

## 心不全とサイエンス

## 第一回 「非線型システムとしての心不全」

塩井 哲雄

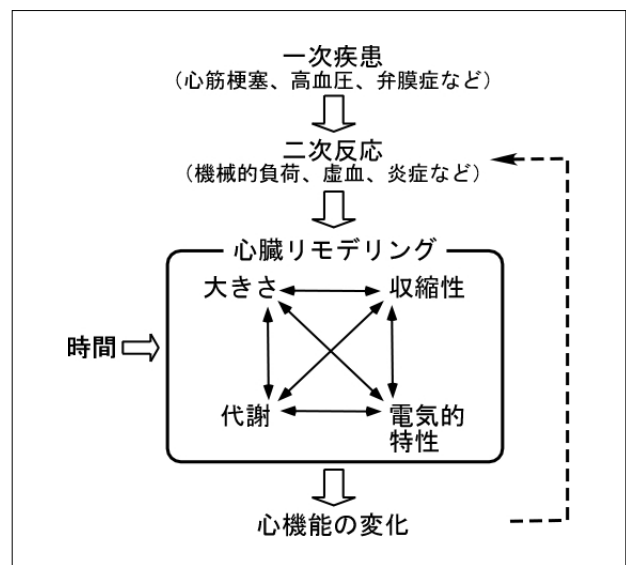
京都大学大学院医学研究科循環器内科学

心不全は心筋梗塞、高血圧、弁膜症などの基礎疾患により心臓のポンプ機能が低下し心臓を含む全身に異常を来した状態であり、症候群である。歴史的に、古くから症状と症候により心不全という概念が成立し診断・治療が体系化されたため、病態解明も心不全という症候群を対象に対して行われる。よって、種々の基礎疾患による心不全に共通して生ずる心臓と全身の特徴が研究対象となる。心不全に至った心臓にみられる特徴を包括的に表す言葉が“心臓リモデリング”である。

“リモデリング (remodeling)”という言葉は医学分野では“組織再構築”を表す言葉として骨、呼吸器系などにおいて、それぞれ、骨リモデリング、気道リモデリングなどのように用いられる。心臓リモデリングはもともと心不全に伴い心臓が拡大し変形することに対して用いられていたが、現在では心不全に伴う心臓の変化一般に使われる。たとえば、代謝リモデリング (Metabolic remodeling)、電気的リモデリング (Electrical remodeling)、などである。

図に筆者が考える心臓リモデリングのモデルを表す。心筋梗塞や高血圧などの基礎疾患(“一次疾患”)により、“二次反応”として心臓に機械的な過負荷、虚血、炎症などが生ずる。これらの二次反応により心臓の大きさ、収縮性、代謝、電気的特性は変化する。これらの因子は互いに影響を与え合う。また、その変化が生ずる過程には“時間”の要素も関与する。リモデリングの過程は定常状態にいたらず変化は進行し続ける。

複数の要素が互いに関連しあうことにより心不全の発症メカニズムは“非線形”なものとなる。“線形”および“非線形”は数学や物理でよく使われる言葉である。線形とは、狭義には原因と結果の比が一定であることと定義され、広義には関数に一定の解が存在することと定



義される。非線形は原因と結果が線形でないこととされる。分子生物学の技術により発展した遺伝学的手法は遺伝子に変異を加えたときの表現型をみるという点で線形であるシステムの解明に有用である。これまでも多くの遺伝子改変動物が心臓の生物学に重要な知見をもたらした。しかし、多くの心臓の表現系が“心不全”または“心肥大”であり、どのような過程を経てその表現系にいたったかを知るのは困難であるのも事実である。非線形なシステムはより単純な要素に分割することにより線形になりうる。心臓リモデリングという非線形で複雑に見える現象を、“大きさ”などの要素に分割して解析すれば線形なシステムにすることができのかもしれない。

次回からは、大きさなどの要素がどのように調節されているかについて書いてみたい。

(本稿に関する著作権は著者に帰属します)

## 心不全研究のオピニオンリーダー 心不全研究についての一考察

後藤 葉一

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 / 循環器病リハビリテーション部

### 1. はじめに

このたび日本心不全学会 e-letter に心不全研究に関するオピニオンを執筆するよう依頼された。私の研究遍歴を簡単に述べると、1980年代は心臓力学・エネルギー学の基礎研究、1990年代は急性心筋梗塞の血行動態や左室リモデリングに関する臨床研究、2000年代は慢性心不全の運動耐容能や運動療法に関する臨床研究に従事し、約30年間にわたり基礎・臨床急性期・臨床慢性期の立場から世界の心不全研究をながめてきた。ここでは、私自身の研究内容の紹介というより、これまでの世界の心不全研究の歴史から教訓的・示唆的と私が感じてきた事項について、今後の心不全研究のヒントとして一考察を述べる。

### 2. 世界における心不全研究の歴史

世界における心不全研究を概観すると、1970年代に Swan-Ganz カテーテルやドブタミンを代表とする強心薬が開発され、1980年代には血行動態改善をめざして後負荷軽減 / 血管拡張療法が確立され、PDE 阻害薬が開発された。1980年～90年代には ACEI が長期予後を改善すること (CONSENSUS 試験、SOLVD 試験) が見出される一方、強心薬は長期予後を改善しないこと (PROMISE 試験) が判明した。さらに  $\beta$  遮断薬の長期予後改善効果 (US Carvedilol 試験、COPERNICUS 試験) が証明され、レニン・アンジオテンシン系と交感神経系の抑制が慢性心不全の標準治療戦略となった。しかし、2000年代前半に中性エンドペプチダーゼ阻害薬 (OVERTURE 試験)、エンドセリン拮抗薬 (ENABLE 試験)、TNF- $\alpha$  拮抗薬 (RENAISSANCE 試験) などがいずれも臨床試験で有効性を証明できず、神経体液因子抑制療法の限界が示唆された [1]。

一方で、2000年代以降、ICD (MADIT 試験) や CRT (MIRACLE 試験) などのデバイス治療の長期予後改善効果が確立され、さらに運動療法 (HF-ACTION 試験) が長期予後・運動耐容能・QOL を改善することが示された結果、慢性心不全に対する非薬物療法が注目されるようになった。一方、メタボリックリスクの増加や高齢化に伴い、エビデンスに基づく標準治療へのアドヒアランス不良により再入院を繰り返す多疾患を有する心不全や標準薬物治療では効果が得られない収縮機能保持心不全 (HFpEF) の問題が新たに生じ、多職種介入や自己管理指導を含む疾病管理プログラムが注目されているのが現状である。

### 3. 心不全研究における治療標的と方向性の喪失

これまでの心不全研究の歴史において我々は、 $\beta$  遮断薬治療や PROMISE 試験から、心血管治療薬の急性効果と長期予後効果が必ずしも一致しないこと、Val-HeFT 試験のサブ解析から、理論的にはより完璧なレニン・アンジオテンシン・交感神経系の遮断と考えられる ACE 阻害薬 + ARB +  $\beta$  遮断薬の重複治療が必ずしも長期予後を改善するとは限らないこと、さらに RENAISSANCE 試験から、基礎研究および臨床予備研究のいずれでも有望な結果が得られていた治療薬も最終段階の大規模臨床試験で有効性が証明できない場合があることを学んだ。これらの教訓を総合すると、現在は、新規心不全治療薬は何を治療標的として開発されるべきであるのかが不明確な時代であり、いわば心不全治療開発の標的や方向性を見失った状態とも言えよう。

### 4. 今後の心不全研究へのヒント

今後の心不全研究の方向性や治療標的を明確に示すこ

とはほとんど不可能に近い。たとえば、心筋細胞のアポトーシスにかかわる遺伝子発現を緩徐に抑制して5年後の生存率だけを改善する（その他の作用は有さない）新規心不全治療薬が存在すると仮定した場合、臨床での投与量設定試験のデザインを考えるだけでその困難さが容易に想像できる [2]。

ではどうするか？ 4つの方策が考えられる。第1は、心不全に対して臨床症状出現後に治療するのではなく発症前に予防介入することである。心不全は進行性であり、その分子生物学的病態は症状出現よりもかなり以前から潜在的に進行しているはずであり、将来心不全を発症するハイリスク症例を事前に発見し、病態進行前から介入することにより、より良好な治療効果が期待できる [3]。ただしこのためには、高精度で安価な（住民健診でも使用できる）心不全早期発見マーカーの開発が必要である。第2の方策は、心不全全体ではなく限定された特定の心不全病態のみに対して有効な治療法開発を検討することである。特定の症例にしか適用できないCRTがその好例である。RENAISSANCE試験におけるサイトカイン拮抗薬も、症例を限定すれば有効性を証明できたのではなかろうか。第3に、薬物治療や食事・運動などの

生活管理へのアドヒアランスは心不全の治療と予防にとってきわめて重要であり、これを高める戦略を社会制度の観点から検討することである。入院を繰り返す心不全患者に費やされる医療費は膨大なものであり、単に医学研究の問題ではなく、社会問題として取り組む必要がある。第4に、私が最も興味深く感じるのは $\beta$ 遮断薬の有効性の発見の経緯である。 $\beta$ 遮断薬の有効性は、セレンディピティーとまでは言わないが、Waagsteinらの臨床医としてのきわめて思慮深い観察により発見されたものであり、私は彼らにならって臨床医として患者を思慮深く観察する姿勢を持ち続けたいと思う。

#### 【文献】

- 1) Mehra MR, Uber PA, Francis GS: Heart failure therapy at a crossroad: Are there limits to the neurohormonal model? JACC 2003;41:1606-10
- 2) Packer M: The impossible task of developing a new treatment for heart failure. J Cardiac Fail 2002;8:193-196
- 3) Cohn JN: Preventing heart failure: A critique of strategies. J Cardiac Fail 2013;19:211-213

## 若手医師の研究紹介

石原 嗣郎

INSERM, Unit 942

"Biomarkers in cardio-neuro-vascular diseases"

Lariboisière University hospital

芸術、ファッション、食の町パリ

パリは言わずと知れた芸術の街、ファッションの街、食の街です。エッフェル塔、凱旋門、シャンゼリゼ通りなど、世界を代表する建造物がたくさんありますが、街へ一歩出ると建物は歴史を感じるような建物ばかりで、日本との違いを肌で感じることができます。また、フランス料理は絶品です。ワインも 7 euro 程度でも十分に美味しいものが飲めますし、フォアグラは日本で食べたことのないような美味しいものが手軽な値段で食べることができるのも魅力の一つです。

留学までの経緯

私はこれまで多くの心不全関連の研究会に参加し、多くの先生方と discussion する機会を得ることができました。その中で転機となったのが、2011 年にパリで行われた GREAT meeting への参加でした。この時に Mebazaa 教授に出会い、世界中の多くのエキスパート達との熱い discussion、情熱をじかに感じることができ、留学の希望を伝えました。その時に「来るからにはそれなりの仕事をしてもらわないと困るから」と言われたのを今でもはっきりと覚えています。

Biomarkers and Heart Diseases, UMR-942, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)

私の直属のボスは Alexandre Mebazaa 教授です。心不全に携わる人なら一度は聞いたことがあると思いますが、Gheorghide 教授とともに Clinical scenario を提唱した方です。厳密には所属は違いますが、他にも Alain Cohen-Solal 教授など世界的に有名な教授陣がいます。基本的に私達の講座は臨床系と基礎系の二つに分かれて

いて、多方面からアプローチし問題解決に努めています。臨床の方面からは循環器医、集中治療医、救急医、麻酔科医などが集まり、また基礎の方面では生化学者、遺伝学者、薬剤師などがそろい、さらに統計の専門家も集まって、毎週月曜日、12 時 30 分から 14 時まで discussion があります。この discussion の内容が極めて濃く、論文作成に至るまでに何度も何度も話し合い、データの整合性の検討や研究の方向性の修正などを行います。ここでの質の高い discussion が、high impact journals への投稿に繋がっています。

私達の研究室からは数多くの質の高い論文がいくつも発表されています。特に急性心不全の分野では ALARM-HF、SURVIVE、EFICA などの大規模試験に関わり、多くの情報を世界に発信しています。また救急、集中治療、麻酔科領域においても数多くの大規模臨床試験に関わっています。急性心不全におけるバイオマーカーの役割に関しても非常に多くの研究を行っています。BNP、NT-proBNP に代表されるナトリウムペプチド系は勿論のこと、proBNP、MR-proANP、MR-proADM、ST2 などの急性心不全における診断、予後における位置づけなどを積極的に調べ、論文として発表しています。特に、最近では古典的な評価項目である血糖値や肝機能検査を急性心不全の予後に対する影響を明確化したことや、さらに Quiescin Q6 (QSOX1) や galactin3 など新規バイオマーカーの重要性についての研究も積極的に行っています。

GREAT network

(global research on acute condition team)

GREAT network とは救急領域疾患（急性心不全、急性心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患など）における世界中のエキスパートが一堂に集まり、さまざまな視点から評価、

さらに概念・治療など構築していこうという集団です。私のボスである Mebazaa 教授 (President) さらに Salvatore Di Somma 教授 (Vice President)、Christian Müller 教授 (Secretary) が中心となり、年に 2 回ほど meeting が行われています。この GREAT network から質の高い論文が発表されており、今後徐々にその規模・重要性共に拡充していくものと思われます。詳細についてはホームページをご参照いただければと思います。  
<http://www.greatnetwork.org/int/>

#### 研究内容

現在、私は急性心不全における臨床研究を行っています。急性心不全における Trial の問題点は最近の ROSE 試験でもそうでしたが、negative data ばかりだということです。莫大なお金をかけて薬剤の有効性を示そうと世界中が頑張っていますが、10 年以上新規薬剤は承認されるに至っていません。その状況を何とか打破するた

め、Mebazaa 教授と共に研究を続けています。

もう一つの私の重要な仕事は、アジアにおける急性心不全のデータベースの構築のためアジア各国と連絡を取り合っていることです。シンガポール、オーストラリアとは連携を確認しましたし、さらに今後は中国、韓国など他の地域とも連携を取っていく予定です。

#### 最後に

これまでに得ることの出来なかった知識を得ることができ、また国の違い、考え方の違いを肌で感じる事が出来ました。これも、Mebazaa 教授をはじめ lab のみんな、日本で大変お世話になった先生方、家族の支えがあつてのものだと思っています。この場を借りて感謝の意を表したいと思います。これからも、ここで経験したことを多くの人に伝えることで少しでも日本の医療に貢献できればと思っています。



## 心不全認定看護師が行く

深見 智子

社会福祉法人 京都社会事業財団 京都桂病院  
慢性心不全看護認定看護師

私は慢性心不全看護認定看護師の資格を取得後、心臓血管センター外来に勤務し2年が経過します。この2年間の慢性心不全看護認定看護師としての取り組みを紹介させていただきます。

慢性心不全は高血圧、弁膜症、虚血性心疾患、心筋症など器質的心疾患の終末像です。内服の不徹底や水分管理、食事制限の不徹底、感染などから再入院を繰り返す患者も少なくありません。そのため、私が慢性心不全看護認定看護師になり第一に取り組んだことは、認定看護師の役割である「実践・指導・教育」の「実践」です。

私は初回心不全や入退院を繰り返す患者に患者指導を行なっています。この約2年間で指導した患者は45名（AHA/ACC心不全ステージCは41名、Dは4名）。特徴は年齢 $64 \pm 12.6$ 歳、左室駆出率 $41.2 \pm 15\%$ 、左室拡張末期径 $58 \pm 9.5$ mm、左室収縮末期径 $46.8 \pm 12.4$ mm、陽圧換気療法26%、デバイス治療28%です。実際に指導している内容を紹介します。

患者指導開始の時期は入院中からです。出現した心不全症状を患者に語ってもらい患者と共に振り返ります。患者は自分の心不全症状を話すことで自身の症状を自覚することができます。患者が心不全症状を知ることができれば心不全症状増悪時には早期受診するという対処行動をとることができます。その結果、入院の回避や入院期間の短縮をすることができます。そして、自分の身体を知ってもらうために心不全手帳の記入を患者と一緒にを行い、患者自身が自己の身体に興味を持てるようにしています。次に患者のQOLを低下させることなく、生き

る喜びを導き出せる支援をするのに、患者の関心事や譲れない思い、生活背景や生活習慣を十分把握します。全ての情報から患者の全体像を捉え、退院後も継続できることは何かを患者と一緒に考え個別指導を行ないます。退院後は電話モニタリングや定期受診日に面談を行い自宅での生活の様子や困ったこと、不安なことを確認し患者に応じたアドバイスをしています。

しかし、私が介入した患者の全員が入院を回避できたわけではありません。9名（20%）は再入院を余儀なくされました。自宅で生活できた期間は最短で1か月半、最長で1年4か月でした。6か月未満で再入院した患者は6名でした。再入院の要因は「自己管理しているのに突然息苦しくなった」など病状の進行にともなうものや「利尿剤のせいで喉が渇いて飲みすぎには気を付けていたのに水分を取りすぎた」「塩分はダメだと思っても食べてしまう」など水分や食事管理が困難であることが分かりました。患者指導するには、患者自身が辛い思いを医療者に話せる人間関係の構築とできなかった事も決して責めたりせず見守り、継続的な支援が重要であると再認識しました。そして、私が何より大切にしていることは、患者自身ができることを信じ、患者ができる目標を共に考え、実践できたことは承認、賞賛することを繰り返し行うことです。これからも患者に寄り添い患者が主体的に取り組めるように支援していきたいと思っています。

### <多職種チーム医療について>

2013年9月から多職種と協働し心不全チームを立ち上げ活動しています。心不全チームのメンバーは、医師、病棟担当薬剤師、心臓リハビリテーション指導士、看護師です。

最初に心不全チームとして取り組んだことは、終末期へ移行した心不全患者に対しての緩和ケアでした。循環器疾患における終末期ケアや緩和ケアは確立されたものがないため、患者や家族の思いに沿った緩和ケアとは何かを頻回にカンファレンスを行い考えました。カンファレンスの内容は患者が「今後どのように生きていきたいと思っているのか」「家族の思いはどうなのか」「医療者と患者、家族にズレは生じていないか」「患者の疾患の

重症度や予後」など様々な内容をディスカッションしました。その後、患者と家族に病状についての正確な情報を提供し意思決定の支援を行いました。さらに、患者の身体的な苦痛の緩和のみでなく、「死」に対する不安を抱えている患者の精神面を個々の職種が専門性を生かしチームで支援しました。また、その人らしい最期の生き方を傍で支え見守っている家族に対する支援も同時に行いました。今回、終末期の患者や家族と関わり考えることができたことによって、心不全チームとしてチーム医療の第一歩を踏み出すことができました。

今後も患者や家族にとって最善の治療や看護は何かを、患者、家族、医療者が共に考え統一した支援ができるように多職種と協働していきたいと思います。

