



高齢 HFpEF 患者におけるフィネレノンの短期安全性に関する検討： SGLT2 阻害薬併用症例を含む単施設後ろ向き観察研究

名古屋記念病院 循環器内科

椎野憲二／長谷川 展／鬼嶋秀地／廣瀬華那／丹羽雄大／平松孝嗣／山田 亮

Short-Term Safety of Finerenone in Elderly Patients with HFpEF:

A Single-Center Retrospective Observational Study
Including Patients Receiving Concomitant SGLT2 Inhibitors

● 要旨

目的：左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）に対する治療選択肢は依然として限られている。非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィネレノンは心腎保護効果を有することが報告されているが、高齢 HFpEF 患者における実臨床での安全性データは十分ではない。本研究では、高齢 HFpEF 患者におけるフィネレノン導入後の短期安全性および臨床指標への影響を検討した。

方法：当院にてフィネレノンを新規導入した HFpEF 患者 23 例を対象とした単施設後ろ向き観察研究である。平均年齢は 78.2 ± 8.4 歳、baseline eGFR は $43.3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった。SGLT2 阻害薬併用率は 78.3% であった。主要評価項目は有害事象による投与中止率とし、副次評価項目として投与前後 1～2 カ月における NT-proBNP、eGFR、血清 K 値、Hb、尿酸値の変化を評価した。また、投与前 NT-proBNP 中央値（729 pg/mL）を用いて 2 群に分け、BNP 変化度について比較検討を行った。

結果：23 例中 1 例（4.3%）で有害事象による投与中止を認めた。中止例では導入時 eGFR $42 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、血清 K 値 4.0 mEq/L であり、腎機能悪化および血清 K 値上昇を契機に中止となった。全体では NT-proBNP は 918.9 pg/mL から 784.3 pg/mL へ有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。eGFR は 43.3 から $40.4 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ へ有意に低下した（ $p < 0.05$ ）が、血清 K 値上昇は軽度であった。さらに、baseline NT-proBNP 高値群では低値群と比較して $\Delta \text{NT-proBNP}$ が有意に大きかった（ 280.7 pg/mL vs 0.75 pg/mL , $p < 0.05$ ）。

結論：高齢 HFpEF 患者においてフィネレノンは、SGLT2 阻害薬併用下でも短期的に概ね良好な忍容性を示した。また、baseline NT-proBNP 高値群においてより大きな BNP 低下を認めており、うっ血や神経体液性活性化が強い症例ほどフィネレノンの反応性が高い可能性が示唆された。

緒 言

高齢化社会の進行に伴い、心不全保存的駆出率（HFpEF）患者は増加している。HFpEF は高血圧、糖尿病、慢性腎臓病（CKD）、心房細動など複数の併存疾患を背景として発症することが多く、その病態は複雑である。一方で、HFrEF と比較して生命

予後改善効果が確立した治療薬は限られており、新たな治療戦略が求められている¹⁾。

フィネレノンは非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）であり、従来型 MRA と比較して高い受容体選択性と組織移行性を有し、抗炎症作用および抗線維化作用を介した心腎保護効果が期待されている²⁾。FIDELIO-DKD 試験および

表1 患者背景

項 目	値
年齢	78.2 ± 8.4 歳
男性	65.2%
高血圧	78.3%
糖尿病	52.2%
CKD	91.3%
心房細動	34.8%
SGLT2 阻害薬併用	78.3%
LVEF	51.7 ± 6.2%

FIGARO-DKD 試験では、糖尿病合併 CKD 患者においてフィネレノンが心血管イベントおよび腎イベントを有意に抑制することが示された³⁾⁴⁾。

さらに近年では HFpEF に対する有効性も注目されている。FINEARTS-HF 試験では、フィネレノンが HFpEF および HFmrEF 患者における心不全イベント抑制に寄与する可能性が報告された⁵⁾。しかし、高齢 HFpEF 患者における実臨床での安全性や反応性に関する報告は少ない。

特に高齢者では CKD 合併率が高く、RAS 阻害薬や SGLT2 阻害薬などの併用も多いため、高 K 血症や腎機能悪化への懸念がある。一方で、SGLT2 阻害薬併用は高 K 血症リスク軽減に寄与する可能性も示唆されている⁶⁾。

そこで本研究では、高齢 HFpEF 患者におけるフィネレノン導入後の短期安全性および臨床指標への影響について後ろ向きに検討した。

対 象 と 方 法

1. 対 象

当院にてフィネレノンを新規導入した HFpEF 患者 23 例を対象とした。HFpEF は LVEF 50% 以上と定義した。

2. 研究デザイン

単施設後ろ向き観察研究。

3. 調査項目

患者背景として年齢、性別、併存疾患、併用薬、心エコー所見を収集した。

主要評価項目は有害事象による投与中止率とした。

副次評価項目として以下を評価した。

NT-proBNP・eGFR・血清 K 値・Hb・尿酸値
各項目について投与前後 1～2 カ月で比較した。

表2 導入前後の変化

項 目	導入前	導入後	P 値
血清 K 値 (mEq/L)	4.39	4.52	0.13
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	43.3	40.4	< 0.05
NT-proBNP (pg/mL)	918.9	784.3	< 0.05
Hb (g/dL)	12.8	12.6	0.64
尿酸 (mg/dL)	5.87	6.08	0.11

さらに、baseline NT-proBNP 中央値 (729 pg/mL) で 2 群に分類し、ΔNT-proBNP を比較した。

統計解析は対応のある t 検定を用い、p < 0.05 を有意差ありとした。

結 果

1. 患者背景

平均年齢は 78.2 ± 8.4 歳であり、男性は 65.2% であった。CKD 合併率は 91.3%，SGLT2 阻害薬併用率は 78.3% であった (表 1)。

2. 導入前後の変化

eGFR は有意に低下したが、血清 K 値上昇は軽度であり、重篤な高 K 血症は認めなかった。また NT-proBNP は有意な低下を認めた (表 2)。

3. baseline NT-proBNP 別解析

投与前 NT-proBNP 中央値 (729 pg/mL) で 2 群に分類し比較したところ、baseline NT-proBNP 高値群では低値群と比較して ΔNT-proBNP が有意に大きかった (280.7 pg/mL vs 0.75 pg/mL, p < 0.05)。

4. 有害事象

23 例中 1 例 (4.3%) で認めた。腎機能悪化 (eGFR 42 mL/min/1.73 m² → 31 mL/min/1.73 m²) と血清 K 値上昇 (4.0 mEq/L → 4.9 mEq/L) で投与中止とした。

考 察

本研究では、高齢 HFpEF 患者に対するフィネレノン導入後の短期安全性および BNP 変化について検討した。

対象患者は平均 78 歳と高齢であり、CKD 合併率も高かった。また約 8 割で SGLT2 阻害薬を併用していた。このような背景にもかかわらず、有害事象による中止は 1 例のみであり、短期的には概ね良好な忍容性を示した。

FIDELIO-DKD 試験では、フィネレノン投与群において高 K 血症頻度は増加したものの、多くは管理可能であり重篤例は限定的であった³⁾。本研究でも血清 K 値上昇は軽度であり、実臨床においても比較的安全に使用可能である可能性が示唆された。

一方、eGFR は有意に低下した。MRA 導入後には糸球体内圧変化に伴う初期 eGFR 低下が知られており⁷⁾、本研究結果もそれに矛盾しないと考えられる。しかし、中止例では導入時 eGFR が高度低下例ではなかったことから、導入時腎機能のみで安全性を予測することは困難であり、導入後の慎重なモニタリングが重要である。

また、血清 K 値は軽度上昇に留まり、重篤な高 K 血症を認めなかった点は重要である。SGLT2 阻害薬併用は尿中 K 排泄促進や遠位尿細管への Na 送達増加を介して高 K 血症リスク軽減に寄与する可能性が報告されている⁶⁾。

さらに、本研究では baseline NT-proBNP 高値群でより大きな BNP 低下を認めた。これは、うっ血や神経体液性活性化が強い症例ほどフィネレノンへの反応性が高い可能性を示唆している。フィネレノンは抗線維化・抗炎症作用を有しており²⁾、心筋線維化や心腎連関障害がより活性化した病態で効果が発現しやすい可能性が考えられる。

FINEARTS-HF 試験では HFpEF 患者に対するイベント抑制効果が報告されており⁵⁾、本研究で認めた NT-proBNP 低下もその機序の一端を反映している可能性がある。

本研究は単施設・少数例・短期観察という限界を有するが、高齢 HFpEF 患者における実臨床データとして一定の意義を有すると考えられる。

結 論

高齢 HFpEF 患者において、フィネレノンは SGLT2 阻害薬併用下でも短期的に概ね良好な忍容性を示した。また、baseline NT-proBNP 高値群においてより大きな BNP 低下を認めており、フィネレノンはうっ血や神経体液性活性化が強い HFpEF 症例においてより高い反応性を示す可能性が示唆された。導入後は腎機能および血清 K 値の慎重なモニタリングが重要である。

参 考 文 献

- 1) Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011; **32**: 670-679.
- 2) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020; **383**: 2219-2229.
- 3) Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021; **385**: 2252-2263.
- 4) Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation*. 2021; **143**: 540-552.
- 5) Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024; **391**: 1475-1485.
- 6) Neuen BL, Oshima M, Perkovic V. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Circulation*. 2022; **145**: 1460-1470.
- 7) Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. *Arch Intern Med*. 2000; **160**: 685-693.