

柳澤輝行:心不全の病態と治療

Heart failure; pathophysiology and treatment

第99回日本生理学会大会

大会長 虫明 元、藤井 聡

「動的な恒常性 – 変わるものと変わらぬもの –」

2022年3月18日 8:30~10:30

生理学モデル講義 C会場 東北大学川内北

教育プログラム3 <世話人:石松秀>

座長:南沢享、安西尚彦、佐藤麻紀

敬称略。COI:ありません。

柳澤輝行 (1950年生まれ、1976年東北大卒)

東北大学名誉教授(薬理学)、芳縁在宅診療所顧問

循環器・神経系: イオンチャネル、受容体、情報伝達

- ・カルシウム拮抗薬[高血圧・狭心症・不整脈治療薬]
- ・ニコランジル[狭心症・心不全治療薬、NKハイブリッド、
1980年学位論文: K⁺開口薬の発見]
- ・β₃アドレナリン受容体刺激薬
[過活動膀胱治療薬、抗肥満薬]
- ・強心薬ピモベンダン(←スルマゾール)

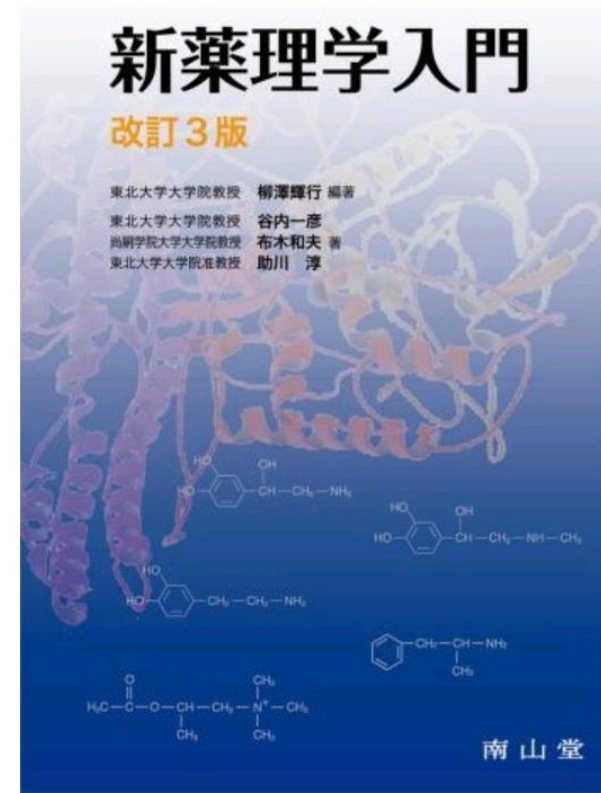
休み時間の薬物治療学 講談社

新薬理学入門(3版) 南山堂 (2008)

イラストレイテッド薬理学 丸善出版 (2016)

カッツング薬理学エッセンシャル 丸善出版

東北大学・東北福祉大学機関リポジトリ



柳澤輝行:心不全の病態と治療

Heart failure; pathophysiology and treatment

心不全の時空的分類と病態

慢性心不全の病態に関する展開

β 遮断薬

RAAS遮断薬

血管拡張作用、利尿作用を持つ薬物の有用性

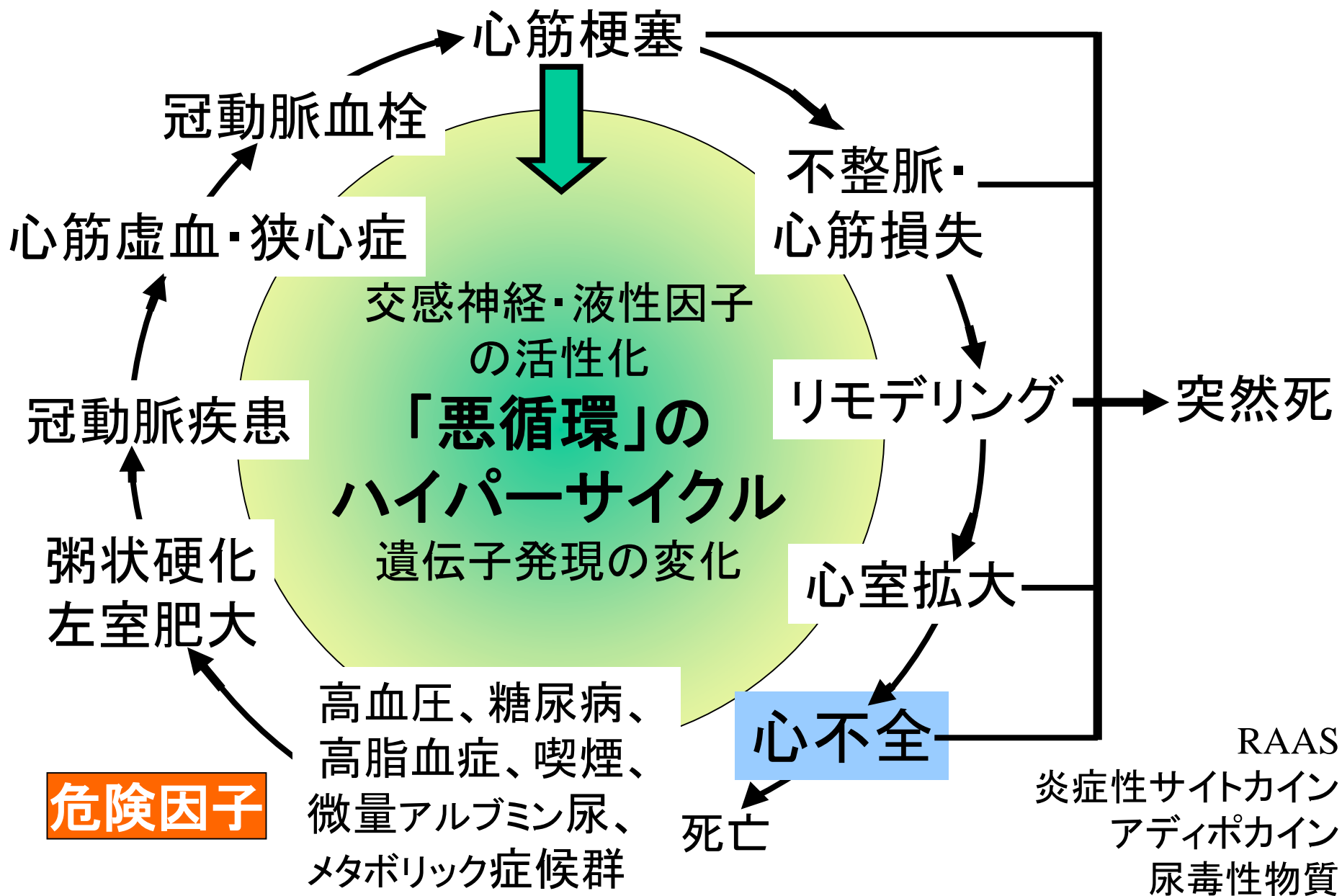
強心薬 cardiotonic agents

ジギタリス、

カテコールアミン類、

PDE3i(阻害薬)、Ca感受性増強薬

心血管疾患の連続性



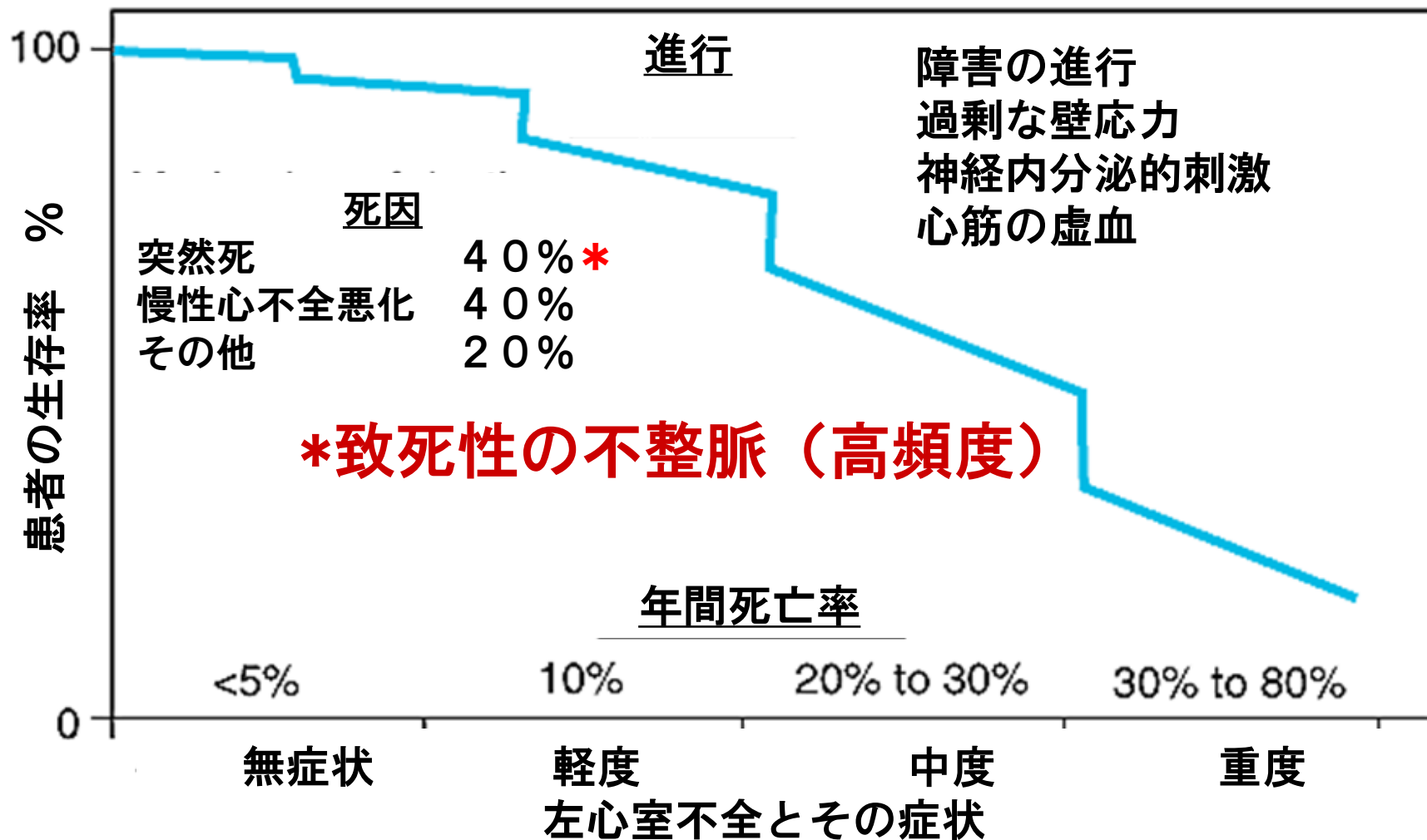
慢性心不全

chronic (congestive) heart failure

“慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し，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・相対的に駆出できない状態であり，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”

慢性心不全治療ガイドライン Jpn. Circ. J., 64 (Suppl IV):
1023-79, 2000

慢性心不全の自然歴



左心室の収縮不全は、通常は進行し改善はしない。左心室収縮不全とその症状が進行するにつれ、死亡率は上昇し、進行を止めることは困難となる。筋細胞損失と線維化は回復できなくなる。左心室不全の進行が始まる以前、あるいは早期に効果的な予防措置をとる必要がある。

急性心不全 acute heart failure

急性心不全は機能的・構造的異常が急激に発生し(例: **心筋梗塞myocardial infarction**), 低下した心ポンプ機能を代償する時間がないか, 代償が充分でない重篤な障害による病態である.

臨床的には以下の三状態を含む

- 1) **心原性肺水腫pulmonary edema**
- 2) **心原性ショックshock**
- 3) **慢性左室不全の急性増悪**

右心不全と全身うっ血の症状

チアノーゼ

頸静脈怒張jugular vein

静脈圧上昇

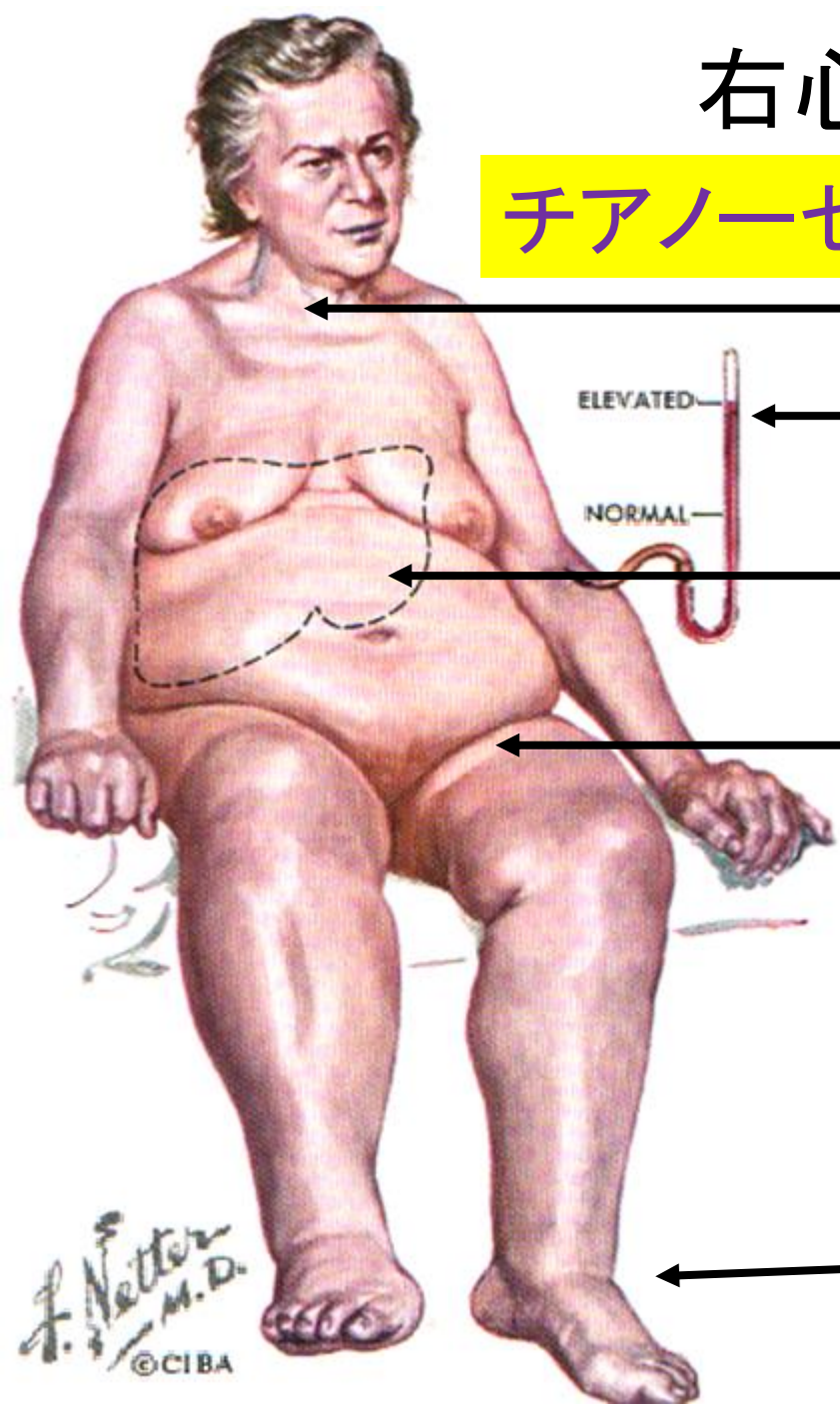
肝臓腫脹(腫大)

hepatomegaly

腹水acites

乏尿oliguria

浮腫edema



左心不全と肺うっ血の症状

呼吸困難Dyspnea

起座呼吸Orthopnea

心臓喘息Cardiac asthma

(喘鳴、咳、ピンク色の痰)

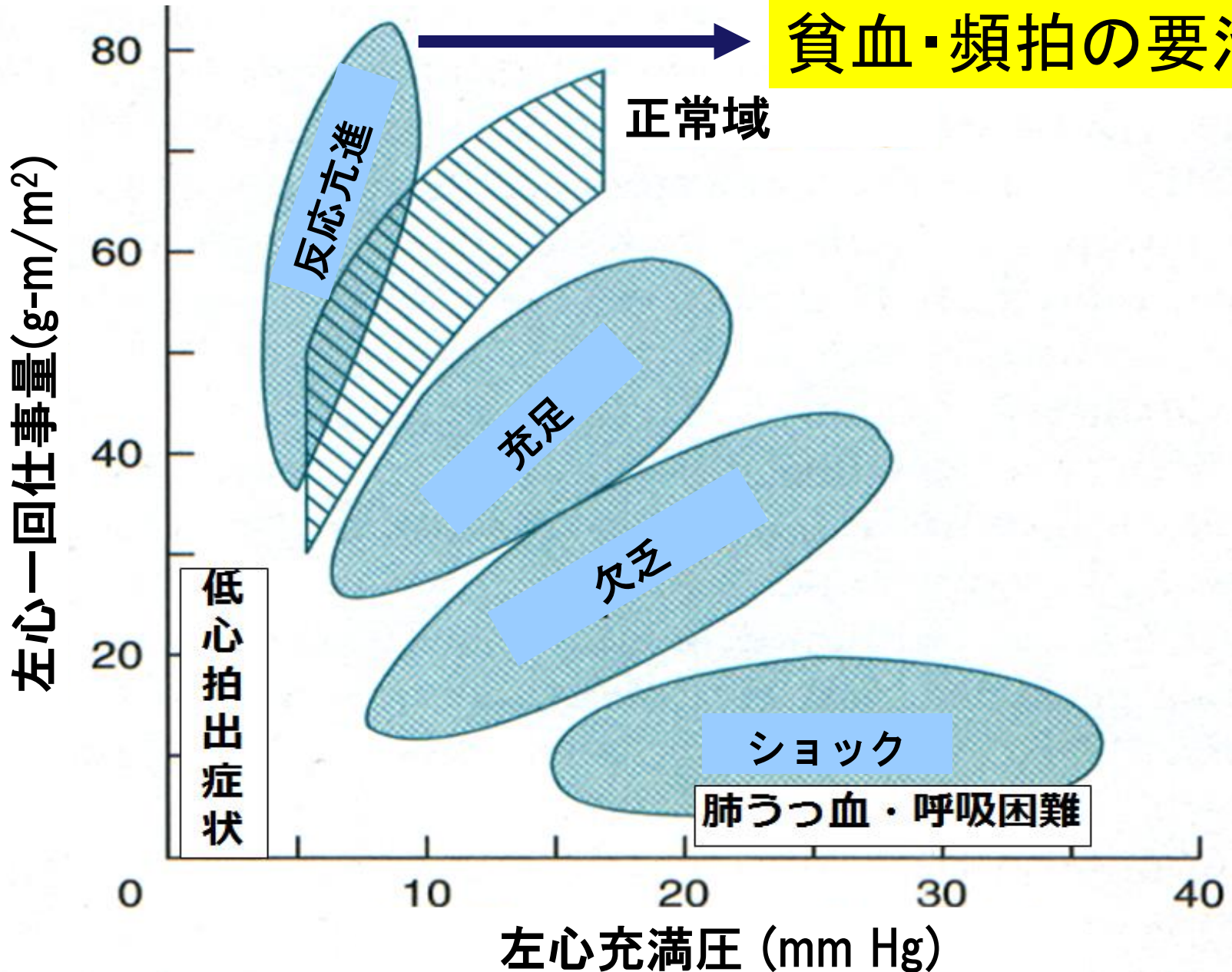
肺う音Rales

末梢の静脈圧上昇はないが、
左室充満圧 >22 mmHg
(LV filling pressure: preload)

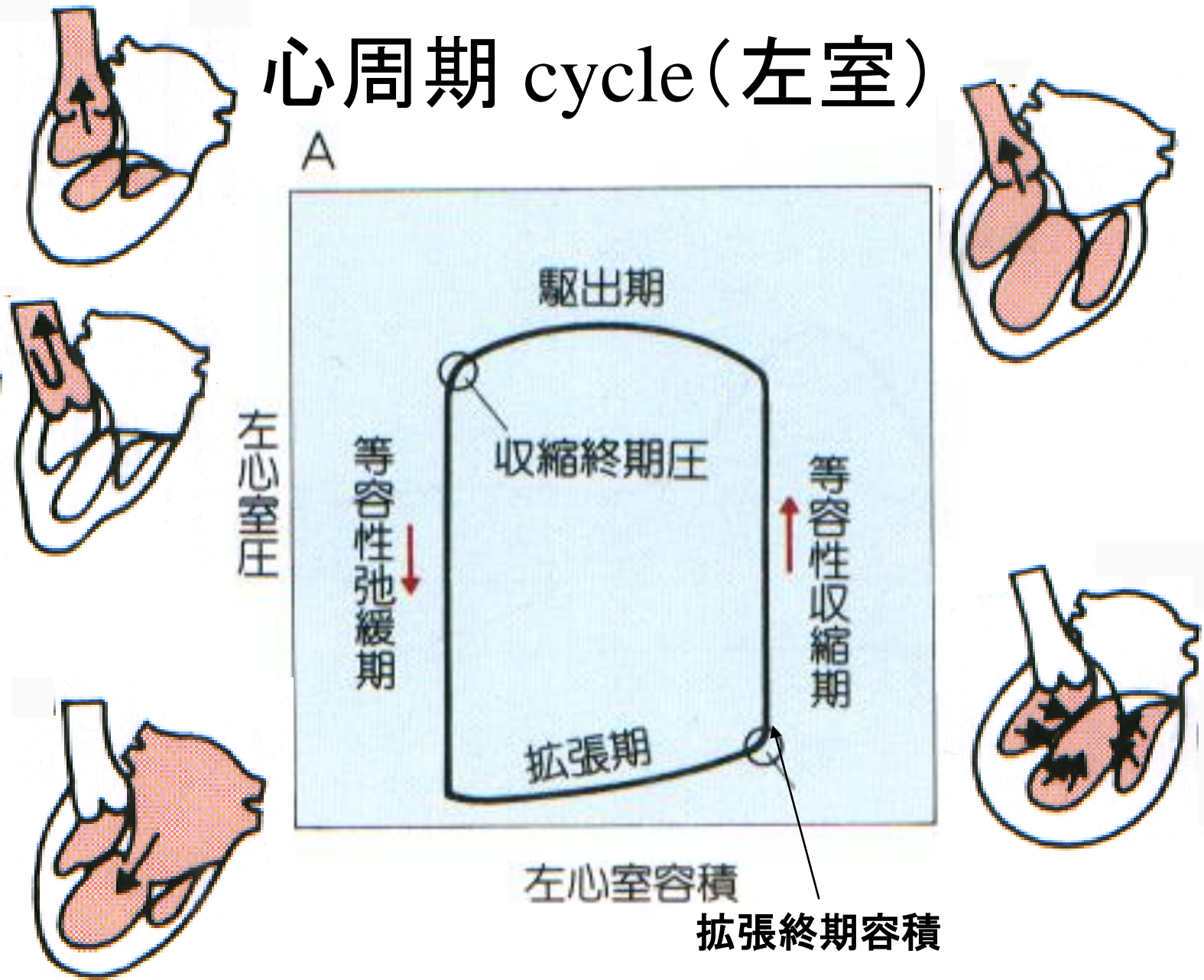


左心充満圧 vs. 心仕事量

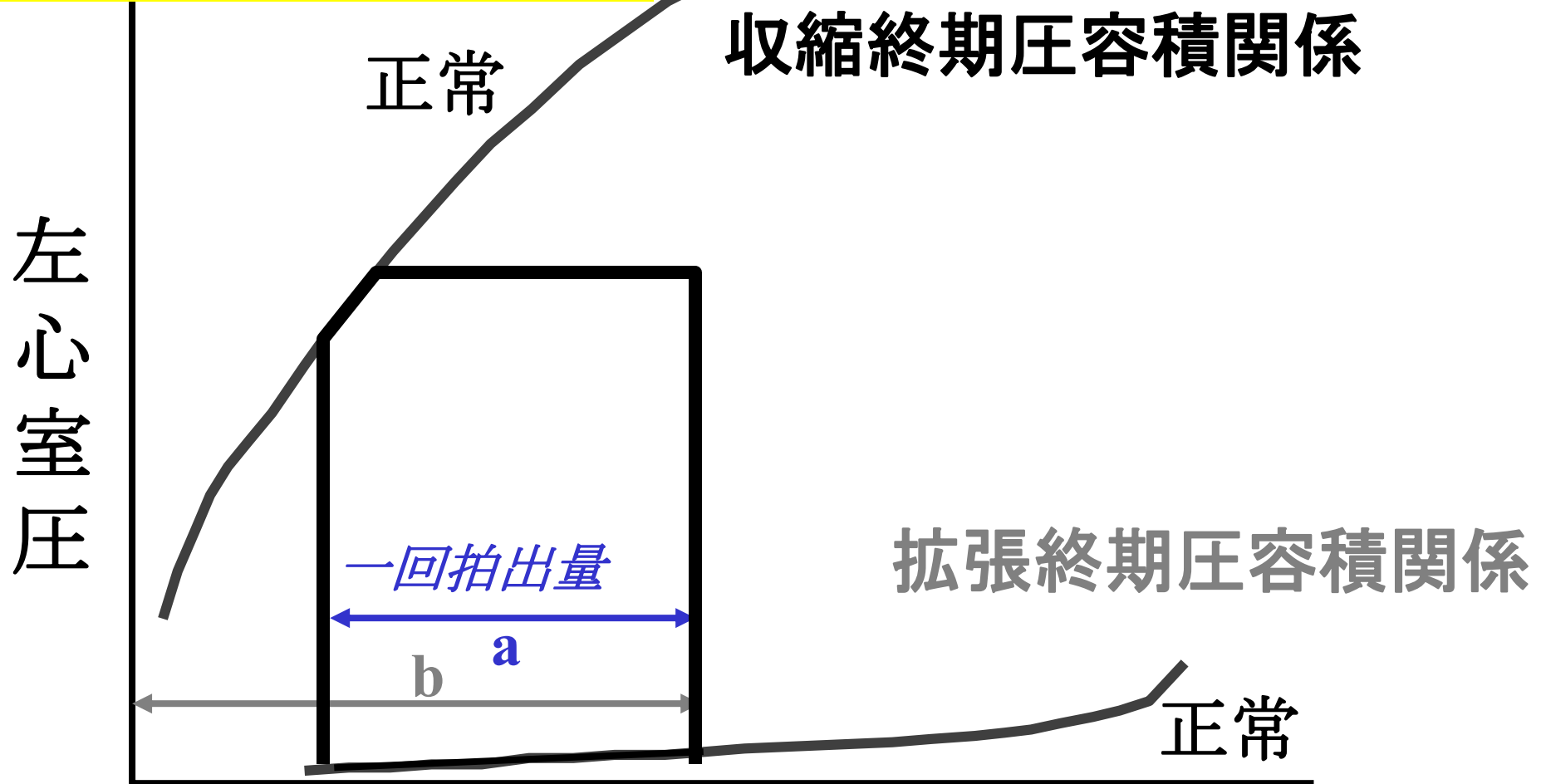
貧血・頻拍の要治療



心周期 cycle(左室)



心室の圧容積関係

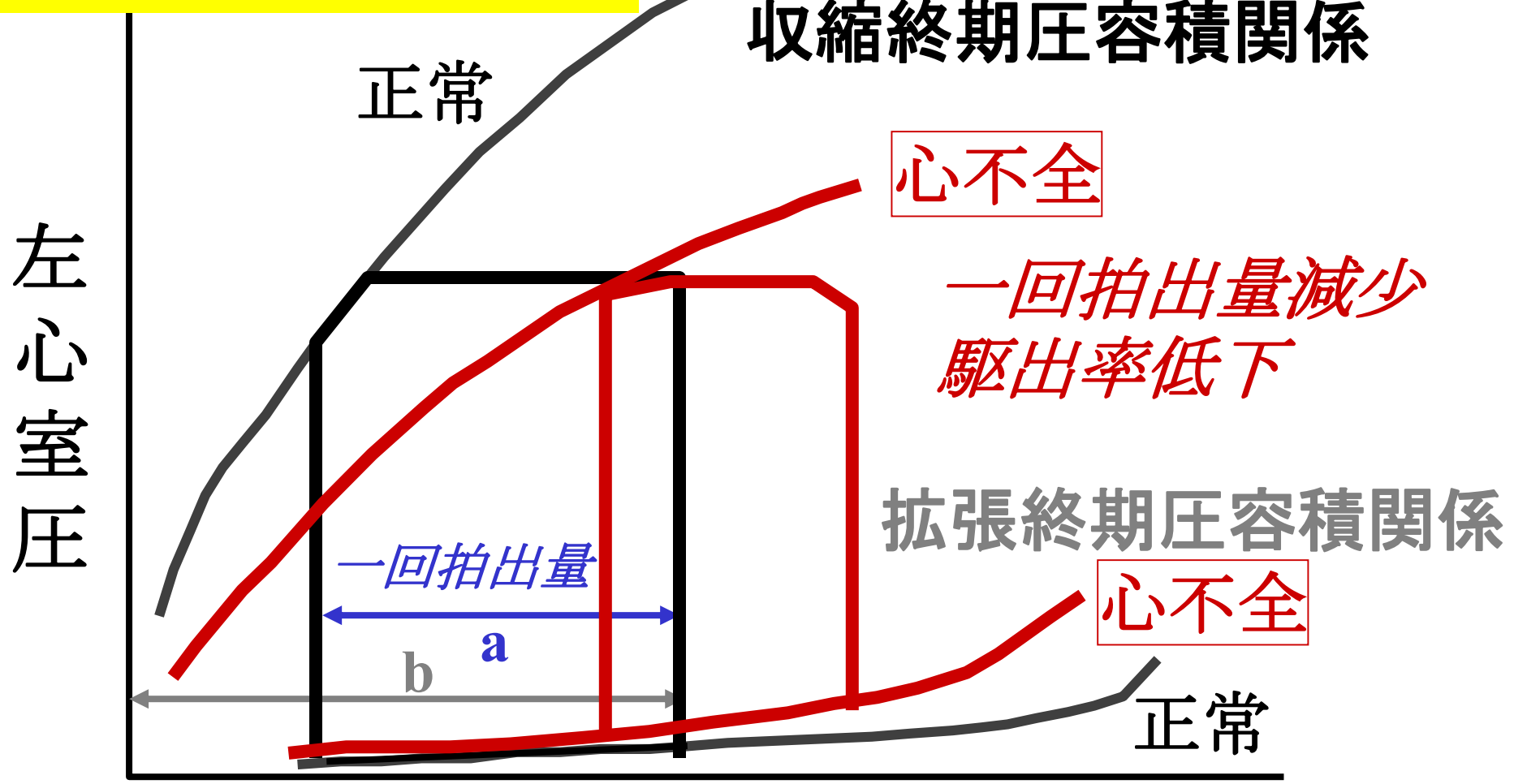


左心室容積: preload

$a/b = \text{Ejection fraction (EF 駆出率 \%)}$

新薬理学入門第3版, p141; cf. 生理学テキスト第8版, p270

心室の圧容積関係



左心室容積: preload

$a/b = \text{Ejection fraction (EF 駆出率 \%)}$

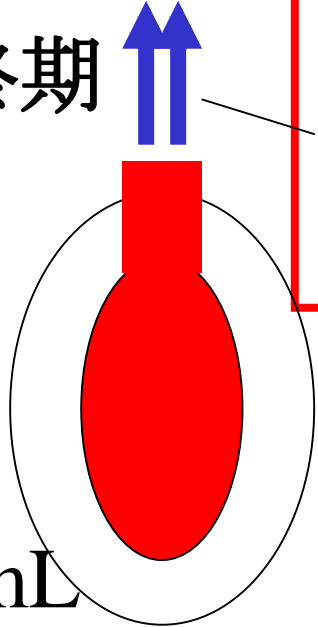
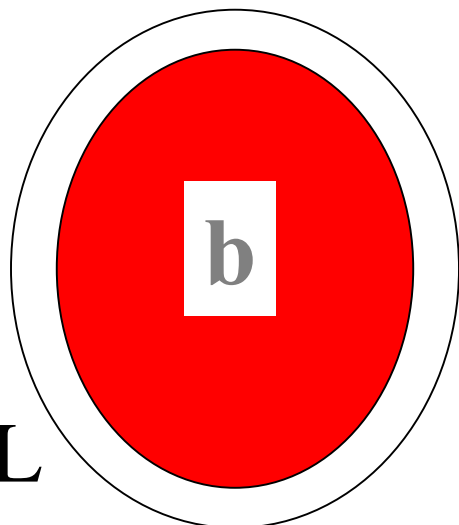
左心室

拡張終期

収縮終期

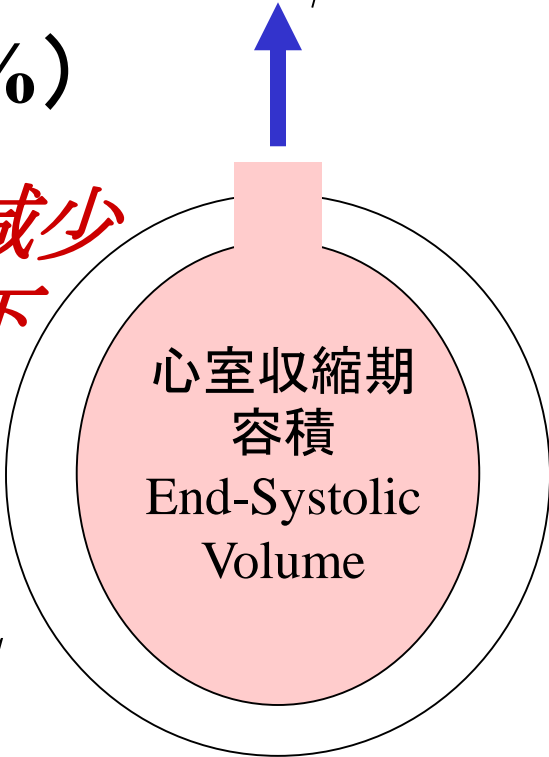
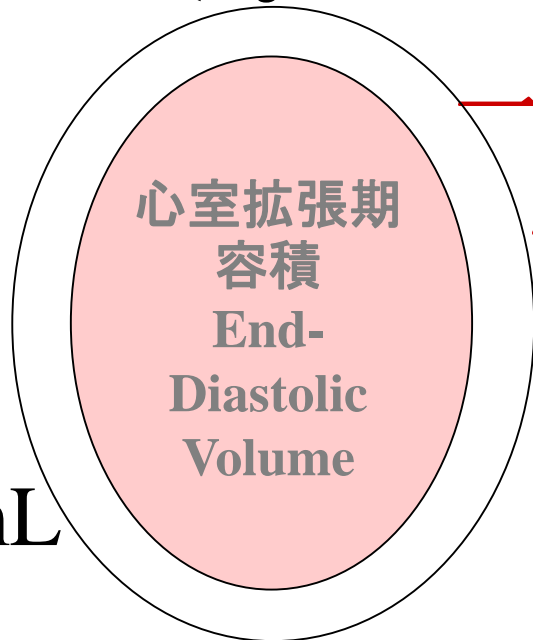
a: Stroke Volume
一回拍出量

正常



a/b = 駆出率 (Ejection fraction, %)

心不全



一回拍出量減少
駆出率低下

慢性心不全の病態に関する展開

交感神経系とRAASの関与

β 遮断薬の有用性；徐拍薬の可能性

RAAS遮断薬の有用性

ACEi、AT₁受容体遮断薬 (ARB)

アルドステロン拮抗薬

血管拡張薬と利尿薬 (SGLT2i) の有用性

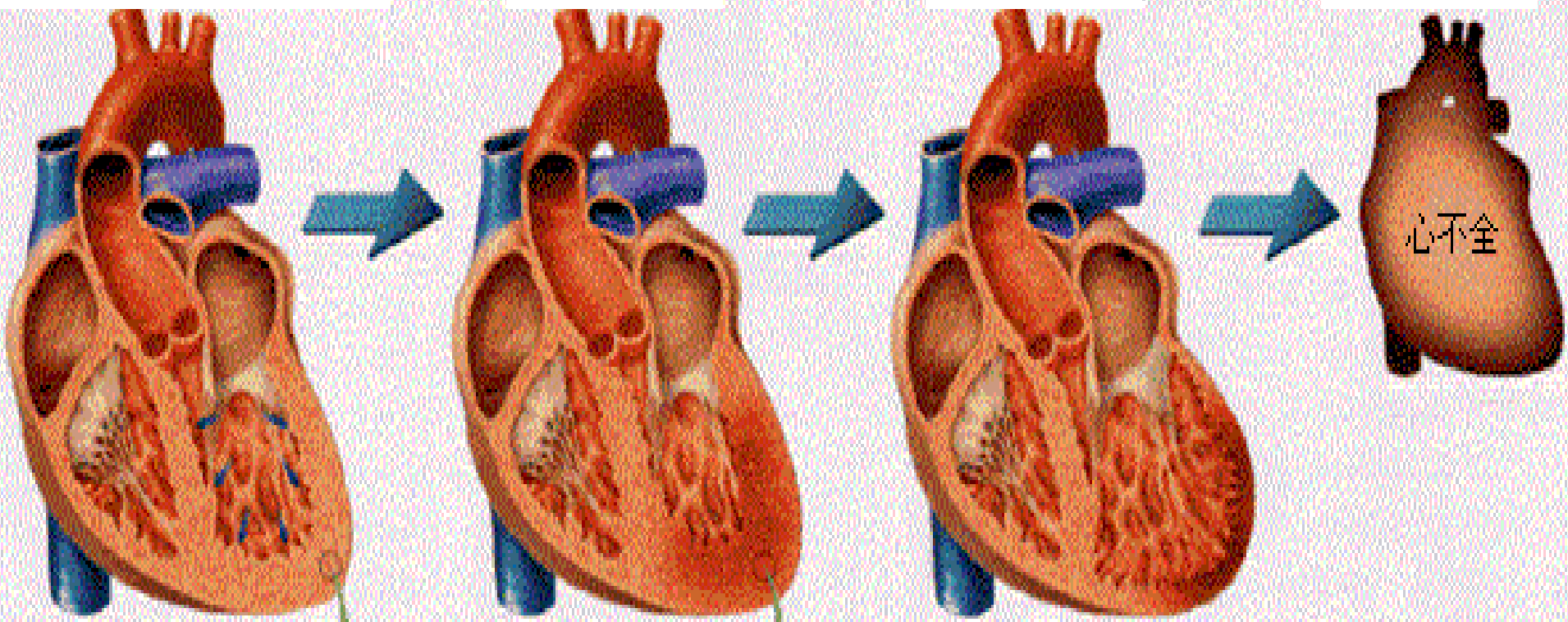
RAAS: レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系

正常→高血圧

心肥大

心拡大

心不全

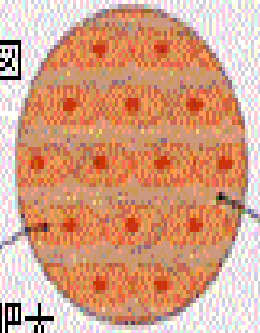
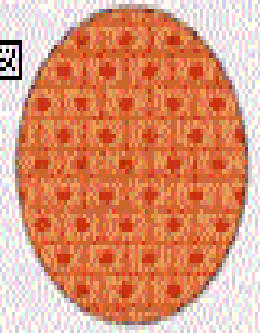


高血圧によって心筋に圧負荷が加わる。

心臓の内腔が拡大して、収縮機能が低下する。

拡大図

拡大図



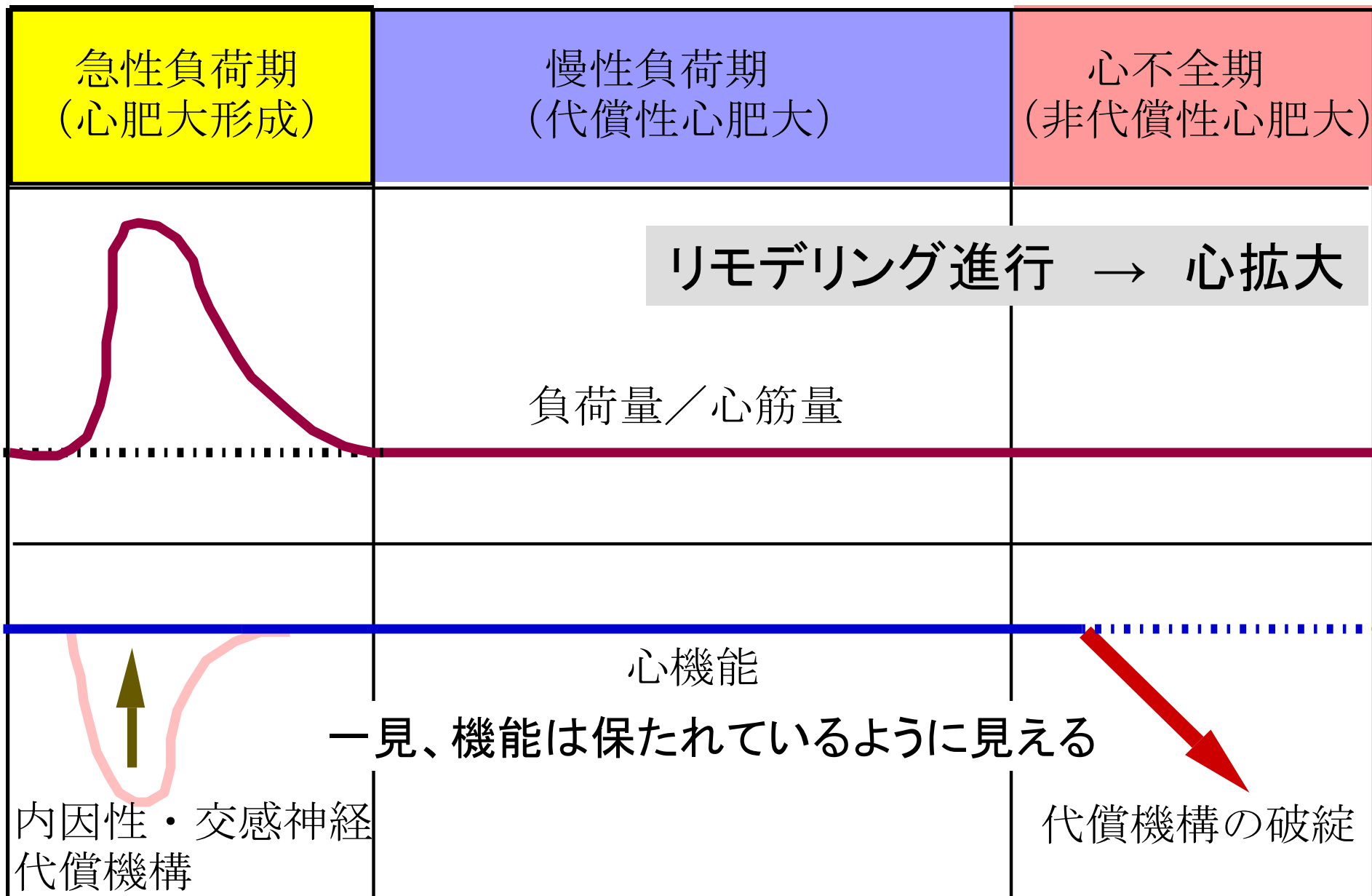
心筋細胞の肥大

線維化

組織 AII

交感神経系や心筋局所のAII等によって、心筋細胞の肥大と線維化が進展する。心拡大には他の因子(例、endothelin等)が関与する。

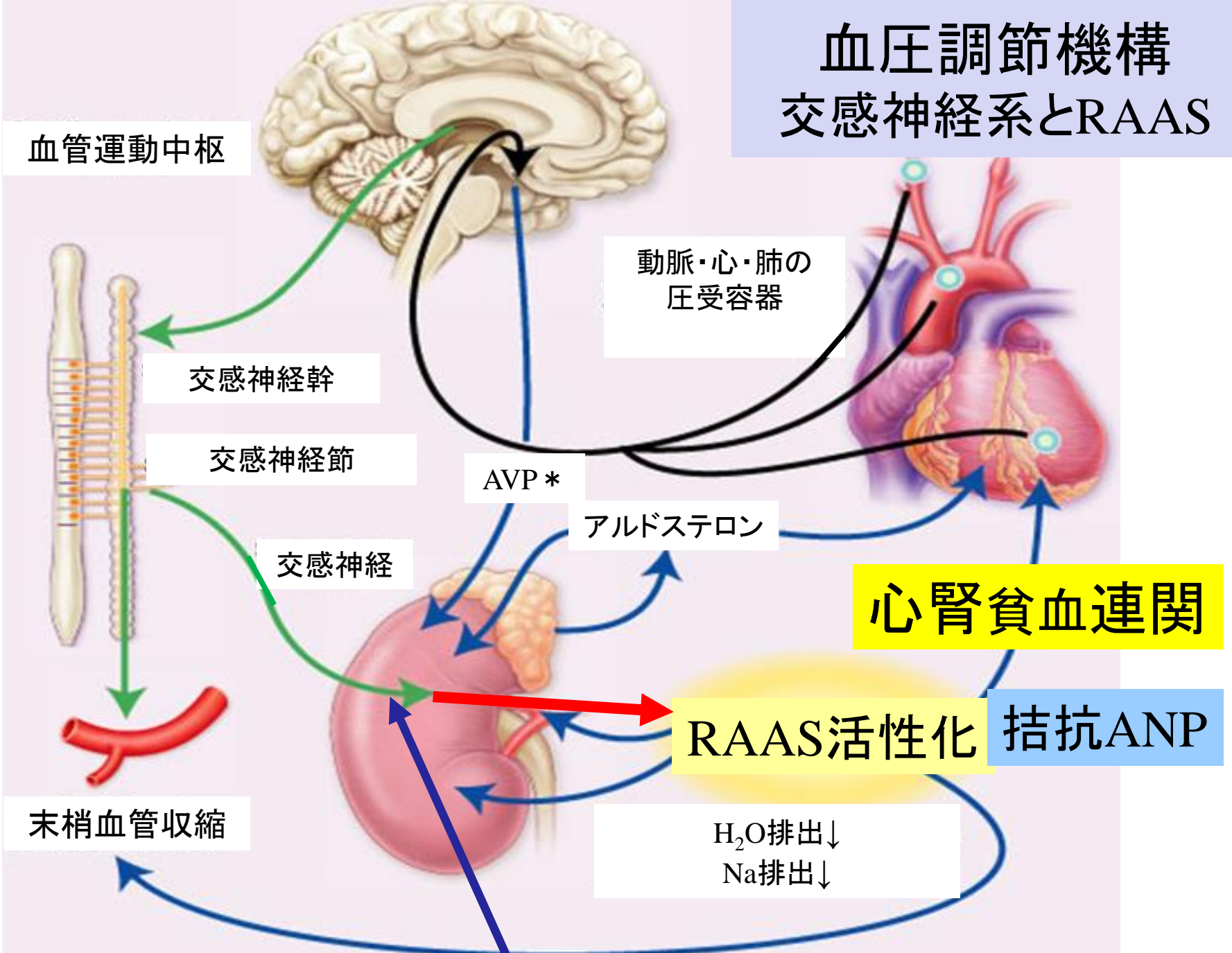
心筋負荷に対する反応：肥大形成から心不全へ



心筋負荷に対する反応： 肥大形成から心不全へ

- 1) 急性期、単位心筋量当たりの負荷量が増加し心筋の収縮能が低下するが、**内因性 (Starling's law of the heart)・交感神経系の活性化**により心機能は保持される。
- 2) 持続する負荷により**心肥大**が形成されると、単位心筋当たりの負荷量が正常化してひとまず心機能は代償される。
- 3) リモデリングremodeling の進行；特に線維化の進行
- 4) 慢性的負荷あるいは負荷が増強されると**代償機構**が破綻して**心不全**が発症する。

血圧調節機構 交感神経系とRAAS



心腎貧血連関

RAAS活性化 拮抗ANP

H₂O排出↓
Na排出↓

*AVP:アルギニンバソプレッシン

心不全と交感神経受容体・遮断薬

心不全に伴って生じる圧受容器を介した**交感神経刺激**の増加は、次のような幾つかの現象を引き起こす。

- 1) 心筋収縮能の増加
- 2) 頻脈(頻拍)
- 3) 動脈収縮、その結果
- 4) 心臓の後負荷増加、そして
- 5) 心臓の前負荷を伴う静脈収縮。
- 6) 腎臓からのレニン分泌を亢進する。
- 7) 心臓の β_1 受容体のダウンレギュレーションや、受容体がエフェクタ機構から離脱してしまうシグナル伝達の異常(β_1 、 β_2 受容体)がおこる。

ノルアドレナリン(NAd)の局所および循環濃度の増加は、直接 α_1 と β_1 受容体を刺激すること、あるいは**RAASを活性化することで心筋肥大**に関与する。

心不全と交感神経受容体・遮断薬

過剰なNAdはカルシウムの過負荷やアポトーシスの誘導により、直接的に心筋細胞に毒性をもつ。

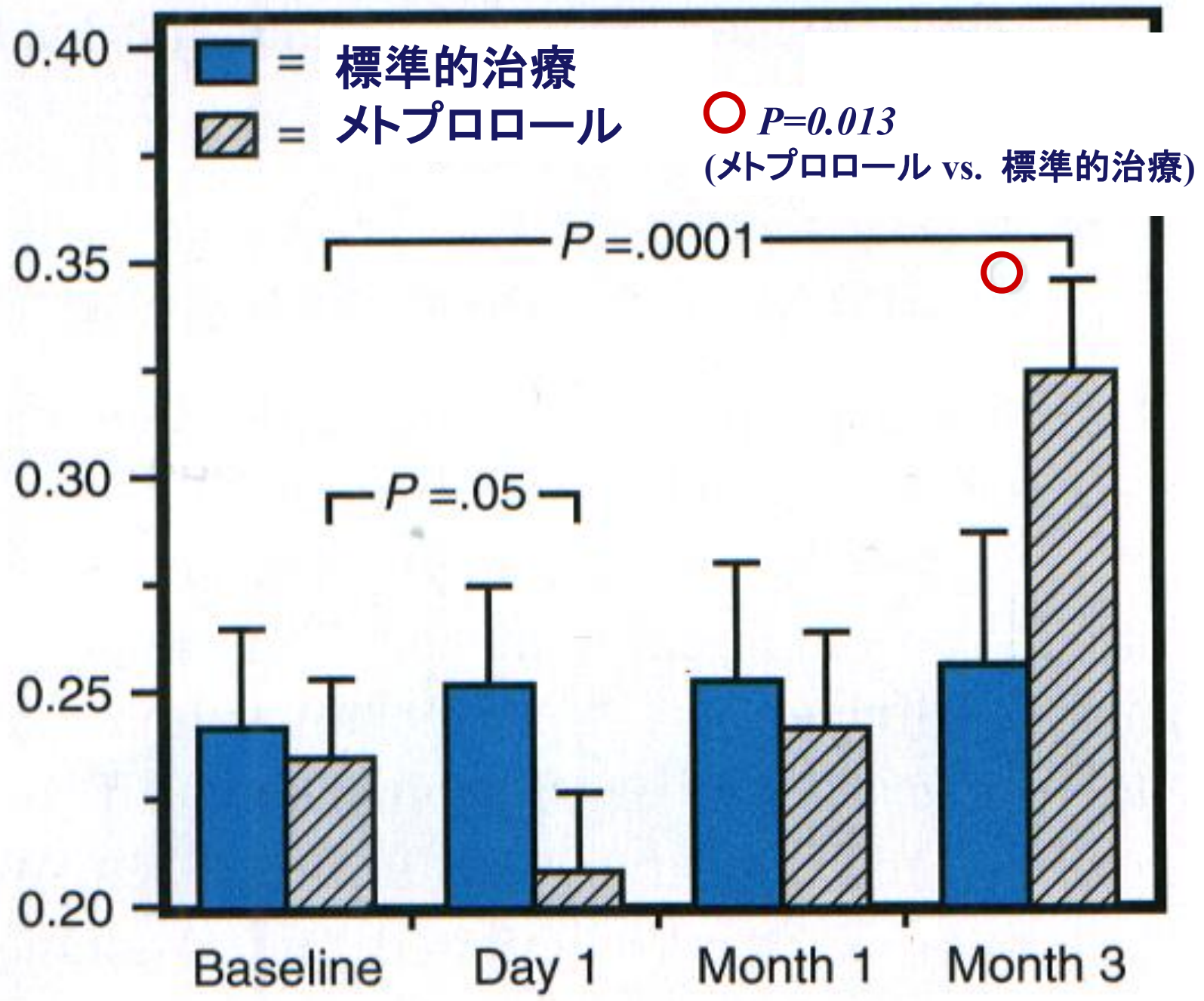
NAdの影響による筋細胞の死滅は非選択的β遮断薬やαβ遮断薬で防ぐことが可能である。

血漿中のNAd濃度が800 pg/ml (4.7 nmol/l) を超える患者の年内生存率は、可逆変化がない場合には40%以下である。

過去には、β遮断薬は心不全(HF)の患者には禁忌と考えられていた。患者が短期間のβ遮断薬投与に耐えられる場合には、心室の機能はその後改善される。 <ピモベンダンの併用による患者支援>

二重盲検臨床試験で、非選択的β遮断薬カルベジロールとβ1選択的遮断薬のビスプロロール、メプロロールはHFの患者の症状と死亡率を減少させた。

LVEF左室駆出率



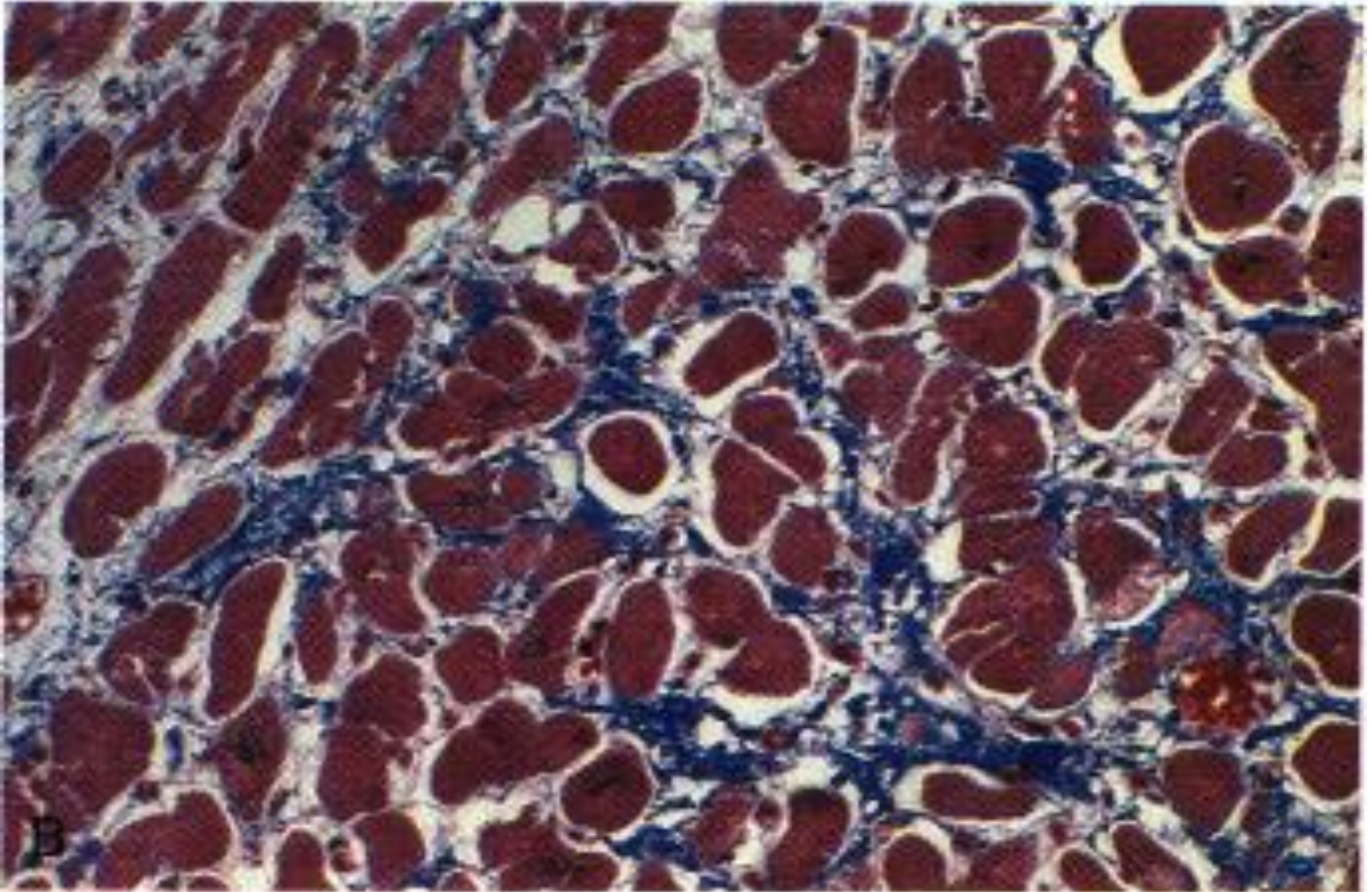
β遮断薬の心不全治療機序

適応: EF<35%、NYHA II, III

+ 利尿薬 + RAAS遮断薬

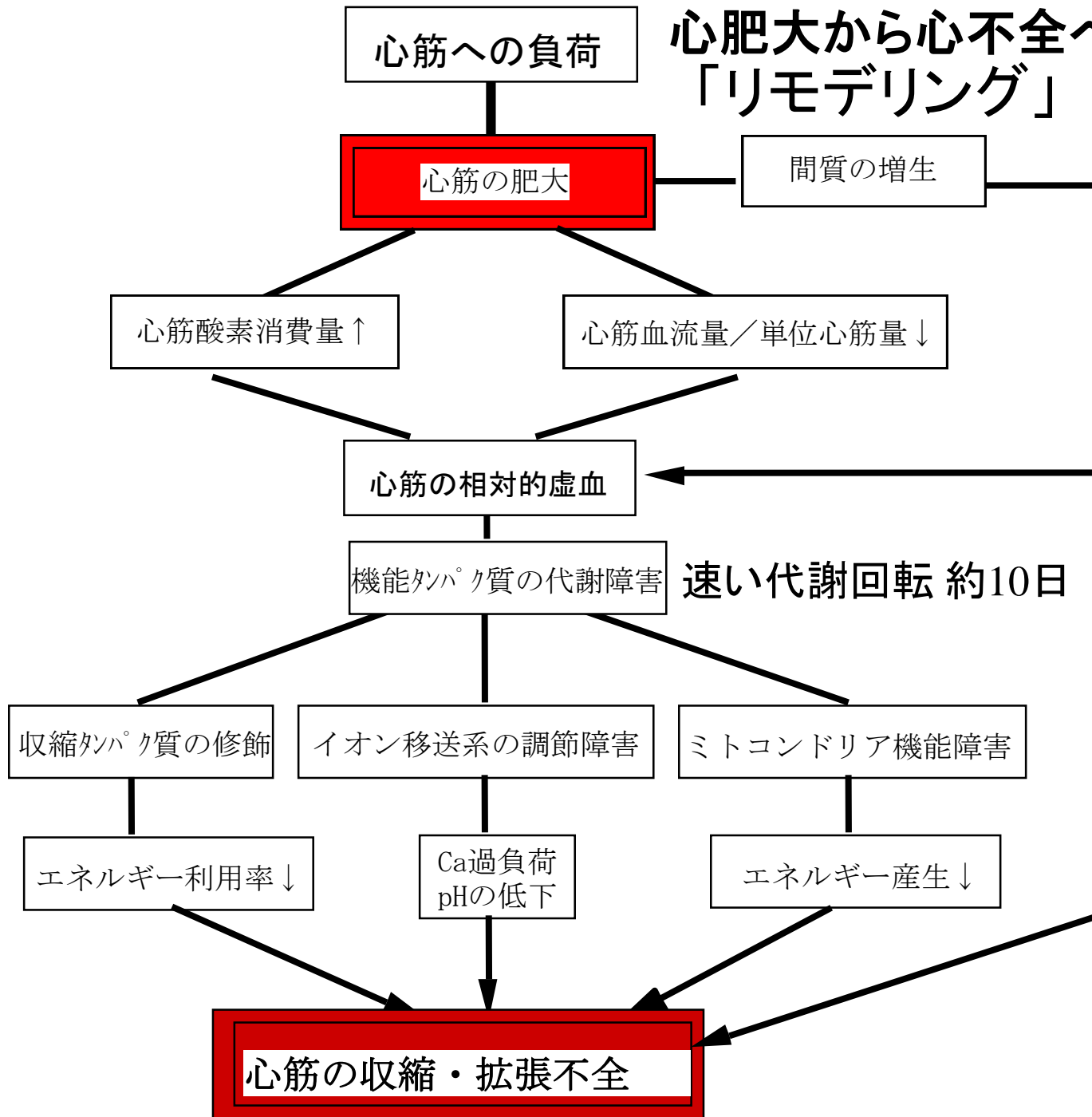
- 心拍数減少作用
- 抗不整脈作用（悪性の心室性）
- 抗（病的）リモデリング作用
心室容積減少、駆出率(EF)の改善
- 代謝的改善作用（+酸化ストレス減少）

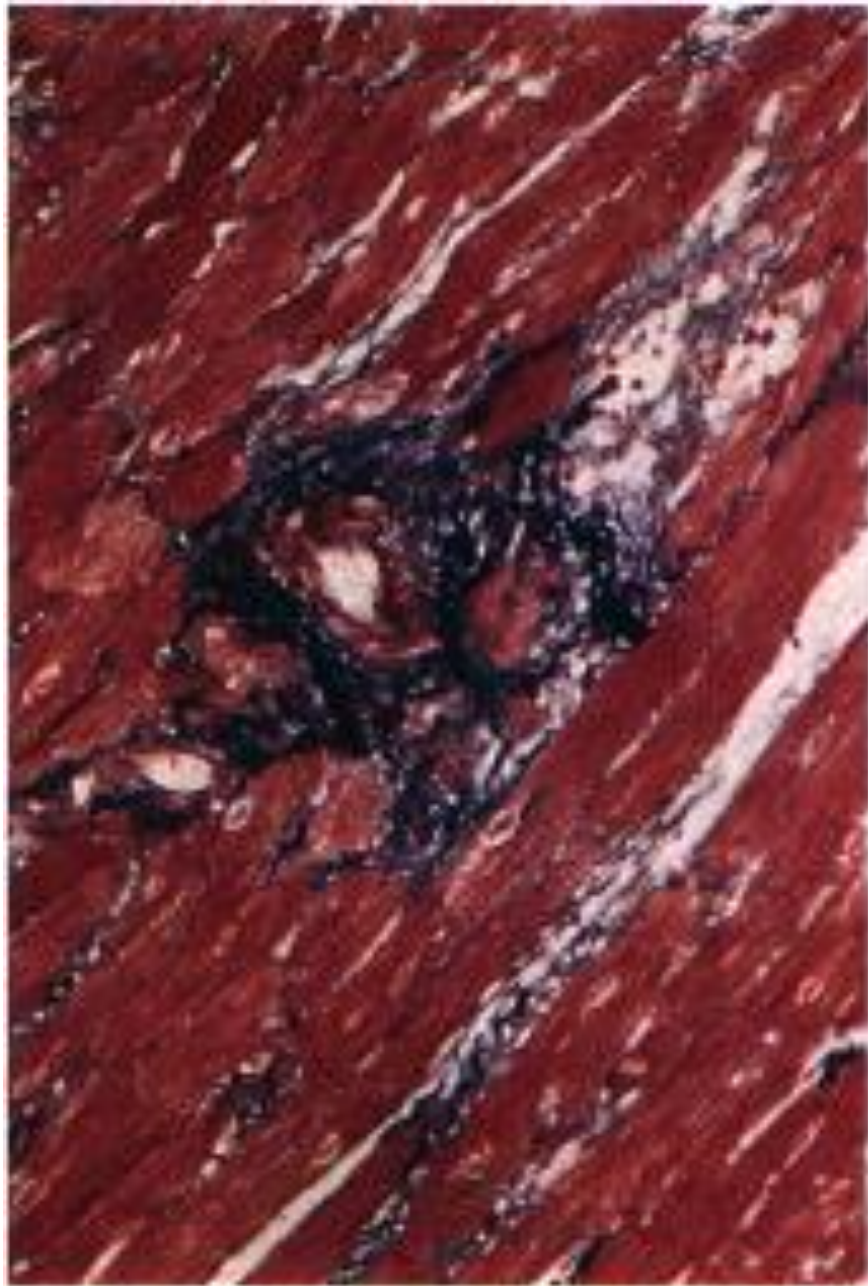
拡張型心筋症 Dilated cardiomyopathy



心筋細胞の肥大と間質の線維化を示す組織像。(このマッソン三重染色ではコラーゲンは青く染まっている)

心肥大から心不全へのメカニズム 「リモデリング」



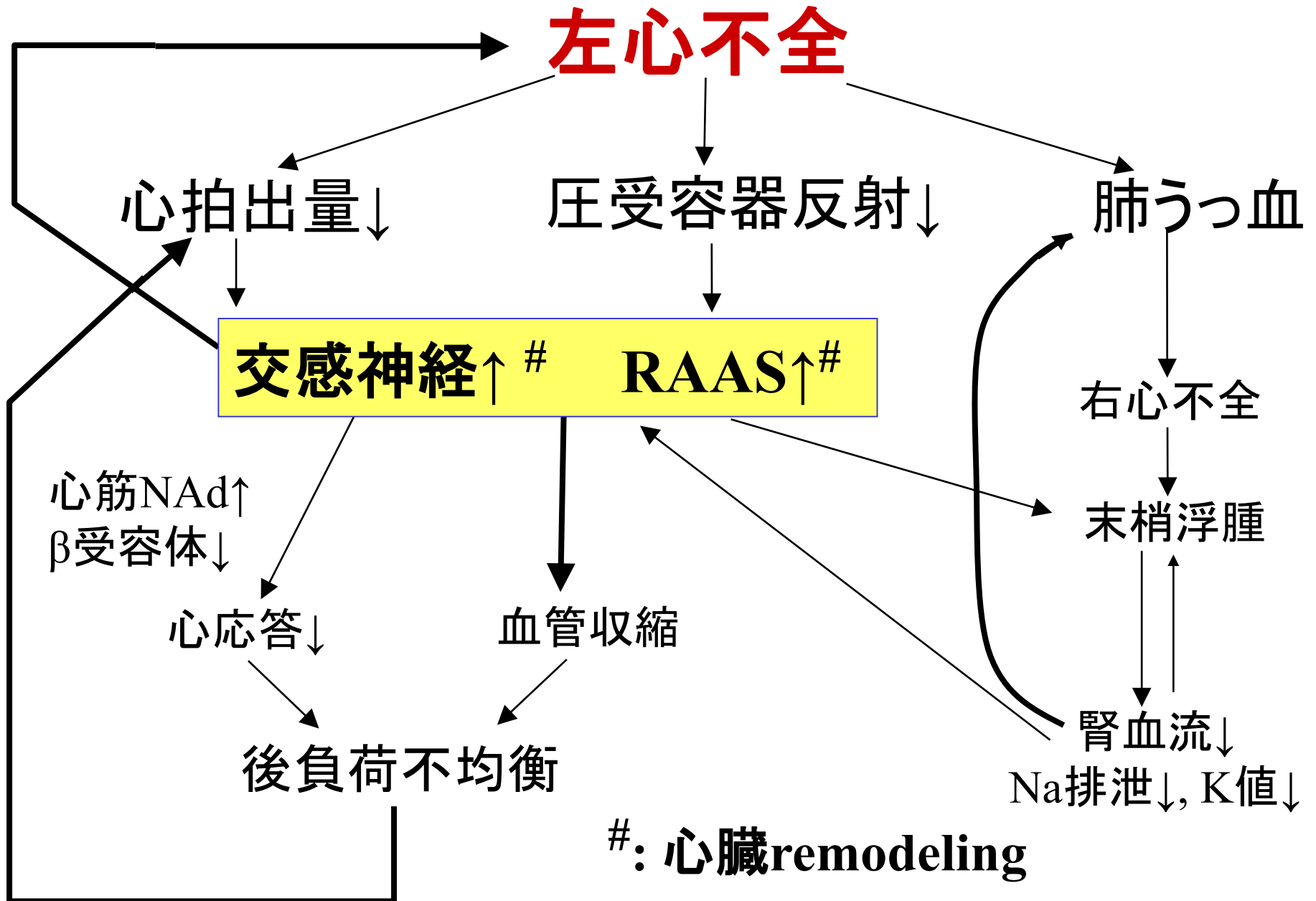


対照区



カンデサルタン (AT₁ 遮断薬)

慢性心不全における種々の悪循環



柳澤輝行:心不全の病態と治療

Heart failure; pathophysiology and treatment

心不全の時空的分類と病態

慢性心不全の病態に関する展開

β 遮断薬

RAAS遮断薬

血管拡張作用、利尿作用を持つ薬物の有用性

強心薬 cardiotonic agents

ジギタリス、

カテコールアミン類、

PDE3i(阻害薬)、Ca感受性増強薬

強心配糖体、ジギタリス cardiac glycosides, digitalis

a. 存在と化学構造

b. 薬物動態

c. 作用機序

1) Naポンプの抑制と $[\text{Na}^+]_i$ 上昇

2) Na-Ca交換体の抑制と $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇

イオンのホメオスタシスの観点

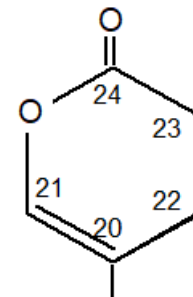
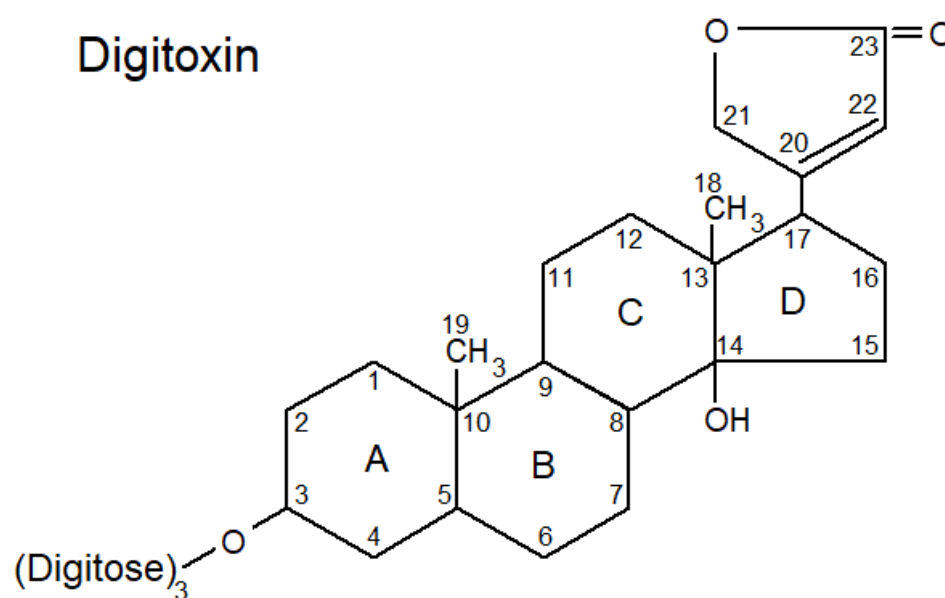
ジギタリスdigitalis

18世紀末、イギリスのウィザリングが浮腫の治療に葉を利用、その後、慢性心不全治療薬(強心薬)として用いられてきた。ただし、劇薬。量を間違えると主に不整脈で死に至る。

当時も、これまでも、多くの患者がジギタリスを用いたために死んだ。

「ジギタリスは親の仇」平則夫教授

Digitoxin

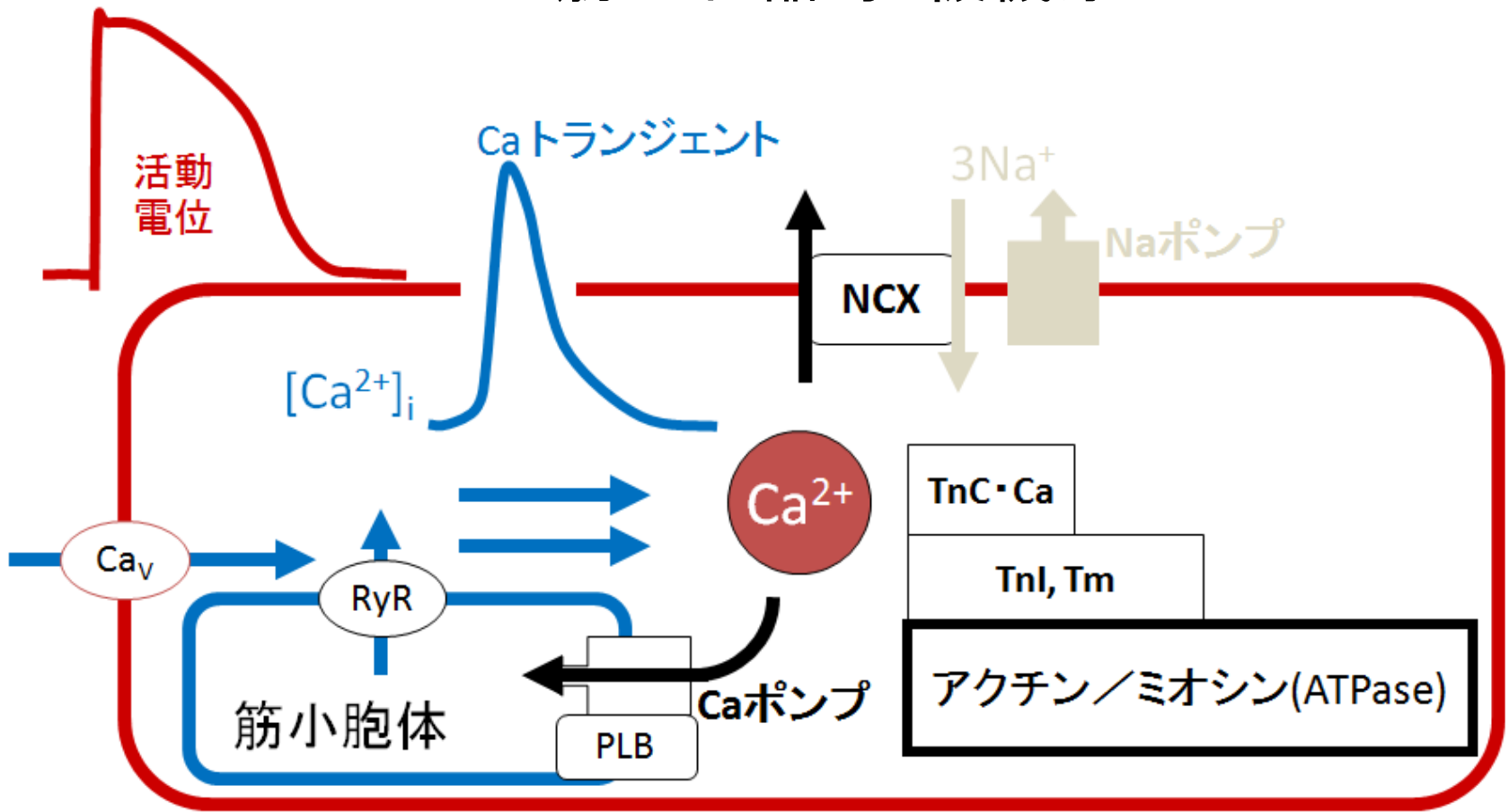


Steroid (16-Acetyloxy)

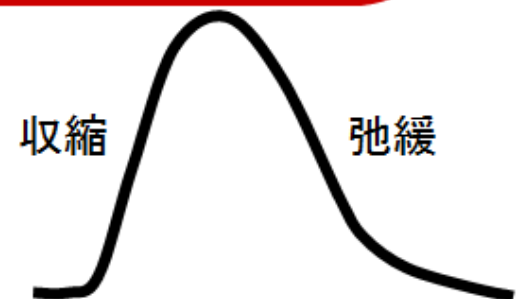
Bufotoxin

救心[®]の成分

心筋の収縮・弛緩機序



CaによるCa放出
興奮収縮連関
Ca過負荷からDAD; 不整脈機序



強心配糖体、ジギタリス 薬理・有害作用

- 1) 心臓作用(直接作用) 陽性変力作用
- 2) 心臓作用(自律神経を介する間接作用)
- 3) 血管作用 <弱い血管収縮作用>
直接作用と代償機構を介する間接作用
- 4) その他の臓器に対する作用
 - 消化器
 - 視覚
 - 精神神経系

治療

ジギタリス中毒とその対応

1) うっ血性心不全

2) 不整脈（心房粗動→心房細動）

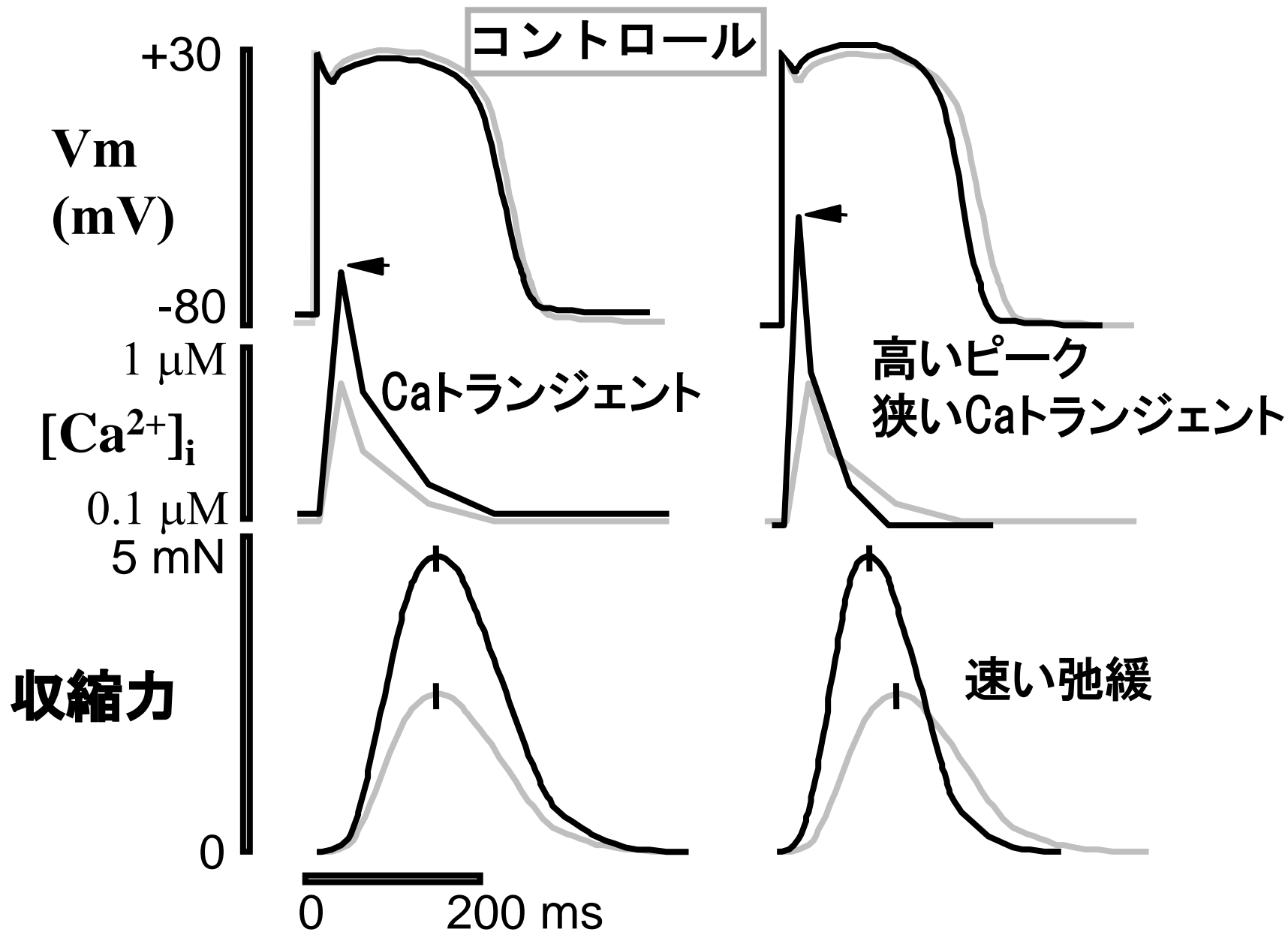
二段脈や徐拍（脈） [迷走神経, ACh]

重篤なのは多源性心室性期外収縮から心室
頻脈、心室細動（:死）

K^+

抗不整脈薬

ジギタリス(左)とドブタミン(右)の心室筋作用



その他の強心薬

主に急性心不全

- a. 交感神経アミン類 (カテコールアミン類)
ドパミン、ドブタミン、デノパミン
- b. 選択的PDE3i (阻害薬)
ミルリノン、オルプリノロン
- c. Ca感受性増強薬 Ca sensitizer
ピモベンダン (+PDE3i → 弛緩亢進、血管拡張)

強心薬の
作用機序

β_1 受容体刺激

ドパミン
ドブタミン
デノパミン

Gsタンパク質のカップリング

アデニル酸シクラーゼ活性化

cyclic AMP増加

cAMP PDE
(PDE-3)阻害

Aキナーゼ活性化

Ca²⁺チャンネル
リン酸化

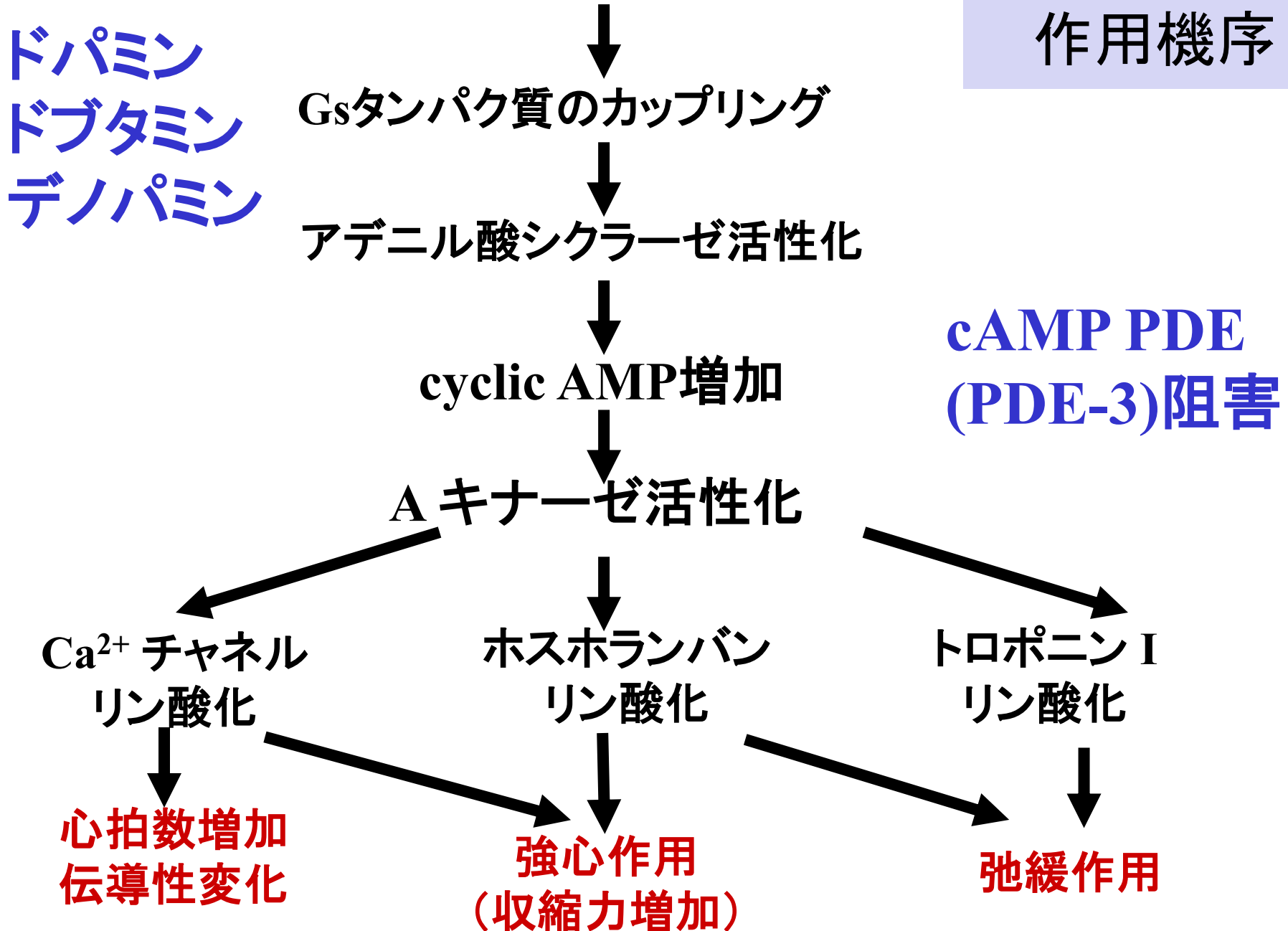
ホスホランバン
リン酸化

トロポニン I
リン酸化

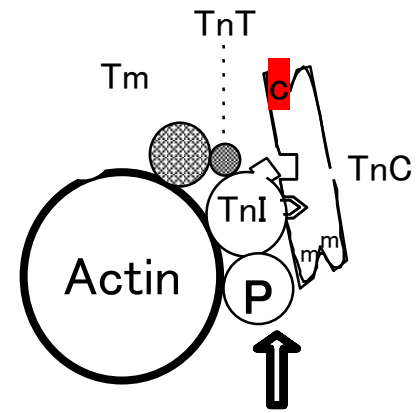
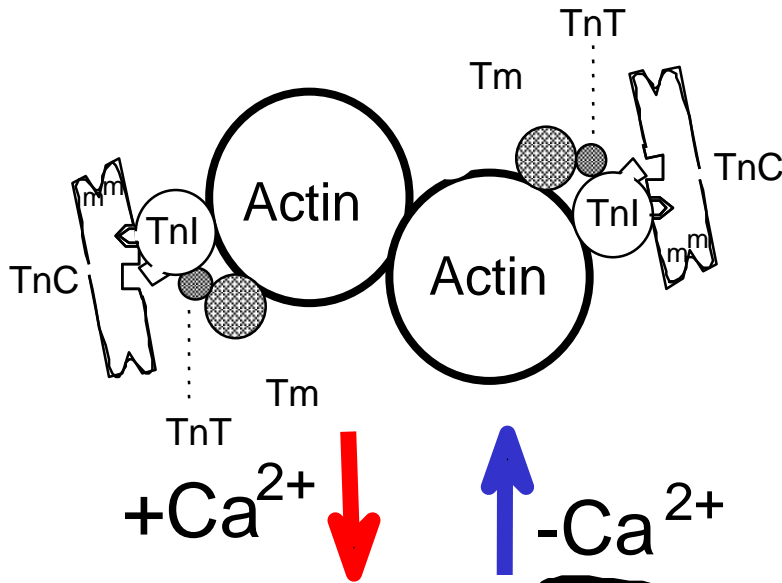
心拍数増加
伝導性変化

強心作用
(収縮力増加)

弛緩作用

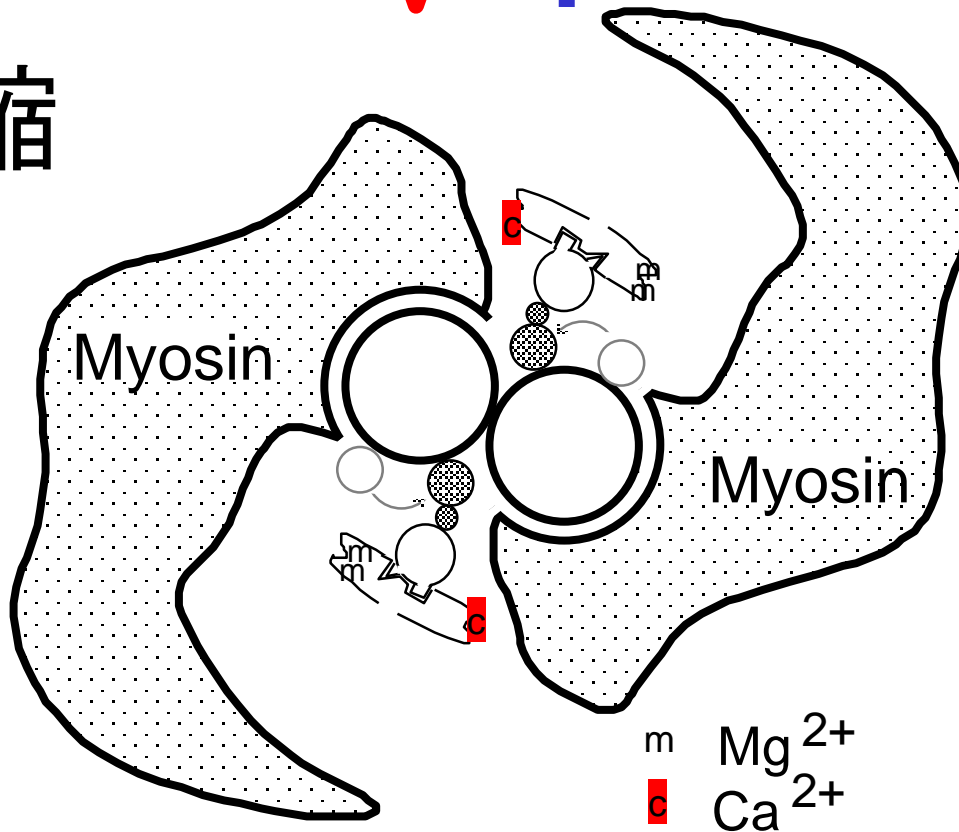


弛緩



cAMP → A kinase

収縮

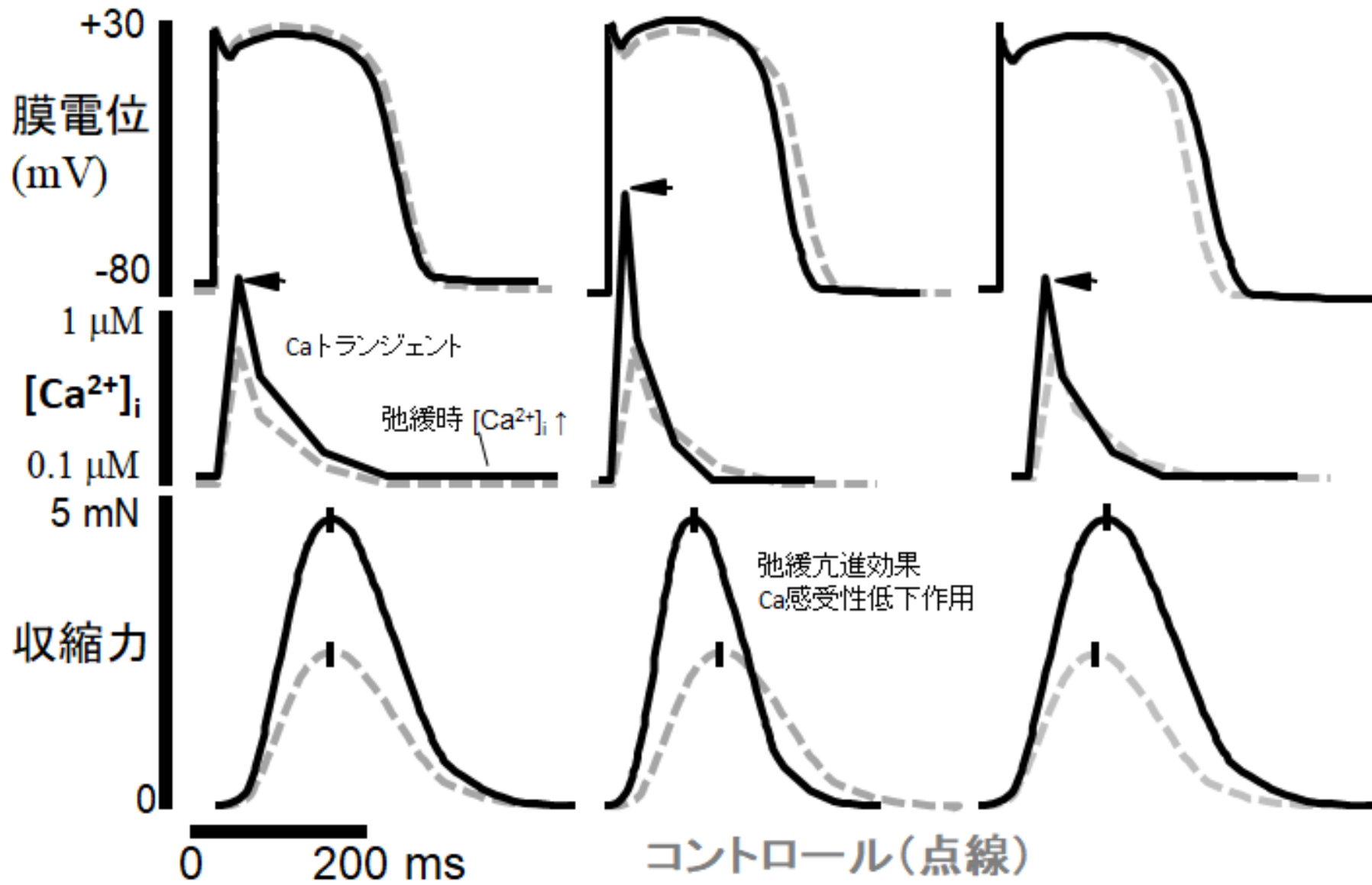


Ca感受性低下
速い弛緩速度
弛緩不全
に有用

ジギタリス

ドブタミン

ピモベンダン



ジギタリス

ドブタミン

ピモベンダン

酸素消費 (積分収縮力2倍時)

1.5,

3.9,

1.6倍

膜電位 (mV)

+30

-80

1 μ M
[Ca²⁺]_i

0.1 μ M

5 mN

収縮力

0

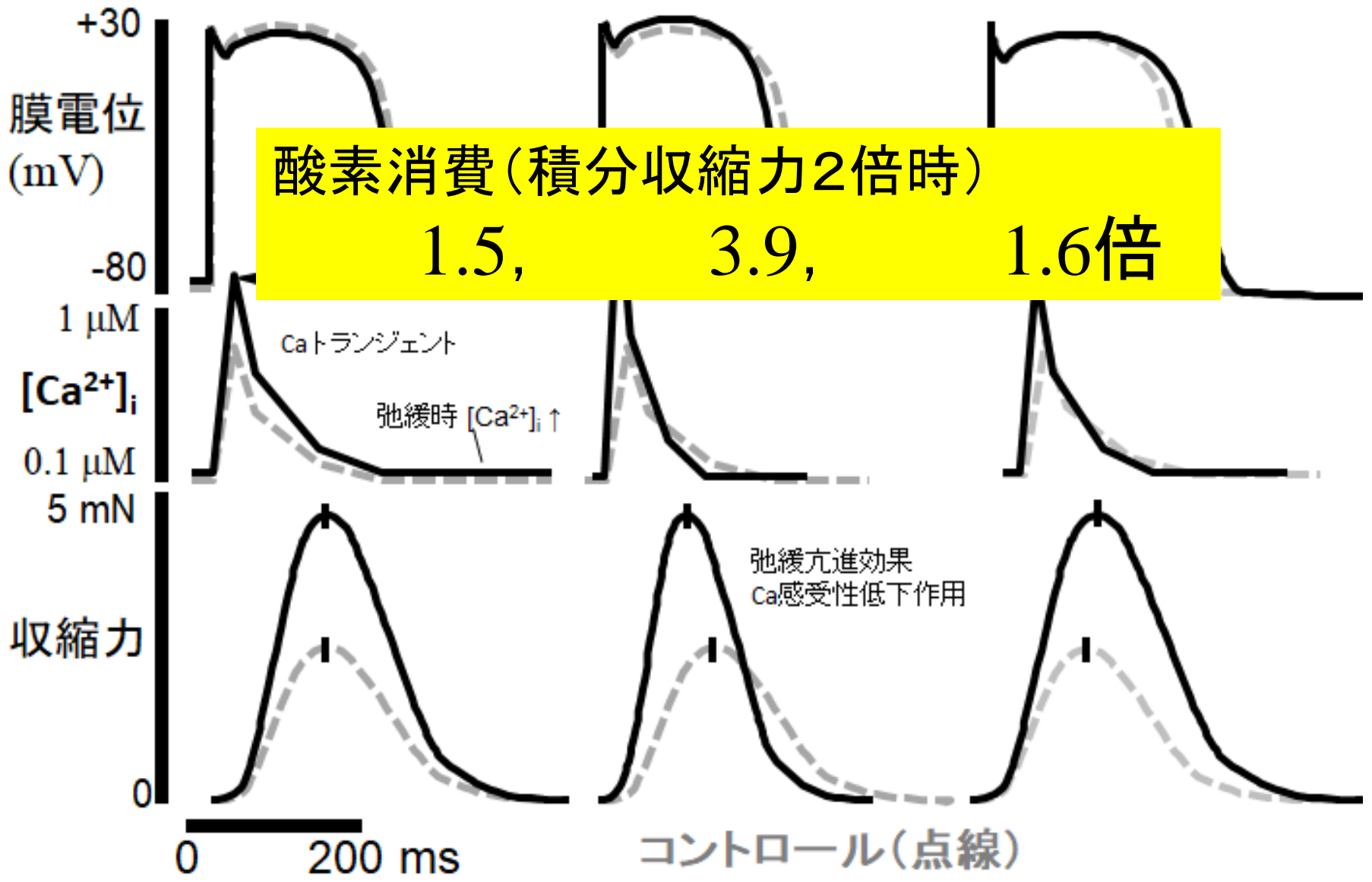
0 200 ms

コントロール(点線)

Caトランジェント

弛緩時 [Ca²⁺]_i ↑

弛緩亢進効果
Ca感受性低下作用



柳澤輝行：心不全の病態と治療

Heart failure; pathophysiology and treatment まとめ：病態に基づく治療薬の位置づけ

心不全の時空的分類と病態

慢性心不全の病態に関する展開

β遮断薬

RAAS遮断薬

血管拡張作用、利尿作用を持つ薬物の有用性

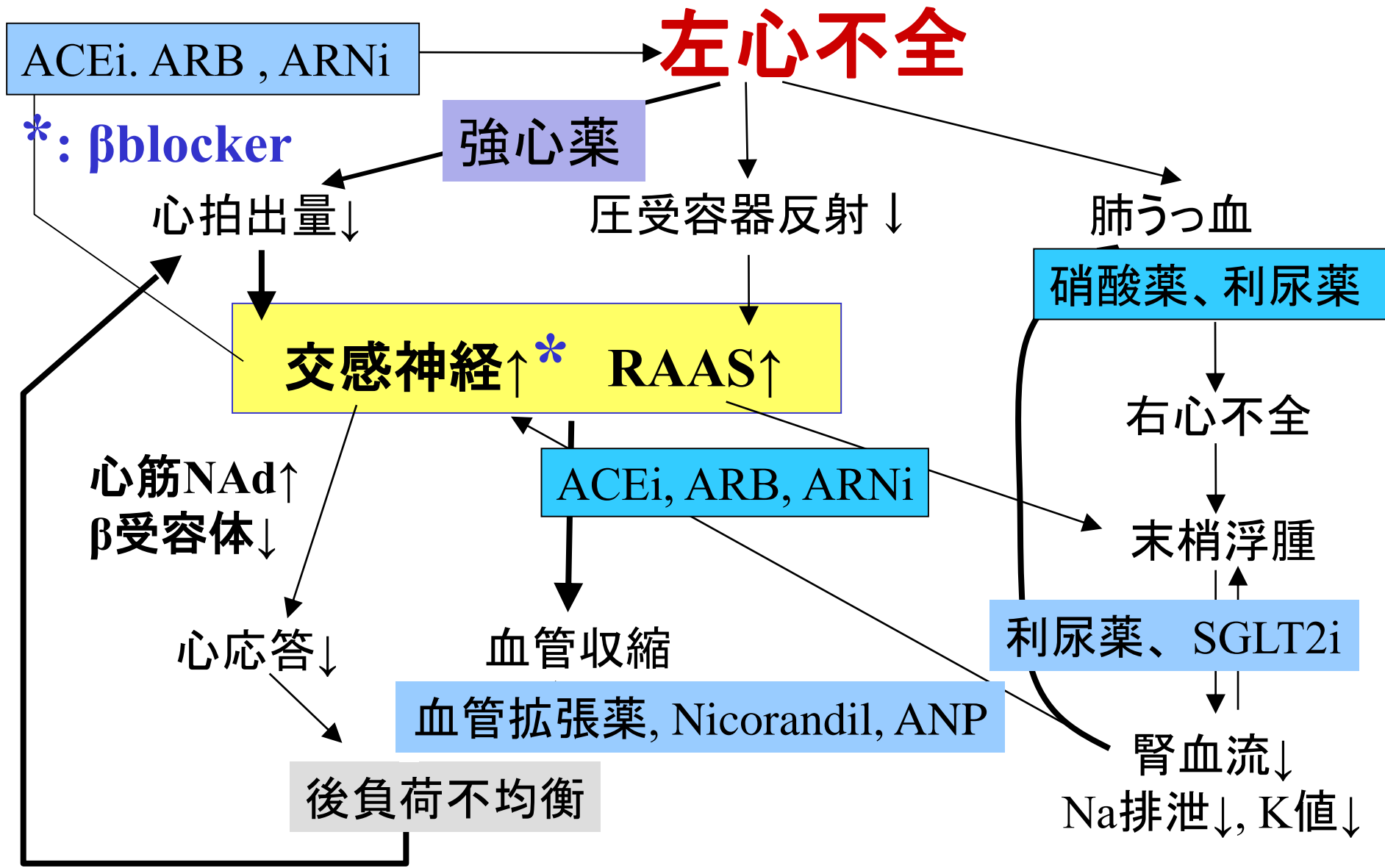
強心薬 cardiotonic agents

ジギタリス、

カテコールアミン類、

PDE3i(阻害薬)、Ca感受性増強薬

心不全の悪循環と薬物療法



アンジオテンシン受容体・ネプリライシン阻害薬(ARNi)

心不全の重症度からみた薬物治療指針

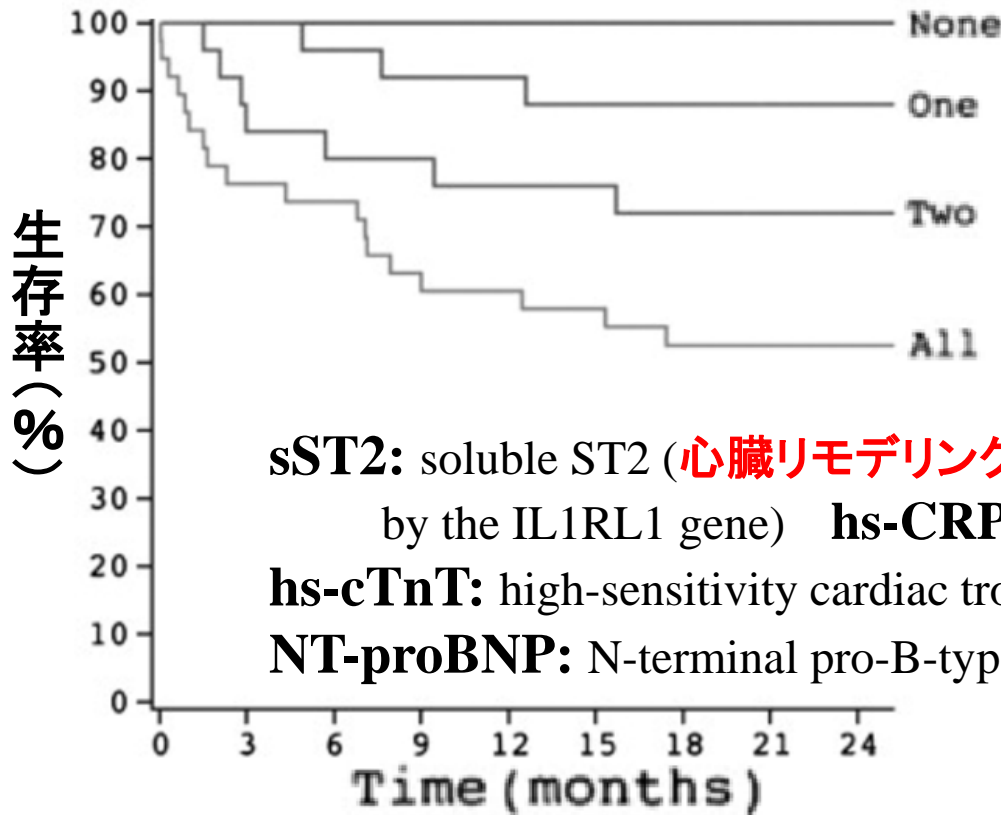
(日本循環器学会:『慢性心不全治療ガイドライン(2005年改訂版)』p.26, 図4より)

	無症候性	軽 症	中等症~重症	難 治 性
NYHA クラス	I	II	III	IV
	アンジオテンシン変換酵素阻害薬		ARNi サクビトリルバルサルタン	
		アンジオテンシンII受容体拮抗薬		
	β遮断薬		徐拍薬	
			抗アルドステロン薬	
		利尿薬 SGLT2i		
		ジギタリス		
		経口強心薬*		
			静注強心薬, h-ANP	

*柳澤輝行:ハイブリッド薬ピモベンダンの薬理学.東北大学機関リポジトリ
(TOUR) <http://hdl.handle.net/10097/40206>

3種のバイオマーカーによる慢性心不全(急性増悪)のリスク階層化; 各指標でハザード比は2.64

心不全の増悪には種々の因子が関与しているので、患者に合わせた個別治療にはバイオマーカーを用いる。



sST2: soluble ST2 (心臓リモデリングを反映する炎症ストレス; encoded by the IL1RL1 gene) **hs-CRP**でも可。

hs-cTnT: high-sensitivity cardiac troponin T (心筋壊死)

NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (心筋伸展負荷)

Pascual-Figal, DA et al. Eur J Heart Fail. 2011;13:718–25.

Jesús Álvarez-García et al. Front Physiol. 2021; 12: 708890.

心不全の病態と治療 まとめ

高齢の慢性心不全患者数が爆発的に増加して社会と臨床医の意識が変化してきました。

心不全という進行性の病態を時空的、因果的そして全人的に理解して、予防・治療しましょう。

強心薬の特徴と新薬については以下のサイト(機関リポジトリ)を参照してください。

<http://id.nii.ac.jp/1330/00000487/>

薬理学的視点からみた各種強心薬の特徴