

短 報

心不全患者における治療薬に関する1年間の追跡調査 —残差分析による検討—

高井 靖¹, 夏目優太郎¹, 梶間勇樹¹

¹三重ハートセンター薬局

A One-Year Follow-up Survey of Medications in Heart Failure Patients: A Residual Analysis

Yasushi Takai¹, Yutaro Natsume¹ and Yuki Kajima¹

¹Department of Pharmacy, Mie-Heart Center Hospital

Received, April 7, 2023; Accepted, July 13, 2023

Abstract

We conducted a survey to assess changes in dosage of drugs for treatment of heart failure patients. The survey included all patients admitted to the Mie-Heart Center for heart failure treatment between July 2021 and December 2021. We included 80 patients whose medications could be confirmed after one year. The patients were divided into three groups according to LVEF at baseline: HFrEF, HFmrEF, and HFpEF groups. The endpoint was the change in heart failure medication dose at baseline and after 1 year. Dose changes were classified into “no administration”, “same dose”, “increased dose”, “additional dose”, and “reduced dose”. Statistical analysis was performed by cross-tabulation and chi-square test and residual analysis. There were significant differences in MRA for dose change overall ($p < 0.001$) and dose change overall for RA system inhibitors ($p = 0.001$) and SGLT2 inhibitors ($p = 0.023$), and the adjusted residual ‘no dose’ for all three factors was higher in the HFpEF group. Furthermore, there was a significant difference in dose change overall for β -blockers ($p = 0.005$), and the adjusted residual ‘dose increase’ was higher in the HFrEF group. Our findings suggest that there were many patients in the HFrEF group who continued to take MRA and RA system inhibitors at the induction dose and increased the dose of β -blockers, suggesting a tendency by medical staff to administer additional SGLT2 inhibitors.

Key words: heart failure medication, HFrEF, HFpEF, residual analysis

緒 言

現在、わが国において約120万人の心不全患者が存在するとされ、さらに2030年頃には約130万人まで増加すると予測されており、この増加は社会問題となっている¹⁾。

心不全の治療方針について、「2021年 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療」(以下、診療ガイドライン)の心不全治療のアルゴリズムは、左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)により、左室駆出率の低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)および左室駆出率の保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)、この両者の中間として、左室駆出率が軽度低

下した心不全(heart failure with mid-range ejection fraction: HFmrEF)を含めた3つに分類される。HFrEFに対しては、様々な大規模臨床試験の結果を踏まえてアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)(以下、併せてRA系阻害薬)、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)が心不全基本治療薬3剤として確立されている。さらに、ネプリライシン阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARNI)やSGLT2阻害薬などの心不全治療薬の新たなエビデンスが報告されている^{2,3)}。しかし、それらの使用根拠となるランダム化比較試験では、従来の心不全基本治療薬基本3剤(以下、基本3剤)を忍容性のある最大投与量まで増量することが前提となっているが^{2,3)}、各薬剤について最大投与量が投与されているか否かについて調査した報告はあ

まり散見されない。また、高齢心不全患者が増加しているが、75～80歳以上の高齢者は大規模臨床試験では除外されていることが多いため、高齢者のHF_rEFにおいてRA系阻害薬、β遮断薬とMRAを若年者と同様のエビデンスとしてよいかは議論の余地がある。HF_pEFに関しては、予後を改善する薬剤として推奨されている治療薬はないが、今後の心不全薬物治療はさらに変化していくことが予想される。これらのことから、臨床現場での心不全治療薬の投与実態を調査した観察研究が必要と思われる。本研究の目的は、心不全患者の心不全治療薬について、ベースライン時と1年後を比較して使用状況と投与量の変化を調査することである。

方 法

1. 研究デザイン

本研究は、診療録から情報を得る後ろ向き観察研究である。

2. 調査期間と対象患者

この調査は、2021年7月～2021年12月の期間に三重ハートセンター（以下、当院）に心不全治療を目的に入院した全患者のうち、1年後に服用薬を確認できた患者を対象とした。

3. 調査項目と評価項目

左室駆出率（LVEF）による心不全の分類は、診療ガイドラインの定義にしたがい、LVEF 40%未満を左室駆出率の低下した心不全（HF_rEF）、LVEF 50%以上を駆出率が保たれた心不全（HF_pEF）、LVEFが40%以上50%未満を左室駆出率が軽度低下した心不全（HF_{mr}EF）として、ベースライン時（入院時）のLVEFによってHF_rEF群、HF_{mr}EF群、HF_pEF群に3群化した。ベースライン時の患者背景は、年齢、性別、基礎疾患、フレイル、脳性（B型）ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、推算糸球体濾過量（eGFR）、ヘモグロビン（Hb）、アルブミン（Alb）、Body Mass Index（BMI）、Geriatric Nutritional Risk Index（GNRI）、薬剤数、心不全治療薬である。調査した心不全治療薬は院内採用薬とし、ループ利尿薬（フロセミドとアゾセミド）、サイアザイド系利尿薬（トリクロルメチアジド）、トルバプタン、MRA（スピロラクトンとエプレレノン）、RA系阻害薬（エナラプリルとカンデサルタン）、β遮断薬（カルベジロールとビソプロロール）、ARNI、SGLT2阻害薬（エンパグリフロジンとダパグリフロジン）、イバブラジンに分類した。評価項目は、ベースライン時と1年後の心不全治療薬の投与量の変化の有無とした。投与量の変化は、「投与なし」「同量」「増量」「追加」「減量」の категорияに分類した。

4. フレイルの評価

フレイルの評価方法として厚生労働省の作成した選択

形式の自記式評価方法による基本チェックリストを用いた（表1）。これは、FriedらのCHS基準やそれ以外のフレイル評価方法とも関連性が検証されており⁴⁾、フレイル評価に有用とされている⁵⁾。質問項目は、手段的・社会的ADL、身体機能、栄養状態、口腔機能、閉じこもり、認知機能、抑うつ⁶⁾の7領域25項目で構成され、「はい・いいえ」で回答し、各項目の問いに該当した場合に、1点とする。この合計点数を先行研究に沿って、0～7点を非フレイル、8点以上をフレイルと評価した。

5. 統計解析

各薬剤について、クロス集計をしてカイ二乗検定と残差分析を行った。有意水準は0.050とした。調整済み残差は、1.964以上は有意に大きい度数、-1.964以下は有意に小さい度数とした。統計解析はIBM SPSS Statistics 26（IBM Japan, Ltd., Tokyo）にて実施した。

6. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、医療法人三重ハートセンターの倫理委員会にて承認を得て実施した（承認番号2022-04-158）。

結 果

1. 調査対象および解析対象

調査期間に心不全治療目的で入院した患者97名のうち、死亡患者4名と他施設管理に移行した患者13名を除いた80名（平均年齢80.5 ± 12.0歳）を解析対象とした。

2. 患者背景

患者背景を表2に示した。HF_rEF群は28名（平均年齢72.6 ± 15.1歳）、HF_{mr}EF群は7名（平均年齢78.0 ± 10.9）、HF_pEF群は45名（平均年齢85.9 ± 5.8）であった。平均年齢では、3群間で有意差がみられ（ $p < 0.001$ ）、HF_pEF群はHF_rEF群より高かった。男女別では、男性はHF_rEF群に多く26名（51.0%）、女性はHF_pEF群に多く25名（86.2%）であった。基礎疾患では、虚血性心疾患が29名と不整脈が28名と多くみられ、特に不整脈はHF_pEF群に21名と多かった。検査値では、3群間で有意差が認められたのは、BNP（ $p < 0.001$ ）、Hb（ $p < 0.001$ ）、Alb（ $p = 0.006$ ）、GNRI（ $p = 0.004$ ）であった。特にHF_pEF群ではBNP（444.3 ± 289.2 pg/mL）、Hb（10.6 ± 1.9 g/dL）、Alb（3.8 ± 0.4 g/dL）、GNRI（97.0 ± 8.4）が低かった。薬剤数では、ベースライン時および1年後ともに3群間で差はなかった。HF_rEF群における基本3剤の使用状況は、RA系阻害薬71.4%、β遮断薬67.9%、MRA 67.9%であった。一方、HF_pEF群における基本3剤の使用状況は、RA系阻害薬31.1%、β遮断薬46.7%、MRA 13.3%であった。

3. 心不全治療薬の投与量の変化

1年後の投与量の変化と心機能について、薬剤ごとにカイ二乗検定と残差分析を行った(表3)。「投与なし」「同量」「増量」「追加」「減量」の変動カテゴリーで分類した。なお、「減量」はすべての薬剤で認められなかったため、表3に掲載せず、分析からも除外した。ループ利尿薬は、全体では投与量の変化に有意差が認められなかったが、調整残差はHFmrEF群の「増量」とHFpEF群の「投与なし」では高かった。サイアザイド系利尿薬は、全体でもカテゴリー別でも投与量の変化に差は認められなかった。トルバプタンは、全体で投与量

の変化に有意差があり($p = 0.040$)、調整残差は「投与なし」はHFrEF群で低くHFpEF群で高く、「同量」はHFrEF群で高くHFpEF群で低かった。MRAは、全体で投与量の変化に有意差があり($p < 0.001$)、調整残差は「投与なし」はHFrEF群で低くHFpEF群で高く、「同量」はHFrEF群で高くHFpEF群で低かった。RA系阻害薬は、全体で投与量の変化に有意差があり($p = 0.001$)、調整残差は「投与なし」はHFrEF群で低くHFpEF群で高く、「同量」はHFrEF群で高くHFpEF群で低かった。 β 遮断薬は、全体で投与量の変化に有意差があり($p = 0.005$)、調整残差は「増量」はHFrEF

表1 基本チェックリスト

【ADL】	
①バスや電車で1人で外出していますか	0. はい 1. いいえ
②日用品の買い物をしていますか	0. はい 1. いいえ
③預貯金の出し入れをしていますか	0. はい 1. いいえ
④友人の家を訪ねていますか	0. はい 1. いいえ
⑤家族や友人の相談にのっていますか	0. はい 1. いいえ
	合計
【運動】	
⑥階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0. はい 1. いいえ
⑦椅子に座った状態から何もつかまらずに立ちあがっていますか	0. はい 1. いいえ
⑧15分くらい続けて歩いていますか	0. はい 1. いいえ
⑨この1年間に転んだことはありますか	1. はい 0. いいえ
⑩転倒に対する不安は大きいですか	1. はい 0. いいえ
	合計
【栄養】	
⑪6カ月間で2~3kg以上の体重減少がありましたか	1. はい 0. いいえ
⑫身長 cm 体重 kg (BMI =)	1. 該当 0. 該当なし
(注) BMI (= 体重(kg) ÷ 身長(m) ÷ 身長(m)) が 18.5 未満の場合に該当とする	合計
【口腔】	
⑬半年前に比べて固い物が食べにくくなりましたか	1. はい 0. いいえ
⑭お茶や汁物等でむせることがありますか	1. はい 0. いいえ
⑮口の渇きが気になりますか	1. はい 0. いいえ
	合計
【閉じこもり】	
⑯週に1回以上は外出していますか	0. はい 1. いいえ
⑰昨年と比べて外出の回数が減っていますか	1. はい 0. いいえ
	合計
【認知】	
⑱周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあるといわれますか	1. はい 0. いいえ
⑲自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0. はい 1. いいえ
⑳今日が何月何日かわからない時がありますか	1. はい 0. いいえ
	合計
【抑うつ】	
㉑(ここ2週間)毎日の生活に充実感がない	1. はい 0. いいえ
㉒(ここ2週間)これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1. はい 0. いいえ
㉓(ここ2週間)以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる	1. はい 0. いいえ
㉔(ここ2週間)自分が役に立つ人間だと思えない	1. はい 0. いいえ
㉕(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする	1. はい 0. いいえ
	合計
総合点 0~3点 ⇒フレイル評価に該当なし	

表2 患者背景

		全体	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p 値
		n = 80	n = 28	n = 7	n = 45	
年齢	歳	80.5 ± 12.0	72.6 ± 15.1	78.0 ± 10.9	85.9 ± 5.8	< 0.001
性別	男性	51 (63.8)	26 (92.9)	5 (71.4)	20 (44.4)	
	女性	29 (36.2)	2 (7.1)	2 (28.6)	25 (55.6)	
基礎疾患	虚血性心疾患	29 (36.3)	15 (53.6)	2 (28.6)	12 (26.7)	
	不整脈	28 (35.0)	5 (17.9)	2 (28.6)	21 (46.7)	
	弁膜症	6 (7.4)	2 (7.1)	0 (0.0)	4 (8.8)	
	その他	17 (21.3)	6 (21.4)	3 (42.8)	8 (17.8)	
フレイル	あり	50 (62.5)	13 (46.4)	1 (14.3)	36 (80.0)	0.910
	点数	12.9 ± 3.7	11.8 ± 2.8	14.0 ± 0.0	13.3 ± 4.0	
	なし	30 (37.5)	15 (53.6)	6 (85.7)	9 (20.0)	0.422
	点数	2.6 ± 2.8	2.5 ± 3.1	3.0 ± 2.5	2.3 ± 2.8	
検査値	BNP (pg/mL)	618.1 ± 533.9	942.4 ± 711.1	438.3 ± 331.2	444.3 ± 289.2	< 0.001
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	40.8 ± 18.5	45.8 ± 23.4	41.8 ± 12.1	37.6 ± 15.2	0.182
	Hb (g/dL)	11.5 ± 2.3	12.6 ± 2.1	13.1 ± 3.1	10.6 ± 1.9	< 0.001
	Alb (g/dL)	3.9 ± 0.4	4.0 ± 0.4	4.2 ± 0.2	3.8 ± 0.4	0.006
	BMI	21.7 ± 3.0	21.5 ± 3.0	24.1 ± 1.9	21.4 ± 3.1	0.088
	GNRI	99.3 ± 9.4	100.7 ± 10.0	108.8 ± 5.7	97.0 ± 8.4	0.004
薬剤数	ベースライン時	9.0 ± 3.1	10.1 ± 2.4	8.1 ± 2.4	8.5 ± 3.5	0.078
	1年後	10.5 ± 3.1	11.4 ± 2.5	9.1 ± 2.0	10.1 ± 3.4	0.123
ループ利尿薬	投与あり	54 (67.5)	21 (75.0)	6 (85.7)	27 (60.0)	
	投与なし	26 (32.5)	7 (25.0)	1 (14.3)	18 (40.0)	
サイアザイド系利尿薬	投与あり	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	
	投与なし	79 (98.8)	28 (100.0)	7 (100.0)	44 (97.8)	
トルバプタン	投与あり	33 (41.2)	17 (60.7)	3 (42.8)	13 (28.9)	
	投与なし	47 (58.8)	11 (39.3)	4 (57.2)	32 (71.1)	
MRA	投与あり	27 (33.7)	19 (67.9)	2 (28.6)	6 (13.3)	
	投与なし	53 (66.3)	9 (32.1)	5 (71.4)	39 (86.7)	
RA 系阻害薬	投与あり	35 (43.7)	20 (71.4)	1 (14.3)	14 (31.1)	
	投与なし	45 (56.3)	8 (28.6)	6 (85.7)	31 (68.9)	
β 遮断薬	投与あり	43 (53.8)	19 (67.9)	3 (42.8)	21 (46.7)	
	投与なし	37 (46.2)	9 (32.1)	4 (57.2)	24 (53.3)	
SGLT2 阻害薬	投与あり	3 (3.7)	3 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	投与なし	77 (96.3)	25 (89.3)	7 (100.0)	45 (100.0)	
ARNI	投与あり	4 (5.0)	1 (3.6)	1 (14.3)	2 (4.4)	
	投与なし	76 (95.0)	27 (96.4)	6 (85.7)	43 (95.6)	
イブプラジン	投与あり	1 (1.2)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	投与なし	79 (98.8)	27 (96.4)	7 (100.0)	45 (100.0)	

数値は人数 (%) で表記

年齢, フレイル点数, 検査値, 薬剤数は「平均値 ± 標準偏差」で表記

群で高く HFpEF 群で低かった。SGLT2 阻害薬は、全体で投与量の変化に有意差があり ($p = 0.023$)、調整残差は「投与なし」は HFrEF 群で低く HFpEF 群で高く、「同量」は HFrEF 群で高く HFpEF 群で低かった。ARNI とイブプラジンは、全体でもカテゴリー別でも投与量の変化に差は認められなかった。

考 察

1. 患者背景

対象者の平均年齢に 3 群で有意差があり、特に HFpEF 群は HFrEF 群より高かった。全体の平均年齢が 80 歳であり、HFpEF 群では平均年齢が 85 歳であったことは、本研究の対象は高齢心不全患者が多く含まれていたといえる。性別で見ると、HFrEF 群は男性が多

表3 1年後の薬剤別投与量の心機能別分布表

1年後の投与量	HErEF		HFmrEF		HEpEF		p 値	
	人数 (%)	調整残差	人数 (%)	調整残差	人数 (%)	調整残差		
ループ利尿薬	なし	0 (0.0%)	-1.869	0 (0.0%)	-0.789	6 (13.3%)	2.246	0.055
	同量	13 (46.4%)	0.861	1 (14.3%)	-1.454	18 (40.0%)	0.000	
	増量	8 (28.6%)	0.157	5 (71.4%)	2.725	9 (20.0%)	-1.704	
	追加	7 (25.0%)	0.000	1 (14.3%)	-0.685	12 (26.7%)	0.390	
サイアザイド系利尿薬	なし	26 (92.9%)	-0.645	7 (100.0%)	0.635	43 (95.6%)	0.259	0.697
	同量	0 (0.0%)	-0.738	0 (0.0%)	-0.312	1 (2.2%)	0.887	
	増量	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	
	追加	2 (7.1%)	1.172	0 (0.0%)	-0.547	1 (2.2%)	-0.816	
トルバプタン	なし	5 (17.9%)	-3.272	3 (42.9%)	0.020	26 (57.8%)	3.134	0.040*
	同量	14 (50.0%)	2.864	2 (28.6%)	-0.086	8 (17.8%)	-2.705	
	増量	3 (10.7%)	-0.111	1 (14.3%)	0.266	5 (11.1%)	-0.045	
	追加	6 (21.4%)	0.921	1 (14.3%)	-0.147	6 (13.3%)	-0.802	
MRA	なし	6 (21.4%)	-4.607	4 (57.1%)	0.050	35 (77.8%)	4.401	0.000*
	同量	19 (67.9%)	4.734	2 (28.6%)	-0.303	6 (13.3%)	-4.379	
	増量	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	
	追加	3 (10.7%)	0.156	1 (14.3%)	0.396	4 (8.9%)	-0.376	
RA 系阻害薬	なし	8 (28.6%)	-3.662	6 (85.7%)	1.645	31 (68.9%)	2.584	0.001*
	同量	20 (71.4%)	3.662	1 (14.3%)	-1.645	14 (31.1%)	-2.584	
	増量	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	
	追加	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	
β 遮断薬	なし	9 (32.1%)	-1.696	3 (42.9%)	-0.119	24 (53.3%)	1.699	0.005*
	同量	14 (50.0%)	0.494	3 (42.9%)	-0.188	20 (44.4%)	-0.367	
	増量	5 (17.9%)	2.581	0 (0.0%)	-0.789	1 (2.2%)	-2.032	
	追加	0 (0.0%)	-0.738	1 (14.3%)	3.250	0 (0.0%)	-1.141	
SGLT2 阻害薬	なし	19 (67.9%)	-3.151	7 (100.0%)	1.164	42 (93.3%)	2.367	0.023*
	同量	3 (10.7%)	2.406	0 (0.0%)	-0.547	0 (0.0%)	-2.002	
	増量	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	
	追加	6 (21.4%)	2.114	0 (0.0%)	-0.986	3 (6.7%)	-1.471	
ARNI	なし	25 (89.3%)	-0.156	6 (85.7%)	-0.396	41 (91.1%)	0.376	0.458
	同量	1 (3.6%)	1.371	0 (0.0%)	-0.312	0 (0.0%)	-1.141	
	増量	0 (0.0%)	-1.296	1 (14.3%)	1.536	2 (4.4%)	0.371	
	追加	2 (7.1%)	0.645	0 (0.0%)	-0.635	2 (4.4%)	-0.259	
イブプラジン	なし	27 (96.4%)	-1.371	7 (100.0%)	0.312	45 (100.0%)	1.141	0.391
	同量	1 (3.6%)	1.371	0 (0.0%)	-0.312	0 (0.0%)	-1.141	
	増量	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	
	追加	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	

※「減量」はすべての薬剤で認められなかったため掲載を省略した

*: p < 0.050

かったが、HFpEF 群は女性の方が多かった。HFpEF が高齢者および女性により多くみられることは、わが国でも欧米でも報告されており^{6,7)}、本研究でも同様の傾向であった。対象となった全入院患者のうち、基礎疾患として虚血性心疾患患者が29名(36%)であったが、これはJCARE-CARD 研究においても⁸⁾、同様の割合であった。

2. 使用状況

HFpEF 群のベースライン時における基本3剤の使用状況は、本研究ではそれぞれ約7割前後であったが、1年後でもほとんど増えておらず、さらに最大量を投与さ

れている患者は少なかった。CHAMP-HF レジストリー研究では、RA 系阻害薬、β 遮断薬、MRA 全てに適応を有する症例のうち、これらの基本3剤が全てで目標用量が投与されていたのは実に1%に過ぎないという報告がされている¹⁰⁾。このように、HFpEF の治療では、まだ基本3剤が十分に処方されていないことが示されている。理由として、CHAMP-HF レジストリー研究では、高齢、慢性腎機能障害の症例ほど薬剤が投与されにくく、かつ用量も低い傾向が示され¹⁰⁾、同様に本研究の対象患者も高齢者が多かったため腎機能も低下していることが推察された。HFpEF 群における基本3剤の使用状

況は、RA 系阻害薬約 3 割、 β 遮断薬約 4 割、MRA 約 1 割であったが、これは HFpEF に対して、大規模臨床試験で予後改善を示した薬物はなく、したがって診療ガイドラインでもうっ血を解除するための利尿薬使用と高血圧等の合併症に対する治療が推奨されているのみであることが理由として考えられる。

3. 心不全治療薬の投与量の変化

1 年後の各薬剤の投与量の変化をクロス集計してカイ二乗検定を行った。その結果、トルバプタン、MRA、RA 系阻害薬、 β 遮断薬、SGLT2 阻害薬は、有意に変動があった。しかし、対象患者全体で治療薬の動向を把握することは難しく、カイ二乗検定の結果では、どの群のカテゴリーに有意差があるかは不明である。それを明らかにする目的で、本研究では診療ガイドラインのアルゴリズムにしたがって、HFrfEF 群、HFmrEF 群、HFpEF 群に分類して、「投与なし」「同量」「増量」「追加」「減量」のカテゴリーについて残差分析を行った。

ループ利尿薬についてみると、全体では 1 年後の投与量の変化には差が認められなかったが、HFpEF 群の「投与なし」の調整残差が高値であった。このことは、HFrfEF 群と HFmrEF 群では全例に投与されており、そのため、HFpEF 群に「投与なし」が 6 名いたために調整残差が高値となった原因と思われる。しかし、HFpEF 群においても、ベースライン時に 18 名いた「投与なし」が 1 年後には 12 名にも投与開始されていた。このことは、HFpEF の予後を改善する薬物治療はまだ確立しておらず、うっ血に対する利尿薬治療が診療ガイドラインに記載されていることを反映したものと推察される。また、HFmrEF 群の「増加」の調整残差が高値であった。このことは、HFmrEF に関してはまだエビデンスが少なく、HFrfEF に準じた治療となる。そのため、ループ利尿薬において、HFmrEF 群で「増量」の調整残差が高値であったと推察できる。

トルバプタン、MRA、RA 系阻害薬、SGLT2 阻害薬は、投与量の変化量として有意差が認められた。調整残差は「投与なし」では HFrfEF 群では低く HFpEF 群では高く、「同量」では HFrfEF 群では高く HFpEF 群では低く、同様の傾向であった。HFrfEF に対して、RA 系阻害薬、 β 遮断薬、MRA の基本 3 剤による治療が推奨されてきたが、糖尿病の有無に関係なくダバグロフロジンとエンパグリフロジンが心不全ステージ C の HFrfEF 患者の予後を改善することを証明した大規模臨床試験が報告された^{3,11)}。このことが、HFrfEF 群で SGLT2 阻害薬の追加投与も増えた原因と思われ、処方に反映されたと推察される。さらに SGLT2 阻害薬のエンパグリフロジンが初めて HFpEF の心不全予後を改善した報告があり¹²⁾、HFpEF 群でも SGLT2 阻害薬の追加投与が増えた理由と推察できる。

β 遮断薬においても、投与量の変化量として有意差が認められたが、特に調整残差は「増量」で HFrfEF 群では高く HFpEF 群では低い結果であった。これは、「 β 遮断薬は少量から開始し、用量依存性に効果があるため、血圧、症状など忍容性をみて可能な限り増量を試みる」という投与方法に準じて患者の血圧や心拍数などの忍容性を確認しながら増量が試みられたため、HFrfEF 群での「増量」が高値であったと推察できる。

その他、本研究ではフレイルと低栄養に着目した。Alb、GNRI の値は、HFpEF 群が HFrfEF 群に比べて低かった。これは、高齢者の心不全では心機能自体よりもフレイルや栄養状態などがより予後を規定することが示されており⁸⁾、今回の結果でも HFpEF 群は平均年齢が高かったことが影響したと推察される。しかしながら、GNRI は Alb や現体重を含む計算式で求め栄養状態を評価しているため、心不全での入院時においては浮腫などにより、体重が超過し栄養状態を過大に評価してしまう可能性がある。さらに今回の調査では、HFpEF 群では GNRI は平均 97 以下であるため軽度栄養リスクがあり、フレイルの患者が 80% を占めている群であったため、年齢だけでなくフレイル患者も多数占めていたことも要因として考えられる。

一般に、高齢心不全患者ではフレイルを合併していることが多く、入院患者では 50% から 76% と報告されている¹³⁻¹⁵⁾。高齢者のコホート研究では、フレイルを併存している高齢者が非フレイルの高齢者と比較し心不全の発症が有意に多く、フレイルは心不全発症の独立したリスク因子であることが報告されている¹⁶⁾。JCARE-CARD 研究によると⁸⁾、高齢患者では eGFR、BMI、男性、心室性不整脈、利尿薬投与が予後を規定した。高齢者に多い大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) 治療後 6 か月における機能低下や死亡を予測する因子は、フレイルと低栄養であった¹⁷⁾。すなわち、高齢心不全患者ではフレイルと低栄養は相互に密接に関係した病態であり、悪化の要因となりえる。本研究でも、フレイルと低栄養の合併が HFrfEF 群、HFmrEF 群、HFpEF 群に影響したことで悪化の徴候があり、うっ血に対する利尿薬治療が診療ガイドラインにしたがってループ利尿薬やトルバプタンで「増量」や「追加」が増えた原因の 1 つとして考えられる。

本研究の限界として、投与量の変動について、プロトコルに沿った処方変更ではないため投与量の調整は医師の考え方を反映したものである。またベースライン時の患者の重症度を揃えることができなかったことが、投与量の調整に影響があったことは否定できない。

以上、心不全患者の心不全治療薬について、ベースライン時と 1 年後を比較して処方動向を調査した。残差分析の手法を用いることによって、HFrfEF の患者群では、

MRA と RA 系阻害薬は導入量のままで継続して β 遮断薬は増量する患者が多く、SGLT2 阻害薬の追加投与の傾向も確認できた。HFpEF の患者群では、MRA と RA 系阻害薬は投与されない患者が多かった。本研究では、高齢心不全患者が多く含まれていたことから、今後の高齢心不全患者の薬物治療の参考になると思われる。今後も、臨床現場での心不全治療薬の実態を調査した観察研究を継続していくことが必要である。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

引用文献

- 1) Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J*, 2008, 7, 489-491.
- 2) McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371 993-1004.
- 3) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019, 381 1995-2008.
- 4) 厚生労働省：基本チェックリストの活用法, (<https://www.mhlw.go.jp/topics/2009/05/dl/tp0501-sankou8-1.pdf>), cited 1 March, 2023.
- 5) Sewo Sampaio PY, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H. Validation and translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 14, 561-569.
- 6) Okura Y, Ohno Y, Ramadan MM, Suzuki K, Taneda K, Obata H, et al. Characterization of outpatients with isolated diastolic dysfunction and evaluation of the burden in a Japanese community: Sado Heart Failure Study. *Circ J*, 2007, 71, 1013-1021.
- 7) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, et al.; JCARE-CARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J*, 2009, 73, 1893-1900.
- 8) Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, Takahashi T, Yokoyama M, Kinoshita D, et al. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med*, 2015, 26, 118-122.
- 9) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A; JCARE-CARD Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. *Circ J*, 2006, 70, 1617-1623.
- 10) Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72, 351-366.
- 11) Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020, 383, 1413-1424.
- 12) Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi F, Böhm M, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2021, 385, 1451-1461.
- 13) Madan SA, Fida N, Barman P, Sims D, Shin J, Verghese J, et al. Frailty assessment in advanced heart failure. *J Card Fail*, 2016, 22, 840-844.
- 14) Joyce E. Frailty in advanced heart failure. *Heart Fail Clin*, 2016, 12, 363-374.
- 15) Pandey A, Kitzman D, Whellan DJ, Duncan PW, Mentz RJ, Pastva AM, et al. Frailty among older decompensated heart failure patients: prevalence, association with patient-centered outcomes, and efficient detection methods. *JACC Heart Fail*, 2019, 7, 1079-1088.
- 16) Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J*, 2013, 166, 887-894.
- 17) Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, Moser A, Jüni P, Carrel T, et al. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Eur Heart J*, 2013, 34, 684-692.