Bセッション

1 2 3 4 5 6

健康長寿を目指した心不全治療

野出 孝一

Key words 心不全, エビデンス, 拡張不全, 薬物療法

はじめに

慢性心不全の薬物治療は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬や β 遮断薬等のエビデンスが確立されている。しかし、急性・慢性といった区別の他に、心機能や血行動態等の病態に応じた区別があり、病態に応じた治療法が重視されてきた。左室駆出率（left ventricular ejection fraction：LVEF）が低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction：HFrEF）とLVEFが保持された心不全（heart failure with preserved ejection fraction：HFpEF）の間で病因・病態が異なっているが、HFrEFに対しては標準治療薬の有効性は確立している一方、HFpEFに対しては確立されていない。

1. 現在の標準治療薬

SOLVD（Studies of Left Ventricular Dysfunction）試験では、LVEF 35%以下の心不全において、エナラプリルが全死亡・心血管死を減少さ

せ、ARB（angiotensin II receptor blocker）も ELITE（Evaluation of Losartan in the Elderly Study）でACEI（angiotensin-converting enzyme inhibitor）と同様の予後改善効果が確認されている。「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」（日本循環器学会・他，2018年）では、ACEIの投与は禁忌症例を除く全てのHFrEF患者への投与が推奨されており（推奨クラスI，エビデンスレベルA），ARBは“ACEIに忍容性のない患者に対する投与”と制限があるものの、推奨クラスI，エビデンスレベルAとなっている。

ビソプロロールはCIBIS II（Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II）で、カルベジロールはCAPRICORN（Carvedilol Post-infarct Survival Control in LV Dysfunction）試験でHFrEFの治療薬としての有効性が示された。MOCHA（Multi-center Oral Carvedilol Heart Failure Assessment）試験では、用量依存性に生存率の改善が認められる一方、本邦で行われたJ-CHF（Assessment of Beta-Blocker Treatment in Japanese Patients with

佐賀大学循環器内科

Programs for Continuing Medical Education：B session；2. Heart failure therapy for healthy aging.
Koichi Node：Department of Cardio-vascular Internal Medicine, Saga University, Japan.

Chronic Heart Failure) では、平均3年の追跡期間で、カルベジロール2.5 mg, 5 mg, 20 mgで全死亡及び心血管系による入院に有意差はなかった。

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (mineralocorticoid receptor antagonist : MRA) であるスピロラクトンとエプレレノン は、RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) において有用性が示されている。「急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)」においても、MRAの投与は「ループ利尿薬, ACEIが既に投与されているNYHA (New York Heart Association) 心機能分類II度以上, LVEF<35%の心不全症例」において、推奨クラス分類I, エビデンスレベルAとなっている。

イバブラジンの抗心不全効果のキーワードは「心拍数」である。健常心では、心拍数の増加に伴い、180 bpm程度までは収縮性が増強するが、不全心においては、そのような反応性が失われ、心拍数の増加は、拡張期の短縮による心拍出量の低下に加え、心筋酸素需要の亢進等による負の側面を極めて強くすることが知られている。そもそも心不全では、心拍出量の低下を代償するため、神経体液性因子の亢進に伴い、交感神経系が賦活化される結果、心拍数は増大しやすい傾向にある。そのため、陰性変時作用を有する β 遮断薬が従来標準治療薬として使用されているが、アドレナリン β 受容体を介する β 遮断薬は、陰性変力作用の他にも抗酸化作用等の多面的な効果を有していることから、純粋な陰性変時作用による抗心不全効果は、これまで十分な検証はされていなかった。

そこで登場したのが、心臓の洞結節に発現し、ペースメーカー電流を形成するIfチャネルを特異的に遮断する作用を有するイバブラジンである。イバブラジンは、変力作用や血圧等、心拍数以外の部分には原則影響することなく、

心拍数のみを低下させる新規薬剤であると同時に、心不全治療における心拍数低下の意義を改めて問い直す大きなきっかけとなったことは言うまでもない。

イバブラジンは、冠動脈疾患を合併したHFrEFを対象としたBEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left-ventricular Dysfunction) 試験において、心血管死、急性心筋梗塞ならびに心不全からなる複合エンドポイントについてプラセボと比較した有効性は検証されなかった。しかし、心拍数が70 bpm以上のサブ集団においては、冠動脈イベントを有意に減少させた。高心拍数を有するHFrEFに対するイバブラジンの抗心不全効果をさらに検証したのがSHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) である。SHIFTでは、LVEF35%以下のHFrEFを合併し、心拍数が70 bpm以上の洞調律症例が対象とされ、イバブラジンはプラセボと比較し、心血管死と心不全入院からなる複合エンドポイントのリスクを18%有意に減少させた。その有効性は、主に心不全入院及び心不全死をそれぞれ26%抑制していたことに起因していた。その一方で、心血管死には有意な抑制効果は認められず、 β 遮断薬が推奨量の50%以上投与されていた集団においては、イバブラジンの有効性は認められなかった。これらの結果から、欧米でのガイドラインにおいては、最大耐用量の β 遮断薬を含む標準治療下での心拍数70 bpm以上且つLVEF 35%以下のHFrEFにおいて、クラスIIaとして推奨されている。一方で、HFpEFに対しては、これまで明確な有効性を示すエビデンスに乏しく、心拍数がHFpEFに及ぼす影響はHFrEFと比較すると小さいのかもしれない。

本邦では、洞調律下での心拍数が75 bpm以上且つ標準治療下でのHFrEFを対象とした第III相試験 (J-SHIFT (The Japanese Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine

Trial), イバブラジンvs. プラセボ) が2019年に公表され, 心血管死と心不全入院からなる複合主要評価項目のハザード比は0.67であり, このイベント抑制傾向は, 心血管死ではなく, 心不全入院の抑制が大きく寄与していたことが判明し, SHIFT研究と同様の傾向が示された. なお, 本邦では, 2019年9月に, 洞調律且つ投与開始時の安静時心拍数が75回/分以上の β 遮断薬を含む標準的な治療を受けている慢性心不全に対してイバブラジンの適応が承認された.

2. 今後の心不全治療薬

ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) における抗心不全効果のキーワードは「ナトリウム利尿ペプチド」である. ARNIとは, ARBであるバルサルタンとネプリライシン阻害薬であるサクビトリルとの合剤である. 前者は既に臨床で使用されており, AT1 (angiotensin II type 1) レセプターを阻害することにより, 血管拡張及び降圧作用を示すことは周知のとおりである. 後者が阻害するネプリライシンは, 主に内因性ナトリウム利尿ペプチド等を分解するペプチダーゼであることから, サクビトリルの効果としては, 内因性ナトリウム利尿ペプチドの分解が阻害されることにより, ナトリウム利尿ペプチド本来の作用として血管拡張と利尿作用がもたらされる. このナトリウム利尿ペプチドの心保護効果は, 既にhANP (human atrial natriuretic peptide) として心不全治療に広く使用されているが, 内因性のナトリウム利尿ペプチドを増加させる治療薬として, サクビトリルは画期的であり, ARBとの合剤であるARNIには, 心不全に対して両薬剤による相乗的な治療効果が期待されている.

ARNIが心不全治療薬としての地位を確立したのが, NYHA II度以上のHFrEFを対象に, HFrEFに対する標準治療薬であるエナラプリルとの比較を行ったPARADIGM-HF (Prospective Compar-

ison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) 試験である. 同試験において, ARNIは心血管死と心不全入院からなる複合エンドポイントのリスクを20%有意に減少させ, さらに, 心血管死と心不全入院のいずれも有意に減少させたことから, 欧米の心不全治療ガイドラインでは, ACEI等の標準治療下にもかかわらず心不全症状を有するHFrEF患者に対してACEIからARNIへの切り替えがクラスI, エビデンスレベルBの治療として既に確立されている. さらに, 急性心不全で入院して10日以内のHFrEF患者に対して, ARNIとエナラプリルに割り付け, 8週後のNT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) の変化を比較したPIONEER-HF (the comParIson Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode) 試験において, ARNIによるNT-proBNPの低下効果はエナラプリルより有意に大きく, また, 心不全入院も有意に抑制された. また, HFpEFを対象にエナラプリルと比較したNT-proBNPの変化を検証したPARAMOUNT (Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectionN fracTion) 試験においても, ARNIはNT-proBNPを有意に低下させたことから, HFpEFに対する治療効果が期待されてきたが, HFpEFを対象とした大規模試験であるPARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction) 試験では, 心血管死と心不全入院からなる複合エンドポイントのリスクを13%, さらに, 心不全入院を15%減少させたものの, 統計学的有意差は示されなかった. そのなかで, LVEFによる層別解析では, LVEF 45~57%の群において有効性が期待される結果であったため, 近年新たに提唱されているHFrEFとHFpEFの中間に位置するHFmrEF (heart failure with mid-range ejection fraction) に対する新た

な治療戦略となる可能性が示唆された。

本邦では、HFrEFを対象とした第III相のPARALLEL-HF (Prospective comparison of ARNI with ACE inhibitor to determine the novel beneficial treatment value in Japanese Heart Failure patients) 試験 (ARNI vs. エナラプリル) が実施されており、その結果の公表が待たれている。

SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬における抗心不全効果のキーワードは「2型糖尿病」である。糖尿病は、高血圧や冠動脈疾患等とは独立した心不全の危険因子であることが知られており、その疾患概念の1つに糖尿病性心筋症がある。糖尿病と心不全の合併は極めて予後不良であり、糖尿病にはHFpEFが合併しやすいこともその原因の1つである。従来、糖尿病治療においては、厳格な血糖管理により、細小血管障害の予防、さらに長期的な観点からは、大血管障害の予防が可能と考えられてきたが、心不全に関しては、厳格な血糖管理が糖尿病における心不全予防に有効であることを示すエビデンスには乏しい。チアゾリジン薬や一部のDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬において心不全の発症を増加させる懸念が先行し、糖尿病における心不全予防について、これまで十分な議論やエビデンスの集積が得られてこなかった。

EMPA-REG OUTCOME試験では、心血管疾患を有するハイリスク2型糖尿病に対して、SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンの心血管安全性が検証された。計7,020名の心血管疾患の既往を有するハイリスク2型糖尿病患者 (全例が二次予防症例) に対して、実薬群とプラセボ群の計3群に無作為化し、中央値で3.1年のフォローアップが実施された。その結果、主要評価項目である3P-MACE (major adverse cardiovascular events; 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中) のリスクは、エンパグリフロジンの投与により14%の有意な減少が認められ、副次評価項目の1つであった心不全入院のリス

クが35%有意に減少した。その後、CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) において、カナグリフロジンが心不全入院を33%減少させ、DECLARE-TIMI (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction) 58試験においても、ダパグリフロジンにより心不全入院は27%減少することが明らかとなり、SGLT2阻害薬の心不全に対する作用は、SGLT2阻害薬のクラスエフェクトである可能性が高まる結果となった。DECLARE-TIMI 58試験における興味深いサブ解析として、試験登録時のLVEFに基づいた層別解析において、ダパグリフロジンによる心不全入院のリスク低下作用はLVEFによらず認められたものの、心血管死及び総死亡に対するダパグリフロジンのリスク低下はHFrEF症例において顕著であったことから、SGLT2阻害薬の一部心血管予後へ及ぼす影響はLVEFにより一部異なる可能性も示唆された。さらに、CKD (chronic kidney disease) を合併した2型糖尿病を対象としたCREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) 試験においても、腎複合イベントの抑制と同時に、心不全入院を39%減少させ得た。さらに、2型糖尿病の有無にかかわらず、慢性心不全 (HFrEF) を合併した症例を対象としたDAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure) 試験において、心不全入院を含む心不全の増悪及び心血管死をダパグリフロジンは有意に抑制し、さらに、その効果は2型糖尿病の有無によらず認められた。

以上から、SGLT2阻害薬の心不全入院予防効果は、一貫しておよそ30%前後のリスク低下が期待され、さらに、その作用は、心血管疾患やCKDの既往によらず、幅広い2型糖尿病症例に有用性が高い可能性が示唆されるものであった。従来、心不全に対する予防効果が認められた糖尿病治療薬はなく、SGLT2阻害薬が心不全

予防に対してエビデンスを有する糖尿病治療薬である。心不全予防作用の機序は、その薬理学的作用から、ナトリウム利尿を起点とした前負荷・後負荷の軽減といった血行動態に対する作用に加え、腎保護作用やヘマトクリットの上昇、さらには、ケトン体による心筋エネルギー代謝の効率改善といった他の糖尿病治療薬にはない心不全の病態に対していずれも保護的に作用する効果をSGLT2阻害薬が複数有していたことに起因している。

SGLT2阻害薬の心不全予防へ向けたドラッグポジショニングは転換期を迎えており、欧米では、メトフォルミン投与下で血糖コントロールが目標未達成の場合、動脈硬化性疾患の既往もしくは心不全やCKDのリスクウェイトが高ければ、SGLT2阻害薬の適応を検討するといった方針が示されている。本邦においても、「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」において、肥満・糖尿病における心不全予防は、心不全を合併した糖尿病に対する治療としてSGLT2阻害薬が比較的高い推奨クラス・エビデンスレベルをもって示されるに至っている。

本稿で取り上げたイバブラジンとARNIについては、欧米のガイドラインでは既に心不全（HFrEF）治療の一躍を担う薬剤として確立されており、本邦においても、それらの利用が可能となろうとしている。2019年10月時点において、両薬剤共に「慢性心不全」に対する適応の承認申請が行われており、今後、欧米と同様にHFrEFに限定した適応になるかどうかは現時点

では不明であり、その動向を引き続き注視する必要がある。また、SGLT2阻害薬の心不全予防効果は世界的にも注目されているが、同薬は糖尿病治療薬であり、心不全治療薬足り得るかどうかは、現在進行中の心不全患者を対象とした国際治験の結果を待つ必要がある。特に、糖尿病と関連の深いHFpEFに対する有効性の有無には大きな注目が集まっている。これらの薬剤が、果たして日本人の心不全患者にどのようなメリットをもたらすことになるのか、今後のさらなるエビデンスの蓄積に期待したい。

おわりに

HFrEFに対する薬剤は多く見出されているが、高齢化と共に増加すると予想されるHFpEFに対して、有効なエビデンスを有する治療法は現在のところない。

HFpEFの病態解明及び治療法の開発が心不全診療の1つの課題である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：野出孝一；講演料（アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD、大塚製薬、小野薬品工業、興和創薬、第一三共ヘルスケア、武田薬品工業、田辺三菱製薬、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品）、研究費・助成金（旭化成、アステラス製薬、田辺三菱製薬、帝人ファーマ、テルモ、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品）、寄附金（アステラス製薬、小野薬品工業、サノフィ、第一三共ヘルスケア、武田薬品工業、帝人ファーマ、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ、バイエル薬品、ファイザー、 Bristol-Myers Squibb）