

重症心不全に対するβ遮断薬（カルベジロール） 至適投与の指標について

當別當洋平 日浅 芳一 鈴木 直紀 陳 博敏 宮崎晋一郎
馬原啓太郎 宮島 等 小倉 理代 弓場健一郎 高橋 健文
細川 忍 岸 宏一 大谷 龍治

徳島赤十字病院 循環器科

要 旨

背景：心不全に対するβ遮断薬療法は有用であるが、症例によっては副作用のために投与中止せざるを得ない。各種パラメータを測定し、カルベジロール投与における予後不良の予測因子を検討した。

方法と結果：2003年7月～2005年6月に当院に入院した重症心不全、連続10例を対象とした。カルベジロールの初期投与量は2.5mg/日で、4～8週間かけて徐々に増量した。全例で導入可能であり、10mg/日で12ヵ月間の投与後、エコーにて心機能を評価した。心不全の悪化のため、3例(30%)で投与を中止した。中止例では年齢が有意に高かった(79.3±2.3歳 対 59.3±11.5歳, $p<0.05$)。導入前の左室駆出率やその他の各種パラメータでは、副作用の出現を予測することはできなかったが、導入後に左室拡大を認める症例は予後不良であった(左室拡張末期径の変化：12.0±11.3mm 対 -2.0±7.6mm, $p=0.05$)。

結論：重症心不全患者に対してカルベジロールは安全に導入可能であり、年齢のみが予後不良の予測因子であった。

キーワード：心不全, β遮断薬, 左室拡大, 予後, 心エコー

はじめに

近年、COPERNICUS試験¹⁾をはじめ、大規模臨床試験の結果が相次いで報告され、重症慢性心不全に対してもβ遮断薬の有効性が確認されている。しかし、β遮断薬を導入できてもすべての症例で心機能が改善するわけではなく、しばしば投与中止せざるを得ない症例を経験する。今回、われわれは重症慢性心不全に対するβ遮断薬療法の有効例を、β遮断薬投与開始前から予測できるか検討した。

対象および方法

2003年7月～2005年6月までの2年間に、当科に入院したニューヨーク心臓協会心機能分類(NYHA)Ⅲ度、Ⅳ度の重症慢性心不全で、β遮断薬の禁忌(閉塞性動脈硬化症、気管支喘息、徐脈、伝導障害等)のない、連続10例を対象とした。20.1±9.7ヵ月間の観察期間の後、投与継続例と中止例の2群に分け、併用薬

剤、年齢、収縮期血圧、血清クレアチニン値、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、投与前の左室駆出率(EF)、投与前後(投与前-投与6ヵ月後)のEFの変化、左室収縮末期径(LVDs)の変化、左室拡張末期径(LVDd)の変化について、それぞれ検討した。

結 果

表1に患者背景を示した。年齢は平均63.5歳で、全

表1 患者背景

年齢(歳)	63.5±13.7
性別(男/女)	10/0
基礎疾患	
高血圧	8(80%)
糖尿病	2(20%)
高脂血症	2(20%)
心房細動	3(30%)
基礎心疾患	
虚血性心疾患	5(50%)
拡張型心筋症	3(30%)
肥大型心筋症	2(20%)

例男性であった。基礎疾患としては、80%の症例に高血圧を認め、糖尿病と高脂血症は20%、心房細動は30%の患者にみられた。基礎心疾患では虚血性が50%と最も多く、30%に拡張型心筋症、20%に肥大型心筋症を認めた。

図1に観察期間中のNYHAの推移を示す。投与前はNYHAⅢ度：8例、NYHAⅣ度：2例であった。

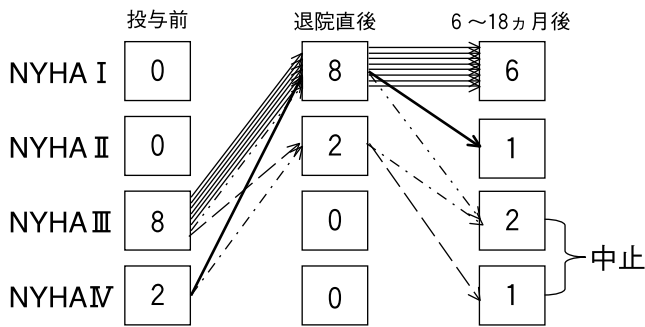


図1 観察期間中のNYHAの推移

平均約1ヵ月かけてβ遮断薬の導入を行い、退院直後のNYHAは全例で改善を認めた。その後の経過観察中に3例が投与中止となったが、その他の症例では、NYHAⅠ度、Ⅱ度を保っていた。投与中止をした3例の平均年齢は79.3歳で、基礎心疾患としては虚血性2例、拡張型心筋症1例であった。投与中止までの平均投与期間は6.5ヵ月で、中止理由は全例で心不全の悪化によるものであった(表2)。

表2 β遮断薬の投与中止例

	基礎心疾患	投与期間	中止理由
①78歳 男性	虚血性心疾患	3ヵ月	心不全の悪化
②78歳 男性	虚血性心疾患	8.5ヵ月	心不全の悪化
③82歳 男性	拡張型心筋症	8ヵ月	心不全の悪化
平均 79.3歳		平均6.5ヵ月	

β遮断薬投与開始前に患者に対して併用されていた薬剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬などの降圧薬や利尿薬、抗不整脈薬などについて、継続例と中止例との間に有意な差は認められなかった(表3)。年齢を比べると、継続例では59.3±11.5歳、中止例では79.3±2.3歳であり、β遮断薬投与中止例では投与開始時の年齢が継続可能例と比較して有意に高いことが

表3 併用薬剤の比較

	継続例(N=7)	中止例(N=3)	P
ACE阻害薬	3(43%)	1(33%)	NS
ARB	2(29%)	0(0%)	NS
Ca拮抗薬	2(29%)	1(33%)	NS
利尿薬			
フロセミド	5(71%)	3(100%)	NS
スピロラクトン	3(43%)	1(33%)	NS
抗不整脈薬			
アミオダロン	4(57%)	2(66%)	NS
メキシレチン	2(29%)	1(33%)	NS
ジギタリス	0(0%)	0(0%)	NS
Ia or Ic群	0(0%)	0(0%)	NS

わかった(図2-A)。ただし、投与前の収縮期血圧や血清クレアチニン値、BNP値など他の検査結果では、両者に有意な差は得られなかった(図2-B, C, D)。また投与前EFや、投与前後(投与前-投与6ヵ月後)のEFの変化についても有意差は認められなかった(図3-A, B)。EFと同様にLVDsやLVDdについて、投与開始前と投与6ヵ月後の差を比較した。投与継続例では、LVDsやLVDdが小さくなっているのに比べ、逆に中止例ではLVDs, LVDdは大きくなっており、ともに有意差を認めた(図3-C, D)。

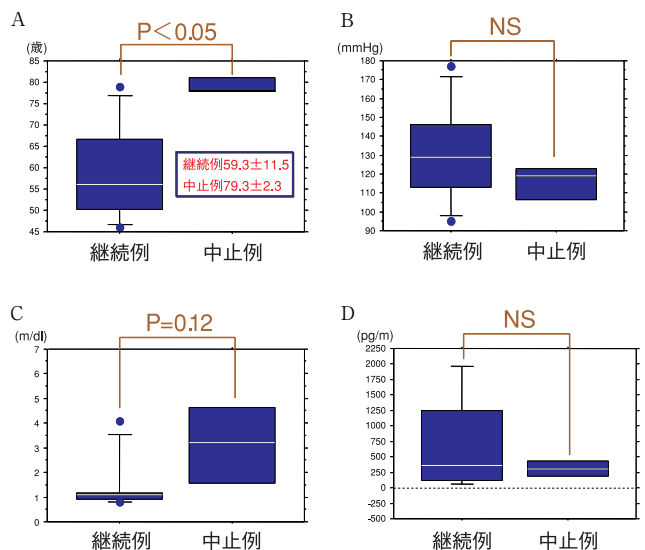


図2

β遮断薬投与中止例と継続例との投与前各種パラメータの比較
A：年齢，B：収縮期血圧，
C：血清クレアチニン，D：脳性ナトリウム利尿ペプチド

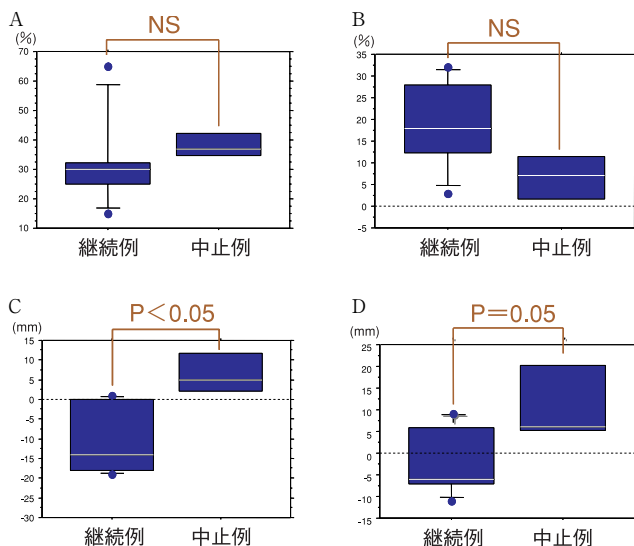


図 3

β 遮断薬投与中止例と継続例との心エコー指標の比較
 A：投与前 EF，B：EF の変化（投与 6 ヶ月後との差），
 C：LVDs の変化（投与 6 ヶ月後との差），
 D：LVDd の変化（投与 6 ヶ月後との差）

考 察

β 遮断薬の慢性心不全への応用は、CIBIS-II²⁾、MERIT-HF³⁾、COPERNICUS¹⁾をはじめ多くの大規模臨床試験で評価され、生命予後に関するリスク減少は34～35%と良好な成績が示されている（表4）。β 遮断薬の慢性心不全治療における特徴は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の薬効に相乗的に働くこと、アンジオテンシン変換酵素阻害薬では認められない reversed remodeling 効果が認められること、さらに心臓突然死を減少させることなどが挙げられる。

今回は少数例での検討であったが、β 遮断薬は心機能の低下した重症慢性心不全患者でも安全に導入が可能だった。長期の観察（平均20.1ヵ月間）において、

3/10例でβ 遮断薬の投与を中止した。β 遮断薬投与中止例では、投与開始時の年齢が継続可能例と比較して有意に高かった。また投与中止例では、腎機能障害を有するものが多い傾向にあったが、投与前のEFやBNP値、収縮期血圧などは投与中止との関連は認められなかった。投与開始後に左室拡大を認める症例ではβ 遮断薬投与の継続は困難となる傾向があった。投与中止例における中止までの平均投与期間は6.5ヵ月間であった。

中止例では、年齢が継続例と比較して有意に高い。β 遮断薬の副作用として徐脈や血圧低下、心不全の悪化などが挙げられ、これらの出現によりβ 遮断薬の継続が困難になることが問題となる。カルベジロールの国内承認前の調査では、心不全の悪化（9.3%）、めまい（8.9%）、徐脈（2.7%）、血圧低下（1.9%）などの副作用が認められ、特に高齢者においてはその出現頻度が高い。本研究における中止例はいずれも心不全の悪化によるものであった。高齢者では薬剤の治療域が狭く副作用が出現しやすいため、より慎重な導入が必要と思われた。

有意差は認められなかったが、投与中止例では腎機能障害を有するものが多かった（血清クレアチニン値：3.1±2.1mg/dl 対 1.5±1.2mg/dl, p=0.12）。カルベジロールの代謝はほとんどが肝で行われ、腎での排泄は2%程度に過ぎない。そのため、腎機能障害例における薬物動態も正常腎機能例と比較して差はないと考えられる。一方で、β 遮断作用による心拍出量の低下、腎血流の低下から腎機能が悪化し、それにより心不全症状が惹起された可能性は否定しきれない。しかし、腎機能障害例でカルベジロールを使用した際に心不全の悪化や徐脈、血圧低下などが生じやすいとの報告はみられず、一般的には腎機能障害を有する慢性心不全に対しても正常腎機能例と同様の投与量でカルベジロールは安全に投与可能と思われる。

BNPは主に心室から分泌され、心不全の増悪とともにその血中濃度が増加し、心不全の重症度の生化学的指標となる。BNP値は両群の間に有意な差は得られなかった。継続例の中でBNP値が最も高値だった症例における、投与前～投与6ヵ月後の各パラメータの推移は、BNP：1960→177 pg/ml、EF：30→43%、LVDd：60→51 mmと良好な改善を認めていた。BNP値

表 4 慢性心不全に対するβ 遮断薬療法の大規模臨床試験

試験 (発表年)	薬剤	症例数 (NYHA 心機能分類)	全死亡率
CIBIS II (1999)	ビソプロロール	2,647 (主にⅢ度)	-34%
MERIT-HF (1999)	メトプロロール	3,991 (主にⅡ～Ⅲ度)	-34%
COPERNICUS (2001)	カルベジロール	2,289 (主にⅣ度)	-35%

は心不全の診断や治療効果の判定には有用と思われるが、 β 遮断薬有効例の予測因子とはならず、BNP高値の重症心不全であっても慎重な経過観察により β 遮断薬の導入は可能であることが示された。また、これに関してはEFについても同様のことが言えると思われる。

投与前-投与6ヵ月後におけるLVDsやLVDdの変化をみると、投与継続例では β 遮断薬の治療効果により左室は縮小したのに比べ、中止例では逆に左室は拡大する傾向にあり、ともに有意差を認めた。中止例のうち2例は虚血性心疾患が基礎にあった。中止例では虚血などによる心筋細胞の機能障害が強く、 β 遮断薬による左室のリモデリング抑制効果が軽度で、その結果として左室拡大が生じた可能性が考えられた。 β 遮断薬の投与開始後は定期的にLVDdなどを計測し、左室拡大を認める場合は、より嚴重な経過観察と症状に応じて減量や中止の判断をすることが大切と思われる。

まとめ

今回の少数例における検討では、年齢のみがカルベジロール投与後の予後不良の予測因子であった。カルベジロール投与開始後、約半年間は頻繁に心エコーで左室拡張末期径などの計測をしていくことが望ましいと考えられた。

文献

- 1) Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1651-8, 2001
- 2) CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353: 9-13, 1999
- 3) MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001-7, 1999

Optimizing Treatment of Beta-Adrenoceptor Antagonists (Carvedilol) in Patients with Severe Heart Failure

Yohei TOBETTO, Yoshikazu HIASA, Naoki SUZUKI, Hirotochi CHEN, Shinichiro MIYAZAKI,
Keitaro MAHARA, Hitoshi MIYAJIMA, Riyo OGURA, Kenichiro YUBA, Takefumi TAKAHASHI,
Shinobu HOSOKAWA, Koichi KISHI, Ryuji OHTANI

Division of Cardiology, Tokushima Red Cross Hospital

Background: Beta-Adrenoceptor antagonists provide multiple benefits to patients with heart failure. However, some patients have to withdraw this treatment from the side effects of Carvedilol. We examined cardiac parameters in order to clarify whether Carvedilol may induce unfavorable effects.

Methods and Results: We examined 10 patients with severe heart failure who admitted to our hospital from July 2003 to Jun 2005. The starting dose of the beta-blocker has to be 2.5mg Carvedilol. In a stepwise fashion the dose has to be increased to a full beta blocking effect over a period of 4 - 8 weeks. All of the patients tolerate this regimen. After 12 months treatment with 10mg daily oral administration, echocardiography was performed and hemodynamic parameters were calculated to evaluate their cardiac functions. Three patients (30%) withdraw the Carvedilol from heart failure. Age is significantly increased in withdraw group (79.3 ± 2.3 vs 59.3 ± 11.5 , $p < 0.05$). Ejection fraction and hemodynamic parameters can not predict the side effect before administration of Carvedilol. However, dilatation of left ventricular after administration can predict unfavorable effect of Carvedilol (change in left ventricular end-diastolic dimension: 12.0 ± 11.3 mm vs -2.0 ± 7.6 mm, $p = 0.05$).

Conclusions: Our results show that Carvedilol can safely be instituted for patients with heart failure. To predict unfavorable effect of Carvedilol, age is only parameter of patients with severe heart failure.

Key words: heart failure, Beta-Adrenoceptor antagonists, left ventricular dilatation, prognosis, echocardiography

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 12:20-24, 2007
