

## 心不全研究のオピニオンリーダー

**β遮断薬はなぜ予後を改善するのか？**

安村 良男

大阪警察病院 循環器内科

1. β遮断薬は HFrEF 患者において、洞調律では予後を改善するが、心房細動では改善しない。

β遮断薬は左室駆出率の低下した慢性心不全 (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) の患者において、心血管死や全死亡を減少させるのみならず、心不全入院を減少させ、慢性心不全治療薬としてクラス I の位置づけにある。しかし、β遮断薬がなぜこのように予後を改善するのかは今なお明らかにはなっていない。2014 年、これまでの β遮断薬の大規模試験の結果のメタ解析によって、心房細動を伴う HFrEF では β遮断薬は心不全入院率や、死亡率を減少させないという結果が報告された<sup>(1)</sup>。実際は、2001 年、CIBIS II 試験のサブ解析で、この結果はすでに報告されていたものであるが、種々の β遮断薬を用いた大規模試験の結果をうけて約 15 年たった今、再度問題が提起されたといえる。このメタ解析の結果は、偶然のものである可能性は否定できないが、リズムと β遮断薬の臨床効果との間に関連がある可能性が極めて高いといえよう。心房細動を伴う HFrEF と同様に、収縮性が保たれた慢性心不全患者 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) では、J-DHF や SENIOR 試験においても β遮断薬の効果は neutral であることが示されている。これら 3 つの病態は慢性心不全という共通点をもつものの、似て非なる疾患なのであろうか、慢性心不全の治療のターゲットは何なのだろうか、使うとすれば β遮断薬をどのように使えばいいのだろうか。

2. β遮断薬はなぜ HFrEF 患者の予後を改善するのか

慢性心不全では交感神経活性が亢進しており、交感神経活性の亢進が心不全の予後規定因子であることは多くの研究で示されている。β遮断薬は交感神経活性を受容

体レベルで抑制する。したがって、β遮断薬が慢性心不全の予後を改善するのはうなづける (慢性心不全の neurohumoral モデル)。前述の如く、β遮断薬が慢性心不全の予後を改善することを示した数多くの臨床試験がこのモデルの妥当性を証明している。

持続的な交感神経活性の亢進は心臓や循環制御機構にいかなる変化をもたらすのだろうか。β<sub>1</sub> 受容体のシグナル伝達系を図 1 に示す。短期的には心機能亢進 (心拍数 (HR) の上昇や収縮性、拡張性の亢進) をもたすが、一方で長期的には心筋障害性に働く経路が作動する。交感神経活性の亢進による HR の上昇 (positive chronotropism) や心筋への作用 (positive inotropism) は心臓の拡大や左室駆出率 (LVEF) の低下、いわゆる左室のリモデリングをもたらす (図 2)。左室リモデリングは予後不良の予測因子であることは従来より明らかにされている。

このように交感神経活性の慢性的な亢進は HR の上昇や左室のリモデリングを惹起するが、β遮断薬の慢性投与は HR の減少や左室のリバースリモデリングをもたらす。ここでは LVEF の改善をリバースリモデリングの一つの代表的な指標として論じる。

HR の減少や LVEF の改善は予後改善のサロゲートマーカーであろうだろうか？ β遮断薬導入の用量設定期の HR 減少は予後の改善の規定因子との報告がある。しかし、β遮断薬を導入する性期の HR は予後と直接関係するという報告もあれば、関係しないとの報告もある。しかし、β遮断薬導入を問わず、洞調律の慢性心不全患者の HR が高いほど予後不良と報告されており、洞調律の HFrEF 患者には HR そのものへの介入が予後の改善につながる可能性は高い。LVEF の改善と予後との関係も強くはないが認められる。少なくとも、LVEF の改善

が認められない症例の予後は悪い。大きく改善する症例、特に最終の LVEF>40% の症例の予後は良好であると報告されている。LVEF の改善には心臓交感神経活性の抑制が深く関与しているが、LVEF の改善と 1) HR の減少、2) 収縮性の増強、3) 後負荷の減少、との関係をみた研究では LVEF の改善の約 60% は HR の減少で説明がつくとの報告がある<sup>(2)</sup>。ここでも洞調律患者では HR の減少が大切であることがうかがえる。

### 3. 心房細動を伴う HFrEF 患者へのβ遮断薬の効果

我々は、心房細動を伴う HFrEF 患者にカルベジロールを投与し、慢性期の LVEF、血中 BNP 濃度、MIBG の washout rate (WR) の変化を調べた。その結果、心房細動を伴う症例も洞調律の症例と同様に LVEF、血中 BNP 濃度、WR の改善を認めた。そこで、心房細動を伴う HFrEF においてβ遮断薬が neutral であったのは、左室機能の改善が両者の間で異なるからという可能性は低いと思われる。

これまでの報告では、洞調律では HR が低い方が予後がよい傾向にあり、HR は心不全のリスクマーカーであり、かつリスクファクターであると考えられる。一方、心房細動ではこの関係が認められていない<sup>(3)</sup>。リズムによって、HR と予後の関係が異なるといえる。そこで、心房細動を伴う HFrEF 患者でβ遮断薬の有効性が認められない理由として以下の二つの可能性が考えられる：1) β遮断薬は予後の改善に働く効果もあれば、悪化に働く効果もあり、その総和で有効性が決定される。それぞれの効果の大きさがリズムによって異なる。2) β遮断薬は洞調律では心房機能を回復するが、心房細動ではその効果が少ない。

### 4. β遮断薬による心室レートへの影響

多くのβ遮断薬の臨床試験で投与前の HR は約 85/分であった。β遮断薬投与後は 15～20/分の低下があり、随時 HR は平均<60/分になっている。夜間の HR はもっと低くなったり、ポーズをみとめる症例の存在も予想される<sup>(4)</sup>。LVEF の低下した心筋梗塞後の患者で、ポーズは非持続性頻拍よりも予後不良のサインであり、心房細

動の患者ではポーズが多かった。高度の徐脈がβ遮断薬の有効性をマスクした可能性がある。

β遮断薬による致死的不整脈をもたらす可能性がある徐脈をどうやって防ぐべきか？房室結節を切断し、CRT を植え込む方法が考えられるが、その妥当性は不明である。併用されることの多いジギタリス製剤やアミオダロンの使用や投与量も検討に値する。リズムコントロールで洞調律を維持することが予後の改善につながるのか？これまでの研究では改善していない<sup>(5,6)</sup>。リズムコントロールにもちいるアミオダロンが予後を悪化させているかもしれない。心房細動のアブレーションとアミオダロンで洞調律を維持した場合を比較した研究ではアブレーションの方が有効であったが、本当に症状や予後の改善につながるか否かは今後のさらなる研究が必要である。

### 5. β遮断薬の心房機能への影響

洞調律の心不全患者で LVEF、NT-proBNP、左房の EF(MRI で測定) などで多変量解析をした結果、LVEF ではなく、左房の EF が予後の規定因子であるとの報告がある<sup>(7)</sup>。β遮断薬が洞調律や心房細動の HFrEF の左房 EF を改善するか否かは明らかではないが、心房細動の有無でβ遮断薬の左心房への効果が異なることも予測され、興味深い報告である。

### 6. まとめ

HFrEF 患者にβ遮断薬がなぜ予後を改善するかは未だ解明されていない。β遮断薬治療のサロゲートマーカーである HR の減少や左室のリバースリモデリングが予後の改善とどのようにつながっているのかは、心不全治療のターゲットを探すうえでも重要である。レートコントロールにはむしろ積極的にβ遮断薬の使用を検討すべきであり、ジギタリスを優先すべきということもない。β遮断薬の使用時における徐脈に対して積極的にペースメーカーや CRT(D) を植え込むべきであるという証拠もない。随時 HR は洞調律患者より高めに設定すべきで、70-90/分が望ましいとされている。安静時心拍数が<70/分にならないようにその投与量を調節することがβ遮断薬の負の効果を軽減するのではないだろうか。

【参考文献】

- 1) Kotecha D et al. Lancet 384: 2235-2243, 2014
- 2) Maurer MS et al. Cir Heart Fail 2: 189-196, 2009
- 3) Cullington D et al. J Am Coll Cardiol HF 2: 213-220, 2014
- 4) Khand AU et al. J Am Coll Cardiol 42: 1944-1951, 2003
- 5) Talajic M et al. J Am Coll Cardiol 55: 1796-1802, 2010
- 6) Roy D et al. N Engl J Med 358: 2667-2677, 2008
- 7) Pellicori P et al. Eur Heart J 36: 733-743, 2015

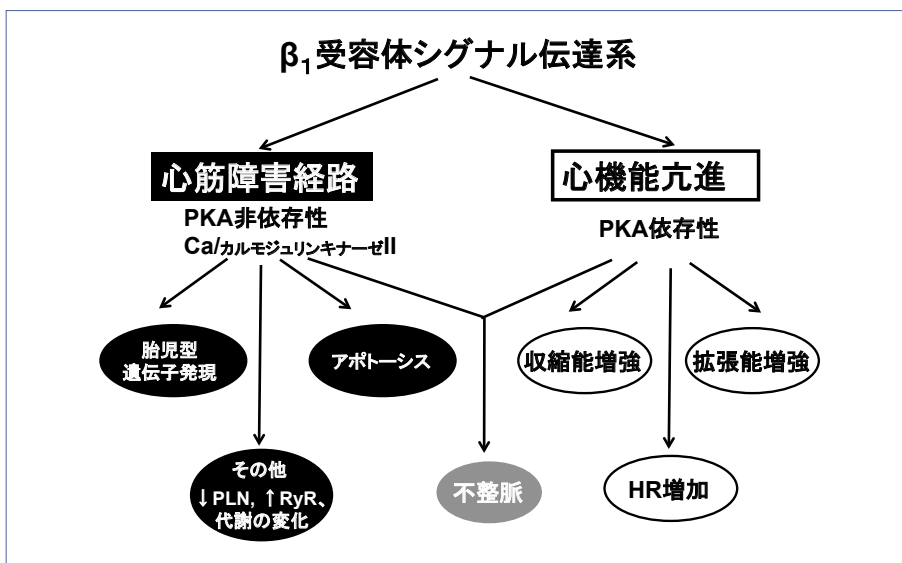


図1 β<sub>1</sub>受容体の慢性刺激による心筋の変化

PKA=protein kinase A, PLN=phospholamban, RyR=ryanodine receptor Bristow MR et al. Circ Res 109: 1176-1194, 2011より改変

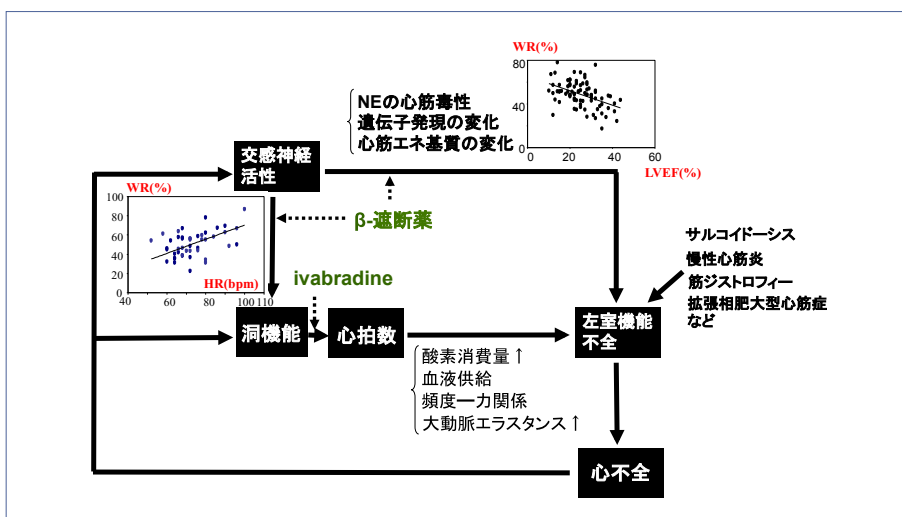


図2 慢性心不全における交感神経活性の亢進と心不全の進展

NE=norepinephrine, WR=washout rate of MIGB, HR=heart rate, LVEF=left ventricular ejection fraction  
 交感神経活性の長期の亢進は心筋細胞への直接効果と、HRの上昇を介して、左室機能不全をもたらす。左室機能不全は心不全へとつながり、心不全は交感神経活性の亢進やHRの上昇をもたらす。WRとLVEFは負の相関を、WRとHRは正の相関関係を示す。

## 若手医師の研究紹介

後岡 広太郎

東北大学大学院循環器内科・東北大学病院臨床研究推進センター

今回「若手医師の研究紹介」に執筆の機会を与えて頂き厚く御礼申し上げます。

### <大学院生から留学まで>

2004年に東北大学を卒業し、2007年に下川宏明教授の主宰されている循環器内科に入局しました。下川教授は基礎研究のみならず、臨床研究にも非常に注力されており、下川教授が主任研究者である大規模心血管疾患観察研究の東北慢性心不全登録研究(Chronic heart failure registry and analysis in the Tohoku district; CHART)のデータを解析する機会を頂いたのが研究の初めです。欧米の心不全疫学研究では心不全症例においてBMI (Body mass index) 低値は予後不良である一方でBMI 高値は予後良好と関連がある (obesity paradox) という報告が多数でしたが、日本人の症候性心不全においてはBMI (body mass index) が高い群 (BMI $\geq$ 30) も低い群 (BMI $\leq$ 18.5) も予後不良と関連があり、日本人心不全においてBMIと予後の関連はU字状であり、obesity paradoxは観察できなかったことを報告しました (J Card Fail.2010; 16:880-7)。下川教授から基礎研究にも触れる機会を与えて頂き、コレステロール吸収阻害薬であるezetimibeがヒトの内皮機能を改善し、動脈硬化作用を惹起するヒト白血球中のRho kinase活性を抑制するという報告を行いました (Circ J2012; 76:2023-20)。一方、疫学研究においては心不全におけるスタチンの効果、栄養状態の予後に対する影響の2点に着目し研究を進めました。虚血性心不全におけるスタチン内服は内服中のLDLコレステロール値によらず予後良好と関連があることをAHA (American Heart Association) 2011のSpecial Session (International Forum Japan)で発表する機会を頂きましたが、東日本大震災の年の

AHAであったこともあり非常に思い出に残りました。栄養に関しては従来より様々な栄養状態を評価する指標がありますが、血清アルブミン、総コレステロール、リンパ球数から計算できる簡便なCONUT (controlling nutritional status) scoreを用いてCHART-2研究に登録された無症候性心血管疾患症例 (ACC/AHA HF guideline Stage B) において栄養不良状態 (CONUT値高値) は全死亡と関連があり、さらに70歳以上高齢者において将来の心不全入院と優位に関連することを示しました (Circ J. 2013;77:2318-26)。さらにCHART研究に登録された心不全症例とスタチンの関連において傾向スコアによるマッチング法、ITPW (inverse probability of treatment weighted) 法を用いて、収縮能の低下した心不全 (HFrEF) においてはスタチンと予後に関連は認めないものの収縮能の保たれた心不全 (HFpEF) においてスタチン内服は予後良好と有意な関連を認めたことを報告し、本研究で2013年の日本心不全学会のYoung Investigator Award優秀賞に選出して頂きました (Circ J 2015;79:574-82)。

### <留学から現在>

下川教授のご高配により2014年8月から米国ハーバード大学の教育病院の一つであるBrigham and Women's HospitalのScott Solomon教授の元に留学する機会を得ました。Solomon先生は心エコーなど画像診断から心不全の病態生理の解明を追求されCHARM、TOPCAT、PARADIGM-HF試験など多数の業績があり、現在も収縮能の保たれた心不全HFpEF (Heart Failure with preserved ejection fraction) におけるLCZ696の有効性を探索するPARAGON-HF試験を始め複数の臨床研究を主導されています。ラボには世界中からresearch fellowが集まっています (Figure 1) Solomon先生は常



日頃「いくら良いアイデアでも研究提案書を書かないと、そのアイデアは存在しない。」「研究内容はその分野を前進させる内容でないといけない。」と話され、私はこれまで多数のアイデアを研究提案書の形にし提出しました。が、Solomon 先生を納得させるのは非常に大変です。大多数がボツになり、留学前の漠然とした論文の早期作成という甘い期待は裏切られました。ちなみに「研究内容は学会発表前には論文化され可能な限りジャーナルに投稿されていなければならない。」という Solomon's rule というものもあります。これは下川教授も常日頃仰られていまして、世界のトップを走る人は皆同じ事を話されると知りました。現在は心エコーに特化した疫学研究を行っています。具体的には一般住民コホートである ARIC (Atherosclerosis Risk in Community) 研究の 3 次元心エコーデータを用いて高齢健常者における心機能の基準値を決定する研究、心疾患既往のない ARIC 参加者、

高血圧症例、HFpEF 症例の 3 群における右心機能の比較研究を行っています (Figure 2)。また心アミロイドーシスのデータベースを用いて心アミロイドーシスにおける左房機能 (Figure 3)、右室機能のスペクトラルトラック法による検討を行っています。Solomon 先生のラボが Clinical Endpoint Center であることから様々な臨床試験における心エコーデータの質管理など勉強する機会もあり、毎日充実した留学生生活を過ごしています。2015 年 7 月からは Harvard TH Chan School of Public Health の MPH プログラムで臨床研究のデザインや様々な統計解析手法を学んでいます。

最後になりますが、充実した研究生生活を過ごせているのもひとえに下川教授、諸先輩方、同僚の先生方のご指導、ご協力のお蔭であり深謝申し上げます。今後も初心を忘れずに、臨床研究を行っていきたいと思っております。

Figure 1. Solomon ラボのフェロー達 (写真左、筆者) 英語だけではなく、多国語が飛び交う。



Figure 2. 最新の3次元エコーソフトを用いた右心機能解析

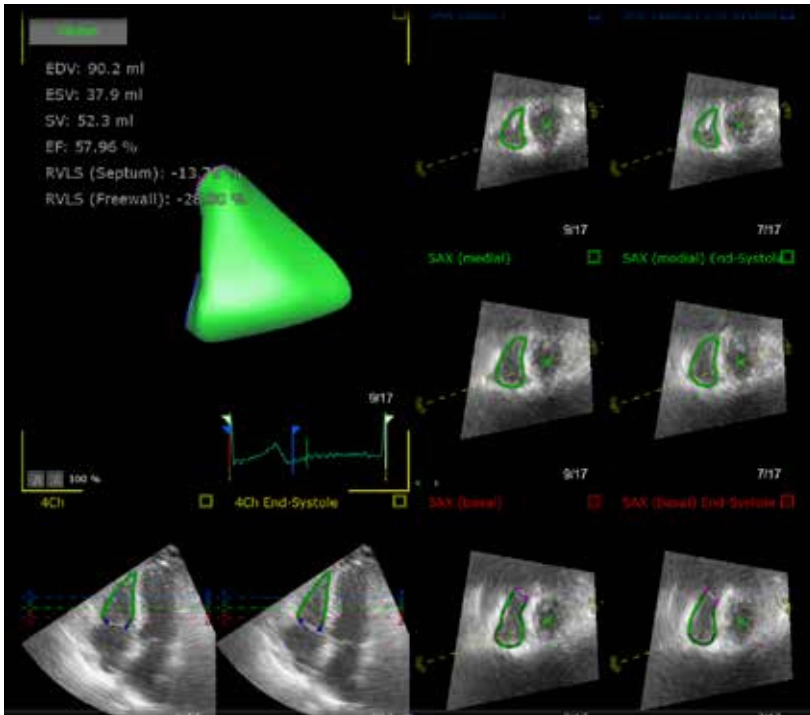
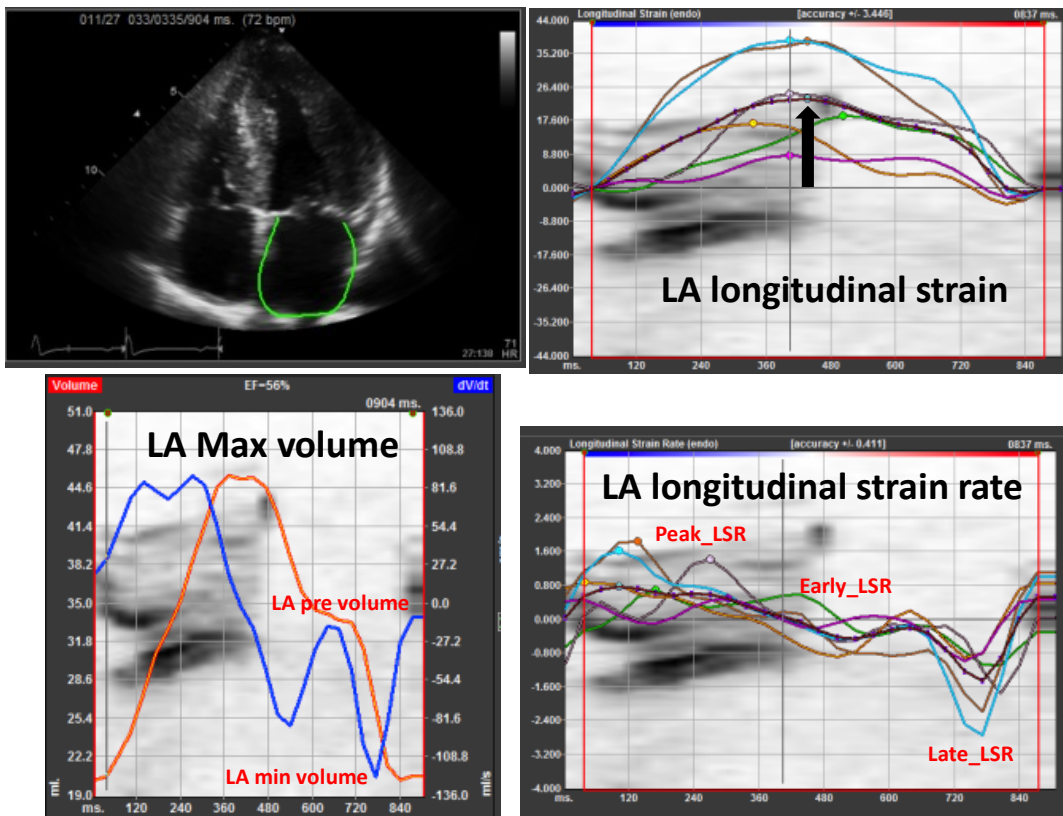


Figure 3. 心アミロイドーシス症例におけるスペクトラルトラッキング法により左房機能解析



## 心不全認定看護師が行く

高圓 恵理

ゆみのハートクリニック

ゆみのハートクリニックは開院して3年が経つ、東京・高田馬場にある循環器疾患を中心に診療している多職種クリニックです。外来と在宅訪問診療、また訪問リハビリテーションを行い、心不全患者が地域で安心して過ごせるために、様々な試みを行っています。私は2012年より慢性心不全認定看護師として活動を始め、2015年4月よりこちらのクリニックで外来、在宅で看護を行っています。

### <外来診療>

当クリニックの外来は高血圧や生活習慣病、睡眠時無呼吸症、循環器疾患を抱えた患者はもちろんですが、地域のクリニックですので幅広い健康管理の手伝いを行っています。特徴としては、AHA/ACC ステージ分類のStageA～StageD 全てのステージにいる患者と関わる事ができます。また、心不全治療では適切な心不全治療のほかに、包括的に個々の患者さんに合った付加的治療・ケア（和温療法や陽圧呼吸療法など）を提供しています。

患者は来院すると、まずは看護師ブースにて、バイタル測定や問診を行い日常生活の振り返りを行っています。患者教育やセルフモニタリングの指導は看護師の重要な仕事となります。また、取り組んでいる事に関する話の傾聴と承認・称賛を継続的に行うことでアドヒアランスの向上に努めています。

### <在宅訪問診療>

当クリニックの訪問診療は、月に2回定期的な訪問診療を行い、24時間365日の体制で緊急の対応を行っています。訪問エリアは当クリニックから16km圏内であり、ほぼ東京23区をカバーする形となります。

在宅医療を行っている約8割の患者は、ケアマネー

ジャーにより介護サービスを利用し、6割の患者は訪問看護ステーションと連携をしています。訪問診療の患者の約6割は心不全を持つ患者です。

当クリニックでは心不全の在宅医療の役割について、①長期入院から早い段階での在宅管理②再入院の予防・ケア③急性増悪時の治療④在宅での看取りと考えています。その中で看護師は在宅訪問診療の管制塔（当院ではコントローラーと呼びます）として、全体のマネジメントという重要な位置づけにいます。コントローラーとは、患者の状態を把握し、重症度を判断、院内・院外とのコミュニケーションを上手に行いながら、在宅診療を行っている患者さんが、安心して在宅療養が継続できるようにしていきます。

主な業務内容は以下のようなものになります。

1. 初回訪問診療に同行しアセスメントを行い問題点を抽出する
2. 医師と他職種の架け橋
3. 患者、介護者からの電話への対応、状態確認
4. 終末期心不全ケアの実践
5. 訪問看護師やケアマネージャー、訪問薬局からなどの電話対応や依頼
6. 遠隔モニタリングシステムの確認
7. 前日の訪問診療を行った患者のカルテ・採血結果の確認
8. 重症患者のフォロー

このように、コントローラーは、毎回訪問診療に同行するわけではありません。訪問診療を受けている患者が円滑に診療を受けられるよう全体のマネジメントを行います。いわゆる訪問看護師のように、自宅を訪問し日

常生活の支援、看護を提供するのとは少し役割が違います。

私自身が在宅の場に出てとても驚いたと同時に、難しいと感じている事がコミュニケーションや情報共有の難しさです。訪問診療を受けている患者それぞれに、それぞれのケアマネージャー、ヘルパー、訪問看護師、訪問

薬剤師、併診している病院などがあり、一人の患者さんを多くの人や事業所が支えています。患者の希望、家族の希望、それぞれのメディカルスタッフの思いの中で、なにがその患者にとって最善かを共に考えていく事は簡単ではありませんが、その思いを引きだし地域で支えていく事ができたらと考えています。

#### 看護師による在宅コントローラーシステム



#### <今後の課題>

外来診療、訪問診療どちらにも共通しているのは、増悪予防、早期発見、症状緩和だと思います。外来では、様々な疾患を抱えた患者をみていく為、問診技術、疾患や症状マネジメントなどの知識が必要になってきます。心不全 Stage の進行を予防できるよう、どの看護師でも行える問診内容の統一や生活状況の確認項目などを標準化し看護の質を向上させていきたいと考えています。また、循環器領域は末期がんの在宅管理、症状緩和

などと比べ、まだ確立されていない部分が多くエビデンスの構築が必要となっています。1 症例 1 症例からの学びを振り返り、積み重ねていきたいと考えています。

そして、地域で支えているメディカルスタッフに心不全の症状や管理について少しでも知ってもらう事が心不全の急性増悪の予防に繋がると考えているので、患者や家族向けの心臓病教室やメディカルスタッフへの勉強会等も企画し、地域貢献に繋がってきたいと考えています。

朝のミーティング ワンフロアーの職場なので多職種ですぐに話あえます。



参加職種：医師、看護師、理学療法士、ソーシャルワーカー、訪問診療コーディネーター、医療事務