

Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Secondary Mitral Regurgitation: The PRAISE-MR Randomized Trial

(PRAISE-MR 試験：二次性僧帽弁逆流症を有する HFpEF 患者に対する ARNI)

Dhont S, Moura Ferreira S, Galloo X, Martens P, Meekers E, Tartaglia K, Deferm S, Herbots L, Mullens W, Verbrugge FH, Verwerft J, Bertrand PB.

Circulation. 2026 Jun 23;153(25):1973-1983.

【背景】

心房性機能性僧帽弁逆流 (AFMR) は、EF の保たれた心不全 (HFpEF) の中でもハイリスクの phenotype と位置づけられている。サクビトリルバルサルタンは、EF の低下した心不全 (HFrfEF) の機能性僧帽弁逆流 (MR) を減少させるが、HFpEF における運動時の血行動態に対する効果については示されていない。

【方法】

PRAISE-MR 試験は、多施設共同、無作為化、オープンラベルの介入試験である。40 歳以上で、過去 1 年以内に中等度以上の AFMR を有し、LVEF 50%以上、NYHA 2-3 の症候性の HFpEF 患者 84 名を組み入れ、サクビトリルバルサルタン群と標準治療群 (SOC) に 1:1 に割り付けた。除外基準は収縮期血圧 <100mmHg、eGFR \leq 30mL/min/1.73m²、血清カリウム値 >5.4mmol/L、一次性の弁膜症、運動ができない状態である。サクビトリルバルサルタンは 24/26mg・1 日 2 回で導入し、2 週間ごとに 97/103mg・1 日 2 回を目標に増量した。主要評価項目は、6 か月後の運動中の平均肺動脈圧/心拍出量比 (mPAP/CO) の勾配とし、心肺運動負荷試験と同時に心エコー検査を実施し測定した。副次評価項目は、最大酸素摂取量 (peak VO₂)、KCCQ、NT-proBNP、左房容積および機能、安静時と運動中の AFMR の程度の変化とした。

【結果】

6 ヶ月時点で、サクビトリルバルサルタン群では、SOC 群と比較して優位に mPAP/CO slope が改善していた (群間差 -0.93 mmHg/L/min, CI -1.80 to -0.07, p=0.035)。サクビトリルバルサルタン群で、peak VO₂、KCCQ、NT-proBNP、左室の GLS、左房容積係数といった指標についてそれぞれ有意に改善した。運動中の MR の増強 (有効逆流弁口面積=EROA で測定) も軽減した。60%の患者で目標投与量を達成し、主な増量障害因子は症候性低血圧であった。

【結論】

AFMR を伴う HFpEF において、サクビトリルバルサルタンは運動中の血行動態や運動耐容能を改善し、運動中の AFMR の増大を軽減することが示唆された。

【コメント】

HFpEF に対する ARNI の有用性について、PARAGON-HF 試験をはじめ長期予後に関しては明確なエビデンスが確立されていなかった。周知のとおり、HFpEF は多彩な病態を包含する臨床像の概念であり、phenotype を絞り込んだ検討が有用かもしれない。本試験は、心房性僧帽弁逆流症 (AFMR) を伴う HFpEF という、HFpEF の中でも多数を占める患者層に対する ARNI の有用性を検証した初の前向き臨床試験である。本試験では運動中の血行動態指標として mPAP/CO slope を主要評価項目に設定し、副次評価項目にも運動耐容能や自覚症状、心機能・心形態などソフトな指標を設定し、ARNI 投与により各種指標を有意に改善したと示した。HFpEF では安静時には自覚症状や血行動態上の異常を検出しづらいが、運動負荷時に顕在化するため、サロゲートマーカーとしてこれらの指標を挙げたことは理にかなっているのではないだろうか。

その機序として、ARNI が心筋のリモデリングを抑制することで心負荷への対応力が増し、構造的にも改善をもたらすという機序や、ARNI が肺動脈に作用し運動時の肺動脈圧上昇を抑制するという機序が想定されている。ナトリウム利尿ペプチドは、GC・cGMP 経路や NO 産生増加を介して肺動脈リモデリングを抑制することが示唆されており、肺動脈性肺高血圧モデルのラットの動物実験でも、ARNI は ARB 単体よりも肺動脈圧を低下させ、右室の肥大・線維化を抑制したというデータがある¹⁾。PH を伴った HFpEF に関するヒトでの先行研究では、肺動脈圧持続モニタリングデバイスである CardioMEMS を留置している患者で、ARNI 投与により肺動脈圧の低下や運動耐容能が改善したとする single arm の少数例の報告があった²⁾。

患者層は、平均年齢 74 歳、約 30%が女性、AF が約 70%、eGFR 57 mL/min/1.73m²、LVEF 55%、LAVI 43 mL/m²、NT-proBNP 500 pg/mL と、HFpEF として妥当である。さらに、SGLT2 阻害薬、MRA が 90%以上と標準的に導入されていることも特筆に値する。現状の HFpEF に対する最適な薬物治療がなされた上での上乗せ効果が期待される。

一方で、目標症例数 110 例に対して 84 例にとどまったこと、プラセボ対象ではなく KCCQ やエコー・運動耐容能評価に関するバイアスが入り込むことは否定できない（エコーの解析については、中央機関で独立して行ったとしている）。理由は不明であるが、ベースラインの NYHA クラス III の割合が、サクビトリルバルサルタン群で 46%、SOC 群で 23%と有意差がついていることも注意が必要である。相対的に薬効を感じやすくなっていたなど、バイアスがあるかもしれない。

BMI 27 と肥満傾向、収縮期血圧 143 mmHg と高めである点は、日本人の HFpEF の一部の phenotype とは異なるので、注意する必要がある。日常診療に当てはめて考えると、サクビトリルバルサルタンは日本では高血圧症に対して適応があるため、やや肥満・高血圧という患者層に対してはすでに投与していることもあるだろう。このような患者層に対して ARNI で積極的に降圧することの一つの根拠になるかもしれない。

参考文献

1) Circ Heart Fail. 2019;12(11):e005819.

2) ESC Heart Fail. 2022 Aug;9(4):2170-2180.

(文責：岩花 東吾)