

臨床トピックス

変わる心不全の薬物治療

井澤 英夫*

内容紹介

超高齢社会を迎えた本邦では、心不全患者数が激増している。30 年前まで心不全は予後不良の疾患であったが、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬と β 遮断薬の使用により生命予後は劇的に改善した。しかし、これらの薬物治療によっても改善しない難治性心不全も数多く存在するにもかかわらず、その後 20 年間は新薬の登場はなかった。しかし、最近、いくつもの新しい心不全治療薬が登場し、ガイドラインも大きく書き換えられている。本稿では、新しい治療薬の時代における心不全治療戦略について概説する。

はじめに

「心不全」とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される¹⁾。高齢化や生活習慣病の増加、急性冠症候群に代表される循環器疾患の急性期治療成績の向上等により、心不全患者数は増加の一途をたどっており、「心不全パンデミック」とも言われる状況となっている。2000 年代、心不全に対する薬物治療は最

も成功した分野のひとつとしてあげられるほど、アンジオテンシン変換酵素(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor: ACE)阻害薬や β 遮断薬による治療は劇的に心不全患者の生命予後を改善することに成功した。ジギタリスや利尿薬を中心とした 1980 年代までの 3 年生存率は約 50% 程度で、心不全は予後不良の疾患と考えられていた。だが、ACE 阻害薬や β 遮断薬を基本薬として投与した 2000 年以降の 3 年生存率は約 90%、5 年生存率は 80% と大幅に予後が改善した²⁾。しかしながら、その後 20 年間は ACE 阻害薬や β 遮断薬に追加してさらに予後を改善する治療薬は登場せず、薬物治療の進歩は止まっていた。しかし、最近、予後をさらに改善する治療薬が複数登場し、心不全の薬物治療戦略は再び大きな節目を迎えようとしている。

1. 心不全のステージ分類

心不全の分類方法として従来から広く用いられてきた New York Heart Association (NYHA) 心機能分類に加えて、最近では心不全ステージ分類が用いられる。NYHA 心機能分類は運動耐容能に基づく分類で、同一患者であっても治療等により可逆的に変化する。だがステージ分類は、心不全が悪化する時間軸の中での現在位置を示す。適切な治療介入を行うことを目的に作成されていて、一方向性である(図 1)。ステージ A とステージ B はリスクステージで、ステージ A は危険因子をコントロールする段階、ステージ B は左室肥大や心筋梗塞患者の心不全発症を予防する段階と

— Key words —
心不全, 薬物療法, ガイドライン

* Hideo Izawa: 藤田医科大学医学部循環器内科学

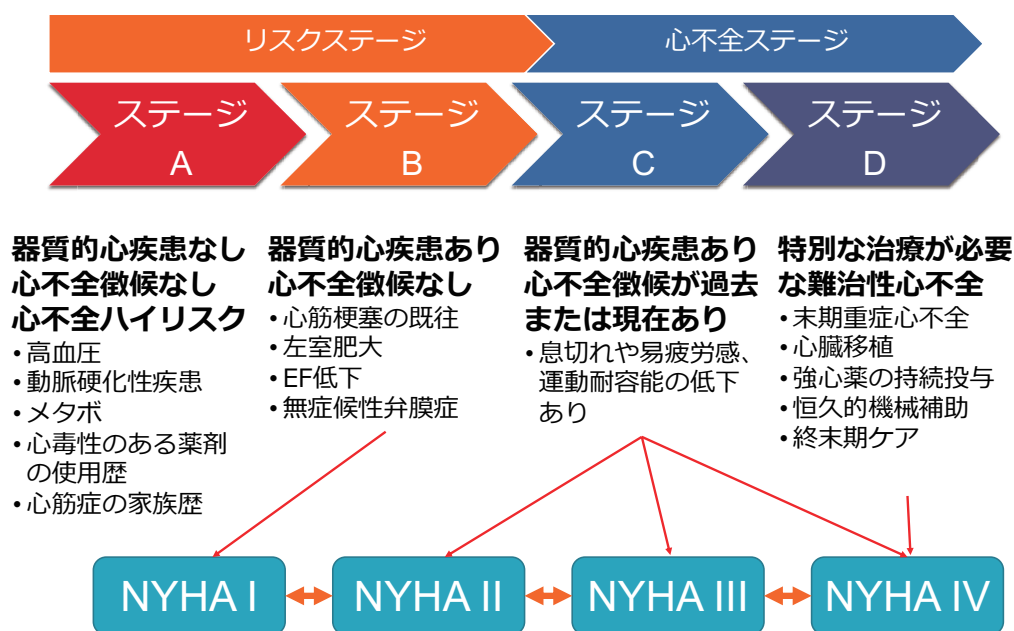


図1 心不全のステージと NYHA 心機能分類

(筆者作成)

言える。ステージ C とステージ D は心不全ステージで、ステージ C は心不全急性増悪時の血行動態安定化と急性増悪をくり返さないようにする段階、ステージ D は末期治療抵抗性心不全の段階で、心臓移植や補助循環器などの高度先進医療を受ける症例と終末期医療を受ける症例とに大きく分かれる。

II. HFrEF に対する治療薬

従来は、左室駆出率が保たれている心不全(heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF)には、ステージ A あるいは B の段階から ACE 阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker : ARB)と β 遮断薬を忍容性がある限り最大用量を投与して、心不全徴候が出現するステージ C の段階に入ったらミネラルコルチコイド拮抗薬(mineralocorticoid receptor antagonist : MRA)を追加投与することが基本戦略としてガイドラインで推奨されてきた。そして、うっ血に基づく呼吸困難や浮腫等の症状を改善するためにループ利尿薬を投与する。ループ利尿薬

の長期投与は生命予後悪化につながるものが後ろ向き解析により複数報告されている^{3,4)}。その原因としてループ利尿薬を長期投与することで交感神経やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を刺激して心筋障害が進行する可能性、低カリウム血症を惹起して致死性不整脈を誘発する可能性、腎機能障害を引き起こすことで予後に影響する可能性などが指摘されている。一方、バソプレシン V_2 -受容体拮抗薬は上記のループ利尿薬で懸念される点は有さず、強力な利尿作用を有することから入院早期より使用され、退院後も継続される症例が増えている。しかし、長期予後改善については未解明な点が多い。うっ血解除のためにはループ利尿薬を基本としながらも高用量とならないように、バソプレシン V_2 -受容体拮抗薬やサイアザイド系利尿薬を組み合わせることが必要である。

ACE 阻害薬または ARB、 β 遮断薬、MRA の投与下で心不全症状を認める場合は、投与している ACE 阻害薬または ARB をアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(angiotensin

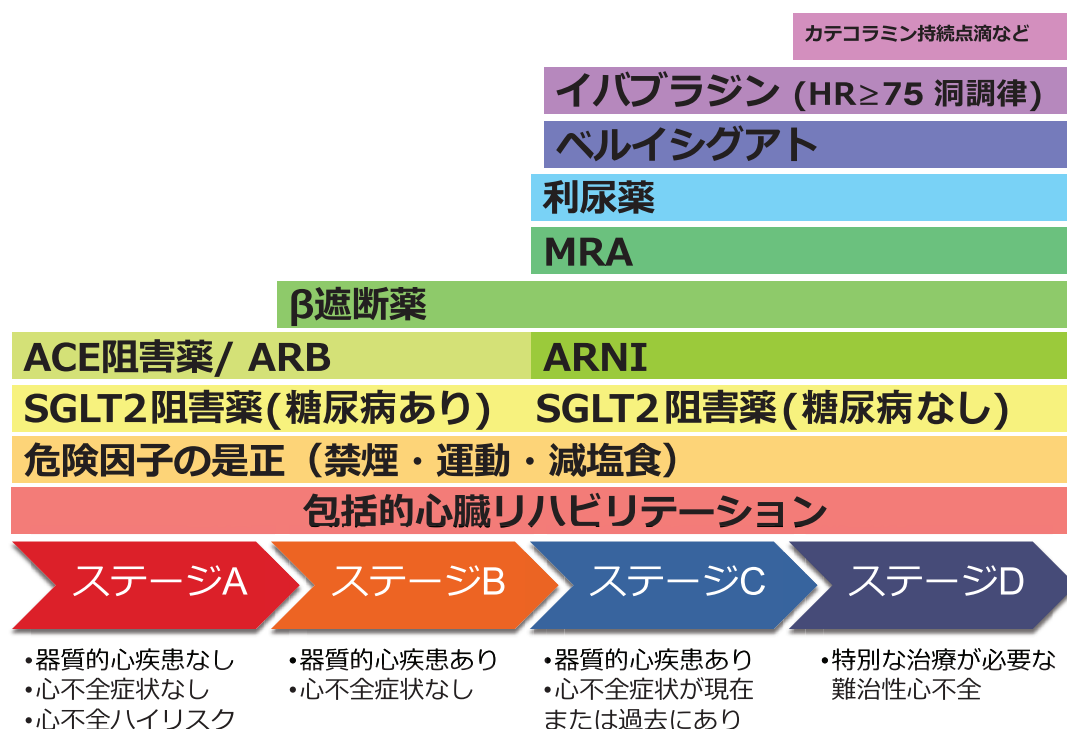


図2 心不全ステージごとの薬物治療

心不全のステージが進行するとともに段階的に治療薬を投与する。

MRA : mineralocorticoid receptor antagonist, ARB : angiotensin II receptor blocker, ARNI : angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, SGLT2 : sodium glucose cotransporter 2

(筆者作成)

receptor-neprilysin inhibitor : ARNI) へ変更することが最新のガイドラインではクラス I で推奨されている¹⁾。現在臨床で投与可能な ARNI はサクビトリルバルサルタンのみであり、1 分子中にナトリウム利尿ペプチドの分解酵素であるネプリライシンを阻害するサクビトリルと ARB のバルサルタンを 1 : 1 で含有した化合物である。HFrEF の患者を対象とした大規模臨床試験では β 遮断薬や MRA, ループ利尿薬に ACE 阻害薬のエナラプリルを投与した群と比較して、エナラプリルの代わりにサクビトリルバルサルタンを投与した群が生命予後改善効果に優れていることが明らかとなった⁵⁾。ただ、ACE 阻害薬や ARB と比較すると低血圧に注意が必要で、少量から状態に応じて増量する。

SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬の糖尿病患者に対する大規模臨床試験において、心血管疾患の既往がある糖尿病患者の心不全増悪

または心血管死を抑制することが報告され、エンパグリフロジンとカナグリフロジンはガイドラインで心血管既往のある 2 型糖尿病に対する心不全予防目的の使用が推奨されている。したがって、糖尿病を有する心不全ステージ A の患者に対してエンパグリフロジンとカナグリフロジンを投与することが推奨される。また、最近、糖尿病の有無に関係なくダパグロフロジンとエンパグリフロジンが心不全ステージ C の HFrEF 患者の予後を改善することを証明した大規模臨床試験^{6,7)}が報告された。この結果を受けて、本邦の最新のガイドライン¹⁾では、ステージ C の HFrEF に対してダパグロフロジンとエンパグリフロジンの投与がクラス I で推奨されている。今後の臨床試験の結果を待つ必要があるが、心不全に対する効果は SGLT2 阻害薬全般のクラス効果である可能性が高いと思われる。

イバブラジンは洞房結節の If チャンネルを特

異的に遮断する薬剤で、 β 遮断薬に見られるような陰性変力作用を有さず心拍数のみを減少させることができる。心拍数 70/分以上でステージ C の HFrEF タイプの心不全を対象とした大規模臨床試験ではプラセボ群と比較して有意に心血管死亡および心不全増悪による入院のリスクを抑制した⁸⁾。この結果を受けて本邦では、心拍数 75/分以上のステージ C の HFrEF タイプの心不全を対象に臨床試験が行われ、心血管死および心不全増悪による入院の発生がイバブラジン群で抑制された。この結果を受けて、本邦の最新のガイドライン¹⁾では、ステージ C の HFrEF で洞調律かつ安静時心拍数 75/分以上の場合にクラス IIa で推奨されている。

ベルイシグアトは可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylyl cyclase : sGC) を直接刺激して cGMP の産生を促進する。環状グアノシンーリン酸 (cyclic guanosine monophosphate : cGMP) はプロテインキナーゼ G (protein kinase G : PKG) を活性化して血管拡張作用や抗炎症作用等、臓器保護的に作用する。生理的状态では NO が sGC を刺激するが、ベルイシグアトは NO 非依存性に sGC を刺激することで効果を発揮する。大規模臨床試験では、ステージ C の HFrEF タイプの心不全を対象にプラセボ群と比較してベルイシグアトが心血管死または心不全による入院を有意に抑制した⁹⁾。本邦でも保険承認されたばかりであり、ガイドラインには載っていないが、大規模臨床試験の結果からはステージ C の HFrEF タイプの心不全の治療薬として基本治療薬への上乗せ効果が期待できる。

現在、生命予後改善を改善する初めての強心薬として心筋ミオシン活性化薬のオメカメチブメカルビルの臨床試験が行われていて、その結果が待たれている。

以上をまとめると、図 2 に示すように心不全を発症する前のリスクステージの段階であるステージ A または B では、心不全を予防するために ACE 阻害薬または ARB と β 遮断薬、糖尿病の治療薬として SGLT2 阻害薬を投与し、ステージ C 以降では、ARNI と β 遮断薬、MRA、SGLT2

阻害薬の 4 剤を基本薬として投与し、症状の改善が見られない時はベルイシグアトを、洞調律で心拍数 75 拍/分以上であればイバブラジンを追加しながら、症状に応じて利尿薬を投与することが基本戦略となる。

Ⅲ. HFpEF に対する治療薬

EF が保たれている心不全 (heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF) に対して、大規模臨床試験で予後改善を示した薬物は従来一つもなく、したがってガイドラインでもステージ C の HFpEF に対しては、うっ血を解除するための利尿薬使用と高血圧等の合併症に対する治療が推奨されているのみである。しかし、最近、SGLT2 阻害薬のエンパグリフロジンが初めて HFpEF タイプの心不全の予後を改善したとのプレスリリースがあった。詳細は 2021 年のヨーロッパ心臓病学会で発表予定とのことで、その発表が待たれる。

おわりに

20 年以上、ACE 阻害薬または ARB、 β 遮断薬、MRA を使用することが心不全治療の基本であった。だが、新規の作用機序を有する薬剤が複数開発され臨床効果が証明されるようになり、基本戦略が大きく変わろうとしている。さらに、高齢患者が増加する中で、薬剤数も考慮した基本戦略の構築がなされていくものと期待される。

利益相反

筆者は、大塚製薬、第一三共、ノバルティスファーマより講演料を、武田薬品工業、帝人ファーマ、大塚製薬、小野薬品、日本ライフライン日本光電、日本メドトロニック、富士フイルム富山化学、興和、バイエル、第一三共、ボストンサイエンティフィックジャパン、大日本住友製薬、バイオトロニックジャパンより奨学寄付金を受けている。

文 献

- 1) 日本循環器学会、日本心不全学会：2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療. <https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/>

uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf. 2021 年 7 月 10 日閲覧

- 2) Kim IS, et al : Prognostic value of mechanical efficiency in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 1264-1268.
- 3) Eshaghian S, et al : Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 1759-1764.
- 4) Ahmed A, et al : Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization : an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 1431-1439.
- 5) McMurray JJV, et al : Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 993-1004.
- 6) 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.
- 7) Packer M, et al : EMPEROR-Reduced Trial investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1413-1424.
- 8) Swedberg K, et al : SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010 ; 376 : 875-885.
- 9) Armstrong PW, et al : VICTORIA Study Group : Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 1883-1893.