トピックス >>> Ⅲ. 心不全の治療

1 2 3 4 5 6

急性心不全

要 旨

急性心不全の治療において、時間軸という概念が強調され、急性心不全の初期対応は、フローチャートに準じて早期に治療介入することが重要である。また、初期対応と共に、急性心原性肺水腫では血管拡張薬、体液貯留では利尿薬、低心拍出・低灌流では強心薬等病態に合わせた薬物治療を同時に行い、さらには、非薬物療法としての人工呼吸管理や心臓リハビリテーションまで多職種による心不全チームでの介入を行う。

〔日内会誌 109：199～206，2020〕

木田 圭亮

Key words 時間軸，急性心原性肺水腫，体液貯留，低心拍出・低灌流

はじめに

日本にとって大きなイベントのある2020年は、21世紀になり20年。この間、急性心不全患者数は増加且つ高齢化しており、課題も多い。一方で、予後を改善する急性心不全治療薬の登場には至っていない。そのため、既存治療内での工夫が必要で、急性冠症候群では“Time is muscle”と言われ、早期再灌流の重要性が掲げられている¹⁾。急性心不全においても、2018年に改訂された心不全ガイドラインで、時間軸という概念が強調された²⁾。本稿では、それらを踏まえ、最新の急性心不全の治療について、また、日本心不全学会より「急性・慢性心不全診療ガイドライン かかりつけ医向けガイダンス」が作成されたため、合わせて解説したい³⁾。

1. 初期対応から急性期対応について (図1)

急性心不全は、急性非代償性心不全とも呼ばれ、急速に心原性ショックや心肺停止に移行する可能性のある危険な状態である。急性心不全の初期対応として、患者の救命と生命徴候の安定化、血行動態の改善と酸素化の維持、呼吸困難等のうっ血症状・徴候の改善、急性心不全の診断と急性冠症候群や肺血栓塞栓症の除外、心臓のみならず他臓器障害の進展予防、早期介入・早期改善によるICU/CCU (intensive care unit/coronary care unit) 滞在期間の短縮等の目的のため、フローチャート (図1) に準じて早期に治療介入する。経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) < 90% または動脈血酸素分圧 (PaO₂) < 60 mmHg の患者に対しては酸素投与を行う。初期対応として、ファースト位を取り、モニターの装着、救急処置用の末梢ルート確保 (容量負荷とならない範囲での輸液量で) を行い、AED

聖マリアンナ医科大学薬理学

Clinical Practice of Heart Failure in Reiwa Era. Topics : III. Treatment of heart failure ; 1. Acute heart failure.

Keisuke Kida : Department of Pharmacology, St. Marianna University School of Medicine, Japan.

図1 急性心不全に対する初期対応から急性期対応のフローチャート
(日本循環器学会/日本心不全学会、急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf (2019年11月閲覧))

(automated external defibrillator) を近くに用意し、高度な循環器診療が可能な病院への搬送の準備をする。

急性冠症候群であれば、できる限り迅速に冠動脈造影及び経皮的冠動脈インターベンションを施行し、来院から再灌流までの時間(door to balloon time)を短縮するだけでなく、最近

では発症から再灌流までの総虚血時間(total ischemic time)を短縮することの重要性が示されている²⁾。また、急性肺血栓塞栓症であれば、血栓溶解療法を施行する等特殊病態の除外は重要である。それ以外の原因疾患に対する特異的治療が必要な患者も、その治療のための高次施設への紹介や転院を躊躇してはならない。

図2 急性心不全の初期対応から急性期病態に応じた治療の基本方針

（日本循環器学会/日本心不全学会．急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）

http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf（2019年11月閲覧））

2. 急性期病態に応じた治療の基本方針（図2）

初期対応として、Nohria-Stevenson分類やクリニカルシナリオ（clinical scenario：CS）分類によって行う。血圧値は初期治療方針の決定に有用な指標である一方、これのみに依存した治療方針決定は、時として、病態のさらなる重篤化を招くことがあり、注意を要する。収縮期血圧のみで判断するのではなく、急性心原性肺水腫、全身的な体液貯留、低心拍出による低灌流のいずれの病態が主体であるかを迅速に判断する。低心拍出・低灌流は、呼吸困難や浮腫等の特徴的な症状を伴わないことがある。また、収縮期血圧だけではなく、拡張期血圧との差である脈圧が小さくなる、いわゆる小脈が低心拍出を反映していることを把握しておくことも重要である。

初期治療導入後には病態を再評価し、適切な二次治療に移行する。そして、心不全治療薬を

服用している患者が急性心不全で入院しても、基本的に服薬は継続すべきである。コントロールできない低血圧、組織低灌流、高度の徐脈、高カリウム血症ならびに透析を要するような腎機能障害等では、服薬の減量あるいは中止が必要になることもある。しかし、病態が安定したら、服薬再開あるいは目標用量まで増量することを忘れてはならない。特にβ遮断薬は、急性心不全になっても、心原性ショックでなければそのまま継続することが望ましい。

3. 病態に応じた薬物療法の基本

1) 急性心原性肺水腫

CS1に相当する病態でvolume central shiftが主体であるため、迅速に呼吸困難及び酸素化の改善を図る。起座呼吸を示し、SpO₂が90%未満であることが多く、低酸素血症が遷延するほど臓器障害は進行するため、呼吸管理と血管拡張

による肺うっ血の解除が必要で、呼吸苦の改善と気管挿管の回避のため、呼吸不全患者（呼吸数 >25 /分、 $SpO_2<90\%$ ）に対する速やかな陽圧呼吸の導入は重要である。

「ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013年改訂版）」（日本循環器学会）では、全てのST上昇型急性心筋梗塞（ST-elevation acute myocardial infarction：STEMI）患者に対する来院後6時間の酸素投与は、クラスIIa、エビデンスレベルCで推奨されていた。しかし、最近の報告では、低酸素血症のない患者への酸素投与の有効性は否定されており、「急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）」（日本循環器学会，2019年）では、低酸素血症、心不全やショックの徴候がある場合には酸素投与を開始すべきであるが、ルーチンの酸素投与は推奨クラスIII、エビデンスレベルAに変更された¹⁾。心不全においても過剰な酸素化は不要であり、 SpO_2 を95%以上100%未満に調整すべきである。

静脈ルートを確保する前に非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）や硝酸薬を舌下またはスプレー投与することで、より早期の酸素化改善となる。それでも肺水腫の改善が不十分である場合は、急激な血圧低下に注意して血管拡張薬の持続静注を行う。投与前には聴診で大動脈弁狭窄症がないことを確認することも重要で、圧較差を増大させるという点で、閉塞性肥大型心筋症も同様で、腎機能低下例、高齢者でも過度な血圧低下に注意を要する。欧州心臓病学会のガイドラインでは、高血圧緊急症による急性心不全では、来院時から2～3時間のうちに25%程度の血圧低下が推奨されている⁴⁾。

利尿薬でも酸素化を改善することは可能であるが、より早期の酸素化改善のためには硝酸薬を中心とした治療が望ましい。利尿薬は体液貯留のある患者に限って投与するため、CS2と比較すると利尿薬の必要性は低いことが多い。

2) 全身的な体液貯留

CS2に相当する病態で、末梢浮腫を主体とする全身的な体液過剰の状態では、利尿薬を中心に加療を行う。うっ血症状は徐々に進行している慢性心不全の悪化による例が代表的で、通常、ループ利尿薬のフロセミドが用いられ、診断が確定的であれば、専門医紹介前に1回静注投与を行う。急激な利尿により、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や心臓交感神経系の活性亢進が生じ、急性腎障害や不整脈が生じることがあるため、ループ利尿薬の投与は必要最小限にとどめるように留意すべきで、フロセミドを静注用量で20～40 mg以上必要な場合は、トルバプタン投与が考慮されるが、その導入に際しては、高ナトリウム血症を来す恐れがあるため、入院が必要であり、専門医に依頼する。トルバプタンを入院早期より併用することで、尿量増加のみならず、血圧低下や腎機能増悪なく、早期にうっ血解除が可能で、症状の改善が見込める。また、血圧に余裕があれば、カルペリチドを少量から投与開始することも選択肢の1つである。

3) 低心拍出による低灌流

CS3に相当する病態で、症状は倦怠感や食欲低下、活動性の低下で強い呼吸困難や浮腫を伴わないこともあるために、治療を開始する際には、急激な血行動態変化を来たさぬように慎重に行う。体液貯留がない場合は容量負荷を行う。多くの場合、ドブタミン等の強心薬や血管収縮薬が治療に必要である。安易な利尿薬投与により、さらに状態が悪化する可能性があるため、速やかに専門医に紹介する。不適切な介入が低心拍出を悪化させ、心原性ショックに陥らせてしまうことがある。 β 遮断薬が既に投与されている患者では、ショックの場合を除き、継続使用することが望ましい。そのような患者には、必要に応じて、ホスホジエステラーゼ（phos-

phodiesterase：PDE) III阻害薬やドブタミンの使用も検討する。

4. 薬物治療

1) 利尿薬

(1) ループ利尿薬

他の利尿薬と比較して強力な利尿作用を有し、肺うっ血や浮腫等の心不全のうっ血症状を軽減し、前負荷を減じて左室拡張末期圧を低下する。急性心不全において、救急外来到着から最初にフロセミド静注するまでの時間 (door-to-furosemide time) がより短いほど、院内死亡率が低かったことから、できる限り、うっ血時間を短くし、早期に治療することが重要と考えられる⁵⁾。急性期は、内服では吸収率が一定しないこと、即効性等も勘案し、内服よりも静注が推奨されている。フロセミドの単回静注投与と持続静注投与については、一般的には、両者で有用性や安全性に違いはないが、中等度から高度の腎機能障害や高度の右心不全等限られた症例においては、持続静注投与の方が有効な場合もある。また、副作用として、電解質異常、特に低カリウム血症には要注意である。

(2) バソプレシンV₂受容体拮抗薬 (AVP拮抗薬)

アルギニンバソプレシン (arginine vasopressin：AVP) タイプ2受容体を阻害する経口薬で、ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合や低ナトリウム血症を伴う体液貯留に対する投与が推奨されているが、水利尿による高ナトリウム血症に注意が必要であり、導入には入院を要する。また、投与開始時には、水分制限を解除もしくは緩和し、高ナトリウム血症を防ぐことも重要である。最近では、より入院早期にトルパブタンを投与することで、尿量が増加し、短期間でうっ血を解除でき、症状の改善が得られるようになった。投与を開始し、急激な高ナトリウム血症になった場合は、浸透

圧性脱髄症候群のリスクがあり、中止のうえ、5%ブドウ糖液を用いて補正する。

2) 血管拡張薬

硝酸薬とカルペリチドは、共に肺うっ血症例に推奨されるが、カルペリチドは利尿作用がある点で異なるものの、両者の使い分けのエビデンスは確立されていないため、ガイドラインには、薬剤の選択の詳細までは記載されていない。

(1) 硝酸薬

低用量では静脈系容量血管を、高用量では動脈系抵抗血管も拡張し、前負荷軽減効果 (肺毛細管圧低下) 及び後負荷軽減効果 (末梢血管抵抗低下に伴う心拍出量の軽度上昇) を発現する。また、冠動脈拡張作用もあることより、虚血性心疾患を原因疾患とする急性心不全に汎用されている。血圧の保たれている急性心不全や慢性心不全の急性増悪時の肺うっ血が良い適応である。速やかな末梢ルート確保ができない場合は、硝酸薬スプレーの舌下投与を行う。硝酸薬の副作用として、血圧低下と肺内シャント増加に由来する動脈血酸素飽和度の低下が挙げられる。また、静注投与に伴って早期から耐性が発現するため、注意が必要である。

(2) ニコランジル

硝酸薬として静脈系拡張作用、さらに、ATP (adenosine triphosphate) 感受性カリウム (KATP) チャネル開口作用により動脈系拡張作用を有する血管拡張薬であり、冠微小循環改善、虚血プレコンディショニング等多様な薬効を有する。また、硝酸薬に比べて薬剤耐性を生じにくく、さらに、過度な降圧を来しにくい。

(3) カルペリチド

遺伝子組み換えhANP (human atrial natriuretic peptide) は、肺血管拡張作用、静脈系優位の末梢血管拡張作用、そして、Na利尿作用を示す。本邦のみで承認されている薬剤であるため、日本における主な急性心不全のレジストリー研究であるATTEND (acute decompensated heart fail-

ure syndromes, 登録期間：2007～2011年）では58%が使用され、REALITY-AHF（Registry Focused on Very Early Presentation and Treatment in Emergency Department of Acute Heart Failure, 登録期間：2014～2015年）でも46%が使用されていた⁶⁾。現在の開始用量は、低用量（0.0125～0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）から開始し、特に投与開始後の過降圧に注意する。

3) 強心薬・昇圧薬

心収縮力の増強の他に、血管収縮作用（ドパミン・ノルエピネフリン）もしくは拡張作用（ドブタミン・PDEIII阻害薬）と作用が異なり、病態に応じて使い分ける。

(1) ドブタミン

心筋 β_1 受容体に選択的に作用し、心収縮力を増加させる強力な強心作用と、血管平滑筋 β_2 受容体に作用するやや弱い末梢血管拡張作用がある。心収縮力増強と後負荷軽減効果があるため、血行動態の改善と心不全症状の軽減が得られる。漫然と導入すべきではないが、ポンプ失調を有する肺うっ血、臓器低灌流の所見を認める症例には、躊躇なく使用する。2～3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の低用量から投与を開始し、改善がなければ増量を行うが、5～6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 程度まで増量しても効果が不十分と判断した場合は、PDEIII阻害薬の併用を検討する。昇圧作用は弱いため、血圧維持が不十分の場合にはドパミンまたはノルアドレナリンとの併用の検討が必要である。

(2) ドパミン

低用量では腎動脈拡張作用、中等量では強心作用、高用量では血管収縮作用があり、用量によって作用発現が異なる。そのため、低用量（< 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）は“renal dose”として注目されたが、ROSE（Renal Optimization Strategies Evaluation）試験等の複数のランダム化試験では、尿量増加効果や腎保護効果等の有用性は示されていない⁷⁾。

(3) ノルアドレナリン

強力な末梢血管収縮作用と共に、 β_1 刺激作用により陽性変力と陽性変時作用がある。特に敗血症性ショックを合併している患者は良い適応である。ただし、末梢血管抵抗の増加により平均動脈圧は増加するが、後負荷の増大や心筋酸素消費量の増加を来し、末梢臓器血流量も減少させるため、できるだけ少量を短期間用いることを心掛けなくてはならない。大量に用いなくてはならない患者では、ショックの原因の治療を最優先で行うと同時に、必要に応じて、IABP（intra-aortic balloon pumping）や経皮的心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support：PCPS）等による機械的補助循環への移行を躊躇すべきではない。

(4) PDEIII阻害薬

β 受容体を介さずに強心作用効果を発揮するため、カテコラミン抵抗状態にも有効である。また、血管拡張作用を併せ持ち、心筋酸素消費量の増加がカテコラミン薬に比し軽度であり、且つ、硝酸薬に比し耐性が生じにくいことが挙げられる。 β 遮断薬が投与されている慢性心不全の急性増悪でも、PDEIII阻害薬は β 受容体を介さないため、効果を発揮できる。

4) 心拍数調節薬

(1) ジギタリス

心収縮力を増加させる強心作用と迷走神経や房室結節へ作用して心拍数を減少させる作用があり、頻脈誘発性心不全における心房細動の心拍数コントロールに推奨される。0.125～0.25 mgを緩徐に静注し、中毒に注意しながら適宜使用する方法が一般的であり、現在では、急速静注飽和療法は行われなくなってきた。

(2) ランジオロール

超短時間作用型静注 β_1 遮断薬で、心機能低下症例（左室駆出率25～50%）に合併した頻脈性心房細動・心房粗動に対するランジオロールとジゴキシンを比較したJapan Landiolol Versus

Digoxin (J-Land) 研究において、有効性と安全性が認められた⁸⁾。

5. 非薬物治療

1) 人工呼吸管理

まず鼻カニューレ、フェイスマスク等で2~6 l/分の酸素吸入を開始する。PaO₂ 80 mmHg (SpO₂ 95%) 未満またはPaCO₂ 50 mmHg以上の場合あるいは頻呼吸、努力性呼吸、起座呼吸等臨床症状の改善がみられない、もしくは悪化する患者では、速やかにマスクや加圧バッグを用いたNPPVを開始する。NPPVの有効性に関する多くのメタ解析があり、気管挿管率の低下、ICU滞在日数の減少ならびに院内死亡率の低下が示されている。急性心原性肺水腫の呼吸管理を成功させるためには、いたずらに酸素投与のみで様子をみるべきではなく、低酸素血症に呼吸困難を伴っていればNPPVを早期に開始すべきである。NPPVによっても呼吸状態や動脈血液ガスの改善が認められない患者、あるいは意識障害、咳反射や喀痰排出困難な患者に対しては、気管挿管による人工呼吸管理が適応となる。

2) ペーシング

血行動態の悪化や一過性の脳虚血症状を生じる徐脈があり、アトロピンに無反応な患者では、原因疾患が何であれ、緊急一時ペーシングを行う。

3) 急性血液浄化療法

急性非代償性心不全で腎機能が低下し、利尿が得られない患者では、急性血液浄化療法が適応で、血行動態への影響が少ない持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF) が広く用いられている。

4) 心臓リハビリテーション

心不全患者では、長期安静臥床による身体的・精神的デコンディショニングや廃用症候群、さらには、低栄養や炎症性サイトカイン上昇による骨格筋萎縮 (心臓悪液質 (cardiac cachexia)) を来しやすいことから、急性心不全早期から理学療法・運動療法と教育・カウンセリングからなる包括的心臓リハビリテーションを導入することが重要である。

まとめ

超高齢社会を迎え、心不全はcommon diseaseであり、心不全診療には、既に循環器内科以外の内科医、特にかかりつけ医である実地医家の先生方が多く関わっており、時間軸を念頭に置いた急性心不全に対する治療が浸透し、少しでも予後の改善に寄与すること、そして、急性心不全に対する新薬の登場に期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：木田圭亮；講演料 (大塚製薬，第一三共，日本メドトロニック)

文献

- 1) 日本循環器学会：急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）. 2019.
- 2) 日本循環器学会：急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年版）. 2018.
- 3) 急性・慢性心不全診療ガイドライン かかりつけ医向けガイダンス2019. 2019.
- 4) Ponikowski P, et al : 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 37 : 2129–2200, 2016.
- 5) Matsue Y, et al : Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. J Am Coll Cardiol 69 : 3042–3051, 2017.
- 6) Shiraishi Y, et al : 9-year trend in the management of acute heart failure in Japan : a report from the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. J Am Heart Assoc 7 : e008687, 2018.
- 7) NHLBI Heart Failure Clinical Research Network : Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction : the ROSE acute heart failure randomized trial. JAMA 310 : 2533–2543, 2013.
- 8) Nagai R, et al : Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction : comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). Circ J 77 : 908–916, 2013.