

た、IVUS測定の結果から、アムロジピン投与によりアテローム容積の増大を抑制する傾向が認められた。

ACTION試験の結果で特に注目されるのは、長時間作用型ニフェジピン製剤群が安定狭心症患者における心不全の新規発症をプラセボ群に比し29%有意に抑制した点と冠動脈造影や冠動脈バイパス術の施行が、ニフェジピン群で有意に減少した点である。特に、心不全の新規発症を有意に抑制した点はCa拮抗薬としては初めての結果であり、従来のを覆し、これからの薬物治療の新たな選択肢となる可能性が示唆されたと言える。また、1995年のメタ解析の報告以来懸念されていたCa拮抗薬の安全性に関しても、長時間作用型ニフェジピンは問題がないことが同時に再確認された。一次エンドポイント(主要心血管イベントの発症を伴わない生存)については両群に有意差は認められなかったが、背景因子をみると、ACTION試験にエントリーした症例において高率に二次予防のための治療が行われていたことに加え、試験開始時の血圧が137.5/79.8mmHgと、ALLHAT試験¹⁷⁾における治療後の到達血圧と同程度に低く、長時間作用型ニフェジピン群とプラセボ群の2群間に有意差が付きにくい患者群であったと考えられる。

冠動脈造影や冠動脈バイパス術の施行がニフェジピン群で有意に減少し、新規の心不全発症が有意に抑制されたことから、長時間作用型ニフェジピン製剤が狭心症そのものの悪化抑制に加え、狭心症から心不全への移行も抑制することが示唆された。こうした背景には、ニフェジピンの持つ強い血管保護作用、なかでも血管内皮機能改善作用の影響が推測される。すでに、ENCORE(Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function) I/II^{20, 21)}試験やINSIGHT(International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)^{22, 23)}試験などの臨床試験により、ニフェジピンの血管内皮機能改善作用は明らかになっている。今後、高血圧の治療において、特に心不全の

合併がなく狭心症状を伴う高血圧患者に対する薬物治療の第一選択薬として、長時間作用型ニフェジピン製剤が推奨される。

CAMELOT試験は、PREVENT(Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial)²⁴⁾試験において、長時間作用型Ca拮抗薬アムロジピンに頸動脈硬化抑制作用があるという報告を受けて実施された試験で、正常血圧の冠動脈疾患既往例を対象として、アムロジピン・エナラプリル・プラセボの心血管イベント抑制効果を比較検討した。アムロジピンとエナラプリルが、プラセボと比較して、同程度降圧していたにもかかわらず、心血管イベントはアムロジピン群でのみ有意に抑制された。すなわち、アムロジピンには、降圧以外の作用によりイベントを抑制する降圧を超えた作用が存在する可以考虑ことができ、これが最も大きなCAMELOT試験のメッセージと言える。

また、ACE阻害薬であるエナラプリルと比べた場合、一次心血管疾患複合エンドポイントでは有意でないものの、エナラプリルよりも良好な心疾患イベント予防効果を発揮し、サブグループにおけるIVUSを用いた内膜プラーク容積の変化は、この臨床知見を裏づけるものであった。この成績から、アムロジピンの冠動脈疾患進展抑制効果はエナラプリルのそれよりも優れている可能性が示唆された。

また、本試験の特徴は、すでにスタチンやアスピリンが80%以上の症例で処方されているという状態であるにもかかわらず、さらにCa拮抗薬の追加投与により血管イベントが予防できることを示した点でも注目値する。ただし、CAMELOT試験を検討する際にいくつかの考慮すべき点が存在する。まず、2年間という比較的短期間に生じたイベントの大半は血行再建術施行と入院を要する狭心症増悪であった。元来、Ca拮抗薬は抗狭心症薬であり、ACE阻害薬は降圧薬であることを考えると、Ca拮抗薬が狭心症の発症をより効果的に防止した結果は当然とする見方もある。より長期間の観察で、よりハードなエンドポイントである心筋梗塞や心不全の発症を含めて優

位な成績を示せるか、現時点ではいまだ明らかになっていない。しかしながら、狭心症症例における降圧薬の第一選択は動脈硬化抑制効果・抗狭心症効果・降圧効果の3つの効果を発揮する1日1回型ニフェジピン製剤やアムロジピンなどの長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬であることは間違いないと思われる。

(高橋 潤・下川宏明)

■ 文 献

- 1) 石井富雄. 高血圧薬物療法の変遷と展望. 脈管学1997; 9: 551.
- 2) Moser M et al. An overview of the meta-analyses of the hypertension treatment trials. Arch Intern Med 1991; 151: 1277-1279.
- 3) The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429-1435.
- 4) Pfeffer MA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. N Engl J Med 1992; 327:669-677.
- 5) The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-828.
- 6) Kober L et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 333: 1670-1676.
- 7) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
- 8) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-691.
- 9) Flather MD et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1575-1581.
- 10) Yusuf S et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-153.
- 11) The EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-788.
- 12) Braunwald E et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-2068.
- 13) Smith SC Jr et al. AHA/ACC scientific statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001; 104: 1577-1579.
- 14) Pilote L et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? Ann Intern Med 2004; 41: 102-112.
- 15) Furberg CD et al. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326-1331.
- 16) Psaty BM et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274: 620-625.
- 17) ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-2997.
- 18) Poole-Wilson PA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 849-857.
- 19) Nissen SE et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-2226.
- 20) The ENCORE Investigators. Effect of Nifedipine and Cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. The ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). Circulation 2003; 107: 422-428.
- 21) Carlier SG. ENCORE II: the long term Effect of Nifedipine on vasomotion and vessel morphology in patients with CORonary artery disease: an intravascular ultrasound-assisted Evaluation. ESC Congress 2004.
- 22) Simon A et al. Differential effects of nifedipine and coamilofide on the progression of early carotid wall changes. Circulation 2001; 103: 2949-2954.
- 23) Motro M et al. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. Hypertension 2001; 37: 1410-1413.
- 24) Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Circulation 2000; 102: 1503-1510.

心不全における使い方

柴 信行・下川 宏明

ポイント

- ▶ β 遮断薬は慢性心不全症例において自覚症状・心機能・生命予後の改善をもたらす。
- ▶ まず症例ごとに十分な評価を行って、安定期にあることを確認する。その後、少量から開始し、ゆっくり増量する。
- ▶ 日本人の慢性心不全における β 遮断薬の最適投与量については、今後の検討が必要である。

β 遮断薬は、その陰性変力作用により心不全を悪化させる可能性があるため、かつては慢性心不全には禁忌であるとされてきた。しかし、大規模臨床試験において β 遮断薬の心機能ならびに予後改善効果が明らかにされ、現在ではアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬とともに慢性心不全に対する基本的な治療薬として使用されるようになった。本稿では、 β 遮断薬の実際的な使用法や注意点について述べる^{1,2)}。

基本的な作用機序

慢性心不全では、心ポンプ機能低下を代償するために交感神経系の亢進が生じている。これは短期的には循環動態を安定させるが、長期的には心筋障害をもたらす、病態の進行を促進する。 β 遮断薬は、亢進した交感神経活性を改善させ、主に、①心室充満の改善、②心筋酸素消費量減少、③前負荷と後負荷の減少、④心筋の交感神経緊張に対する反応性の改善、⑤抗酸化作用、⑥抗不整脈作用などにより、心不全改善効果をもたらすと考えられている。

どのような症例が対象となるか

すべての安定した左室収縮不全による慢性心不全症例が対象になりうる。拡張不全症例や著明な徐脈ないし低血圧を示す症例には、現時点では、ま

だ十分なエビデンスが得られていない。NYHA I 度の症例では心不全への進展抑制が、NYHA II ~IV 度では自覚症状・心機能・生命予後の改善が期待できる。NYHA が III 度以上の症例、慢性閉塞性肺疾患、重症糖尿病、慢性閉塞性動脈硬化症、II 度以上の房室ブロック、洞不全症候群などの併存症のある症例では、禁忌症例ではないことを確認したうえで、risk と benefit を十分に考慮し、入院のうえで、循環器専門医の管理下で導入することが推奨される。

どの β 遮断薬を使うか

現時点では、心不全に対する β 遮断薬の有用性は β 遮断薬全体のクラス効果によるものではないと考えられている¹⁾。大規模臨床試験で有用性が示されているのは、 β_1 選択性 β 遮断薬のメトプロロール(セロケン[®])、ビソプロロール(メインテート[®])と、非選択性 β 遮断薬で α_1 遮断作用、抗酸化作用を有するカルベジロール(アーチスト[®])のみである。本邦では、カルベジロールのみが慢性心不全の病名で保険償還が適用されている。どの β 遮断薬がより有効かはいまだ結論が出ていないが、経験的には、慢性閉塞性肺疾患症例に投与する必要があるときは β_1 選択性 β 遮断薬を、糖尿病や慢性閉塞性動脈硬化症を合併する例ではカルベジロールを選択することが多い。

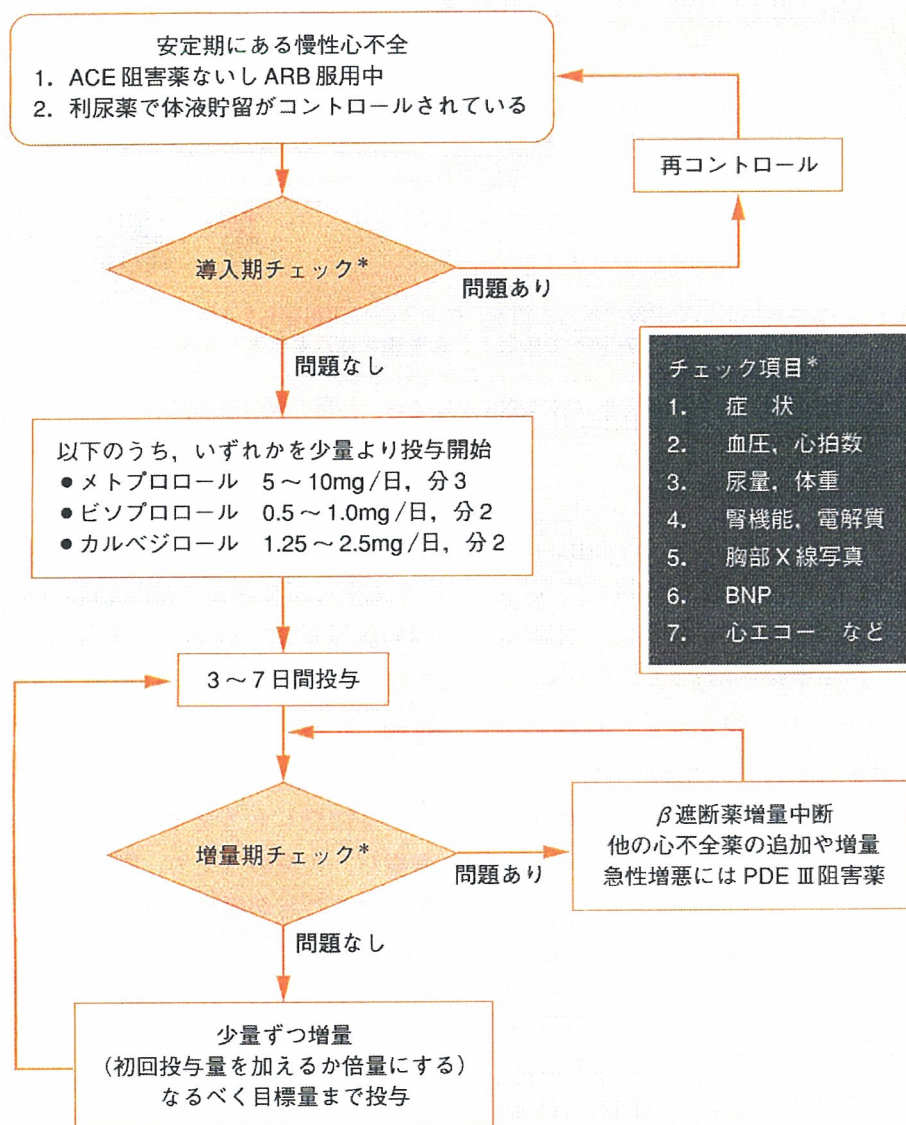


図1 β遮断薬の導入と増量の例

治療開始時期と投与方法

左室収縮障害が認められ、慢性心不全が安定期にあることが確認されれば、禁忌でない限り、可及的早期にβ遮断薬投与を開始する。図1に導入と増量のフローチャートを示した。体液貯留がある場合は利尿薬で十分にコントロールしておく必要がある。いずれのβ遮断薬でも、少量から投与を開始し、3～7日ごとに症状・理学所見・画像診断・脳性利尿ペプチド(BNP)など

の検査を繰り返し施行し、心不全の増悪がないことを確認した後に増量を行う。β遮断薬導入の high risk 群として、①左室駆出率が20%以下、②NYHAがIII度以上、③BNPが200 pg/ml以上、④重症心室性不整脈の合併が挙げられる。欧米ではメトプロロール(CR/XL) 200 mg/日、分1、ビソプロロール 10 mg/日、分1、カルベジロール 50～100 mg/日、分2という目標量までの増量が推奨されている。しかし、β遮断薬の有効性・忍容性には人種差があり、現時点では日

本人における最適量は知られていない。経験的に、メトプロロールでは80 mg/日、ビソプロロールは5 mg/日を目標量とし、またカルベジロールでは必要最小量は5 mg/日、目標量は20 mg/日とする報告が多い³⁾が、重症例では投与後の脈拍低下が10%に達した時点とする場合もある。近年、BNPを指標にした心不全治療が行われるようになってきている。通常、200 pg/mlを目標にしてβ遮断薬の調節を行うが、理学所見や検査結果をもとに総合的に判定する。

副作用出現時の対策

投与開始時や増量時によく認められる付随症状について記す。

1. 心不全増悪

軽度のうっ血がみられても、血行動態が維持されていれば、利尿薬の増量を中心とした心不全治療の強化を行う。やむを得ない場合でも、β遮断薬を中止せずに半減するにとどめたい。

2. 疲労感

頻度の多い副作用であるが、数週間の経過で自然に回復することが多い。低心拍出が原因の場合は減量～中止が必要になる。

3. 徐脈・低血圧

無症状かつ軽度の徐脈・低血圧は経過観察のみでよい。心拍数50/分未満の徐脈で、ふらつき感などの症状がある場合や、II度以上の房室ブロックが出現するときには、β遮断薬の減量が必要になる。低血圧症状が遷延する場合は、他の降圧薬の服薬時刻の変更や減量により調節してもよい。

効果の判定と安定期の管理

β遮断薬導入後3～4日して、尿量が維持され心拍数の低下がみられれば、忍容できる可能性が

高い。左室駆出率は、投与開始後数カ月～1年以内に改善することが多いが、QOLは改善までに1年以上かかることもある。β遮断薬に忍容できない症例の頻度は5～6%と報告されている。安定期におけるβ遮断薬の減量は、心不全の増悪を招来することがあり、細心の注意が必要である。また、服用中断により死に至る症例も報告されており、患者教育はきわめて重要である。心不全急性増悪時においても最初に行うことは体液貯留の是正であり、β遮断薬の安易な減量や中止は行うべきでない。強心薬の点滴が必要になることがあるが、可能なら、β遮断薬投与を継続したままホスホジエステラーゼ(PDE)III阻害薬の使用を考慮する。

●おわりに β遮断薬治療は、禁忌症例でなければ左室収縮不全による慢性心不全に必ず試みるべき治療と考えてよい。しかしながら、導入には少なからぬ経験が必要であると同時に、症例に応じて効果が多様である点に十分な配慮が必要である。

文献

- 1) Hunt SA, et al : ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. J Am Coll Cardiol 46 : e1-82, 2005
- 2) McMurray J, et al : Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure ; Putting guidelines into practice. Eur J Heart Fail 7 : 710-721, 2005
- 3) Hori M, et al : 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 147 : 324-330, 2004

A New Approach with a Combined Cohort Study and Randomized Controlled Trials - Lessons from the CHART Study -

Nobuyuki Shiba, Mika Matsuki, Yutaka Kagaya, Hiroaki Shimokawa
Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of
Medicine

Randomized controlled trial (RCT) is widely considered the most reliable method to provide scientific evidence, however, all RCTs may not be completed as originally planned. Major difficulties in conducting RCTs in Japan include limited budgets to run the trials and the absence of research nurses who support physicians. A well-designed prospective cohort study might be one of realistic surrogates for RCTs, although the scientific level of such observational study is considered to be relatively low. We started the CHART study (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District: N=1,278) in February 2000 to elucidate the characteristics and prognosis of Japanese patients with chronic heart failure (CHF), which has provided many important findings until it was completed in December 2005. We recently started a prospective multi-center registry of CHF patients, called CHART-2, in October 2006 that consecutively enrolls 10,000 patients with stage-B/C/D CHF. We expect that this new cohort will elucidate the importance of medical interventions in patients at higher cardiovascular risks (e.g. metabolic syndrome). Furthermore, we have simultaneously started a prospective randomized open-label trial, called SUPPORT Trial, to clarify the prognostic benefit of angiotensin II type-1 receptor blocker in consecutive 1,000 hypertensive patients with symptomatic CHF from the CHART-2 registry. Importantly, our team engaging in these projects includes several research nurses and laboratory technicians who regularly visit all collaborating institutions, helping participating physicians avoid time-consuming works. Our strategy to combine a cohort study and a RCT with research nurses may be a cost-effective and promising approach to enhance the chances of successful completion of clinical studies in Japan.

CP-106

慢性心不全患者看護における栄養状態・リスク評価の重要性

東北大学循環器病態学分野¹、 東北大学病院²

大崎 静香¹、 多田 智洋¹、 松木 美香¹、 伊藤 大輔¹、 雪下 桐子¹、
柴 信行¹、 鈴木 由美²、 下川 宏明¹

【背景】 心不全患者の治療や看護においては栄養状態の評価・管理は重要である。これまで心不全患者の低栄養状態は予後不良の予測因子とされてきたが、一方ではメタボリック症候群のような肥満に基づく代謝障害も心疾患の増悪因子と考えられる。栄養状態と心不全患者の関係は複雑であり、未だ十分な検討は行われていない。

【目的と方法】 当科において 2000 年 2 月より開始した慢性心不全登録(CHART 研究)のうち、当科に通院歴があり、B型ないしC型肝炎ウイルス検査が陰性の 272 名を対象として、Body Mass Index (BMI)と患者背景の関連を検討する。

【結果】 BMIによって研究対象を るいそう群(BMI < 18.5) : 14.0%、正常群(BMI 18.5~25) : 59.9%、肥満群(BMI ≥ 25) : 26.1% に分類した。糖尿病・高血圧・高脂血症・高尿酸血症・貧血を危険因子と考えその個数を計算すると、るいそう群と肥満群で有意に高かった。また各群の特徴は、るいそう群では貧血の割合が高く、心不全の重症化を示すB型利尿ペプチドも高値であったが、一方肥満群では、心不全症状は有意に軽症で、心血管リスクと関連するとの報告もあるγ-glutamyltransferaseは高い傾向にあった。

【結語】 慢性心不全患者において、るいそうと肥満の両者の評価と管理が、予後改善に有効である可能性が示唆された。以上より、リスクファクターを減らすことを視野に入れた生活習慣の維持を支えていくことが看護者の役割の一つであると考えられる。

慢性心不全患者看護における栄養状態・リスク評価の重要性

東北大学循環器病態学分野¹⁾ 東北大学病院²⁾

大崎 静香¹⁾ 多田 智洋¹⁾ 松木 美香¹⁾ 伊藤 大輔¹⁾ 雪下 桐子¹⁾ 柴 信行¹⁾ 鈴木 由美²⁾ 下川 宏明¹⁾

背景

- 心不全患者の治療、看護において栄養状態の評価、管理は重要である
- 心不全患者の低栄養状態は予後不良であるが、一方でメタボリック症候群のような過栄養状態も心疾患の増悪因子と考えられる
- しかし、栄養状態と心不全の関係はまだ十分検討されていない

The CHART Chronic Heart Failure Analysis and Registry in Tohoku District



- 2000年2月より登録開始
- 東北地方18都市、26施設
- 器質的心疾患を伴う安定した慢性心不全患者
- EF<50%、LVDd>55mm
- もしくは、心不全入院歴を有する
- 総患者数 1278名
- 平均観察期間 3.5±1.7年

目的と対象

- 慢性心不全登録研究(CHART)患者1278名から当科に通院歴ある患者281名を選択
- Body mass index (BMI)にて、患者を3群に分類
- 患者背景・予後について、とくに肥満患者を中心に検討を行った

患者背景

	やせ	標準	太り		やせ	標準	太り
BMI	<18.5	18.5~25.0	25.0<	高血圧	31%	34%	48%
数	36	176	69	糖尿病	11%	13%	30%
年齢	65±17	62±14	59±16	高脂血症	11%	10%	10%
男性	44%	70%	80%	高尿酸血症	44%	28%	40%
				貧血	58%	40%	31%
NYHA	2.3±0.6	2.1±0.6	1.9±0.5	高γ-GT血症	14%	26%	21%
BNP	326±387	239±315	206±186	リスク数	1.6±1.0	1.4±1.1	1.7±1.2

- BMIの低い患者の方が心不全が重症であった。
- リスクファクターの数はBMIの低い群、高い群で数が多かった。

リスクファクターの数

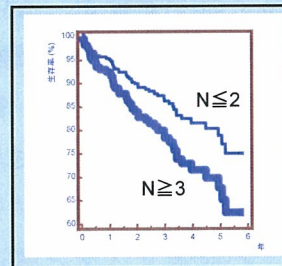
方法1

心疾患のリスクと考えられる項目の数をそれぞれの患者において数え、3個以上有するかそれ以下であるかで予後を検討した。

結果1

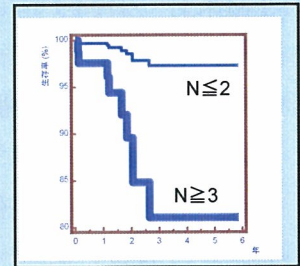
全症例において、高リスク群の予後が悪い傾向でとくに、BMIの高い群では有意であった。

全症例



P=0.12

BMI>25.0



P=0.032

γ-GT (γグルタミルトランスぺプチダーゼ)

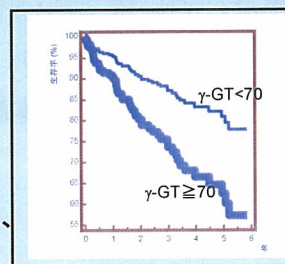
方法2

近年、胆道系酵素であるγ-GTが、心脈管疾患のリスクファクターとして注目されている。γ-GT異常値の患者と正常患者での比較を行った。

結果2

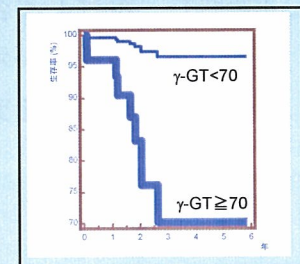
全症例において、有意にγ-GT異常患者の予後が悪く、とくに、BMIの高い群ではその傾向が顕著であった。

全症例



P=0.012

BMI>25.0



P=0.018

結論

- 慢性心不全患者において、るいそうと肥満の両者の評価と管理が予後の改善に有効である可能性が示唆された。
- リスクファクターを減らすことを視野に入れた生活習慣の維持を支えていくことが看護者の役割の一つであろう。