

研究分担者 小室 一成 東京大学医学部医学系研究科循環器内科 教授
研究分担者 赤澤 宏 東京大学医学部医学系研究科循環器内科 講師

心筋症発症要因と予後関連因子に関する研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

A. 研究目的

拡張型心筋症(DCM)の治療において、 β 受容体遮断薬は極めて重要な薬剤であり、用量依存性に左室駆出率を改善するという報告がある。しかしながら、我が国においては最大投与量がカルベジロール換算で20mgと、欧米の40~50mgと比較して少ない。そこで、本研究では、日本人のDCMの患者において、カルベジロール換算で20mgを超える高用量の β 受容体遮断薬が、我が国での最大用量とされている20mg投与と比して更なる心機能の改善をもたらすかを検討した。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院循環器内科を受診したDCMの患者のうち、2007年4月~2016年4月末の間にカルベジロール換算で30mg以上の β 受容体遮断薬の内服加療が行われた者について、Baseline(低用量のカルベジロールを投与されている場合を含む)、通常量内服時(20mgに最も近い内服量での測定値)、30mg以上内服時の心機能を後ろ向きに比較検討した。ただし、観察期間内の心エコーデータが欠落している者、観察期間内に補助人工心臓(LVAD)が装着された後に β 受容体遮断薬増量を行った者については今回の解析から除外した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会より、「循環器疾患に関する臨床指標・治療成績・予後に関する後ろ向き調査」(受付番号 2650)として承認を得て行った。

C. 研究結果

観察期間内にLVAD非装着下でカルベジロール換算30mg以上の高用量 β 受容体遮断薬投与を行ったDCMの患者は54人であった。そのうち、心エコーデータが欠損していた8人、LVAD離脱後に β 受容体遮断薬を増量した患者2人を除いた44人を今回の解析対象とした。44人の年齢は 46.2 ± 12.8 歳、性別は男性35人、女性9人であった。投与された β 受容体遮断薬の内訳は、カルベジロール42人、ビソプロロール2人であった。Baseline(カルベジロール換算 1.6 ± 2.0 mg内服下)の心エコー所見は、LVd 70.0 ± 8.3 mm、LVDs 62.5 ± 9.3 mm、LVEF $23.4 \pm 8.6\%$ であった。

Baselineから 505 ± 884 日後に通常量まで、通常量から 413 ± 495 日後に高用量まで増量され、LVEFは $23.4 \pm 8.6 \rightarrow 29.0 \pm 13.2 \rightarrow 33.8 \pm 12.8\%$ と用量依存性に改善した。また、心拍数も $88.0 \pm 20.1 \rightarrow 69.5 \pm 11.0 \rightarrow 67.0 \pm 11.6$ bpmと用量依存性に低下した(図1)。

次いで、 β 受容体遮断薬高用量内服時にLVEFを改善させる規定因子について検討した。これにあたり、カルベジロール換算で30mg以上内服時に、通常量内服時に比しLVEFが10%以上改善した患者を高用量 β 受容体遮断薬レスポonderと定義した。レスポonder及びノンレスポonderの患者背景は表1の通りであった。ロジスティック回帰分析では、単変量解析で有意であったパラメーターは、通常量 β 受容体遮断薬内服時の心拍数($p=0.02$, OR 1.095, 95%CI 1.018-1.178)及びLVEF($p=0.04$, OR 0.939, 95%CI 0.884-0.99)であった。単変量解析で有意であったパラメーターについて、年齢で調整して多変量解析を行ったところ、心拍数が有意なレスポonderの予測因子であった($p=0.04$, OR 1.085, 95%CI 1.004-1.172)。

D. 考察

今回の解析では、日本人においても β 受容体遮断薬は用量依存性に心機能を改善させることが明らかとなり、20mgを超える高用量の投与が有効であることが示唆された。特に、通常量内服時のHRが高い患者において、 β 受容体遮断薬をより高用量にすることによる心機能改善が期待できることが示唆された。カルベジロール通常量内服時のHRを用いて作成したROC曲線(AUC=0.724)から、カットオフ値をHR 73bpmと設定し、このカットオフ値がレスポonderの予測に有用であるかどうかを検討したところ、HR ≥ 73 bpmの患者の方がHR < 73 bpmの患者よりも有意にレスポonderとなる可能性が高いことが明らかとなった(56% vs 18%, $p=0.02$)。

E. 結論

β 受容体遮断薬は日本人においても用量依存性にLVEFを改善させた。通常量(カルベジロール換算20mg以下)の β 受容体遮断薬投与下での心拍数は、さらに増量した場合に心機能が改善するかどうかの独立した規定因子となった。通常量の β 受容体遮断

薬投与下において心拍数の低下が不十分(≥ 73 bp m)な症例では、さらなる増量により心機能の改善が期待できるものと考えられた。

F. 健康危険情報
なし

G. 学会発表

1. 論文発表

Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Kato N P, Komuro I, High Dose β -Blocker Therapy Triggers Additional Reverse Remodeling in Patients With Idiopathic Non-Ischemic Cardiomyopathy. Int Heart J. 2016; 57(6) :717-724

2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)

第243回日本循環器学会関東甲信越地方会

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

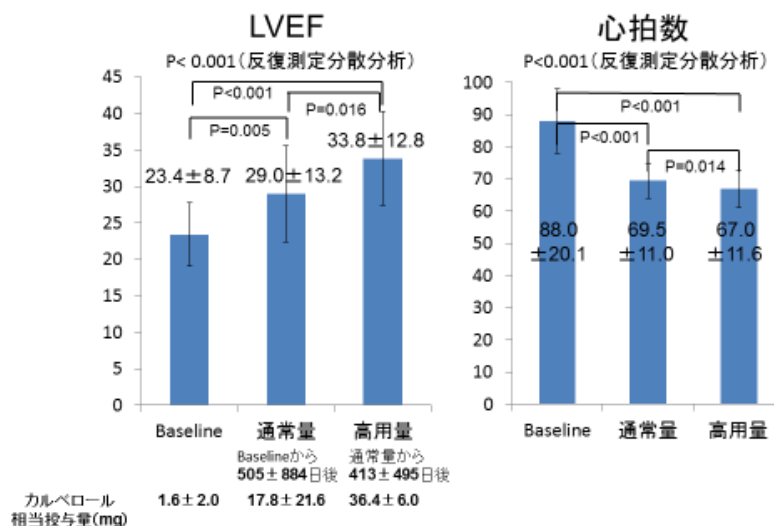


図1. LVEF及び心拍数の推移

表1. レスポンダー及びノンレスポンダーの患者背景

	All (n=44)	レスポンダー(n=14)	ノンレスポンダー(n=30)	P
年齢(歳)	41.4 ± 11.2	40.9 ± 12.1	41.7 ± 10.9	NS
性別(男:女)	35:9	10:4	25:5	NS
sBP(mmHg)	98.7 ± 16.1	103.1 ± 15.3	96.8 ± 16.4	NS
Baseline HR(bpm)	87.9 ± 20.1	89.1 ± 19.4	87.3 ± 20.7	NS
通常量内服時のHR(bpm)	69.4 ± 10.9	75.7 ± 11.0	66.5 ± 9.7	0.008
Hb (g/dL)	14.3 ± 1.7	14.2 ± 1.6	14.3 ± 1.7	NS
Alb(g/dL)	3.76 ± 0.6	3.94 ± 0.6	3.71 ± 0.6	NS
Cre(mg/dL)	1.18 ± 1.2	1.58 ± 2.0	0.99 ± 0.3	NS
Na(mEq/L)	137.1 ± 4.6	136.7 ± 4.9	137.3 ± 4.5	NS
T.Bil(mg/dL)	1.83 ± 2.3	3.27 ± 3.9	1.31 ± 1.0	0.014
BNP (pg/mL)	816.6 ± 787.8	771.2 ± 930.9	833.8 ± 744.2	NS
LVDd(mm)	69.7 ± 8.0	67.3 ± 5.5	70.8 ± 8.9	NS
LVDs(mm)	62.0 ± 9.2	58.1 ± 7.3	64.1 ± 9.5	0.033
Baseline EF(%)	23.4 ± 8.7	22.5 ± 6.6	23.8 ± 9.7	NS
通常量内服時のEF(%)	28.9 ± 13.1	22.8 ± 11.7	31.8 ± 12.9	0.034
通常量まで増量するまでの期間(日)	505.0 ± 833.8	200.6 ± 267.6	647.0 ± 966.0	NS