

心不全薬物治療における Evidence-practice gap を埋める 実臨床で生きる！ GDMT スコアの応用

目次

1 慢性心不全に対する薬物治療の歴史	p02
2 HFrEF には Fantastic four を！	p03
3 実臨床ですべての HFrEF 患者に Fantastic four の導入って可能？～Evidence-practice gap とは？	p05
4 Evidence-practice gap を埋めていくために～GDMT チェックシートや GDMT スコアの意義～	p08
▶ GDMT チェックシート	p09
▶ GDMT スコア	p11
5 実臨床で GDMT チェックシートや GDMT スコアといったツールをどのように活かしていくか？	p14

執筆

福岡赤十字病院循環器内科副部長

松川龍一



ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

アイコン説明

 注意すべき事項/課題・問題点


 補足的事項/アドバイス


 お役立ち/スキルアップ




関連情報へのリンク/ダウンロード

ご利用案内

 **HTML 版**
スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

 **無料会員登録**
無料会員登録の手順とシリアルナンバーによる HTML 版の閲覧方法の解説です。

 **オリジナルコンテンツ**
日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツの一覧をご覧ください。

1. 慢性心不全に対する薬物治療の歴史

慢性心不全に対する薬物療法は近年、新たな薬剤の登場もあり、大きな変革が起きました。これまで慢性心不全、特にEF(左室駆出率)の低下した心不全(HFrEF; Heart failure with reduced ejection fraction)に対する薬物療法はACE阻害薬/ARB(アンジオテンシン受容体拮抗薬)+β遮断薬+MRA(ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬)の3剤の組み合わせが推奨されていました。

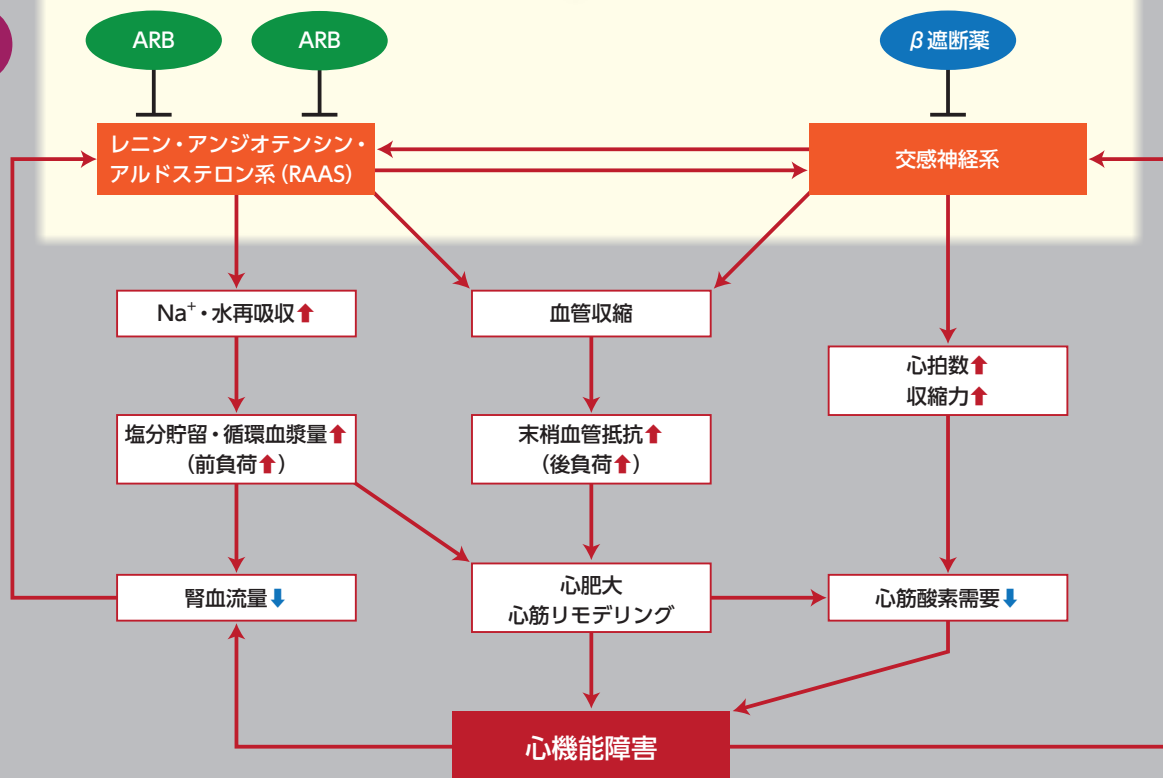
これまでの慢性心不全の大きな治療ターゲットはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)および交感神経系であり、ACE阻害薬/ARBおよびMRAはRAASをターゲットとし、β遮断薬は交感神経系をターゲットとした薬剤です(図1)。ACE阻害薬はCONSENSUS試験¹⁾、SOLVED-T試験²⁾などによりプラセボと比較してその予後改善効果を示され、その他にも多くの試験でその慢性心不全に対する有用性が証明されてきました。



これまでの標準治療は…

2つのターゲットを3つの薬剤で治療

図1



ARBはCHARM-Alternative試験³⁾でプラセボと比較し、その有用性が示され、多くの試験でACE阻害薬に対する非劣性が証明されています。β遮断薬の有用性に関してはCIBIS-2試験⁴⁾でビソプロロール、COPERNICUS試験⁵⁾でカルベジロールの有用性がそれぞれ確認されており、この2剤が慢性心不全に対してClass Iとなっています。MRAに関してはRALES試験⁶⁾でスピロノラクトン、EMPHASIS-HF試験⁷⁾において

エプレレノンの慢性心不全に対する予後改善がそれぞれ示されました。その効果はACE阻害薬/ARBやβ遮断薬/を既に内服している患者に対しても有用であり、その上乗せ効果は非常に大きいものでした。

これらの多くの臨床試験の結果をふまえてこれまではACE阻害薬/ARB+β遮断+MRAを組み合わせることが慢性心不全に対する標準治療として確立したのとなっていました。

2. HFrEFにはFantastic fourを！

2014年PARADIGM試験⁸⁾が報告されました。ARNI(サクビトル・バルサルタン)とACE阻害薬であるエナラプリルと1:1の比較試験が行われ、その優位性が確認されました。予後改善効果でこれまで20年以上絶対的の王者であったACE阻害薬より優れた結果が出たことは当時非常に衝撃でした。

ARNI



ACE阻害薬



CHARM-Alternative試験



CIBIS-2試験



COPERNICUS試験



RALES試験



EMPHASIS-HF試験



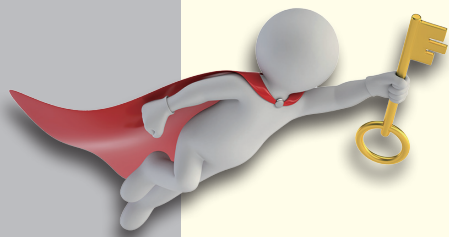
PARADIGM試験

MRAの臨床インパクト

MRAはRAS阻害薬やβ遮断薬への上乗せでその有用性が示されており、他の薬剤に隠れがちですが、実は予後改善効果の非常に高い薬剤です。

日本で使用できるようになるまではかなり長い時間がかかり、ようやく2020年より使用可能となりました。ARNIはネプリライシン阻害作用とRAASの阻害作用を併せ持った薬剤です。ネプリライシンを阻害するとナトリウム利尿ペプチドを介した経路で最終的にcGMP(環状グアノシン-リン酸)を活性化することでRAASの阻害作用による心保護作用にさらなる上乗せ効果が期待できる薬剤です。さらに新たな薬剤が登場しました。それがSGLT2阻害薬です。

SGLT2阻害薬登場！



SGLT2阻害薬の作用機序

SGLT2阻害薬が心不全や腎不全に有効性は示されているにも関わらず、その作用機序についてはまだ明らかにはなっていません。

EMPEROR-Reduced試験⁹⁾ およびDAPA-HF試験¹⁰⁾においてこれまでの標準治療薬にSGLT2阻害薬を上乗せしたところ、いずれの試験においてもプラセボと比べて心血管死や心不全による入院リスクを約25%程度低下させるという結果でした。SGLT2阻害薬はさらにこれまでエビデンスのなかったEFの保たれた心不全(HF-pEF: Heart Failure with preserved ejection fraction)

においてもEMPERPO-Preserved試験¹¹⁾およびDELIVER試験¹²⁾においてその有用性が初めて示されました。

2023年に発表された急性および慢性心不全の診断・治療ガイドラインESC 2023フォーカスアップデート版¹³⁾ではEFが50%以上のHFpEFおよびEFが40-50%のHFmrEF(Heart Failure with mildly reduced ejection fraction)においてClass Iの推奨となりました。SGLT2阻害薬はこれまでの慢性心不全の治療ターゲットであったRAS系や交感神経系以外のところを介して心保護効果を発揮しているようですが、その作用機序についてはまだはっきりとした結論は導かれていないというのが現状です。

ARNIとSGLT2阻害薬という新たな薬剤の登場により、HFrEFに対する標準治療はARNI、SGLT2阻害薬が新たに各国のガイドラインでClass Iとなり、これまでにその有用性が確立しているβ遮断薬、MRAを加えた4剤をできるだけ揃えることが世界中で推奨されるようになり、Fantastic four(図2)と呼ばれ広く浸透することとなりました。

さらに、最近では血圧を下げることなく、洞結節に直接作用して心拍数を下げ、心保護作用を示すイブラジンやARNIとは別の経路で一酸化窒素(NO)を介してcGMPを活性化する、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬であるベルイ



EMPEROR-Reduced試験



DAPA-HF試験



EMPERPO-Preserved試験

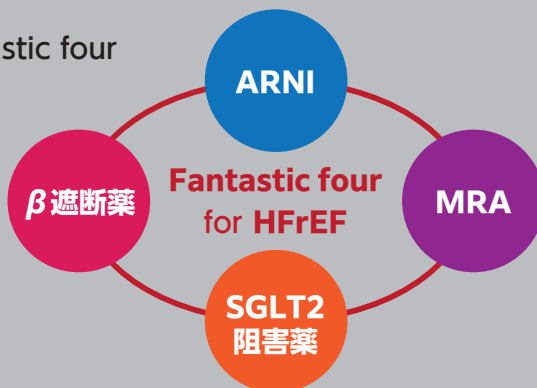


DELIVER試験

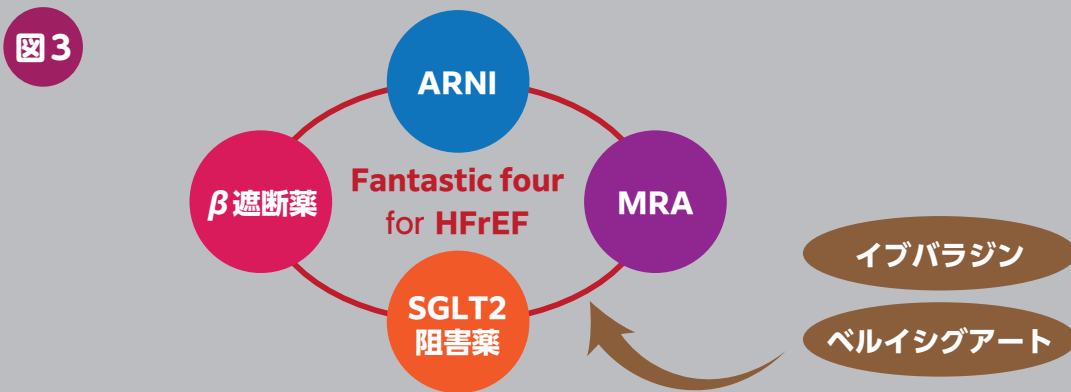


急性および慢性心不全の診断・治療ガイドラインESC 2023フォーカスアップデート版

図2 Fantastic four



シグアートの使用も可能となっています(図3)。これらの2つの薬剤はFantastic fourの次に続く、5本目の矢としての役割が期待されています。



第5の矢

Fantastic fourに続く薬剤としてイブバラジン、ベルイシグアートはいずれもclass IIaの適応となっています。

3. 実臨床ですべてのHFrEF患者にFantastic fourの導入って可能? ~Evidence-practice gapとは?~

前述のようにHFrEF患者に対してARNI + SGLT2阻害薬 + β遮断薬 + MRAの4剤の組み合わせで導入することが推奨されるようになり、慢性心不全の標準治療(GDMT; Guideline directed medical therapy)としてFantastic fourの認知度はかなり高くなってきた印象があります。前述した急性および慢性心不全の診断・治療ガイドラインESC 2023フォーカスアップデート版¹³⁾においては急性心不全による入院患者において、その心不全再入院や死亡リスクの低下のために、標準的な薬物治療を入院中から退院後早期の短期間に導入、速やかにup-titrationを行うことがClass Iで推奨されるようになりました。GDMT導入の方針や具体的な導入期間についてガイドラインで示されたのは初めてであり、やはりGDMTをしっかりと実装することが重要であるという認識がさらに高まってきているものと思われます。

しかし、実臨床においてこれらの4剤をすべての患者に導入できているかという点決してそういう訳ではありません。2018年に米国で報告されたCHAMP-HFレジストリー¹⁴⁾では、ACE阻害薬、ARB、ARNIを合わせたRAS阻害薬の導入率は約72%、β遮断薬は約66%、MRAに至っては約33%と非常に低く、さらに最大用量まで投与できた割合はRAS阻害薬で約17%、β遮断薬で約27%、MRAは約76%という結果であり、その導入率およびtitrationはいずれも十分とは言え