

Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload

体液過剰を伴う急性非代償性心不全患者におけるアセタゾラミドの有用性：ADVOR 試験

— 急性心不全患者におけるアセタゾラミド投与は鬱血解除に有効か？ —

Wilfried Mullens, Jeroen Dauw, Pieter Martens, Frederik H. Verbrugge, Petra Nijst, Evelyne Meekers, Katrien Tartaglia, Fabien Chenot, Samer Moubayed, Riet Dierckx, Philippe Blouard, Pierre Troisfontaines, et al., for the ADVOR Study Group. N Engl J Med. 2022;387(13):1185-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2203094.

背景：現行の心不全ガイドラインでは、体液過剰を伴う急性非代償性心不全患者に対して症状緩和のためにループ利尿薬の静注投与が推奨されている。一方、近位尿細管ナトリウム再吸収を低下させる炭酸脱水酵素阻害薬であるアセタゾラミドは、過去の小規模前向きランダム化比較試験で、ループ利尿薬静注に追加投与することで、尿中ナトリウム排泄を増加させることが示されているが、体液過剰を伴う急性非代償性心不全患者に対する有用性は明らかでない。

方法：ベルギーで行われた多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。内服フロセミド 40mg 同等量以上のループ利尿剤を 1 ヶ月以上使用し、NT-proBNP > 1000 pg/mL または BNP > 250 pg/mL、かつ体液過剰の臨床徴候(浮腫、胸水、腹水)を有する急性心不全患者を対象とした。

ループ利尿剤静脈投与(経口維持量の 2 倍相当量)に加えてアセタゾラミド静脈内投与(500mg/日)を行う群と、プラセボを投与する群に割り付けた。主要評価項目は無作為化後 3 日以内の鬱血解除(浮腫、胸水、腹水の消失)、副次的評価項目は 3 ヶ月間の全死因死亡または心不全による再入院の複合とし、安全性も評価された。

結果：2018 年 11 月から 2022 年 1 月にかけて 519 人がアセタゾラミド群 259 人、プラセボ群 260 人に無作為に割り付けられた。主要評価項目である鬱血解除は、アセタゾラミド群の 256 例中 108 例(42.2%)と、プラセボ群の 259 例中 79 例(30.5%)で認めた(RR 1.46 [CI 1.17-1.82]; P<0.001)。副次的評価項はアセタゾラミド群の 256 例中 76 例(29.7%)と、プラセボ群の 259 例中 72 例(27.8%)に認めた(HR 1.07 [CI 0.78-1.48])。アセタゾラミド投与群は累積尿量と累積尿中ナトリウム排泄量がより多い一方、腎機能の悪化、低カリウム血症、低血圧などの有害事象発生率は両群で同程度であった。

結論：体液過剰を伴う急性非代償性心不全患者において、ループ利尿薬にアセタゾラミドを追加するこ

とにより鬱血解除の成功率が上昇した。

コメント：

アセタゾラミド（商品名：ダイアモックス）は古くから存在する薬剤であるが、適応は緑内障、てんかん、肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、メニエール病などであり、現時点で心不全に適応はない。ADVOR 試験はその薬理学的機序に着目して、ループ利尿薬に上乘せすることで鬱血解除の成功率が上昇するかを検討した試験である。体液過剰の急性心不全患者において、ループ利尿薬の静注にアセタゾラミド 500mg を加えることで、3 日以内の鬱血解除成功が 46%増加し、アセタゾラミド群ではより強い利尿作用およびナトリウム排泄作用が認められ、有害事象の増加は認めなかった。

対象が利尿剤をすでに服用している患者に限られている点や鬱血解除の判断に主観的要素が含まれる点など、問題点はあるが、アセタゾラミドの追加投与により、ループ利尿薬単剤を上回る利尿作用を発揮することは明らかとなった。早期に鬱血を解除することは自覚症状の軽減や入院期間の短縮、高齢者では ADL 低下の予防につながるなどその重要性については言うまでもなく、臨床的な有用性が示唆される。

その他、鬱血解除の選択肢はループ利尿薬増量、サイアザイド、V2 受容体拮抗薬など様々あり、最適な利尿剤の使い方は定まっていない。こうした利尿剤の他、EMPULSE 等々で SGLT2 阻害薬も利尿効果を有し、急性心不全に有用である可能性が示されている。SGLT2 阻害薬とアセタゾラミドはいずれも近位尿細管で作用するが、それぞれが作用する部分は異なっている。ADVOR 試験では SGLT2 阻害薬の使用は認められておらず、SGLT2 阻害薬との併用により、追加効果が得られるかはさらなる検討が必要である。

SGLT2 阻害薬はアセタゾラミドと同様に近位尿細管に作用し、利尿効果を発揮するとされ、交絡要因になることを回避するため本試験では使用を認めていない。急性心不全で入院した患者を対象に、empagliflozin とプラセボを比較した EMPULSE 試験 (Nat Med. 2022;28(3):568-574.)では、全死亡・心不全イベント・KCCQ-TSS の階層的複合評価に関して 90 日後の Win ratio は empagliflozin 群で有意に高く、安全性にも懸念がなかった。またこの先行研究である EMPA-RESPONSE-AHF 試験 (Eur J Heart Fail. 2020;22(4):713-722.)では、急性非代償性心不全患者において empagliflozin 10mg 投与群とプラセボ群を比較すると、初日の尿量が empagliflozin 群は 3442 ± 1922 mL、プラセボ群は 2400 ± 993 mL と有意差を持つ

て empagliflozin 群で利尿作用を得ていた($p=0.013$)。これらの試験と ADVOR 試験を比較した際に、本試験では 3 ヶ月時点での副次的評価項目(全死因死亡または心不全による再入院の複合)で有意差を認めなかったことと、累積尿量は 2 日目時点でアゾセミド群($4.6 \pm 1.7\text{L}$)、プラセボ群($4.1 \pm 1.8\text{L}$)と 0.5L の有意差のみであったことから、SGLT2 阻害薬で代用できる可能性は十分にあると考えられる。しかし、SGLT2 阻害薬が作用するナトリウム・グルコース共輸送体が介在する部分は 5%に過ぎず、60%はアセタゾラミドが阻害するナトリウム/水素イオン交換輸送体によるものであるため、その効果は異なることを筆者は説明している。

また ESC の Position paper (Eur J Heart Fail. 2019;21(2):137-155.)において、鬱血(Congestion)の評価については、Clinical congestion (起坐呼吸、頸静脈怒張、肝腫大、浮腫、6 分間歩行)と Technical evaluation (BNP 又は NT-proBNP、胸部レントゲン、下大静脈径、肺エコー)の組み合わせが推奨されている。本試験において、鬱血は浮腫・胸水・腹水の有無で定義され、鬱血解除については胸水・腹水の消失かつ少量までの浮腫と定義している。浮腫の評価については主観的要素があるため、客観的指標として BNP 又は NT-proBNP 値や下大静脈径を鬱血解除の定義に組み入れた場合に結果が変わる可能性がある。

最後に、本試験では 1 ヶ月以上フロセミド 40mg 以上を内服している患者を対象としているため、新規心不全患者の効果については言及できない。

上述した SGLT2 阻害薬や他の利尿薬(トルバプタンやサイアザイドなど)との使い分けや併用についてはまだ議論の余地はあるが、従来より使用可能で安価な薬が短期的な投与で鬱血改善に寄与した意義は大きいと考えられ、今後の実臨床での使用と更なるエビデンスの蓄積が期待される。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

小野 亮平