信州医誌，74(5)：255～260，2026

綜　説

2025年改訂版心不全診療ガイドラインからみる心不全の薬物治療の最前線

桑　原　宏一郎

信州大学医学部循環器内科学教室

The Forefront of Pharmacological Treatment for Heart Failure : Insights from the JCS/JHFS 2025 Guideline on Diagnosis and Treatment of Heart Failure

Koichiro Kuwahara

Department of Cardiovascular Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words : ARN, SGLT2inhibitor, HCNchannel blocker, sGCstimulator
慢性心不全，ARNI，SGLT2阻害薬，HCN チャネル阻害薬，sGC 刺激薬

Ⅰ　はじめに

近年，新規作用機序を有する心不全治療薬が登場したこともあり，慢性心不全の薬物治療は目覚ましく進歩した。アンジオテンシン・ネプリライシン阻害薬（ARNI）を含むレニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬，β遮断薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA），SGLT2阻害薬を中心に，さらに HCN チャネル阻害薬，可溶性グアニルシクラーゼ（sGC）刺激薬も加えて，左室駆出率（LVEF）によりこれら薬剤を使い分けていくようになった。本稿では2025年改訂版心不全診療ガイドラインの内容を紹介しつつ，現時点での心不全の薬物療法の考え方を概説する。

Ⅱ　心不全に対する薬物治療

A　左室駆出率による心不全の分類

心不全を診断し，薬物治療を開始するにあたり，心エコーなどにより左室駆出率（LVEF）を測定し，それにより分類することがまず，心不全の治療に当たっては重要である。これまでの無作為化比較試験の知見から，LVEF により，生命予後を改善させる薬物治療への反応が異なることが示されていることがその理由である。日米欧の心不全学会から提唱された Universal definition and classification of heart failure では，初回評価での LVEF 値による，LVEF の低下した心不全（HFrEF），LVEF の軽度低下した心不全（HFmrEF），LVEF の保たれた心不全（HFpEF）の分類と，経時的評価に基づいた LVEF の改善した心不全（HFimpEF）の４つに分類することが提唱され，本邦の2025年改訂版心不全診療ガイドラインでも本分類が使用されている[1)2)]。

B　左室駆出率の低下した心不全（HFrEF）に対する薬物治療

LVEF40％以下の心不全を HFrEF と定義する。HFrEF の薬物治療においては，基本となる４種類のクラスの薬剤である RAS 阻害薬（アンジオテンシン変換酵素[ACE]阻害薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬[ARB]・ARNI），β遮断薬，MRA，SGLT2阻害薬をまず投与する（図１）[2)]。これらの薬剤の HFrEF に対する使用は本邦の2025年改訂版心不全診療ガイドラインでもクラスⅠで推奨されている。実際の使い方としてはこれら４種類の薬剤をそれぞれ初期用量（低用量）から開始する（SGLT2阻害薬は１用量）。ARNI は PARADIGM-HF により HFrEF に対して ACE 阻害薬エナラプリルを上回る生命予後改善効果を有することが示されており，ACE 阻害薬あるいは ARB が投与されている有症候性の HFrEF において ACE 阻害薬あるいは ARB からの切り替えを行う（図２）[3)]。これら薬剤は，患者の状態により，同時期に併用開始するか，あるいは順次開始する。４種類の薬剤の投与開

Corresponding author：桑原宏一郎　　〒390-8621
松本市旭３-１-１　信州大学医学部循環器内科学教室
E-mail : kkuwah@shinshu-u.ac.jp

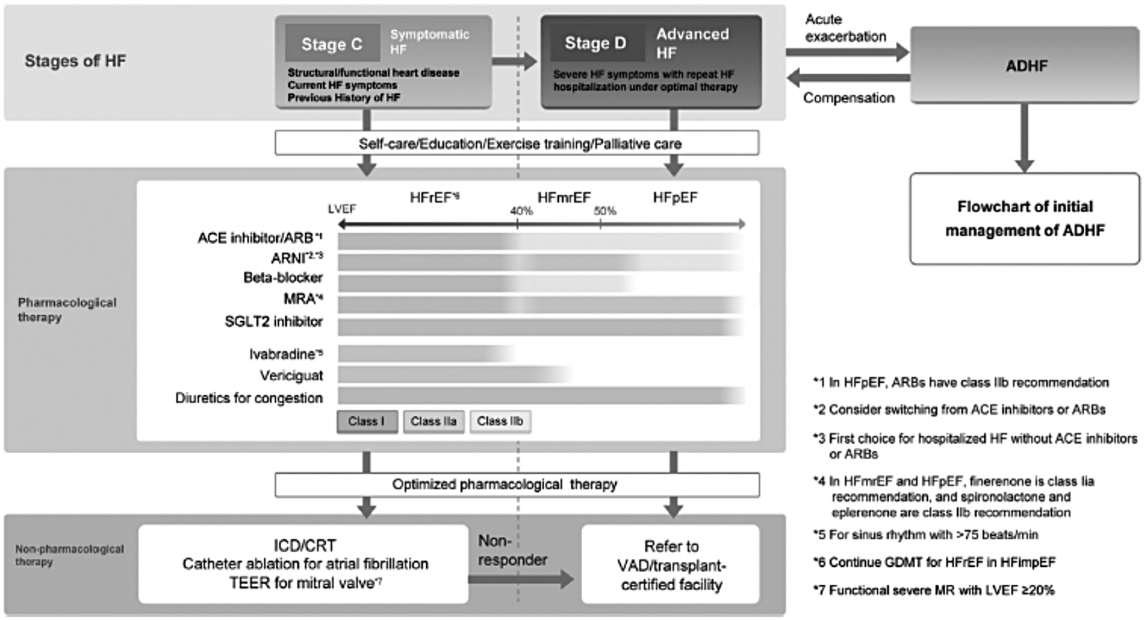

図１　2025年改訂版心不全診療ガイドラインにおける LVEF 別の心不全治療

Journal of Cardiac Failure 31 (2025) 1164–1322より転載。

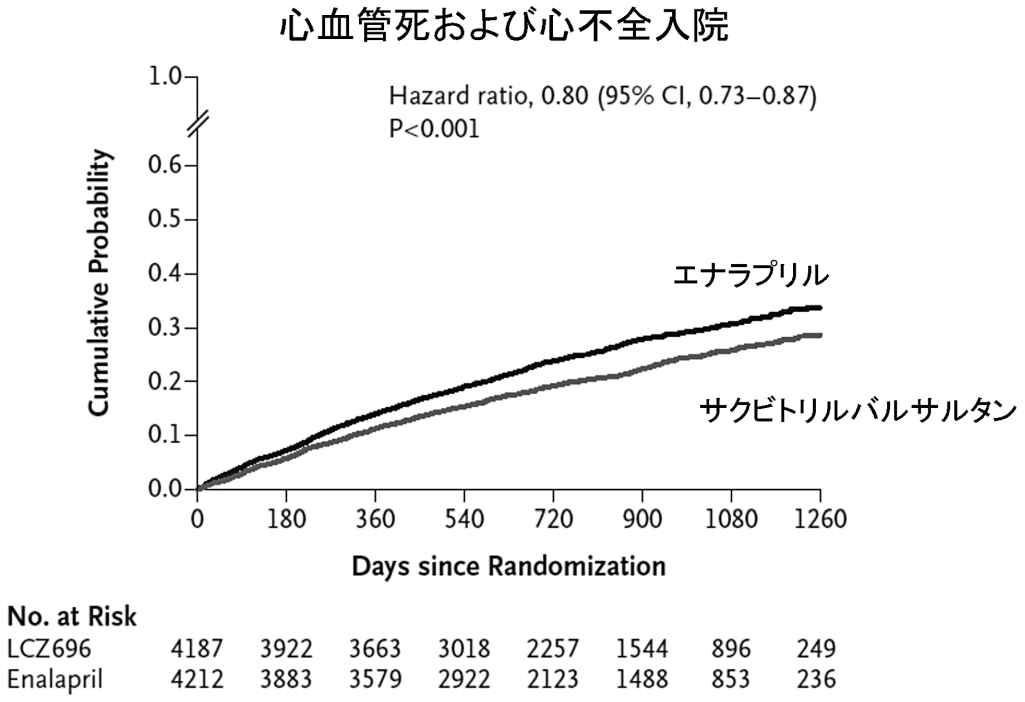

図２　PARADIGM-HF 結果（主要評価項目）

McMurray JJ, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 ; 371 : 993-1004より引用改変。

始の順序は臨床的または他の要因によって決定するが，１つの薬剤の目標用量を達成したのちに次の薬剤を開始するということではなく，忍容性があれば，これら４種類の薬剤を早期に開始することが重要である。投薬量は忍容性に応じて至適用量まで増量する。これに加えてうっ血があれば利尿薬を開始し，うっ血の程度に応じて増量する。最大耐用量のβ遮断薬を含む上記薬物治療にもかかわらず，NYHA Ⅱ-Ⅳの症状があり，LVEF35 %以下で，洞調律で心拍数が75 bpm を上回る場合はイバブラジンの投与を考慮する（2025年改訂

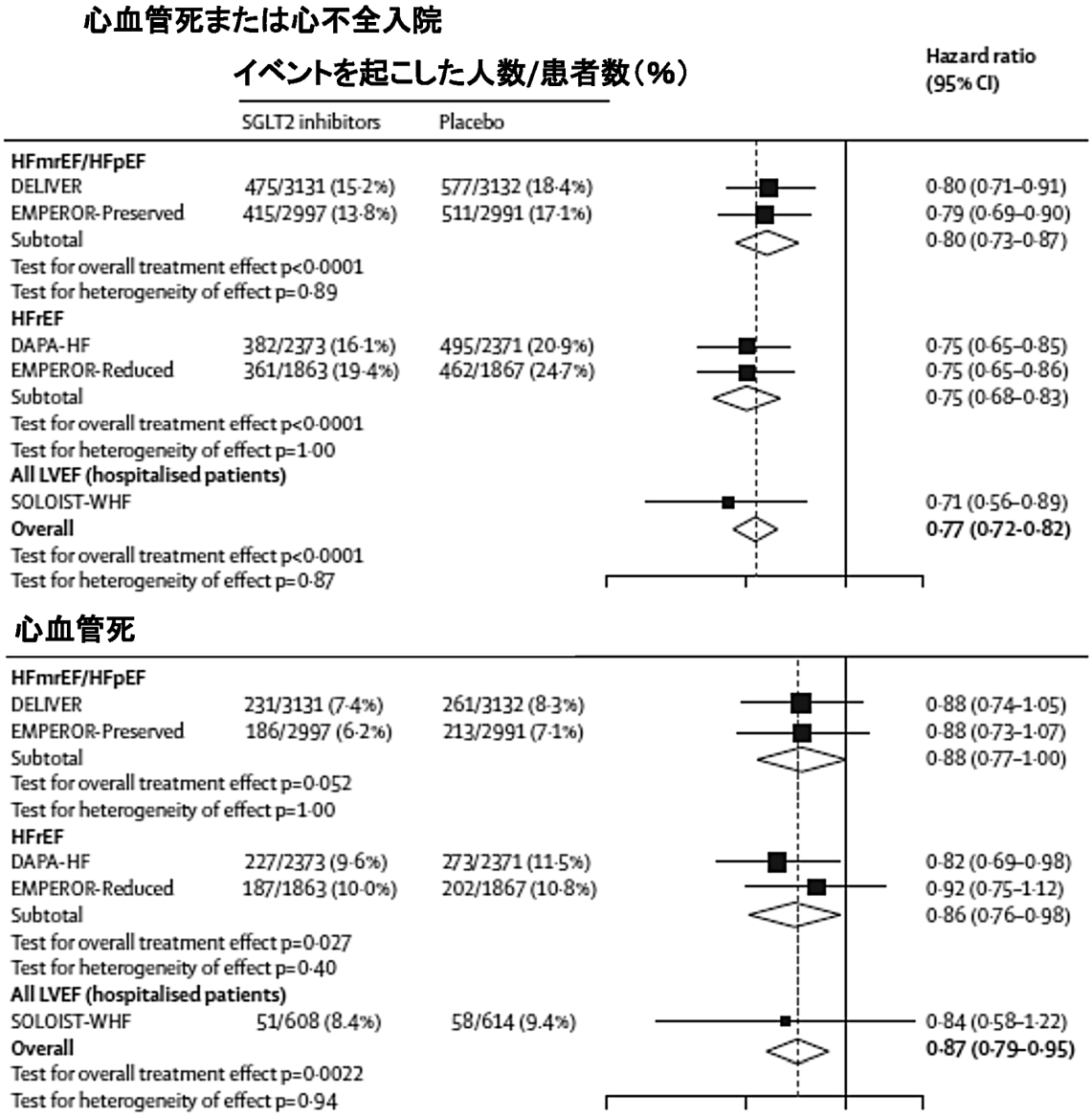

図３　SGLT2阻害薬の心不全に対する効果を検証した５つの大規模臨床試験のメタ解析　Lancet 2022 ; 400 : 757–67

版心不全診療ガイドラインで推奨クラスⅡa)。また，上記の薬物治療を十分に行っているにかかわらず心不全増悪をきたしたHFrEF患者（LVEF45％未満）に対してベルイシグアトの投与を考慮する（2025年改訂版心不全診療ガイドラインで推奨クラスⅡa)。

C　左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）に対する薬物治療

HFpEFに関しては，長らく予後を改善する薬物治療に関するエビデンスが明らかでなかった。そのため，従来はうっ血に対する利尿薬投与と併存疾患の治療が推奨されているのみであった。しかしながら近年，SGLT2阻害薬がHFpEF患者の臨床的予後を改善することが示され，またより最近ではFINEARTS-HFにより非ステロイド型MRAであるフィネレノンが同様にHFpEF患者の臨床的予後を改善することが示された（図３，４）[4]。2025年改訂版心不全診療ガイドラインでは，症候性のHFpEFに対してSGLT2阻害薬（エンパフリグロジンまたはダパフリグロジン）を投与することがクラスⅠで推奨された。また症候性のHFpEFに対して，非ステロイド型MRAであるフィネレノンの投与を考慮することがクラスⅡaで推奨された[2]。これらに加えて，ARNI，ARNIの代替としてARB，ステロイド型MRAの投与を考慮してもよいことがクラスⅡbで推奨されている。したがって，HFpEFにおいてはSGLT2阻害薬（エンパフリグロジンまたはダパフリグロジン）および非ステロイド型MRA（フィ

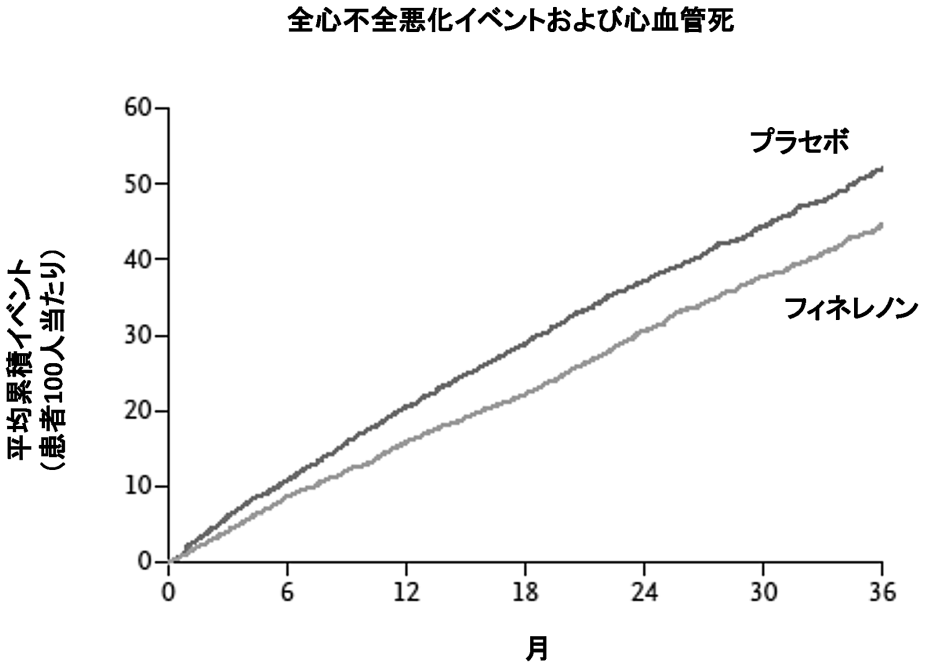

図４　FINEARTS-HF 主要評価項目結果

N Engl J Med 2024 ; 391 : 1475-85より改変転載。

ネレノン）をまずは投与し，必要に応じて ARNI の使用を考慮する。HFrEF を対象として ARNI の有効性を検討した PARADIGM-HF と HFmrEF，HFpEF を対象として ARNI の有効性を検討した PARAGON-HF の統合解析では，女性においては EF65 %を下回るあたりから ARNI の臨床的予後改善が示されていることから，特に女性の HFpEF に対しては ARNI の使用もより積極的に考慮することが望ましいと思われる[5)6)]。

D　左室駆出率の軽度低下した心不全（HFmrEF）の薬物治療

HFmrEF の治療薬に関するデータは，HFmrEF（LVEF 40～49 %）のみを対象とした無作為化比較試験が無いことから，すべて HFmrEF を含む無作為化比較試験のサブ解析となる。それらの解析では，HFrEF の治療薬が HFmrEF にも一貫して有効である傾向が示されている。近年では HFmrEF と HFpEF を対象とした大規模臨床試験が行われ，SGLT2阻害薬が HFmrEF のサブグループに対しても臨床予後改善効果を示した。また，同様に HFmrEF と HFpEF を対象とした FINEARTS-HF においてフィネレノンも HFmrEF に対して HFpEF と同様に臨床予後改善傾向を示した[4)]。前述の PARADIGM-HF と PARAGON-HF の統合解析では，ARNI も HFmrEF に対して主要評価項目の改善傾向を示している[5)6)]。こうしたことから2025年改訂版心不全診療ガイドラインでは，症候性の HFmrEF に対して SGLT2阻害薬（エンパフリグロジンまたはダパフリグロジン）を投与することがクラスⅠ，ARNI および非ステロイド型 MRA（フィネレノン）の投与を考慮することをクラスⅡａで推奨している[2)5)]。また ACE 阻害薬/ARB，ステロイド型 MRA，β遮断薬の投与はクラスⅡｂで投与を考慮してもよいとされた。これらのことから HFmrEF においては HFrEF と同様に SGLT2阻害薬，RAS 阻害薬（特に ARNI），MRA（特にフィネレノン），β遮断薬の使用が望ましい。

E　心不全基本薬４種類それぞれの使用上のポイント

慢性心不全治療の基本薬となる４種類の薬剤クラスのそれぞれの使用のポイントと留意点を以下に示す。

１　ARNI：ARNI はナトリウム利尿ペプチドの分解酵素である neprilysin の阻害作用を持つサクビトリルと ARB であるバルサルタンとを一つの分子として結合した薬剤である。体内に入ると，プロドラッグであるサクビトリルが活性体である LBQ657に代謝され，neprilysin 阻害薬として働き，一方バルサルタンは ARB として作用する（**図５**）。ACE 阻害薬（または ARB）が投与されている症候性心不全に対して，さらなる死亡や心不全リスクの低減を目的として ACE 阻害薬または ARB から切り替えて投与する。大規模

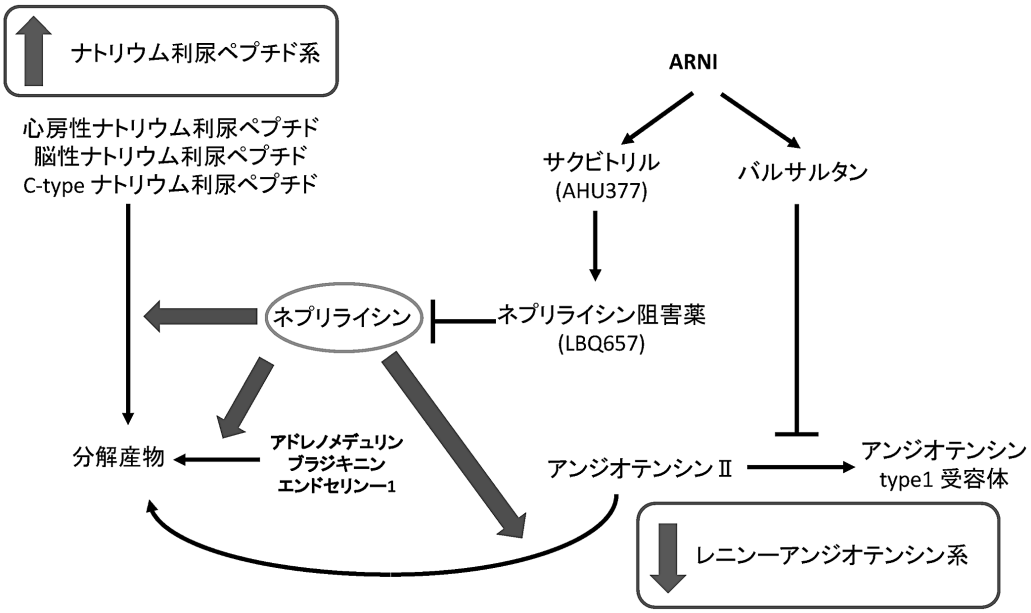

図５　ARNI の作用機序

桑原宏一郎，心不全薬物療法の最前線，信州医学雑誌 2020年68巻６号より引用。

臨床試験では，高K血症や腎機能悪化のリスクは ACE 阻害薬や ARB より少ない傾向が示されている（ACE 阻害薬，ARB や ARNI における高カリウム血症管理に関しては，下段 MRA の章で述べる）。一方で，血圧はより低下しやすいために少量より開始し，血圧低下に注意しながら増量していくことが重要である。ACE 阻害薬と比較して，空咳や血管浮腫の頻度は少ないが，ARB からの切り替え時には頻度は低いもののこれら副作用発生の可能性はあることに留意する必要がある。ACE 阻害薬との併用では血管浮腫が増強する可能性があり，併用禁忌である。

２　β遮断薬：心不全が代償化，体液量が適正となっていることを確認のうえ，少量から導入することが望ましい。忍容性や心不全の悪化徴候がないことを確認しながら数日～２週間ごとに増量し，可能なかぎり最大用量を目指して増量していく。低心機能例や NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の患者は入院での導入を考慮したほうがより安全と思われる。過度の徐脈に注意する必要がある。

３　MRA：カリウムが上昇する可能性があることから，MRA を含めた，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）阻害薬内服中の心不全患者においては，血清カリウム値や腎機能のモニタリングを行う。eGFR が30 mL/分/1.73 m^2未満，あるいは血清カリウム値5.0 mEq/L 以上の場合には，投与開始にあたって慎重である必要がある。一方で，心不全患者における高カリウム血症に起因する RAAS 阻害薬の減量または中止は，その後の心血管イベント発生リスク上昇と関連するという報告もあることから，RAAS 阻害薬投与中に高カリウム血症を認めた場合，原因検索に加えてカリウム吸着薬などによる適切な早期介入を行い，RAAS 阻害薬の投与量や投与期間を最適化することが望ましい。MRA と SGLT2阻害薬との併用で，高カリウム血症の発生リスクが低下することも報告されていることから，MRA と SGLT2阻害薬の併用を考慮することも重要である。

４　SGLT2阻害薬：ダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンは，糖尿病の有無にかかわらず，また LVEF の値にかかわらず，心不全患者に対する投与が推奨される（**図１**）[7)-10)]。高齢者心不全にしばしば認められる，フレイル合併症例に対しては，フレイルを有さない症例とほぼ同等かむしろより高い治療効果が示されているものの，個々の症例ごとに投与の判断を慎重に行うことが妥当である。加えて，性器・尿路感染症や，シックデイなどにおける正常血糖アシドーシス発症に注意する必要がある。

Ⅲ　おわりに

慢性心不全の治療においては，以前は ACE 阻害薬（認容性がなければ ARB），β遮断薬，MRA の３ク

ラスの薬剤を症状などにより順次追加，増量していくことが主流であった。近年では新規の作用機序を有する薬剤も複数開発され，ARNI，β遮断薬，MRA，SGLT2阻害薬を中心に，さらにHCNチャネル阻害薬，sGC刺激薬も加えて，LVEFによりこれら薬剤を使い分けていくようになっている。特にHFrEFに対してはARNI，β遮断薬，MRA，SGLT2阻害薬の４種類の基本薬をできる限り早期から使用し，認容性の範囲内で最大用量まで増量していくことが求められている。また以前は有効な薬剤が明らかでなかったHFmrEF，HFpEFに対しても，SGLT2阻害薬，フィネレノン，ARNIなどの有用性が示されていることから，これら薬剤をやはり早期に導入することが望ましい。それぞれの薬剤の特徴を知り，うまく組み合わせて使いこなすことが，心不全患者の更なる予後改善につながるものと考えられる。

文　献

1) Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al : Universal Definition and Classification of Heart Failure : A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. J Card Fail 27 : 387–413, 2021
2) Kitai T, Kohsaka S, Kato T, et al : JCS/JHFS 2025 Guideline on Diagnosis and Treatment of Heart Failure. J Card Fail 31 : 1164–1322, 2025
3) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al : Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 371 : 993–1004, 2014
4) Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al : Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 391 : 1475–1485, 2024
5) Solomon SD, Vaduganathan M, B LC, et al : Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation 141 : 352–361, 2020
6) Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al : Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 381 : 1609–1620, 2019
7) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al : Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 381 : 1995–2008, 2019
8) Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al : Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 387 : 1089–1098, 2022
9) Packer M, Anker SD, Butler J, et al : Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 383 : 1413–1424, 2020
10) Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al : Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 385 : 1451–1461, 2021

（R 8．6．26 受稿）