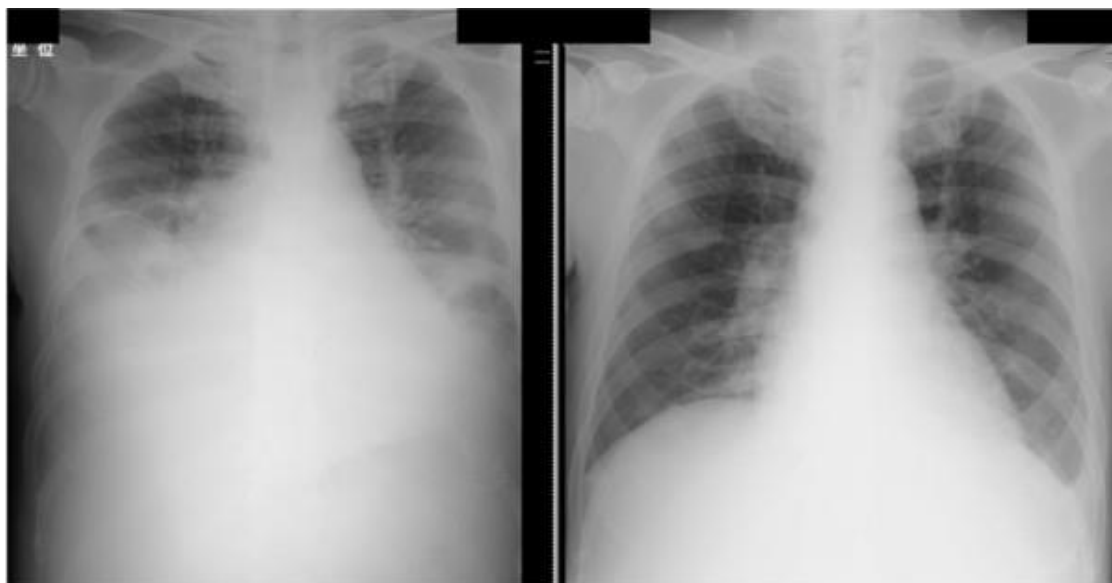


第58回 心不全の内科的治療について

1. 心不全とは

「心不全」は、高齢化社会とともに増加しており、「心不全パンデミック」と呼ばれる状況になっています。「心不全」は、心臓のポンプ機能が低下して、全身の臓器が必要とする血液を十分に送り出せなくなった状態をいいます。心臓は無理して血液を送り出そうとしますが、こうした状態が続くと、心臓はやがて疲れて、バテてしまいます。このように、心不全は、心臓のさまざまな病気（心筋梗塞、弁膜症、心筋症など）や高血圧などにより負担がかかった状態が最終的に至る“症候群”です。心臓から血液が全身にうまく回っていかなくなると、心臓はなんとか血流を保とうとして、たくさん血液を溜め込むようになり、ポンプである左心室の上流の肺の血管に血液がうっ滞するようになります。こうなると、動くときと苦しいといった症状（労作時息切れ）が現れるようになります。また、全身の血液のうっ滞は、むくみ（浮腫）を引き起こします。最初のうちは、階段や坂道などを登ったときに息切れする程度ですが、進行すると、少し歩いたり、身体を動かしたりするだけでも息苦しくなります。そして、もっと悪化すると、安静にしているときでも症状が出るようになり、夜中、寝ているときでも咳が出たり、息苦しさに寝られなくなることもあります。（日本心臓財団のHPより）



心不全増悪時

心不全治療後

上のレントゲンは心不全の治療前後を比較したものです（独立行政法人 大阪医療センターHPより）。心不全増悪時には肺に水が溜まり（肺水腫）、心臓はとても肥大していますが、治療後にはそれらが改善しています。

心不全の治療は近年新薬が続々登場し、予後が改善されつつあります。このことを踏まえ、日本循環器学会・日本心不全学会により2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療が発表されました。今回は心不全診療の新しい流れについてご紹介した

いと思います。

2. 心不全で使用される薬剤

A. 基本薬（心不全の予後改善効果が明らかなエビデンスがある薬剤）

（1）ACE 阻害薬/アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）

心不全では弱くなった心臓のポンプ機能を補うために、アンジオテンシンというホルモンが活発化しています。このホルモンは、全身の血管を収縮させますが、逆に収縮した血管へ血液を送るためには、心臓の力がさらに必要になってしまいます。これらのお薬はアンジオテンシンの過剰な活動を抑えて血管をひろげるので、心臓にかかる負担を軽くします。また血圧を下げる効果や心臓の肥大化や繊維化を抑える働きがあります。心不全の予後改善効果が明らかで、全ての心不全患者さんに使用が勧められる薬剤です。ACE 阻害薬ではエナラプリルやリシノプリルなど、ARB ではカンデサルタン、バルサルタンなどが使用されます。

（2）β 遮断薬

心不全では心臓の弱くなった機能を補うために、交感神経という神経の働きが活発化しています。しかし長期間このような状態が続くと、心不全はだんだんと悪化していきます。β 遮断薬はこの神経の働きを抑えることで、無理をしている心臓の動きを休める作用、血圧を下げる作用があります。長期的に服用することで心不全の明らかな予後改善効果があるため、全ての心不全患者さんに使用が勧められる薬です。カルベジロール、ビソプロロールなどが用いられます。

（3）アルドステロン拮抗薬（MRA）

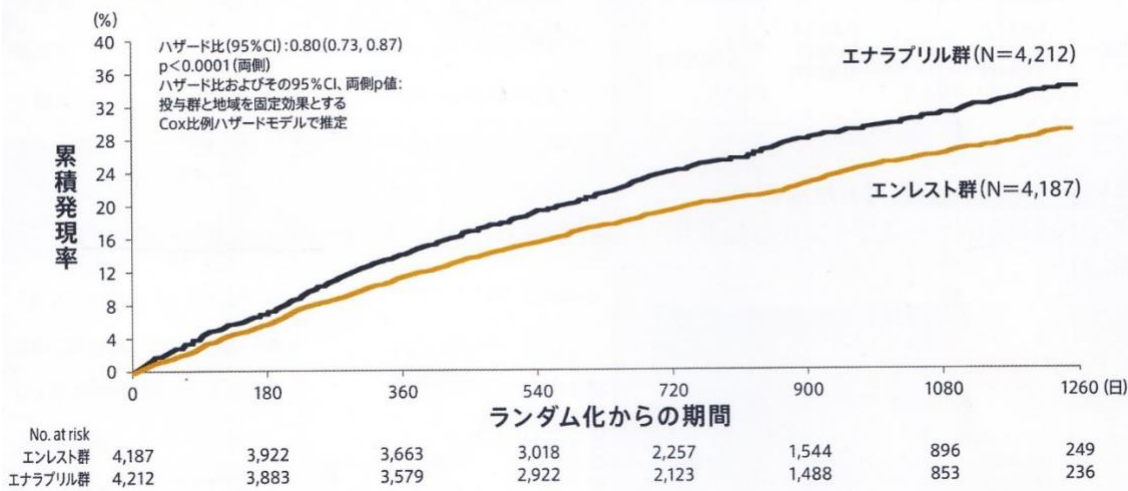
アンジオテンシンは全身の血管を収縮させるとともに、副腎からアルドステロンというホルモンを分泌させます。アルドステロンは塩分を体内に溜める働きがあり、これにより血液量が増加して血圧が上がり、心不全が悪化します。アルドステロンにはレニン-アンジオテンシン系によるものとは独立した産生経路があるため、アルドステロンの有害作用は ACE 阻害薬および ARB を使用しても完全には抑えられないので、このアルドステロン拮抗薬を併用する必要があります。この薬剤は腎臓から塩分、水を排泄させ、心不全を改善します。薬剤としては、スピロラクトンやエプレレノンなどがあります。（1）、（2）の薬剤を併用している患者さんにこの薬剤を追加することで明らかな心不全の予後改善効果があるため、全ての心不全患者さんに投与が推奨されています。

（4）アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）（製品名エンレスト）

これは2つの成分が入っている薬剤です。1つ目は（1）の ARB（バルサルタン）で、心不全予後改善効果があります。2つ目はネプリライシン阻害薬（サクビト ril）です。体内に存在する「ナトリウム利尿ペプチド」は、体内に溜まったナトリウムと水を排出し、血管を拡張させ、心不全に有害なアルドステロンを減らす作用もあります。ネプリライシン阻害薬は、「ナトリウム利尿ペプチド」が分解されるのを防ぐことでこのペプチドの作用が強まり、心不全を改善します。この両者が同時に作用することで、（1）の ACE 阻害薬よりも心不全の予後改善効果が高いことが証明されました。

この薬剤は （1） + （2） + （3） の3者併用療法でも症状が改善しない心不全に（1）の ACE 阻害薬（または ARB 薬）から変更して使用することが勧められています。

主要評価項目 心血管死および心不全による初回入院 (FAS) ^{1,2)}



左図は、駆出率の低下した心不全にエンレストを使用して、ACE阻害薬エナラプリルと比較した報告です。エンレストは「心血管死亡および心不全による入院」のリスクをエナラプリルより20%有意に下げられました。(McMurray JJ, et al.: N Engl J Med.371(11), 993,2014)

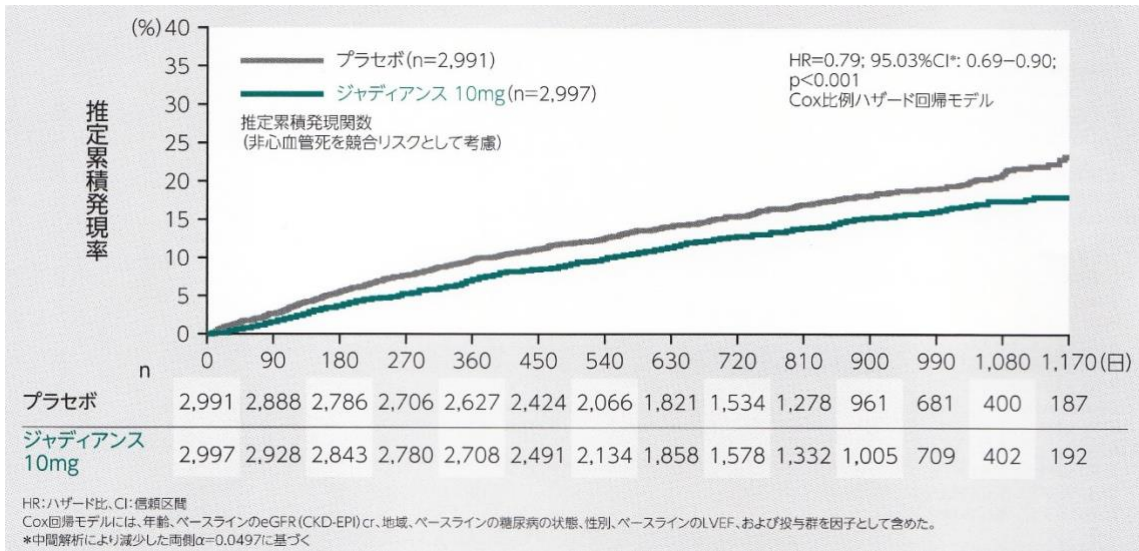
(5) SGLT2 阻害薬 (製品名ジャディアンス、フォシーガ)

この薬剤は腎臓にある SGLT2 というブドウ糖の再吸収を司る物質を阻害することで、体内からブドウ糖と塩分を排出させます (初めは糖尿病の薬として登場しました)。これによって体内のうっ血が改善し、血圧が少し下がり、明らかな心不全予後改善効果が認められます。また、この薬剤は心臓だけでなく腎臓を保護する効果があり、心不全のみならず慢性腎臓病の治療にも使われています。この薬剤の効果は、(1) または (4) + (2) + (3) の治療を行っている患者さんに対して更なる心不全の予後改善効果が認められました。

(1) ~ (4) の薬剤は心臓が血液を送り出す時に収縮する力 (駆出率=EF) が低下するタイプの心不全 (駆出率の低下した心不全=HF r EF (ヘフレフ、と略称されます: 心筋梗塞、心筋炎、または 拡張型心筋症などが主な原因) に効果が証明されていますが、(5) SGLT2 阻害薬は、この HF r EF 心不全だけでなく、駆出率の低下していない心不全=HF p EF (ヘフペフ、と略称されます) に使用しても心不全の予後改善効果があることが最近報告されました (ジャディアンス: EMPEROR-Preserved 試験)。この HF p EF 心不全は最近増加しており、高齢者や女性に多く、不整脈 (心房細動) を高率に合併しています。HF p EF 心不全は、駆出率の低下した HF r EF 心不全と予後は同等であるとされています。また HF r EF と HF p EF の心不全における頻度は同等とされています。

ジャディアンス: EMPEROR-Preserved 試験 (Anker SD. et al: N Engl J Med. 385(16), 1451, 2021)

主要評価項目: 駆出率の低下していない心不全 (HF p EF) での心血管死または心不全による入院までの期間



左図は駆出率の低下していない心不全にジャディアンスを使用してプラセボと比較した報告です。従来の治療に上乗せすると「心血管死亡および入院」のリスクをプラセボより21%有意に下げられました。

B. 併用薬（心不全の予後改善効果にエビデンスは少ないが、必要な薬剤）

（1）利尿薬

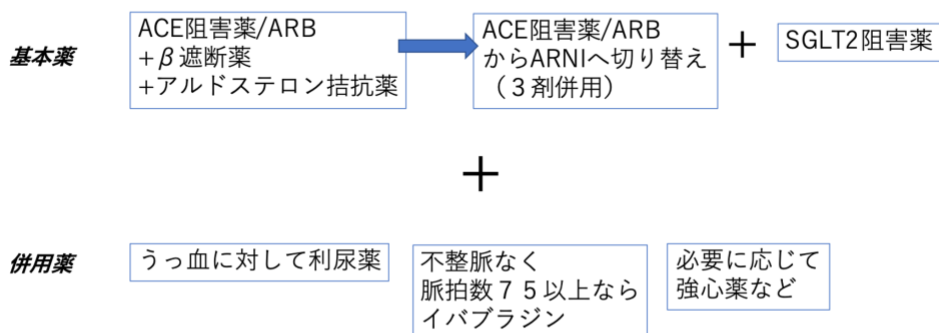
心不全になって体に溜まった塩分・水分を体外に排出するために利尿薬は欠かせないものです。代表的なフロセミドは腎臓に働いてナトリウム（塩分）の排泄を増やすことで尿量を増やし、心不全を改善します。トルバプタン（製品名：サムスカ）は、尿量を減らすホルモン（バソプレシン）の作用を阻害して、選択的に体に溜まった水だけを排泄し、塩分などの電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）があり、心不全を改善します。フロセミドが効果不十分の時に使用されます。この薬剤はHF r EF心不全のみならず駆出率が保たれたHF p EF心不全にも有効とされています。

（2）イバブラジン（製品名：コララン）

心不全がある場合、心拍数（1分間の心臓が収縮する回数）が多い程、死亡リスクが増加することが分かっています。イバブラジンは心拍数を減らして心筋細胞を休ませますが、血圧や心臓の収縮力は低下させません。さらに心臓の組織的な悪化すなわち心室リモデリング（心室の線維化）を抑制します。この薬剤は心血管系死亡または心不全悪化による入院を有意に低下させることが報告されています。不整脈が無く、心拍数75以上のHF r EF（駆出率の低下した）心不全患者さんに使用されます。

駆出率の低下した心不全（HF r EF）の治療は

日本循環器学会/日本心不全学会：2021JCS/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



★駆出率が低下していない心不全（HF p EF）：高血圧など合併症の治療を行う。
利尿薬、SGLT2阻害薬を使用する。