

4 慢性心不全の薬物療法

松永圭司, 南野哲男

診療のエッセンス

- ✔ 慢性心不全は、HFrEF(左室駆出率の低下した心不全)と、HFpEF(左室駆出率の保たれた心不全)に分けて薬物療法を行うことが重要である。
- ✔ HFrEF に対する薬物療法の生命予後改善効果は証明されているが、HFpEF に対する薬物療法の生命予後改善効果は証明されていない。

HFrEF に対する薬物療法の基本は、ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬/ARB(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)、β遮断薬、MRA(ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬)の3種類であり、『急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)』に準拠した治療で推奨される投与量まで増量するのが望ましい。
- ✔ HFrEFにおいて、SGLT2(ナトリウム・グルコース共輸送体2)阻害薬をACE阻害薬・ARB、β遮断薬、MRAによる標準治療に追加することで心不全による入院を減らし、生命予後を改善させる。

HFrEFにおいて、ACE阻害薬・ARB、β遮断薬、MRAによる標準治療でも症状が残存しHFrEFが継続する場合、ACE阻害薬・ARBをARNI(アンジオテンシン受容体・ネプリライシン阻害薬)に変更することで、心不全による入院を減らし、生命予後を改善させる。
- ✔ イバブラジンおよびピモベンダン、ACE阻害薬・ARB、β遮断薬、MRAによる治療を試みても心不全症状が残存するHFrEFに対し、条件を満たした場合に追加することで心不全による入院を減らし、QOLを改善させる。
- ✔ HFmrEF(左室駆出率が軽度低下した心不全)の過半数は1年以内にHFpEFまたはHFrEFに移行するエビデンスがあり、注意深いフォローを要するとともに、原因疾患として冠動脈疾患を確実に除外することが重要である。

HFpEFに対して予後改善が証明された薬物療法は現時点ではなく、利尿薬による症状の改善と併存疾患の治療が重要である。一方で、高齢者の患者が多いHFpEFにおいて、QOL改善や入院の減少などはきわめて重要なエンドポイントであることを意識することが重要である。

1 2020年における慢性心不全に対する薬物療法の位置付け

慢性心不全は、左室駆出率の低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)および左室駆出率の保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)に分けられ、近年では両者の中間として、左室駆出率が軽度低下した心不全(heart failure with mid-range ejection fraction; HFmrEF)を含めた3つに分類されることが多い。

HFrEFに対する薬物療法の生命予後改善効果は証明されているが、HFpEFに対する薬物療法の生命予後改善効果は証明されておらず、HFmrEFに対する薬物療法は議論が開始されたばかりである。本項ではHFrEF、HFmrEF、HFpEFに分けて2020年時点のエビデンスを述べる。

2 HFrEF に対する薬物療法のエビデンス

1) アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme; ACE)阻害薬

● 処方例

- エナラプリル(レニベース): 1.25mg/日 分1より開始
 - トランドラプリル(オドリック): 0.25mg/日 分1より開始
- ※ 循環動態が変動し腎機能が安定しない場合、当施設では『急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)』¹⁾の記載を参考に、肝排泄型で半減期が長く、心筋梗塞後の心不全でエビデンスがある上記薬剤を使用することがある(わが国の保険適用は高血圧症である)。

ACE阻害薬は、大規模試験において心不全患者に対する有効性が確立された薬剤である。心筋リモデリングの進行を抑制し、心不全による入院を防ぎつつ生命予後を改善させる薬剤として、慢性心不全の薬物療法におけるキードラッグの一つである。禁忌を除く全ての患者、つまりステージAの心不全の時点からの投与開始がクラスIで推奨されている¹⁾。

2) アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker; ARB)

● 処方例

- カンデサルタン(プロプレス): 1mg/日 分1より開始
- ※ ACE阻害薬が副作用で使用できない場合。

ARBは、ACE阻害薬よりも、より直接的にアンジオテンシンⅡの作

腎臓 専門医より

ACE阻害薬とARBの併用は、腎機能悪化の頻度が有意に高くなることがメタ解析を含めて報告されており、通常推奨されない。

また、どちらか一方であっても、RAS(renin angiotensin system; レニン・アンジオテンシン系)はNa再吸収調整の重要な因子であり、その抑制は低ナトリウム血症や夏場の脱水などの頻度を上げることになる。そのため、定期的な血清Na測定などの評価が望ましい。

CRT もガイドライン上で示されるようになった。また、RAFT 試験においても、軽症心不全患者も CRT は効果的であると示されているが、サブ解析により QRS 幅が 150ms 以上の患者、もしくは左脚ブロックの患者にのみに効果があることが示された。

このような結果を踏まえ、ガイドラインも徐々に変更されてきている。QRS 幅 150ms、QRS 波形が左脚ブロックという基準が示され、2017 年のわが国のガイドラインなどでも、これまで class IIa であった QRS 幅が 120ms 以上の患者の中で、QRS 幅が 150ms 以下、非左脚ブロック症例は class IIb となっている。

3) CRT と腎機能

慢性腎不全は、デバイス植込み患者の予後に影響するといわれている。CRT で心機能を改善することが、腎機能の改善をもたらすことが予想される。G Bazoukis ら⁹⁾はメタアナリシス、レビューを行っている。16 の研究のメタアナリシスの結果、2,169 人のデータが解析され、eGFR (estimated glomerular filtration rate ; 推算糸球体濾過値)が低下すると総死亡が上昇することが示されている。

また、Kpaeyeh JA Jr. ら⁹⁾は 238 人の CRT 患者をフォローし、CRT 前後の腎機能変化、生命予後などについて検討を行っている。軽度腎機能障害(ステージ I, II)患者は CRT 後に eGFR が改善するが、重度腎機能障害(ステージ III, IV)患者において eGFR の改善は認められなかった。軽度腎機能障害患者と比較して重度腎機能障害患者の予後が不良であり、CRT にて eGFR が改善すると予後も改善することが示された。

重度腎機能障害を合併した心不全患者の予後は不良であるため、CRT の適応があれば、腎機能障害が進行する前に CRT の導入が推奨される。

4) 多点ペースング(multipoint pacing ; MPP)

デバイスの機能は次々と進化している。これまでは、CRT という右室リードと左室リードの 2 点ペースングだった。しかし、左室リードが 4 極になると左室リードの 2 点からペースングして、合計 3 点でペースングできるようになってきた(図 3)。

Pappone らは、MPP の急性効果として圧容積ループを計測し、2 点ペースングと比較して MPP の方が、LV dp/dt、左室 1 回仕事量、1 回拍出量、EF が改善すると報告している。また、2015 年には 1 年後の経過が示されている¹⁰⁾が、MPP 群で有意に大きい効果が得られることを示している(Column)。

脳卒中 専門医より

慢性腎臓病は認知機能障害と関連することが知られている。認知症は脳の臓器不全であり、心不全や腎不全と相互に関連していると考えられる。

腎臓 専門医より

透析患者における心不全は、非常に頻度の高い病態である。その一方で感染に非常に弱く、人工物を体内に留置するリスクは非常に高くなる。

CKD における ICD のエビデンスも十分ではないが、透析患者においてはデメリットが上回る可能性がより高くなる。

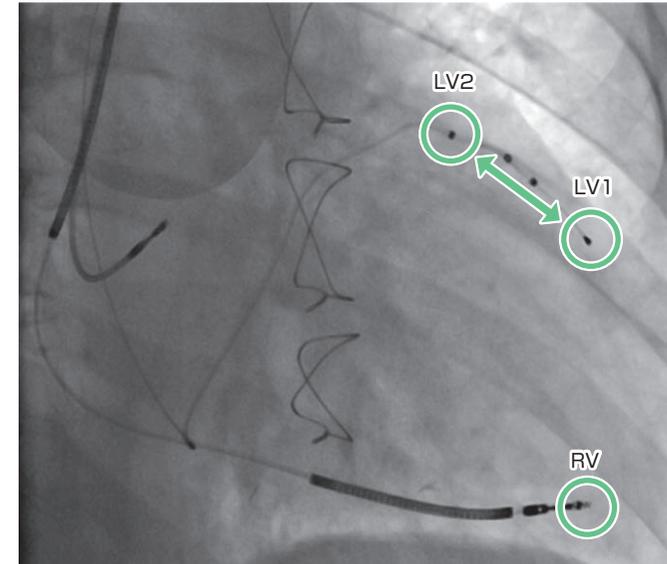


図3 MPP のペースング部位
右室リードの 1 点(RV)、左室リードの 2 点(LV1、LV2)でペースングしている。

POINT

左室 2 点ペースングにより、デバイスが出力するエネルギーは増大する。それに伴いバッテリーがより速く低下するため、MPP による効果とバッテリー減少の影響双方を検討する必要がある。

エビデンスColumn MPP の急性効果

MPP の急性効果は、以下のように既に示されている。

- ・電気的非同期：3D マッピングシステムを用いて、通常の CRT と比較すると MPP は、心室内興奮時間を有意に短縮した。
- ・機械的非同期：組織ドプラエコーを用いると、通常の CRT と比較すると MPP は左室非同期を改善した。

5) 究極の生理的ペースング(His 束ペースング)

① VVI から DDD へ

経静脈ペースング治療が始まって約 80 年が経過した。最初は、心室の脈拍のみ保つペースング治療(VVI)だったが、心房細動やそれに伴う脳梗塞、心不全のリスク増加が示され、より生理的なペースングが模索された。

まず、心房と心室を同期してペースングする生理的ペースング(DDD)が開発され、心房細動の減少が示された。続いて、右室リードは右室心尖部に留置されてきたが、非同期を引き起こすことが示され、それに替わるペー

腎臓専門医に Question

慢性腎障害を伴った心不全に対してRAS阻害薬を使用する際に、腎機能が悪化するリスクを予測することは可能でしょうか？ また、腎保護の観点からACE阻害薬とARBは、どちらの投与が望ましいのでしょうか？

Answer!

RAS阻害薬を導入した場合に極端に腎機能障害が進行するのは、腎動脈狭窄症があり、その狭窄部位開存のための血管レベルのRASが抑制されることで、腎動脈閉塞が起こるためです。そのため、理論的には腎動脈エコーにより腎動脈の狭窄部位の有無について評価しておくことは有効ですが、実際にはエコーで評価しにくいレベルの動脈の狭窄がある場合も多いため、評価が難しいことが多いです。

アルドステロンブレイクスルーが起きた際は、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の併用が有効

よく知られているように、ACE阻害薬やARBは糸球体の輸出細動脈を拡張させることで糸球体の内圧を下げ、尿蛋白は減少し腎保護作用を発揮します。この時にある程度の糸球体濾過量は低下しますが、この低下は糸球体の内圧低下を意味しているため心配がなく、糸球体濾過量の低下が大きいほどその後の腎障害の進行は緩徐であるという報告もあります。

ACE阻害薬、ARBのどちらが腎保護効果が高いかを検証した臨床試験はなく、両者に腎保護作用の観点で優劣があるとは考えられていません。ただ、ACE阻害薬での副作用である咳嗽の頻度が高く、治療継続性の観点からARBが選ばれていることが多いです。ACE阻害薬やARBの使用時にはしばしば、高カリウム血症やARBの作用点ではないアンジオテンシンII受容体type IIから刺激が入ることなどから、アルドステロン濃度が上昇してくるアルドステロンブレイクスルーが起きてきます。

アルドステロンブレイクスルーが起こると塩分の感受性が高まり、RAS阻害薬の有効性が減弱しますので、これを抑えるためにミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を併用することは有効です。また、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬自体も尿蛋白減少などの腎保護的な効果があります。これらのRAS阻害薬の腎保護効果を定量的に判断するのは、尿蛋白が陽性の場合には尿蛋白が有効であり、RAS阻害薬や抗アルドステロン薬導入により尿蛋白が減少すると、腎保護効果が発揮されたと判断しておおむねよいです。

ただ、RASは塩分を体内に貯留するためのホルモン機構であるために、ここをブロックすると塩分を喪失しやすくなります。Naは低値になりやすくなり、また脱水のリスクも上昇します。そのため、特に夏場においてRAS阻害薬を服用している場合は低ナトリウム血症や脱水に留意する必要があります。

(回答・解説：長澤康行)

脳卒中専門医に Question

脳卒中後の患者に対して血圧コントロールを行う際に、脳保護効果が期待される降圧薬はありますか？ もしあれば、脳血管性認知症に対しても有効でしょうか？

Answer!

脳卒中再発予防には、血圧管理目標値自体が最も重要です。脳卒中のうち、ラクナ梗塞、脳出血既往例では、より厳格な降圧が望まれます。ACE阻害薬やARBの脳卒中再発予防に有利であることを示唆する研究もありますが、評価は確立していません。高血圧は認知症の危険因子であり、適正な降圧治療は認知症の発症を抑制します。特定の薬剤の優位性は確立していません。

ACE阻害薬やARBが脳卒中再発・認知機能低下の予防に有利な可能性も

脳卒中再発予防には、血圧管理目標値自体が最も重要です。一般的な管理目標値は140/90mmHg未満ですが、糖尿病や蛋白尿合併例、ラクナ梗塞や脳出血の既往を有する例、抗血栓薬内服中の例では130/80mmHg未満が推奨されています。

脳梗塞再発予防に対する降圧薬の効果を検証したPROGRESS研究では、ACE阻害薬(+利尿薬)を投与した群で有意に脳梗塞再発が抑制され¹⁹⁾、その後の解析では再発後の認知症発症や認知機能低下に対しても有効性が示されました²⁰⁾。しかし、ACE阻害薬群で収縮期血圧が9mmHg、拡張期血圧が4mmHg低く、降圧程度の差は結果に影響していると考えられます。ARBの脳梗塞再発予防効果の優位性を示した研究もあります²¹⁾。

一方でPRoFESS研究では、ARBの追加による脳梗塞再発予防効果を示すことができませんでした²²⁾。しかし、本研究は脳梗塞発症後15日(中央値)という亜急性期症例を主な対象にしており、最も降圧程度が大きかった群で再発が増加するなどJカーブ現象がみられており、このことが結果に影響した可能性があります。

70歳以上の軽～中等症高血圧患者を対象とし、ARBの心血管イベントや認知機能低下の抑制効果を検証したSCOPE試験では、ARB群で有意に降圧度が大きく非致死性脳卒中を抑制しました(認知機能抑制効果はみられず)が、実際にはARBのみ投与されたものは25%に過ぎませんでした(多くは多剤併用)²³⁾。なお、本試験のサブ解析では、軽度認知機能障害を有する70歳以上の高血圧患者において、ARBにより認知機能低下と脳卒中発症リスクが低減していました。以上から、ACE阻害薬やARBが脳卒中再発予防や認知機能低下予防のために有利である可能性はあるものの、降圧薬クラスによる予防効果の違いは未確立といえます。

脳卒中後に認知機能障害が進行する患者は多く、10%が1年以内に認知症を発症した報告があります。また、脳卒中再発例では30%で認知症を発症しました。このため、脳卒中再発予防は認知症予防にも有用であるといえます。脳血管性認知症は明らかな脳卒中発症がなくても、脳実質内の細動脈や毛細血管といった脳小血管機能が障害されることで進行します。脳小血管病の主な原因の一つが高血圧ですので、やはり血圧の管理は脳血管性認知症予防に有効であるといえます。

脳血管性認知症に限らず、脳小血管機能異常はアミロイドのクリアランス障害などを介してAlzheimer病の進行にも関与します。ACE阻害薬やARBがAlzheimer病進行抑制に有効という報告もありますが²³⁾、最近のメタ解析では降圧療法自体が重要であり、降圧薬のクラス間に有意な差はないという結果が報告されています。

(回答・解説：大山直紀、八木田佳樹)