

拡張型心筋症に対する薬物療法の縦断的検討

—— β 遮断薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬の比較 ——

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

後藤田 聡 子 小野田 学 大塚 由 美
中 江 佐八郎 宮 村 香代子 野 尻 明由美
谷 口 郁 夫

(受付 平成 14 年 10 月 12 日)

RETROSPECTIVE STUDY OF TREATMENT FOR DILATED CARDIOMYOPATHY —— A COMPARISON BETWEEN BETA-BLOCKERS AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS ——

Toshiko GOTODA, Satoshi ONODA, Yumi OTSUKA, Sahachirou NAKAE,
Kayoko MIYAMURA, Ayumi NOJIRI, and Ikuo TANIGUCHI

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Few clinical trials have examined treatments for dilated cardiomyopathy (DCM). However, choosing drugs for the treatment of heart failure with DCM can be difficult. In this study, we reviewed the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and β -blockers in the treatment of DCM in our institutions. The subjects were 70 patients (54 men and 16 women; mean age, 57.7 ± 12.9 years) with DCM (ejection fraction $\leq 40\%$) who had received medical treatment for heart failure at our institutions in August 2001 (observation period). The New York Heart Association functional class was I in 28 patients, II in 20 patients, and III in 19 patients, and function was unclassified in 3 patients. Patients were separated into four groups according to the use of ACE-Is and β -blockers: an ACE-I only (9 patients), a β -blocker only (11 patients), a combination of both drugs (35 patients), and neither an ACE-I nor β -blocker (15 patients). We compared changes in serial clinical variables (blood pressure, heart rate, indices in echo cardiography) before treatment and during treatment in the four groups. Ejection fraction was significantly increased in patients receiving an ACE-I alone ($28.1 \pm 8.6\%$ to $44.9 \pm 20.8\%$, $p < 0.05$) and in patients receiving both drugs ($29.3 \pm 7.3\%$ to $45.7 \pm 15.1\%$, $p < 0.0001$). However, ejection fraction did not increase in patients receiving a β -blocker alone or in patients receiving neither drug. No significant changes in blood pressure, heart rate, left atrium diameter, or left ventricular diastolic dimension were seen in any of the four groups. These results confirm results of previous trials showing that a combination of an ACE-I and a β -blocker is the most beneficial treatment for heart failure. We also reconfirmed that ACE-Is are the most promising agents for the treatment of heart failure with DCM. The absence of a benefit from a β -blocker alone might have been due to the doses of β -blockers being too low; therefore, the use of β -blockers should be standardized for treating heart failure with DCM.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003; 118: 9-16)

Key words: dilated cardiomyopathy, angiotensin converting enzyme inhibitor, β -blocker, heart failure

I. 緒 言

心不全の治療戦略として、世界的に多くの大規模試験が行なわれ、従来の血行動態を直接調節する利尿薬、亜硝酸薬、強心薬等に加え、近年は患者の生命予後の改善を念頭に置いた治療として、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系や交感神経系を修飾する薬物、すなわちACE阻害薬、 β 遮断薬が重要視されるようになった。それら大規模試験は、虚血性、非虚血性(拡張型心筋症)、基礎疾患を問わず心不全所見を呈するものなど、病因で分類した比較試験、あるいは心不全をNYHAの重症度で分類した比較試験など、さまざまな対象および方法で行なわれている。またエンドポイントは、長期予後、心機能改善率、心事故減少率、QOLの改善、運動耐容能改善など多岐にわたる。

しかしながら、拡張型心筋症(DCM)のみを対象とした検討はほとんど行われていない。1993年に初めてDCMを対象とした大規模試験が行われ、 β_1 受容体選択性遮断薬(Metoprolol)の心不全に対する有効性が初めて示された¹⁾。1995年にWHO/ISFCが行った心筋症の再定義によると、DCMの病因は、原因不明の特発性、家族性/遺伝性、ウィルス感染症、免疫抗体性、アルコール性などが挙げられる。大半は原因不明の特発性であり、その治療は心不全という症候群に対する治療であり、他の心疾患による心不全の治療と基本的に共通するものである。特に、DCMは慢性的な心疾患であるため、慢性期の治療方針に関しては、患者の生命予後の改善を念頭においた治療がなされつつある。しかしながら、実際の臨床の場では、DCMは収縮期血圧が低いなど循環動態が不安定であり、薬剤の選択に苦慮することがしばしばある。

そこで著者らは、東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科における、DCMの薬物治療の現況を縦断的に検討し、とくにACE阻害薬と β 遮断薬を中心とした薬物効果について検討し、今後の薬物治療の指針となり得るかを検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

東京慈恵会医科大学附属4病院循環器内科に、2001年8月の調査時点で原因不明のDCMと診断され、薬物療法を受けている患者70名(男性54人、女性16人)を対象とした。平均年齢は 57.7 ± 12.9 歳(30歳~82歳)で、男性54人および女性16人であった。平均観察期間は 3.2 ± 2.0 年(0.3年~10.9年)。DCMの診断は、心臓カテーテル検査あるいは、負荷心筋シンチグラフィで、虚血性心疾患の存在を除外し、心エコー図検査で左室駆出率(EF)40%以下のびまん性壁運動低下例とした。なお、重症弁膜症、頻脈性不整脈、アルコール中毒、呼吸器疾患(β 刺激薬を使用するような、あるいは慢性呼吸不全を呈する疾患)、腎臓疾患(人工血液透析を施行、またはそれに準じた腎機能低下)、内分泌代謝疾患等の二次性心筋障害の可能性が疑われる症例は除外した。対象者の心不全重症度としてはNYHA I度が28人、II度が20人、III度が19人で、分類不明3人であった。

2. 調査項目

2001年8月の調査時点を最終観察時点(observation point)とし、抽出した70例の同時点での、循環器疾患による入院回数、収縮期血圧、脈拍、不整脈歴(心房細動・心室性頻拍)、喫煙歴、アルコール歴、既往歴(高血圧・高脂血症・糖尿病・高尿酸血症)、および投薬内容を調査した。また胸部X線による心胸廓比(CTR)、心エコー図検査で左房径(LAD)、左室拡張期径(LVDd)、およびEFを求めた。また、血液検査で神経体液性因子として血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度、カテコールアミン3分画(アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン)、BNP、および血清Cr、Na、Kを測定した。次に、各症例の治療開始時(pretreatment point)の収縮期血圧、脈拍、心エコー図検査でのLAD、LVDd、EFのデータを収集した。

3. 解析

投薬内容をACE阻害薬と β 遮断薬に着目し、

対象患者を ACE 阻害薬単独投与群 (A 群), β 遮断薬単独投与群 (B 群), 両薬剤併用群 (C 群), 両薬剤非投与群 (N 群) の 4 群に分け, 4 群間の治療開始時の検査項目, ACE 阻害薬と β 遮断薬以外の投与薬物 (強心薬, 利尿薬) について比較検討した. 次に治療開始時と最終観察時の比較データがあるものについては, 観察期間における改善度を各群間で比較した. 治療開始時のみ, あるいは最終観察時のみのデータは, 各群間でのパラメータを比較検討した.

4. 統計

統計学的検討は, SPSS9.0J を用いて行った. 年齢, 性別, 観察期間, 循環器疾患入院回数, 収縮期血圧, 脈拍, 心不全重症度分類, 心エコー検査データ, CTR, 各血液データは, 4 群間の比較を

一元配置分散分析法で行った. 不整脈歴, 喫煙歴, アルコール歴, 既往歴, 2 種類以外の投与薬物の有無に関しての, 4 群間比較はカイ 2 乗検定で行った. 4 群間の治療開始時と最終観察時の前後の比較は, 二元配置分散分析法で行い, 群内比較は Newman-Keuls 法で行った. 有意水準は 5% 以下を有意差とした.

III. 結 果

1. 4 群間の背景: 70 例中, A 群は 9 例, B 群は 11 例, C 群は 35 例, N 群は 15 例であった. 最終観察時点 (observation point) での各種データを Table 1 に示した. 年齢, 性別, 収縮期血圧, 脈拍, 観察期間, 循環器疾患による入院回数, 心不全重症度, 不整脈の有無 (心房細動, 心室性頻拍), 嗜

Table 1. Comparison between baseline characteristics of 4 groups at observation point

Characteristic	A (N=9)	B (N=11)	C (N=35)	N (N=15)	p Value
Age (yr)*	60.0±13.4	59.0±9.4	56.3±12.7	58.6±15.5	NS
SBP (mmHg)*	128±24	119±21	119±13	127±13	NS
HR (beats/min)*	77±18	64±9	72±11	75±12	NS
Treatment year (yr)*	3.1±2.0	5.3±3.5	3.4±2.6	2.6±1.8	NS
Hospitalization for cardiac event (times)*	1.11±0.78	1.45±0.82	1.31±0.99	1.13±0.52	NS
Male sex**	100	73	74	73	NS
NYHA functional class**					
I	33	27	40	53	NS
II	44	36	28	27	NS
III	22	36	31	13	NS
Af**	33	18	24	13	NS
VT**	22	9	29	20	NS
Smoking**	78	45	51	33	NS
Alcohol**	89	45	71	47	NS
Hypertention**	78	36	40	20	p=0.048
Hyperlipidemia**	33	45	23	20	NS
Diabetes mellitus**	44	27	17	13	NS
HUA**	44	55	51	27	NS
Digitalis**	56	45	23	40	NS
Furosemide**	78	45	46	47	NS
Spironolactone**	11	18	43	13	NS

*mean±SD **(% of Patient)

SBP: systolic blood pressure, HR: heart rate

Af: atrial fibrillation, VT: ventricul tachycardia

Table 2. Comparison between baseline hemodynamic variables of 4 groups at pretreatment point

Characteristic	A (N=9)	B (N=11)	C (N=35)	N (N=15)	p Value
SBP (mmHg)	134±19	122±17	119±15	123±18	NS
HR (beats/min)	87±31	68±17	78±23	73±13	NS
LAD (mm)	42.6±7.5	36.3±6.5	41.2±10.4	40.8±7.8	NS
LVDd (mm)	67.1±13.0	63.3±9.1	64.0±6.8	64.6±5.5	NS
EF (%)	28.2±8.6	34.9±9.9	29.3±7.3	28.6±6.8	NS

All data are expressed as mean±SD.

SBP: systolic blood pressure, HR: heart rate

LAD: left atrium diameter, LVDd: left ventricular diastolic dimension

EF: ejection fraction

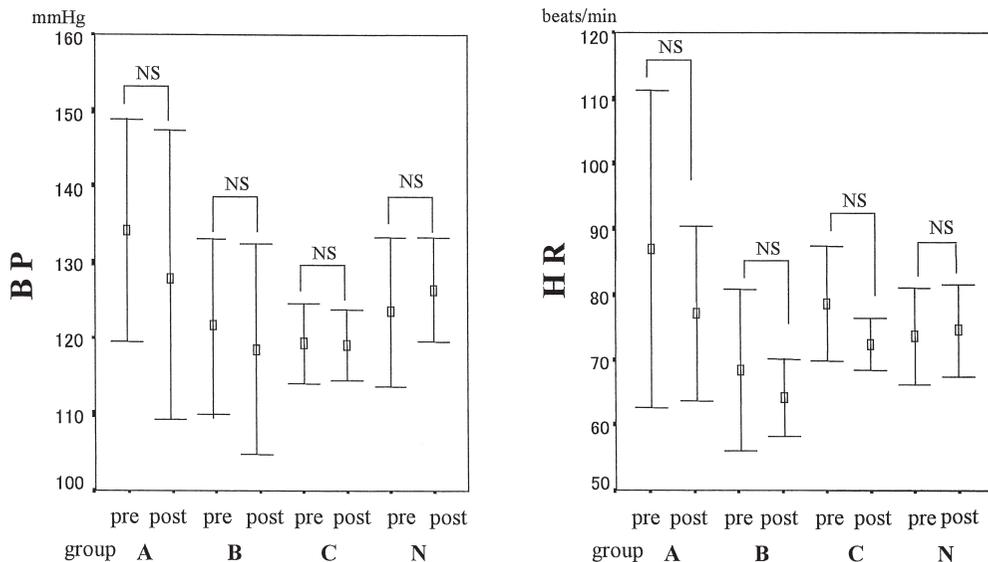


Fig. 1. Bar graphs of comparison of blood pressure (BP) and heart rate (HR) at pretreatment point and observation point for A, B, C, and N group.
pre: pretreatment point, post: observation point

好歴, ACE 阻害薬・ β 遮断薬以外の薬物 (強心薬, 利尿薬) 投与内容で, 各群間に有意な差は認められなかった. 既往歴に関して, 高血圧合併例が A 群で有意に多かった ($p=0.048$).

治療開始時の各種データを Table 2 に示した. 治療開始時の収縮期血圧, 脈拍, LAD, LVDd, EF ともに, 4 群間で有意な差は認めなかった.

2. 治療開始前と最終観察時の比較パラメーターの変化: 4 群間で血圧, 脈拍, LAD, LVDd, EF の治療開始前と最終観察時の変化を, Fig. 1, 2 に示した. 血圧, 脈拍に関しては, 治療前と最終

観察時で, 4 群群間で有意な差は認めなかった. LAD, LVDd も 4 群間で有意な差を認めなかった. EF に関しては, 治療前は 4 群間で有意な差を認めなかったが, A 群 ($28.1\pm 8.6\%$ から $44.9\pm 20.8\%$, $p<0.05$) および, C 群 ($29.3\pm 7.3\%$ から $45.7\pm 15.1\%$, $p<0.0001$) で, 治療前に比較し最終観察時に統計学的に有意な改善を認めた. 一方, B 群 ($34.9\pm 9.9\%$ から $47.5\pm 9.6\%$, NS) と N 群 ($28.6\pm 6.8\%$ から $39.3\pm 9.9\%$, NS) では改善は認められたが, 統計学的に有意な差を認めなかった.

3. 神経体液性因子の 4 群間での比較: 最終観

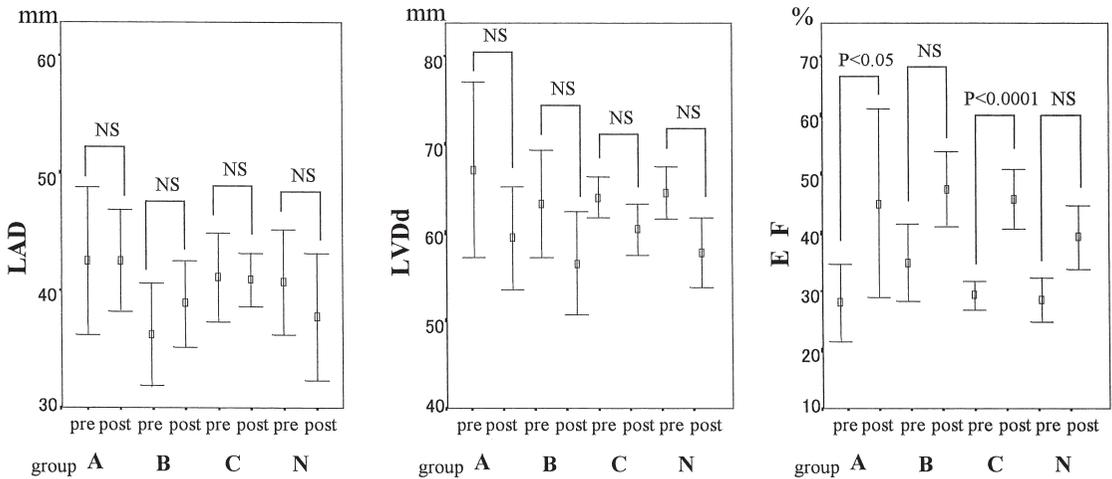


Fig. 2. Bar graphs of comparison of left atrium diameter (LAD), left ventricular diastolic dimension (LVDD), and ejection fraction (EF) at pretreatment point and observation point for A, B, C, and N group.

pre: pretreatment point, post: observation point

Table 3. Comparison between baseline characteristics of 4 groups at observation point

Characteristic	A (N=9)	B (N=11)	C (N=35)	N (N=15)	p Value
CTR (%)	53.2±4.4	51.9±3.6	52.5±5.5	54.2±7.9	NS
PRA (ngAl/ml/h)	2.2±1.8	2.6±3.3	7.7±14.7	6.5±6.8	NS
Plasma aldosterone (pg/ml)	78.4±42.9	102.2±33.4	75.6±41.7	84.4±25.5	NS
Plasma epinephrine (μg/day)	45.9±39.5	79.2±90.7	75.6±41.6	84.4±25.5	NS
Plasma norepinephrine (μg/day)	433.7±190.2	744.6±248.8	659.9±399.8	628.3±294.7	NS
Plasma dopamin (μg/day)	20.4±13.3	23.8±10.7	23.5±15.6	27.9±27.9	NS
Plasma BNP (pg/ml)	204.9±252.6	53.2±93.6	137.1±214.0	118.7±194.9	NS
Serum sodium (mmol/L)	140.8±4.2	141.5±1.9	140.8±2.3	142.3±4.0	NS
Serum potassium (mmol/L)	4.3±0.2	4.1±0.4	4.1±0.4	4.2±0.2	NS
Serum creatinine (mg/dl)	0.9±0.2	0.9±0.4	0.84±0.2	0.9±0.3	NS

All data are expressed as mean±SD

CTR: cardiothoracic ratio, PRA: Plasma renin activity

察時に測定した心胸比，神経体液性因子の血漿レニン活性，血漿アルドステロン濃度，カテコールアミン3分画(アドレナリン，ノルアドレナリン，ドーパミン)，BNP，および血清Cr, Na, K 全て，4群間で有意差は認められなかった (Table 3)。

IV. 考 察

1975年に，Waagsteinらが心不全の治療にβ遮断薬が有効であることを初めて提唱し，抗不整脈作用と，カテコラミンの心毒性を抑えることを

呈示した²⁾。その後，虚血性心疾患(主に急性心筋梗塞)に合併した心不全に，β遮断薬が有効であることが示された³⁾⁴⁾。1985年にEngelmeierらがβ遮断薬により，拡張型心筋症において，運動耐量が改善することを報告し⁵⁾，次に，β遮断薬長期投与が，心筋β受容体の感受性を高め(up regulation)，左室収縮力を改善することが示された⁶⁾⁷⁾。しかし，これらは大規模臨床試験ではなく，また80年代後半になると，ACE阻害薬による心不全に対する大規模試験がいくつか報告され^{8)~11)}，心

不全療法の主役は ACE 阻害薬に移行した。当初の大規模試験では、心機能・運動耐容能の改善効果の報告であったが、その後心機能と死亡率、心事故発生率で表される生命予後の改善効果が報告され、ACE 阻害薬は、心筋保護作用、生命予後改善の点からも心不全治療に不可欠な存在となった。

続いて、 β 遮断薬の有効性についての大規模試験が、虚血性・非虚血性の心不全を対象として行われ、ACE 阻害薬を含めた心不全療法に β 遮断薬を加えることにより、一層死亡率、突然死、心不全悪化率、入院率を低下させることが報告された^{12)–17)}。

本研究では、著者らの循環器内科における DCM の薬物療法の現状について、ACE 阻害薬と β 遮断薬を中心に、retrospective に検討した。治療期間は、4 群間で有意差が認められなかったが、Table 1 に示されるように β 遮断薬単独群で長期治療期間の症例を多く認めた。これは、最初に β 遮断薬の有効性が示唆されたとおり、心不全療法の変遷に従って、当院の心不全治療が行われていたことがうかがえる。既往歴の高血圧が、他の 3 群と比較し、ACE 阻害薬単独群で有意に多かったのは、各主治医が降圧効果を ACE 阻害薬に期待し、後負荷軽減の第 1 選択薬剤と見なしていることの現われと思われる。

本研究では、EF の改善が ACE 阻害薬単独群と両薬剤併用群に認められ、 β 遮断薬単独群ではその有効性が得られなかった。この結果より、やはり ACE 阻害薬が心不全治療に重要であることが確認された。また、EF の改善のみに有意差を認め、その他脈拍、後負荷を表す収縮期血圧、前負荷をあらわす LAD、LVdD において有意な差を認めなかった。これは、ACE 阻害薬の循環血行動態への影響より、神経体液性因子を介した心筋保護、心機能改善効果が大きく影響していることが示唆される。

本研究において、 β 遮断薬単独群で EF の改善に有効性が得られなかったことに関しては、多くの報告とは異なる。これまでの報告では、拡張型心筋症心不全において β 遮断薬は、左室収縮力を改善し、運動耐容能、NYHA クラスを改善する効果を認めている^{1)5)–7)}。また大規模試験ではない

が、Regitz-Zagrosek らによって、DCM による中等度心不全症に β 遮断薬は ACE 阻害薬と同等に有効であることが示され¹⁸⁾、Morimoto らは、DCM の β 遮断薬療法は、死亡率、入院回数、心不全増悪抑制に有効であると述べている。その主な理由に、平均脈拍数の減少を挙げている。つまり、 β 遮断薬には陰性変時変力作用があるが、少量よりの β 遮断薬投与、漸増投与療法は、平均脈拍数を抑えることにより(陰性変時作用)、長期的な内因性カテコラミンの心毒性作用に対して効を奏し、結果として収縮性、機能を改善すると述べている¹⁹⁾。

今回の検討では脈拍の改善度が各群間で有意な差が得られなかった。これが、上記のような β 遮断薬の効果を生かすことができず、EF を改善することができなかった理由の一つと考えられた。つまり、当院での心不全療法における β 遮断薬の使用量が少なく、特に心機能低下例では十分な投与のされ方をせず、 β 遮断薬の効果が十分発揮されなかった可能性が示唆され、今後の検討課題と思われた。

以上より、拡張型心筋症の治療戦略は、大規模試験を含めた各研究結果より、可能な限り ACE 阻害薬、 β 遮断薬両薬剤を併用することが奨励される。しかしながら、血行動態の問題で、どちらかを選択しなければならない場合は、ACE 阻害薬を選択するほうが心機能に関して有効である可能性が示唆された。ただし、 β 遮断薬も十分な量を投与することで、その効果が得られる可能性も考えられ、頻脈気味の心不全などに、十分注意しながら導入することも有効と思われた。

本研究は retrospective であるため、死亡率、心事故率など生命予後に関しての検討はできていない。今回の検討を基礎に、今後は prospective な検討を拡張型心筋症の心不全療法において行い、ACE 阻害薬・ β 遮断薬の効果について再度比較検討することが重要であると考えた。

最後に、今や ACE 阻害薬を除外した心不全療法の検討は、医療倫理上不可能なほど大規模試験でその有効性を証明されているが、本研究が retrospective な検討であるため、ACE 阻害薬非投与群の検討もできたことは大変意義があったと考えられた。

V. 結 語

1. 本研究により、東京慈恵会医科大学附属4病院循環器内科の拡張型心筋症の心不全療法が、その時代の変遷に沿って、的確に行われてきたことを改めて検証できた。

2. Retrospectiveな検討ではあるが、拡張型心筋症の心不全療法もやはり、大規模試験で一般的となったACE阻害薬と β 遮断薬の併用療法は有効で、ACE阻害薬は心不全療法に重要な薬物であることが、今回改めて示された。逆に心不全療法としての β 遮断薬の使用方法を統一し、徹底する必要性が示唆された。

本稿を終えるにあたり御指導、御校閲をいただいた東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科望月正武教授に謹んで謝意を表すとともに、本研究に御協力くださった、循環器内科の諸先生方に厚くお礼申し上げます。なお、本論文の要旨は2002年10月の第119回成医学会総会において発表した。

文 献

- 1) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerin F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
- 2) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
- 3) Torstein Gundersen. Influence of heart size on mortality and reinfarction in patients treated with timolol after myocardial infarction. *Br Heart J* 1983; 50: 135-9.
- 4) Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73: 503-10.
- 5) Engelmeier R, O'Connell J, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72: 536-46.
- 6) Heilbrunn S, Shah P, Bristow M, Valantine HA, Ginsburg R, Fowler MB. Increased β -receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 483-90.
- 7) Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Hjalmarson A. Long-term β -blockade in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 80: 551-63.
- 8) The CONSENSUS Trial Study Group. Effect 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: 1429-35.
- 9) 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.
- 10) McKelvie R, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure (RESOLVD). *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
- 11) Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
- 12) CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β -blockade in heart failure (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
- 13) Packer M, Bristow M, Cohn J, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
- 14) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 15) Rationale, design, and organization of the metoprolol CR/XL randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF): The International Steering Committee. *Am J Cardiol* 1997; 80 (suppl 9B): J54-8.
- 16) 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* 1999; 353: 2001-7.
- 17) Packer M, Coats A, Fowler M, Katus HA, Krum H, Mohacsi P. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure (COPERNICUS). *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
- 18) Regitz-Zagrosek V, Leuchs B, Krulls-Munch J, Fleck E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and β blockers in long-term treatment of dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129: 754-61.
- 19) Morimoto S, Shimizu K, Yamada K, Hiramitsu S, Hishida H. Can β -blocker therapy be withdrawn from patients with dilated cardiomyopathy? *Am Heart J* 1999; 138: 456-9.