

「心腎連関の主因は何か」

急性心不全の場合について—Cardio-Renal Subset revisited

清野 精彦^{1,*} 白壁 章宏 (症例提示)²Yoshihiko SEINO, MD, FJCC¹, Akihiro SHIRAKABE, MD²¹日本医科大学千葉北総病院内科学 (循環器部門), ²日本医科大学千葉北総病院集中治療室

症 例 : 74歳, 男性.

主 訴 : 発作性夜間呼吸困難.

既往歴 : 4年前に上部消化管出血によるショックのため胃空腸吻合術施行. この時, 左下肢閉塞性動脈硬化症を診断され大腿動脈FFバイパス術施行. その後前立腺肥大と蛋白尿を指摘され経過観察されていた.

現病歴 : 発症前1週間は体調もよく, 毎日仕事に出かけていた. 8月16日夜9時ごろ, 自宅で野球をテレビ観戦しているうちに呼吸が急に苦しくなってきたため, 安静にしてしばらく様子をみていたが改善なく, 呼吸困難が増悪してきたため救急車を要請し, 夜11時救急外来を受診した.

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 196–200

検査所見

1. 身体所見 : 身長168 cm, 体重58 kg, 意識清明, 起坐呼吸. チアノーゼあり, 血圧250/140 mmHg, 心拍数132/分・整, 呼吸数40/分, 貧血なし, 黄疸なし. 両側全肺野に湿性ラ音聴取, 胸骨第3-4肋間に第3音奔馬律を聴取. 下腿浮腫なし. 左膝下動脈, 左後脛骨動脈, 左足背動脈の脈減弱, 腹部血管雑音聴取せず. 肝腫大なし, 脾腫なし.
2. 心電図 (図1) : 洞調律, 左房負荷性P波, SV1+RV5=15+35, aVLはQS pattern, I, V5-V6誘導でT波逆転, V5に陰性U波出現.
3. 胸部X線 (図2) : CTR 49%, 肺静脈うっ血および間質性肺うっ血所見著明.
4. 動脈血液ガス分析 (O₂ 10 l/分 リザーバー) : pH 7.256, pCO₂ 41.7 Torr, PO₂ 44.8 Torr, BE -7.8, SaO₂ 72.7%.
5. 入院時血液生化学検査, 尿検査所見 (表1).
6. 収容時心臓超音波検査 : LVEDD 52, LVESD 48, LV-EF 20%, IVST 12.5, LVHあり, 左室前側壁 akinesia, 左室全体が severe hypokinesia, moderate MR (area 6.1 cm²).
7. 入院時臨床診断
 - 1) 急性心不全 : warm and wet profile.

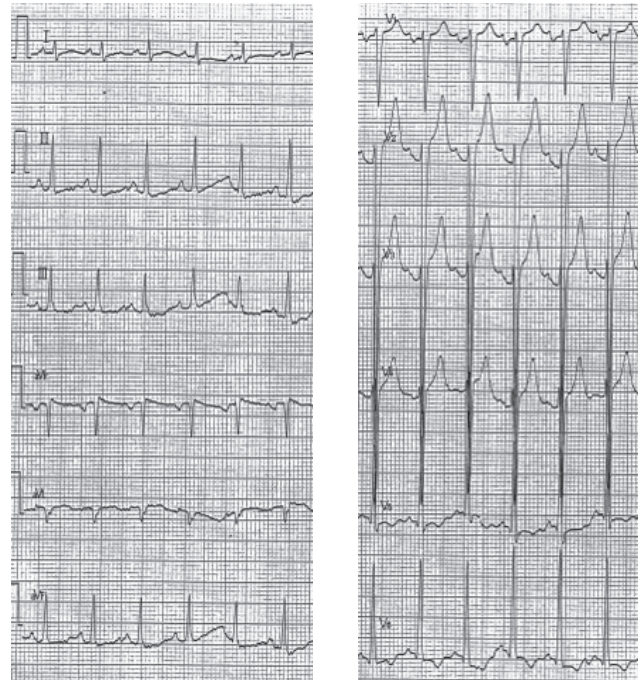


図1 心電図.

- 2) 左室肥大, 虚血性心疾患の疑い.
- 3) 腎機能障害.
- 4) 糖尿病の疑い.
- 5) 左下肢閉塞性動脈硬化症大腿動脈FFバイパス術後.
- 6) 胃空腸吻合術後.

*日本医科大学千葉北総病院内科学 (循環器部門)
270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌刈 1715
E-mail: y-seino@nms.ac.jp

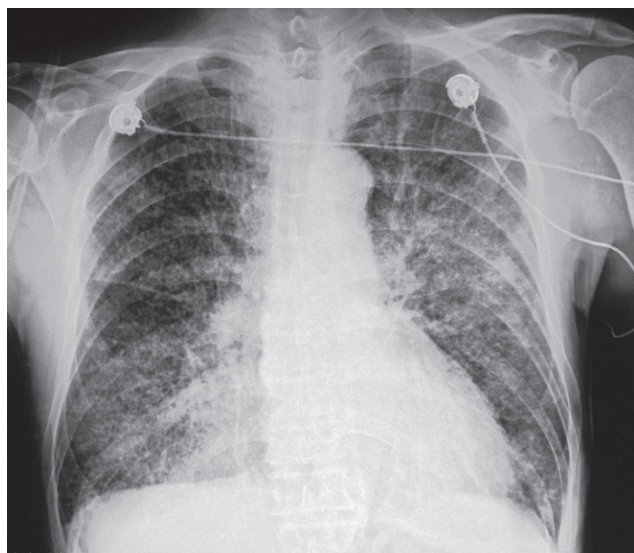


図2 胸部X線.

症例から考える

いわゆる夜間発作性呼吸困難 (PND: paroxysmal nocturnal dyspnea) の形で発症した急性心不全と診断された。身体所見から warm and wet profile. 胸部X線写真は心胸比49%, 両側肺門部陰影の増強と肺門角開大, 上肺野肺血管陰影の増強 (cephalization), さらに peribronchial cuffing, perivascular cuffing を示しており, 間質性浮腫の所見も明らかである。肺毛細管圧は20-30 mmHg以上と推測される¹⁾。心電図は左房負荷, 左室肥大を示し, 心筋虚血も示唆される。心エコーでは左室全体の収縮性が低下し前側壁は akinesia を示した。血液生化学検査では hemoconcentration の傾向を示し, さらに腎機能障害の並存が明らかであった。また, 収容時 H-FABP 陽性, CKMB 軽度上昇, 入院翌日にはトロポニン T の上昇も検出され, 微小心筋傷害が認められた。

1. Cardio-Renal Subset revisited – back to 1989

この症例のように, 急性心不全と腎機能の合併を来している例の急性期から回復期以降の治療の重要性が注目されている。われわれは1989年, 急性心筋梗塞による急性心不全80症例を対象に収容時の心行動態と腎機能の関連性, 予後との関連性について分析し, 腎機能障害は肺毛細管圧の上昇, 心係数, 1回心拍出量係数の低下に関連しており(表2), 特に高齢者では腎機能障害の並存により肺水腫を来しやすいことを報告した²⁾。すなわち, 血清クレア

表1 入院時血液生化学検査.

WBC	11,915	CK	153	尿検査
RBC	605	CKMB	20	蛋白 (2+)
Hb	17.9	Troponin T	(-)	糖尿 (+)
Ht	54.7	翌朝	0.10 ng/ml	尿潜血 (+)
Plt	37.1	H-FABP	(+)	
AST		BS	108	
ALT		UA	9.3	
LDH	326	HbA1C	6.2	
BUN	39.0	TC	340	
Crt	2.17	HDL-Ch	47	
Na	143	TG	166	
Cl	113			
K	4.4			
TP	7.5			
Alb	3.7			

表2 急性心不全における腎機能と血行動態の関連性²⁾.

n=78	肺毛細管圧 PCWP	心係数 CI	1回心拍出量 係数 SVI
血清 Cr	0.43 ***	-0.34**	-0.33**
Ccr	-0.20	0.63***	0.51***
BUN	0.32**	-0.30**	-0.32**
血清 β_2 mg	0.34**	-0.42***	-0.35**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

チニン (Cr) は Killip class III (高度肺うっ血もしくは肺水腫の群) で最も高値であり, class IV (心原性ショックの群) よりも有意に高値であった。Cockcroft の式で算出したクレアチニンクリアランス (Ccr) も class III で最も低下しており, BUN および糸球体機能を反映する血清 β_2 mg も class III で最も高値を示した(表3)²⁾。これらの成績は, 腎機能障害のある症例では心不全発症の際に高度の肺うっ血に陥りやすいことを示し, 特に高齢者では腎機能障害並存により肺水腫を来しやすいことが示唆された。

さらに図3に示すように, 入院時の1回心拍出量係数 (SVI) と血清クレアチン値 (Cr) から分類する Cardio-Renal Subset (CRS) が急性期予後の判定に有用であることを提唱している²⁾。すなわち SVI: 28 ml/beat/m², Cr: 1.5 mg/

表3 急性心不全における Killip 重症度と腎機能 (n=139)²⁾.

	Normal n=30	Killip I n=46	Killip II n=14	Killip III n=7	Killip IV n=13
血清 Cr	0.78±0.13	1.01±0.22	1.06±0.24	2.51±1.29	1.64±0.43
Ccr	71.6±17.2	64.6±21.1	70.5±20.4	28.1±20.6	37.8±12.1
BUN	14.1±4.5	15.8±5.0	15.3±5.6	31.9±9.4	18.6±4.5
β ₂ mg	1.56±0.31	1.56±0.46	1.42±0.45	4.37±2.01	2.26±0.54

*p < 0.05, **p < 0.001.

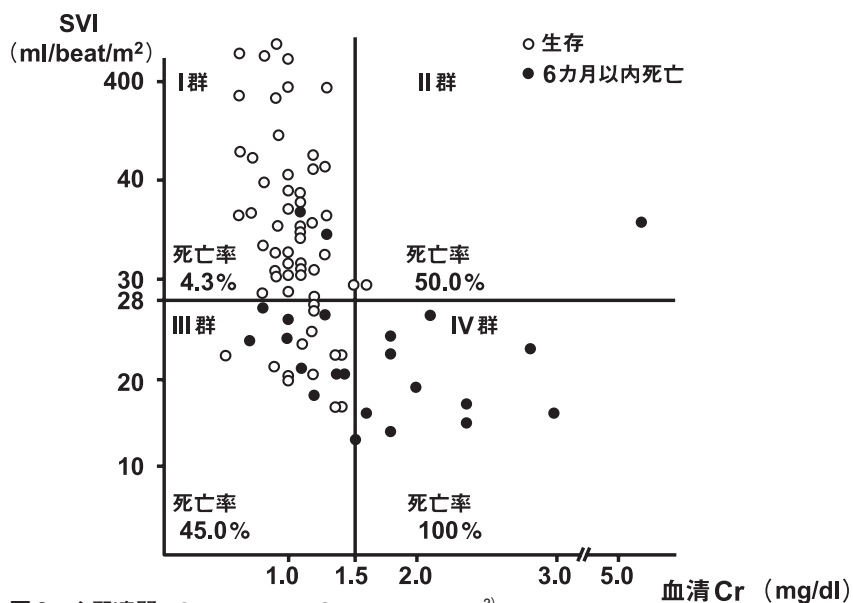


図3 心腎連関: Cardio-Renal Subset revisited²⁾.

dlを境界値としてCRSを分類すると、CRS-I (SVI ≥ 28, Cr ≤ 1.5) では急性期死亡率が4.3%であったのに対し、CRS-IV (SVI < 28, Cr > 1.5) では死亡率100%と極めて予後不良であった。そしてCRS-II (SVI ≥ 28, Cr > 1.5), CRS-III (SVI < 28, Cr ≤ 1.5) の群はこれらの中間的な予後を示した²⁾。

この症例はwarm and wet profileであり、CRS-IIと考えられ、心行動態および酸素化の改善とともに心腎連関を勘案した治療が急務とされる。

2. 心不全における心腎連関と治療

一般的に心不全における腎障害の原因として腎前性機序が主に考えられているが、その背景には、もともと腎硬化症や糖尿病性腎症を有する患者では、腎性要因もあり、さら

に心不全の悪化に伴う低酸素が引き金になる急性尿細管壊死も関与し得る。この症例における腎機能障害は、まさにこれらのすべての因子が複合した病態と考えられ、腎前性因子としての心拍出量、血圧の管理と同時に、基礎腎疾患と心不全による低酸素血症に対する管理が急務とされる。

この症例では、ニトログリセリンおよびhANPの静脈内投与、フロセミド静注が開始された。同時に、非侵襲的（非挿管）陽圧呼吸管理（NIPPV）による酸素化の改善（日本循環器学会の急性心不全治療ガイドラインでも動脈血酸素飽和度を95%以上に維持することの重要性を強調）を開始した。動脈血酸素化の改善、血管拡張薬による減負荷効果とともに利尿効果も発現し、臨床症状も胸部X線写真

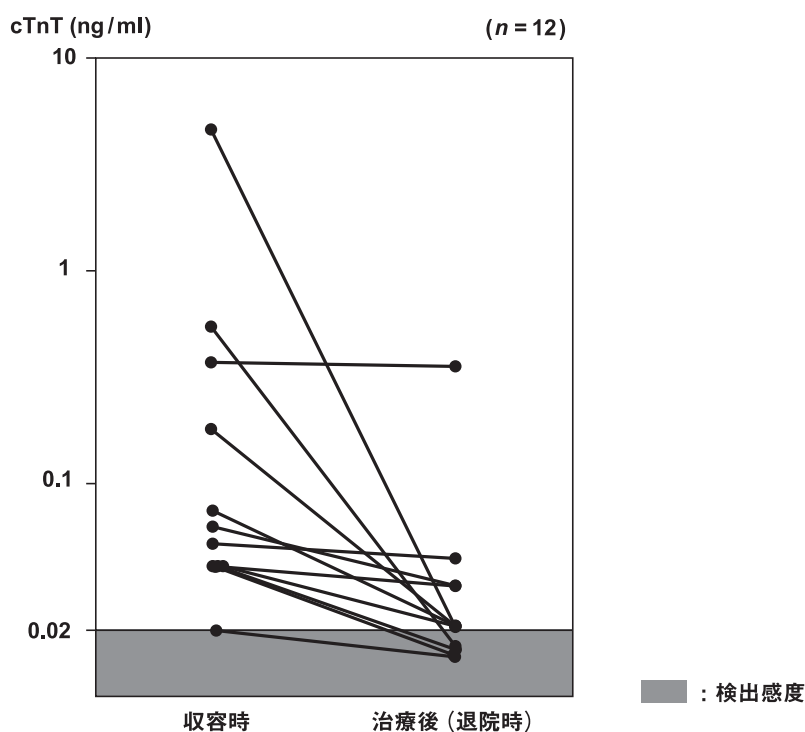


図4 急性心不全治療に伴うトロポニンTの変化⁴⁾.

も速やかに改善した。そしてCr値も収容時2.17から72時間後1.84へと改善した。

なお、急性心不全の治療で注意しなければならない入院後腎機能増悪は観察されていない。すなわち、Formanらは心不全入院連続1,004症例を対象に入院後腎機能増悪の出現とその予後について分析し、入院後腎機能増悪（入院後Cr上昇 >0.3 mg/dlと定義）が27%の症例で入院後3日以内に検出され、心不全既往、糖尿病、Cr >1.5 mg/dl、血圧 >160 mmHgがその規定因子であり、かかる症例では死亡リスクが7.5倍上昇していることが示されている³⁾。

3. 潜在性微小心筋傷害と心腎連関

本症例では、収容以降に心臓型脂肪酸結合蛋白（H-FABP）および、トロポニンTの上昇が認められ、潜在性微小心筋傷害が検出された。われわれは前に、慢性心不全症例を対象に心筋筋原線維由来の心筋トロポニンTと心筋細胞質可溶性分画由来のH-FABPを測定することにより潜在性心筋傷害の検出とその重要性について報告した^{4,5)}。健常者では心筋トロポニンTは循環血中に検出されず（検出感度0.01 ng/ml未満）、慢性心不全症例NYHA class IIの約20%、class IIIの約60%、class IVの約80%で血中への遊出（0.02 ng/ml以上）が認められ、さらに血中H-FABP

濃度はNYHA classが重症になるほど高値を示し、心不全が重症なほど潜在性心筋傷害検出頻度が高いことが示された^{4,5)}。その機序として、虚血、カテコラミン心筋傷害、炎症、アポトーシスなどの関与が考えられる。約2年間の追跡期間においてトロポニンT遊出またはH-FABP高値（ ≥ 4.7 ng/ml）により検出される潜在性心筋傷害合併群では、非合併群に比し長期予後が不良であった⁵⁾。特に、本症例のように急性心不全発症時に微小心筋傷害が検出される群では、急性期の治療により約30%–40%の症例で心筋傷害は検出されなくなるが、残りの60%–70%の症例ではトロポニンT遊出がその後も遷延し、潜在性心筋傷害が持続する病態になっていることが示唆された⁴⁾（図4）。

また、高血圧症例で同様の分析をすると、高血圧症127例中20例（17%）で潜在性心筋傷害が検出され、特に左室肥大合併高血圧例は非合併高血圧例に比べ22%対7%と潜在性心筋傷害の頻度が高く、その規定因子として年齢、左室肥大とともに腎機能障害が抽出された。高血圧症の心筋傷害でも心腎連関が関与している可能性が考えられる⁶⁾。心不全または高血圧症における潜在性心筋傷害を抑制する決定的な治療法はまだ明らかでないが、標準的な治療（ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬）に加えて、抗アルドステロン

薬、スタチンなどの薬物療法が有効である可能性が示唆されている⁷⁾。

4. hANPの心腎保護効果

わが国で発見・合成され、すでに10年以上急性心不全治療薬として臨床活用されているカルペリチド (hANP) は、血管拡張作用とNa利尿作用により心行動態および自覚症状の改善が得られるのみならず、比較的低用量 (0.02-0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) を用いることにより、交感神経系やRAASを抑制する特徴的作用が認められている。われわれは慢性心不全急性増悪症例を対象に、入院後3日間カルペリチド低用量持続静注による心腎保護効果について多施設ランダム化コントロール試験 (PROTECT: PROspective Trial of cardiorenal protective Effect of Carperitide Treatment Study) を実施し、心腎保護の可能性と長期予後に及ぼす効果を発表した⁸⁾。カルペリチド投与群と対照群で、腎機能生化学指標の変化は有意差を認めるには至らなかったが、H-FABPはより早期に低下し、心筋保護効果の可能性が示唆された。さらに注目すべき成績として、1.5年のフォローアップで、カルペリチド投与群は心イベント (死亡および心不全増悪による入院) が有意に低値 (11.5%対34.8%) であり、カルペリチド投与が β 遮断薬の導入とともに独立した心イベント抑制因子であることが明らかにされた。適応病態の詳細や投与用量、投与期間などにつきさらに検討を加え、心腎症候群に対する新しい治療ストラテジーの構築を期待したい。

5. 心不全における心腎連関

Bongartzら⁹⁾は、心不全と腎不全の双方向性の増悪機序をSevere Cardio-Renal Syndromeと述べ総説を著している。心腎症候群の構成因子は、RAAS活性化、SAS亢進、NO-ROS不均衡、炎症機序であり、これらの因子が相互に増幅することにより一連の病態進行が加速するものと考えられる。これらの因子に対する治療 (ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬、アスピリン、スタチンなど) が慢性心不全の予後の改善をもたらしている多くのエビデンスは、この概念を支持するものであろう^{6,10)}。

結 論

夜間発作性呼吸困難の病型で発症した腎機能障害並存急性心不全症例を提示した。1989年に発表したCardio-Renal Subsetを再提示しながら心不全治療の観点から心腎連

関について考察した。腎前性因子としての心拍出量、血圧の管理と同時に、並存腎疾患と心不全による低酸素血症に対する管理が急務であり、ニトログリセリン、hANPなどの血管拡張薬による減負荷療法とともに、非侵襲的 (非挿管) 陽圧呼吸管理 (NIPPV) による酸素化の改善が奏効した。hANPの心腎保護作用 (PROTECT) の成績、さらに潜在性心筋傷害の合併とその対策の重要性について言及した。

心腎症候群の構成因子は、RAAS活性化、SAS亢進、NO-ROS不均衡、炎症機序であり、これらの因子が相互に増幅することにより一連の病態進行が加速するものと考えられる。

文 献

- 1) 清野精彦, 加藤浩司, 牛島明子, 丸山光記. 胸部X線からわかる心不全. 和泉徹, 筒井裕之編, 心不全を予防する. 発症させない再発させないための診療ストラテジー, 東京: 中山書店; 2006. p. 65-79.
- 2) Seino Y, Shimai S, Tanaka K, Takano T, Hayakawa H. Cardiovascular circulatory adjustments and renal function in acute heart failure. *Jpn Circ J* 1989; 53: 180-190.
- 3) Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, Rich MW, Stevenson LW, Young JB, Krumholz HM. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61-67.
- 4) Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, Takano T, Kishida H, Hayakawa H. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 608-611.
- 5) Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibrillar markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2002; 113: 717-722.
- 6) 清野精彦. 心疾患と腎機能: Cardio-Renal Subset revisited. *日内会誌*. 2008; 97: 164-170.
- 7) 清野精彦. 心不全管理に心筋障害マーカー・炎症マーカーは役に立つのか? In: 三田村秀雄, 山科章, 川名正敏, 桑島巖. EBM 循環器疾患の治療2008-2009. 中外医学社. 2008. p. 253-258.
- 8) Hata N, Seino Y, Tsutamoto T, Hiramitsu S, Kaneko N, Yoshikawa T, Yokoyama H, Tanaka K, Mizuno K, Nejima J, Kinoshita M. Effects of carperitide on long-term prognosis in patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study. *Circ J* 2008 (in press).
- 9) Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26: 11-17.
- 10) 清野精彦. 急性心不全期の治療. 心腎連関を識る. 松崎益徳, 伊藤貞義編. 東京: 文光堂; 2008. p. 141-149.