



慢性心不全における β遮断薬による治療法確立のための 大規模臨床試験

J-CHF

Randomized Trial to Optimize the Dose and Efficacy of
Beta-Blocker in Systolic Heart Failure :
Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study

記載されている薬剤のご使用にあたっては添付文書をご参照ください。



第一三共株式会社

慢性心不全に対するカルベジロールの個別化治療への道を開いたJ-CHF試験

2009年米国心臓協会 (AHA) 学術集会の「Late-Breaking Clinical Trials」セッションにて、大規模試験J-CHF (Japanese Chronic Heart Failure) が報告された。同セッションでは世界中から選りすぐられた最新の臨床試験が、数千人規模を収容する大会場で報告される。J-CHF試験は、慢性心不全に対するβ遮断薬の有用性を用量別に、世界で初めてプロスペクティブに検討した臨床試験であり、多くのカーディオロジストが注目するところとなった。代表研究者である堀 正二氏 (大阪府立成人病センター総長、大阪大学名誉教授) が報告した。



2.5mg/日、5mg/日、20mg/日の3群に無作為化

J-CHF試験には2つの目的があった。1つは「日本人慢性心不全患者に対するカルベジロール至適最低用量の決定」、もう1つは「カルベジロールの反応性の予測因子特定」である。

これらを検討するために、20～80歳でNYHA分類Ⅱ～Ⅲ度、かつ左室駆出率 (LVEF) 40%以下の心不全患者が、カルベジロール2.5mg/日群 (119例)、5mg/日群 (121例)、20mg/日群 (120例) に無作為化割付された。主な除外基準は、収縮期血圧<80mmHg、重篤な不整脈、徐脈 (50拍

/分未満)、Ⅱ度以上のAVブロック、最近の心筋梗塞例・冠血行再建術施行である。各群ともカルベジロール2.5mg (1.25mg 1日2回投与) /日より開始し、忍容性を見ながら8週間以内 (用量調節期間) を目標に、割付用量までの増量を試みた。

試験開始時の患者背景に3群間で有意差はなかった (表)。平均年齢は約60歳、およそ75%が男性だった。NYHA分類は85%前後がⅡ度、LVEFはおおむね30%だった。各群とも、標準的な心不全治療薬が投与されており、大部分がレニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬と利尿薬を服用していた。

予後は3群間に差なし。心拍数とBNPが予後予測因子

平均3.0±1.3年間の追跡期間の後、一次評価項目である「全死亡、あるいは、全心血管系の原因による入院」の発生率に3群間で有意差はなかった (図1)。2.5mg/日群と比較した一次評価項目のハザード比は、5mg/日群で0.862 (95%信頼区間: 0.491～1.514)、20mg/日群は1.004 (95%信頼区

表 背景因子

	2.5mg/日群 n=119	5mg/日群 n=121	20mg/日群 n=120
年齢(歳)	58.8±13.0	61.4±12.1	60.5±12.2
性(男性/女性)	88/31	90/31	89/31
BMI(kg/m ²)	24.1±4.5	23.3±3.9	23.4±3.9
NYHA分類Ⅱ/Ⅲ度	99/20	100/21	100/20
虚血性/非虚血性	29/90	30/91	30/90
左室駆出率(%)	30.4±7.9	29.9±6.6	30.4±7.0
SASスコア(Mets)	5.0±2.3	5.0±2.2	5.2±1.9
収縮期血圧 (mmHg)	120.9±21.1	118.6±16.9	120.6±18.0
心拍数(拍/分)	82.6±15.9	79.0±16.0	79.8±17.7
BNP(pg/mL)	337.1±348.8	375.5±409.4	457.2±551.3
心不全治療薬			
ジギタリス製剤	33%	32%	33%
利尿薬	90	89	91
血管拡張薬	24	42	29
抗不整脈薬	12	9	11
ACE阻害薬/ ARB	46/61	44/64	44/58

図1 一次評価項目非発生率

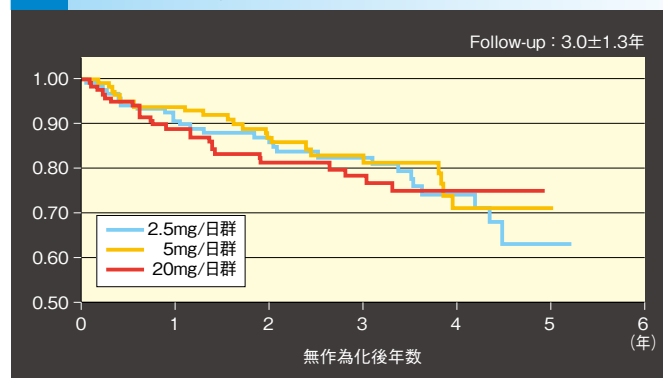




図2 心拍数の変化

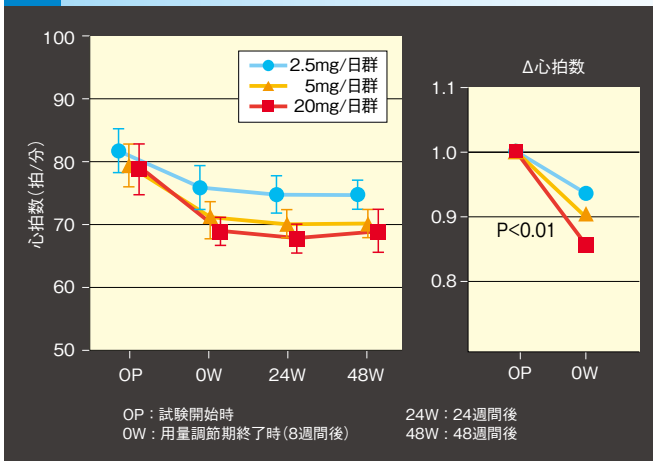
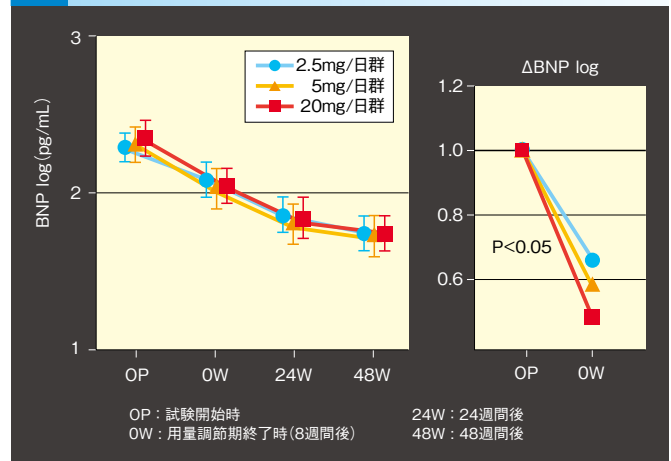


図3 BNP (log) の変化



間:0.583 ~ 1.731)であった。二次評価項目については、「全死亡」、「突然死」、「心不全死」、「心血管系の原因による入院」、「心不全の悪化による入院」のいずれも、3群間に有意差はなかった。

一次評価項目発生と相関する因子を多変量解析で探ったところ、「用量調節期間における血中BNP濃度の変化」、ならびに「用量調節期間における心拍数の変化」が、一次評価項目発生ハザード比に有意な影響を与えていた。ただし、「心拍数の変化」と「血中BNP濃度の変化」は相関していなかった。一方、「用量調節期間におけるLVEF変化」は一次評価項目発生ハザード比に有意な影響を与えていなかった。

心拍数・BNPを目安に 至適用量を決定できる可能性も

そこで、用量調節期間中の「心拍数」と「血中BNP濃度」にカルベジロールが与える影響を見ると、いずれも低下・減少作用はカルベジロールの用量に依存していた(図2、3)。同様に、「有害事象発現」と「服薬中止または服用量変更」もカルベジロール用量依存的だった。すなわち、低血圧・徐脈は、用量依存的に増加し、20mg/日群で、用量変更を余儀なくさせられた症例が23%と2.5mg/日群に比べ有意に多かった。

堀氏は、「日本人の収縮不全を有する

心不全患者において、用量よりも、心拍数や血中BNP濃度の低下・減少が、一次評価項目(全死亡、あるいは、全心血管系の原因による入院)改善の予測因子となりうる可能性が示唆された」と述べた。

心不全に対するカルベジロール治療の裾野が広がる

岡本 洋氏

J-CHF事務局長

国立病院機構 西札幌病院(北海道医療センター)

J-CHF試験は、心不全のβ遮断薬治療における最初の前向き用量比較試験と位置づけられたこと、試験結果のインパクトが大きいということの一方で、統計的パワー不足やプラセボ群の設定がないことに対する批判が示された。いずれにしても、日本発の臨床試験がAHAのLate-Breaking Clinical Trialsで取り上げられ、広い会場の中で、議論の対象となったことは注目に値する。J-CHF試験は、心不全領域では、日本で最大規模の医師主導型臨床試験ではあるが、欧米における臨床試験に対する考え方や試験環境の違いを乗り越え、今後解決すべき問題点も明らかにされた。



J-CHF試験では、カルベジロール2.5mg/日という最低用量で開始し、早期に心拍数、血中BNP濃度低下を評価し、その後の至適用量を個別に選択するという、用量そのものより、反応性を重視した個別化医療に根拠を与えている。

欧米では受け入れがたい2.5mgという少量でも効果があるという示唆は、β遮断薬カルベジロールによる治療の裾野が広がる可能性を示している。

β遮断薬の反応性に個人差や人種差があるかどうか、今後明らかにすべき課題も多い。が、単に一薬剤の使い方にとどまらず、広く薬物療法そのものや心不全領域での介入試験、国際的臨床試験のあり方を考える上でも、step by stepに前に進んで行かなければならない段階にあることを実感できた貴重な機会でもあった。

DOCTOR'S COMMENT

カルベジロールは用量依存的に
「心拍数」と「血中BNP濃度」を減少させた

松崎 益徳氏 山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学 教授



J-CHF 試験では3用量群間で、一次評価項目の全死亡または全心血管系の原因による入院の発症率に有意差を認めなかった。しかし、この結果から直ちに、「慢性心不全患者に対するカルベジロールの有用性は、低用量と高用量で差がない」と結論すべきではない。発表後の討論でも指摘されていた通り、臨床的有用性を比較するには症例数が必ずしも十分とは言えないためである。

「心拍数」と「血中BNP濃度」は、心不全患者の予後予測因子であることが知られているが、今回のJ-CHF試験では、カルベジロールの「心拍数減少」効果と

「血中BNP濃度低下」効果は用量依存的であった。この点を確認できたのが、本試験最大の収穫である。忍容される限り、カルベジロールを増量すべき理論的前提が得られたと言えよう。

慢性心不全患者に対するカルベジロールの臨床的有用性が用量依存的であることは、すでに本邦で行われたMUCHA試験で示唆されているが、「心拍数」・「血中BNP濃度」に関するJ-CHF試験のデータは、これを支持していると言えるだろう。

β遮断薬の至適用量決定法に
新たな可能性

筒井 裕之氏 北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学教授



慢性心不全患者に対するカルベジロールの予後改善作用を規定するのは、用量のみではなかった。J-CHF試験の結果で最も注目されるのは、この点である。すなわち予後改善に、試験開始後8週間の用量調節期間における「心拍数の減少」と「血中BNP濃度の低下」が有意に関与する可能性が示された。このうち「血中BNP濃度低下」は、カルベジロール服用後早期に心機能が改善したマーカーと考えられる。したがって、予後改善の機序という観点からより重要なのは「心拍数低下」であろう。

言い換えるならば、慢性心不全患者におけるカルベジロールの予後改善作用は、

少なくとも一部は、「心拍数減少」によってもたらされていると考えられる。この可能性は、本年Ann Intern Med誌に報告されたメタ解析¹⁾によっても支持されている。23試験における2万例弱の慢性心不全患者を対象としたそのメタ解析では、β遮断薬による心拍数5拍/分の減少が死亡率18%の相対リスク減少をもたらしていた。

J-CHF試験の結果、患者の反応を見ながらカルベジロールの用量を設定できる可能性が示された。今後、心拍数の低下に基づいた至適用量の決定法の有効性をより詳細に検討する必要がある。

1) McAlister FA, et al : Ann Intern Med. 2009 ; 150 (11) : 784-94