

日本人の慢性心不全におけるカルベジロール治療の長期予後と忍容性

Long-Term Outcome and Tolerability of Carvedilol Therapy in Japanese Patients With Chronic Heart Failure

川城 直美  
松田 直樹  
遠藤 陽子  
内田 吉枝  
笠貫 宏

Naomi KAWASHIRO, MD  
Naoki MATSUDA, MD  
Yoko ENDO, MD  
Yoshie UCHIDA, MD  
Hiroshi KASANUKI, MD, FJCC

**Abstract**

**Objectives.** Randomized controlled clinical studies in western countries have shown that the  $\beta$ -blockers improve the survival of patients with chronic heart failure and are highly tolerable. The tolerability of  $\beta$ -blocker therapy and the long-term prognosis for patients with chronic heart failure receiving  $\beta$ -blockers remain unclear in Japan. In the present study, carvedilol was employed for the treatment of mild to severe chronic heart failure and the long-term prognosis of the patients was monitored to evaluate the tolerability and chronic efficacy of  $\beta$ -blocker therapy in Japanese patients.

**Methods.** Three hundred and twenty-seven patients with chronic heart failure [Classes I to III according to the New York Heart Association (NYHA) classification] were studied. Carvedilol was started at a dose of 1.25 to 5 mg/day and then increased to the final target dose of 20 mg/day, depending on its tolerability in each patient. The patients were monitored with respect to their NYHA classification, daily mean heart rate (evaluated by Holter electrocardiography), changes of the plasma brain natriuretic peptide level, and prognosis. They were followed up for a mean period of  $4.4 \pm 1.8$  years.

**Results.** Carvedilol was not tolerated by 21 of the 327 patients (6.4%), and was discontinued during the follow-up period in 38 patients (11.6%). The mean maintenance dose for the remaining 268 patients (82.0%) in whom treatment could be continued over the long term, was  $14.1 \pm 7.5$  mg. The NYHA classification and plasma brain natriuretic peptide level were significantly improved, and the daily mean heart rate was also significantly reduced in the 268 patients. Significant improvement was also observed in patients with severe heart failure (classes III or IV of the NYHA classification). The five-year survival rate of patients continuously treated with carvedilol was 83%, and their outcome was significantly better than that of those who could not tolerate the drug (49%;  $p < 0.001$ ) or those who discontinued treatment prematurely (68%;  $p < 0.001$ ). The treated group also had a significantly lower cardiac death rate than the intolerant group or discontinued group.

**Conclusions.** Carvedilol was well tolerated by Japanese patients with chronic heart failure. Treatment with low-dose carvedilol may improve the symptoms and prognosis of patients with mild to severe chronic heart failure over the long term.

J Cardiol 2006 May; 47(5): 229-237

**Key Words**

- Heart failure, treatment
- Beta-adrenergic receptor blockers (carvedilol)
- Prognosis

東京女子医科大学 循環器内科 : 〒162 - 8666 東京都新宿区河田町 8 - 1

Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo

Address for correspondence : MATSUDA N, MD, Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Kawata-cho 8 - 1, Shinjuku-ku, Tokyo 162 - 8666 ; E-mail : mmatuda@hij.twmu.ac.jp

Manuscript received December 7, 2005 ; revised January 5, 2006 ; accepted January 6, 2006

## はじめに

近年、欧米の大規模臨床試験により 遮断薬が慢性心不全例の症状や予後の改善に有効であることが示されている<sup>1-3)</sup>。過去の報告で使用されている 遮断薬は数種類あるが、最近では 遮断作用以外に 遮断作用などを併わせ持つカルベジロールの有効性が数多く報告され<sup>4-10)</sup>、また他の 遮断薬と比較して予後改善効果が高いとの報告もある<sup>8)</sup>。

しかし、カルベジロールの心不全に対する大規模試験の報告は欧米からのものが主であり、その投与量は我が国の臨床使用量の2倍以上である。我が国でのこれまでの報告は対象数が少なく<sup>11,12)</sup>、観察期間は比較的短い。長期投与に関する報告はなく、我が国でのカルベジロールの臨床使用量の継続が、日本人の慢性心不全の長期の経過にどのような効果をもたらすかは不明である。また、COPERNICUS 試験<sup>9)</sup>では、New York Heart Association (NYHA) 心機能分類 Ⅱ度を中心とする重症心不全に対するカルベジロールの有用性が示されたが、我が国における重症心不全症例に対する導入成績についての報告はない。

今回我々は、327例の軽症から重症までの幅広い慢性心不全に対してカルベジロールの導入を試み、平均4.4年にわたる長期経過観察を行った。そして、その忍容性と長期予後を分析し、投与量の妥当性、カルベジロール継続の意義について考察した。

## 対象と方法

1995年6月 - 2000年10月に東京女子医科大学病院において、遮断薬以外の標準的な心不全治療を行っても、NYHA心機能分類 Ⅲ度の心不全症状が持続する327例に対し、原則として入院のうへ、カルベジロールを投与した。収縮期血圧80mmHg以下、心拍数60/min以下の症例は除外した。

カルベジロールの開始は、心不全が安定し、全身のうっ血のない状態で行った。その初期投与量は、2.5mg/dayを基本に、重症例ではより少量から、軽症例では5mg/dayまでの範囲で担当医の判断により選択された。投与開始後は、自覚症状、血圧、心拍数、胸部X線写真所見、血漿脳性Na利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)濃度から忍容性を評価し、20mg/dayを目標としてカルベジロールを漸増した。

以後、心不全の経過を長期に観察した。なお、カルベジロール投与中の心不全増悪に対しては、投与量を減量し、利尿薬の増量などで対処したが、それでもなお継続困難と判断した場合にはカルベジロールの投与を中止した。

カルベジロールを少なくとも2.5mg/day、2ヵ月間以上内服を継続できなかった症例を導入不可能群とし、またカルベジロール2.5mg/day以上を2ヵ月以上内服後に何らかの理由で継続投与が不可能となった症例を中止群、それ以外を継続群と定義した。カルベジロール投与開始日を観察開始日とし、NYHA心機能分類、ホルター心電図での1日平均心拍数、血漿BNP濃度(シオノリアBNPキット、塩野義製薬製を用いた免疫放射測定法により測定)の推移ならびに予後を観察した。継続群、導入不可能群、中止群についてその患者背景、維持量、生命予後、心臓死の発生率を比較した。なお、カルベジロール維持量は追跡調査最終時点での用量とした。

調査にあたっては患者に本検討の意義を説明し、文書で同意を得た。

測定値はすべて平均±標準偏差で示し、統計は、群間の比較にはStudent's *t*検定を、割合の比較には<sup>2)</sup>検定を用いた。生存曲線はKaplan-Meier法を、曲線の差の検定にはlog-rank法を用い、*p* < 0.05を有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

全症例ならびにNYHA心機能分類別の臨床背景をTable 1に示す。平均年齢は52 ± 14歳、性別は男性265例(81%)、女性62例(19%)であった。基礎心疾患は虚血性心疾患が76例(23%)、拡張型心筋症が174例(54%)、肥大型心筋症が17例(5%)、その他60例(18%)であった。併用されていた薬物はアンジオテンシン変換酵素阻害薬が219例(67%)、アンジオテンシン受容体拮抗薬が31例(9%)、アルドステロン拮抗薬が168例(51%)であった。投与前の平均心拍数は75 ± 14/minであった。左室造影あるいは心プールシンチグラムから算出した左室駆出率は26.8 ± 12.0%であった。投与前の血漿BNP濃度は平均326.1 ± 357.6pg/mlであった。

カルベジロール導入時のNYHA心機能分類は、

Table 1 Clinical characteristics stratified by New York Heart Association class

	All subjects	NYHA	NYHA	NYHA
Number of patients	327	248 (76%)	57 (17%)	22 (7%)
Age (yr)	52 ± 14	53 ± 14	53 ± 14	48 ± 14
Sex				
Male	265 (81%)	205 (83%)	42 (74%)	18 (82%)
Female	62 (19%)	43 (17%)	15 (26%)	4 (18%)
Underlying heart disease				
Ischemic	76 (23%)	56 (23%)	17 (30%)	3 (14%)
Non-ischemic	251 (77%)	192 (77%)	40 (70%)	19 (86%)
Idiopathic DCM	174 (54%)	133 (54%)	28 (49%)	13 (59%)
HCM/DHCM	17 (5%)	12 (5%)	4 (7%)	1 (5%)
HHD	7 (2%)	6 (2%)	1 (2%)	0
Valvular disease	10 (3%)	7 (3%)	2 (4%)	1 (5%)
ARVC	7 (2%)	6 (2%)	1 (2%)	0
Others	36 (11%)	28 (11%)	4 (7%)	4 (18%)
Medication				
ACE inhibitor	219 (67%)	104 (42%)	34 (60%)	12 (55%)
ARB	31 (9%)	12 (5%)	6 (11%)	5 (23%)
Spironolactone	168 (51%)	51 (21%)	33 (58%)	13 (59%)
Pimobendan	12 (5%)	4 (2%)	5 (9%)	8 (36%)
iv. catecholamine	8 (2%)	0	0	8 (36%)
Heart rate (beats/min)	75 ± 14	73 ± 13	77 ± 14	82 ± 15
LVEF (%)	26.8 ± 12.0	31.6 ± 10.8	17.5 ± 8.2	15.3 ± 10.5
BNP (pg/ml)	326.1 ± 357.6	201.5 ± 212.5	501.0 ± 438.5	649.5 ± 453.2

Continuous values are mean ± SD. ( ) %.

NYHA = New York Heart Association; DCM = dilated cardiomyopathy; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; DHCM = dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy; HHD = hypertensive heart disease; ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; iv. = intravenous infusion; LVEF = left ventricular ejection fraction; BNP = brain natriuretic peptide.

度 248 例 (76%) , 度 57 例 (17%) , 度 22 例 (7%) であり, NYHA 心機能分類が重症であるほど左室駆出率は低く, 血漿 BNP 濃度は高値であった.

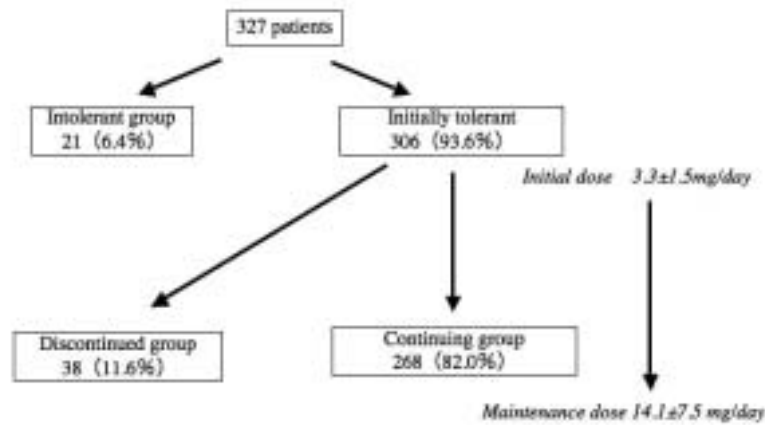
## 2. カルベジロールの導入と維持

327 例中 306 例 (93.6%) はカルベジロールの導入が可能であり, 21 例 (6.4%) は導入が不可能であった. NYHA 心機能分類ごとの導入率は, 度 96.4%, 度 89.5%, 度 72.7% であり, 重症例ほど導入率は有意に低かった ( $p < 0.0001$ ). 導入不可能であった理由は心不全増悪 10 例, 血圧低下 1 例, 徐脈 1 例, 喘息 3 例, 不整脈の増悪 1 例, その他 5 例 (他の不整脈薬への変更, 本人拒否など) であった. カルベジロール導入可能であった 306 例中 38 例 (11.6%) が, 経過観察中に内服を中止した. 中止理由としては, 心不全の増悪 7 例,

血圧低下 6 例, 徐脈 2 例, 喘息 2 例, 不整脈の増悪 1 例, 遮断作用のある抗不整脈薬への変更 6 例, 心臓外科手術の際に中止 2 例, 自己中止 4 例, その他 8 例 (脳梗塞による経口摂取不可能など) であった. 結果的にカルベジロールの長期継続が可能であった症例は, 327 例中 268 例 (82.0%) であった (Fig. 1).

## 3. カルベジロールの初期投与量, 維持投与量

カルベジロールの初期投与量は全体で  $3.3 \pm 1.5$  mg/day, NYHA 度  $3.6 \pm 1.5$  mg/day, 度  $2.5 \pm 1.3$  mg/day, 度  $1.8 \pm 1.0$  mg/day であった. NYHA 度の初期投与量は 度 ( $p < 0.0001$ ) と 度 ( $p = 0.02$ ) に比べ有意に少量であった. 維持投与量は全体で  $14.1 \pm 7.5$  mg/day, NYHA 度  $14.0 \pm 7.7$  mg/day, 度  $10.8 \pm 6.3$  mg/day, 度  $9.1 \pm 8.0$  mg/day であった. 初

**Fig. 1 Trial profile**

The patients were divided into three groups: continuing group, discontinued group, and intolerant group.

**Table 2 Clinical characteristics of each group**

	Continuing group (n = 268)	Discontinued group (n = 38)	Intolerant group (n = 21)
Age( yr )	55.6 ± 14.4	59.9 ± 13.4	56.6 ± 14.0
NYHA /	5( 21% )*	11( 29% )*	12( 57% )
Underlying heart failure			
Ischemic	6( 24% )	9( 24% )	3( 14% )
Non-ischemic	20( 76% )	29( 76% )	18( 86% )
LVEF( % )	26.7 ± 11.8*	30.4 ± 14.4*	23.4 ± 10.6
BNP( pg/ml )	289.0 ± 317.5*	232.4 ± 185.9*	833.7 ± 513.1
Initial dose of carvedilol( mg/day )	3.4 ± 1.5	3.2 ± 1.4	2.7 ± 1.3

Continuous values are mean ± SD. \*  $p < 0.001$  vs intolerant group. Abbreviations as in Table 1.

期投与量，維持量ともに重症例ほど少量であった。

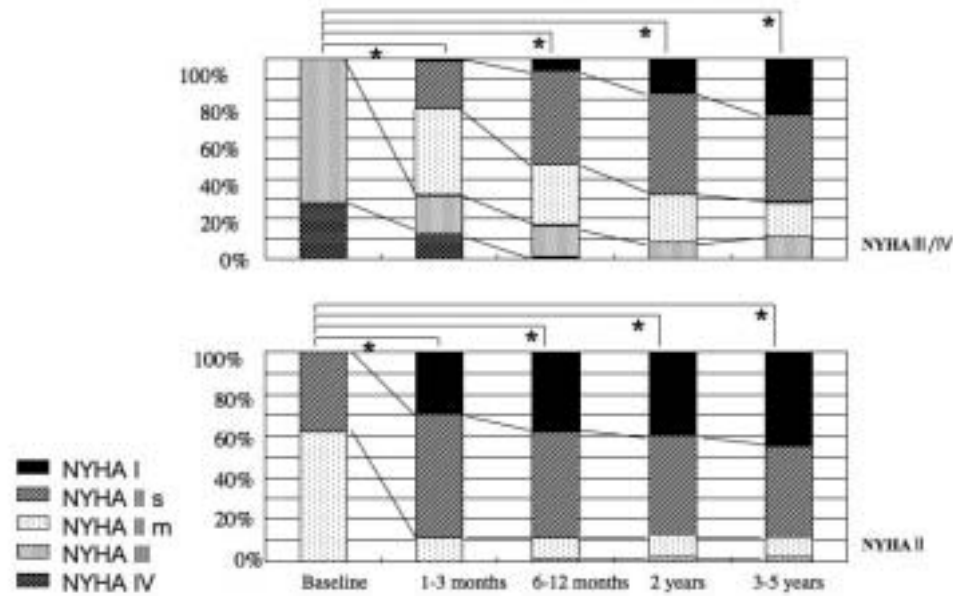
#### 4. 継続群，中止群，導入不可能群での臨床背景の比較

各群におけるカルベジロール開始時の臨床背景をTable 2に示す。カルベジロール導入不可能群では他の2群と比較してNYHA心機能分類 Ⅲ度の重症心不全症例が有意に多く( $p < 0.001$ )，左室駆出率が有意に低く( $p < 0.001$ )，投与開始時の血漿BNP濃度が有意に高値であった( $p < 0.001$ )。一方，継続群と中止群の背景には差が認められなかった。また，中止群38例の中止時のNYHA心機能分類はⅢ度3例，Ⅳ度4例であった。中止時に最も近い血漿BNP濃度は $331.0 \pm 295.7$  pg/mlであった。これらはカルベジロール導入前の継続群の臨床背景と比較し有意差は認められなかった。なお，カルベジロール初期投与量は継続群，中止群，導入不可能群で差はなかった。

#### 5. 継続群におけるNYHA心機能分類，平均心拍数，血漿BNP濃度の推移

カルベジロール継続群におけるNYHA心機能分類の割合の推移をFig. 2に示す。NYHA心機能分類の割合は，カルベジロール投与1-3ヵ月後から改善を示し，観察期間を通じて維持された。

平均心拍数の推移をFig. 3に示す。NYHAⅢ度の症例において，平均心拍数はカルベジロール導入前 $74 \pm 13$ /min，1-3ヵ月後 $67 \pm 11$ /min，6-12ヵ月後 $68 \pm 10$ /min，2年後 $69 \pm 11$ /min，3-5年後 $70 \pm 10$ /minであった。NYHAⅣ度の症例において，平均心拍数はカルベジロール導入前 $80 \pm 14$ /min，1-3ヵ月後 $72 \pm 13$  min，6-12ヵ月後 $70 \pm 10$ /min，2年後 $71 \pm 11$ /min，3-5年後 $71 \pm 11$ /minであった。NYHAⅢ度の症例，Ⅳ度の症例，ともにカルベジロール投与前と比較し，投与開始1-3ヵ月後から平均心拍数は約10%低下し，その効果は長期にわたり維持さ

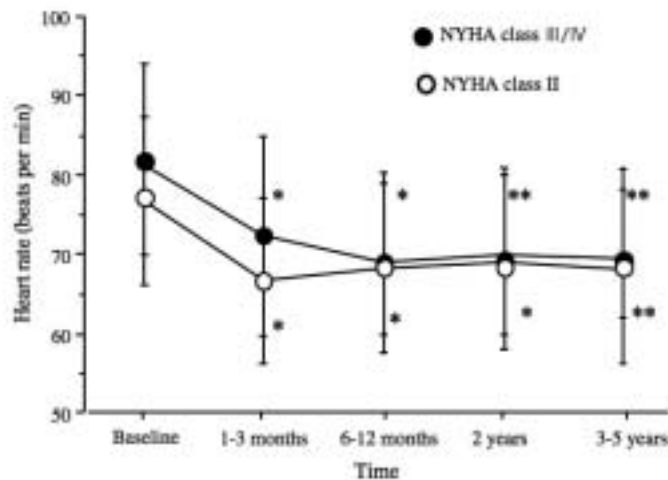


**Fig. 2** Changes in the population of NYHA functional class in the continuing group during follow-up

Values at baseline, 1 - 3 months, 6 - 12 months, 2 years, and 3 - 5 years are mean  $\pm$  SD.

\*  $p < 0.001$  vs baseline.

NYHA (s) = NYHA slight (moderate) Other abbreviation as in Table 1.



**Fig. 3** Changes in heart rate in the continuing group

\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.05$  vs baseline.

Abbreviation as in Table 1.

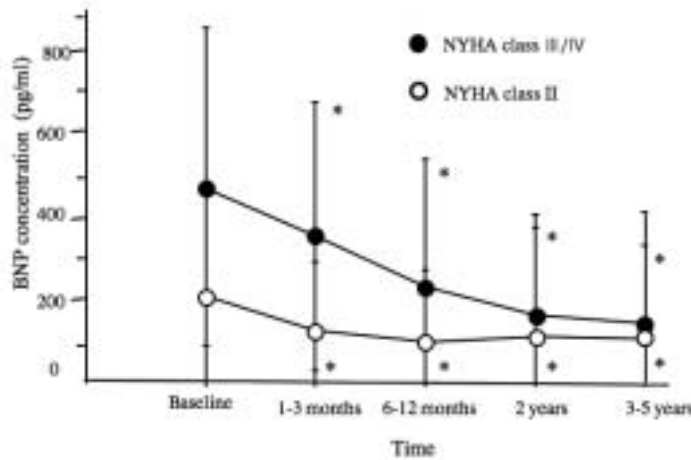
れた。とくに10 mg/day以上を継続内服していた症例では、開始1-3ヵ月後に心拍数は $80 \pm 11$ から $70 \pm 10$ /minへ約13%減少していた。

血漿BNP濃度の推移をFig. 4に示す。NYHA II度の症例において、血漿BNP濃度はカルベジロール投与前 $214.8 \pm 249.3$  pg/ml、1-3ヵ月後 $130.1 \pm 172.1$  pg/ml、6-12ヵ月後 $102.1 \pm 179.1$  pg/ml、2年後 $115.6 \pm 303.2$  pg/ml、3-5年後 $114.2 \pm 152.0$  pg/mlと推移した。NYHA III度の症例において、血漿BNP濃度は投与前 $484.7 \pm 390.5$  pg/ml、1-3ヵ月後 $365.3$  pg/ml、6-

12ヵ月後 $238.4 \pm 315.7$  pg/ml、2年後 $169.3 \pm 215.5$  pg/ml、3-5年後 $147.2 \pm 191.0$  pg/mlと推移した。NYHA II度の症例、III度の症例、ともに観察期間を通じすべての時期で投与前と比較して有意に血漿BNP濃度は低下していた。

## 6. 予 後

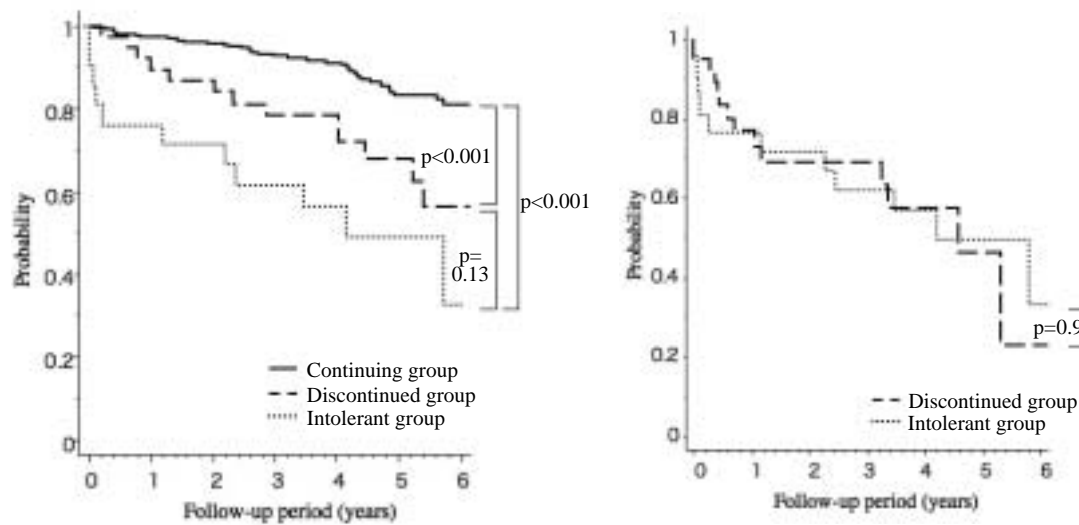
平均の観察期間は $4.4 \pm 1.8$ 年であり、期間中に58例(17.7%)が死亡した。死亡原因の内訳は心不全死16例、突然死20例、心筋梗塞1例、非心臓死21例(脳梗



**Fig. 4** Changes in brain natriuretic peptide concentration in the continuing group

\*  $p < 0.001$  vs baseline.

Abbreviations as in Table 1.



**Fig. 5** Probability of all-cause death after starting carvedilol

Kaplan-Meier analysis of the time to all-cause death in the three groups.

Left: Kaplan-Meier survival curve from the day of starting of carvedilol medication.

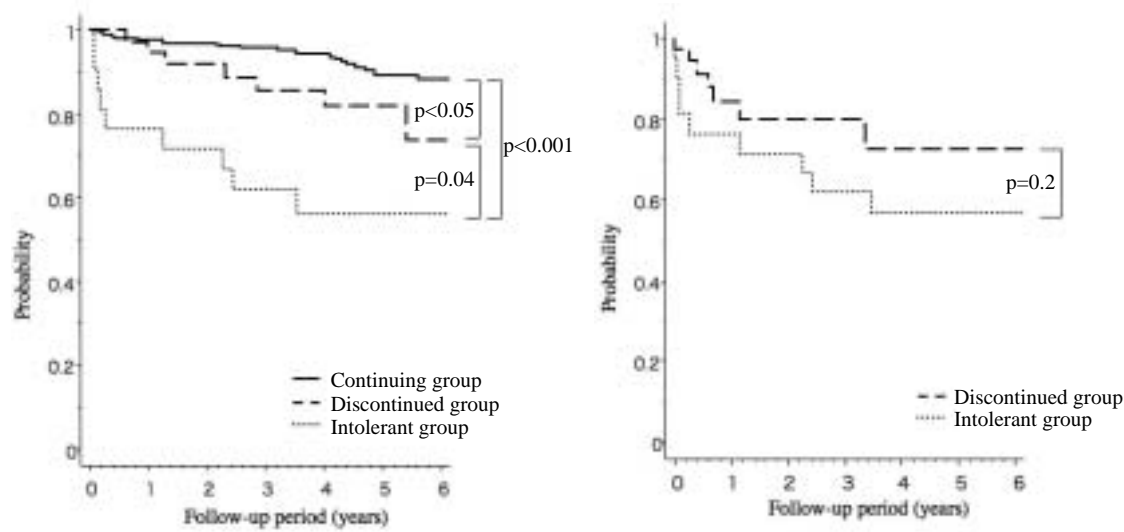
Right: Kaplan-Meier survival curve from the day of cessation of carvedilol medication.

塞4例,感染3例,腎不全2例,その他12例)であった。

累積生存曲線を Fig. 5 に示す。カルベジロール開始日を観察開始日とした比較では5年生存率は継続群で83%,中止群で68%,導入不可能群で49%であり,カルベジロール継続群の予後は導入不可能群あるいは中止群と比較し有意に良好であった(Fig. 5 - 左)。また,中止群の累積生存率は導入不可能群に比較して良い傾向にあった。ただし,中止群では平均  $1.5 \pm 1.8$  年間カルベジロールが投与されたのち中止されていた。そこで中止後の経過をみるために,カルベジロール中止日を観察開始日とした中止群と導入不可能群の生存曲線を Fig. 5 - 右に示す。中止群におけるカルベジロー

ル中止からの5年生存率は46%と不良であり,導入不可能群とほぼ同等であった。

つぎに,心臓死からの回避曲線を Fig. 6 に示す。カルベジロール開始日を観察開始日とした比較では,5年後の心臓死回避率は継続群で89%,中止群で82%,導入不可能群で56%であり,カルベジロール継続群は導入不可能群あるいは中止群より有意に心臓死が少なかった(Fig. 6 - 左)。中止群におけるカルベジロール中止後の心臓死回避曲線は Fig. 6 - 右のようであり,中止後5年における心臓死による死亡率は27%と高く,導入不可能群との間に有意差は認められなかった。



**Fig. 6 Probability of cardiac death after starting carvedilol medication**

Kaplan-Meier analysis of the time to cardiac death in the three groups.

Left: Kaplan-Meier survival curve from the day of starting of carvedilol medication.

Right: Kaplan-Meier survival curve from the day of cessation of carvedilol medication.

## 考 案

本研究は、重症例を含む日本人の心不全多数例に対するカルベジロールの忍容性と長期効果を検討した観察報告である。約94%にカルベジロールの導入が可能であり、NYHA心機能分類Ⅱ度においても導入不可能例は15.8%と、カルベジロールに対する比較的高い忍容性が示された。維持量は平均約14mg/dayであったが、心不全の自覚症状、血漿BNP濃度は軽症例も重症例も有意に改善し、その効果は4年以上にわたり持続していた。カルベジロール導入不可能例の予後は不良であったのに対し、継続例の5年生存率は83%と高かった。一方、カルベジロールを導入できたにもかかわらず、途中で中止した例の中止後の予後は極めて不良であることも明らかとなった。

遮断薬はその陰性変力作用や血圧低下、徐脈、喘息誘発などのため心不全患者すべてに導入し、継続できるものではない。欧米の大規模試験における投与中止率は8-32%である<sup>4,6,9</sup>。とくに導入時には、心不全の悪化が問題となる。軽症から中等症の心不全例を対象としたU.S. Carvedilol HF Study<sup>4</sup>では、割り付け前に2週間全例にカルベジロールの実薬が投与されたが、5.6%で導入に失敗している。Krumら<sup>13</sup>は慢性心不全症808例において、88%がカルベジロールに忍容

性があったが、NYHA分類Ⅱ度では13%、Ⅲ度では22%が不耐例であったと報告している。一方、重症例を対象としたCOPERNICUS試験<sup>9,14</sup>での、カルベジロール導入期8週までの実薬中止は4.4%と低く、導入期の死亡も含めた事故発生はプラセボ群と差はなかったという。本研究での導入不可能例は全体の6.4%と、U.S. Carvedilol HF Studyとほぼ同等であり、投与量に差はあるものの日本人のカルベジロールに対する忍容性は高いと考えられた。また、導入不可能例は、導入可能例と比較し、より重症で、左室駆出率は低く、血漿BNP濃度は有意に高かった。とくにNYHA分類Ⅲ度症例における導入不可能は27%と高かったが、その理由として、欧米の臨床試験では除外されている心臓移植待機患者や静注強心薬依存例など、より重症例が含まれていたことが考えられる。

欧米のほとんどの大規模試験におけるカルベジロールの目標維持量は50mg/dayであり、実際の投与量は30-45mg/dayである<sup>4,5,9</sup>。日本人のNYHA分類Ⅱ度の慢性心不全を対象としたMUCHA試験では<sup>10</sup>、174例が5mg/day群、20mg/day群、プラセボ群に割り付けられた。その結果、実薬群はいずれも、プラセボ群に比較して全死亡あるいは心血管事故による入院事故が有意に少なく、そのリスク減少率は5mg/day群で71%、20mg/day群で80%であった。すなわち、

MUCHA 試験では欧米に比べてより少量で心事故を抑制できることが示された。今回我々の検討では、平均の維持投与量は  $14.1 \pm 7.5$  mg/day であった。NYHA 分類 Ⅱ 度では  $12.1 \pm 6.9$  mg/day と重症例ほど少量であったが、この維持投与量で、自覚症状の改善と血漿 BNP 濃度の有意な減少は少なくとも 4 年以上持続していた。

遮断薬の用量比較は、 $\beta_1$  受容体の遮断効果としての心拍数減少率で評価されることが多い。NYHA 分類 Ⅱ 度の慢性心不全に対するカルベジロールの長期有効性を示した COMET 試験<sup>8)</sup>では、カルベジロール投与 4 ヶ月後に心拍数は 16.4% 減少し、それがほぼ維持されていた。本研究では、カルベジロール 10 mg/day 以上(平均  $16 \pm 7$  mg/day)を継続した症例での心拍数は、導入前と比較し、1-3 ヶ月後に約 13% 低下し、それが維持されていた。これは、カルベジロールの維持量が  $41.8 \pm 14.6$  mg/day であった COMET 試験とほぼ等しく、日本人では欧米の約 1/2 - 1/3 の量で同等の  $\beta_1$  遮断作用が得られることが示唆される。その理由の一つとして東洋人の  $\beta_1$  受容体に対する感受性は、欧米人に比較して高いことが挙げられる<sup>15)</sup>。以上のように臨床効果と心拍数減少効果からみると、我が国では 10 - 20 mg/day という欧米の 1/2 - 1/3 の用量で、カルベジロールの長期効果が得られるものと思われる。

カルベジロールの心不全に対する死亡率減少効果は 1996 年の U.S. Carvedilol HF Study 以来いくつかの大規模臨床研究の報告がある<sup>4, 10)</sup>。死亡減少率は 20 - 50% と対象の重症度などにより差はあるが、その予後改善効果は確立されたといつてよい。一方、本研究は比較対照試験ではないため、カルベジロールの予後改善効

果を直接実証することはできなかった。しかし、カルベジロールを途中で中止した症例の中止後の予後は、カルベジロールを導入できなかった重症例と同程度に不良であったこと、中止例と継続例の患者背景や心機能に差は認められなかったにもかかわらず、中止後の心臓死の発生率は継続群に比べて有意に高かったことは、カルベジロールの予後改善作用を間接的に示した所見といえる。慢性心不全例では遮断薬を中断すると、2 週間以内にリバウンド効果で心不全が悪化することが報告されている<sup>16)</sup>が、本研究における中止例の Kaplan-Meier 曲線では中止直後だけではなく 5 年以上にわたり確実に死亡例が発生し、継続例との差が開いている。すなわち、中止によるリバウンド効果だけではなく、カルベジロールを内服していないことが継続例に比べて予後を悪化させていることを示唆している。言い換えれば、カルベジロールの継続が長期にわたり慢性心不全患者の予後を改善していることを示す所見と思われる。

最後に、本研究は前向き観察研究ではあるが、カルベジロールの導入量、維持量、導入断念の決定、中止の決定、併用治療の選択は個々の医師の裁量に任された。真の至適用量と死亡の危険減少率ならびにそれらの重症度による違いを明らかにするには、さらなる検討が必要と考えられる。

## 結 論

日本人の慢性心不全例は、カルベジロールに対し高い忍容性を示した。我が国において、欧米の 1/2 - 1/3 のカルベジロール低用量の継続は、軽症から重症例までの慢性心不全例の自覚症状を改善し、長期にわたる予後を改善する可能性がある。

## 要 約

目的: 欧米における大規模試験では、遮断薬は慢性心不全患者の生命予後を改善し、その忍容性も高いことが示されている。しかし我が国では、慢性心不全患者における遮断薬の忍容性や長期予後は十分に明らかにされていない。本研究では、軽症から重症までの慢性心不全症例に対しカルベジロールの導入を試み、長期予後を観察することにより、日本人における遮断療法の忍容性と長期継続効果を評価した。

方法: New York Heart Association (NYHA) 心機能分類 Ⅱ 度の慢性心不全 327 例を対象とした。カルベジロールの初期投与量は、1.25 - 5 mg/day の中で選択し、最終の目標投与量は 20 mg/day とし忍容性をもとにカルベジロールを漸増した。NYHA 心機能分類、ホルター心電図での 1 日平均心拍数、血漿脳性利尿 Na ペプチド (BNP) 濃度の推移ならびに予後を観察した。症例は平均  $4.4 \pm 1.8$



年にわたり経過観察を行った。

結果: 327例のうち21例(6.4%)のみが導入不可能であり, 38例(11.6%)が経過観察中に内服を中止した。長期継続投与可能であった268例(82.0%)の平均維持投与量は $14.1 \pm 7.5$  mgであった。継続投与可能であった群ではNYHA心機能分類, 血漿BNP濃度が有意に改善し, 1日平均心拍数は有意に低下した。これらの有意な改善は, NYHA心機能分類 または 度の重症例においてより顕著であった。カルベジロール継続投与例の5年生存率は83%であり, 導入が不可能であった例(49%,  $p < 0.001$ )や途中で中止した例(68%,  $p < 0.001$ )に比較し有意に予後は良好であった。心臓死においても同様にカルベジロール継続群でその発生は有意に低かった。

結論: 日本人の慢性心不全例は, カルベジロールに対し高い忍容性を示した。我が国において, 欧米よりも少ないカルベジロール低用量の継続は, 軽症から重症までの慢性心不全例の自覚症状を改善し, 長期にわたる予後を改善する可能性がある。

*J Cardiol* 2006 May; 47(5): 229 - 237

## 文献

- 1) A randomized trial of beta-blockade in heart failure: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study( CIBIS ): CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; **90**: 1765 - 1773
- 2) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II( CIBIS-II ): A randomised trial. *Lancet* 1999; **353**: 9 - 13
- 3) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure( MERIT-HF ) *Lancet* 1999; **353**: 2001 - 2007
- 4) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1349 - 1355
- 5) Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease: Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; **349**: 375 - 380
- 6) Dargie HJ: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; **357**: 1385 - 1390
- 7) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N, for the MOCHA Investigators: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; **94**: 2807 - 2816
- 8) Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, for the Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial( COMET ): Randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **362**: 7 - 13
- 9) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1651 - 1658
- 10) Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyooka T, Handa S, Yokoyama M, Matsuzaki M, Takeshita A, Origasa H, Matsui K, Hosoda S, for the MUCHA Investigators: Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: The Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment( MUCHA ) trial. *Am Heart J* 2004; **147**: 324 - 330
- 11) Fujimura M, Yasumura Y, Ishida Y, Nakatani S, Komamura K, Yamagishi M, Miyatake K: Improvement in left ventricular function in response to carvedilol is accompanied by attenuation of neurohumoral activation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2000; **6**: 3 - 10
- 12) Yokota Y, Nomura H, Kawai H, Fukuzaki H: Effects of long-term beta-blockade therapy in patients with dilated cardiomyopathy: Serial clinical and echocardiographic observations. *Jpn Circ J* 1992; **56**: 52 - 61
- 13) Krum H, Ninio D, MacDonald P: Baseline predictors of tolerability to carvedilol inpatients with chronic heart failure. *Heart* 2000; **84**: 615 - 619
- 14) Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival ( COPERNICUS ) Study Group: Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: Results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; **289**: 712 - 718
- 15) Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM: Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; **41**: 815 - 850
- 16) Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A: Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy: Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989; **80**: 551 - 563