

## 高齢者心不全の診断と治療

多根総合病院 循環器内科

瓦 林 孝 彦 松 本 実 佳

### 要 旨

高齢者の増加とそれに伴う心不全患者の増加が予測されている。ここでは循環器専門医以外の医師を対象にわかりやすく解説した。疫学、心不全の定義、高齢者心不全の特徴は理解しやすい。病態生理、診断、治療薬については内容が膨大になるので最小限の基本的な知識を記載するにとどめた。拡張能の低下した心不全は最近特に注目されている。診断の根拠となる血液学的マーカーや心エコーは重要な検査法である。詳細は最近の心不全ガイドライン等を参照していただきたい。侵襲的治療は専門家領域ではあるが医療は日進月歩であるので、最先端医療の紹介として解説に加えた。

**Key words** : 高齢者 ; 心不全

### はじめに

心不全の入院治療は循環器の医師が担当することが多い。しかし、肺炎をすべて呼吸器内科医が診療できないように、今後心不全治療もすべて循環器内科医が担当できるとは限らない。とくに、高齢者の心不全は非専門医でも対応ができるようにする必要がある。

### 高齢化と心不全

わが国では、人口の減少にもかかわらず、65歳以上の老年人口の割合の急速な増加が予測されている。その結果2010年には108万人であった心不全患者数は疫学的研究によると2030年には130万人に達すると推定されている(図1)<sup>1)</sup>。心不全患者は急性増悪することが多く、入退院を繰り返すことが多い。高齢者心不全患者の増加は、医療費負担や医療経済も含めた社会問題になるであろう。そのためには心不全の早期発見と治療の開始、高齢者心不全の特徴などを理解した上で、将来外来や在宅での治療に重点を置いた治療が重要になると考えられる。

### 心不全の定義

心不全とは心筋障害により心臓のポンプ機能が低下

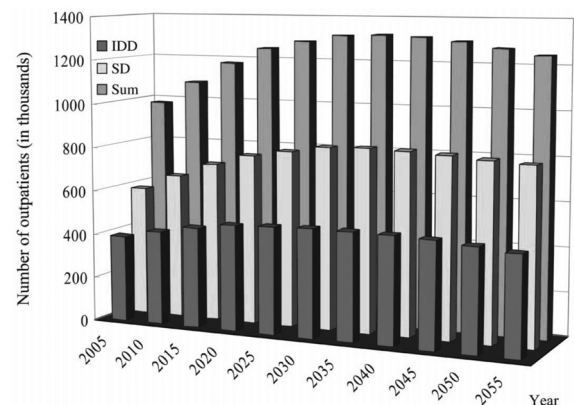


図1 2005年から2055年までの推定心不全患者の収縮障害型(SD)と拡張障害型(IDD)とその合計(Sum) 文献1より

し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態にあり、肺または体静脈系にうっ血をきたし生活機能に障害を生じた病態と定義されている。

### 高齢者心不全の特徴

症状として身体活動レベルが低いいため労作時呼吸困難が出現しにくいことと、病歴の聴取が困難であるこ

とが多い。さらに COPD 合併による呼吸器疾患による呼吸困難と心不全による呼吸困難が完全には区別できない場合が多い。腸管の浮腫による食思不振、嘔吐などの消化器症状が主訴である場合には消化器疾患として、また低酸素による意識障害、見当識障害は認知症などの精神疾患と混同されやすい。慢性腎不全や低アルブミン血症、下肢の廃用による浮腫は心不全の浮腫と鑑別が難しいなど高齢者特有の特徴がある。

治療上の問題点は腎機能低下が潜在するので、投与薬剤の血中濃度が上昇しやすく副作用が出現しやすい。また拡張障害による心不全が多く、治療抵抗性で侵襲的検査が施行しにくいなどの特徴もある。心不全に限らず超高齢者を対象としたエビデンスがなく治療の選択に迷うケースは多い。

### 心不全の診断

視診では顔面の浮腫や頸静脈の怒張に注意する。聴診では心不全はⅢ音やⅣ音といった過剰心音と狭窄性雑音や逆流性雑音といった心雑音に注意する。触診では心尖拍動を触知して心肥大や頸動脈を触知することによって重症の大動脈弁狭窄を診断することができる。腹部触診では肝腫大、肝頸静脈逆流の有無を確認する。下肢の浮腫の確認は必ずおこなう。心電図は心筋障害の有無の判定に簡便な検査である。陳旧性心筋梗塞や心肥大所見は心不全の原因検索には重要である。肺うっ血は胸部レントゲンや SPO<sub>2</sub>の低下で診断する。血液検査では BNP > 100 pg/ml や NT-ProBNP > 400pg/ml といった血液学的マーカーが有用である。以上の検査で心不全を疑う場合には心エコー検査を実施する。

### 心エコー図を用いた心不全診断

心エコーにて形態学的異常すなわち弁膜症や壁運動異常の有無を確認する。心エコー検査が普及するにつれ、心機能の計測から心不全を診断することが多い。心機能の収縮能の指標である駆出率 (EF)、拡張能の指標 (E/A, DCT, E/E') を参考にして収縮不全、拡張不全の有無を判断する。EF を測定して 40%~50% 以下であれば収縮能が低下した心不全 (Heart Failure reduced Ejection Fraction, HFrEF 最近の学会ではヘフレフなどと呼ばれている) と考えられる。これに対して EF が正常でも心不全が起こることが知られており、その原因は拡張能の低下した心不全 (Heart Failure preserved Ejection Fraction, HFpEF こちらはヘフペフなどと呼ばれている) と考えられている。拡張能は E/A, DCT と E/E' (イー、オーバー、イープライム) で評価されることが多い。E/E' は僧帽弁弁輪

部運動を組織ドプラ法で記録した拡張早期の E' 波のピーク速度を左室流入速度波形の E 波で除した値で示される。この値が 15 を超えると HFpEF と診断し、8~15 でも BNP > 200 あるいは NT-proBNP > 900 があれば HFpEF と診断して検査をすすめる<sup>2)</sup>。

### 心不全の病態生理

高血圧、糖尿病、喫煙、高脂血症など生活習慣病は動脈硬化を促進しやがて心肥大や心筋梗塞、狭心症による心筋障害をおこしその結果心臓のポンプ機能不全に陥る。しかし生体は代償機序として神経体液因子を上昇させてその機能を維持しようとする。神経体液因子の中の心臓刺激因子として①交感神経系②レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAA 系)③バゾプレッシン④エンドセリン⑤サイトカイン などが報告されている。これらの上昇は心筋の肥大、心筋のリモデリング、アポトーシスを惹起してさらに心筋障害を進行させ心ポンプ機能不全に陥るという悪循環をもたらす。最近の抗心不全薬はこれらの暴走を抑制することで心不全を治療しようとするものである。また神経体液因子の中で心臓保護因子も存在しその代表は ANP, BNP である。ANP は急性期の心不全治療薬として使用されている。代償期の心不全では心臓刺激因子の上昇に対して心臓保護因子を上昇させて均衡をとっていると理解されている。血漿レニン活性 (PRA) やアルドステロン濃度 (PAC) は全身 RAA 系の亢進を反映し BNP は心臓局所での RAA 系に対抗して心筋で産生されているものと考えられている。

### 心不全の薬物治療

#### 1. ジギタリス

ジギタリスは古くから使用されているが、大規模な研究は少なくエビデンスは乏しい。1997年に DIG の結果が発表され、洞調律心不全の心不全増悪による入院を減らすことは証明されたが予後の改善はなかった。現在では頻脈性の心房細動を伴う心不全患者において、心拍数をコントロールして左室充満時間を延長する目的で使用されている。

#### 2. 利尿薬

うっ血に基づく呼吸困難、浮腫の症状を軽減させる最も有効な薬剤である。ループ利尿薬が主に使用されるが軽症例ではサイアザイド系の降圧利尿剤も使用可能である。ループ利尿剤では即効性があり注射薬もあるフロセミドが一般的に使用されている。低 Na 血症を伴う心不全の治療は困難であるが、通常は禁忌とされる Na 負荷をかけながらフロセミドを使用すること

で治療効果があったとする報告がある<sup>3)</sup>。フロセミドはRAS系を活性化させるので、病態が安定すればアゾセミドやトラセミドといった長時間作用型のループ利尿薬を推奨する報告がある。

### 3. 経口強心薬

多くの大規模研究は長期予後に関して否定的な結果に終わったが、重症例でのQOL改善や静注強心薬からの離脱目的、β遮断薬導入時の使用時にピモペンダグが使用されることがある。

ここからは先ほど心不全の病態生理で述べた心臓刺激因子に対する拮抗剤が並ぶ。

### 4. β遮断薬

β遮断薬は心不全への効果があるカルベジロール、ビソプロロール、メトプロロールを使用する。使用に当たっては禁忌となる合併症がないことを確認して少量から開始して、血圧や脈拍数を確認しながら数日から2週間ごと漸増してゆく。

### 5. アンギオテンシン変換酵素阻害薬/アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ACEI / ARB)

この薬剤は前者が酵素阻害薬で後者がレセプター拮抗薬で作用部位が異なるがRAS系の亢進を抑制する上でファーストチョイスの薬剤である。ACEIにはエビデンスも多く海外では多く使用されている。日本では忍容性の問題でARBが多用される傾向にあるが、それ以外でACEIを超えた心血管イベント抑制効果は得られなかった。2剤の併用も可能であるが、腎機能や高カリウム血症に注意が必要である。

### 6. 抗アルドステロン薬

重症心不全を対象としたRALES試験でスピロノラクトンの併用が死亡率の減少を証明して以来広く使用されるようになった。また、女性化乳房などの副作用がないエプレレノンでも心不全抑制効果が報告されている。ACEI / ARBとの併用は腎機能やカリウム値に特に注意する。3剤の併用は避ける。

### 7. バゾプレッシン拮抗薬

近年、従来の利尿剤とは異なる作用機序をもつ、バゾプレッシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬(トルバプタン)が開発された。トルバプタンは、腎髄質集合管に存在するバゾプレッシンV<sub>2</sub>受容体に拮抗的に結合し、抗利尿ホルモンであるバゾプレッシンの作用を抑制することによって、アクアポリン-2を介した血管内への水再吸収を抑制し、利尿効果を発揮する。従来の利尿薬とは異なり電解質に影響を与えず、血管内から水だけを外に出す水利尿薬である。トルバプタンの心不全に対する効果を検証した大規模臨床試験では、心不全患者に対して低血圧や腎機能悪化を生じることなく、体重減少や呼吸困難の改善が認めら

れたと報告された<sup>4)</sup>。2010年より、わが国でも心不全の経口治療薬として承認された。入院した上での使用開始に限られるがナトリウムの上昇に注意が必要で低ナトリウム性の急性心不全で使用しやすい。また、飲水制限がないのも患者にとっては朗報である。外来で継続使用されるケースも出ているが、長期使用での延命効果の報告はまだない。

### 8. エンドセリン受容体拮抗薬

エンドセリンは血管内皮から分泌される血管収縮物質であるが、高血圧や心不全の薬は創薬されなかった。かわりにボセンタンは肺高血圧症で適応があり世界で広く使用されている。

心臓保護因子の増強としての心不全薬は

### 9. ナトリウム利尿ペプチド (hANP)

静注のみ使用可能であり、急性心不全に使用される。血管拡張作用と心臓刺激因子抑制効果を有している。最近新しく、ANP、BNPのような利尿ペプチドを分解する酵素であるneprilysinの阻害剤とARBの混合化合物が心不全に効果があったとする報告があった<sup>5)</sup>。経口での心臓保護因子の増強という新しい機序を持つ薬剤で、今後の臨床応用が期待される。

以上述べた治療はいずれもHF<sub>r</sub>EFに対するものである。HF<sub>p</sub>EFに対する治療効果は不良である。2つの大きなランダム化試験でARBはその予後を改善させなかった<sup>6)7)</sup>。ARBやスピロノラクトンで入院率を低下させたとの報告がある<sup>6)8)</sup>。ただし、前向き登録研究ではRA系阻害剤の服用症例で総死亡が低いことが示されている<sup>9)</sup>。

## 心不全に伴う睡眠呼吸障害の治療

閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)は独立した心不全増悪の危険因子である。その1番の原因として考えられるのは無呼吸である。OSAにおける無呼吸は繰り返す低酸素が交感神経活性を亢進させ、血圧の上昇による心肥大を来とし、最終的に収縮不全や拡張不全をおこすと考えられている。酸素療法も有効であるが、さらに近年陽圧呼吸療法特に順応性自動制御換気(ASV)による治療法が開発され臨床で使用されている。

## 心不全の侵襲的治療

弁膜症や虚血性の心不全治療として、心臓外科医による弁置換、弁形成術および冠動脈バイパス術の歴史は古い。低侵襲を目指した手術が工夫されている。手術法としては確立しているがここではその詳細は触れない。ここでは、カテーテルを使用した新たな治療に関して紹介する。

### 1) 冠動脈インターベンション (PCI)

今日急性冠症候群や狭心症に対して標準の治療法になっている。薬剤溶出性ステントが出現して再狭窄率も減少した。心不全が心筋虚血によって起こっている場合には高齢者でも考慮される。高齢者は腎機能が低下しているため造影剤の使用には注意が必要である。

### 2) アブレーション

心房細動のアブレーション治療の成績が向上している。高齢者のアブレーションは若年者の適応に加えてADLによってその適応が決定される。最近有名な登山家がこの治療を受けて80歳でもエベレストに登頂できることを証明した。

### 3) 経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI)

外科医と循環器内科医がハイブリッド手術室でカテーテルにマウントされた人工弁を自分の古い弁の上に重ねて留置する手術である<sup>10)</sup>。高齢者特に女性では大動脈弁狭窄症が多く、高齢者心不全の原因の1つとして多い疾患である。心不全が出現した大動脈弁狭窄は予後が半年とも言われている。従来は心臓外科による弁置換術が施行されていたが、高齢のためめらわれることが多かった。本邦でも2013年10月より保険適応となりその有効性が確かめられつつある。PCIと同様技術革新が早く進む分野であるので注目されている。

## 終わりに

日本は高齢化が急速に進行し、その結果心不全患者が急増することが予測されている。そのため、循環器の非専門医でも心不全治療に習熟する必要性がある。

## 文 献

- 1) Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al. : Impending epidemic : future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J*, 72 (3) : 489-91, 2008
- 2) 日本循環器学会 : 慢性心不全治療ガイドライン (2010年改訂版), 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告)
- 3) Okuhara Y, Hirotani S, Naito Y, et al. :

Intravenous salt supplementation with low-dose furosemide for treatment of acute decompensated heart failure. *J Card Fail*, 20 (5) : 295-301, 2014

- 4) Gheorghade M, Orlandi C, Burnett JC, et al. : Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure : Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST). *J Card Fail*, 11 (4) : 260-269, 2005
- 5) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. : Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 371 (11) : 993-1004, 2014
- 6) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. : Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 362 (9386) : 777-781, 2003
- 7) Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. : Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 359 (23) : 2456-2467, 2008
- 8) Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. : Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 370 (15) : 1383-1392, 2014
- 9) Lund LH, Benson L, Dahlstrom U, et al. : Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*, 308 (20) : 2108-2117, 2012
- 10) Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. : Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 370 (19) : 1790-1798, 2014