

I. 総 説

I. 左室駆出率の保持された心不全 (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction ; HFpEF) の本質と心不全パンデミック

木原 康樹^{1, 2)}

¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院病院長

²⁾ 広島大学名誉教授 (循環器内科学)

要 旨

高血圧症あるいは代謝障害を患う高齢者が罹患する重型の心不全 HFpEF (左室駆出率の保持された心不全) が注目されている。HFpEF は心室の構造変化がもたらす拡張障害がその基本病態と考えられてきたが、複雑な末梢臓器との連関が関与しているとの報告が集まりつつある。本稿ではそれらを概括し、定説にとらわれない発想を喚起したい。末梢臓器との連関を考慮すれば HFpEF に対する治療方法も開発が展開すると思われる。

キーワード：心不全、HFpEF、拡張障害、動脈硬化、心室 - 動脈連関

(神戸市立病院紀要 61 : 1 - 11, 2022)

Reconsidering the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction

Yasuki Kihara, MD, PhD^{1, 2)}

¹⁾ Director, Kobe City Medical Center General Hospital

²⁾ Professor Emeritus (Cardiovascular Medicine) , Hiroshima University

Abstract

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), a novel concept of heart failure with normal contractile performance, plays a substantial role in the elderly population in Japan. The underlying pathophysiology of HFpEF may be a stiffening ventricle and its subsequent diastolic noncompliance. However, recent investigations suggest more complex interactions between the ventricle and peripheral organs including sclerotic arterioles, sarcopenic skeletal muscles, and imbalanced autonomic nervous systems. The author summarizes the limitations of the diastolic dysfunction theory and what would be expected from the new theory of organ interactions.

Key words : heart failure, heart failure with preserved ejection fraction, diastolic dysfunction, arteriosclerosis, aorto-ventricular coupling

(Kobe City Hosp Bull 60 : 1-11, 2022)

はじめに

本世紀の初頭から HFpEF（左室駆出率の保持された心不全）という心不全における新たな疾患カテゴリーが現れ、実態が十分に理解されないまま、臨床医たちはその概念に振り回されている。著者もそのひとりであるが、定説としての左室拡張障害機序では単純に説明できない症例も少なくないと感じている。本総説においては、HFpEF の立ち位置とその病態機序に関する現在までの議論の推移を概括し、臨床実践への一助としたい。

I. 心不全パンデミックにおける HFpEF の重要性

1. 心不全患者の増大と心不全パンデミック

高齢者人口が増大する本邦において慢性心不全患者が顕著に増加していることが報告されている¹⁻⁴⁾。全国で罹患者は130万人に迫るといわれ¹⁾、J-ROAD 疫学調査によると、心不全による入院は毎年1-2万人ずつ増加しており⁴⁾、医療資源を圧迫する因子となっている。日本循環器学会等では「心不全パンデミック」と呼称し、社会に対して注意喚起を行っている。著者らによる広島県内2次医療圏域での疫学調査によると、心不全入院患者の年齢中央値は79歳であり、10年前の報告に比較して約10歳高齢側にシフトしている⁵⁻⁷⁾。半数近くがオクトゲナリアンで構成されているということは、健康寿命と生物寿命との間を占める人口の多くが心疾患に侵されていることを物語っている。

2. 新たな心不全カテゴリーとしての HFpEF

心不全とは一般に虚血性心疾患や拡張型心筋症などに代表されるような心臓とりわけ左心室が拡大しその収縮力が低下した病態を典型例として挙げてきた。そこでは左室収縮力の指標である左室駆出率（LVEF）が低下することに対して、左室拡張末期容量（LVEDV）が増大して代償する。従って、心不全患者は心室の拡大を反映して心胸郭比が増大した胸部レントゲン像を呈すると考えてきた。ところが近年になり、そのような心拡大像を呈することがなく、うっ血は顕著ではあるが、心エコー検査をしても左室収縮能は正常である患者の一群があることに注目が集まった。そのようなグループはそもそも心不全にカウントされてこなかった訳であるが、注意して調べると、LVEF の低下した心不全と同等数に達するほど多数にのぼり、しかも心臓の活動は一見正常でありながら予後は従来の心不全患者と同様に不良であることが指摘をされるようになった⁸⁻¹¹⁾。心臓病学者たちは従来の心不全を LVEF の低下した心不全（Heart Failure with reduced EF: HFrEF）と称して、この新たな疾患群（Heart Failure with preserved EF）と区別をつけるようになった。前掲の広島県での心不全疫学調査では、

た⁸⁻¹¹⁾。心臓病学者たちは従来の心不全を LVEF の低下した心不全（Heart Failure with reduced EF: HFrEF）と称して、この新たな疾患群（Heart Failure with preserved EF）と区別をつけるようになった。前掲の広島県での心不全疫学調査では、

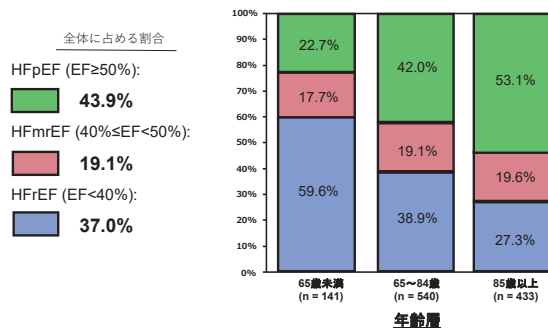


図1 広島県基幹病院における心不全入院患者の横断調査：REAL-HFにおける左室駆出率および年齢別の心不全患者分布、n = 1141, Kitagawa T, Kihara Y, et al. Circ Rep 2019; 1: 112-117⁵⁾より改変。

HFpEF患者が全体の44%を占めていた。65歳以下非高齢者の大多数は従来の心不全であるHFrEFで構成されていたが、85歳以上の超高齢者に焦点を当てるとその半数以上はHFpEFであり、若年者とは顕著な対比をなすことが明らかになった⁵⁾。社会で生じている心不全パンデミック、即ち増加する高齢心不全患者の多くが、HFpEFであり、HFpEFの増大こそが現代における心不全患者増加の本体であることが推測される。

II. HFpEF の左室拡張障害説

1. HFpEF の臨床像

国外における臨床疫学調査でも、臨床上心不全症状を呈する症例の約半数がLVEFの正常もしくは保たれた心不全、即ちHFpEFであることが報告されている⁸⁻¹¹⁾。前述の広島県での研究を含め国内での疫学調査も同様である。その臨床像における特徴として挙げられているのは、1) 臨床的に心不全症状（肺うっ血と運動耐容能低下）を呈し、2) LVEFが正常に保たれている、3) ドプラ心エコー法もしくは心臓カテーテル検査で左室拡張能障害が証明されているの3点を軸に考えるのが標準的とされている¹²⁻¹³⁾。著者はそれに、4) 高齢、フレイル、高血圧、糖尿病、肥満、慢性腎臓病など併存症の合併、そして5) HFrEFで有効性が確立した薬物治療法のほとんどがHFpEFでは予後改善効果を示さないことを挙げておきたい¹⁴⁻¹⁷⁾。

2. HFpEF と左室拡張障害

左心室の力学的挙動は、収縮、駆出、弛緩、拡張の4相をもって把握されるものとされ、それは左室圧-容量曲線によってよく表現されてきた。その点で左心室の収縮・駆出動態と同時に弛緩・拡張期特性が解析され、その定量的取り扱いと病態における修飾については20世紀後半の心臓力学で様々な理解が進んだ。虚血性心疾患、特発性心筋症、その他多くの変性疾患においては、収縮期特性と同時に(程度の差こそあれ)拡張期特性にも障害があることが示され、それらの負荷依存的挙動や収縮と弛緩との連関についても把握されたところである¹⁸⁻²⁰⁾。

一方で、弛緩・拡張期特性の定量化に欠かせなかったカテ先圧マノメーター付きカテーテルや左室内インピーダンスカテーテル(瞬時左室容量測定)等の臨床使用は、その侵襲性や費用、そして臨床判断や治療選択における決定的役割の欠如などを理由に、21世紀初頭を境に特殊な臨床研究等を除いて限定されたものとなった。それら侵襲的カテーテル検査法の衰退を生じた要因のひとつに、心エコー検査の応用発展により非侵襲的に左室拡張期特性が見かけ上定量化できるようになったことがある²¹⁻²³⁾。左室への拡張期血液流入(経僧帽弁血流)をドップラ信号として捉えると、そのパターンは受動的に左心房圧と左室拡張期圧との差分によって決定されているため、左室拡張障害で左室拡張期圧が十分に低下しないときには、その差分(陰圧部分)を減少させたり、あるいは流入を妨げて左心房内圧を上昇させたりすることが特徴的な僧帽弁流入血流パターンを形成する。これらの血流指標に加えて、左室(僧帽弁下部)心筋組織ドップラ信号と組み合わせとして表現する(E/e')ことにより血流信号自体よりも前負荷に依存しない左室拡張能の把握が可能となるとされた²⁴⁻²⁸⁾。そのため従来は診断が技術的に困難とされていた左室拡張障害もカテーテル検査によらず外来診療も含めての応用が可能となり、広く普及することとなった。その一方で、詳細かつ本質的な左室弛緩・拡張特性(とりわけ心筋ストレス-ストレイン関係を基にした心筋スティフネス指標)の直接的定量化を伴う学術的追及は限定的となった。

その時期を前後して、HFpEFという新たな心不全亜型が注目を集めることとなった。心臓病学者がまず気づいたことは、LVEFが正常範囲にある一方、これらの患者は心エコー検査で左室流入血流ドップラパターンや E/e' 測定値が押しなべて異常であることである²⁸⁻³⁰⁾。従って、HFpEFは、HFrfEFの

収縮障害に対して心室拡張障害こそがその本態であると解されることになった。

3. E/e' 高値が意味するところ

組織ドプラ法は、心筋の収縮・拡張速度を検出する方法で、僧帽弁輪の長軸方向の速度(e')を評価する。僧帽弁血流速波形の計測と組み合わせることで(E/e')非侵襲的に左室拡張末期圧の推定が可能とされる。左房圧と左室弛緩の両方の影響を受ける僧帽弁 E 速度を e' 速度で除すことで、左室弛緩の影響を除去し、左房圧(左室充満圧)を予測する。通常、平均 E/e' 比の値が8未満の場合は左室充満圧が正常であることを示し、値が14を上回る場合は左室充満圧上昇と判定する。拡張障害の推定が困難な経僧帽弁血流(TMf)融合例や心房細動においても左室拡張末期圧の推定が可能で、各種心疾患における左室拡張機能の推定における有用性が示されている。一方で、肥大型心筋症における左室拡張末期圧推定に関しては、対象患者数を増やした追試験では以前報告されたほどの精度はないとの報告がある。また左室容積が大きく心係数が小さな非代謝性心不全患者における E/e' は左室拡張末期圧と相関がないことが示されている。つまり E/e' の解釈に関しては、病態に応じた考慮が必要である³¹⁾。左室拡張機能不全を検出するための4つの評価項目およびその異常カットオフ値としては、僧帽弁輪 e' 速度(中隔側 $e' < 7\text{cm/sec}$ 、側壁側 $e' < 10\text{cm/sec}$)、平均 E/e' 比 > 14 、左房最大容積指標 $> 34\text{ mL/m}^2$ 、および最大TR速度 $> 2.8\text{ m/sec}$ が推奨されており、それらの半分を超える評価項目が異常機能を示唆するカットオフ値を満たさない場合の左室拡張機能は正常であるとされる。半分を超える評価項目がこれらのカットオフ値を満たす場合、左室拡張機能不全と判断される。評価項目の半分がカットオフ値を満たさない場合、結果は不確定となる³¹⁾。なぜこのように複雑かと云えば、基本的にこれら指標は心筋組織の拡張特性そのものではなく、拡張末期圧や圧格差を表現する指標であるからである。左室拡張末期圧の上昇は左室心筋の拡張期特性の異常に起因するという部分には少なからず論理の飛躍がある。

Ⅲ. HFpEF 診断基準の変遷

1. 従来のHFpEF診断基準

ヨーロッパ心臓病学会(ESC)の『心不全診断ガイドライン2016』におけるHFpEFの診断基準は以下のものであった；①心不全を疑う症状、身体所

見がある、② 左室駆出率 (left ventricular ejection fraction : LVEF) が保たれている (LVEF \geq 50%)、③ ナトリウム利尿ペプチドの上昇 : BNP \geq 35 pg/mL、NT-proBNP \geq 125pg/mL、④ 心不全の原因となり得る心臓の機能的異常がある、⑤ 心臓超音波検査にて以下の基準を満たす ; 1) 左房容積係数 (left atrial volume index : LAVI) $>$ 34 mL/m²、2) 左室心筋重量係数 (left ventricular mass index : LVMI) \geq 115 g/m² (男性)、 \geq 95 g/m² (女性)、3) 左室流入血流速波形 E/e' \geq 13 cm/s、中隔と側壁の平均 e' \leq 9 cm/s³²⁾。従って、ESC は LVEF が正常ながら心不全症状と心臓の異常があり、BNP と E/e' 指標のごとく左室拡張末期圧上昇が示唆される指標が異常の場合に HFpEF と診断しようと教示している。

2. H₂FPEF スコアのもたらしたパラダイムシフト

ところが、Mayo Clinic が長年集積した HFpEF 患者に関する疫学データの解析から新たな診断推定方法 H₂FPEF スコア (HFpEF 予測因子) が 2018 年に提唱された¹⁷⁾。この解析の単変量解析の段階においては、BNP や E/e' などの左心室動態に由来する定量因子も多数含まれていたが、更に多変量解析を実施した結果では下図の如く、E/e' $>$ 9 と肺高血圧症 (PAP $>$ 35mmHg) を除くと他は併存症に関する因子しか残存しないことになった。H₂FPEF スコアとして重みづけが行われ (肥満と心房細動に重点化)、0-9 点で表現すると、精度の高い発症予測が可能となったという (3 点以上は約 60% の発症確立を有する)。このスコアが示唆するところは、併存症が重なれば重なるほど HFpEF が発症する確率が高くなるということであり、左室拡張指標が示唆する拡張機能障害の程度が発症に寄与する意味は一義的ではなく、付加的な因子に過ぎないということになる^{17,33)}。

一体どのように理解されるかといえ、HFpEF においては心臓という臓器に病態の首座、即ち「心筋病変に伴う拡張機能障害とその結果としての左室拡張期圧上昇 (肺うっ血)」がありその程度が病態を決定している、との想定がどうもそれだけではないということである。では、HFpEF という心不全はなぜどのように心不全になるのであろうか。

| | Clinical Variable | Values | Points |
|--------------------------------|------------------------|--|------------------|
| H ₂ | Heavy | Body mass index $>$ 30 kg/m ² | 2 |
| | Hypertensive | 2 or more antihypertensive medicines | 1 |
| F | Atrial Fibrillation | Paroxysmal or Persistent | 3 |
| P | Pulmonary Hypertension | Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure $>$ 35 mmHg | 1 |
| E | Elder | Age $>$ 60 years | 1 |
| F | Filling Pressure | Doppler Echocardiographic E/e' $>$ 9 | 1 |
| H₂FPEF score | | | Sum (0-9) |
| | | | |

参考文献 17) より転載許諾のもと引用

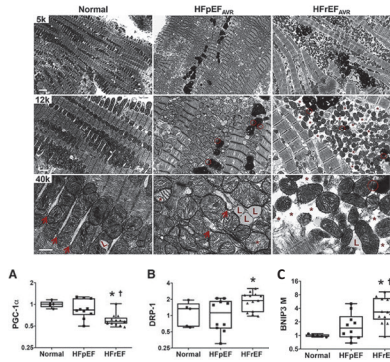
図 2 HFpEF の発症を予測する H₂FPEF スコア¹⁷⁾ メイヨークリニックでの HFpEF 患者プールおよびその追跡結果に基づき策定された。肥満と高血圧と心房細動が合併する個体でのスコアは総計 6 点となり、将来 HFpEF を発症するリスクは 90% を超えることとなる。

3. HFpEF の心筋組織病変、HFrfEF との対比

その前に、HFpEF 患者の心筋にどのような病変が示されているのかを概説する。HFpEF は収縮動態が一見正常でありながら肺うっ血を主徴とする血行動態異常を呈する症候群であるから、当然その原因疾患は単一ではない。以前より特発性肥大型心筋症などの求心性左室肥大 (壁厚増大と左室内腔狭小化) を伴う心筋変性疾患の拡張機能障害は詳細に検討されている³⁴⁻³⁵⁾。心臓アミロイドーシス等の心筋細胞内への蛋白貯留による変性疾患もそのような拡張障害を特徴とする。心臓アミロイドーシスについては従来その診断能力が低かったために過小評価されており³⁶⁻³⁸⁾、実際には HFpEF のほとんどはアミロイドーシスであるとする意見もある。一方、求心性左室肥大を生じる代表的な病態には高血圧症が古くから知られている。高血圧心とスポーツマンの肥大心との相違であったり、病的左室肥大の病理であったり、主に線維化を伴う左室組織性状やその結果としての拡張障害から説明されてきており、高血圧心の少なくとも一部はやはり HFpEF に関与することが想像される³⁹⁻⁴⁰⁾。このように左室拡張機能障害を来す原因病理については、不均一な集団を扱っていることになる。その中で心筋症や心アミロイドーシスなどの明確な診断下にあるサブグループを除外した後の原因が明確でない部分が HFpEF の大多数を占めていることには異論がない。

ではそのような原因疾患が不明の HFpEF 患者の心筋にはどのような病変が認められているのか。一

言でいえば、求心性左室肥大と中等度までの線維化、それに左房拡大を除いては劇的変化がないというのが現在のコンセンサスである^{37,41)}。ChaanineらはHFpEF患者の左室心筋生検を実施して電子顕微鏡で詳細な観察を行い、HFrfEF患者のそれと比較している⁴²⁾。筋原線維の配列構造に異常はない。HFrfEFでは心筋細胞内

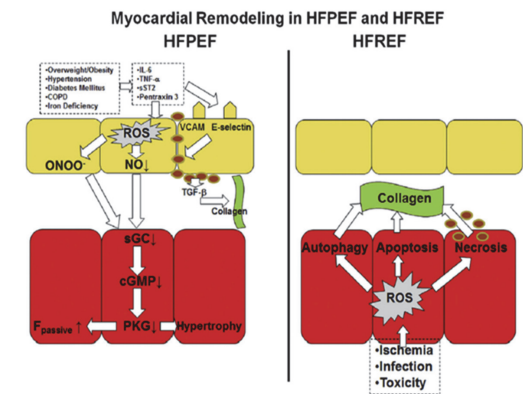


は心筋細胞内ミトコンドリアの形態変化が顕著であるが、HFpEFではさほどでもなく健常者に近い。ミトコンドリアマスタースイッチの遺伝子発現を検討してもHFrfEFのような落ち込みは示されない。Hahnらによる心筋生検

検標本における遺伝子発現パターンの検討においても、HFpEF心筋の挙動はHFrfEFとは異なるものであることが示されている⁴³⁾。とりわけミトコンドリアにおけるoxidative phosphorylationは(患者の肥満の程度とも相関しつつ)HFrfEFとは逆に発現亢進を示した。その他にendoplasmic reticulum stress、autophagy、それにangiogenesis関連遺伝子がダウンレギュレーションを示したがこれらはHFrfEFと同方向であった。

一方、液性因子の解析においては、HFpEF患者の血清は、炎症性サイトカインの上昇を示すことが知られている⁴⁴⁻⁴⁸⁾。PaulusらはHFpEFでは心室内膜や冠動脈を含む全身の血管系とりわけ血管内皮に広範な炎症が生じているとの仮説を講じ、HFrfEFでの障害が心筋細胞における酸化ストレスを介する組織障害の進行であることは根本的に異なる可能性を提唱している⁴⁹⁾。上流には肥満、高血圧、糖尿病などの炎症を惹起する併存症とその病態があり、それらが液性因子を介して血管・心室内皮細胞に酸化ストレスを発生させ、結果として近接する心筋細胞でのsGC-cGMP-PKGシステムを麻痺させて心筋組織の弛緩を障害すると考えた。同仮説には未だに具体的証明は欠けているが、これまで

の心筋拡張障害説一辺倒から、HFpEF患者が有する併存症との関係を考察させる手がかりを与えた。HFpEFの中には冠動脈狭窄や冠動脈末梢循環障害を有する患者が少なからず存在することも報告されているが⁵⁰⁻⁵³⁾、冠微小循環障害に基づく拡張障害である可能性はPaulusらの内皮細胞障害仮説と結びついて、捨てがたい可能性である^{52,53)}。しかしながら、もしPaulusらの仮説が病態の実相なのであれば、心臓・冠動脈系のみならず身体の隅々にまで広く分布する内皮細胞とその血管系にも押しなべて病態があると考えする必要はないのであろうか。



参考文献 49) より転載許諾のもと引用
図 4 PaulusによるHFpEF炎症説⁴⁹⁾。HFrfEFでは心筋細胞が病態の首座であったが、HFpEFにおいては隣接する内皮細胞に一次的な炎症が生じていると説く。

IV. HFpEFの併存症と心外病変

1. HFpEF併存症の多様性と共有される病態

HFpEFと診断される患者の特徴は地域ごとに大きな違いがあることが知られている。本邦における患者の多くが高齢者であることを示したが、それは世界的にそうなのではない。そもそも80歳以上が人口に大きな割合を占める地域が乏しい。アメリカや新興国ではより若い年齢で肥満や糖尿病それに高血圧を基礎に持つ割合が圧倒的に大きい。女性に偏在していることも特徴である⁵⁴⁾。一方、CKDやCOPDを背景とする患者群も指摘されている。表象における多様性と治療方策多角化の必要性が、目下根本的治療法のないHFpEFにおいて、更なる混乱を来す要因になっている。

これら様々な併存症の共通項としては、生活習慣病という括りで語られる生活スタイルと密接に関わっている個体環境であり、病態の中でサイトカインシグナルを介して炎症機転を起こす。その主たる標的はPaulusも指摘するように血管系にあるが、

心臓という臓器を主たるターゲットとするものではない。いくつかの拡張障害を呈する小動物心不全モデルが提唱されているが、それらの全てが高血圧や肥満、代謝障害等を基礎に持つモデルであることも興味深い⁵⁵⁾。

血中 miRNA の発現についての網羅的検討においても、HFpEF に特異的な活性化 miRNA は目下同定されてはいない^{56,57)}。HFpEF における活性化 miRNA 群は、炎症惹起、血管内皮機能障害、代謝障害、線維化を通して HFpEF 心筋細胞の遺伝子発現に影響を与えることが想定されるが、それら活性の直接的要因には、糖尿病、肥満、高血圧、COPD など併存症の存在がある。これらの所見は、H₂FPEF スコアが示す併存症の HFpEF 発症への関与と矛盾しないし、必ずしも心筋細胞がその直接の標的でなくてもよい。

2. 内皮依存性血管弛緩反応と HFpEF

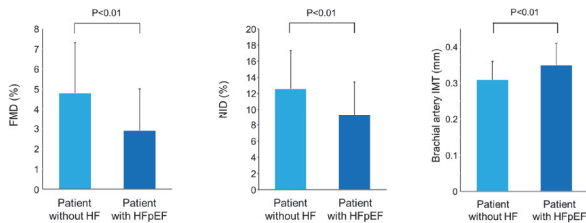


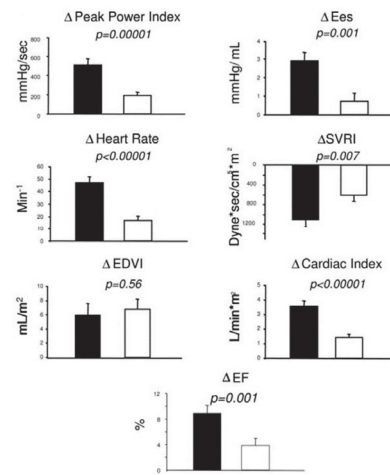
図5 HFpEF患者とそうでない者との上腕動脈内皮依存性弛緩反応(FMD)、ニトログリセリン依存性弛緩反応(NID)、および動脈壁厚(IMT)との比較。HFpEF患者では進行した内皮機能障害、平滑筋弛緩障害、それに動脈リモデリングが存在する。Kishimoto et al., Int J Cardiol⁵⁹⁾のデータより改変作図。

広島大学循環器内科学教室と原爆放射線医学研究所は動脈硬化の病態解析において前腕動脈の内皮依存性血管拡張反応の定量法としてのFMD(Flow-mediated vasodilatation)に着目し、データの集積や測定値の平準化を行ってきた。測定肢を加圧により5分間阻血した後に圧を開放すると末梢測では内皮で産生されるNOに依存した一過性の血管拡張と血流増大が示される。このFMDは血管平滑筋に依存したNTG依存性弛緩や血管リモデリング(血管壁厚の増大)などよりも早期から検出される機能的動脈硬化指標と考えられる⁵⁸⁾。著者らはFMDを実施された被検者プールから、心エコー検査も同時期に行われ、2016年ESCのHFpEF診断クライテリアを満たす患者を抽出し、年齢、性別等をマッチさせた非HFpEF群を抽出し比較を行った⁵⁹⁾。HFpEF重症度の指標としてE/e'をプロットすると、FMDの減少(即ち血

管内皮細胞機能の減衰)はHFpEF重症度と相関した。更に平滑筋依存性血管弛緩反応の障害もHFpEF重症度と相関し、血管リモデリングの程度も同様であった。この横断的検討が示唆するところは、末梢動脈硬化の進行は左室拡張期圧上昇を伴っているということである。動脈硬化が後負荷を増大させ、求心性左室肥大を介して心室拡張不全ひいては拡張期圧を上昇させる、という図式に目新しさはないかもしれない。しかし、著者らの研究における多変量解析の結果では、E/e'の規定因子にFMDなどの末梢動脈硬化指標は有意な関係性を示したものの、心エコー測定上の左室壁厚、左室心筋重量、および左房径は関係性を否定された。従って、末梢動脈系と中心圧とは従来の概念を越えてより密接な関係にあることが示唆される。

3. 末梢血流障害を示唆する知見

HFpEFの重大な特徴として、運動負荷や陽性変時負荷に対しての最大酸素摂取能(PeakVo₂)の制限、即ち運動耐容能低下がある。負荷時における急速な中心血圧の上昇とうっ血がその一次要因と考えられてきたが、どうもそうではない。Fermoyleらは運動負



荷前後での造影CT検査により、胸腔内における血液プールを定量化した⁶⁰⁾。するとHFpEFにおいても肺血流量は対象に比して増加しておらず、運動による増加も認められなかった。Borlaugらも肺野血液量がHFpEF患者の運動負荷時に変化しないことを

参考文献61)より転載許諾のもと引用

図6 健康者(黒色バー)に比較してHFpEF患者(白抜きバー)では、最大運動負荷時において最大パワー、Ees(収縮末期圧-容積関係が示す左室収縮力)の増加が乏しかった⁶¹⁾。それらは心拍数(HR)の増加不良と末梢血管抵抗(SVRI)の弛緩不良によって決定されており、前負荷増大(EDVI)は関与していなかった。結果として、心係数(cardiac index)もEF(左室駆出率)も増加が限定されていた。

確認した⁶¹⁾。彼らはまた心プルスキャンでの血行動態測定と心肺運動負荷代謝指標を定量化し、HFpEFでの運動時心拍出係数増加の頭打ちが拡張末期指標ではなくむしろ心拍数増加の減高(迷走神経緊張を伴う自律神経障害)および末梢血管抵抗の調節障害とに關係していることを示した⁶¹⁾。Kawaguchiらは詳細な血行動態測定によりHFpEF患者では、左室収縮末期圧-容量關係から導かれる心室ステイフネスが負荷依存的に高値であることを証明した⁶²⁾。同時にHFpEF患者の左心室は硬化した動脈に接続されているため左心室-動脈連関に異常があり、単位当たりの血液を末梢へ運搬するのに過剰なエネルギー消費を要する環境にあった。心臓リザーブの縮小、拡張期特性の障害、過剰なエネルギー需要などHFpEFにおける心臓挙動の異常の背景に末梢血管系の動脈硬化が必須であることが示唆された⁶²⁾。従来の心筋代謝や構造の異常により心室拡張性に異常が生じるとの考えから、血管系との連関の中で心室負荷状況に依存した拡張特性の変容が生じる可能性が考えられ、著者らのHFpEF患者の血管機能異常が示すところも、このような流れの中で解釈が成り立つものと想像される。

Zamaniらによると、末梢での異常は血管系にとどまらない。彼らはHFpEF患者の末梢骨格筋における酸素取り込み能(ΔAvo_2)に低下があることを示した⁶³⁾。骨格筋組織の脂肪化変性(adiposity)の程度と ΔAvo_2 低下との間に密接な相関があった。心筋におけるミトコンドリア活性の低下は乏しいことを述べたが、その一方でHFpEF患者の骨格筋のミトコンドリアマスタースイッチ遺伝子発現は顕著な低下があるとの報告もある⁶⁴⁾。なかなか治療方法が確立しないHFpEFにおいて、慢性心血管リハビリテーションの予後改善を伴う有効性が示されつつあるが、骨格筋に対する直接効果を考えると興味深い⁶⁵⁾。

ここまで述べてくると、HFpEFが心筋組織の弛緩・拡張障害でその全てを説明できない可能性が見えてくるであろう。それらが、心筋特性により決定されているというよりも、血流障害や代謝障害を有する末梢組織と接続されそれらに血流を供給する臓器として心臓の適応態度が表出していると想像する必要がある。更にそのメカニズムの具体を解明するとともに、治療介入点を見いだすことが課題としてある。

おわりに

臓器と臓器との連関の中にしかも血行動態の修飾を通して病態が現れる。HFpEFにはそのように複雑なメカニズムが隠されており、単純に左心室の組織が硬

いというようなものではないことが明らかになってきたと考える。どうすれば更なる病態へのアプローチが可能になるのだろうか。簡単ではないが、著者には富岳のようなスーパーコンピュータの中に仮想臓器をプログラミングとして構築し、冠動脈系を備えた丸ごとの心臓と微小血管や骨格筋を有する末梢臓器とを様々なパラメータを与えながら接続を行うことではないかと考える⁶⁶⁾。幸い富岳をベースとしたin-silico organの構築は心臓も含めて顕著な進展を示している。ここ港島においてこのような研究機関間の連携を実現し、問題の解決に繋げることは夢ではないかもしれない。その具体化に向けて自分に何ができるのかを考えたい。

最後に本年10月に開催された第26回日本心不全学会総会において、第10回日本心不全学会学会賞を受賞させていただいた。著者のライフワークである心不全・心筋収縮弛緩障害を長年にわたって支えていただいた多くの先輩、同僚、後輩諸氏にこの場を借りて御礼を申し上げる。

参考文献

- 1) Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al: Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J.* 72 (3): 489-91, 2008
- 2) Yaku H, Ozasa N, Morimoto T, et al: Demographics, Management, and In-Hospital Outcome of Hospitalized Acute Heart Failure Syndrome Patients in Contemporary Real Clinical Practice in Japan - Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Registry. *Circ J.* 82 (11): 2811-2819, 2018
- 3) Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, et al: 9-Year Trend in the Management of Acute Heart Failure in Japan: A Report From the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. *J Am Heart Assoc.* 7 (18): e008687, 2018
- 4) Ide T, Kaku H, Matsushima S, et al: Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure From the Large-Scale Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure (JROADHF). *Circ J.* 85 (9): 1438-1450, 2021
- 5) Kitagawa T, Hidaka T, Naka M, et al: Current Medical and Social Conditions and Outcomes of Hospitalized Heart Failure Patients: Design and Baseline Information of the Cohort Study in Hiroshima. *Circ Rep.* 1 (2): 112-117, 2019

- 6) Kitagawa T, Hidaka T, Naka M, et al : Current Medical and Social Issues for Hospitalized Heart Failure Patients in Japan and Factors for Improving Their Outcomes : Insights From the REAL-HF Registry. *Circ Rep.* 2 (4) : 226-234, 2020
- 7) Kitagawa T, Hidaka T, Watanabe N, et al : Current conditions and significance of outpatient cardiac rehabilitation and home nursing-care services in heart failure patients with mid-range or preserved ejection fraction : post-hoc analysis of the REAL-HF registry. *Heart Vessels.* 37 (5) : 745-754, 2022
- 8) Vasani RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al : Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction : prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 33 (7) : 1948-1955, 1999
- 9) Senni M, Redfield MM : Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol.* 38 (5) : 1277-1282, 2001
- 10) Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al : Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol.* 87 (4) : 413-419, 2001
- 11) Tsutsui H, Tsuchihashi M, Takeshita A : Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol.* 88 (5) : 530-533, 2001
- 12) Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al : How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction : the HFA-PEFF diagnostic algorithm : a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 40 (40) : 3297-3317, 2019
- 13) Tsutsui H, Isobe M, Ito H, et al : JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure : Digest Version. *Circ J.* 83 (10) : 2084-2184, 2019
- 14) Vasani RS, Levy D : Defining diastolic heart failure : a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 101 (17) : 2118-2121, 2000
- 15) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al : Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography : An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 29 (4) : 277-314, 2016
- 16) Ho JE, Lyass A, Lee DS, et al : Predictors of new-onset heart failure : differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 6 (2) : 279-286, 2013
- 17) Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al : A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 138 (9) : 861-870, 2018
- 18) Grossman W, Barry WH : Diastolic pressure-volume relations in the diseased heart. *Fed Proc.* 39 (2) : 148-55, 1980
- 19) Janicki JS, Weber KT : Factors influencing the diastolic pressure-volume relation of the cardiac ventricles. *Fed Proc.* 39 (2) : 133-140, 1980
- 20) Burkhoff D, Mirsky I, Suga H : Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis : a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 289 (2) : 501-512, 2005
- 21) Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al : Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 22 (2) : 107-133, 2009
- 22) Nagueh SF : Left Ventricular Diastolic Function : Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging.* 13 (1 Pt 2) : 228-244, 2020
- 23) Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al : Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations : an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 18 (12) : 1301-

- 1310, 2017
- 24) Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD : A Test in Context : E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol.* 69 (11) : 1451-1464, 2017
 - 25) Sunderji I, Singh V, Fraser AG : When does the E/e' index not work? The pitfalls of oversimplifying diastolic function. *Echocardiography.* 37 (11) : 1897-1907, 2020
 - 26) Sharifov OF, Gupta H : What Is the Evidence That the Tissue Doppler Index E/e' Reflects Left Ventricular Filling Pressure Changes After Exercise or Pharmacological Intervention for Evaluating Diastolic Function? A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 6 (3) : e004766, 2017
 - 27) Arques S, Roux E, Luccioni R : Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E' ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovasc Ultrasound.* 5 : 5-16, 2007
 - 28) Arques S : Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/e' ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Revisited 15 years later. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 70 (4) : 245-252, 2021
 - 29) Erdei T, Smiseth OA, Marino P, et al : A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail.* 16 (12) : 1345-61, 2014
 - 30) Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, et al : Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 5 (1) : e002530, 2016
 - 31) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al : Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography : An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 29 (4) : 277-314, 2016
 - 32) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al : 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 37 (27) : 2129-2200, 2016
 - 33) Teramoto K, Teng TK, Chandramouli C, et al : Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev.* 8 : e27, 2022
 - 34) Marian AJ, Braunwald E : Hypertrophic Cardiomyopathy : Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res.* 121 (7) : 749-770, 2017
 - 35) Varma PK, Neema PK : Hypertrophic cardiomyopathy : part 1 : introduction, pathology and pathophysiology. *Ann Card Anaesth.* 17 (2) : 118-24, 2014
 - 36) Michels da Silva D, Langer H, Graf T : Inflammatory and Molecular Pathways in Heart Failure-Ischemia, HFpEF and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci.* 20 (9) : 2322, 2019
 - 37) Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, et al : Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Heart Fail.* 8 (9) : 712-724, 2020
 - 38) Oghina S, Bougouin W, Bézard M, et al : The Impact of Patients With Cardiac Amyloidosis in HFpEF Trials. *J Am Coll Cardiol Heart Fail.* 9 (3) : 169-178, 2021
 - 39) Slivnick J, Lampert BC : Hypertension and Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 15 (4) : 531-541, 2019
 - 40) Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM : Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 14 (10) : 591-602, 2017

- 41) Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, et al : Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF : A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*. 9 (1) : 242, 2020
- 42) Chaanine AH, Joyce LD, Stulak JM, et al : Mitochondrial Morphology, Dynamics, and Function in Human Pressure Overload or Ischemic Heart Disease With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 11 (2) : e005131, 2019
- 43) Hahn VS, Knutsdottir H, Luo X, et al : Myocardial Gene Expression Signatures in Human Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 143 (2) : 120-134, 2021
- 44) Schiattarella GG, Sequeira V, Ameri P : Distinctive patterns of inflammation across the heart failure syndrome. *Heart Fail Rev*. 26 (6) : 1333-1344, 2021
- 45) Riehle C, Bauersachs J : Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz*. 44 (2) : 96-106, 2019
- 46) Loredó-Mendoza ML, Ramírez-Sánchez I, Bustamante-Pozo MM, et al : The role of inflammation in driving left ventricular remodeling in a pre-HFpEF model. *Exp Biol Med (Maywood)*. 245 (8) : 748-757, 2020
- 47) Hanna A, Frangogiannis NG : Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 34 (6) : 849-863, 2020
- 48) Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, et al : Targeting the Inflammasome in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol Basic Transl Sci*. 7 (1) : 84-98, 2021
- 49) Paulus WJ, Tschöpe C : A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction : comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 62 (4) : 263-71, 2013
- 50) Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al : Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction : PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J*. 39 (37) : 3439-3450, 2018
- 51) Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, et al : Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 6 (10) : 1130-1143, 2021
- 52) Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al : Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 39 (10) : 840-849, 2018
- 53) Franssen C, Chen S, Unger A, et al : Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 4 (4) : 312-24, 2016
- 54) Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al : Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction : A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 134 (1) : 73-90, 2016
- 55) Barandiarán Aizpurua A, Schroen B, van Bilsen M, et al : Targeted HFpEF therapy based on matchmaking of human and animal models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 315 (6) : H1670-H1683, 2018
- 56) Rech M, Barandiarán Aizpurua A, van Empel V, et al : Pathophysiological understanding of HFpEF : microRNAs as part of the puzzle. *Cardiovasc Res*. 114 (6) : 782-793, 2018
- 57) Schmitter D, Voors AA, van der Harst P : HFpEF vs. HFrEF : can microRNAs advance the diagnosis? *Eur J Heart Fail*. 17 (4) : 351-4, 2015
- 58) Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al : Brachial artery diameter as a marker for cardiovascular risk assessment : FMD-J study. *Atherosclerosis*. 268 : 92-98, 2018
- 59) Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, et al : Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 231 : 181-187, 2017
- 60) Fermoye CC, Stewart GM, Borlaug BA, et al : Effects of exercise on thoracic blood volumes, lung fluid accumulation, and pulmonary diffusing capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Regul Integr Comp*

Physiol. 319 (5) : R602-R609, 2020

- 61) Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al : Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 114 (20) : 2138-47, 2006
- 62) Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, et al : Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction : implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 107 (5) : 714-720, 2003
- 63) Zamani P, Proto EA, Mazurek JA, et al : Peripheral Determinants of Oxygen Utilization in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction : Central Role of Adiposity. *JACC Basic Transl Sci*. 5 (3) : 211-225, 2020
- 64) Molina AJ, Bharadwaj MS, Van Horn C, et al : Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *J Am Coll Cardiol Heart Fail*. 4 (8) : 636-645, 2016
- 65) Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, et al : Multidisciplinary Cardiac Rehabilitation and Long-Term Prognosis in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 13 (10) : e006798, 2020
- 66) Sugiura S, Okada JI, Washio T, et al : UT-Heart : A Finite Element Model Designed for the Multiscale and Multiphysics Integration of our Knowledge on the Human Heart. *Methods Mol Biol*. 2399 : 221-245, 2022