

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (1998.10) 18巻10号:2389～2393.

【高血圧から心不全へ —transitionの病態と治療をめぐって—】
高血圧心の病態を探る
心不全の予後を規定する因子は何か

羽根田俊

特集：高血圧から心不全へ—transitionの病態と治療をめぐって—

高血圧心の病態を探る

1. 心不全の予後を規定する因子は何か



Haneda Takashi
羽根田 俊*

*旭川医科大学第一内科助教授

はじめに

心不全は心疾患の最終的な病態であり、心機能が低下して身体の組織に十分な血液を駆出できない状態である。それゆえ、当然ながらいったん心不全と診断された患者ではその生命予後は悪い。しかし、心不全患者の予後は心不全の重症度など多くの因子と関係している。そこで、本稿では心不全の予後を規定する因子とそれらの生命予後に対する影響について概説する。

予後規定因子

心不全患者の生命予後を規定する因子は数多く報告されているが、①心拍数などの臨床所見、②左室駆出率などの血行動態所見、③血漿ノルアドレナリン濃度などの神経体液性因子所見、④心室頻拍などの電気生理学的所見に分類される(表1)¹⁾。しかし、心不全の予後は単一因子で規定されるものではなく、複数の因子に関係している。それゆえ、これらの予後規定因子のうち最も重要な因子がどれかについては議論の多いところである。

臨床所見

Franciosaら²⁾は継続的な治療にもかかわらず症状の改善しない心不全患者を経過観察し、虚血性心疾患による心不全患者では他の原因による心不全患者より生命予後が悪いことを報告した(図1)。この差異は、①冠動脈の閉塞性病変が進行性であること、②心室リモデリングにより左室が拡張を続けること、③虚血発作が致死的となることなどによると考えられている。また、虚血性心疾患による心不全では男性と女性で生命予後に差がないが、非虚血性心疾患による心不全では男性で女性に比し予後が不良である³⁾。

心拍数が速いほど、体動脈圧が低いほど、あるいは第3音の存在する場合には心不全患者の予後が悪化することが知られている。また、運動耐容能は予後規定因子として重要であり、6分間歩行試験の歩行距離は1年後の死亡率と逆相関するという(図2)⁴⁾。一方、運動耐容能の定量的な指標である最大酸素摂取量はトレッドミルやエルゴメーターで酸素消費量を測定することによって得られる。最大酸素摂取量は健常者では20 mL/min/kg以上であるが、心不全患者では10 mL/min/kg以下になると予後は極めて悪くなる⁵⁾。

表1 心不全患者の予後規定因子

1 臨床所見	心係数
冠動脈疾患	全身血管抵抗
性	3 神経体液性因子所見
年齢	血漿ノルアドレナリン
ニューヨーク心臓協会クラス(NYHA)	血漿レニン活性
運動耐容能	血漿バゾプレシン
最大酸素摂取量	血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド
安静時心拍数	血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド
収縮期動脈血圧	血漿エンドセリン-1
脈圧	サイトカイン
第3音	血清ナトリウム濃度
心胸比	血清カリウム濃度
2 血行動態所見	血清カリウム量
左室駆出率	血清マグネシウム濃度
右室駆出率	4 電気生理学所見
左室1回拍出仕事量	頻発性心室性期外収縮
左室充満圧	多形性、連発性心室性期外収縮
右房圧	心室頻脈
左室収縮期圧	心房細動、心房粗動
平均動脈圧	

(文献1より引用改変)

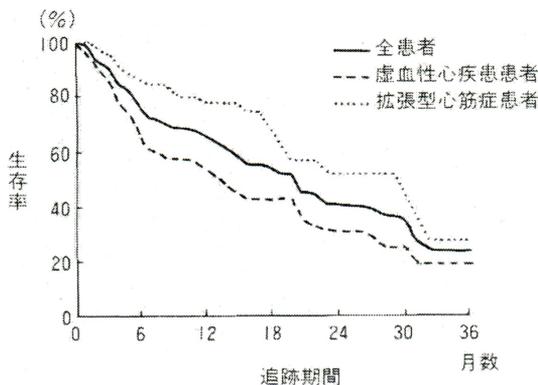


図1 原因疾患と累積生存率 (文献2より引用)

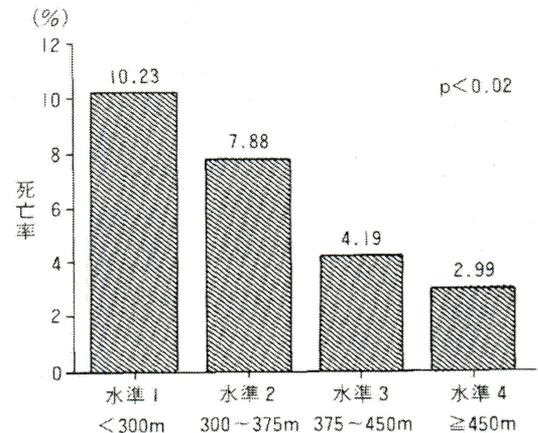


図2 6分間歩行試験と1年後の死亡率 (文献4より引用)

血行動態所見

心係数、左室拡張末期径、左室駆出率、左室拡張末期容積といった指標が心不全患者の予後に関連することが報告されている⁶⁾⁷⁾。特に、左室駆出率は重要な予後規定因子であることが多くの研究で確認されている(図3)⁷⁾。この駆出率は心室の基礎収縮力以外に心負荷、特に後負荷すなわち全身血管抵抗などの影響を受けるが、予後と密接な関連性を示す指標である。また、左室駆出率は最大酸素摂取量と組み合わせると、予後との関連性はさらに高くなる(図4)⁷⁾。すなわち、駆出率が低く、かつ、最大酸素摂取量が小さい患者群で最

も予後が不良である。最近、Vasanら⁸⁾により、心筋梗塞や心不全の既往がないが心臓エコー図検査にて左室拡張末期径が拡大している人は心不全発症の確率が高いことが明らかにされた。

また、右室駆出率が低下している心不全患者ほどその生命予後が悪いことが報告されている⁹⁾。この予後の悪化は、肺動脈圧の上昇が右室駆出率の低下を招き、その結果、左室系に対するブースターポンプ効果が低下することに起因すると考えられている。

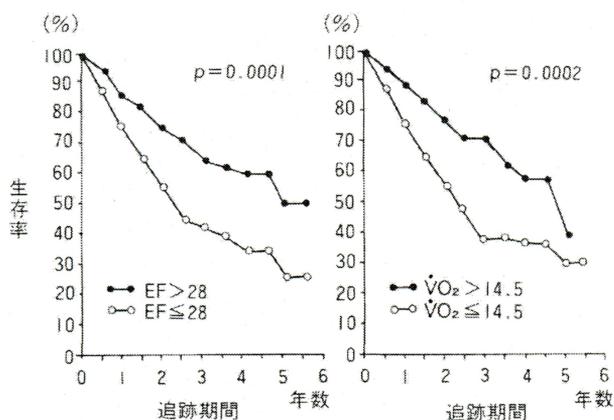


図3 慢性心不全患者の左室駆出率(EF)および最大酸素摂取量($\dot{V}O_2$)と生存率 (文献7より引用)

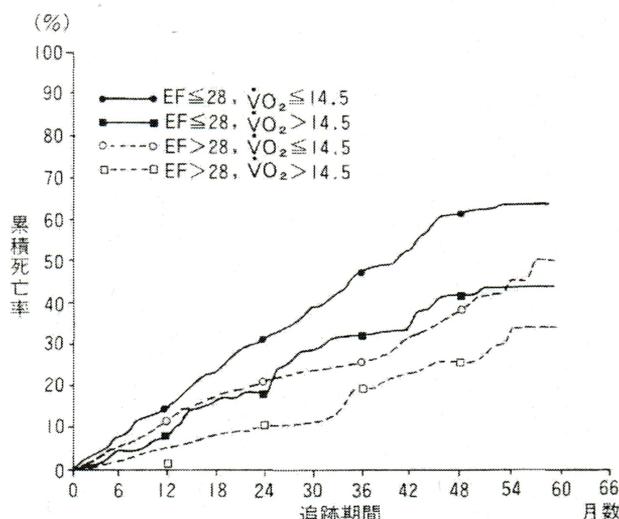


図4 左室駆出率(EF)と最大酸素摂取量($\dot{V}O_2$)から層別した累積死亡率 (文献7より引用)

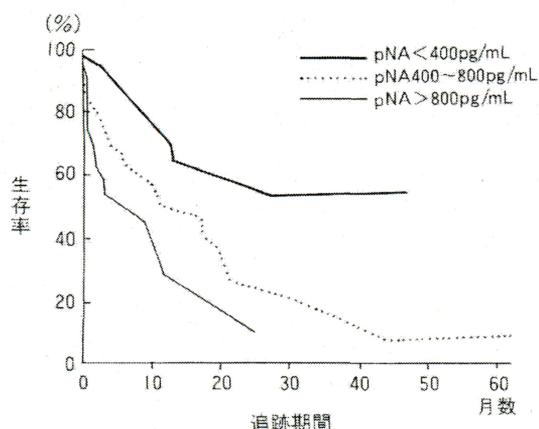


図5 慢性心不全患者の血漿ノルアドレナリン(pNA)濃度と累積生存率 (文献10より引用)

神経体液性因子所見

心不全患者において多くの神経体液性因子が亢進することが知られている。これらの因子と心不全患者の生命予後との関連が初めて報告されたのは血漿ノルアドレナリン濃度で、この上昇の程度と心不全患者の生存率との間には強い関連があることが示された(図5)¹⁰⁾。また、血漿レニン活性も心不全患者の予後と関連し、レニン・アンジオテンシン系の賦活化している患者では心不全が悪化しやすいとされている。しかし、血漿レニン活性自体は血漿ノルアドレナリン濃度に比し、心不全患者の予後を判別する強力な因子ではないと言われている¹¹⁾。アンジオテンシンII、エンドセリン¹²⁾は心不全病態を修飾する重要な因子であるが、血中濃度と予後との関連を示す成績は少ない。

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進が生じると体内からカリウムが喪失して低カリウム血症が生じ、不整脈を誘発する。また、低ナトリウム血症や低マグネシウム血症も心不全患者の死亡率増加と関係する。

血管収縮性の神経体液性因子に対して血管拡張性の神経体液性因子は心不全を代償するような作用を発揮する。すなわち、心房性利尿ホルモン(ANP)や脳性利尿ホルモン(BNP)は利尿作用や血管拡張作用とともにレニン・アンジオテンシン系を抑制する。ANPは主として心房で、BNPは心室で産生され、心不全の重症度が増すにつれ、これらの血漿濃度が上昇する。このANPやBNP濃度は高値であるほど心不全患者の生命予後が不良であり、心不全の予後を規定する因子である(図6)^{13,14)}。

慢性心不全では血清 tumor necrosis factor(TNF)- α 活性が増加しており¹⁵⁾、心不全患者において心リモデリングなどを引き起こす可能性がある。心不全患者では可溶性TNF受容体が増加しており、これが予後規定因子であるとの報告もなされている¹⁶⁾。また、他のサイトカインとして interleukin(IL)-6が心不全の予後規定因子であることが報告されている¹⁷⁾。

電気生理学的所見

心不全患者の死亡は心不全の進行によることはもちろんであるが、その約半数は突然死によるものである。この突然死の多くは不整脈、特に心室頻拍や心室細動

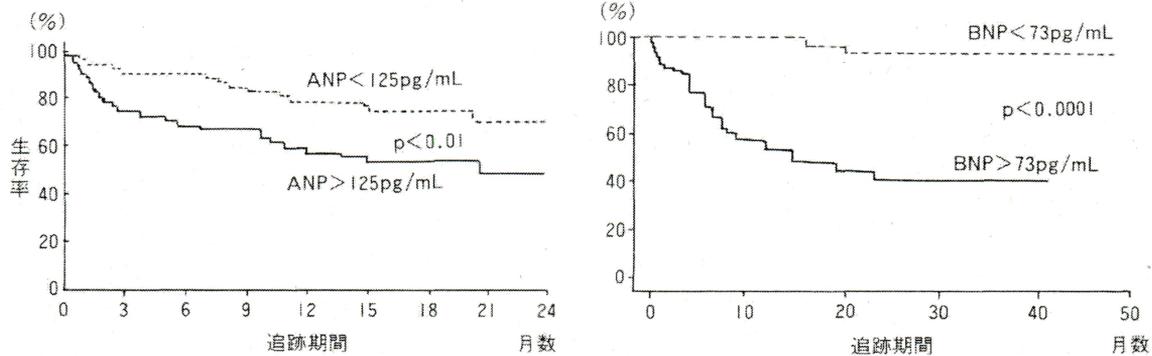


図6 慢性心不全患者の血漿 ANP および BNP 濃度と累積生存率

(文献13,14より引用)

によると考えられる。しかし、心室内伝導遅延、心室性不整脈(多源性心室性期外収縮、心室頻拍)などが心不全患者の予後と関連しているとする報告¹⁸⁾も多いが、関連がないとする意見¹⁹⁾もある。さらに、心機能障害を有する心筋梗塞患者で抗不整脈薬により心室性期外収縮を十分に抑制しても心臓性突然死を増悪させるという報告もある²⁰⁾。このように、①心室機能不全が進行すると不整脈も増加すること、②心不全患者は抗不整脈薬の催不整脈作用を受けやすい危険があることなどにより、不整脈が心不全の独立した予後規定因子かどうかは明らかではない。

おわりに

心不全患者の生命予後の規定因子は数多くあるが、単独の因子で生命予後を正確に規定する因子は少ない。一方、これらの規定因子の多くは高血圧患者、特に高血圧性心肥大を合併する患者で高頻度に認められる所見と一致していることが注目される。心不全患者ではその原因疾患を問わず生命予後が極めて不良であるので、今後さらに予後をより鋭敏に、的確に反映する指標を見出すことが肝要と思われる。

文 献

- 1) Cohn, J. N. : Current therapy of the failing heart. *Circulation* **78** : 1099-1107, 1988
- 2) Franciosa, J. A., Wilen, M., Ziesche, S. and Cohn, J. N. : Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **51** : 831-836, 1983
- 3) Adams, Jr. K. F., Dunlap, S. H., Sueta, C. A. et al. : Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J.*

Am. Coll. Cardiol. **28** : 1781-1788, 1996

- 4) Bitter, V., Weiner, D.H., Yusuf, S. et al. : Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* **270** : 1702-1707, 1993
- 5) Mancini, D., Eisen, H., Kussmaul, W. et al. : Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* **83** : 778-786, 1991
- 6) Lee, T. H., Hamilton, M. A., Stevenson, L. W. et al. : Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* **72** : 672-676, 1993
- 7) Cohn, J. N., Johnson, G. R., Shabetai, R. et al. : Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* **87** (Suppl. VI) : VI-5-VI-16, 1993
- 8) Vasan, R. S., Larson, M. G., Benjamin, E. J. et al. : Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **336** : 1350-1355, 1997
- 9) Salvo, T. G. D., Mathier, M., Semigran, M. J. and Dec, G. W. : Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **25** : 1143-1153, 1995
- 10) Cohn, J. N., Levine, T. B., Olivari, M. T. et al. : Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* **311** : 819-823, 1984
- 11) Francis, G. S., Cohn, J. N., Johnson, G. et al. : Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* **87** (Suppl. VI) : VI-40-VI-48, 1993
- 12) Tsutamoto, T., Hisanaga, T., Fukui, D. et al. : Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentra-

- tion in patients with chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* **76** : 803-808, 1995
- 13) Gottlieb, S. S., Kalman, J., Mayer, L. et al. : Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **13** : 1534-1539, 1989
 - 14) Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K. et al. : Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure : prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* **96** : 509-516, 1997
 - 15) Levine, T. B., Kalman, L., Mayer, L. et al. : Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* **323** : 236-241, 1990
 - 16) Ferrari, R., Bachetti, T., Confortini, R. et al. : Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* **92** : 1479-1486, 1995
 - 17) Tsutamoto, T., Hisanaga, T., Wada, A. et al. : Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **31** : 391-398, 1998
 - 18) Follansbee, W. P., Michelson, E. L. and Morganroth, J. : Nonsustained ventricular tachycardia in ambulatory patients : characteristics and association with sudden cardiac death. *Ann. Intern. Med.* **92** : 741-747, 1980
 - 19) Huang, S. K., Messer, J. V. and Denes, P. : Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy : observations in 35 patients. *Am. J. Cardiol.* **51** : 507-512, 1983
 - 20) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators : Preliminary report : Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **321** : 406-412, 1989

Factors Influencing the Mortality of Heart Failure

Takashi Haneda*

*First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

Despite advances in the treatment of heart failure, the outlook for many patients with this disorder remains poor. Therefore, heart failure has been regarded as the syndrome in which left ventricular function is associated with shortened life expectancy. Thus, an understanding of heart failure is very important in understanding the mortality. Four primary factors which influence the mortality of patients with heart failure are 1) the clinical findings such as the etiology of heart failure and the degree of impairment of exercise capacity, 2) the severity of ventricular dysfunction, 3) the activation of neurohumoral factors, and 4) the high incidence of ventricular arrhythmia. To establish the prognosis of patients with heart failure is principal in patients management.