

編集 河野 隆志  
杏林大学医学部  
循環器内科学 臨床教授

# レジデントのための心不全マネジメント

心不全患者数の急激な増加に伴い、循環器専門医だけでは対応しきれなくなる未来が迫っています。近い将来、若手医師であっても心不全のマネジメントをより主体的に担わなければならないはず。来るべき未来に備えて、心不全に関する基礎知識を押さえましょう。

第7回 HFpEFをどう治療する？  
今回の執筆者 武井 眞 東京大学中央病院循環器内科

心不全診療は、左室駆出率(LVEF)を基準とした層別化が重視され、LVEFの保たれた心不全(Heart Failure with preserved Ejection Fraction: HFpEF, LVEF $\geq$ 50%)、軽度低下した心不全(Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction: HFmrEF, 40% $\leq$ LVEF $<$ 50%)、低下した心不全(Heart Failure with reduced Ejection Fraction: HFrEF, LVEF $<$ 40%)に区別されます<sup>1)</sup>。近年、HFrEFからLVEFが改善しHFpEF、HFmrEFのカテゴリとなった症例を、LVEFが改善した心不全(Heart Failure with recovered Ejection Fraction: HFrecEF, LVEF $\geq$ 40%)として扱うようになりました<sup>1)</sup>。HFrEFの薬物治療は既に押さえたので、ここではHFpEF、HFmrEF、HFrecEFに着目します。

## なぜLVEFで層別化するのか？

そもそもLVEFによる層別化が基本となったのは、ランダム化比較試験(RCT)で予後改善が明らかにされた薬物・デバイス治療の多くがHFrEFを対象としていたからです。ちなみにHFpEF、HFmrEFでは、予後改善を示したRCTは近年まで存在しませんでした。これは、HFrEFが心収縮能の低下を呈す比較的均一な集団であるのに対し、HFpEF、HFmrEFは加齢を背景に不整脈、弁膜症、拡張障害など、多様な心機能障害・併存疾患により心不全を呈する際に“wastebasket diagnosis”とされがちな症候群であり、単一の原因改善だけでは予後が改善しなかったためと考えられています。それゆえHFpEF、HFmrEFは、併存疾患の治療が特に重要です。

## 治療の考え方

慢性期のHFpEF、HFmrEF、HFrecEFの治療について、①原因となる心疾患の治療、②高血圧、糖尿病、慢性腎臓病(CKD)などの併存疾患の治療に分けて解説します(利尿薬を含めた急性期の治療は連載第3回を参照)。また近年、HFrEFに有効な薬剤(診療ガイドラインに基づく標準的治療: GDMT)の中から、HFmrEF、HFpEFにも有効性が期待される薬剤が登場しました。そこで、③GDMTの適応にも触れます。

### ①原因となる心疾患の治療

原因となる、あるいは合併する心疾患を表1<sup>2,3)</sup>にまとめました。弁膜症による心不全(連載第8回にて解説予定)

●表1 HFpEF、HFmrEFの原因もしくは合併する心疾患の日本人における頻度(文献2, 3をもとに作成)

心疾患	HFpEF (%)	HFmrEF (%)
冠動脈疾患	16.3~44.1	38.8~52.9
弁膜症	14.4	5.9
心房細動	51.8~56.7	43.5~45.1

の場合は、カテーテルによる低侵襲治療の普及もあり、高齢者を含め適応が広がっています。また、心房細動に対するアブレーションの成績も向上しました。顕著な左房拡大がなく、心房細動が心不全増悪のトリガーとなっていれば、積極的に心房細動アブレーションを考慮しましょう。

さらに、心臓でのアミロイド沈着が80歳以上のHFpEF症例の約40%に認められたことが、日本人の剖検結果で報告されています<sup>4)</sup>。軽度の組織沈着では症状が出ないこともあるので、これら全てが心アミロイドーシスと生前に診断されたわけではなく、真の有病率を反映したものではないと考えられています。ただし高齢者のHFpEFにおける心アミロイドーシスは、これまでのわれわれの認識よりも頻度の高い疾患である可能性を考慮に入れておきましょう。

治療の詳細はそれぞれのガイドライン、成書を参考にさせていただきたいのですが、重要なのは、治療選択肢があるこれらの疾患の検索を怠らないことです。

### ②併存疾患の治療

主な併存疾患の頻度を表2<sup>2,3,5)</sup>にまとめました。糖尿病合併の場合は、糖尿病薬の中でもSGLT2阻害薬が優先されます。貧血で鉄欠乏を原因とする場合、静注製剤による鉄補充がHFrEFでは推奨されていますが、HFpEFでは今後の検証が待たれています。それ以外の併存疾患については、心不全を合併した場合の治療目標に関する検証は乏しく、基本的には各疾患単独での治療方針に沿うこととなりますが、特にCKD、糖尿病を合併する場合はRAAS(レニン・アンジオテンシン・アルドステロン)系・SGLT2阻害薬を積極的に使用することが多くなると思います。表2には記載していませんが、高齢化の進む日本のHFpEF、HFmrEFでは、認知症、うつ、低栄養、身体的フレイル、社会的孤立を合併するケースも多いです。多面的で包括的な診療・ケアを、医師のみでなく、多職種チームによるアプローチで行いましょう。

### ③GDMTの適応

欧州心臓病学会(ESC)、米国心臓病学会(AHA)/米国心臓病学会(ACC)が2021年、22年に相次いで心不全診療ガイドラインを改訂し<sup>7,8)</sup>、HFrEFに対するGDMTのHFmrEF、HFpEFへの推奨度が記載されています(表3)<sup>7,8)</sup>。SGLT2阻害薬はHFmrEF、HFpEFでも心不全入院の抑制効果が確認され、そ

●表2 HFpEF、HFmrEFに併存する疾患の日本人における頻度(文献2, 3, 5をもとに作成)

併存疾患	HFpEF (%)	HFmrEF (%)	治療
高血圧	67.9~91.2	72.1~89.8	RAAS系を中心とした治療
糖尿病	30.9~33.8	35.7~40.7	SGLT2阻害薬を中心とした治療
CKD	43.9	47.4	RAAS系・SGLT2阻害薬を含むガイドラインにのっとった治療
脂質異常症	35.4~78.8	41.0~80.2	冠動脈疾患合併の場合、スタチンを中心とした治療
貧血	74.7	69.0	鉄欠乏の場合、静脈投与による鉄補充

●表3 HFrEFに対するGDMTのHFmrEF、HFpEFへの推奨度(文献7, 8をもとに作成)

	併存疾患	薬物	AHA/ACC 2022	ESC 2021	根拠となった研究(PMID)	研究デザイン	LVEFに関する患者選択基準	介入群、対象群	主な結果
ACE阻害薬/ARB	HFmrEF	IIb	IIb	推奨なし	PEP-CHF (16963472)	RCTのサブ解析	41~49%	ペリンドプリル、プラセボ	心血管死亡と心不全入院の減少(HR=0.38, 95%CI 0.19-0.75)
					CHARM-preserved (29431256)			カンデサルタン、プラセボ	心血管死亡と心不全入院の減少(HR=0.76, 95%CI 0.61-0.96)
					I-PRESERVE (19001508)			イルベサルタン、プラセボ	心血管死亡と心不全入院に有意差なし
ACE阻害薬/ARB	HFpEF	IIb	推奨なし	推奨なし	PEP-CHF (16963472)	RCT	>40%	ペリンドプリル、プラセボ	心血管死亡と心不全入院に有意差なし
					CHARM-preserved (13678871)			カンデサルタン、プラセボ	心血管死亡と心不全入院に有意差なし
					I-PRESERVE (19001508)			イルベサルタン、プラセボ	心血管死亡と心不全入院に有意差なし
ARNI	HFmrEF	IIb	IIb	推奨なし	PARAGON-HF (31475794)	RCTのサブ解析	45~50%	サクビトリル/バルサルタン、バルサルタン	心血管死亡と心不全入院の減少(HR=0.78, 95%CI 0.64-0.95)
	HFpEF	IIb	推奨なし	推奨なし		RCT	$\geq$ 45%		心血管死亡と心不全入院減少の傾向(HR=0.87, 95%CI 0.75-1.01)
SGLT2阻害薬	HFmrEF	IIa	推奨なし	推奨なし	EMPEROR-Preserved (34449189)	RCT	>40%	エンバグリフロジン、プラセボ	心血管死亡と心不全入院の減少(HR=0.79, 95%CI 0.69-0.90)
	HFpEF	IIa	推奨なし	推奨なし		RCT	>40%		心血管死亡と心不全入院の減少(HR=0.48, 95%CI 0.24-0.97)
$\beta$ 遮断薬	HFmrEF	IIb	IIb	推奨なし	Bbmeta-HF (29040525)	メタ解析	40~49%(洞調律)	$\beta$ 遮断薬、プラセボ	心血管死亡の減少(HR=0.48, 95%CI 0.24-0.97)
	HFpEF	推奨なし	推奨なし	推奨なし					
MRA	HFmrEF	IIb	IIb	推奨なし	TOPCAT (24716680, 26374849)	RCTのサブ解析	45~49%	スピロノラクトン、プラセボ	心血管死亡と心不全入院減少の傾向(HR=0.72, 95%CI 0.50-1.05)
	HFpEF	IIb	推奨なし	推奨なし		RCT	$\geq$ 45%		心血管死亡と心不全入院、回避された心臓突然死に有意差なし

HR: ハザード比, 95%CI: 95%信頼区間

の有効性が確立されてきました。一方で、日本糖尿病学会からは、高齢者や老年症候群がある糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬の慎重投与が推奨されており<sup>9)</sup>、高齢や低栄養の患者が多い日本<sup>10)</sup>では、今後の議論が注目されます。

ARNI、MRA、ACE阻害薬/ARBなどはRCTのサブ解析からHFmrEFでの予後改善が示唆されました<sup>7,8)</sup>が、十分なエビデンスの確立には至っていません。高血圧やCKDを合併する場合に使用することが多いですが、高カリウム血症や腎機能増悪に注意する必要があります。 $\beta$ 遮断薬も確たるエビデンスはなく、心房細動合併の際にレートコントロールが必要である場合などには使用の検討が必要でしょう。重要な点として、LVEF改善後にGDMTを中止されたHFrecEFでは、LVEFの低下、心不全イベントの発症率が有意に高かったことが報告されています<sup>11)</sup>。

LVEFが改善しても、GDMTを安易に中止しないようにしましょう。

## Take-home message

- ♥ HFpEF、HFmrEFの診療では、原因となる心疾患の検索、治療が重要。
- ♥ 心臓以外の併存疾患の管理、社会環境調整を含めた包括的な医療提供をめざす。
- ♥ SGLT2阻害薬の有効性が証明され、HFpEF、HFmrEFへの適応が広がる。

### 参考文献・URL

- 1) J Card Fail. 2021 [PMID: 34600838]
- 2) J Card Fail. 2019 [PMID: 31129270]
- 3) Eur J Heart Fail. 2017 [PMID: 28370829]
- 4) Circ J. 2020 [PMID: 32830187]
- 5) JAMA Netw Open. 2020 [PMID: 32379331]
- 6) Circ J. 2021 [PMID: 34305070]
- 7) Circulation. 2022 [PMID: 35363499]
- 8) Eur Heart J. 2021 [PMID: 34447992]
- 9) 日本糖尿病学会. 糖尿病治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation. 2022. <https://bit.ly/3uw3m2o>
- 10) Int J Cardiol. 2023 [PMID: 36257476]
- 11) Lancet. 2019 [PMID: 30429050]

内科臨床誌メディチーナ medicina 2022年11月号 Vol.59 No.12

特集 避けて通れない心不全診療 総合内科力・循環器力を鍛えよう!

平岡栄治 (東京ベイ浦安市川医療センター総合内科)

収録内容  
第1章 心不全総論  
第2章 急性心不全  
第3章 慢性心不全  
第4章 心不全の新薬について  
第5章 基礎になる心疾患各論  
第6章 心不全発症予防

●定価: 2,860円(本体2,600円+税10%)

医学書院