

# 心不全と神経体液性因子の関係

心不全の病態は急性と慢性に分かれるが、慢性心不全の急性増悪化は急性心不全であり、お互いは密接に関連している。**急性心不全**は、心臓の器質的・機能的異常により急速に心ポンプ機能が低下し、主要臓器への灌流不全やうっ血に基づく症状や徴候が急性に出現した状態であり、急性心原性肺水腫、心原性ショックが代表的な病態である（日本循環器学会：急性心不全治療ガイドライン 2006年改訂版）。**慢性心不全**は、慢性のポンプ失調により肺と体静脈系のうっ血や組織の低灌流が継続し、日常生活に支障をきたした病態であり、代償機転の破綻により病態が急性増悪し、増悪を繰り返すとさらに悪循環が進行する。各種の症状により生活の質が低下し、すべての心疾患の終末的な病態となりうるため生命予後は極めて悪い（日本循環器学会：慢性心不全治療ガイドライン 2010年改訂版）。これらの急性増悪期を加療しコントロールを行いながら、慢性心不全では全般的な病態を理解し再発を防止することが治療の要となる。

## A

## 病態生理と分子メカニズム

### 1 血行動態バランスとその調節因子

血行動態バランスは心拍出量と循環体液量、血管抵抗が関与し規定しているが、これらの項目は、さらに心・腎・血管と自律神経系、**神経体液性因子**により調節されている。この調節には環境因子としてのストレスや他の外的要因（生活習慣、肥満）と、基礎にある個体の遺伝因子からの影響が非常に大きく関与しているため、血行動態バランスが乱れる病態の把握には、すべての要素を考慮する必要がある。これらの調節因子としては神経性調節機構と体液性調節機構があるが、それぞれは**交感神経系**や**レニン・アンジオテン**

シン・アルドステロン (RAA) 系に代表される調節系であり、総じて神経体液性因子という。この神経体液性因子は、①交感神経系 (カテコラミン)、② RAA 系、③ Na 利尿ペプチド、④その他の循環ペプチドやサイトカイン (エンドセリン, アドレノメデュリン)、一酸化窒素 (NO) と酸化ストレスなどであり、昇圧系と降圧系血管作動物質に二分される。心不全に関連した神経体液性因子の基準値を、一覧にて示す (表 1-1) (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)。

表 1-1 心不全と関係する神経体液因子 (基準値)

ノルエピネフリン (100-400 pg/ml)
レニン活性値 (0.5-3.0 ng/ml/hr)
アンジオテンシン II (10 pg/ml 以下)
アルドステロン (30-200 pg/ml)
バソプレシン (0.5-2.0 pg/ml)
心房性 (A 型) ナトリウム利尿ペプチド (ANP: 43 pg/ml 以下)
脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド (BNP: 18.4 pg/ml 以下)
エンドセリン-1 (2.3 pg/ml 以下)
アドレノメデュリン (10 fmol/ml 以下)
TNF- $\alpha$ (3.0 pg/ml 以下)
IL-6 (2.0 pg/ml 以下)

## 2 神経体液性因子について

心不全初期では心拍出量と血圧低下に対する生体の代償機序が働き、腎血流低下により RAA 系が活性化されアンジオテンシン II 産生が亢進、また動脈、心肺圧受容体を介した交感神経活動も亢進して心拍出量と血圧は維持される。このように RAA 系と交感神経系の何れもが亢進した状態になると、昇圧や Na・体液貯留、または収縮力の増強と心拍数が上昇し重要臓器への血流を保持しようとする。しかしこの活性が慢性化すると、交感神経系や RAA 系に代表される神経内分泌系因子が著しく亢進し、長期にわたる過剰な活性化は心血管系にとって肥大や線維化などのリモデリングを助長することになるので、代償が破綻して病態悪化の連鎖が始まる (図 1-1)。つまり、心不全はこれらの神経体液性因子活性の異常が関与した**全身の症候群**として

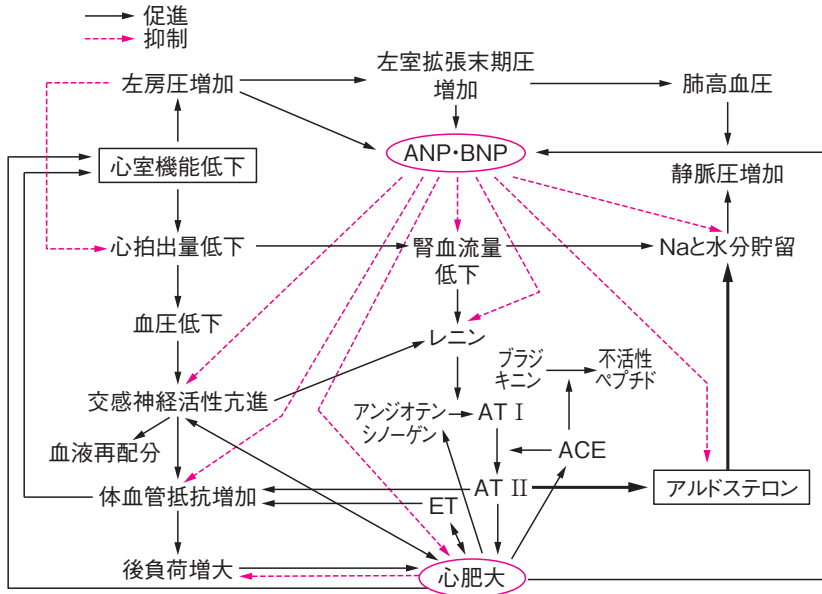


図1-1 左心不全の病態生理

左心不全では、心室機能低下により心拍出量低下が起こると交感神経活性が亢進し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化が促進され心肥大への悪循環へと発展する。これらにより腎血流量低下や静脈圧増加によるうっ血も惹起されるが、すべての悪循環を抑えて、バランスよく改善へと仕向けるのがNa利尿ホルモンである。

ANP: A型(心房性)Na利尿ペプチド    BNP: B型(脳性)Na利尿ペプチド  
 AT I: アンジオテンシンI    AT II: アンジオテンシンII    ET: エンドセリン  
 ACE: アンジオテンシン変換酵素

捉えるべきであり、このように循環動態バランスの破綻により心不全は惹起されるため、この神経体液性因子を熟知して、個々の病態にあった治療法により循環動態バランスをコントロールする必要がある。このことから、以前より交感神経活性の指標となる **ノルアドレナリン (NA) 濃度** は、心不全患者の予後を規定するマーカーとされてきた。

心不全の予後を決める重要な因子は、①循環血液量変化とうっ血の程度、②神経体液性因子活性(交感神経系やRAA系)、③左室肥大とりモデリング、④不整脈などであり、これらをコントロールすることが予後の改善につ

ながる。また、新たに左室収縮能は保たれているにもかかわらず、拡張能低下により心不全症状が出現する、左室駆出分画の保たれた心不全、**heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)** という病態概念が認められ、神経体液性因子の亢進により生じる心室リモデリングや心筋線維化が大きく関与すると考えられている。

## B 交感神経系（カテコラミン）

### 1 心臓交感神経の構造とメカニズム

心臓には豊富な交感神経の分布があり、緊張が亢進すると心筋の陽性変力作用と陽性変時作用により収縮力の増強と心拍数の上昇が起きて重要臓器への血流を保持する。このとき神経終末からNAと副腎からはアドレナリンなどが分泌され、心筋細胞表面にある **$\beta$ アドレナリン受容体**に結合することで効果が発現する。また、交感神経終末にはプレシナプス受容体として $\alpha_2C$ アドレナリン受容体が存在し、ネガティブフィードバックによりNAの遊離を抑制している。心筋細胞表面に存在する **$\beta$ アドレナリン受容体**は、ほとんどが **$\beta_1$ アドレナリン受容体**（残りは **$\beta_2$ アドレナリン受容体**）であり、その影響力は弱い。一方、NAは **$\beta_1$ アドレナリン受容体**に対する感受性が **$\beta_2$ アドレナリン受容体**よりも20倍強く、NAの心臓に対する **$\beta_1$ アドレナリン受容体**を介した影響力は、受容体の感受性と数の比率からも大変強い。

### 2 心不全時の交感神経活性

心機能低下時は、代償機序により交感神経活性が亢進し副交感神経活性は相対的に抑制されて、神経末端から過剰なNAが放出され続ける。遊離したNAは神経終末のアミンポンプにより再取り込みされ、遊離自体も $\alpha_2$ 受容体を介したネガティブフィードバックにより抑制されるが、過剰な遊離が続くと再取り込みが追いつかなくなり、貯蔵量が減少し神経終末内のNAは枯渇する。心不全における交感神経活性亢進の機序として、動脈圧受容体反射と心臓受容体反射の異常が考えられており、いずれかの圧受容体にお

ける感受性低下が、交感神経活動亢進を惹起している。この機序を明確にすることが新たな治療戦略上重要となるが、交感神経活動の亢進は圧受容体、求心性神経、中枢神経、遠心性神経、心臓で示される反射経路のどの部位の異常でも起こりうるために複雑である。また、心不全患者にカテコールアミンを繰り返し投与すると、漸次反応が悪くなり長時間の陽性変力作用は低下する。これは継続的な $\beta$ アドレナリン受容体刺激によって感受性が低下（脱感作）するため、受容体を介するシグナル伝達に変化をきたしていることを示している。

## C RAA系について

RAA系は海洋生物より進化した陸上生物が過酷な環境である陸上で生活するようになり、Na保持と血圧維持のために発達してきた必須の調節機構である。その後の外部環境の変化により、特にNa摂取が自由にできる条件下ではNa保持機構がかえって過剰に反応してしまう。本来は血圧維持のための必要な調節機構であるが、種々の病態において影響を及ぼすメカニズムとしても重要である。

RAA系はカリクレイン・キニン系とともに、体内において密接に関与しながら循環動態バランスを維持している（図1-2）。それ以外にも臓器・組織の各所において生命維持のために重要な作用を司っている。しかし、しばしば過剰に発現することで悪影響を及ぼし、カリクレイン・キニン系と同様にRAA系においても、循環中だけではなく組織内の局所においてもその活性と作用は病態に取って重要な作用を及ぼしていることがわかってきた。

### 1 RAA系（昇圧系血管作動物質）

#### a. レニン

血圧低下により腎血流量が低下すると腎臓の傍糸球体細胞から分泌され、アンジオテンシノーゲンをアンジオテンシンIに変化させる。血圧上昇が惹起されるとそれを感知した傍糸球体細胞はレニン分泌を停止するが、レニンは糸球体輸入動脈の灌流圧以外にも、遠位尿細管のNa濃度上昇や、腎臓に