮機能は初診時と不変であったにも関わらず、興味深いことに、経過とともに拡張障害が進行し心不全再発イベントを繰り返すに至りました。慢性心筋炎例に対し、左室拡張機能を経時的に評価した報告は見当たらず、新たな慢性心筋炎病像となるのではないかと考えました⁽¹⁾。形態・機能的分類である拡張型心筋症において、病因論的視野を持ち続け、一例を詳細かつ繊細に検討することの重要性を感じ、私にとって非常に貴重な報告となりました。大変光栄なことに同報告は、当該年度の優秀論文として出版社に表彰していただき、多くの先生方のご協力により、幸先の良いスタートを切ることができました。

大学院進学後に最初に始動した臨床研究は、心拍数と遠隔期左室機能の関係でした。当時、心不全における頻脈は、悪者としてのみ存在していました。しかしながら、それはあくまで慢性期の議論であり、負荷時や心不全イベント発生時の心拍数に関しては、ほとんど解明されておりませんでした。拡張型心筋症の洞調律例において、急性期心拍数の上昇が、これまで言われている予後悪化因子とは異なり、むしろ遠隔期の左室収縮能の改善と関連し、予後良好因子であることを示し、急性期に“tachyれる”ことの臨床的意義を示しました⁽²⁾。またこの研究を通して遠隔期に生じる左室逆リモデリングに強い興味

を惹かれ、後の研究は左室逆リモデリングに注がれていきました。

左室逆リモデリングに着目して

これまでの多くの心不全臨床研究では、左室逆リモデリングをもたらず治療介入は予後改善効果が高いことを示しています。これにより個々の症例においては、判断が難しい予後というアウトカムが、短期間で目に見える形で評価可能となってきました。しかしながら、この左室逆リモデリングすらも結果論的な側面があります。よって、我々が行うべきは、逆リモデリングの予測因子の抽出であり、それによりリスクの層別化を図り、イベントリスクを下げる治療戦略に繋げることが重要であると考えようになりました。まずは、研究チームの後輩らと協力し、過去20年以上の500例を超える拡張型心筋症例において、長期の臨床指標を盛り込んだデータベースの作成に取り組みました。気が遠くなる作業に数か月を要しましたが、データベースから次に示す報告へ発展していきました。

当時、左室逆リモデリングを占う指標として報告されていたものは、NYHA心機能分類、収縮期血圧、QRS幅、β遮断薬の用量などでした。そして、予後予測因子として急速に存在感を増していたのが心臓MRIです。ガドリニウム遅延造影は、心筋線維化マーカーとして重要視されています。我々も心臓MRI遅延造影の有無が、左室逆リモデリングの強力な予測因子であることを示しました⁽³⁾。そしてまた、左室逆リモデリングは、早期に達成するものから、2年以上経過して達成するものがあります。非常に興味深いのは、たとえ達成時期にズレが生じて逆リモデリングさえ達成すれば、ほぼ同等な予後が得られるという点です⁽⁴⁾。そして心臓MRI遅延造

影像領域の面積率が、達成時期を占う指標であることも示しました⁽⁵⁾。

原点回帰

左室逆リモデリングあるいは予後予測因子の解析に、心筋間質の線維化を反映するとされる心臓 MRI が汎用されています。一方、線維化をはじめとした組織性状を評価する gold standard として君臨していたはずの心筋生検は、その影を潜め、1 割に満たない心筋炎の拾い上げや、2 次性心筋症を鑑別することに主眼が置かれていました。しかしながら、左室逆リモデリングたる現象は、残存心筋の予備能が反映された結果とも考えられ、そうであるならば心筋細胞を直接みることができ生検標本はもっと多くの情報を示してくれるだろうと考えるようになりました。驚くべきことに、組織標本の評価という基本的診断法は、左室逆リモデリングをもたらず β 遮断薬や心臓再同期療法を導入以前に集中し、左室逆リモデリングとの関係性はよく分かっておりません。幸いにも、北里大学では、猪又孝元先生を中心に、臨床医が生検組織と向き合うことに積極的でありました。そのことは、左室逆リモデリングのような個々の患者の長期経過と照らし合わせるという発想、作業を容易にさせてくれました。また、当院では、20 年近く前より拡張型心筋症の心筋生検を、心ポンプの主軸たる左室から採取してきた経緯がありました。良き環境に恵まれたこともあり、心筋生検における心筋実質の評価が、左室逆リモデリングの予後予測因子として重要であるとの報告に繋がりました⁽⁶⁾。心筋予備能、あるいは予後予測能としては、その影を潜めつつあった心筋生検の組織評価は、stage D あるいはそれに限りなく近い心不全例を中心に、今また注目され始めています。

大学院卒業後、主治医として患者や家族と直接向き合う real world に戻ってからは、予後（平均寿命）が最大関心事ではないことも日々感じています。患者目線、家族目線に真摯に向き合えば、健康寿命の維持は最重要事項ではないかと感じています。これまでの多くの臨床研究は平均寿命に注目点が置かれているのは事実です。本邦において超高齢化社会が現実化した今、一定層においては異なるエンドポイントの設定も重要であろうと考えています。また、日々の診療においては、『薬だけでお腹がいっぱい』という患者サイドの言葉は良く耳にしま

す。パラダイムシフトと銘打って次々と新薬が誕生し、循環器領域の絶え間ない発展を実感する今だからこそ、現行の推奨治療に add-on するだけでなく、状態改善例に対する、薬剤減量に関する研究も細心の注意の下、進めていくべきではないかと考えています。

最後になりますが、日頃、研究や診療でお世話になっております、北里大学医学部循環器内科学阿古潤哉教授、猪又孝元先生をはじめ、たくさんの諸先生方、また、このような研究紹介の場を与えていただいた関係各位に感謝申し上げます。

1. 石井俊輔、猪又孝元、渡辺一郎、品川弥人、小坂橋俊美、西井基継、竹内一郎、青山直善、仲田典広、三上哲夫、和泉徹：拡張障害の進行により心不全悪化を来した慢性心筋炎の一部検例。呼吸と循環。2012 年，第 60 卷，第 6 号，657～662.
2. Ishii S, Inomata T, Ikeda Y, Nabeta T, Iwamoto M, Watanabe I, Naruke T, Shinagawa H, Koitabashi T, Nishii M, Takeuchi I, Izumi T : Clinical significance of heart rate during acute decompensated heart failure to predict left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapies in nonischemic dilated cardiomyopathy. Heart Vessels 2014;29:88-96.
3. Nabeta T, Inomata T, Iida Y, Ikeda Y, Iwamoto M, Ishii S, Sato T, Watanabe I, Naruke T, Shinagawa H, Koitabashi T, Takeuchi I, Nishii M, Inoue Y, Izumi T : Baseline cardiac magnetic resonance imaging versus baseline endomyocardial biopsy for the prediction of left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart Vessels 2014;29:784-792.
4. Ikeda Y, Inomata T, Iida Y, Iwamoto-Ishida M, Nabeta T, Ishii S, Sato T, Yanagisawa T, Mizutani T, Naruke T, Koitabashi T, Takeuchi I, Nishii M, Ako J : Time course of left ventricular reverse remodeling in response to pharmacotherapy: clinical implication for heart failure prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart Vessels. 2015; doi:10.1007/s00380-015-0648-2.

5. Ikeda Y, Inomata T, Fujita T, Iida Y, Nabeta T, Ishii S, Maekawa E, Yanagisawa T, Mizutani T, Naruke T, Koitabashi T, Takeuchi I, Ako J. Cardiac fibrosis detected by magnetic resonance imaging on predicting time course diversity of left ventricular reverse remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart vessels. 2016; doi:10.1007/s00380-016-0805-2.

6. Ishii S, Inomata T, Fujita T, Iida Y, Ikeda Y, Nabeta T, Yanagisawa T, Naruke T, Mizutani T, Koitabashi T, Takeuchi I, Ako J. Clinical significance of endomyocardial biopsy in conjunction with cardiac magnetic resonance imaging to predict left ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart Vessels. 2016; doi:10.1007/s00380-016-0815-0.

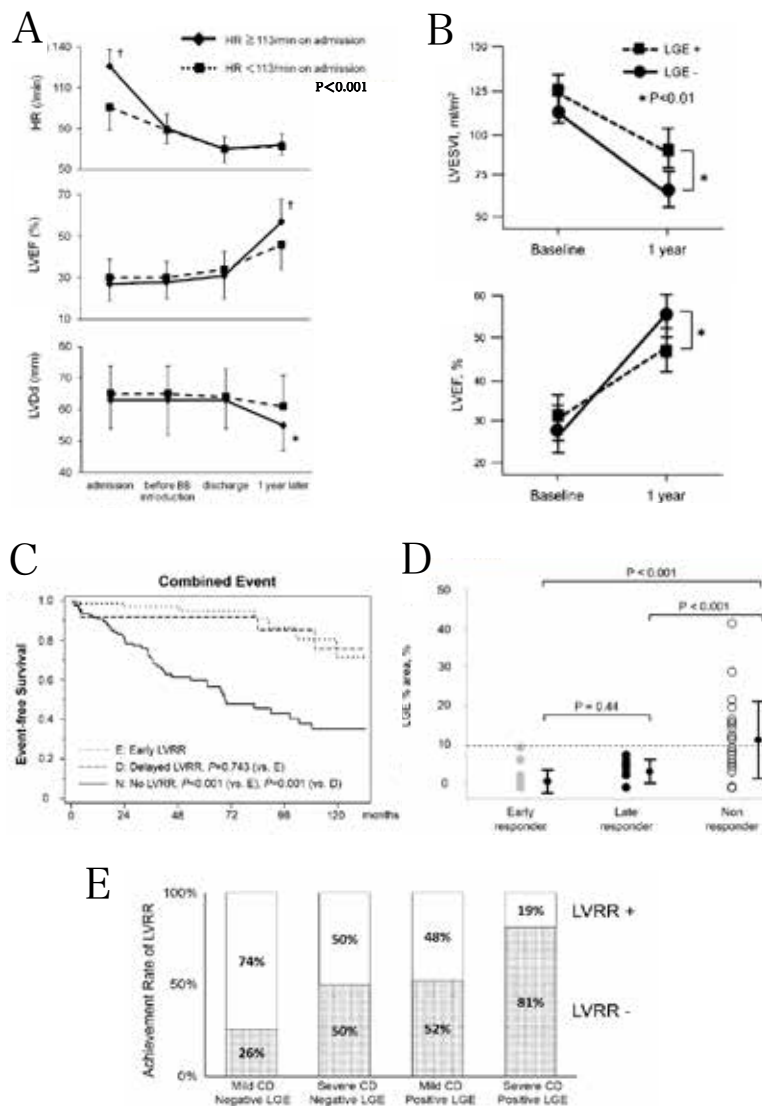


Figure legend

- A) 心拍数と左室機能の経時的変化の関連。文献 2 より
- B) 心臓 MRI 遅延造影像と左室逆リモデリングの関連。文献 3 より
- C) 左室逆リモデリングの達成時期と心血管イベントとの関連。文献 4 より
- D) 心臓 MRI 遅延造影像の面積率と左室逆リモデリングの達成時期の関連。文献 5 より
- E) 心内膜心筋生検と心臓 MRI による心筋組織性状評価と左室逆リモデリングの関連。文献 6 より

心不全認定看護師が行く

田中 奈緒子

兵庫県立姫路循環器病センター 看護部
慢性心不全看護認定看護師

当院は、心臓血管疾患、脳・神経疾患、代謝性疾患を中心とする急性期病院で病床数は350床です。第三次救命救急センター、地域医療支援病院の役割も担っています。

心疾患では、虚血性心疾患、心不全、心筋症、不整脈等の患者が入院しています。私たち病院スタッフは、患者に、急性期、回復期、慢性期と、病期に応じて質の高い医療・看護を適切に提供するとともに、在宅療養生活を支えるスタッフと連携・協働し、切れ目なく患者・家族を支援していけるように調整しています。

特に、心不全患者は今後も増加していくといわれています。心不全は入退院を繰り返すという特徴があります。高齢化に伴い、患者が自宅に帰るためには介護サービスの導入が必要となることも多く、在宅チームとの連携が不可欠です。私は、慢性心不全看護認定看護師として在宅スタッフと早期から情報共有し、患者・家族が望む療養生活を送れるように支援しています。その活動の1つとして、退院前訪問や訪問看護同行を行っています。入院早期から在宅でどのように過ごされていたのか、療養環境を聴くとともに、患者が自分の病気をどのように思っているのか、今後、病気とともにどのように生きて

いきたいのか、患者を支える家族はどう思っているのか等、その都度、思いを聴くようにしています。そのうえで、退院前には在宅スタッフとともに退院前カンファレンスを行っています。ケアマネジャー・訪問看護師はもちろん、在宅医にも参加してもらえるよう働きかけ、多職種でカンファレンスを行っています。そして、退院後、患者を訪問し、実際の療養生活の場で、ケアマネジャー・訪問看護師と療養支援について話し合っています。在宅スタッフと顔のみえる関係をつくることでお互いに相談しやすくなり、心不全増悪を早期に捉え重症化を防ぐことができるようになってきました。実際に訪問看護師から相談を受けることも多くなっています。

また、病院では「在宅療養をふまえたりハビリテーションが行える」在宅では「病院でのリハビリテーションを活かし継続できる」ということを目的に、病院の理学療法士と在宅の理学療法士が連携しリハビリテーションを行える機会を設けたり、理学療法士とともに在宅を訪問し、在宅でリハビリテーションを実施することも行いました。患者の人生の中で「病院」と「在宅」が別々の点として存在するものではなく、線上に繋がっていけるように支援しています。

PT 間の連携



在宅 PT

病院 PT

訪問看護同行の様子



訪問看護同行を行うようになって以降、在宅スタッフと交流する機会も増え、昨年から訪問看護師との意見交換会を開催するようになりました。そこで、訪問看護師と率直に意見交換し「効果的な連携のためにはどうしたらいいのか」を一緒に考えることができました。また、当院では2009年から「訪問看護ステーション交流会」を行い当院スタッフと訪問看護師が交流する場を設けてきましたが、2013年から、その会で心不全患者の事例検討を在宅スタッフとともに行うようになりました。ま

た昨年は、訪問看護師だけでなく、ケアマネージャー、在宅理学療法士にも参加していただき、名称も「地域連携交流会」と変更しました。意見交換を行うことで、病院・在宅、それぞれがどのような思いでどのような支援を行っているのか、お互いを知る場になりました。在宅スタッフからは、在宅ケアで気をつけていることや在宅スタッフが知りたい情報等、病院スタッフでは気づくことができない貴重な意見をたくさんいただきました。

地域連携交流会



また、心不全は増悪と寛解を繰り返すという特徴から、患者・家族は、最期のときをどこでどのように過ごしていきたいのかを考えることもなく終末期を迎えることが多くありました。医療者も「またよくなるかもしれない」という思いから、最期までできる限りの治療を行い、終末期まで苦痛症状が続き、症状を緩和する前に死を迎えてしまうというケースもありました。患者が「家に帰りたい」という思いがあっても、退院することもできず、苦痛の緩和もできない心不全終末期の患者のケアに、私はとても悩んでいました。他職種も同じ思いを抱えており、心不全終末期患者へのケアについての勉強会・検討会を重ねていきました。そして当院では、2015年5月、患者支援・緩和ケアチームが立ち上がりました。患者支援・緩和ケアチームは、患者の症状緩和はもちろん、非

がん疾患におけるACP（アドバンス・ケア・プランニング）についても早期から介入し、その人が望む最期を迎えられるように患者・家族、また医療チームを支援しています。当院は循環器専門病院で、緩和ケア医が常駐していないため、週に1度、緩和ケア医に来院していただき、循環器内科医、薬剤師、老人看護専門看護師とともに慢性心不全看護認定看護師も各病棟を回診し相談に対応しています。回診後は、心理士、理学療法士、栄養士、MSW、病棟のリンクナースとともに多職種でカンファレンスを行っています。その成果もあり、心不全終末期であっても、本人・家族が希望された場合は退院し、そのまま自宅で在宅医に看取っていただくこともできるようになってきました。また、病院で終末期を過ごされる場合も、積極的に症状緩和がなされるようになりました。

患者支援・緩和ケア回診



このように、当院の心不全患者へのケアは少しずつですが、前進しています。

今後は、慢性心不全看護認定看護師として、今以上に

地域に密着し、ステージA・Bの患者への介入も考慮し
市民講座や公開講座の開催や、患者間で交流できる場を
作ることも考えていきたいと思っています。