

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

大西勝也

大西内科ハートクリニック



● はじめに

2023年にアップデートされたESC心不全診療ガイドライン¹⁾の改訂点は大きく分けて、左室駆出率(EF)が軽度低下した心不全(HFmrEF)および保たれた心不全(HFpEF)の治療、そして急性心不全の治療ということになります。我々はクリニックに多い心不全であるHFpEF症例について、ガイドラインを活用して治療法を考えてみたいと思います。

● 症例提示

症例を提示します。80歳台の女性の患者さんです。HFpEFで基礎疾患として高血圧と糖尿病がありました。他院で高血圧に対して治療されていましたが、労作時に息苦しいということで当院にやってきました。至急の治療が必要な程度の息苦しさを、NT-pro BNPが409 pg/mLと上昇していました。心エコーや胸部X線から左房径も拡大しており、初診の段階でHFpEFであろうという診断がつけました。身長152 cm、体重62 kgと軽度肥満です。血圧は150/70 mmHgとまだコントロール不良で、歩行速度が1 m/secと若干フレイルです。クレアチンが1.2 mg/dLと腎機能は低下しており、ヘモ

グロブリンは10.7 g/dL、フェリチンは7.3 ng/mLと若干低めで、TSAT 18%と鉄欠乏状態でした。HbA1cは6.4%で、一見コントロール良好なのですが、貧血下での6.4%ですから注意が必要です。尿中アルブミンが陽性で糖尿病性腎症を認めます。転院時の内服薬は、カンデサルタン(ARB)8 mg/日、ビソプロロール(β 遮断薬)2.5 mg/日、エンパグロフリジン(SGLT2阻害薬)10 mg/日、アゾセミド(ループ利尿薬)30 mg、そしてメトホルミン(ビグアナイド薬)が1500 mg/日でした。

● HFpEF 患者さんの特徴と注意点

日本におけるHFpEF患者さんの特徴は群馬大学の小保方先生がきれいにレビュー²⁾されていますが、どういう方が多いかというと、高齢者に多く、フレイルの患者さんが半分以上いらっしゃいます。そして肥満の方はBMIを30で切ったときに6.5%です。ただ、内臓脂肪が同じ量と考えたときに欧米人のBMI 30というのは日本人を含むアジア人でみると27くらいとなります。そのようなカットオフ値にすれば、もう少し割合が多いのではないかと思います。そして糖尿病の割合は40%くらいで、平均のeGFRは42-61 mL/min/1.73 m²、ステージ3以上の

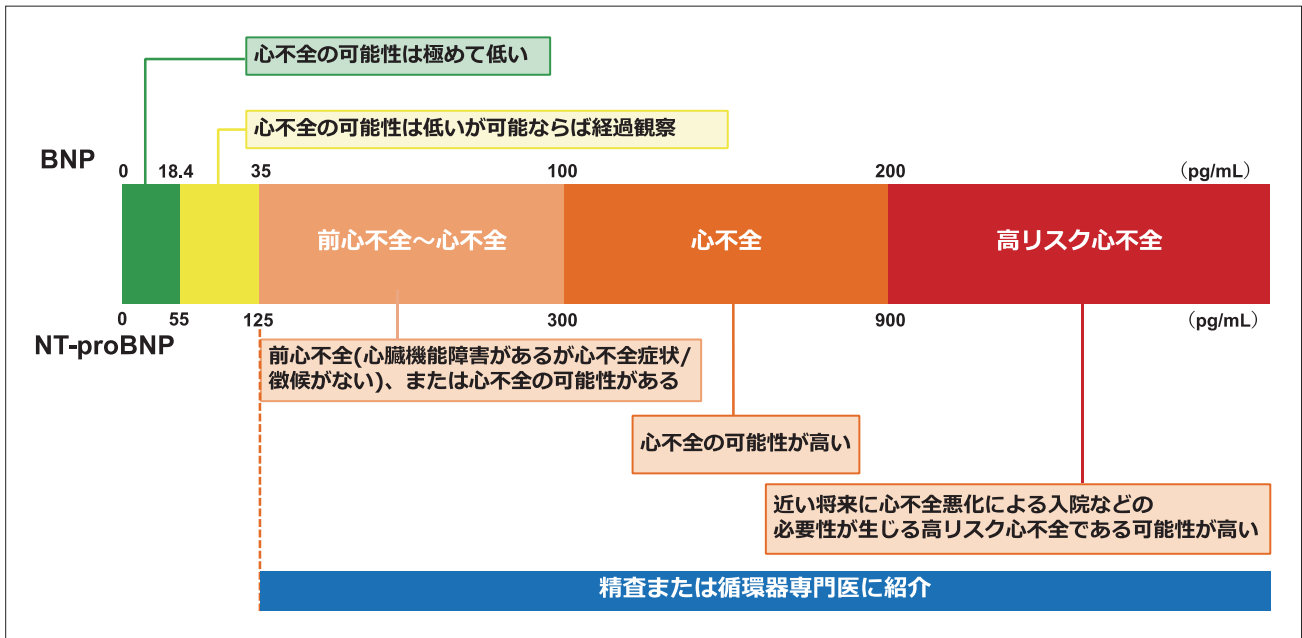


図1 BNP/NT-proBNP を用いた心不全診断や循環器専門医への紹介基準のカットオフ値

(日本心不全学会：血中BNPやNT-proBNPを用いた心不全診療に関するステートメント 2023年改訂版より転載)

CKDになります。また、左房径が大きいという特徴もあります。

この症例は高齢、肥満、フレイル、糖尿病、腎機能障害、左房拡大と全部当てはまっていました。そのうえ、NT-pro BNPは409 pg/mLです。409 pg/mLというと新しい心不全のステートメントを見ると「心不全の可能性が高い」に該当します(図1)³⁾。そもそもBNPは左室拡張末期壁応力(ウォールストレス)に比例して分泌されます。ウォールストレスというのは左室拡張末期圧×左室内腔の半径によって規定されます。EFが低下した心不全(HFrEF)とHFpEFのいずれにおいても、BNPは拡張末期圧よりもウォールストレスと極めて相関するということが国立循環器病研究センターのデータでも出ております。左室の拡張末期圧だけでなく内腔も関係するということを考えると、HFrEFにおいては左室拡張末期容積が大きくなっていますが、HFpEFでは拡張末期容積が小さいので、同じ拡張末期圧であったとき、HFpEFにおいてはBNPの値は過小評

価されやすいということを考えないといけません。ですからHFpEFでNT-pro BNPが400 pg/mL程度であるということは、HFrEFでは約3倍の1200 pg/mLぐらいのイメージで我々は見てもいいのではないかなと思います。

● SGLT2 阻害薬

HFpEF に対する治療は何かということで、うっ血がある場合においては利尿薬、そしてSGLT2 阻害薬(ダパグリフロジン、エンパグリフロジン)、併存症の治療、これがクラスIです(図2)¹⁾。禁忌がない限り絶対しましょうというのがクラスIであり、以上の3つがESCのガイドラインで書かれています。

このガイドラインより、SGLT2 阻害薬をまず使しましょうと、皆さんも学んでおられると思います。その根拠としてEMPEROR-Preserved試験において、世界で初めてエンパグリフロジンがHFmrEFおよびHFpEF患者さんの心血管死、そして心不全

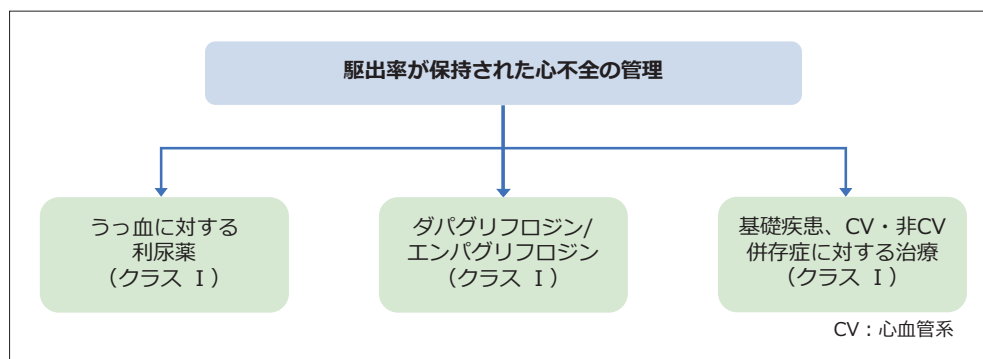


図2 ESCにおける左室駆出率が保たれた心不全(HEpEF)の推奨治療

(McDonagh TA, et al : *Eur Heart J* 2023 ; 44 : 3627-3639 より引用改変)

の入院を改善したと報告されました⁴⁾。そして同じような試験が、ダパグリフロジンを用いた DELIVER 試験でも行われました⁵⁾。他によいエビデンスがない現在においては、基本的に SGLT2 阻害薬はクラス I, レベル A という強い推奨となっていますので、これは使わざるを得ないということになると思います。

なぜ SGLT2 阻害薬が効くのかというメカニズムはまだはっきりとわかりませんが、一つには腎臓に対して非常によい影響があり、その影響ではないかと言われています。また、最近では HFpEF においては微小血管障害が起こっているということが言われています。心臓を栄養する血管は冠動脈造影で撮影される血管は 10% で、残りの 90% は微小血管によって影響されます。その微小血管の障害というのが非常に問題で、微小血管の障害があることによって、左室の弛緩能が落ちて拡張末期圧が上がってくるということが最近報告されています。そのような患者さんほど生命予後は悪くなるということが、HFpEF においても報告されています。SGLT2 阻害薬は様々な臨床研究や動物実験において、内皮機能を改善することにより微小血管障害を改善することが最近多々報告されています。そのような作用も、SGLT2 阻害薬が心不全に有効な原因の一つだと思えます。

● 併存症の治療

ただし、提示した症例ではエンパグロフリジンがすでに 10 mg/日投与されています。ですから次、どうすればいいのかということですが、ガイドラインに書いてあるのは併存症の治療ということになります。併存症の治療について順番に考えていきましょう。

まず一番の問題点は何かということ、クレアチニンが高いということと、尿中アルブミンが出ているということです。尿中アルブミンというのは糖尿病患者さんでしか測れませんが、尿中アルブミンは極めて重要です。腎臓の障害は、腎臓の機能と腎臓のダメージを評価しなくてははいけません。腎臓の機能を見るのは、クレアチニンから算出される eGFR(糸球体ろ過量)です。そして腎臓のダメージを見るのはアルブミン尿、タンパク尿ということになります。コーヒーをフィルターで入れるときにポトポト落ちるスピード、これはろ過量ですね。しかし、ろ過量は正常でもフィルターに穴が開いていたら、ダバダバとコーヒー豆がコップに落ちてしまいます。これはアルブミン尿陽性みたいな感じですね。いずれにしろ、両方ともあることによって非常に予後が悪くなるということになります。

そこで腎臓を守るようなものはないのか、ということでは推奨されているものは 2 つあります。一つは

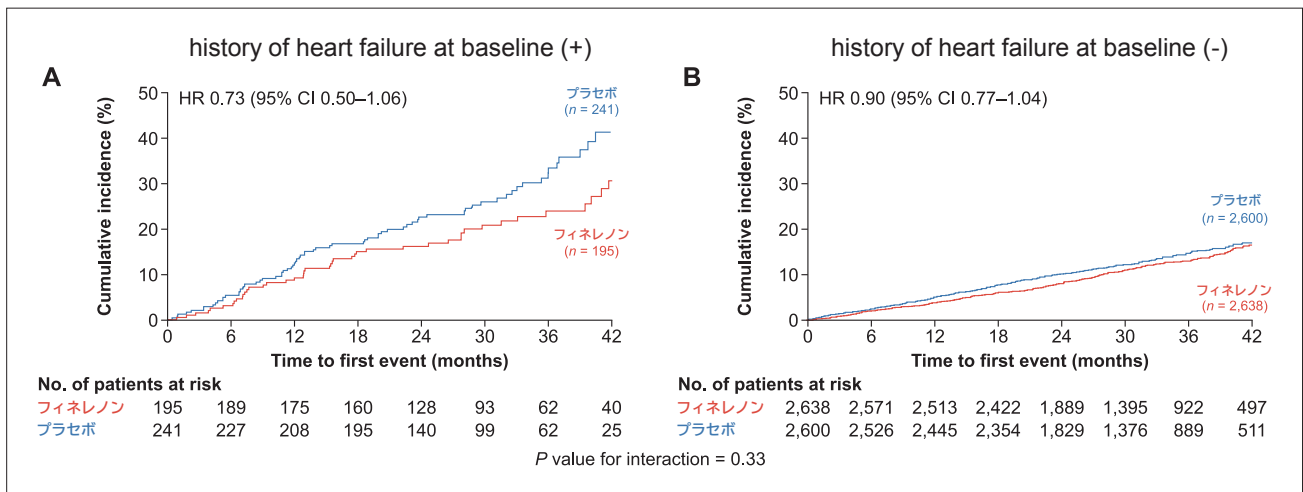


図3 FIDELIO-DKD 試験

複合心血管系転帰の発生率は time-to-event 解析で評価した。
heart failure : non-HFrEF

(Filippatos G, et al : *Eur J Heart Fail* 2022 ; 24 : 996-1005 より引用改変)

SGLT2 阻害薬です。SGLT2 阻害薬は EMPA-KIDNEY 試験⁶⁾や DAPA-CKD 試験⁷⁾で、腎臓の微量アルブミン尿があるような患者さんにおいて心血管死、心不全による入院を抑えたというデータが出ています。

そしてもう一つは非ステロイド型選択的 MRA であるフィネレノンです。これは心不全の治療薬ではありませんが、尿中微量アルブミンのある患者さんにおいては FIGARO-DKD⁸⁾という試験で、HFpEF も含まれてはいますが、心不全による入院を抑えたというデータが示されています。ARNI, MRA, ARB では EF が 55%までは、ほとんどの薬剤が同じように効くわけですが、55%を切った場合においてはこれらの薬剤はしっかりしたエビデンスがありません。しかし、先ほどの腎臓の観点から見たら非常に重要なことですが、まずは心臓を守るような MRA を使用するというのがよいかと思います。

そして肥満の問題ですが、従来日本人においては高齢で非常に痩せていて、血圧が高い HFpEF が多くと我々も学んできましたし、実際外来でもそう思っていたのですが、少しぽっちゃりしていて、太

もを触ると骨が触れるような、肥満の HFpEF 患者さんが最近すごく増えてきていると思います。また、肥満、糖尿病、腎機能障害の有病率が高い HFpEF 群が、予後が悪いということが最近わかってきました。そういう患者さんも含めて行った FIDELIO-DKD 試験というのがあります。基礎疾患として HFpEF がある人も含まれていますが、フィネレノンを使うことによって生命予後が改善されました(図3)⁹⁾。また、HFpEF に対するフィネレノンの新しい大規模臨床試験が進行中で、新しいエビデンスとして追加になるかもしれません。そこで、先ほどの患者さんにフィネレノン 20 mg を追加しました。

次に鉄です。鉄はフェリチンが 7.3 ng/mL で TSAT が 18%という鉄欠乏性貧血になっています。心不全患者さんにおいては、インターロイキン-6 が炎症によって上がり、さらにインターロイキン-6 はヘプシジンという物質を誘導します(図4)^{10,11)}。ヘプシジンは、腸管からの鉄の吸収を抑えて網内系からの鉄のリリースを抑えます。基本的に人間の身体というのは、バクテリアとの戦いでバクテリアの呼

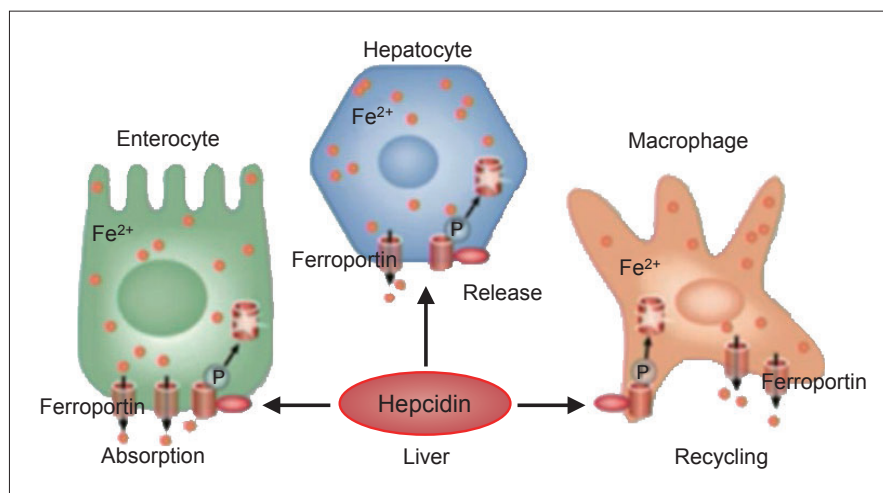


図4 心不全で鉄欠乏が起きるメカニズム

(Jankowska EA, et al : *Eur Heart J* 2013 ; 34 : 816-829

von Haehling S, et al : *Nat Rev Cardiol* 2015 ; 12 : 659-669 より作図)

吸代謝のエネルギー源が鉄なのです。ですから、それを遮断したいためにインターロイキン-6が上がったときには鉄が遮断されるようなメカニズムがあるのですが、心不全においては慢性炎症ということが起こってしまったため、本当は働いてほしくない鉄の遮断作用が働いてしまい、鉄欠乏状態を作ってしまうということになります。鉄は心筋、呼吸筋、そして骨格筋のミトコンドリアの呼吸代謝のエネルギー源です。それが遮断されますので、心筋、呼吸筋自体の機能が落ちてしまいます。つまり息切れの原因になるということです。無作為に心不全患者さんに対して鉄を静注投与することにより運動耐容能が改善し、さらに生命予後も改善したというデータも示されています(図5)¹²⁾。経口の鉄剤はどうかというと、経口の鉄剤というのはヘプシジンがあるため吸収されず、有効性は示されていません。ですから鉄剤の注射が必要になってきます。欧米においては ferric carboxymaltose や ferric derisomaltose という薬剤が使われていて、こちらは両方も日本で使えます。ただし、保険上の制約が厳しく HbA1c 10 点台でしか原則使用できません。なぜ欧米ではこの2剤が選択されているかというと、こ

の2剤だけが1回か2回打てば終わり、頻回に受診する必要がないからです。また、日本には Saccharated Ferric Oxide IV という注射があります。これは、半減期が短く、用量を多く投与できません。そのため頻回に打つ必要がありますが、クリニックには患者さんがまめに受診しやすいので、確実なエビデンスはありませんが、運動耐容能が上がる可能性はあります。

メトホルミンは HFpEF の生命予後を改善します。メトホルミンは NO を介した微小血管拡張作用と心肥大抑制作用というのが動物実験で報告されており、非常に有効ですのでメトホルミン 1500 mg は継続使用でいいかなと思います。

最終的な治療としまして、この患者さんに関してはフィネレノン 10 mg と鉄の静注を投与することによって運動耐容能が改善いたしました。

● 質疑応答

横山 大西先生、素晴らしい発表をありがとうございます。それでは福島先生、大西先生の症例は HFpEF の中でも、おそらくうっ血があると思われる症例ですが、最近 BNP, NT-pro BNP の評価が変

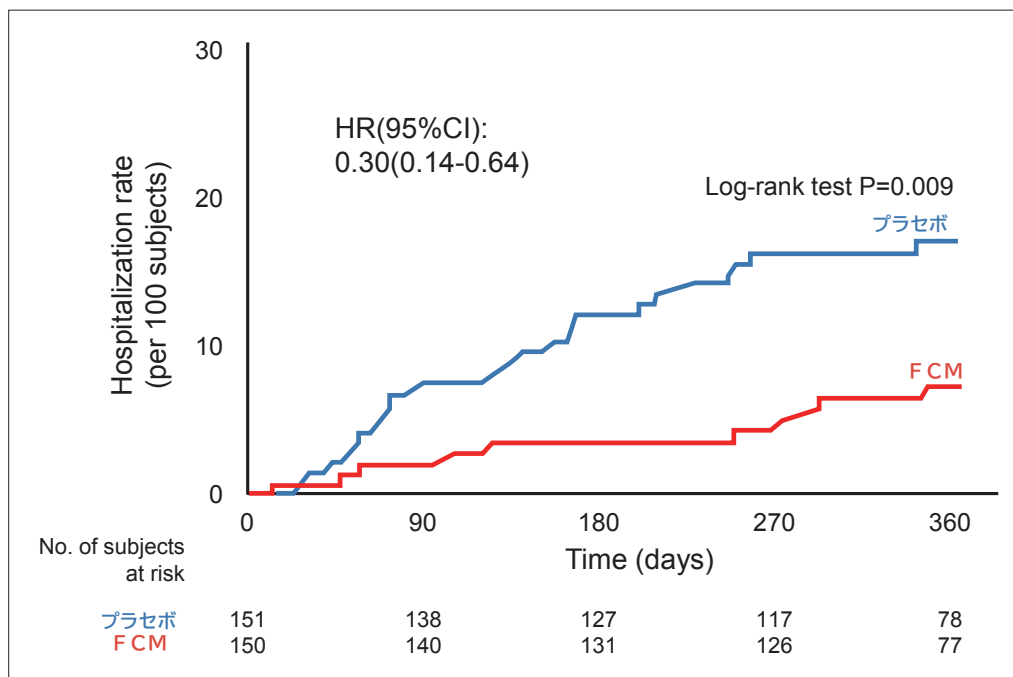


図5 CONFIRM-HF 試験

副次評価項目：52週目に心不全悪化による初回入院

(Ponikowski P, et al ; *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 657-668 より引用改変)

わっています。明らかな HFpEF なのか、うっ血の有無というのはすごく大切だと思うのですが、臨床で BNP が少し上がっていると心機能が悪くなっている、うっ血、もしくは血行動態的に HFpEF だというのは、どのように判断されていますか？

福島 安静時のエコーでしっかり e', E/e' などを見ています。また最近の H2FPEF スコアなどのスコアリングもみます。ただ安静時のデータでは労作時の左房圧の上昇などがどこまで反映されているかという懸念もあります。確かにゴールドスタンダードであれば、運動してカテーテル、運動してエコーになると思うのですが、あとは心肺運動負荷検査で運動耐容能が一致して落ちていれば、HFpEF によって息切れが起こっているのだろうと判断します。症候性なのか無症候性なのかは別としてですが、それによって運動耐容能が下がっていると考えます。

横山 ありがとうございます。川村先生はいかがですか？ BNP が少し高いというのを臨床的に、血行

動的に HFpEF だと判断する基準というのがありますか？

川村 クリニックで出来る範囲の検査のみで見抜くのは正直、難しいのではないかという気がします。ただそこだけでやっていくなれば、足がむくんでいないか、頸静脈が怒張していないかという理学所見は極めて重要です。あとは肺疾患が否定されるということですね。クリニックならではの、症状をみながら利尿薬を足してみた、引いてみたというのは、現実的にはかなりある話だと思います。

横山 ありがとうございます。大西先生は患者さんが来られたときに BMP が少し上がっているという以外に、何を基準に HFpEF の状態か、心不全のステージ C かというのを判断されているか、教えていただいてよろしいですか？

大西 心不全がどうかという評価を一番行いやすいのは頸静脈の怒張ですね。特に肝頸静脈逆流 (hepato-jugular reflux)、腹部頸静脈逆流 (abdominal-

jugular reflux)の評価だと思います。しかし、呼吸が荒いとわかりにくい場合もあり、特に吸気が大きいと見にくい場合がありますから、やはりエコーが一番よくて、拡張能の異常というよりは、E/Aをみても高齢者はほとんど悪いですね。ですから感覚的によと感じているのは左房径の評価です。左房径だけでなく、左房容積まで評価すると、意外と僧帽弁から逆に広がって大きくなるような左房径の広がり方をしている患者さんが多くて、長軸で測っているだけであれば、それほど大したことはなく、例えばスPEED型のように大きくなっているような左房径の広がり方をしているとほぼHFpEFですので、形態的なものを見ていただくというのはすごく重要ではないかと思います。

それともう一つは同じ拡張能を見ていてエコー中、最後に患者さんの足をボーンと上げます。静脈還流を増やすとそのときに変動が出る人がいるのです。そういう方であればHFpEFだと思いますので、エコーの最後におまけで看護師さんに15秒くらい足を上げてもらえば、十分わかりますからやってみるとよいと思います。

岡崎 アゾセミド30mgを使った状況で、エンパグリフロジンを加えて、そういう状況で腎機能をみながら治療していかなければならないのでしょうかけれども、ARNIの使い方のタイミングについてはどのようにお考えでしょうか？

カンデサルタンになったので、この先アゾセミドを切るのか、エンパグリフロジンをそのまま続けるのか、それともARNIに変えるのかという質問です。

大西 この患者さんにはおそらくARNIを投与しないと思います。カンデサルタンでも同様のエビデンスがあるからです。SGLT2阻害薬と利尿薬は非常に関係しており、利尿薬の利尿効果を増強させますので、この方は元々アゾセミド30mgとSGLT2阻害薬が入っていたので、その用量で治療していますが、この方がもし新規で受診された場合はアゾセミドを減量するようにしています。私がいつもやっているのは、アゾセミド朝15mg、昼を15mgの処方

にして、患者さんに「昼だけ休薬してください」というものです。「今日はこの薬やめてください」と言う間違ってしまうので、体重が急に落ちてきたら「昼だけ止めてください」という言い方して、利尿薬とSGLT2阻害薬にアゾセミドを入れるときには分けて入れています。特に高齢者においてはすごく前負荷に反応しやすいので、そのようにしています。

弓野 ありがとうございます。先生の話聞いてHFpEFを診る開業医と病院の違いというと、心臓だけではなく全身を診なくてはいけないというところでCKDやがんの問題があります。特にDAPA-CKD試験で驚いたのは非心臓死でがんを抑えるというところがあつたりするので、あのようなエビデンスも私たち開業医にとっては非常に重要なと思いました。大西先生、ありがとうございます。

文 献

- 1) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al : 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023 ; 44 : 3627-3639
- 2) Obokata M, Sorimachi H, Harada T, et al : Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Japan. *J Card Fail* 2023 ; 29 : 375-388
- 3) 日本心不全学会 : 血中BNPやNT-proBNPを用いた心不全診療に関するステートメント2023年改訂版. <https://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp20231017.html>
- 4) Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al : Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 1451-1461
- 5) Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al : Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022 ; 387 : 1089-1098
- 6) Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al : The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease : a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018 ; 11 : 749-761
- 7) Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al ; DAPA-CKD Investigators : Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1436-1446
- 8) Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al ; FIGARO-DKD Investigators : Cardiovascular Events with Finerenone



- in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 2252-2263
- 9) Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al : Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure : a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail* 2022 ; 24 : 996-1005
- 10) Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al : Iron deficiency and heart failure : diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013 ; 34 : 816-829
- 11) von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, et al : Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015 ; 12 : 659-669
- 12) Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al ; CONFIRM-HF Investigators : Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 657-668