



# 心拍数からみた冠動脈疾患治療戦略

自治医科大学附属さいたま医療センター／センター長

百村伸一

冠動脈疾患の診療における心拍数に対するスタンスに関して、① 冠動脈疾患の予後予測因子としての心拍数、② 心拍数に対する介入、③  $\beta$  遮断薬の心血管イベント予防効果について述べる。

## I. 冠動脈疾患予後予測因子としての心拍数

Framingham Study (1993年)では、心拍数の上昇に従って全死亡、心血管疾患死、冠動脈疾患死がともに増加することが示されている<sup>1)</sup>。また、BEAUTIFUL試験<sup>2)</sup>は、イバブラジンという“脈だけを下げる”薬物を投与した検討であるが(詳細は後述)、左室駆出率が40%未満の冠動脈疾患患者10,917例のサブ解析でのプラセボ群をみると、70拍/分を超えると心血管死亡、心不全による入院、心筋梗塞による入院、冠血行再建率が増加している。SHIFT試験<sup>3)</sup>は、このイバブラジンの心不全に対する成績をみた大規模試験であるが、そのプラセボ群でも心拍数が増えるほど「心血管死亡または心不全悪化による入院」や「心不全悪化による入院」が増加している。これらの統計からは、冠動脈疾患や心不全を背景に有する患者で脈拍数が高い場合、イベント発症がより増加することは明らかであると考えられる。

しかしながら、「心拍数の増加」が単なるリスクマーカーなのか、それともそれ自体が介入の対象になるリスクファクターなのかは必ずしも明確ではない。Ferrariらは2016年の総説<sup>4)</sup>で、「心拍数とはリスクマーカーでも、リスクファクターでもあるのではないかと述べている。古典的リスクファクターを有する場合は、頻脈はその進行を反映するリスクマーカーとしての側面があり、一方、心拍数

が高いことで心筋酸素消費が増加し、それにより心筋梗塞や不整脈、心筋のアポトーシス、心臓のリモデリング等を招来するリスクファクターとなる点で、脈拍は心不全自体の発症に極めて重要な役割を果たす。頻脈誘発性心筋症は継続する頻脈性の心房細動が最終的に心不全に至る病態であり、こうした病態を典型としながら、頻脈はそれ自体が予後を握る鍵となるリスク因子の側面を有することをFerrariらは指摘しているのである。この考え方を手掛かりに、心拍数をめぐる課題について、今日得られているエビデンスから検討していきたい。

## II. 心拍数を下げれば心血管イベントは減るのか

これまで心拍数“のみ”を抑制する薬物が存在しなかったことが、各種のガイドラインにおいて心拍数について明言することを妨げていた。例えばベラパミルは徐脈作用とともに血管拡張作用を有し、 $\beta$ 遮断薬も周知のようにさまざまな作用を有する。近年、イバブラジンという薬物が登場した(本邦では未承認)。イバブラジンは $\beta$ 遮断薬のような付加的作用を発揮せず、心拍数を特異的に減少させる初めての薬剤であり、洞房結節細胞のペースメーカー機能を調節する $I_f$ チャンネルを阻害して効果を発揮する。健常人を対象とした試験では、イバブラジンは治療域の濃度では心臓や血管系の他のイオンチャンネルや受容体に作用せず、 $\beta$ 遮断薬とは異なり収縮機能障害を有する患者においても心筋収縮性、心室内伝導に作用しないとされる。したがって、この薬物を用いることで、心拍数自体への介入のインパクトを推しはかることができると考えられる。

先に触れたSHIFT試験は、既に $\beta$ 遮断薬、

ACE 阻害薬等の基本的な治療が行われている左室収縮機能低下慢性心不全を対象とした試験であるが、イバブラジンはプラセボに比し、一次エンドポイント（心血管死亡または心不全による入院）が有意に減ることを示した<sup>5)</sup>。わが国においてもイバブラジンの臨床試験が進行しており<sup>6)</sup>、その成績に期待している。

BEAUTIFUL 試験<sup>2)</sup> もイバブラジンをを用いた臨床試験であるが、後付けではなく、当初よりサブアナリシスとして、70 拍 / 分以上の頻脈での効果についての検討が組み込まれている。約 1 万人の症例をイバブラジンとプラセボとに無作為化しているが、心筋梗塞の既往を有するハイリスク例が 9 割を占め、 $\beta$  遮断薬、RAS 阻害薬もそれぞれ 9 割で用いられている対象である。その結果、全体では一次エンドポイント（心血管死亡、急性心筋梗塞または心不全の新規発症または悪化による入院）にはプラセボとの間に差は認められなかったが、心拍数 70 拍 / 分以上の症例では、イバブラジンの介入で 36% 減少し、冠動脈血行再建の率もイバブラジンで 30% の減少がみられている。非虚血関連の各種イベントも抑制されたことから、頻拍を有する冠動脈疾患に対する“脈だけを落とす”介入により、極めて良好な成績が得られる結果であった。なお、この検討では 80 拍 / 分の心拍数がイバブラジンにより 66 拍 / 分まで低下している。

一方、イバブラジンについては、左室駆出率が 40% 以上の冠動脈疾患を対象とする SIGNIFY 試験も行われている<sup>7)</sup>。この検討では BEAUTIFUL 試験の結果から有効性が期待できる、脈拍 70 拍 / 分以上の 2 万人近い症例をエントリーして行われた。ところが、この検討ではイバブラジン群ではプラセボ群に比し 9.7 拍 / 分の心拍数の低下が得られているにもかかわらず、イバブラジンとプラセボとの間でイベント発生率にまったく差が生じなかった。BEAUTIFUL 試験と SIGNIFY 試験の 2 つの結果からは、「心機能が低下した頻拍の症例に対し、心拍数を低下させることには大きな意味があるものの、心機能が良好であれば、頻脈を改善しても大きな効果は得られない」ことが示唆されるのである。

### III. $\beta$ 遮断薬の心血管イベント予防効果

冠動脈疾患患者に対する  $\beta$  遮断薬の効果を図 1

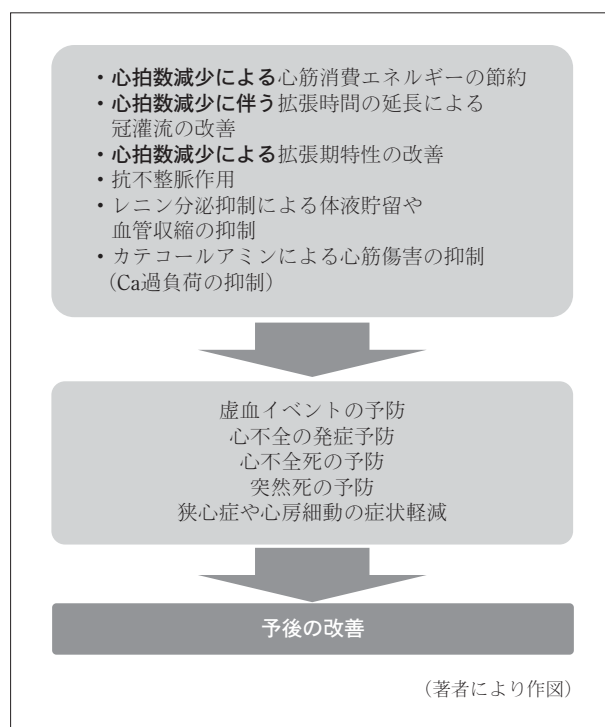


図 1 冠動脈疾患患者における  $\beta$  遮断薬の効果

にまとめた。 $\beta$  遮断薬に期待される効果として心拍数の減少によりもたらされるものは少なくなく、心筋消費エネルギーの節約、拡張時間の延長による冠灌流の改善、心筋酸素消費が抑えられ、かつ心筋への酸素供給が良好となることで需給バランスが改善される。この結果として抗狭心作用が発揮されるわけである。また、心臓が十分に拡張する時間を得られることも心機能にとって有利に働く。こうした心拍数減少に伴う効果に加え、命にかかわる心室頻拍、心室細動だけではなく、心房細動も含めた上室性頻脈性不整脈も抑制でき、レニン分泌抑制を介した体液貯留や血管収縮の抑制、そのシーケンスとしてカテコラミンによる心筋障害を抑え、カルシウムオーバーロードを抑える作用がある。 $\beta$  遮断薬ではこれらの作用が総体として虚血のイベント、心不全の発症あるいは心不全死の予防、突然死の予防、狭心症や心房細動の症状の軽減をもたらす、予後の改善に結び付くのである。

心拍数低下にとどまらない  $\beta$  遮断薬のもろもろの作用が心イベントの予防につながることから、例えばわが国の 2013 年の「ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン」では、心筋梗塞後の  $\beta$  遮断薬の投与は、PCI が奏功し全く心機能の低下

が生じていないような場合を除き、クラス I として推奨されている。また、低リスク例であっても  $\beta$  遮断薬はクラス IIa として適応となっている。冠攣縮が明らかな症例での  $\beta$  遮断薬の単独投与は禁忌(クラス III)であるが、冠拡張薬等との併用については推奨される。こうした位置づけは 2012 年の米国の AHA/ACC の安定冠動脈疾患患者に対するガイドラインでも同様で、虚血性心疾患患者に対する  $\beta$  遮断薬の投与は広く推奨されているのである。

用いる  $\beta$  遮断薬の特徴については(表 1)、①  $\beta 1$  選択性があり、② 内因性交感神経刺激作用 (ISA) がなく、膜安定化作用 (MSA) がない、③ 脂溶性のものがより有用とされるが<sup>8)~10)</sup>、これに当てはまるものは現時点ではメトプロロールとビソプロロール(一部水溶性)の 2 剤である。これに CAPRICORN 試験で心機能の低下を伴う急性心筋梗塞後患者の予後を有意に改善したとするエビデンスを持つカルベジロールを加えた 3 剤が、今日の代表的な  $\beta$  遮断薬であると言えよう。

溶解性に関しては、JCAD study が脂溶性  $\beta$  遮断薬の有用性を明らかにしており<sup>11)</sup>、また  $\beta 1$  選択性については、ビソプロロールがもっとも高いことが示されているが<sup>12)</sup>、従来多く用いられてきたアテノロールが、ビソプロロールに比し  $\beta 1$  選択性が弱い点には留意すべきであろう。

ビソプロロールとカルベジロールの効果を比較したものとして、CIBIS-ELD 試験がある<sup>13)</sup>。65 歳以上、NYHA 心機能分類 II ~ IV、LVEF  $\leq 45\%$  の慢性心不全患者 883 例を無作為化し、ビソプロロール群では 1.25 または 2 mg/日より開始、10 mg/日 を目標投与量として漸増 (1.25  $\rightarrow$  2.5  $\rightarrow$  5  $\rightarrow$  10 mg/日) とした。カルベジロール群では 6.25 または 12.5 mg/日より開始し、体重 85 kg 以下の患者は 50 mg/日、85 kg 超の患者は 100 mg/日 を目標投与量として漸増 (6.25  $\rightarrow$  12.5  $\rightarrow$  25  $\rightarrow$  50  $\rightarrow$  100 mg/日) とした。いずれの群も漸増間隔を 2 週間とし比較したものである。いずれも日本では考えにくい高用量で、とくにカルベジロールでそれは顕著であるが、にもかかわらず心拍数の低下はビソプロロール群でより大きいという結果であった。心機能が低下した症例に対する心拍数低下を目的とした  $\beta$  遮断薬については、ビソプロロールがもっとも有用であることが推測される。

表 1 「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2011 年改訂版)」の記載にみられる  $\beta$  遮断薬の特徴

- $\beta 1$  選択性があり
- 内因性交感神経刺激作用 (ISA) がない
- 膜安定化作用 (MSA) がない
- 脂溶性である

→ メトプロロール, ビソプロロール

- CAPRICORN によるエビデンス

→ カルベジロール

(「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2011 年改訂版)」の記載からの著者による作表)

ビソプロロールについてはテープ剤があり、経口製剤に比しなだらかな血漿中濃度曲線を描くことから、例えば有害事象の抑制という点からは良い方向に作用すると思われる。日中の活動性(頻脈)についても抑制できることが、テープ剤も含めた  $\beta$  遮断薬の利点であると考えられる。

#### IV. 心拍数の目標をどこにおくか

冠動脈疾患を伴う高血圧患者を対象にベラパミルを用いた INVEST 試験<sup>14)</sup>では、心拍数が 60 拍/分未満となると予後が悪くなることが示されており、心拍数は「下げれば下げるほど良い」ということではないのは確かであろう。Cullington ら<sup>15)</sup>は、左室駆出率 40%未満の洞調律の慢性心不全患者 654 名を前向きに集計し、2 回目の受診時のデータでの心拍数と、 $\beta$  遮断薬の目標用量達成率で解析している。それによると、心拍数については「57 拍/分未満」群と「58 ~ 64 拍/分」群でイベント発生率に差はなく、むしろ後者で発生率が少ない印象である。また、 $\beta$  遮断薬の目標用量達成率では、どの群でも大きな差はなく、「34 ~ 66%」群で最も予後が良いという結果が得られていることから、 $\beta$  遮断薬の目標用量達成よりも心拍数がより予後を規定していることが示された(ただし  $\beta$  遮断薬の目標用量は日本と大きく異なる点に留意は必要である)。日本のデータでは<sup>16)</sup>、「 $\beta$  遮断薬 10 mg 以上」を達成し、かつ心拍数が「71 拍/分以下」の群でもっとも予後を良く改善しているが、心拍数が 72 拍/分以上であっても  $\beta$  遮断薬 10 mg 以上が達成されている群で、同様に予後の改善がみられてい

る。相対的に  $\beta$  遮断薬の用量が少ない傾向にある本邦においては、やはり  $\beta$  遮断薬の効果を心拍数に限定して評価するのではなく、十分量の  $\beta$  遮断薬を用いることが重要であると考えられる。

なお、心房細動について簡単に触れるが、 $\beta$  遮断薬は心不全、とくに左室収縮機能が低下した心不全患者の予後を大幅に改善することが多くのエビデンスから明らかにされている一方で、近年、心房細動を合併する左室収縮機能の低下に基づく心不全患者に対しては、 $\beta$  遮断薬の予後改善効果は、洞調律患者に比し明確とはならないことがメタ解析の結果として報告された<sup>17)</sup>。しかしながら、同様の患者でも  $\beta$  遮断薬が予後を改善するとする報告もあり<sup>18)</sup>、患者の背景や用いる  $\beta$  遮断薬の内容なども加味して、さらなる検討を要すると思われる。

### ま と め

心拍数が冠動脈疾患患者における予後の指標となることには異論はないであろう。しかしながら心拍数に対する介入については、心機能が低下した冠動脈疾患患者であれば予後の改善をもたらされるものの、心機能の保持されている患者についての有用性は明らかではない。ただし、 $\beta$  遮断薬の効果は心拍数低下に負う部分は少なくないものの、その作用にとどまらないさまざまな機序を介して冠動脈疾患患者における心血管イベントを予防する。狭心症患者では症状改善が  $\beta$  遮断薬投与の主な目的となるが、心筋梗塞後患者ではあくまでも予後の改善を企図し、心拍数だけを指標に  $\beta$  遮断薬の用量を評価するのではなく、常に十分量の投与をこころがけるべきであると考えられる。

**COI (conflict of interest) の開示**：本論文を掲載するにあたり、トーアエイヨー株式会社による財政支援を受けた。

### 文 献

- 1) Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al: Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; **125**: 1148-54.
- 2) Fox K, Ford I, Steg PG, et al; BEAUTIFUL Investigators: Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; **372**: 807-16.

- 3) Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al; SHIFT Investigators: Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; **376**: 886-94.
- 4) Ferrari R, Fox K: Heart rate reduction in coronary artery disease and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; **13**: 493-501.
- 5) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al; SHIFT Investigators: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; **376**: 875-85.
- 6) Tsutsui H, Momomura S, Yamashina A, et al: Heart rate control with If inhibitor, ivabradine, in Japanese patients with chronic heart failure — a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study — . *Circ J* 2016; **80**: 668-76.
- 7) Fox K, Ford I, Steg PG, et al: Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure. *Am Heart J* 2013; **166**: 654-661.
- 8) Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al:  $\beta$  blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; **27**: 335-71.
- 9) Soriano JB, Hoes AW, Meems L, et al: Increased survival with  $\beta$ -blockers: importance of ancillary properties. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; **39**: 445-56.
- 10) Ishikawa K, Miyataka M, Kanamasa K, et al:  $\beta$ -blockers reduce the incidence of cardiac events in post-myocardial infarction patients. *Jpn Heart J* 2000; **41**: 279-94.
- 11) Kohro T, Hayashi D, Yamazaki T, et al; JCAD Investigators:  $\beta$ -blocker prescription among Japanese cardiologists and its effect on various outcomes. *Circ J* 2010; **74**: 962-9.
- 12) Wellstein A, Palm D, Belz GG, et al: Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to  $\beta$ -adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J* 1987; **8** Suppl M: 3-8.
- 13) Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al; CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure: Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; **13**: 670-80.
- 14) Kolloch R, Legler UF, Champion A, 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**: 1327-34.
- 15) Cullington D, Goode KM, Clark AL, et al: Heart rate achieved or  $\beta$ -blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *Eur J Heart Fail* 2012; **14**: 737-47.
- 16) Kato N, Kinugawa K, Imamura T, et al: Trend of clinical outcome and surrogate markers during titration of  $\beta$ -blocker in heart failure patients with reduced ejection fraction — relevance of achieved heart rate and  $\beta$ -blocker dose —. *Circ J* 2013; **77**: 1001-8.
- 17) Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al; B-Blockers in Heart Failure Collaborative Group: Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; **384**: 2235-43.
- 18) Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, et al:  $\beta$ -blockers in atrial fibrillation patients with or without heart failure: association with mortality in a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2016; **9**: e002597.
-