

### 3. 拡張不全 病態理解の進歩と治療への応用

高橋 利之\*

左室収縮機能が保持されている心不全症例が高頻度(40~50%)であることが報告され、左室拡張機能障害に起因する心不全(拡張不全)に対する関心が再び高まっている。左室拡張機能障害の病態は、心筋レベルでの弛緩障害、線維化、肥大などから、心室レベルでの幾何学的形状の変化や不均一性まで多様であり、最終的に左室拡張期圧、左心房の上昇をきたして心不全症状を呈する。分子レベルで左室拡張機能を規定する要因としては、収縮装置および細胞骨格の構成要素、心筋細胞内  $Ca^{2+}$  動態に関与する分子や一酸化窒素(NO)などの体液性因子が挙げられている。拡張不全の原因疾患としては、肥大型心(高血圧性心疾患、肥大型心筋症等)や虚血性心疾患の頻度が高く、臨床的に重要である。

拡張不全の診断は、基本的には心不全例から左室収縮機能障害による心不全(収縮不全)等を除外するプロセスである。左室拡張機能障害の診断には、超音波ドプラ法が有用であり、種々の解析法が提唱されているが、限界もある。他方、左室拡張期充満圧の指標として血中脳性利尿ペプチド(BNP)濃度の有用性が報告されており、ドプラ法との併用が拡張不全の診断に役立つ可能性がある。

拡張不全の治療に関しては、収縮不全同様、血行動態の改善と、生命予後ないしは細胞内メカニズムの改善とに分けて考える必要がある。血行動態の改善には、硝酸薬、利尿薬が有効であり、特に前者は、NOを介して左室拡張機能自体をも改善する可能性がある。他方、生命予後と細胞内メカニズムを改善する治療法については、原因疾患の治療(虚血性心疾患に対する血行再建など)の他に、分子レベルでの治療(心筋弛緩、心筋線維化の改善など)が求められる。後者に関しては、大規模臨床試験が行われるとともに、新薬の開発や遺伝子治療の可能性についても検討がなされつつある。

#### Diastolic heart failure advances in the understanding of pathophysiology and their applications to therapies

TOSHIYUKI TAKAHASHI Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo



\*たかはし・としゆき：東京大学大学院医学系研究科循環器内科学助手。昭和55年東京大学医学部卒業。同年東京大学医学部附属病院内科研修医。昭和58年同第二内科。昭和62年米国 Harvard Medical School 留学。平成10年現職。主研究領域/循環器内科学，心不全，心機能，分子生物学。

#### Key words

心不全  
左室拡張機能  
脳性利尿ペプチド  
(BNP)  
一酸化窒素(NO)

## はじめに

拡張不全(拡張不全心不全)とは、心室(主に左室)の拡張機能障害に起因する心不全を表す用語であり、通常、左室収縮機能が保持されている場合(駆出分画0.45~0.50以上)に使われる。拡張不全は古くから、循環器病学における主要な研究テーマの一つとなっている。

しかし最近、拡張不全に対する関心は新たな高まりを見せている。拡張不全についての総説が一流誌に陸続に掲載されている状況であり<sup>1-3)</sup>、その理由としては、第一に本症が予想以上に高頻度であることが挙げられる。また拡張不全が、その病態の複雑さや診断・治療の困難さから、研究の対象としての新鮮さを失わないことも理由の一つである。

本稿においては、このような状況に鑑み、拡張不全の疫学、病態生理と病因、診断法および治療法における最近の進歩と今後の展望について概説する。

## 1. 拡張不全の疫学

上述したように、拡張不全に対する関心の高まりの理由として、最近の疫学研究<sup>4,5)</sup>の意義は大きい。これら地域住民を対象とした検討において、収縮機能が正常な心不全例の頻度は43%<sup>4)</sup>、51%<sup>5)</sup>と高かった。厳密に言えば「左室収縮機能が正常な心不全」=「拡張不全」ではない。しかし、実際的な観点からは、これらを同一視しても問題ないと提唱されている<sup>2)</sup>。他方、拡張不全の危険因子としては、高齢者、高血圧、女性などが挙げられている。

## 2. 病態生理と病因

### 1) 拡張不全の病態生理

拡張不全においては、左室拡張機能障害に

よって左室拡張(終)期圧が上昇し、さらには左房圧、肺動脈圧、肺静脈圧、肺毛細管圧の上昇をきたし、肺うっ血、肺水腫を生じる。また、二次的に右室拡張期圧、右房圧が上昇し、浮腫やうっ血肝などの全身のうっ血症状を生じる。他方、拡張障害が高度になると、左室拡張終期容積の減少から一回拍出量、心拍出量の減少をきたしうる。

以上のような心内圧の上昇や低心拍出量は、種々の神経体液性因子(交感神経系、レニン アンジオテンシン アルドステロン系、利尿ペプチドなど)を活性化する。それらの活性化は代償的機序の一つであるが、体液貯留による心不全の悪化、心筋細胞肥大や線維化による左室拡張機能障害の増悪などの不利益な作用ももたらす。

### 2) 左室拡張機能障害の病態生理

左室拡張機能障害とは、基本的には左室拡張期圧 容積関係の変化をもたらず病態である(図1A)。このような変化には、同関係の平行移動(左室拡張期伸展性[diastolic distensibility]の変化)と、傾きの変化(左室拡張期スティフネス[dP/dV]またはコンプライアンス[dV/dP]の変化)がある(図1B)。拡張期伸展性の変化とスティフネスの変化は必ずしも平行しない。

左室弛緩速度の低下も左室拡張機能障害に分類されるが、上記のような左室拡張期圧容積関係の変化との関連性には不明な点が多い。すなわち、弛緩速度の低下だけで左室拡張終期圧や左房圧の上昇をきたすか否かについては議論の余地がある。

左室拡張機能障害をきたす心疾患と病態との間には複雑な関係がある(表1)。たとえば肥大型心筋症(HCM)は、左室壁厚の増加と内腔の狭小化による左室スティフネスの上昇のほかに、さまざまな弛緩障害が加味されて特異な左室拡張機能障害を呈しているものと思われる。最近の研究はHCMにおいて、一拍

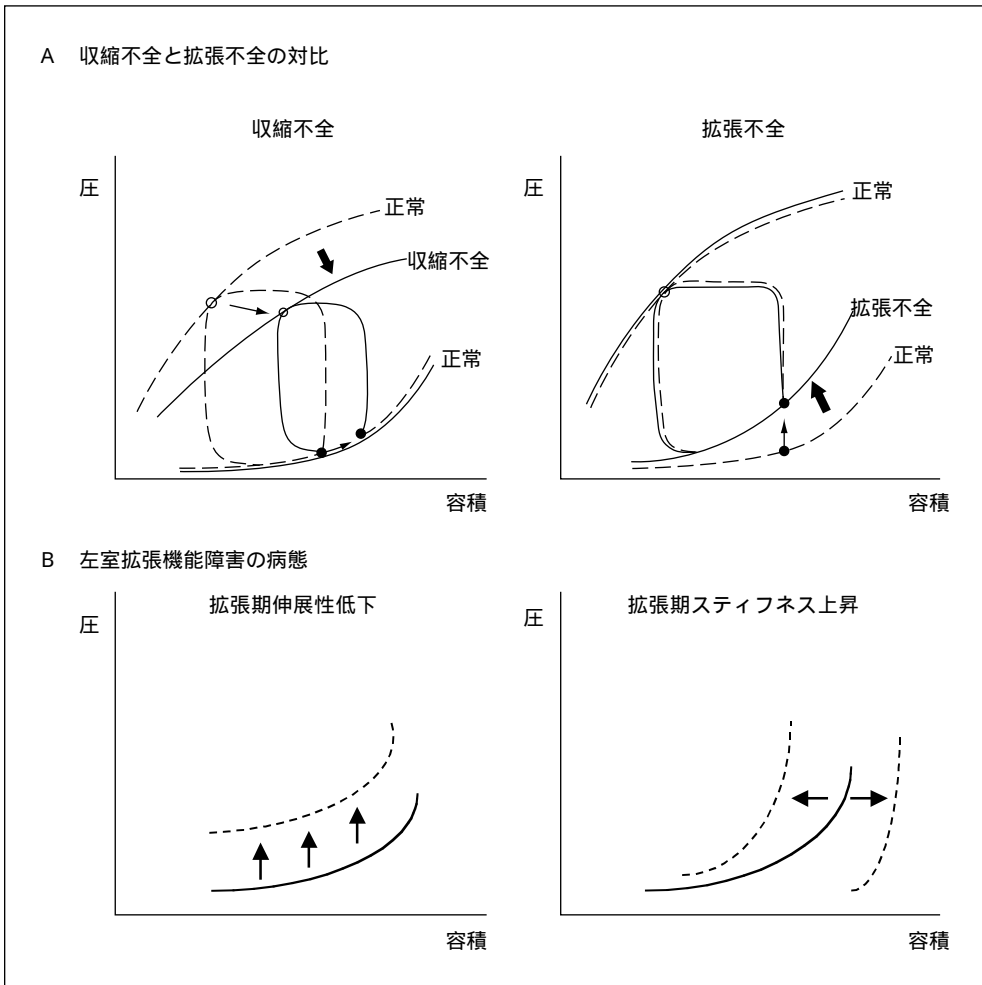


図1 拡張不全の病態生理

A: 収縮不全と拡張不全の対比。収縮不全(左)では、左室収縮終期圧-容積関係が右下に偏位(大矢印)しているが、拡張終期圧-容積関係には変化がない。拡張終期圧の上昇は、拡張終期容積の増加(Starling 機序)による(小矢印)。拡張不全(右)では、左室収縮終期圧-容積関係には変化がなく、拡張終期圧-容積関係が上方に偏位、ないしは急峻化(あるいはその両方)している(大矢印)。拡張終期圧の上昇は、拡張終期圧-容積関係の変化による(小矢印、拡張終期容積は不変)。B: 左室拡張機能障害の病態。拡張期伸展性(diastolic distensibility)の低下とは、左のように拡張期圧-容積関係(動的ないしは静的[拡張終期])の上方偏位のことである。それに対し、拡張期スティフネス(diastolic stiffness)の上昇(右)とは、拡張終期圧-容積関係の傾きの急峻化のことである(矢印)。拡張期伸展性の変化と拡張期スティフネスの変化は必ずしも平行しない(右向き矢印参照)。

ごとの(動的な)拡張期圧-容積関係と、拡張終期の(静的な)左室拡張期圧-容積関係の間に乖離を生じることを示した<sup>6)</sup>。

他方虚血性心疾患は、心筋線維化による左

室心筋スティフネスの上昇のほか、心筋細胞肥大、エネルギー代謝異常などのさまざまなメカニズムを介して左室拡張機能障害を生じる。特に、狭心症発作時にみられる一過性の

表1 左室拡張機能障害の病態生理と病因

<ul style="list-style-type: none"> <li>・左室拡張期ステイフネスの上昇（コンプライアンス低下） <ul style="list-style-type: none"> <li>左室外からの圧迫：収縮性心膜炎</li> <li>左室心筋ステイフネスの上昇：心筋線維化（虚血性心疾患，肥大大心）</li> <li>左室 geometry の変化（壁厚増加，内腔狭小化，偏平化）：肥大大心（HCM，圧負荷），右室負荷</li> </ul> </li> <li>・左室拡張期伸展性の低下 <ul style="list-style-type: none"> <li>左室拡張期圧 容積関係（静的 [ static ] あるいは動的 [ dynamic ]）の上方偏位：肥大大心（特に HCM），狭心症発作時（demand ischemia），心タンポナーデ</li> </ul> </li> <li>・左室弛緩速度の低下（時定数 の延長） <ul style="list-style-type: none"> <li>心筋細胞不活性化（inactivation）障害：虚血性心疾患，肥大大心</li> <li>左室不均一性：虚血性心疾患，肥大大心（特に HCM）</li> <li>負荷条件の変化：肥大大心（特に HCM），圧負荷</li> </ul> </li> <li>・左室粘弾性（viscoelasticity）の変化</li> </ul>
--

表2 左室拡張機能障害のメカニズム（文献3より改変引用）

<ul style="list-style-type: none"> <li>・心筋外：血行動態的負荷，不均一性，心膜の拘束</li> <li>・心筋自体： <ul style="list-style-type: none"> <li>心筋細胞： <ul style="list-style-type: none"> <li>・カルシウム動態：Ca<sup>2+</sup>濃度，細胞膜，SR 機能，修飾蛋白</li> <li>・心筋線維：トロポニン-C，トロポニン-I，心筋線維 Ca<sup>2+</sup>感受性，ミオシン重鎖 Ca<sup>2+</sup>-ATPase 比</li> <li>・エネルギー代謝：ADP/ATP 比，ADP と Pi 濃度</li> <li>・細胞骨格：微小管，デスミン，アクチン，タイチン，ネビュリン</li> </ul> </li> <li>細胞外マトリックス：コラーゲン，プロテオグリカン，MMP/TIMP</li> <li>神経体液性因子の活性化：RAS 系，交感神経系，エンドセリン，NO，利尿ペプチド</li> </ul> </li> </ul>
---

左室拡張機能障害（いわゆる demand ischemia）が臨床的にも重要である。Demand ischemia においては左室拡張期伸展性の低下（動的小および静的圧 容積関係の上方偏位）がみられる。そのメカニズムについては、左室外（心膜の拘束等）および左室自体の要因の重要性が示唆されているが、少なくとも左室自体の要因が関与することは間違いない<sup>7)</sup>。

なお、高血圧性心疾患も肺水腫を呈するような重症の拡張不全を呈することが再認識されており<sup>8)</sup>、その病態生理の解明が待たれる。

### 3) 左室拡張機能障害のメカニズム

最近の分子生物学的知見の進歩により、数多くの分子が左室拡張機能に関与することが分かってきた(表2)<sup>9)</sup>。それらは大別すると、

心筋細胞自体や細胞外マトリックスを構成する分子と神経体液性因子になる。心筋細胞自体の要因としては、収縮装置や細胞骨格の構成分子、並びに Ca<sup>2+</sup>動態に関与する分子の役割が明らかにされつつある。体液性因子としては一酸化窒素(NO)が重要である。また、多くの体液性因子が心筋の肥大や線維化をきたすことも銘記すべきである。

### 3. 拡張不全の診断

拡張不全診断のためのアルゴリズムを図2に示す。まず、心不全患者において左室収縮機能が、症状を説明するほど低下していないことを確認することが出発点となる。ここで、心不全症状（呼吸困難や浮腫など）の非特異

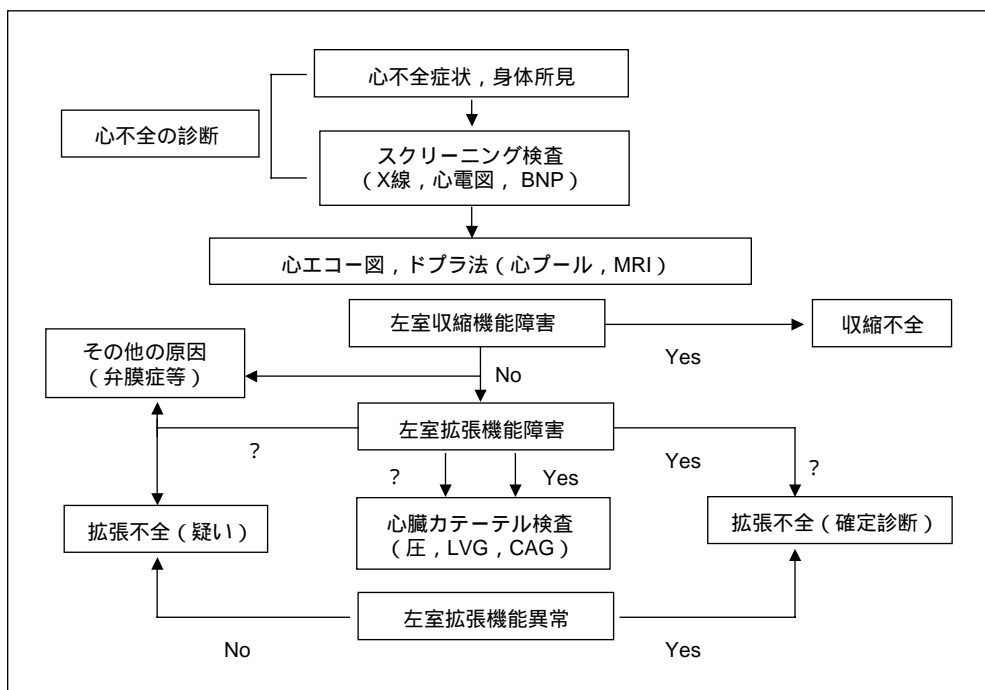


図2 拡張不全診断のアルゴリズム

性が問題となるが、血中 BNP 濃度(左室拡張終期圧のレベルを反映)をスクリーニング検査に加えることで、診断率は向上する。

次のステップでは、心不全の原因としての弁膜症などを鑑別しながら、現実に左室拡張機能障害があることを示すことになる。心不全症状、正常な左室収縮機能(72時間以内に示されたもの)に、左室拡張機能障害の客観的証拠が加わって、初めて拡張不全の診断は確実なものになる<sup>1)</sup>。ただし上述したように、左室収縮機能正常な心不全例を、詳細な拡張機能の評価なしに拡張不全(または拡張不全の疑い<sup>1)</sup>)として取り扱っても、実質上問題は無いとの意見もある<sup>2)</sup>。

心エコー図上の左房径の拡大、ドブラ法による僧帽弁血流パターンの変化、推定右室圧の上昇などの所見は、拡張不全の存在を示唆する。しかし周知のように、僧帽弁血流パターンは左房圧によって強く規定されるため(い

わゆる偽正常化の存在)単独で左室拡張機能の評価に用いるのは困難である<sup>2)</sup>。また、肺静脈血流や組織ドブラのパターンは記録や結果の解釈に専門的修練を必要とする。したがって、実際に左室充満圧(肺動脈楔入圧、左室拡張終期圧)を測定しなければならない場合もある(左室拡張期圧 容積関係の解析が望ましいが、ルーチンには施行困難)。

ここで、左室拡張終期圧を反映する血中 BNP 濃度とドブラ法による僧帽弁血流パターンを併用すると、拡張不全の診断率が向上すること<sup>9)</sup>が注目される。これら両者の併用は、今後拡張不全のスタンダードな診断法になると期待される。

ところで、拡張不全の特殊な病型である収縮性心膜炎においては、左室充満圧の上昇程度に比べて血中 BNP 濃度は低く、貫壁性の充満圧が低いこと、または、左室心筋自体の障害に乏しいことに関連するものと考えられ

表 3 拡張不全の治療

<ul style="list-style-type: none"><li>・血行動態の改善<ul style="list-style-type: none"><li>左室拡張期圧の低下, 左室後負荷の軽減</li><li>・硝酸薬, 利尿薬, カルシウム拮抗薬, ACE 阻害薬, ARB, hANP</li></ul></li><li>脈拍数のコントロール<ul style="list-style-type: none"><li>・カルシウム拮抗薬 ( verapamil, diltiazem ), 遮断薬</li></ul></li><li>・長期予後ないしは細胞内メカニズムの改善<ul style="list-style-type: none"><li>心筋細胞肥大・線維化の抑制, 消退</li><li>・ACE 阻害薬, ARB, spironolactone ( ? ), 新薬</li><li>臨床試験: perindopril ( PEP-CHF ), candesartan ( CHARM ), losartan ( Wake Forest ), irbesartan ( I-PRESERVE )</li></ul></li><li>細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動態の改善<ul style="list-style-type: none"><li>・MCC-135 ( 治験中 ), 遮断薬? ( reverse remodeling )</li></ul></li><li>心筋虚血に対する治療<ul style="list-style-type: none"><li>・血行再建, 薬物療法</li></ul></li></ul>
--

る。拘束型心筋症では血中 BNP 濃度は高いため、このマーカーを用いると、拘束型 (restrictive) と収縮性心膜炎様 (constrictive) の血行動態の鑑別が可能であると思われる。

#### 4. 拡張不全の予後と治療

拡張不全の生命予後は、一般人口より悪い<sup>4,5)</sup>。収縮不全との比較では、生命予後は良好という報告<sup>5)</sup>と、変わらないという報告<sup>4)</sup>がある。いずれにせよ、罹病率は高いとされている。虚血心疾患例の予後は不良である。

拡張不全の治療は、血行動態(うっ血症状)の改善と、生命予後ないしは細胞内メカニズムの改善に大別される(表3)。

血行動態の改善には硝酸薬, 利尿薬等が有用であるが、引きすぎ(左室拡張終期容積の過度の減少)による低心拍出量状態の出現に注意が必要とされる。ここで、NO による左室拡張期伸展性の改善は興味深い知見であり<sup>10)</sup>、このような機序が働けば、左室拡張終期容積を減らさずに左室拡張終期圧を低下させることができる。

他方、生命予後や細胞内メカニズムを改善する治療法については不明な点が多い。この

点に関して、現在、大規模臨床試験がいくつか行われており(表3)、その結果がまたれる。また、心筋細胞の肥大、線維化、細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動態異常の分子機構についての知見が蓄積されつつあり、それらを制御する薬剤の開発や遺伝子治療の可能性について、活発に研究がなされつつある。

#### [文献]

- 1) Vasan RS, Levy D : Defining diastolic heart failure : a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000 ; 101 : 2118 2121.
- 2) Zile MR, Brutsaert DL : New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure : part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002 ; 105 : 1387 1393.
- 3) Zile MR, Brutsaert DL : New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure : part II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002 ; 105 : 1503 1508.
- 4) Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, *et al.* : Congestive heart failure in the community : a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998 ; 98 : 2282 2289.
- 5) Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, *et al.* : Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction : prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 1948 1955.
- 6) Pak PH, Maughan WL, Baughman KL, *et al.* : Marled

discordance between dynamic and passive diastolic pressure-volume relations in idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1996; 94: 52-60.

- 7) Takahashi T, Levine MJ, Grossman W: Regional diastolic mechanics of ischemic and nonischemic myocardium in the pig heart. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1203-1212.
- 8) Gandhi SK, Powers JC, Momeir A-M, et al.: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17-22.
- 9) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al.: Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
- 10) Matter CM, Mandinov L, Kaufmann PA, et al.: Effect of NO donors on LV diastolic function in patients with severe pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1999; 99: 2396-2401.

---

## 質 疑 応 答

---

**座長** (永井) ありがとうございます。よく特発性肺浮腫といいますか、レントゲンで見ると butterfly shadow になっていて、しかし心エコーで見ると心臓の動きは悪いわけではないという症例を経験しますが、こういう症例は拡張能不全で説明できるのでしょうか。

**高橋** そうだと思っています。虚血例と、高血圧が基礎にあって虚血があまりハッキリしないものと両方あるようですが、特徴はやはり血圧が比較的高いといったこと、その他心肥大が少しあるということです。

**座長** このあたりの概念は、教科書にはそれほど強調されていませんね。研修医の先生に話してもあまりわからなくて、肺の血管の透過性の亢進として理解している人が多いと思います。しかしベースには多分血行力学的な問題があるのだらうということですね。

**高橋** そうですね。

**座長** そうしますと、拡張能障害による心不全を起こす前に、ある程度は診断はできるというように考えてよいのでしょうか。たと

えば心エコーのドップラーで流入パターンを見るとか、BNP を見ていれば、心不全状態になる前に予防できるということにも考えられますか。

**高橋** そうですね。むずかしいところはありますが、いわゆる拘束型パターンを呈するような症例におきましては、心不全症状が出る前に拘束型になる場合があるということです。たとえば年齢不相応に E 波の高い人など、E/A 比の増加をみた場合に、そこで BNP が多少上昇しているような状態では、拡張機能障害があることはわかると思います。

**座長** いわゆる ACC/AHA のガイドラインで stage A というような分類が設けられましたが、こういうことを意識してということでしょうか。

**高橋** そうですね。ドップラーの E/A、そのほか左房径も参考になるのではないかと思います。そういったものと BNP を合わせてみていくことが重要ではないかと思います。

**座長** 最後に先生は NO のことを強調されましたが、最近コレステロールを低下させるスタチンを動物実験で使うと心不全になりにくいというようなこともいわれています。スタチンは NO の産生を高めますが、そうしますと、スタチンも将来は心不全治療薬、あるいは予防薬としても位置づけられるという可能性はありましようか。

**高橋** はい。NO という分子はいわゆる両面性といいますか、光と影の二面を持っています。NO が多すぎても今度は収縮障害が起きてしまうことがあります。なかなかむずかしいところがあります。たしかにスタチンのような薬剤で、あまり過量ではなく、適度に NO を出して行くことができますと、拡張期の伸展性は改善するが、収縮障害は出さないということで、もしかしたら都合がよいのかもしれない。

**座長** どうもありがとうございました。