

氏 名	西 山 敬 三
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 1 0 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 2 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Dose-Dependent Prognostic Effect of Carvedilol in Patients with Chronic Heart Failure -Special Reference to Transcardiac Gradient of Norepinephrine-  (慢性心不全患者におけるカルベジロール用量の予後に対する影響 - 心臓でのノルエピネフリン濃度較差との関連- )
審 査 委 員	主 査 教 授 浅 井 徹 副 査 教 授 岡 村 富 夫 副 査 教 授 松 浦 博

## 論文内容要旨

※整理番号	615	(ふりがな) 氏名	にしやま けいぞう 西山 敬三
学位論文題目	Dose-Dependent Prognostic Effect of Carvedilol in Patients with Chronic Heart Failure -Special Reference to Transcardiac Gradient of Norepinephrine- (慢性心不全患者におけるカルベジロール用量の予後に対する影響 -心臓でのノルエピネフリン濃度較差との関連-)		
<p>【目的】慢性心不全におけるβ遮断薬使用については、約30年の間に多くの大規模臨床試験が行われ、その結果、生命予後改善効果が確認された。アメリカ心臓病学会のガイドラインでも、駆出率が低下している患者でβ遮断薬を投与することが推奨されている。我が国においても収縮不全を伴う慢性心不全にACE阻害薬に加えて極少量からのβ遮断薬使用が推奨されているが、実際には用法用量は施設毎、症例毎に異なり、日本人においてどの程度の用量で至適効果が得られるのか必ずしも解明されていない。心不全における心臓交感神経活性(CSA:Cardiac sympathetic nerve activity)の亢進は、短期的には循環維持の為に生体の防御機構であるが、持続的亢進は心臓に悪影響をもたらす。我々は以前に、心臓交感神経活性が血行動態に影響されない慢性心不全の予後規定因子である事、ノエピネフリン(NE:norepinephrine)の冠静脈-大動脈(経心臓)濃度較差は末梢静脈レベルのNEより心臓交感神経活性の優れた指標である事を報告した。また、4カ月間のβ遮断薬による治療で、プラセボ群と比較して、NEの経心臓濃度較差が低下したと報告されている。しかしながら、NEの経心臓濃度較差の減少とカルベジロールの服用量の関係を検討している報告はない。本研究において、慢性心不全患者の予後に関してNEの経心臓濃度較差とカルベジロールの服用量の関係を検討した。</p> <p>【方法】心不全にて入院し同意を得られた患者で、心臓カテーテル検査を行う際に、血行動態を測定し、更に冠循環の入り口である大動脈(AO:aortic root)と出口である冠状静脈洞(CS:coronary sinus)で採血を行った。心臓収縮能低下(左心室駆出率45%以下)した慢性心不全に対してカルベジロールを投与されていた116名の患者の内、カルベジロールの少量からの漸増・継続療法を忍容できた107名を対象とした。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

対象患者をカルベジロールの投与量の中央値で低用量群（カルベジロール 10mg/日未満:n=41）と高用量群（カルベジロール 10mg/日以上:n=66）の2群に分割し比較検討をおこない、更に予後追跡調査をおこなった。NE測定には高速液体クロマトグラフィーを使用した。

#### 【結果】

対象患者は採血の時点で既に一般的な心不全治療薬を内服し、平均 12.2 カ月のカルベジロール治療を既に受けていた。2群間に血行動態の指標である左心室駆出率、左心室拡張末期圧に有意差を認めなかったが、血漿レベルの脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP:Brain Natriuretic Peptide）・N端 proBNP（NT-proBNP）・心拍数・NEの経心臓濃度較差は高用量群で有意に低値であった。その後の追跡期間（平均 4.3年）に、低用量群で 10人・高用量群で 3人の心臓死を認めた（ $p=0.001$ ）。Cox 比例ハザード解析にて、NEの経心臓濃度較差の高値（ $p<0.001$ ）、血漿レベルの NT-proBNP の高値（ $p=0.004$ ）とカルベジロールの低用量（ $p=0.012$ ）は、慢性心不全患者の予後の独立した予測因子であった。カルベジロール低用量群は高用量群と比較して 6.5 倍、心臓死の危険率が高かった。更に、カルベジロール服用量は、NEの経心臓濃度較差と負の相関を示したが（ $r=-0.287$ ,  $p=0.0032$ ）、血漿レベルの NE 濃度との相関は認めなかった（ $r=0.108$ ,  $p=0.69$ ）。

#### 【考察】

我が国では、慢性心不全治療のガイドラインにおいてカルベジロール 5mg-20mg/日 を目標とした極少量からの漸増療法を行うことが勧められている。

本研究は後ろ向きの検討であったが、カルベジロール服用量と、心臓交感神経活性の指標である NE の経心臓濃度較差とが負の相関を示し、また、カルベジロールの服用量自体が予後に関連していた事からも、カルベジロールの増量の必要性が示唆された。しかし、海外の報告では、退院後 3 カ月の時点で約 17% の患者しか  $\beta$  ブロッカーの推奨用量に達していなかったにも拘らず、漸増療法が行われておらず、問題視されている。本研究でも、個々の心不全患者に最も適した用量まで漸増が出来ていないと推測される症例も認められた。実際に至適用量まで漸増する事は、心不全の悪化の危険を伴い決して容易ではなく、心不全の重症度に影響されるが、担当医師の  $\beta$  ブロッカー漸増に対する治療方針にも影響されると考える。

収縮不全を伴う慢性心不全患者の治療にさいして、ガイドラインに従い可能な限り  $\beta$  ブロッカーの積極的増量を考慮する必要性が示唆された。

#### 【結論】

カルベジロールは用量依性に NE の経心臓濃度較差の減少を引き起こした。そして、収縮能の低下を伴う慢性心不全患者で、カルベジロールの服用量は心臓交感神経活性と予後に影響をおよぼす可能性が示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	615	氏名	西山 敬三
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>近年、収縮不全を伴う慢性心不全に対し、<math>\beta</math>遮断薬の少量からの漸増療法が推奨されているが、日本人においてどの程度の用量で至適効果が得られるのか必ずしも解明されていない。また、心不全の病態に悪影響をもたらす、心臓交感神経活性の亢進とカルベジロールの服用量の関係を、予後の観点から検討している報告はない。申請者は、慢性心不全患者の予後に関して、心臓交感神経を反映すると考えられる、ノルエピネフリンの経心臓濃度較差とカルベジロールの服用量の関係を検討した。</p> <p>その結果、慢性心不全患者において、カルベジロール服用量は、経心臓ノルエピネフリン濃度較差と負の相関を認めた。また、多変量解析にて、経心臓ノルエピネフリン濃度較差の高値、末梢血 NT-proBNP 濃度の高値に加えて、カルベジロールの低用量使用(10mg/day 未満)は、慢性心不全患者の予後の独立した予測因子であった。また、カルベジロール低用量群は高用量群と比較して6.5倍、心臓死の危険率が高かった。</p> <p>本研究は、ノルエピネフリンの経心臓濃度較差が、カルベジロールの用量依存性に抑制され、更にカルベジロールの服用量自体が予後に関連していた事からも、カルベジロール増量の必要性を明らかにした。臨床的にも重症心不全患者の重症度評価・治療を行うにあたって、重要な情報と問題点を提供したといえる。よって博士(医学)の学位論文に値するものと評価された。</p>			
(平成 22年 2月 3日)			