

特集 慢性心不全の薬物治療—それぞれのステージでの長期予後を見据えた早期介入—

I-1

I.1 次予防と薬物療法 (心イベント前での薬物療法) 高血圧患者の心不全予防 ~β遮断薬・ACE阻害薬の評価~

山田健作¹⁾, 山本一博²⁾

1) 鳥取大学医学部 病態情報内科

2) 鳥取大学医学部 病態情報内科 教授

高血圧は心不全発症の危険因子として広く認知されている。日本における心不全患者登録研究である Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)¹⁾では、心不全の原因として高血圧性心疾患は24.6%と多く、虚血性心疾患の32.0%に次いでおり、また、心不全患者における高血圧の合併頻度は52.6%であることも示されている(表1)。高血圧患者からの心不全発症は降圧治療を行うことによって約50%低下するという報告もあり²⁾、心不全発症予防に関して血圧コントロールが重要であると考えられる。しかし、降圧薬の間で心不全予防効果が異なるとする報告も少なくない。

本章ではアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme; ACE)阻害薬、β遮断薬の心不全発症1次予防における役割、その薬剤選択・投与方法に関して述べる。

高血圧と心不全

Framingham Heart Studyでは心不全新規発症の91%に高血圧の既往がみられ、また、高血圧に左室肥大が合併すると心不全の発症頻度が約3倍になると報告されている³⁾。高血圧は心不全発症の最大の危険因子のひとつである。

心不全に関しては、左室駆出率(left ventricular ejection fraction; LVEF)が低下した心不全(収縮不全)とLVEFが保たれた心不全(拡張不全)の2つに大別できる。高血圧状態では収縮期圧の上昇により壁応力が増大するが、左室は壁応力を正常化するため、心筋細胞肥大が形成され壁厚を増加させる。しかし、この代償機構も長期的には心筋酸素需要を増大させ、収縮能・拡張能低下、間質の線維化や心室腔の拡大をきたして心不全

表1 JCARE-CARDにおける心不全患者の背景(文献¹⁾より引用改変)

対象者数(人)	2675
年齢(歳)	71
男性(%)	60
基礎疾患(%)	
虚血	32
高血圧	25
心筋症	22
弁膜症	28
その他	5
合併症(%)	
高血圧	53
糖尿病	30
心房細動	35
LVEF ≥ 40%	51

を進行させる。また、当然ながら高血圧をリスクとした動脈硬化病変に伴う心筋虚血、心筋梗塞に伴う左室リモデリングとその結果としての心機能障害に伴う心不全を発症しうる(図1)。いずれの心不全の病態にも高血圧

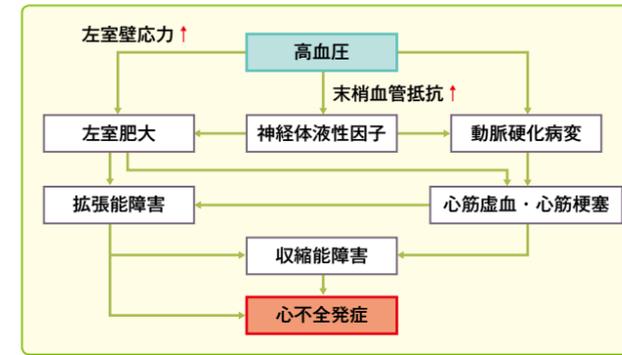


図1 高血圧による心不全発症のメカニズム

が密接に関係しており、高血圧コントロールは慢性心不全治療の重要な柱である。たしかに降圧の程度は心不全発症予防において非常に重大であるが、それのみによって心不全発症の1次予防効果が規定されるわけではないことを示唆する結果が散見される。

利尿薬とACE阻害薬: ALLHAT研究

降圧薬と心血管イベントに関して検討した試験として Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) 研究がある。ひとつ以上の冠動脈疾患リスクを持つ3万3357人の高血圧患者が参加し、カルシウム拮抗薬群(アムロジピン2.5~10mg)、ACE阻害薬群(リシノプリル12.5~25mg)、利尿薬群(クロルタリドン12.5~25mg)の心血管疾患の発症率を平均観察期間4.9年で比較検討した結果、1次エンドポイントである致死性冠動脈疾患・非致死性心筋梗塞は3群間に有意差を認めなかったが、リシノプリル群はクロルタリドン群より致死性冠動脈疾患・非致死性心筋梗塞、冠動脈血行再建術、狭心症、心不全、末梢動脈疾患からなる複合心血管疾患、脳卒中、心不全のリスクが高かった⁴⁾。また、サブ解析においてリシノプリル群は新規発症の収縮不全(LVEF < 50%)による入院率はクロルタリドン群と同等であったものの、新規の拡張不全(LVEF ≥ 50%)による入院率はクロルタリドン群より有意に高かった(図2)⁵⁾。拡張

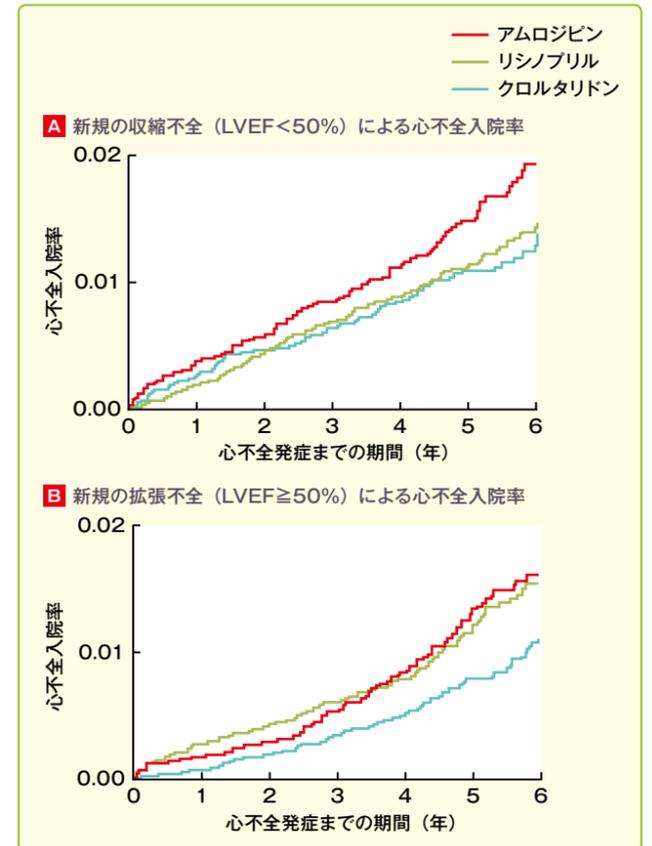


図2 カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、利尿薬の心不全発症に対する効果(文献⁴⁾より引用改変)

A: クロルタリドンとリシノプリルはアムロジピンに比べて、有意に収縮不全による入院率を低下させる。
B: クロルタリドンはアムロジピン、リシノプリルに比べて、有意に拡張不全による入院率を低下させる。

不全患者の治療においてACE阻害薬が有用というエビデンスはいまだないが、1次予防でも同様の結果が得られた。カルシウム拮抗薬はいずれの表現型の心不全発症予防効果においても利尿薬に劣っている。ALLHAT研究に関しては他の研究と比べ冠動脈疾患リスクの高い患者が多く、また、2次予防の対象となる患者が多く含まれていたこともあり、この試験が降圧薬を純粋に評価する試験とはいいがたい側面があるものの、心血管疾患の発症予防においては、利尿薬がACE阻害薬、カルシウム拮抗薬に劣らないことが示され、多大なインパクトを与えた。

Sciarrettaらが2011年に発表した高血圧治療における心不全発症予防に関するメタ解析では、利尿薬はACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬