

HFPEF (Clinical Practice) NEJM, Jan. 9, 2025

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2025 年 7 月 仲田和正

付けたり: 自分の僧帽弁口血流波形、方丈記、鴨長明方丈址、プライム意味、#1 の読み方、源氏物語藤裏葉、人間 50 年、敦盛最期、敦盛胴塚、平忠度、忠度最期、美文の平家物語

著者

Antonio Cannata, M.D., Theresa A. McDonagh, M.D.

King's College Hospital, London, the British Heart Foundation Centre of

Research Excellence, School of Cardiovascular Medicine, King's College London

HFPEF の総説が NEJM, Jan.9, 2025 にありました。最重要点は下記 9 点です。

- ① M 弁流速は $E > A$ 、拡張障害で $E < A$ 。偽正常化/拘束は TDI の $e' \downarrow$ 、 $E/e' \uparrow$ で確認。
- ② 心不全は充満圧あるが酸素を十分送れぬこと。HFREF: $EF \leq 40\%$ 、HFPEF: $EF \geq 50\%$ 。
- ③ 心不全は NT-proBNP ≥ 125 , Sn0.98。腎障害・Af・肥満で偽陽性。HFPEF の 2 割で陰性。
- ④ SGLT2 阻害薬 (ジャディアンス, フォシーガ) は心不全入院を 26% 減らす但し死亡は減らない。
- ⑤ 肥満+HFPEF で GLP-1 (オセンピック, リベルサス), tirzepatide (マンジヤロ: GLP1+GIP) 有効。非肥満者？
- ⑥ HFPEF に ARB、ACE-I、エンレスト、 β 拮抗薬、アルダクトンは無効。
- ⑦ HFPEF に利尿剤はトリアルないが推奨、必要最小量使用し正常体液量となり次第中止。
- ⑧ CardioMEMS による肺動脈圧遠隔モニターは心不全入院を減らす。
- ⑨ HFPEF 実際例: 利尿薬静注 $\rightarrow$ 経口、SGLT2 開始、高血圧・肥満治療、MRA、GLP-1。

HFPEF 総説は下記 The Lancet, March16, 2024 にもありますので併せてお読みください。

[conference_2024_10.pdf](#)

(HFPEF・臨床医が知るべき全て (セミナー) The Lancet, March16, 2024、西伊豆早朝カンファ)

HFPEF のこの 1 年間の進歩は「SGLT2 阻害薬 (ジャディアンス, フォシーガ) は心不全入院を 26% 減らす但し死亡は減らない」と「HFPEF + 肥満の患者に GLP-1 競合薬は効果あるが肥満のない患者でどうなのかまだわからない」こと。そして「HFPEF に ARB、ACE-I、エンレスト、 β 拮抗薬、アルダクトンは無効」ですが、国内のガイドラインでは ARNIs (エンレスト) と MRAs (アルダクトン) が Class IIb 推奨 (may be considered) になっています。
また「CardioMEMS による肺動脈圧遠隔モニター」が出現しました。

1. M 弁流速は $E > A$ 、拡張障害で $E < A$ 。偽正常化/拘束は TDI の $e' \downarrow$ 、 $E/e' \uparrow$ で確認。

小生の心臓がどうなっているのか気になり調べてみました。

正常人では僧帽弁口血流速波形は $E > A$ (E:左室拡張による僧帽弁からの流入速度/A:心房収縮による流入速度の比)です。

最近 heart sound を学びたいという特定認定看護師も増えているようで下記のととてもわかりやすい左室拡張能の動画がありました。

[【看護師さんと学ぶエコー】僧帽弁口血流速波形の撮り方とその診かたを解説します！左室拡張能の評価](#)

なお僧帽弁口血流波形の E/A の E とは early-diastolic の E です。A とは atrial contraction の A です。
加齢により左室拡張障害が起こり僧帽弁からの左室流入波形で E/A 比は 50 代ではほぼ 1、60 代では 1 未満になります。

小生の左室駆出率 (LVEF) は 50–60% ですが僧帽弁からの左室流入波形の E/A を調べてみたら 0.63、Deceleration time 200ms で、なんと本当に $E/A < 1$ でした。

左室へ受動的に流れ込む圧より心房収縮による圧の方が高いということです。

ガン、ショックー！ 座位で計測したからかなと思ったのですが関係なさそうです。

しかし 65 歳以上で、もし $E/A > 1$ の場合、若作りの心臓ではなくて左室壁硬化が進行した「偽正常化 (左室圧上昇→左房圧上昇で血液が強制的に左室に流れ込み正常波の如く再び E 波が高くなる)」を疑う必要があります。

これは左房圧の代償的上昇によるもので左室拡張能が改善したわけではありません。

更に左室壁が硬くなって末期の拘束型になると $E > > A$ となります。

小生、 $E/A < 1$ であることを知り、愕然として思い出すのが鴨長明の方丈記です。

「朝(あした)に死に夕(ゆうべ)に生まるる習ひ、ただ水の泡にぞ似たりける。

不知(しらず)、生まれ死ぬる人、何方(いづかた)より来たりて何方へか去る。」という訳で、

小生確実に老いていることを E/A 比減少で初めて実感しました。

方丈記は次のように続きます。誠に名文です。「また不知(しらず)、仮の宿り誰が為にか心を悩まし、何によりてか目を悦(よろこ)ばしむる。その主(あるじ)と住み家と無常を争ふさま、いはば朝顔の露に異ならず。或いは露落ちて花残れり。残るといへども朝日に枯れぬ。或いは花萎(しぼ)みて露なほ消えず。消えずといへども夕(ゆうべ)を待つことなし」

京都伏見の日野の山中、標高 150m 位のところに鴨長明が方丈庵を建てたと伝わる場所が残っています。以前、家族旅行でここを訪ねました。

江戸時代からここは文化人が多く訪れたようで江戸時代 1772 年建立の「長明方丈石」と書いた石碑もありました。

山の急斜面の 6 畳くらいのわずかな平地で周囲は鬱蒼とした林です。すぐ下に大岩があります。

方丈記では「日野山の奥に跡を隠して後、東に三尺余りの庇(ひさし)をさして柴折りくぶる縁(よすが)とす」つまり外の軒下に竈(かまど)を設けることから始まり 3m 四方(方丈)の小屋の中の様子を描いています。蕨の穂を敷いて寝床とし仏壇を造り琴、琵琶もあります。春は藤の花が咲き匂い、夏はホトギスが鳴きます。秋はヒグラシの声で満ち、冬は雪が降り炭火を掻き起こして寝覚めの友とします。念仏や往生要集に飽きると休み怠け松の響きや水の音に併せて琴、琵琶を弾きます。

[時鳥の声 - Google 検索](#)

(ホトギスは特許許可局 トッキョカキョクと鳴きます。今、西伊豆で盛んに鳴いています。)

麓の家に 10 歳の子供がいて 60 歳の鴨長明と共にハイキングをしてチガヤ(ススキのような穂)を抜き岩梨や山芋の実、芹を採り山の頂上から木幡、伏見、鳥羽のあたりを眺めるという具合で、いやはや、なんとも楽しそうなのです。

小生、伏見稲荷の裏の山の頂上から伏見、木幡を見て鴨長明もこのような景色を見ていたのだなあと深く感動しました。家族で伏見稲荷から山の尾根伝いに清水寺まで歩き夜は祇園でステーキの夕食としました。方丈庵は下賀茂神社の中の河合神社に復元されています。

E/A>1の増加でこれが正常なのか、偽正常型/拘束型なのかよく分からない時は組織トップラ法(TDI:Tissue Doppler Imaging)で心室中隔と僧帽弁輪部の交点、または右室壁と僧帽弁輪部の交点での僧帽弁輪部移動速度 e' (イー・プライム)を調べれば容易に鑑別ができます。

[Tissue Doppler LV](#) (組織トップラによる僧帽弁輪部移動速度の計測)

小生、長いこと当院のエコーに組織トップラがあるのに気が付きませんでした。
使用マニュアルを見て初めて「なんだ、あるじゃあ」と気が付きました。
今まで全く豚に真珠、猫に小判でした。

僧帽弁は収縮期に心尖方向へ移動し拡張期に心基部方向へ移動します。拡張障害があると当然この拡張期の動き(e' :イー・プライム)が小さくなりE/ e' が大きくなるのです。

正常では中隔側 $e' \geq 7$ cm/秒、外側壁 $e' \geq 10$ cm/秒、 $E/e' < 8$ です。

小生の中隔側 e' は 6.8 cm/s、 E/e' は 4.2 でした。 $E/e' \geq 15$ で左室拡張期圧上昇です。

$E/e' > 9$ の時、HFPEF を疑います。左室流入波の E は拡張能と前負荷を反映しますが TDI(組織トップラ)の e' (僧房弁輪移動速度)は拡張能にしか影響されません。

$E/A > 1$ と増加していても e' が小さければ HFPEF と判ります。 E/e' は無論大きくなります。

なお、この HFPEF の総説まとめについて神戸の竹内陽史郎先生からメールを頂きました。
以下に引用させていただきます。

.....
「E が前負荷と拡張能、e' が拡張能そのものを示すという見解は、ちょっと極論すぎます。
組織ドプラの e' に関してもそう簡単な話ではありません。本来 e' は何を意味するのか
というと、急速流入期における心尖部方向への弁輪挙上を意味します。
この弁輪挙上を引き起こす、心尖部方向への縮みが、急速流入波の力となり E を形成
すると考えていただいて良いかともいます。しかしながら、E 波自体は僧帽弁開放時
の左房圧にも影響されるので、左房圧上昇時'は弁輪挙上がわずかでも E/e' が高く
なります。よって偽正常型を示す鑑別の一助とはなりますが、メカニズムからそれが
拡張能そのものを意味するわけではありません。

本来、拡張能とは左室の弛緩(relaxation)、房室流入動態(filling)、それを受ける
各心腔の柔らかさ(compliance)を複合した病態であり、もっと総合的に判断されます。
拡張能に関しては、奥が深いのですが、日本語の総説として大木先生の書かれた

https://www.jcc.gr.jp/journal/backnumber/bk_jjc/pdf/J022-1.pdf

などをお勧めしますので一度お読みください。」

.....
小生ところでプライム記号「'」をなぜプライムと言うのだろうと調べてみたところ、数学や物理で
数字の肩に付けて類似物や単位量の分割を言います。ラテン語で 1 時間を 60 分に分割したものを
「pars minuta prima、最初の小さな部分」と言うためこの prima から来たそうです。
そう言えば学生の時、通訳のバイトをしていて #1 を小生「シャープワン」と発音したところ
これは「ナンバー ワン」と読むのだと注意されました。その当方で 1 日 1 万円貰えて小生には
全く夢のようなバイトでした。これを貯めて初めてのヨーロッパ旅行に行きました。
まとめますと正常の僧帽弁流速は $E > A$ ですが、拡張障害で $E < A$ となります。
しかし拡張障害が進行すると偽正常化、拘束型となり再び $E > A$ となります。この場合、
拡張障害の有無は TDI(組織ドップラー画像)の $e' \downarrow$ 、 $E/e' \uparrow$ で確認します。

2. 心不全は充満圧あるが酸素を十分送れぬこと。HFREF: $EF \leq 40\%$ 、HFPEF: $EF \geq 50\%$ 。

源氏物語で驚くのは平安時代、人生での老いの速さです。40 歳になるともう老人なのです。
そう言えば太平洋戦争中は 30 歳以上の兵士は老兵と言われました。
「藤裏葉(ふじのうらば)の巻」で、光源氏の息子、夕霧が 18 歳でついに 21 歳の雲居雁
(くもいのかり)と結婚します。
39 歳の源氏は「大臣(おとど、源氏)も長からずのみ思さるる御世のこなたにと思しつる
・・(源氏もいつまでも生きていられるわけではないと考えずにはいらつしやれぬ自分の
存命中に)」夕霧が結婚したのに安心して早くも「今は本意(出家)も遂げなんと思しなる」
というのです。

現在、世界で最も平均寿命が短いのがアフリカ南部のレトで 51.5 歳です。日本もワクチンなど一切受けず民間療法だけに頼ったらこのくらいになるのでしょう。

織田信長も桶狭間出陣の前に「人間五十年、下天のうちをくらぶれば夢幻のごとくなり。

一度生を享け滅せぬもののあるべきか」と幸若舞「敦盛」を舞って出陣しています。

平安時代、終活を始めたのは現在よりも実に 30 歳前倒しだったのです。

[幸若舞、人生 50 年 - Google 検索](#)

(ユーチューブ 幸若舞「敦盛」 人間 50 年・・・は 2 分 40 秒-3 分 50 秒で出てきます。)

心不全の定義は十分な充満圧がありながら心臓が組織に十分な酸素を供給できないことです。

症状は息切れ(breathlessness)、足関節浮腫(ankle swelling)、疲労(fatigue)です。

徴候は頸静脈怒張、肺ラ音、末梢浮腫で心臓障害(cardiac dysfunction)があります。

この定義は LVEF(left ventricular ejection fraction)の値とは無関係です。

この心不全の定義で HFREF(heart failure with reduced ejection fraction)は $EF \leq 40\%$ 、

HFPEF(heart failure with preserved ejection fraction)は $EF \geq 50\%$ です。

EF が 41-49%は heart failure with mildly reduced ejection fraction といいます。

心不全で入院する全成人患者の 50%近くは HFPEF です。

これは 1980 年代後半には 38%でしたが 2000 年代初期には 54%となりました。

発生率(incidence:一定期間に新たに発生する患者)は 7-18 人/1000 人/年です。

世界的に高齢化、肥満増加により HFPEF は増加しています。

HFPEF 患者は老人、女性、肥満、2 型糖尿病、高血圧、心房細動、慢性腎疾患が多く死亡率は 1 年で 15%、5-10 年で 75%です。

HFPEF は HFREF と比べて年齢、性、心不全の原因を調整して Hazard ratio 0.68; 95%CI 0.64-0.71 で死亡率は 32%低いのです。

まとめますと心不全は充満圧あるのに血流(酸素)を十分送れぬことです。

HFREF は $EF \leq 40\%$ 、HFPEF は $EF \geq 50\%$ です。HFPEF の死亡率は HFREF より 32%低いです。

3. 心不全は NT-proBNP ≥ 125 , Sn0.98. 腎障害・Af・肥満で偽陽性。HFPEF の 2 割で陰性。

「人間五十年・・・」の「敦盛(あつもり)」は平家物語の「敦盛最期」の話です。

神戸須磨、一の谷の合戦で馬で 50-60m 沖へ逃げようとする平敦盛を熊谷直実(くまがい

なおざね)が「あはれ大將軍とこそ見参らせ候へ。まさなう(みっともない)も敵にうしろを

見せさせ給ふものかな。返させ給へ。」と扇を挙げて招きます。格闘となり武者の首を刎ねよう

と兜を上げると自分の息子と同じくらいの 16-17 歳ほどで薄化粧してお歯黒をしています。

「名乗らせ給へ。助け参らせん。」と言うと「名乗らずとも頸をとって人に問へ。見知らうずるぞ。とくとく頸をとれ」との返事で後ろから土肥、梶原 50 騎が接近して来たため泣く泣く頸を刎ねるのです。

敦盛は笛の名手で腰に鳥羽院から賜った小枝(青葉の笛)という笛を差していました。平敦盛の墓は現在、神戸一の谷の古戦場の近く国道 2 号線に面したところにあり敦盛の胴塚とされます。以前、家族旅行でここを訪ね墓の前で「敦盛最期」を読んで深く感動しました。近くの須磨寺にはこの笛が収蔵されています。熊谷直実はその後、法然に弟子入りして出家し京都東山の金戒光明寺を開きました。現存しています。

心不全を疑ったら BNP 測定が便利です。proBNP が分解されて生理活性のある BNP と生理活性のない NT (N-terminal) -proBNP ができますが後者の方が半減期が長く(20 分対 120 分)、検体の扱いも BNP 検体には EDTA が必要ですが NT-proBNP は血漿やヘパリン血漿でも良いのです。また BNP は ARNi(エンレスト)で増加しますが proBNP は関係ありません。ですから BNP よりも NT-proBNP 測定の方が安定しており良さそうです。

NT-proBNP ≥ 125 pg/ml が心不全であり感度 0.98、特異度 0.35、陰性的中率(negative predictive value:陰性の時、真に陰性である確率)0.97 です。ただし腎障害、心房細動、肥満の時に偽陽性のことがあります。

また HFPEF の 2 割で BNP が上昇しません。この詳細は下記の 9 章をご覧ください。

[conference_2024_10.pdf](#)

(HFpEF・臨床医が知るべき全て(セミナー) The Lancet, March16, 2024、西伊豆早朝カンファ)

心不全での実用的アプローチはまず心エコーにより LVEF が 50%以上かどうかを確認し、そして拡張期障害や左室充満圧上昇を確認、NT-proBNP を測定します。

類似疾患(mimicker)として呼吸不全、肥大性心筋症、Fabry's disease(スフィンゴ糖脂質蓄積)や amyloidosis のような蓄積疾患を否定することが極めて重要(pivotal)です。

心臓 MRI により肥大性心筋症や心臓アミロイドーシスを否定できます。

まとめますと心不全は NT-proBNP ≥ 125 , Sn0.98, Sp0.35, NPV0.97 です。腎障害・Af・肥満で偽陽性になります。

4. SGLT2 阻害薬(ジャディアンス,フォシーガ)は心不全入院を 26%減らす死亡は減らない。

SGLT2 (Sodium-glucose cotransporter-2)阻害薬は最初、2 型糖尿病薬として開発されました。当初、小生「糖の尿排泄で血糖を下げるんなら糖質制限食とたいして変わらなくね？」くらいにしか思っていませんでした。ところが 2015 年 NEJM の EMPA-REG で確認された仰天の「ジャディアンス(empagliflozin)の心臓と腎臓の保護作用」をきっかけとして矢継ぎ早に

SGLT2 阻害薬の RCT が組まれ、いずれも 2 型糖尿病の心不全、腎不全に対する SGLT2 阻害薬の圧倒的、劇的効果が示されました。

いままで糖尿病で A1c<7.0 として 15-20 年後の微小血管障害は防いでもアテローム性心血管障害や腎障害はたいして予防できなかったのです。メトホルミンは血糖を下げるに有効ですが SGLT2 阻害薬は単に血糖を下げるのみならず心血管障害、腎障害自体を改善するのです。
今や糖尿病の第 1 選択が SGLT2 や GLP-1 拮抗薬に変わりつつあります。

HFPEF に対して SGLT2 阻害薬の empagliflozin (ジャディアンス)と dapagliflozin(フォシーガ)のトライアルが行われました。

【SGLT2 阻害薬のジャディアンス(EMPEROR-Preserved)とフォシーガ(DELIVER)のトライアル】

empagliflozin(ジャディアンス)は EMPEROR-Preserved(Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)で empagliflozin (ジャディアンス)10 mg/日、1 次アウトカムを心臓血管死と心不全による入院として hazard ratio, 0.79; 95%CI, 0.69-0.90; P<0.001 で 21%減少しました。(NEJM, 2021; 385:1451-61)

一方 dapagliflozin (フォシーガ)は DELIVER(Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure)で dapagliflozin (フォシーガ)10mg/日で一次アウトカムを心臓血管死と心不全による入院として hazard ratio, 0.82; 95%CI, 0.73-0.92;P<0.001 で 18%減少しました。(NEJM,2022;378:1089-98)

EMPEROR と DELIVER の両者のメタ解析では心臓血管死亡と心不全による入院は hazard ratio; 0.80;, 95% CI, 0.73-0.87, P<0.001 で 20%の減少でしたが、ただし一次エンドポイントの減少は心不全入院 (hazard ratio0.74; 95%CI, 0.67-0.83;P<0.001)の大きな減少(26%！！)によるのであり心臓血管死亡減少によるものではありません(hazard ratio0.88;95%CI, 0.77-1.00; P=0.052)。

現在のガイドラインでは上記の2トライアルの 1 次複合アウトカムの結果から、HFPEF に対しては SGLT2 阻害薬使用を推奨しますが、その理由は心不全入院減少によるのであり心臓血管死亡減少ではありません。

HFPEF の国際的ガイドライン全てで利尿薬が推奨されていますが各ガイドラインで異なるのは SGLT2 拮抗薬の HFPEF に対する推奨度です。これはガイドラインの出版時期にもよります。
最近の 2023 年ヨーロッパのガイドラインでは何と「SGLT2 阻害薬を Class1 の推奨」としています。

米国と日本のガイドラインでは ARNI(エンレスト)と MRAs(アルダクトン)を Class IIb 推奨(may be considered)としています。

カナダでも RAS 阻害薬と MRAs を推奨していますが、ヨーロッパ(the European Society of Cardiology)では推奨していません。これはサブグループ解析の結果は推奨しないからです。

サブグループ解析は対象患者の中で一部だけを取り出して検討する分析です。

するとせっかくのランダム化が意味をなさない可能性があります。 α エラー(差がないのにあるとする、あわてんぼうの α で覚える)の可能性が増大し、また β エラー(差があるのにないとする、ぼんやりの β で覚える)も増えます。

まとめますと SGLT2 阻害薬は心不全入院を 26%減らしますが死亡が減るわけではありません。

5. 肥満+HFPEF で GLP-1(オゼンピック,リベルサス), tirzepatide(マンジャロ:GLP1+GIP)有効。非肥満者？

平忠度(ただのり)は歌人としてすぐれ藤原俊成に師事しました。

平家一門で西へ都落ちする途中、引き返し俊成の屋敷(烏丸通と松原通の交点のあたり)に赴き自分の歌を 100 余首収めた巻物を俊成に託しました。俊成は朝敵となった忠度の名をばばかり千載和歌集に「詠み人しらず」として下記の歌を掲載しました。

「さざなみや志賀の都は荒れにしを 昔ながらの山桜かな 詠み人しらず」

以後の勅撰和歌集には「詠み人 薩摩守忠度」として 11 首掲載されます。

平家物語「忠度最期」では明石付近で西へ騎馬で逃げる忠度を岡部六野太忠純が追いすがります。

源氏の岡部六野太忠純(ろくやただすみ)が「そもそいかなる人で在(まし)まし候ぞ。

名乗らせ給へ」と呼びかけます。すると忠度は振り向いて「是はみかたぞ」と応えるのですが忠度はお齒黒をしていました。源氏にお齒黒などするものはいません。

組打ちとなり六野太を下にして首を刎ねようとしたところ六野太の従者が駆け寄り忠度の右腕を切り落とします。

今はこれまでと忠度は「しばしのけ、十念となへん」と声高に「光明遍照十方世界(こうみょうへんじょうじゅっぽうせかい)念仏衆生摂取不捨(ねんぶつしゅじょうせつしゅふしゃ)」と

10 回唱えた後、六野太に首を刎ねられます。

これが誰なのか分からなかったのですが腰の箆(えびら:矢を入れる箱)に和歌が結びつけられており「旅宿の花」という題で「ゆきくれて木のしたかげを宿とせば 花やこよひの主ならまし」と書かれていました。これにより忠度と判ります。

敵も味方も「あないとほし、武芸にも歌道にも達者にておはする人を」と涙を流し袖をぬらさぬはなかりけり、とのことでした。

平忠度の墓は一の谷から更に西、東経 135 度子午線の明石天文台から 200m真南、JR 神戸線直下の腕塚神社にあります。行ってみますと小さな神社ですが「腕の病に霊験あらたか」だとかでお参りする人が絶えないとのこと。

平家物語は誠に美文で小生、数年ごとに通読したくなります。

平家物語で小生、一番しびれた文は「俊寛の沙汰 鶴川軍(いくさ)」の中の

「露ふきむすぶ秋風は、射向け(いむけ:鎧の左側)の袖を翻し、雲井を照らす稲妻は甲(かぶと)の星をかかやかす」と、「海道下」の中で捕らえられた平重衡を鎌倉まで護送する際、静岡県に入るのですが「富士の裾野になりぬれば北には青山峨々として松吹く風は索索(さくさく)たり。南には蒼海漫々として岸うつ波も茫々たり」です。

新東名高速で沼津サービスエリア付近を通るといつもこれを思い出します。

これが吾妻鑑になるとただの chronology (経時記録) で読んでいてちっとも面白くありません。

平家物語の著者は不明ですがやはり和歌などで言葉の美しさを探求し続けたひとなのだろうなあと思います。

HFPEF の患者には糖尿病と肥満が多いため心血管疾患の改善、減量、炎症を減らすことも治療ターゲットとなり GLP-1 競合薬 (Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists) のトライアルが行われました。

【GLP-1 競合薬 semaglutid(オゼンピック、リベルサス)のトライアル】

semaglutid(オゼンピック、リベルサス、2.5 mg/1.5ml)による STEP-HFpEF(Effect of Semaglutide 2.4mg Once Weekly on Function and Symptoms in Subjects with Obesity-related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)が行われました。

Semaglutide 2.4mg を週 1 回投与で QOL (KCCQ score : Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire 0-100 点) で semaglutide 群 16.6 点、プラセボ群 8.7 点、 $P<0.001$ で、体重減少は-13.3%対-2.6%、6 分間歩行距離改善は 21.5m 対 1.2m、 $P<0.0001$ 、CRP による炎症の減少は-43.5%対-7.3%、 $P<0.001$ でした。

また semaglutide による HFPEF+2 型糖尿病の似たようなトライアルで、1 年後心不全症状改善、減量を認めました。

【GLP-1 + GIP 競合薬 tirzepatide(マンジヤロ)のトライアル】

Tirzepatide (マンジヤロ: インクレチン 2 種、GLP-1 と GIP 受容体作動薬の二刀流) の肥満改善効果を報告した NEJM, July 21, 2022 の「Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity」は 2022 年の NEJM 最大の話題だったと小生思います。この要点は次の通りです。

「平均 BMI 38 の 2,539 人を 3 群に分け tirzepatide 5mg, 10mg, 15mg またはプラセボを週 1 回皮下、72 週間投与。その結果、それぞれ体重が -15.0%、-19.5%、-20.9%減少し、プラセボでは-3.1%。副作用は胃腸障害(吐き気、下痢、便秘)。低血糖(54mg/dl 以下)がそれぞれ の群で 1.4 から 1.6%。また前糖尿病だった参加者のほとんど(95.3%)が正常血糖に戻った。従来の抗肥満薬での平均体重減少は 3.0-8.6%に過ぎず、GLP-1 の semaglutide (オゼンピック) で -12.4%の減少である」。

Tirzepatide(マンジヤロ:GIP, GLP-1 受容体競合薬)の 364 人の HFPEF 患者に対する SUMMIT trial(NEJM,Nov.16,2024)では、心臓血管死亡、心不全悪化の複合アウトカムは hazard ratio 0.62;95%CI, 0.41-0.95; P=0.026、健康状態は KCQQ score で 6.9 点: 95%CI, 3.3-10.6; P<0.001 でした。

しかし「肥満でない HFPEF 患者」で果たして GLP-1 受容体競合薬、GIP 競合薬が有用なのかはまだわかりません。以上から GLP-1 受容体競合薬は HFPEF+肥満者に有用と思われそうですが更なる trial の結果を待ちたいとのことです。

まとめますと肥満者の HFPEF で GLP-1 競合薬(オゼンピック,リヘルサス)、GLP-1 と GIP 競合薬 tirzepatide(マンジヤロ)は有効です。非肥満者の HFPEF でも有効なのかはまだわかりません。

6. HFPEF に ARB、ACE-I、エンレスト、β 拮抗薬、アルダクトンは無効。

現在のところ HFPEF の死亡率を有意に低下させる薬剤はありません。

SGLT-2 拮抗薬は死亡率でなく心不全入院を減らすのです。

心不全で高血圧、心房細動、糖尿病、呼吸器疾患、虚血性心疾患、弁疾患、肥満の治療は基本です。結論から言うと HFPEF に ARB、ACE-I、ARNIs(エンレスト)、β 拮抗薬、アルダクトンは無効でした。

以下、暇な方はお読みください。各薬剤無効の根拠となる RCT についてです。

【HFPEF に対する ARB、ACE-I、ARNIs(エンレスト)、β 拮抗薬、アルダクトンのトライアル】

【ARB】

心不全で RAS 阻害薬(Renin-Angiotensin-System Inhibitors)は多くのトライアルで試されました。

ARB の candesartan(プロプレス)は CHARM(Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) -Preserved trial は 36 カ月で HR0.89;95%CI, 0.77-1.03 で有意差はありませんでした。ただ心不全による入院はプラセボに比べて 15%対 18%(P=0.02)と低いようです。

同じく ARB の irbesartan(アバプロ)は The I-PRESERVE で HFPEF で hazard ratio 0.95; 95%CI, 0.86-1.05 で効果はありませんでした。

【ACE-I】

ACE-I の perindopril(コバシル)は PEP-CHF(Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) は 2.1 年のフォローで hazard ratio 0.92; 95%CI, 0.70-1.21 となり効果はありません。

ただ心不全による入院は 1 年で hazard ratio 0.63; 95%CI, 0.41-0.97 と低下しました。

【ARNIs エンレスト】

ARNI(Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors)の sacubitril-valsartan(エンレスト)は FDA では適応は HFREF のみとしています。

PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) trial で LVEF45%以上の HFPEF 患者 4822 人で投与されましたが心血管疾患による死亡や心不全による入院の一次エンドポイントで rate ratio 0.87; 95%CI, 0.75-1.01; P=0.06 であり有意な減少はありませんでした。

ただし女性では rate ratio 0.73; 95%CI, 0.59-0.90 で効果のある可能性がありました。

PARALLAX (Prospective Comparison of ARNI versus Comorbidity-Associated Conventional Therapy on Quality of Life and Exercise Capacity) trial は 2572 人の LVEF>40%の HFPEF 患者で行われましたが NT-proBNP の低下はあってもその他の primary end point に改善はありませんでした。

【MRAs:アルダクトン, finereone】

Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs) の spironolactone(アルダクトン)は Aldo-DHF(Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure)で spironolactone(アルドステロン)25 mg/日が HFPEF の 422 人で試されましたが症状、徴候の改善はありませんでした。

phase 3 TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) trial は LVEF > 45%の患者で心血管疾患による死亡、入院に有意差はありませんでした。

FINEARTS-HF(Finereone Trial to Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients with Heart Failure)は LVEF > 40%で心血管疾患死亡、心不全イベントを減らし有用かもしれません。

【β拮抗薬:アーチスト】

β拮抗薬は、観察データからは HFPEF 患者の 80%は β拮抗薬を投与されています。

しかし carvedilol(アーチスト)、nebivolol(?)により心不全による入院、死亡、QOL 改善はありませんでした。

まとめますと HFPEF に ARB、ACE-I、エンレスト、β拮抗薬、アルダクトンは無効です。

7. HFPEF に利尿剤はトライアルないが推奨、必要最小量使用し正常体液量となり次第中止。

HFPEF の治療は最近まで RCT が無いにも関わらず利尿剤だけでした。鬱血、心不全症状、心不全入院に推奨です。ループ利尿剤は急性心不全患者の 90%で使用されています。ガイドラインでは必要最小量を使用し euvolemia (正常体液量)となったら中止します。高血圧のある場合は thiazide も選択肢となります。

一方、「HFREF (駆出率の減少した心不全) 治療の要点」は下記総説をご覧ください。
[conference_2020_04.pdf](#)

(心不全の薬物治療 (Series) The Lancet March9, 2019 西伊豆早朝カンファ)

「HFREF 治療」の最大のポイントは「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(Class 1A の 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。
これは利尿剤で腎障害を起こすとくに HFREF では β 拮抗薬、ACE-I、ARB、MRA を減らさざるを得なくなり、それは救命チャンスを奪うことになるからです。

まとめますと HFPEF に利尿剤の RCT はありませんが推奨です。利尿剤は必要最小量使用し正常体液量となり次第中止します。HFREF 治療では RAAS 阻害薬(ACE-I、ARB、 β 拮抗薬、アルダクトンは)は救命薬であり最大量を、利尿薬は正常体液量を保つ最小量とします。

8. CardioMEMS による肺動脈圧遠隔モニターは心不全入院を減らす。

心不全で入院を減らすに肺の圧モニターは可能性のあるかもしれません。

CardioMEMS system は常時肺動脈圧を計測し遠隔伝達を行います。

驚きの下記動画をご覧ください。心カテでバッテリー不要の肺動脈(PA)圧測定器を肺動脈に留置し永久的に肺動脈圧をモニターするのです。

[CardioMEMS HF System Animated Implant Procedure Overview](#)

肺動脈圧をバッテリー無しで永久的にモニターする(Youtube 1 分 12 秒)

これがあればエコーでいちいち TRPG (三尖弁逆流圧較差)を測定しなくて済みます。

エコーで TR ジェットの高さ(流速)が分ればベルヌーイの式(流速の2乗 $\times$ 4)で圧較差が分りこれに右房圧(下大静脈幅から推定)を加えれば右室収縮期圧が分ります。

肺動脈狭窄(PS)がなければ右室収縮期圧＝肺動脈収縮期圧とみなせます。

ベルヌーイの式とは流体エネルギー保存則に基づくもので「流れの速いところでは圧力が低くなる現象」を数式化したものです。

ただこんな結構大きな器具を肺動脈に入れて血栓が出来ないのかと心配になります。

CHAMPION(CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients) trial は 550 人で行われ心不全入院に一般治療と比べ LVEF(左室駆出率)に関わらず有意な減少がありました。

また MONITOR-HF trial は CardioMEMS を慢性心不全の 348 人(28%は LVEF $>$ 40%)で行い QOL は KCCQ score で平均 7.05 点改善、一方従来治療では平均 $-$ 0.08 点でした。

まとめますと CardioMEMS による肺動脈圧遠隔モニターは心不全入院を減らします。

9. HFPEF 実際例:利尿薬静注→経口、SGLT2 開始、高血圧・肥満治療、MRA、GLP-1。

この総説には冒頭症例があります。最後のまとめとしてお読みください。

<症例>

75 歳女性、2 型糖尿病、抵抗性高血圧、肥満、COPD の既往があり入院時重度の末梢性浮腫、軽度の運動で呼吸困難。急性冠疾患は否定、心不全と診断。NT-proBNP1529pg/ml、心エコーで左室内径正常、左室肥大あり、LVEF52%、心房拡大あり、右室拡大なし、右室機能正常。肺動脈収縮期圧 65mmHg(正常<35)。この患者の評価、治療をどうする？

<回答>

著者はまず肺水腫、鬱血を利尿剤静注で治療する。一度 euvolemia(正常体液量)となったら経口ループ利尿薬に変更する。「症状軽減と心不全入院を減らすため」に SGLT2 阻害薬を処方する。高血圧と肥満の治療を行う。この患者は ramipril(ACE 阻害)と amlodipine (Ca 拮抗薬)で治療されているが BP>130/80 なら spironolactone(MRA、アルダクトン A)を追加する。GLP-1 受容体競合薬開始を考える。睡眠時無呼吸を確認して治療する。

それでは皆様、NEJM, Jan.9, 2025 HFPEF 総説最重要点 9 の怒涛の反復です。

- ① M 弁流速は $E > A$ 、拡張障害で $E < A$ 。偽正常化/拘束は TDI の $e' \downarrow$ 、 $E/e' \uparrow$ で確認。
- ② 心不全は充満圧あるが酸素を十分送れぬこと。HFREF: $EF \leq 40\%$ 、HFPEF: $EF \geq 50\%$ 。
- ③ 心不全は NT-proBNP ≥ 125 , Sn0.98。腎障害・Af・肥満で偽陽性。HFPEF の 2 割で陰性。
- ④ SGLT2 阻害薬(ジャディアンス,フォシーガ)は心不全入院を 26%減らす但し死亡は減らない。
- ⑤ 肥満+HFPEF で GLP-1(オゼンピック,リベルサス), tirzepatide(マンジヤロ:GLP1+GIP)有効。非肥満者？
- ⑥ HFPEF に ARB、ACE-I、エンレスト、 β 拮抗薬、アルダクトンは無効。
- ⑦ HFPEF に利尿剤はトライアルないが推奨、必要最小量使用し正常体液量となり次第中止。
- ⑧ CardioMEMS による肺動脈圧遠隔モニターは心不全入院を減らす。
- ⑨ HFPEF 実際例:利尿薬静注→経口、SGLT2 開始、高血圧・肥満治療、MRA、GLP-1。