

HFpEF・臨床医が知るべき全て(セミナー) The Lancet, March16, 2024

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2024.5

付けたり:勝海舟、正心誠意、勝小吉の夢酔独言、ハーバートの内科医はハリソン新版
出る度通読する、ASD の証明、女性化乳房の女性、obesity pandemic、
米国人の 70%が肥満、私の E/A 比、方丈記、清少納言夜明けの庭散策、プライム記号、
1 はナンバーワンと読む、

Heart failure with preserved ejection fraction: everything the clinician needs to know

著者

•Prof. Patricia Campbell MD

Department of Cardiology, Southern Trust, Craigavon Area Hospital, Portadown, UK

•Prof. Frans H Rutten

School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow, UK

•Matthew MY Lee PhD

Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow, British Heart Foundation,
British Heart Foundation Glasgow Cardiovascular Research Centre, Glasgow, UK

•Nathaniel M Hawkins MD

Division of Cardiology, University of British Columbia, Faculty of Medicine, Vancouver, BC, Canada

The Lancet, March16, 2024 に HFpEF(駆出率の保たれた心不全、Heart Failure with preserved Ejection Fraction)の総説があり非常に興味深く読みました。

「HFpEF、臨床医が知るべき全て」なんてまるで大学受験の参考書みたいなキャッチコピーです。

The Lancet「HFpEF、臨床医が知るべき全て」の最重要点は下記 11 点です。

- ①HFpEF に SGLT2 拮抗薬は 2023 年ヨーロッパ心臓学会で「Class 1a」の推奨！
- ②体液過剰の HFpEF で利尿剤(ループ利尿剤,サイアザイド,アルダクトン)は鬱血改善の鍵。
- ③HFpEF は単なる左室拡張障害でなく炎症が鍵。肥満、糖尿、加齢、全身疾患が影響。
- ④HFpEF に GLP1 はエビデンス不足、エンレスト、アルダクトンは class 2b 推奨。β 拮抗、硝酸無効。
- ⑤心外膜脂肪組織増加で adipocytokines 分泌、心筋炎症、硬化起こす。
- ⑥HFpEF は心不全(+)で EF $\geq$ 50%、BNP 高値。臨床トライアルでは定義単純化(EF $\geq$ 40%)。
- ⑦先進国で心不全の半数は HFpEF。加齢、女性(糖尿、肥満多い)、合併症の相乗効果。
- ⑧HFpEF は HFrEF に比べて予後が良いわけではない。
- ⑨HFpEF の 2 割は BNP(左室拡張で分泌、心室壁厚と逆相関、Na 利尿)が上昇しない。
- ⑩診断:CHF で EF $\geq$ 50%, BNP 高値,RWT $>$ 0.42,LVMI $\geq$ 95,LA 拡大,E/e' $>$ 9,TR $>$ 2.8m/秒
HFpEF diagnostic algorithm、HFA-PEFF、H2FPEP score
- ⑪HFpEF の類似疾患多い:アミロイド、サルコイド、Fabry、心膜疾患、PH、右室不全等。若人は注意。

現在 HFrEF(駆出率の減少した心不全)では神薬(ACE、ARB、 β ブロッカー、アルダクトンは Class 1a の救命薬:life saving drugs)を出来る限り高用量、ループ利尿薬は euvolemia(正常体液量)を保つ最小量を使うことになっています。利尿薬を使いすぎると腎機能が悪化して神薬を減らさざるを得なくなり死亡率が上がるからです。

とりわけ HFrEF では「fantastic four」と言われる β 拮抗薬、MRA(アルダクトン)、ARNI(エンレスト)、SGLT2 拮抗薬を使うことが推奨されています。

ただ当、西伊豆健育会病院では ARNI(エンレスト)は大変高価なので ACE、ARB でコントロール出来ぬ場合に限って考慮しています。

一方、HFpEF(駆出率の保たれた心不全)では今まで鬱血に対する利尿剤程度しか手段がありませんでした。今回、この HFpEF の総説は誠に驚くことばかりでした。

2023 年 SGLT2 拮抗薬はついに HFpEF で「Class 1a」の推奨となったのです！！
アルダクトン、エンレストは Class 2b 推奨、 β 拮抗薬、硝酸は無効です。

1. HFpEF に SGLT2 拮抗薬は 2023 年ヨーロッパ心臓学会で「Class 1a」の推奨！

驚いたことに SGLT2 拮抗薬(dapagliflozin フォシーガ, empagliflozin ジャディアンス)がヨーロッパ心臓学会(ESC、the European Society of Cardiology) 2023 の心不全ガイドラインアップデートでなんと「Class 1a」の推奨薬に躍り出ました。

これは 2021 年 EMPEROR-Preserved(NEJM2021;385:1451-61)と、2022 年 DELIVER trials(NEJM2022;387,1089-98)等からの 5 メタアナリシスで、SGLT2 拮抗薬は心臓血管死と心不全入院の複合アウトカムを 20% (hazard ratio [HR] 0.80; 95%CI 0.73-0.87; $p < 0.0001$) 減らすことが示されたからです。Hazard ratio 0.80 とはこれらが 20%減少するという意味です。

SGLT2 阻害薬は当初、小生「糖の尿排泄で血糖を下げるんなら糖質制限食とたいして変わらなくね？」くらいにしか思っていませんでした。ところが 2015 年 NEJM の EMPA-REG で確認された仰天の「ジャディアンス(empagliflozin) の心臓と腎臓の保護作用」をきっかけとして矢継ぎ早に SGLT2 阻害薬の RCT が組まれ、いずれも 2 型糖尿病の心不全、腎不全に対する SGLT2 阻害薬の劇的効果が示されました。

いままで糖尿病で $A1c < 7.0$ として 15-20 年後の微小血管障害は防げてもアテローム性心血管障害や腎障害はたいして予防できなかったのです。

メトホルミンは血糖を下げるに有効ですが SGLT2 阻害薬は単に血糖を下げるのみならず心血管障害、腎障害自体を改善するのです。

糖尿病の第 1 選択が SGLT2 や GLP-1 拮抗薬に変わりつつあります。

2022 年に下記の「心血管疾患治療での SGLT2」の総説が NEJM で出たのですが、著者がなんと 1929 年生まれ、今年 95 歳の Eugene Braunwald でした。心カテの創始者であり循環器の教科書も書いています。

[conference_2022_09.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

(心血管疾患治療での SGLT2、総説、NEJM, May 26, 2022、西伊豆早朝カンファ)

彼の肩書を見るとハーバードの Brigham and Women's Hospital の Division of Cardiovascular Medicine になっており現役のようです。

米国では有能なら定年がないのでしょうか。勝海舟が米国から帰り、老中に「勝、わが日の本とかの国とは、いかなるあたりがちがう？」と聞かれて「左様、我が国とちがい、かの国は重い職にある人は、そのぶんだけ賢こうございます」と答えたとのこと。

勝海舟の言葉で感動するのは「外交の極意は正心誠意」です。「外交の極意は正心誠意にある。ごまかしなどをやりかけると、かえって向こうから、こちらの弱点を見抜かれるものだよ。川路聖謨(かわじとしあきら)らは、米国公使ハリスとの 外交交渉にあたって正心誠意あつたので、ハリスもそれを感じて彼らを欺く気にならなかった」とのことです(氷川清話)。伊豆下田にはハリスの愛人だったお吉が稲梓(いなずさ)川で投身自殺した場所が残っています。

以前、小生、赤坂氷川神社近くの勝海舟屋敷跡を見てきました。説明板があるだけで何も残っていませんが、深く感動しました。勝は江戸本所の生まれですが赤坂溜池の永井青崖(せいがい)の家に通い蘭学を学びました。58 巻の蘭日辞書を 1 年がかりで 2 部書き写し 1 部を売って借り賃を返しもう一部は手元に置きました。また 27 歳で赤坂に氷解塾という蘭学塾を開いています。

勝海舟といえばその父親の不良旗本、勝小吉の「夢酔独言(講談社学術文庫)」という自伝 があります。これが滅法面白いのです。江戸で喧嘩や剣術修行をし、14 歳のとき出奔し 伊勢まで乞食旅行をします。その時代、抜け参りと言って一生に一回、仕事を抜け出して 伊勢参りに無賃旅行をすることが許され大流行しました。その一部始終が描かれ飽きません。

Braunwald を調べたところ「Eugene Braunwald and the Rise of Modern Medicine、Thomas H. Lee, Harvard University Press, 2013」という本が Kindle 版(3,627 円)にある のを見つけ評価が 4.6 だったので早速購入、読んでみました。

この本の著者 Thomas H. Lee はハーバードの教授で Braunwald に長時間のインタビューを行いこの本を書きました。大変驚いたのは著者 Thomas によると循環器科の彼やハーバードの同僚の医師達は皆、ハリソン内科の新版が 出版されるたびに 専門バカにならぬよう 2000 頁を

通読しているのだそうです。内科は広範な知識が必要とされるからです。
つくづくわが身が恥ずかしくなりました。

Braunwald が Johns Hopkins 大学病院で一番感動したのは全ての患者に敬意が払われている
ことでした。全ての患者に対して Sir、Mr. Jones、Miss または Mrs.なんとかと呼び、
アル中患者、黒人、ホームレスに対しても決してファーストネームで呼ぶことはなかった(思春期の患者以外)
と言うのです。小生、外来でおじいさんに「奥様の具合はどうですか？」と聞いたところ
「えっ、おっかあ？」と聞き直されました。

とくに面白かったのは心エコーのなかった時代の心房中隔欠損(ASD)の存在の証明です。
Braunwald は新米外科医 Ross と働いていました。かれらはアパートに住んでいましたが
Ross は料理ができたので頻回に Braunwald を夕食に呼んでそこでいろいろな討論をしました。

ASD の証明には鼠経静脈からカテを右心房から心房中隔欠損部を経由して左心房に入れそこで
バルーンを膨らませて造影剤をバルーンにいれるとダンベル状に見えることで証明 しました。
これは世界で話題になりひっきりなしに見学者が訪れました。プエノスアイレスから Del Campo
という医師が来た時、どの位の確率でそれが可能か Ross に 尋ねました。

Ross には初めての心カテだったのに、はったりで「Always」と答えます。
すると Campo はなぜ ASD のない患者でもこれをやらないのか尋ねます。
ただ Campo は英語が たどたどしく Ross は中隔に針を刺して左房に入れることだと
聞き違えます。そしてこれが大きなヒントになり実際に犬の心房中隔に針を刺して安全性を
確認、正常人 でも左房圧を測るようになったと言うのです。これについての論文を書いた時、
Del Campo への謝辞を載せたとのことでした。

まとめますと HFpEF に SGLT2 拮抗薬は 2023 年ヨーロッパ心臓学会で「Class 1a」の推奨となりました。

2. 体液過剰の HFpEF で利尿剤(ループ利尿剤,サイアザイド,アルダクトン)は鬱血改善の鍵。

SGLT2 出現以前は HFpEF の治療と言ったら利尿剤しかありませんでした。
体液過剰の HFpEF のケアでは利尿剤は鬱血改善の鍵(cornerstone)でありループ利尿剤で
開始します。ループ利尿剤で効果が得られないときは thiazide、thiazide-like diuretic、
MRA(mineralcorticoid receptor antagonists、アルダクトン等)を単独または追加投与します。
TOPCAT trial で MRAs、とりわけ spironolactone(アルダクトン)が推奨です。
HFpEF で低 K が起こった場合はカルウム製剤投与よりも MRA の調節を行ないます。
ただし eGFR<30ml/分/1.73m²では MRA 禁忌です。

小生、Primary aldosteronism の方に MRA のアルダクトンを出したところ女性化乳房を起こし、
患者さんは自分でネットで調べて来て「アルダクトン(spironolactone)でなく女性化乳房を起こさない

セララ(eplerenon)に代えてくれ」と言われました。研修医の時、外科手術で鉤引きをやっていたところ外科部長が入ってきて「おっ、この人、gynecomastia(女性化乳房)があるな」とつぶやいたところ、ナースが「先生、この人女性です」と怒っていました。

ループ利尿剤は一旦患者が euvolemic(体液量正常)になったら利尿剤を減量し、SGLT2i、MRA、ARNI を開始します。

まとめますと体液過剰の HFpEF で利尿剤(ループ利尿剤,サイアサイト,アルダクトン)は鬱血改善の鍵です。

3. HFpEF は単なる左室拡張障害でなく炎症が鍵。肥満、糖尿、加齢、全身疾患が影響。

小生 HFpEF は単なる左室拡張能の障害と思っていましたが、現在の理解は HFpEF は全身的疾患であり炎症、加齢、ライフスタイル、遺伝、多彩な合併症によるとされます。

COPD、腎障害、糖尿病などによる炎症は HFpEF 発症の予測因子であり、一方 HFrEF (駆出率の減った心不全)では違うのです。「炎症は HFpEF 発症の中心的メカニズム (central mechanism)」なのです。

Paulus の理論によるとこれらの疾患により冠動脈内膜の炎症、心臓障害がおこります。

cGMP(cyclic guanosine monophosphate)経路を介する一酸化窒素(NO,nitric oxide,血管拡張を起こす)の bioavailability 低下が心筋や血管の硬化を起こします。

HFpEF 患者では cGMP 低下がみられるのです。

HFpEF は人口の高齢化、肥満、糖尿病などの合併症増加とともに増え続けており現在、心不全の半数に達します。

HFpEF 発現には拡張期障害が中心的役割を果たし拡張期充満圧が増加します。

するとやがて左房圧が上昇して左房のリモデリング(再構築)が起こり、更に HFpEF では肺高血圧は 80%に見られ死亡率が上昇します。肺高血圧はやがて右室収縮障害を起こします。

なお貧血は HFpEF の 12-33%で見られます。TOPCAT trial で HFpEF に貧血が合併すると死亡率、入院が増加します。

まとめますと HFpEF は単なる左室拡張障害でなく全身疾患(炎症)、肥満、糖尿、加齢が影響します。

4. HFpEF に GLP1 はエビデンス不足、エンレスト、アルダクトンは class 2b 推奨。β 拮抗、硝酸無効。

SGLT2 が HFpEF の Class 1a の推奨だと言うので、小生てっきりそれに似た GLP1 拮抗薬もそうなのかなと思ったのですが、GLP1 拮抗薬はまだエビデンスが不十分なようです。

ただ、GLP-1 受容体拮抗薬の semaglutide(オゼンピック)は STEP-HFpEF trial で評価され健康状態を改善し減量が起きます。NT-proBNP はプラセボに比して 15%減少し、左室充満圧減少、CRP も減少しています。

一方、ARBs、ARNI(angiotensin receptor-neprilysin inhibitors:エンレスト)、MRAs(アルダクトン、セラウ)も HFpEF の主要トライアルで試されましたが primary outcome の減少に至りませんでした。ただ CHARM-Preserved trial で ARB の candesartan(プロプレス)は EF>40%の心不全で入院を減らしました(HR0.84;95%CI 0.70-1.00; p=0.047)。

ARNI(エンレスト)は 2022AHA 心不全ガイドラインで HFpEF に対して class 2b の推奨です。
MRA の spironolactone(アルダクトン)は EF>45%以上の HFpEF に無効でした。
しかしクワイテリアを BNP 上昇者とする一次複合アウトカムは 0.82; 95%CI 0.69-0.98 で有用でした。
これは対象者を EF が低めに限定すると spironolactone の成績は良かったのです。
2022AHA 心不全ガイドラインでは spironolactone(アルダクトン)はエンレスト同様 class 2b の推奨でした。

へーと思ったのは MRA(Mineral corticoid Receptor Angonist、アルダクトン等)の主な副作用の腎機能悪化と高カリウムの両者とも SGLT2拮抗薬、ARNI で拮抗できるのだそうです。

HFpEF で硝酸薬(nitrate)で活動度は減少し QOL 改善はありません。
また β 拮抗薬は HFpEF や LVEF>50%の場合無効です。EF41-49%では多少の効果はあります。
逆に HFpEF で β 拮抗薬中止によりなんと機能が改善したとするスタディもあります。

まとめますと HFpEF に GLP1 はエビデンス不十分、エンレスト、アルダクトンは class 2b の推奨、 β 拮抗薬、硝酸は無効です。

5. 心外膜脂肪組織増加で adipocytokines 分泌、心筋炎症、硬化起こす。

小生「へー！！」と大変な驚きだったのは、糖尿病や肥満で心外膜脂肪組織(epicardial adipose tissue)が増加するとこれから adipocytokines が分泌され、これが心筋の炎症や硬化を起こすと言うのです。胸部単純 X 線で心尖部が脂肪組織でシルエットアウトして見えにくくなっていることがあります、心臓の外の脂肪が悪さをして心筋にも影響するなんて思いもよらぬことでした。

重要なのは肥満と糖尿病は冠動脈疾患や高血圧がなくても左室機能に大きく関係することです。
脂肪組織増加は HFpEF のリスクであり BMI と拡張能低下は直接の相関があります。

プロテオミク解析(proteomic analysis, 全蛋白質解析:ome は「全て」を表わす接尾辞)と言って全蛋白質の解析が行われ、これから炎症バイオマーカーと HFpEF、細胞外マトリックス再構成との関連が判明したのです。

炎症は左室だけでなく左房にも影響し、特に肥満者や糖尿病では心房細動(Af)が HFpEF の最初の徴候となることもあるそうです。

心筋梗塞は HFrEF のドライバー(driver)ですが、慢性冠動脈疾患はより HFpEF と相関します。
心外膜冠動脈(epicardial coronary artery)の閉塞や冠動脈の微細血管障害(microvascular dysfunction)は HFpEF ではよく見られますがしばしば見逃されるそうです。

まとめますと心外膜脂肪組織増加で adipocytokines が分泌され、心筋炎症、硬化を起こします。

6. HFpEF は心不全(+)で EF $\geq$ 50%、BNP 高値。臨床トライアルでは定義単純化(EF $\geq$ 40%)。

HFpEF は単純には心不全で左室駆出率(left ventricular ejection fraction)50%以上の時を
言います。一方、HFrEF (駆出率の減少した心不全、Heart Failure with reduced Ejection Fraction)
は EF $\leq$ 40%、mildly reduced EF は 41–49%です。

しかし臨床トライアルでは HFpEF の定義はより単純にしています。HFpEF の技術的定義は EF $\geq$ 50%
ですが臨床トライアルでは $\geq$ 40%とし NT pro-BNP(N-terminal pro-brain natriuretic peptide)が
洞調律(SR: sinus rhythm)では 300pg/ml 以上、心房細動(Af)では 600pg/ml 以上、かつ
心エコーで左室肥大か左房拡大のある時としています。
なお HFpEF 患者の 20%は NPs が正常です。

なおヨーロッパ心臓学会(ESC、the European Society of Cardiology)の HFpEF の定義はもっと複雑です。
「心不全の症状(symptoms)、徴候(signs)がありかつ構造的または機能的な心臓異常があり、
なおかつまたは(and or) natriuretic peptides(NPs)が上昇し、LVEF $\geq$ 50%のとき
HFpEF という。」と微妙(nuanced)かつ詳細なものとなっています。
ガイドラインでは LVEF $\geq$ 50%がカットポイントでまた tissue Doppler を併用して左室の硬化
(stiffness)の確認を推奨しています。

まとめますと HFpEF は心不全があつて EF $\geq$ 50%、BNP 高値の時です。臨床トライアルでは定義が
単純化(EF $\geq$ 40%)されています。

7. 先進国で心不全の半数は HFpEF。加齢、女性(糖尿、肥満多い)、合併症の相乗効果。

驚くのは現在、米国人の 70%が肥満でありこれを obesity pandemic と言います。

肥満は今後 30 年に亘り増加、とくに小児での肥満が増加しハイリスクの成人となる 可能性があります。
米国の人々が過去数十年でどのように体型が変わったのか調べてみました。

1960 年代に肥満者は 12-13%でした。ところが 2000 年には 30%に増加、そして現在は
なんと 70%というのには仰天しました。

この肥満の理由として下記論文では次のような理由を挙げています。

(Why have Americans become more obese? Journal of Economic Perspectives, Vol 17, Number 3, Summer 2003, p93-118)

米国では数十年前は工場、農場での作業が多かったのに現在は座業が増加しました。またポテフライの調理は家庭では皮むきから始まって非常に手間がかかり昔はあまり食べられなかったのですが、現在は容易に口にすることができるようになり 1977 年から 94 年にかけてポテト消費は実に 30%増加しました

やはり肥満はこういうジャンクフード(栄養価のバランスを著しく欠いた調理済み食品)の影響が大きいのでしょう。そう言えば小生が小さかった頃、ポテトチップスなんてそもそも存在しませんでした。おやつはおまけ付きのグリコやカノロ飴、おでん(静岡では駄菓子屋で売っていた)、たまに チョコレートでした。

世界的に肥満、高血圧、糖尿病の増加により HFpEF は増加しています。

先進国では心不全罹患率は成人の 1-2%ですがそのうちの半数は HFpEF と推定されています。

オランダで 2 型糖尿病で HFpEF と診断されていない 60 歳以上の 581 人で 27.7%で心不全が見つかり 22.9%は HFpEF でした。

一般人の心エコー研究のメタアナリシスでは 65 歳以上での心不全は 11.8%でありこれらの 3/4 は HFpEF でした。一般成人での心不全罹患率は 4.2%、3%が HFpEF としています。

HFpEF の HFrEF に対する比率は年 1%ずつ上昇しており HFpEF がもつとも一般的な心不全になりつつあります。

疫学的に HFpEF に特徴的な 3 徴は加齢、女性と合併症です。即ち心筋の硬化 stiffness を起こすような炎症、代謝や機能異常(Af や弁疾患)です。これら 3 因子の相乗効果(女性 は長寿である)によります。

HFpEF は女性に多く、心不全で HFpEF は女性が 67%、男性 42%でした。女性であることは病理生理学的な役割を果たしているのかもしれませんが。女性は男性よりも肥満や糖尿病が多いのです。女性で糖尿病であると相対リスク RR1.95 (95%CI 1.70-2.22) であり男では RR1.74 (95%CI 1.55-1.95) です。

低い社会経済的地位も関係します。おそらく運動不足、喫煙、低質な食事、薬剤不使用などが関与すると思われます。

HFpEF 患者では生活スタイル改善は重要です。運動は利益がありフレイル、老人患者でも利益がありました。カロリー制限も有用です。

まとめますと先進国で心不全の半数は HFpEF です。加齢、女性(糖尿、肥満多い)、合併症の相乗効果によります。

8. HFpEF は HFrEF に比べて予後が良いわけではない。

HFpEF は HFrEF に比べて生存率が高いとされてきましたが観察研究では否定的です。

HFpEF の Karolinska-Rennes(KaRen)study では死亡率は 1 年で 15%、3 年で 31%、5 年で 47%、10 年で 74% でした。

HFpEF も HFrEF も主死因は心血管疾患ですが、HFpEF では非心血管疾患も多くなります。入院率、入院期間、QOL への影響は両者同じです。

まとめますと HFpEF は HFrEF に比べて決して予後が良いわけではありません。

9. HFpEF の 2 割は BNP(左室拡張で分泌、心室壁厚と逆相関、Na 利尿)が上昇しない。

臨床医は HFpEF は急性呼吸困難と肺水腫、下腿浮腫で発症すると考えてきましたが、HFpEF は慢性的に存在し運動時呼吸困難、運動能低下(reduced exercise tolerance)で発症することはあまり知られていません。座業が多いと心不全に気が付かないのです。

また高血圧で利尿剤を内服している場合、体液過剰はないかもしれません。

肺鬱血でスパイロメトリを行うと閉塞性パターンとなり HFpEF を COPD と誤診することもあるそうです。

注意すべきは鬱血性心不全がありながら HFpEF 患者の 20%で BNP 正常であることです。

BNP は左室拡張期の伸展ストレスにより分泌され心室壁厚と逆相関します。

BNP は強力な Na 利尿作用と血管拡張作用があり心臓負荷を和らげます。

軽症の左室肥大では壁ストレスは少ないかもしれませんが、また心外膜が左室拡張を妨げて BNP が分泌されないのかもしれません。BNP が上昇しないもうひとつの理由は肥満です。

肥満があると BNP 除去受容器の表出が増え、脂肪組織によりペプチドの分解が増加するのだそうです。

まとめますと HFpEF の 20%は BNP(左室拡張で分泌、心室壁厚と逆相関)が上昇しません。

10. 診断:CHF で $EF \geq 50\%$, BNP 高値, $RWT > 0.42$, $LVMi \geq 95$, LA 拡大, $E/e' > 9$, $TR > 2.8m/秒$
HFpEF diagnostic algorithm、HFA-PEFF、H2FPEP score

小生の心臓がどうなっているのか気になり調べてみました。

正常人でも加齢により左室拡張障害が起こり僧帽弁からの左室流入波形で E/A 比(左室拡張による僧帽弁からの流入速度/心房収縮による流入速度の比)は 50 代ではほぼ 1、60 代では 1 未満になります。小生の僧帽弁からの左室流入波形の E/A を調べてみたら、なんと本当に $E/A < 1$ でした。

ガーン、ショッカー！！ 座位で計測したからかなと思ったのですが関係なさそうです。

しかし 65 歳以上で、もし $E/A > 1$ の場合、若作りの心臓ではなくて「偽正常化(左室圧上昇→左房圧上昇で正常波の如く再びE波が高くなる)」を疑う必要があります。

「朝(あした)に死に夕(ゆうべ)に生まるる習ひ、ただ水の泡にぞ似たりける。
不知(しらず)、生まれ死ぬる人、何方(いづかた)より来たりて何方へか去る。(方丈記)」
という訳で、小生確実に老いていることを E/A 比で初めて実感しました。

方丈記は次のように続きます。誠に名文です。

「また不知(しらず)、仮の宿り誰が為にか心を悩まし、何によりてか目を悦(よろこ)ばしむる。
その主(あるじ)と住み家と無常を争ふさま、いはば朝顔の露に異ならず。
或いは露落ちて花残れり。残るといへども朝日に枯れぬ。或いは花萎(しぼ)みて露なほ
消えず。消えずといへども夕(ゆうべ)を待つことなし」

枕草子 81 段に夜明け前に清少納言や中宮たちが内裏から東の建春門から出て左衛門の陣(左兵衛府)あたりの庭を散策する場面があります。すると男性の殿上人たちも霧の中を散策していて「松高うして風に一声の秋あり」と遠くから誦(ず)んじる(朗誦)声が聞こえるのです。

「有明のいみじう霧渡りたる庭に下りて歩くを、聞し召してお前(中宮)にも起きさせ給へり。
皆下りなどして遊ぶに漸(やうやふ)明け持て行く。(清少納言が)『左衛門の陣に罷(まか)りてみむ』とて行けば『我も』『我も』と追ひ付きて行くに・・・」

以前、家族旅行でこのあたりを歩きました。大内裏は現在の総合診療の聖地、洛和会丸太町病院の東北のあたりに広がっていました。左衛門の陣は新出水通りの延長線と、松屋町通りの交点のあたりです。今はまったくの市街地でかつての面影は全くありません。
しかし確かに 1000 年前、清少納言たちが朝霧の中、この辺りの庭を歩いたのだなあと現在の風景の中で、1000 年の時の流れにしみじみ感動しました。

京都旅行は下記の立命館大学の平安京オーバーレイマップが楽しいです。地図の右上に小さなカーソルがあり、これを左右すると現代と平安京時代の位置が判ります。

[平安京オーバーレイマップ \(ritsumei.ac.jp\)](http://ritsumei.ac.jp)

小生、当西伊豆健育会病院のエコーに TDI(組織ドップラー)が付いているのに長いこと気付きませんでした。たまたまマニュアルを手にして「なんだ、有るだじゃあ」と気が付きました。
全く持って猫に小判でした。TDI で E/e' がわかります。

[Tissue Doppler LV - YouTube](#)

(組織ドップラーによる僧帽弁輪移動速度の計測)

組織ドップラー法 (TDI: Tissue Doppler Imaging) で僧帽弁輪部移動速度 (e') を 2 か所で調べます。僧帽弁輪と心室中隔の交点、僧帽弁輪と外側壁の交点の 2 か所です。僧帽弁は収縮期に心尖方向へ移動し拡張期に心基部方向へ移動します。拡張障害があると当然この動き (e' : イー・プライム) が小さくなり、 $E/e' > 9$ の時、HFpEF を疑います。

左室流入波の E は拡張能と前負荷を反映しますが TDI (組織ドップラー) の e' (僧房弁輪移動速度) は拡張能にしか影響されません。

ところでプライム記号「 $'$ 」をなぜプライムと言うのだらうと調べてみたところ、数学や物理で数字の肩に付けて類似物や単位量の分割を言います。ラテン語で 1 時間を 60 分に分割したものを「pars minuta prima、最初の小さな部分」、更に 1 分を 60 秒に分割したものを「pars minuta secunda、2 番目の小さな部分」と言うためこの prima から来たそうです。

そう言えば学生の時、通訳のバイトをしていて #1 を小生「シャープワン」と発音したところこれは「ナンバー ワン」と読むのだと注意されました。その当方で 1 日 1 万円貰えて小生には全く夢のようなバイトでした。これを貯めて初めてのヨーロッパ旅行に行きました。

HFpEF の診断は身体所見で鬱血 (下腿浮腫、肺雑音) 所見、洞調律で NT-proBNP > 125 pg/ml、心房細動で > 365 pg/ml、BNP なら洞調律で > 35 pg/ml、心房細動で > 105 pg/ml、心エコーで左室充満圧上昇があれば容易 (straightforward) です。
しかし HFpEF であっても何と 20% は BNP が上昇しません。

そこで HFpEF 診断にはこの総説の著者は下記のような「段階的診断アルゴリズム」を提案すると言うのです。これの Step 1 で HFpEF の 80% は診断可能です。
しかし BNP が上昇していない場合から Step 2 になります。

【HFpEF diagnostic algorism】

Step 1: HFpEF に診断的な特徴 (defining feature) を確認

このアルゴリズムによる HFpEF 診断は step 1 で 80% 可能である。

心不全の症状があり $EF \geq 50\%$ 、かつ以下の所見があれば HFpEF である。

- ・身体所見に鬱血がある
- ・洞調律で NT-proBNP > 125 pg/ml、心房細動で > 365 pg/ml
- ・洞調律で BNP > 35 pg/ml、心房細動で > 105 pg/ml
- ・心エコーで left ventricular mass index (LVMI) ≥ 95 g/m² (左室質量を体表面積で割る)
- ・相対壁厚 relative wall thickness (RWT) $= 2 \times LVWd / LVEDD > 0.42$
- ・left atrial volume index 洞調律で > 34 ml/m²、心房細動で > 40 ml/m²
- ・ $E/e' > 9$ (安静時): 左室流入波の E 波と組織ドップラーの e' の比で左室充満圧に比例。
- ・tricuspid regurgitation velocity > 2.8 m/秒 (安静時)

Step 2: HFpEF の疑いが強いにも関わらず NT-proBNP が正常の時

ジェネリストの場合、step 2 以降は専門医に紹介です。左室充満圧の非侵襲的計測値が大きいほど HFpEF の可能性が高くなります。HFpEF の 20% は NT-proBNP が正常であり、この場合、HFpEF risk score が役に立ちます。

下記のような HFA-PEFF または H2FPEP score をカウントします。

【the HFA-PEFF Algorithm for the diagnosis of HFpEF】

[HFA-PEFF Score Calculator \(hfpef.info\)](http://hfpef.info)

機能領域、形態領域、バイオマーカー領域の 3 領域に基づいてスコアを算出
5 点以上で HFpEF の確率が高く、0-1 点で確率は低い。

<P: Initial Workup, Step 1(P): Pretest assessment>

- ・心不全の症状 and/or 徴候がある。
- ・合併症、リスク因子がある。
- ・心エコー
- ・BNP
- ・Ergometry/6 分間歩行テストまたは心肺運動試験

<E: Diagnostic Workup, Step2(E): 心エコーと BNP>

- ・包括的 (comprehensive) 心エコー検査
- ・NPB (もし Step 1 で計測してなかった時)

<F1: Advanced Workup, Step3(F1): はっきりしない時の機能的テスト>

- ・拡張期負荷試験: 運動ストレス下心エコー
- ・侵襲的血行力学的検査

<F2: Aetiological Workup, Step4(F2): 最終的原因>

- ・心血管 MRI
- ・心臓または非心臓の生検
- ・シンチ/CT/PET
- ・遺伝子検査
- ・特殊検査

[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 \(ESC\) | European Heart Journal | Oxford Academic \(oup.com\)](https://www.oxfordacademic.com/doi/10.1093/eurheartj/ehz088)

【H2FPEP score】

H2FPEF とは Hheavy, Hypertensive, atrial Efibrillation, Pulmonary hypertension, Elder, Elling pressures の頭文字である。

下記総得点 9 点で 6 点以上で HFpEF の確率が高く、0－1 点で確率が低い。
(1 点以下なら HFpEF の確率 0.2、2 点で 0.3-0.4、3 点で 0.5-0.6、4 点で 0.7-0.8、
5 点で 0.8-0.9 ,6 点で 0.9-0.95)

- Heavy (肥満): BMI > 30kg/m² 2 点
- Hypertensive (高血圧): 降圧薬を2種類以上内服 1 点
- atrial Fibrillation (心房細動) : 発作性または持続性 3 点
- pulmonary Hypertension (肺高血圧): ドップラーで肺動脈収縮期圧 > 35mmHg 1 点
- Elder (高齢): 61 歳以上 1 点
- Filling pressure (左室充満圧): ドップラーで E/e' > 9 1 点

[A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction | Circulation \(ahajournals.org\)](#)

Step 3 : 上記スコアが中間値の時

侵襲的または非侵襲的な運動検査で安静時、または運動時に高左室充満圧あれば HFpEF。

まとめますと HFpEF の診断は鬱血性心不全がありながら EF (駆出率) ≥ 50%, 洞調律で BNP > 35pg/ml、心房細動で > 105pg/ml、NT-proBNP なら洞調律で > 125pg/ml、心房細動で > 365pg/ml の時、RWT > 0.42, LVMI ≥ 95, LA 拡大, E/e' > 9, TR > 2.8m/秒の時です。

11. HFpEF の類似疾患多い: アミロイド, サルコイド, Fabry, 心膜疾患, PH, 右室不全等。若人は注意。

HFpEF に似た疾患 (mimickers) は心室壁肥大を起こす疾患でたくさんあります。

Amyloidosis, Haemochromatosis, Sarcoidosis, Fabry disease, 心膜疾患 (拘束性心膜炎、弁疾患、肺動脈性高血圧、肺疾患による肺動脈性高血圧、一次性右室不全 (右室梗塞、不整脈原性心筋症)、高出力心不全などであり心エコーによる鑑別が必要です。

とくに若年者や合併症 (肥満、糖尿病、高血圧) のない患者では慎重な鑑別を要します。

それでは The Lancet「HFpEF、臨床医が知るべき全て」最重要点 11 の怒涛の反復です。

- ① HFpEF に SGLT2 拮抗薬は 2023 年ヨーロッパ心臓学会で「Class 1a」の推奨！
- ② 体液過剰の HFpEF で利尿剤 (ループ利尿剤, サイサイト, アルダクトン) は鬱血改善の鍵。
- ③ HFpEF は単なる左室拡張障害でなく炎症が鍵。肥満、糖尿、加齢、全身疾患が影響。
- ④ HFpEF に GLP1 はエビデンス不足、エンレスト、アルダクトンは class 2b 推奨。β 拮抗、硝酸無効。
- ⑤ 心外膜脂肪組織増加で adipocytokines 分泌、心筋炎症、硬化起こす。

- ⑥HFpEF は心不全(+)で EF $\geq$ 50%、BNP 高値。臨床トライアルでは定義単純化(EF $\geq$ 40%)。
- ⑦先進国で心不全の半数は HFpEF。加齢、女性(糖尿、肥満多い)、合併症の相乗効果。
- ⑧HFpEF は HFrEF に比べて予後が良いわけではない。
- ⑨HFpEF の 2 割は BNP(左室拡張で分泌、心室壁厚と逆相関、Na 利尿)が上昇しない。
- ⑩診断:CHF で EF $\geq$ 50%, BNP 高値,RWT $>$ 0.42,LVMI $\geq$ 95,LA 拡大,E/e' $>$ 9,TR $>$ 2.8m/秒
HFpEF diagnostic algorism、HFA-PEFF、H2FPEP score
- ⑪HFpEF の類似疾患多い:アミロイド、サルコイド、Fabry、心膜疾患、PH、右室不全等。若人は注意。