

心不全の薬物治療 (Series) The Lancet March9, 2019

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 令和2年2月 仲田和正

Heart failure drug treatment (Series, Heart failure 1)

著者

Patrick Rossignol, Faiez Zannad : Centre d'investigations Cliniques Plurithématique ,
Université de Lorraine, Nancy, France

Adrian F Hernandez, Department of medicine, Division of Cardiology,
Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

Scott D Solomon, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA

昨年の The Lancet, March9, 2019 に心不全のシリーズ3部作がありました。

次のような3部構成の力作で現在最新の心不全治療、診断の現状を俯瞰できます。

【Heart Failure, Series】

- 1) 心不全の薬物治療
- 2) 心不全のデバイスを用いた治療
- 3) 虚血性心不全の画像診断

本日は「心不全の薬物治療」をまとめました。

最大のポイントは「RAAS阻害薬すなわちACE阻害薬、ARB、β拮抗薬、アルダクトンは救命薬 (lifesaving drug) であり安易な減量や中止をせず最大量を使え！利尿薬は正常血液量 (euvolemia) を保つ最小量にせよ！」です。

またこの数年でACE阻害薬、ARBが有効でない場合、新たにARNIs (combined angiotensin receptor blocker neprilysin inhibitors : sacubitril-valsartan、エントレスト、ノバルティス社) が出現しました。ただし国内では未発売です。SacubitrilはBNP (ナトリウム利尿ペプチド) を分解する酵素 neprilysin を阻害してBNPを増加させます。エントレストはこの sacubitril と valsartan (ディオバン) の合剤です。

またβ拮抗薬で心拍が下がらない場合、新たに Ivabradine (コララン、2019.11薬価収載、変な名前!) が登場しました。ペースメーカーIf電流を選択的に阻害して心拍数を抑えますが心収縮力は抑制しません。

The Lancet 総説「心不全の薬物治療」の最重要点は下記 10 点です。

- ① HFrEF で RAAS 阻害薬 (ACEi、ARB、 β 拮抗薬、アルダクトン) は Class1A の救命薬！
- ② HFrEF：左室負荷→左室肥大→僧房弁逆流→左房圧上昇→肺動脈圧上昇→右室肥大。
- ③ RAAS 阻害薬の減量、中止は慢性心不全で救命チャンスを奪う！最大量を使え！
- ④ RAAS 阻害薬開始 3 日以内に eGFR、K、血圧確認し、ゆっくり増量。
- ⑤ 糖尿病で SGLT2 と GLP1 は心不全、腎不全に有効！メトホルミンに次ぐ第 2 選択薬。

- ⑥ ループ利尿薬は正常血液量 (euvolemia) を保つ最小量にせよ！
- ⑦ EF \leq 35%、 β 拮抗薬で「洞調律」75/分以上では ivabradin(コラソ) or digoxin 有効。
- ⑧ HFrEF で ACEi が効かぬ時 ARNI (sacubitril-valsartan) 有効、Cr、K 増加少ない。
- ⑨ HFpEF の有効治療はない。鬱血に利尿剤使用。
- ⑩ 急性心不全にエビデンスのある治療はない！短期治療は長期アウトカムに影響しない。

1. HFrEF で RAAS 阻害薬 (ACEi、ARB、 β 拮抗薬、アルダクトン) は Class1A の救命薬！

小生、内田百閒 (うちだひゃっけん、1889-1971) の随筆が大好きです。

めちゃ面白可笑しいのですが全然、為にはなりません。

酒豪で東京大空襲の時は着の身着のまま一升瓶を下げて逍遙として避難しています。

百閒には明らかに発作性上室性頻脈あるいは発作性心房細動があったようです。

次のように書かれています (一病息災・病閑録 内田百閒 中公文庫)

「動悸と云うのは、ただ胸がどきどきするだけのあの事ではないので、その発作が起こると脈搏が一分間に百八十から二百ぐらゐになる。・・私はその発作を一番長かった時は三十六時間半、続けざまに続けた経験がある。・・簡単に二、三分から五、六分ぐらゐで、なほる時もある。なほる時には耳の穴から何だかしのもの、すぼんと抜けていったような気がする。・・もう一つの持病は結滞である。・・大体正常に搏ってゐてその中が時々抜けると云ふ感じである。抜けたことが一一胸にこたえて解る。」

百閒の頻脈発作は 28 歳位からあり、また喘息発作、下肢浮腫もあり、どうも心不全による心臓喘息だったようです。しかし昭和 46 年 (1971) に 81 歳で寿命を全うしています。

心電図もない時代で医師からは「paroxysmal tachycardia (発作性心臓収縮異常疾速症)」と診断されています。

心電図は国内では 1935 年にフクダ電子が作りましたが 1951 年に熱ペン記録式の心電図が発売され、この頃から全国で普及しはじめたようです。小生は 1978 年に医師になりましたが既に心電図もその読み方もしっかり確立されていました。

心エコーの器械は魚群探知機から 1962 年に日本で開発され 67 年には Feigenbaum による M-モードの教科書が出ました。80 年には日本でカラードップラーが開発されました。小生が医師になった時はまだ心エコーは M モードだけで B モードはなく Feigenbaum を通読して検査に臨みました。同じ弁なのに三尖弁や肺動脈弁がレ点に見え、僧房弁が M 型、大動脈弁が四角に見えるのはなぜなのか不思議でなりませんでしたが後年 B モード（現在の心エコー）でその理由が判った時は感動しました。

百間の日記を読むと定期的に開業医を受診していますが収縮期血圧が 180~190 もあります。どうもこの時代、高血圧を降圧するという概念がそもそもなかったようです。喘息発作がある時はひたすらエフェドリンの内服をしています。そう言えば小生が医師になったころは、心停止時にカンフル注射（ビタカンファー）という訳の判らぬ注射をする老医師がまだいました。腹部手術では手袋をすると繊細な操作ができないから素手で手術する教授もいました。

内田百間は黒沢明監督の映画「まあだだよ」の主人公です。戦前、法政大学や陸軍士官学校のドイツ語教授でした。ドイツ語教授とは言っても会話は苦手でドイツ大使館に交渉に行ったときも、うっかりドイツ語教師であることが露見すると面倒だと思いドイツ語が解らぬふりをして通訳を依頼しました。

しかし通訳が勘違いして間違ったことをドイツ語で伝えだしたため、あわてて「いえ、そうではありません。」と言ってしまい、しまったと気がついた時には、通訳もドイツ人も自分の顔をみて変な表情をしていたとのことでした。

士官学校では自分のことは「教官」、生徒のことは「何々候補生」、または「お前」と言うのだそうです。ドイツ語の時間にコレラの話をしていたところ不意に語学の主任教官が入ってきて、後で「僕」と言わぬよう注意されました。コレラの話をしていたのを謝ったところ「他の事を話されることは生徒の常識を涵養する助けともなるから至極結構です」と言われました。

百間曰く「私が話していたのはコレラのお弔いの途中、焼場にかかる前に綱が切れて棺桶が割れた拍子に仏が尻餅をついて生き返り白い着物のまま歩き出したという常識涵養上の好適例であった。」とのことでした。

駆出率 (ejection fraction) は心不全分類に広く使われ 40%未満が HFrEF (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction、駆出率の減少した心不全)、それ以上を HFpEF (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction、駆出率の保たれた心不全)とします。

今回、大変印象的だったのは HFrEF（駆出率の減少した心不全）に対する ACEi または ARB、β 拮抗薬、アルドステロン使用の重要性です。これらの薬剤をまとめて RAAS(the renin-angiotensin-aldosterone system)阻害薬と言い HFrEF に対してなんと「Class 1A！」のエビデンスがあります。

国際ガイドラインでは RAAS 阻害薬、即ち ACEi、ARB、mineral corticoid-receptor antagonists(MRA：アルダクトン)の「最大量使用を強く推奨」(Class 1A)しています。心不全の生存率改善、突然死減少、入院減少に確実なエビデンスがあるのです。15 の大規模トライアルのメタアナリシスでは心不全の全死亡率 (all-cause mortality) は実に 60%、全原因入院率も 40%まで減少しました。またこのトライアルに参加した患者の心臓突然死は年率 5%以下になりました。

この総説の著者はフランスのロレーヌ大学の医師です。ロレーヌ (Lorraine) で 2006 年 ICALOR (les insuffisants cardiaques de Lorraine) が立ち上がり、心不全に対して有効な治療 (ACE 阻害薬、ARB、β 拮抗薬、アルドステロン等の RAAS 阻害薬使用) が行われ入院、全死亡率の改善が見られました。ところが健康政策の変更、資金不足のためプログラムが打ち切られた途端に、入院、全死亡率が悪化していったのです。

アルザス・ロレーヌ地方と言えばドーデの小説「最後の授業、La dernière classe」を思い出します。学校嫌いのフランス少年はある日学校に遅刻しますが先生は怒らずに着席を促します。先生は「私がここでフランス語の授業をするのはこれが最後です」と切り出します。普仏戦争 (プロイセン対フランス、1870) でフランスが敗戦しアルザス・ロレーヌ地方はプロイセン領となりフランス語の授業が禁止になったのです。そして黒板に Vive la France (フランス万歳)と書いて授業を終えます。

以前ドイツ、ライン川沿いのリュエデスハイムという街で家内と船を降りたところ丁度ワイン祭りでした。ここの白ワインは甘くてこんなにうまいワインがあるものかと思いました。

翌日ライン川を見下ろす葡萄畑の丘を登ったところ普仏戦争の戦勝記念碑がありました。

2. HFrEF：左室負荷→左室肥大→僧房弁逆流→左房圧上昇→肺動脈圧上昇→右室肥大。

HFrEF の病態生理は心臓のリモデリングによる心室の拡大、弱い収縮力 (deficient inotropism)、前負荷上昇、後負荷上昇により有効心拍出量が得られなくなることによります。心筋細胞が減少しその機能も衰えて心筋間質の線維化が起これ心臓は硬くなり不整脈を起こします。

小生、いままで HFrEF の心臓リモデリングと RAAS 阻害薬の作用って細胞レベルの話だとばかり思っていました。この The Lancet 総説の第 3 部は「虚血性心疾患の画像診断」ですが、実際に解剖学的に大きく変化していくのを知って大変驚きました。

すなわち左室負荷により左室肥大が起こると、僧房弁が乳頭筋により心尖部方向に引っ張られて（楕円の心臓が球形になる）僧房弁が閉まらず僧房弁逆流が起こり左房圧が上昇します。すると肺動脈圧が高くなり右室が拡大しはじめて三尖弁逆流が始まるという順序です。急性冠動脈疾患治療の進歩により HFrEF の患者は減少していますが、HFrEF の 30%までは非虚血性で弁疾患、家族性心筋症、二次性心筋症、炎症、アルコール、化学療法などによるのだそうです。

この総説によるとヨーロッパで急性心不全の 1 年内全死亡率 17%です。安定または外来治療は 7%、再入院患者の 12 ヶ月内入院率 44%、外来治療率 32%でした。ヨーロッパでは HFrEF の 1 年後死亡率 8.8%、HFpEF 6.3%でした。HFpEF の死亡率もなかなか高いのです。

The Lancet 総説第 3 部の「虚血性心疾患の画像診断」を読んで驚いたのは心臓画像診断の進歩の凄まじさです。聞いたこともないようなモダリティ（手段）のオンパレードでした。例えば 3D 心エコーは 2D より左室容量、EF が正確ですし、また 3D で判る左室の global longitudinal strain (GLS) は EF よりも心筋損傷、死亡率の優れた指標になります。また造影剤併用の心エコーは容積がより正確に出せます。

Feature tracking cardiovascular magnetic resonance で出す GLS も EF より全死亡率とよく相関します。

Fractional flow reserve (FFR) CT は CT 冠動脈造影よりも FFR が正確です。LGECMR (late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance) は心筋の瘢痕検出に優れます。

外来に元東海バスの運転手だった方がいました。終戦直後、ガソリン不足から木炭を燃料とする木炭バスが走っていました。この運転はなかなか熟練を要し、初心者とベテランでは西伊豆から沼津まで行くに木炭 1 俵位の差が出たとのこと。しかしガソリン車の復活とともにそんな技術は無用の長物になってしまいました。医療器械の進歩も同じだなあつくづく思いました。

3. RAAS 阻害薬の減量・中止は慢性心不全で救命チャンスを奪う！最大量を使え！

RAAS 阻害薬即ち、ACE 阻害薬(または ARB)、 β 拮抗薬、アルダクトンは「Class 1A！」の「救命薬：lifesaving drug」というか「三種の神器」なのです。

以前、家族旅行で下関に行った時、壇ノ浦の潮流の速さに驚きました。自転車で走る位の速さなのです。三種の神器の「草薙の剣」は壇ノ浦の戦いで、ここで海中に投げられたと言います。深くて速い潮流ですから、ここから回収するのはとても無理だろうと思いました。関門航路事務所によると速度は最大 17 km/時、最深部で 47m あるようです。現在の「草薙の剣」は果たしてここから回収されたのか、それとも新たに作られたのか誰にもわかりません。三種の神器は天皇陛下自身も見たことがないのです。

昨年、天皇陛下御即位の「剣璽等承継の儀」は各国で驚きを持って報道されました。2000 年近く前から現実に継承されている神器なんて、まるで冒険譚（サーガ）に出てくるような話だからです。長男と次男が小さい頃、しょっちゅう取っ組み合いの喧嘩をしているのを見て Assistant Language Teacher が「Nakada family's Saga」と言っていました。

この総説で強調されているのは「副作用（低血圧、高カリウム、腎障害）に拘泥するあまり、Class 1A 薬剤の中止や減量を行うことは患者の救命のチャンスを奪う」ということです。

低血圧があるならまず併用している、どうでもいい Ca 拮抗薬や α 拮抗薬、硝酸薬から中止せよと言うのです。

また β 拮抗薬は低血圧、徐脈、疲労感などのために減量されることが多いですが、これらの副作用は予測可能、可逆的であり治療可能です。重要なのはこれらの副作用は生存率を減じるものではないことです。

一旦減量、中止しても必ず再開を考えよと言うのです。

低用量で使ったり、中止した場合の死亡率は、最大量を使った患者の 2 倍になります。高カリウム血症、低血圧、腎障害の場合は RAAS 阻害薬の一時減量（down-titration）もやむを得ませんが安全になれば必ず再開せよと言うのです。

なお 80 歳以上はトライアルから除かれているのでこれら高齢者での RAAS 阻害剤使用の是非ははっきりしません。しかし 80 歳以上でも心不全の標準治療が無効というエビデンスはないのです。

というわけで RAAS 阻害薬すなわち ACE 阻害薬、ARB、 β 拮抗薬、アルダクトンは救命薬（lifesaving drug）、神薬ですので極力減量や中止をしないようにしましょう。使える最大量を使用するのです。一方、利尿薬は euvolemia を保つ最小量です。

少し古いですが The Lancet, March 14-20, 2009 に心不全 (heart failure) の総説がありました。これに 2008 年時点までの心不全の重要な RCT がまとめられていました (下記)。この最大のポイントは「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 拮抗薬、アルダクトンでこれを阻止できる」という点です。

心不全に β 拮抗薬を使うなんて機序からすると逆みたいで小生その頃は怪訝に思っておりました。しかし下記の 2008 年までの大規模トリアルをご覧ください。ことごとく ACEi (ARB)、 β 拮抗薬、アルダクトンの使用を支持するものなのです。もはや心不全でこれらの薬剤を使わないのはほとんど犯罪に近いと思いました。訴訟になったら必ず負けます。過去 30 年、HFrEF の薬物治療ほど著明な進歩を遂げた医学分野は少ないのです。

【2008 年以前の心不全の大規模トリアル】

a. 左室機能不全と心不全の予防

- ・ HOPE(2000) : ACEi は心不全の新発生を減少させる。
- ・ SOLVD Prevention(1992) : ACEi は心不全発症を予防するが死亡率低下は不明。

b. 軽症から中等症の収縮不全の治療

- ・ DIG(1997) : digoxin は死亡率を改善しない。
- ・ SOLVD-Treatment : ACEi は死亡率を低下させる。
- ・ CIBIS-II(1999) : β 拮抗薬は軽症、中等症心不全の死亡率を低下させる。
- ・ MERIT-HF(1999) : β 拮抗薬は軽症、中等症心不全の死亡率を低下させる。
- ・ CIBIS-III(2005) : 収縮不全に対し ACEi と β 拮抗薬は第 1 選択である。
- ・ Val-HeFT(2001) : ARB は有病率を低下させる。
- ・ COMET(2003) : アーチスト (carvedilol) は死亡率を低下させる。
- ・ CHARM-Added(2003) : ARB 追加で有病率と死亡率は低下する。
- ・ ATLAS(1999) : ACEi 高用量で死亡率低下はわずか。
- ・ SENIORS(2005) : β 拮抗薬は死亡率と有病率を低下させる。
- ・ CORONA(2007) : スタチンで心不全、心血管イベントの減少ははっきりしない。

c. 重症の収縮不全の治療

- ・ RALES(1999) : スピロノラクトンで死亡率は低下する。
- ・ CONSENSUS(1987) : ACEi は心不全終末期で死亡率を低下させる。
- ・ COPERNICUS(2001) : β 拮抗薬は重症慢性心不全で死亡率を低下させる。

d. 駆出率の保たれた心不全の治療

- ・ CHARM-Preserved(2003) : ARB は死亡率、有病率を改善しない。
- ・ PEP-CHF(2006) : ACEi は死亡率、有病率を改善しない。

e. 心不全の合併症の治療

- ・ ANDROMEDA(2008) : dronedarone で死亡率は増加する。
- ・ AF-CHF(2008) : Af でリズムとレートコントロールの結果に差はない。

4. RAAS 阻害薬開始 3 日以内に eGFR、K、血圧確認し、ゆっくり増量。

これらの RAAS 阻害薬の使用には薬剤開始 3 日以内に eGFR、K、血圧のモニターを行いゆっくりと用量を増量 (uptitration) します。小生、今までそんなに短期間で再検査したことがありませんでした。

HFrEF で退院後、薬剤用量が変更されず最適化されないことが多いというのです。またアルダクトンを処方した場合は、クレアチニンやカリウムをフォローしなければなりません。また他の必須でない薬剤 (NSAIDs, カリウム補充、他の降圧剤、余分な利尿剤) を中止します。安定すれば 4 ヶ月毎のフォローです。

退院後、薬剤師、ナース、栄養士 (dietitians)、理学療法士も協力して心不全チームを作り再入院を減らせとのことです。

心不全の対処は予防が最善です。降圧は心不全のリスクを 40%減少させます。これは脳卒中の後の降圧に匹敵しますし心筋梗塞の時のリスク減少よりも大きいのです。糖尿病は血糖コントロールと心不全との相関はありませんが glitazone (アクトス等) では心不全は悪化します。

5. 糖尿病で SGLT2 と GLP1 は心不全、腎不全に有効！メトホルミンに次ぐ第 2 選択薬。

この数年でわかったのは SGLT2 阻害薬が 2 型 DM 患者での心不全による入院を改善することです。SGLT2 阻害薬 (スグレア、フォシガ、ルフィ、デベルサ、アプルウェイ、カケル、ジヤディアス) や GLP1 受容体作動薬 (ビクトワ、バイエッタ、ビデュリカ、リキミア、トルシティ、オゼンピック) は糖尿病の心不全、腎不全に有効であることから、この数年で糖尿病ではメトホルミンに次ぐ第 2 選択薬として浮上してきました。相対的に DPP4 阻害薬の地位が低下してきました。下記の世界最新の糖尿病総説をご覧ください。

www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2020/conference_2020_01.pdf

(2 型糖尿病 総説 Annals of Internal Medicine, Nov.5, 2019 西伊豆早朝カンファ)

スタチンは心不全による入院を減少させます。禁煙、運動、減量、適度のアルコール摂取、朝食でのシアル、野菜、果物摂取等は心不全を減少させます。

60 代以上であっても適度の運動は心不全リスクを軽減します。中年以後、運動は心不全予防の重要な構成要素 (component) です。

Telemedicine (遠隔医療) による体重などのパラメーターのモニターも行われていますが大規模トライアルではその効果は定かではありません。

高リスク患者では implantable device も考慮します。

6. ループ利尿薬は正常血液量 (euvolemia) を保つ最小量にせよ！

一方ループ利尿薬は正常血液量 (euvolemia) を保つ最小量とします。

駆出率 (EF) に関わらず、心不全症状は主に鬱滞 (congestion) によります。

ループ利尿剤の大規模 RCT はありませんが鬱血の消退 (decongestion) に強く推奨されます (grade I)。ただし ESC (European Society of Cardiology) や ACC (American College of Cardiology) によるとそのエビデンスは B か C です。

ところが利尿薬が多すぎると低カリウムや、循環血液量減少→低血圧→腎障害を起こします。

すると RAAS (the renin-angiotensin-aldosterone system) 阻害薬を減量 (down titration) せざるを得なくなりさらに心不全を悪化させるというのです。

ですから「利尿薬は正常血液量 (euvolemia) を保つ最小量」とします。

一旦鬱血 (congestion) がコントロールされれば euvolemia を保つ最小量の利尿薬を投与します。ただしこの適量の判断は決して簡単ではありません。

体重減少などでは感度に不十分です。胸部 X 線、B-mode 肺エコー、エコーでの IVC 計測など複数のパラメーターで判断します。インプラントによる肺動脈拡張期圧の 500 人のモニターは心不全による入院を減らすに有効でした。

一方 BNP 計測による治療最適化は矛盾する結果でした。

重症心不全では利尿薬に耐性ができます。これには loop diuretic の調節、inotrope、thiazide 追加、extracorporeal ultrafiltration などが提案されましたがいずれも有効ではありませんでした。

心不全により神経ホルモンのアンバランスが生じて Na と水の排泄が困難になります。

従って従来は Na と水の制限を行ってきましたがガイドラインではまだコンセンサスが得られていません。

ここまですと「RAAS 阻害薬 (ACE 阻害薬、ARB、 β 拮抗薬、アルダクトン) は極力最大量を使用し安易な減量、中断をするな！ループ利尿薬は正常血液量 (euvolemia) を保つ最小量を使え！」ということです。

7. EF \leq 35%、 β 拮抗薬で「洞調律」75/分以上では ivabradin(コララン) or digoxin 有効。

EF \leq 35%で β 拮抗薬を使用しても「洞調律」でなお心拍75/分以上の場合、ivabradine (コララン) または digoxin 使用により心不全による入院を減らせます。両者併用についてはコンセンサスがありません。

Ivabradine は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。

SHIFT trial (The Lancet, 2010) 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%減らしました。

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して心拍数を抑えますが心収縮力は抑制しません。一方、 β 拮抗薬や Ca 拮抗薬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) のライセンス契約をして契約一時金 2,000 万ユーロ (26 億 6 千万円) を払い臨床試験中でしたが 2019 年 11 月に Ivabradine は「コララン (変な名前!)」として薬価収載されました。小野薬品から 2.5 mg錠 82.9 円、5 mg錠 145.4 円、7.5 mg錠 201.9 円 (薬価は 2020 年現在) があります。ライセンス契約ってこんなに金を払うのかと驚きました。

一方 Af による心不全では心拍数のコンセンサスはありませんが 60-110/分が推奨されています。Amiodarone は心拍コントロールには安全性の危惧もあり第 1 選択ではありません。症状が続く場合は電氣的、薬剂的なリズムコントロールの選択肢もあります。

8. HFrEF で ACEi が効かぬ時 ARNI (sacubitril-valsartan)有効、Cr, K 増加少ない。

HFrEF が ACEi (ARB) で改善しない場合、この数年で ACEi の代わりに sacubitril-valsartan (ARNI : combined angiotensin receptor blocker neprilysin inhibitors) が登場しました。ただ国内ではまだ未発売です。

ARNIs って一体なんだろうと調べてみました。

ネットを調べるとなんでも arnis というフィリピンの格闘技があるらしく棒 2 本を使って相手をひっぱたく物騒な動画がたくさん出てきました。

先日、警察友の会の飲み会で聞いた話ですが、最近イスラエルの格闘技 krav maga (クラヴ・マガ) が警視庁で取り入れられたとのこと。毎月交番のおまわりさんが友の会の会報を家に届けて下さるのですが、そのたび家内が緊張しています。

逮捕術の大会成績等が載っているのですが、たまげたのは素手対短刀部門なんてのがありました。

BNP は ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide) で 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のだそうです。

ARNIs は valsartan (ARB, ディオバン)と sacubitril (nepriylisin 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。しかしたまげたのはその値段です。

60錠で 578.23 ドル、1錠あたり 9.64 ドル (1,031 円)、1日2回のため1日当たり 19.27 ドル (2,067 円) なのです。とても後進国の患者が手を出せる値段ではありません。いくら ACEi や ARB より有効だからといってエントレストに置き換わることは、まずないなと思いました。

アフリカ、中国、インド、中近東、東南アジア、南アメリカでのうっ血性心不全の1年後死亡率は 16.5%で、地域によりかなりの差があります。

1年後死亡率はアフリカ 34%、インド 23%、東南アジア 15%、南アメリカ 9%、中近東 9%、中国 7%です。結局 RAAS 拮抗薬 (ACEi、ARB、β拮抗薬、アルダクトン) を使えるだけの経済力があるかどうかで死亡率が決まるということなのでしょう。

小生最近、アフガニスタンで銃撃により殉職された医師中村哲氏 (九州大学医学部出身) の御著書を読みました。下記の本です。エマニュエルはヘブライ語で「天、共に在り、God is with us、エム=with、マニュ=us、エル=God」という意味だそうです。

- ・天、共に在り 中村哲、NHK 出版 2020
- ・アフガニスタンの診療所から 中村哲、筑摩書房 2020

アフガニスタンでは患者治療以前に水利が問題で水の不足、それによる大旱魃、飢餓が病気を起こしています。この為に「生きておれ、病気は後で治す」と診療所で患者を治すよりも、河から用水路を砂漠に引き灌漑をすることを考えました。

聴診器やメスを捨てて大型重機の操縦を覚え地域の人を動かして皆で用水路の建設を行い見事成功したのです。江戸時代の筑後川などの灌漑事業を詳細に観察しアフガニスタンで使えるノウハウを研究しました。「百の診療所よりも1本の用水路を」というわけです。

ガンベリ砂漠が緑豊かな大地となり田畑が作られ 65 万人がそこで生活し一大穀倉地帯が出現しました。その前後のカラー写真を見て深く感動しました。グーグルで中村哲、灌漑と入れると画像がたくさん出てきます。

「上医は国を治め、中医は人を医し、下医は疾を療す」というわけです。

作った人の名は忘れられても用水路は後世まで残ります。

日本では 90 歳のターミナル患者の治療に、数百万円が惜しみなく投与されます。

一方、アフガニスタンの田舎では未だに最低限の治療さえ受けられませぬし、らい病が蔓延しています。

小生も中村哲氏のペシャワール会の維持会員（会費 1 万円以上）になることにしました。

皆様もいかがでしょうか？ 小生この手の募金はなんだか胡散臭くて本当に現場に届くのか疑問に思っていました。今回は協力いたします。

小生、中学生の頃、青年海外協力隊に行きたくて英語を一生懸命勉強しました。

www.peshawar-pms.com/

（ペシャワール会）

ARNIs のトライアル、PARADIGM-HF では、駆出率の減少した心不全（HF_rEF）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%）とのことでした。

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、HF_rEF（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つくづく思いました。

9. HF_pEF の有効治療はない。鬱血に利尿剤使用。

HF_pEF（駆出率の保たれた心不全）は 1980 年代に認識され当初 diastolic heart failure と呼ばれました。心不全の症状がありながら駆出率（ejection fraction）が 40%以上のものです。心不全入院の半分を占め罹患率、死亡率は高く増加しています。

HF_rEF よりも年齢が高く合併症（高血圧、糖尿病、Af、貧血、COPD）も多い傾向があります。

HF_pEF の外来患者は HF_rEF よりも罹患率、死亡率は低いのですが入院患者では同様です。

HFpEF 治療に ACEi、ARB、MRA(supironolactone)等が試されましたが primary endpoint を達成できたものはありませんでした。エビデンスのある治療はなく治療は経験的です。HFpEF に利尿剤の効果は証明されていませんが鬱血に利尿剤使用は主流であり症状を改善するように思われます。Af のリズムコントロールの効果もはっきりしません。

10. 急性心不全にエビデンスのある治療はない！短期治療は長期アウトカムに影響しない。

急性心不全の原因は ACS,不整脈、高血圧、腎不全、感染、薬中断など様々です。小生、今まで急性心不全に BiPAP、利尿剤、血管拡張薬なんててっきりエビデンスのあるものだとばかり思っていました。

驚いたことに、急性心不全に有効な治療の RCT が行われましたがはっきり有効とされたものはありませんでした（マジすか！）。

短期治療が長期アウトカムに影響しないのです（ガーン！）。

初期治療は利尿剤や血管拡張薬で鬱血を改善して症状を改善し鬱血に引きつづく臓器障害を減らすことが目標です。血圧 90 未満の場合は hypoperfusion があり inotrope、昇圧剤も考慮します。

一旦、急性心不全が治まったら、慢性心不全に対して、何としても三種の神器、RAAS 阻害薬（ACEi、ARB、 β 拮抗薬、アルダクトン）を肅々と開始するのです。

それでは The Lancet 総説「心不全の薬物治療」最重要点 10 の怒涛の反復です！

- ① HFrEF で RAAS 阻害薬（ACEi、ARB、 β 拮抗薬、アルダクトン）は Class1A の救命薬！
- ② HFrEF：左室負荷→左室肥大→僧房弁逆流→左房圧上昇→肺動脈圧上昇→右室肥大。
- ③ RAAS 阻害薬の減量、中止は慢性心不全で救命チャンスを奪う！最大量を使え！
- ④ RAAS 阻害薬開始 3 日以内に eGFR、K、血圧確認し、ゆっくり増量。
- ⑤ 糖尿病で SGLT2 と GLP1 は心不全、腎不全に有効！メフォルミンに次ぐ第 2 選択薬。
- ⑥ ループ利尿薬は正常血液量（euvolemia）を保つ最小量にせよ！
- ⑦ EF \leq 35%、 β 拮抗薬で「洞調律」75/分以上では ivabradin(コラン) or digoxin 有効。
- ⑧ HFrEF で ACEi が効かぬ時 ARNI(sacubitril-valsartan)有効、Cr、K 増加少ない。
- ⑨ HFpEF の有効治療はない。鬱血に利尿剤使用。
- ⑩ 急性心不全にエビデンスのある治療はない！短期治療は長期アウトカムに影響しない。