

「難治性心不全—Breakthroughはあるか？」

井澤 英夫^{1,*} 杉下 義倫¹ 尾崎 行男² 石井 潤一³ 野村 雅則¹
 Hideo IZAWA, MD, FJCC^{1,*}, Yoshinori SUGISHITA, MD¹, Yukio OZAKI, MD, FJCC², Junichi ISHII, MD, FJCC³,
 Masanori NOMURA, MD, FJCC¹

¹藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院循環器内科, ²藤田保健衛生大学循環器内科, ³藤田保健衛生大学臨床検査部

症 例 : 72歳, 女性.

主 訴 : 夜間発作性呼吸困難, 起座呼吸.

既往歴 : 10年前より糖尿病.

家族歴 : 特記すべきことなし.

現病歴 : 2004年に労作時呼吸困難, 下腿浮腫が出現したため他院へ入院. この時に心臓カテーテル検査を含む精査を受け拡張型心筋症と診断された. 以後は, 近医でβ遮断薬(カルベジロール5 mg/日), ACE阻害薬(テモカプリル2 mg)を含む内服加療にて, NYHA分類II度で経過していた. 2009年1月, 就寝後に突然の呼吸困難, 起座呼吸が出現したため当院へ救急搬送となった.

現 症 : 意識清明, 身長153 cm, 体重43 kg, 体温35.6°C, 動脈血酸素飽和度90%, 脈拍110/分 整, 血圧118/80 mmHg, 頸静脈怒張あり, 胸部III音(+) IV音(+), 心尖部に最強点を有するLevine II度の収縮期雑音を聴取, 両側下肺野で湿性ラ音を聴取, 肝を1横指触知, 両側下腿浮腫を認める.

J Cardiol Jpn Ed 2009; 4: 43 – 49

検査所見

1. 胸部X線写真 (図1): 心拡大(心胸郭比65%)および肺うっ血, 両側胸水貯留を認めた.
2. 心電図 (図2): 洞調律, PQ時間延長, 完全右脚ブロックを呈した.
3. 血液生化学検査: WBC 7,700/ μ l, RBC 368万/ μ l, Hb 12.4 g/dl, Ht 35.2%, Plt 196万/ μ l, AST 61 IU/l, ALT 61 IU/l, LDH 265 IU/l, Alb 3.4 g/dl, BUN 12 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, Na 135 mEq/l, K 4.7 mEq/l, Cl 95 mEq/l, T-Chol 146 mg/dl, LDL-C 55 mg/dl, HDL-C 76 mg/dl, TG 67 mg/dl, 血糖366 mg/dl, HbA1c 7.6%, BNP 1383 pg/ml.
4. 動脈血ガス分析: pH 7.238, pCO₂ 36.3, pO₂ 54.7, HCO₃ 22.3, BE-11.7.
5. 心エコー図 (図3): 左室拡張末期径67 mm, 収縮末期径62 mm, 左室拡張末期容積187 ml, 収縮末期容積127 ml, 左室駆出率32%で, 全周性の左室壁運動低下お

よび左房拡大を認めた. 中等度の僧帽弁逆流, 三尖弁逆流を認めた.

入院後の経過

入院時, 呼吸困難が強く起座呼吸の状態です著明な低酸素血症を認めたが, 硝酸薬のスプレーおよび酸素マスク(6 l/分)にてSpO₂は95%まで回復するとともに呼吸困難感の軽減も認めたため気管内挿管には至らなかった. 収縮期血圧が110 mmHg程度で低めながら維持されていたことから, 前負荷・後負荷軽減とそれに伴う心拍出量の増大を期待してカルペリチドを0.025 μ g/kg/分より開始した(図4). しかしながら, 有効な尿量増加は認められなかったため, 入院第2病日にSwan-Ganzカテーテルを挿入した. 肺動脈楔入圧(PCWP)は28 mmHgと上昇, 心係数(CI)は1.9 l/分/m²と低下していた. Forrester分類subset IV, 血行動態プロフィールではcold and wetの状態であり, うっ血を解除しながら低心拍出を改善するためにはFrank-Starling 曲線の上方へのシフトアップが必要と考え, 少量のドブタミン(0.2 μ g/kg/分)を開始するとともにカルペリチドを0.05 μ g/kg/分へ増量した. フロセミドも増量したが尿量増加や

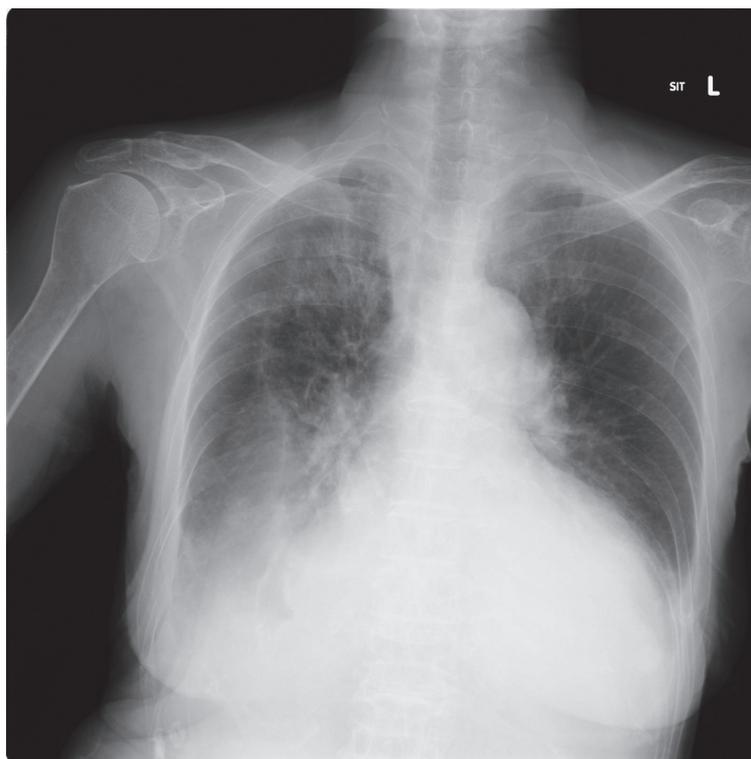


図1 入院時胸部 X 線写真.



図2 入院時 12 誘導心電図.

PCWPの低下およびCIの改善も認めなかった。不全心筋では β 受容体の down-regulation 等の機序によりカテコラミン製剤に対する応答性が低下していることが多く、さらに本症

例では β 遮断薬を入院前より内服しているような状況では、カテコラミン製剤を増量してもその効果は期待できないばかりか、カテコラミン製剤から離脱困難な状態に陥ってしまう

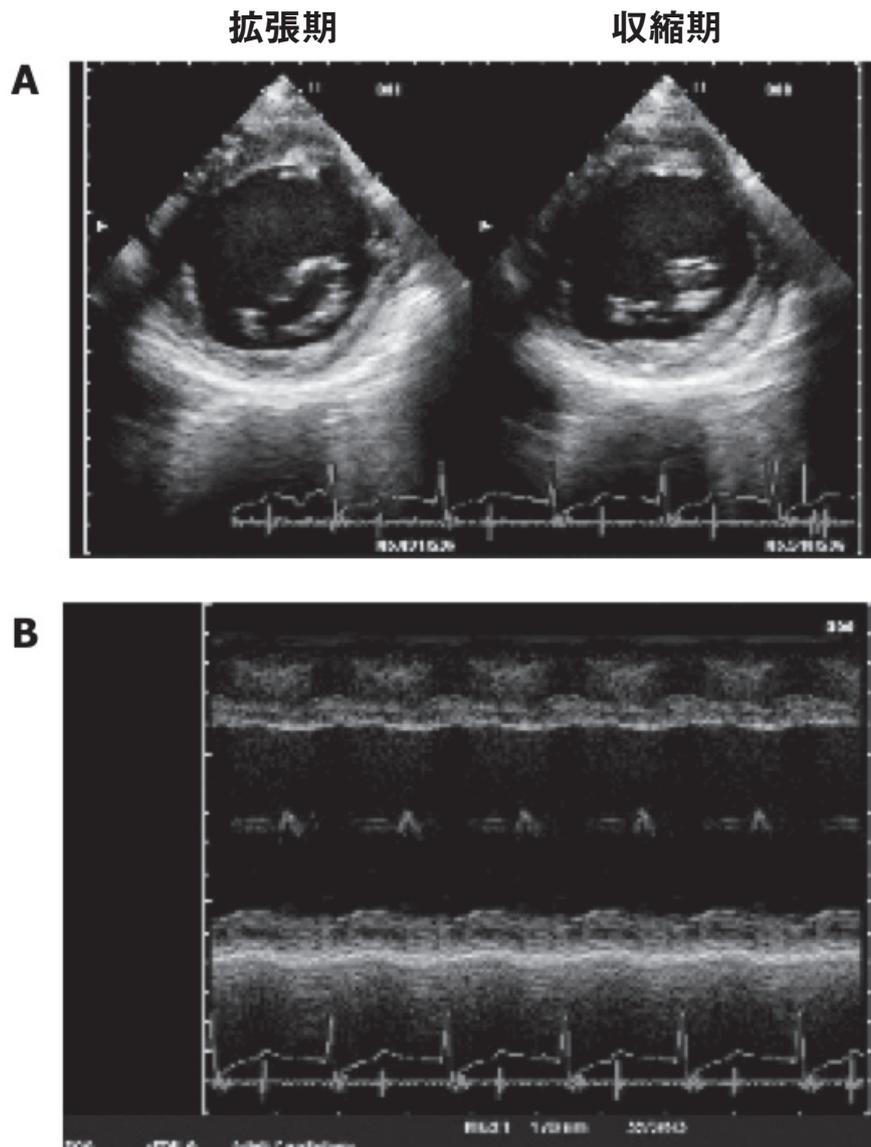


図3 入院時心エコー図。
左室短軸像 (A) および M モード像 (B) を示す。

症例が多い。そこで、ドブタミンを増量せず、第4病日からミルリノンを $0.125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ より追加し、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ へ増量した。この結果、尿量は急激に増加するとともにPCWPも劇的に低下した。以後、順調に血行動態は改善した。入院前はカルベジロール $5 \text{mg}/\text{日}$ を近医から処方され内服していたが、入院時に $2.5 \text{mg}/\text{日}$ に減量した。うっ血の改善を認めた後 (図5)、ミルリノン $0.125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の点滴継続下にカルベジロールを $5 \text{mg}/\text{日}$ に増量した。

本症例から学ぶ点

1. 低心拍出の診断

入院時に血圧が安定していたこと、腎機能障害を認めなかったこと等から血管拡張薬であるカルベリチドと利尿薬にて治療を開始した。しかしながら、これらの薬物では有効な利尿が得られずカテコラミン製剤を開始することになった。入院第2病日に測定したSwan-Ganzカテーテルのデータからは著明な肺動脈楔入圧の上昇と低心拍出を認め

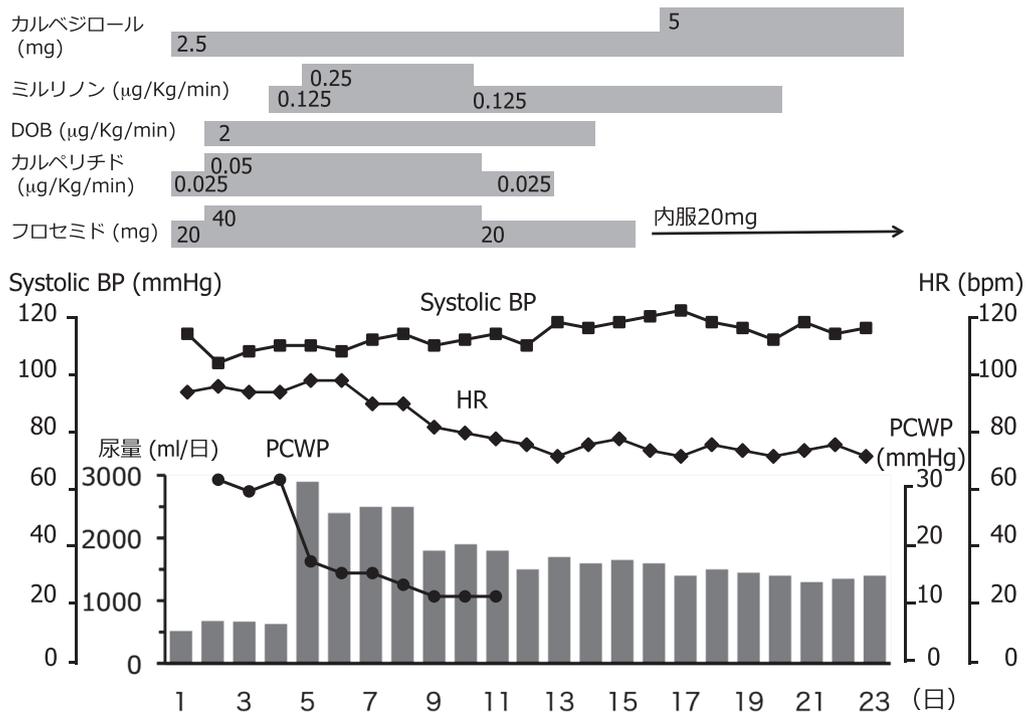


図4 治療経過.



図5 退院時胸部 X 線写真.

Forrester 分類subset IVの状態であったことから、当初から強心薬を併用すべきであった。収縮期血圧がやや低い値ながらも安定していたために低心拍を過小評価していた点に問題があると考えられる。測定したSwan-Ganzカテーテルのデータから計算したSVRI (体血管抵抗指数) は2,905 dynes·sec·cm⁻⁵·m²と高値であった(正常範囲は1,970–2,390 dynes·sec·cm⁻⁵·m²)。これは、低心拍出のために血圧が低下するのを末梢血管が強力に収縮して血圧が維持されていることを表しているものと考えられる。実際、入院時の動脈血ガス分析結果では著明な代謝性アシドーシスを認め、末梢への灌流障害を疑うべきであった。メタ解析の結果¹⁾からSwan-Ganzカテーテルの画一的な使用が疑問視されるようになってきた。日本循環器学会急性心不全治療ガイドライン2006年改訂版(JCS2006)ではSwan-Ganzカテーテルを心不全の評価、診断、治療に対してルーチンに使用することはClass IIIに分類されている。しかし、低心拍出や低灌流を疑う症例ではSwan-Ganzカテーテルを用いた血行動態の評価を行うべきであると考えられる。

2. 不全心におけるカテコラミン抵抗性

本症例はForrester 分類subset IVの状態であり、カテコラミン製剤の早期導入が必要であった。しかしながらカテコラミン製剤投与にもかかわらず心ポンプ機能は改善せず血行動態の安定を図ることができなかった。心移植の適応となるような末期重症不全心ではβ1受容体のdown-regulationなどによりカテコラミン製剤に対する反応性が低下していることはよく知られているが、本邦に多くみられるEFが30%–50%程度、NYHAI程度で安定している症例においてもカテコラミン製剤に対する反応性が低下している症例が存在する。EFが同程度であっても、カテコラミン製剤に対する反応性が保たれている症例と比較し、反応性が低下している症例では心筋細胞β1受容体や筋小胞体Ca²⁺関連タンパクを構成するSERCA2a, 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起きていることをわれわれは明らかにした²⁾。また、これらカテコラミン製剤に対する反応性が低下している症例では血漿ノルエピネフリン濃度の上昇や¹³¹I-MIBG心筋シンチグラムにおいてdelayed H/M低値を認めた(図6, 7)。このような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だけでなく、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受容体感受性優位による末梢血管抵抗の増大等の欠点が表面化して深刻な状態に陥ってしまうことが多く、カテコラミン製剤の増量は控え、後述するホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬の追加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。

3. カテコラミン抵抗性心不全に対するPDE阻害薬の有用性

カテコラミン抵抗性の症例においてはβ受容体を介さずに強心作用を発揮する薬物が必要である。PDE阻害薬はPDE III活性を選択的に阻害し、細胞内cAMPの分解を妨げることにより細胞内cAMP濃度を上昇させる。その結果、心筋細胞内ではCa²⁺濃度が上昇し強心作用が発揮される。一方、血管平滑筋細胞内ではCa²⁺濃度が低下し血管拡張作用が発揮される。PDE阻害薬はカテコラミン製剤と比較し、心拍数増加が少ない、心筋酸素消費量の増加が軽度、血管拡張作用が強力である等の特徴を有し、β受容体を介さないことからカテコラミン抵抗性の症例に有用である可能性が高い。また、本症例のようにβ遮断薬内服中の症例では、心筋細胞β1受容体や筋小胞体Ca²⁺関連タンパク異常がβ遮断薬により改善されると考えられ、cAMP増加を介したPDE阻害薬の強心作用はβ遮断薬投与下でいっそう有効に働くと考えられる。実際、慢性心不全増悪による入院患者を対象に、急性期における標準的治療に加えミルリノン静注の有効性が検討されたOPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure)のサブ解析として、ミルリノンの効果に対するβ遮断薬投与の影響が検討された結果³⁾では、心不全増悪前からβ遮断薬を内服していた症例では、入院後のβ遮断薬中止により予後が悪化していたことが明らかになった。この結果は、PDE阻害薬投与に際してはβ遮断薬の継続投与がより有効であることを明示している。この結果に基づき、ヨーロッパ心臓病学会ガイドラインでは、β遮断薬内服中で心不全に陥った症例に対してはPDE阻害薬が適応(クラスIIa)とされている。また、ミルリノンは低用量では強心作用が主として発現するのに対し、中・高用量で強心作用と血管拡張作用の両者が発現するという特徴がある⁴⁾。さらに、カテコラミン製剤と併用することによりその強心作用が増幅される⁵⁾。したがって、本症例で

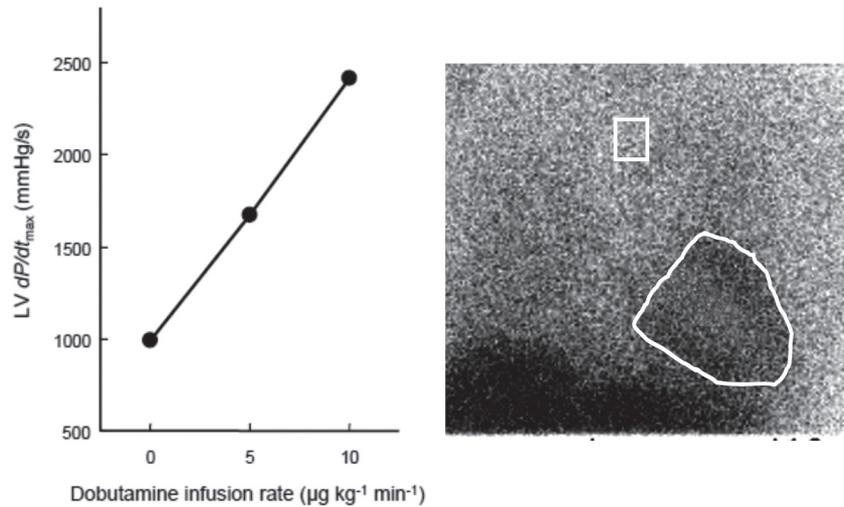


図6 ドブタミンに対する左室収縮応答が保たれている症例。

症例は43歳女性でEFは43%、血漿ノルエピネフリン濃度は328 pg/ml。ドブタミン10 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与により心筋収縮性の指標であるLVdP/dt_{max}は986 mmHg/secから2,415 mmHg/secへ145%増加した。右図はMIBG心筋シンチplaner像を示す。Delayed H/Mは2.2と正常であった。

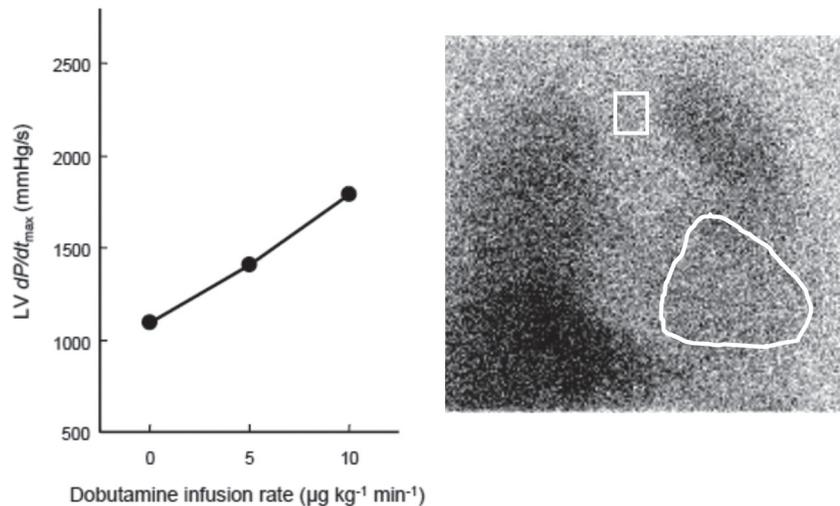


図7 ドブタミンに対する左室収縮応答が低下している症例。

症例は58歳女性で、EFは42%、血漿ノルエピネフリン濃度は1,200 pg/ml。ドブタミン10 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与により心筋収縮性の指標であるLVdP/dt_{max}は1,089 mmHg/secから1,791 mmHg/secへ64%増加したのみであった。右図はMIBG心筋シンチplaner像を示す。Delayed H/Mは1.6と低下していた。

もドブタミンに対して反応しなかったため、ドブタミンを増量するのではなく、ドブタミンにミルリノンを用少量から追加した。その結果、CIの増加とPCWPの劇的な低下を認め、尿量の増加とともに肺うっ血の改善を得ることができた。

4. 心不全増悪時の β 遮断薬継続

本症例のように β 遮断薬内服中の患者が心不全の増悪により入院した場合、 β 遮断薬を中止すべきかどうかは未だ議論が存在する。最近行われた大規模な登録研究

OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) の結果では⁶⁾、入院後に β 遮断薬を中止した群は、入院後も β 遮断薬を継続投与した群と比較し退院後死亡の補正ハザード比が2.3であった。この試験の結果からは、 β 遮断薬の増量により心不全増悪が引き起こされた場合を除き、心不全に対する好ましい効果を考慮して β 遮断薬の継続投与が望ましいと考えられる。本症例でも、近医からカルベジロール5 mgが処方されており、入院時には2.5 mgに減量したものの投与は継続した。特にPDE阻害薬を投与する際には、OPTIME-CHFの結果をふまえ β 遮断薬は継続すべきと考えられる。血行動態が安定し肺うっ血が改善した後、再び β 遮断薬を増量する際には、その陰性変力作用により心不全が増悪しないよう慎重な増量が必要である。本症例ではミルリノン併用することで β 遮断薬の陰性変力作用が出現することなく、 β 遮断薬の増量が可能であった。

私が考える難治性心不全治療のBreakthrough

過剰に賦活化されたレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系および交感神経系を抑制することが心筋障害の進展を予防し、心不全患者の長期予後を改善すると考えられる。従来、この概念は慢性心不全の治療戦略として提唱されてきたが、最近では心不全の急性期治療においても同様の概念が重要視されるようになってきた。このような急性期から臓器保護を念頭に置いて治療を進めるという考えに基づき、JCS2006ではカルベリチドが初期治療の一つとして位置づけられるとともに難治性心不全に対する治療薬としても推奨されている。一方、ADHERE (the Acute Decompensated Heart Failure National Registry) の解析結果からは、BNPや亜硝酸薬と比較して急性期のカテコラミン製剤やPDE阻害薬の使用が死亡率を悪化させたことが明らかとなり⁷⁾、強心薬は悪者であるかのような扱いになってきている。しかし、急性心不全の病態は単一なものではなく、症例個々に基礎心疾患も異なれば、血行動態も異なっており、大規模臨床研究の結果を画一的に当てはめて治療を行うことはきわめて無理があると考えられる。今回の症例のように早期から強心薬の適応となる病態を確実に把握し、一時的に心筋障害が引き起こされる可能性があっても、必要があれば

強心薬を使用することを躊躇すべきではないと考えられる。特にPDE阻害薬は強心作用に加え血管拡張作用を併せ持ち、 β 受容体を介さないで作用するため、心拍数増加が少なく、心筋酸素消費量の増加も軽度にとどまることから、適切な適応症例に適切な用量を使用すれば、心筋障害を引き起こすことなく陽性変力作用を発揮できる可能性があると考えられ、再評価すべき治療法として期待される。

文 献

- 1) Shah MR, Miller L. Use of pulmonary artery catheters in advanced heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 220-224.
- 2) Kobayashi M, Izawa H, Cheng XW, Asano H, Hirashiki A, Unno K, Ohshima S, Yamada T, Murase Y, Kato TS, Obata K, Noda A, Nishizawa T, Isobe S, Nagata K, Matsubara T, Murohara T, Yokota M. 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.
- 3) Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD, Felker GM, Adams KF, Gheorghiade M. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 91: 169-174.
- 4) Jaski BE, Fifer MA, Wright RF, Braunwald E, Colucci WS. Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. Dose-response relationships and comparison to nitroprusside. *J Clin Invest* 1985; 75: 643-649.
- 5) Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ, Movsesian MA, Bristow MR. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined beta-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. *Chest* 1995; 108: 1524-1532.
- 6) Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 190-199.
- 7) Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, Cheng ML, Wynne. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64.