

循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1998—1999年度合同研究班報告)

慢性心不全治療ガイドライン

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本心不全学会，日本胸部外科学会，日本小児循環器学会，
日本心電学会，日本高血圧学会

班長 松崎 益徳 山口大学医学部内科学第二講座
アドバイザー 篠山 重威 日本心不全学会理事長，京都大学大学院
医学研究科循環病態学
班員 相澤 義房 新潟大学医学部内科学第一講座
今泉 勉 久留米大学医学部内科学第三講座
加藤 裕久 久留米大学医学部小児科学講座
川口 秀明 北海道大学大学院医学研究科病態医科学
木之下 正彦 滋賀医科大学内科学第一講座
許 俊鋭 埼玉医科大学外科学第一講座
佐野 俊二 岡山大学医学部心臓血管外科学講座
島本 和明 札幌医科大学内科学第二講座

班員 中谷 武嗣 国立循環器病センター研究所実験治療開発部
堀 正二 大阪大学大学院医学研究科病態情報内科学
前原 和平 福島県立医科大学内科学第一講座
松浦 秀夫 広島大学医学部内科学第一講座
松森 昭 京都大学大学院医学研究科循環病態学
百村 伸一 虎の門病院循環器センター内科
協力員 矢野 雅文 山口大学医学部内科学第二講座
大草 知子 山口大学医学部内科学第二講座

外部評価委員

北村 惣一郎 国立循環器病センター心臓血管外科
杉本 恒明 関東中央病院
中澤 誠 東京女子医科大学循環器小児科

泰江 弘文 熊本大学循環器内科
北 島 顕 北海道大学大学院
医学研究科循環病態内科学

目次

序文

ガイドラインの作成にあたって

I 慢性心不全の病態と診断

1. 総論

1-1 慢性心不全の定義

2. 心機能不全の診断の実際

2-1 病態評価にあたり

2-2 身体所見

2-3 心機能評価

1) 収縮機能不全の診断

i) 病態と基礎疾患

ii) 収縮機能評価の実際

① 心エコー・ドブラ法

② CT, MRI

③ 核医学

④ 心臓カテーテル法

2) 拡張機能不全の診断

i) 病態と基礎疾患

① 心室ステイフネスの増大

② 不完全弛緩

③ 心外膜肥厚による左室拡張障害

④ 右室負荷による左室拡張障害

ii) 拡張機能評価の実際

① 心エコー・ドブラ法

② 核医学

③ 心臓カテーテル法

④ 原因の検索

(基礎疾患診断のための一般検査, p1034)

サーモグラフィ
指尖脈波

Class III

冠動脈造影：冠動脈疾患の存在が否定的な患者，血行再建，弁置換術，心移植の対象とならない患者および慢性心不全患者全体に対するルーチン検査として (参考)

冠血流：冠動脈内ドプラ法を用いた定量的評価 (冠予備能，内皮機能評価)

骨格筋血流：血管内皮機能検査 (反応性充血時の血管径増加度 (%FMD) 計測，血管作動性物質動脈内注入による骨格筋血流評価など)

5 活動能力の評価

5.1 運動能力

慢性心不全による活動能力の低下は患者の生活の質と充実度を直接に低下させるため，活動能力の改善は慢性心不全患者治療の主要目標である。活動能力は運動能力のみならず，心理的状态，認識能力，社会的環境などに

依存する。これらの評価は初期の病態把握および管理をする上で極めて重要である (65)。

患者の活動能力を規定する最も重要な因子は運動能力である。日常生活における労作時の息切れなどの自覚症状の出現は運動能力の低下に基づき，活動を制限して生活の質に直接に関連する。慢性心不全患者は運動能力に応じた活動性を維持することが原則であるが，日常活動の許容範囲，職種や業務内容の選択，手術に際してのリスクの評価などに運動能力の評価は必須である。また運動能力は独立した予後予測因子でもあり (1)，このことから運動能力の指標である最大酸素摂取量の低下は心臓移植の適応基準の一つとなっている (66)。

心理的要因，認識能力および社会的要因は回復意欲，疾病と治療の理解に基づく服薬および生活指導の遵守，家族を含む周囲からの支援を通じて治療効果に影響を与える。これらの因子，特に反応性うつ状態，病識，家庭および社会環境については定期的に評価しておかなければならない。

1) 運動能力の評価法

i) 動的運動負荷試験

運動能力を定量的に評価する標準的方法はトレッドミ

表 5 日本人の嫌気性代謝閾値，最大酸素摂取量の標準値 (ml/Kg/分)

自転車エルゴメーター

	年齢(歳)/性	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69
嫌気性代謝閾値	男性	18.4±3.6	16.1±3.1	15.1±3.0	15.3±2.9	17.5±2.9
	女性	15.6±2.5	16.6±3.6	16.2±2.2	16.0±2.6	15.5±1.8
最大酸素摂取量	男性	33.5±6.7	29.7±6.8	27.4±5.4	25.9±4.7	29.5±4.4
	女性	25.7±5.9	27.3±6.1	23.6±4.7	23.8±4.3	22.7±4.5

トレッドミル

	年齢(歳)/性	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69
嫌気性代謝閾値	男性	20.1±3.6	18.2±4.1	17.3±3.0	17.8±3.2	20.2±3.2
	女性	17.6±3.0	17.9±2.8	16.8±2.6	16.6±3.0	17.3±2.1
最大酸素摂取量	男性	40.1±7.5	37.7±8.1	33.2±6.5	32.2±6.6	37.6±5.1
	女性	33.1±5.1	34.5±4.5	29.0±5.7	27.0±4.0	30.7±3.8

(文献69)

*嫌気性代謝閾値は V-slope 法により求めたものを示す。60歳以上の群では日常活動度の高いボランティアが多かった。

表 6 トレッドミルを用いた多段階漸増負荷試験から求めた嫌気性代謝閾値と最大酸素摂取量による慢性心不全の機能分類

運動能への低下度	最大酸素摂取量 (ml/kg/分)	嫌気性代謝閾値 (ml/kg/分)
正 常~軽 度	>20	>14
軽 度~中等度	16~20	11~14
中等度~高 度	10~16	8~11
高 度	6~10	5~8
著しく低下	<6	<5

(文献70)

表7 身体活動能力質問表

1. 夜、楽に眠れますか	(1MET以下)
2. 横になっていると楽ですか	(1MET以下)
3. 一人で食事や洗面ができますか	(1.6METs)
4. トイレは一人で楽にできますか	(2METs)
5. 着替えが一人で楽にできますか	(2METs)
6. 炊事や掃除ができますか	(2~3METs)
7. 自分でフンを敷けますか	(2~3METs)
8. ぞうきんがけはできますか	(3~4METs)
9. シャワーをあびても平気ですか	(3~4METs)
10. ラジオ体操をしても平気ですか	(3~4METs)
11. 健康な人と同じ速度で平地を100~200 m歩いても平気ですか	(3~4METs)
12. 庭いじり(軽い草むしりなど)をしても平気ですか	(4METs)
13. 一人で風呂に入れますか	(4~5METs)
14. 健康な人と同じ速度で2階まで昇っても平気ですか	(5~6METs)
15. 軽い農作業(庭掘りなど)はできますか	(5~7METs)
16. 平地を急いで200 m歩いても平気ですか	(6~7METs)
17. 雪かきはできますか	(6~7METs)
18. テニス(又は卓球)をしても平気ですか	(6~7METs)
19. ジョギング(時速8 km程度)を300~400 mしても平気ですか	(7~8METs)
20. 水泳をしても平気ですか	(7~8METs)
21. なわとびをしても平気ですか	(8METs以上)

MET: metabolic equivalent, 代謝当量; 安静時の酸素摂取量(3.5 ml/kg 体重/分)を1METとして活動時の酸素摂取量が安静時の何倍かを示し、活動強度の指標として用いる。

NYHA 心機能分類; I度, 7 METs 以上; II度, 5~6 METs; III度, 2~4 METs; IV度, 1 MET 以下

(文献73)

ルや自転車エルゴメーターを用いた症候限界性多段階漸増法による動的運動負荷試験である。標準化したプロトコールによる運動時間、最大運動時の仕事量あるいは最大酸素摂取量により評価される。最大酸素摂取量は最大心拍出量の第一次近似であり、心血管系の最大予備能を反映する(67)。

慢性心不全患者の症候限界性運動負荷試験は少ないながらもリスクを伴うため心電図、血圧のモニターは必須である。ガス交換比を含む呼気ガス解析指標の実時間モニターは患者の相対的運動強度を知り得ることから安全に運動負荷試験を行うために有用である。呼気ガスモニターにより検出される指標に嫌気性代謝閾値がある。嫌気性代謝閾値は運動筋への酸素供給が不十分となり血中乳酸濃度が上昇し始める運動強度であり、乳酸が重炭酸イオンによって緩衝されて生ずる炭酸ガスにより酸素摂取量増加に対する炭酸ガス排泄量の増加率が増えはじめ

る点として捕らえられる(68)。嫌気性代謝閾値に至れば最大運動能力のおよそ50~60%の運動強度にあると考えて良い。呼気ガス解析は代謝測定装置が高価であること、またある程度習熟する必要があることから総ての施設で行い得るわけではないが、運動能力を定量的に評価するためには呼気ガス解析により最大酸素摂取量を測定する必要がある。日本人の最大酸素摂取量と嫌気性代謝閾値の標準値(69)を表5に、最大酸素摂取量と嫌気性代謝閾値による慢性心不全の機能分類(70)を表6示す。

ii) 6分間歩行試験

トレッドミル負荷試験では自らの体重を運ぶため標準化したステージによりおよそその酸素摂取量の推定が可能である。また特殊な設備が不要な簡便法として6分間歩行テストがある。最大努力による6分間の歩行距離を測定するものであり、およその運動能力(71)を推定し得る。6分間歩行距離は身長と体重および年齢に関連しており、日本人の正常域(m)は $[454 - 0.87 \times \text{年齢(歳)} - 0.66 \times \text{体重(Kg)}] \pm 82$ (2標準偏差)に身長(m)を乗じたものとされる(72)。

iii) 身体活動能力質問表

従来、運動能力による心血管系予備能の評価は New York Heart Association (NYHA) の心機能分類に見られるごとく労作時の自覚症状に基づいてなされてきた。このような問診による評価は客観性に乏しいという問題があるが簡便であり、何よりも患者の自覚である点で重要である。患者は自覚症状の発生を避けるために徐々に活動を制限していることがあり、また老人では日常生活の活動性の低下から症状が顕在化していないことがあるため、明確な個々の活動に対する耐容性を問診する必要がある。基本的な日常活動と酸素摂取量を対応させた問診表に身体活動能力質問表(specific activity scale, 表7)があり、特に日常生活で自覚症状が出現する中等症から重症の慢性心不全の運動能力評価に有用である(73)。

心不全における活動能力の評価

[(65)より改変]

Class I

1. 来診時における問診(運動能力、心理的状態、認識能力、社会的環境など)
2. 心移植の適応を検討するための運動負荷試験・通常呼気ガス分析を行う

Class II

1. 運動負荷試験：自覚症状と臨床評価が一致しない患者において活動能力と症候を生じる限界の運動レベルをさらに明確に評価するため
2. 運動負荷試験：特殊な臨床的疑問，問題を検討するため．たとえば心房細動時またはペースメーカー装着後における心拍数の変化と調節，高血圧歴をもつ心不全患者における血圧のコントロール，運動誘発性の不整脈，身体障害の程度の評価，活動能力の変化と治療に対する反応の評価など

Class III

運動負荷試験：心移植の適応を評価する場合を除き，臨床的に安定した慢性心不全の経過を評価するためのルーチン検査として

II 慢性心不全の治療

1 一般管理

患者，家族およびその他の介護者に慢性心不全の特徴，心不全増悪時の症候，薬物治療に関しての十分な説明を行うとともに食塩・水分制限，活動制限や禁煙の指導を行う．毎日の体重測定，規則的な服薬など自己管理の重要性と責任を明確にすることは重要である (表8)．

2 カウンセリング

息切れやむくみなど心不全の主要症候，特に急性増悪時の症状とその対処方法については十分な説明が必要である．労作時息切れおよび易疲労感の増強や安静時呼吸困難，下腿浮腫の出現のみならず食思不振や悪心，腹部膨満感，体重増加などが心不全増悪の症候であり得ることについて患者の十分な理解が必要である．すべての慢性心不全患者は毎日の体重測定 (毎朝，排尿後) による自己モニタリングが必要であり，短期間で体重増加は体液貯留の指標として重要である．日の単位で体重が2 Kg 以上増加するような場合は慢性心不全急性増悪を強く示唆する．これらの症候により慢性心不全の増悪が疑われた場合には自ら活動制限，食塩制限を厳しくするとともに速やかに受診すべきであることを指導する．

3 社会的活動性と仕事

慢性心不全の生活に及ぼす影響は身体機能の低下のみならず心理的適応にも依存しており，患者が社会的あるいは精神的に隔離されないように注意しなければならない．活動能力に応じた社会的活動は勧めるべきであり，可能であれば運動能力に応じた仕事を続けるべきである．

4 食事

全細胞外液量は体内ナトリウム量により規定されており慢性心不全においては減塩によるナトリウム制限が最も重要である．重症心不全では一日の食塩量3 g 以下の厳格な塩分制限が必要である．米国のガイドラインではさらに厳しい1-2 g 以下の塩分制限が勧められているが (74) 日本人の食生活では困難である．食事指導によりパンやうどんなどの加工食品自体にも相当量の食塩が含有されていることを教育する．軽症心不全では厳格な塩分制限は不要であり一日およそ7 g 以下程度の減塩食

表8 患者，家族，介護者の教育と
カウンセリングで指示すべき事項

一般的なカウンセリング 心不全の病因，病態 症状と徴候 心不全増悪時の症状と対処方法 毎日の体重の自己モニタリング 治療計画の説明 患者の自己管理責任の明確化 禁煙の重要性 治療・ケア計画における家族やその他の介護者の役割 インフルエンザの予防接種の重要性 予後，余命 予想される事態の告知 突然死の場合の家族への指導 活動指針 レクリエーション，余暇，作業活動 運動 性生活上の問題と対処法 食事指導 食塩制限 過剰の水分摂取を避けること 水分制限 (特に必要な場合) アルコール制限 薬剤 生活の質と生存率に及ぼす薬剤の効果 投与量 出現しうる副作用と出現時の対処法 併用薬剤の競合機序

(文献74) より改変.

とする。高齢者においては過度の食塩制限が食欲を低下させ栄養不良となり得るため味付けには適宜調節が必要である。

軽症の慢性心不全では自由水の排泄は損なわれておらず水分制限は不要であるが、口渴により過剰な水分摂取をしていることがあるので注意を要する。重症心不全で希釈性低ナトリウム血症をきたした場合には水分制限が必要となる。

肥満を合併している場合には減量のためのカロリー制限が必要である。その他の食事制限は明らかな適応（高脂血症、糖尿病など）がない限り勧めない。

124 旅行

飛行機旅行、高地あるいは高温多湿な地域への旅行では注意が必要である。一般的には短時間の飛行機旅行は他の交通機関による旅行よりも好ましい。しかし長時間の飛行機旅行はNYHA III度およびIV度の重症心不全患者では脱水、下肢の浮腫、静脈血栓などの問題が生ずるため勧められない。どうしても飛行機旅行が必要な場合には、飲水量の調節、利尿剤の適宜使用、機内での軽い体操が必要である。また総ての心不全患者が旅行時の食事内容や食事時間の変化、これに伴う消化不良、高温多湿な気候が水バランスを変化させることを認識しておくなければならない。

125 ワクチン接種

すべての心不全患者、特に重症患者では、病因によらずインフルエンザに対するワクチンを受けることが望ましい。慢性心不全患者におけるワクチンの真の利益に関しては十分な臨床データがないが、少なくともインフルエンザの重症合併症を防ぐ効果が期待できる。

126 喫煙

喫煙はすべての患者で禁止すべきである。

127 アルコール

アルコール性心筋症が疑われる場合、禁酒が不可欠である。他の総ての慢性心不全患者においても原則として飲酒は禁止すべきである。

128 安静と運動

浮腫を有する非代償性心不全、慢性心不全急性増悪時には運動は禁忌であり活動制限と安静が必要である。しかし薬物治療あるいは外科的治療がなされて状態の安定した慢性心不全においては安静によるデコンディショニ

ングは運動耐容能の低下を助長し、労作時の症状を悪化させる要因となる。逆に適度な運動あるいは運動トレーニングは運動耐容能を増して日常生活の症状を改善し生活の質を高めることが明らかとなっている(75-77)。適切な運動療法を行った場合には心筋収縮性の改善は明らかではないものの少なくとも左室のリモデリングを増悪せず、呼吸筋・骨格筋機能、および血管拡張反応を改善し、運動耐容能を増す。また圧受容体反射感受性の低下や交感神経系優位の自律神経の不均衡を是正する。さらに予後を改善するとする報告も認められる(78)。しかし運動強度、運動量が過度となれば心不全の増悪をきたし得るのでその実践にあたっては個々の症例の病態と運動負荷試験から得られた情報に基づいた運動処方が必要である。

運動療法の適応となるのは一般に最大酸素摂取量10 ml/Kg/分以上の運動耐容能を有する患者である(79)。嫌気性代謝閾値以下の運動強度では呼吸・循環動態は速やかに定常状態に至り長時間運動を継続することが可能であり(68)、およそ嫌気性代謝閾値近傍の運動強度が処方される。運動の種類としては歩行やサイクリングのような低強度の律動的好氣的運動が勧められる。強い等尺性運動は避けるべきである。通常歩行速度の酸素摂取量がおおよそ10 ml/Kg/分であることから歩行運動では速度を変えることにより運動強度を調節し、重症度の異なる患者に対応することが可能である。具体的には30分程度の持続的運動を週3回から5回行う。嫌気性代謝閾値近傍の運動強度を設定し、軽い強度からはじめて経過を観察しつつ徐々に運動強度を上げていく。一回の運動には準備体操、整理体操が必須である。特別な運動トレーニングを行う場合には患者の運動能力に応じて計画し、監視下に行うべきである(80)。

129 入浴

入浴は慢性心不全患者において禁忌ではなく、適切な入浴法を用いればむしろ負荷軽減効果により臨床症状の改善をもたらすことが示されている(81)。熱いお湯は交感神経緊張をもたらすこと、深く湯につかると静水圧により静脈環流量が増して心内圧を上昇させることから温度は41℃、鎖骨下までの深さの半座位浴で時間は10分程度が良いとされる。また、低温サウナも重症慢性心不全患者の治療に有効であるとする報告(81)があるが、生命予後の改善効果があるかどうかについてはまだ明らかでない。

1410 避妊

NYHA II度からIV度の慢性心不全を有する妊婦では死亡率、罹病率が高く、正常の妊娠、分娩は困難である。従ってこれらの患者では妊娠を避けるべきである。より軽症の慢性心不全でも妊娠が予後を悪化させることを説明する。

1411 性生活

慢性心不全患者において性交渉時の血行動態を測定した報告は皆無であるが、健常人および陳旧性心筋梗塞患者における検討では絶頂期の心拍数、血圧は両群で差が無く、心臓二重積(心拍数×血圧)はおおよそ3倍に達するとされる(82)。運動強度でいうとおよそsingleのMaster二階段試験に相当することから、single Masterが不整脈の誘発、負荷後の過度の息切れ、疲労感なしに行い得れば性交渉は可能と考えられる。しかし心拍数、血圧の反応は年齢や重症度よりもむしろ個体差や性行為時の状況によるところが大きいとされ、特に婚外交渉では過大な反応をきたし得ることに注意が必要である。

慢性心不全患者における入院の基準

[(65)より改変]

慢性心不全患者で以下の所見のいずれかが認められる場合には入院の適応がある。

Class I

1. 外来治療に抵抗性の慢性心不全増悪(NYHA III, IV度)
2. 最近発症した心筋虚血あるいは梗塞、急性肺水腫あるいは高度の呼吸困難、症候性低血圧あるいは失神、肺塞栓症、末梢塞栓症、症候性不整脈(高度の徐脈および頻脈性不整脈)、その他肺炎や腎不全の合併など、生命に危険の迫った状態や基礎疾患を合併する場合
3. β 遮断薬開始時

Class II

1. 軽度～中等度の臨床症状を有する慢性心不全
2. 初めて軽度心不全が発生した患者
3. 一人暮らしなど安全な外来管理が不可能と考えられる社会的要因がある場合

2) 薬物療法

2.1 収縮機能障害に対する治療

心不全の大半は左室収縮機能不全に基づく心不全である。とくにその原因としては非虚血性の拡張型心筋症と、いわゆる虚血性心筋症に大別できる。これらの疾患においては交感神経系、レニン・アンジオテンシン系が賦活され左室の進行性の拡大と収縮の低下すなわちリモデリングがおき、死亡、心不全の悪化などのイベントにつながると考えられている。従ってこのような神経内分泌系を阻害することにより左室リモデリングを抑制し心不全の予後を改善することが最近の慢性心不全治療の中心となっている。ここではこのような世界的傾向を踏まえたうえで、わが国独自の事情に即した薬物治療のガイドラインを提供することを目標とした。抗凝固薬、アミオダロン以外の抗不整脈薬については他の項を、また収縮機能障害による慢性心不全の急性増悪時の治療は“急性重症心不全治療ガイドライン”を参照されたい。

1) ジギタリス

洞調律の左室収縮機能不全患者においてジギタリス中止によって心不全の増悪をきたすことは報告されていたが生命予後を改善するかどうかは長年議論の対象となっていた。1995年にDIGの結果が発表され、洞調律の心不全患者の心不全入院を減らすことが明らかとなったが心不全患者の予後は改善しないという結果であった(83)。さらにDIGにおけるジギタリス血中濃度は約0.8 ng/mlと比較的低濃度であり、この範囲の濃度を維持すべく血中濃度を指標として至適用量を決定すべきである。

一方、心房細動を伴う心不全患者においては心室レートをコントロールし十分な左室充満時間を得るためにジギタリスが用いられる。これは臨床症状の改善を目的とするものであって、心房細動を伴う左室収縮機能不全患者においてジギタリスが予後を改善するかどうかについてはやはり不明である。

ジゴキシン以外のジギタリス製剤が心不全のコントロールにおいてジゴキシンよりも優れているという明らかなエビデンスは得られていない。

2) 利尿薬

心不全患者のうっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫などの症状を軽減するために最も有効な薬剤である。ルー

利尿薬を基本に、わが国ではフロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、ピレタニド、アゾセמידが用いられる。軽症例ではサイアザイド系利尿薬も用いられ、またループ利尿薬で十分な利尿が得られない場合にはサイアザイド系利尿薬との併用を試みても良い。ただしこれらの利尿薬は低カリウム血症、低マグネシウム血症をきたしやすく、ジギタリス中毒を誘発しやすいばかりでなく、重症心室性不整脈を誘発することもある。従ってこれらの利尿薬の使用時には血清カリウムおよびマグネシウムの保持を心がける必要がある。高血圧患者においてサイアザイド系利尿薬と突然死の関係を調べた case control study ではカリウム保持性利尿薬の併用により心停止の発生頻度が抑制されることが明らかとなっている (84)。さらに最近、NYHA III度以上の左室収縮機能不全に基づく重症心不全患者を対象とした大規模試験 (RALES) ではスピロラク톤の併用が全死亡率、心不全死亡率、突然死のいずれをも減少させることが明らかとなっている (85)。スピロラク톤以外のカリウム保持性利尿薬によっても同様の効果が得られるかどうかは不明である。

3) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

このクラスの薬剤の左心機能不全に基づく心不全患者、あるいは心筋梗塞後の患者の生命予後および種々の臨床事故に対する効果は CONSENSUS (86)、SOLVD (87, 88) などの大規模臨床試験により確立されている。無症候の左室収縮機能不全についても高用量でより効果がえられるとの ATLAS (89) の結果もあるので、薬剤の認容性がある限り (咳嗽の有無、血圧、血清クレアチニン値、血清カリウム値のチェック)、欧米の大規模臨床試験で用いられた用量を目標とすべきである。

4) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

ヒトではアンジオテンシン I から II への変換のかなりの部分はアンジオテンシン変換酵素系ではなくキマラーゼであると考えられている。より確実にアンジオテンシン II の効果をブロックするアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が心不全治療に試みられている。高齢者の心不全患者でロサルタン死亡率に対する有効性をカプトプリルと比較した臨床試験 ELITE II (90) では、認容性においてアンジオテンシン変換酵素阻害薬より優れていたものの死亡率改善効果には有意差は得られなかった。一方、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の左室リモデリング抑制効果は副次的に増加するブラジキニンに負うところが大きいとする考え方もあり、アンジオテンシン II 受容体拮

抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用の効果を検証する大規模臨床試験が現在進行中である (91)。

5) β 遮断薬

ここ数年の間に β 遮断薬の心不全予後改善効果を指示する大規模試験の結果が相次いで発表された。US Carvedilol study (92) においてはカルベジロール、CIBIS II (93) においてはビソプロロール、MERIT-HF (94) ではメトプロロールの有意な生命予後および心不全悪化防止効果が明らかにされた。有症状の心不全患者のすべてにアンジオテンシン変換酵素阻害薬を用いた上でできるだけ β 遮断薬導入を試みることが勧められる。無症状の心不全患者についてもおそらく有益であるとは予想されるが、まだ、明らかなエビデンスは得られていない。これらの薬剤の心不全予後改善効果は β 1 選択性、非選択性を問わず β 遮断薬の class effect であると考えられる。内因性交感神経刺激作用についてはむしろ有益でない。

β 遮断薬の投与の実際については NYHA III度以上の心不全患者については原則として入院とし、ごく少量より時間をかけて増量して行くことが望ましい。増量に際しては自覚症状、脈拍、血圧、心胸比、および心エコー図による心内腔の大きさ等を参考にす。アンジオテンシン変換酵素阻害薬と同様、欧米の臨床試験での目標用量とわが国の常用量との間にかかなりの開きがあり、薬剤認容性をみながらできるだけ増量すべきとの意見もあるが、容量依存性についての明確な結論は出ていない。

β 遮断薬の効果を予測する指標として、血漿 BNP が有用である。また、核医学的検査、とくに MIBG シンチグラフィでの H/M 比、washout rate が有用と考えられている (95) がその値に関してコンセンサスは得られていない。

6) アミオダロン

心臓突然死は心不全の増悪による死亡とならんで心不全の二大死因であり、その基礎となっているのは心室頻拍および心室細動の重症心室性不整脈であると考えられている。アミオダロンはこれらの重症心室性不整脈を抑え心不全患者における突然死を予防することが期待される。いくつかの臨床試験では (96, 97) は必ずしも一貫した結果がえられてはいないが、いままでの臨床試験のメタアナリシス (98) では全死亡率および不整脈を減少させることが報告されている。使用に際しては特異的な副作用の早期検出のため定期的な甲状腺機能、肺機能、眼科受診が必要である。

7) 末梢血管拡張薬

欧米のガイドラインでは種々の原因によりアンジオテンシン変換酵素阻害薬を用いることのできない患者において硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用 (99) が生命予後の改善を目的として用いられることが多いが、わが国では積極的に使用されていない。硝酸薬単独の使用では血行動態の改善は期待できるが、予後改善効果については不明である。

一般にカルシウム拮抗薬は長期に用いると心不全を悪化させる危険性があり勧められない。唯一長時間作用型のカルシウム拮抗薬であるアムロジピンは〔PRAISE 試験 (100)〕非虚血性の拡張型心筋症患者の長期予後を改善することが示されたが、PRAISE II (学会発表のみ) ではプラセボ群との間に予後改善効果の差がみられなかった。

8) 経口強心薬

1980年代から行われた予後を一次エンドポイントとした種々の経口強心薬の大規模臨床試験はことごとく否定的な結果に終わり (101, 102), 米国では経口強心薬について否定的な見方が成されている。しかしながら生命予後の改善効果のみが慢性心不全治療の最終目的ではないとの見解にたてば、経口強心薬の臨床的有用性についても再考慮すべきであろう。とくに生活の質の改善 (103, 104), 非経口強心薬からの離脱, β 遮断薬導入などについては強心薬の有用性がさらに検討される必要がある。わが国ではピモベンダン, デノバミン, ドカルバミン, ベスナリノンが認可されている。現在, ピモベンダンの長期予後効果の臨床試験が行われており, その結果が待たれる。

○重症度からみた薬物治療

NYHA I 度 (無症状の左室収縮機能不全) : まずアンジオテンシン変換酵素阻害薬が適応となる。心房細動による頻脈を伴う症例ではジギタリスを用いる。

NYHA II 度 : アンジオテンシン変換酵素阻害薬に加えて肺うっ血所見や全身浮腫など体液貯留による症状が明らかである場合にはループ利尿薬, サイアザイド系利尿薬を用いる。洞調律で重症心室性不整脈を伴わない非虚血性心筋症にはジギタリスを用いる。 β 遮断薬導入を試みる。

NYHA III 度 : アンジオテンシン変換酵素阻害薬に加えて肺うっ血所見や全身浮腫など体液貯留による症状が明らかである場合にはループ利尿薬, サイアザイド系利尿薬

を用いる。カリウム保持性利尿薬とくにスピロノラクトンを併用する。入院とし β 遮断薬導入を試みる。非虚血性心筋症で明らかな低血圧の無い症例ではアムロジピンを追加しても良い。

NYHA IV 度 : 入院とする。カテコラミン, フォスフォジエステラーゼ阻害薬, 利尿薬などの非経口投与を行い状態の安定化を図る。状態の安定化が得られたならアンジオテンシン変換酵素阻害薬, スピロノラクトンを含む利尿薬, ジギタリスなどの経口心不全治療薬への切り替えを行い, さらに β 遮断薬導入を試みる。

○心不全の重症度からみた治療指針 (図3)

経口心不全治療薬の選択 (表9に主な心不全治療薬の用量を示す)

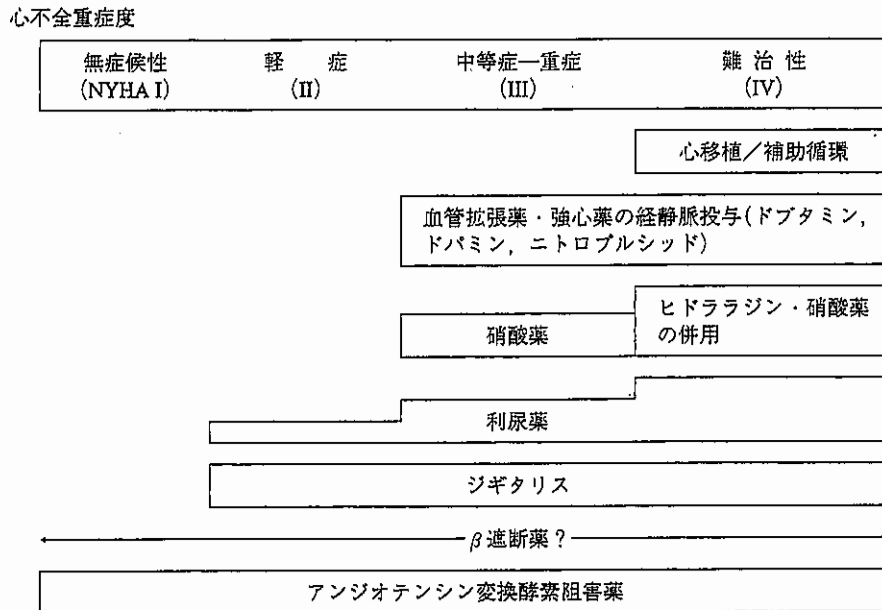
Class I

- 禁忌を除きすべての患者に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (無症状の患者も含む)。
- 頻脈性心房細動を有する患者にレートコントロールを目的としたジゴキシン投与。
- 有症状の患者に対し予後の改善を目的とした β 遮断薬の導入。
- うっ血に基づく症状を有する患者に対するループ利尿薬, サイアザイド系利尿薬。
- ループ利尿薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬が既に投与されている NYHA III 度以上の重症患者に対する抗アルドステロン薬。
- 重症心室性不整脈とそれに基づく心停止の既往のある患者におけるアミオダロン投与。

Class II

- 洞調律の患者に対するジギタリス投与。
- アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 : アンジオテンシン変換酵素阻害薬の代用として, あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用投与。
- β 遮断薬導入の際の経口強心薬併用。
- 生活の質の改善, 経静脈的強心薬からの離脱を目的とした経口強心薬短期投与。
- 非経口強心薬の間歇投与。
- 非虚血性心筋症に基づく心不全患者に対するアムロジピンの投与。
- 硝酸イソソルビドとヒドララジンの両者の投与。
- ループ利尿薬, サイアザイド系利尿薬, 抗アルドステロン薬以外の利尿薬。
- 無症状の患者における β 遮断薬の導入。

図3 心不全の重症度からみた治療指針



Braunwald, E et al : Heart Disease, W. B. Saunders, Philadelphia, 1997, 493 より改変

Class III

- 無症状の患者に対する経口強心薬の長期投与。
- 狭心症、高血圧を合併していない患者に対するカルシウム拮抗薬。
- Class I 抗不整脈薬長期経口投与。

2.2.2 拡張機能障害に対する治療

1) 治療アルゴリズム (図4)

拡張機能不全による心不全(拡張不全)は、①自覚症状が強く、時に治療抵抗性であること、②利尿剤投与により、低心拍出量症状をおこしやすいこと、③拡張機能障害の原因が様々であり、治療方針も一定でないこと(105)、などより収縮機能不全による心不全(収縮不全)とは異なった治療方針が必要であるが、拡張不全の治療戦略は、未だ確立されていない。その理由の一つとして、心不全治療に関する大規模臨床試験はすべて収縮不全症例を対象にしており、拡張不全の治療に対する評価が欧米においてもなされていないことがあげられる。従って現段階においては一般的に考えられている治療法を記載することとする。

2) 左室心筋が原因である拡張不全の治療

i) 急性増悪期の治療

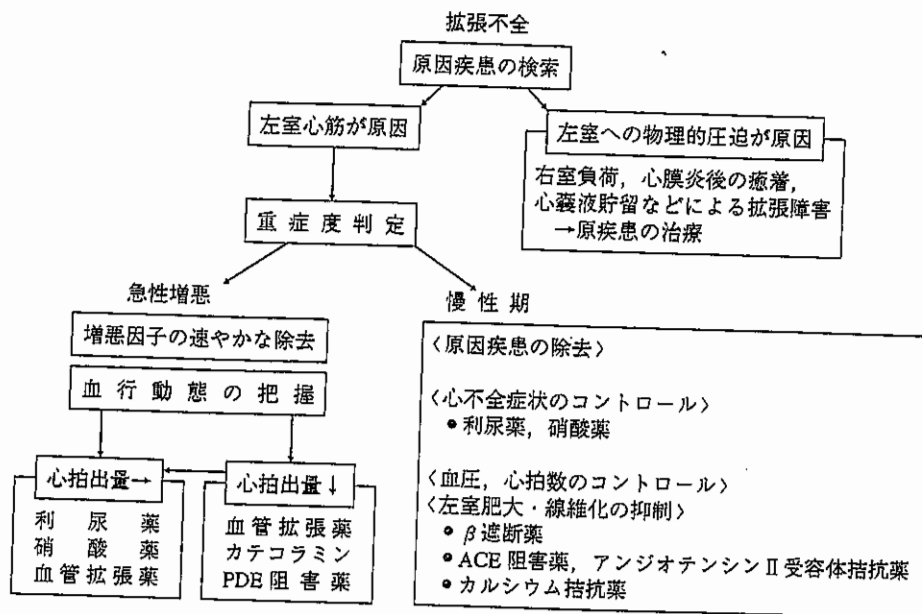
急性増悪期の主症状は、左房圧上昇による肺うっ血と、低心拍出量症状である。どちらの症状がより優位かを的確に把握する。

肺うっ血症状が強く、心拍出量が保たれている場合は、利尿薬、硝酸薬が有効である。しかし、拡張不全ではこれらの前負荷軽減薬は容易に心拍出量の低下をきたすため、投与量には十分注意が必要である。

肺うっ血が強く、かつ低心拍出量を呈する場合は、後負荷を軽減し、有効心拍出量を増やす必要があり、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬による後負荷軽減とともに、カテコラミン、PDE阻害薬を併用する。カテコラミン、PDE阻害薬は軽度低下している収縮機能を改善するだけでなく、弛緩能をも改善すると考えられている(106)。ただし、脈拍・不整脈の増加には注意すべきである。

同時に、増悪因子が明らかであり、かつ除去可能な場合、それを取り除くことが有効である。冠動脈狭窄・閉塞による心筋虚血が関与している場合は、血行再建を行う。発作性心房粗細動による頻脈が原因のときは、速やかに洞調律に戻すことが重要であり、抗不整脈薬の静脈内投与、直流除細動器の使用を考慮する。頻脈コントロ

図4 左室拡張機能不全の治療アルゴリズム



目的での少量のβ遮断薬使用は、症例によって肺うっ血が存在していても有効である場合がある。(詳細は“急性重症心不全治療ガイドライン”を参照)

ii) 慢性期の治療

慢性期は、原因疾患の除去、心不全症状のコントロール、左室肥大・線維化の抑制、脈拍数のコントロールが求められる。

まず、急性増悪を予防するため、原因疾患を除去する。虚血の所見が明らかである冠動脈狭窄に対して血行再建、大動脈弁狭窄・閉鎖不全には適切な時期に手術を考慮する。貧血があれば補正する。

自覚症状の軽減には、心拍出量を過度に減少させることなく上昇した左房圧を低下させる必要がある。従って、利尿薬、硝酸薬は有効であるが、急性増悪期の治療同様、低用量から開始し、低血圧・低心拍出量症状を慎重に監視すべきである。

心筋が原因である拡張不全の主病態は、左室肥大・線維化であり、それらを抑制・退縮させる薬剤が有効と考えられている(注1)。近年レニン・アンジオテンシン系が左室肥大・線維化に重要な役割を果たしているという知見が蓄積され、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬への拡張不全予防・治療効果が期待されている(注2)。

β遮断薬は、降圧効果、肥大退縮効果とともに心拍数抑制効果にて拡張期充満を改善する可能性があり、心筋が原因である拡張不全には有効と考えられる。

収縮機能は正常または、軽度低下にとどまるため、強心薬はあまり有用ではない。しかし、病状の進行に伴い収縮機能不全の起こることがあり、この時は適切な治療法を考慮する必要がある。

3) 左室外からの機械的圧迫による拡張不全の治療

機械的圧迫による拡張不全は臨床的に低心拍出量症状と右心不全症状を呈し、心筋が原因である拡張不全とは症状が異なる。治療の基本は、原因疾患の速やかな除去である。以下に早期診断治療が有効な疾患について治療手順を略記する。

i) 収縮性心膜炎

心膜剥離術が治療の基本である。症状の軽減にある程度利尿薬は有効であるが、β遮断薬・カルシウム拮抗薬は無効である。内科的治療を漫然と継続することは手術のタイミングをも逸してしまう。内科的治療に少しでも抵抗する時点が手術時期と考えられる。

ii) 肺血栓塞栓症

高度な肺高血圧のため拡大した右室腔により左室が圧迫され、左室の拡張不全が生じる。利尿薬、硝酸薬は前負荷をとり、容易に心拍出量や血圧を低下させるので注意が必要である。むしろ前負荷は高めに保つよう心掛ける必要がある。β遮断薬・カルシウム拮抗薬は無効である。急性期にはt-PAを用いた血栓溶解療法、慢性期には抗凝固療法とともに、外科的肺動脈内塞栓除去術を考