

内科分野における心不全診療のトピックス

奥村 貴裕*

内 容 紹 介

社会の高齢化に伴い、世界はパンデミックと称される心不全患者数の爆発的増加に直面している。内科分野においては、これを克服すべく、新しい治療薬の開発やカテーテルによる低侵襲治療の進歩がめざましい。薬物治療では、糖尿病治療薬である sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬の抗心不全効果に期待が集まり、すでに欧米では標準治療である sacubitril/valsartan (ARNI) や ivabradine、心筋収縮力を増強するミオシン活性化薬である omecamtiv mecarbil の導入に向けた治験も進んでいる。大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) や、僧帽弁閉鎖不全症に対する経皮的僧帽弁形成術 (MitraClip[®]) といった構造的な疾患へのインターベンション、心原性ショックに対する補助循環用ポンプカテーテル (Impella[®]) 管理といった低侵襲手技も普及しつつある。

は じ め に

現在日本の心不全患者数は約 100 万人と推定される。高齢化の進行とともに、患者数はさらに増加することが指摘されており、パンデミックと称される爆発的増加への対応が喫緊の課題とされる。近年これを克服す

べく、新しい治療薬や低侵襲治療の開発・進歩がめざましい。本稿では、内科分野における心不全管理のトピックスを、①薬物治療、②構造的な疾患への低侵襲カテーテル治療、③補助循環サポートに分けて概説する。

I. 期待される新しい心不全治療薬

1. Sodium glucose cotransporter 2 阻害薬

Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、腎近位尿細管における SGLT2 の働きを阻害する薬剤で、尿細管でのグルコース再吸収を減らし、糖の尿排泄を増やすことで抗糖尿病効果を発揮する。

近年、EMPA-REG outcome, CANVAS, DECLARE-TIMI58 といった SGLT2 阻害薬のランダム化試験の結果が相次いで報告され、心血管死や心不全予後を改善する可能性が示唆された。この 3 試験のメタ解析では、SGLT2 阻害薬により、動脈硬化性心血管疾患の有無および心不全の既往を問わず、心血管死または心不全入院リスクが 23% 減少することが示された¹⁾。これらの結果を下に、日本の急性・慢性心不全診療ガイドラインでは、心不全予防のための危険因子に対する介入として、心血管病既往のある 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬 (エンパグリフロジン、カナグリフロジン) がクラス I で推奨され、心不全を合併した糖尿病に対する治療としてはクラス II a で推奨されている²⁾。

左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) 患者を対象とした DAPA-HF 試験では、心不全の標準治療にダパグリフロジンを追加投与することにより、糖尿病合

— Key words —
SGLT2 阻害薬, ARNI, Ivabradine, TAVI, MitraClip, Impella

*Takahiro Okumura : 名古屋大学医学部附属病院[▽]重症心不全治療センター

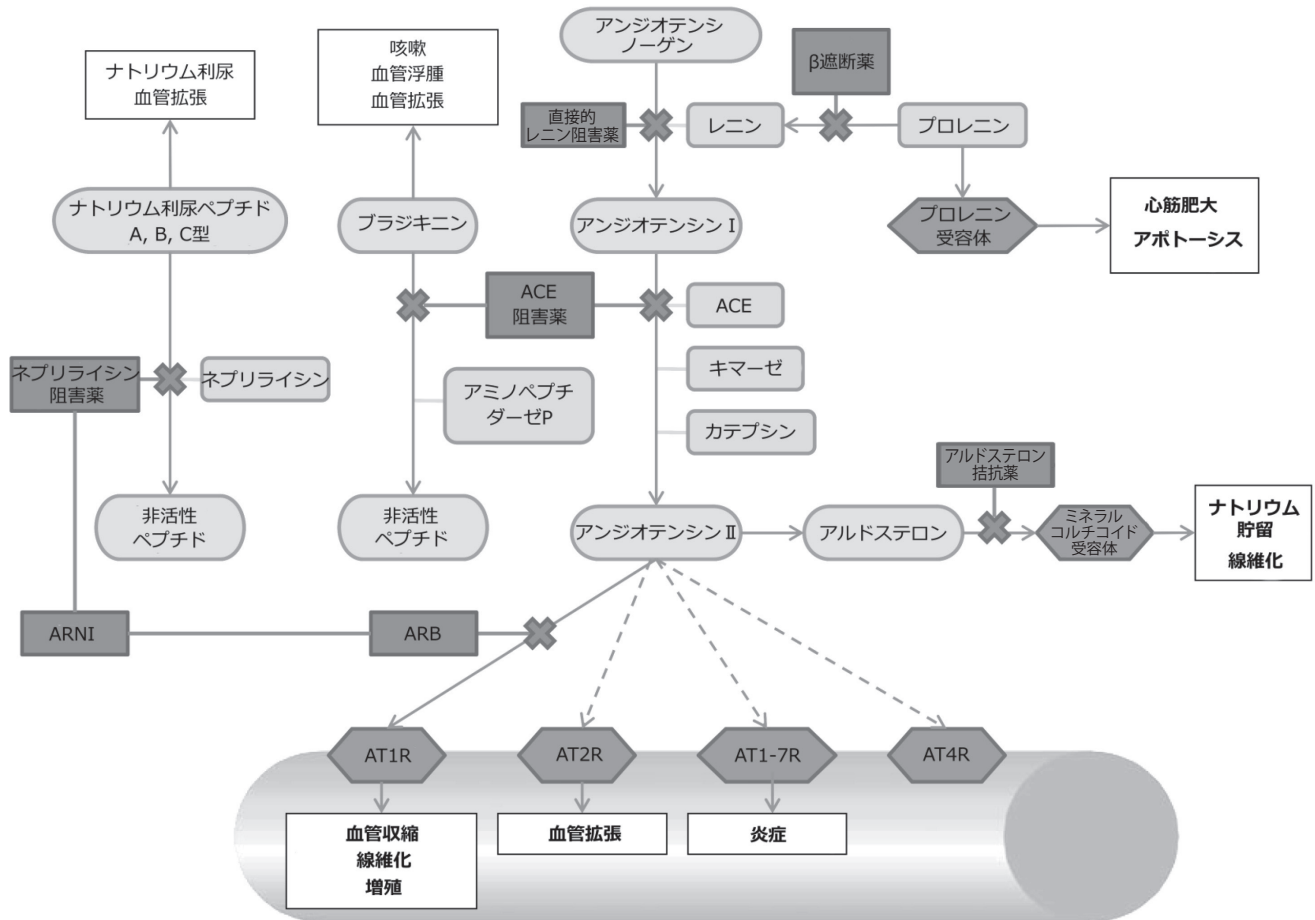


図1 ARNIの作用点とその効果

(文献4より引用)

併の有無に関わらず、心血管死および心不全入院を抑制することが示された³⁾。

上述のように SGLT2 阻害薬の抗心不全薬としての側面に注目が集まっており、心不全標準治療薬のひとつとしてその効果が期待されている。

2. Sacubitril/valsartan

Sacubitril/valsartan は、アンジオテンシン受容体拮抗薬である valsartan と、ネプリライシン阻害薬のプロドラッグである sacubitril の合剤である。ネプリライシンは、ナトリウム利尿ペプチドやブラジキニン、アドレノメデュリンといった血管作動性物質の分解・不活化に関わるため、これを阻害することによりナトリウム利尿ペプチドが上昇し、利尿と血管拡張効果が期待できる(図1)⁴⁾。

本薬は、HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF にて、エナラプリルより優れた予後改善効果が示された⁵⁾。欧米の心不全診療ガイドラインでは、ACE 阻害薬、β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による標準治療でも症状の改善しない HFrEF 患者に対し、ACE 阻害薬から ARNI への変更が推奨されて

おり⁶⁾、適応承認のための治験(PARALLEL-HF)が進行中である。一方、左室駆出率が保たれた心不全(HFpEF)を対象とした PARAGON-HF では、主要評価項目である心不全による入院と心血管死の複合エンドポイントの発生率は、ARNI 群で低下したものの、わずかながら統計学的有意差は得られなかった⁷⁾。しかしながらサブグループ解析では、左室駆出率 57% 以下および女性において、ARNI の効果が大きいことが示唆された。

3. Ivabradine

心拍数は洞結節の自発的な興奮によって規定される。この活動電位形成に重要な役割を果たすのが拡張期の緩徐脱分極であり、If 電流はこの脱分極に大きく関与する。

Ivabradine は、洞結節における HCN チャネルを介して If 電流を阻害することで、心拍数を低下させる⁸⁾。

2010 年、洞調律の症候性心不全患者に対する多施設共同無作為割付二重盲検試験(SHIFT)の結果が発表された⁹⁾。左室駆出率 35% 未満、洞調律で安静時の心拍数が 70 拍/分以上の HFrEF 患者を対象とした

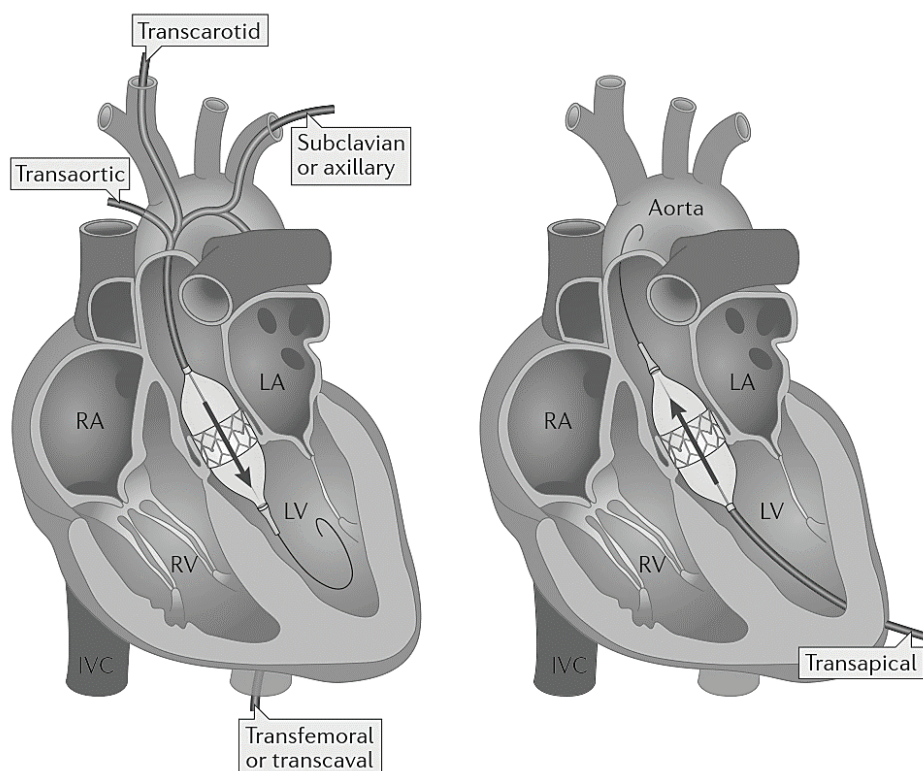


図2 TAVI

(文献 11 より引用)

この試験では、ivabradine 服用患者において有意に心イベント(死亡および心不全入院)が少なかった。この結果をもとに、欧米のガイドラインでは、すでに ivabradine は HFrEF の標準治療薬として位置づけられており、ACE 阻害薬または ARB、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬などの適切な薬物治療下でも安静時心拍数が 70 拍 / 分未満(洞調律)にならない有症候性 HFrEF 患者(左室駆出率 35% 未満)に推奨されている⁶⁾。日本では、第Ⅲ相臨床試験(J-SHIFT)の結果に基づき、 β 遮断薬の最大忍容量が投与されても安静時心拍数が 75 回 / 分以上(洞調律)の患者に対して使用が考慮される。

4. Omecamtiv mecarbil

Omecamtiv mecarbil は、ミオシンの酵素ドメインに直接結合し、ミオシンとアクチンの結合割合を増加することにより心筋収縮力を増強する心臓ミオシン賦活化薬である。 β 刺激薬や PDE Ⅲ 阻害薬といった既存の強心薬とは異なり、細胞内カルシウムの増加を伴わないため、左室圧立ち上がり速度(LVdP/dt)や心拍数、心筋酸素摂取量を増加させることなく強心効果を発揮する。

左室駆出率 40% 以下の症候性 HFrEF 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 COSMIC-HF では、omecamtiv

mecarbil 経口薬 25mg 固定群、薬物動態に基づく 50mg までの用量調整群、プラセボ群の 3 群で治療効果が検討された¹⁰⁾。投与 20 週時の用量調整群の収縮期駆出時間はプラセボ群に比べて有意に延長し、一回拍出量、心拍出量が増大した。また、左室拡張末期径は短縮し、心拍数は減少した。臨床的有害事象に統計学的な差はみられなかった。しかしながら、先行して行われた第Ⅱ相臨床試験では、高用量使用群で心筋虚血を認めた例もあり、安全性と有用性の検証目的に、心血管死亡または心不全イベントを主要評価項目とした第Ⅲ相臨床試験(GALACTIC-HF)が進められている。

Ⅱ. 構造的な疾患へのインターベンション

1. TAVI

Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) は、高度大動脈弁狭窄症(AS)に対し、外科的に開胸することなく、カテーテル手技で人工大動脈弁を植え込む経カテーテル大動脈弁治療である(図 2)¹¹⁾。日本では 2013 年 10 月から保険適用となった。TAVI では、外科手術に必要な心停止・体外循環が不要であり、周術期死亡率も低く(TAVI レジストリにおける手術死亡率は 1% 台)、高リスク症例でも根治的治療が可能となった。高齢社会の進行とともに適応患者数も増加し

ており、全国的に普及しつつある。

高リスク患者を対象としたランダム化試験 (PARTNER) では、5 年成績でも外科治療と同等の結果が得られた¹²⁾。また、対象を中等度リスク (STS スコア 4~8%) に広げた PARTNER 2 trial では、TAVI 群の予後は外科手術群と比較して良好であり、脳神経合併症も少ないことが示された¹³⁾。

TAVI の適応に関しては、Euro スコアや STS スコアを用いた手術リスクとともに、臓器合併症、フレイルなどを評価し、多科多職種からなるハートチームにて総合的に検討される。外科手術が不適と判断され、術後生命予後が 1 年以上期待される重症 AS 患者において推奨されている。また手術適応でも、個別のリスクや解剖学的理由から TAVI が望ましいと判断された高リスク症例では適応となりうる。一方、対応不能な大動脈弁輪径、左室内血栓、冠動脈口閉塞の高リスク例、可動性のある大動脈プラーク例などは TAVI には適さない。また、自覚症状や QOL (quality of life) の改善が期待できないケースは適応から外れる。

日本における現時点の TAVI の適応は高度 AS であるが、前述のエビデンスをもとに、欧米では 2017 年にガイドラインが変更となり、中等度リスク患者も TAVI の適応となり得るようになった。今後日本においても TAVI の適応拡大が期待されるが、心不全原疾患としての弁膜症への介入にあたっては、患者にとって最も有益な治療法を適切に選択することが求められる。

2. MitraClip®

MitraClip® は、経皮的に edge-to-edge repair による僧帽弁修復を行うカテーテル治療である。経静脈・経心房中隔アプローチにて僧帽弁前尖および後尖をクリップで把持することで、僧帽弁逆流量を減じることができる (図 3)¹⁴⁾。

すでに海外では MitraClip® は広く普及しており、自覚症状の軽減や長期成績、安全性について報告されている。術後早期から離床可能であり、術後 1 カ月後の自覚症状の改善度は開心術に比べて優れている。一方、左室駆出率 25% 以上で外科手術が可能な中等度～高度以上の僧帽弁閉鎖不全症 (MR) 患者を対象としたランダム化比較試験 (EVEREST II) では、MitraClip® 群と外科手術群で全死亡に差はないものの、MitraClip® 群では再手術が有意に多く、そのほとんどが術後 6 カ月以内に発生していた¹⁵⁾。サブ解析では、70 歳未満、器質的 (一次性) MR、左室駆出率 60% 以上では、MitraClip® より外科手術で成績がよく、70 歳以上、機

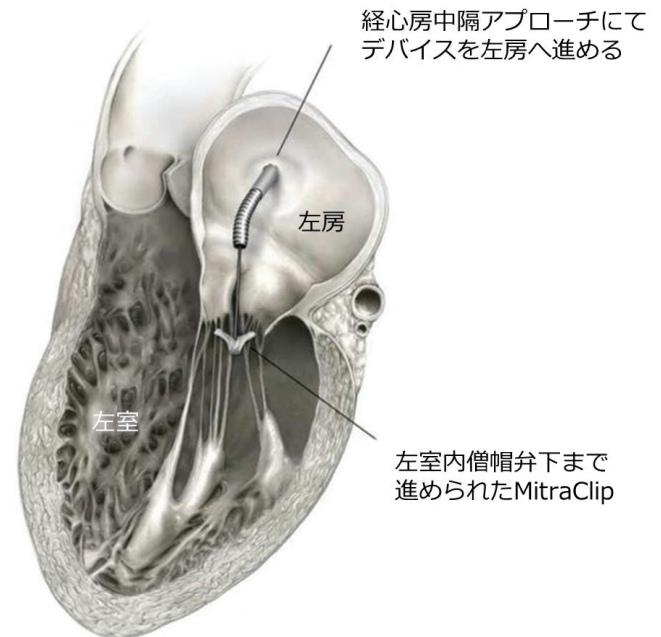


図3 MitraClip®

(文献 14 より引用改変)

能性 (二次性) MR、左室駆出率 60% 未満では、両者が同等の成績であることが報告された。

近年、機能性 MR に対する MitraClip® と薬物治療のランダム化試験 (MITRA-FR¹⁶⁾、COAPT¹⁷⁾) の結果が相次いで報告された。MITRA-FR 試験では、MitraClip® 群と薬物療法群で全死亡や心不全入院に差を認めなかったが、COAPT 試験では、心不全入院率、全死亡率のいずれもが MitraClip® 群で有意に低く、安全性も確認された。これらの相反する結果の理由として、COAPT 試験では、MR の重症度は高いものの、左室拡大が軽度であり心予備能が高いこと、MitraClip® 前後の心不全薬物治療が適切に管理されていたことが指摘されている。

日本での MitraClip® の適応は、左室駆出率 30% 以上で症候性の高度 MR を有する患者のうち、外科的開心術が困難な患者である。これまでに報告されたエビデンスを鑑みると、外科手術が可能な器質的 MR 例では外科手術が適応であり、低侵襲に MR を制御しうる MitraClip® 治療は、やや心機能の低下した機能性 MR において臨床的有用性が期待される。また、治療成否のカギは MitraClip® 手技のみならず、適切な適応判断や薬物治療を含めた術前後の管理にもあると考えられ、内科・外科・集中治療医・麻酔科医を含む多職種ハートチームでの検討・治療の重要性が浮かび上がる。

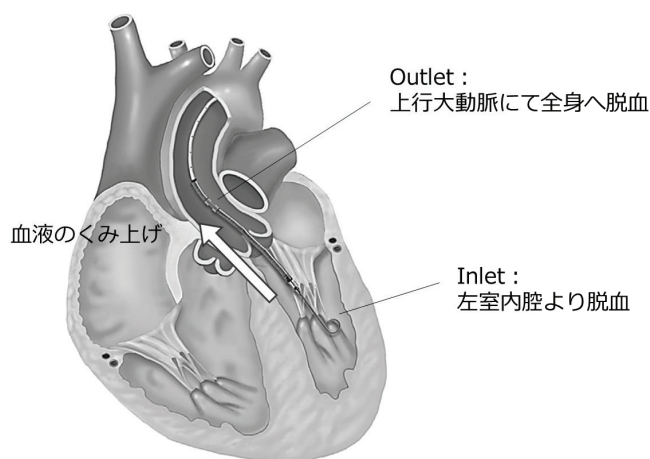


図4A Impella®

(文献 18 より引用改変)

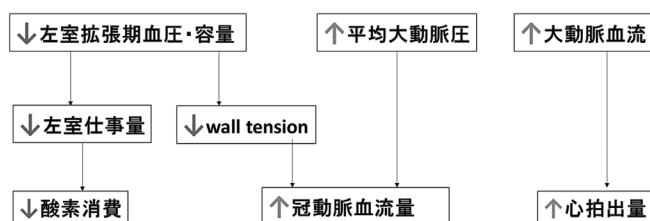


図4B Impella® の効果

Ⅲ. 心原性ショックに対する 補助循環カテーテル治療: Impella®

Impella® は小型の軸流ポンプを内蔵した循環補助用心内留置型ポンプカテーテルである。大腿動脈(欧米では鎖骨下動脈からも挿入可能)から逆行性に左室内に先端を留置し、左室の血液をくみ出し上行大動脈から全身に拍出する(図4A)。このため、全身の循環補助のみならず、心負荷軽減と心筋循環改善による心機能改善効果が期待される(図4B)。この原理は補助人工心臓(VAD)と同様であり、Impella® は経皮的 VAD として位置づけられる。なお、右室補助や酸素化が行えない点も同様である。

本デバイスは、内科的治療抵抗性の急性左心不全を主体とする循環不全遷延例で、従来の大動脈内バルーンポンピング(IABP)や経皮的心肺補助法(PCPS)では循環補助が不十分と想定される心原性ショックに適応となる。現在日本で使用可能な機種には Impella® 25, CP および 5.0 [数字は最大補助流量(L/分)]があるが、25 と CP は内科的に穿刺・挿入が可能であり、カテーテル手技のひとつとして普及しつつある。

急性心筋梗塞に伴う心原性ショックへの Impella® の有効性を検証したランダム化試験に、ISAR-SHOCK

と IMPRESS in Severe Shock がある。ISAR-SHOCK では、Impella® 群における 30 分後の心係数および cardiac power index は IABP に比べて有意に改善したが、30 日生存率は両群間に有意な差を認めなかった¹⁸⁾。また、IMPRESS in Severe Shock でも 30 日予後、6 カ月後予後ともに差を認めず、生命予後改善における Impella® の優越性は示されなかった¹⁹⁾。一方、米国 38 施設における USpella registry では、PCI に先立った Impella® サポートが、急性心筋梗塞に伴う心原性ショックの院内生存率を改善する独立した因子であると報告された²⁰⁾。米国では、Impella® を用いた心原性ショックに対するプロトコール Detroit Cardiogenic Shock Initiative の臨床有用性も報告されている。さらには急性心筋梗塞に伴う心原性ショックのみならず、劇症型心筋炎や植込型 VAD 装着までのブリッジとして Impella® を用いて良好に管理を行った症例も報告されており²¹⁾、この強力なデバイスをどのように使用すべきか、今後の知見の集積が期待される。

おわりに

内科分野における心不全管理の重要なトピックスを、薬物治療、構造的疾患への低侵襲カテーテル治療、補助循環サポートに絞って概説した。いずれも心不全パンデミックを克服するためのチャレンジングな課題を含むが、これらの治療がエビデンスの集積とともに成熟し、心不全診療現場に大きく寄与することを期待したい。

文献

- 1) Zelniker TA, et al : SGL T2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019 ; **393** : 31-39.
- 2) 日本循環器学会, 他 : 日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版). 2018 ; 1-154.
- 3) McMurray JJV, et al : DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019 ; **381** : 1995-2008.
- 4) 奥村貴裕 : RAA 系阻害薬の新しいエビデンス～心不全診療のパラダイムシフト～. Heart View 2015 ; **19** : 874-880.
- 5) McMurray JJ, et al : Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014 ; **371** : 993-1004.
- 6) Ponikowski P, 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* 2016 ; **37** : 2129-2200.
- 7) Solomon SD, et al : Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019 ; **381** : 1609-1620.
- 8) 奥村貴裕 : Ivabradine とランジオロール－心拍数からみた心不全治療－. *Current Therapy* 2015 ; **33** : 1221-1226.
- 9) Swedberg K, et al : Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010 ; **376** : 875-885.
- 10) Teerlink JR, et al : Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF) : a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016 ; **388** : 2895-2903.
- 11) Jones BM, et al : Matching patients with the ever-expanding range of TAVI devices. *Nat Rev Cardiol* 2017 ; **14** : 615-626.
- 12) Mack MJ, et al : 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ; **385** : 2477-2484.
- 13) Leon MB, et al : Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016 ; **374** : 1609-1620.
- 14) Pope NH, et al : Transcatheter Mitral Valve Repair. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2014 ; **19** : 219-237.
- 15) Feldman T, et al : Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011 ; **364** : 1395-1406.
- 16) Obadia JF, et al : Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018 ; **379** : 2297-2306.
- 17) Stone GW, et al : Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018 ; **379** : 2307-2318.
- 18) Seyfarth M, et al : A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; **52** : 1584-1588.
- 19) Ouweineel DM, et al : Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; **69** : 278-287.
- 20) O'Neill WW, et al : The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol* 2014 ; **27** : 1-11.
- 21) Narain S, et al : Novel combination of impella and extra corporeal membrane oxygenation as a bridge to full recovery in fulminant myocarditis. *Case Rep Crit Care* 2012 ; **2012** : 459296.