

日本人安定冠動脈疾患患者における、心拍低下療法の妥当性を問う 観察研究：心血管イベント予測因子としての心拍数

琉球大学医学部附属病院 専門研修センター

井上 卓

はじめに

冠動脈疾患患者の治療法の進展とともに、急性冠症候群患者数の生存率は増加し、狭心症の症状の有無にかかわらず、患者は外来通院治療を継続する。欧米で主に行われている、病院ベースのランダム化比較研究から得られるエビデンスは、高度に選択された患者集団の結果を示しているが、臨床の現場でしばしば遭遇する、慢性安定冠動脈疾患患者の特性・管理状況および転帰はよく知られていない。

疫学研究の結果は、観察開始時および追跡時の心拍数はあらゆる対象者において、独立した予後の危険因子であることを示している⁽¹⁾。安定冠動脈疾患患者を対象とした臨床研究の結果は、観察開始時心拍数と心血管イベント発症間には直線的な関連が認められた⁽²⁻⁴⁾。 β 遮断薬並びにIvabradineを用いた薬理学的心拍低下療法の結果は、心拍低下依存性に冠動脈疾患患者の予後を改善することが示されており^(5, 6)、 β 遮断薬は急性冠症候群患者治療の第一選択薬とされている⁽⁷⁾。しかし慢性安定冠動脈疾患患者に関する β 遮断薬のエビデンスはほとんどない。我が国の冠動脈疾患患者の大規模レジストリであるJCAD研究⁽⁸⁾および最新のREACH registryの結果は⁽⁹⁾、いずれも β 遮断薬の使用が冠動脈疾患患者の心血管イベント発症抑制効果を有しないと報告している。しかしこれらの研究は、 β 遮断薬の有無と予後との関連のみを評価するにとどまり、心拍数に関する評価はなされていない。

多くの疫学研究で示された安静時心拍数と予後の関連、および薬理学的心拍低下のイベント発症抑制効果を考慮すると、冠動脈疾患患者の長期予後の改善を目的とした β 遮断薬の投与は、心拍数を指標とした投与を行うのが妥当と考えられる。LIFE研究⁽¹⁰⁾およびASCOT-BPLA研究⁽¹¹⁾においても、経過中の心拍数は危険因子とは独立して、イベント発症に関連したと報告している。 β 遮断薬は容量依存性にイベント抑制効果を発揮するため⁽¹²⁾、イベント発症抑制のためには心拍数を指標として、 β 遮断薬を十分量投与する必要がある。安定冠動脈疾患患者における治療経過中の心拍数と予後を評価したINVEST研究の結果は、治療経過中の心拍数が59bpmまでは対象者のイベント発症リスクが減少する事を示した⁽¹³⁾。しかし、 β 遮断薬は徐脈を理由に投薬を中止されることが多く⁽¹⁴⁾、その性能を正當に評価されているとは言い難い。

我々は平成21年度厚生労働省科学研究費および平成22年度文部科学省科学研究費を得て、糖尿病合併安定冠動脈疾患患者を対象とした前向きコホート研究を行い、心拍数と予後の関

連について評価した。その結果安静時心拍数は78bpmであり、心拍数のコントロールは不十分であった。また対象者の26%が β 遮断薬を内服していたが、その心拍数（標準偏差）は74（15）bpmであり、 β 遮断薬内服者においてもBEAUTIFUL研究⁽⁶⁾で示唆されている安静時心拍数70bpmを上回っていた。また、観察開始時および追跡時の安静時心拍数が10bpm増加毎に死亡・心筋梗塞・脳卒中発症リスクが32%（95%信頼区間 9-58%）、85bpmをカットオフ値とすると91%（95%信頼区間 19-198%）、増加し、我が国の安定冠動脈疾患患者においても、心拍数が独立した危険因子であることを示した。さらに、 β 遮断薬内服における10bpm増加毎の総死亡・心筋梗塞・脳卒中発症の補正ハザード比は6.25（95%信頼区間 1.58-22.84）と、 β 遮断薬内服者においても、心拍数依存性にイベント発症リスクが増大した。安定冠動脈疾患患者を対象としたCLARIFY研究では、平均心拍数68.3（10.6）bpm、 β 遮断薬利用率75.1%、 β 遮断薬内服中の患者のうち、41.1%は心拍数が70 bpm以上であり、狭心症の有病率および重症度、心筋虚血、および心拍抑制薬の使用の欠如と関連していた⁽¹⁵⁾。

これらを背景として、本研究は日本人安定冠動脈疾患患者において、安静時心拍数がイベント発症の独立した危険因子であることを示すことを目的として計画された。慢性安定冠動脈疾患患者の特性およびリスクの管理状況の評価し、特に β 遮断薬を内服している対象者における心拍数低下度と引き続くイベント発症との関連を評価することで、心拍数を指標とした β 遮断薬の適正使用の確立を目指す。作業仮説は以下の通り

- 1 日本人安定冠動脈疾患患者では、安静時心拍数は、他の交絡因子とは独立してイベント発症リスクと関連する。
- 2 β 遮断薬投与症例においては、心拍数低下依存性にイベント発症を抑制する。

考 察

本研究の対象者における冠動脈危険因子の管理状況は、先行研究である糖尿病合併冠動脈疾患患者のそれと比較して良好にコントロールされていた。本研究における研究主題である観察開始時心拍数は69.4（12.3）bpmであり、先行研究の心拍数77.7（13.8）bpmとの比較では低値であった。欧州を中心とした安定冠動脈疾患の大規模コホートであるCLARIFY研究⁽¹⁵⁾との比較では、血圧・心拍数は同等であったが、本コホートは対象者の年齢が若干高く、心筋梗塞・PCIおよびCABGの既往が低かった。安定冠動脈疾患患者を対象としたINVEST研究の結果では、安静時心拍数が59bpmまではリスク低下が認められることを示唆しているが⁽¹³⁾、本研究の対象者の46.5%は心拍数が70bpm以上であり、これら対象者においても薬理学的に心拍低下療法を行うメリットはあるものと推測される。今後情報の収集を継続し、本研究対象者における心拍数とイベント発症の関連、特に β 遮断薬を使用している対象者におけるイベント発症抑制効果の心拍数依存性の有無を検証する。

多くの疫学研究の結果は、安静時心拍数があらゆる対象者において、心血管疾患罹患および死亡の独立した危険因子であることを示しているが、いずれのガイドラインにも治療指標

もしくは治療標的としての、安静時至適心拍数の値は示されていない。欧州では、安静時心拍数を治療指標として、ガイドラインへ至適心拍数を組み入れる動きがあり、ワーキンググループでの検討が始まっている。本研究結果は、今後同様の動きが我が国で生じた際に強力なエビデンスとなり得る。

要 約

本研究はOKInawa COronary artery disease study group (OKICO研究グループ)を研究母体として行われる、多施設協同前むきコホート研究である。研究を遂行するに当たり、沖縄県下の循環器基幹病院6施設で構成されるOKICO研究グループを組織し、研究教協力体制を構築した。登録3ヶ月以内に急性冠症候群を発症していない症例で、冠動脈1枝以上に75%以上の狭窄を有する者・急性冠症候群の既往を有する者・経皮的冠動脈形成術の既往を有する者・冠動脈バイパス術の既往を有する者で定義される、安定冠動脈疾患患者を対象として患者の登録作業を行った。平成23-24年9月までに、2,700症例の安定冠動脈疾患患者を同定し登録作業を行った。これまでにデータを収集した症例における、観察開始時の対象者の背景を以下に示し、我々の先行研究およびCLARIFY研究結果と比較した。今後も登録作業を継続し、最終的には4,000症例のレジストリの構築を目指す。並行してイベント発症状況の情報収集を行っている。

Table 1 本研究、DM合併CAD症例およびCLARIFY研究における対象者の観察開始時背景1

	本研究 n=2,700	DM合併CAD症例 n=924	CLARIFY研究 n=33,177
男性 (%)	61	66	77.5
年齢 (歳)	70.1 (11.6)	67.5 (10.3)	64.2 (10.5)
既往歴 (%)			
高血圧	61	78	71
肥満	51	55	-
糖尿病	28	100	29
喫煙歴	25	21	12
脳卒中	2	81	4
心筋梗塞	9	28	60
PCIの既往	44	33	59
CABG	2	8	23

値は平均値（標準偏差）または頻度(%)、DM；糖尿病、CAD；冠動脈疾患、PCI；経皮的冠動脈インターベンション、CABG；冠動脈バイパス手術

Table 2 本研究、DM 合併CAD 症例およびCLARIFY研究における対象者の観察開始時背景2

	本研究 n=2,700	DM合併CAD症例 n=924	CLARIFY研究 n=33,177
血圧 (mmHg)			
収縮期血圧	129.8 (20.5)	137.6 (20.3)	131.0 (16.7)
拡張期血圧	72.4 (12.3)	75.2 (12.8)	77.2 (10.0)
心拍数 (bpm)			
心拍数 (bpm)	69.4 (12.3)	77.7 (13.8)	68.3 (10.6)
BMI (kg/m ²)			
BMI (kg/m ²)	25.4 (3.8)	25.9 (4.1)	27.3
脂質 (mg/dl)			
総コレステロール	183.5 (40.4)	188 (42)	-
HDL コレステロール	49.7 (13.2)	46 (13)	-
LDL コレステロール	104.9 (54.9)	110 (34)	-
中性脂肪	140.0 (101.0)	170 (119)	-
血液学			
WBC (mm ³)	6825 (2742)	6844 (2171)	-
Hb (g/dl)	12.7 (2.0)	-	-
腎機能			
BUN (mg/dl)	19.9 (13.7)	-	-
Cr (mg/dl)	1.48 (2.22)	1.53 (2.20)	1.02
eGFR (ml/min/1.73m ²)	61.0 (27.3)	61.1 (27.2)	-
糖代謝			
HbA1c (%)	5.7 (0.9)	7.1 (1.5)	
BS (mg/dl)	116.0 (40.3)	169.5 (70.6)	
左室駆出率 (%)	-	62 (13)	56.1 (11.1)

値は平均値（標準偏差）、DM；糖尿病、CAD；冠動脈疾患、bpm；beats per minute、BMI；body mass index $0.09\text{nmol/l} = 90\text{umol/l} = 90/88.4 \text{ mg/dl} = 1.02$

文 献

1. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. Hypertension;58(5):745-50.
2. Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. Am J Epidemiol 1980;112(6):736-49.
3. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after

- myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2):270-6.
4. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26(10):967-74.
 5. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007;28(24):3012-9.
 6. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):807-16.
 7. Guidelines for Secondary Prevention of Myocardial Infarction (JCS 2011).
 8. Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R. Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circ J* 2007;71(12):1835-40.
 9. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *Jama*;308(13):1340-9.
 10. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, Hille DA, Dahlof B, Edelman JM, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*;31(18):2271-9.
 11. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Campbell NR. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009;54(13):1154-61.
 12. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyooka T, Handa S, Yokoyama M, et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004;147(2):324-30.
 13. Kollock R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29(10):1327-34.
 14. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *Bmj* 1992;304(6824):405-12.
 15. Steg PG, Ferrari R, Ford I, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, et al. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS One*;7(5):e36284.