



「診療研究」は研究者や会員などの研究を発表する欄です。

心不全治療の新たな展開(3) ARNIの使い方と今後の展望



日本大学医学部外科学系心臓血管外科学分野准教授

瀬在 明 せざい あきら

1991年日本大学医学部卒業。1998年ポツム大学附属NRW州立Bad Oeynhausen心臓病センター心臓外科クリニカルフェロー(～2001年)。2019年日本大学医学部心臓血管外科准教授。日本循環器学会FJCS、日本心不全学会代議員など。2010年東京都医師会賞、2011年日本心臓病学会最優秀clinical research award受賞。

日本では2020年に新たな心不全治療薬としてサクビトリルバルサルタン(ARNI)が登場し、心不全治療のパラダイムシフトが起きている。ARNIは内因性Na利尿ペプチドへの分解を阻害する作用とRAS抑制作用を持つ薬剤であり、大規模研究から心血管死および心不全による入院の減少などが証明された。今回はARNIの心不全に対する作用機序、心不全ガイドラインでの位置付け、筆者が行った臨床研究、使用方法などについて報告する。

1. はじめに

近年、新たな心不全治療薬としてサクビトリルバルサルタン(アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬:ARNI)、SGLT2阻害薬、イブブラジン、ベルイシグアトが登場し、心不全治療のパラダイムシフトが起きている。欧米ではすでにARNIはガイドラインで第一選択として推奨されている^{1,2)}。心不全は神経体液性因子の活性化が関与し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)にはRAS阻害薬とミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)、交感神経系にはβ遮断薬とイブブラジン、Na利尿ペプチド系にはカルペリチド(欧米ではネシリチド)とARNIに、それぞれの系を調整する効果がある。さらにカルペ

リチドとARNIはRAASにも好影響を及ぼす。今回ARNIの心不全に対する作用機序、心不全ガイドラインでの位置付け、筆者が行っている臨床研究、使用方法などについて報告する。

2. ARNIの心不全における作用機序

ARNIはARBのバルサルタンとネプリライシン(NEP)阻害薬のプロドラッグであるサクビトリルを単一複合体にした薬剤で、内因性Na利尿ペプチドへの分解を阻害する作用とRAS抑制作用を持つ³⁾。NEPを阻害することで増加した内因性Na利尿ペプチドは心保護作用を有する。内因性Na利尿ペプチドを増加させる薬剤としては静脈薬としてカルペリチドがある。急性心不全や急性心筋梗塞を対象とした研究や筆者が行った心臓手術患者を対



象とした研究において、心臓死、心不全入院の抑制、梗塞サイズ縮小、主要心脳血管イベント発生回避、心房細動予防効果などの心・腎保護効果が証明されている⁴⁻⁷⁾。欧米では同等の薬剤としてネシリチドがあるが、急性心不全を対象としたASCEND-HF研究では、ネシリチドは呼吸困難を改善したが、全死亡、心不全による入院リスクを抑制せず、有効性は示されなかった⁸⁾。その理由として、本研究でのネシリチドの投与法に問題があったと筆者は考えている。本研究の60%の患者でボラス投与を行い、その後低用量で投与された。ボラス投与が低血圧を引き起こし、有効性が示せなかったと考えられる。本研究結果から経口薬でNa利尿ペプチド系をコントロールする薬剤が求められ、ARNIの登場が期待されていた。

3. ARNIの臨床研究

心機能が低下した心不全(HFrEF)を対象とし、ACE阻害薬を比較したPARADIGM-HF試験で、ARNIはACE阻害薬に比べ有意に心血管死および心不全入院を減少させるだけでなく、生命予後も減少させた⁹⁾。一方、心機能が保たれた心不全(HFpEF)を対象とし、ARBであるバルサルタンを比較したPARAGON-HF試験では、心血管死および心不全による全入院は有意に減少せず(p = 0.059)、心不全による全入院でも有意性は示されなかった(p =

0.056)が、サブ解析でLVEFの中央値57%以下、女性患者で有効性を認めた¹⁰⁾。急性心不全を対象とし、ACE阻害薬を比較したPIONEER-HF試験は、ARNIはACE阻害薬に比べ血中NTPro-BNP濃度を有意に減少させ、心不全による再入院を抑制した¹¹⁾。日本人のHFrEFを対象とし、ACE阻害薬を比較したPARALLEL-HF試験では心血管死亡、心不全による入院に差はなかったが、NTPro-BNP濃度がARNI群で有意に低下した¹²⁾。

しかし、NYHA IV度のHFrEFを対象としたバルサルタンと比較したLIFE試験ではNTPro-BNP濃度は差がなく¹³⁾、急性心筋梗塞のHFrEFを対象とし、ACE阻害薬と比較したPARADISE試験では心血管死や心不全発生に差はなかったと報告され¹⁴⁾、今後さらなる研究結果が期待される。

4. 心不全ガイドラインから見たARNIの位置付け

HFrEFの治療薬としてACE阻害薬あるいは

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
ACE阻害薬(またはARB)、β遮断薬、MRAがすでに投与されているHFrEFにおいて、症状を有する(または効果が不十分)場合、ACE阻害薬(またはARB)からの切替えを行う。	I	A	A	II
ACE阻害薬(またはARB)未使用の入院中のHFrEFへの投与を考慮する*。	IIa	B	B	II
利尿薬が投与されているNYHA心機能分類II度以上のHFmrEFにおいて、ACE阻害薬(またはARB)からの切替えを考慮する。	IIa	B	B	II
HFpEFに対する投与を考慮してもよい。	IIb	B	C1	II

*日本では保険適用外であるが、欧州心臓病学会(ESC)のclinical practice updateにおいては考慮してもよいと記載されている。

出典:急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf

図1 サクビトリルバルサルタン(アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬:ARNI)の推奨とエビデンスレベル

はARB、 β 遮断薬、MRAが標準とされ、数多くの大規模研究で有効性が証明されている。ARNIと、心不全治療薬として多くのエビデンスがあるACE阻害薬とを比較したPARADIGM-HF試験の結果により、欧米において当初はACE阻害薬あるいはARBで効果不十分な場合にARNIに切り替えるという位置付けであったが、現在では欧米のガイドラインではARNIを第一選択薬として推奨している^{1, 2)}。 β 遮断薬、MRA、ARNI、SGLT2阻害薬の4薬剤は「Fantastic 4」と総称され、それらを中心にHFrEFの心不全治療を行うことが国際的に推奨されつつある¹⁵⁾。

日本ではARNIの臨床使用が欧米に比べ遅れたことから、ガイドラインでは第一選択として推奨はされていないが、「2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療」でACE阻害薬あるいはARBで効果不十分な場合にARNIに切り替えることが推奨された¹⁶⁾。さらに日本では保険適応外であるが、ACE阻害薬あるいはARB未使用の入院中のHFrEFに対するARNIの投与がclass IIaとされ¹⁶⁾、今後日本でも欧米のガイドラインと同様の位置付けに変わってくる可能性がある。

EMPEROR-Preserved試験で、心機能が保たれた心不全(HFpEF)に対する薬剤として、SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンの有効性が国際的に初めて証明された¹⁷⁾。ARNIは、PARAGON-HF試験で心血管死および心不全による全入院の有意性は示されなかったが、サブ解析でLVEF 57%以下、女性患者で有効性を認めた背景から「2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療」ではHFpEFに対するARNIの使用はclass IIbとされた¹⁶⁾。

5. ARNIの使用法

現時点では、日本ではARNIを使用する場合、ACE阻害薬あるいはARBからの切り替えでなければならない。このうち、ACE阻害薬からの切り替えはACE阻害薬の最終投与から36時間経過してからARNIに切り替えなければならない。その理由はブラジキニンの影響から血管性浮腫を起こす例があるからである。

ARNIの登場により、筆者は無治療の心不全でRAS阻害薬を投与する場合、RAS阻害薬はARBのバルサルタンを選択している。その理由は、ARNI100mgにはバルサルタンが約50mg含有されているためである。まずバルサルタン20mgを朝夕投与し、低血圧などの副作用が起きず、治療効果が不十分な場合、ARNI50mgを朝夕投与に切り替えている。その後、症状、血圧、NTPro-BNP濃度、腎機能などを確認しながら患者にとって適切な量に増量している。場合によっては減量することも考慮すべきである。HFpEFは比較的最大量(1日400mg)に増量できるが、HFrEFはARNIにより血圧が100mmHgを維持できない例もあり、最大量まで増量できる例は20%程度が現状である。

6. ARNIの心臓ホルモン(ANP、BNP、NTPro-BNP)への影響

ARNIはANP、BNPを基質とするNEPを阻害することでNa利尿ペプチドの分解を抑制し、ANP、BNP濃度を上げる。ANPはBNPよりNEP親和性が高いため、ARNI投与後より鋭敏にANP濃度が上昇する。BNP濃度は、投与初期は上がるが、その後ARNIの効果により左室のwall stressの負荷が減るため低下するといわれている³⁾。PARADIGM-HFのサブ解析

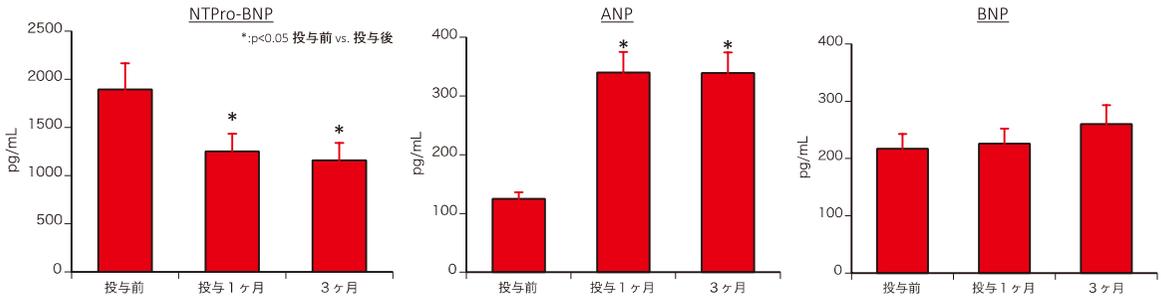


図2 ARNI投与後NTPro-BNP、ANP、BNPの推移

でARNI投与後BNP濃度は8-10週までは上がり、その後は低下すると報告されている¹⁸⁾。

筆者は標準治療を受けている慢性心不全を対象とした前向き研究 (UMIN000041650) を含め300例以上にARNIを使用し、その効果を実感している。本研究はACE阻害薬あるいはARBをARNIに切り替え1年間観察し、心臓、腎臓などのバイオマーカー、心臓超音波検査、CPXなどで評価する研究で、現在120例が登録されている。本研究の3カ月のデータで、ARNI投与後NTPro-BNP濃度は有意に低下し、ANP濃度は有意に上昇した。BNP濃度は投与後上昇する例、低下する例と一定せず有意差はなかった(図2)。ARNI投与後のBNP濃度の増減は症例により様々で、投与前の心不全状態 (HFrEF、HFpEF)、左室負荷、リバースリモデリングの差などが影響していると推測され、今後明らかにしていきたい。従って、ARNIを使用する場合、投与直後から効果を見る場合はNTPro-BNP濃度あるいはANP濃度で観察するのが良いと考える。

またARNIはARBであるバルサルタンが複合体として含有され、バルサルタンによるアルドステロンブレイクスルー現象は少なからず存在することが考えられる。サクビト ril がアルドステロンに対していかなる作用を起こすかはまだ明らかではないが、もしサクビ

ト ril がアルドステロンを抑制する作用を有するのであればRAASの観点から意味ある薬剤であり、それが遠隔予後の改善につながる可能性もあると考えられる。

7. おわりに

今回、心不全治療薬としてのARNIの心不全に対する作用機序や位置付けなどについて報告した。ARNIの心不全に対する効果は大規模研究で証明され、ガイドラインでも推奨レベルも高くなり、全ての心機能における心不全治療薬として期待されている。2022年に降圧薬として承認され、高血圧患者は心不全合併例もいること、高血圧患者はガイドラインでも心不全発症予防を念頭に置いて治療すべきであるとされていることから、ARNIの適応は拡大していくと考えている。(つづく)

参考文献

- 1) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:3599-3726.

- 2) Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022;145:e895-1032.
- 3) D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, et al. Nephilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2017;19:710-717.
- 4) Nogi K, Ueda T, Matsue Y, et al. Effect of carperitide on the 1 year prognosis of patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail* 2022;9:1061-1070.
- 5) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007;370:1483-1493.
- 6) Sezai A, Hata M, Niino T, et al. Continuous low-dose infusion of human atrial natriuretic peptide in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose Human ANP Infusion Therapy during cardiac surgery) for left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1844-1851.
- 7) Sezai A, Shiono M. Natriuretic peptides for perioperative management of cardiac surgery. *J Cardiol* 2016;67:15-21.
- 8) O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32-43.
- 9) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. for the PARADIGM-HF investigators and committees: Angiotensin-nephilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993-1004.
- 10) Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-1620.
- 11) Velazquez E, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nephilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-548.
- 12) Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - Results From the PARALLEL-HF Study. *Circ J* 2021;85:584-594.
- 13) Mann DL, Givertz MM, Vader JM, et al. Effect of treatment with sacubitril/valsartan in patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 7;17-25.
- 14) Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin Receptor-Nephilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2021;385:1845-1855.
- 15) Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur heart J* 2021;42:681-683.
- 16) 2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf
- 17) Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
- 18) Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1264-1272.