

心不全のリスク層別化スコア

義久 精臣、竹石 恭知

福島県立医科大学医学部 循環器内科学講座

はじめに

高齢化に伴い心不全患者数は増加の一途をたどっている。心不全には高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、慢性腎臓病、貧血、慢性閉塞性肺疾患、睡眠呼吸障害、脳血管疾患、悪性腫瘍など多くの併存疾患が存在し、栄養状態や運動耐容能など様々な因子が心不全の病態を複雑に修飾し生命予後と関連する。心不全の診断と重症度評価にナトリウム利尿ペプチドをはじめとする様々なバイオマーカーが広く利用されている。一方、急性心不全における短期予後予測や、慢性心不全における緩和医療、心移植を含む心不全治療方針の決定に際して、患者背景、併存疾患、治療内容などを統合した包括的なリスク層別化スコアが近年報告されている。

リスク層別化スコア

Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade (EHMRG) score は、カナダにおける 12,500 名の急性心不全のデータをもとに、年齢、収縮期血圧、心拍数、酸素飽和度、血清クレアチニン値、カリウム値、トロポニン値、活動性悪性腫瘍・利尿薬内服・救急医療サービス利用の有無により算出され、7 日以内の急性期死亡率の予測に有用であったと報告された¹⁾。

Multiple Estimation of risk based on the Emergency department Spanish Score in patients with Acute Heart Failure (MEESSI-AHF) score は、スペインにおける 4,897 名の急性心不全患者の前向きコホートデータをもとに、日常生活の活動強度に関する barthel index、年齢、収縮期血圧、呼吸数、酸素飽和度、NYHA class、NT-pro BNP 値、血清クレアチニン値、カリウム値、トロポニン値、心電図における心肥大所見、急性冠症候群や低心拍出症候群の有無など 13 のリスク因子から、受診後

30 日以内の死亡率を予測するスコアを算出し、別コホート (n=3,229) にてその有用性が検証された。MEESSI-AHF score は、30 日以内の死亡を予測可能であった²⁾。

Heart Failure Survival Score (HFSS) は、ドイツにおける 268 名の急性心不全患者にて、80 項目の臨床データと予後の関連が検討され、虚血性心不全、左室駆出率低下、平均血圧、心拍数、ナトリウム値、心室内伝導障害、最高酸素摂取量が予後関連指標として同定され、それらにより算出された HFSS は 1 年以内死亡率を良好に予測可能であった³⁾。

AHEAD score は、台北における 5,846 名の急性心不全患者の前向きコホートデータをもとに、心房細動、ヘモグロビン値、高齢、腎機能、糖尿病の有無をもとに算出され、長期予後を予測しうることで最近報告された^{4),5)}。

Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) risk score は、米国における 39,783 名の急性心不全患者において複数のリスク因子を検討し、最終的に人種、年齢、収縮期血圧、心拍数、血清尿素窒素値、ナトリウム値、慢性閉塞性肺疾患の有無に関する 7 つの変数をもとに算出する。GWTG-HF risk score は急性心不全における院内死亡率を予測するモデル⁶⁾であり、本邦コホートでもその有用性が検証されている⁷⁾。また、我々の検討では、心不全退院後の慢性期（平均観察期間 966 日）における心イベント発生率や総死亡に関しても予測可能であり、左室駆出率や BNP 値に加えることで相乗的に予後予測能の向上が認められた⁸⁾。

Seattle Heart Failure Model は、ランダム化比較試験や大規模レジストリー 6 つの合計 10,538 名の慢性心不全患者のデータをもとに、年齢、性別、体重、収縮期血圧、NYHA class、左室駆出率、ナトリウム値、ヘモグロビン値、コレステロール値、尿酸値、リンパ球数に加え、

アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬、スタチン、アロプリノールの服用やデバイスなど治療に関する項目も含む包括的なモデルであり、慢性心不全患者の1~3年間に於ける総死亡を予測することが可能であった^{9), 10)}。

Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) risk scoreはスウェーデンにおける51,043名の登録データをもとに、年齢、性別、収縮期血圧、body mass index、心不全罹病機関、喫煙、左室駆出率、NYHA class、クレアチニン値、慢性閉塞性肺疾患の合併や β 遮断薬・アンジオテンシン変換酵素阻害薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬の有無など13の変数をもとに算出されたものであり、慢性心不全患者における3年間に於ける死亡率を予測可能であった¹¹⁾。

CHA₂DS₂-VASc scoreは、年齢、性別、心不全、高血圧、糖尿病、血管疾患の有無にて算出し、心房細動患者における脳血管疾患発症リスクを評価するものである。我々の検討では、CHA₂DS₂-VASc scoreは、心房細動の有無に関わらず、慢性心不全患者における慢性期（平均観察期間801日）の生命予後を予測可能であった¹²⁾。心房細動診療において本スコアは広く普及しており、心不全にも活用しやすいと思われる。

近年、栄養状態を評価する指標も注目されている^{13), 14), 15)}。Prognostic Nutritional Index (PNI)、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)、CONtrolling NUTritional status (CONUT)は、体重、アルブミン値、コレステロール値、リンパ球数から算出され、いずれも栄養状態を評価する指標である。我々の検討では、慢性心不全患者において、PNI、GNRI、CONUTはBNP、トロポニン、アディポネクチン、TNF- α などのバイオマーカー、心エコーにおける推定右室収縮期圧や心肺運動負荷テストにおける最高酸素摂取量といずれも良好な相関を認めた¹⁶⁾。さらに、PNI、GNRI、CONUTいずれの指標も慢性期（平均観察期間801日）における生命予後を予測可能であった。これらの栄養指標は高齢者診療を中心に広く普及しており、一般的な血液検査から算出できるため、心不全診療に活用しやすい指標であると思われる。

おわりに

包括的リスクスコアは欧米を中心に心不全の生命予後予測モデルとして開発された。GWTG-HF risk scoreのように人種差に着目したリスクスコアもあり、本邦にお

ける各スコアの臨床的意義に関する検証の重要性が示唆される¹⁷⁾。しかし、心不全入院を予測するリスクスコアは未だ確立されていない¹⁸⁾。包括的リスクスコアは患者の生命予後のリスク層別化に有用であるが、実臨床に際しては、個々のデータの変化や併存疾患の管理に注意して診療する必要がある。

引用文献

- 1) Lee DS, Stitt A, Austin PC, Stukel TA, Schull MJ, Chong A, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156:767-75, W-261, W-2.
- 2) Miro O, Rossello X, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, et al. Predicting 30-Day Mortality for Patients With Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017;167:698-705.
- 3) Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997;95:2660-7.
- 4) Spinar J, Jarkovsky J, Spinarova L, Mebazaa A, Gayat E, Vitovec J, et al. AHEAD score--Long-term risk classification in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;202:21-6.
- 5) Chen YJ, Sung SH, Cheng HM, Huang WM, Wu CL, Huang CJ, et al. Performance of AHEAD Score in an Asian Cohort of Acute Heart Failure With Either Preserved or Reduced Left Ventricular Systolic Function. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6.
- 6) Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:25-32.
- 7) Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, Mizuno A, Goda A, Izumi Y, et al. Validation of the Get With The Guideline-Heart Failure risk score in Japanese patients and the potential improvement of its

- discrimination ability by the inclusion of B-type natriuretic peptide level. *Am Heart J.* 2016;171:33-9.
- 8) Suzuki S, Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Abe S, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Clinical Significance of Get With the Guidelines-Heart Failure Risk Score in Patients With Chronic Heart Failure After Hospitalization. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008316.
- 9) Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113:1424-33.
- 10) Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JG, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation.* 2007;116:392-8.
- 11) Sartipy U, Dahlstrom U, Edner M, Lund LH. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:173-9.
- 12) Yoshihisa A, Watanabe S, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Yokokawa T, et al. The CHA2DS2-VASc score as a predictor of high mortality in hospitalized heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2016;3:261-9.
- 13) Cheng YL, Sung SH, Cheng HM, Hsu PF, Guo CY, Yu WC, et al. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6.
- 14) Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Otaki Y, Nishiyama S, et al. Prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol.* 2013;62:307-13.
- 15) Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Yanagihara K, et al. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J.* 2013;77:705-11.
- 16) Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S, Miyata M, et al. Impact of nutritional indices on mortality in patients with heart failure. *Open Heart.* 2018;5:e000730.
- 17) Ouwwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart failure.* 2014;2:429-36.
- 18) Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart failure.* 2014;2:440-6.

糖尿病性心筋症の拡張機能障害における AMP デアミナーゼの役割

舘越 勇輝、丹野 雅也

札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科

AMP デアミナーゼの生理機能

AMP デアミナーゼ (AMPD) はプリンヌクレオチドサイクルを構成する酵素である (図 1)。AMP から inosine monophosphate (IMP) と NH₃ を生成する反応を触媒することにより AMP レベルを調節し、細胞内の adenine nucleotide pool (AMP+ADP+ATP) や AMP activated protein kinase (AMPK) 活性に影響を与える。さらに、AMPD は基質としての AMP を 5' nucleotidase (5'NT) と競合するため adenosine の産生を抑制し、細胞保護シグナルの活性化を阻害する。生理的な状態では AMPD は ATP 産生効率の維持に重要な役割を果たす。心筋収縮、弛緩の過程で Actomyosin ATPase や SERCA2a により ATP が消費される際に産生される ADP が細胞内に蓄積すると、ATP/ADP 比が低下し ATP の加水分解が抑制される。細胞質の adenylate kinase (AK) 1 は蓄積した ADP を ATP と AMP に変換し、ATP/ADP 比を維持

するが、AMPD はエネルギー代謝が亢進した際に過剰となった AMP を IMP へと変換することにより AK1 の反応効率を向上させる (図 1)。このように AMPD は AK と共役し adenine nucleotide 代謝の恒常性維持に重要な役割を果たすが、その活性が過剰な場合は adenine nucleotide pool の減少による ATP レベルの低下、すなわち心筋エネルギーの枯渇をもたらす¹⁾。

AMPD 活性と心不全

AMPD1 の C34T 変異はコーカサス人やアフリカ系アメリカ人において約 10~15% と高頻度で認められる遺伝子変異である。ヒト心筋では AMPD1-AMPD3 の 3 つのアイソフォームの発現が認められ、AMPD1 の C34T 変異は心筋 AMPD 活性を約 50% 低下させる²⁾。Loh らは移植待機となった重症心不全患者において、AMPD1 遺伝子 C34T 変異 allele を持つ患者では移植な

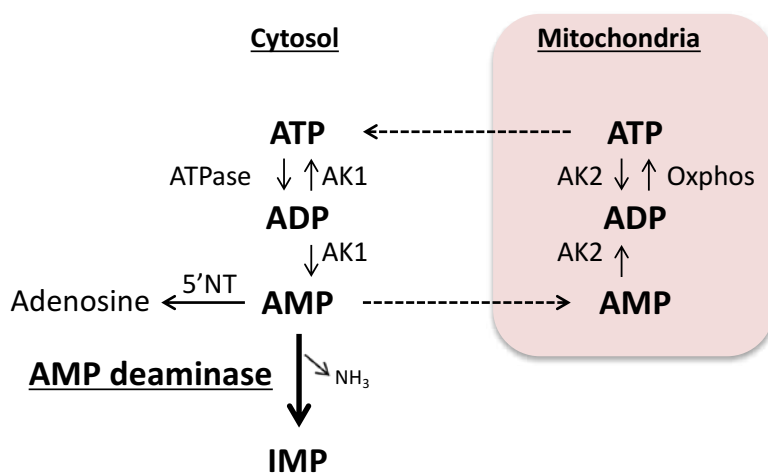


図 1: Adenine nucleotide 代謝における AMPD の生理機能

細胞質で ATP 分解により産生された ADP は adenylate kinase (AK) 1 により ATP と AMP に変換される。AMP Deaminase (AMPD) はエネルギー代謝が亢進した際に過剰となった AMP を IMP へと変換することにより AK の反応効率を維持し、adenine nucleotide 代謝の恒常性維持に重要な役割を果たす。

し生存期間が約 8.6 倍有意に延長したと報告し、AMPD 活性抑制が心不全の予後を改善させることを示唆した³⁾。一方 Collins らは心筋梗塞既往患者、及び心不全患者の予後に C34T 変異が影響しない事を報告した⁴⁾。AMPD1 の C34T 変異が心不全に与える影響が研究により異なる原因は不明であるが、C34T 変異以外にも AMPD 活性に影響を与える病態や因子があり、これらを含む臨床背景が研究間で異なっていた可能性がある。

AMPD 活性と糖尿病性心筋症

2 型糖尿病は冠動脈疾患や高血圧とは独立して心筋自体に代謝、構造、機能的異常をもたらす糖尿病性心筋症を惹起する⁵⁾。糖尿病性心筋症は発症早期より左室拡張機能障害を呈し、左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) の主要な危険因子となる。

著者らは、2 型糖尿病ラット (OLETF) の心筋組織では非糖尿病対照ラット (LETO) と比較して AMPD 活性が約 2 倍高値であることを見出した⁶⁾。このモデルでは安静時に軽度の左室拡張末期圧 (LVEDP) 上昇や等容弛緩期の左室圧下降脚時定数 (tau) の延長が観察された。さらに、フェニレフリン持続静注により後負荷を上昇させると左室圧容積曲線は顕著に上方移動し、潜在性の左室拡張機能障害が圧負荷により顕在化し、非代償性心不全を発症する糖尿病性心筋症の臨床像と合致するものであった⁶⁾。左室心筋組織 AMPD 活性上昇は adenine nucleotides pool 及び ATP レベルの低下と関連し、一方、心筋 ATP レベルは tau および左室拡張末期圧と有意な負の相関を示した。これらの成績から、AMPD が糖尿病性心筋症の新たな治療標的となりうると考えられ、その活性上昇の機序解明が重要な課題である。そこでまず AMPD の細胞内局在を検討したところ、OLETF の心筋ではげっ歯類の心筋における主要なアイソフォーム AMPD3 の筋小胞体近傍での蛋白レベルが LETO と比較して有意に上昇していることを見出した。SERCA2a による筋小胞体への Ca^{2+} の取り込みは、小胞体近傍で解糖系から得られた ATP を主に用いることが示されており⁷⁾、この部位での AMPD3 蛋白レベル上昇が局所的な ATP 減少を介して拡張機能障害を惹起していることが示唆される。蛋白レベル上昇の機序に関しては、micro RNA array と 3'UTR 結合予測アルゴリズムによる解析から 2 型糖尿病によって発現が減少し、かつ AMPD3

mRNA の翻訳を抑制し得る 57 の micro RNA を見出した。さらに miRNA inhibitor および miRNA mimetic を単離心筋細胞にトランスフェクションし AMPD3 活性および ATP レベルを測定した一連の実験から miR301b が OLETF における AMPD3 発現亢進に寄与することが示された⁸⁾。miRNA301b は糖尿病性心筋症治療への新規治療における有望な標的と考えられ、将来的な臨床応用を目指してさらに研究を進めていきたい。

- 1) Dzeja P, Terzic A. Adenylate kinase and AMP signaling networks: metabolic monitoring, signal communication and body energy sensing. *Int J Mol Sci* 2009;10:1729-72.
- 2) Kalsi KK, Yuen AH, Rybakowska IM et al. Decreased cardiac activity of AMP deaminase in subjects with the AMPD1 mutation--a potential mechanism of protection in heart failure. *Cardiovasc Res* 2003;59:678-84.
- 3) Loh E, Rebbeck TR, Mahoney PD et al. Common variant in AMPD1 gene predicts improved clinical outcome in patients with heart failure. *Circulation* 1999;99:1422-1425.
- 4) Collins RP, Palmer BR, Pilbrow AP et al. Evaluation of AMPD1 C34T genotype as a predictor of mortality in heart failure and post-myocardial infarction patients. *Am Heart J* 2006;152:312-320.
- 5) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
- 6) Kouzu H, Miki T, Tanno M et al. Excessive degradation of adenine nucleotides by up-regulated AMP deaminase underlies afterload-induced diastolic dysfunction in the type 2 diabetic heart. *J Mol Cell Cardiol* 2015;80:136-145.
- 7) Xu KY, Zweier JL, Becker LC. Functional coupling between glycolysis and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} transport. *Circ Res.* 1995;77:88-97.
- 8) Tatekoshi Y, Tanno M, Kouzu H et al. Translational regulation by miR-301b upregulates AMP deaminase in diabetic hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2018;119:138-146.

心不全患者への患者支援・緩和ケアチームにおける慢性心不全看護認定看護師の役割

田中 奈緒子

兵庫県立姫路循環器病センター 地域医療連携課 慢性心不全看護認定看護師

兵庫県立姫路循環器病センターでは2015年に患者支援・緩和ケアチームを立ち上げた。遡ること8年、当院入院中の患者が心臓移植を希望せず、患者の症状緩和の希望を叶えるため亡くなる前にオピオイドを使用したことを契機に、当院での心不全患者に対する緩和ケアへの取り組みは始まった。その当時、目の前にいる患者に緩和ケアを希望されても、私たちは何をどうしたらいいのかわからなかった。そこで、人生の最終段階の心不全患者へのケアに悩んでいる医師、看護師が集まり、教科書^(#1)の抄読会と自主勉強会を開始し、学会発表も並行して積極的に行った。当初は緩和ケアは選択肢として否定されることも多かったが、同じように悩み、様々な取り組みを行ってきた施設も多くあり、現在、心不全患者への緩和ケアの提供は徐々に必要性を認識されるようになり、8年前には話題にも上がらなかった「心不全の緩和ケア」は、各学会のシンポジウムでも取り上げられる

ようになっている。

(#1 Johnson M, Gibbs L. Symptom relief for advanced heart failure. Heart Failure and Palliative Care a team approach, Radcliffe Publishing. 2006; 67.)

当院の患者支援・緩和ケアチームのメンバー構成は、緩和ケア医（週1回神戸大学附属病院から出向）、循環器内科医、精神科医、老人看護専門看護師、慢性心不全看護認定看護師、病棟看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士、心理士、MSWである（写真1）。

毎週木曜日、午前中に緩和ケア医、老人看護専門看護師、薬剤師が全病棟を回診し、コンサルテーションに対応し、午後1時間、多職種カンファレンスが行われる。病棟看護師から情報提供があり、各職種が専門性を発揮し、患者に適切なケアについて多職種で検討している（写真2）。



写真1：当院の患者支援・緩和ケアチームメンバー



写真2：多職種カンファレンスの様子

チームへのコンサルテーション内容は、身体症状はもちろん、意思決定支援、家族ケア、療養場所の調整、等、多岐にわたる。チーム立ち上げ後3年間で心不全患者に関する相談は159名あり、相談内容は身体症状に、意思決定支援が続く結果となっている（表1）。

表1：心不全患者に関するコンサルテーション数と内容（平成27年5月～平成30年4月）

コンサルテーション内容	数 (%)
身体症状	107 (67%)
意思決定支援	84 (53%)
精神症状	7
患者・家族とのコミュニケーション	4
社会的問題	6

（重複あり）

「緩和ケア＝最期」ではなく、どの病期においても症状緩和、意思決定等、支援が必要である。そのため、当院のチームは「患者支援・緩和ケアチーム」という名称になっている。

私は、地域医療連携課に所属しており、心不全患者の退院調整、転院調整に関わり、心不全患者・家族が「最期まで家で過ごしたい」と希望があれば、在宅スタッフと協働し、在宅看取りをふまえた退院調整を行っている。心不全終末期の患者を最期まで診てくれる在宅医を探し、情報を提供する。ケアマネージャーにサービス調整を依頼するとともに、訪問看護師と情報を共有し、病棟看護師とともに退院に向けての準備を行う。

退院前には、カンファレンスで在宅スタッフと最終調整を行い、患者を在宅に送り出す。退院後も何かあれば情報共有し、必要時は緩和ケアチームにも相談し対応している。心不全患者の退院前カンファレンスは平成28年度108件、平成29年度は89件行った。心不全初期の退院後の療養生活上の注意点等の共有を目的とするものから、心不全末期患者の療養場所、サービスの調整と患者の病期に応じ内容も変化するが、入退院を繰り返す心不全患者については、カンファレンスの場で心不全の病みの軌跡にふれ、患者・家族が今後、どのように療養していきたいと考えているのか考えてもらうACP（アドバンスケアプランニング）の場になるようにも働きかけている。その結果、平成28年度、退院前カンファレンスでACPについて話し合った患者のうち、13名は希

望の場所で看取られるという結果につながっている（表2）。

表2：平成28年度退院前カンファレンスでACPを行った心不全患者28名の転帰（平成30年3月31日現在）

転帰	人数 (名)
在宅看取りを希望し、実際に在宅で看取られた患者 (心不全)	7名
病院看取りを希望し、実際に病院で看取られた患者 (心不全)	6名
非心臓疾患により死亡の転帰を辿った患者	8名
最期まで在宅で過ごしたいと希望し、現在も在宅で療養できている患者	7名

必要に応じ、退院前・退院後訪問も行っている。心不全患者は人生の最終段階の状態は不安定であり、安全に在宅に送り届けるために退院時に同行し訪問することもある。そして、実際の在宅療養の場で、在宅医、ケアマネージャー、訪問看護師に情報提供し、ケアの方法等、在宅療養の場で調整することも行っている。



写真3：同行訪問の様子

今後、ますます高齢化が進み、日本の心不全患者数は2030年には130万人を超えるとされている。心不全患者・家族は、心不全の病みの軌跡を理解し、今後、どこでどのように療養していくのか考えていくことは必須となる。心不全患者は、寛解するとADLも改善するため介護申請しても介護度が上がらず、薬価が高い薬剤を内服していることもあり介護保険施設には入所できないことが多い。施設入所は高額な費用がかかり、心不全

患者が最期を過ごす場所は選ぶ余地がないのが現状である。また、最期に現れる多岐にわたる症状を緩和する必要があるが、緩和する方法はまだまだ浸透していない。

診療報酬改定で末期心不全患者も緩和ケア診療加算の対象となり関心が高まっているが、心不全を含めた緩和

ケアチームを作るだけでなく、心不全患者・家族の思い・意向を聴き、患者・家族が希望する療養場所が、病院・在宅、どこであっても安心して過ごせるよう支援していくことが今求められているものであると確信している。