

左室駆出率の低下した心不全 (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; HFrEF) に対する強心剤使用のpros/cons

R1.07.20

天理よろづ相談所病院 総合診療教育部

シニアレジデント 吉田和馬

監修:佐田竜一, 西内英

分野:循環器

テーマ:治療

症例 80代、男性

- 1年前からうっ血性心不全、慢性腎臓病による呼吸困難感の増悪のため5回の入退院を繰り返していた。直近では2週間前に退院していたが、症状再増悪により再入院となった。
- LVEF=20%の左室駆出率が低下した心不全であった。
- 肺うっ血に対してフロセミド120 mg/日の持続静注を始めた。
- 前回入院時にドブタミンを併用し、その減量・中止が困難であった経緯があり、早期の自宅退院の強い希望があったことを考慮して、ドブタミン以外の強心剤の使用を検討した。

CQ: 強心剤にはどんな種類がある
それぞれどんな効果があるのか？

左室駆出率(LVEF)による心不全の分類

LVEF	定義
40 %未満	LVEFの低下した心不全 (Heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)
40 %～50 %	LVEFが軽度低下した心不全 (Heart failure with midrange ejection fraction; HFmrEF)
50 %以上	LVEFの保たれた心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)
40 %以上 (治療前は 40 % 未満)	LVEFが改善した心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction, improved; HFpEF improved または heart failure with recovered EF; HFrecEF)

急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)

心不全に対する強心薬・昇圧薬の使用

Wilson S Colucci, MD. Inotropic agents in heart failure with reduced ejection fraction. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
<https://www.uptodate.com> (Accessed on July 12, 2019.)

- 血圧低下, 末梢循環不全, 循環血液量の補正に反応が不良な患者に適応される.
- 短期的には血行動態や臨床所見の改善に有効である.

一方で,

- 強心薬の長期的な使用は死亡率を増加させる可能性がある.
- 経口強心薬の長期的な使用については、有効性は確立されていない.

心不全に対する強心薬・昇圧薬の使用

Wilson S Colucci, MD. Inotropic agents in heart failure with reduced ejection fraction. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
<https://www.uptodate.com> (Accessed on July 12, 2019.)

In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure

Table 4. Mortality Odds Ratios in Pair-Wise Treatment Comparisons

Analysis*	NTG (n = 6,055) vs.	NTG (n = 5,713) vs.	NES (n = 4,663) vs.	NES (n = 4,270) vs.	NES (n = 4,402) vs.	DOB (n = 3,656) vs.
	MIL (n = 1,660)	DOB (n = 3,478)	MIL (n = 1,534)	DOB (n = 3,301)	NTG (n = 5,668)	MIL (n = 1,496)
Unadjusted	0.34 (0.28–0.41)†	0.24 (0.20–0.28)†	0.53 (0.44–0.64)†	0.37 (0.32–0.44)†	1.64 (1.38–1.94)†	1.39 (1.15–1.68)†
Adjusted for covariates	0.69 (0.54–0.88)†	0.46 (0.38–0.57)†	0.59 (0.48–0.73)†	0.47 (0.39–0.56)†	0.95 (0.78–1.16)‡	1.27 (1.04–1.56)§
Adjusted for covariates and propensity score¶	0.69 (0.53–0.89)†	0.46 (0.37–0.57)†	0.59 (0.48–0.73)†	0.47 (0.39–0.56)†	0.94 (0.77–1.16)‡	1.24 (1.03–1.55)§

J Am Coll Cardiol. 2005 Jul 5;46(1):57-64.

- 急性非代償性心不全の治療では、BNP製剤や血管拡張薬使用者よりも強心薬使用者で予後不良。

急性心不全に対する強心薬・昇圧薬使用の推奨

	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
強心薬・昇圧薬				
ドバタミン				
ポンプ失調を有する肺うっ血患者への投与	IIa	C	B	II
ドバミン				
尿量増加や腎保護効果を期待しての投与	IIb	A	C2	II
ノルアドレナリン				
肺うっ血と同時に低血圧を呈する患者へのカテコラミン製剤との併用投与	IIa	B	B	III
PDEIII阻害薬				
非虚血性のポンプ失調と肺うっ血に対する投与	IIa	A	B	II
虚血性のポンプ失調と肺うっ血に対する投与	IIb	A	B	II
心拍出量の高度低下に対してのドバタミンとの併用投与	IIb	C	C1	IVb

急性・慢性心不全診療ガイドライン
(2017年改訂版)

2016 ESC Guidelines

低血圧(sBP<90 mmHg)や低灌流の所見を有する患者では、心拍出量の増加や血圧上昇、末梢循環の改善、標的臓器機能の維持を目的として、短期間の強心薬の経静脈投与を考慮しても良い

レボシメンダンやPDE III阻害薬の経静脈投与は、β遮断薬が低灌流を伴う低血圧に寄与していることが想定される場合、考慮しても良い。

強心薬は安全性の観点から低血圧や低灌流の臨床症状を呈している場合以外には推奨されない

昇圧薬(ノルアドレナリンが推奨)は他の強心薬を使用しても改善しない心原性ショックに対して、血圧上昇や臓器灌流維持の目的で使用を考慮しても良い。

Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975.

→ 推奨度は高くない
使用しても短期間に留める

一般に使用される強心薬

Heart. 2001 Jul; 86(1): 81
一部改変

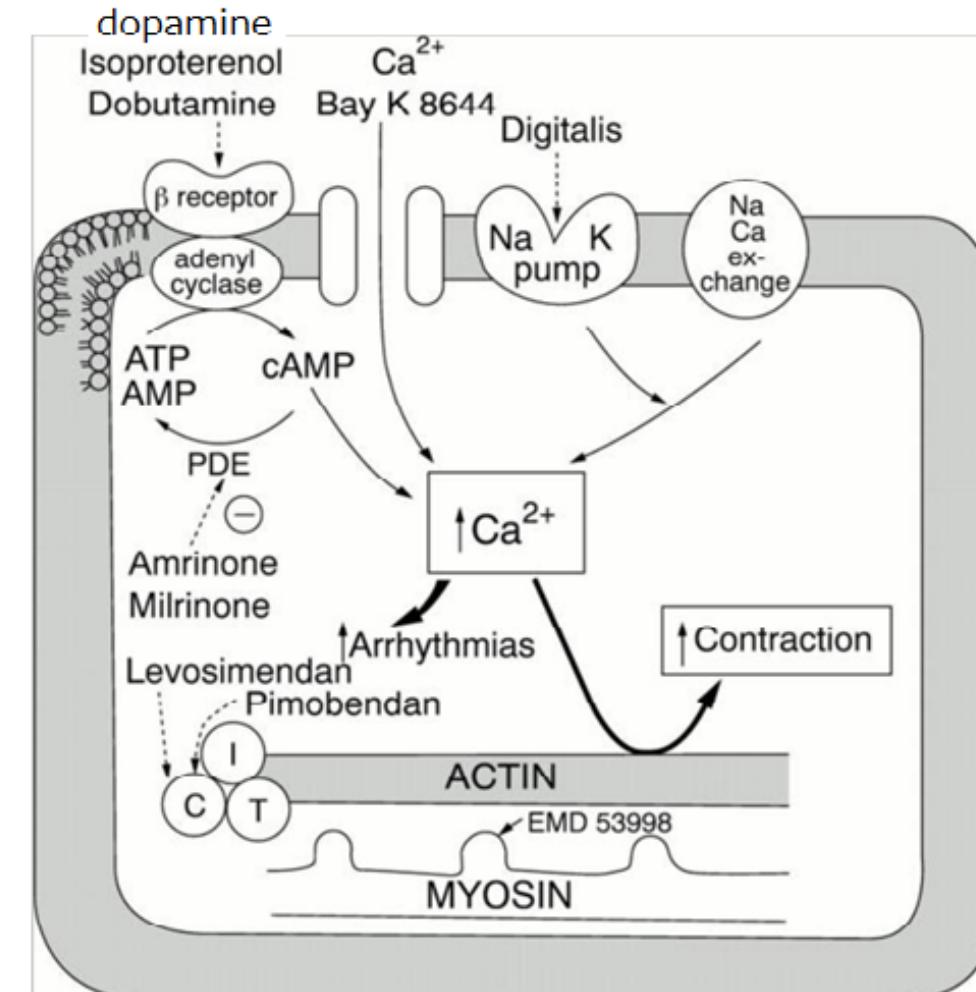
急性期に使用するもの

- アドレナリン受容体刺激薬
- 経静脈的PDE-3阻害剤
- Ca感受性増強薬

慢性期に使用するもの

- ジゴキシン(経口や経静脈投与可)
- ピモベンダン

心筋細胞における各種強心薬の作用部位



ドブタミン：特徴

Heart. 2001 Jul; 86(1): 81
一部改変

- (+)-異性体と(-)-異性体が混在したラセミ体の構造をもつ。
- (-) 異性体 → $\alpha 1$ アゴニスト
- (+)異性体 → $\beta 1$ アゴニスト, $\beta 2$ アゴニス

Am J Med Sci. 1987 Oct;294(4):244-8..

<5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

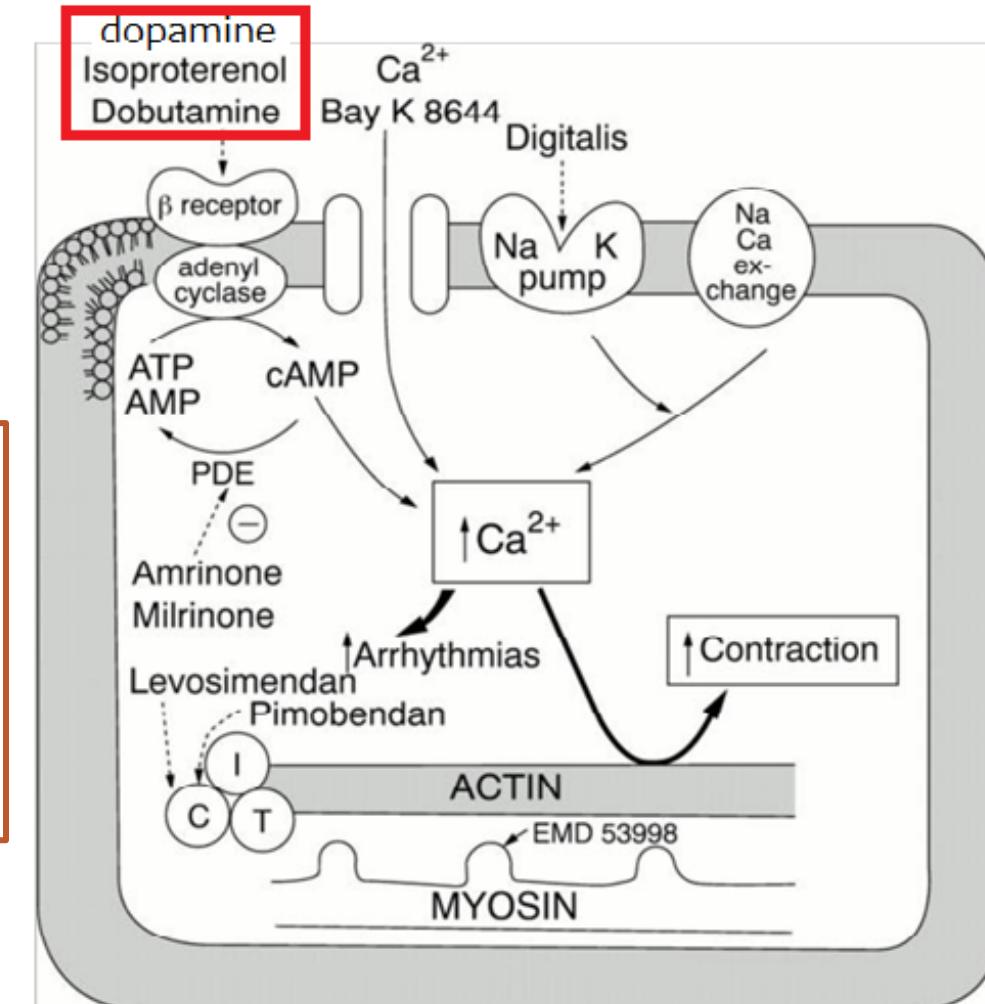
末梢血管拡張作用
肺毛細血管圧低下作用

$\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

陽性変力作用

循環器内科グリーンノート第2版: 468.

心筋細胞における各種強心薬の作用部位



ドブタミン：pros と cons

pros

- ドブタミンの投与により、心拍数や収縮力は上昇し、**心拍出量は増加する。**

J Am Coll Cardiol. 1986 May;7(5):1107-13.

- ドブタミンの投与により、**心不全症状の改善効果を示す報告もある。**

Intensive Care Med. 2012 Mar;38(3):359-67

cons

- ドブタミンは、プラセボや標準治療と比較して**生存率を改善しない**.

Intensive Care Med. 2012 Mar;38(3):359-67

- 長期投与により**死亡率**や**6ヶ月以内の心血管イベント発生率が高まる**可能性がある.

Am Heart J. 1999 Jul;138(1 Pt 1):78-86.

J Am Coll Cardiol. 2005 Jul 5;46(1):57-64.

- **催不整脈作用**をもつ.

Am Heart J. 2002 Dec;144(6):1102-8.

ドパミン：特徴

Heart. 2001 Jul; 86(1): 81
一部改変

- ドパミンの心血管系への作用は用量に依存して異なる受容体に対して働く。

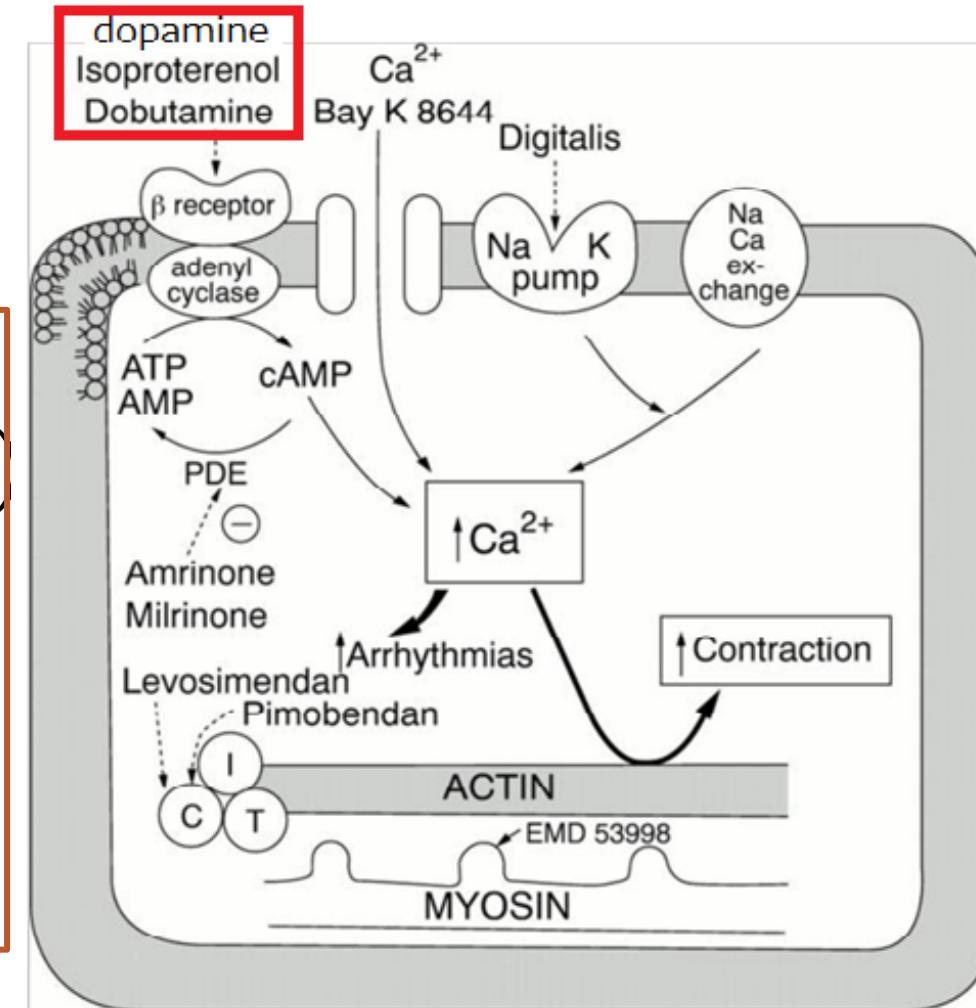
低用量($\leq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)：血管拡張作用
(D1受容体作用)

中等量(2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)：陽性変力作用
(β 1刺激作用)

高用量(5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)：血管収縮
(α 1刺激作用)

Am J Cardiol. 2007 Jan 22;99(2A):4A-23A

心筋細胞における各種強心薬の作用部位



ドパミン：pros と cons

pros

- 心不全患者でのドパミンの使用は、**利尿作用の促進**や**腎保護**の点で有用である。

Int J Cardiol. 2016 Nov 1;222:1003-1011

- HFrEFではドパミンの使用は、**尿量増加**や**体重低下**、**臨床経過の改善**等に働く。

Circ Heart Fail. 2016 Aug;9(8). pii: e002593.

cons

- ドパミンの使用は**再入院率**、**死亡率**については有意な**改善効果は示さない**。

Int J Cardiol. 2016 Nov 1;222:1003-1011

- 腎障害を伴う心不全患者全体に対するドパミンの使用は、**腎機能の改善効果には乏しい**。

JAMA. 2013 Dec 18;310(23):2533-43.

経静脈的PDEIII阻害薬：特徴

Heart. 2001 Jul; 86(1): 81
一部改変

(例：ミルリノン，オルプリノン)

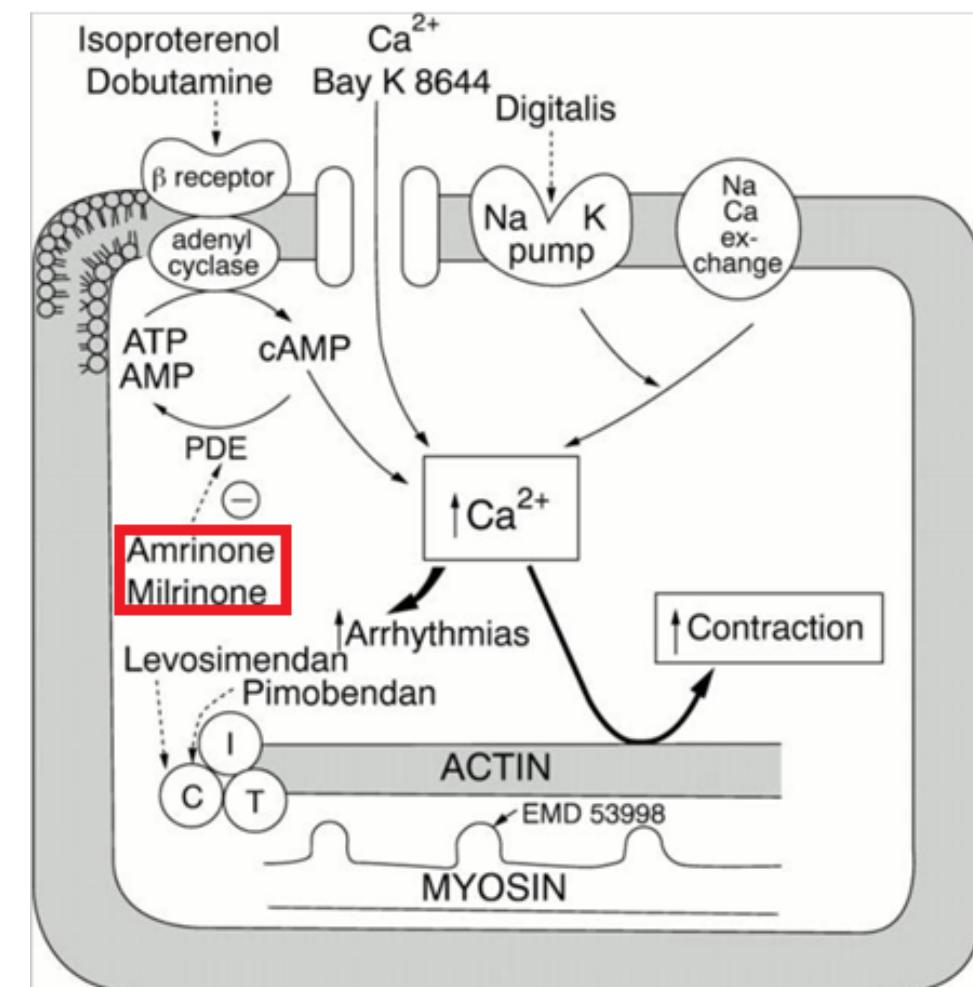
- 心筋/血管平滑筋で選択的にPDEIIIを阻害
→心筋収縮力増強，血管拡張作用
- PDEIII阻害薬の長所

①β受容体を介さずに効果を発現するため
カテコラミン抵抗状態にも有効

②血管拡張作用と強心作用を併せ持ち，
心筋酸素消費量の増加がカテコラミン薬
に比べて軽度

③硝酸薬に比し，耐性が生じにくい

心筋細胞における各種強心薬の作用部位



急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)

- 腎障害患者では投与量に注意を要する。

経静脈的PDE III阻害薬 : pros と cons

pros

- β 遮断薬導入後の慢性心不全の増悪において、ドブタミン低用量とPDE III阻害薬併用は**血行動態改善に有用**。
J Cardiol Jpn Ed 2008; 1: 148-154

cons

- ミルリノンの投与は**院内/60日死亡率を改善させず、低血圧や不整脈を増加させる**.

JAMA. 2002 Mar 27;287(12):1541-7.

- 虚血性心疾患に伴う心不全では、ミルリノンの投与は**予後を悪化させる可能性がある**.

J Am Coll Cardiol. 2003;41(6):997.

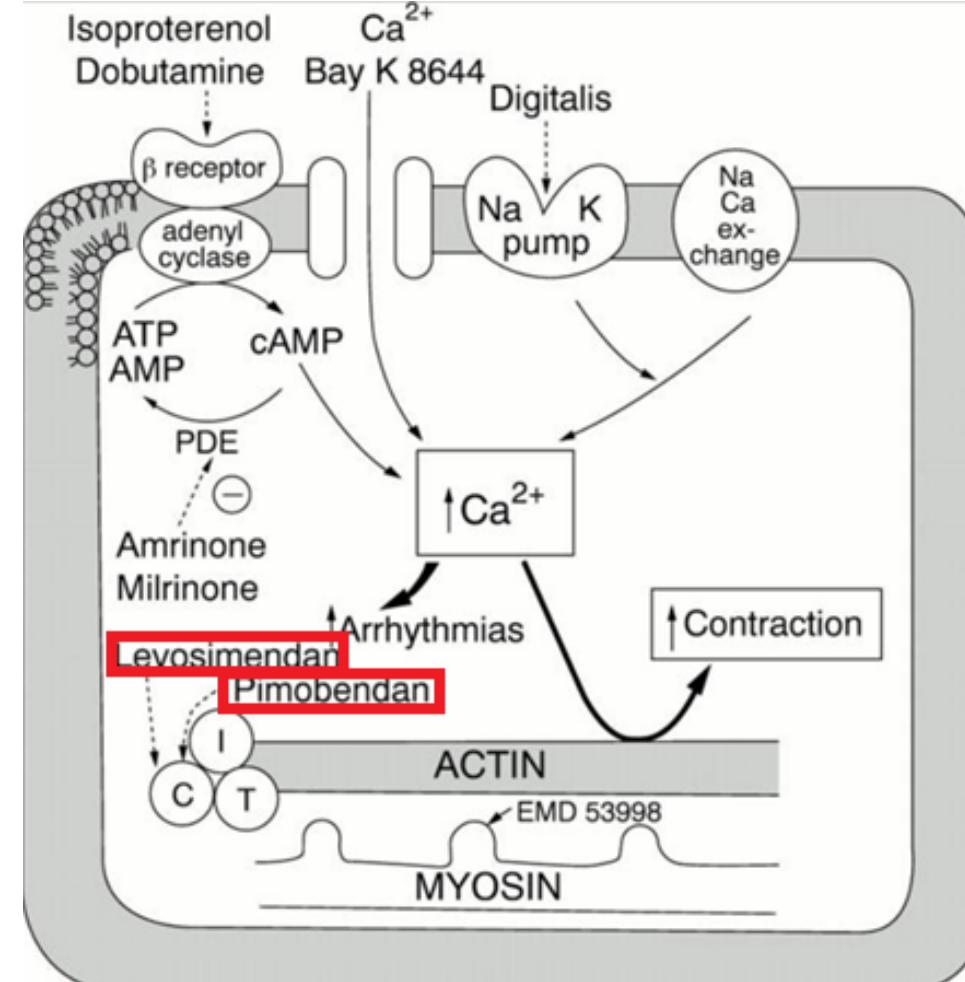
Ca感受性増強薬：特徴

Heart. 2001 Jul; 86(1): 81 一部改変

例：レボシメンダン(日本非採用)
ピモベンダン

- 心筋蛋白のカルシウム感受性を高めることにより強心作用を発揮する。
- ATP感受性K+チャネルの開口やPDE IIIの阻害に働き、血管拡張薬としても作用する。

心筋細胞における各種強心薬の作用部位



Wilson S Colucci, MD. Inotropic agents in heart failure with reduced ejection fraction.

Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on July 12, 2019.)

レボシメンダン(静注)：pros と cons

pros

- 短期的なレボシメンダンの投与は、**心還流圧の軽減や心拍出量の改善**に有用である。

Circulation. 2000 Oct 31;102(18):2222-7.

J Am Coll Cardiol. 2000 Nov 15;36(6):1903-12.

Circulation. 2003 Jan 7;107(1):81-6.

- レボシメンダンの投与は**心不全増悪のリスクや死亡率の改善**に働く。

Eur Heart J. 2002 Sep;23(18):1422-32.

- β遮断薬**を使用している場合には、**ドブタミンよりも有用な可能性**がある。
Eur J Heart Fail. 2009 Mar;11(3):304-11

cons

- レボシメンダンはBNPの低下や、**症状の改善には有用であったが、低血圧、不整脈等の合併症や死亡率を増やす**。

JACC Heart Fail. 2013 Apr;1(2):103-11.

- レボシメンダンはドブタミンより治療初期のBNP低下には有効でも、**死亡率は低下させない**。

JAMA. 2007 May 2;297(17):1883-91.

ピモベンダン(内服)：pros と cons

pros

- 慢性心不全患者既存に対して、12-24週のピモベンダンの追加内服は運動耐用能の改善に有用である。

Heart. 1996;76(3):223.

cons

- ピモベンダンの投与により死亡率が増加する傾向がある。

Heart. 1996;76(3):223.

- ピモベンダンの長期投与により死亡率が低下し、身体機能が改善したことを見た報告もある。

Circ J. 2002 Feb;66(2):149-57.

ジゴキシン：特徴

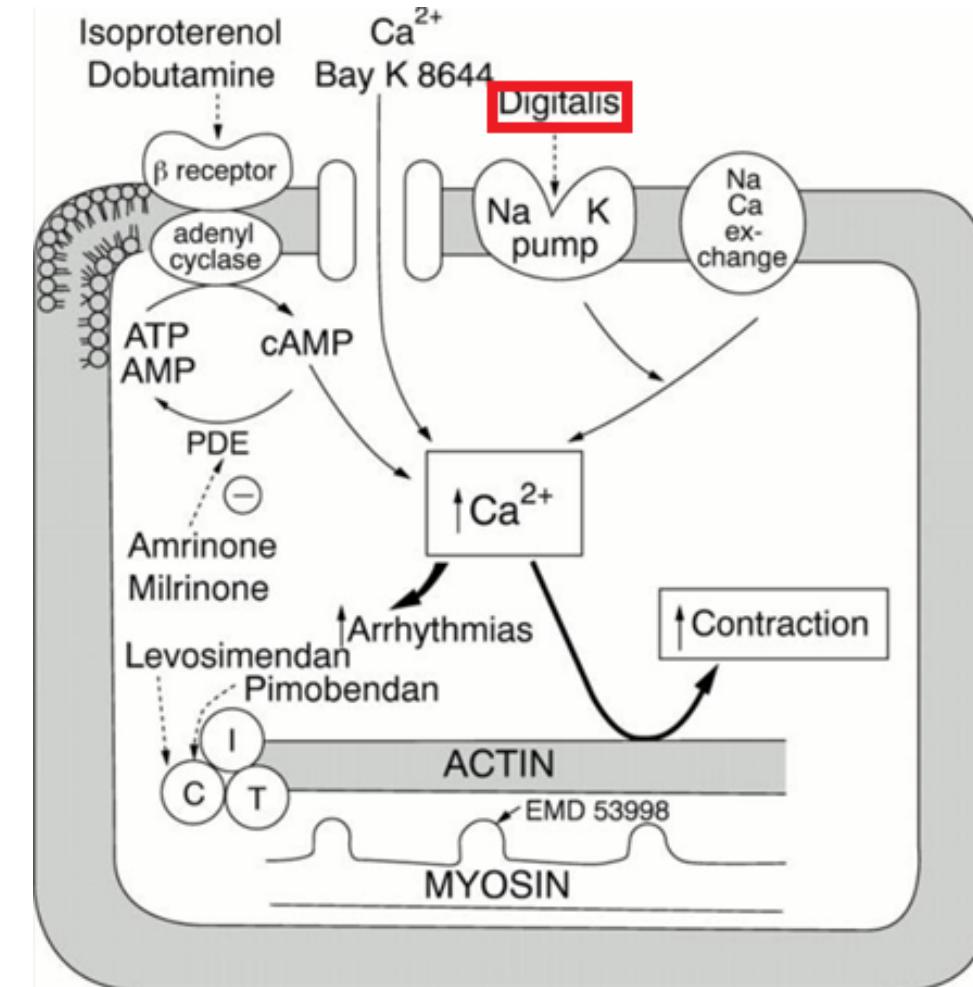
Heart. 2001 Jul; 86(1): 81
一部改変

- 細胞膜のNa⁺/K⁺ ATPaseの阻害
→細胞内Na⁺濃度上昇
→Na⁺-Ca²⁺交換体の抑制
→心筋細胞内Ca²⁺濃度の増加,
心筋収縮力の増加
- 陽性変力作用に加えて, 房室結節
での伝導抑制, 神経内分泌系の
調節等の作用も有する.

動物臨床医学 2012; 21(4): 147-150

- 腎機能障害がある場合は, 注意を
要する.

心筋細胞における各種強心薬の作用部位



ジゴキシン：急性期における使用

ガイドラインの
推奨



頻脈誘発性心不全における心房細動の
心拍数コントロール目的で投与を考慮する

急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)
Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975.

ジゴキシンの使用が考慮される状況

低左心機能を伴い、

- ① **β遮断薬単独で心拍数コントロールの目標に達しない場合**
- ② **急性非代償性心不全でβ遮断薬の追加や增量が困難な場合**

Leonard I Ganz, MD. Control of ventricular rate in atrial fibrillation:
Pharmacologic therapy Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
<https://www.uptodate.com> (Accessed on July 12, 2019.)

ジゴキシン：慢性期における使用

pros

- ジゴキシンはプラセボと比較し、死亡率は上げずに心不全増悪を含む**全原因による再入院率を低下させる**。

N Engl J Med. 1997 Feb 20;336(8):525-33.

- ジゴキシンの中止**は再入院率の增加など**転帰不良と関係する**。

J Am Coll Cardiol. 2019 Aug 6;74(5):617-627.

- ジゴキシンの投与と**死亡率との関連はcontroversial**。

Eur Heart J. 2015 Jul 21;36(28):1831-8.

BMJ. 2015 Aug 30;351:h4451

cons

- ジゴキシンが β 遮断薬より有効であることや、心房細動合併のHFrEFに対する**有用性を示すエビデンスには乏しい**、

Leonard I Ganz, MD. Control of ventricular rate in atrial fibrillation: Pharmacologic therapy Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.

<https://www.uptodate.com> (Accessed on July 12, 2019.)

使用を避けた方が良い強心薬

①経口PDE阻害薬

- ・ 経口PDE阻害薬の慢性使用は死亡率の増加に関与.

N Engl J Med. 1991 Nov 21; 325(21): 1468-75.
Circulation. 1990 Sep;82(3):774-80.

②内因性 β 刺激作用(ISI)を持つ β 刺激薬

- ・ プラセボと比較してキサモテロール使用群では死亡率が有意に上昇する.

Lancet. 1990 Jul 7;336(8706):1-6.

強心薬のまとめ

(上昇=↑, 低下=↓, どちらともいえない=△)

Am J Cardiol. 2007 Jan 22;99(2A):4A-23A. 一部改変

種類	投与経路 (経口/点滴)	心拍出量	体血管抵抗	長期使用の効果	症状改善	催不整脈性	低血圧	禁忌や使用を注意すべき状況の例
ドブタミン	点滴	↑	↓	なし	あり	あり		β遮断薬使用中
低用量 ドパミン	点滴	↑	↓	なし?		あり		
高用量 ドパミン		↑	↑					
経静的 PDE3阻害薬	点滴	↑	↓	なし	△	あり	多い	低血圧 虚血性心疾患
レボシメンダン	点滴	↑	↓	なし?	あり	あり	多い	低血圧
ピモベンダン	経口	↑	↓	△	あり	△		
ジギタリス	主に経口	↑	△	△	あり	△		急性期, HFrEF AV block

本症例の転帰・考察

- 本症例は入退院を繰り返すHFrEFの症例であり、前回入院時にドブタミンで長期化した経過や本人の自宅退院希望を考慮して急性期から**ピモベンダン**の内服を開始した。
- ピモベンダン開始後から利尿が増加し、自覚症状も徐々に改善し、入院5日目には経口利尿剤へ切り替えられた。
- 入院16日目に自宅退院となった。

- ◆ 急性期における経口強心薬使用に関するエビデンスは乏しい。
- ◆ 一方で、ピモベンダンの使用は、運動耐用能を改善させる点において有効に働いた可能性はある。

Take home messages

- ◆ 急性心不全に対する強心薬は複数あるが、それぞれの効果についてpros/consがある。
 - 静注強心薬はルーチンで使用せず、必要な症例に対して、**必要最低限の使用**に留めることが重要である。
- ◆ 強心薬の長期的な使用に関して、エビデンスは乏しい。