

3. 慢性心不全に対する β 遮断薬治療

堀 正二*

慢性心不全の治療目標は、予後の改善と QOL の改善である。 β 遮断薬は、その陰性変力作用のため心不全には禁忌とされてきたが、近年の大規模臨床試験の成績から、予後の改善効果は ACE 阻害薬を凌駕し、心機能の改善効果も大きく、心不全の増悪による入院も減少させることが明らかになり、ACE 阻害薬とともに慢性心不全の基本治療薬としての位置を確立しつつある。

慢性心不全に対する β 遮断薬治療の有用性は、1975 年 Waagstein らによって最初に報告されたが、それまでの治療方針と大きく異なることから、一般には受け入れられなかった。しかし、10 年前より大規模臨床試験が行われるようになり、1993 年メトプロロールを用いた MDC 試験を皮切りに、慢性心不全に対する β 遮断薬の有用性が次々と実証されてきた。USCP 試験では優れた予後改善効果が示され、その後、MERIT-HF 試験でメトプロロール徐放錠が、また CIBIS II 試験でピソプロロールが、予後の改善、突然死の抑制をもたらすことが明らかにされた。さらに最近、COPERNICUS 試験において、重症心不全においてもカルベジロールが有効性を示したことから、軽症から重症まで慢性心不全に対する β 遮断薬の有用性が確立したといえる。

β 遮断薬は通常 ACE 阻害薬と併用して用いられるが、予後改善効果のみならず、用量依存的に心機能の改善効果もみられる。しかし、 β 遮断薬は導入期に心不全の増悪を惹起することがあるので、ごく少量から開始し緩徐に漸増する必要がある。有効性の機序は単一ではなく、 β 受容体の情報伝達障害の改善、Ca 過負荷、酸化ストレスによる心筋細胞障害の抑制、心拍数の減少によるエネルギー代謝や拡張期特性の改善、抗不整脈作用など多面的に作用するものと考えられている。わが国でも MUCHA 試験が実施され、優れた成績が得られたため、最近保険適用が認可された。

β -Blocker Treatment of Chronic Heart Failure

MASATSUGU HORI Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine



*ほり・まさつぐ：大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学教授。昭和45年大阪大学医学部卒業。昭和53年同第一内科助手。平成6年同講師。平成9年同教授。平成11年現職。主研究領域／心不全のメカニズムの解明と治療法の確立。拡張性心不全の病態解明と心肥大のメカニズム。虚血耐性の解明。

Key words

慢性心不全
 β 遮断薬治療
大規模臨床試験
MUCHA 試験

はじめに

慢性心不全の治療目標は、予後の改善とQOLの改善である。慢性心不全の原因は、心ポンプ機能の低下であり、機能低下が強いほど予後も不良でQOLも低下するため、陰性変力作用の強いβ遮断薬は心不全治療には禁忌とされてきた。しかし、心不全における交感神経活性の亢進が心筋障害を助長し、予後を悪化させることが明らかになり、β遮断薬の心保護作用が注目されるようになった。近年多くの大規模臨床試験が実施され、期待を上回る好成績が得られたため、ACE阻害薬とともに慢性心不全の基本治療薬と位置付けられるようになった。

1. 慢性心不全に対するβ遮断薬治療の歴史

慢性心不全治療に対するβ遮断薬の有効性を最初に示したのは、スウェーデンのWaagsteinらで、1975年に初めて報告された¹⁾。彼らは、7例の拡張型心筋症の患者に2～12カ月間β遮断薬を投与し、心不全症状のみならず心機能が改善することを報告した。1979年同グループは、β遮断薬投与により拡張型心筋症患者の予後が改善することを報告し、さらに、β遮断薬治療を中止すると心不全が増悪することを示した²⁾。その後、他のグループも拡張型心筋症の心不全患者にメトプロロールを投与し、心不全症状および心機能の改善がみられることを確認した。Englemeierらは25例のクロスオーバー試験で、またAndersonらは50例の前向き無作為割付け試験で同様の成績を示し、β遮断薬治療への先駆的役割を果たした。さらに、スタンフォード大学で心移植の適応患者10例にメトプロロール治療が試みられ、9例に臨床的改善がみられ、4例が心移植待機リストから

削除されたことが報告された。このように、小規模研究ながらβ遮断薬が慢性心不全の治療に有効である証拠がいくつか提示される一方で、β遮断薬の有効性を否定する報告もなされた。β遮断薬の有効性に対して異なる成績が得られた原因は、β遮断薬の投与期間、β遮断薬のISA作用の差による可能性が指摘され、その後の検討でISA作用のないβ遮断薬を少量から漸増し、数カ月間経過観察する必要性が支持されるようになった。

2. β遮断薬の有効性のメカニズム

β遮断薬の投与が心不全症状を改善し心機能を改善するのは、β遮断薬の長期効果に基づくものであること、またそのメカニズムとして心拍数の低下や陰性変力作用による心筋酸素需要の抑制、拡張時間の延長による拡張機能の改善、交感神経・レニンの抑制による血管拡張、カテコラミンによる心筋傷害の抑制のほか、β受容体のup-regulationによる心機能の改善などが考えられた。しかし、β受容体のup-regulationはカルベジロールでは認められないことから、本仮説は否定的であると考えられている。

心不全では、細胞内の種々の蛋白に変化が生じる。β受容体をリン酸化するβ受容体キナーゼ(βARK)が誘導されβ受容体活性を抑制するが、β遮断薬の投与によりβ受容体の脱感作は抑制される³⁾。β受容体とG蛋白の脱共役現象もβ遮断薬投与で抑制されるため、心筋の交感神経反応が改善されることが明らかになってきた。

心不全では活性酸素種(ROS)の産生が亢進し、脂質過酸化の亢進を示すlipid peroxideやmalondialdehydeが高く、チオバルピツール酸反応物質(TBARS)も高値を示す⁴⁾。心不全で増加したROSは細胞障害因子として働き、心機能を低下させるのみならず、ミトコ

ンドリア電子伝達系の機能不全を惹起する。β遮断薬，とくにカルベジロールは抗酸化作用が強く，TBARSを低下させる。抗酸化作用は，アポトーシス抑制にも関与することが知られている。

心不全ではまた，心筋細胞内Ca²⁺ホメオスタシスに異常が認められる。細胞内Caトランジェントのピークは低く，拡張期Ca濃度が高い⁵⁾。不全心ではCa調節蛋白の変化がみられ，SERCAは減少，フォスフォランバンは増加する。β遮断薬投与によりこれらのCa抑制蛋白の発現が正常化し，Caトランジェントもその変化が改善することが報告されている。近年β受容体刺激によりAキナーゼの過リン酸化が生じ，リアノジン受容体の調節蛋白であるFKBPがリアノジン受容体から解離し，Ca漏出の原因になることが報告されている。

β遮断薬は心拍数を低下させ，拡張期左室流入の改善を促す。また，拡張型心筋症で運動時にみられる左室拡張期圧容積関係の上方へのシフトがβ遮断薬の投与により抑制され，左室スティフネスの改善に有用であることが示されている。β遮断薬は，心拍数の抑制により心筋酸素消費を抑制しエネルギー代謝を改善するが，Ca過負荷による細胞骨格の崩壊を修復する作用も発揮する。また，β遮断薬は心不全で低下している細動閾値を上昇させ，電氣的不均一性を是正し，突然死の抑制にも働いていると考えられる。以上のように，β遮断薬の有効性のメカニズムは複合的であり，単一機能で説明することができない。

3. β遮断薬の大規模臨床試験(表)

慢性心不全に対するβ遮断薬の本格的な臨床試験の先駆けになったのは，メトプロロールを用いたMDC(Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial)で，383例の拡張型心

表1 慢性心不全に対するβ遮断薬治療の大規模臨床試験

Recent clinical trials		1993	1996	
MDC	1993	metoprolol		n=383
CIBIS	1994	bisoprolol		n=641
USCP	1996	carvedilol		n=1,094
Late breaking trials		1999	2000	
CIBIS II	1999	bisoprolol		n=2,647
MERIT-HF	1999	metoprolol CR/XL		n=3,991
BEST	1999	bucindolol		n=2,708
COPERNICUS	2000	carvedilol		n=2,289

筋症患者(NYHA II～III度，左室駆出率<40%)を対象に二重盲検比較試験を行い，12カ月間の追跡を行った。その結果，メトプロロール群で心機能，QOLの有意の改善が認められたが，死亡率はプラセボ群との間に有意差を認めなかった(P=0.058)。ビソプロロールを対象に実施されたCIBIS(Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)試験(NYHA III～IV度，左室駆出率<40%，n=641)でも，心機能分類の改善や心不全の増悪による入院は有意に減少したが，死亡率については有意差が得られず，大規模な臨床試験の必要性が示唆された。

β遮断薬の予後改善効果が初めて実証されたのは，カルベジロールを用いたUSCP(U.S. Carvedilol Program)試験で，1996年にその成績が報告された⁶⁾。本試験は，運動耐容能に基づき層別化した4試験(PRECISE，MOCHA試験を含む)を統合したもので，プラセボ群398例，カルベジロール群696例(左室駆出率<35%)が対象とされた。カルベジロール投与による死亡のリスク減少は65%(P<0.001)で，突然死のリスクも著明に減少することが示されたため，試験は予定より早期に終了させることが勧告された。その後，均一な母集団を対象とする大規模臨床試験が次々と実施された。

1999年に報告されたCIBIS II試験は，

NYHA III～IV度の慢性心不全患者（左室駆出率<35%）2,647例を対象に、ピソプロロールの死亡率に及ぼす効果を検討した⁷⁾。本試験でも死亡の減少（リスク減少44%）が認められ、突然死も著明に減少したため、予定より

早期に終了した。徐放性メトプロロールについても、3,991例（NYHA II～IV度，左室駆出率<40%）を対象としたMERIT-HF（Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure）試験が実施され，死亡の相対リスクにおいて34%の低下が得られ，本試験も早期に中止された⁸⁾。このように，異なるβ遮断薬においてほぼ同等のリスク減少が得られることが示されたが，さらに注目されるのは最近，重症の慢性心不全患者（NYHA IV度，左室駆出率<25%，n=2,289）を対象としたCOPERNICUS（Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial）試験が行われ，この試験でも総死亡率において35%のリスク減少が認められた（図1）⁹⁾。

一方，NYHA I度の心筋梗塞後の左室機能障害患者を対象としたCAPRICORN（Carvedilol Post-infarct Survival Control in LV Dysfunction）試験でも，カルベジロールが全死亡率を減少させることが明らかになり，β遮断薬は軽症から重症例まで死亡の減少，心不全の悪

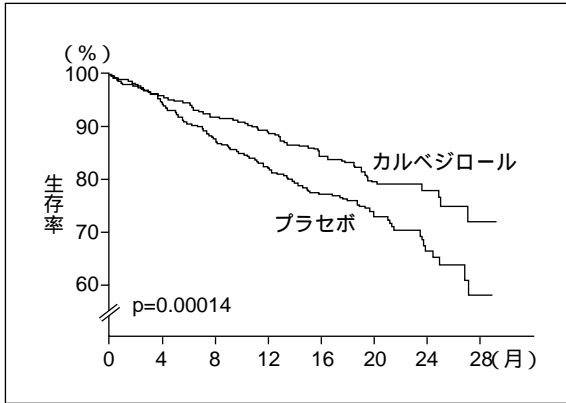


図1 COPERNICUS試験 一次エンドポイント
カルベジロール群で死亡率が約35%低下した。

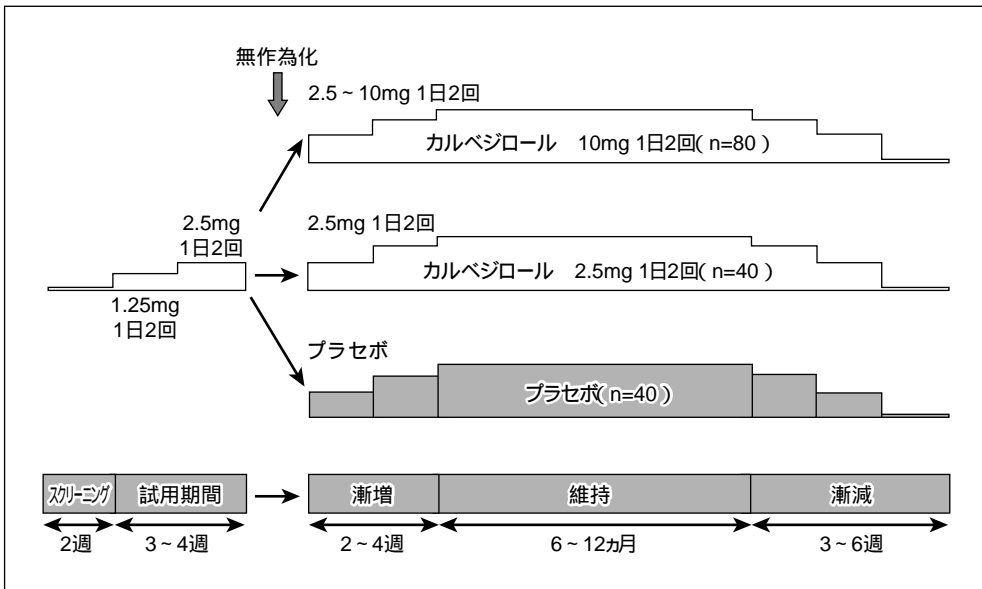


図2 MUCHA試験 投与スケジュール

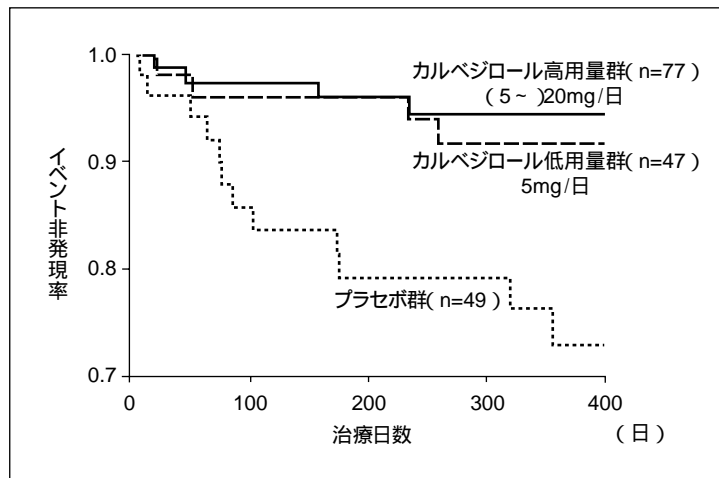


図3 MUCHA 試験 全死亡または全心血管系の原因による入院

カルベジロール高用量群はプラセボ群に比べて全死亡または全心血管系の原因による入院のリスクを 80% 低下させた ($p=0.002$) .

[参考: 低用量群は全死亡または全心血管系の原因による入院のリスクを 70% 低下させた ($p=0.024$)]

化による入院の減少に有効であり、心機能の改善をもたらすことが実証された¹⁰⁾ .

わが国でもカルベジロールを用いた MUCHA (Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment Trial) 試験が行われ、好成績が得られたため、カルベジロールが慢性心不全治療薬として保険適用が認可された(図 2 , 3) . 本試験は、NYHA II ~ III 度で左室駆出率が 40% 以下の慢性心不全患者 174 例を対象としたプラセボ対照の無作為比較試験であり、カルベジロール群には 2.5 mg 1 日 2 回投与の低用量群と 10 mg 1 日 2 回投与の高用量群の 2 群が設定され、漸増法により用量設定がなされ、1 年間追跡された . 症例数が少ないため死亡例が 4 例のみで死亡率の差は認めなかったが、心不全の悪化 (入院及び薬剤の増量) の減少は低用量群で 71% , 高用量群で 80% と高値であり、その有効性が実証された . また本試験でも左室駆出率の改善が用量依存性に認められた .

4 . β 遮断薬投与の実際

これまでの臨床試験は、いずれも ACE 阻害薬を含む一般的な心不全治療を行っている状態で β 遮断薬が追加されたものであり、実地診療においても ACE 阻害薬投与により症状の安定している患者に導入を試みる必要がある . カルベジロールの場合、1.25 mg または 2.5 mg を 1 日 2 回に分けて投与を開始し、1 ~ 2 週間ごと倍量に増量するのが一般的である . β 遮断薬の導入時にはその陰性変力作用のために多少心不全の悪化がみられることがあるが、そのときは利尿薬の増量などで心不全の軽減を図るか、 β 遮断薬の減量を試みる . また血圧、心拍数が低下することもあるので、収縮期血圧が 90 mmHg 以下の症例や心拍数が 50/分以下の症例には投与を避けるべきであろう . 房室ブロックの出現など、 β 遮断薬の一般的留意点は当然遵守されなければならない . 患者の病状を観察しながら増量し、1 日量

が5～10 mgになれば1カ月間隔で20 mgまで増量し、維持量としてそのまま継続するのが標準的投与方法である。これまでの大規模臨床試験でも導入時の脱落は10%以下であり、プラセボ群と差がないことから、β遮断薬の導入は患者観察を十分に行えば比較的容易であるといえる。安全性を重視して少量から開始し、経過をみながら緩徐に増量することが最も重要である。

〔文献〕

- 1) Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, *et al.* : Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989 ; 80 : 551 563.
- 2) Swedberg K, Waagstein F, Hjalmarson A, *et al.* : Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta receptor blockade. *Lancet* 1979 ; 1 : 1374.
- 3) Boehm M, Deutsch HJ, Hartmann D, *et al.* : Improvement of post-receptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure. *JACC* 1997 ; 30 : 992 996.
- 4) Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, *et al.* : Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *JACC* 1998 ; 31 : 1352 1356.
- 5) Gwathmay JK : Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. *Circ Res* 1987 ; 61 : 70 76.
- 6) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham K, *et al.* : 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.
- 7) CIBIS-II investigators and Committee : The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) : a randomized trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 9 13.
- 8) MERIT-HF Study Group : Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomized Investigation Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet* 1999 ; 353 : 2001 2007.
- 9) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, *et al.* : Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1651 1658.
- 10) The CAPRICORN investigators : Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction ; the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001 ; 357 : 1385 1390.