

心不全診療 Controversy

編著

河野隆志

白石泰之

吉林大学医学部循環器内科臨床教授 慶應義塾大学医学部循環器内科助教

中外医学社

はじめに

診療ガイドラインは Evidence-Based Medicine (EBM) の集大成であり、クラス 1 に推奨される項目の実践ともなれば、臨床医にとっては「絶対」ともいえます。昨今は、診療ガイドラインのなかでも選りすぐりの重要項目が QI 指標 (Quality Indicator) として選定され、これらが実臨床でどの程度実践されているかを調査することによる EBM の普及率の評価が注目されています。「EBM 創出 → ガイドライン作成 → QI 指標の調査 → EBM と実臨床でのギャップの特定とその対策」という一連のサイクルを回し、診療の質が継続的に改善されていくことが、心不全領域でも期待されています。

一方で、日常の複雑な心不全診療の現場では、診療ガイドラインに従うことで、すべての問題が解決できるわけではありません。例えば、超高齢化が進む日本では、心臓以外の併存疾患をもつ心不全患者が急増しており、臨床試験に組み込まれない (EBM の外側の) 患者に対する診療が求められます。心不全よりも心臓以外の要素によって健康が損なわれている場合もあり、心不全治療が心臓以外に影響を及ぼしうる場合には、心不全の診療ガイドラインを単純に当てはめてマネジメントすべきか迷うこともあります。

また、治療に関するクラス 1 推奨事項の多くは、死亡や再入院を減らすものですが、症状や ADL、QOL の改善を最優先に考えて治療選択を希望される患者さんは一定数存在し、超高齢化社会が進むなかで、その傾向はむしろ顕著になっているようにも思います。日々の診療では、他にもさまざまな疑問が生まれますが、その解答が診療ガイドラインで明確に示されていないこと (ガイドラインの隙間) は少なくありません。その解決のためには、既存のエビデンスが何をどこまで証明しているかを把握するとともに、日々の診療の経験・議論を踏まえ実証的に論理的に考えなければいけません。結局のところ、自らの仮説を踏まえた臨床研究の実践が、より良い診療を追求するためには重要です。

本書では、心不全診療の現場で疑問としてよく投げかけられ、いまだ見解が一致しないテーマを選定しました。臨床現場で活躍し臨床研究にも造詣の深いエキスパートの先生方から、最新のエビデンスに、診療経験を融合させた「思考プロセス」を含めて概説いただきました。本書の内容が、心不全診療に関わる先生方にとって少しでもお役立ていただくとともに、さまざまなテーマの議論の前進につながる一助となれば幸いです。

2023 年 9 月

杏林大学医学部循環器内科臨床教授
河野隆志
慶應義塾大学医学部循環器内科助教
白石泰之

低栄養・サルコペニア・フレイル合併例にSGLT2阻害薬を投与してよいのか？

佐野元昭

My Answer

高齢（80歳以上）や低BMI（20 kg/m²未満）、フレイルはSGLT2阻害薬の投与をあきらめる理由にはならない。ただし、体重の減少、サルコペニアは総死亡を増加させるため、SGLT2阻害薬導入の可否の判断（食事をしっかりとれるか、インスリン分泌機能は維持されているか）、導入後の経過観察（メリットとデメリットのバランス）は慎重に行う必要がある。

Controversy をひも解く ▶

糖尿病治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関する recommendation¹⁾には、「75歳以上の高齢者あるいは65～74歳でフレイル（サルコペニア、認知機能低下、ADL低下など）のある場合には慎重に投与する」と記載されている。心不全の患者は、高齢でフレイルを伴うことが多い。他の心不全治療薬（ACE阻害薬/ARB、MRA、ベータ遮断薬）も肝腎代謝機能の低下や徐脈、房室伝導障害のため増量が多い。もともとフレイルで栄養状態が悪い人が心不全を起こすと、治療は難しく、なかなか症状は改善しない。しかし一方で、心不全が回復すれば、フレイルも改善する。したがって、積極的にSGLT2阻害薬を使用したいところではあるが、SGLT2阻害薬の使用によってフレイルが進み、死を早めてしまうのではないかとためらわれる。

Reasons for My Answer ▶

心不全を対象としたSGLT2阻害薬エンパグリフロジンとダパグリフロジンの大規模臨床試験EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, DELIVERに関して、BMI、年齢、フレイル別にサブグループ解析を行った論文が報告されている。それらの結果は一貫している。心不全患者に対するSGLT2阻害薬の治療効果は、低栄養・サルコペニア・フレイル合併の有無にかかわらず同等であった。高齢（80歳以上）や低BMI（20 kg/m²未満）、フレイルがあっても、安全性はSGLT2阻害薬とプラセボの間で同等であった。

以下にその論文のいくつかを紹介する。

① EMPEROR-Reduced 試験 BMI サブグループ解析

EMPEROR-Reduced 集団において、主要アウトカム（心不全入院または心血管死による初回入院までの時間）に対するエンパグリフロジンの治療効果は20 kg/m²未満（n=180）、20～25 kg/m²（n=1,038）、25～30 kg/m²（n=1,345）、30～35 kg/m²（n=774）、

35 kg/m²以上 (n=393) のすべての BMI カテゴリーで一貫していた。あらゆる有害事象または重篤な有害事象の発生率は、すべての BMI 区分において、エンパグリフロジンとプラセボの間で同等であった²⁾。

② EMPEROR-Reduced 試験 年齢別サブグループ解析

EMPEROR-Reduced 集団において、主要評価項目に対するエンパグリフロジンの治療効果は 65 歳未満 (38%)、65~74 歳 (35%)、75 歳以上 (27%) の 3 つの年齢層で一貫していた。有害事象、重篤な有害事象および投薬中止に至った有害事象は、両投与群とも年齢とともに増加したが、各年齢群においてエンパグリフロジンはプラセボに対する発生率を増加させることはなかった³⁾。

③ EMPEROR-Preserved 試験 年齢別サブグループ解析

EMPEROR-Preserved 集団において、主要評価項目 (心不全入院または心血管死による初回入院までの時間) に対するエンパグリフロジンの治療効果は、(65 歳未満 [n=1,199]、65~74 歳 [n=2,214]、75~79 歳 [n=1,276]、≥80 歳 [n=1,299]) のすべての年齢層でほぼ同等であった。エンパグリフロジンは、すべての年齢層で同等に 52 週目に、心不全患者の健康関連 QOL の指標であるカンザスシティ心筋症質問票 (Clinical Summary Score) を改善した。エンパグリフロジンとプラセボの間で、年齢による有害事象の臨床的な差は認められなかった⁴⁾。

④ DELIVER 試験 フレイル解析

DELIVER 集団において、主要評価項目 (心不全の初回増悪または心血管死) に対するダパグリフロジンの治療効果は、Rockwood 累積欠損法*を用いて測定したフレイルの程度によらず一貫していた。フレイルの程度が高い患者はベースライン時のカンザスシティ心筋症質問票 (Clinical Summary Score) が悪かったが、ダパグリフロジンによる改善はフレイルが少ない患者よりも大きかった。副作用および治療中止は、フレイルの程度が高い患者ほど多くみられたが、フレイルの程度にかかわらず、ダパグリフロジンはプラセボと比較して多くなかった⁵⁾。

*Rockwood 累積欠損法: 加齢に伴う機能障害の累積がフレイル状態の程度を反映すると考え、多数項目を組み合わせ、frailty index を算出し、評価する方法。

⑤ DAPA-HF 試験 フレイル解析

DAPA-HF 集団において、主要評価項目 (心不全の初回増悪または心血管死) に対するダパグリフロジンの治療効果は、Rockwood 累積欠損法を用いて測定したフレイルの程度によらず一貫していた。ダパグリフロジンによる主要評価項目の絶対的な減少は、よりフレイルの程度が高い患者においてより大きかった。試験薬の中断や重篤な有害事象は、フレイルの程度にかかわらず、ダパグリフロジンがプラセボより頻度が高いということはない⁶⁾。

⑥ 糖尿病と左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) を有するフレイル高齢者の認知機能に対するエンパグリフロジンの実際の効果について

こちらは参考だが、HFpEF と糖尿病を有する合計 162 名のフレイル高齢者を対象にエンパグリフロジン、メトホルミン、インスリンの、モントリオール認知評価スコア (Montreal Cognitive Assessment; MoCA) で評価した認知機能と、5 m 歩行速度試験で評価した身体障害に対する効果を比較検討した前向き観察試験がある。エンパグリフロジンは認知機能

に対して有益な効果をもたらした。エンパグリフロジンとメトホルミンでは身体機能の顕著な改善が認められたがインスリン群では認められなかった⁷⁾。

My Proposal ▶

上記大規模臨床試験では、登録基準により、フレイルの進行した非常にハイリスクの患者は含まれてはいなかったことは十分に念頭におく必要がある。しかし、以上のシステムティックレビューの結果からいえることは、高齢（80歳以上）や低BMI（20 kg/m²未満）、フレイルはSGLT2阻害薬の投与を控える理由にはならないということになる。しかし、SGLT2阻害薬が誘導する可能性のある体重の減少、サルコペニアは心不全患者の総死亡を増加させることから、これらの有害事象を引き起こす可能性に留意しながら、SGLT2阻害薬は慎重に投与する必要がある。体重の減少、サルコペニアを起こしやすい要因は2つ、食欲の低下とインスリン作用不全の存在である。SGLT2阻害薬によって尿中にグルコースが捨てられ、その結果、エネルギーバランスは負になり、不足するエネルギーは体内に貯蔵している脂肪を燃焼させることにより供給する。よって、体脂肪量は減少する。インスリンの効果が高まり、血糖値は下がりやすくなる。SGLT2阻害薬投与によるグルコース排出に伴う代償機転として食欲の増加が起こり、体重の減少は止まる。糖毒性が改善されることにより、膵β細胞からのインスリン分泌機能も回復しているため、脂肪分解の停止とタンパク合成の亢進が起こり、体重が安定化する。このようにSGLT2阻害薬による代謝のセットポイントの変化と新たな恒常性が維持できれば、過度なサルコペニアや体重減少が起こることはない^{図1}。むしろ、心不全患者の食欲の向上、身体機能の改善につながるものが期待される。しかし、食欲不振が続く場合とインスリン作用不全が続く場合は、この代償機転がうまく働かない。特に糖尿病を合併した心不全では、インスリン分泌能が保たれているかどうかを評価し、インスリン治療の要否判定をしてからSGLT2阻害薬の導入を考慮

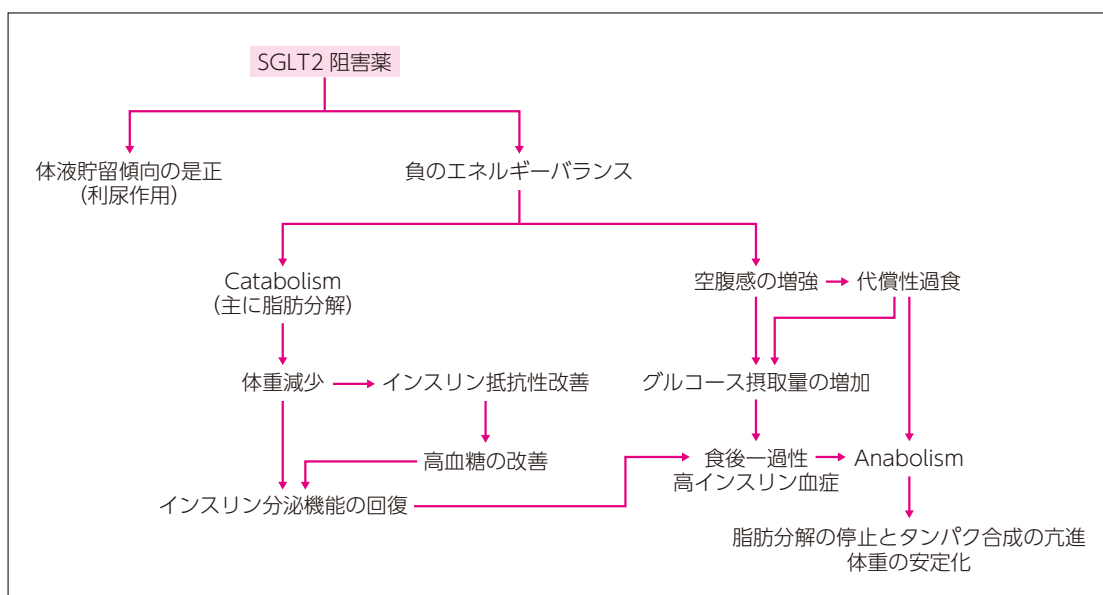


図1 SGLT2阻害薬による代謝のセットポイントの変化と新たな恒常性

すべきである **図1**。



NOTE

SGLT2 阻害薬で握力が向上

握力の低下は、体全体の体力の低下とも関連している。福岡県の久山町研究では、40歳代以上の住民を約20年間にわたり追跡調査した結果、握力が強いグループは、弱いグループに比べ、死亡リスクが約5割も低かった⁸⁾。筆者らは、2016年SGLT2阻害薬の投与により2型糖尿病患者の握力が有意に高まるという研究成果を発表した⁹⁾。当時は、SGLT2阻害薬は筋肉を減らし高齢者ではサルコペニアのリスクが高くなると危惧されていたが、この研究はこれを覆すものだった。研究は、2型糖尿病患者112人（男性92人、女性20人）を対象に行った。男性は、平均年齢62.8歳、投与前BMI 25.6 kg/m²、投与前HbA1c 7.0%、女性はそれぞれ、65.2歳、24.5 kg/m²、7.3%だった。SGLT2阻害薬であるイプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、ダパグリフロジンのいずれかを最低4週間投与し、平均10.3週間観察した。その結果、男女ともに左右の握力が有意に向上していた。握力が増加するという発表は、金沢医科大学の金崎氏、古家氏らの研究グループも報告している¹⁰⁾。

文献

- 1) 糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (2014 年 6 月 13 日策定, 2022 年 7 月 26 日最新改訂, 2022 年 6 月閲覧). <http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/SGLT2.pdf>
- 2) Anker SD, et al. Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail.* 2023; 25: 117-27.
- 3) Filippatos G, et al; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Effects of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in heart failure with reduced ejection fraction according to age: a secondary analysis of EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24: 2297-304.
- 4) Böhm M, et al; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Empagliflozin improves outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of age. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80: 1-18.
- 5) Butt JH, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin according to frailty in patients with heart failure: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Circulation.* 2022; 146: 1210-24.
- 6) Butt JH, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin according to frailty in heart failure with reduced ejection fraction: a post hoc analysis of the DAPA-HF trial. *Ann Intern Med.* 2022; 175: 820-30.
- 7) Mone P, et al. Empagliflozin improves cognitive impairment in frail older adults with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care.* 2022; 45: 1247-51.
- 8) Kishimoto H, et al. Midlife and late-life handgrip strength and risk of cause-specific death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Epidemiol Community Health.* 2014; 68: 663-8.
- 9) Sano M, et al. Increased grip strength with sodium-glucose cotransporter 2. *J Diabetes.* 2016; 8: 736-7.
- 10) 金崎啓造, 古家大祐. SGLT2 阻害薬の問題点. *Prog Med.* 2016; 36: 229-33.

高齢者の心不全は非高齢者の心不全と同様の薬物治療を行ってよいのか？

河野隆志



My Answer

高齢者では、非高齢者と同様に、ガイドラインが推奨する薬物治療を試みる。ただし、併存疾患や polypharmacy に配慮し、腎機能増悪や転倒リスクも勘案しながら、低用量からの使用が望ましい。薬剤選択のうえで、QOL の改善効果への配慮がより重要となる。

Controversy をひも解く ▶

多くの心不全患者が高齢であるにもかかわらず、診療ガイドラインの根拠となる大規模ランダム化比較試験 (RCT) には、高齢者が組み込まれにくい点が以前より指摘されてきた。実際に 2001~2016 年に報告された 118 の心不全に対する RCT の登録患者の平均年齢は 65 歳であることがシステマティックレビューで報告されている¹⁾。一方で、日本の心不全入院患者の平均年齢は、JROAD の報告によると男性で 75 歳、女性で 81 歳である²⁾。臨床現場の患者と RCT に登録される患者との年齢には、実に 10 歳以上の乖離がある。AHA/ACC より 2016 年に出されたステートメントには、「現状のガイドラインでは、実臨床における高齢者に対して、エビデンスに基づいた診断と治療に関する推奨を提示することは難しい」と明記されている³⁾。RCT の結果を、日常の高齢者診療に単純に外挿することの是非についての議論が今なお続いている。

高齢患者の診療においては、multimorbidity (多併存疾患: 複数の慢性疾患が併存している状態) に対する配慮が必要となる⁴⁾。米国の GWTG-HF レジストリによると、multimorbidity 合併例は 2005~2014 年にかけて徐々に増加し、生命予後不良や再入院高リスクと関連していた⁵⁾。ガイドラインは、単一の疾患に特化した診療に対する推奨度を主に明示している。一方で、multimorbidity は薬物治療に伴う有害事象の高リスクにもなりうる⁴⁾。Multimorbidity を有する高齢の心不全患者にとって、各疾患の診療ガイドラインが推奨する治療すべてを行うことが最適かは吟味が必要だと指摘されている⁴⁾。

高齢の心不全患者では、multimorbidity も相まって、polypharmacy (常時使用薬剤が 5 剤以上) は必発である。65 歳以上の心不全患者の退院時処方に関する米国での観察研究によると、95% が 5 剤以上、55% が 10 剤以上処方されていた⁶⁾。Polypharmacy は、薬物間相互作用、または疾患と薬物間相互作用などが影響し、転倒や入院を必要とする有害事象のリスクとなりうる。特に、加齢に伴う薬物動態・心血管機能の変化や、フレイルや認知機能障害も影響して、高齢者では polypharmacy に伴う有害事象リスクがより高い点が懸念される⁴⁾。Polypharmacy に対して、薬剤の追加だけでなく、用量を減らす・やめること

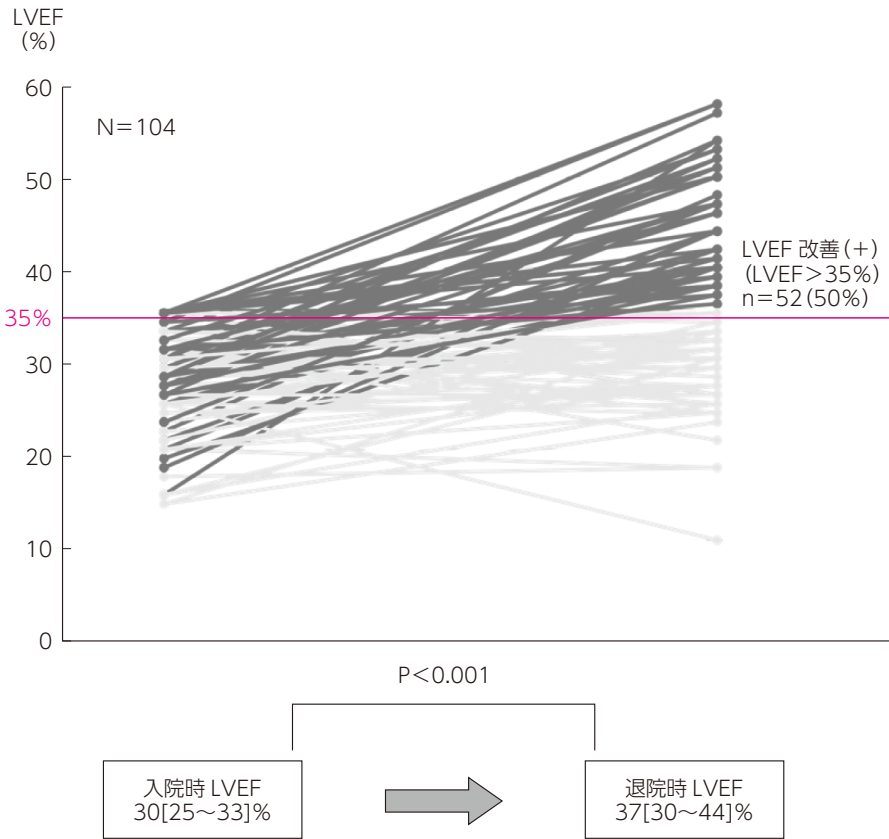
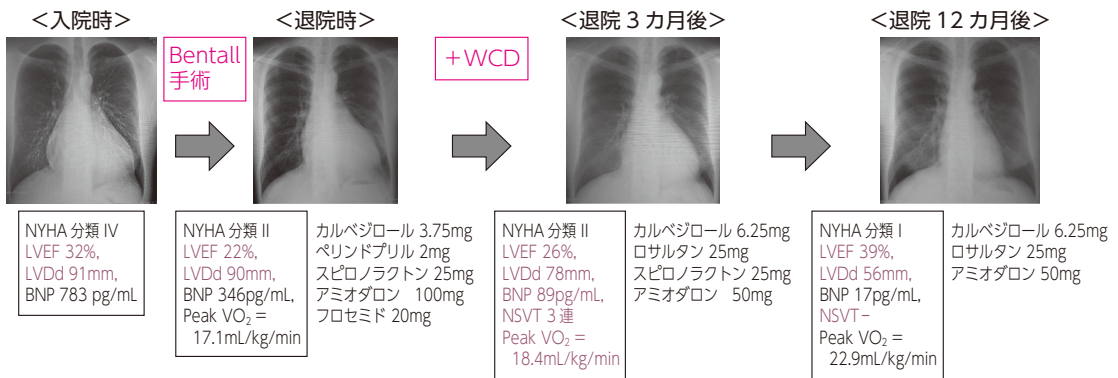


図3 初回低心機能心不全患者のLVEFの推移
 (Minami Y, et al. J Arrhythm. 2021; 37: 1148-55⁸⁾ より改変)



LVEF: left ventricular ejection fraction, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension, BNP: brain natriuretic peptide, NSVT: nonsustained ventricular tachycardia

図4 初回低心機能心不全患者にWCDを使用した一例（自験例）

院となった。二尖弁による重症大動脈弁閉鎖不全症を認め、経胸壁心エコーで LVEF 32%，LVDd 91 mm であった。心不全治療後に Bentall 術を行った。また経過中に非持続性心室頻拍を認めた。術後 1 カ月後では、LVEF 22%，LVDd 90 mm と左室収縮能の改善に乏しく、NYHA 分類 II，BNP 346 pg/mL で WCD を装着し退院した。以後の外来受診にて薬