

研修医のための教育講座

急性心不全：その複雑な病態と最適な治療

岩永善高 宮崎俊一

近畿大学医学部内科学教室（循環器内科部門）

はじめに

急性心不全は「緊急に治療を要する、急速あるいは徐々に悪化した心不全」と定義される。近年では、「急性心不全は、様々な病因・臨床病態からなる複雑な症候群である」という認識の重要性が強調されている。急性心筋梗塞症と同様に致死的であり、ほぼ同じ発症頻度の疾患でありながら、その治療法には限界が存在しているがため、今後高齢化ともあいまってますます重要性が増す疾患であると考えられている¹(表1)。治療の初期目標は、症状の改善と血行動態の安定化であり、最終的な治療目標は、短期および長期にわたる生命予後の改善である。しかしながら、急性心不全治療法の殆どは生命予後改善効果

が証明されていないものが多いことに留意しなければならない。その中で本稿では、急性心不全の複雑な病態とそれに対する最適な治療法を概説する。

最新の治療ガイドライン

- ① ESC2005 guideline on acute HF²
 - ② Acute Heart Failure Syndromes; Current State and Frame Work for Future Research³
 - ③ HFSA2006 Comprehensive HF Practice Guideline⁴
 - ④急性心不全治療ガイドライン (JCS2006)⁵
- ①は2005年発表のヨーロッパ心臓病学会による急性心不全ガイドライン、②は2004および2005年に開催された「急性心不全症候群国際ワークショップ」における報告、③は米国心不全学会による心不全臨床ガイドライン、④は2000年に日本循環器病学会より発表された急性心不全治療ガイドラインの2006年改訂版である。

表1 急性心不全と急性心筋梗塞の対比

| | Acute MI | AHFS |
|---|---------------------------------------|---|
| Incidence | 1 million per year | 1 million per year |
| Mortality | | |
| Prehospitalization | High | ? |
| In-hospital | 3-4% | 3-4% |
| After discharge (60-90 d) | 2% | 10% |
| Myocardial injury | Yes | Likely |
| Pathophysiological target(s) | Clearly defined (coronary thrombosis) | Uncertain |
| Clinical benefits of interventions in published clinical trials | Beneficial | Minimal/no benefit or deleterious compared with placebo |
| ACC/AHA recommendations | Level A | None |

ACC/AHA indicates American College of Cardiology/American Heart Association.

(文献1より引用)

(B) 近畿大学病院

| | 急性心筋梗塞 N=223/6年間 | 急性心不全 N=84/2年間 |
|---------------|---------------------|-------------------|
| 平均追跡期間(日) | 1200 | 556 |
| 性別(女性%) | 23 | 36 |
| 年齢(才) | 63.3 | 71.8 |
| 院内死亡(%) | 2.2 | 10.7 |
| 退院後死亡<180日(%) | 0.9 | 5.3 |
| 総退院後死亡(%) | 5.5 | 8.0 |

定義

急性心不全とは、「心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し、心室充満圧の上昇や主要臓器への灌流不全を来し、それに基づく症状や徴候が急性に出現した状態」と定義される⁵。

病態

急性心不全は、大別すると「新規発症の急性心不全」と「慢性心不全の急性増悪」に分けられるが、症状や徴候は軽微なものから致死的である重症なものまで非常に多彩である。日本循環器学会ガイドラインでは、下記の6つに病態を分類している(表2)。

I. 急性非代償性うっ血性心不全：下記II, III, IVを満たさない程度の軽度の急性心不全徴候および症状。新規発症と慢性心不全の急性増悪がある。

II. 高血圧性急性心不全：肺うっ血を示し、高血圧と比較的保たれた左室機能を伴う急性心不全徴候および症状。

表2 急性心不全の各病態の血行動態的特徴

| | 心拍数/分 | 収縮期 血圧 mmHg | 心係数 | 平均肺動 脈楔入圧 | Killip 分類 | Forrester 分類 | 利尿 | 末梢循 環不全 | 脳など重 要臓器の 血流低下 |
|----------------|-------|-------------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|-------|------------|----------------------|
| ①急性非代償性心不全 | 上昇/低下 | 低下, 正常/上昇 | 低下, 正常/上昇 | 軽度上昇 | II | II | あり/低下 | あり/なし | なし |
| ②高血圧性急性心不全 | 通常は上昇 | 上昇 | 上昇/低下 | 上昇 | II-IV | II-III | あり/低下 | あり/なし | あり 中枢神経症 状を伴う* |
| ③急性肺水腫 | 上昇 | 低下, 正常/上昇 | 低下 | 上昇 | III | II/IV | あり | あり/なし | なし/あり |
| ④心原性ショック | | | | | | | | | |
| ④-(1)低心拍出量症候群 | 上昇 | 低下, 正常 | 低下 | 上昇 | III-IV | III-IV | 低下 | あり | あり |
| ④-(2)重症心原性ショック | >90 | <90 | 低下 | 上昇 | IV | IV | 乏尿 | 著明 | あり |
| ⑤高拍出性心不全 | 上昇 | 上昇/低下 | 上昇 | 上昇あり/上昇なし | II | I・II | あり | なし | なし |
| ⑥急性右心不全 | 低下が多い | 低下 | 低下 | 低下 | I | I, III | あり/低下 | あり/なし | あり/なし |

平均肺動脈楔入圧：上昇は18 mmHg 以上を目安とする。*：高血圧性緊急症がある場合に認められる。

(文献5より引用)

III. 急性肺水腫：重度の呼吸困難，肺野全体にラ音を呈し起座呼吸の状態。

IV. 心原性ショック：心ポンプ失調により，血圧低下，尿量減少，脈拍増加を呈す重篤な病態。うっ血の有無にはかかわらない。

V. 高拍出性急性心不全：心拍出量増加に通常は心拍数上昇を伴い，末梢は温かく，肺うっ血を認める。

VI. 急性右心不全：低心拍出量症候群に頸静脈圧上昇，肝腫大および低血圧を伴う。

上記の病態（病型）とともに，基礎心疾患と誘因（修飾因子）の把握が治療に際して重要である。基礎心疾患としては，急性および陳旧性心筋梗塞，心筋虚血，心筋症，弁膜症，高血圧心，心筋炎等の鑑別が重要である⁶。まず病歴，合併症，家族歴，理学所見，一般検査を検討し，そこに心エコー検査の結果を加え初期鑑別を行う。確定診断さらには予後を推定し適切な治療戦略を考えていくために，更なる検査・鑑別の検討をおこなうのが基本である。虚血性のものが疑われれば，トレッドミル運動負荷試験，²⁰¹Tl，^{99m}Tc 製剤による安静および負荷心筋血流シンチ検査，MDCT 検査が適応になる。冠動脈造影検査は侵襲的治療を考えた場合必須である。弁膜症においては心臓エコーによる精密な評価に加え，心臓カテーテル検査による評価も，特に手術を前提にした場合必要となってくる。近年では心臓 MRI も，基礎心疾患の診断・鑑別さらには予後の推定に有用

であるとの報告がある。誘因としては，感染，貧血，水分・塩分過剰摂取，ストレス，内服薬の中断などが多く，腎機能悪化，頻脈性不整脈等は原因というよりは結果である面が大きい，さらなる増悪因子として働く。

症状と診断

急性心不全の症状・身体所見は，うっ血によるものと組織低灌流によるものに分けられる。うっ血は，肺のうっ血を主体とする左心不全症状と体うっ血を主体とする右心不全症状の形で現れる。心不全の自覚症状分類として一般的に NYHA 分類が用いられるが，急性心不全患者では，3 度ないしは 4 度であり，治療を行い 1 度ないし 2 度まで安定し退院することが多い。Forrester 分類（図 1 A）は，元来，急性心筋梗塞患者の循環管理のために提唱され使用されてきたものであるが，広く急性心不全管理にも流用されてきた。しかしこの分類には，スワン・ガンツカテーテル挿入という侵襲的処置が必要であり，近年では，その使用は必ずしも予後改善に結びつかないとの報告されたこともあり⁷，治療に難渋する症例に限定してのみ利用されることが多くなってきている。一方，Nohria らの臨床病型分類（図 1 B）は急性心不全の治療を考える上で有用と考えられ，近年よく利用される。臨床所見から判断した組織灌流所見とうっ血所見を 2 つの軸として 4 つのサブセットに分類したものである⁸。また，超急性期の病態把握として，クリニカルシナリオ（CS）という概念が

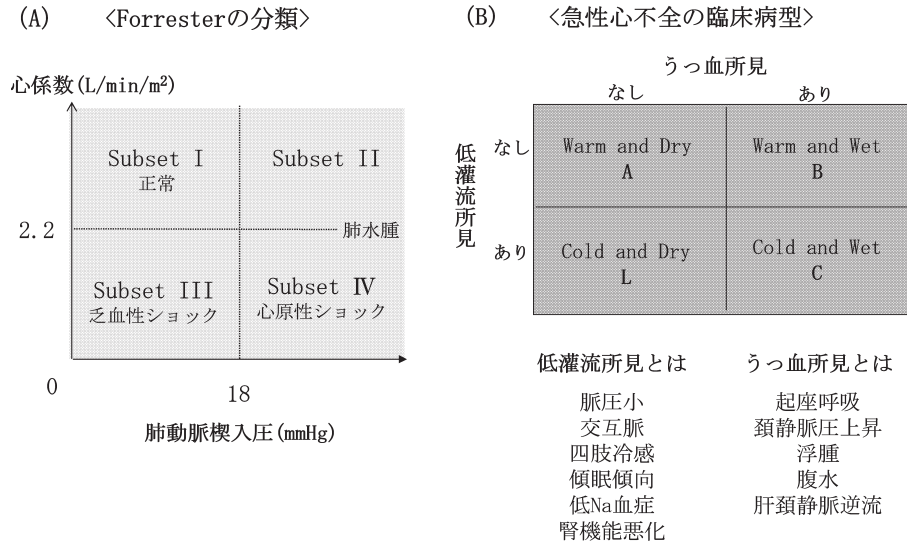


図1 急性心不全病型分類 (文献8より改変引用)

2008年に提唱された。基本的には、急性心不全を、最初に測定された収縮期血圧を基本に病態分類しようというもので、迅速な治療を目的としたものである。CS1：収縮期血圧>140 mmHg, CS2：収縮期血圧100~120 mmHg, CS3：収縮期血圧<100 mmHg, CS4：急性冠症候群, CS5：右心不全に分類される。

検 査

身体所見の次に行うべき検査として、心電図、胸部X線写真は必須である。心エコー図検査は基礎病態の把握に必須である。心室容積および収縮性の評価、弁機能の評価は重要であるが、拡張機能の評価も忘れてはならない(拡張期心不全)。バイオマーカーとしての、心不全診断におけるBNP及びNT-proBNP測定の意義は、ほぼ確立されたといえる。血中BNPレベルはNYHA心不全重症度分類と相関して高値を示し、呼吸困難による救急受診症例から導かれた心不全診断に対する感度、特異度はカットオフを100 pg/mlとすると90%および76%と報告されている。NT-proBNPの場合カットオフを50歳

表3 心不全診療におけるBNP値解釈のピットフォール

| | |
|-------------------|-------------------|
| A：臨床所見に比べ、低値に出る場合 | B：臨床所見に比べ、高値に出る場合 |
| 肥満の存在 | 高齢・女性 |
| 左室より上流での異常；僧房弁狭窄症 | 心房細動の存在 |
| 電撃性肺水腫 | 心筋虚血の存在 |
| 収縮性心膜炎 | 腎機能障害の存在 |
| | 肥大型心筋症 |

(文献11より引用)

未満の患者で450 pg/ml、50歳以上の患者で900 pg/mlとした場合高い感度、特異度を示す。診断閾値はその後の追加研究でも再現性が高い。特に陰性予測値が高く、前述の閾値以下であれば心不全は否定出来ると考えられる^{10,11}。ただし、表3に示すような、ピットフォールをよく考慮するとともに、自覚症状・身体所見に基づき、診断・マネジメントに生かしていくべきであろうと考えられる。

治 療

薬物治療¹²：急性心不全の治療戦略を考慮するうえで、個々の病因・病態の理解が重要である。虚血性か非虚血性か、収縮障害中心か拡張障害中心か、左心不全優位か右心不全優位か、などを考える。前述のForresterの分類、Nohriaらの臨床病型分類やCSは有用である。また、できるだけ早期に、つまり超急性期から速やかに治療を開始することが負のサイクルを断ち切るために必要と考えられている。更に、最近の考えでは、心不全の進展および予後悪化に関与する主な病態として心筋傷害、腎機能障害(心腎連関)、不整脈が重要視されており、従って心筋保護、腎機能保護を念頭に置いた治療、催不整脈作用のない薬物治療が望ましいとされる。

Forresterのsubset II, IV, Nohriaのprofile B, Cでは、肺うっ血、浮腫が治療の初期対象となるため、利尿薬、血管拡張薬が治療の中心である。Forresterのsubset IV, Nohriaのprofile Cでは、低心拍出量が病態の中心をなすため、強心薬の投与が適用される。

治療薬の具体的な使用法

(1) 利尿薬：体液貯留を減らし、症状を軽減するた

めの第一選択薬剤である。主としてループ利尿薬が用いられ、その代表はフロセミド（ラシックス®）である。最初5-10 mgのボラス投与を行い、反応尿量を見ながら一定時間おきにボラス投与を繰り返す方法がスタンダードであるが、反応が悪いときには持続点滴投与が行われることもある。ただし使用容量に関するガイドラインはない。電解質異常、特に低カリウム血症に注意すべきである。また低血圧、腎機能悪化、レニン-アンジオテンシン系等の神経体液性因子の賦活化等にも留意しなければならない。従ってフロセミドの大量投与には議論のあるところであり、その使用は症状を改善させる最低限にとどめ、単独大量使用よりも他の種類の薬剤併用を考慮するのがよいと考えられる。他に静注可能な利尿薬としてスピロラクソン（ソルダクトン®）があり、これは利尿作用は弱いが高カリウム保持性であり、フロセミドとの併用によりカリウムの低下予防に有用である。

本年、経口バゾプレッシン拮抗薬（トルバプタン：サムスカ®）が日本にて臨床使用が可能になった。バゾプレッシンは抗利尿ホルモンともいわれる下垂体後葉ホルモンであり、心不全時に活性化が認められ、その病態形成に重要な役割を果たしていると考えられてきた。この腎臓の集合管に存在する2型受容体の拮抗薬は、その水利尿作用と低Na血症に対する改善効果および安全性は報告されているが、今後さらなる最適な使用方法の検討が必要である。

(2) 血管拡張薬

A) 硝酸薬：静注では、ニトログリセリン（ミリスロール®）、硝酸イソソルビド（ニトロール®）、ニトロプルシッド（ニトプロ®）が使用可能である。血管拡張作用により、前負荷（静脈系）および後負荷（動脈系）を軽減し、左室充満圧を低下させうっ血を軽減する。低血圧、耐性などが問題となる。通常、利尿薬との併用がなされ、耐性・神経体液性因子の賦活化抑制という点からも有用である。

B) カルシウム拮抗薬：高血圧性の心不全等にて後負荷の増大が主病態をなすようなケースにニカルジピン（ペルジピン®）、ジルチアゼム（ヘルベッサ®）が、上記ニトロプルシッド、ニトログリセリン等とともに用いられる。

C) A型ナトリウム利尿ペプチド：日本でカルペリチド（ハンブ®）が使用可能である。静脈系中心の血管拡張作用と利尿作用をもつ。神経体液性因子の抑制作用等もあわせもち心筋保護作用も期待されている。ただし血圧低下、腎機能悪化等の可能性があり、わが国のガイドラインでは低用量（0.02~0.05 μg/kg/min 場合によっては0.0125 μg/kg/min 場合

ら）での開始が推奨されている。推奨クラスII a、エビデンスレベルBである。心筋保護作用をもつ、急性心不全の基本的な治療薬として期待されているが、現時点では、従来の治療に比べ予後を改善するか否かの大規模臨床試験は施行されていない。

(3) 強心薬：基礎疾患や病態に応じた至適投与量と目標血行動態の設定を行い、できるだけ早期に離脱に心がけるべきである。

A) ドブタミン：β1受容体を介しての強心作用とβ2受容体を介しての弱い血管拡張作用がある。5 μg/kg/min以下の用量では軽度の動脈拡張作用により後負荷を軽減し、10 μg/kg/min以下では心拍数の上昇も軽度であり、他のカテコラミンに比して酸素消費の増加は少なく使用しやすい。ガイドラインでは推奨クラスIIa、エビデンスレベルCである。

B) ドーパミン：2-3 μg/kg/min以下の用量ではドーパミン（DA1）受容体を介し利尿効果を示す。2-5 μg/kg/minの用量ではβ1受容体を介する陽性変力作用と血管収縮作用をもたらす。5-15 μg/kg/minの高用量ではα1受容体刺激作用による血管収縮作用が強くなり血圧維持に用いられる。それでも血圧維持が困難なケースでは、ノルエピネフリン0.03-0.3 μg/kg/minの持続点滴が行われるが、心筋酸素消費の増大、脳・腎・内臓の血流の低下、不整脈の誘発等を生じるためIABP等の機械的補助循環等を考慮すべきである。ガイドライン①では推奨クラスIIb、エビデンスレベルC、③では推奨なし、わが国では推奨クラスIIa、エビデンスレベルCである。

C) ホスホジエステラーゼ（PDE）III阻害薬・アデニルシクラーゼ賦活薬：前者では、アムリノン（アムコラル®、カルトニック®）、ミルリノン（ミルリール®）、オルプリノン（コアテック®）、後者では塩酸コルホルシンダロパート（アデール®）が使用可能である。細胞内のcAMPを増やすことにより強心作用と血管拡張作用を同時に来す。カテコラミン製剤に比べ心筋酸素消費量を増加させないことが考えられ、予後改善効果が期待されたが、ミルリノンの短期静脈投与を検討したOPTIME-CHF試験では、心事故の増加が認められた。ガイドラインでは推奨クラスIIb、エビデンスレベルB/Cであるが、ドブタミンと比べこれらの薬剤は、その効果はβ受容体を介さないため、β拮抗薬服用中の患者やβ受容体のダウンレギュレーションが著しいケース等においては、有用性が期待される。

非薬物治療¹³：急性心不全治療薬の多くは生命予後改善効果が証明されていないことが大きな問題で

ある。急性心不全症例の短期および長期予後は依然として不良であり、その克服には病態生理の探求、その理解に基づく薬物治療の最適化および新規薬物の開発が必須である。しかしながら、薬物治療が必ずしも有効でないこともあり、非薬物治療の開発と最適化もまた、同等に重要である。とくにその病態が重症であればあるほど、その必要性はますます考えられる。

心不全における非薬物治療は広義には、食事・栄養療法、運動療法、睡眠時呼吸障害治療、温熱療法等も含まれる。また、原因基礎疾患に対する、冠動脈形成術や外科的治療(冠動脈バイパス術、弁形成・置換術等)も挙げられる。デバイス治療と呼ばれるものには、心臓再同期療法(Cardiac Resynchronization Therapy : CRT)、植え込み型除細動器(Implantable Cardioverter Dfibrillator : ICD) 植え込みなども含まれる。日本循環器学会の急性心不全ガ

イドライン2006年改訂版⁵の非薬物治療に関する項目の抜粋が、図2 Aである。図2 Bには難治性急性心不全治療チャートを示す。①呼吸補助療法には、初期治療として、酸素療法、挿管による侵襲的人工呼吸管理のほかに、非侵襲的陽圧換気(Noninvasive Positive Pressure Ventilation : NPPV) が急性心原性肺水腫の病態に積極的に用いられ、その有用性のデータが蓄積されつつある(図3 A)。②機械的補助循環は、薬物とくにカテコラミン類に抵抗性の心不全に適応され、IABP (Intra-Aortic Balloon Pump counterpulsation), PCPS (Percutaneous CardioPulmonary Support), LVAS (Left Ventricular Assist System) の順に使用されることが多い。本年、我が国において無拍動流植え込み型のLVASが認可された(図3 B)。心臓移植へのブリッジとして、さらには長期在宅療法を目指した最終治療手段(destination therapy)として積極的に用

A ; 非薬物療法

- I 救急処置・ACLS
- II 人工呼吸管理
- III 補助循環の種類と適応 (IABP、PCPS、人工心臓)
- IV ペーシング (心臓同期療法および他のペーシング) による管理
- V 急性血液浄化療法
- VI 急性心不全時の手術適応と方法 (心タンポナーデ、急性弁膜症)
- VII 急性心筋梗塞の機械的不全 (左室自由壁破裂、心室中隔穿孔、僧房弁乳頭筋不全) の治療

B ; 難治性急性心不全の治療チャート

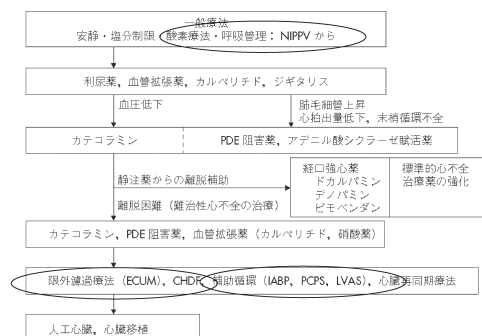


図2 急性心不全の非薬物治療(1)

(文献5より引用)

(A) NIPネーザルIII® (帝人ファーマ、日本) (B) DuraHeart® (テルモ、日本)



図3 急性心不全の非薬物療法(2)

いられていくと考えられる。③血液浄化療法は、主として合併腎不全に対する透析療法 (HD, PD, CHDF) と体外強制除水療法である血液濾過 (HemoFiltration: HF) に大別される。後者は、主として利尿薬抵抗性の急性心不全に適応されるが、米国ではより簡便な装置の開発応用が進んでおり、今後、急性心不全早期から積極的に使用されるようになる可能性がある。

ま と め

急性心不全の臨床的な問題点は以下のようにまとめられる。

1. 様々な病態からなる複雑な症候群であり、基礎心疾患の診断が重要である
2. 入院治療の第一目標は、症状の改善である
3. 長期予後改善効果の証明されている治療法はない
4. 急性期治療後の慢性期治療への移行が重要と考えられるが、それに関するデータは殆どない
5. 高齢化に伴い慢性心不全患者の増加とともに患者数は増加している

以上の結果として、現状においては依然として高い死亡率とリピーターと呼ばれる繰り返し入院患者の増加が大きな社会問題となっており、その対策が急務であると考えられる。

文 献

1. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazzi L (2005) International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 112: 3958-3968
2. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K; ESC Committee for Practice Guideline (CPG) (2005) Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26: 384-416
3. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazzi L (2005) International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 112: 3958-3968
4. Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, Baker DW, Barnard DH, Baughman KL, Boehmer JP, Deedwania P, Dunbar SB, Elkayam U et al. and Heart Failure Society of America (2006) HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Cardiac Failure* 12, e1-e122
5. 急性心不全治療ガイドライン(2006年改訂版, 丸山幸夫班長): 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004-2005年度合同研究班報告)
6. 岩永善高, 宮崎俊一 (2008) 慢性心不全基礎疾患をみつける. *Circulation up-to-date*: 207-214
7. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW (2005) ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 294: 1625-33
8. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW (2002) Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 287: 628-640
9. Mebazaa A, Gheorghide M, Piña IL, Harjola VP, Hollenberg SM, Follath F, Rhodes A, Plaisance P, Roland E, Nieminen M, Komajda M, Parkhomenko A, Masip J, Zannad F, Filippatos G (2008) Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med* 36: S129-139
10. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H (2006) B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients with Chronic Heart Failure: Comparison between Systolic and Diastolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 47: 742-748
11. 新妻晋一郎, 岩永善高 (2009) 心不全, 診断トピックス: バイオマーカーとその診断精度「最新循環器疾患診療マニュアル」: 407-412
12. 岩永善高, 宮崎俊一 (2008) 急性心不全薬物治療 up-to-date. *Heart View* 12: 188-193
13. 岩永善高, 宮崎俊一 (2009) 急性心不全非薬物治療「重症心不全の予防と治療」: 216-223