

JHOSPITALIST network

β遮断薬は透析患者の 心不全の予後を改善するか

Carvedilol Increases Two-Year Survival
in Dialysis Patients With Dilated Cardiomyopathy

2017年5月26日

神戸大学医学部附属病院総合内科

作成 倉科 徹郎

監修 三好 園子 森 寛行

Case

15年前から維持透析を受けている83歳男性。

心筋梗塞、腰部脊柱管狭窄症の既往あり。

菌血症で入院加療中に透析中の血圧低下を呈し

トイレ歩行でも息切れを自覚するようになった。

心エコー図検査、冠動脈造影検査ではベースラインからの悪化（Ejection Fraction 40%→30%

#4:90% #9:100% #12:75% 狭窄）を認め
虚血の進行による心不全増悪と診断した。

Case

年齢や治療に伴う長時間臥位の苦痛などを理由に、
外科手術や血管内治療は希望されず。内服薬の最適化
と心臓リハビリを施行することにした。

治療開始時の血圧は110/65mmHg、脈拍は55bpm

内服

バイアスピリン 100mg

ランソプラゾール30mg

ピタバスタチン1mg

炭酸ランタン750mg

EFの低下した心不全患者に対して
β遮断薬の使用は推奨されているが、
維持透析中の患者であっても心不全の
予後や症状を改善させるのか調べることにした。

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

患者のPICO

Patients : 維持透析中の80代 心不全患者
虚血性心疾患が背景

Intervention : β 遮断薬投与する

Comparison : β 遮断薬を投与しない

Outcome : 死亡率・症状は改善するか

治療の論文 を調べる

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

Step2 論文の検索

UpToDate 利用

「透析 心不全」で検索

Therapy of heart failure in hemodialysis patient という記事を見つけた。

β遮断薬が推奨されており、引用文献として“Carvedilol Increased Two-Year Survival in Dialysis Patients With Dilated Cardiomyopathy” という論文があった。

CLINICAL RESEARCH

Clinical Trials

Carvedilol Increases Two-Year Survival in Dialysis Patients With Dilated Cardiomyopathy

A Prospective, Placebo-Controlled Trial

Gennaro Cice, MD,* Luigi Ferrara, MD,* Antonello D'Andrea, MD,* Salvatore D'Isa, MD,*
Attilio Di Benedetto, MD,† Antonio Cittadini, MD,‡ Pina Elvira Russo, MD,* Paolo Golino, MD, PhD,*
Raffaele Calabrò, MD*

Naples, Italy

Journal of the American College of Cardiology

前向き, ランダム化, open-label trial

1996年2月-1998年12月

日本の慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）は
透析患者の心不全にβ遮断薬をclass Iの推奨としているが、
その根拠の論文となっている。

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

論文の背景

- ・ β 遮断薬は慢性心不全患者の予後を改善するが、透析患者ではエビデンスは乏しい。
- ・ 維持透析中の拡張型心筋症患者を対象とした先行研究*では、カルベジロール投与群では1年後のLV volume・EF・NYHAがプラセボ群よりも良好という結果。
- ・ 生命予後を改善するか否かは不明
- ・ 研究期間を非盲検で1年間延長し、本研究が行われた。

* J Am Coll Cardiol, 37 (2001), pp. 407–411

論文のPICO

Patients : 維持透析中の拡張型心筋症患者

Intervention : カルベジロール投与

Comparison : プラセボ投与

Outcome : LVEDV, LVEDS, EF, NYHA

Secondary outcome 2年後の死亡率など

Inclusion criteria

- ・ 尿毒症があり、維持透析中の拡張型心筋症患者
- ・ NYHA class II - III、 EF35%未満
- ・ 2週間以内に内服変更や静注の強心薬使用なし
- ・ 48時間以内にドライウェイトから
+ 2.5kg以上の体重変化なし

Exclusion criteria 1

- NYHA class IV
- HR < 50 bpm
- 洞不全症候群、1～3度房室ブロック、
(ペースメーカー留置後は除く)
- 持続性心室頻拍のエピソード
- 収縮期血圧 < 90 mmHg
- 3ヶ月以内の脳卒中、心筋梗塞、不安定狭心症
経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術

Exclusion criteria 2

- 未治療の弁膜症
- 活動性心筋炎
- 閉塞性心筋症、拘束型心筋症
- ベラパミル、 α/β 作動薬/遮断薬 で治療中
- 慢性閉塞性肺疾患
- 肝障害（AST、ALTが正常値の3倍以上）
- 薬物/アルコール中毒
- その他の致死的な非心臓疾患

ランダム化前に全患者132人が
カルベジロール 3.125mg×2回/日を2週間内服
run-in phase

18人（13.6%）が低血圧、徐脈、眩暈などで
脱落。残る114人がランダム化され解析。

Intervention

カルベジロール 25mg×2回/day内服

漸増期間

3.125mg ×2回/dayから開始

→2週間おきに倍増。25mg×2回/day まで増量

維持期間

25mg ×2回/day ×12ヶ月

ジギタリスやACE-Iなど他の処方
は症状や副作用に応じて調整しながら継続

End point

Primary end point

- ① 左室拡張末期容積 (LVEDV)
- ② 左室収縮末期容積 (LVESV)
- ③ 左室駆出率 (EF)
- ④ clinical status (NYHA分類)

End point

Secondary end point

- ①死亡
- ②入院
- ③心血管系の死亡
- ④非致死的心筋梗塞
- ⑤複合end point (= ③ + ④)
- ⑥心血管系の入院
- ⑦permanent treatment withdrawals

倫理的配慮

施設の研究倫理委員会の承認あり
患者の書面による同意あり

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=baseline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

ランダム化されている

**ランダム化割り付けは隠蔽化
(concealment)されていたか**

明確な記載なし

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

既知の予後因子は群間で似ていたか
=baselineは同等か

ほぼ等しい？

統計学的解析の記述なし

Table 1. Clinical Characteristics of 114 Study Patients

	Carvedilol (n = 58)	Placebo (n = 56)
Age (yrs)	54.9 ± 8.1	55.2 ± 7.1
Men/women	32/26	37/19
Body surface area (m ²)	1.80 ± 0.25	1.84 ± 0.22
Duration of dialysis (months)	85.6 ± 14.9	81.7 ± 14.2
Interdialytic weight increase (kg)	2.5 ± 0.7	2.8 ± 0.8
Heart rate (beat/min)	93.3 ± 10.9	92.6 ± 11.8
Systolic blood pressure (mm Hg)	133.9 ± 7.7	134.5 ± 9.3
Diastolic blood pressure (mm Hg)	75.4 ± 5.8	74.7 ± 6.3
Previous myocardial infarction (%)	41	39
Current treatment:		
ACE inhibitors (%)	98	99
Angiotensin II receptor antagonists (%)	2	1
Digitalis (%)	100	100
Nitrates (%)	20	22
NYHA classification		
I (%)	0	0
II (%)	34.5	42.9
III (%)	65.5	57.1
IV (%)	0	0
LVEDV (ml/m ²)	100 ± 9	97 ± 8
LVESV (ml/m ²)	74 ± 8	72 ± 9
LVEF (%)	26 ± 8	26 ± 8

ACE = angiotensin-converting enzyme; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESV = left ventricular end-systolic volume.

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

先行研究の1年間は二重盲検
死亡率を評価した2年目の研究は
オープンラベル

**スタディの対象の治療以外は
等しく治療されているか？**

開始時のACE-I ジギタリスは同程度の
処方率

副作用に応じて用量調整され、研究終了
時での処方率の差は記載なし

研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか

追跡率や追跡期間は十分か？

132人のうち18人はランダム化前
run-in phaseで脱落（13.6%）

114人のうち11人
維持期間で脱落（9.6%）

カルベジロール:4人 プラセボ:7人

追跡期間は24ヶ月

イベント発生率を考えると十分な追跡期間

研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか

患者はintention to treat解析されたか？

intention to treat 解析されている

試験は早期中止されたか？

早期中止されていない

Primary outcome

Table 1. HR, Blood Pressure, and Echocardiographic Parameters in the Carvedilol and Placebo Groups

	Carvedilol					Placebo				
	Basal	1 Month	6 Months	12 Months	24 Months	Basal	1 Month	6 Months	12 Months	24 Months
HR (beats/min)	93 ± 11	69 ± 7*†	69 ± 7*†	69 ± 7*†	66 ± 5*†	93 ± 12	92 ± 12	91 ± 12	92 ± 12	94 ± 10
SBP (mm Hg)	134 ± 8	124 ± 7*†	123 ± 7*†‡	123 ± 8*†‡	120 ± 8*†‡	135 ± 9	134 ± 9	133 ± 10	133 ± 11	135 ± 10
DBP (mm Hg)	75 ± 6	68 ± 6*†	67 ± 6*†‡	67 ± 6*†‡	70 ± 4*†‡	75 ± 6	74 ± 6	75 ± 6	73 ± 6	76 ± 9
LVEDV (ml/m ²)	100 ± 9	99 ± 8	94 ± 8*†‡	94 ± 4*†‡	94 ± 5*†‡	97 ± 8	97 ± 8	99 ± 6	98 ± 6	100 ± 5
LVESV (ml/m ²)	74 ± 8	72 ± 8	62 ± 8*†‡	62 ± 8*†‡	64 ± 6*†‡	72 ± 9	72 ± 8	72 ± 8	72 ± 8	74 ± 3
LVEF (%)	26 ± 8	27 ± 7	35 ± 11*†‡	36 ± 11*†‡	37 ± 10*†‡	26 ± 8	26 ± 8	27 ± 8	26 ± 8	24 ± 10

*p < 0.05 vs. basal; †p < 0.05 vs. placebo; ‡p < 0.05 vs. control at one month.

DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESV = left ventricular end-systolic volume; SBP = systolic blood pressure.

EDV ESV EFに関して

- ①カルベジロール群は、治療開始前(basal) に較べて
開始後6ヶ月、12ヶ月、24ヶ月において有意に改善
プラセボ群は、開始前と比べ有意な変化なし
- ②6ヶ月、12ヶ月、24ヶ月いずれの時期も
カルベジロール > プラセボ

Primary outcome

Table 2. Assessment of NYHA Class Over the Treatment Period

	Carvedilol (54 Patients)				Placebo (49 Patients)			
	Basal	6 Months	12 Months	24 Months	Basal	6 Months	12 Months	24 Months
Class I	0 (0%)	3 (5.6%)*	4 (7.4%)*	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Class II	18 (33.3%)	34 (63%)*	35 (64.8%)*	16 (66.7%)	22 (44.9%)	19 (38.8%)	19 (38.8%)	3 (33.4%)
Class III	36 (66.7%)	17 (31.4%)*	15 (27.8%)*	6 (25%)	27 (55.1%)	28 (57.1%)	27 (55.1%)	4 (44.4%)
Class IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.1%)	3 (6.1%)	2 (22.2%)

*p < 0.05 vs. basal.

NYHA = New York Heart Association

NYHAに関して

12カ月後時点では カルベジロール > プラセボ

24ヶ月時点では、有意差なし

Secondary outcome

Table 3. Secondary End Points and Exploratory Analyses

	Placebo (n = 56)	Carvedilol (n = 58)	Hazard Ratio (95% CI)	p Value
Secondary End Points				
All-cause mortality	41 (73.2%)	30 (51.7%)	0.51 (0.32–0.82)	< 0.01
All-cause hospital admission	33 (58.9%)	20 (34.5%)	0.44 (0.25–0.77)	< 0.005
All cardiovascular deaths	38 (67.9%)	17 (29.3%)	0.32 (0.18–0.57)	< 0.0001
Non-fatal myocardial infarction	1 (1.8%)	0 (0%)	0.81 (0.61–1.34)	0.31
Combined end point	39 (69.6%)	17 (29.3%)	0.76 (0.47–1.22)	0.22
Permanent treatment withdrawals	15 (26.8%)	17 (29.3%)	1.12 (0.84–1.24)	0.68
Exploratory Analyses				
Sudden deaths	6 (10.6%)	2 (3.4%)	0.76 (0.52–1.13)	0.12
Pump-failure deaths	8 (14.4%)	2 (3.4%)	0.23 (0.05–1.23)	0.056
Other cardiovascular deaths	24 (42.9%)	13 (22.5%)	1.13 (0.82–1.2)	0.01
Non-cardiovascular deaths	2 (3.6%)	12 (20.7%)	0.76 (0.44–1.33)	0.02
Unknown cause of death	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0.95 (0.55–1.3)	0.98
Hospital admission for worsening heart failure	32 (57.1%)	8 (13.8%)	0.19 (0.09–0.41)	< 0.00001

CI = confidence interval.

カルベジロール群の50% プラセボ群の70%は2年までに死亡

Secondary outcome

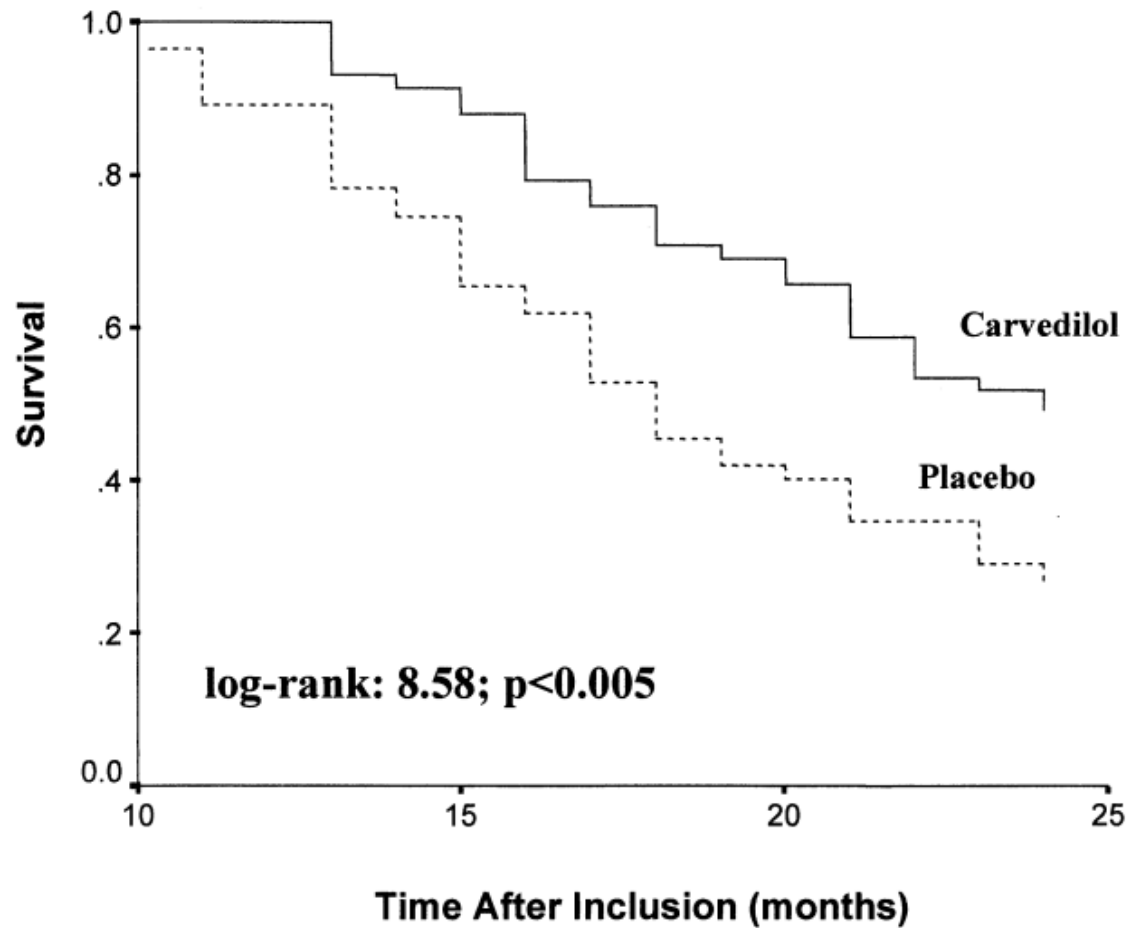


Figure 1. Kaplan-Meier curves for all-cause mortality during 24-month follow-up cumulative survival rate according to use of carvedilol. **Solid lines** = carvedilol group; **dashed lines** = placebo group.

Secondary outcome

2年間総死亡率のハザード比

0.51 (95%CI, 0.32-0.82; $P < 0.01$)

2年間総死亡率

カルベジロール群51.7%

プラセボ群73.2%

$RRR = 29\% \quad (= 1 - 51/73)$

$ARR = 21.5\% \quad (= 73.2 - 51.7)$

$NNT = 4.65$

言い換えると

透析中の心不全（拡張型心筋症）患者に
カルベジロールを投与すると

- ・ プラセボに比べて2年後死亡率が
相対的に29%減少
- ・ 5人治療すると1人の死亡を防げる
- ・ カルベジロールを使わないと100人中73人死亡
- ・ カルベジロールを使っても100人中52人死亡

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

自分の患者に適応できるか？

論文の患者と自分の患者は大きく違ってないか？

- ・ exclusion criteriaには該当せず
- ・ 論文の患者は平均55歳、症例は83歳
- ・ 論文の患者の透析期間は平均85か月、症例は168か月
- ・ 論文の患者はBP:134/75・HR:93bpm、
症例はBP:110/65・HR:55bpm
- ・ 論文の患者はジギタリス(+)、ACE-I(+).
週4回の維持透析を行っている。
- ・ カルベジロールは日本でも使用できる β 遮断薬だが、
添付文書上は20mg/日となっている。

自分の患者に適応できるか？

臨床的に大事なことが吟味されているか？

Primary outcome

EFは心機能評価として重要だが、

患者にとっては直接的にはさほど重要ではない。

症状（NYHAのクラス）が改善することは重要だろう。

Secondary outcome

死亡率は患者にとって重要？

「歩いて家に帰りたいと思う。

長生きしたし、生き死に自体はあまりこだわらない。」

と仰ってはいるが、、、

自分の患者に適応できるか？

治療利益が治療による害・コストを上回るか？

カルベジロール群のdrop outは4名

(低血圧、徐脈、2度ブロック、AMI)

プラセボ群は7名だった。

カルベジロールのジェネリック製剤は20mg : 30.9~44円
50mg/日を服用すると77.2~110円/日
約5.7万~8万円/2年間 極端に高額ではない。

実際の治療

論文の開始用量、維持用量が添付文書の用量と大きく違うことを考慮し実際にはビソプロロール 0.625mgから開始し2.5mgまで漸増した。

心臓リハビリテーションを合わせて実施し、運動耐用能の改善を認め、短時間の外出もできるようになり退院となった。

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

Step5 1-4の見直し

臨床上の疑問から出発し、問題を定式化して文献を検索した。二次文献を利用することで、短時間で文献に到達することができた。

論文の評価としては後半1年間が非盲検であること、死亡率はSecondary outcomeとしての設定であることは注意を要する。

実際の患者と論文の患者には多くの相違点がある。心拍数の違い、 β 遮断薬の用量の相違は大きな影響があると考えられた。

異なる薬剤を選択したため生命予後への効果は不明だが、歩いて退院という希望をかなえることはできた。

論文のまとめ

透析中の心不全患者に対するカルベジロールは生命予後を改善させる可能性がある。

ただし先行研究を非盲検で延長した研究であること、secondary end pointとしての生命予後評価であることなどは留意すべき。

更なるエビデンスの集積が期待される。