

小児の慢性心不全に対する β 遮断薬療法に関するアンケート(2次調査)結果

関西小児心筋症研究会

「慢性心不全に対するベータブロッカー療法調査小委員会」

片山 博視¹⁾, 小野 安生²⁾, 松下 享³⁾**大阪医科大学小児科¹⁾, 国立循環器病センター小児科²⁾, 大阪大学小児科³⁾

*現 静岡県立こども病院循環器科, **現 松下こどもクリニック

Key words :

小児慢性心不全, β 遮断薬療法, アンケート調査, LVFS**Beta-blocker Therapy for Congestive Heart Failure in Children:
A Multicenter Survey in the Kansai District of Japan (II)**Hiroshi Katayama,¹⁾ Yasuo Ono,^{2)*} and Tohru Matsushita^{3)**}¹⁾Department of Pediatrics, Osaka Medical College, ²⁾Department of Pediatrics, National Cardiovascular Center,³⁾Department of Pediatrics, Osaka University School of Medicine, Osaka

*Department of Pediatric Cardiology, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, **Matsushita Kid's Clinic, Osaka, Japan

Background: We previously conducted a multicenter survey of beta-blocker therapy for congestive heart failure among children in the Kansai district. However, detailed analysis of the therapy was impossible in the previous survey. The goals of this survey were (1) to clarify the factors determining the effectiveness of therapy, (2) to examine changes in data before and after therapy, and (3) to compare the event-free rate between effective and non-effective groups.

Subjects: Sixty-one patients under 18 years of age at the start of treatment, who received beta-blocker therapy from January 1996 to December 2001, were enrolled.

Methods: We divided the patients into two groups, a discontinued therapy/dead group and a continuing therapy group. (1) We analyzed differences between the two groups according to the background factors of the patients, dose and type of beta-blocker, and data at the start of therapy. (2) We compared the data for the two groups before therapy and 6 months after starting therapy. (3) Multiple logistic regression analysis was performed to determine the risk factors for beta-blocker therapy. (4) Event-free rates were also analyzed.

Results: (1) Beta-blocker therapy has continued in 42 (69%) of 61 patients. (2) LVFS improved in both the discontinued therapy/dead group and the continuing therapy group. (3) LVFS was lower at the start of therapy, while log BNP, CTR, and %LVDd were higher, in the discontinued therapy/dead group than in the continuing therapy group. (4) LVFS of less than 12% was a risk factor for therapy. (5) Diastolic blood pressure fell more in the continuing therapy group after 6 months of therapy than in the discontinued therapy/dead group. (6) The event-free rate was lower in patients with a low LVFS than in those with a relatively high LVFS.

Conclusions: (1) Beta-blocker therapy was effective for LVFS in children with congestive heart failure. (2) More careful administration of beta-blockers seems to be necessary for children with severe CHD. (3) A randomized controlled study may contribute to more precise evaluation of the effectiveness of therapy.

要 旨

背景：われわれは以前に関西地方での小児慢性心不全に対する β 遮断薬療法の現状調査を施行し、その60%で本療法が有効であると担当医が判断していることを報告した。しかし前回の調査では施設ごとのデータの集積であり、個々の症例のデータではなかったため、詳細な分析は不可能であった。今回、小児心不全症例に対する β 遮断薬療法の有効例と無効例の違いは何か、両群で検査所見がどう変化したか、心事故発生率に有意差が出る項目があるか、を検討するため2次調査を施行した。

対象および方法：対象は関西・東海・中国・四国地方の施設で1996年1月～2001年12月の期間中に本療法が行われたtachycardia induced cardiomyopathyを除く慢性心不全症例で、治療開始時年齢が18歳未満の61症例である。これら

平成15年10月27日受付

別刷請求先：〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

平成16年2月2日受理

大阪医科大学小児科 片山 博視

の症例を死亡・中止群と継続群に分け、患者背景、 β 遮断薬の種類、投与量、本療法開始時の検査所見の比較、本療法開始前と6カ月後の検査所見の両群間での比較、本療法の有効性の決定因子の検討、心事故出現率の検討を行った。

結果：対象症例61例中、42例(69%)で本療法が継続されていた。本療法開始6カ月後のLVFSは死亡・中止群で開始前の1.11倍、継続群で1.28倍と改善していた。死亡・中止群では本療法開始時のLVFSが有意に低く、log BNP、CTR、%LVDdは有意に高かった。本療法の有効性の決定因子はLVFS(12%未満か否か)であった。継続群では本療法開始6カ月後に拡張期血圧が低下した。本療法開始時にLVFSが12%未満の症例は心事故出現率が有意に高かった。

結論：小児慢性心不全に対する β 遮断薬療法はLVFSを改善した。重症心不全症例ではより慎重に β 遮断薬療法の適応、投与法を考慮する必要があると思われた。本調査はアンケート調査に基づいた後方視的検討であり、本療法の有効性についてはランダムイズド・コントロールスタディが必要であろう。

背景

成人の慢性心不全に対する β 遮断薬療法は過去の大規模調査にてその有効性が示されているが、小児においては成人のような大規模調査はなされておらず、いまだ不明な点が多い。われわれは以前に関西地方での小児慢性心不全に対する本療法の現状調査を施行した¹⁾。その結果、62症例の報告があり、その60%で本療法が有効であると担当医が判断していることが判明した。しかし前回の調査では施設ごとのデータの集積であり、個々の症例のデータではなかったため、詳細な分析は不可能であった。

目的

今回は前回調査と同地域で以下の目的で2次調査を施行した。

- 小児心不全症例に対する β 遮断薬療法の有効例と無効例の違いは何か。
- 両群で検査所見がどう変化したか。
- 心事故発生率に有意差が出る項目があるか。

対象と方法

1996年1月～2001年12月の期間中に本療法が行われたtachycardia induced cardiomyopathyを除く慢性心不全症例で、治療開始時年齢が18歳未満の症例である。調査票は前回調査時と同様、関西・東海・中国・四国地方の施設に送付された。

質問項目は症例ごとの本療法開始時の情報と、開始後6カ月時、心事故発生時、およびアンケート回答時の各検査所見である。性別、基礎疾患、 β 遮断薬の種類、増量方法(メトプロロール、カルベジロールの開始量、増量間隔)、本療法開始時の併用薬(フロセミド、スピロラクトン、ACE阻害剤、ジギタリス製剤、およびジギタリス製剤以外の強心薬)の有無についてはカイ

二乗検定、またはFisher検定で、開始前のNYHA分類はMann-Whitney検定で、開始時年齢、 β 遮断薬最終量到達期間、開始前の諸検査所見(%収縮期圧、%拡張期圧、%心拍数、CTR、LVFS、%LVDd、log ANP、log BNP)は対応のないStudent's t-testで、本療法継続群と中止または死亡群の間で比較検討した。なお、血圧および心拍数は性別、年齢で^{2,3)}、LVDdは体表面積で補正した⁴⁾。また両群を規定する因子を検討するため、年齢、性別、基礎疾患、 β 遮断薬の種類、ACE阻害剤、ジゴキシンの併用の有無、LVFSの各項目を多項ロジスティック回帰で検討した。

さらに両群間で本療法開始6カ月後の諸検査所見に差異が認められるかどうかを比較検討するために6カ月後のNYHA分類、%収縮期圧、%拡張期圧、%心拍数、CTR、LVFS、%LVDd、log ANP、log BNPの値を開始前の値で除して、その比を比較した。

また基礎疾患、 β 遮断薬の種類、本療法開始時のジゴキシンの併用の有無、開始時のLVFS(12%未満 vs 12%以上)につき、心事故(死亡または本療法中止)発生率をKaplan-Meier法にて検討した。

結果

20施設から64例の報告があったが、そのうち2例は本療法開始時年齢が18歳以上であったため、また1例は心筋炎後の自然軽快の症例が含まれていたため対象から除外し、61症例を検討した。

1. 有効例と無効例

アンケートでは担当医が各症例で本療法が有効か、無効か、あるいは判定不能(または不変)と考えているかどうか調査した。その評価は、各担当医の主観的判断に委ねた。その結果、有効28例、無効19例、判定不能または不変14例であった。また61例中42例で本療法が継続されていたが、14例で死亡、5例で本療法が中止さ

Table 1 Effectiveness of beta-blocker therapy

	Ineffective	Effective	Unevaluable	Total
Discontinued/dead	16	1	2	19
Continuing	3	27	12	42
Total	19	28	14	61

Response was considered ineffective in 19 cases, effective in 28 cases, and unevaluable in 14 cases. Respondents considered as ineffective in 19 cases, effective in 28 cases, and unevaluable in 14 cases. Thirty-nine of the 42 effective or unevaluable cases are still on beta-blockers.

れていた。5例の中止の理由は心移植施行が2例、カテコラミン依存となった症例が2例で、LVAS装着が必要となった症例が1例あった。Table 1に示す通り、無効例と死亡および中止症例はほぼ一致しており、継続例は有効および判定不能(不変)症例と重なっていた。したがって、今回の検討では死亡または中止した群(死亡・中止群)と本療法を継続している継続群に分類し、両群間を比較検討した。

2. 本療法開始前のデータの比較

患児の性別、基礎疾患、開始時の β 遮断薬の種類、併用薬(利尿剤、ACE阻害剤、ジギタリス製剤)の有無において死亡・中止群と継続群の間で頻度の差は認めなかった。なお、基礎疾患における特定心筋症9例の内訳は薬剤性4例、心筋炎後3例、筋ジストロフィ2例であり、その他の7例の内訳は肥大型心筋症拡張相3例、拘束型心筋症2例、川崎病後1例、血管腫1例であった。また開始時の β 遮断薬でメトプロロール、カルベジロール以外の薬剤使用例10例の内訳はカルテオロール4例、ピソプロロール3例、プロプラノロール3例であった。また本療法開始時にジゴキシン以外の強心薬を投与されていた症例は7例(ドーパミン3例、ドブタミン3例、オルプリノン1例、デノパミン2例、ドカルパミン1例、ピモベンダン1例;重複例を含む)であった。死亡・中止群は4例(57.1%)で、使用していなかった症例の死亡・中止群の頻度より高い傾向にあったが、統計学的な有意差は認めなかった。また投与方法についてメトプロロール、カルベジロールの開始量、増量間隔についても検討したが、両群間に有意差を認めなかった(Table 2)。また本療法開始時年齢、最終量到達期間、開始時NYHA分類にも両群間で有意差を認めなかった。補正収縮期血圧は、死亡・中止群で継続群よりやや低い傾向にあったが、統計学的有意差を認めなかった。補正拡張期血圧、補正心拍数、log ANPもまた死亡・中止群と継続群で有意差はなかった。一方、死亡・中止群の胸部X線上のCTR、心エコーでの

%LVDd、log BNPは継続群に比べ有意に高値を示し、LVFSは有意に低かった(Table 3)。

3. 本療法開始前後のデータの変化の比較

治療前後の各指標の変化を治療開始後6カ月の値/開始前の値の比で表し、比較検討した。したがって、1.0より高値はその指標値が治療後に高くなったことを、1.0未満はその指標値が治療後に低下していることを表している。対象61例中、6カ月未満に死亡または本療法を中止した10例は除外して検討した。

NYHA分類では死亡・中止群で1.18と心不全が増悪しているのに対し、継続群では0.89と改善傾向を示したが、統計学的有意差はなかった。また補正収縮期血圧は死亡・中止群の1.06に対し、継続群では0.93と低下傾向にあったが、やはり統計学的有意差は認めなかった。一方、補正拡張期血圧は死亡・中止群の1.14に対し、継続群では0.88と有意に低下していた。一方、補正心拍数、胸部X線でのCTR、心エコーでの%LVDd、log ANPの変化には両群間で有意差を認めなかった。LVFSは死亡・中止群で1.11、継続群では1.28とともに改善傾向にあったが、両群間に有意差はなかった。log BNPは死亡・中止群、継続群とも低下傾向にあったが、両群間に有意差は認めなかった(Table 4)。

4. 生存曲線

エンドポイントを死亡または β 遮断薬の中止として、基礎疾患、 β 遮断薬の種類、本療法開始時のジゴキシン以外の強心薬の併用の有無、開始時のLVFS(12%未満vs 12%以上)につき、Kaplan-Meier法にて検討した。開始時のLVFSが12%未満の症例では12%以上の症例に比べ、心事故発生率が高かった。またジゴキシン以外の強心薬の併用については統計学的有意差は認めなかったものの、本療法開始時に強心薬を併用している症例では心事故発生率が高い傾向にあった。基礎疾患、 β 遮断薬の種類で有意差は認めなかった(Fig. 1)。

Table 2 Baseline characteristics of the patients (I)

		No.	Discontinued /dead	Continuing	Percentage of discontinued/dead cases	p value
Gender	Female	27	8	19	29.6%	ns
	Male	34	11	23	32.4%	
Etiology	Idiopathic DCM	32	12	20	37.5%	ns
	Specific cardiomyopathy	9	3	6	33.3%	
	CHD	13	3	10	23.1%	
	Miscellaneous	7	1	6	14.3%	
Beta-blocker	Metoprolol	22	6	16	27.3%	ns
	Carvedilol	29	11	18	37.9%	
	Others	10	2	8	20.0%	
Concomitant medications (furosemide)	+	56	18	38	32.1%	ns
	-	5	1	4	20.0%	
Concomitant medications (spironolactone)	+	49	17	32	34.7%	ns
	-	12	2	10	16.7%	
Concomitant medications (ACEI)	Enalapril	32	11	21	34.4%	ns
	Other ACEI	13	4	9	30.8%	
	-	16	4	12	25.0%	
Concomitant medications (digoxin)	+	32	9	23	28.1%	ns
	-	29	10	19	34.5%	
Concomitant medications (inotropic agents)	+	7	4	3	57.1%	ns
	-	54	15	39	27.8%	
metoprolol initial dose	0.24 mg/kg	11	3	8	27.3%	ns
	>0.24 mg/kg	11	3	8	27.3%	
carvedilol initial dose	0.05 mg/kg	15	6	9	40.0%	ns
	>0.05 mg/kg	14	5	9	35.7%	
Interval for dose increase	14 days	32	14	20	43.8%	ns
	>14 days	19	4	15	21.1%	

DCM: dilated cardiomyopathy, CHD: congenital heart disease, ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor, ns: not significant

Table 3 Baseline characteristics of the patients (II)

	No.	Discontinued/dead	Continuing	p value
Age at the start (years)	61	6.64±5.92	9.01±6.03	ns
Uptitration period (months)	58	3.04±2.74	3.36±4.42	ns
NYHA class	54	2.77±0.82	2.32±0.77	ns
%SBP (% of N)	31	83.4±11.8	91.6±9.9	0.06
%DBP (% of N)	31	98.1±20.7	98.7±17.2	ns
%HR (% of N)	44	110.8±19.1	101.4±19.6	ns
CTR(%)	51	65.1±6.1	59.7±6.7	<0.05
%LVDD (% of N)	51	168.3±54.4	142.5±30.0	<0.05
LVFS (%)	53	11.9±7.1	18.9±10.1	<0.05
Log ANP	29	2.50±0.16	2.66±2.38	ns
Log BNP	27	2.96±0.18	2.18±0.73	<0.001

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, CTR: cardiothoracic ratio, LVDD: left ventricular end-diastolic dimension, LVFS: left ventricular fractional shortening, ANP: atrial natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide, ns: not significant

SBP, DBP, and HR were corrected by gender- and age-matched control data.

LVDD was standardized by body surface area.

Table 4 Changes of parameters after 6 months of beta-blocker therapy

	No.	Discontinued/dead	Continuing	p value
NYHA class	46	1.18±0.37	0.89±0.26	ns
%SBP	21	1.06±0.13	0.93±0.13	0.08
%DBP	21	1.14±0.19	0.88±0.17	<0.01
%HR	32	1.00±0.19	0.95±0.17	ns
CTR	39	0.99±0.12	0.98±0.10	ns
%LVDD	45	1.02±0.14	0.98±0.14	ns
LVFS	45	1.11±0.34	1.28±0.52	ns
Log ANP	19	1.02±0.17	0.97±0.30	ns
Log BNP	18	0.95±0.08	0.89±0.29	ns

Changes of data were expressed as follows: (change=value after starting therapy/value before therapy)
 SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, CTR: cardiothoracic ratio, LVDD: left ventricular end-diastolic dimension, LVFS: left ventricular fractional shortening, ANP: atrial natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide, ns: not significant

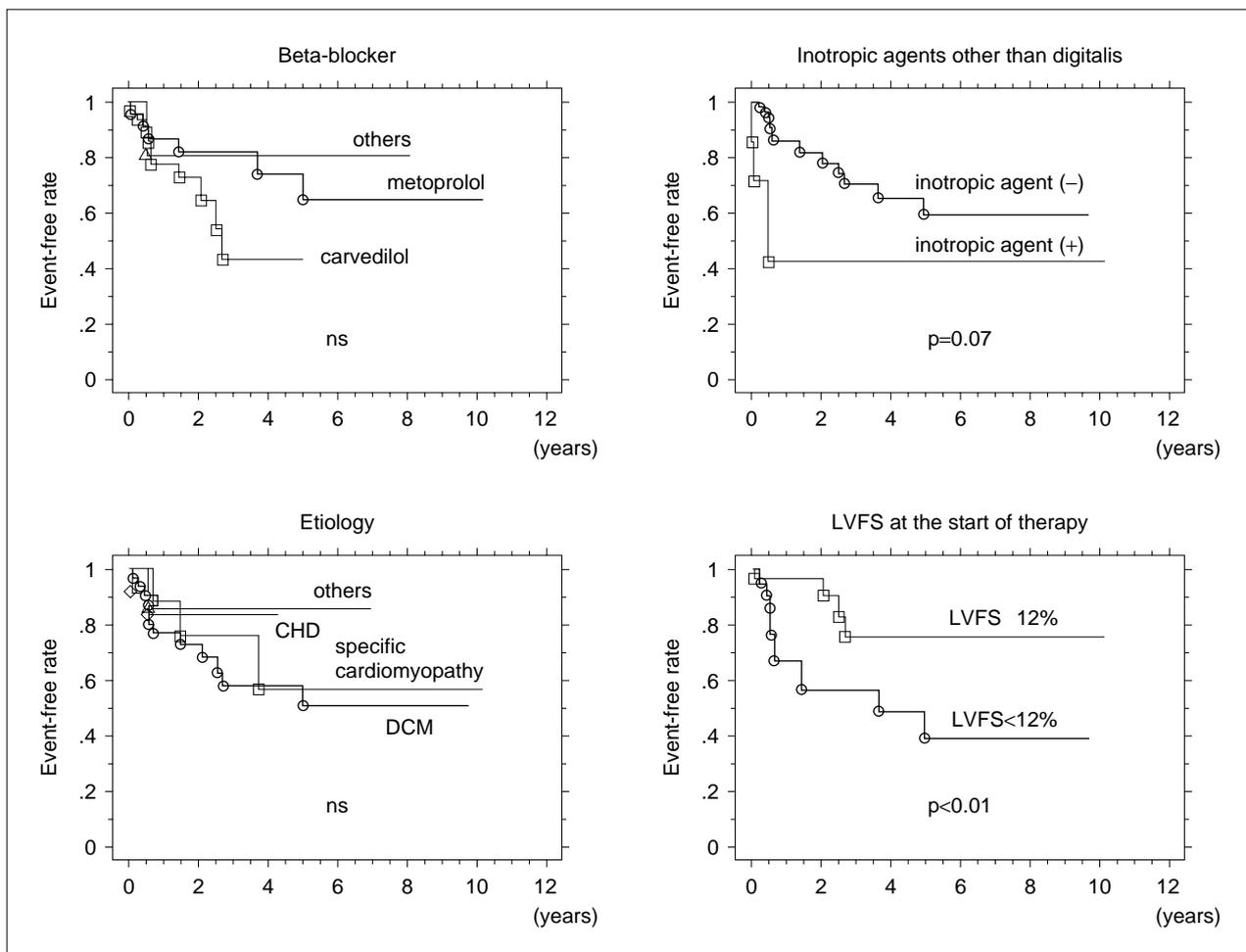


Fig. 1 Kaplan-Meier analysis of event-free rates.

An event was defined as death or discontinuation of beta-blocker therapy.

The cumulative percentage of events was significantly higher in patients with LVFS of less than 12% at the start of therapy. The cumulative percentage of events was slightly higher in patients who received inotropic agents other than digitalis at the start of therapy, but this difference did not reach statistical significance.

ns: not significant, CHD: congenital heart disease, DCM: dilated cardiomyopathy, LVFS: left ventricular fractional shortening

Table 5 Relative risk of death or discontinuation of beta-blocker therapy

		No.	p value	Odds ratio	95% of CI
Age	Less than 8.5 years vs older	30/31	0.223	2.809	0.533–14.812
Gender	Female vs male	27/34	0.449	0.532	0.104–2.722
Etiology	DCM vs not DCM	32/29	0.262	0.389	0.075–2.025
Beta blocking agents	Carvedilol vs other	29/32	0.239	0.402	0.088–1.835
ACE inhibitors	+/-	45/16	0.197	3.362	0.534–21.187
Digoxin	+/-	32/29	0.139	3.275	0.680–15.776
LVFS	Less than 12% vs more	22/31	0.015	8.512	1.527–47.444

LVFS of less than 12% was the only risk factor for death or discontinuation of beta-blocker therapy
LVFS: left ventricular fractional shortening, DCM: dilated cardiomyopathy

5. 多項ロジスティック回帰

両群間を規定する本療法開始前の因子について年齢(8.5歳未満 vs 以上), 性別, 基礎疾患(特発性拡張型心筋症か否か), β 遮断薬の種類(カルベジロールか否か), 併用薬(ACE阻害剤)の有無, 併用薬(ジゴキシン)の有無, LVFS(12%未満 vs 以上)の各項目を多項ロジスティック回帰で検討した。両群を規定する因子はLVFSであり, 本療法開始時のLVFSが12%未満の症例は本療法のリスクファクターと考えられた(Table 5)。

考 察

慢性心不全に対する β 遮断薬療法は, 成人では多くの多施設大規模調査が行われており, その有用性は確立されている⁵⁻⁹⁾。しかし小児における報告はまだ少なく, ことにわが国では全国規模の多施設調査が始まったばかりである。われわれは以前に関西地方での本療法の現状調査を行い, 報告した。その結果, 約60%の症例で本療法が有効であると担当医が判断していることが判明した。今回の調査では 本療法の有効例と無効例の違いは何か, 本療法継続後6カ月で諸検査所見に両群間で有意差は出るか, 心事故発生率に両群間に有意差が出るか, を調査した。アンケート調査では症例を主治医の判断で, 有効例, 無効例, 判定不能に分類したが, その判断基準には個人差があるため, 明確な分類には限界があった。したがって担当医の判定と, 本療法が継続し得たか, 死亡または中止せざるを得なかったかによる分類とを比較検討した。その結果有効例, 判定不能例と継続群, 無効例と死亡・中止群はほぼ一致していたため, 本調査の検討は継続群と死亡・中止群の2群で比較検討した。

1. 本療法開始前のデータの検討

小児の慢性心不全に対する β 遮断薬療法の報告¹⁰⁻¹³⁾のなかで, 基礎疾患として先天性心疾患や特定心筋症など特発性拡張型心筋症以外の疾患を含んでいる報告は散見されるが, いずれも少数例の報告で基礎疾患による β 遮断薬の効果の違いを検討した報告はない。今回の調査では, 死亡・中止群の比率は特定心筋症で33.3%, 先天性心疾患では23.1%であり, 特発性拡張型心筋症の37.5%と有意差は認めず, 生存曲線においても有意差はなかった。これらの疾患においても本療法が治療選択の一つになる可能性が示唆された。今回の調査において本療法開始時の β 遮断薬の種類は β 1選択性薬剤のメトプロロールが22例, 非選択性薬剤のカルベジロールが29例であり, 両薬剤で全体の84%を占めた。カルベジロールの死亡・中止群の比率は37.9%で, メトプロロールの27.3%と有意差なく, 心事故発生率においても差はなかった。成人例ではKukinら¹⁴⁾の比較的小規模の慢性心不全症例の検討で, メトプロロールとカルベジロールとで症状, 運動耐容能, EF, 酸化ストレスの改善に有意差は認めなかったと報告している。Shaddyら¹⁰⁾のメトプロロールを用いた15例小児の検討ではLVFS, EFを有効性の指標としているが, 11例(73%)が有効であったと報告している。彼等の報告において死亡例は2例, 心移植症例が2例(1例は移植後死亡)あり, 今回の検討での死亡・中止群にあたる症例は27%である。一方, Brunsら¹¹⁾は46例の報告でカルベジロールの効果を検討しているが, 心移植が3例, 死亡例が1例であり, 死亡・中止群にあたる症例は9%であった。対象としている本療法の開始時期などがおのおの異なっており単純な比較はできないが, 大部分の症例が今回の検討における継続群であることは一致していた。しかし最近, 成人における多施設大規模調査¹⁵⁾でカルベジロールはメトプロロールより有意に総死亡率を低下させたとの報告がなされた。薬剤のよる有効性の

違いについては小児においても今後十分に検討がなされるべきであろう。

本療法開始時のNYHA分類は死亡・中止群でやや重症例が多いものの有意差はなかったが、諸検査所見では死亡・中止群でCTR、%LVDd、log BNPは有意に高く、LVFSは有意に低下しており、収縮期血圧も低い傾向にあった。さらに多項ロジスティック回帰では両群間を規定する因子はLVFS(12%未満)であった。また本療法開始時の併用薬では両群間に有意差は出なかったが、カテコラミンなどのジギタリス製剤以外の強心薬を併用していた症例は57.1%が死亡・中止群であり、やや高い傾向にあった。これらの陽性変力作用を有する薬剤の併用症例では心事故発生率も統計学的有意差は認めなかったものの本療法導入初期の段階で心事故が発生しやすい傾向があった。これらのデータは、導入時の心不全が重症な症例にはより慎重な対応が必要であることを示唆している。成人での多施設大規模調査^{5-8, 15, 16)}でも多くはNYHA分類II~IIIの症例で、LVEFが35~40%未満を対象としている調査が多く、最重症例に対する本療法の効果はまだ不明な点があったが、カルベジロールに関してはPackerら⁹⁾がNYHA III~IVでLVEFが25%未満の症例で死亡率も心事故発生率も偽薬群に比べ有意に低かったと報告している。小児での検討ではさまざまな症例が含まれている報告が多く、小児の最重症心不全症例における本療法の効果について今後の検討が必要であろう。

2. 本療法開始前後のデータの変化の比較

成人における本療法の大規模調査の報告の多くではNYHA分類の改善が認められている。また小児での報告でも、同様の傾向にある。今回の調査では統計学的有意差は認めなかったが、継続群では改善がみられるが、死亡・中止群では心不全はやや増悪傾向にあった。Shaddyらの報告¹⁰⁾のなかで死亡・移植症例でNYHA分類の記載のある3例中、メトプロロール投与後改善を認めた症例は1例で、2例は不変であり、一方継続症例では8例中5例に改善が認められていた。小児の報告例では症例数が少なく統計学的検討が難しいが、やはりNYHA分類は治療効果の判定になる可能性がある。

成人および小児の過去の多くの報告でLVFSまたはEFの改善を認めている。MDC study⁵⁾ではNYHA II, IIIの特発性拡張型心筋症の成人例でLVFSはメトプロロール投与後6カ月で22%から32%に改善したと報告している。Kukinらの報告¹⁴⁾では成人慢性心不全症例でメトプロロールもカルベジロールもほぼ同等にLVEFの改善を認めている。本調査においても継続群で治療前のFSの

28%、死亡・中止群でも11%の改善が認められており、過去の報告と一致していた。

また本調査では継続群で死亡・中止群に比べ拡張期血圧が有意に低下し、収縮期血圧も低下傾向にあった。Laerら¹²⁾はカルベジロール投与後に血圧は低下していると報告している一方、Azekaら¹³⁾はカルベジロール投与後も収縮期および拡張期血圧は変化がなかったと報告している。Brunsら¹¹⁾はカルベジロールの副作用として低血圧が14%に認められたと報告している。本調査では死亡・中止群の収縮期血圧は本療法開始前にすでに低い傾向にあり、同群では血圧がさらに低下する余地がなかった可能性がある。

3. 本調査の限界・問題点

本調査はアンケート形式の後方視的検討であり、基礎疾患やβ遮断薬の種類もさまざまに本療法の適応基準なども設けて検討した調査ではない。また後方視的検討であるために調査項目や検査データの欠落も多いなどの問題点を含んでいる。また治療前後のデータの検討においても、6カ月未満に死亡・中止した症例はデータ解析から除外しているため、最重症例のデータが反映されていない可能性もある。

しかし小児慢性心不全に対する本療法についての検討はほとんどがLVEF/FSとNYHA分類のみで、本調査のように詳細なデータの検討がなされている報告はない。小児における本療法の有効性については成人のようにランダムイズド・コントロールスタディが必要であろう。現在、日本においても米国においてもランダムイズド・コントロールスタディ¹⁷⁾が進行中であるが、成人に比べ、小児の症例数は少なく、その結果はすぐには得られないのが現状である。本邦の本療法の現状を把握し、どのような症例で有効であるのかあるいはリスクが高いのはどのような症例かを把握することは臨床上極めて重要である。

結 語

本調査では、対象症例61例中、42例(69%)で本療法が継続されており、本療法開始6カ月後のLVFSは死亡・中止群で開始前の1.11倍、継続群で1.28倍と改善されており、本療法の有効性が示唆された。

死亡・中止群では「LVFSが低い」、「%LVDd、BNPが高値」、「CTRが大きい」など、本療法開始前の心不全が重症である症例が多かった。また多項ロジスティック回帰分析では両群の規定因子はLVFSであり、LVFSが12%未満の症例は死亡・中止群となるリスクが高かった。このような症例に対するβ遮断薬療法の適応、投与

法はより慎重に考慮されるべきであろう。

今回の調査ではβ遮断薬の種類，基礎疾患の違いで心事故発生率に有意差は認めなかった。また治療開始時にカテコラミン製剤などの強心薬を併用している症例では治療開始早期の心事故発生率が高い傾向にあり，陽性変力作用を有する薬剤を併用しなければならない症例でのβ遮断薬の導入はより慎重に行われる必要がある。

同時に，上記の要因は原疾患の予後決定因子とも一致している。本調査はアンケート調査に基づいた後方視的検討であり，本療法の有効性については，現在本邦や米国などで進行中であるランダムマイズド・コントロールスタディが必要である。

今回の調査の要旨は第38回日本小児循環器学会および第12回関西小児心筋症研究会において報告した。

最後に，今回の調査にご協力いただいた以下の施設の先生方に深謝いたします。

森 保彦(大阪医科大学小児科)，佐野 哲也(大阪厚生年金病院小児科)，村上 洋介(大阪市立総合医療センター小児循環器科)，北 知子(大阪大学小児科)，中島 徹(大阪府立母子総合保健総合医療センター循環器科)，萱谷 太(同)，寺口 正之(関西医科大学小児科)，池本裕実子(同)，土井 拓(京都大学小児科)，馬場 清(倉敷中央病院心臓センター小児科)，脇 研自(同)，富田 安彦(神戸中央市民病院小児科)，越後 茂之(国立循環器病センター小児科)，中川 雅生(滋賀医科大学小児科)，金 成海(静岡県立こども病院循環器科)，瀬口 正史(聖隷浜松病院小児循環器科)，金子 幸栄(同)，松村 正彦(天理よろづ相談所病院小児科)，辻 靖博(鳥取大学小児科)，奥野 昌彦(長浜赤十字病院小児科)，水野寛太郎(名古屋市立大学小児科)，安田東始哲(名古屋大学小児科)，坂崎 尚徳(兵庫県立尼崎病院心臓センター小児科)，鈴木 嗣敏(同)，上村 茂(和歌山県立医科大学小児科)，武内 崇(同)
(施設名五十音順，敬称略)

【参考文献】

- 1) 片山博視，小野安生，松下 享：小児の慢性心不全に対するβ遮断薬療法の現状に関するアンケート調査結果．日小循誌 2002；18：626-632
- 2) 村田光範：高血圧，低血圧．高尾篤良，門間和夫，中澤 誠，ほか編：臨床発達心臓病学．改訂第3版，東京，中外医学社，2001，pp804-816
- 3) 津田淳一，高尾篤良：小児心電図判読の実際．改訂第5版，東京，金原出版，1982，pp15
- 4) 里見元義：超音波診断，Mモード心エコー図．高尾篤良，門間和夫，中澤 誠，ほか編：臨床発達心臓病学．改訂第3版，東京，中外医学社，2001，pp198-202
- 5) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446
- 6) Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. *Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. Circulation* 1996; 94: 2793-2799
- 7) CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13
- 8) MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007
- 9) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658
- 10) Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, et al: Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 269-274
- 11) Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; 138: 505-511
- 12) Laer S, Mir TS, Behn F, et al: Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002; 143: 916-922
- 13) Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C, et al: Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2034-2038
- 14) Kukin ML, Kalman J, Charney RH, et al: Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2645-2651
- 15) Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13
- 16) Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al: Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-2806
- 17) Shaddy RE, Curtin EL, Sower B, et al: The Pediatric Randomized Carvedilol Trial in Children with Heart Failure: Rationale and design. *Am Heart J* 2002; 144: 383-389