

心不全治療薬の考え方, 使い方

改訂2版

編集

齋藤秀輝

聖隷浜松病院 循環器科

鍋田 健

北里大学医学部 循環器内科学

柴田龍宏

久留米大学医学部 内科学講座心臓・血管内科部門

執筆

U40心不全ネットワーク

推薦のことば

心不全治療薬の考え方、使い方の第2版が完成した。初版と同様、U-40 心不全ネットワークのメンバーの手になる力作である。U-40 には鉄の掟があるようで、40 歳になると後進に道を譲ることが絶対ということで、初版から編集委員も執筆者も大きく変貌を遂げている。また、初版にはなかった新規項目も追加されており、up-to-date な内容となっている。最近の若手の思考の特徴として、エビデンスを私たち世代より一層重視しているように感じられるが、各項目においてしっかりと過去のエビデンスを紹介してある。ただこの本の特徴として、エビデンス紹介本にとどまらず、実際の臨床で使用した上での問題点留意点が必ず述べられており、また未だ確立されていない今後の課題を多くの項目で最後に記載してあることは、何がわかっていて何がわかっていないのかの、知識の整理に大変役立つことと思われる。循環器内科の治療には薬物治療と非薬物治療があり、昨今ストラクチャー分野でえてしてデバイスのノウハウに目が行きがちであるが、本来循環器とは薬物治療が豊富にある分野であり、そこに精通してこそ、非薬物治療が生きることを改めて認識するには格好の教科書になっている。自信を持ってお勧めできる座右の1冊である。

2023年9月

日本心不全学会理事長 絹川弘一郎

a. 本書の企画意図

本書の主な目的は，日常臨床で多くの心不全患者への対応に迫られている医師および医療関係者に，心不全治療に用いられる薬剤の使用について，優先的に使用する根拠，使用する際の注意点，同系薬剤の使い分けなど，最新のエビデンスに基づいた心不全診療を実現するための実践書を提供することである。

一方で，心不全は単一疾患ではなく，原因や併存症も多岐にわたっており，エビデンスのみでは解決できない側面も多いため，そのような点を補足するために，薬剤の controversy や血行動態に関する話題，併存症管理や服薬アドヒアランス，緩和ケアなどの周辺事項を追加している。また，改訂2版では，初版の内容を最新情報へブラッシュアップするだけでなく，新規薬剤や先天性心疾患についての項目，多数の新規コラムも追加しており，初版の読者も新たな発見が得られる内容となっている。

A 心不全の薬剤使用総論

本稿では主な最新の心不全ガイドライン¹⁻⁵⁾を中心に慢性心不全と急性心不全の治療に関するエビデンスについて概説する。

1 推奨クラス分類とエビデンスレベル

推奨クラス分類とエビデンスレベルに関する定義は表1，2に示すとおりである。

2 慢性心不全における薬剤使用のエビデンス

慢性心不全の薬剤使用のエビデンスは基本的に左室駆出率（LVEF: left ventricular ejection fraction）に基づいて構築されている（表3）。2021年にUniversal definition and classification of heart failureが日米欧の心不全学会から合同で提唱され⁶⁾，LVEFに応じた心不全の分類の名称がHFrEF（heart fail-

2-1 β 遮断薬

Point

- β 遮断薬は左室収縮能が低下した心不全症例で生命予後改善が示されており、禁忌がなければ全例で導入が推奨される。
- 導入期には心不全が増悪するリスクがあり、少量からの漸増が望ましい。
- 有害事象がなければ最大用量を使用することが推奨される。
- 洞調律の心不全に関しては β 遮断薬による心拍数低下と予後改善には関連があることが示されているが、心房細動合併患者では明らかでない。

A β 遮断薬の作用機序

心不全症例では代償機構として交感神経が亢進しカテコラミン刺激が増大している。これは強心作用や心拍数増加による心拍出量増加をもたらすが、長期的には心筋のエネルギー需要の増加や心筋線維化・壊死などにより心筋障害を生じ、左室機能の低下・左室の拡大といった左室リモデリングを引き起こす。また β 受容体の反応性低下、減少を生じることも知られている。 β 遮断薬はこのカテコラミンの過剰刺激を抑制することで、心筋障害を抑制し、さらには低下していた β 受容体の反応性を回復させる。これにより心筋保護的な役割のみならず、低下した左室機能を改善させる作用がある。

B β 遮断薬を心不全症例に使用する目的

詳細は次項の β 遮断薬のエビデンスで解説するが、左室収縮能が低下した(左室駆出率: LVEF 40%未満)心不全症例(HFrEF)に対して症状の有無にかかわらず突然死や心不全死、心不全増悪を減少させることが示されている。そのため予後改善を目的としてHFrEFに対しては禁忌がなければ全例に使用する。 β 遮断薬には交感神経抑制に伴い抗不整脈作用、心拍数軽減作用もあることから頻脈性不整脈の発症抑制や心拍数コントロールにおいても用いられる。

2-3 ARNI (Sacubitril/Valsartan)

Point

- Sacubitril はナトリウム利尿ペプチドの分解酵素である Nephilysin を阻害し、ナトリウム利尿ペプチドなどの血中濃度を上昇させ、心不全に対し有益な効果をもたらす。
- HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) を対象とした PARADIGM-HF 試験ではエナラプリルに対する ARNI の優位性が示された。結果として、現在では HFrEF に対し Class I の推奨を得ている。
- 対して、HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) を対象とした PARAGON-HF 試験ではバルサルタンに対し ARNI は明らかな優位性を示すことができなかった。一部のサブグループでは有効性が期待される報告もあるが、有効性と安全性のバランスを十分に加味したうえで使用を検討する必要がある。

A 作用機序

ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, 別名 sacubitril/valsartan) は ARB (angiotensin II receptor blocker) である valsartan と、ナトリウム利尿ペプチド (NP) 系の主な分解酵素である neprilysin (NEP) を阻害する sacubitril からなる複合体である。この sacubitril が阻害する NEP は、体内において心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) や B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、アドレノモジュリン、エンドセリン、アンジオテンシン II、サブスタンス P など様々な物質の分解に寄与している。そのため NEP を阻害することは、血中や組織中におけるこれらの物質の増加をもたらす。

この薬剤が心不全患者に有益な効果をもたらすメカニズムにはいくつかあげられるが、その中心は ARB の持つ RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system) 抑制効果と、sacubitril が NEP を阻害することによる、ANP や BNP の血中・組織中における増加であると考えられている (図 1)。特に NEP は ANP (>CNP) >BNP の順でその分解に寄与しているため、BNP よりも ANP の血

Point

- 成人先天性心疾患は出生時から構造異常を伴う状態であり、心不全リスクが長期にわたり持続する。
- 成人先天性心疾患における心不全は右心不全が多い。
- 成人先天性心疾患合併心不全における薬物療法のエビデンスは限定的であるが、病態に応じてリスク・ベネフィットを勘案して、使用を検討する。

A 成人先天性心疾患患者の心不全とその特徴

先天性心疾患は、成人となっても経過フォローや治療が必要なことが少なくない。外科治療の発達と内科管理の向上により、現在、先天性心疾患のうち90%以上が成人期を迎えることが可能となり、わが国でも、すでに45万人以上の成人先天性心疾患（ACHD）患者がいる。その数は年々増加しており、そのうち綿密な経過観察が必要とされる中等度以上の患者は、全体の32%を占めている¹⁾。

心不全のステージ分類を考慮すると、ACHD患者では術前、術後にかかわらず多くの患者が出生時から構造異常を伴っており、stage Bに相当する状態にある²⁾。この心不全リスクが長期にわたり持続する病態であるという点を認識しておくことは、ACHDの診療において重要である。そのため、運動耐容能の低下に慣れて症状の訴えが少ないことから、本人および医療者が病態を過小評価することが多い³⁾。また、ACHDにおいてはBNP値の明確なカットオフ値を設定することが困難で、心不全の診断が難しい。早期の、心不全症状が出現する前からの治療介入に関して、ACHD領域では十分な根拠のある治療法が少ないため成人心疾患と同様に考えるわけにはいかないが、構造異常への外科的介入はstage Cの治療であるのみならず、stage Bの治療でも考慮されうる治療である点に注意が必要である。

心不全が進行したstage DにおいてもACHD特有の問題がある。ACHD患

心不全を始めとした循環器疾患において免疫抑制療法が必要となる場面は多くはない。しかし心筋炎など炎症・免疫学的機序を基盤とする疾患は必ず出会うはずであり、対応を知っておくことは重要である。本稿では心不全領域における免疫抑制療法の適応となる疾患と使用法を概説する。循環器診療における免疫抑制療法のエビデンスは、適応となる疾患がまれであることもあり限られている。よって知見の集積やエキスパートオピニオンによって治療の推奨が決定されていることは念頭に置く必要がある。また免疫抑制治療に習熟していない読者も多いことを想定し、ステロイドを中心とした免疫抑制治療を行う際の注意点を併せて解説する。

A 心筋炎

心筋炎は、心筋を主座とした炎症をきたす疾患の総称である。軽症例では自然軽快することも多いため、心筋炎自体に対する治療は行わないことが多い。しかし発症から30日以内と定義される急性心筋炎のうち主に血行動態不安定な症例に免疫抑制療法が検討される。急性心筋炎の原因・分類は多岐にわたるが、免疫抑制療法の適応を考える上では心筋組織学的特徴による分類が重要であるため、組織分類ごとに分けて概説する。また日本循環器学会によるガイドラインで提示されている免疫抑制療法のプロトコルを中心に実際の治療レジメンを表1に提示する¹⁾。

1 急性リンパ球性心筋炎

リンパ球性心筋炎は急性心筋炎で最も高頻度に見られる。リンパ球性心筋炎に対するステロイド治療は過去の報告で生存率、左室駆出率いずれも改善できていない^{2,3)}。他の免疫抑制治療の有効性は後述するように慢性リンパ球性心筋炎へは限定的に存在するものの、急性リンパ球性心筋炎においては明確でない。このため膠原病など基礎疾患に対する場合を除いて、国内外の推奨では急性リンパ球性心筋炎に対するルーチンの免疫抑制療法は推奨されていない^{1,4)}。