

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月15日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590788

研究課題名（和文）糖尿病合併冠動脈疾患患者における心拍低下療法の妥当性を問う観察研究

研究課題名（英文）Cohort study for verifying the heart rate lowering therapy for the prevention of cardiovascular event in diabetic patients with coronary artery disease

研究代表者

井上 卓（INOUE TAKU）

琉球大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00537102

研究成果の概要（和文）：

本邦において、冠動脈疾患患者における心拍低下療法の妥当性を評価をする事を目的に、糖尿病合併安定冠動脈疾患の前向きコホートを構築し、心拍数と総死亡、心筋梗塞および脳卒中の複合との関連を評価した。1591人を平均3.2年間追跡した結果、治療期間中の心拍数の上昇は、総死亡、心筋梗塞および脳卒中発症リスクを有意に増大させた。

研究成果の概要（英文）：

For evaluating the validity of heart rate lowering therapy in coronary artery disease patients, we conducted a prospective cohort study of diabetic patients with stable coronary artery disease. A total of 1591 patients were followed for a mean duration of 3.2 years and evaluated the relationship between in-treatment resting heart rate and subsequent cardiovascular events. As the result, elevated in-treatment heart rate was an independent predictor of cardiovascular event.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2012年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：循環器内科

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心拍数、冠動脈疾患、予後

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病合併冠動脈疾患患者（CHD）の増加は、日本人においても積極的なリスク管理が必要なことを示している。欧米のCHD患者のランダム化比較研究は、積極的脂質低下療法が予後を改善することを示しており、治療の標

準とされている。しかし、近年脂質低下療法を行っても依然として残る、残存リスクが問題視されている。CHD患者における、標準治療の一つであるβ遮断薬を用いた心拍低下療法は、予後の改善効果が認められている一方で、専門医に十分に浸透していないことが、

我々が行なった事前のサーベイの結果で判明した。

#### (1) 心拍数と予後・動脈硬化危険因子

心拍数簡単に取得できる生体情報であるが、測定条件による変動が大きく、実際の診療に心拍数の管理が取り入れられることはほとんどない。しかし欧米におけるコホート研究の結果、心拍数管理の重要性が次第に明らかにされつつある。

高心拍数は、高血圧症、肥満症、糖尿病、脂質代謝異常などの動脈硬化危険因子のみならず、タンパク尿、CKD 発症、糖尿病網膜症、Arterial stiffness、動脈硬化の程度、などの標的臓器障害、心血管疾患発症および死亡など、Cardiovascular continuum の全てに関連する臨床指標である。心拍数は交感神経の過緊張、それに伴うインスリン抵抗性を介し各種代謝異常と関連を有する。また炎症マーカー、酸化ストレス、血管内皮機能、冠動脈疾患重症度、プラークボリューム、粥腫破綻と関連を有し、動脈硬化の形成に深く関与している。近年、観察開始時の心拍数に加えて、治療経過中の心拍数の臨床的な重要性を示唆する研究結果が示されている。

#### (2) 本邦におけるエビデンス

本邦における心拍数に関するエビデンスは少ない。一般住民を対象に長期予後を観察した疫学研究である田主丸研究および大迫研究で、心拍数と心血管疾患死亡および全死亡との関連を報告している。我々は、これまで人間ドック受診者を対象としたコホートを用いて、観察開始時の心拍数が危険因子の集積、冠動脈疾患罹患、炎症と関連し、かつメタボリック症候群、高血圧症、慢性腎臓病発症の独立した予見因子である事を報告した。

#### (3) 治療標的としての心拍数

心拍数が心血管疾患患者の治療の指標であることは、 $\beta$  遮断薬を用いた多くの介入研究の結果で明らかである。心筋梗塞後および心不全患者を対象とした研究で、心拍数低下依存性に予後が改善することより、 $\beta$  遮断薬を用いた心拍低下療法は、心不全および虚血性心疾患患者における標準治療とされている。心拍低下療法は、血管内皮細胞における酸化ストレスを軽減し、内皮機能を改善させる事が示されており、さらに  $\beta$  遮断薬による心拍低下療法が、頸動脈のプラーク形成を有意に抑制することは、動物を用いた実験データおよびヒトの臨床データの双方で示されている。しかし、安定冠動脈疾患患者における  $\beta$  遮断薬を用いた心拍低下療法の推奨は、急性冠症候群や心不全患者の結果を外装したものであり、これら対象者における有効性を直接示すエビデンスはなかった。しかし心拍数低下薬であるイバブラジンを用いた、初の介入研究である BEAUTIFUL 研究の結果は、心拍低下療法が心拍数 70 拍/分を閾値として、

冠動脈疾患患者の予後改善に有効であり、心拍数自体が治療標的であることが示された。これらのエビデンスにもかかわらず、本邦の冠動脈疾患患者において、心拍低下薬である  $\beta$  遮断薬の使用率は約 30%と低く、現実の臨床現場では心拍数管理の重要性は認識されていない。ESC/ESH ガイドライン 2007 では、心拍数が有する臨床的意義を認めるも、心血管疾患リスクとしての至適心拍数レベルの確立には未だ至っていない。

先に我々が行ったサーベイランスでは、ハイリスク冠動脈疾患患者の平均心拍数は、BEAUTIFUL 研究等から得られた 70 拍/分を上回っており、本邦の冠動脈疾患患者においても、心拍数の管理状況による予後の比較を現実に行なうことが可能であり、これより得られる知見の臨床的な意義は大きいと思われる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人糖尿病合併安定冠動脈疾患患者において、安静時心拍数の管理状況を把握し、心拍数と予後の関連を評価することにより、治療に関する妥当なエビデンスを創造することである。治療の有効性を評価できる観察研究を実施し、現実世界の患者に適用可能な、信頼性の高い結果を得ることで、新たなリスク管理の指標となるべき至適心拍数の確立を目指す。

研究仮説：日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における心筋梗塞、脳梗塞の発症および死亡リスクは、治療経過中の安静時心拍数が高いほど高い。

## 3. 研究の方法

(1) 対象：糖尿病を合併し、1. 冠動脈造影検査で有意狭窄病変を有する症例 2. 心筋梗塞の既往を有する症例 3. 冠動脈インターベンションの既往を有する症例を対象とした。急性冠症候群発症 6 ヶ月以内および悪性新生物罹患 5 年以内の対象者は除外した。

(2) 研究デザイン：多施設共同前向きコホート研究

(3) データ収集の方法：研究連携施設で 2005 年以降に行なわれた冠動脈造影 (CAG) 実施患者を、CAG 記録をもとに対象者を特定する。CRC が CAG 記録および診療録をもとに糖尿病の合併患者を同定し、必要なデータを収集した。

(4) 患者追跡：臨床研究コーディネーター (CRC) が 6 ヶ月おきに各連携施設を訪問し、データの収集を継続した。心血管イベントは各主治医が CRC を介して試験事務局に報告し、イベント判定委員会で判定した。

(5) エンドポイント

一次エンドポイント：総死亡、非致死性脳卒中および非致死性心筋梗塞の複合

二次エンドポイント：一次エンドポイントの構成イベント、心血管死亡、非血管疾患死亡  
 (6) 主解析：心拍数の4分位点である85拍/分により、対象者を2群に分割し、Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比および95%信頼区間を算出した。同時に、観察期間中の心拍数が10拍/分増加毎のイベント発症に対するハザード比を算出した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 結果

平成21年度よりCRCによる患者登録作業を開始し、平成24年8月までに連携施設で冠動脈造影検査を行った糖尿病合併冠動脈疾患患者4200症例を登録した。その中で、予後解析が使用可能な沖縄県下の9施設1591症例について、心拍数と心血管疾患イベントの関連について検討を行った結果を以下に示す。

##### ① 対象者背景・既往歴 (表1)

男性 - %	67
年齢 - 歳	67.6±10.2
既往歴 - %	
糖尿病	100
高血圧	81
肥満	55
喫煙歴	22
脳卒中	17
心筋梗塞	33
PCI	42

対象者背景を(表1)に示す。平均年齢は67.6歳、男性64%、本邦の他の臨床研究に比較して肥満症の割合が多く、喫煙者は22%であった。脳卒中および心筋梗塞の既往を有する対象者はそれぞれ22%、33%で、PCIの既往を有する対象者の割合が42%と多かった。

##### ② 身体所見・心代謝因子 (表2)

血圧 - mmHg	
収縮期血圧	136±20
拡張期血圧	74±13
心拍数 - bpm	78±13
Body mass index	25.7±4.2
脂質 - mg/dl	
総コレステロール	188.1±41.2
HDL-C	47.0±12.8
LDL-C	109.4±34.0
中性脂肪	168.3±119.4
HbA1c - %	7.0±1.4
左室駆出率 - %	61±13

リスクの管理状況を(表2)に示す。血圧は全体の55%が140/90mmHg未満を達成したが、JSH2009で推奨された130/80mmHg未満を達成

した症例は、全体の32%に過ぎなかった。また動脈硬化性疾患予防ガイドラインが推奨するLDL-C<100mg/dlを達成していた症例は全体の39%であった。また平均のHbA1cレベルは7.0±1.4とACCORD研究の標準値両群のそれと同等であった。一方観察開始時の平均心拍数は78±13bpmであり、BEAUTIFUL研究等で示された70bpmを大きく上回った。また心エコー図で求めた左室駆出率は61±13%であり、対象者の心機能は保たれていた。

##### ③ 内服薬情報 (表3)

カルシウム拮抗薬 - %	47
ARB - %	44
β遮断薬 - %	26
ACE阻害薬 - %	26
利尿薬 - %	26
α遮断薬 - %	4
スタチン - %	58
アスピリン - %	89
亜硝酸薬 - %	31

対象者に処方されている主な循環疾患治療薬を(表3)に示す。最も多く処方されていた降圧薬はカルシウム拮抗薬で、レニンアンギオテンシン系阻害薬(ARB、ACE阻害薬)がそれに続き、利尿薬およびβ遮断薬の処方頻度は3割弱であった。アスピリンは全体の約9割に処方されており、HMG-CoA還元酵素阻害薬の処方頻度は6割弱にとどまった。

##### ④ イベント発症率

平均追跡期間3.2(1.9)年間に、合計287件の複合イベント(総死亡199件・非致死性心筋梗塞40件・非致死性脳卒中72件)が認められた。イベント発症率は以下の通りであった；複合イベント55.6/1000患者・年、非致死性心筋梗塞7.5/1000患者・年、非致死性脳卒中13.8/1000患者・年。

##### ⑤ 心拍数とイベント発症リスク

###### 心拍数群別イベント発症率 (表4)

	HR<85	85<HR
複合イベント	49.2	79.7
総死亡	30.3	62.3
心血管死亡	13.8	30.1
非心血管死亡	15.1	30.1
非致死性心筋梗塞	7.2	9.2
非致死性脳卒中	13.5	15.5

単位は 1000 患者・年

対象者の心拍数の上4分位点である85bpmにより群別したイベント発症率を(表4)に示す。治療経過中の平均心拍数が85bpm以上の対象者のイベント発症頻度は、非致死性心筋

梗塞および非致死性脳卒中では同等であったが、複合イベント、総死亡、心血管疾患死亡および非心血管疾患死亡で、高率であった。

治療中心拍数増加が心血管イベント (表5)

	ハザード比	95%CI
複合イベント		
10bpm 増加毎	1.31	1.16-1.48
HR>85bpm	1.69	1.25-2.27
総死亡		
10bpm 増加毎	1.52	1.32-1.75
HR>85bpm	2.22	1.57-3.11
心血管死亡		
10bpm 増加毎	1.61	1.33-1.95
HR>85bpm	2.59	1.58-4.16
非心血管死亡		
10bpm 増加毎	1.48	1.20-1.82
HR>85bpm	1.99	1.19-3.22
非致死性心筋梗塞		
10bpm 増加毎	1.20	0.86-1.64
HR>85bpm	1.06	0.44-2.27
非致死性脳卒中		
10bpm 増加毎	0.95	0.73-1.23
HR>85bpm	1.13	0.56-2.08

心拍数 10bpm 増加ごと、および 85bpm で群別した、イベント発症のハザード比を (表5) に示す。全てのハザード比は、年齢・性・心血管疾患の既往・肥満・喫煙・収縮期血圧・HbA1c・β遮断薬・スタチンで補正した上で算出した。治療経過中の心拍数の高値は、複合イベントおよび総死亡リスクを増大させたが、非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中のリスクには影響しなかった。特に、経過地位の心拍数が 10bpm 増加毎に、複合イベントおよび総死亡の発症リスクがそれぞれ 31% および 52% 増大した。死亡の原因別の解析では、治療経過中の高心拍数は、心血管疾患死亡および非心血管疾患死亡の何れのリスクも、有意に増大させた。

## (2) 考察

多くの疫学研究の結果は、安静時心拍数の高値が、予後不良の兆候であることを示している。糖尿病患者および安定冠動脈疾患患者を対象としたコホート研究の結果でも、観察開始時の心拍数の増加が、引き続き心血管疾患イベント発症のリスクである事を示している。近年、治療経過中の心拍数が、観察開始時心拍数と比較して、有害転帰の予測能が優れているという報告が相次いでいる。

本研究において得られた主な所見は、日本人の糖尿病合併安定冠動脈疾患患者における、総死亡および心血管疾患イベント発症率は高く、かつ治療経過中の安静時心拍数は、

心血管イベント発症の独立した危険因子であることを示した点である。さらに、糖尿病合併した安定冠動脈疾患患者これら対象者に対するリスク管理は、現実の臨床現場易においては、未だ不十分であることも判明した。本研究は、糖尿病を合併した安定冠動脈疾患患者において、治療経過中の安静時心拍数が、独立して予後と関連する事を示した最初の論文である。

冠動脈疾患患者の約3割は、糖尿病を合併しており、これらの対象者の心血管疾患発症リスクは非常に高い。事実、本邦の他の冠動脈疾患コホートとの比較でも明かであるが、我々のコホートの心血管疾患イベント発症率は非常に高率である。これら高リスクの患者群のイベント発症予防のためには、厳格なリスク管理が求められる。

本研究の観察開始時の平均血圧レベルは、ACCORD-BPLA 研究における標準治療群と同等であったが、対象者の45%は血圧のコントロールが不十分であった。また観察開始時のLDL-Cレベルは、動脈硬化学会のガイドラインを達成できておらず、さらにHMG-CoA還元酵素阻害薬の処方率も6割弱と低かった。

糖尿病患者はさまざまな合併症を有し、対処すべき臨床指標が多い。したがって内服する薬剤の種類および数が多くなる。本研究でも、多くの対象者が10種類以上の薬剤を内服している。したがって現実の臨床現場では、患者の服薬アドヒランス向上のために、処方薬剤数やリスク管理の目標レベルの調整により対処している可能性がある。

西欧のエビデンスは、安定冠動脈疾患患者の予後を左右する心拍数レベルを70bpmとしている。本研究の対象者の観察開始時の平均心拍数がそれを上回っていることは、心拍低下療法により予後の改善が期待できる事を示唆する。事実本研究の結果は、治療経過中の心拍数が10bpm増加毎に、複合エンドポイント発症リスクが31% (95%信頼区間: 1.16-1.48) 増大し、治療経過中平均心拍数が85bpm以上の対象者は、心血管イベント発症リスクが69% (95%信頼区間: 1.25-2.27) 増大した。また今回示された、心拍数の増大が総死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症リスクを増加させるという結果は、これまで示されたエビデンスに矛盾しない。

COURAGE 研究は、安定冠動脈疾患患者における至適薬物治療の有用性を示したが、そこで示された至適薬物療法は、β遮断薬および抗血小板薬の使用に加え、積極降圧治療およびHMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた積極的脂質低下療法を意味する。一方、至適薬物療法を行っても低減できない、いわゆる残存リスクが、近年議論されている。今回の我々の結

果は、糖尿病合併安定冠動脈疾患患者に対する治療を継続する上で、血糖、血圧および脂質のコントロールに加えて、“至適心拍数”を治療のオプションとして取り入れることで、残存リスクの低減に寄与できる可能性を示唆している。BEAUTIFUL 研究は、ガイドラインに従った治療を行った安定冠動脈疾患患者に対し、イバブラジンを用いた心拍低下療法が予後を改善することを示した。我々の解析結果では、心代謝リスク因子で補正した後も、高心拍数が複合イベントの独立したリスクであることを示していた。これは、本コホートにおいて、心血管疾患イベント発症リスクの低下に対する、心拍低下療法の可能性を示唆する。本研究の結果は、高リスク冠動脈疾患患者を対象に将来行われるべき、心拍低下療法の有効性を評価する介入比較試験の基本情報となり得る。

### (3) 結論

日本人の糖尿病合併安定冠動脈疾患患者のリスク管理は不十分であり、イベント発症率が効率である。さらに、治療経過中の心拍数は、心血管疾患イベント発症の独立したリスクである。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Inoue T, Ohya Y, Iseki K. Heart rate as a possible therapeutic guide for the prevention of cardiovascular disease. Hypertens Res. 2013 in press 査読有り
2. Inoue T, Iseki K, Iseki C et al. Relation between increased heart rate and subclinical inflammation in subjects without apparent cardiovascular disease. Angiology. 2012 Oct;63(7):541-6. 査読有り
3. Inoue T, Tokuyama K, Yoshi S, Iseki K, Iseki C: Heart rate as an independent prognostic factor for mortality in Japanese hemodialysis patients. Clin Exp Nephrol. 2012; 16: 938-944. 査読有り
4. 井上卓, 大屋祐輔 高血圧と交感神経 CARDIAC PRACTICE 2012: Vol23. No2; 169-174 査読なし

5. Inoue T, Ohya Y Elevated heart rate, a risk factor and risk marker of cardiovascular disease. Curr Hypertens Rev 2011, Vol. 7: 29-40 査読有り

6. 井上卓, 植田真一郎 血管老化とバイオマーカー Anti-aging Science 2011; Vol.3: 65-69 査読なし

7. 井上卓, 大屋祐輔 β遮断薬の使用上の注意点 月刊循環器 2011 Vol.1 No.4: 72-79 査読なし

8. 井上卓, 大屋祐輔 脈拍数とメタボリック症候群 血圧 2010; Vol.16:1039-1037 査読なし

9. 井上卓, 大屋祐輔 Prehypertensionの代謝的特長 血圧 2010; Vol.17: 280-282 査読なし

10. 井上卓, 植田真一郎 他科処方薬と降圧薬との相互作用 血圧 2010; Vol.17: 784-788 査読なし

[学会発表] (計 10 件)

1. 2013年3月15-17日 第77回日本循環器学会; 横浜 Inoue T, Nagahama K, Ohya Y Heart rate predicts developing proteinuria in subjects with pre-diabetes and diabetes mellitus
2. 2013年3月15-17日 第77回日本循環器学会; 横浜 Arasaki O, Inoue T, Ueda S et al. Prognostic significance of statin use for coronary artery disease patients who achieved the guideline recommended LDL-C level
3. 2012年9月20-22日 第35回日本高血圧学会; 名古屋 井上卓, 大屋祐輔, 植田真一郎 高血圧合併冠動脈疾患患者における、心拍数と慢性腎臓病の予後に及ぼす影響
4. 2012年9月14-16日 第60回日本心臓病学会; 金沢 井上卓, 植田真一郎ら 経過中の心拍数レベルは、糖尿病合併安定冠動脈疾患患者の全死亡および心血管疾患発症に関連する

5. 2012年9月14-16日 第60回日本心臓病学会；金沢 新崎修, 井上卓, 植田真一郎ら経過中のLDL-Cレベルではなく、スタチンの使用が糖尿病合併安定冠動脈疾患患者のイベント発症に関連する

6. 2012年8月25-29日 ESC Congress 2012 Munch Germany Inoue T, Ueda S et al. The impact of elevated heart rate and chronic kidney disease on all-cause death and cardiovascular events in coronary artery disease patients with type II diabetes

7. 2011年10月20-22日 第34回日本高血圧学会；宇都宮 井上卓, 植田真一郎, 新崎修ら 糖尿病合併冠動脈疾患患者における血圧レベルと予後

8. 2011年9月23-25日 第59回日本心臓病学会；神戸 井上卓, 植田真一郎ら 糖尿病合併冠動脈疾患患者における予後予測因子としての心拍数の意義

9. 2011年8月3-4日 第75回日本循環器学会；横浜 Inoue T, Tokuyama K, et al. Elevated Resting Heart Rate Is an Independent Predictor of All Cause Death and Cardiovascular Event in Japanese Ambulatory Hemodialysis Patients

10. 2010年9月17-19日 第58回日本心臓病学会；東京 井上卓, 井関邦敏, 井関千穂, 金城幸善 心拍数は心血管疾患を有さない対象者において不顕性炎症と関連する

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上卓 (INOUE TAKU)  
琉球大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：00537102

(2) 研究分担者

植田真一郎 (UEDA SHINICHIRO)  
琉球大学・医学研究科・教授  
研究者番号：80285105

(3) 連携研究者

大屋祐輔 (OHYA YUSUKE)  
琉球大学・医学部・教授  
研究者番号：30240964

勝亦百合子 (KATSUMATA YURIKO)  
琉球大学・医学部附属病院・特命助教  
研究者番号：00437998

植田育子 (UEDA IKUKO)  
慶応大学・医学部・助教  
研究者番号：80571398