

利尿薬を再考する

——高齢者心不全におけるトラセミド（ルプラック®）の意義——

東京都健康長寿医療センター循環器内科 / 副院長

原 田 和 昌

要 旨

当院，東京都健康長寿医療センターでの高齢者心不全治療・管理の現状から，高齢者心不全患者の背景と治療について，トラセミド（ルプラック®）に着目し解析を行った。高齢者の心不全の予後を規定するものとしてWRF（worsening renal failure）は大きなものであるが，高齢者の心不全が様々な合併症（co-morbidity）と不可分の病態であることを考えると，腎臓に悪影響を及ぼさない利尿薬を，可能な限り早期から用いることが望まれる。そうした観点からは，トラセミドはCKDをはじめとする多くのco-morbidityを有する高齢者の心不全治療において，基礎薬になりうると考えられる。

key words : トラセミド（ルプラック®），高齢者，心不全，co-morbidity，WRF（worsening renal failure）

はじめに

心不全は，種々の循環器疾患の“終末像”として捉えることができる。平成24年度の厚生労働省人口動態統計で，心疾患は日本人の死因として悪性新生物に次いで第2位であるが，そのうち最も多い原因が心不全である。今世紀に入り急性心筋梗塞による死亡者数は年々減少傾向を示す一方で，心不全による死亡者数は急性心筋梗塞によるものの1.7倍となっている。この背景には社会の超高齢化の進行がある。

筆者の恩師であるDr. Grossmanは，拡張性心不全（HFpEF）に対するARBの効果を見た“I-PRESERVE”¹⁾の成績が発表された大きな会場において，フロアから「これだけ（ARBとプラセボとの間で）差が出ないということは，もはや心臓の問題ではないのではないかと発言された。心不全に対する見方の潮目が変わったのは，この時ではなかったかと考えているが，本稿では，こうした観点から心臓（のみ）にとらわれない心不全治療のあり

方について考察したい。

当院，東京都健康長寿医療センターは高齢者医療に特化した医療施設であることから，まず，当院での高齢者心不全治療・管理の現状から，高齢者心不全患者の背景と治療についてまとめた。今回，心不全に対する利尿薬としてとくにトラセミド（ルプラック®）に着目し解析を行ったが，これは高齢者の心不全の予後を規定するものとしてWRF（worsening renal failure）が大きなものであることから，「腎臓に悪影響を及ぼさない利尿薬」という観点に立って焦点を合わせたものである。この点については「考察」で詳述したい。

I 当院における心不全に対する治療の状況

1) 対象と方法

2013年1月～12月に急性心不全で当院に緊急入院した213名（平均81.9歳，女性54%）について背景，治療内容，栄養状態等について集計・解析した。院内死亡を従属変数とし，年齢と性別で補正したロジスティック回帰分析を行った。加えて，トラセミドが使用される患者像についても解析した。統

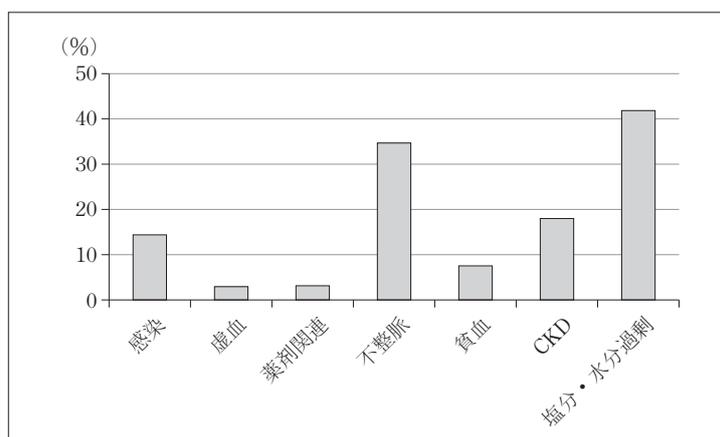


図1 心不全の急性増悪の主な誘因 (n = 213)

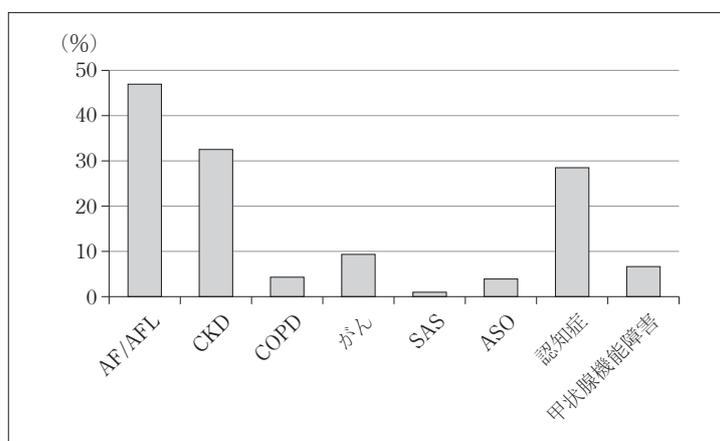


図2 心不全の合併症 (co-morbidity) (n = 213)

計解析は IBM SPSS Statistics 20 を用いた。

2) 結果 ①《患者背景》

入院に至る心不全急性増悪の主な誘因について図1にまとめた。塩分・水分過剰，不整脈，CKD，感染が主なものであるが，2000年頃の当院（当時は東京都老人医療センター）における集計に比し感染は低くなっており，高齢者の栄養状態がこの10年間で改善していることが伺える。一方，合併症 (co-morbidity) については（図2），心房細動 / 粗動，CKDがあり，また他の疾患と同様，心不全の管理についても認知症は大きな問題となっている。

213例のうち11例が亡くなっており，生存例202例と死亡例11例で背景を比較した（表1）。年齢やBMIに差はなく，心不全の原因疾患としては，虚血性，弁膜症性が30%，心筋症15%程度で有意差はなかった。NYHAはともにⅢ～Ⅳが多くを占めている。糖尿病で死亡例が多い傾向であるが有意ではなく，一方dyslipidemiaでは有意差がみら

れた。再入院の回数は死亡には関係しなかった。検査項目では，入院時 Ejection Fraction (EF)，収縮期血圧，脈拍，BUN，クレアチニン，BNP，アルブミン，総ビリルビンについて有意差が認められたが，血清アルブミン値，総リンパ球数，総コレステロール値の3項目でCONUT (controlling nutritional status) scoreを求めると，死亡例群で有意に悪化していた。また，WRF（「0.3 mg/dL以上のクレアチニン上昇」と定義）は死亡例では過半数を占めた。

院内死亡に関する因子についてロジスティック回帰分析を行うと（表2），CONUT scoreとWRFが予後を規定する有意な因子となり，一方，BNPでは有意差はみられなかったことから，高齢者の院内死亡は，心機能よりもむしろ腎機能や栄養状態に規定されることが示唆された。

心不全治療薬については（表3），βブロッカーの使用は入院時42%→退院時57%，ACE阻害薬は

表1 患者背景 (入院時)

	All	Death	Alive	p
N	213	11	202	
Age (years)	81.9 ± 10.6	82.5 ± 8.1	81.9 ± 10.8	0.827
BMI (kg/m ²)	21.9 ± 4.4	20.8 ± 2.3	21.9 ± 4.5	0.167
Female, n (%)	115 (54)	3 (27)	112 (55)	0.078
Etiology (IHD/VHD/CM)	62/67/32	5/2/2	57/65/30	—
NYHA (I / II / III / IV)	16/42/86/69	0/2/3/6	16/40/83/63	
Hypertension, n (%)	139 (65.3)	8 (72.7)	131 (64.9)	0.597
Diabetes mellitus, n (%)	64 (31.5)	5 (45.5)	62 (30.7)	0.378
Dyslipidemia, n (%)	72 (33.8)	1 (9.1)	71 (35.1)	0.017
PH of re-admission	88 (41.3)	5 (45.5)	83 (41.1)	0.359
EF	44 ± 17	29.9 ± 11.9	44.4 ± 17.4	0.002
Systolic BP (mmHg)	138 ± 31	123 ± 21	138 ± 32	0.035
Diastolic BP (mmHg)	78 ± 21	80 ± 16	78 ± 21	0.741
HR (bpm)	91 ± 26	106 ± 4	90 ± 26	0.028
Sodium (mmol/L)	138 ± 5	138 ± 4	138 ± 5	0.791
Potassium (mmol/L)	4.3 ± 3.5	4.4 ± 0.8	4.3 ± 3.6	0.636
BUN (mg/dL)	26.1 ± 14.5	35.8 ± 21.4	25.6 ± 14.0	0.023
Cr (mg/dL)	1.27 ± 0.98	2.0 ± 2.0	1.23 ± 0.89	0.007
CRP (mg/dL)	2.08 ± 3.93	2.55 ± 2.47	2.05 ± 4.00	0.98
BNP (pg/mL)	1120 ± 1117	2127 ± 2275	1064 ± 999	0.002
T. bilirubin (mg/dL)	0.9 ± 0.9	0.7 ± 0.3	1.0 ± 0.9	0.027
Uric acid (mg/dL)	6.4 ± 2.0	6.4 ± 1.7	6.4 ± 2.0	0.93
Hemoglobin (g/dL)	11.6 ± 2.0	10.9 ± 1.0	11.6 ± 2.1	0.274
RDW	15.0 ± 1.9	15.9 ± 1.6	15.0 ± 1.9	0.098
Serum albumin (g/mL)	3.5 ± 2.6	2.9 ± 0.4	3.5 ± 2.7	0.021
TC (mg/dL)	161 ± 41	152 ± 43	161 ± 41	0.527
Lymphocytes (count/mL)	1211 ± 752	1039 ± 1038	1221 ± 736	0.596
CONUT score	4.5 ± 2.5	6.9 ± 2.9	4.4 ± 2.5	0.046
WRF, n (%)	50 (23)	6 (54.5)	44 (21.8)	0.013
Length of hosp. stay	25 ± 21	26 ± 29	25 ± 21	0.929
Death after discharge	16 (8)	—	16 (8)	—
Re-admission	80 (38)	—	80 (40)	—

表2 院内死亡に関する因子 (ロジスティック回帰分析)

Model 1	Regression coefficient		Wald	p value	EXP (B)	95 % CI of EXP (B)	
	B	s.e.	Beta			From	To
Age	0.020	0.043	0.219	0.640	1.020	.937	1.111
Sex	0.303	0.865	0.123	0.726	1.354	.248	7.382
CONUT	0.334	0.161	4.322	0.038	1.397	1.019	1.915
WRF	1.725	0.850	4.116	0.042	5.615	1.060	29.734
BNP (admission)	0.000	0.000	3.145	0.076	1.000	1.000	1.001

32 → 53%とそれぞれ増加しており、これに ARB を加えると退院時に約6割でいわゆる「予後を改善する」治療が行われている。利尿薬についてはフロセミド, トラセミド, 抗アルドステロン薬 (スピロ

ノラクトン, エプレレノン) が主なものであった。

2) 結果② 《トラセミド使用の実際》

トラセミドは入院時34例→退院時54例で使用され、退院時の中心用量は4mgであった (図3)。

表3 心不全治療薬

	All	Death	Alive	p
β blocker (admission), n (%)	89 (42)	4 (36)	85 (42)	0.721
β blocker (discharge), n (%)	121 (57)	—	120 (59)	—
ACEI (admission), n (%)	68 (32)	3 (27)	65 (32)	0.741
ACEI (discharge), n (%)	112 (53)	—	112 (55)	—
ARB (admission), n (%)	41 (19)	3 (27)	38 (19)	0.568
ARB (discharge), n (%)	27 (13)	—	27 (13)	—
Furosemide, n (%)	98 (46)	4 (36)	94 (47)	0.745
Torsemide, n (%)	34 (16)	1 (9)	33 (16)	0.459
Spironolactone/Eplerenone, n (%)	28 (13)	0 (0)	28 (14)	0.246
Tolvaptan, n (%)	9 (4)	1 (9)	8 (4)	0.863
Azosemide, n (%)	5 (2)	0 (0)	5 (3)	0.034

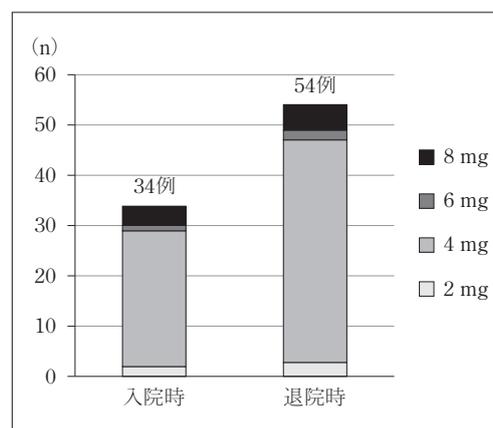


図3 トラセミド使用例数と投与量

表4 退院時にトラセミドを使用していた患者

	All	Torsemide (+)	Torsemide (-)	p
N	202	54	148	
Age (years)	81.9	83.7	81.2	0.073
BMI (kg/m ²)	21.9	22.0	21.9	0.91
Female, n (%)	110 (54.4)	34 (63.0)	78 (52.7)	0.19
Etiology (IHD/VHD/CM)	57/65/30	14/17/12	43/48/18	—
NYHA (I / II / III / IV)	16/40/83/63	4/4/24/22	12/36/59/41	p = 0.005 (III / IV)
Hypertension, n (%)	131 (64.9)	37 (68.5)	94 (63.5)	0.51
Diabetes mellitus, n (%)	62 (30.7)	15 (27.8)	47 (31.8)	0.59
Dyslipidemia, n (%)	72 (35.7)	15 (26.9)	57 (38.8)	0.11
PH of re-admission, n (%)	64 (47.0)	33 (53.7)	31 (44.6)	0.58
EF	44.4	44.3	44.5	0.95
Systolic BP (mmHg)	139	136	140	0.34
Diastolic BP (mmHg)	78	76	79	0.40
HR (bpm)	90	85	92	0.06
Sodium (mmol/L)	138	138	138	0.97
Potassium (mmol/L)	4.3	4.0	4.3	0.37
BUN (mg/dL)	26.1	25.9	25.5	0.85
Cr (mg/dL)	1.23	1.19	1.24	0.67
CRP (mg/dL)	2.05	2.06	2.05	0.98
BNP (pg/mL)	1065	1105	1050	0.74
T. bilirubin (mg/dL)	1.0	0.8	1.0	0.31
Uric acid (mg/dL)	6.4	6.4	6.4	0.93
Hemoglobin (g/dL)	11.6	10.9	11.8	0.003
RDW	15.0	15.7	14.7	0.003
Serum albumin (g/mL)	3.5	3.2	3.6	0.20
TC (mg/dL)	161	152	164	0.078
Lymphocytes (count/mL)	1221	1190	1233	0.71
CONUT score	4.5	4.9	4.2	p = 0.008 (score \geq 3)

一方、フロセミドは98例→144例で使用されているが、その平均用量は29.4→26.4 mgと減量されている。アゾセミドについても5例→11例、

42→36.8 mgと減量されている。つまり、いわゆる「体液量を管理する」利尿薬については症状の改善に伴い減量を図り、それに替わって「予後を改善

する」ことが期待できる抗アルドステロン作用を有する²⁾トラセミドを使用・増量するという治療コンセプトとなっている。なお、退院時に投与されている抗アルドステロン薬(カリウム保持性利尿薬)としては、トラセミドの他にスピロラクトンあるいはエプレレノンが55例で投与されている。

トラセミドの適応範囲について、退院時にトラセミドを使用している54例と非使用例148例で分けその背景をみると(表4)、まずトラセミドは、より重症例(NYHA III/IV)で投与されている($p=0.005$)。EF(トラセミド使用例44.3 vs 非使用例44.5)、カリウム値(4.0 vs 4.3 mmol/L)、BUN(25.9 vs 25.5 mg/dL)、クレアチニン値(1.19 vs 1.24 mg/dL)に両群で差はなく、腎機能低下例でもトラセミドは選択されている。また、トラセミド使用群では、ヘモグロビン値は低く(10.9 vs 11.8 g/dL, $p=0.003$)、赤血球分布幅(RDW)は高く(15.7 vs 14.7, $p=0.003$)、CONUT scoreの高い患者は明らかに多くなっている($p=0.008$)。

つまり、EF、カリウム値、クレアチニン値はトラセミド適応の阻害要因とはならず、かつ栄養状態の悪いハイリスク患者に対して、その予後改善を企図してトラセミドを使用するというストラテジーが浮かび上がる。これらのトラセミド使用例については、再入院等の予後の改善が期待されるが、今後継続して検討していきたい。

II 考察

～高齢者心不全の予後を規定するものと利尿薬の選択～

1) 高齢者に特徴的な心不全とは

「心不全」とはさまざまな心疾患(高血圧、心筋梗塞、弁膜症、心筋症、不整脈等)の“終末像”とされており、その代表的なものとして心筋梗塞後の心不全があるが、今日の疫学的な統計からは、そうした心不全像に若干の修正が求められることとなる。わが国の死亡原因として、心疾患は悪性新生物に次いで第2位であるが、昭和末期から平成の今日に至るまで、心疾患と歩調を合わせるかのように肺炎による死亡が急増し、逆に脳血管疾患による死亡は減少傾向にある。心疾患による死亡の増加の背景には、明らかに高齢者の増加があり、また東京など都市部においては救命救急医療が飽和状態となって

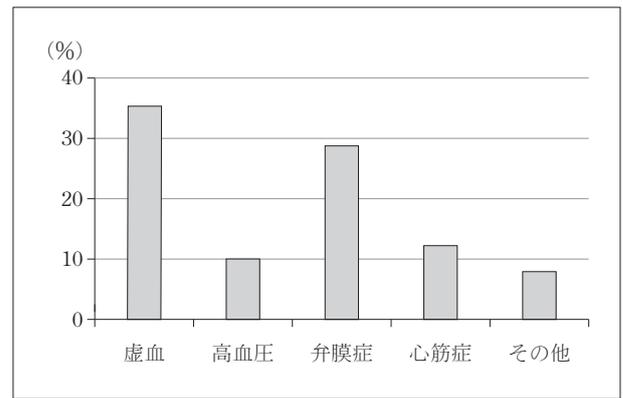


図4 高齢者心不全の基礎心疾患(東京都健康長寿医療センター, 2013年, n=213)

いる状況が原因となっている可能性が示唆されている。

心不全の予後については、CHART-1研究において中等度慢性心不全の1年死亡率は7.3%とされ、5年間では35%超となるが、実際には5割程度が慢性心不全により死亡すると考えられる。心不全死が90歳超の超高齢者でとくに問題になる理由については、Framingham Heart Studyの集計からは、加齢とともに“新たに”がんや心筋梗塞を発症するリスクは低減していくが、残りの人生で心不全を発症するリスクは、世代にかかわらず、40歳代でも、80歳代でも低減しないことが示されている³⁾。いわば超高齢者での最後の“関門”となる病態が心不全なのである。

心不全の原因疾患として、欧米では虚血性心疾患が1/2～1/3を占めており、他の原因(高血圧性、弁膜症性、拡張型心筋症等)を凌駕しているが、本邦では虚血性、弁膜症性、拡張型心筋症がほぼ3割程度で拮抗している(CHART研究)⁴⁾。2000年頃の当院における集計では、心不全例全体では基礎疾患として虚血性が4割程度、高血圧性が2～3割、弁膜症が4割程度であるが、これを「80歳以上」と「未満」で分けると、80歳を超えると弁膜症性心疾患が急激に増加することが示されている。そこで、2011年の東京都CCUネットワークの登録症例3,136例(平均年齢75歳)について急性心不全の原因疾患をみると、虚血性が1/4を占め最も多くみられたが、やはり弁膜症も2割と多く、高血圧、心筋症を抑えて第2位の原因となっている。さらに、当院での2013年(213例, 平均年齢82歳)におけ



図5 ハイブリッド手術室 (東京都健康長寿医療センター)

る心不全の基礎疾患をみると (図4), 高血圧性、心筋症は1割程度にとどまり、弁膜症性が3割と、明らかに他を凌駕している。(ここでの「高血圧性」はCS1のすべてではなく、高血圧を基礎疾患に持つ拡張不全と他疾患を除外したCS1を合計したものである。例えば大動脈弁逆流症等はCS1で搬送されることが多いが、そうしたものは除外している。) また、東京都CCUネットワークの2005～2006年、2,211例の急性左心不全の院内死亡率では、弁膜症性が心筋症や虚血性、高血圧性を抑えて第1位となっており、高齢者の心不全においては、とくに弁膜症性心不全への対策が急務と考えられる。

2) 弁膜症性心不全の背景

一般集団において、弁膜症は60歳を境に急増することが知られている。まず60歳代での弁膜症は大動脈弁閉鎖不全症 (AR) が多くを占めるが、70歳を超えると僧帽弁閉鎖不全症 (MR)、大動脈弁狭窄症 (AS) が増加する⁵⁾⁶⁾。2012年の東京CCUネットワークの集計で、心不全入院例での弁膜症の内訳をみると、80歳未満ではASとMRが3割程度で拮抗しているが、80歳以上となるとASが増加し、約6割を占める。つまり、80歳以上の高齢者の心不全を診断する場合は、「その半数は弁膜症であり、かつ最初にASを疑う」ということが念頭に置かれるべきである。弁膜症全体による院内死亡率は80歳以上でより増加するが、この増加を牽引するものは主にASであり、なかでも変性型ASが加齢に伴い急激に増加することが明らかにされている⁷⁾。

東京CCUネットワークのデータから、急性心不全で入院したAS例 (177例) の背景を「AS以外の弁膜症」 (236例) と比較すると、年齢、クレアチニン値、LDLコレステロールがいずれもAS群で高いことが示されている。すなわち、高齢者のASの背景にはLDLコレステロールとCKDとが関係することが示唆される。換言すれば、「ASは生活習慣病の一つであって、これが高齢者心不全の予後を大きく規定する」という仮説が成り立つ。実際の医療現場において、CKDとASが関係することは、多くの医療者が実感しているところではないかと思われる。

当院ではハイブリッド手術室を作り (図5)、経カテーテル的大動脈弁植え込み術 (TAVI) の施設認定の準備を現在進めているところである。

3) 慢性心不全に対する治療の変遷

慢性心不全の診療で問題となる点は、再入院率の高さである。心不全の概念は時代とともに変遷し、それに合わせて治療法も変わってきた。1970年頃までは、心不全の病態は「臓器うっ血」と捉えられており、そこで用いられる治療薬の中心は利尿薬であった。1990年頃までは、心不全は「心ポンプ機能不全」として捉えられ、強心薬、さらに血管拡張薬が用いられた。1980年頃より、心不全の形成・進展に「神経体液性因子の上昇」が重要であることが認識され、治療においては、これらを抑制するACE阻害薬や β 遮断薬が導入され、多くのエビデンスが得られている。今日の心不全治療の軸はRAA系阻害剤であり、これによる血管拡張により血行動態を改善し、かつ神経体液性因子の上昇を抑

えることがメインとなっている。また、 β 遮断薬は血行動態をすぐには改善しないものの、神経体液性因子の上昇を抑える。すなわち、心ポンプ機能不全により神経体液性因子が上昇し、心肥大、リモデリング、アポトーシスを招来することで陥る悪循環に対し、これを抑制することで「逆(リバース)リモデリング」を目指し、長期的なアウトカムを改善するエビデンスを有する薬物を使用するのが今日の慢性心不全治療の基本方針である。

2010年のHeart Failure Society of America “Comprehensive Heart Failure Practice Guideline”が示すストラテジーでは、慢性収縮不全の治療は「予後を改善する治療(improve clinical outcome)」と「体液量の管理(control volume)」とに大きく分けられており、前者についてはRAS阻害薬、 β 遮断薬、アルドステロン拮抗薬を使いつつVADやCRT-Dの適応を考慮するとし、加えて、本邦ではあまり用いられないが、残った症状を取る治療(treat residual symptoms)としてジゴキシンを用いているとしている。一方、「体液量の管理」には利尿薬が用いられるが、それ自体は心不全の予後を改善する治療ではないとの位置づけである。

実際、長期予後の観点からは、利尿薬(ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬)が有する低 K^+ 血症、低 Mg^{2+} 血症誘発のリスクや、RAA系亢進の助長などの負の側面は以前から危惧されており、利尿薬の投与はむしろ心不全患者の予後悪化因子とも捉えられていた⁸⁾。しかしながら、1999年、抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンについての大規模臨床試験RALESにより、抗アルドステロン薬の長期予後に対する有用性が示唆されたことから、心不全管理・治療における利尿薬の“再考”の機運が高まり、いわば利尿薬のパラダイムシフトが生じている。続くEPHESUS(2003年)やEMPHASIS-HF(2011年)でも抗アルドステロン薬エプレレノンによる心不全患者の生命予後改善効果が得られることが明らかにされた。また、抗アルドステロン作用を併せ持つユニークなループ利尿薬であるトラセミドも、TORIC(2002年)をはじめとする多くの研究で、フロセミドに比し高い心機能改善・予後改善効果が認められている。

最近、拡張性心不全を対象としたTOPCAT試験⁹⁾の成績が公表された。左室駆出率が低下してい

る心不全(HFrEF:収縮性心不全)では、長期予後改善に資する種々の薬物が明らかになっているが、高齢者で多くみられる、左室駆出率が保持されている心不全(HFpEF:拡張性心不全)に対する治療についてのエビデンスは乏しい。後者はいわゆる“老人心”も含んでいると考えられ、これに対してもやはりRAA系阻害薬や、十分量の β 遮断薬の有用性が期待されるが、抗アルドステロン薬(スピロノラクトン)についてHFpEFに対する有用性を探索すべく行われたのがTOPCAT試験である。その結果、心不全による入院リスクの抑制は認められたものの、その他の主要評価項目では有意差を示すことができなかった。その背景にはスピロノラクトンによる高カリウム血症や血清クレアチニン値の悪化があると考えられている。しかしながら、入院リスクの抑制が認められたことから、カリウム値の上昇と腎機能悪化を回避できれば、抗アルドステロン薬のHFpEFに対する有用性は十分認められるであろう結果とも言える。また、本試験ではHFpEFの規定に若干の混乱がみられており、心不全の入院歴ではなく、「ナトリウム利尿ペプチド上昇」で定義されたHFpEFに対してはスピロノラクトンが有用であったことも示されている。

当院でスピロノラクトンを用いる場合は、フロセミドの併用を必要とすることが多い。これはナトリウム利尿効果を高める目的のみならず、「フロセミドによる低カリウム血症」あるいは「スピロノラクトンによる高カリウム血症」の予防を念頭に置いたものである。それに加えてポリスチレンスルホン酸カルシウム製剤を併用し、カリウム値のコントロールを行うというケースもしばしばある。結果として投薬数が増え、大目的である心不全管理から離れた、ある種複雑な処方内容となってしまう。このことは同時に、高齢者医療で問題となるアドヒアランスの低下にもつながる。一方、トラセミドを用いる場合、まず基礎薬としてトラセミド単剤で(抗アルドステロン作用も期待して)利尿を図り、トラセミド増量でもなお浮腫等の心不全症状に改善が認められなければ、利尿効果を高めるためにフロセミド等を追加併用するというストラテジーとなる。結果として「利尿」にかかわる薬物は少なくすみ、トラセミド単剤でコントロール可能な患者も少なくない。すなわち、「フロセミドとトラセミドの併用」は、

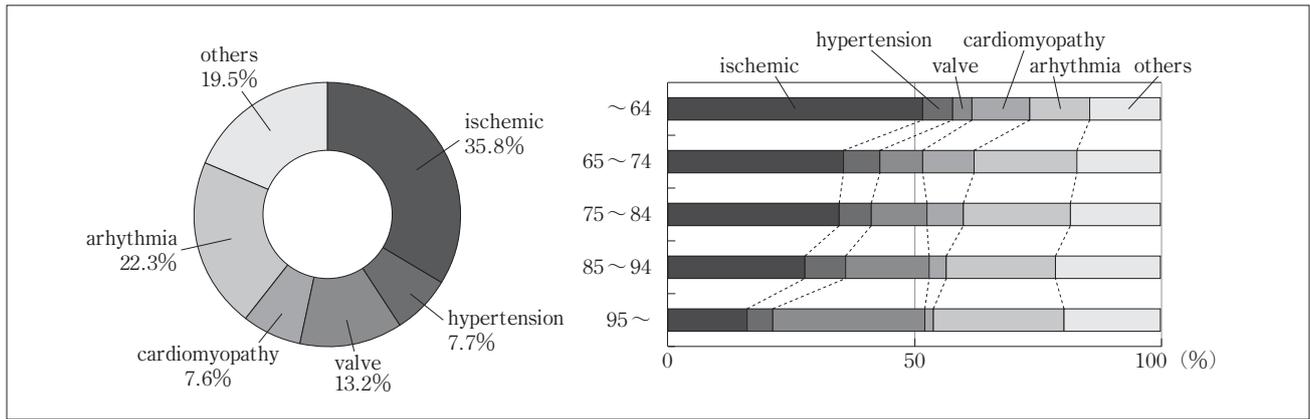


図6 東京都健康長寿医療センター循環器科を退院した患者の疾患分類 (2005～2009年, n=2,877)

「フロセミドとスピロノラクトンの併用」とはニュアンスの異なる、極めてシンプルかつ有用な方法と言える。

4) 高齢者心不全の co-morbidity

一般的な心不全の経過は入退院を繰り返しながら徐々に増悪していくというものであり、再入院率が高いことが心不全の特徴である。CHART-1 研究の報告から心不全患者の予後を見ると、75歳以上のイベント発生（心臓死+心不全入院）がそれ以下の世代に比べ有意に増加している。

前述したように、高齢者の心不全の基礎疾患としては、それ自身が生活習慣病と捉えられるASが多くを占めるが、慢性心不全の急性増悪の誘因について当院の2000年頃の集計をみると、80歳以上では80歳未満に比し、感染、貧血、食塩過剰の項目でより多いことが伺える。心不全死と関係する因子として、CHART研究の集計では、VT, BNP, NYHA分類といった循環器関連の指標に加え、糖尿病、体重といった栄養因子も深く関係することが示されている。また、CHART研究では、拡張不全において貧血が全死亡と突然死を増加することが示され¹⁰⁾、CKD合併も心不全の予後を悪化させる¹¹⁾。心房細動については、2003年の日本循環器学会の疫学調査の結果、約63万人の健康診断受診例（40歳以上）の有病率は男女ともに加齢とともに増加し、各年齢層において女性に比べ男性で高く、80歳以上では男性4.43%、女性2.19%とされている¹²⁾。しかし心房細動は、伏見レジストリーでは8%程度、久山町研究でも7～8%とされており、日常臨床実感からも80歳代の心房細動はかなりの多い印象がある。多くの大規模試験〔Middlekauf

ら (1991), CHARM, SOLVED, VALIANT〕の報告で心不全の予後を見ると、いずれも心房細動の合併により3～5割程度死亡率が増加することが示されている。

東京CCUネットワークの2,125例のデータで、心不全の再入院と関係する指標をロジスティック解析すると、「BMIが高い」と再入院が減り、「EFが高い」と再入院が減り、「ヘモグロビンが高い」と再入院が減り、「心房細動、心房粗動がある」と再入院が増えるという結果が示されている。

当院を受診する患者像を明らかにする目的で、2005年1月から2009年6月に当院循環器科を退院した、心不全に限らない2,877例（16～104歳：平均79.4歳）について、性別、身長体重、血圧、血液検査、EFなどの検査値の年齢層別化および疾患別解析を行った。疾患分類では、加齢とともに弁膜症が増加することが明確で、不整脈の増加も見取れる（図6）。栄養状態については、加齢とともにコレステロールをはじめ、各種の栄養指標が低下しており（図7）、骨髄機能の低下も見受けられる（図8）。腎機能についても（図9）加齢とともに低下している。なお、クレアチニン値は「95歳以上」で低下しているが、これはむしろ予後にかかわる腎機能の重要性を示唆するものである。つまり、腎機能が良好であれば、より長寿が望めることを意味すると考えられる。

以上の結果から、循環器疾患を有する高齢の入院患者の特徴として、「栄養状態が悪く（T-chol, TG, TP, HbA1c）、3系統の血球減少と腎機能低下がみられた（炎症所見を有する）」とまとめることができよう。これらは一般高齢者の傾向とほぼ同

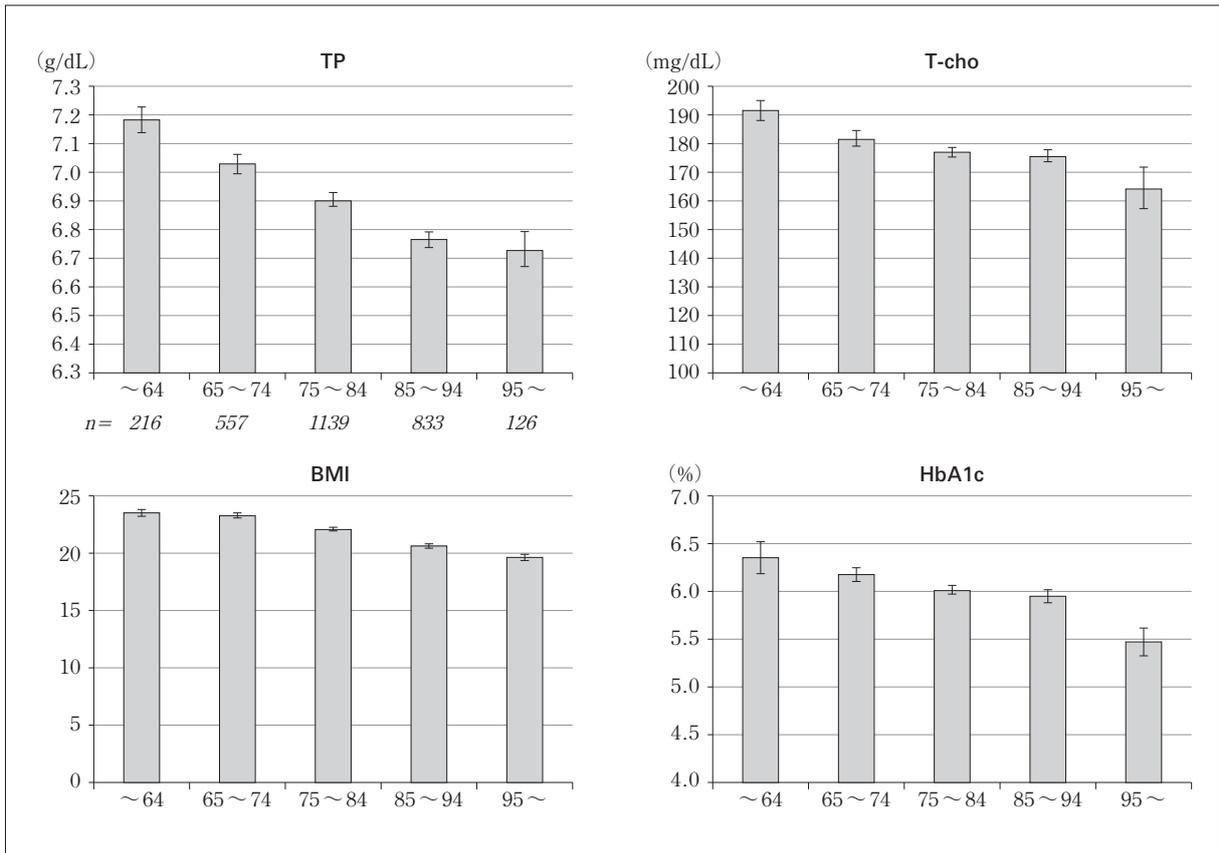


図 7 全身栄養状態の低下 (東京都健康長寿医療センター, 2005 ~ 2009 年)

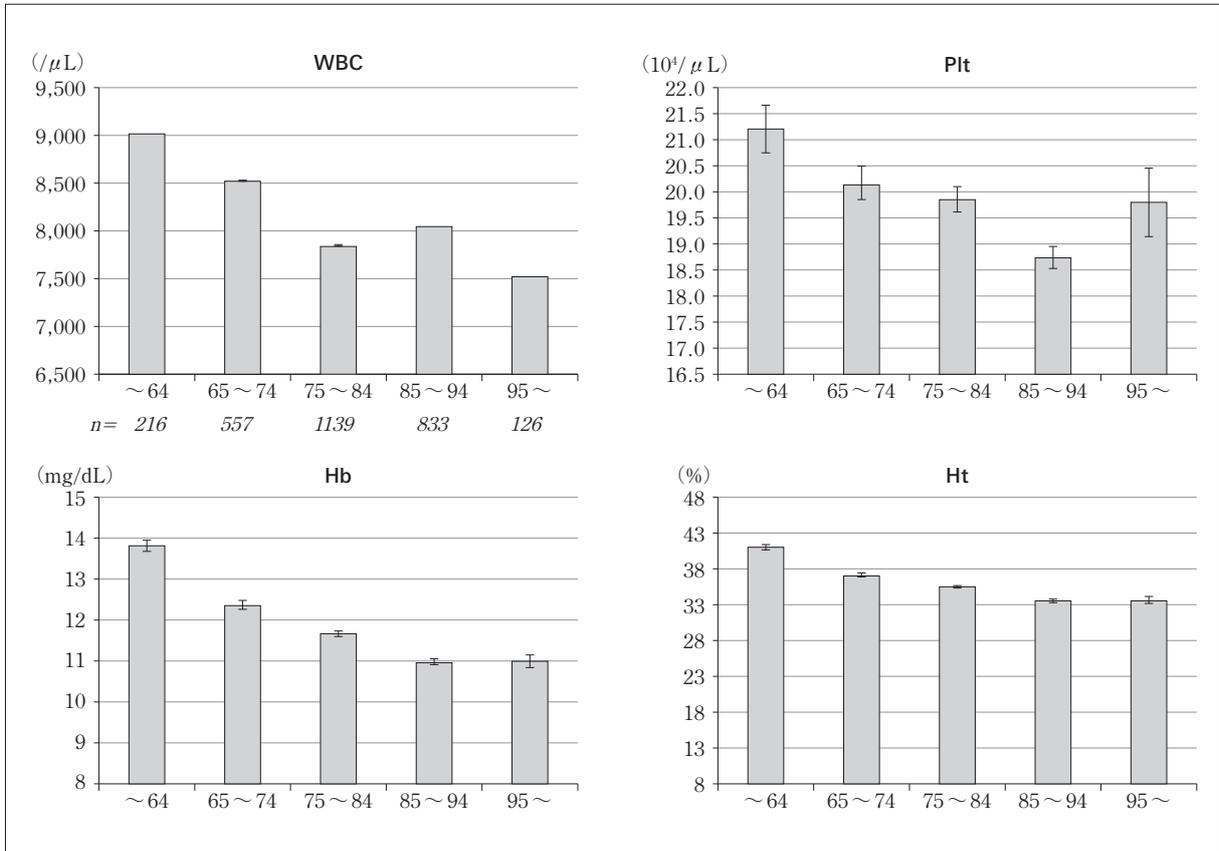


図 8 骨髄機能の低下 (東京都健康長寿医療センター, 2005 ~ 2009 年)

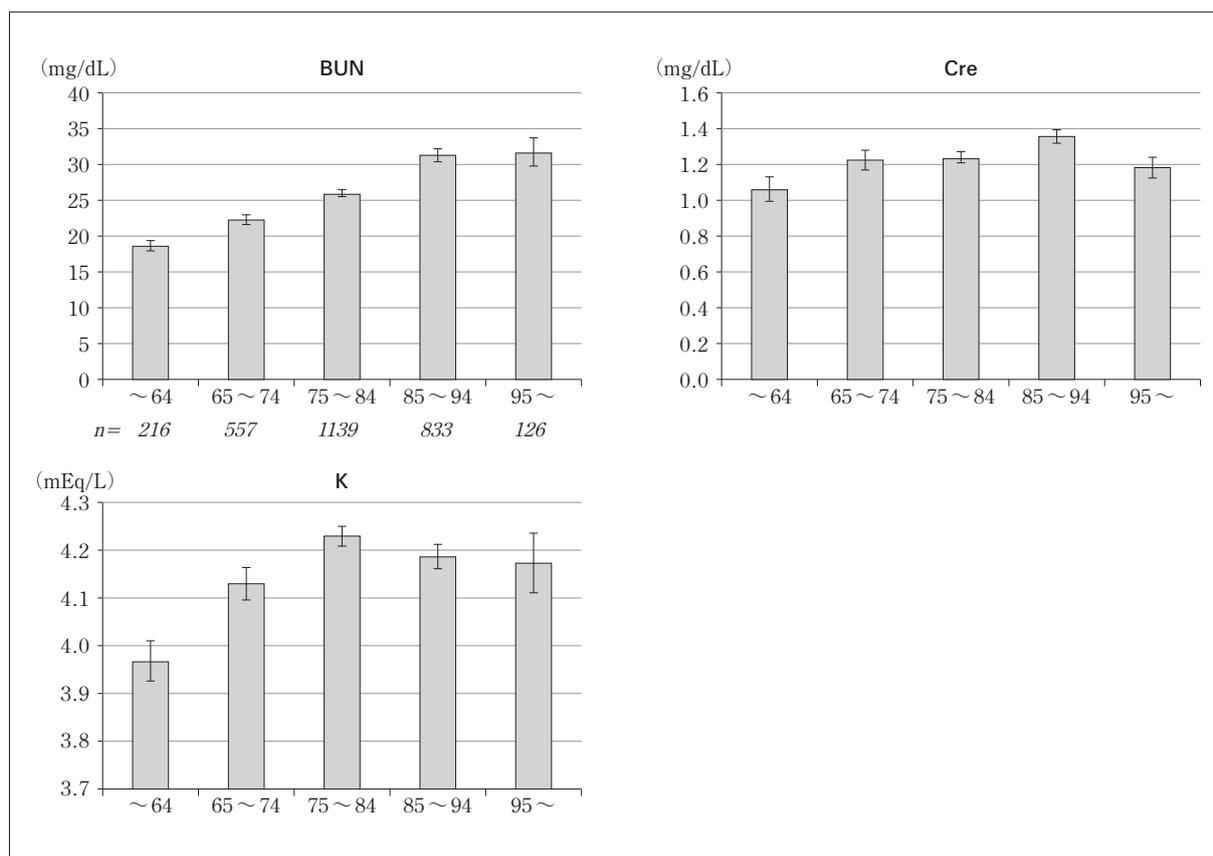


図9 腎機能の低下（東京都健康長寿医療センター，2005～2009年）

様であるが、高齢心不全患者では、こうした加齢に伴う骨髄・腎レベルでの老化、また低栄養により循環器疾患の病態が形成されることが想定され、TP（アルブミン）低下、貧血、易感染性、CKDなど加齢性的変化が、炎症とあいまって心不全の原因となっている可能性が高いことが伺える。

Framingham 研究でも、腎機能低下（CKD）、呼吸機能（% FEV₁）低下、貧血（ヘモグロビン低下）が心不全の新規発症を増加させることが示されており¹³、心不全においてはこうした全身の臓器の老化が、その発症や再発に関与していると考えられる。欧州の「急性・慢性心不全の診断と治療ガイドライン」2012年版でも合併症に関する記載に多くが割かれており、認知症、虚弱（Frailty）、歩行速度（VO₂ max）、貧血、肺、腎機能障害といった病態は、単なる心不全の合併症（co-morbidity）というよりも、収縮機能や拡張機能と同じくらい心不全患者の予後にとって重要な因子であることが認知されつつある状況であると思われる。つまり、高齢者における心不全は、若年者のそれとは異なり、心臓の疾患に加え「他（多）臓器の老化」をターゲット

とすべきであり、コメディカルを含む包括的ケアにより再入院を防ぐことが肝要であると考えられる。

5) 腎機能をいかに評価するか

ADHERE のデータが示す急性心不全の予後不良例についてのフローチャートでは、「① BUN が高く（> 43 mg/dL）、② 血圧が低く（SBP < 115 mmHg）、③ クレアチニンが高い（> 2.75 mg/dL）」という指標が示されている¹⁴。OPTIME-CHF でも、心不全入院時の BUN が高いほど死亡リスクが高まることが示されている¹⁵。ADHERE のデータからは、心不全において BUN とクレアチニン値の持つ意味が異なることが示されており、HFrEF、HFpEF ともに高クレアチニン値よりも（どちらかと言えば）高 BUN が、より高リスクであるとされる¹⁶。心不全で GFR が低下すると BUN のクリアランスが低下することから、「クレアチニン値は腎機能を反映し、BUN は心機能（eGFR）を反映する」と捉えられる。

一方、“worsening renal failure (WRF)” は、「ベースラインからのクレアチニン値の上昇が ≥ 0.3 mg/dL」と一般に定義されるが、Forman らは急性

心不全において WRF は入院 3 日以内に起こることが多く、その頻度は 27% であるとするデータを示し、そのリスク因子は再入院、糖尿病、高血圧、腎機能障害等であり、WRF 例は非 WRF 例に比べ院内死亡が 7.5 倍となることを報告している¹⁷⁾。WRF のリスク因子は糖尿病と CKD が大きなものであることから、co-morbidity の観点からは、心不全患者で糖尿病と CKD を合併する場合、これが WRF という指標に集約され、心不全の予後を規定していると考えられる。

心不全急性期における WRF の発現は重要な予後悪化因子であり、このことがわれわれ心不全医がクレアチニン値を重視するゆえんであるが、van Kimmenade らは 720 例の急性心不全患者において、入院期間中の NT-proBNP、クレアチニンの変化と、60 日後の予後を検討した結果を報告している¹⁸⁾。その結果、NT-proBNP が「平均以下」の群ではクレアチニン値の変動の如何にかかわらず予後は比較的良好である一方で、「平均以上」の群は総じて予後不良であるのに加えて、そこに WRF (クレアチニン値の上昇) が存在すると、予後が極めて不良となることを示している。Mullens らは WRF の規定因子について、血圧、PCWP、CI はいずれも関係せず、CVP (中心静脈圧測定) が最も重要としているが¹⁹⁾、ここでの CVP は腎うっ血の状態を反映するものであることが推測される。すなわち、NT-proBNP 「平均以下」を「うっ血なし」、「平均以上」を「うっ血あり」と読み替えると、クレアチニン値の上昇はうっ血を有する症例において、予後を極めて悪化させるということになる。

以上を総括すると、心不全急性期の治療を考える場合に、クレアチニン値が大きな問題となるのは腎うっ血が生じている患者においてであり、急性期では腎うっ血こそが心不全の予後を規定する重要な治療ターゲットであると言える。それに対する有効な治療は明らかではなく、その開発が望まれるが、例えば WRF を恐れて (クレアチニン値の悪化を抑制するために) 急性期に十分にうっ血を改善しない治療 (例えば利尿薬の使用を控えめにする治療) を行くと、むしろ院内予後も中期予後も悪化する可能性が高まる。したがって、急性期において中期予後を改善する治療は、WRF を起こしにくい (クレアチニン値を極力上昇させない) 利尿薬を用いて十分な

利尿を図ることであり、長期予後に関しては、体液量のコントロールに加えて逆りモデリングにつながるエビデンスを有する利尿薬を用いることである。

こうした観点に立つと、心不全に有用な利尿薬として、腎機能を悪化させないトラセミドには多くのアドバンテージがあることが理解されよう。すなわち、可能な限り心不全の早期からトラセミドの使用を試みるのが重要であると言える。

6) 心不全治療におけるトラセミドのメリット

当院では、1990 年代末の早期から心不全に対する必須の薬剤として β 遮断薬の使用を開始しており、またトラセミド (本邦での承認は 1999 年) も、RALES, TORIC の結果を受け、その抗アルドステロン作用を期待して、2000 年代初め頃から使用を開始している。利尿薬としては、その間登場したスピロラクトンやエプレレノン等も、いわゆる利尿薬の範疇を超えた心不全治療薬としての有用性を期待しつつ使用を試みている。今回示したのは、そうした十数年の臨床経験を踏まえての、高齢者心不全に対する治療アプローチの現状である。

これまで述べてきたように、高齢者では複数の co-morbidity を有しており、とくに腎機能低下 (CKD) により使用する薬剤も限られるのが実情である。長期予後の観点から心不全に用いられる利尿薬は、ループ利尿薬としては長時間作用型のアゾセミド (ダイアート[®]) が、抗アルドステロン薬としてはスピロラクトン (アルダクトン[®] A) やエプレレノン (セララ[®]) 等が選択肢となるが、なかでもトラセミド (ルプラック[®]) は、この「長時間作用型ループ利尿薬」と「抗アルドステロン作用」という、心不全の治療と管理に求められる利尿薬の双方の条件を満たす薬物である²⁾²⁰⁾。

先述したように、副作用の観点からは、腎臓の皮質集合管以前に作用する利尿薬 (ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬) で問題となるのが低カリウム血症である。これら利尿薬の投与により再吸収を免れた Na^+ は皮質集合管に達するが、それが細胞内に流入することで負の細胞内荷電が減弱し、細胞内にある K^+ が流入する。したがって利尿薬により K^+ 利尿が促進され、低 K^+ 血症が誘発される。このことが心不全患者ではとくに危惧される不整脈死を招くことから、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬をことさら「カリウム喪失性利尿薬」と呼び、注意

表 5

<p>トラセミドのメリット</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心不全患者の生命予後を改善する唯一の利尿薬 ・降圧に関して長時間作用型である ・腎機能の影響を受けにくい (高齢者 CKD に使用できる) ・低 K 血症や高 K 血症が起こりにくく血糖が上昇しにくい →他の心不全治療薬と併用しやすい <p>トラセミドのデメリット</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高 K 血症がまれに起こることがある ・Na 利尿作用が若干弱い →トラセミドをベースに投与し他の利尿薬を上乗せして調整する

が促されてきた。一方、抗アルドステロン薬は皮質集合管に作用することから、「カリウム保持性利尿薬」と呼ばれる。この抗アルドステロン薬の特徴を臨牀的な優位性として明らかにしたのが RALES であり、トラセミドについてもループ利尿薬に比して良好な成績を収めた多くの報告がある²¹⁾²²⁾。

しかしながら、高カリウム血症もまた心不全患者において不整脈を招来する可能性は高く、とくに拡張不全 (とりわけ「老人心」) での高カリウム血症は突然死につながるものが強く危惧される。TOPCAT 試験においてスピロラクトンが明らかな有用性を示さなかった理由の一つとして、高カリウム血症が考えられることに触れたが、トラセミドについては、これまでの高齢者や透析例をはじめとする腎機能障害例に対して安全に使用できたとする多数の報告において^{23)~29)}、トラセミドの「腎機能を悪化させない」という特徴とともに、カリウム値を「適度に保持する」という特徴が示されている。このことはわれわれの臨牀実感からも強く支持される点である。TOPCAT 試験で明らかにならなかった抗アルドステロン薬の有用性は、あるいはトラセミドを用いれば実現できる可能性は高いのではないかと思われる。

おわりに

表 5 に心不全診療におけるトラセミドのメリットをまとめた。高齢者の心不全の予後を規定するものとして WRF は大きなものであり、腎臓に悪影響を及ぼさない利尿薬を、可能な限り早期から用いることが望まれる。そうした観点からは、トラセミドは CKD をはじめとする多くの co-morbidity を有する高齢者の心不全治療において、基礎薬になりうる

と考えられる。

文 献

- 1) Massie BM, et al: Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2456-67.
- 2) 葛本尚慶, 他: トラセミド (ルブラック®) は確実な抗アルドステロン作用を有するか—慢性心不全患者を対象とした臨牀試験, およびミネラルコルチコイド受容体 (MR) 複合体へのドッキング・スタディによる検討—。診療と新薬 2012; **49**: 1069-76, 2012.
- 3) Kannel WB: Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; **5**: 167-73.
- 4) Shiba N, et al; CHART Investigators. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J* 2004; **68**: 427-34.
- 5) Lindroos M, et al: Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1220-5.
- 6) Singh JP, et al: Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; **83**: 897-902.
- 7) Iung B, et al: Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* 2007; **32**: 609-61.
- 8) Ahmed A, et al: Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006; **27**: 1431-9.
- 9) Pitt B, et al; TOPCAT Investigators: Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1383-92.
- 10) Tada T, et al: Prognostic value of anemia in predicting sudden death of patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; **128**: 419-21.
- 11) Shiba N, et al: Prognostic importance of chronic kidney

- disease in Japanese patients with chronic heart failure. *Circ J* 2008; **72**: 173-8.
- 12) Inoue H, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; **137**: 102-7.
- 13) Lam CS, et al: Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation* 2011; **124**: 24-30.
- 14) Fonarow GC, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; **293**: 572-80.
- 15) Klein L, et al; OPTIME-CHF Investigators: Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail* 2008; **1**: 25-33.
- 16) Yancy CW, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 76-84.
- 17) Forman DE, et al: Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 61-7.
- 18) van Kimmenade RR, et al: Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1621-7.
- 19) Mullens W, et al: Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 589-96.
- 20) 井澤英夫, 他: 慢性心不全治療薬としてループ利尿薬は何を選択すべきか—利尿薬のパラダイムシフトがはじまる—. *診療と新薬* 2012; **49**: 1313-9, 2012.
- 21) Bikdeli B, et al: Dominance of furosemide for loop diuretic therapy in heart failure: time to revisit the alternatives? *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 1549-50.
- 22) Han LN, et al: Torasemide reduces dilated cardiomyopathy, complication of arrhythmia, and progression to heart failure. *Genet Mol Res* 2014; **13**: 7262-74.
- 23) 井尻 裕: 高齢者うっ血性心不全に対するトラセミドの使用経験. *医学と薬学* 2009; **62**: 111-20.
- 24) 廣正修一: 浮腫を有する循環器疾患患者に対するトラセミド (ルプラック®) 長期投与の経験—心不全治療における利尿薬の位置づけを再考する—. *診療と新薬* 2012; **49**: 433-41.
- 25) 松信精一: 透析導入患者に対する利尿薬としてトラセミド (ルプラック®) は有用である—透析患者に対する長期投与の経験から—. *診療と新薬* 2013; **50**: 397-403.
- 26) Risler T, et al: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics in renal failure. *Cardiology* 1994; **84** Suppl 2: 155-61.
- 27) DiNicolantonio JJ: Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol* 2012; **8**: 707-28.
- 28) López B, et al: Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney Int Suppl* 2008; S19-23.
- 29) 平尾圭市, 他: 腹水を伴う肝硬変を合併した慢性腎臓病患者で, 血液透析導入後約2年経過したにもかかわらずトラセミドに反応し透析回数を減らせた一例. *医学と薬学* 2010; **63**: 695-9.