



2022年2月10日放送

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

九州大学大学院 循環器内科学
教授 筒井 裕之

日本循環器学会と日本心不全学会は、2018年3月、『急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017年改訂版』を公表しましたが、その後、心不全特に左室駆出率の低下した心不全に対する新たな治療薬のエビデンスが報告されたことを受け、2021年3月『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』が公表され、心不全治療アルゴリズムも改訂されました。

本日は、改訂された心不全治療アルゴリズムを中心に、新たに位置づけられた心不全治療薬についてお話しします。

心不全の分類と治療

心不全の経過は、多くの場合慢性進行性であり、急性増悪を反復することにより徐々に重症化し、ステージC（心不全ステージ）からステージD（治療抵抗性心不全ステージ）へと進展します。いずれのステージにおいても、多職種による疾病管理および運動療法を行います。さらに QOL の向上や、治療法選択に関する意思決定支援を目的として、ステージ C の早い段階から緩和ケアの導入を行います。

心不全診療ガイドラインでは、心不全を左室駆出率 LVEF により 40%未満の左室駆出率が低下した心不全 heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF と 50%以上の左室駆出率が保たれた心不全 heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF に分類します。左室駆出率が 40~49%の中間の患者群は heart failure with mid-range ejection fraction : HFmrEF と分類されます。

左室駆出率が低下した心不全 HFrEF における治療の最も重要な点は、大規模臨床試験により生命予後の改善が証明されている ACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 ARB (angiotensin II receptor blocker) と β 遮断薬を忍容性がある限り最大容量まで投与することです。これらにミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) を追加して基本治療薬とします。これらの薬剤で効果が不十分な場合には、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 receptor-neprilysin inhibitor : ARNI に切り替えます。

さらに心不全悪化および心血管死の抑制を期待して、SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害薬を追加します。併用薬として、心不全患者の多くで症状の改善には利尿薬が必要ですが、臓器うっ血に応じて用量を調整することが重要です。基本薬による治療を行っても心不全による症候があり、洞調律でかつ心拍数が 1 分間に 75 拍以上の場合、If チャンネル阻害薬 (HCN チャンネル遮断薬) のイバブラジン (ivabradine) の導入を考慮します。

最大限の薬物療法を行っても症候性で適応がある場合に、心臓再同期療法 CRT : Cardiac Resynchronization Therapy を行います。植え込み型除細動器 ICD : Implantable Cardioverter Defibrillator は一次予防および二次予防の観点から適応を決定します。さらに機能性の重症僧帽弁逆流を合併し、左室駆出率 20%以上の場合には、経皮的僧帽弁接合不全修復術 MitraClip®を検討します。

左室駆出率が保たれた心不全 HFpEF の病態は多様で、生命予後を改善する治療は確立しておらず、心血管疾患や糖尿病・CKD・貧血・鉄欠乏・COPD・肥満など、非心血管疾患を含む併存症に対して有効な介入を実施することが重要です。

左室駆出率が保たれた心不全 HFpEF 患者の多くは、高齢で症状による QOL の低下が顕著であることも多いため、症状の軽減も重要です。利尿薬はうっ血を軽減し、左室駆出率によらず心不全の症候を改善します。

HFmrEF の臨床的特徴は十分には明らかになっておらず、治療の選択は個々の病態に応じて判断します。ACE 阻害薬または ARB 投与例では、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 ARNI への切り替えが有用である可能性があります。ステージ C における治療を充分に行っても安静時に高度な心不全の症候があり、増悪による入院を反復する状況では、ステージ D (治療抵抗性心不全ステージ) としての治療を選択します。

新たな心不全治療薬

『2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版』の治療アルゴリズムに、新たに加わった心不全治療薬として、If チャンネル阻害薬 (HCN チャンネル遮断薬) のイバブラジン、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 ARNI のサクビト rilバルサルタ

ン (sacubitril/valsartan)、SGLT2 阻害薬のダパグリフロジン (dapagliflozin) とエンパグリフロジン (empagliflozin) があります。これら 3 つの薬剤についてさらに紹介します。

【イバブラジン】

1 番目の薬剤は If チャンネル阻害薬のイバブラジンです。イバブラジンは洞結節細胞の If チャンネルを阻害することによって、拡張期の脱分極時間を延長させ、心拍数を減少させます。海外で実施された SHIFT 試験において、推奨用量あるいは最大忍容量の β 遮断薬と ACE 阻害薬あるいは ARB、MRA を投与されている左室駆出率 35%以下、洞調律で安静時心拍数が 70 以上、過去 1 年以内に心不全入院の既往がある心不全患者さんを対象に、イバブラジンは心血管死と心不全増悪による入院を有意に減少させました。

日本人の左室駆出率が低下した心不全 HFrEF 患者さんを対象とした J-SHIFT 試験でも同様にイバブラジンの有用性が証明されました。イバブラジンは 2.5mg \times 2 より開始し、安静時心拍数 50~60 を目標に 5mg または 7.5mg \times 2 まで増量します。

一方で、左室駆出率が保たれた心不全 HFpEF を対象としたイバブラジンの長期予後への有用性を検証した大規模臨床試験はなく、運動耐容能に及ぼす影響を見た小規模な臨床研究のみであり、その結果も一貫していません。したがって、現時点ではイバブラジンの適応は左室駆出率が低下した心不全 HFrEF に限られています。

【サクビトリルバルサルタン】

2 番目の薬剤はアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 ARNI のサクビトリルバルサルタンです。サクビトリルバルサルタンは 1 分子中に ARB のバルサルタンとネプリライシン阻害薬のプロドラッグであるサクビトリルを 1 対 1 で結合・含有させた化合物で ARNI と呼ばれる薬剤です。

サクビトリルは吸収後 3 ないし 4 時間で活性体に変換され、ネプリライシン阻害作用を発揮し、主として内因性ナトリウム利尿ペプチドの分解を阻害します。サクビトリルバルサルタン投与によって、血中 BNP 濃度は上昇し、心不全の改善に伴って徐々に低下しますが、ネプリライシンによる分解を受けない NT-proBNP は心不全の改善を反映し、投与直後から低下します。海外で実施された PARADIGM-HF 試験において、サクビトリルバルサルタンは左室駆出率が低下した心不全 HFrEF 患者さんにおいて、主要評価項目である心血管死および心不全による初回入院を、ACE 阻害薬エナラプリル (enalapril) より有意に抑制することが明らかにされました。

さらに日本人の患者さんを対象とした PARALLEL-HF 試験では、主要評価項目に有意差は認められませんでした。対象患者数が少なかったことによるばらつきの範囲内と考えられ、副次評価項目の NT-proBNP が有意に低下したことから、我が国においてもサクビトリルバルサルタンは有用であると考えられました。

ガイドラインでは、ACE 阻害薬・ β 遮断薬・MRA による標準治療でなお症状を有する左室駆出率が低下した心不全 HFrEF において、ACE 阻害薬または ARB から ARNI への切り替えが推奨されています。

サクビトリルバルサルタンは 50mg×2 より開始し、100mg または 200mg×2 まで増量します。増量に当たっては、低血圧・腎機能悪化・高カリウム血症・血管浮腫の発現に注意が必要です。サクビトリルバルサルタンは、ACE 阻害薬エナラプリルまたは ARB バルサルタンより症候性低血圧の発現率が高いことが報告されています。サクビトリルバルサルタンによる血管浮腫の発現頻度は、1%未満と高くはありませんが、気道閉塞は重篤になることがありますので注意が必要です。このようなサクビトリルバルサルタンによる有害事象を避けるために、開始 36 時間前に ACE 阻害薬を中止するように勧告されており、ACE 阻害薬とサクビトリルバルサルタンの併用は禁忌になっています。

【ダパグリフロジン、エンパグリフロジン】

3 番目の薬剤は、SGLT2 阻害薬のダパグリフロジンとエンパグリフロジンです。この薬剤で最初に報告されたのは DAPA-HF 試験です。DAPA-HF 試験の対象は、左室駆出率が低下した心不全 HFrEF で心不全の標準治療を受けており、ダパグリフロジン 10mg を上乗せする試験デザインでした。糖尿病合併の有無は問わず、約半数は糖尿病を有していない患者さんでした。主要評価項目である心血管死および心不全悪化による入院または予定外の受診は、ダパグリフロジンで 26%と有意に減少しました。主要評価項目の内訳では、心血管死と心不全悪化のいずれもダパグリフロジンで有意に低下しました。さらにサブグループ解析で、ダパグリフロジンの有用性は 2 型糖尿病の有無に関わらず認められました。また、QOL の改善もダパグリフロジンが有意に勝っていました。

さらにエンパグリフロジンを用いた EMPEROR-reduced 試験でも、同様に左室駆出率が低下した心不全に対する SGLT2 阻害薬による予後の改善効果が証明されました。

我が国の心不全診療ガイドラインにおいて、SGLT2 阻害薬のダパグリフロジンとエンパグリフロジンは、左室駆出率が低下した心不全 HFrEF に対する基本薬の一つとして位置づけられています。

『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』は、我が国の現在の標準的な心不全治療薬の使用指針を示したものです。心不全患者さんの予後のさらなる改善を目指して、心不全診療の現場で活用されることが期待されます。