

慢性心不全治療の変遷

桑原宏一郎 *Koichiro Kuwahara*

信州大学医学部循環器内科

MRA : mineralocorticoid receptor antagonist

□はじめに

慢性心不全は予後不良の疾患症候群であり、治療薬の開発によるその予後改善が求められている。近年、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬・アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)に加えて新規作用機序を有する心不全治療薬が開発され、今後の心不全薬物治療はさらに変化していくことが予想される。

本特集ではそうした新規心不全治療薬についてそれぞれのエキスパートから概説いただくが、まず本稿では現在までの心不全薬物治療の変遷について概説する。

□利尿薬, ジギタリス製剤, 経口強心薬

1970～80年代ごろまでの心不全の薬物治療はサイアザイド系あるいはループ利尿薬などの利尿薬とジギタリス製剤が中心であり、その治療効果は限定的なものであった。その後、血行動態解析手法の進歩に伴い、強心薬や血管拡張薬の心不全における血行動態改善作用が注目され、心筋収縮力に重要な働きをする β アドレナリン受容体シグナルを活性化し強心作用を有する経口薬が開発され、期待が持たれた。しかし、これら経口強心薬は一時的に症状を改善するものの、長期的な生命予後の改善につながらず、かえって悪化させることが1990年代に行われた複数の二重盲検ランダム化試験により明らかとなり、慢性心不全の治療薬としての使用は限定的なものとなるに至った。

□イソソルビド, ヒドララジン

一方で血管拡張薬に関しては、静脈拡張作用のある二硝酸イソソルビドと動脈拡張作用のあるヒドララジンを用いて、左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)に対し前負荷と後負荷を軽減することによる予後改善効果をプラセボと比較したV-HEFT I試験が行われ、ヒドララジン+二硝酸イソソルビドによる血管拡張療法が生命予後を改善することが示された¹⁾。

HFrEF : heart failure with reduced ejection fraction
V-HEFT I : Vasodilator-Heart Failure Trial I

ACE阻害薬

CONSENSUS : Cooperative North
Scandinavian Enalapril Survival Study

V-HEFT II : Vasodilator-Heart
Failure Trial II

SOLVD : Studies of Left Ventricular
Dysfunction

また、静脈・動脈を同時に拡張するACE阻害薬であるエナラプリルの重症慢性心不全(NYHA心機能分類IV度)に対する予後改善効果を検討するCONSENSUS試験で、エナラプリルにより死亡が抑制されることが示された²⁾。さらに軽症から中等症(NYHA心機能分類II~III度)の慢性心不全に対してヒドララジン+二硝酸イソソルビドとエナラプリルの予後改善効果を比較検討したV-HEFT II試験では、エナラプリルのほうがより生命予後を改善することが示され³⁾、同時期に行われたNYHA心機能分類II~III度のHFrEFを主な対象としたSOLVD試験でもプラセボと比較しエナラプリルの有効性が確認された⁴⁾。これら1990年前後に行われた臨床試験とそれに引き続くいくつかの臨床試験の結果より、ACE阻害薬のHFrEF治療薬としての有効性が確立された。その有効性の機序として、単なる血管拡張によるもののみならずレニン・アンジオテンシン(RA)系を阻害することの重要性が認識されるに至った。

ARB

ELITE II : Evaluation of Losartan in
the Elderly Study II
RESOLVD : Randomized Evaluation of
Strategies for Left Ventricular Dysfunction

Val-HeFT : Valsartan Heart Failure
Trial
CHARM-Added : Candesartan in
Heart Failure-Assessment of Reduction
in Mortality and Morbidity-Added

CHARM-Alternate : Candesartan in
Heart Failure-Assessment of Reduction
in Mortality and Morbidity-Alternate

その後ARBが開発され、HFrEFに対する予後や症状の改善効果をACE阻害薬であるカプトプリルやエナラプリルと比較するELITE II試験およびRESOLVD試験が行われたが、生命予後や症状改善効果においてACE阻害薬と同等ではあるが、それを上回る有効性は示せなかった^{5,6)}。

また、HFrEFに対しACE阻害薬にさらにARBを上乗せ投与した場合の有効性をプラセボと比較検討する試験として、Val-HeFT試験およびCHARM-Added試験が行われた。前者では死亡率の有意な減少は認めなかったが、死亡率と心不全悪化イベントの複合エンドポイントの発現率は低下し⁷⁾、後者では心血管死亡と心不全入院からなる複合エンドポイントの発現率の低下が認められた⁸⁾。さらに、ACE阻害薬に不耐容で服用できないHFrEFに対し、ARBであるカンデサルタンとプラセボの予後改善効果を比較したCHARM-Alternate試験では、心血管死と心不全入院の複合エンドポイントが有意に抑制された⁹⁾。

これら2000年前後に行われた臨床試験の結果から、現在日米欧それぞれの心不全ガイドラインにおいてARBはACE阻害薬に不耐容性のないHFrEFに投与することが推奨されている。

β遮断薬

前述したように、心不全では心拍出量の低下がみられることから、その治療薬として一時期経口強心薬に期待が持たれたが、βアドレナリン受容体シグナルを活性化する経口強心薬の慢性投与はむしろ心不全患者の生命予後を悪化させることが明らかとなった。

一方で、 β アドレナリン受容体を遮断し心機能を低下させる作用を持つ β 遮断薬は、心不全には長らく禁忌とされてきたが、1970年代後半にスウェーデンのグループより、少数例ではあるが、拡張型心筋症患者に少量から投与することで生命予後が改善する可能性が報告された。その後のいくつかの臨床試験を経て、1990年代後半以降、重症心不全も含めたHFrEFに対し β 遮断薬を少量から徐々に増量することで生命予後が改善することが、複数の臨床試験で明らかとなった^{10~13)}。

これらの結果から、ACE阻害薬(忍容性がない場合ARB)の投与に加えて β 遮断薬を投与することがHFrEFの標準的治療として推奨された。同時にHFrEFにおいて、RA系の抑制に加え、過剰に活性化した交感神経系を抑制することの重要性が認識されるに至った。

□ MRA

前述のようにACE阻害薬、ARBがHFrEFに対して有効であることが示され、慢性心不全においてRA系阻害の重要性が認識される中で、RA系の下流に位置するホルモンであるアルドステロンの心筋リモデリングにおける重要性を示唆する基礎的研究が、1990年代初頭より報告されていた。しかし、アルドステロンの作用を阻害するMRAであるスピロラク톤は、降圧作用とカリウム保持性の利尿作用を有する薬剤として使用されてはいたものの、HFrEFの長期予後に及ぼす意義は明らかでなかった。

そこで、中等症から重症(NYHA心機能分類Ⅲ~Ⅳ度)でACE阻害薬や利尿薬などの治療薬をすでに投与されているHFrEFに、さらにスピロラク톤を上乗せすることによる予後改善効果を検証するRALES試験が行われ、スピロラク톤によるHFrEFの死亡抑制効果が示された¹⁴⁾。また、ミネラルコルチコイド受容体に対する選択性がより高いエプレレノンを用いて、左室機能不全あるいは心不全を合併した心筋梗塞患者(75%以上でACE阻害薬/ARBおよび β 遮断薬をすでに服用中)に対して死亡および合併症抑制効果を検証したEPHESUS試験でも、死亡および合併症の抑制が示された¹⁵⁾。さらに、より軽症であるNYHA心機能分類Ⅱ度のHFrEFでかつ90%前後がACE阻害薬/ARBおよび β 遮断薬を服用している患者を対象として、エプレレノンの予後改善効果を検証したEMPHASIS-HF試験でも、心血管死および心不全の初回入院からなる主要評価項目に加え、全死亡も抑制された¹⁶⁾。

これらの結果から、軽症から重症まで幅広いHFrEFにおいて、ACE阻害薬/ARBおよび β 遮断薬にさらにMRAを上乗せすることにより予後改善が得られることが明らかとなり、各国のガイドラインにおいて、NYHA心機能分類Ⅱ度以上の症状がある場合、あるいは心機能が改善しない場合にACE阻害薬(忍容性がない場合ARB)お

RALES : Randomized Aldactone Evaluation Study

EPHESUS : Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

EMPHASIS-HF : Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure

よびβ遮断薬に加えてMRAを投与することが推奨されるに至った。

新規心不全治療薬の登場

上記のACE阻害薬・ARB、β遮断薬、MRAに加えて、近年、過分極活性化環状ヌクレオチド依存性(HCN)チャネル阻害薬であるイバブラジン、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)であるサクビトリルバルサルタン、ナトリウム・グルコース共輸送体2(SGLT2)阻害薬であるダバグリフロジンとエンパグリフロジン、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬であるベルイシアグトなど新規作用機序を有する薬剤のHFrEFに対する予後改善効果が次々と明らかとなった(図)。

HCN : hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated
 ARNI : angiotensin receptor-neprilysin inhibitor
 SGLT2 : sodium glucose cotransporter 2
 sGC : soluble guanylate cyclase

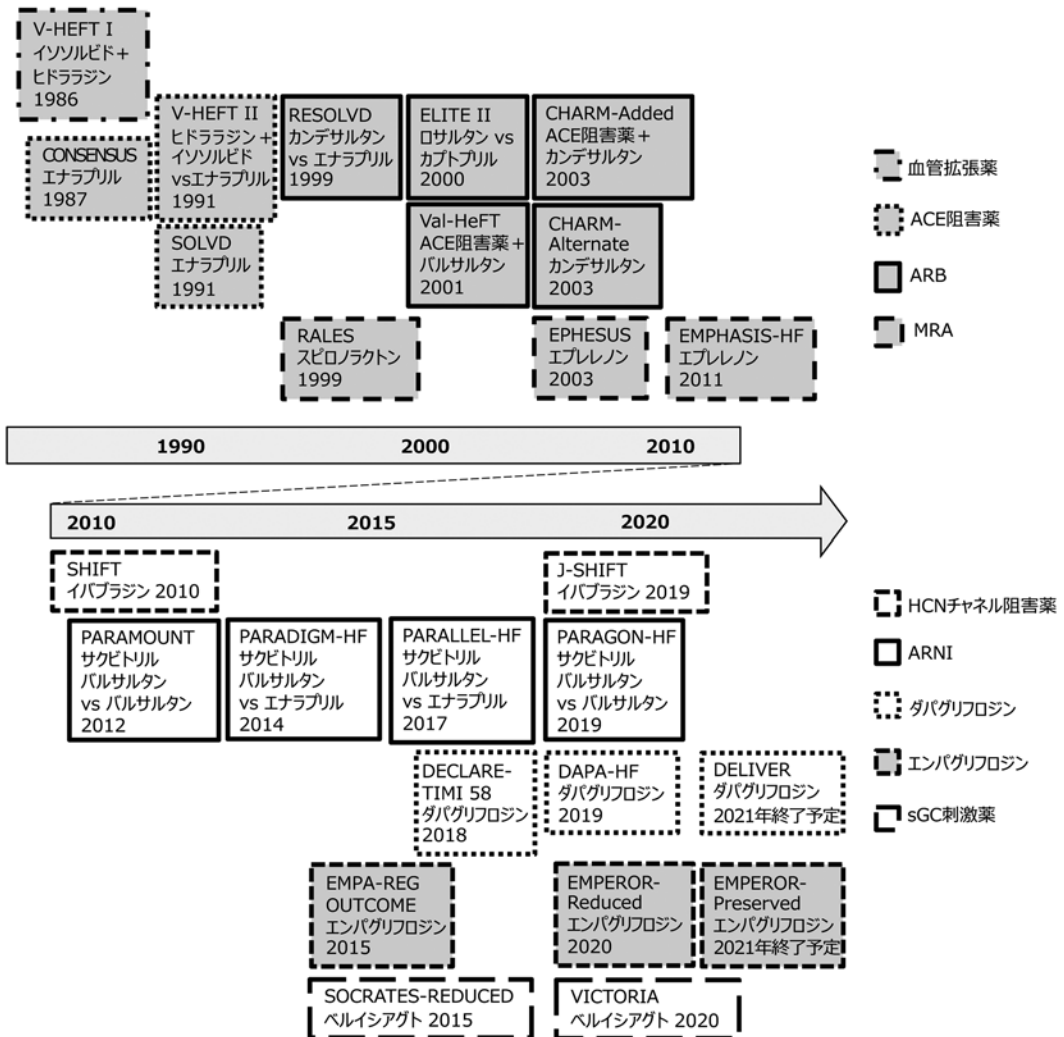


図 心不全治療薬の臨床試験

本特集ではこれら新規機序の心不全治療薬について概説する。これらの薬剤の登場により、HFrEFに対する薬物治療の選択肢が大きく広がるとともに、その予後のさらなる改善が期待される状況となっている。これまではその臨床的エビデンスが確立した時間軸に沿う形で、まずACE阻害薬/ARBと β 遮断薬を導入し忍容性をみながら目標用量まで増量した後、MRAの投与を考慮するアプローチが一般的に取られてきたが、この投与アプローチに確固たるエビデンスがあるわけではなく、今後作用機序がそれぞれ異なる各心不全治療薬をどのタイミングでどのように導入していくか議論されることになるであろう。本特集がそうした新しい心不全薬物治療アプローチの構築に少しでも役に立てば幸いである。

(付表 わが国で慢性心不全の治療に用いられる新規治療薬と従来の標準治療薬, p.163参照)

文 献

- 1) Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
- 2) Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- 3) Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
- 4) Investigators S, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- 5) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-7.
- 6) McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation* 1999;100:1056-64.
- 7) Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- 8) McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al.: Investigators C and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
- 9) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Investigators C and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.

- 10) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–55.
- 11) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
- 12) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- 13) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study G. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
- 14) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
- 15) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure E and Survival Study I. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21.
- 16) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.: Group E-HS. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.