

## 重症慢性心不全の内科的治療

—  $\beta$  遮断薬とそれに続くもの —松田直樹\*, 遠藤陽子\*, 内田吉枝\*, 嶋村浩市\*  
島谷和弘\*, 志賀剛\*, 川名正敏\*, 笠貫宏\*

## はじめに

心不全の概念がポンプ不全から神経体液性因子を巻き込んだ全身疾患へと変遷し、その治療目標が浮腫とうっ血の除去から生命予後の改善へと変わる中、ACE 阻害薬の有用性は広く認知され、 $\beta$  遮断療法も確立されつつある。特に、近年次々に発表される大規模臨床試験の結果は、 $\beta$  遮断薬が慢性心不全患者の予後を飛躍的に改善させることを示してきた<sup>1-3)</sup>。しかし、重症例に対し、どこまで $\beta$  遮断薬を使用できるか、効果が期待できるかは必ずしも明らかではなく、その予測も難しい。そこで、重症心不全に対する $\beta$  遮断薬の有用性と限界、ならびに忍容性の予測について検討した。さらに無効例に対する内科治療について自験例を報告する。

## 対象と方法

ACE 阻害薬、ジギタリス、ピモベンダン、利尿剤を含む標準的な心不全治療によっても NYHA 心機能分類Ⅲ度またはⅣ度から1ヵ月以上改善しない慢性重症心不全66例を対象とした。男性50例、女性16例、平均年齢 $51 \pm 13$ 歳である。基礎心疾患は、特発性拡張型心筋症37例、拡張相肥大大型心筋症4例、陳旧性心筋梗塞20例、その他5例であり、平均左室駆出率は $19 \pm 10\%$ であった。NYHA 分類Ⅲ度44例、Ⅳ度22例であり、Ⅳ度のうち8例はカテコラミン離脱困難例であった。心不全の程度が改善も増悪もなく安定したことを確

認したうえで、心エコー、心プールシンチグラム、ホルター心電図、血中ノルアドレナリン濃度および脳性ナトリウムペプチド(BNP)濃度測定を行った。その後、カルベジロールの内服を1.25-2.5 mg/日より開始し、10-20 mg/日を目標に7-10日毎に漸増した。カルベジロール導入中の心不全の増悪には、投与量を減量し利尿剤の増量等で対処したが、調節不可能と判断した場合、カルベジロール投与を中止した。カルベジロールの導入が可能であった例では、1-3ヶ月後、6-12ヶ月後に心エコー、心プールシンチグラム、脳性ナトリウムペプチド(BNP)濃度測定を行い経過を観察した。カルベジロールの導入が不可能であった例、導入可能であったが心不全が改善しない例の一部に対してアミオダロン投与あるいは両心室ペーシング治療を試みた。

## 結 果

カルベジロールの導入と忍容性の予測

66例中56例(84.8%)でカルベジロールの導入が可能であり、10例(15.1%)は導入が不可能であった。導入不能の理由は、心不全の増悪8例、気管支喘息出現1例、服薬拒否1例であった。導入可能であった56例と心不全増悪のため導入できなかったカルベジロール不耐例8例について比較した結果、表1の如く、カルベジロール投与初期量、開始前のNYHA分類、平均24時間心拍数、左室駆出率、左室拡張期径、左房径、血中ノルアドレナリン濃度に関しては有意な差を認めなかった。これに対し、不耐例の血中BNP濃度は $1052 \pm 707$  pg/mlであり、導入可能例の $471 \pm 433$  pg/ml

\*東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器内科

表1 カルベジロール導入可能例と導入不耐例の比較

	カルベジロール導入可能群	不耐群	p 値
初期投与量 (mg/日)	22±1.2	2.2±1.2	NS
NYHAⅣ度 (例)	17/56	5/10	NS
平均心拍数 (bpm)	78.1±14.5	76.0±19.4	NS
LVEF (%)	18.6± 9.9	17.4± 8.7	NS
左室拡張期径 (mm)	66.8± 9.6	66.8±13.0	NS
左房径 (mm)	41.3± 8.0	47.2± 9.1	NS
ノルアドレナリン濃度 (ng/ml)	0.69±0.45	0.97±0.69	NS
BNP 濃度 (pg/ml)	471±433	1052±707	p<0.01

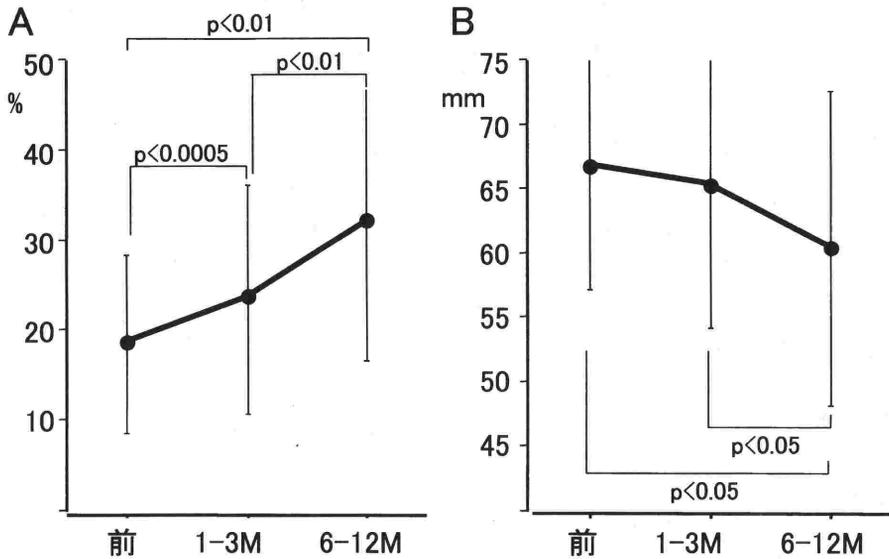


図1 カルベジロール継続例におけるカルベジロール開始後の左室駆出率 (A) と左室拡張期径 (B) の変化

と比較し有意に高値であった。また BNP 濃度 600 pg/ml 以下の 55 例中 49 例でカルベジロールを導入できたのに対し、600 pg/ml 以上の 11 例では 7 例が心不全増悪のため導入が不可能であった。

#### カルベジロールの治療効果

カルベジロールを導入できた 56 例中 6 例において 6 ヶ月以内にカルベジロールが中止された。その理由は心不全の増悪 2 例、血圧低下 2 例、徐脈、倦怠感が各々 1 例であった。その結果、6 ヶ月以上カルベジロールを継続できたのは 66 例中 50 例 (75.8%) であった。継続例のカルベジロール平均投与量は  $13.1 \pm 6.9$  mg/日であった。継続 50 例中 40 例において、NYHA 分類 1 度以上の明らか

な心不全症状の改善を認めた。すなわち、NYHA Ⅳ度であった 15 例中 9 例が NYHA Ⅱ度へ、3 例が Ⅲ度へ改善した。NYHA Ⅲ度であった 35 例中 6 例が NYHA Ⅰ度へ、22 例が Ⅱ度へ改善した。また、NYHA Ⅳ度でカテコラミン離脱が困難であった 8 例中 4 例でカルベジロール導入後その離脱に成功した。継続例の平均左室駆出率はカルベジロール開始前の  $19 \pm 12\%$  から、1-3 ヶ月後  $23 \pm 12\%$ 、6-12 ヶ月後  $30 \pm 17\%$  と有意に増加した (図 1 A)。左室拡張期径は、 $67 \pm 10$  mm から、1-3 ヶ月後  $66 \pm 11$  mm、6-12 ヶ月後  $61 \pm 11$  mm と有意に縮小した (図 1 B)。血中 BNP 濃度は、 $489 \pm 410$  pg/ml から、1-3 ヶ月後  $382 \pm 362$  pg/ml、6-12 ヶ月後  $276 \pm 302$  pg/ml と有意に減少した (図

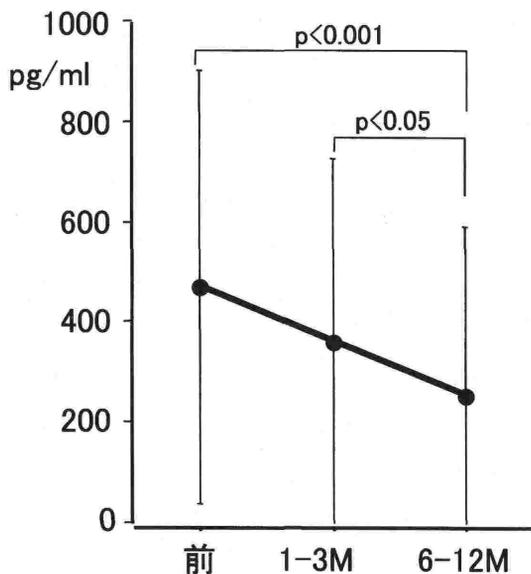


図2 カルベジロール継続例におけるカルベジロール開始後の血中BNP濃度の変化

2).

予後

平均観察期間19±14ヶ月の間に、66例中13例が死亡した。カルベジロールの導入が不可能であった10例において、心不全の増悪が理由であった不耐例8例中6例ならびに服薬拒否の1例が心不全死した。これに対し導入可能であった56例中、心不全死は3例のみであり、そのうち2例はカルベジロールの継続を中止した例であった。また継続群50例では、心不全死は1例のみで、他に突然死2例、心外死1例を認めた。図3に示すように、カルベジロール不耐例の予後は、導入可能例に比し著しく不良であった。

カルベジロール無効例に対するアミオダロン治療

アミオダロンは、カリウムチャンネル遮断作用以外にナトリウムチャンネル抑制、カルシウムチャンネル抑制、β遮断作用、α遮断作用を有する強力な抗不整脈薬である。近年、本薬剤が慢性心不全患者の心機能を改善し、重症例<sup>4)</sup>あるいは非虚血性心不全例<sup>5)</sup>の予後を改善することが報告されている。そこでカルベジロール導入後も心不全の改善がみられない16例中8例に対しアミオ

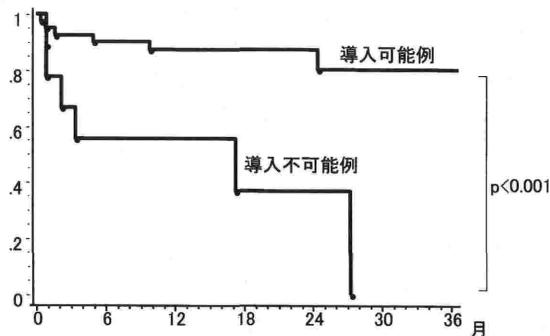


図3 カルベジロール導入可能例と不可能例における予後の比較

ダロンの併用が行われた。図4はその実例である。34歳の拡張型心筋症であるが、左室駆出率10%と高度の左室収縮低下を認め、NYHAⅣ度となり入院した。血行動態が維持できないためカテコラミンの持続点滴が開始されたが離脱困難となった。カルベジロールの導入が行われたが、心不全は改善せず、アミオダロン300 mg/日より開始したところ、血行動態の改善が得られ、カテコラミン点滴よりの離脱に成功した。カルベジロール導入後も心不全の改善がみられない16例において、アミオダロンを併用しなかった8例中3例はその後心不全増悪のためカルベジロールが中止され、また3例が心不全死した。これに対し、アミオダロンを併用した8例に死亡例はなく、NYHA分類は、平均3.9±0.1から2.5±0.3へ改善し、左室駆出率は11±5%から18±4%へ増加した。

カルベジロール無効例に対する両心室ペーシング治療

重症心不全患者の20-50%は、何らかの心室内伝導障害を有しており、左脚ブロックを始めとする左室内伝導障害は心不全患者の予後規定因子となっている。近年、心室内伝導障害が、心室中隔の奇異性運動、dP/dtの低下、拡張期心室流入時間の短縮、僧房弁逆流の増加など様々な血行動態的不利もたらすことが知られるようになり<sup>6,7)</sup>、これを是正する目的で両心室ペーシング療法、すなわち右室、左室の同時ペーシングが注目されている<sup>8,9)</sup>。そこでカルベジロール導入後も心不全の改善がみられない16例の中で、心室内伝導障害を有する3例に対し両心室ペーシング治療を行っ

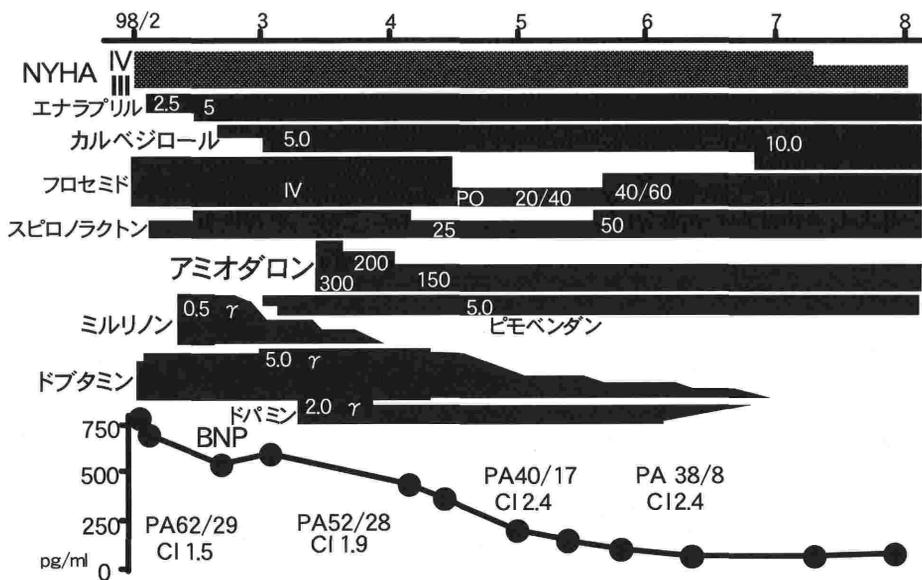


図4 カルベジロール無効例に対するアミオダロン療法  
34歳男性 拡張型心筋症 左室駆出率10%

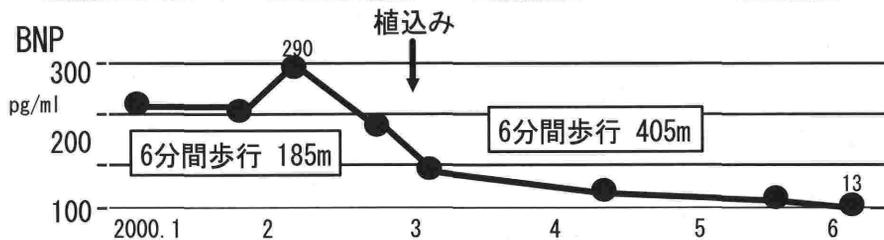
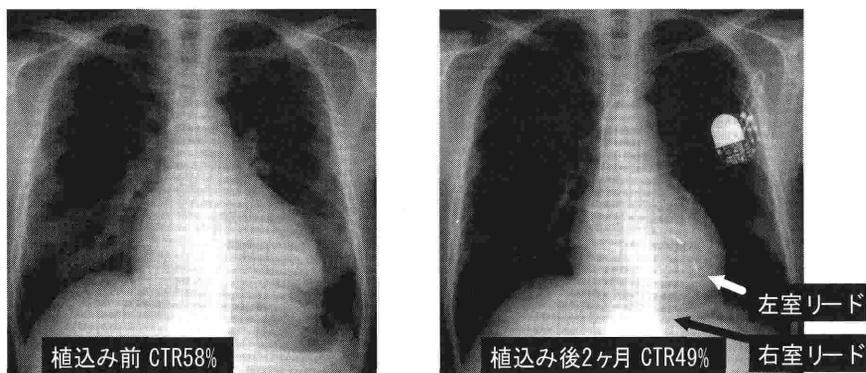


図5 カルベジロール無効例に対する両心室ペーシング療法  
55歳男性 拡張型心筋症 左室駆出率8%

た。図5はその実例である。55歳の拡張型心筋症で、左室駆出率8%、NYHAIV度の状態が持続し、カルベジロールにも無反応であった。QRS幅0.19秒の心室内伝導障害を認め、両心室ペーシ

ングを継続したところ、自覚症状はNYHA II度に改善し、心機能、BNP濃度の著明な改善を認めた。他の2例もNYHA II度に改善し、その効果は持続している。

## ま と め

重症心不全例においてカルベジロールの忍容性は比較的高く、その継続により多くの例で症状・心機能の改善が得られることから有用性は高いと考えられた。一方、カルベジロール不耐例の予後は極めて不良であった。カルベジロール導入の可否の目安としてBNP測定が有用であった。また、カルベジロール無効例に対する現時点での内科治療の可能性としてアミオダロンや両心室ペーシングが挙げられる。

## 文 献

- 1) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al : The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334 : 1349-1355, 1996
- 2) CIBIS-II study group : The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353 : 9-13, 1999
- 3) 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* 353 : 2001-2007, 1999
- 4) Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al : Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina. *Lancet* 344 : 493-498, 1994
- 5) Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al : Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 333 : 77-82, 1995
- 6) Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al : Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of intraventricular asynchrony. *Circulation* 79 : 845-853, 1989
- 7) Xiao H, Brecker SL, Gibson DG : Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 68 : 403-407, 1992
- 8) Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al : Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 19(11 Pt 2) : 1748-1757, 1996
- 9) Gras D, Mabo P, Tang T, et al : Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 21(11 Pt 2) : 2249-2255, 1998