

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(5)

Chronic Heart failure

慢性心不全

(株)スギ薬局

DI 室

2021年1月

1 「急性・慢性心不全診療ガイドライン」(2017-2018年改訂版)

2018年3月、日本循環器学会/日本心不全学会から新たな心不全診療ガイドラインが公表された。本ガイドラインは、11学会で策定されたものである。これまで**急性心不全**と**慢性心不全**に分かれていたわが国の心不全治療ガイドラインが改訂を期に一本化され、「**急性・慢性心不全診療ガイドライン** (2017年改訂版)」として第82回日本循環器学会学術集会(2018年3月)で発表された。

それぞれの推奨は、米国ACC/AHAや欧州ESCのガイドラインに合わせて、

推奨クラスは4段階に分類されている。

- I : 有用、エビデンスが一致
- IIa : 有効、見解が一致していない
- IIb : それほど確立していない
- III : 有害の4段階(有用性なし)

エビデンスレベルは3段階に分類されている。

- A : 複数の実証がある
- B : 単一の無作為介入試験
- C : 小規模臨床試験で意見が一致

① 定義：心不全の定義を明確化するとともに、一般向けに分かりやすい定義も新たに記載した。

「何らかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて**心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現**し、それに伴い**運動耐容能が低下する臨床症候群**」とされた。

一般向けの定義は、2017年10月に日本循環器学会と日本心不全学会が発表した「**心不全とは、心臓が悪いために、息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気**です」を用いた。

② ステージ区分：心不全が進行性の疾患である点も強調され、発症前から治療抵抗性に至るまでの過程が「A」から「D」の4ステージに分けられた。(A :、B :、C :、D : 治療抵抗性心不全ステージ)。2001年に、米国ガイドラインが導入した捉え方である。また、ステージごとに治療目標が設定された。これにより、ステージごとに適切な治療が提供されることが期待されている。

発症していないステージ「A」と「B」も治療対象であり、心不全の「**発症予防**」にも力をいれている。

不全のステージ A~B は症候性心不全をまだ発症しておらず、そのリスクがある状態を指す。

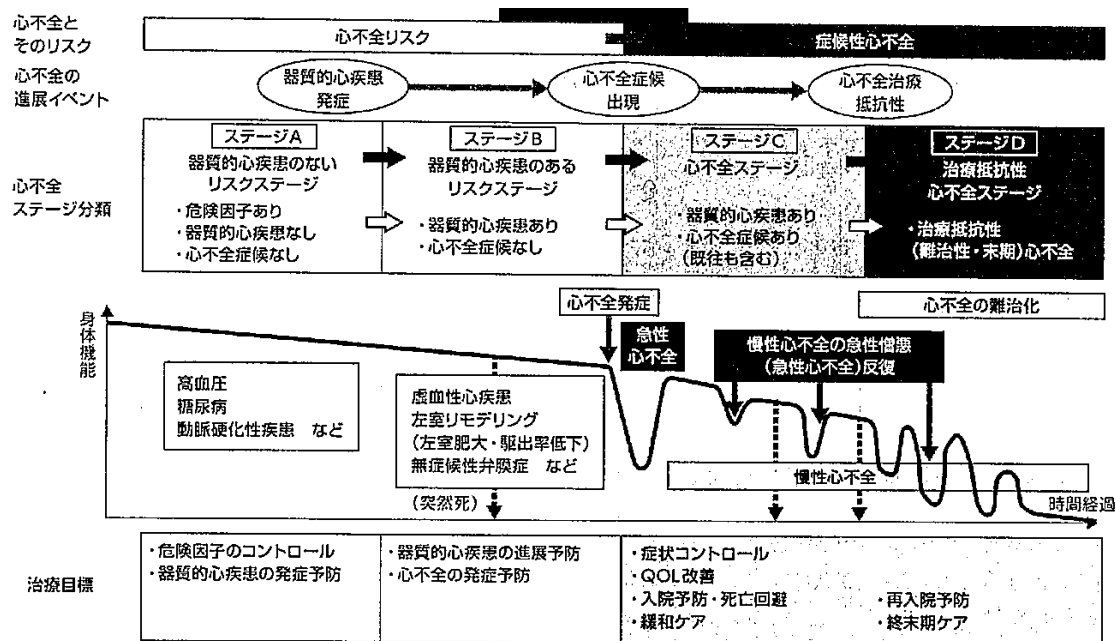
ステージ A: 器質的心疾患がなく危険因子のあるステージ。高血圧や糖尿病など心不全のリスクとなる疾患を発症した段階で、心臓に器質的な異常はない。

ステージ B: 器質的心疾患があるステージ。例えば高血圧による左室肥大など、心臓に器質的な異常は認められるが心不全の症状は出ていない段階。さらに進行すると、心不全症候が出現したステージ C になる。心不全発症の予防が推奨される。

ステージ C: 心不全症候のある（既往も含む）心不全ステージ。急性憎悪と寛解を繰り返しながら徐々に身体機能が低下していく。

ステージ D: 治療抵抗性や難治性、末期の心不全と表現されるに至る。

③左室収縮能（EF）に応じた治療： ステージ C 心不全例に対しては、左室収縮能（EF）に応じた治療の選択が推奨されるようになった。EF「40%未満」の「HFrEF」、「40-50」の「HFmrEF」、「50以上」の「HFpEF」ごとに治療方針は異なる（なお心不全の「分類」の項では、この3類型に、HFrEFから治療によりEFが40%以上に回復した「HFpEF improved、HFrecEF」という類型を加えた4類型が示されている）。



③ 心不全の分類： 左室駆出率（EF）が低下した心不全（HFrEF）と EF が保たれた心不全（HFpEF）に加えて、2016年に欧州 ESC のガイドラインが提唱した「EF が軽度低下（40%台）した心不全（HFmrEF ; Heart Failure with mid-range Ejection Fraction）」も採用した。また、一度 EF が 40%未満に低下したが、治療により改善した心不全として「HFpEF, improved」または「HFrecEF（Heart Failure with recovered Ejection Fraction）」も記載した。

- ④ **心不全合併高血圧薬物治療**： ステージ C では、HFrEF、HFmrEF、HFpEF に分類。
- ・ HFrEF は **ACE 阻害薬/ARB**。適宜、 **β 遮断薬**、**ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬**：MRA アルダクトン A、セララを追加。および利尿薬に、必要に応じて**ジギタリス**や**血管拡張薬**を追加することとした。
 - ・ HFmrEF ではエビデンスがほとんどないため個別の判断とし、
 - ・ HFpEF では**利尿薬**による自覚症状改善と併存症に対する治療を基本とした。
- 長時間作用型のジヒドロピリジン系以外のカルシウム拮抗薬**（ヘルベッサ、ワソラン）は陰性変力作用のため使用を避けるべきと注記されている。

⑤ **心不全合併糖尿病薬物治療**

- ・ 食事や運動など一般的な生活習慣の改善も含めた包括的アプローチ：[I、A]、
- ・ **SGLT2 阻害薬**（エンパグリフロジン：ジャディアンス、カナグリフロジン：カナグル）：[IIa、A]、
- ・ **チアゾリジン薬**（ピオグリタゾン：アクトス）：[III、A]（有害）

⑥ **CKD 合併心不全薬物治療**： CKD 合併心不全に対する薬物治療は、CKD ステージ 3 とステージ 4～5 に分けて記載されている。

- ・ CKD ステージ 3 では、
 - β 遮断薬、ACE 阻害薬、MRA**：[I、A]、
 - ARB**：[I、B]、
 - ループ利尿薬**：[I、C]
- ・ CKD ステージ 4～5 では、
 - β 遮断薬**：[IIa、B]、
 - ACE 阻害薬**：[IIb、B]、
 - ARB、MRA**：[IIb、C]、
 - ループ利尿薬**：[IIa、C]

***CKD 病期（ステージ）分類**

ステージ 1 は「腎臓に障害はあるが、働きは正常」である。

ステージ 2 は「軽度の機能低下」で、自覚症状はほとんどなく健康診断などで発見されることが多い段階である。

ステージ 3 は、腎臓の機能が健康時に比べ半分近く低下している段階である。むくみや尿の異常、疲れやすいといった自覚症状も現れ始め、ここからは、腎臓専門医の治療が必要となる。

ステージ 4 は腎臓の機能は約 30%以下にまで低下しており、機能を回復させることができない段階と考えられる。むくみ、尿の減少、高血圧、貧血など様々な症状も現れる。治療の

目標は現状を維持し、透析治療開始を遅らせることである。
ステージ 5 は、腎臓の機能が極度に低下している状態で、これに代わる働きをする腎代替療法を行う必要があり、代替療法には、透析療法と腎移植がある。

⑦血清尿酸値

心不全を伴う高尿酸血症の管理においては、

- ・血清尿酸値の心不全の**予後マーカー**としての利用：[IIa、B]
- ・心不全患者における高尿酸血症への**治療介入**：[IIb、B]

⑧緩和ケアの推奨

今回「**緩和ケア**」を初めて明記した。緩和ケアは「ステージ C」の段階から推奨され、病状末期の「ステージ D」に限定されていない。これは心不全の進展はさまざまな因子に影響を受けるため個人差が大きく、「**終末期**」がいつ訪れるか**予知が困難**ためである。経過の予想が比較的容易な「がん」治療と大きく異なる。

⑨今後期待される治療

ARB/NEP 阻害薬 (ARNI)、If チャネル阻害薬。開発中の治療と並び紹介されている。

(引用：Care Net 2018.3.30 前篇・2018.4.2 後編、日経メディカル 2018.3.29)

2 慢性心不全 (心不全)：疾患概念の変遷

- ① 1970 年代以前は、心臓から腎臓の機能が低下し、体内に水分が貯留する状態、即ち、**臓器の鬱血**と言われた。利尿薬が治療の中心であった。
- ② 1970 年代は、**心臓ポンプ機能 (左心室) の低下**ととらえられ、強心薬や血管拡張薬が治療の中心であった。
- ③ 1980 年代以降から、心不全は神経体液系の疾患と考えられるようになった。
- ④ 2000 年代に入ると、2010 年改訂版・慢性心不全治療ガイドラインの定義は、「慢性心不全とは、慢性の心筋障害により心臓の**ポンプ機能 (左心室) が低下し、末梢主要臓器に血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態**であり、肺、体静脈系または両系にうっ血を来し日常生活に障害を生じた病態である」。慢性心不全では**神経体液因子である交感神経活性の亢進 (代償性：ポンプ機能低下を代償するために生理学的反射機構が過剰に活性化となる) やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAA 系) の亢進**が心不全の増悪因子であることが明らかされ、即ち、アンジオテンシンや BNP の上昇と言われている。従って、ACE 阻害薬、ARB、そして β 遮断剤が治療の中心となってきた。
- ⑤ 近年、従来 of 心不全の概念である左室収縮性低下である**収縮不全型**に加えて、収縮機能 (左室駆出率) が正常または正常近くに保持された心不全が、多く占めること

が判明した。これは拡張機能が低下した**拡張不全型**の心不全と考えられている。
しかし拡張不全型に対する薬物療法は確立されていない。心不全治療に関する大規模臨床試験はそのほとんどが収縮不全症例を対象にしている。拡張不全の治療評価は欧米においてもなされていない。

<収縮不全型慢性心不全について>

3 心不全：病態

- ポンプ機能
 - ・左心系（左室）は、肺循環系の血液を受け体循環へ拍出する。
 - ・右心系（右室）は、体循環からの血液を受け肺循環へ拍出する。
- **心不全の定義**：一般的に**左心室不全**を指す。
 - ・左心不全とは、肺循環系の血液の流入が障害され（**後方不全**）、体循環系の流出の低下（**前方不全**）を生じる病態である。両心不全もある。

- * **前負荷**：静脈系、規定するのは血液量。心室の拡張による血液の流入。
後負荷：動脈系、規定するのは血圧。心室の収縮による血液の押し出し。

4 心不全：成因

心室の機能障害をきたす原因として

- ・心筋自体の異常によるもの。
 - 虚血性心疾患**（**心筋梗塞、狭心症**など）、**心筋症**
心筋への機械的負荷や心臓のポンプ効率の低下によるもの。
 - 弁膜症**（**僧帽弁**など）、**心膜疾患**（**心膜炎**など）
- ・**不整脈**によるもの。
高度の徐脈、心室性不整脈、頻脈性心房細動

5 症状

- 左心不全では、**肺うっ血**による呼吸器症状（主に**息切れ**）が出現する。
 - ・初期（軽症）は、労作時のみ呼吸困難、症状の進行によって、安静時の臥位で、**肺うっ血**が増強し、起座呼吸や夜間呼吸困難となる。
- 右心不全では、体静脈系のうっ血症状が出現して四肢の**浮腫**、胸水、腹水、頸静脈の怒張

6 臨床症状の経過

米国慢性心不全治療ガイドライン 2010 年改訂版では、NYHA の重症度分類に AHA /ACC Stage 分類が追記された。

① NYHAの心不全重症度分類

ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類：New York Heart Association：NYHA

Class I：無症候性心不全：心疾患（収縮不全）はあるが身体活動に制限がない。

日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難或いは狭心痛を生じない。

Class II：軽度心不全：軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。

日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難或いは狭心痛を生じる。

Class III：中等度心不全：高度な身体活動の制限がある。

日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難或いは狭心痛を生じる。

Class IV：重症心不全：心疾患のためいかなる身体活動も制限される。（入院加療）

心不全症状や狭心痛が安静時にも存在し、わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

② AHA（米国心臓協会）/ACC（米国心臓学会）心不全ステージ分類

American Heart Association / American College of Cardiology

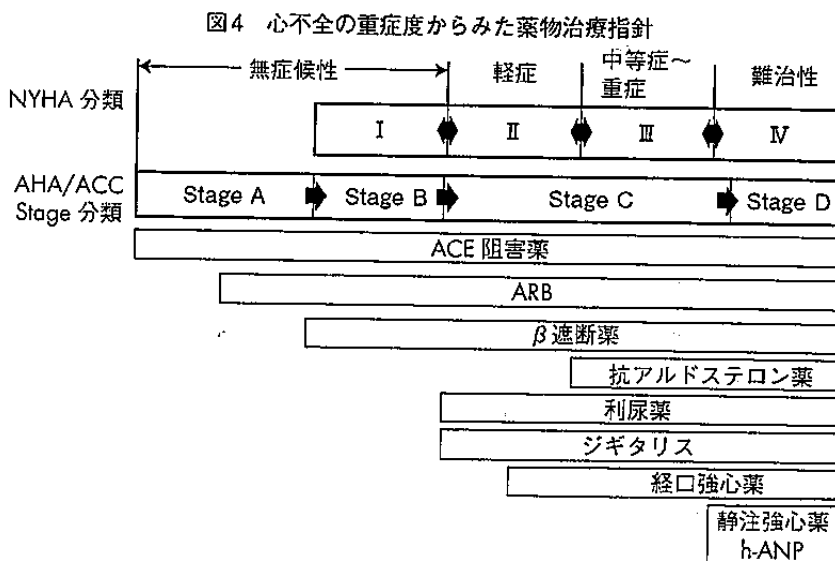
AHA/ACC Stage 分類には、NYHA I 度よりもさらに軽症のステージ A があり、この段階から薬物治療の開始を推奨するためのものである。

ステージ A：危険因子を有するが心機能障害がない

ステージ B：無症状の左室収縮機能不全

ステージ C：症候性心不全

ステージ D：治療抵抗性心不全



* 冠動脈疾患の危険因子

- ①高 LDL-Ch 血症 ②低 HDL-Ch 血症 ③加齢（男性 ≥ 45 歳、女性 ≥ 55 歳）
- ④糖尿病（耐糖能異常も含む） ⑤高血圧 ⑥喫煙 ⑦冠動脈疾患家族歴
- ⑧高 TG 血症も考慮。

7 予後

NYHA 分類による 1 年死亡率

class II : 5~10% class III : 10~20% class IV : 20~50%

8 臨床検査

収縮能：**左室駆出能分画**（EF）：心臓カテーテル検査（冠動脈造影）で検査、

駆出率を算出：拡張終期の心室容量の何%が 1 回の収縮で拍出されるか。正常 60%

胸部写真：肺うっ血、**心陰影の拡大**、胸水の貯留

心陰影の拡大：**心胸郭比**（CTR：心臓の横径/胸郭=50%以上は心肥大）

CTR : cardiothoracic ratio

心電図：30%に心房細動の合併

心エコー：**左室の拡大・収縮機能低下**、左心壁の肥厚、左心拡張能の低下、
局所的壁運動異常

- * **心エコー検査**で左室の測定により、**拡張・収縮不全が診断**される。収縮不全は慢性心不全の 5~7 割を占め、NYHA の分類に応じた標準的な治療戦略が確立されている。

● 神経内分泌学的因子の上昇

ANP（心房性ナトリウム利尿ペプチド、HANP：急性心不全・急性増悪用注射剤）は心房性優位、**BNP（Brain natriuretic peptide: 脳性ナトリウム利尿ペプチド）**は心室性優位であり、ともに心臓から分泌されるホルモンの一種で、利尿作用、血管拡張作用、交感神経抑制作用があり、何らかの要因で心臓に負荷がかかったときに、心筋を保護する作用がある。

特に BNP は、心機能低下を代償しようと活性化された神経体液因子であり、病態に応じて鋭敏に反応し安定しているため、心不全の**病態の把握**に用いられ、予後を予測する指標である。心不全の**診断**にも保険で認められるようになった（2007 年 6 月）。心不全の HbA1c と例えられている。なお、BNP の前駆体である **NT-proBNP**（ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント）も心不全患者で著明に上昇する。NT-proBNP の測定も保険適応となった（2007 年 7 月）。心不全の診断は非専門医に困難であったが、BNP の測定によって診断が容易になった。BNP 基準値：20.0 pg/ml、要精査：100.0pg/ml

9 治療方針

- ① 心不全は急性期と慢性期により治療は異なり、原因が除去できるもの、虚血性心疾患、弁膜症などの治療が第一となる。
- ② 急性期には入院加療が主体となる。本テキストの引用した処方例は、内服療法が中心となる外来患者の慢性心不全であり、その殆どが収縮不全の薬物療法である。
- ③ 一般療法として、**3～7 g/日の塩分制限、アルコールは原則禁忌**である。
80歳以上では塩分制限を行わない。
- ④ 症状が安定していれば、NYHA I～Ⅲでは、筋萎縮を防止する意味で歩行や自転車などによる規則的な運動がすすめられる。

10 薬物療法 慢性心不全治療ガイドライン 2010年改訂版：収縮不全型

- ① **無症候性：Stage A**（危険因子を有するが心機能障害がない）
 - ・危険因子である喫煙、脂質異常症、高血圧の治療や指導を行う。
 - ・**高血圧**などがある場合は積極的に**ACE阻害薬やARBの使用開始時期がステージAに早められた。**
- ② **無症候性心不全（NYHA I）：Stage B**
 - ・**ACE阻害薬** レニベース（大規模臨床試験で予後改善効果が示された、ARBにも同様なエビデンスがある）が第一選択となる。
 - ・心筋梗塞後の左室収縮機能不全であればβ遮断薬の導入も考慮する。
無症候性心不全患者にカルベジロール（アーチスト）を投与した大規模臨床試験「CAPRICORN」で死亡リスクの低下が報告され、また日本人の臨床使用経験が蓄積されたことから、**β遮断薬の使用開始がNYHA Iの中期からステージBの初期に早められた。**
 - ・心房細動による頻脈を伴う症例ではジギタリスを用いる。
- ③ **軽症心不全（NYHA II）：Stage C**
 - ・ACE阻害薬に加えてβ遮断薬の導入を行う。
 - ・肺うっ血症状のある場合は、**ループ系利尿薬、サイアザイド系利尿薬**を用いる。**低K血症**に注意する。低K血症はジギタリス中毒や不整脈を来たすので注意する。
 - ・重症心室性不整脈を伴わない非虚血性心筋症には低用量ジゴキシンを考慮する。
 - ・症状の改善が得られない場合は不整脈増悪に注意し**ピモペンダン**（アカルディ）を追加してもよい。
 - ・亜硝酸薬（ニトロールR、フランドル）を用いることがある。血管拡張作用により心臓の前負荷（心室の拡張、送り出す寸前まで、心臓への血液の流入）を軽減する。
 - ・誘因としての**塩分を7g/日に制限**、肥満は25～30kcal/kg/日に制限する。

④ 中等症心不全 (NYHA Ⅲ) : Stage C

- ・ ACE 阻害薬、 β 遮断薬、ループ系利尿薬、サイアザイド系利尿薬、ジゴキシンを用いる。スピロラクトン (アルダクトン A) を追加する。QOL 改善、さらなる心血管イベントの抑制を目的としたピモペンダン (アカルディ) の追加を行ってもよい。
- ・ ニトログリセリン製剤 (バソレーター、ニトロダーム TTS、ヘルツァー S) や亜硝酸薬 (フランドルテープ) を心臓への前負荷を軽減する目的で用いる。
- ・ 夜間など臥床前 15~30 分前に、亜硝酸薬を用いると、臥床による肺うっ血を軽減するので利尿薬を減量できる。
- ・ 水分制限は 1 日 1,500mL 以下、アルコールは禁止、運動制限も強化する。

⑤ 重症心不全 (NYHA Ⅳ) : Stage D

- ・ 治療抵抗性や急性、慢性の心不全の急性増悪の場合であり、入院加療を行う。
- ・ 身体的、精神的安静が必要である。
- ・ 利尿薬、亜硝酸薬、カテコールアミン系の強心薬 (イノバン、ドブトレックス) などは、注射薬を用いる。
- ・ 心臓移植の適応について検討する。積極的治療によっても予後改善が期待されない場合は、本人や家族の同意のもとで苦痛の解除を主眼とする末期医療ケアを行う。この場合 ICD (植込み型除細動器) の作動を解除する。

11 日本高血圧学会 (JSH) の高血圧治療ガイドライン 2004 より、心疾患を合併する心不全の標準的治療

レニン・アンジオテンシン系抑制薬 (ACE 阻害剤/ARB) + β 遮断薬 + 利尿薬

難治例：アルドステロン拮抗薬の追加投与

血圧コントロールが不十分な場合：長時間作用型 Ca 拮抗薬を追加

< 期待されるサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 (LCZ696: ARNI) >

①慢性心不全患者では、代償機転としてレニン・アンジオテンシン系が活性化され血管収縮による後負荷や水分貯留による前負荷が増加している。一方で、Na 利尿ペプチド、アドレノメジュリン (血管内皮で産生される血管弛緩因子) などのペプチドがネプリライシン (ペプチドの分解酵素であるペプチダーゼの一種) によって分解され、その血管拡張作用が減弱し、後負荷増加となる。このような代償機転の持続が慢性心不全の悪化につながることから、RA 系阻害薬に加え、ネプリライシン阻害薬が心不全の予後改善につながると期待された。ネプリライシン阻害薬と ACE 阻害薬との併用で重篤な血管浮腫が多発したため、開発が中止された。

②ネプリライシン阻害薬と ARB のバルサルタン (ディオバン) との合剤である LCZ696 (ARNI) sacubitril valsartan を用いた 47 カ国 985 施設が参加した国際共同臨床試験

PARADIGM-HF は、NYHA II 以上、左室駆出率 40%以下の患者 8,442 例が対象であり、エナラプリルとランダムに割り付けられた。**心血管死または心不全による入院は、エナラプリル群に比べて LCZ696 群で 21%、血管リスクが 20%、全死亡リスク 16%**が有意に低下した。高血圧と心不全の治療薬としての有効性が確認された。心不全を評価する上で重要な指標に有意差があった。極めてパワフルな薬剤が登場したと評価されている。日本では開発中である。糖尿病合併例の解析では、長期の HbA1c 改善も示された。

安全性については、副作用発生がエナラプリルと同等であった。低血圧の頻度は多かったものの、中止に至る症例はエナラプリルと同等であった。これまで標準薬であった ACE 阻害薬は、過去になりつつあることが示された。一方で、ネプリライシン阻害は β アミロイド分解とも関連することから、脳内 β アミロイドの蓄積すなわちアルツハイマーの懸念がある。そのような有害事象の報告はないが、今後検討が必要である。**LCZ696 (ARNI) sacubitril valsartan** が米国で承認された。(Medical Tribune 2015.10.29、2017.3.24)
③米国心臓病学会 (ACC)、米国心臓協会 (AHA)、米国心不全協会 (HFSA) は合同で、2013 年に ACCF/AHA が公開した心不全管理ガイドラインをアップデートし、**アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI) (valsartan/sacubitril)** と洞房結節調節薬 (ivabradine : イバブラジン) の 2 剤をステージ C の **駆出率低下を伴う心不全 (HFrEF)** に対する治療選択薬として新規に追加した。

④左室駆出率の低下した心不全患者に LCZ696 投与がエナラプリル投与と比較して、**eGFR 低下の抑制**が示された。糖尿病を合併した心不全患者では、その効果は糖尿病のない心不全患者に比べて 2 倍の腎機能低下抑制を有意に示した。**糖尿病合併患者の腎機能保持**に役立つと期待される。(CareNet 2018.5.8)

⑤経口 ARNI を **ACE 阻害薬**と併用すると血管浮腫を生じる恐れがあるため、**併用は禁忌**とされている。ブラジキニン分解作用を有する ACE とネプリライシンの双方が同時に阻害されるために、こうした重篤な副作用が発現したものと考えられている。本 GL では、**ARNI 投与と ACE 阻害薬投与との間隔を 36 時間以上確保**して切り替える。

(Medical Tribune 2016.5.31)

⑤ARNI は急性心不全にも有効

米・Yale University の報告である。**急性非代償性心不全**で入院した左室駆出率 (LVEF) 低下を伴う心不全患者を対象に、ネプリライシン阻害薬 sacubitril とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) バルサルタンの新規化合物 (アンジオテンシン II 受容体/ネプリライシン阻害薬 : ARNI) と ACE 阻害薬エナラプリルの効果を多施設二重盲検ランダム化比較試験 **PIONEER-HF** で検討。その結果、**ARNI はエナラプリルに比べて心不全の治療指標である N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) を迅速かつ大幅に改善**したと米国心臓協会学術集会 (AHA 2018) で発表された。慢性心不全患者における ARNI の有効性を示した **PARADIGM-HF 試験**の結果と今回の結果を合わせると、ARNI は急性・慢性心不全に対する標準治療薬となる可能性があるとして指摘し、「そうなれば、心不全による入院のリスクが減

少し、臨床的にも社会的にも好影響を及ぼすだろう」と述べている。

(Medical Tribune 2018.1113)

* If チャネル阻害薬

安定狭心症治療薬として海外 98 カ国で承認されている。慢性心不全を対象に欧州医薬品庁に効能追加申請中の**イブラジン**（一般名）を日本においても開発されるようになった。

心臓のペースメーカー機能を担うイオンチャネルの一つである If チャネルを選択的に阻害するファーストインクラスの薬剤である。

2010 年には、慢性心不全を対象とした大規模臨床試験「SHIFT study」で、標準的な薬物治療を受けている慢性心不全患者に対する**同剤の追加投与によって、予後改善が確認されている**。イブラジンは、心臓の収縮機能や血圧に影響を及ぼさずに心拍数を低下させるため、血圧低下などの副作用が少ない薬剤として期待されている。

12 β 遮断薬の心不全治療による予後改善

- ① 心不全の治療の目的は、血行動態の改善のみでなく、**生命予後（延命効果）**の改善が重要である。
- ② NYHA I～II の大規模臨床試験で予後改善効果がレニベース（ACE 阻害薬）、ニューロタン（A-II 受容体拮抗薬）、**アーチスト（β 遮断薬）**で示された。
- ③ ACE 阻害薬の副作用である空咳が強い場合は、ニューロタン、ディオバンを慢性心不全に使用する。
- ④ β 遮断薬のアーチスト（1.25mg、2.5mg、10mg：カルベジロール）は ACE 阻害薬、利尿薬、ジキタリス製剤により治療中の虚血性心疾患、又は、拡張型心筋症による慢性心不全に投与する。両疾患以外の原因による心不全には、原則として禁忌である。2002 年 10 月**追加効能として「慢性心不全」が認められた**。

* 心不全治療における β 遮断薬の作用

我国の β 遮断薬添付文書は心不全を禁忌とし、交感神経遮断による心抑制を懸念している。β 遮断薬は下記のような理由であらゆるタイプの心不全に使用される。

- ① 心不全に伴う交感神経系の興奮により、**過剰なカテコールアミン**（アドレナリン、ノルアドレナリンなど）が動員され、心臓はそれらの刺激を受け続けることにより、逆にそれらの物質への**応答性が低下**（ダウンレギュレーション、抑制）され、一種の「燃え尽き症候群」の状態になる。
- ② β 遮断薬それ自体は心臓の収縮力を低下させるが、少量から徐々に増量していくと（1～2 週間ごとに増量）、**心不全で心筋を鞭打つカテコールアミンのシャワーから心臓を保護**する効果を示す。
- ③ β 遮断薬は大規模臨床試験において、**心不全の原因、重症度にかかわらず、生存期間**

を有意に延長し、入院回数も減少するとの報告がされている。(CIBIS 研究、COPERNICUS 研究)

* 大規模臨床試験における β 遮断薬の心不全に対するエビデンス

アーチストは軽症から重症、虚血・非虚血を問わず慢性心不全患者の心機能と生命予後を有意に改善した。

1975 年 第一報 拡張型心筋症に使用して心不全症状を改善

1996 年 Carvedilol Heart Failure Study : プラセボーに対し総死亡率を 65%減少させた。

1997 年 New Zealand Heart Failure Research : Carvedilol は NYHA I ~ III の虚血性慢性心不全の左心駆出率を 5.3%上昇、心事故はプラセボーに対し有意に減少させた。

2001 年 COPERNICUS 試験 : Carvedilol は NYHA III ~ IV の重症慢性心不全において、プラセボーに対し死亡率を有意に 35%減少させた。

2001 年 COPERNICUS 試験 : Carvedilol は、無症候性の NYHA I (心筋梗塞後の左室機能低下者) の ACE 阻害薬を服用している患者において、死亡率を有意に 23%減少させた。

* 心不全に対する β 遮断薬の機序

- ①心拍数減少効果に伴う拡張期特性の改善
- ②心筋酸素消費の節約
- ③Ca 過負荷による心筋障害の抑制
- ④レニン分泌抑制による体液貯留や血管収縮の抑制
- ⑤抗不整脈作用

* 心不全の適応症をもつ薬剤

β - 遮断薬 : アーチスト、メインテート (公知申請)

ACEI : レニベース、ゼストリル/ロンゲス、 ARB : プロプレス

* 心不全患者に β 遮断薬を導入するときの患者説明のポイント

- ① β 遮断薬は、慢性心不全という病気の進展を防止するための治療薬であり、この治療によって症状や生命予後の改善が期待される。
- ② 心不全の症状の改善には、服用開始から最低でも 2~3 カ月を要する。
- ③ β 遮断薬の導入時期には副作用が見られることがあるが、服用を中止しない。多くの場合は服用を継続できる。利尿薬の増量によりうっ血をコントロールし、高度の徐脈の発現の場合はジギタリスなどの房室電動を抑制する薬剤を減量または中止。

- ④ β 遮断薬は長期にわたって服用する必要がある。医師に相談無く、勝手な判断で中断や中止をしない。再導入に手間がかかり、中止によって増悪することがある。
- ⑤ 毎日体重を量ることが大切である。(うっ血のチェック)

13 強心薬：ジギタリス製剤

- ① 心房細動などの上室性頻脈性不整脈を合併した慢性心不全には有用である。
- ② 洞調律の心不全で、ACE阻害薬や利尿薬を併用している状態で、ジギタリス製剤を中止すると心機能、QOLを悪化させる大規模臨床試験の報告がある。
- ③ プラセボと比較して、死亡率に差はないが、入院を減少させる大規模臨床試験の報告がある。大規模臨床試験から、ジギタリス血中濃度は約 0.8 ng/mL (ジゴキシン) と比較的低濃度に管理されている。
- ④ 強心作用以外に利尿作用、交感神経抑制作用が心不全に対する主な作用機序である。
- ⑤ 経口剤では、吸収率が良好で排泄が速やかなジゴキシンが多用されている。

● ジギタリス中毒

- ・ジギタリス中毒時には、徐脈、頻脈性のあらゆるタイプの不整脈（心室期外収縮、心室頻拍、心室細動など）が出現する。
- ・ブロックを伴う心房頻拍がジギタリス中毒に特異的である。
- ・消化器症状（悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、食欲不振など）、神経症状（頭痛、抑うつ、神経痛、めまい、不眠、錯乱など）、視覚症状（霧視、黄視、緑視、眼圧降下、暗点、閃光など）などが、心症状に加えて報告されている。

各種ジギタリス製剤の特徴

種類		作用発現 (分)	最大 効果 (時間)	作用 持続 (日)	生物学的 半減期 (時間)	排泄	24 時間 排泄率 (%)
ジゴキシン	経口	30～60	3～6	2～6	36	腎	34
	静注	15～30	1.5～5				
ラニラピッド	経口	5～20	1～2	5～8	20～24	腎	22
ジギラノゲン	静注	10～30	1～2	3～6	33	腎	33

- 強心薬：カテコールアミン系
 - ・イノバン注、カタボン注などの塩酸ドパミン製剤
 - ・ドブトレックス K注などの塩酸ドブタミン製剤
 - ・タナドーパ顆粒（ドカルパミン、ドパミンプロドラッグ）
- 強心薬：ホスホジエステラーゼ（PDE）-Ⅲ阻害薬
 - ・コアテック注の塩酸オルプリノン製剤
 - ・ミルリーラ注のミルリノン製剤

- その他の強心薬；その他
 - ・カルグート錠、細粒（デノパミン）、
 - ・ノイキノン錠・カプセル・顆粒（ユビデカレノン）、
 - ・アカルディカプセル（ピモベンダン）
 - ・ハンブ注（カルペリチド）の遺伝子組み換えヒト心房性 Na 利尿ペプチド
 - ・アデル注（塩酸コルホルシンダロパート）のアデニル酸シクラーゼ活性化薬

* ジゴキシンで心不全・心房細動患者の全死亡リスクが 21%上昇

ジギタリス製剤のジゴキシンが心不全及び心房細動患者の死亡リスクを上昇させるとの報告が相次ぐ、否定する報告もあり、使用の是非について議論が続いている。ドイツの大学による 19 件の研究、30 万例超のメタ解析を実施した。心房細動と心不全の患者に対してジゴキシンを投与すると全死亡が 21%上昇した。心房細動患者のみの解析ではジゴキシンの使用により死亡リスクが 29%上昇したことから、**心房細動患者のレートコントロール**（心房細動発作の起こったままで心拍数をコントロールし、速くなりすぎないようにする治療法で、ベラパミル、ジゴキシン、β遮断薬等が使用される。これにより動悸感が少なくなり、楽になる）を目的としたジゴキシンの投与は慎重に行うべきとしている。

特に心房細動患者のレートコントロールのための治療薬として、ジゴキシンの時代は終わったとしている。欧州心臓病学会（ESC）は、ジゴキシン投与群のみの解析であり、本結果に疑問ありとし、GL を変えるつもりはないとした。（引用 MTPPro：2015/5/18）

14 心不全の合併症に対する治療：不整脈

- ① **心不全患者の全死亡の 30～70%が不整脈死**であり、不整脈を防ぐことはきわめて重要である。
- ② 抗不整脈薬は、心機能抑制効果や催不整脈作用があるため注意を要する。
- ③ 大規模臨床試験による心不全の突然死予防は、I 群抗不整脈（アミサリン、リスモダン、キノジン、シベノール、メキシチール、アスペンなど）では効果不十分で、III 群のアンカロンが優先的に使用される。
- ④ β遮断薬、ACE 阻害薬、アルドステロン拮抗薬が心不全の突然死を減少させる。

* **心不全に合併した不整脈の非薬物療法**として、カテーテルアブレーションがあり、突然死の予防の面からから、薬物療法よりも**徐細動器植え込み（ICD）**療法が優れている。

カテーテルアブレーション：頻脈性に。

植え込み型徐細動器：心拍が異常に早い、突然死予防。

ペースメーカー：脈が遅くなる徐脈性の不整脈に用いる。

＜ 抗血小板療法、抗凝固療法の使い分け＞

血栓を防止する薬剤は、血小板血栓が作られる過程とフィブリン血栓作られる過程にそれぞれ作用する薬剤に分類される。(実際には下記のような明確な線引きは出来ない)

①血小板血栓：抗血小板薬 (バイアスピリン、プラビックス、プレタール、ブリリント)

血小板は、**動脈**のように血液の流れが早くなっている場所で活性化しやすいと考えられている。これに動脈硬化などの要素が加わることによって血栓が作られる。動脈硬化によるプラークが破裂し、血管壁が傷つくと血小板が活性化して血栓が作られる。

生成した血栓が脳血管を詰まらせると脳梗塞となり、冠動脈を詰まらせると心筋梗塞を発症する。こうした場合は**抗血小板薬**を使用する。

脂質異常症患者は抗血小板薬と一緒に服用することが多い。これは動脈硬化によって発生する血栓を防止するためである。

②フィブリン血栓：抗凝固薬 (ワーファリン、NOAC など)

血小板血栓とは逆に、フィブリン血栓は血液の流れが遅い**静脈**で生成しやすい。そのため、この血栓が作られる主な原因としてはうっ滞がある。

不整脈の一種である**心房細動**では、心臓がうまく拍動せずに細かく震えているだけの状態となっている。心臓の拍動が上手くいっていないために血液の流れが滞ってしまい、結果として**フィブリン血栓**を生成する。

この時に生成したフィブリン血栓が脳に飛ぶと脳梗塞を引き起こす。この**心房細動による血栓の生成を予防する**場合、フィブリン血栓の生成を予防する**抗凝固薬**を使用する。

手術後や長い時間飛行機に乗っている状態など、長時間の安静も同じようにフィブリン血栓が作られやすくなる。(引用：抗血小板薬の意義：抗凝固薬との使い分け)

15 心不全の合併症に対する治療：血栓、塞栓症；心原性脳梗塞

- ・心不全の時、心室内、血管内血栓が生じやすい、心房細動、心室拡張と収縮力の低下、潜在的腎機能不全、利尿薬投与による脱水、血液濃縮などがその誘因となる。
- ・例えば、**心房細動の患者**では、**心耳(心房の先端)に血栓**ができやすく、はがれて脳塞栓症(脳梗塞)が起きる。特に僧帽弁狭窄症を合併する場合は、脳塞栓症の発生率が高い。

16 心房細動に抗凝固療法

(1) **心房細動には抗凝固療法が必須であり、ワルファリンの投与は絶対に必要**とされてきた。但し、出血に注意して投与量を調節する。しかし 2011 年、約 50 年ぶりの新規経口抗凝固薬 (NOAC : novel oral anticoagulant) 登場した。

2011 年 3 月 ダビガトラン (**プラザキサ**) : 直接トロンビン阻害薬

2012 年 4 月 リバーロキサバン (**イグザレルト**) 第 Xa 因子阻害薬

2013 年 2 月 アピキサバン (**エリキュース**) 第 Xa 因子阻害薬

2014年9月 エドキサバン（リクシアナ）第Xa因子阻害薬

- ① **新規経口抗凝固薬はワルファリンと同等以上の心原性脳梗塞や全身性塞栓症の予防効果がある。**ワルファリンのような用量調節を必要とせず効果発現が早い、納豆などを摂取可能となる。日本循環器学会は2011年8月ダビガトランを推奨する緊急ステートメントを出した。心房細動で抗凝固療法を行わなくていいのは**65歳未満でかつ高血圧、心不全、脳卒中、一過性脳虚血発作などの既往がない場合のみ**と言われている。4つの新薬は腎排泄であるため、CCr(クレアチニンクリアランス)の推定値により使い分けと用量が調節される。
- ② ワルファリンからの切り替えは、**PT-INRが2.0以下になるまでワルファリンを減量**してから新規抗凝固薬を開始する。**ワルファリンの休薬期間を設けず**に切り替える。
- ③ **ワルファリンの最優先例は僧帽弁狭窄症などの弁膜症や弁置換術後の患者。アドヒヤランスの悪い患者で、半減期の長いワルファリンを使用する。**
- ④ 米国神経学会が16年ぶりに脳卒中予防ガイドラインを改訂し、新規経口抗凝固薬に関する勧告を追加した。

*** チャッツ2(CHADS2)：心房細動患者に対する脳梗塞予防のための抗凝固療法開始指標**

心不全がある(C)	1点
高血圧がある(H)	1点
年齢75歳以上(A)	1点
糖尿病がある(D)	1点
以前脳梗塞になったことがある(S)	1点

合計点数が高いほど脳梗塞の危険性が高くなり、1点以上は抗凝固療法が勧められ、**2点以上は治療が必ず必要**となる。治療により脳梗塞の危険性を約70%減少させると言われている。

(2) **日本循環器学会・日本心臓病学会・日本心電図学会・日本不整脈学会の合同による心房細動治療（薬物）ガイドライン**（2013年12月改訂）

- ① 欧米では心原性塞栓症のリスクの層別化にCHA₂DS₂-VAScスコアが導入されているが、日本では従来通り**CHADS₂**を使用することになった。
- ② ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンなどの新薬が加わった。
- ③ CHADS₂スコア2点以上の場合には、**ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、ワルファリンがいずれも推奨**となった。1点の場合は**ダビガトラン、アピキサバン**を推奨し、リバーロキサバン、エドキサバン、ワルファリンは考慮可とした。しかし、新規抗凝固薬はいずれもワルファリンと同等か勝る。かつ頭蓋内出血が少ないことが分かってきたため、**同等レベルの適応の場合には、ワルファリンよりも新規経口抗凝固薬の方を強く勧める**とした。
- ④ ワルファリン投与における目標**PT-INR（プロトロンビン時間国際標準化比）**は、旧ガ

イドラインと同様、70歳未満は2.0～3.0とし、70歳以上の高齢者は1.8～2.6と低めに設定した。PT-INR = 患者 PT / 正常 PT (正常値 : 1.0)

⑤ 新ガイドラインでは、出血関連因子として「できるだけ抗血小板薬の併用を避けることが重要」とされているが、しかし、**ステント治療を受けた患者は抗血小板薬が必須となる。**

⑥ **心房細動があつて脳梗塞を発症した患者の4人に1人しか発症前に抗凝固療法を受けていないと指摘**し、塞栓症予防を積極的に行つて欲しいとされた。

(引用 : 日経メディカル オンライン、富山大第二内科 井上 博

日経メディカル NEWS 心房細動の治療 GL が 5 年ぶりに改訂)

(3) **ダビガトラン (プラザキサ) とワルファリンの出血リスクの比較**

①米・University of Pittsburgh の Inmaculada Hernandez 氏らは、メディケア受給者の請求データを用いて抗凝固薬ダビガトランとワルファリンの出血リスクを比較する後ろ向きコホート研究を実施。ワルファリンと比較して、**ダビガトランは部位を問わず大出血の発生率が高く、消化管出血のリスクも高いが、頭蓋内出血のリスクは低い**との結果を *JAMA Intern Med* (2014年11月3日オンライン版) に報告した。同氏らは「ダビガトランは慎重に処方すべきである」と警告している。

②メディケア受給者の5%ランダムサンプルを用い、2010年10月1日～11年10月31日に新規に心房細動と診断され、初回診断から60日以内にダビガトランまたはワルファリンによる治療を開始した患者を特定。抗凝固薬の使用中止または切り替え、死亡、2011年12月31日のいずれかの時点まで追跡した。最終的な解析対象はダビガトラン群1,302例、ワルファリン群8,102例であった。

③**ダビガトランはワルファリンと比べて出血リスクが有意に高いことが判明**した。特に、大出血の発生率はワルファリン群の5.9% (95%CI 5.1%～6.6%) に対してダビガトラン群では9% (同7.8%～10.2%) に上った。75歳以上、アフリカ系米国人、慢性腎臓病 (CKD) 患者、7つ以上の併存疾患数を有する患者-の4つの高リスク群によるサブグループ解析を実施したところ、全高リスク群でワルファリンと比べダビガトランによる出血イベント全体、大出血、消化管出血のリスク上昇が認められた。中でもダビガトランによる大出血のリスクが特に高かったのは、アフリカ系米国人 (ワルファリンに対するHR 2.12, 95%CI 1.39～3.24) および**CKD患者** (同HR 2.07, 95%CI 1.66～2.58) であった。

④**頭蓋内出血のリスクはダビガトランの方が低かった**ことから、ダビガトランを選択するのが最も望ましい集団であるかもしれない

⑤実際の臨床診療において、ダビガトランはワルファリンと比較して大出血の発生率が部位を問わず高く、消化管出血のリスクが高いことが判明した」として、**ダビガトランの処方** (特にアフリカ系米国人および**CKD患者への処方**) は慎重に行うべきであると警告している。

(引用 : MTPro 2014/11/4)

(4) 高齢者では NOAC よりもワルファリンが適していることを証明した貴重なデータ

米国の民間保険とメディケア加入者のデータベースを基にダビガトラン、リバーロキサバンの消化管出血リスクについてワルファリンと比較した。両 NOAC の消化管出血リスクは、**75 歳以上で有意に増加**した。

出血リスクや腎機能障害を有することの多い高齢者は、INR をみながら微調整が可能なワルファリンのほうが、**調整マーカのない NOAC よりも適している**ことを示した貴重なデータである。
(引用：桑島 巖 CareNet 2015/5/20)

(5) 抗凝固療法の実施率の低さと投与量不足（治療域に達してない）を指摘

ワルファリンによる抗凝固療法は、必要な患者に対する実施率が 5~6 割と低く、実施されていた患者でも半数は治療域に達していなかったことなどが、「伏見心房細動患者登録研究」から判明した。抗血小板薬が必要以上に使われていることも明らかになった。

新規経口抗凝固薬は、まず少量から開始して効果をみるのではなく、**最初から規定された用量で投与**する。
(引用：日経メディカル オンライン、京都医療センター 赤尾昌治)

(6) NOAC 処方の実際：NOAC 処方への切り替え

① ワルファリンから NOAC に切り替え

PT-INR がワルファリンの治療域下限未満になった時点で行うことになっている。多くは **PT-INR が 2.0 未満になった時点**で行う。リバーロキサバンの臨床試験 (J-ROCKET AF) では 70 歳以上では PT-INR が 1.6 未満になったところで切り替えが行われている。添付文書でも治療域下限を下回った時点となっており、70 歳以上では PT-INR が 1.6 未満ということになっているが、実際には 1.6 未満では脳塞栓症が再発した場合に重症化しやすいため、患者・家族に十分に説明した上で **1.6~2.0 の間で切り替え**ている。

② ヘパリンから NOAC

ヘパリンから NOAC への変更は、静脈内投与や皮下注ではアピキサバンやエドキサバンを **次回投与予定時間に内服**、リバーロキサバンは 0~2 時間前、ダビガトランは 2 時間前に内服開始する

③ NOAC 同士

NOAC 同士の切り替えは、1 日 2 回内服の NOAC では 12 時間後、1 日 1 回内服の NOAC では 24 時間後に切り替える。NOAC からヘパリンへの変更も同様である

④ NOAC からワルファリン

NOAC からワルファリンへの切り替えは、ワルファリンを併用し治療域になった時点で NOAC を中止する。エドキサバンは減量して切り替えることになっている。エドキサバンは、30mg 内服患者では 15mg 1 日 1 回とワルファリン、60mg 内服患者では 30mg 1 日 1 回とワルファリンを併用投与して切り替えを行う。あるいは終了後に PT-INR が治療域下限を超えるまでヘパリンなどと併用投与して切り替えを行う（他の NOAC でもヘパリン併

用で切り替えを行うことがある)

(引用：MTPPro 2014.10.21)

17 安定狭心症のインターベンション (PCI) は薬物療法と差がなかった

COURAGE 試験は 70%以上の冠動脈狭窄がある安定狭心症患者を対象に、一方は至適薬物療法に加えて PCI を行い、もう一方は至適薬物療法のみをランダム化試験を行った結果、両群の間に急性心筋梗塞や死亡のイベント発生に 5 年間の追跡で差が認められなかった (2007 年)。そして今回、最長 15 年の追跡でも両群間に差はなかった (N Engl J Med 2015)。

(引用：香坂 俊、Medical Tribune、Doctor's Eye 2016.1.6)

18 高リスク日本人高齢者で低用量アスピリンの初発予防示せず：JPPP study

①JPPP 試験：心血管疾患の既往がなく危険因子として**高血圧、脂質異常、糖尿病のいずれか、複数を伴う 60～85 歳の日本人高齢者**。2005 年 3 月～2007 年 6 月に全国 1,007 施設で登録された 14,658 例を、A 群：アスピリン腸溶錠 100mg/day、7,323 例、非 A 群：非アスピリン群 7,335 例の 2 群にランダムに割り付け、オープンラベルで追跡した。解析対象は A 群 7,220 例、非 A 群 7,244 例の計 **14,464 例**である。

②危険因子を有する高リスクの日本人高齢者において、低用量アスピリンが心血管疾患の初発予防効果を示せるか、非アスピリン群と比較検証した JPPP の結果を、新小山市民病院 (栃木県) 院長の島田和幸氏が第 87 回米国心臓協会年次集会 (AHA 2014; 11 月 15～19 日、シカゴ) で発表した。結果は、1 次評価項目である「**心血管死、非致死性の心筋梗塞・脳卒中**」発生率に**両群で有意差はなく**、低用量アスピリンにより重篤な**頭蓋外出血のリスク**が有意に増加した。

(MTPPro 2014.11.28)

③2014 年 5 月には米国 FDA が、危険因子を有する血管疾患の既往のない患者での心筋梗塞初発予防へのアスピリンの**適応拡大申請を却下**している。

19 2 型糖尿病患者に対する低用量アスピリンの CVD 一次予防効果の検証：JPAD2 study

日本人の上記患者 (対象患者：2,539 例、追跡完了：1,621 例、追跡完了：2015 年 7 月) における低用量アスピリン (81～100mg/day) を 10.3 年 (中央値) 投与した結果、CVD リスクの減少はなく、しかも、消化管出血の発生率は非投与群の 0.9%に比べアスピリン群で 2.0%と、有意に上昇していた。2016 年 11 月ニューオーリンズで米国心臓協会 (AHA) 学術集会で報告。**CVD のリスクが高い糖尿病患者であっても、一次予防を目的としたアスピリン投与は推奨されないと結論**された。

(日経メディカル 2017.3.7)

20 2 型糖尿病の心不全リスクに対する血糖降下薬：SGLT2 阻害薬が最も効果的

① CANVAS 試験の結果では、心不全 (HF) に対する**カナグリフロジン (カナグル)** の保護的効果の明確なエビデンスが得られ、EMPA-REG OUTCOME 試験と合わせると、2 型糖尿病患者の HF 予防において SGLT2 阻害薬が重要な役割を果たすことが示唆された。

EMPA-REG OUTCOME など SGLT2 阻害薬の心血管安全性を評価した 3 つの試験でも心不全に対する一貫した有効性が示され、そのメタアナリシスでは心不全入院のリスクは 31%抑制された。SGLT-2 阻害薬である**エンパグリフロジン**(ジャデアンス)検証した試験でも、HF による入院リスクが低いことが示されている。

② 2 型糖尿病の心不全 (HF) による入院リスクに及ぼす影響に関して、新規血糖降下薬の 3 つのクラス (GLP-1 アゴニスト、DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬) を比較するメタ解析が行われた。解析の結果、**SGLT-2 阻害薬は、GLP-1 アゴニスト、DPP-4 阻害薬よりも HF リスクが有意に低いことが示された。** (日経メディカル 2018. 10. 26)

③ **日本循環器学会**は「急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)」で、SGLT2 阻害薬に関して 2 つの推奨を行った。その 1 つは、心不全の発症予防として、**心血管病既往のある 2 型糖尿病患者**に対する SGLT2 阻害薬の投与が、クラス 1 で推奨された。

エンパグリフロジンとカナグリフロジンで心不全入院に関するリスク減少の傾向が一致したほか、2 型糖尿病患者の保険請求データベースや症例登録を使った観察研究でも、一貫したリスク減少傾向が認められたことによる。

もう 1 つの推奨は、**心不全を合併した糖尿病患者**に対する薬剤選択に SGLT2 阻害薬がクラス IIa で推奨された。 (日経メディカル 2019. 8. 15)

< **欧州心臓病学会、欧州糖尿病学会** : 共同 2019 >

糖尿病と心血管疾患に関するガイドライン (GL2019)

欧州心臓病学会は 2019 年年次集会 (ESC2019) で、欧州糖尿病学会と共同で糖尿病と心血管疾患に関する改訂ガイドライン (GL) を発表した。**心血管高リスク例または二次予防が必要な患者に対して SGLT2 阻害薬ならびに GLP-1 受容体作動薬を第一選択に使用することを推奨**した。

① **SGLT2 阻害薬を心不全による入院を減らすための治療に推奨する (推奨クラス Ia)。**

② **メトホルミンを eGFR30mL/min/1.73m³ 超の糖尿病合併心不全患者の治療に考慮する (推奨クラス IIa)。**

③ **GLP-1 受容体作動薬ならびに DPP-4 阻害薬 (シタグリプチン、リナグリプチン) の心不全に使用を考慮してよい (推奨クラス IIb)。**

④ **DPP-4 阻害薬サキサグリプチン (オングリザ) ならびにチアゾリジン系薬 (アクトス) については、糖尿病合併心不全患者への使用は推奨しない (推奨クラス III) ことが示された。**

(m3 臨床ニュース 2019. 9. 4)

21 日本の慢性心不全像の変化；虚血性心疾患、拡張不全型の増加

- ① **拡張不全型**：従来の心不全の概念は“左室収縮性低下とそれに伴ううっ血・体液貯留”であった。この病態は“**収縮不全** (heart failure with reduced ejection fraction)”とよばれる。他方、心不全症例の40～50%では左室駆出率が保持され、あるいは軽度低下にとどまり、**左室拡張機能障害がおもな要因とされる“拡張不全** (heart failure with preserved ejection fraction)”がある。拡張不全は罹患患者数の多い重大な病態であるがその発症メカニズムは明らかでない。（引用：医学のあゆみ、231巻8号、2009）心不全コホートの「CHART (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District) -2 研究」で、**原因疾患として虚血性心疾患の割合が多くなっていること、左室駆出率は維持された拡張不全型心不全が増えていること**などが示された。
- ② **心筋梗塞患者の院内死亡率が低下傾向**にあることも明らかになっている。救急車の利用率の向上と経皮的冠動脈インターベンション (PCI) の普及に伴い救命率が高まったためであるが、**結果的に虚血性の心不全患者が大幅に増加**している。また、心不全に対する治療も進歩しており、心不全患者は増加の一途をたどっている。
- ③ 左室収縮能が保たれた拡張不全型の心不全が68.7%に達していることもCHART-2研究で明らかになった。**高齢になるほど拡張不全の割合が高まる**ことが示されており、高齢化の進展により、**拡張不全タイプの心不全患者が増加**したと考えられる。
- ④ **心不全患者の予後**については、これまでは日本人は比較的良いとされていたが、欧米諸国とほとんど変わらないことも判明した。**軽症～中等症の場合でも5年予後は約5割で、進行癌と同程度か悪いとされる**。わが国におけるRA系阻害薬 (ACEI/ARB) の処方率は7～8割と高い半面、β遮断薬は5割強との報告があり、**エビデンスがあるβ遮断薬は積極的に投与すべき**と指摘された。（引用：日経メディカル オンライン、下川宏明）

* 慢性心不全診断の実際

・心不全症例の30～40%では左室収縮機能は保持されている報告もある。また、心不全例では、ほぼ全例で収縮能も拡張機能も低下しており、明確に「収縮不全」と「拡張不全」を区別することは容易でないと言われている。

* 米国メイヨー クリニックの報告 (Circ Heart Fail 2012/8/30 オンライン版)

1,233名の心不全患者を解析した。45.3%は診断時拡張不全型で、女性に多くみられた。**治療経過中、収縮不全型では左室駆出率が改善したが、拡張不全型では左室駆出率は低下した**。収縮不全型の予後は年次を追って改善されているのに対し、**拡張不全型は全く予後が改善されていない**。両型とも左室駆出率低下は生存率悪化と相関し、左室駆出率増加は生存率改善と相関した。同様の報告 (N Engl J Med 355, 251-259, 2006) を指示する結果となった。（引用：MT Pro、Doctor's Eye 佐藤幸夫 2012/9/18）

* 収縮能が保持された心不全にスピロラク톤は有効か

収縮能が保持された心不全患者（拡張不全型心不全）を対象した TOPCAT 試験において、スピロラク톤は、プラセボ対照群と比較して、総死亡、総入院について有意な改善効果を示さなかった。期待されていたが残念な結果となった。現状では**拡張不全型心不全に有効な薬剤は存在しない。**（引用：MT Pro、Doctor's Eye 佐藤幸夫 2014/4/22）

22 トルバプタン（サムスカ）使用に学会声明

日本循環器学会の学術委員会は 2013 年 10 月、**バソプレシン V2 受容体拮抗薬のトルバプタン（サムスカ）**の適正使用を求める声明を発表した。トルバプタンは**利尿薬の第一選択とはせず**、他の利尿薬で効果が不十分な場合や併用時に投与する。投与時には高ナトリウム血症と肝機能異常に注意する必要がある。

a. トルバプタンはループ利尿薬など他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留を適応として 2010 年に承認された。**腎臓での水再吸収を阻害**することで効果を発揮し、当時は「新しい機序の利尿薬」として注目を集めた。今回の声明では「**心不全患者で十分な体液管理が得られず、胸腔や腹腔、皮下の過剰水が顕著であることが投与の前提であり、内頸静脈の怒張**がよい目安となる」と説明された。

b. トルバプタンの副作用として、**高ナトリウム血症**が知られている。声明によれば、海外では**低ナトリウム血症の患者にのみ投与が認められており、正常な心不全患者での使用が認められているのは日本だけ**である。

23 拡張不全型心不全治療指針案

心不全治療における大規模臨床試験はそのほとんどが収縮不全例を対象にしており、拡張不全の治療評価が欧米においてもなされていない。適応をクラス分けすることは困難である。一般的に考えられている治療方針案が 2010 年改訂版ガイドラインに紹介されている。

<NYHA I – II>

治療推奨度

Class I（エビデンスから容認）：**利尿薬**（エビデンスレベル C：合意事項）

Class II a（エビデンスから有用）：ACE 阻害薬（エビデンスレベル B：単独の試験）

ARB（エビデンスレベル B）、**β 遮断薬**（エビデンスレベル B）

カルシウム拮抗薬（エビデンスレベル C）、硝酸薬（エビデンスレベル C）

Class III（適応とならない）：経口強心薬の長期投与（エビデンスレベル C）

<NYHA III – IV>

Class I：**利尿薬**（エビデンスレベル C）

Class II a：ACE 阻害薬（エビデンスレベル B）、ARB（エビデンスレベル B）

β 遮断薬（エビデンスレベル B）、

アルドステロン拮抗薬（エビデンスレベル B）

カルシウム拮抗薬（エビデンスレベル C）、硝酸薬（エビデンスレベル C）
Class II b（エビデンスが確立していない）：ピモペンダン（エビデンスレベル C）

24 脳卒中治療ガイドライン 2015

脳梗塞慢性期の **NOAC に関する推奨**を追加、脳代謝改善薬の推奨を引下げた。

①脳梗塞慢性期の再発予防のための抗血小板療法：非心原性脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞など）：シロスタゾール（プレタール）をグレード B から A に引き上げた。

グレード A：シロスタゾール、クロピトグレル、アスピリン、チクロピジン

②脳梗塞慢性期の再発予防のための抗凝固療法に NOAC の推奨が追加された

③脳代謝改善薬、脳循環改善薬の推奨グレードを B から C1 に引き下げた。再評価によって有用性を証明し得た薬剤が大幅に減少し、適応症も一部変更となった。イブジラスト（ケタス）、イフェンプロジル（セロクラール）、ニセルゴリン（サアミオン）の 3 剤のみとなった。
(MTPro 2015. 7. 1)

25 タビガトランはアスピリンと有意差なし：RE-SPECT ESUS 試験

塞栓源不明の脳塞栓症（ESUS）患者を対象に、直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）であるダビガトラン（プラザキサ）の**脳卒中再発予防における有効性および安全性**をアスピリン（ASA）と比較した国際ランダム化比較試験 RE-SPECT ESUS の結果が、主任治験責任医師を務めたドイツ・University Hospital Essen が第 11 回世界脳卒中会議 2018 で発表した。

ESUS 患者の脳卒中再発予防効果において、**ダビガトランの ASA に対する優越性は示されなかった。ダビガトランは大出血の発現を ASA よりも有意に増加させなかった。**初回虚血性脳卒中患者において、ダビガトランは ASA に対し致死性出血や頭蓋内出血に関して同等の安全性を有することが示された。
(Medical Tribune 2018. 10. 31)

26 心不全にスタチンを推奨できない理由

a. **心臓悪液質**とは、心不全において負の窒素・エネルギーバランスが生じ、骨格筋の減少を伴った体重減少をきたす予後不良の病態である。この患者割合についての日本人データは乏しいが、欧州臨床栄養代謝学会議（ESPEN）のガイドラインによると、世界では NYHA II～IV 分類の 12～16% に存在していると言われている。

b. 浮腫は心臓悪液質であり、うっ血性心不全による変化の一つとして腸管浮腫が出現し、さらには腸管浮腫も心不全の増悪や心臓悪液質の進行を助長する、という相互関係による影響と考えられている。この**心不全で生じる腸管浮腫が、バリア機能を破綻しリポポリサッカライド（LPS）産生を招いている。**一方で、LPS にはコレステロールに結合する機序も考えられており、「LPS が炎症性サイトカインを惹起するレセプターに結合する前にコレステロールと結合してしまえば、悪液質の進行が抑えられる」ことが提唱されている。

c. 心不全における総コレステロールと予後の解析では、**コレステロール値が高い患者の予**

後が良いと示されたほか、心不全で問題となる左室収縮能が低下した例での血清コレステロール低値や**心筋梗塞患者の低栄養による LDL-C 低値では予後が不良**であることも報告されている。

e. 左室駆出率が低い患者のような LPS が上がりやすい病態でコレステロールが低いと、LPS の上昇により圧倒的に予後が悪いこと。心不全患者へスタチンが推奨できない理由を腸内浮腫の観点から**不要なスタチン内服を避けることが望まれる**と指摘されている。

(Carenet 2019.3.20)

27 HCN チャネル遮断薬 **イバブラジン**塩酸塩（コララン錠：2019.11. 発売）

HCN（Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated）チャネル遮断薬イバブラジンは、新規作用機序を有する慢性心不全治療薬として承認された。

β 遮断薬の最大忍容量が投与されても安静時心拍数が 75 回/分以上の患者に投与すること。また、 β 遮断薬に対する忍容性がない、禁忌である等、 β 遮断薬が使用できない患者にも投与できる。

効能又は効果は**洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性心不全**ただし、 β 遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

①左室駆出率（LVEF）40%未満の虚血性心疾患（CAD）患者を対象にした BEAUTIFUL 試験では、**心血管死や心筋梗塞（MI）、心不全入院の有意な減少は認められなかったものの、HR が 70 回/分以上の患者では冠動脈イベントが減少していた。**

②その後、LVEF 35%以下、HR 70 回/分以上、心不全の重症度を評価するニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅲ度などの条件を満たす慢性心不全患者を対象に SHIFT 試験が実施された。同試験や、対象の HR を 75 回/分以上に引き上げた以外は同一条件で行われた日本の J-SHIFT 試験では、**イバブラジン群で主要複合エンドポイントの心血管死と心不全入院が有意に減少していた。**

③**イバブラジン単独投与もしくは β 遮断薬との併用投与の方が、 β 遮断薬単独投与よりも、**心筋酸素消費量（MVO₂）や 6 分間歩行テストなどを指標とする運動耐容能を改善した。

④**重大な副作用に過度な徐脈**がある。相互作用に CYP3A4 による本剤の代謝が強く阻害され、血中濃度が上昇し、過度な徐脈が現れることから、併用禁忌である。ベラパミルやジルチアゼパムは CYP3A4 による本剤の代謝が強く阻害し、加えて本剤の心拍数減少作用を相加的に増強する。

(Medical Tribune 2019.11.15、コララン錠添付文書 2019.9)

28 cGC（可溶性グアニル酸シクラーゼ）刺激薬が登場

慢性心不全治療薬ベルイシグアト（ベリキューボ錠）が発売された（2021.9.発売）。

①心血管系の重要なシグナル伝達経路である一酸化窒素（NO） - **可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）** - 環状グアノシンリン酸（cGMP）経路において、慢性心不全では血管内皮細胞の機能不全などにより NO 産生の低下、**NO 受容体である sGC の機能不全**が生じることで組織中の cGMP 量が低下することが判明している。

②cGMP は心筋収縮、血管緊張、心臓リモデリングなどの生理学的プロセスを調節するシグナル分子であるが、cGMP シグナルの低下は心筋および血管の機能不全の一因となり、さらなる心不全の悪化を引き起こすとされている。β遮断薬などの既存の慢性心不全治療においては、NO-sGC-cGMP 経路に対する直接的な介入は行われておらず、標準治療を受けている心不全患者の残存リスクをさらに低減させるために、**NO-sGC-cGMP 経路を活性化**し、cGMP を増加できる新規薬剤が必要とされていた。

③ベルイシグアトは、sGC 刺激薬であり、NO-sGC-cGMP 経路を標的とする新たな作用機序を有する心不全治療薬である。**sGC を直接刺激する作用と、内因性 NO に対する sGC の感受性を高める作用の 2 つの機序により NO-sGC-cGMP 経路を活性化**させ、cGMP の産生を促進する。これにより、血管が拡張し血圧を低下させることで慢性心不全の進行を抑制する。**左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与**することとされている。sGC 刺激薬としてはリオシグアト（アデムパス）が肺動脈性肺高血圧症などの適応で既に臨床使用されている。

④既存の標準治療を受けている LVEF の低下した慢性心不全患者（日本人患者を含む）を対象とした国際共同第 III 相試験（VICTORIA、試験 16493）において、本薬の有効性および安全性が確認された。海外では、2021 年 3 月現在、米国で承認されている。

⑤主な副作用として、浮動性めまい（1～10%未満）、頭痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐（1%未満）などがあり、**重大なものは低血圧（7.4%）**が報告されているので十分注意する必要がある。

（日経メディカル 2021.9.3）

29 ビソプロロール継続困難時の対応を学会が公表

日本心不全学会は 2021 年 8 月 16 日、ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg（商品名メイソテート他）の供給不足を受け、**左室駆出率が低下した心不全患者への対応**に関する提言を公表した。

ビソプロロールは、左室駆出率が低下した心不全の標準治療において重要な役割を果たす薬剤であり、同学会は供給が安定するまでの対応策を以下の通り提案した。

- 1) **供給不足に伴いβ遮断薬の投薬を中止することは避ける**
- 2) ビソプロロール錠 0.625mg を処方する場合、できる限り長期処方を避ける
- 3) ビソプロロール錠 2.5mg の供給がある場合は、用量に応じて 0.25 錠（0.625mg）あ

るいは0.5錠(1.25mg)として同用量を継続する

- 4) 投与継続が困難な場合、以下を参考に**カルベジロール錠(アーチスト他)**へ切り替える(表)。ただし、表の対比を参考に気管支喘息や肝障害の合併などの有無には注意する
- 5) **ビソノテープへの切り替えにおいては心不全に適応がなく**、本態性高血圧および頻脈性心房細動のみの適応であり、心不全治療薬としてそのまま切り替えることは推奨できない。ただし、適応があり、切り替える場合の用量の対比は、**ビソプロロール錠0.625mgはビソノテープ1mgに相当する**

表 ビソプロロールとカルベジロールの対比表(日本心不全学会の提言)

	ビソプロロール	カルベジロール
選択性	$\beta 1$ 選択性 ($\beta 1:\beta 2=75:1$) ^{*1}	$\alpha\beta$ (β :非選択性)
陰性変力作用	ビソプロロール > カルベジロール $\beta 1$ 選択性および inverse agonism 作用の相違による ^{*2}	
陰性変時作用	ビソプロロール > カルベジロール ^{*3}	
気管支喘息	慎重投与	禁忌
重度末梢循環障害	禁忌	慎重投与
排泄	腎排泄:中等度以上の腎機能障害で血中濃度上昇あり	胆汁排泄型 腎機能障害の影響が少ない
最大用量	5mg/日	20mg/日
用量対比 ^{*4}	0.625mg/日	2.5mg/日
半減期(健康成人)	8.6時間 (5mg 単回投与)	7.72時間 (20mg 単回投与)

<処方例 1 - 3 : 引用 : 筒井裕之、医師が処方を決めるまで、

日経 DI クイズ 11 24-27 2009 一部改変>

処方例- 1 心肥大が指摘された無症状の収縮不全型心不全 (NYHA-1)

(初診時処方)				
RP				
レニベース	5mg 錠	1 錠		(ACEI)
		1 日 1 回	朝食後	14 日分
(再診時処方)				
RP				
プロプレス	4mg 錠	1 錠		(ARB)
		1 日 1 回	朝食後	28 日分

・ 検診で心肥大が指摘された無症状の 30 歳男性、動悸や息切れなどの自覚症状はなかったが、心エコー検査では、左室駆出率が 30%と低下しており、収縮不全と診断された。

● 処方根拠

① ACE 阻害薬のレニベース 5mg/日から処方された。2 週間後の再診時、患者が ACE 阻害薬の副作用である空咳を訴えたため、ARB のプロプレスに処方の変更された。

② ACE 阻害薬の空咳は投与後 2~3 週間以内に生じることが多いが、投与を中止することで消失する。

③ 収縮不全に対して、ARB は ACE 阻害薬と同等の臨床有用性を有すると考えられる (ELITE 試験、CHARM-Alternative 試験、日本の ARCH-J 試験)。

④ ACE 阻害薬と ARB の併用は腎機能障害のため、2013 年 12 月米国高血圧合同委員会は併用中止を勧告した。日本は併用注意。

⑤ ACE 阻害薬や ARB などを心不全患者に投与する際の副作用として注意したいのは、低血圧、腎機能低下、高カリウム血症である。

⑥ RA 系抑制薬による血圧低下は、投与開始の 2~3 日後に起こりやすく、利尿薬の併用によって助長される。

⑦ 血清クレアチニン値 (Scr) や血清カリウム値の上昇にも注意にし、投薬後 2 週間から 1 ヶ月以内に Scr とカリウムを測定する。その後も定期的なモニタリングを続ける。

⑧ 患者の予後を考慮すると RA 系抑制薬はできるだけ中止しない方が良い。

⑨ 収縮期血圧が 80mmHg であってもふらつきなどの症状がなければそのまま継続する。

Scr の上昇は前値の 30%までか、1mg/dL 未満であれば投与を続ける。カリウムは 5.5mEq/L 以上になると不整脈を誘発することがあるため、その場合はカリウムの補正とともに RA 系抑制薬を中止する。

K 基準値 : 3.5~5.0mEq/L、高 K : 不整脈、低 K : 筋力低下、不整脈

処方例- 2 収縮不全型心不全の一時的増悪 (NYHA-III)

(退院時処方)					
Rp					
1)	レニベース	10mg 錠	1 錠		
	ラシックス	40mg 錠	1 錠	(ループ利尿)	
	アルダクトン A	25mg 錠	1 錠	(K 保持利尿)	
	ジゴシン	0.125mg 錠	1 錠		
			1 日 1 回	朝食後	28 日分
2)	アーチスト	2.5mg 錠	4 錠	(β 遮断)	
			1 日 2 回	朝夕食後	28 日分
(増悪時の処方)					
上記のラシックスの処方を変更に変更					
Rp					
	ラシックス	40mg 錠	2 錠		
			1 日 1 回	朝食後	7 日分

・ 45 歳 男性、中等症の慢性心不全があり、退院後に一時的な増悪をみた。坂道歩行で呼吸困難をていした。原疾患として拡張型心筋症があり、レニベースで加療していたが、「最近、坂道を登ると息切れがして、つらい」と訴えがあったため、β 遮断薬の導入がされた。

・ 退院後は月 1 回の通院で安定していた。3 ヶ月目に症状の悪化を訴えて臨時に来院した。体重がここ数日で 3kg 増え、脚のむくみと全身の疲労感が強くなり、平坦な道を歩いても息切れを生じる。

● 処方根拠

- ① 心不全症状を有する収縮不全には、ACE 阻害薬に加えてβ 遮断薬が必須になる。β 遮断薬は巾広い重症度の慢性心不全に、生命予後の改善効果が大規模臨床試験によって明らかにされている (US Carvediol, COPERNICUS, CIBIS II, MERIT-HF)。ACE 阻害薬と比べると、突然死に対する予防効果をはっきりと示したエビデンスが多い。
- ② 有効性が確認されているβ 遮断薬は、カルベジロール (アーチスト)、ビソプロロールフマル酸塩 (メインテート)、メトプロロール酒石酸塩の除放剤 (セロケン L、ロプレソール SR) である。
- ③ アーチストは日本人を対象にした臨床試験で、左室駆出率の改善などが示された (MUCHA 試験)。
- ④ β 遮断薬の投与時に注意すべき副作用は、①心不全の増悪、②徐脈、③低血圧の三つである。これらはβ 遮断薬の薬理学的作用に起因するものである。したがって、β 遮断薬の導入や増量の際に起こりやすい。β 遮断薬の導入は少量から開始し段階的に増量する。アーチストは、1 日量 2.5mg (重症例は 1.25mg) を初期用量とる。本例においても 2.5mg/

日から、入院下で漸増し、10mg/日を維持量とした。

⑤ 本例のように**心不全の増悪は、β遮断薬の導入期だけでなく、投与中にも出現する。この場合の対処のポイントは、β遮断薬を出来るだけ中止せずに心不全治療を強化する。**

まず利尿薬を増量し、改善が不十分或いは血圧低下を伴う場合は、経静脈的に強心薬（ホスホジエステラーゼ(PDE)Ⅲ阻害薬：アムコラル注/カルトニック注、コアテック注、ミルリーラ注）を投与する。それでも十分に改善しない場合にはβ遮断薬を減量するが、投与中止は可能な限り避ける。

⑥ 本例ではβ遮断薬の投与量を維持した上で、ラシックスを**40mg/日から80mg/日へと増量**。1週間服用しても症状が改善しない場合は受診するよう指示された。幸い、数日でうっ血が改善して症状が軽快した。入院を未然に防ぐことが出来た。

処方例-3 拡張不全型心不全

Rp			
ラシックス	40mg 錠	1 錠	
アルダクトン A	25mg 錠	1 錠	
ディオバン	80mg 錠	1 錠	(ARB)
	1 日 1 回	朝食後	28 日分

・75歳女性、高血圧があり、最近になって**呼吸困難と両下肢浮腫が出現**した。15年前に高血圧を指摘され、近医で降圧剤を処方されていた。3ヵ月前から労作時の呼吸困難が出現。両下肢のむくみは以前からあったが、2週間前から急にひどくなったため受診した。

・初診時の血圧は180/100mmHgで、心エコー検査でびまん性（びまん性とは、病変がはっきりと限定することができずに広範囲に広がっている状態を指す。「限局性」に対比する用語である）**左室肥大を認めたが、運動は正常であり拡張型の心不全と診断**した。

● 処方根拠

① 収縮機能（左室駆出率）が正常または正常近くに保持された心不全が、心不全患者全体の30~50%占めることが判明した。このような患者には**高血圧、糖尿病、心房細動を併発した高齢女性が多く、多くは拡張機能が低下した拡張不全型の心不全**と考えられている。

② 疫学調査で拡張不全型心不全は増加傾向にあり、**生命予後は良好でない**ことがわかってきた。明らかに予後を改善する薬剤は見つかっていない。

③ 収縮不全に対して生命予後の改善効果が確立されている**ACE阻害薬やARBは、拡張不全に対しては入院数を減少させるにとどまっている**（CHARM-Preserved試験、PEP-CHF試験）。拡張不全の臨床特長をより反映した患者を対象にしたI-PRESERVE試験では、**ARBの有効性を証明できなかつた**。

④ **β遮断薬やCa拮抗薬に心室の拡張機能改善作用が期待されるが、その臨床的有用性は**

確実に証明されていない。現時点では、経験的に①高血圧にたいする厳格な降圧。②心房細動の頻脈のコントロール。③虚血の改善などが推奨されている。

⑤ 本例のような高血圧性心疾患を基礎疾患とした**拡張不全による慢性心不全には、まず利尿薬によるうっ血の軽減が有効**である。

⑥ 利尿薬による左室充満圧の過度の低下は、心拍出量を減少させる危険性があるため、投与量の調節が不可欠である。本例ではARBのディオバンが処方されたが、**厳格な降圧が必要のため、アムロジン/ノルバスクやアダラート CR などの Ca 拮抗薬の併用を必要**とすることが多いとされている。

処方例-4 心筋梗塞後に心不全と不整脈を来たしている 73 歳

Rp.			
1)	ハーフジゴキシン	0.125m g 錠	1 錠
		1 日 1 回	朝食後 14 日分
2)	レニベース	5 m g 錠	1 錠
		1 日 1 回	朝食後 14 日分
3)	ニトロール R	2 0 m g	2 カプセル
		1 日 2 回	朝夕食後 14 日分
4)	ワーファリン	1 m g 錠	2 錠
		1 日 1 回	朝食後 14 日分
症例：心筋梗塞後に心不全と不整脈を来たして 10 年経過 7 3 歳、心不全症状は軽度、NYHA II			

・ 10 年前に心筋梗塞を発症の後、心不全を来たした。収縮機能駆出率 24%（正常 60%）でかなり低下している。本処方で 10 年間コントロールされている。

● 処方根拠

1) ハーフジゴキシン 0.125m g 錠

①ジギタリスは、かつて心不全の特効薬と位置づけられていた。実際には強心作用があまり期待できないことが明らかになり、しばらくの間主役の座から遠ざかっていた。

②最近**ジギタリス製剤に心不全患者の入院回数を減らすことが確認**され、強心薬として、再び有効な心不全治療薬として認識された。

③以前「急速ジギタリス飽和」といった考え方があった。現在は、no loading dose 法（初回から維持量を投与）を用いる。ジギタリス中毒が危惧される大量の急速飽和はされなくなった。

④心房細動などの上室性頻脈性不整脈を合併した慢性心不全に有用である本剤は、心不全治療の基本薬剤である。

2) レニベース 5mg 錠

①レニベースは心臓の収縮力を強めるという強心作用はないが、**心肥大縮小効果があり、これを臓器保護作用といい、所謂、心保護作用**がある。

②**アンギオテンシンⅡは、細動脈の収縮と交感神経亢進をきたし、アルドステロンの分泌を促進して、水やNaの貯留**となり、本剤はレニン・アンギオテンシン系の悪循環を断ち切れる、抗心不全作用を有する。血管を拡張し、臓器の血液循環を改善し、水分貯留を軽減する。間接的に心拍出量を増加させる。

③動、静脈を拡張させ、心臓への後、前負荷を軽減する。心不全治療に必須である。

④本剤は心不全治療の基本薬剤である。

⑤レニベース：心肥大縮小効果 → 臓器保護作用 → 心保護作用。

レニベース 1錠であれば、大きく血圧を下げないので、血圧が高くない患者に使用できる。**長期間服用することで確実な効果が期待**できる。

3) ニトロールR 20mg

①静脈の血管を拡張して、**心臓の前負荷を（心室への流入）軽減**する。心不全に対する効果はACE阻害剤より弱い。

②一般には狭心症用薬であるが、心臓の予備力の低下に対して助ける作用が期待される。

③副作用として頭痛（1～2週で消失する）があるので、事前に伝える。

④本症例は、以前多発する期外収縮の抑制のために、抗不整脈薬クラスIcのサンリズムが処方されていたが、本例のように心機能が低下している場合は、サンリズムで不整脈が起こり、急死例が多く報告されているので、サンリズムは中止となった。

4) ワーファリン錠

①**心筋梗塞後に見られる心室壁血栓の予防効果**が期待される。

②1ヶ月に1回以上プロトロンビン時間を測定する。70歳代の高齢者では、ワーファリンの増量は脳出血などの事故に注意する。

（引用：五十嵐正男、日経DIクイズ 服薬指導・実践編 2 p26）

処方例-5 僧帽弁狭窄症・心房細動・2型糖尿病の急性心不全・57歳

Rp.

- 1) ジゴキシシン 0.25mg錠 1錠
1日1回 朝食後 14日分
- 2) ワーファリン 1mg錠 3錠
1日1回 朝食後 14日分
- 3) プロプレス 2mg錠 1錠
1日2回 朝夕食後 14日分
- 4) オイグルコン 1.25mg錠 1.5錠
1日2回 朝夕食後 14日分
↓ (心不全が発生して利尿薬が追加となった)

Rp.

- 1) ~ 4) に追加
- 5) ラシックス 40mg錠 1錠
1日1回 朝食後 14日分
- 6) アルダクトンA 25mg錠 1錠
1日1回 朝食後 14日分

症例：僧帽弁狭窄症と心房細動及び2型糖尿病の治療中に急性心不全が発症した57歳、心不全症状は軽度、NYHA II

・糖尿病治療中に急性心不全が起きた例、10年前僧帽弁の手術を受けている。

● 処方根拠

1) ジゴキシシン 0.25mg錠

- ・**頻脈性不整脈である心房細動があるので、心拍数を抑制する本剤は最適**である。
ジゴキシシンは迷走神経（副交感神経）の緊張を高め、心房から入る刺激の多くを房室結節でブロックし、心拍数を減少させる。
- ・腎機能低下時には、ジギタリス中毒に注意する。

2) ワーファリン 1mg錠

- ・心房細動、僧帽弁狭窄症を合併しているため、**血栓の予防の為に本剤は絶対に必要**。
- ・**心房細動があると血栓が出来やすい**。
- ・**僧帽弁狭窄症を合併する場合は、脳塞栓の発生率が高い**と言われている。

3) プロプレス 2mg錠

- ・当初、ACE阻害剤のレニベース錠が投与されたが、空咳の副作用のため、A-II受容体拮抗薬（ARB）の本剤が処方された。血圧が若干高いために処方された。当然、心不全予防作用が期待されている。
- ・ARBにも大規模臨床試験で延命効果が認められたエビデンスがある。

4) オイグルコン 1.25 mg 錠

- ・ 2型糖尿病の治療のため処方された。

5) ラシックス 40 mg 錠

Rp 1~4 でコントロールされていたが、ある日息が切れる訴えがあり、利尿薬の追加となった。**体重が増加し、胸部単純 X 線撮影で肺にうっ血があり、足背（そくはい）に浮腫があり、心不全が発生したと推測された。**

- ・ **うっ血による浮腫を取り除く目的で、ループ系を用いる前負荷の軽減に有効である。**
- ・ 本剤は心不全治療の基本薬剤である。
- ・ 食事中的**塩分をさらに制限**するように指示された。体重を毎日チェックする指示が出された

6) アルダクトン A 25 mg 錠

- ・ K 低下が起きると不整脈を起こすので、低 K 血症に十分注意する。アルダクトン A に代わって、抗アルドステロン薬のセララ錠の使用も考えられる。
- ・ K 保持性利尿薬（アルダクトン A）を併用する。
- ・ 利尿作用以外に、**心血管系の繊維化を抑制することにより、心不全の生命予後の改善が、大規模臨床試験によって報告されている。**

* **心房細動**は、徐脈効果の立場から、所謂、**心拍数を低下させる薬剤**が必要となる。

心房細動は、それだけで心不全の原因となり、本例のように僧帽弁狭窄症を合併すると、さらに心不全の危険性が高まる → 心拍数を低下させる必要がある。

ジギタリス：副交感神経を興奮させ、心拍数を低下。

β-遮断薬：交感神経を抑制し、副交感神経を相対的に増強。

Ca拮抗剤：房室結節に働いて不応期を延長させ、房室伝道を遅くして心拍数を減少。

ワソラン、ヘルベッサーは、左室機能低下において悪化があり、期待はずれであった。アムロジピンは効果が示された。

(引用：五十嵐正男、日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 2 p29)

処方例-6 特発性拡張型心筋症に伴う心不全・63歳

Rp. (A)

- 1) ジゴキシシン 0.25mg錠 2錠
1日2回 朝夕食後 7日分
- 2) ラシックス 40mg錠 1錠
1日1回 朝食後 7日分
- 3) ゼストリル 10mg錠 1錠
1日1回 朝食後 7日分
↓ (ラシックスの中止)

Rp. (B)

- 1) ジゴキシシン 0.25mg錠 2錠
1日2回 朝夕食後 14日分
- 3) ゼストリル 10mg錠 1錠
1日1回 朝食後 14日分
↓ (ジゴキシシンとβ遮断薬)

Rp. (C)

- 1) ジゴキシシン 0.25mg錠 2錠
1日2回 朝夕食後 14日分
- 4) インデラル 10mg錠 1錠
1日1回 朝食後 14日分

症例：特発性拡張型心筋症に伴う心不全の63歳
初診時の心不全症状は中等症、NYHA III

・息切れが初発症状で来院した。心臓が非常に拡大していた。心電図から拡張型心筋症と診断された。

● 処方根拠

Rp. (A)

- 1) ジゴキシシン 0.25mg錠
- 2) ラシックス 40mg錠
- 3) ゼストリル 10mg錠

- ・初診時 NYHA III (中等症) のため、ジギタリス製剤や ACE 阻害剤に加え、利尿剤を加える。これらの3剤で治療する。
- ・拡張型心筋症は、心筋の収縮不全がある原因不明疾患。治療には抵抗性で、不整脈などによる突然死があり、予後は悪い。1万人に1名、心筋の厚さが薄くなる。5年生存率50%。
- ・毎日の自覚症状と体重のチェックから服薬の継続を判断する。

Rp. (B)

1) ジゴキシシ 0.25m g 錠

3) ゼストリル 10m g 錠

- ①利尿剤は心不全治療の有力な武器であるが、Rp (A) で処方されたラシックスは作用が強力なので、漫然と投与をしてはならないとされている。
- ②ラシックスによって、脱水症や低 Na 血症、低 K 血症などの電解質失調をきたすことがあるので、7日分の処方とされた。症状がおおむね改善されたので、ラシックスは中止となった。
- ③ゼストリル（ロンゲス）はレニベースと同様に心不全の適応症をもった ACE 阻害薬である。
- ④ゼストリルの服用約1ヶ月後に、空咳の副作用が強くなり、投与を中止した。
- ⑤ACE 阻害薬の空咳の発生は5%以下（添付文書）であるが、臨床医の経験によると、投与例の半数近くに空咳の訴えがあると報告されている。
こうした場合は、空咳のある患者には、プロプレスなどの ARB が適している。ARB はブラジキニンを増加させないので空咳に悩まない。

Rp. (C)

1) ジゴキシシ 0.25m g 錠 2 錠

4) インデラル 10m g 錠 1 錠

- ①一般にβ遮断薬は心臓の収縮力を弱めるので、心不全には禁忌である。
- ②最近、β遮断薬を少量から投与すると、拡張型心筋症の悪化を防ぐ報告があり、広く使用されるようになった。本処方例でも半年後には、拡大した心臓の縮小がみられた。
- ③β遮断薬は、拡張型心筋症及び虚血性心疾患以外の原因による心不全には、原則として禁忌である。しかし、現在、β遮断薬は、あらゆる型の心不全に標準的治療として使用されている。本処方例では、ジゴシンとβ遮断薬の処方を5年以上継続している。

(引用：五十嵐正男、日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 2 p28)

処方例-7 拡張型心筋症による慢性心不全・43歳

Rp.				
1)	ラシックス	20mg錠	1錠	
		1日1回	朝食後	14日分
2)	アルダクトンA	20mg錠	1錠	
		1日1回	朝食後	14日分
3)	ゼストリル	5mg錠	1錠	
		1日1回	朝食後	14日分
4)	アーチスト錠	10mg錠	0.5錠	
		1日1回	朝食後	14日分

①42歳女性 主婦、5月頃より階段や坂道を昇る時に息切れを感じるようになり、6月中旬には軽度の労作業でも息切れが出現するようになった。夜間、仰臥位になると症状が悪化するようになったため受診をした。

②胸部 X線写真では心陰影の拡大、肺うっ血像、胸水の貯留を認めたため心不全の診断で緊急入院となった。

③身長 158cm、体重 58kg、血圧 160/92mmHg、脈拍 108/分、聴診上収縮期雑音と両肺野に湿性ラ音を聴取した。下腿に浮腫を認めた。

④心エコー検査では著明な左室の拡大、左室収縮力の低下、左室壁の菲薄化及び僧帽弁逆流を認めた。

● 処方根拠

①**拡張型心筋症による慢性心不全の増悪と診断**し、ミリスロール（ニトログリセリン）の点滴、ラシックスの静注を行なったところ急性心不全の症状は速やかに改善した。

②慢性心不全及び生命予後を考慮し、利尿薬、ACE阻害薬、β遮断薬を開始し、以後、**外来で治療を継続中**である。

* **拡張型心筋症**とは、心筋の細胞の性質が変わって、左心室あるいは両心室の壁が薄く伸び、**心臓内部の空間（心室）が大きくなる疾患**である。その結果、左心室の壁が伸びて血液をうまく送り出せなくなり、うっ血性心不全を起こす。左心室の血液を送り出す力は、心臓の壁が薄く伸びるほど弱まるので、心筋の伸びの程度で重症度が決まってくる。拡張型心筋症の5年生存率は**76%**であるが、突然死の発生もまれではない。

（引用：黒木昌寿、Pharmavision Vol.7 No.4 pp.6 April 2003）

処方例-8 心内膜床欠損症（完全型）術後退院管理・小児外科

Rp.

- | | | | | | |
|----|---------|---------|--------|-----|------|
| 1) | ジゴキシン散 | 0.1% | 0.15 g | | |
| | | | 1日1回 | 朝食後 | 60日分 |
| 2) | ラシックス | 40 mg錠 | 0.7錠 | | |
| | | | 1日1回 | 朝食後 | 60日分 |
| 3) | アルダクトンA | 25 mg錠 | 0.7錠 | | |
| | | | 1日1回 | 朝食後 | 60日分 |
| 4) | レニベース | 2.5 mg錠 | 0.5錠 | | |
| | | | 1日1回 | 朝食後 | 60日分 |

Rp 2) ~ 4) は粉砕化の指示あり

症例：心内膜床欠損症（完全型）術後の8歳

(引用：基幹病院発行院外処方せん)

- ・先天性心疾患の**心内膜床欠損症**（心房中隔の下半分と心室中隔の上方にまたがって大きく欠損孔）で、**僧帽弁閉鎖不完全症**を合併していた。術後退院後の処方である。
- ・心不全治療薬の基本薬剤であるジギタリス製剤、ACE阻害薬、利尿薬の3本柱が成人の場合と同じように処方されている。
(それぞれの薬剤の「処方根拠」を簡潔に述べてみて下さい。)

<総括>

慢性心不全経口薬物療法の4本柱+1本柱 → 5本柱

従来の薬物療法は、強心配糖体のジギタリス製剤と利尿薬が第一選択であった。ACE 阻害薬が加わり、①**ACE 阻害薬/ARB**、②**利尿薬**、③**ジギタリス製剤**（ジゴキシン）が、現代の「心不全治療基本薬剤の3本柱」である。主役は、ACE 阻害薬/ARB と利尿薬である。心不全には禁忌とされていたβ遮断薬が心不全の治療に使用されるようになった。実際には、④**β遮断薬**は、あらゆる型の心不全に、上記の3本柱に併用されるようになり、心不全治療薬の第4本目の柱になった。

心房細動や心筋梗塞が合併時は、⑤**ワルファリンや他の抗凝固薬**が使用される。

慢性心不全経口薬物療法

A 収縮不全型慢性心不全

代償性（反射機構）の破綻 → 神経性、体液性からの関与

- ① 神経性：左室収縮の低下 → 拍出量の低下：**強心薬**の投与

交感神経亢進：神経末端よりノルアドレナリン、副腎アドレナリン

→ 血管収縮、負荷が大：**β-遮断薬**の投与

バソプレシン亢進：水、Na 貯留 → 負荷が大：**利尿薬**の投与

- ② 体液性：左室収縮の低下 → 拍出量の低下 → 腎血流量低下 →

レニン分泌 → アジオテンシン I → アジオテンシン II

→ 血管収縮。

アルドステロン（副腎皮質）→ 水、Na 貯留、血圧上昇。

：**ACEI/ARB**の投与

抗アルドステロン利尿薬の投与

- B **β-遮断薬** → 禁忌「うっ血性心不全」未だ添付文書に記載。

ガイドラインは心不全に第一次選択薬。

- C 降圧薬の臓器保護作用 → **心保護作用**：ACEI/ARB やβ-遮断薬の心肥大縮小

大規模臨床試験によるエビデンス有。

- D 慢性心不全の合併症である**不整脈**、**血栓症**の管理が大切である。

- E **拡張不全型慢性心不全の増加**

収縮不全型慢性心不全とは異なった治療指針が必要であるが、未だ確立されていない。

引用文献

- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2 2000年
医師が処方を決めるまで・心不全
- 松田直樹：アーチスト 日病薬誌 Vol.39 No.10 65-68 2003
- 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2004
- 黒木昌寿：Pharmavision Vol.7 No.4 2-8 April 2003
- 日経D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 11 2009年
医師が処方を決めるまで・慢性心不全
- 標準ケア 心不全
<http://chitapc.org//pc/HF> TISKIpdf
- 日本の慢性心不全像が変化、虚血性、拡張不全型が増える
日経メディカル オンライン、2012年6月27日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t175/201206/525573.html>
- 山本一博：拡張不全、得られた知見、残された疑問
医学のあゆみ、231巻8号、2009年11月21日
<http://www.ishiyaku.co.jp/magazines/ayumi/AyumiBookDetail.aspx?BC=923108>
- 佐藤幸人：心機能が保持された心不全の心機能はどう変化するのか
MT Pro Doctor's Eye 2012年9月8日
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/doctoreye/dr120903.html>
- 慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf
- 3分で分かる心房細動アップデート
日経メディカルオンライン、2013年8月19日
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t205/201308/532036.html>
- 米国神経学会が16年ぶりに脳卒中予防ガイドライン改訂
MT Pro 2014年2月26日
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1402/1402072.html>
- ゴキシンで心不全・心房細動患者の全死亡リスクが21%上昇
MT Pro 2015年5月18日
<https://medical-tribune.co.jp/mtpronews/1505/1505040.html>
- 慢性心不全治療のパラダイムシフト：ACE阻害薬はもはや標準薬ではない
CareNet 2014年9月8日 平山篤志先生
<https://www.carenet.com/news/clear/journal/38624>

- 新規治療薬で「心血管死」「心不全による入院」も有意に低下
心不全治療薬 ARNI・LCZ696
Medical Tribune 2015年10月29日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2015/1029037683/>
- 心房細動治療（薬物）ガイドライン
日経メディカル 特別編集版 2014年6月20日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/special/sped/1406cv/201406/536986.html>
- 佐藤幸人：収縮能が保持された心不全にスピロラク톤は有効か
MT Pro、 Doctor's Eye 2014年4月22日
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/doctoreye/dr140404.html>
- 抗凝固療法、実施率の低さと投与量不足が問題
日経メディカル REPORT 2014年10月20日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t226/201410/538802.html>
- ダビガトランによる心房細動患者の出血リスク、ワルファリンを上回る
MTPro 2014年11月4日
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1411/1411007.html>
- 高齢者ではNOACよりもワルファリンが適していることを証明した貴重なデータ
CareNet 2015年5月20日 桑島 巖先生
<https://www.carenet.com/news/clear/journal/39975>
- NOAC 処方の実際はこうする（上）
MTPro 2014年10月21日 熊本市民病院 橋本洋一郎先生
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1410/1410040.html>
- 7時のニュースのトップを飾った臨床試験 安定狭心症は本当に「安定」してる？
COURAGE 試験の長期追跡結果
Medical Tribune Doctor's Eye 2016年1月6日 慶応大内科 香坂 俊先生
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2016/0106038094/>
- 米3学会が心不全治療 GL を更新
Medical Tribune 2016年5月31日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0531503668/>
- 高リスク日本人高齢者で低用量アスピリンの初発予防示せず
MTPro 2014年11月28日
<http://b.hatena.ne.jp/entry/mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1411/1411079.html>
- アスピリン、2度目のリポジショニング進行中
日経メディカル REPORT 2017年3月7日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201703/550394.html>

- 抗血小板薬の意義：抗凝固薬との使い分け
役に立つ薬の情報～専門薬学～
<http://kusuri-jouhou.com/pharmacology/kesshou.html>
- 心不全の新クラス薬、糖尿病例の血糖も改善、PARADIGM-HF 試験の事後解析
Medical Tribune 2017年3月24日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/0324506797/>
- 日本循環器学会/日本心不全学会が心不全ガイドラインを統合・改訂（前篇）
CareNet 2018年3月30日
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/45748>
- 日本循環器学会/日本心不全学会が心不全ガイドラインを統合・改訂（後篇）
CareNet 2018年4月2日
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/45749>
- 心不全ガイドライン、急性と慢性統合し全面改訂
日経メディカル NEWS 2018年3月29日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201803/555356.html>
- LCZ696 に腎機能保持の新解析結果
CareNet 2018年5月8日
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/45945>
- ARNI は急性心不全にも有効、NT-proBNP お迅速に改善
Medical Tribune 2018年11月13日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/1113517031/>
- タビガトランはアスピリンと有意差なし RE-SPECT ESUS 試験の結果が発表
Medical Tribune 2018年10月31日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/1031516697/>
- SGLT-2 阻害薬が2型糖尿病のHFリスク低下に最も効果的
新規血糖降下薬を比較したメタ解析の結果
日経メディカル 2018年10月26日
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/etc/201810/558396.html>
- 心不全にスタチンを推奨できない理由
Carenet 2019年3月20日
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/47680>

- サムスカ使用に学会声明
M3.com 臨床ニュース 2013年10月23日
<https://www.m3.com/clinical/news/183332>
- SGLT2阻害薬に新効能 心・腎保護薬へ
衝撃の試験結果に米国ではガイドラインを改訂
日経メディカル 2019年8月15日
https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201908/561941_4.html
- 糖尿病とCVD指針、メトホルミンの推奨大きく後退
「心血管低リスクの過体重患者」でのみ推奨
m3 臨床ニュース 2019年9月4日
<https://www.m3.com/clinical/news/697779>
- 新薬イバブラジンのより良い活用法は？
Medical Tribune 2019年11月15日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2019/1115522319/>
- コラン錠 2.5mg, 5mg, 7.5mg 添付文書
小野薬品工業株式会社 2019年9月作成
- 慢性心不全に対する初のsGC刺激薬が登場
日経メディカル 2021年9月3日
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/202109/571669.html>
- ビソプロロール継続困難時の対応を学会が公表
DI Online 2021年8月18日
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/202108/571481.html>