

### 第3版第3刷（2024年3月1日発行）での追加点

「1.5 慢性心不全」「薬物治療の実際」の最後（183ページ）に以下を追加。

#### ● SGLT2 阻害薬

---

- 2020 年末より，糖尿病治療薬の SGLT2 阻害薬が慢性心不全にも使用可能になった。
- 大規模臨床試験で，糖尿病の有無に関係なく HFrEF 患者で効果が認められた。さらに HFpEF に対して初めて有効性を示した。心不全患者の腎保護をもたらすが，作用機序はまだわからないことが多い。
- 現在，適応があるのは，ダバグリフロジン，エンパグリフロジン。他の SGLT2 阻害薬も同様な作用が期待される。
- HFrEF に対する開始の優先順位は，海外と日本のガイドラインで異なるが，他の薬物治療と同等とされる傾向にある。
- 利尿薬と併用する場合は，脱水予防に留意する。注意すべきは尿路・性器感染症と，著明な高血糖を伴わない正常域血糖アシドーシスである。

「2.1 経口抗凝固薬」「■エドキサバン（リクシアナ®）」の6番目の項目（357ページ）として以下を追加。

- また，国内の第Ⅲ相臨床試験で，出血のリスクが高く，既存の抗凝固薬の承認用量での投与が困難と判断された 80 歳以上の AF 患者に対して，超低用量 15 mg 1 日 1 回の，プラセボに対する塞栓症予防効果が示された（ELDERCARE-AF 2020）。2021 年より承認されており，出血リスクの非常に高い高齢者に対する 1 つの選択肢になり得る。

### 第3版第2刷（2021年7月23日発行）での追加点

「1 AMIとACS」上から8番目の項目（6ページ）を以下に変更。

- 採血：血算/生化学(GOT, LDH, CK-MB, CRP), 血糖などできるだけたくさん。高感度トロポニン(T/I)で「心筋特異的な早期検出」が可能になった。小さな梗塞でも、数日を経た梗塞でも陽性になる。凝固系, 感染症(HBs 抗原, HCV 抗体, STS, TPHA)と血液型も至急で。

「1 AMIとACS」 「■ クロピドグレルの限界とは……」の最後の項目（8ページ）を以下に変更。

- ガイドライン(JCS 2020)では, プラスグレル 20 mg の負荷投与が勧められている。

「1 AMIとACS」 「■ DAPTとは……」の最後の4項目（8～9ページ）を以下に変更。

- ガイドライン(JCS 2020)では……
  - 慢性冠動脈疾患の PCI 後 → 1～3 カ月の DAPT
  - ACS の PCI 後 → 3～12 カ月の DAPTを基本にして, 出血傾向と冠動脈リスクを天秤にかけて期間を加減する。近年, 心房細動と冠動脈疾患合併例での「DOAC+DAPT=3 剤併用の至適期間」について議論が重ねられてきたが, 「2 週間以内, 原則として入院期間のみ」となっている。
- 数年前の情報になるが, 日本ではプラスグレルが ACS で 90% 以上, 待機的 PCI では 50% ほどに用いられていた。現在はさらにプラスグレルの割合が増えているだろう。

「2 不安定狭心症」 「●はじめにすること」の2番目の項目（32ページ）を以下に変更。

- PCI が早めに行われそうなら……

▶ プラスグレル

「4 異型狭心症」 「●病態」を4～6番目の項目（45ページ）を以下に変更。

- しかし, 「内皮機能が維持されていても冠攣縮は生じる」という実験的観察があり, 最近では内皮機能障害だけで話を済ますことが難しくなった (Miyata K. Circulation 1999)。
- 代わって, Rho キナーゼという, 血管平滑筋だけでなく増殖や遺伝子発現の誘導など, 多面的な機能を果たす物質が冠攣縮の核心として取り上げられている。
- 動物モデルで Rho キナーゼが冠攣縮の局所で亢進していることが示されており, 冠攣縮が平滑筋の病態へとシフトしている (Kadabashi T. Circulation 2000)。脳血管での話だが, Rho キナーゼ阻害薬ファスジルによる血管攣縮の予防と緩解を認めている。

「15 慢性心不全」「●薬物治療の考え方」「□ときには使う薬剤、使っても差し支えない薬剤」の最後（175ページ）に以下を追加。

- 新しい薬剤： $\beta$ 遮断作用を介さず洞レートを低下させるイバブラジン塩酸塩(コララン<sup>®</sup>, 2019年)とアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)の配合錠(エンレスト<sup>®</sup>, 2020年)が使用可能となった。従来薬に抵抗性のときの選択肢が広がった。

「15 慢性心不全」「Memo ■心拍数を薬剤で下げて意味があるか？」の7番目の項目（178ページ）を削除。

「15 慢性心不全」「薬物治療の実際」の最後（182ページ）に以下を追加。

#### ● イバブラジン(コララン<sup>®</sup>)

- 「洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75/min以上の慢性心不全」が対象となる。 $\beta$ 遮断薬で間に合わないときに用いる。自覚徴候やBNPを目安に用量を調節できるように、2.5 mg, 5 mg, 7.5 mgと3剤形がある。それほど対象症例は多くないだろう。
- 洞結節にある過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル(HCN)を阻害する。聞き慣れない用語だが、洞結節の自動能に関わる過分極活性化陽イオン電流(I<sub>f</sub>)の抑制のことだ。固有心筋の伝導性にも収縮機能にも影響せず、全身の血管系にも影響がない。

#### ● アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI/エンレスト<sup>®</sup>)

- プロドラッグとして、体内でサクビトリルとバルサルタンに解離する。サクビトリルはネプリライシン阻害作用をもつ。ネプリライシンはナトリウム利尿ペプチドやブラジキニンなどの血管作動性ペプチドを処理する酵素なので、血管作動性ペプチドの分解は遅延する。ANPやBNPを投与していることと同じ意味になる。
- 一方のバルサルタンのAT1受容体拮抗作用から、血管収縮、さまざまな液性調節の適正化、心筋や血管の変性の緩和が期待される。
- ARBとACE阻害薬の併用は従来からメリットがないことが知られているが、ARNIとACE阻害薬の併用も、ブラジキニンの分解が抑制され、血管浮腫のリスクを増加するので禁忌になる。
- 既存の治療薬が十分入っているところで追加するので、トライアルのときから症候性低血圧が多めになった。実際使ってみたら、確かに血圧が90 mmHgを下回ることがある。

「1.5 慢性心不全」「症例からのアプローチ」「Case 2」の最後の項目（184ページ）を以下に変更。

- カルベジロール、ロサルタンの増量に反応不良なら、エンレスト®の使用を考慮したくなる。どの時期で開始するか経験が少ないので確信はないが、弁膜症など外科的に介入すべき背景がなければ、次第に早期から導入されるようになるのではないか。

「1.5 慢性心不全」「MEMO」（188ページ）の見出し変更。

Memo ■ アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI/エンレスト®)の臨床試験

「2.3 高血圧」「●臨床背景と使いたい薬剤」の最初の項目（227ページ）を以下に変更。

- 高血圧治療ガイドライン 2014の「主要降圧薬の積極的な適応」を表1に掲げる。2019年版では、CKD(蛋白尿-)と脳血管障害慢性期以下の項目は表に含まれていない。

「2.3 高血圧」「●メリットの多い経口降圧薬の併用」の最初の項目（231ページ）を以下に変更。

- 適切な併用を示した図が高血圧治療ガイドライン(JSH 2014)に載っている(図1)が、この図はJSH 2019でも用いられている。この図をまとめると、
  - 1) カルシウム拮抗薬はどの薬剤とでもOK
  - 2) 残るは「利尿薬とRAS抑制薬」の組み合わせ

「2.3 高血圧」「■β遮断薬」の最初の項目（234ページ）を以下に変更。

- メタ解析では、高血圧治療の第一選択薬としてβ遮断薬は、心血管疾患をやや減少させるが、RAS抑制薬・カルシウム拮抗薬・利尿薬には劣る(Wiysonge CS. Cochrane Database Syst Rev 2012)。最近の高血圧治療ガイドライン(JSH 2014, JSH 2019)では、降圧薬の第一選択には含まれていない。



「23 高血圧」 「●メリットの多い経口降圧薬の併用」の最後（236ページ）に以下を追加。

■ アルドステロン拮抗薬

- アルドステロン拮抗薬の老舗のスπιロノラク톤は、心不全治療に有用であることは周知されてきたが、降圧薬としての立場は強くない。
- エプレレノン「原発性アルドステロン症を疑いながら、とりあえず薬物治療で済ませたい」ときに使える。2019年に販売開始されたエサキセレノンは、エプレレノンと同じ選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカーであり、こちらのほうが禁忌や併用注意は少ない。
- カルシウム拮抗薬とレニン-アンジオテンシン系抑制薬併用でコントロール不調のとき、エサキセレノンなら次の選択肢になりやすい。

「19 ナトリウム利尿薬」 「■ エプレレノン（セララ®）」の最初の項目（339ページ）を以下に変更。

- スπιロノラク톤を行儀良くしたのがエプレレノン。適応は高血圧だけだったが、2016年に慢性心不全の適応も得た。

「19 ナトリウム利尿薬」 「■ エプレレノン（セララ®）」の最後の3項目を削除（339ページ）。以下を追加。

■ エサキセレノン(ミネプロ®)

- ミネラルコルチコイド受容体を選択的にブロックする。スπιロノラク톤の副作用を回避し、エプレレノンほど併用禁忌と併用注意がないという2点が長所になる。
- 降圧薬としての効果は、ミネラルコルチコイド受容体の活性化の個人差に依存するはずだ。実際の降圧レベルで実感するほどのものかどうかは経験が少なくよくわからない。
- 薬価はセララ(エプレレノン)と同等。「しびりが少ない選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー」が、エサキセレノン(ミネプロ)の立ち位置。

「21 経口抗凝固薬」 「■ DOACではなくワルファリンを選ぶ状況」の最初の項目（352ページ）を以下に変更。

- DOACの適応に関する「非弁膜症性AF」とは、「リウマチ性の僧帽弁狭窄症あるいは人工弁置換術後を除いたAF」のことである。機械弁だけでなく生体弁術後もDOACの適応から外れていたが、2020年のガイドラインでは生体弁術後3カ月間はワルファリン、そのあとはDOACに代えてよいと書かれている。大動脈弁狭窄や僧帽弁閉鎖不全などもろもろの弁膜症があっても、「非弁膜症性AF」になる。

「2.1 経口抗凝固薬」「ちょっとした疑問……」(352ページ)を以下に変更。

ちょっとした疑問……

Q: 人工弁に DOAC は使えないのか？

- 機械弁にはずっと使えない。ダビガトランとワルファリンの間で、機械弁置換術後の患者で予後が比較された(RE-ALIGN 2013)。一次エンドポイントも出血事象も、ワルファリン群のほうが低かった。
- 弁置換は手術による組織傷害や人工弁自体が異物としての粗面をもつことから、外因系と内因系の両方で凝固が促進されている。ここで凝固傾向を緩和するには、単一の凝固因子に作用する DOAC はおとなしすぎるのかもしれない。
- 第Ⅲ相試験では生体弁の症例も含まれており、前述のように術後3カ月で DOAC は使える。

「2.1 経口抗凝固薬」「■ リバーロキサバン (イグザレルト®)」の4~5番目の項(353ページ)を以下に変更。

- JCS のガイドライン(2020)では、CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点以上は DOAC が「推奨」になっており、ワルファリンは一段下がった「考慮可」になった(図2)。
- CHADS<sub>2</sub> スコアが 0 点でも、心筋症や腎機能障害などがあれば DOAC かワルファリンが「考慮可」となる。

「2.1 経口抗凝固薬」図1 (354ページ)を以下に変更。

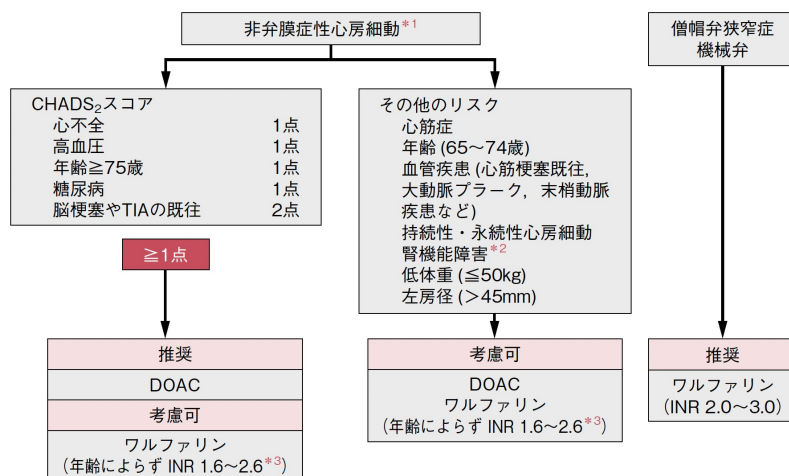


図2 心房細動における抗凝固療法の推奨

\*1: 生体弁は非弁膜症性心房細動に含める。

\*2: 腎機能に応じた抗凝固療法については、下記出典 53 ページ(「3.2.3 どの DOAC を用いるかの選択」の項および表 36)を参照。

\*3: 非弁膜症性心房細動に対するワルファリンの INR 1.6~2.6 の管理目標については、なるべく 2 に近づけるようにする。脳梗塞既往を有する二次予防の患者や高リスク(CHADS<sub>2</sub>スコア 3 点以上)の患者に対するワルファリン療法では、年齢 70 歳未満では INR 2.0~3.0 を考慮

[日本循環器学会。2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン。https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\_Ono.pdf(2021 年 3 月閲覧)]