

心不全（セミナー） The Lancet、October 28、2017

Heart failure（Seminar）

西伊豆早朝カンファランス H29.12 西伊豆健育会病院 仲田和正

著者

Marco Metra, ブレシア大学心臓研究所、イタリア

John R Teerlink, カリフォルニア大学医学部、サンフランシスコ在郷軍人病院、心臓部門

The Lancet, Oct.28, 2017 に心不全のセミナーがありました。

最重要点は次の 9 点です。

The Lancet、心不全セミナー、最重要点 9 つ。

- ・心不全予防は高血圧治療とリスク因子低減。
- ・ACE（ARB）、 β 拮抗剤、spironolactone は心不全で左室 remodelling を阻止。
- ・HFREF が ACE, ARB で改善せぬ場合 ARNIs (valsartan/sacubitril) に変更せよ！
- ・糖尿病の心不全で liraglutide (ビクトーザ) と empaglifozin (ジヤティアンス) 有効かも。
- ・EF \leq 35%、「洞調律」で β 拮抗剤無効時 Ivabradine (If 電流阻害) で改善。

- ・急性心不全で end-organ damage (troponin, transaminase, Cr 上昇) に注意せよ。
- ・急性心不全で利尿薬に比し硝酸薬のエビデンスは少ない。
- ・急性心不全初期、1ℓの生食投与で死亡率増加。
- ・LVAD は心移植までの繋ぎでなく最終治療としても使用。

従来、心不全に対しては 3 つの「神薬」がありました。次の 3 つです。

- ・ACE 拮抗剤（または ARB）
- ・ β 拮抗剤
- ・重症心不全に対し MRA（mineral corticoid receptor antagonist、spironolactone）

「心不全進行は RAAS（renin-angiotensin-aldosterone system）などの神経ホルモンが心室リモデリングを起こすためであり、ACEI、 β 拮抗剤、アルダクトン(spironolactone)でこれを阻止できる」からです。これらの最大許容量投与で心不全の予後は改善します。

心不全での大規模トライアルは、ことごとく上記 3 つの使用を支持するものでした。これだけの証拠を揃えられると、もはや心不全でこれらの薬剤を使わないのは犯罪に近いと思います。

ところで中国人観光客が日本に来る時、買わなければならない「12の神薬」ってのがあります。次の12種類だそうで意外な薬が多いのに驚きます。龍角散が入っているのは中国の大気汚染が原因のようです。

「日本で買わなければいけない12の神薬」

- ・サンテボーティエ（目薬）
- ・アンメルツヨコヨコ（塗布薬）
- ・サカムケア（液体絆創膏）
- ・熱さまシート
- ・イブクイック（頭痛薬）
- ・ビューラック A（便秘薬）

- ・サロンパス（湿布薬）
- ・ニノキュア（尿素製剤塗布薬）
- ・ハイチオール C（L-システイン）
- ・口内炎パッチ大正 A（口内炎治療薬）
- ・命の母 A（女性保健薬）
- ・龍角散（咳止め）

昨年6月、家内とロシアのボルゴグラード（旧スターリングラード）を訪ねました。ボルガ川に沿って細長く広がった街で独ソ戦の激戦地です。小生が行った6月には周辺のステップで蚊が大発生していて市内を歩くときもブンブン蚊が寄ってきます。

英語ガイドのおばあさんが、ハーブでできた虫よけをくれました。これを顔にこすりつけると強烈な匂いがしましたが確かに大変有効なものには驚きました。街の薬局で余分に購入してきました。虫よけといえばDEET製剤と蚊取り線香ぐらいしか知らなかったのですが、こういう古くからのハーブが世界にはあるのだなあ后感心しました。

ボルゴグラードで驚いたのは、1980年創立のボルゴグラード大学があるのですが、アジア、アフリカからの留学生が大勢いて後進国と広く交流していたことでした。ロシアはこうやってアジア、アフリカ諸国と深く繋がっているのだなあ后感心しました。世界にロシア応援団を作るには一番有効な方法なのでしょう。

スターリングラードのユニベルマール（百貨店）の地下がドイツ第6軍本部でしたが現在ここは博物館として保存されています。ドイツ軍がソ連軍に完全包囲された1942年12月、ドイツ軍将兵は1日パン一切れでしたが、ドイツ軍本部ではクリスマスをワイン、シャンパンで祝っていました。

スターリングラード攻防戦ではドイツ第6軍30万人の中に軍医は600名いました。その中に Kurt Reuber (クルツ・ロイバー) という軍医がいました。彼は絵が趣味で、1942年12月、絶望的な状況の中で、炭でマドンナの絵を地図の裏に描き塹壕に飾りました。兵士達はこれを見た途端、泣き出したとのことです。クルツ・ロイバーは、ドイツへ最後の飛行機で搬送される重傷の上官に頼んで、この絵をドイツの家族に送り届けました。クルツ自身はソビエトの収容所で病死しました。

この絵がベルリンの Kaiser Wilhelm 教会に今もあるというので、この6月小生ベルリンに行ったときこの教会を訪ねました。想像していたよりずっと大きな絵でスターリングラードのマドンナと言われています。この絵が実際にスターリングラードの塹壕で描かれ数奇な運命を経てこの教会にあり実際に今、自分が目にしていることに深く感動しました。この絵の隅には 1942 Weihnachten im Kessel (火炎鍋の中の聖夜)、Licht Leben Liebe (光、命、愛) と聖書の言葉が書かれています。

<http://www.dannymorrison.com/the-stalingrad-madonna/>
(The Stalingrad madonna)

心不全では、冠動脈疾患、高血圧、高コレステロール、肥満、心筋症、心不全の家族歴、アルコール、アンフェタミン、癌治療、放射線などがリスク因子となります。

「心不全の予防は高血圧治療とリスク因子の低減」にあります。高血圧を治療しないことは有り得ません。

SPRINT trial では、高血圧で収縮期血圧 120 未満群は 140 未満群に比し心不全による死亡率、心血管イベント、入院が減少したとのことで、「心不全では sBP を 120 未満にした方が良いのかいな」と驚きです。

心筋細胞障害で心筋細胞が減ると残存心筋細胞に負荷がかかって eccentric (偏心的) な肥大を起し、心室の形が楕円形から球形に変化し、僧帽弁逆流を起します。これを左室 remodelling (改築) といいます。これは心筋の酸素消費を増加させ心筋収縮の効率が減ります。

また神経ホルモンの活性化 (neurohormonal activation) により腎臓で Na 貯留、体液増加、浮腫が起こります。腎障害も並行し利尿剤に対する反応が低下します。また腸管のうっ血により cachexia (悪液質) が起こり、炎症経路が活性化します。なお HFPEF (駆出率の保たれた心不全) の機序ははっきりわかりません。

HFREF（駆出率の減少した心不全）は $EF \leq 40\%$ が定義です。

HFPEF（駆出率の保たれた心不全）は $EF \geq 50\%$ です。

現在まで薬や device のほとんどのトライアルは HFREF の慢性心不全が対象でした。心不全患者の 10-20% は $EF 40-49\%$ で、これを mid-range ejection fraction といい死亡率は HFREF より少ないのですが再入院率は変わらないそうです。

1. HFREF が ACE、ARB で改善しない場合 ARNI に変更せよ！

今回、この総説を読んで大変驚いたのは、「駆出率の減少した心不全」

（HFREF : heart failure with reduced ejection fraction）治療での、新たな薬、ARNIs (combined angiotensin receptor blocker neprilysin inhibitors) の出現です。心不全で ARNI は enalapril（レニベース）よりも入院期間、死亡率を有意に低下させ、既にガイドラインで推奨されるようになったというのです。

国内ではまだ販売されていません。心不全治療で ACE、ARB が過去のものになろうとしているのです。

ARNIs をネットで調べたら、何でも arnis というフィリピンの武術があるらしく棒を 2 本持って喧嘩する物騒な動画ばかり出てきました。

武術と言えば、学生の時、春休みに韓国を 3 週間旅行したのですが、空手部の後輩にテコンドーの教本を買ってきて欲しいと頼まれました。

ソウルの本屋で表紙にハングルでテコンドーと書いてある本を見つけ購入しました。後輩にその本を渡したところ、「えっ！」とひどく驚かれました。

何と、日本の空手教本の翻訳だったのです。その後輩が、その元ネタの空手の教本を見せてくれたのですが、写真はすべて同じで全くのパクリでした。

ソウルでテコンドー道場があったので見学させてもらったところ、テコンドーの型も「平安初段、二段、三段・・・」と空手の型と全く同じでした。

「平安」を「ピョンアン」と言っていました。

ただ、踵落としの技だけは空手にはないので新鮮に感じました。

そう言えばその当時、国内では日比谷高校、森一郎先生の「試験によく出る英単語」という本が高校生のベストセラーでした。

これもそのまま韓国語に訳されており表紙のデザインまで一緒でしたが、著者が何と釜山大学教授になっていたのには二度びっくりしました。

小生の「手・足・腰診療スキルアップ」という本も韓国語の訳が出たらしいのですが、全く連絡がありません。

ARNIs って一体なんだろうと調べてみました。BNP は brain natriuretic peptide です。ナトリウム利尿ペプチドは血管拡張、ナトリウム利尿、利尿作用がありますが、naprilysin により分解されます。

ARNIs は naprilysin を阻害してナトリウム利尿ペプチドを増加させるものだそうです。

ARNIs は valsartan (ARB, デジオバン) と sacubitril (neprilysin 阻害) の合剤で、2015 年に FDA で承認され、ノバルティスからエントレスト (Entresto) という商品名で発売されました。国内では未発売です。しかし問題はその値段です。

ネットで米国の valsartan (デジオバン) の値段を調べてみました。

160 mg 30 錠で 134.99 ドル、つまり 1 錠 4.50 ドル (504 円) です。

しかしゾロだと何と 92% 引きの 1 錠 0.35 ドル (39.2 円) でした。正規とゾロでこんなに価格差があるというのには驚きました。

国内ではデジオバンは最小の 20 mg 錠で 29.6 円 (値段は H29.12 現在) で 10,360 円/年です。160 mg 錠だと 194.10 円で、70,847 円/年になります。

一方 ARNIs (sacubitril+valsartan) は何と、1 人当たり年間、4,560 ドル (約 51 万円) かかると言うのです。これだけ高価では、いくら心不全に有効だからと言っても、ACE や ARB が消えることはなさそうです。

また到底、後進国で使えるような値段ではありません。

先進国と後進国でますます平均寿命の差が拡大していくのだなあと思しくなります。

PARADIGM-HF trial では、駆出率の減少した心不全 (HFREF) で

ARNIs (sacubitril/valsartan) は enalapril (レニベース) に比し心血管死と心不全による入院を 20% も減らし全死亡率も減ったと言うのです。

また ARNIs は enalapril に比し、低血圧は増加するものの、クレアチニンや K の増加が少なく咳も少なく、よく容認できた (14.0% 対 9.2%) とのことです。

血管浮腫の発生は sacubitril/valsartan で 0.4%、enalapril で 0.2% でした。

このトライアルの結果、HFREF (駆出率の減少した心不全) で症状が持続する場合、ACE や ARB より ARNIs (sacubitril/valsartan) を使うべきであるとのことでした。

ただ Neprilysin 阻害で中枢神経での β アミロイド蛋白増加、アルツハイマーのリスクも一部述べられています。医学は誠に日進月歩であるなあと思つづく思いました。

既に ACE、ARB を使用していて BNP、NT-proBNP が高い患者、つまりナトリウム利尿ペプチドが高い患者で ARNIs (sacubitril/valsartan) に変更すると良いそうです。

その効果のフォローは NT-proBNP を調べればよいようです。

また血管浮腫のリスクを減らすため 36 時間の ACE washout period が大事だとのこと。

なお心不全診断では BNP (brain natriuretic peptide) や NT-proBNP(N-terminal prohormone of BNP)の計測が診断の柱 (mainstay) です。ただこれらは心不全診断には優れた感度 (sensitivity) ですが特異度は劣り、肺塞栓、右室 strain、心筋梗塞、年齢、性、腎機能、肥満などを考慮しなければなりません。NT-proBNP は sacubitril/valsartan の follow に使えます (BNP じゃないらしい)。

NT-proBNP って小生知らなかったので調べてみました。心臓に伸展ストレスがかかると (拡張すると) BNP 前駆体の遺伝子が心室で 9 割、心房で 1 割発現し、BNP 前駆体が作られ、これは BNP と、生理的に非活性の NT-proBNP の二つに分離し両者は等モル産生されます。

腎機能が低下すると両者とも増加しますが NT-proBNP の方がより増加します。というわけで両者とも心不全の優れたマーカーだけど、NT-proBNP の方がより腎不全の影響を受けると覚えておけばよさそうです。ARNIs のフォローに使うのが BNP でなくて NT-proBNP であるのは、心臓本来の BNP 前駆体の量がわかるからかなと思いました。循環器の先生方、それで良いのでしょうか？

心不全診断には BNP (brain natriuretic peptide) や NT-proBNP(N-terminal prohormone of BNP)の計測が診断の柱 (mainstay) です。HFPEF (駆出率の保たれた心不全) 診断は心エコーが中心です。つまり E/A 比や E' (イープライム)の計測です。IVC (下大静脈) のサイズ、吸気時の collapse は血管内ボリュームの状態の評価に役立ちます。

心筋の炎症、浸潤を見るには心臓 MRI が役立つそうです。心筋の虚血を見るには single-photon emission CT や PET が役立ちます。冠動脈疾患を見るには血管造影や心臓 CT です。「へー」と思ったのは、6 分間歩行距離は QOL、予後を見るのによいそうです。また、Peak oxygen consumption、分時換気量と CO₂ 産生の相関は予後変数であり心臓移植の指標になるとのことです。

またモニタリング器具の移植 (Implantable monitoring device) で RV、LA、PA 圧のモニターが可能となり左室充満圧が自宅で早期に発見できれば心不全の予防ができるかもしれないと言うのです。例えばペースメーカーや、ICD にセンサーをつければこういうことができるかもしれません。もし PA 圧の家庭でのモニターができれば HFREF も HFPEF でも入院日数が減らせます。また肺の水含量のモニターも可能となってきました。

2. 糖尿病の心不全で liraglutide (ビクトーザ)と empaglifozin(ジャディアンス)有効かも。

心不全治療のもう一つのトピックは、糖尿病患者の心不全での liraglutide (GLP-1 阻害、ビクトーザ)と、Empaglifozin (SGLT-2 阻害、ジャディアンス)の有効性です。

糖尿病薬のほとんどは metformin、insulin を除き、心不全を悪化させますが、liraglutide (ビクトーザ) は心血管イベントを減らし empaglifozin (SGLT-2 阻害、ジャディアンス) も心不全イベントを減らすというのです。

当、西伊豆健育会病院では原則、新薬には飛びつかないことにしていますので、両者とも使用しておりません。

経口糖尿病薬の第1選択はあくまでもメトフォルミンであり、第2選択に何が良いのかの RCT はまだ完了していません。

当院では糖尿病の第1選択をメトフォルミンとし、SU 剤はほぼ使用しなくなってから、救急で低血糖患者が運び込まれることはほぼ無くなりました。

LEADER study (2016)の 9,340 人の心血管疾患、慢性腎障害患者で liraglutide (GLP-1 アナログ、ビクトーザ)は心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の primary outcome を減らしました。

しかし FIGHT study では心不全 300 例の 6 ヶ月フォローで liraglutide とプラセボで死亡率、NT-proBNP 濃度に差はありませんでした。

また EMPA-REG OUTCOME trial (2015) で心血管リスクのある 7,020 人で empaglifozin (SGLT-2, ジャディアンス)は心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中が 14%減少しました。

これから Empaglifozin (ジャディアンス) は European Society of Cardiology guidelines で DM 患者の心不全予防に推奨されています。

結局、liraglutide (ビクトーザ) は、atherosclerosis に対する効果、empaglifozin (ジャディアンス) は心不全に対する効果ということのようです。

3. EF ≤ 35%、「洞調律」で β 拮抗剤無効時 Ivabradine (If 電流阻害) で改善。

もう 1 つの新薬として Ivabradine があります。まだ国内では市販されていません。何でも心臓のペースメーカー If 電流を阻害するのだそうで、If 電流なんて初めて聞きました。

If の f は funny (変な、おかしな)の f だそうです。

洞房結節にある変わったイオン電流らしく洞房結節でのペースメーカー活動に一番大事なイオン電流だそうです。

「変な」と言えば、以前 *New Engl J Med* のアルツハイマー総説を読んでいた時、家内にもし自分が何か変なことを言い出したら、遠慮なく言ってくれと真剣に頼んだところ、「今でも十分変だ」とのことでした。

Ivabradine は用量依存性にこのペースメーカーIf 電流を選択的に阻害することにより心拍数を抑えますが心収縮力は抑制しないのだそうです。

一方、 β 拮抗剤や Ca 拮抗剤は心拍数だけでなく心収縮力も抑えてしまいます。

国内では小野薬品工業が 2011 年 9 月にセルヴィエ社と Ivabradine (プロコララン) のライセンス契約し契約一時金 2,000 万ユーロ (26 億 6 千万円) を払い臨床試験中のようです。ライセンス契約ってこんなに金を払うんだと驚きました。

EF \leq 35%の「洞調律」で症状持続する患者で β 拮抗剤を最大に使っても改善しない場合、Ivabradine (ペースメーカーIf 電流阻害、プロコララン)で減らせます。SHIFT trial での 6,558 人で、ivabradine は primary endpoint の心血管死または心不全による入院を 18%減らし、心不全単独の場合は入院と死亡を 26%減らしたとのことでした。

4. 急性心不全で end-organ damage (troponin, transaminase, Cr 上昇) に注意せよ。

今回、小生もうひとつ「へー」と思ったのは、特に急性心不全では、end-organ damage に注意せよという点です。

先進国の 65 歳以上の入院で一番多いのは急性心不全だそうです。

慢性心不全は、急性心不全のエピソード後には予後が悪く、

急性と慢性では異なる病態生理なのかもしれないとのことでした。

驚いたのは「急性心不全で腎障害が病態生理に中心的役割を果たす」ことに最近研究のフォーカスが当てられているというのです。

特に CVP (腎臓の後負荷) の上昇が原因であり

腎機能が悪化し鬱血が増加すると心不全の予後が悪いそうです。

腎障害があれば当然利尿剤の効果も悪くなります。

心エコーで IVC (下大静脈) のサイズ、吸気時の collapse 有無は血管内ボリュームの状態の評価に役立ちます。

終末器官損傷 (end-organ damage) すなわち心臓のトロポニン、肝臓の transaminase、腎の BUN、Cr 上昇は生存率減少と相関するのだそうです。ですから急性心不全を見た時、end-organ damage (トロポニン、transaminase、BUN、Cr 上昇) の存在に注意する必要があります。

急性心不全治療のゴールは3つあります。

- ① 直ちに症状を安定化、症状軽減すること。
- ② 入院後、急性心不全を悪化させないこと：現在、これを達成する方法はありません。
- ③ 退院後のアウトカムを改善すること：退院前の処方の方が退院後より継続率が高いので退院前に開始すること。

まず①の直ちに安定化、症状軽減することですが、利尿剤、血管拡張薬です。急性心不全は治療しても呼吸困難、subclinicalな鬱血は残存していることが多くBNPやNT-proBNP高値でわかります。呼吸困難改善がない場合の短期、長期予後は不良であることから呼吸困難改善は重要な治療目標です。

急性心不全で容量負荷の場合、利尿剤はいまだに中心的役割です。経口フロセマイド1日用量の2.5倍の高用量静注フロセマイド使用は呼吸困難改善がより大きいのですがクレアチニンの上昇も大きかったとのこと。bolus投与と持続投与で効果に差はありませんが临床上はフロセマイドの持続投与の方が信頼性高いそうです。

また、大変驚いたのは、Clinical Scenario 2の心不全に対して、利尿剤と硝酸薬は、小生当たり前に使っていたのですがこの総説によると、「急性心不全での硝酸薬（血管拡張薬）使用のsystematic reviewでは、他の介入に比し症状改善や血行力学的改善に有意な差はなかった」というのです。

そのため英国のガイドライン(the UK National Institute for Health and Clinical Excellence)では急性心不全にはルーチンに硝酸薬を使わぬように勧告しています。「利尿薬に比し、硝酸薬はあまりエビデンスがない」というのが驚きでした。

また他のガイドラインでは急性心不全で硝酸薬により症状改善させる際、血圧を110以上に保つよう推奨しています。血圧を90以下にしないように推奨するガイドラインもあります。

一方、心原性ショックの場合にはinodilators (dobutamine, milrinone, enoximone, levosimendan)は重大な副作用があるものの心機能増加させる為に使用はやむを得ません。

入院時既に薬剤を投与されている場合、β拮抗薬を中止すると入院死亡率は有意に増加するので継続すべきだとのこと。MRAs (アルダクトン)、ACE、ARBも重度腎不全や高カリウムがない限り継続すべきです。

なお 131,430 人の急性心不全患者の内、11%の 13,806 人で入院初期、中央値 1ℓ の生食を投与したところ利尿剤のみの群に比し、ICU 入院、挿管、透析、入院死亡が増加したとのことです。救急で患者が運びこまれた際、ルートをとってつい過量輸液しがちですのでこれは注意しないとイケないと思いました。

また急性心不全では、陰性変力作用のあるカルシウム拮抗剤、経口抗不整脈（アミオダロンを除く）、NSAID、その他腎障害を起こす薬剤は禁忌です。小生、NSAID はあまり考えたことがなかったなあと猛省です。

5. LVAD は心移植までの繋ぎでなく最終治療としても使用。

進行性心不全で薬物治療が無効な場合、心移植が適応となりますが、left ventricular assist devices (LVADs、エルバド)は心移植までのブリッジ（過渡的治療）としてでなく最終治療（destination therapy）としても使われるようになったそうです。ポンプを皮下に埋め込むのです。

LVAD が過渡的治療（ブリッジ）として使われた場合の 2 年生存率は 78%、最終治療（destination therapy）として使われた場合は 61-62%です。合併症は右室不全、感染、出血、血栓があります。

しかし LVAD (エルバド) って米国で一体いくらかかるんだろうと調べてみたところ、1 年間で何と 222,460 ドル (2,500 万円) でした。米国で一体、どれだけの人が LVAD の手術を受けられるんだろうと暗澹たる気持ちになりました。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11265862>

(The cost of long-term LVAD implantation)

inotropic（強心的）な治療のほとんどは副作用、死亡率が多いのですが、現在研究中の薬としては下記の薬があります。

- Vericiguat：酸化窒素産生を増やす soluble guanylate cyclase stimulator
 - Omecamtiv mecarbil：心臓 myosin activator
- 現在 GALACTIC-HF の 8,000 人で調査中。

またたまげたのは、HFREF でアデノウイルス仲介で筋小胞体 calcium ATPase 遺伝子移植を行う研究がありますが、残念ながらその結果ははっきりしませんでした（neutral）。何ともすごいことを考えるものだと思います。

また、iPS のことだと思いののですが、内因性の心臓線維芽細胞を移植して reprogramming したり、細胞移植による心臓再生治療が盛んに研究されているそうです。以前、iPS (induced pluripotent stem cell) の山中教授の講演を聞いたのですが、iPS が小文字で始まる訳は iPod をパクったのだそうです。

素人からは「先生が発見された iPod 細胞は・・・」とよく聞かれるとぼやいていました。山中先生の座右の銘は、先生が整形外科の頃上司に言われた「ごちゃごちゃ言わんと手動かせ！」だそうです。まさに整形的な名言です。

カテによる AS や MR の治療ができるようになりましたが、近いうちに TR も治療できるだろうとのことでした。

TR の治療って今まで難しかったんだなあと思いました。

それでは The Lancet、心不全セミナー、最重要点 9 つの怒涛の反復です！

- ・心不全予防は高血圧治療とリスク因子低減。
- ・ACE (ARB) 、 β 拮抗剤、spironolactone は心不全で左室 remodelling を阻止。
- ・HFREF が ACE, ARB で改善せぬ場合 ARNIs (valsartan/sacubitril) に変更せよ！
- ・糖尿病の心不全で liraglutide (ビクトワ) と empaglifozin (ジヤティアンス) 有効かも。
- ・EF \leq 35%、「洞調律」で β 拮抗剤無効時 Ivabradine (If 電流阻害) で改善。

- ・急性心不全で end-organ damage (troponin, transaminase, Cr 上昇) に注意せよ。
- ・急性心不全で利尿薬に比し硝酸薬のエビデンスは少ない。
- ・急性心不全初期、1ℓ の生食投与で死亡率増加。
- ・LVAD は心移植までの繋ぎでなく最終治療としても使用。