

JHOSPITALIST network

「左室収縮障害を伴うが血行動態の保たれている
急性心筋梗塞に β 遮断薬は有用か」

the CAPRICORN randomized trial

担当者 福井 悠

東京ベイ・浦安市川医療センター

責任者 五十野博基

筑波大学附属病院総合診療科・水戸協同病院

症例

48歳男性で、高血圧、高脂血症の既往と喫煙歴がある。アムロジピン5mg, エナラプリル5mg, アトルバスタチン10mgを内服中である。

今回、冷汗、放散痛を伴う持続する胸部圧迫感を主訴に救急搬送された。ECGでV1-4にST上昇を認め、STEMIの診断でバイアスピリン・プラビックスを内服後、緊急カテーテル検査となった。LAD領域に有意狭窄を認め、PCIを施行して再灌流を得た。心不全徴候は認めず、TTEで左室収縮障害EF 35%を認めた。

EFの低下した心不全患者では、β遮断薬の投与が長期予後を改善することは既に知っている。

参考：

- 軽症から中等症の心不全を対象とした**CIBIS II 試験**(ビソプロロール)と**MERIT-HF試験**(コハク酸メトプロロール)を統合した結果、プラセボ群に比しβ遮断薬群で死亡率の改善が認められた(ARR 4.3% NNT 23)。
- 重症の心不全を対象にカルベジロールの効果を検証した**COPERNICUS**でも同様に死亡率の改善が示された(ARR 7.1% NNT 14)。

疑問

本症例は、心筋梗塞後でEF35%と収縮能は低下しているが、身体所見・胸部レントゲン所見から心不全はなさそうである。

EFは悪いが心不全のない患者でも、 β 遮断薬は長期予後を改善するのだろうか？

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

P: 心筋梗塞後、左室収縮障害あり

I: β 遮断薬+標準治療

C: 標準治療

O: 全死亡+心血管疾患による入院

クリニカルクエスションは「治療」に該当。

Step 2論文の検索①

事前評価済み情報源(Synopses)を利用した

▶ ACP Journal Club

“acute myocardial infarction” “beta blocker”

Results 1 - 10 of about 10 for acute myocardial infarction
beta blocker.

The screenshot shows the ACP Journal Club website interface. At the top, the logo 'ACP Journal Club®' is displayed in blue. To the right, there are links for 'ACP ONLINE' and 'ACP Products & Services'. Below the logo, the text 'Table of Contents < January/February 2002 - Volume 136, Number 1' is visible. A navigation bar contains 'Current Table of Contents', 'Past Issues', 'Search', and 'Subscribe'. Below this, there are links for 'Prev.', 'Article', and 'Next', along with 'About ACP Journal Club', 'Contact Us', 'Site Map/Help', and 'Classifieds'. On the left side, a vertical menu lists 'Page Top', 'Commentary', 'References', 'PDF', 'Home', 'Editorials', 'Resource Corner', and 'Glossary'. The main content area is titled 'Therapeutics' and features a highlighted article: 'Carvedilol reduced mortality and morbidity caused by myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction'. Below the title, the text reads: 'ACP Journal Club. 2002 Jan-Feb;136:7. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet. 2001 May 5;357:1385-90. [PubMed ID: 11356434] (All 2002 articles were reviewed for relevance, and abstracts were last revised in 2008.)'

Step 2論文の検索②

1 次研究(primary studies)を利用した

▶ PubMed

“Ventricular Dysfunction, Left”[Mesh] AND
“Adrenergic beta-Antagonists”[Mesh] AND
“Myocardial Infarction”[Mesh] → Results: 1 to 20 of 138

Limits → “Clinical Trial” → Results: 21 to 36 of 36

- [Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial.](#)
- 26. [Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial.](#)
Dargie HJ.
Lancet. 2001 May 5;357(9266):1385-90.
PMID: 11356434 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

二つの情報検索結果から、LANCETの論文を選択した。

Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial

Lancet. 2001 May 5;357(9266):1385-90. PMID: 11356434

研究デザイン

前向き無作為化試験のCAPRICORN trialで、盲検化された研究である。17カ国163の多施設で行われた。

論文の概要は、

P: AMI発症後3-21日に無作為化 EF \leq 40%

I: Carvedilol dose titration + 標準治療

C: Placebo + 標準治療

O: 全死亡 or 心血管疾患による入院

論文の背景

AMI症例における β 遮断薬のshort-term effectおよびlong term effectは確立されて久しい。

しかし、これらのeffectは血行再建やACE阻害薬の導入が普及する以前のデータに基づいている。

現在のリアルワールドを反映した β 遮断薬のエビデンスを確立することが時代の要請するところとなった

Inclusion criteria

- ▶ 18歳以上
- ▶ ランダム化の時点でAMI発症後3-21日
- ▶ $EF \leq 40\%$ (Simpson法 or RI or 左室造影)
or 壁運動スコア ≤ 1.3
- ▶ ACE阻害薬不耐例以外はACE阻害薬併用
(48時間以上の投与, 24時間以上の安定投与)

Exclusion criteria

- ▶ 利尿薬あるいは強心薬の静注継続が必要なコントロール不良の心不全
- ▶ 不安定狭心症
- ▶ 低血圧症（収縮期血圧 < 90mmHg）
- ▶ コントロール不良の高血圧
- ▶ 徐脈（心拍数 < 60回/分）
- ▶ 不安定1型糖尿病

介入 Intervention

ACE阻害薬を含む, AMIの標準的治療が前提
carvedilol 6.25mg/日より投与を開始し
忍容性(臨床的な心不全徴候なし、HR<50 sBP<80)を認めたら
1日2回投与に増量
4-6週間で最大用量25mg×2回/日

比較 Comparison

ACE阻害薬を含む, AMIの標準的治療
とcarvedilolの代わりにplacebo

Outcome : Primary Endpoints

① All cause mortality

② All cause mortality or 心血管イベント

による再入院

study designが決定後にパワー不足が懸念され、

②が追加された

倫理的配慮

全ての患者とのI.C.を得ており、
全参加国の倫理委員会より承認を得た。

Step 3 批判的吟味

治療に関する論文のユーザーズガイド

①結果は妥当か

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

患者はランダム割り付けされていたか

ランダム化割り付けは隠蔽化(concealment)されていたか

既知の予後因子は群間で似ていたか=base lineは同等か

研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか

研究はどの程度盲検化されていたか(一重～四重盲検)

研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか

追跡は完了しているか=追跡率・脱落率はどうか

患者はIntention to treat解析されたか

試験は早期中止されたか

介入群と対照群は同じ予後で開始
したか

患者はランダム割り付けされていたか

have been published elsewhere," was a multicentre, double-blind, randomised controlled trial of carvedilol versus placebo involving 17 countries and 163 centres worldwide. Eligible patients were aged 18 years or older



1



2

- ▶ randomizedされている

ランダム割り付けは隠蔽化されていたか

Methods

Patients were randomly assigned carvedilol or identical-looking placebo by use of permuted blocks with stratification by centre. Study medication was uptitrated to the highest tolerated dose for each patient to a

中央割り付け・置換ブロック法なので、
concealmentされている

既知の予後因子は 群間で似ていたか

▶ 2群間に差はない
(本文中にsimilarと記載)

▶ 結果に影響する因子は
全て考慮されている

平均EF 32.8%

急性期静注利尿薬使用

急性期静注硝酸薬使用

ACE阻害薬内服

Aspirin 内服



	Carvedilol group (n=975)	Placebo group (n=984)
Demographics		
Mean (range) age (years)	63 (29–88)	63 (25–90)
Sex		
Men	716 (73%)	724 (74%)
Women	259 (27%)	260 (26%)
Smoking history		
Current	326 (33%)	319 (32%)
Previous	264 (27%)	243 (25%)
Never	383 (39%)	418 (43%)
Medical history		
Previous MI	299 (31%)	290 (29%)
Previous angina	559 (57%)	531 (54%)
Previous hypertension	541 (55%)	514 (52%)
Previous diabetes	207 (21%)	230 (23%)
Other vascular disease	168 (17%)	159 (16%)
Previous revascularisation	118 (12%)	107 (11%)
Hyperlipidaemia	315 (32%)	322 (33%)
Infarct characteristics		
Mean (SD) LVEF (%)	32.9 (6.4)	32.7 (6.4)
Mean (SD) SBP (mm Hg)	121.6 (17.3)	120.7 (16.1)
Mean (SD) DBP (mm Hg)	73.7 (10.3)	73.4 (10.0)
Mean (SD) heart rate (beats/min)	77.3 (11.4)	77.2 (11.3)
Site of MI		
Anterior	572 (59%)	536 (54%)
Inferior	205 (21%)	205 (21%)
Other	198 (20%)	243 (25%)
Treatment for index myocardial infarction		
Nitrates	715 (73%)	717 (73%)
Intravenous β -blockers	112 (11%)	100 (10%)
Intravenous heparin	617 (63%)	635 (65%)
Subcutaneous heparin	460 (47%)	481 (49%)
Intravenous diuretics	338 (35%)	320 (33%)
Thrombolysis/primary angioplasty	442 (45%)	465 (47%)
Medications at time of randomisation		
ACE inhibitor	953 (98%)	955 (97%)
Aspirin	838 (86%)	847 (86%)

MI=myocardial infarction; LVEF=left-ventricular ejection fraction; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; ACE=angiotensin-converting enzyme.

Table 1: Baseline characteristics

研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか

研究はどの程度盲検化されていたか

have been published elsewhere,¹⁷ was a multicentre, **double-blind**, randomised controlled trial of carvedilol versus placebo involving 17 countries and 163 centres

- ▶ 二重盲検.
詳細な記載ないが、
中央割り付けのため患者, 治療者が盲検化



1

研究完了時点で両群は、予後の
バランスがとれていたか

追跡は完了しているか

患者は、ランダム割り付けされた集団において

解析されたか

admissions.

All analyses were by intention to treat. The basis of all principal analyses was time to first event, and results we recruited 1959 patients, of whom 975 were assigned carvedilol and 984 placebo, and who were followed up for a mean of 1.3 years (figure 1). The trial continued to its planned conclusion when 633 primary endpoints

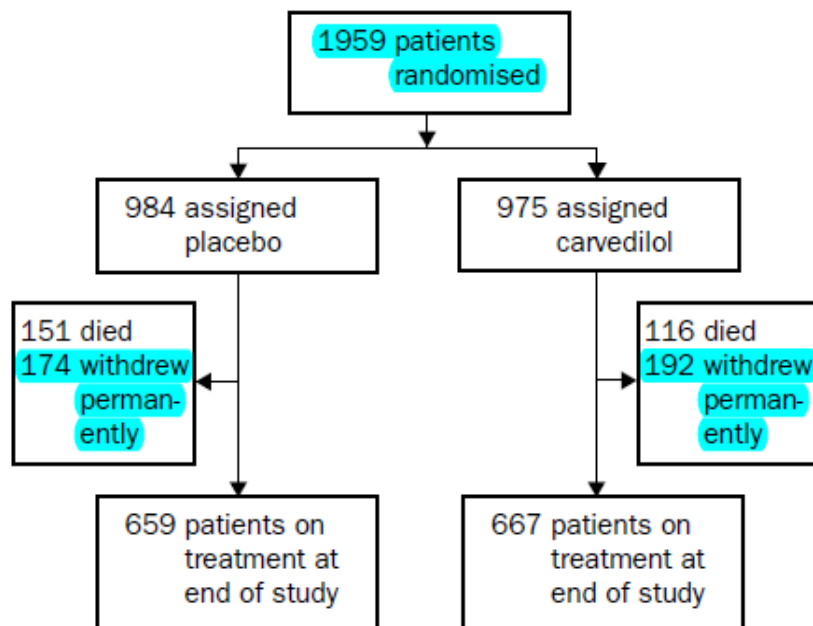


Figure 1: Trial profile

- ▶ ITT解析実施
- ▶ 追跡期間平均1.3年
- ▶ 追跡率100%

ここでの“withdraw”は、β遮断薬の中断を意味する。脱落ではない。

試験は早期中止されたか

- 予定追跡期間 1 年 3 ヶ月で、最後まで行われた

治療に関する論文のユーザーズガイド

②結果は何か

治療効果の大きさはどれくらいか

RRR・ARR・NNTはそれぞれいくらか

治療効果の推定値はどれくらい精確か

上記それぞれの95%CI区間の範囲は適切か・広すぎないか

▶ 治療効果の大きさはどれくらいか

	Carvedilol group (n=975)	Placebo group (n=984)	Hazard ratio (95% CI)	p
Primary endpoints				
All-cause mortality	116 (12%)	151 (15%)	0.77 (0.60–0.98)	0.031
All-cause mortality or cardiovascular-cause hospital admission	340 (35%)	367 (37%)	0.92 (0.80–1.07)	0.296
Secondary endpoints				
Sudden death	51 (5%)	69 (7%)	0.74 (0.51–1.06)	0.098
Hospital admission for heart failure	118 (12%)	138 (14%)	0.86 (0.67–1.09)	0.215
Other endpoints				
Cardiovascular-cause mortality	104 (11%)	139 (14%)	0.75 (0.58–0.96)	0.024
Death due to heart failure	18 (2%)	30 (3%)	0.60 (0.33–1.07)	0.083
Non-fatal myocardial infarction	34 (3%)	57 (6%)	0.59 (0.39–0.90)	0.014
All-cause mortality or non-fatal myocardial infarction	139 (14%)	192 (20%)	0.71 (0.57–0.89)	0.002

Table 2: Primary, secondary, and other endpoints



①	Outcome(+)	Outcome(-)	
介入群	116	859	975
対照群	151	833	984
			P=0.031
②	Outcome(+)	Outcome(-)	
介入群	340	635	975
対照群	367	617	984
			P=0.296

Primary Endpoint①

-All cause mortality-

介入群116(11.9%), 对照群151(15.3%)

①	Outcome(+)	Outcome(-)	
介入群	116	859	975
对照群	151	833	984
			P=0.031

▶ $RR = 11.9 / 15.3 \times 100 = 77.8$

[95%CI 60-98%] $p=0.031$

▶ $RRR = 100 - 77.8 = 22.2\%$

▶ $ARR = 15.3 - 11.9 = 3.4\%$

▶ 点推定では $NNT = 100 \div 3.4 = 29.4$

Primary Endpoint②

-All cause mortality or 心血管イベントによる再入院-

介入群340(34.8%), 対照群367(37.2%)

②	Outcome(+)	Outcome(-)	
介入群	340	635	975
対照群	367	617	984
			P=0.296

▶ $RR = 34.8/37.2 \times 100 = 93.5$

[95%CI 0.80-1.07] $p=0.296$

▶ $RRR = 100 - 93.5 = 6.5\%$

▶ $ARR = 37.2 - 34.8 = 2.4\%$

▶ $NNT = 100 \div 2.4 = 41.7$

有意差なし

なので意味はない

治療効果の推定値はどれくらい精確か

Primary Endpoint①-All cause mortality-

介入群116(11.9%), 対照群151(15.3%)

①	Outcome(+)	Outcome(-)	
介入群	116	859	975
対照群	151	833	984
			P=0.031

▶ RR =77.8[95%CI 60-98%]、 RRR=22%。

RRRの95%CIは2-40%

ARRを用いた場合、95%信頼区間は0.4-6.5%

95%信頼区間のNNTは15から250

結果を言葉にする

- ▶ Carvedilolで30人を治療すると1人の死亡を避けられる(NNT)
 - ▶ Carvedilol導入により, 平均1年3ヶ月の観察期間における死亡率は22.2%減少した(RRR)
- 副作用についての記載はない

Step4 症例への適用

論文の結果が症例に適用できるか吟味する

結果を患者のケアにどのように適用できるか

研究患者は自身の診療における患者と似ていたか

患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか

見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

研究患者は自身の診療における 患者と似ていたか

Inclusion criteria のMI発症後3日間経過して
いない点をのぞき、

Inclusion criteria、 Exclusion criteria共に大きく
は変わらない

患者にとって重要なアウトカムは すべて考慮されたか

- Primary outcomeは、代理アウトカムでは無い。臨床的にも患者にとっても重要な結果が吟味されている。

見込まれる治療の利益は、 考えられる害やコストに見合うか

NNTで見ると29である

Cost-effectivenessは、

▶ carvedilol 5mg 1日2回を内服すると、
先発品アーチスト10mg 65.9円、
65.9円 x 30日 x 1年3ヶ月 x 29人 = 86万円

つまり、86万円で死亡が1人減る

Step5 1-4の見直し

疑問の定式化をうまく行ったことで、それに合致した論文を選ぶことができた。

論文はSynopsesのACP Journal clubと、一次研究のPub med双方から検索した。

論文の批判的吟味では、結果は妥当であった。NNTは29で、86万円で死亡を1人減らせる、と治療効果も大きそうである。

最後に、患者の価値観、経済状況をふまえて判断する。

論文のまとめ

- 急性心筋梗塞後でEFの低下した患者を対象に、Carvedilolの効果を検証した研究である。Carvedilolはプラセボに比べ、観察中の死亡率を22.2%減少させた。30人を治療することで、1人の死亡を避けられる。

選択したマネジメント

日本でのcarvedilolの保険適応に沿い、carvedilol 2.5mg 1日2回で内服開始した。その後上限を20mgとしてdose titrationを行う方針とした。

第7病日までにcarvedilol 5mg 1日2回まで増量した。