

あなたも名医!

jmed ジェイメド 98

松川龍一

飯塚病院心不全科部長・循環器内科診療部長 [編著]

いまを識り、疑問を解決!

心不全治療の 現在地

THE CURRENT LANDSCAPE OF HEART FAILURE TREATMENT

日本医事新報社

1章 心不全治療の現在地を識る

A. 大きく変わった心不全薬物治療を識る

急性心不全に対する薬物治療

→ ここがポイント！

- 急性心不全の症状はうっ血 (congestion) と低心拍出 (LOS) による症状の2つである
- 急性心不全の症状は、前負荷・後負荷・心収縮力の不均衡が生じることによって生じる
- 急性心不全の治療は、前負荷・後負荷・心収縮力のどこがターゲットになるかでおのずと決まってくる
- 急性心不全の初期治療はスピードが重要である

1. 急性心不全の治療の目的——血行動態を意識した治療を行う

- ▶ 急性心不全の治療の目的は患者の症状をとることである。では、急性心不全の症状は何かあるかという点、うっ血 (congestion) による症状と低心拍出 (low output syndrome; LOS) による症状の2つである。
- ▶ また、これらの症状はうっ血のみ、低心拍出のみのこともあれば、両方認めることもある。そして、これらの症状は前負荷・後負荷・心収縮力の不均衡によって生じてくる。
- ▶ よって、これらの3つの要素のうち、どこをターゲットにするかをしっかりと考えて治療を行っていくことが重要である。
- ▶ では、どのように判断すればよいのか。うっ血の所見として代表的なのは起坐呼吸、頸静脈圧の上昇、浮腫、腹水、肝頸静脈逆流などである。これらの所見があれば体液過剰 (volume overload) の可能性が高く、前負荷が高いことが予想される。
- ▶ 一方、低心拍出の代表的な症状としては脈圧が小さいこと、四肢の冷感、傾眠傾向、低ナトリウム (Na) 血症、腎機能悪化などが挙げられる。これらがあれば低心拍出を疑う。
- ▶ また血圧が異常に高い場合は後負荷の増大を考える。Nohria-Stevenson分類 (図1) やクリニカルシナリオ (図2) を用いることで、大まかな血行動態を把握することができるようになる。

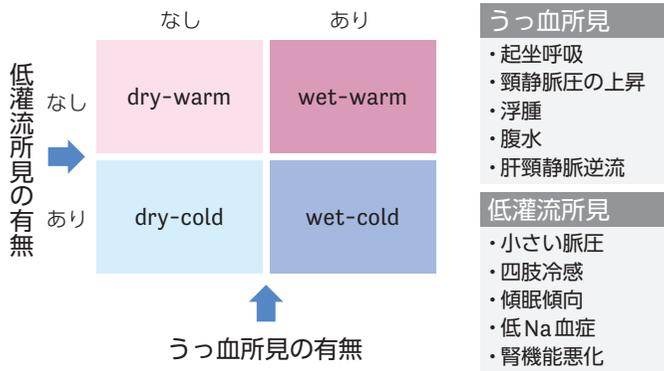


図1 Nohria-Stevenson分類

CS1	CS2	CS3	CS4
sBP>140	100<sBP<140	100<sBP	ACS
血管拡張薬 利尿薬	血管拡張薬 利尿薬	強心薬 利尿薬 血管拡張薬	CS5 右心不全のみ

図2 クリニカルシナリオ (CS)

sBP: systolic blood pressure, 収縮期血圧

ACS: acute coronary syndrome, 急性冠症候群

(1) 前負荷を減らす

- ▶ volume overloadがあり、前負荷が多いことが急性心不全の主な原因であると判断した場合は、まず前負荷を減らすための治療を行う。
- ▶ 利尿薬は体に余った水分を尿として体外に出すことで前負荷を軽減する。利尿薬の種類としてはループ利尿薬(フロセミド, アゾセミド, トラセミド), サイアザイド系利尿薬(トリクロルメチアジド), 水利尿薬(トルバプタン)がある。また、浸透圧利尿薬としてアセタゾラミドも最近、その有効性が報告されている¹⁾。
- ▶ 血管拡張薬は静脈系を拡張し、血液を静脈系にプールすることで前負荷を減らす。血管拡張薬の種類としては硝酸薬(ニトログリセリン, 硝酸イソソルビド)やNa利尿ペプチド(カルペリチド)がある。これらは動脈拡張作用もあるため、血圧が低い場合は注意が必要である。腎機能が低下しており、利尿薬に反応しない場合は限外濾過療法の検討も必要になってくる。

(2) 後負荷を減らす

- ▶ 血圧が高く後負荷が上がると、volume overloadがそこまでないような状況であってもcentral volume shiftにより、急性肺水腫をきたしてしまう(クリニカルシナリオではCS1に相当する)。volume overloadの所見がないような場合には利尿薬ではなく、血圧を下げ、末梢血管抵抗を下げることで後負荷を減らすことが大事である。
- ▶ この際に用いられるのは動脈系に作用する血管拡張薬になる。種類としてはアンジオ



心不全における運動療法

→ ここがポイント！

- 運動療法は心不全患者の予後改善やQOL向上に有効である
- 心臓リハビリテーションは安全かつ効果的なプログラムであり、医療チームによる包括的な管理が重要である
- 有酸素運動とレジスタンストレーニングの組み合わせが推奨される
- 運動処方には個別化が求められ、安全性の評価と継続的なモニタリングが不可欠
- 心肺運動負荷試験 (CPX) による評価は運動療法の安全性と効果を高める
- 嫌気性代謝閾値 (AT) とRCポイント (呼吸性代償開始点) の評価が、運動強度設定や安全性確保に有用である

1. 心不全における運動療法の意義

- ▶ 心不全は慢性疾患であり、症状管理と予後改善が治療の重要な目標である。
- ▶ 運動療法は、患者の身体機能を改善し、症状の緩和やQOLの向上に寄与する非薬物療法として注目されている。
- ▶ 近年の研究では、適切な運動療法が再入院率や死亡率の低下に寄与することが示されている^{1~3)}。

運動療法の主な効果

- ① 心肺機能の改善：心拍出量の向上と酸素消費効率の向上
- ② 骨格筋機能の改善：筋力および筋持久力の向上
- ③ 自律神経調節の改善：交感神経と副交感神経のバランス改善
- ④ 炎症反応の抑制：炎症マーカーの減少
- ⑤ 心理的効果：不安やうつ症状の軽減

2. 心肺運動負荷試験 (CPX) による評価と予後改善

(1) CPXの役割

- ▶ 心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise test ; CPX) は、心肺機能と運動耐容性を詳細に評価する検査法であり、心不全患者における運動療法の安全性と有効性を高めるために重要である⁴⁾。CPXでは以下の指標を評価する。

- ▶ 最大酸素摂取量 (peak VO_2) : 運動耐容能の指標として最も重要であり、予後を評価するための信頼性が高いデータを提供する。
- ▶ 嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold ; AT) : 有酸素運動から嫌気性運動に移行するポイントであり、安全な運動強度の設定に有用である (図1)。

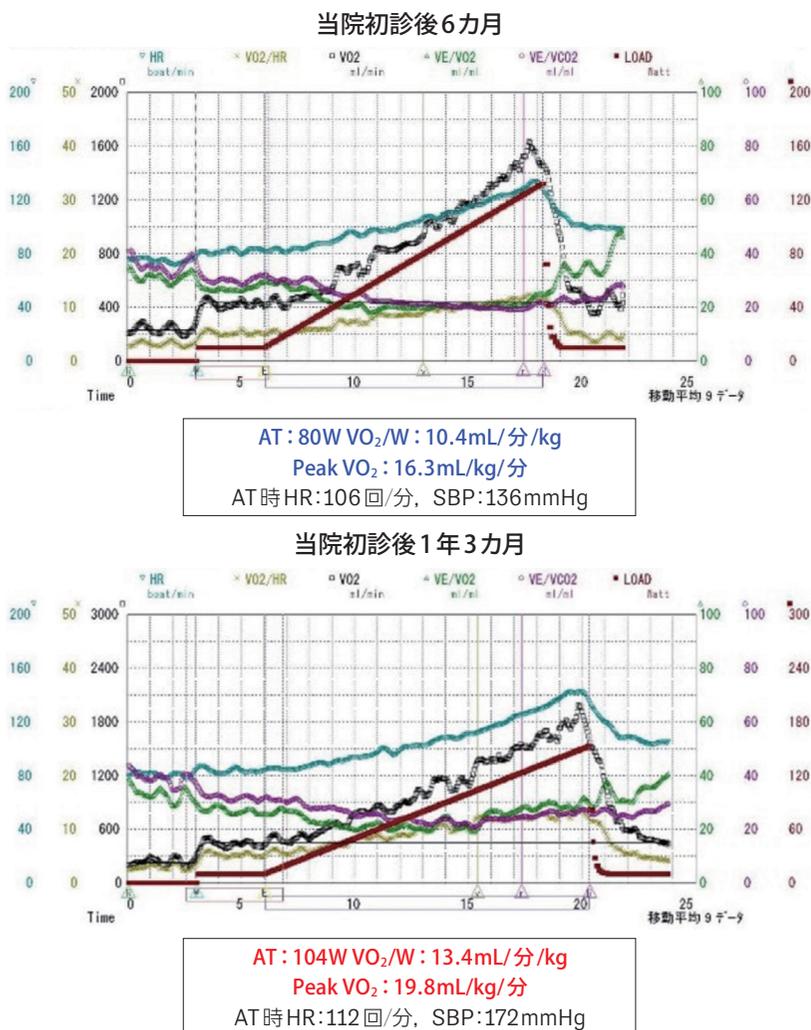


図1 CPX検査のデータ

週1回の通院リハビリと週2回の30分程度のリハビリで改善した重症心不全症例

HR:heart rate, 心拍数

SBP:systolic blood pressure, 収縮期血圧

- ▶ RCポイント (respiratory compensation point, 呼吸性代償開始点) : 換気量の急激な増加点を示し、運動強度の限界を把握する指標となる。

(2) CPXによる予後改善

- ▶ CPXは患者の個別化された運動処方を作成するために不可欠である。このデータに基づく運動プログラムで、以下のことが既に数々の論文でも証明されている^{5, 6)}。



フロセミド

1. フロセミドってどんな薬？ (図1)¹⁾

- ▶ フロセミドは代表的なループ利尿薬であり、近位尿細管の有機アニオントランスポーターなどを介して尿細管腔内に分泌され、ヘンレのループの太い上行脚のナトリウム(Na)-カリウム-クロール(Cl)共輸送体を阻害することでNaと水の再吸収を抑制する²⁾。1960年代から心不全のうっ血徴候に対して標準的に使用されている強力な利尿薬であり³⁾、うっ血症状緩和のために推奨される(Class I, エビデンスレベルC)。
- ▶ 腎機能悪化や電解質異常〔低Na血症, 低カリウム(K)血症, 低Cl血症など〕, 代謝性アルカローシスなどの副作用があり, 予後不良との関連も示唆されている⁴⁾。また, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の賦活化を促す可能性も指摘されているため, 適切な用量管理が重要である。

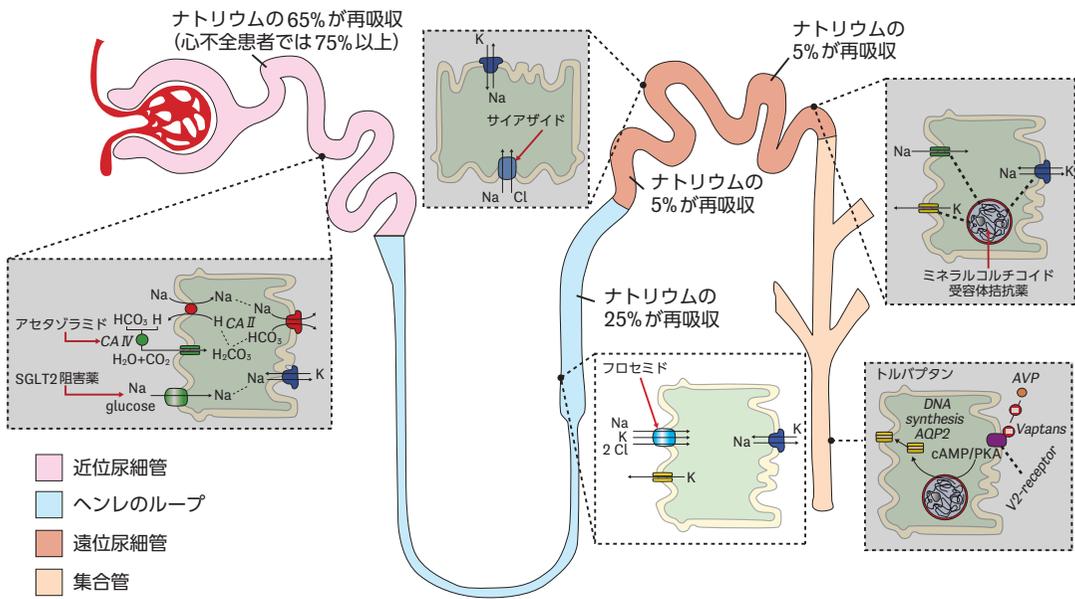


図1 フロセミドの作用部位と作用機序

(文献1より改変)

2. フロセミドのエビデンス

- ▶ フロセミドは心不全患者の症状コントロールに欠かせない薬剤だが, その有用性に関する大規模かつ長期転帰を評価したランダム化比較試験は限られており, 比較的小規

模な研究や観察研究が中心である⁵⁾。

- ▶ DOSE試験^{6, 7)}では、急性心不全患者を対象にフロセミドの投与量〔高用量(外来内服量の2.5倍)vs. 低用量〕および投与方法(持続静注vs. ボーラス1日2回投与)を比較した。主要評価項目(72時間後の症状変化と血清クレアチニン変化)では有意差はつかなかったものの、高用量群でより多くの利尿効果、体重減少、呼吸困難の改善が得られた。
- ▶ 投与方法については、症状改善や尿量への影響に大きな差はなかったが、ボーラス投与群では利尿薬の増量やサイアザイドの併用などの治療強化が必要になる例が多い傾向にあった。
- ▶ 近年、急性心不全患者治療において、尿中Na排泄量を指標とした新しいアプローチが注目されている¹⁾。PUSH-AHF試験⁸⁾では尿中Na 70mmol/L未満を閾値としてループ利尿薬投与量を倍増する戦略が検討された。結果、24・48時間後の尿量・Na排泄量は有意に増加したものの(ループ利尿薬も2倍近く使用)、72時間後以降は効果の差が消失し、再入院や死亡率への影響は認められなかった。
- ▶ また、入院早期の静注フロセミドの投与が、入院中の死亡率低下と関連するというわが国の多施設観察研究の報告がある⁹⁾。
- ▶ トラセミドとの比較研究も知られている(TRANSFORM-HF試験¹⁰⁾)。トラセミドは生物学的利用能が高く、抗アルドステロン作用を併せ持つループ利尿薬だが、全死亡や再入院などの主要臨床転帰においてフロセミドとの有意差は示されなかった。

3. フロセミドの使いわけ、使い方のさじ加減

- ▶ フロセミドの経口投与は生物学的利用能にばらつきがあるため(10~100%、平均約50%)¹¹⁾、急性期は静注投与が第一選択である。また、半減期は1.5~2時間程度、作用時間も6~8時間程度と比較的短いため、1日2~3回の複数回投与が必要となることが多い。
- ▶ 急性心不全の入院治療では、フロセミド静注(基準は1回20~40mg)を用いるのが一般的だが、用量設定の推奨根拠は乏しく、医師の経験則に依る部分が多い^{1, 12)}。
- ▶ 既に外来でフロセミドが使用されている場合は、普段の内服の2倍量程度のボーラス静注も推奨されている。腎機能が低下している患者では、さらに高用量も検討される。
- ▶ 急性期の管理ではまずボーラス投与で反応をみて、その後の尿量の経過をみながら適宜持続静注に切り替えるというアプローチも検討される。持続投与の際は初回ボーラス投与で閾値濃度を確保することが推奨される。これまでの臨床試験からは、フロセミドは低用量スタートで不十分な場合、早期に思い切って増量するほうが有効であることが示唆される。
- ▶ 電解質異常(特に低K血症や低Na血症)への注意が必須である。腎機能悪化に関しては、血清クレアチニンの上昇のみで安易に判断せず、残存うっ血のほうが予後に与える影響が大きいことを念頭に置いて、適宜他の利尿薬との組み合わせなども検討する。



心不全患者にARNIを開始するときの注意すべき点は何ですか？

A

現状の左室収縮能と血圧の把握，血清カリウム値と腎機能の評価，使用後の利尿薬の調整，BNPの一時的な上昇に注意する。

- ▶ アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor; ARNI) は，特に左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) の低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) の治療において有効性が示されている薬剤である。その使用に際しては，患者の状態を詳細に評価し，安全性を確保するための管理が求められる。以下にARNIを開始する際の注意点を整理する。

1. 左室収縮能の評価

- ▶ ARNIは主にHFrEF患者 (LVEF 40%以下) に使用されるため，治療適応の判断には左室収縮能の把握が不可欠である。心エコー検査などで駆出率を評価し，適応基準を満たすか確認する。また，ARNIは治療中にLVEFが改善することが多いことが報告されており，継続的な経過観察を行うことも重要である¹⁾。

2. 低血圧への対応

- ▶ ARNIは降圧作用が比較的強いため，低血圧のリスクがある患者では注意が必要である。
- ▶ 開始前に収縮期血圧を確認し，低血圧 (100mmHg未満) の患者では慎重に投与する。
- ▶ 投与開始後は定期的に血圧を測定し，症状 (めまい，倦怠感など) の有無を評価する。症候性の低血圧が起きていない場合は，より積極的に使用する²⁾。

3. 血清カリウム (K) 値の管理

- ▶ ARNIはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS) を介してK保持作用を有する。これにより，高K血症を引き起こすリスクがあるため，以下の対応が求められる。
- 開始前および開始後の定期的な血清K値の測定を行う。
 - 高K血症リスクのある患者 (腎機能低下や糖尿病合併例など) では特に慎重なモニタリングを実施する。
 - 食事内容や他の薬剤 (例: K保持性利尿薬) の併用による影響を考慮した指導を行う。

非専門医でも観察できる心エコーのポイントを教えてください！

A

傍胸骨左室長軸断面像(左室収縮能評価), 心尖部四腔断面像(右心系評価), 心窩部下大静脈像(体流量評価)の3断面を用いて, 左室の収縮能, 左房サイズ, 右室機能, 下大静脈径の4つに着目した評価を行う。これらは非専門医でも比較的容易に評価でき, 心不全の重症度評価に役立つ。

- ▶心エコー図検査は詳細な追究が可能な検査法であるが, 非専門医でも基本的な評価ができれば十分に心不全診療に役立つ。
- ▶非専門医に習得を推奨する代表的な心エコー断面は傍胸骨左室長軸断面(parasternal long axis; PLAX)像, 心尖部四腔断面(apical 4-chamber; A4C)像, 心窩部下大静脈(inferior vena cava; IVC)像の3つである¹⁾。

1. 傍胸骨左室長軸断面(PLAX)像(図1)

- ▶PLAXでは左室全体の収縮を観察し, 目視で左室駆出率(left ventricular ejection fraction; LVEF)を大まかに推定する。非専門医であっても, 全体的な左室壁運動低下が明らかかな場合は重度の収縮能低下(LVEF 約30%未満), 良好な場合は正常範囲(LVEF 50~60%以上)といった大まかな推定が可能である。
- ▶可能であればカラードプラ法で重度の僧帽弁逆流(mitral regurgitation; MR)や大動脈弁狭窄が疑わしいかもチェックしておきたい。
- ▶筆者がお勧めするのはPLAXで左房サイズをチェックすることである。左房サイズは慢性的な左室充満圧上昇の重要な指標である²⁾。定量的には左房容積指数(left atrial volume index; LAVI) $34\text{mL}/\text{m}^2$ 超が拡大とみなされるが, 実臨床では拡張末期の左房径が40~50mm以上あれば明らかかな拡大と判断できる。
- ▶また, 左房が大きいほど心房細動やMRの

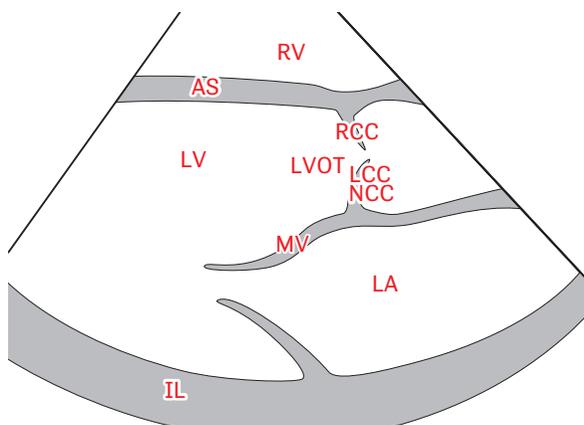


図1 傍胸骨左室長軸断面(PLAX)像

RV: 右室, AS: 前壁中隔, LV: 左室, IL: 下側壁, RCC: 右冠尖, LCC: 左冠尖, NCC: 無冠尖, LVOT: 左室流出路, MV: 僧帽弁, LA: 左房 (筆者作成)