

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。
FMD News Vol.72をお届けいたします。



FMD
OWNER'S CLUB



10月のTOPICS

■ 心不全と血管内皮機能の関係 欧州心臓病学会新ガイドラインを踏まえて

欧州心臓病学会より心不全診療ガイドラインが5年ぶりに全面改定されました。左室駆出率が40%以下に低下した心不全(HFrEF)の治療アルゴリズムが刷新され、HFrEFと診断された時点から、生命予後の延長を目的としたACE阻害薬またはARNI、β遮断薬、MRA、ダバグリフロジンまたはエンパグリフロジンの投与を、順序を付けずそれぞれクラスIで推奨した。

そのエビデンスは今回のガイドライン改訂作業には間に合いませんでしたが、EMPEROR-Preserved試験によって左室駆出率が保持された心不全(HFpEF)に対するエンパグリフロジンの有効性を示したエビデンスが発表されました。今号では改めて心不全と血管内皮機能について考えてみたいと思います。

< 内皮機能と HFrEF >

血管の拡張と収縮の不均衡状態の原因である内皮機能障害は、HFrEFの病源性メカニズムとして知られています。実際に内皮機能障害は、組織の低灌流や酸化ストレス、HFrEFにおける抗酸化防御機構との間の不均衡から生じます。一酸化窒素(NO)は、内皮から放出される主要な血管拡張分子であり、微小血管の能力と組織の灌流に重要な役割を果たします。心不全における酸化ストレスの増加は、ROSの増加を引き起こし、NOのバイオアベイラビリティを低下させ、内皮型NO合成酵素(eNOS)の発現に悪影響を及ぼします。心不全患者では、キサンチンオキシダーゼ活性の増加と細胞外スーパーオキシドジスムターゼ活性の減少の両方が関与し内皮依存性拡張反応を減弱化します。

FMDは、内皮機能を評価するための一般的な方法であり、HFrEF患者の臨床転帰悪化の信頼できる予測因子です。HFでは、酸素フリーラジカル種(OFRs)の存在、およびcGMPを介した感受性の低下により、NOの心筋収縮効果に変化する可能性があります。内皮機能障害は、HFの病態生理学的メカニズムであることに加えて、予後マーカーでもあります。慢性心不全の患者では、内皮機能障害の存在は、入院、心臓移植、または死亡増加と独立して関連しています。重度の心筋血流低下は、特発性LV機能障害の程度や顕性HFの存在とは無関係に、特発性LV機能障害のある患者の予後不良の予測因子です。血流媒介性拡張の減少とNO産生の減少の両方が、EFが減弱した虚血性および非虚血性HFのいずれかを有する患者における他の既知のHF予後因子の調整後の死亡または緊急移植のリスク増加と関連しています。

< 内皮機能と HFpEF >

内皮機能障害は、HFpEFにおいても重要な病態生理学的メカニズムです。Taquetiらは、HFpEFの患者において、冠状動脈微小血管機能障害がHFの入院と独立して関連し、ベースラインで拡張機能障害が検出された患者のリスクが5倍に増加することを示しました。その研究では、多変量解析により、心房細動またはCKD(eGFR<60)が存在する場合、左心室拡張機能障害のオッズ比がさらに高くなることが明らかになりました。

NO産生レベルが低下すると、その下流のcGMP-PKG経路の活性が低下します。コラーゲンの代謝回転とチチンの恒常性は、cGMPとPKGのシグナル伝達に大きく依存しており、これはLVの受動的特性(剛性)に非常に関連しています。実際、PKGは複数の肥大促進経路を非活性化し、PKG活性が低いと心筋細胞肥大の「ブレーキ」が効かず、それによって左心室リモデリングが誘発されます。

参考文献:

Clin Cardiol. 2021 Sep;44(9):1263-1271.
Heart Fail Rev. 2020 Jan;25(1):21-30.