

《症例報告》

ARNI 導入後に著明な心臓逆リモデリングが見られた1例

高橋有紗¹⁾, 西村拓哉¹⁾, 古谷敏昭¹⁾, 川田泰正¹⁾, 有井薫²⁾

要旨：症例は50代男性。慢性腎臓病の増悪で当院紹介となったが、同時に左室拡大・左室収縮力低下を伴う急性非代償性心不全を認め、一般的な心不全治療を行うも治療に難渋した。そこでARBからアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）（総称名：エンレスト、一般名：サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物）に切り替えを行ったところ、心不全は安定化し、経時的に著明な心臓逆リモデリングが見られ、数か月後には左室駆出率はほぼ正常化した。腎機能はその間悪化はなかった。その後も心不全再入院なく経過している。

左室収縮力低下を伴う慢性心不全患者（HFrEF）に対して近年ARNIの使用が推奨されており、本患者も有効であり、著明な心臓逆リモデリングが見られた。

キーワード：ARNI, サクビトリルバルサルタン, 心臓逆リモデリング, 臓器保護

症例：50代男性

主訴：労作時息切れ、浮腫

現病歴：高血圧などで近医通院中であったが、半年前から急速に進行する腎機能障害（Cr1.2→1.7mg/dl）が見られ、当院糖尿病・腎臓内科に外来紹介となった。全身浮腫・低酸素血症・両側胸水貯留を認め緊急入院となった。腎機能低下は慢性糸球体腎炎によるものと思われたが、心エコーで低心機能を認めたため翌日当科に転科となった。

既往歴：高血圧（約20年前～）、逆流性食道炎

飲酒歴：缶ビール 500ml/日

喫煙歴：20本/日 約30年前から禁煙

内服：アジルサルタン 20mg, フェブキソスタット 20mg, エルデカルシトール 0.75μg, エソメプラゾール 20mg

現症：身長 172cm 体重 87kg BMI 29 血圧 169/120mmHg 脈拍 138/分整 SpO₂ 89%（室内気）BT 36.9℃ 頸静脈怒張あり、心雑音なし、3音・4音（gallop rhythm）聴取、肺ラ音なし、右上腕にPICCカテーテル挿入、両側下腿浮腫軽度あり

血液検査所見：WBC 10310 /ul RBC 374 × 10⁴/ul HB 11.4 g/dl HT 34.4 % MCV 92 fl MCH 30.5 pg MCHC 33.1 % PLT 29.1 × 10⁴/ul TP 6.0g/dl ALB 2.8 g/dl CHE 251 U/l GLU 116mg/dl ALP 192 U/

l γ-GTP 102 U/l T-BIL 0.5 mg/dl GOT 40U/l GPT 52U/l LDH 260U/l CPK 199U/l CRN 2.21mg/dl BUN 38 mg/dl eGFR 25 ml/min UA 10 mg/dl CRP 0.54 mg/dl Na 143 mmol/l K 4.3mmol/l CL 109 mmol/l Ca 9.2 mg/dl HbA1c 5.7 % BNP 1715 pg/ml 高感度トロポニン I 117ng/ml

C-ANCA, P-ANCA（-）抗核抗体（-）M蛋白（-）

尿検査所見：糖（-）潜血 3+ 蛋白 3+ RBC >100 変形赤血球・円柱多数 M蛋白（-）

畜尿蛋白1.8g/日 畜尿糖0g/日

12誘導心電図：洞頻脈 HR 126/分 左室肥大 V4-6でT波陰転化

経胸壁心エコー図：左室拡大、左室収縮力低下（重度）を認める。心臓アミロイドーシスに特徴的なApical sparing（-）Dd/Ds 58/49mm LA 38 mm IVS/PW 10/12 mm, EF 29%, Diffuse hypokinesis, moderate MR, mild Tr（TRPG 47mmHg）, IVC 19/13mm, 少量心嚢液貯留あり

胸部レントゲン写真：（図1）CTR 63% 心拡大・うっ血・胸水貯留あり

胸腹部単純CT：両側胸水貯留・少量心嚢液を認める。腎皮質の菲薄化はなし

負荷血流心筋シンチ：（図2）心尖部にわずかな固定性欠損を認める

入院後経過：負荷血流心筋シンチでは心尖部に小さな固定性欠損はあるも、心機能低下の説明は困難

¹⁾ 高知赤十字病院 循環器内科

²⁾ 〃 糖尿病・腎臓内科

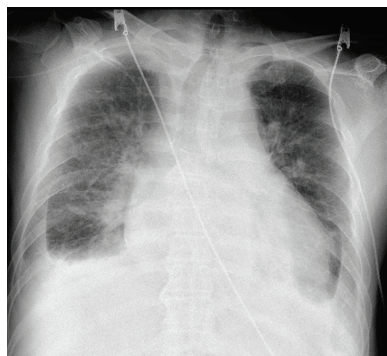


図1 胸部レントゲン写真(立位)

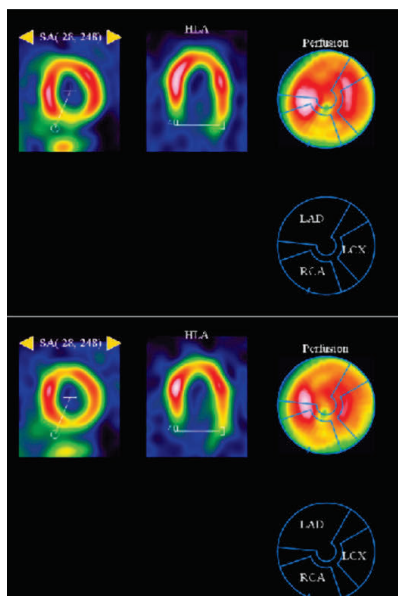


図2 負荷血流心筋シンチ 上) 早期相 下) 遅延相

であった。サルコイドーシス、アミロイドーシスも診断基準を満たさなかった。心筋生検及び冠動脈造影は腎機能低下のため非施行で病理学的な証明はできていないため、総合的に非虚血性心筋症と判断した。

慢性腎臓病に関しては特異的な検査結果は得られず、慢性糸球体腎炎の自然経過と判断した。腎生検で得られるメリットが少ないと考え保存的加療の方針となった。

血管拡張薬・利尿薬点滴、利尿薬内服(アゾセミド、トルバプタン)を開始し、利尿は1日2L以上と得られたが、熱源不明の発熱を併発し、溢水がなかなか改善しなかった。第10病日に胸腔穿刺排液・抗生剤変更後、解熱が得られ、利尿がさらに増加・体重も減少した。(図3)第15病日には

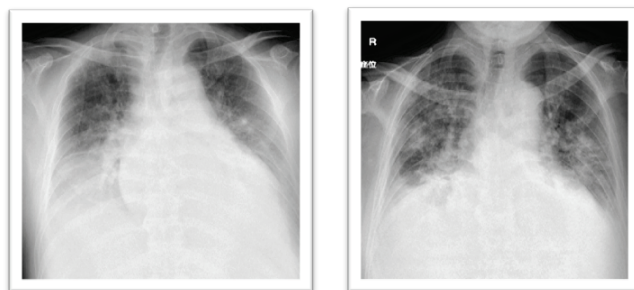
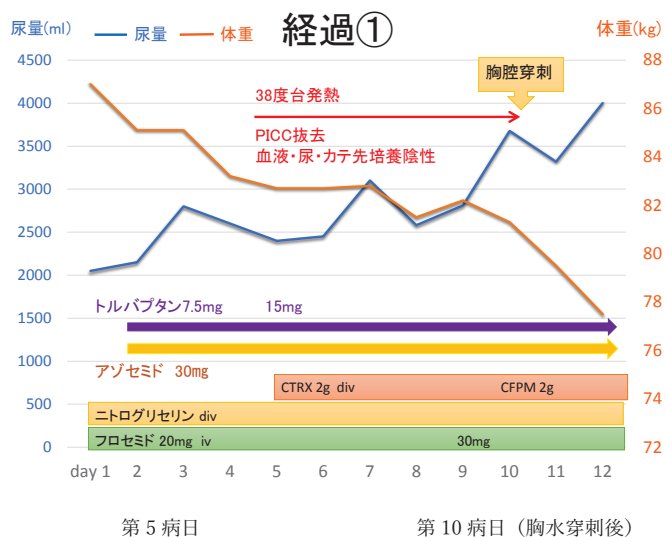


図3 入院経過①

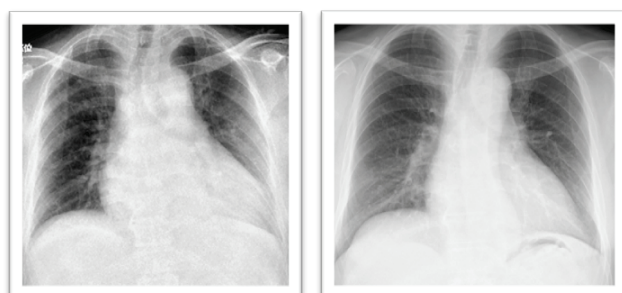
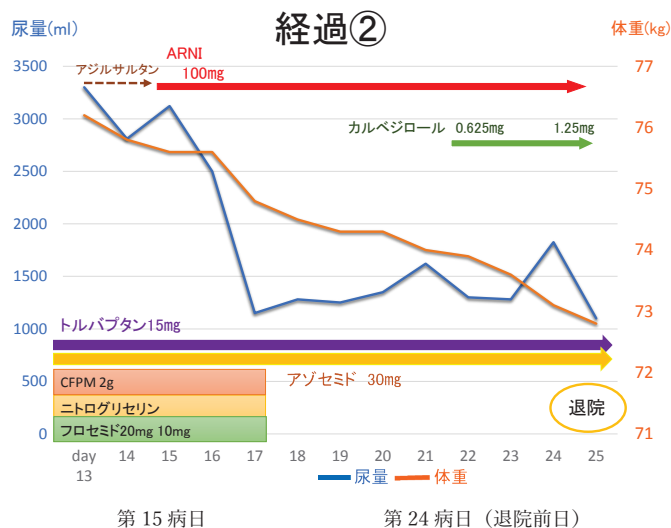


図4 入院経過②

胸部レントゲン写真上もうっ血が改善し、アジルサルタンからサクビトリルバルサルタン（ARNI）に切り替えた。その後も心不全は安定化しており、カルベジロールを導入の上、自宅退院となった。（図4）

退院時処方薬はサクビトリルバルサルタン 100 mg、カルベジロール 1.25 mg、アゾセミド 30 mg、トルバプタン 15 mgとし、入院時と比較し退院時はNYHA III→II、BNP 1715→426pg/ml、体重 87→72 kgと改善が見られた。

退院後経過：

①血液検査（図5）：BNPはARNI導入1か月後には100台と著明に減少が見られた。ARNI、次いでカルベジロールを漸増していった。Crは2～2.5mg/dl前後で維持でき悪化はなかった。5か月後には

BNPは2桁台まで減少し、利尿薬も漸減中止できた。

②心エコーデータ（図6）：ARNI導入時はEF35%であったが経時的に改善し、4か月後にはEF59%とほぼ正常化、変化率は+68%であった。Dd、Ds、ESVも縮小が見られた。（表1）

表1 心エコーデータの推移

| | 入院時 | 導入前日 | 10日後 | 2か月後 | 4か月後 | 変化率(%) |
|----------|-----|------|------|------|------|--------|
| EF (%) | 29 | 35 | 40 | 48 | 59 | 67 |
| Dd (mm) | 58 | 56 | 53 | 54 | 51 | -12 |
| Ds (mm) | 49 | 45 | 42 | 41 | 38 | -21 |
| EDV (ml) | 196 | 186 | 213 | 125 | 225 | 15 |
| ESV (ml) | 140 | 121 | 128 | 65 | 93 | -33 |

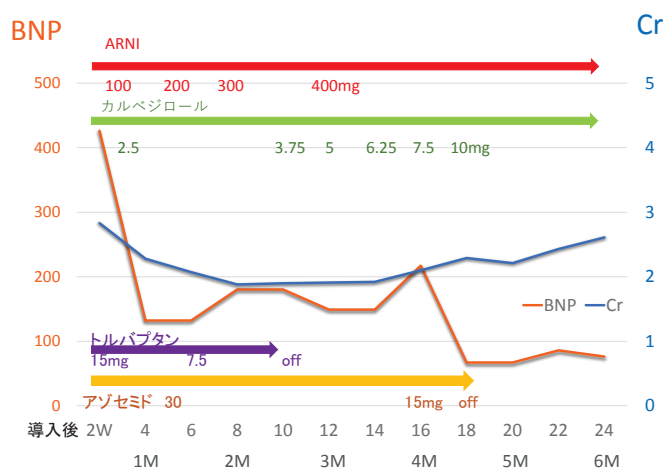


図5 血液検査（BNP・腎機能）の推移

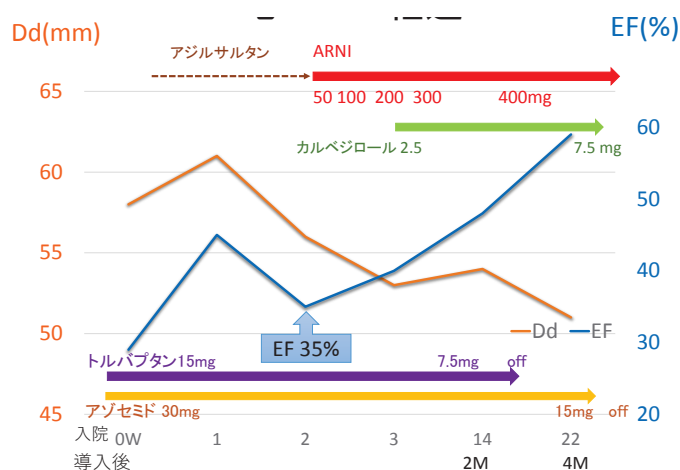


図6 心エコーデータと内服の推移

③胸部レントゲン写真：（導入日）68%→（10日後）57%→（5か月後 ARNI 400mg）50%と経時的にCTRも縮小した。

本患者を含めて低心機能の心不全（HFrEF）患者6名にARNIを処方した結果を示す。

期間：2020年9月～2021年8月

症例：6名（すべて男性）

年齢：57±13歳

基礎疾患：非虚血性心筋症5名（アミロイドーシス1名） 虚血性心筋症1名

腎機能：eGFR 42±8ml/min

エンレスト総投与量：316±121mg

6名いずれも経時的にLVEFは改善、Ddも縮小し、いわゆる心臓逆りモデリングが見られた。（表2）BNPも全員で著明に減少した。

表2 ARNI導入6名の心エコー図検査

| | 導入時 | 1か月後 | 3か月 ^(注2) |
|-------------|---------|--------|---------------------|
| LVEF (%) | 33±5 | 38±9 | 46±8 |
| EF変化率 (%) | | 16±18 | 40±25 |
| Dd (mm) | 60±8 | 59±8 | 55±7 |
| BNP (pg/ml) | 664±426 | 111±53 | 105±66 |

注2) 心エコー：3か月後は5名

考察

【心不全における神経体液因子】

心不全患者においてはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系が亢進しており、心・腎・血管・副腎・脳・下垂体など各臓器で弊害を生んでいる。一方 ANP や BNP などナトリウム利尿ペプチド(NP)系は多彩な臓器保護作用があるが、ネプリライシンによって NP 系は分解されるため、NP 系が持つ臓器保護作用が相殺されている。

ARNI は AT1 受容体阻害とネプリライシン阻害を併せ持つ薬剤であり、バルサルタンとサクビトリルを 1:1 のモル比で含む単一の複合体である(文献①)。サクビトリルはネプリライシン阻害の活性体である Sacubitrilat (LBQ657) に体内で変換され、ネプリライシンを阻害し、NP 系を活性化し臓器保護のバクトルに働く。バルサルタンは AT1 受容体を阻害することで臓器に弊害をもたらす RAA 系を抑制させる効果を持つ。

この相乗効能により、心不全患者において ACE 阻害薬を上回る死亡リスクの低減や心不全再入院を抑制するとされ(文献②)、その機序から心臓のみならず、他臓器の保護作用も示唆される。

日本循環器学会・心不全学会合同ガイドライン(2021 年度)(文献③)において『ACE 阻害薬または ARB、 β 遮断薬、MRA がすでに投与されている LVEF の低下した心不全(HFrEF)患者で症状を有する(もしくは効果不十分な)場合、ACE 阻害薬または ARB から ARNI への切替えを行う』ことはクラス I、エビデンスレベル A で推奨とされている。本患者でも一般的な心不全治療で改善が乏しく、心不全症状が残存するために ARB から ARNI に切り替えを行った結果、心不全は安定化し、その後再入院なく経過している。

【ARNI と心臓逆リモデリング】

ARNI はネプリライシンの分解阻害により BNP はいったん増加するが、NT-pro BNP は減少するといわれる。当院では NT-pro BNP はオーダーリングシステムに対応しておらず、保険診療上認められている月一回の間隔での BNP での経過観察としているが、臨床的に心不全が改善すると結果的には BNP も減少が見られる。

ARNI の大きな利点は心臓逆リモデリングである。投与後、LVEF、左室拡張末期容積(EDV)、

左室収縮末期容積(ESV)、左房ボリュームインデックス、 E/e' の変化を 6 か月後、12 か月後で経過をみると 6 か月時点で EF5% の増加がすでに見られ、12 か月後には 9% の増加が見られるとされる。

(文献④)

本患者でも投与数か月以内に BNP は減少し、心エコー・X-P ともに著明な心臓逆リモデリングが見られた。

結語

左室収縮力低下をもつ慢性心不全(HFrEF)患者に ARNI を導入した結果、左室逆リモデリングが見られ、数か月後には心機能がほぼ正常化した。導入・調整が比較的容易であり、 β 遮断薬など他の心保護薬に比べて効果が比較的速やかに見られること、臓器保護作用や降圧作用もあることから、心不全加療に有用と思われる。

最近では高血圧の適応も通ったため、心不全患者のみならず、臓器保護を目的として幅広く使用されていく薬剤と思われる。

文献

- ① Wehland M, et al. An evaluation of the fixed-dose combination sacubitril/valsartan for the treatment of arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21: 1133-1143
- ② McMurray JJV, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
- ③ 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 急性心不全・慢性心不全ガイドライン(2021 年度) 筒井裕之 班長
- ④ Januzzi JL, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA* 2019; 322:1085-1095