

6 心不全、難治性高血圧を合併した維持透析患者に対する ARNI の効果と心不全マーカーへの影響

長野中央病院 内科（糖尿病・内分泌・腎臓内科）

近藤照貴、中山一孝、島田美貴

【背景】

慢性維持透析患者は、心不全や難治性高血圧の合併が多く、治療に難渋する症例が少ない。

近年 ARNI (Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor、サクビトリルバルサルタン：エンレスト®) が慢性心不全に加え、高血圧症にも適応拡大となった。透析症例でも使用可能となったが、透析症例での治療効果や心機能マーカーなどへの影響に関して十分検討されていない^{1,2,3)}。

【目的】

維持透析症例での、ARNI による慢性心不全、治療抵抗性高血圧への効果と、心機能、心不全マーカーへの影響を検討する。

【対象および方法】

当院通院中の慢性維持透析患者のうち、ARNI を投与し、臨床経過、心エコーによる心機能、心不全マーカーなどの経過が追跡可能であった 11 例を対象とした。投与前、投与後 1 か月ごとに NT-proBNP、BNP、ANP などを追跡し、投与開始 3 か月後に心エコーを施行した。

【対象の臨床所見】

対象は男 8 例、女 3 例の 11 例で平均年齢 62.5 才、透析歴 5.5 年、ARNI はいずれも ARB からの切り替えで、開始量は 50 mg 1 例、100 mg 7 例、200mg3 例であった。切り替え前の NT-proBNP : 19,390, BNP : 415.0, ANP : 134.8pg/ml であった。

問合せ先：近藤照貴 〒380-0814

長野市西鶴賀 1570 長野中央病院 (TEL 026-234-3211)

表1 対象の臨床所見

	全体 (11)	高血圧治療目的群 (8)	心不全治療目的群 (3)	p
性別(M/F)	8/3	5/3	3/0	NS
年齢	62.5±12.3	64.8±13.7	56.3±5.1	NS
透析歴	5.5±4.2	5.8±4.1	4.7±5.5	NS
エンレスト量 (50/100/200mg)	1/7/3	0/5/3	1/2/0	NS
前NT-proBNP	19,390±15,163.3	13,634.5±13768.6	34,739.3±451.5	0.0303
前BNP	415.0±438.0	252.8±401.5	847.8±94.9	0.0360
前ANP(透析後)	134.8±145.6	80.7±74.6	279.2±208.8	0.0352

【結果】

図 1 に ARNI に変更後の NT-proBNP の変化を示す。35000pg/ml 以上のスケアラウト例は 4 例あり、やむをえず 35000 とした。症例によるばらつきが多少あるが、おおむね経時的に低下した。

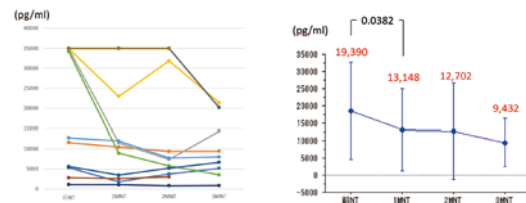


図1 NT-proBNPの変化

BNP、ANP はルーチン検査で各々隔月で検査しているデータを用いたが、いずれも投与後 1-2 か月は上昇し、3 か月目で下降しており、NT-proBNP とは異なる動態をしめした (図 2)。

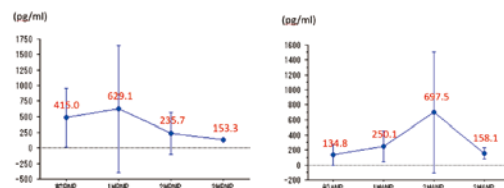


図2 BNP、ANPの変化

ARNI 投与前後の心エコーでのLVEF, FSは有意な変化を認めなかったが、SDは縮小した(図3)。

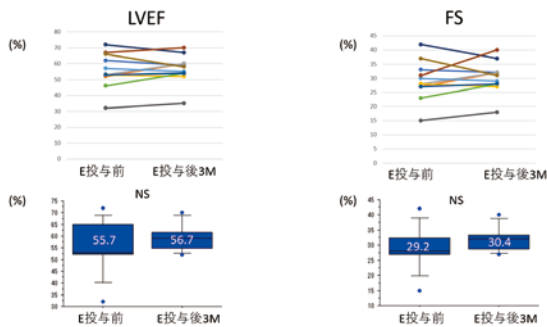


図3 LVEF、FSの変化

図4にARNI投与前のNT-proBNP、BNP、ANPとLVEFとの相関を示す。EVEF<50%症例は少数でいずれもNP高値であったが、LVEF≥50%でもいずれのNPもカットオフ値より高値の症例が数例あり、HEFpEF症例と考えられた。

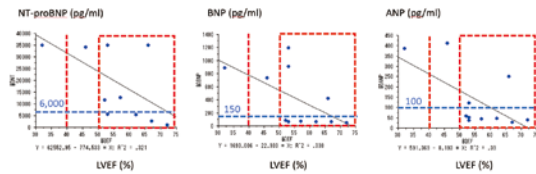


図4 NT-proBNP、BNP、ANPとLVEFとの関連

ARNI投与前後で、透析前、後とも血圧は有意に低下したが、透析後の血圧降下のほうが大きい傾向であった(図5)。

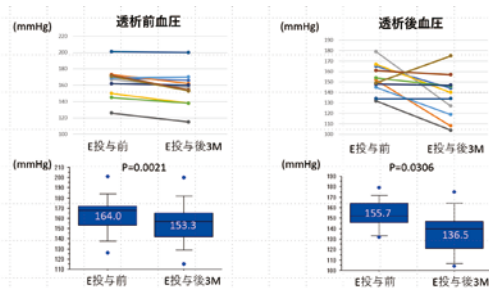


図5 透析前後の血圧の変化

ドライウエイト(DW)は多くの症例ではDWは不変であったが、一部で減量し、全体では約1kg減量となっていた(図6)。

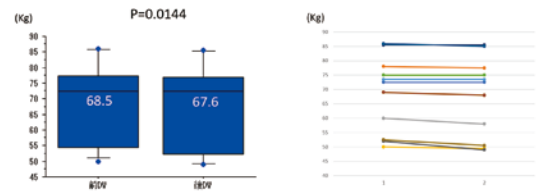


図6 DWの変化

【著効例の提示】

ARNI投与により著効をしめした症例を呈示する。

症例は55才、男性、糖尿病腎症、HIV感染症があり、ARNIの導入理由は労作時呼吸困難などの治療抵抗性の心不全症状であった。

家族歴：父が糖尿病、脳梗塞で死去、母：高血圧症。

既往歴：28才時に糖尿病を指摘されるも放置、40才から4年間治療再開するも中断。2012年、45才時から治療再開のため当院受診し、糖尿病多発合併症とHIV感染が判明し、腎症の進展により2020年11月に透析導入となった。

治療経過：アムロジピン10mg、オルメサルタン20mg、カルベジロール20mgで透析前血圧140/70mmHg台で血圧低下はないが、労作時呼吸困難あり。冠動脈CTでは有意狭窄なし。

ANP413、BNP738.8、NT-proBNP34,218pg/mlと高値で、DWを77.2kgから75kgまで漸減したが、症状やNa利尿ペプチドの上昇がつづき、2022年5月からオルメサルタン20mgをエンレスト100mgに変更した。

DW、他の降圧剤は変更しなかったが、症状とCTRは51.1%→9月47.1%に改善し、血圧も収縮期、拡張期とも7-8mmHg程度低下した。

表2に、症例のNa利尿ペプチド、血圧、DW、CTR、エコー所見をしめす。

DWや他の薬剤の変更なく、血圧は軽度低下、NT-proBNPは顕著に低下し、ANPは一過性上昇後低下、BNPは低下し、CTRも縮小、LVEF,FSは増加した。

表2 症例のNa利尿ペプチド、血圧、DW、CTR、エコー所見などの推移

	前	1か月	2か月	3か月	4か月
NT-proBNP	34,218	8,939	5,730	3,487	1,218
BNP	738.8		236.6		9.7
ANP	413	643		193	
前BP	145	137	143	138	139
DW	75	75	75	75	75
CTR	51.1	50.6	47.3	43.4	47.1
LVEF	46			55	
FS	23			28	

【考察】

サクビトリルバルサルタン（エンレスト®）はNa利尿ペプチド（NP）などの分解酵素のネプリライシンの阻害剤とARBを同一分子とする薬剤で、ARNIと呼称され、ARBによりAng IIの作用を阻害し、NPの作用増強により血管拡張、Na利尿、交感神経抑制、心肥大・線維化などの抑制効果が期待される⁴⁾。

慢性心不全（特にHEFrEF）、高血圧症に適応となっているが、末期腎不全/透析では利尿効果は期待できず、他の薬理効果がどの程度えられるかが問題となり、腎不全例での有効性に関する報告は限られている。

今回検討した自験例では、心不全治療目的が3例で、他の8例は難治性高血圧治療を目的としており、多くはLVEF>40%以上であったが、EF \geq 40%でもNPが高値の症例があり、HFpEF、HFmrEF例が含まれているものと考えられた。

今回の検討ではARNI投与前、後3か月で透析前、後とも有意な降圧がえられ、問題となる過剰降圧、高K血症、血管浮腫などは認めなかった。

NPはNT-proBNPは投与一か月で有意な低下を示し、維持された。BNP、ANPはデータが限られるが当初上昇を示し、3か月後には改善傾向がうかがわれた。

維持透析では、Na利尿はほぼ期待できないが、全体とすると有意な降圧、心不全改善効果がえられた印象があり、利尿以外の血管拡張や交感神経抑制効果が奏功した可能性があるが、今後より詳

細な病態の変化や有効性の評価をおこなう必要がある。

【結語】

難治性高血圧、心不全を合併する維持透析患者11例に対するARNI（サクビトリルバルサルタン）の効果について検討した。

全体として大きな副作用なく、血圧や心不全症状の改善につながる症例が多かったが、効果・反応性は一様ではなかった。

心機能評価としては、NT-proBNPはARNIの影響を受けず、速やかに低下したが、BNP、ANPはネプリライシンの分解阻害による血中濃度上昇があり、心機能評価に用いる際は注意を要する。

【倫理委員会の承認】

本研究は長野中央病院の倫理委員会の承認のうえ実施された。

【COI開示】

本論文において、開示すべきCOIはない。

【文献】

- 1) Seonhwa Lee, Laewon Oh, Hyeon Kim et al. Sacbitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease. ESC Heart Failure 7:1125-1129, 2020
- 2) Alex Heyse, Lynn Manhaeghe, Elie Mahieu et al. Sacbitril/valsartan in heart failure and end-stage renal insufficiency. ESC Heart Failure 6:1331-1333, 2019
- 3) Bin Wang, Gui-hua Wang, Xiu-xia Ding et al. Effects of Sacbitril/Valsartan on resistant hypertension and myocardial work in hemodialysis patients. J Clin Hypertension 24:300-308, 2022
- 4) John J.V. McMurray, Milton Packer, Akshay S. Dasai et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. NEJM 371:993-1004