
2.2 投稿・書籍 本文

<循環器内科>

①当院における自動式体外除細動器(AED)を使用した院内心停止患者の
全例調査

②住居晃太郎

③蓼原 太、清水嘉人、三保成正、山本佳征、片倉健二郎、森重俊彦、五明幸彦

④心臓

⑤46(suppl2):26-31, 2014



当院における自動体外式除細動器(AED)を使用した院内心停止患者の全例調査

住居晃太郎¹⁾ 蓼原 太¹⁾ 清水嘉人¹⁾
三保成正¹⁾ 山本佳征¹⁾ 片倉健二郎²⁾
森重俊彦²⁾ 五明幸彦¹⁾

マツダ株式会社マツダ病院

¹⁾ 循環器内科

²⁾ 臨床工学室

(〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南2-15)

Clinical characteristics and outcome of in-hospital cardiac arrest resuscitation using AED

Kotaro Sumii¹⁾, Futoshi Tadehara¹⁾,
Yoshito Shimizu¹⁾, Narimasa Miho¹⁾,
Yoshiyuki Yamamoto¹⁾, Kenjiro Katakura²⁾,
Toshihiko Morishige²⁾, Yukihiko Gomyo¹⁾

¹⁾ Department of Cardiology, Mazda Motor Corporation Mazda Hospital

²⁾ Department of Clinical Engineering, Mazda Motor Corporation Mazda Hospital

Key words

院内心停止
AED
短期予後
心室細動

§ 抄録

当院でのAEDが装着された院内心停止に対する心肺蘇生症例を全例調査した。

対象と方法：電子カルテ記録でAEDのキーワードで検索し、AEDが使用された院内心停止を調査した。

結果：AEDは73症例、76回に使用された。平均年齢77.1歳であった。年次別使用回数は2004年から2012年まで、各1回、4回、5回、7回、8回、10回、9回、18回、14回と年々増加傾向にあった。使用病棟は循環器40回、脳外科25回、救急(到着後CPA)6回、その他5回であった。使用時間帯は平日日勤帯17回、その他が59回であった。入院主病名は脳疾患25例、心疾患23例、肺疾患14例、その他11例であった。心停止の原因は致死性不整脈29回、呼吸不全27回、敗血症性ショック9回、心原性ショック4回、出血性ショック2回、電解質異常2回、不明3回であった。AED作動ありが25例28回、なしが48例48回であった。AED作動ありの中で心拍再開21例、生存退院10例。AED作動なしの中で心拍再開16例、生存退院8例であった。

結論：院内心停止に対し当院ではAEDが積極的に使われている。脳疾患、心疾患で使用頻度が高く、致死性不整脈以外での使用率は62%であった。休日または勤務時間外に78%使用された。致死性不整脈は心拍再開率が82%と高く、生存退院は48%であった。AEDが作動しなくても心拍再開が33%認められ、生存退院が17%存在した。

§ はじめに

心停止に対し、早期から有効な心肺蘇生(Cardio-pulmonary resuscitation: CPR)を行い、心室細動・無脈性心室頻拍に対し早期の除細動を行い、早期に二次救命処置を行うことは、傷病者の予後を大きく改善させる¹⁾。院内心停止の際、看護師が自動体外式除細動器(automated external defibrillator: AED)を用いることで、医師が手動式除細動器を使用する場合より、発見から初回ショックまでの時間が短く、除細動の成功率が高くなる。アメリカ心臓協会(以下AHA)は、院内で発生した心停止に対して、心停止から2分以内に除細動を行うことを推奨している²⁾。AEDは心電図モニターを使用しない場合の心停止に特に有効である。

ところで、AEDは院外心停止の予後を改善するが、院内では致死性不整脈以外の心停止の割合が多くAEDの有効性は限られている³⁾。しかし、院内心停止に対するAEDの効果を検討した発表は少なく、今回、われわれは院内心停止に対しAEDがどのような症例にどのように使用され、予後がどうであったかを調査した。

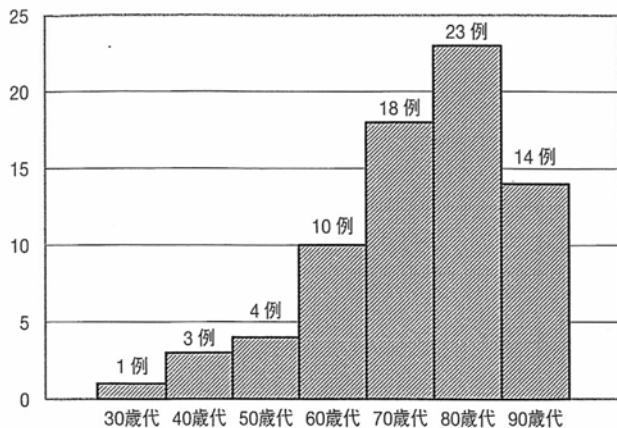


図1 年齢分布

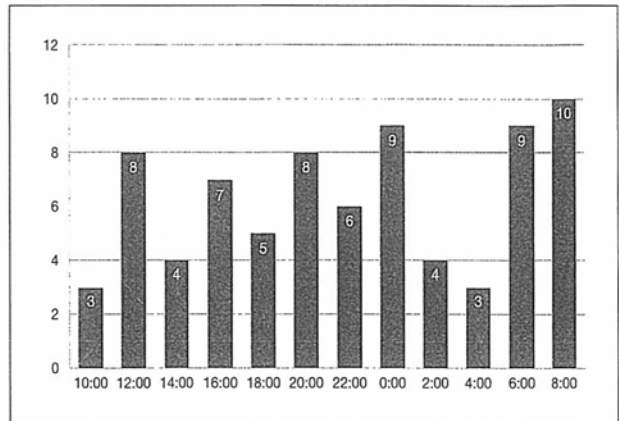


図3 AEDを使用した時刻

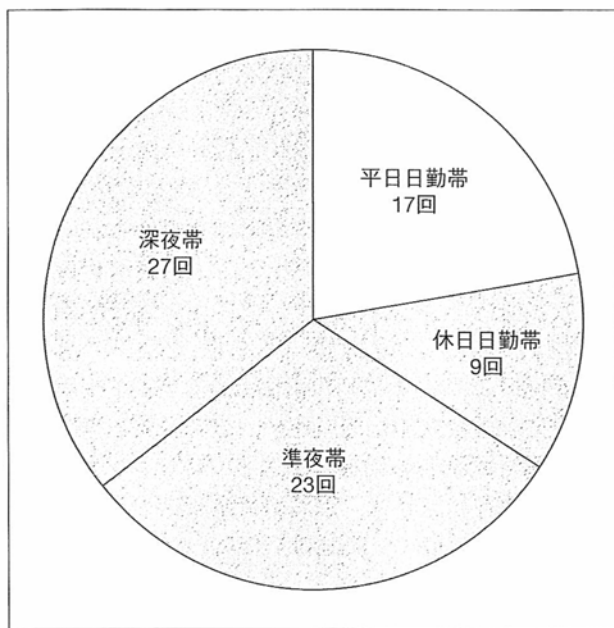


図2 AEDを使用した勤務帯

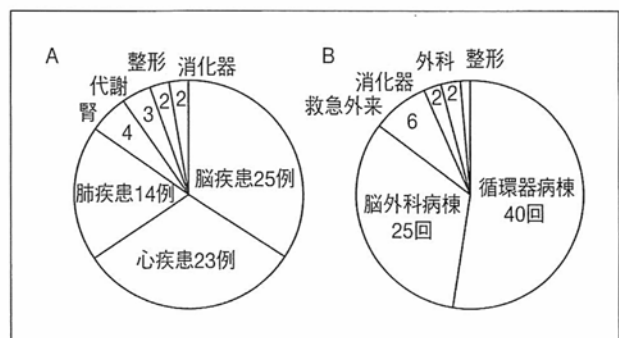


図4 主病名(A)とAEDの使用した部署(B)

年々増加したが2012年は14回と減少した。

§ 対象と方法

当院にAEDが導入された2004年から2012年まで、電子カルテ記録から「AED」のキーワードで検索し、院内で発症した心停止でAEDが使用された全例を電子カルテ記録から調査した。AEDを連続して使用した場合は1回と数え、同じ患者が別の日にAEDを使用した場合はもう1回と数えた。AED使用全例の性別、年齢、使用時刻、主病名、使用部署、原因疾患、AED作動の有無、心電図波形、蘇生成否、最終転帰について調査した。

§ 結果

AEDは2004年から2012年まで73症例に計76回使用されていた。2004年から2012年までは年次別に、各1回、4回、5回、7回、8回、10回、9回、18回と

AEDを使用した73例の性別の内訳は男性41例、女性32例であった。年齢分布は39歳から96歳までで平均年齢は77.1歳であった(図1)。70歳以上が76%を占めていた。AEDが使用された勤務帯は、平日日勤帯17回、休日日勤帯9回、準夜帯23回、深夜帯27回であった(図2)。AEDは約78%が休日または勤務時間外に使用されていたが、8時間ごとに3群に分けた場合は、使用頻度はほぼ均等であった。心停止発生時刻を切り上げて2時間ごとに区切って発生数を検討したところ、ほぼ同等の発生頻度であった(図3)。

図4Aは73例の主病名を臓器別に分けて示す。脳疾患25例、心疾患23例、肺疾患14例(誤嚥性肺炎を含む)、腎疾患4例(全例尿路感染症)、代謝疾患3例(Li中毒 低血糖 低体温で)、整形疾患2例、消化器疾患2例であった。76回のAEDが使用された病棟別の実績を図4Bに示す。循環器病棟40回、脳外科25回、救急外来(到着後CPAになった症例)6回、消化器病棟2回、外科病棟2回、整形病棟1回であった。心停止発症前のモニター装着はありが43回、なしが33回。心停止の目撃ありは48回、なしが28回であった。モニター監視症例および心停止直後1分以内に発見された場合を心停止目撃ありとした。

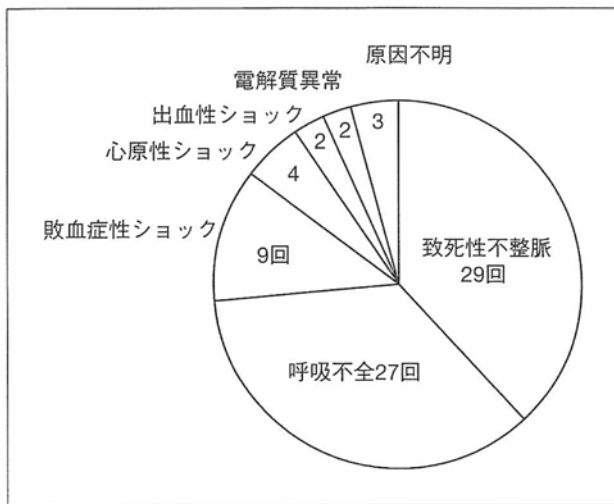


図5 心停止の原因

心停止の原因として致死性不整脈が29回と最も多かった(図5)。電解質異常の2症例では心室細動および多形性心室頻拍を起こした。また、呼吸不全や敗血症性ショック、出血性ショック、心原性ショックなど除細動不要と思われるによる心停止症例に対しAEDが装着された割合が62%と半数以上存在した(図5)。解剖をしても原因不明の症例もあった。

AED使用した患者の予後を図6に示す。AEDが作動したのは25例で、心室細動21例、無脈性心室頻拍4例であった。そのうち21例で心拍再開した。心拍再開した21例のうち、8例は肺炎や原因疾患の悪化により死亡した。3例は再度AEDを使用し1例は死亡した。AEDが作動した25例のうち12例(48%)は生存退院した。退院時、神経学的予後良好例(Cerebral Performance Category: CPC 1および2)は11例(44%)であった。AEDが作動した28回のうち心拍再開は23回(82%)で認められた。AEDが作動しなかったのは48例で、心静止が26例と最も多く、無脈性電気活動8例、無脈性心室頻拍6例であった。心室頻拍でAEDが作動しなかった理由はAED使用前に心静止となった症例、胸骨圧迫で心拍再開した症例、頻拍の脈拍が180未満でありAEDが作動しなかった症例であった。AEDが作動しなくても心拍再開が16例(33%)あり、生存退院は8例(17%)であった。退院時神経学的予後良好例(CPC 1および2)は5例(10%)であった。

§ 考察

当院は病床数270床の二次救急指定病院で、医師47名、研修医8名の規模の病院である。夜間、休日の当直は、主に医師1名、広島市病院群輪番日は内科系、外科系の2名の当直医で対応し、研修医も毎日当直す

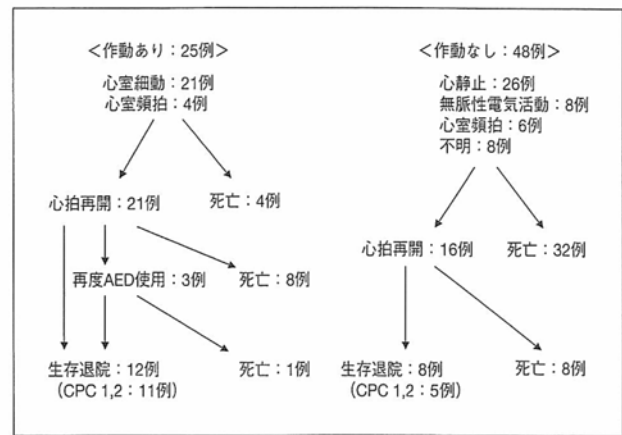


図6 蘇生後の予後

るわけではない。当院のような中規模病院では、当直医は主に救急外来を中心に診療を行い、当直というより救急外来の夜勤業務を行っているのが実情である。したがって、夜間、休日の院内心停止の際、その初期対応を病棟看護師のみで行うことも多く、心停止の際にAEDを使用することは大変重要と考えられる。そこで、今回、われわれは当院でのAED使用状況を検証した。院内BLS講習会は、AEDが各階に配備された2005年8月から月1回以上開催し、2012年12月まで116回、延べ1,164名が受講した。AED使用は年次ごとに次第に増加していたが、この増加と当院でのBLS講習会受講者の増加は関係していると思われる。心停止の第一発見者は、患者の付添家族や医師は少数例で、ほとんどすべて看護師であり、すべてBLS受講経験があった。看護師により速やかにCPRを開始しAEDを作動させることで心室細動が停止したという事例を経験することが自信につながり、AEDの使用が次第に増加していったと考えられる。AEDは看護師によって65回(85%)使用されていた。AED使用実績は年々増加傾向にあったが2012年は減少した。これは同年1月に新病棟が完成し重症患者がHCU病棟に集められ、十分なモニター監視のもと不慮の突然死が減少したことが関係する。実際、HCUでのAED使用実績はなかった。また、BLS講習会では、心室細動/無脈性心室頻拍以外での心停止にAEDは無効であることを強調するようになり、心電図モニター監視下での適切な判断のもと、AEDが使用されたことも関係していると考えられる。

AEDは約78%が休日または勤務時間外に使用されていたが、日勤帯、準夜帯、深夜帯で3分割した場合の使用頻度は同程度であった。1日のうちAEDが使用された時間、すなわち心停止発生時間を2時間ごとに計測したところ、1日のうちの発生頻度は同程度で

あった。しかし、申し送りの行われる時刻(10時, 18時), 昼休み(14時), 深夜(2時, 4時)に発生率が低い傾向にあった。AEDを使用した部署は循環器病棟, 脳外科病棟が大半を占めていた。入院の主病名は, 脳疾患, 心疾患, 肺疾患が多かった。脳外科病棟でAEDが多く使用されていた背景として, 当院の脳外科が積極的に脳卒中を受け入れていることから, 虚血性心疾患を含む全身性動脈硬化症の合併が多いことが予想される。AEDを使用した症例は全例脳卒中が原因で入院した症例であり, 致死性不整脈による意識消失が原因で入院した症例はなかった。

心停止の原因を特定したところ, 致死性不整脈(心室細動・無脈性心室頻拍)が原因の心停止に最も多くAEDが使用されていたが, 低酸素などが原因で心停止を起こした症例にもAEDが使用されており, その多くでAEDは作動しなかった。米国での大規模コホート研究³⁾では, 院内突然死の11,965例中, 致死性不整脈による心停止は2,079例(17.8%)であった。AEDは4,515例(全症例の38.6%)に使用され, AED使用した場合の生存率は16.3%で, AED使用しない場合(19.3%)より低く, 心静止・無脈性電気活動による心停止患者9,616名ではAED施行と無施行の生存率の差はさらに大きくなった(10.4%対15.4%)。このようにAED使用例で生存率が低下した原因としてAED解析からショック施行までの胸骨圧迫中断時間の延長が考えられる。また, 致死性不整脈以外にAEDを使用しても作動しないため, このような症例にはAEDは使用しないほうが良い。本邦における院内心停止の報告で致死性不整脈が原因の心停止は, 亀田総合病院での112例の検討では21.4%であり⁴⁾, 日本の12施設における前向き多施設観察研究491例の報告では28.1%であった⁵⁾。このように, 院内突然死の研究から致死性不整脈が原因の心停止の割合が低くAEDは限局的に使用すべきと考えられる。しかし, 当院のように当直医が主に1名で, 主に救急外来を中心に診療にあたる病院においては, 院内急変時の初期対応を看護師のみが行うことが多く, AEDを使用することは大変重要と考えられる。

当院でのAED使用例の予後は, AEDが作動した28回のうち心拍再開率は82%と高率であった。AEDが作動した25例の生存退院率は48%であった。退院時, 神経学的予後良好例は11例(44%)であった。AEDが作動しなかった48例では, 心拍再開率が33%と低く, 生存退院率は17%であった。亀田総合病院での退院時神経学的機能良好例は10.7%で, すべて心原性心停止症例であった⁴⁾という報告もあるが, 当院では心原性心停止以外でAEDが作動しなくても退院時

神経学的予後良好例が5例あり, 心停止の早期発見と質の高いCPRを施行したことが寄与したものと考えられる。一方, 除細動が不要な症例にはAEDを使用せず質の高いCPRを継続しながら, 二次救命処置へ移行することで生存率が上がる可能性があり¹⁾, AEDの適切使用に努める必要がある。当院の院内BLS講習会では, モニターが装着されていない場合や, 装着されていても心電図波形から除細動の適応がわからない場合は積極的にAEDを使用することを推奨している。

本研究では, 当院で発生した予期せぬ院内心停止全例ではなく, AEDを使用した症例を解析した。電子カルテからAEDのキーワードで検索しほぼ全例を把握したが, 若干の症例の脱落があるかもしれない。また, 心停止発生時刻の記載があっても, CPR開始時刻, AED使用時刻が記載されていないことが多かった。当院では今後, 救急蘇生委員会を立ち上げ, 予期せぬ突然死に対する患者データを集めて予後改善を目指す方針である。

§ 結語

当院におけるAEDを使用した心停止の実態を調査した。心停止は一日のうちどの時間でも起こり, 第一発見者である看護師により使用されていた。心疾患, 脳疾患においてAEDの使用頻度が高かった。致死性不整脈に対しAEDを使用することで高率に心拍が再開した。質の高いBLSの施行, AEDの適切な実施を含めた院内BLS講習会の有効性も示唆された。

§ 文献

- 1) American Heart Association : ACLS リソーステキスト 日本語版. バイオメディスインターナショナル, 2009, 9-19
- 2) Morrison LJ, Neumar RW, Zimmerman JL, et al : Strategies for Improving Survival After In-Hospital Cardiac Arrest in the United States : 2013 Consensus Recommendations : A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013 ; **127** : 1538-1563
- 3) Chan PS, Krumholz HM, Spertus JA, et al : Automated External Defibrillators and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* 2010 ; **304** : 2129-2136
- 4) 不動寺純明, 葛西猛, 田中研三, ほか : ウツタイン様式による院内心停止の検討—早期除細動の限界—。日救急医学会誌 2008 ; **19** : 139-149
- 5) Yokoyama H, Yonemoto N, Yonezawa K, et al :

Report From the Japanese Registry of CPR for In-Hospital Cardiac Arrest (J-RCPR). *Circ J* 2011 ; 75 : 815-822

§ 質疑応答

座長：加藤林也(名古屋掖済会病院)
樽木晶子(九州大学)

加藤(座長：名古屋掖済会病院) はい、どうもありがとうございます。ただいまの演題にご質問、ご討議お願いいたします。住居先生のところは270床ということでしたけれども、病棟数はいくつですか。

住居 病棟が4つです。

加藤 4病棟で、HCUもしくはそういったところにAEDは？

住居 HCUはモニタつき除細動器についたAEDですが、実はあのHCUができてから、HCUの作動の症例が一例もないというのが、去年今年の傾向でして、やはりあのモニタがついていて、適切に使用されているということが一番大きいと思います。

加藤 4病棟すべてに1台ずつ置いてある？

住居 はい。

加藤 各階に？

住居 1台ずつ。外来にも置いてあります。

三田村 立川病院の三田村です。AEDを使用した症例のなかに脳疾患が結構多かったのですが、これはVFでしょうか。それともそれ以外のまあ使ってみたけども適応じゃなかったケースでしょうか。

住居 私も脳疾患でこんなにAEDが使用されていたと思っていなかったです。当院は脳外科が意識障害を積極的に受け入れて、県内でも有数の脳血管カテーテルインターベンションを行っている施設です。そういった関係で症例が結構ありました。そういった患者さんが肺炎などを合併して低酸素などを引き金に主にVTとなる症例が多かったです。AEDは脳外科病棟でも致死性の不整脈をきたした患者に多く使われていました。

三田村 その中にはたとえば失神で入院した人も脳疾患のほうに入っているのでしょうか？

住居 脳外科病棟でてんかん発作などでの失神の患者はいると思いますが、重症不整脈による失神を見落とし入院してAEDを使ったという症例はありませんでした。症例の多くは、脳

梗塞または脳出血、くも膜下出血などです。

三田村 先生のところでは職員に対するトレーニング、AEDのトレーニングをされてるようですが、今までの先生の経験のなかでいわゆる医師、看護師以外の方がAEDを使ったというケースはあるのでしょうか？

たとえば病棟、外来以外の場所ということになると思うのですけどね。

住居 いやそれはありません。全例病棟または外来での使用で、それ以外の場所での使用はありませんでした。

加藤 先生のところではワーキングアワーにおいてはレスキューチームのようなものは、院内では結成されておられるのでしょうか。

住居 それがとくにはありませんで、一応コードブルーをかけるとドクター、循環器医をはじめ、救急医もおりますし、誰かがそこにかけつけています。

加藤 コードブルーがかかると、可能な人が全部集まってくる、誰かがAEDを運んでくるというルールのようなものは特にありますか。

住居 それはBLS講習会で第一発見者がAEDを要請して、それで大概は看護師ですが、ドクターが駆けつけた時はもうAEDが張ってあるということが多いと思います。

加藤 十分な頻度で講習会をやっておられると思いますので、こういうことにつながったのだろうと思います。

住居 ありがとうございます。

加藤 BLSの場合、AED以外の処置として、単なる胸骨圧迫だけだったのか、それともアンビューバックとかそういう呼吸補助ですね。器具を使ったのか、その辺はどうなんでしょうかね。

住居 口対口人工呼吸に関しては、以前のBLS講習会では練習していましたが、ガイドライン2010の改訂で、人工呼吸の事例を当院で実際に調べてみて、口対口人工呼吸を施した事例は一度もありませんでしたが、胸骨圧迫とBVMを使用した蘇生により、実際多くの症例が救命できていました。そういったことをふまえて、口対口は実習から削除して、BVMをしっかりと教えています。

加藤 そうすると、このように理解していいですか。いわゆる一般市民に教育している場合ですね、今度なにか基準が改正になりまして、人工呼吸はしないほうがいい、胸骨圧迫オン

リーで、それで AED があったら使うというように。

住居 いえ、それは違いまして、1分以内に救急カー
トが到着して、BVM を用いた人工呼吸は1
分半後には開始するというように行っていま
す。

加藤 で、それを全部やられたんですね。

住居 そうです。喀痰による窒息が原因の症例は、
BVM を使った人工呼吸と胸骨圧迫で息を吹
き返して、意識まで回復したという症例もあ
ります。

加藤 どうもありがとうございました。

<循環器内科>

①自動車運転制限がバレニクリン処方および禁煙成功率に与えた影響

②山本佳征

③住居晃太郎、辻 英之、向井和歌子

④日本禁煙学会雑誌

⑤9(3): 50-55.2014

自動車運転制限がバレニクリン処方および禁煙成功率に与えた影響

山本佳征¹、住居晃太郎¹、辻 英之²、向井和歌子³

1. マツダ病院循環器内科、2. マツダ病院糖尿病内科、3. マツダ病院健診センター

【目的】「自動車の運転等危険を伴う機械の操作を制限する」とした2011年7月のバレニクリン添付文書改訂が禁煙外来診療に与えた影響を調査すること。

【方法】 当院の禁煙外来を受診した126名を対象とした。改訂前（2010年10月～2011年6月）および改訂後（2011年7月～2013年1月）でのバレニクリンとニコチンパッチの処方率および禁煙成功率を調べた。

【結果】 バレニクリン処方率は改訂前92.6%、改訂後79.2%と有意に減少していた。禁煙成功率は改訂前74.1%（バレニクリン76%、ニコチンパッチ50%）、改訂後65.3%（バレニクリン70.2%、ニコチンパッチ46.7%）と低下傾向であったが有意差は認められなかった。改訂後におけるニコチンパッチを選択した最多の理由は車の運転あるいは機械操作が必要（53.3%）であった。

【考察】 上記改訂によりバレニクリン処方率が減少したのは予想通りであった。禁煙成功率には明らかな減少は認められなかったが、海外に比べて厳しい規制を設けていることは禁煙補助薬の選択肢を減らし、患者に不利益をもたらしている可能性がある。

【結語】 バレニクリン処方時に運転等を一律に禁ずるのではなく、海外と同じく、バレニクリン内服後にふらつきや意識消失などを認めなければ運転は可能といったような条件付きで許可されるべきである。

キーワード：禁煙治療、バレニクリン、運転制限

はじめに

タバコは癌、虚血性心疾患、脳卒中、COPDなど多くの疾病の発症リスクとなることはもはや世界の共通認識である¹⁾。日本における喫煙による年間の超過死亡数は12～13万人と推計されており、予防可能な疾病原因としては最大のものと考えられている²⁾。健康日本21（第二次）で示されたように、日本においても2022年までに喫煙率12%を達成するべく国家的努力をすることが明言された³⁾。喫煙率低減のためには多角的な取り組みが必要であるが、禁煙を手助けする場としての禁煙外来は今後とも重要であると思われる。

バレニクリンは選択的ニコチン性アセチルコリン

受容体の部分作動薬である。バレニクリンはニコチン受容体に弱く作用するように設計されており、それによって喫煙したい欲求とニコチンからの離脱症状を緩和する。日本国内では2008年1月に認可を受け、5月から販売が開始された⁴⁾。バレニクリンは日本で唯一のニコチンを含まない禁煙補助薬であり、禁煙外来において50%以上の患者がこの薬剤を用いて治療している現状がある⁵⁾。我が国の禁煙外来において、バレニクリンはニコチン代替療法とあわせて二本柱の一つであり重要な薬剤と言える。

2011年7月にバレニクリン酒石酸塩の添付文書が改訂され、重要な基本的注意に「(4) めまい、傾眠、意識障害等があらわれ、自動車事故に至った例も報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。」という文言が記載された⁶⁾。運転中の失神による事故の症例報告を受けての改訂であるが、一律に運転および機械操作を禁止する内容であった。その後、製造販売元のファイザー株式会社からも医療従事者は再度の注意喚起を受け、当院においても運転あるいは機械

操作が治療期間中に中断できない場合にはバレニクリンを処方できずにニコチンパッチを選択する、あるいは禁煙外来への受診そのものを断念する症例が出現した。本論文の目的は、上記改訂が禁煙外来診療に与えた影響を調査することである。

方 法

2010年10月から2013年1月まで当院の禁煙外来を初診した126名を対象とした。禁煙外来は「禁煙治療のための標準手順書」^{7,8)}に従い、初診時に基礎疾患や喫煙状況に関する問診を行い、ニコチン依存症のスクリーニングテスト「Tobacco Dependence Screener」(TDS) およびプリンクマン指数によりニコチン依存症の診断を行った。初診時に禁煙補助薬をニコチンパッチかバレニクリンにするかを主治医および患者の相談により決定した。2011年7月のバレニクリン添付文書改訂以後は、患者が運転等危険を伴う機械操作をするかどうか必ず問診し、バレニクリン投与期間は上記機械操作をしないこと、運転等が必須であればバレニクリンは処方できないことを患者に説明した。禁煙補助薬は途中で他剤に変更することも可能とした。バレニクリンの投与量は添付文書のとおり、0.5 mg×1回/日(1~3日)、0.5 mg×2回/日(4~7日)、1 mg×2回/日(8日~12週)とした。ニコチンパッチの投与量は添付文書のとおり、52.5 mg/日(1~4週)、35 mg/日(5~6週)、17.5 mg/日(7~8週)とした。両薬剤とも副作用などあれば用量を減量してもよいものとした。外来受診は初診、2週後、4週後、8週後、12週後の5回の受診を基本とし、毎回喫煙状況や副作用に関する問診および呼気中CO測定を行った。1週後に看護師による患者本人への電話連絡を行い、服薬状況および禁煙の準備や開始の状況についての確認や助言を行った。

改訂前(初診が2010年10月~2011年6月)および改訂後(初診が2011年7月~2013年1月)でのバレニクリンおよびニコチンパッチの処方率および改訂前後での禁煙成功率を調査した。バレニクリンでの治療患者(バレニクリン群)とニコチンパッチでの治療患者(ニコチンパッチ群)における全期間での禁煙成功率および改訂前後でのそれぞれの禁煙成功率を調べた。禁煙外来に3回以上来院し、最終診察時に4週間以上禁煙が継続できているものを禁煙成功と定義した。改訂前後での患者背景(年齢、性別、プリンクマン指数、TDS、基礎疾患)の差異を検討し

た。改訂前後でのニコチンパッチ処方の理由を調査し、改訂後に出現した「車の運転および機械操作が必要」を理由にニコチンパッチを選択した症例の特徴および禁煙成功率を調べた。また、全期間を通じてのバレニクリン群およびニコチンパッチ群での副作用の種類および発生率を調査した。バレニクリン群での自動車事故の有無および改訂後のバレニクリン群での運転に係する不都合の有無を調べた。

禁煙外来の患者登録は初診時に行いリスト化された。外来受診ごとに禁煙状況を確認し記録していたが、最終的には全例でカルテを見直し、個々の患者情報を確認した。患者のプライバシーを厳守するように配慮した。

統計解析にはStatView J5.0 (SAS社)を用いた。2群間の連続変数の比較にはMann-WhitneyのU検定を、名義変数の比較にはFisherの正確確率検定を用いた。有意水準は5%未満とした。

結 果

改訂前後での年齢、性別、プリンクマン指数、TDSには有意差を認めなかった。基礎疾患についても改訂前で皮膚疾患が多い傾向や改訂後で消化器疾患が多い傾向があったが、有意差は認められなかった(表1)。

バレニクリン処方率は改訂前92.6%(50/54)、改訂後79.2%(57/72)と有意に減少していた(図1)。バレニクリンを処方しない場合は全例でニコチンパッチを処方していたため、ニコチンパッチ処方率は改訂前7.4%、改訂後20.8%であった。改訂前のニコチンパッチを選択した最多の理由は「バレニクリンの副作用によりニコチンパッチへの切り替え」(50%: 4例中2例)であったのに対し、改訂後では「車の運転あるいは機械操作が必要」が最多の理由(53.3%: 15例中8例)であった(表2)。この8例は平均年齢51.8歳、男性6例女性2例、禁煙成功率50%であった。

禁煙成功率は改訂前74.1%(バレニクリン76%、ニコチンパッチ50%)、改訂後65.3%(バレニクリン70.2%、ニコチンパッチ46.7%)と低下傾向であったが有意差は認められなかった(図2)。全期間を通じてのバレニクリン群とニコチンパッチ群の禁煙成功率はそれぞれ72.9%(78/107)、47.4%(9/19)と有意にバレニクリン群で高値であった(図3a)。改訂前後での両群の禁煙成功率はバレニクリン群(改訂前)76.0%、(改訂後)70.2%、ニコチンパッチ群(改訂

前) 50.0%、(改訂後) 46.7%とほぼ同様であり、有意な変化を認めなかった(図3b)。(吐き気のためバレニクリンからニコチンパッチに切り替えた3例はニコチンパッチ群に含めた。)

表1 改訂前および改訂後の患者背景
TDS: Tobacco Dependence Screener
NS: not significant

	改訂前 (n = 54)	改訂後 (n = 72)	P 値
年齢	55.6 ± 13.6	57.7 ± 12.2	NS
性別 (男性)	79.6%	83.3%	NS
プリンクマン指数	823.8 ± 745.2	715.8 ± 379.8	NS
TDS	8.4 ± 1.2	7.5 ± 1.5	NS
基礎疾患なし	33.3%	23.6%	NS
高血圧	24.0%	31.9%	NS
脂質異常症	16.7%	26.4%	NS
糖尿病	18.5%	13.9%	NS
悪性腫瘍	1.9%	6.9%	NS
心疾患	16.7%	16.7%	NS
呼吸器疾患	9.3%	11.1%	NS
消化器疾患	5.6%	16.7%	NS
精神疾患	7.4%	5.6%	NS
甲状腺疾患	1.9%	2.8%	NS
皮膚疾患	5.6%	0%	NS
脳疾患	1.9%	6.9%	NS

表2 改訂前および改訂後のニコチンパッチを選択した理由

改訂前	n = 4
バレニクリンの副作用によるニコチンパッチへの切り替え	2 (50%)
過去にニコチンパッチで成功	1 (25%)
精神疾患	1 (25%)

改訂後	n = 15
車の運転あるいは機械操作が必要	8 (53.3%)
精神疾患	3 (20%)
バレニクリンの副作用によるニコチンパッチへの切り替え	1 (6.7%)
過去にニコチンパッチで成功	1 (6.7%)
内服薬は忘れるから	1 (6.7%)

全期間を通じてのバレニクリン群およびニコチンパッチ群で認められた副作用を表3に示す。バレニクリン群の副作用では吐き気が最多(24.5%)であり、腹満感、便秘、悪夢/不眠がそれに続いた。ふらつ

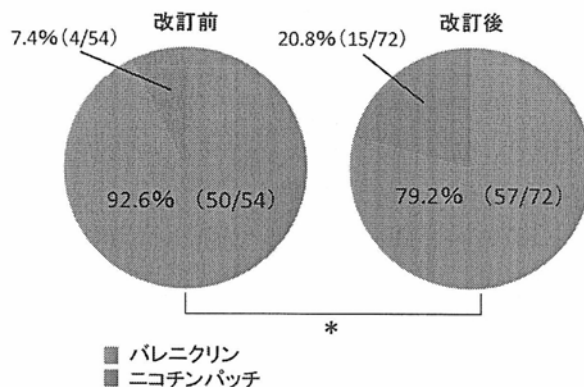


図1 改訂前および改訂後のバレニクリン/ニコチンパッチ処方率

*P < 0.05

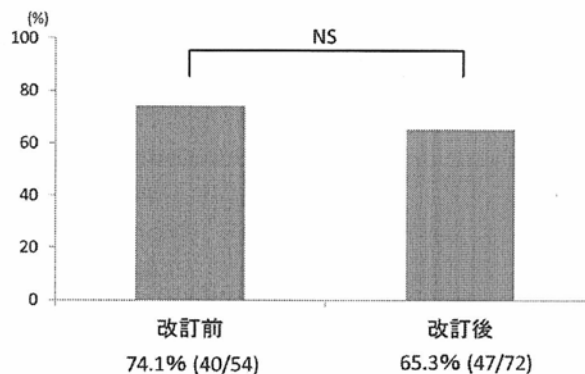


図2 改訂前および改訂後の禁煙成功率

NS: not significant

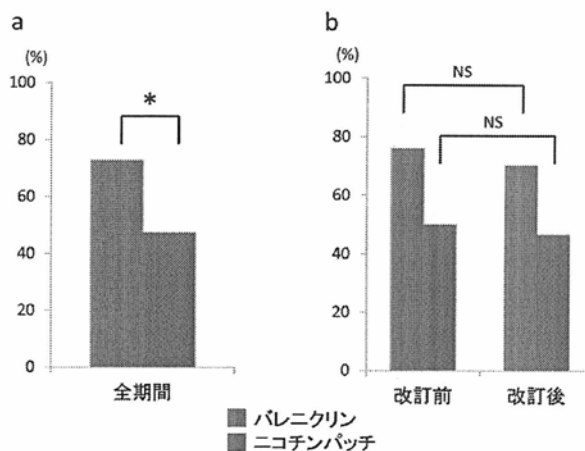


図3 全期間および改訂前後におけるバレニクリンおよびニコチンパッチの禁煙成功率

*P < 0.05 NS: not significant

きが1例(0.9%)で認められたが、意識消失は認めなかった。副作用のため薬剤を中止あるいは減量したのは10.9%であった。ニコチンパッチ群では貼付部位の発赤が15.8%と最多であった。副作用のため薬剤を中止あるいは減量したのは5.3%であった。

全期間を通じてバレニクリン内服中に事故を起こした症例は認められなかった。改訂後のバレニクリン群において、運転をしていた患者は他の家族に運転してもらおうあるいは公共交通機関を利用するなどして対応しており、大きな問題は認められなかった。

考 察

バレニクリンは多くの大規模臨床試験で有用性が確認されており、複数のメタアナリシスにおいて、6か月あるいは1年後の禁煙成功率はプラセボとの比較で約2~3倍と報告されている^{9~12)}。日本におけるランダム化比較試験においても、バレニクリンの有用性および安全性は確認されている¹³⁾。海外で禁煙補助薬として使用されているbupropionは日本では認可されていないため、我が国の禁煙外来で使用可能な経口薬はバレニクリンのみである。禁煙外来ではバレニクリンかニコチン代替療法のどちらかを選択して治療を開始するため、2つしかない選択肢の1つであるという点でもバレニクリンは非常に重要な薬剤といえる。

バレニクリンの主な副作用は嘔気、不眠症、異常

な夢、頭痛、鼓腸である⁴⁾。また、基礎疾患として有している精神疾患が悪化することがあり、抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動または思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮および自殺が報告されているため、バレニクリンを投与する際には患者の状態を十分に観察することの警告がなされている。バレニクリン内服中に意識消失等による自動車事故が発生した報告を受けて、日本において2011年7月に前述のような自動車の運転等を禁ずる内容の文言が重要な基本的注意に追加された⁶⁾。

ところが欧米の添付文書と異なり、日本においては一律に運転等を禁ずる表現となっている(表4)^{6, 14, 15)}。これは睡眠障害改善剤と同等の扱いである¹⁶⁾。この改訂以後、バレニクリン処方方を考慮する際には車の運転の有無を問診し、バレニクリン投与中は運転等をしないように説明することが必須となり、車の運転等を理由にバレニクリンが処方できずニコチンパッチを選択する症例が続出した。当院ではバレニクリン処方率は92.6% (改訂前) から79.2% (改訂後) と低下した。改訂後のニコチンパッチを選択した最多理由が「車の運転あるいは機械操作が必要」(53.3%: 8例)であったことから、改訂後にバレニクリン処方率が減少したのは添付文書の改訂が最大の原因であり、またこれは予想通りであった。欧米の添付文書では、バレニクリンの影響を確認するま

表3 全期間を通じてのバレニクリンおよびニコチンパッチの副作用

バレニクリン (全期間)	n = 110
吐き気	27 (24.5%)
腹満感	7 (6.4%)
便秘	3 (2.7%)
悪夢/不眠	3 (2.7%)
ふらつき	1 (0.9%)
下痢	1 (0.9%)
副作用のため薬剤を中止/減量	12 (10.9%)

ニコチンパッチ (全期間)	n = 19
発赤	3 (15.8%)
気分不良	1 (5.3%)
副作用のため薬剤を中止/減量	1 (5.3%)

表4 米国、欧州および日本のバレニクリン添付文書における自動車の運転等危険を伴う機械操作に関する文言の比較

Advice patients to use caution driving or operating machinery or engaging in other potentially hazardous activities <u>until they know how CHANTIX may affect them.</u> (バレニクリン酒石酸塩 米国添付文書)
Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities <u>until it is known whether this medicinal products affects their ability to perform these activities.</u> (バレニクリン酒石酸塩 欧州添付文書)
「重要な基本的注意」(4)めまい、傾眠、意識障害等があらわれ、自動車事故に至った例も報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (バレニクリン酒石酸塩 日本添付文書の2011年7月に改訂され追加された文言)

で車の運転等を控えるよう警告するといった表現であり、内服後にふらつきや意識消失などを認めなければ運転は可能である。この8例は全体からみれば少数であるが欧米基準であればバレニクリンが選択できた症例であり、当院ではニコチンパッチよりもバレニクリンの方が禁煙成功率は高いという点でも不利益を受けている可能性がある。改訂後のバレニクリン群において日ごろ運転している患者も多数いて、バレニクリン内服中は他の家族に運転してもらうあるいは公共交通機関を利用するなどしてうまく対応していた。しかし仕事や通勤、買い物などで車が絶対必要な人は少なからずいる。バスやタクシー運転手など運転が必須の患者ではニコチン代替療法で不成功であった場合にバレニクリンを処方するという選択肢がなくなる。運転を理由に禁煙外来受診を断念することもありうる。禁煙成功率には明らかな減少は認められなかったが、海外に比べて厳しい規制を設けていることが禁煙補助薬の選択肢を減らし、患者に不利益をもたらしている可能性がある。日本禁煙学会の声明¹⁷⁾と同意見であるが、バレニクリン処方時に運転等を一律に禁ずるのではなく、海外と同じく条件付きで許可すべきであると考ええる。

バレニクリン投与中の意識消失による事故は自殺企図/自殺と同じく非常に稀な事象である。今回の検討ではバレニクリン内服中の事故は認められなかったが、症例報告のレベルでは因果関係を論じることはできず、多数例の臨床研究をもとに医学的検証をすすめるべきである。また、眠気やイライラ感などの精神症状はニコチン離脱症状でもあり¹⁸⁾、このことが問題を複雑にさせている。これまで報告されている複数の大規模研究において、睡眠障害は有意に増加するものの、自殺を含む重大な精神症状の悪化とバレニクリンとの関連性は認められていない¹⁹⁻²¹⁾。自動車事故につながりうる失神や倦怠感といった精神症状についてもバレニクリンで有意に上昇するといった報告は現時点ではないが、実際に自動車事故が増加するかどうかについては今後の研究が待たれる。

本研究は一施設少数例による報告であり、日本国内でバレニクリン処方率が実際に減少しているかどうかについては、より大規模な調査を行う必要がある。

結 語

自動車の運転等を制限する、とした2011年7月のバレニクリン添付文書改訂により当院の禁煙外来で

はバレニクリン処方率が低下した。バレニクリン処方時に運転等を一律に禁ずるのではなく、海外と同じく条件付き制限に留めるべきであると考ええる。

本研究の主旨は、第61回日本心臓病学会学術集会(2013年9月、熊本)にて発表した。

引用文献

- 1) WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco (http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/ebook/en/index.html) (閲覧: 2014年1月9日)
- 2) Ikeda N, Inoue M, Ikeda S, et al: Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan: A comparative risk assessment. *Plos Med* 2012; 9 (1): e1001160.
- 3) 健康日本21 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkouippon21.html>) (閲覧: 2014年1月9日)
- 4) 作田 学: 経口治療薬の種類と副作用. 禁煙学. 改訂2版. 南山堂, 東京, 2010; p135-140
- 5) 診療報酬改定結果検証に係る特別調査(平成21年度調査)中医協 検-2-5、検-2-6ニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/06/dl/s0602-3i.pdf>) (閲覧: 2014年1月9日)
- 6) PDMA: チャンピックス錠0.5 mg/チャンピックス錠1 mg 薬剤添付文書 (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/7990003F1028_2_08/) (閲覧: 2014年1月9日)
- 7) 日本循環器学会・日本肺癌学会・日本癌学会・日本呼吸器学会編: 禁煙治療のための標準手順書. 第4版2010年4月1日.
- 8) 日本循環器学会・日本肺癌学会・日本癌学会・日本呼吸器学会編: 禁煙治療のための標準手順書. 第5版2012年4月1日.
- 9) Eisenberg M, Filion KB, Yavin D, et al: Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179 (2): 135-44
- 10) Wu P, Wilson K, Dimoulas P, et al: Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006; 6: 300.
- 11) Cahill K, Stead LF, Lancaster T: Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16 (2)
- 12) Williams JM, Steinberg MB, Steinberg ML, et al: Review of varenicline for tobacco dependence: panacea or plight? *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12 (11): 1799-1812.
- 13) Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, et al: Efficacy and tolerability of varenicline, an $\alpha_4\beta_2$

- nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007; 29: 1140-1156.
- 14) バレニクリン酒石酸塩 米国添付文書 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021928s030lbl.pdf) (閲覧: 2014年1月9日)
- 15) バレニクリン酒石酸塩 欧州添付文書 Summaries of Product Characteristics (SPC) (<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/19045/SPC/CHAMPIX++0.5+mg+firm-coated+tablets%3bCHAMPIX++1+mg+firm-coated+tablets/#CONTRAINDICATIONS>) (閲覧: 2014年1月9日)
- 16) PDMA: 「医療用医薬品の添付文書情報」検索ページ (http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html) 以下の条件にて検索 検索欄: 「重要な基本的注意」 検索: 「自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること」すべてを含む (閲覧: 2014年1月9日)
- 17) バレニクリン酒石酸塩添付文書改訂の要望 (<http://www.nosmoke55.jp/action/1209varenicline.html>) (閲覧: 2014年1月9日)
- 18) 作田 学: ニコチン離脱症状. 禁煙学. 改訂2版. 南山堂, 東京, 2010; p113
- 19) Gunnell D, Irvine D, Wise L, et al: Varenicline and suicidal behavior: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ*. 2009; 339: b3805.
- 20) Tonstad S, Davies S, Flammer M, et al: Psychiatric adverse events in randomized double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline. A Pooled. Analysis. *Drug Saf* 2010; 33 (4) : 289-301.
- 21) Thomas KH, Martin RM, Davies NM, et al: Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5704 doi: 10.1136/bmj.f5704.

Effects of driving restriction on the prescription of varenicline and success rate of smoking cessation treatment

Yoshiyuki Yamamoto¹, Kotaro Sumii¹, Hideyuki Tsuji², Wakako Mukai³

Abstract

Objective: To examine the effects of revision of the package insert of varenicline implemented in July 2011 to restrict hazardous machine operations, including driving, on the success of smoking cessation treatment.

Methods: The subjects were 126 patients who visited the smoking cessation clinic at our hospital. We examined the prescription rate of varenicline and nicotine patch and the success rate of smoking cessation before (October 2010 to June 2011) and after (July 2011 to January 2013) the revision.

Results: The prescription rate of varenicline showed a significant decrease from 92.6% before the revision to 79.2% after the revision. The success rate of smoking cessation was 74.1% (varenicline: 76%, nicotine patch: 50%) before the revision and 65.3% (varenicline: 70.2%, nicotine patch: 46.7%) after the revision, showing a tendency towards decrease, but no statistically significant difference. The most frequent reason for the choice of nicotine patch after the revision was the need for driving or machine operation (53.3%).

Discussion: It is natural that the prescription rate of varenicline showed a decrease with the above revision. The success rate of smoking cessation was not decreased significantly, but there is a possibility that the restriction which was stricter than that in other countries caused a decrease in the availability of smoking cessation aids, leading to disadvantages for patients.

Conclusion: While prescribing varenicline, driving and other operations should not be prohibited across the board, but permitted with reservations, as in other countries.

Key words

smoking cessation treatment, varenicline, restriction of driving

¹ Department of Cardiovascular Internal Medicine, Mazda Hospital

² Department of Diabetic Medicine, Mazda Hospital

³ Department of Health Checkup Center, Mazda Hospital

<循環器内科>

①Modified septal myectomy using a curved knife for left ventricular septal hypertrophy.

②Takahashi S*

③Takasaki T*, Tadehara F, Taguchi T*, Katayama K*, Kurosaki T*, Imai K*, Sueda T*.

④The Heart Surgery Forum

⑤2014 Oct 1;17(5):E269-70.

Modified Septal Myectomy Using a Curved Knife for Left Ventricular Septal Hypertrophy

Shinya Takahashi, MD, PhD,¹ Taiichi Takasaki, MD, PhD,¹ Futoshi Tadehara, MD, PhD,² Takahiro Taguchi, MD,¹ Keijiro Katayama, MD, PhD,¹ Tatsuya Kurosaki, MD, PhD,¹ Katsuhiko Imai, MD, PhD,¹ Taijiro Sueda, MD, PhD¹

¹Department of Department of Cardiovascular Surgery, Hiroshima University, Hiroshima, Japan;

²Department of Cardiology, Mazda Hospital, Hiroshima, Japan

ABSTRACT

An 86-year-old woman presented with chest pain and discomfort. Echocardiography revealed severe aortic valve stenosis and asymmetric septal hypertrophy. Aortic valve replacement and myectomy were performed using a curved knife. The blade was U-shaped in cross-section, and was curved upward along the long axis. Hypertrophic septal myocardium was removed along the long axis of the left ventricle (LV), and a groove for blood flow was constructed. The patient was discharged uneventfully without recurrence of her chest discomfort. Our result suggested that a curved knife is a reasonable option for transaortic septal myectomy in patients with obstructive LV hypertrophy.

INTRODUCTION

Septal myectomy is a standard treatment of hypertrophic left ventricle (LV) outflow obstruction. When coronary bypass, valvular surgery, or aortic repair is also required, surgical myectomy for septal hypertrophy is often performed via a simple procedure using a straight scalpel. Here, we describe the successful treatment of aortic valve stenosis and asymmetric LV hypertrophy via aortic valve replacement and septal myectomy using a curved scalpel.

CASE REPORT

An 86-year-old woman presented with a 2-week history of chest pain, discomfort, and depression. A chest x-ray showed cardiomegaly and bilateral pleural effusions. Echocardiogram revealed severe aortic valve stenosis (aortic valve area = 0.60 cm²) with annular and cusp calcifications, marked hypertrophy of the basal septum, and LV outflow tract stenosis (Figure 1, A). Peak pressure gradients measured 40 mmHg at rest and 72 mmHg during valsalva, with a total gradient across the LV outflow tract of 143 mmHg. No systolic anterior motion of the mitral valve was observed. Both the aortic valve stenosis

and the asymmetric septal hypertrophy were thought to be causing the patient's clinical condition and a semi-emergent operation was planned.

The operation was performed through a median sternotomy while the patient was supported by total cardiopulmonary bypass with mild systemic hypothermia. A transverse aortotomy was performed and the aortic valve and annular calcifications were removed. The hypertrophied septum bulged into the anterior aspect of the LV outflow tract (Figure 2, A). A curved knife (ST Engineering, Hiroshima, Japan, Tokyo, Japan) was used to excise the hypertrophied ventricular septal muscle. The blade was U-shaped in cross-section and the tip of the blade was curved upward along the long axis (Figure 2, C). A parallel incision was made in the septum precisely beneath the annulus of the right coronary cusp and parallel to the long axis of the LV outflow tract (Figure 2, B). The blade was visible from the inside of the septum due to the curvature of the blade tip. A sponge stick was pressed against the RV free wall to depress the ventricular septum and allow a better view of its apical aspect. The myectomy was extended as far as possible and was terminated near the apex and papillary muscle (Figure 2, D). A ball-shaped sizer for aortic valve replacement was inserted into the LV without pressure, and the thickness of the LV was confirmed manually. A bioprosthetic aortic valve (Magna EASE, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA) was implanted in the supra-annular position.

A postoperative echocardiogram showed resolution of the LV outflow obstruction with a trivial LV outflow tract gradient of 4.8 mmHg (Figure 1, B). Histological examination showed degenerative changes without evidence of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. The patient had no recurrence of her chest pain and was discharged uneventfully.

DISCUSSION

Although surgical interventions for obstructive LV hypertrophy have been performed since the late 1950s, many early procedures, including the LV approach, the left atrial approach, or the use of a corkscrew, are no longer used [Dobell 1964; Kirklin 1961; Swan 1964]. Instead, a modified myectomy via an aortic approach is often used. Morrow et al reported that hypertrophic septal muscle could be excised as a strip made from two vertical incisions connected by a transverse incision using a conventional scalpel blade [Morrow 1975]. A No.11 scalpel, the most commonly used scalpel for this procedure, has a spinous and

Received September 17, 2014; received in revised form September 24, 2014; accepted October 3, 2014.

Correspondence: Shinya Takahashi, MD, PhD, Department of Cardiovascular Surgery, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minamiku, Hiroshima, Japan, 734-8551; +81-82-257-5216; fax: +81-82-257-5219 (e-mail: sbimy@mte.biglobe.ne.jp).

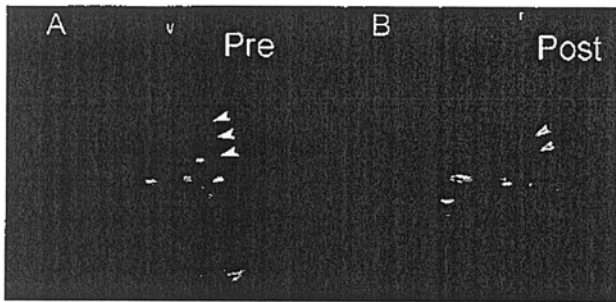


Figure 1. Preoperative and postoperative echocardiogram. Preoperative echocardiogram showing severe aortic valve stenosis and septal LV hypertrophy (A, white arrow). Postoperative echocardiogram demonstrating a reduction in hypertrophic myocardium and a widely patent LV outflow tract (B, gray arrow).

straight blade that is ideal for stab incisions, cutting straight lines, and altering the width of the resected muscle. When used during myectomy, a No.11 scalpel, via a protective retractor inside the LV cavity, can prevent accidental dissection of the anterior leaflet of the mitral valve. We chose to use a curved knife, however, because it has a longitudinal blade and can be easily used to make a precise incision toward the LV apex. The width of the blade used depends upon the size of the muscle to be resected. Hypertrophic septal myocardium can be removed along the long axis of the LV, and a groove for blood flow can be constructed. Moreover, due to the blade's curvature, it always emerges from the inner surface of ventricular myocardium.

Several techniques take advantage of other devices. Messemmer et al reported the successful use of trefoil retractors for extended septal myectomy [Messemmer 1994]. Usui et al achieved favorable results by inserting a needle stick into the ventricular septum to indicate the area of myectomy [Usui 2013]. Hence, multiple techniques can be used for safe and effective septal myectomy.

Precise guidelines are not available for the surgical treatment of asymmetric septal hypertrophy. It is clear, however, that performing only an aortic valve replacement may not resolve a patient's symptoms [Aurigemma 1992; Di Tommaso 2013]. The choice to limit surgical treatment to aortic valve replacement is usually made in order to avoid complications such as atrioventricular block and septal perforation. However, a previous study found that myectomy concurrent with aortic valve replacement is safe and improves LV mass regression and LV diastolic function [Di Tommaso 2013]. Hence, conventional septal myectomy, as well as alternative techniques, including the curved-blade method outlined here, may result in improved outcomes.

In conclusion, our results suggest that a curved knife is a reasonable option for transaortic septal myectomy in patients with obstructive LV hypertrophy. As this is the first reported case of its use in this manner, further investigation of the curved knife is needed.

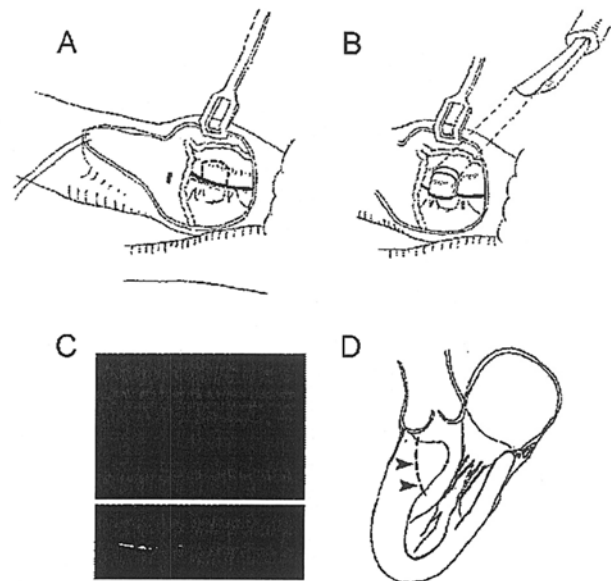


Figure 2. Operation schema. Hypertrophied septal myocardium bulging into the anterior aspect of the LV outflow tract (A) was excised by a curved knife (B). The knife was U-shaped in cross-section (C, upper panel) and the blade tip was curved slightly upward along the long axis (C, lower panel). The knife was used to excise LV muscle on the inside of the LV cavity. The cutting line of the LV muscle is shown (D, black arrow).

REFERENCES

- Aurigemma G, Battista S, Orsinelli D, et al. 1992. Abnormal left ventricular intracavitary flow acceleration in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. A marker for high postoperative morbidity and mortality. *Circulation* 86:926-36.
- Di Tommaso L, Stassano P, Mannacio V, et al. 2013. Asymmetric septal hypertrophy in patients with severe aortic stenosis: the usefulness of associated septal myectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:171-5.
- Dobell AR, Scott HJ. 1964. Hypertrophic subaortic stenosis: evolution of a surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 47:26-39.
- Kirklin JW, Ellis FH Jr. 1961. Surgical relief of diffuse subvalvular aortic stenosis. *Circulation* 24:739-42.
- Messemmer BJ. 1994. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 58:575-7.
- Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, et al. 1975. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 52:88-102.
- Swan H. 1964. Subaortic muscular stenosis: a new surgical technique for repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 47:681-4.
- Usui A, Araki Y, Oshima H, Ueda Y. 2013. A needle stick technique for septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 95:726-8.

<循環器内科>

①Relation of risk factors with response to carvedilol in heart failure with preserved ejection fraction
- A report from the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF).

②Yamamoto K*

③Origasa H*, Suzuki Y*, Takahashi T*, Shinozaki T*, Watanabe T*, Sakata Y*, Izumi C*, Taira K*, Hori M*:on behalf of the J-DHF Investigators.

④Journal of Cardiology

⑤2014 Jun;63(6):424-31

Relation of risk factors with response to carvedilol in heart failure with preserved ejection fraction – A report from the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF)

Kazuhiro Yamamoto (MD, FJCC)^{a,*}, Hideki Origasa (PhD)^b, Yasushi Suzuki (MD)^c, Toshiaki Takahashi (MD)^d, Tsuyoshi Shinozaki (MD, FJCC)^e, Tomoyuki Watanabe (MD)^f, Yasushi Sakata (MD)^g, Chisato Izumi (MD, FJCC)^h, Kayano Taira (MD)ⁱ, Masatsugu Hori (MD, FJCC)^j, on behalf of the J-DHF Investigators¹

^a Division of Cardiovascular Medicine, Endocrinology and Metabolism, Department of Molecular Medicine and Therapeutics, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

^b Division of Biostatistics and Clinical Epidemiology, University of Toyama Graduate School of Medicine, Toyama, Japan

^c Department of Cardiology, Honjo Daiichi Hospital, Yurionjyo, Japan

^d Department of Cardiology, Hiraka General Hospital, Yokote, Japan

^e Department of Cardiovascular Medicine, Sendai Medical Center, Sendai, Japan

^f Division of Cardiology and Internal Medicine, Health Co-op. Watari Hospital, Fukushima, Japan

^g Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan

^h Department of Cardiology, Tenri Hospital, Tenri, Japan

ⁱ Department of Cardiovascular Medicine, Yonezawa City Hospital, Yonezawa, Japan

^j Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 September 2013

Received in revised form 10 October 2013

Accepted 25 October 2013

Available online 25 November 2013

Keywords:

Heart failure

β-Blocker

Diastole

Left atrium

ABSTRACT

Background: The Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF) has suggested beneficial effects of the standard-dose prescription of carvedilol in heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF). However, it is unclear whether any risk factors modulate the effects of the standard-dose carvedilol.

Methods and results: Data from 245 patients with HFPEF in J-DHF were evaluated. Decreased body mass index, diabetes mellitus, and left atrial (LA) dilatation were independent risk factors for both of the primary outcomes (cardiovascular death and unplanned hospitalization for heart failure) and another major composite outcome (cardiovascular death and unplanned hospitalization for any cardiovascular causes) in multivariable analysis. In patients with LA diameter \geq the median value (43.2 mm), standard-dose carvedilol was associated with unadjusted hazard ratio (HR) 0.263 [95% confidence interval (CI): 0.080–0.859] and covariate adjusted 0.264 (0.080–0.876) for the primary outcome. In those with LA diameter < 43.2 mm, unadjusted and adjusted HRs were 1.123 (0.501–2.514) and 1.067 (0.472–2.412). A *p*-value for interaction was 0.046 (unadjusted) and 0.058 (adjusted). The similar effects of LA diameter were observed regarding another major composite outcome. The other risk factors in univariate or multivariable analyses did not influence the response to the standard-dose carvedilol.

Conclusions: The standard-dose carvedilol may exert greater reduction of the incidence of clinical outcomes in the patients with HFPEF and advanced rather than mild diastolic dysfunction.

© 2013 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Heart failure with preserved left ventricular (LV) ejection fraction (EF) (HFPEF) consists of about half of heart failure in clinical

practice, and its prognosis is as poor as that of heart failure with reduced EF (HFREF) [1,2]. Despite a big burden of HFPEF, risk factors of its clinical outcomes remain to be fully explored. In addition, there is currently no established pharmacological therapy for HFPEF. Recently, the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF) has suggested beneficial effects of the standard-dose, not low-dose, prescription of β-blocker carvedilol in patients with HFPEF [3]. However, it is unclear whether any factors modulate the effects of the standard-dose carvedilol in HFPEF.

We analyzed the data from J-DHF to determine the risk factors for clinical outcomes in patients with HFPEF, and to assess the

* Corresponding author at: Division of Cardiovascular Medicine, Endocrinology and Metabolism, Department of Molecular Medicine and Therapeutics, Faculty of Medicine, Tottori University, 86, Nishi-cho, Yonago 683-8503, Japan. Tel.: +81 859 38 6517; fax: +81 859 38 6519.

E-mail address: ykazuhiro@med.tottori-u.ac.jp (K. Yamamoto).

¹ See Appendix A.

interaction between the risk factors and the effects of standard-dose carvedilol.

Methods

The J-DHF design and results have been described and reported previously [3,4]. In brief, J-DHF was a multicenter, prospective, randomized, open, blinded endpoint (PROBE) trial to assess the effects of carvedilol in HFPEF patients in Japan, and enrolled 245 patients aged ≥ 20 years with clinical diagnosis of heart failure according to modified Framingham criteria within 12 months and LVEF of $>40\%$. In no patient were there changes in baseline therapy and symptoms of heart failure within a month before the entry. Main exclusion criteria were arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; precapillary pulmonary artery hypertension; acute myocardial infarction within 3 months; or on the waiting list for percutaneous coronary intervention or open heart surgery. Other criteria have been previously described in detail [4]. The primary outcome was a composite of cardiovascular death and unplanned hospitalization for heart failure, and another major composite outcome consisted of cardiovascular death and unplanned hospitalization for any cardiovascular causes. Deaths and hospitalizations were adjudicated by a blinded independent Endpoint Committee, using prespecified criteria. Association of each baseline variable to the outcomes was determined using the data of all 245 subjects.

Groups

In the protocol of J-DHF, the enrolled 245 patients were randomly assigned into those treated with ($n=120$) and without carvedilol ($n=125$). The planned target dose of carvedilol was 20 mg/day [4], but the results showed that median prescribed dose was 7.5 mg/day [3]. We found that the hazard ratio (HR) of the patients treated with carvedilol >7.5 mg/day for the primary outcome and another major composite outcome was 0.649 [95% confidence interval (CI) 0.332 to 1.269; $p=0.2062$] and 0.539 (95% CI 0.303 to 0.959, $p=0.0356$) as compared to the patients without carvedilol, respectively. However, HR of the patients treated with carvedilol ≤ 7.5 mg/day for the outcomes was 1.235 (95% CI 0.683 to 2.236; $p=0.4850$) and 1.070 (95% CI 0.650 to 1.763; $p=0.7893$) compared to the patients without carvedilol, respectively, although the severity of heart failure was comparable between the patients treated with carvedilol >7.5 mg/day and ≤ 7.5 mg/day [3]. Therefore, treatment with carvedilol ≤ 7.5 mg/day could be regarded as similar to the treatment without carvedilol. To assess the interaction between the risk factors and the beneficial effects of standard-dose carvedilol in this study, the enrolled patients were collapsed above and below the median of the prescribed dose of carvedilol; patients treated with carvedilol of >7.5 mg/day (standard-dose, $n=58$) and those treated with carvedilol of ≤ 7.5 mg/day or no prescription of carvedilol (control, $n=187$).

Statistical analysis

All analyses were conducted in accordance with the intention-to-treat principle. Values are expressed as mean \pm standard deviation (SD). Differences between groups were assessed with the χ^2 test for categorical data and Student's t -tests or Wilcoxon rank-sum test for continuous data. Cumulative event-free curves were constructed by means of Kaplan–Meier methods, and differences between the groups were evaluated with the use of log-rank tests. Univariate and multivariable Cox proportional hazards analyses were conducted to explore for the risk factors for clinical outcomes in HFPEF. In addition to prescription of standard-dose carvedilol, eight selected variables [age, body mass index (BMI),

history of diabetes mellitus, hemoglobin, estimated glomerular filtration rate (eGFR), B-type natriuretic peptide (BNP), LV mass indexed for height^{2.7} (LV mass index), and left atrial (LA) dimension] were included in the multivariate model since they were clinically important and determined to be significantly related to both clinical outcomes from the univariate analysis. To examine the predictive factors of the effects of standard-dose carvedilol as compared to either low-dose carvedilol or none for clinical outcomes, the Cox proportional hazards model was applied with use of the interactive term between risk factor and treatment group as well as the main effects in the presence of prespecified covariates (age, sex, etiology, and LVEF). Statistical significance was defined by two-sided 5% and the analyses were performed by SAS statistical software version 9.1 (Cary, NC, USA).

Results

Table 1 shows the baseline characteristics of the control and standard-dose groups. There was no significant difference in any factors.

Table 1
Patient characteristics of both groups.

	Control	Standard-dose	<i>p</i> -Value
<i>n</i>	187	58	
Age (years)	72 \pm 11	72 \pm 10	0.95
Female (% of patients)	81 (43.3%)	22 (37.9%)	0.47
NYHA I	34	11	0.72
II	135	42	
III	14	5	
IV	4	0	
SAS score (METs)	5.1 \pm 1.8	5.2 \pm 1.7	0.71
Heart rate (bpm)	73 \pm 12	73 \pm 13	0.95
Atrial fibrillation	66 (36.3%)	17 (29.3%)	0.33
Systolic blood pressure (mmHg)	133 \pm 21	136 \pm 22	0.45
Diastolic blood pressure (mmHg)	74 \pm 13	77 \pm 14	0.11
Body mass index (kg/m ²)	23.9 \pm 4.2	24.8 \pm 4.2	0.20
Etiology of heart failure			0.52
Non-ischemic	158 (84.5%)	51 (87.9%)	
Morbidity			
Hypertension	150 (80.2%)	47 (81.0%)	0.89
Ischemic heart disease	53 (28.3%)	11 (19.0%)	0.16
Atrial fibrillation	86 (46.0%)	32 (55.2%)	0.22
Diabetes mellitus	63 (33.7%)	12 (20.7%)	0.06
Dyslipidemia	76 (40.6%)	24 (41.4%)	0.92
Cerebrovascular disease	25 (13.4%)	5 (8.6%)	0.34
History of hospitalization for heart failure	115 (61.5%)	32 (55.2%)	0.39
Medications			
ACEI	43 (23.0%)	14 (24.1%)	0.86
ARB	99 (52.9%)	32 (55.2%)	0.77
ACEI or ARB	130 (69.5%)	43 (74.1%)	0.50
Diuretics	109 (58.3%)	38 (65.5%)	0.33
Mineralocorticoid receptor blockers	45 (24.1%)	12 (20.7%)	0.60
Digoxin	35 (18.7%)	15 (25.9%)	0.24
Calcium channel blockers	89 (47.6%)	29 (50.0%)	0.75
Hemoglobin (g/dl)	12.6 \pm 2.0	13.1 \pm 1.7	0.06
Serum creatinine level (mg/dl)	1.01 \pm 0.43	0.97 \pm 0.36	0.51
Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ²)	57.6 \pm 20.4	59.8 \pm 20.3	0.48
B-type natriuretic peptide (pg/ml)	217.7 \pm 253.6	256.8 \pm 376.3	0.37
Norepinephrine (pg/ml)	659.3 \pm 425.9	687.9 \pm 561.6	0.68
Left ventricular end-diastolic dimension (mm)	50 \pm 8	50 \pm 7	0.96
Left ventricular ejection fraction (%)	62 \pm 10	62 \pm 11	0.93
Left ventricular mass index (g/m ^{2.7})	64 \pm 26	61 \pm 21	0.38
Relative wall thickness	0.42 \pm 0.12	0.41 \pm 0.09	0.48
Left atrial dimension (mm)	45 \pm 9	43 \pm 7	0.24

Data are shown as mean \pm SD. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; NYHA, New York Heart Association; SAS, specific activity scale.

The primary outcome occurred in 51 patients (27.3%) of the control group and 12 patients (20.7%) of the standard-dose group. HR for the primary outcome in the standard-dose group was 0.610 (95% CI 0.320–1.160; log-rank test $p=0.13$) (Fig. 1A). Another composite major outcome occurred in 75 patients (40.1%) of the control group and 15 patients (25.9%) of the standard-dose group. HR for this composite major outcome in the standard-dose group was 0.529 (95% CI 0.303–0.924; log-rank test $p=0.018$) (Fig. 1B).

Association between baseline characteristics and clinical outcomes

Table 2 shows HR of each clinical factor for the primary outcome and another major composite outcome in a univariate analysis. Aging, diabetes mellitus, increases in creatinine, BNP, LV mass index, and LA dimension, and decreases in BMI, hemoglobin, and eGFR were risk factors for both clinical outcomes. In addition, cerebrovascular disease and an increase in LV end-diastolic dimension were associated with the primary outcome, and a decrease in EF was associated with another major composite outcome.

In a multivariable analysis (Table 3), BMI, diabetes mellitus, and LA dimension were independently associated with both clinical outcomes. In addition, LV mass index was an independent risk factor for the primary endpoint, and BNP and prescription of standard-dose carvedilol were for another major composite outcome.

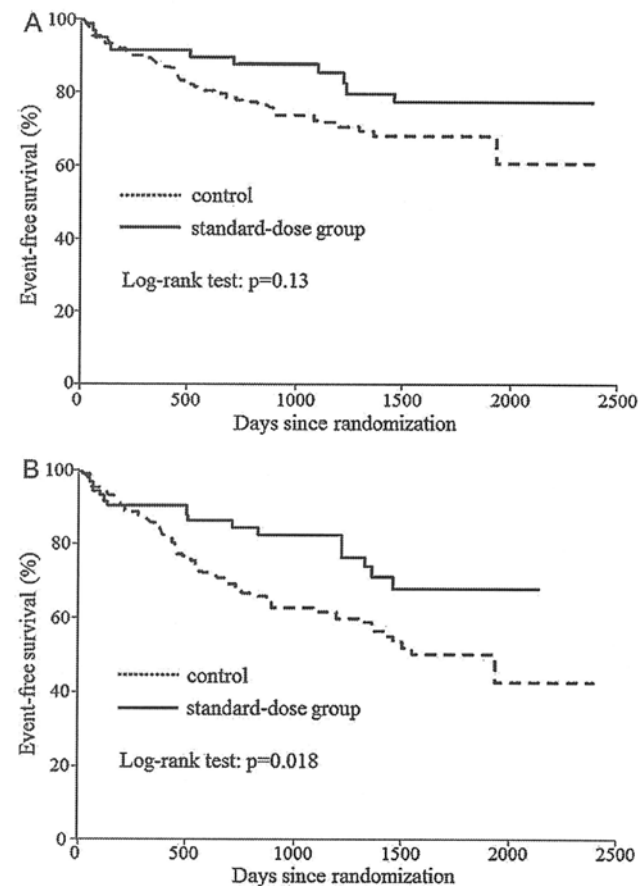


Fig. 1. Kaplan-Meier curves of the primary outcome (a composite of cardiovascular death and unplanned hospitalization for heart failure) (A) and another major composite outcome (a composite of cardiovascular death and unplanned hospitalization for any cardiovascular causes) (B). The curves of standard-dose group in both figures were reproduced from Yamamoto et al. [3].

Table 2
Results of univariate Cox proportional hazards models for the clinical outcomes.

	HR	(95% CI)	p -Value
Primary endpoint			
Age	1.031	(1.004–1.059)	0.027
Female	1.056	(0.638–1.750)	0.83
NYHA	1.212	(0.759–1.934)	0.42
SAS score	0.912	(0.788–1.055)	0.21
Heart rate	1.007	(0.987–1.026)	0.51
Changes in heart rate a year after the enrollment	1.009	(0.991–1.029)	0.32
Systolic blood pressure	0.998	(0.986–1.010)	0.73
Changes in systolic blood pressure a year after the enrollment	1.005	(0.993–1.018)	0.43
Diastolic blood pressure	0.984	(0.964–1.005)	0.13
Body mass index	0.928	(0.878–0.982)	0.0090
Etiology of heart failure			
Ischemic	1.361	(0.724–2.556)	0.34
Morbidity			
Hypertension	0.695	(0.389–1.244)	0.22
Ischemic heart disease	1.164	(0.672–2.015)	0.59
Atrial fibrillation	1.378	(0.836–2.274)	0.21
Diabetes mellitus	2.262	(1.377–3.716)	0.0013
Dyslipidemia	0.937	(0.567–1.549)	0.80
Cerebrovascular disease	2.050	(1.090–3.855)	0.026
History of hospitalization for heart failure	1.683	(0.981–2.887)	0.059
Medications			
Standard-dose carvedilol	0.615	(0.326–1.161)	0.13
ACEI	0.863	(0.468–1.592)	0.64
ARB	1.018	(0.616–1.681)	0.95
ACEI or ARB	1.010	(0.587–1.739)	0.97
Diuretics	1.325	(0.783–2.243)	0.29
Mineralocorticoid receptor blockers	1.341	(0.776–2.317)	0.29
Digoxin	0.825	(0.439–1.549)	0.55
Ca channel blocker	1.271	(0.774–2.088)	0.34
Hemoglobin	0.759	(0.663–0.868)	<0.0001
Serum creatinine level	3.161	(2.011–4.968)	<0.0001
Estimated glomerular filtration rate	0.976	(0.962–0.989)	0.0004
B-type natriuretic peptide	1.001	(1.001–1.002)	<0.0001
Norepinephrine	1.000	(1.000–1.001)	0.098
Left ventricular end-diastolic dimension	1.040	(1.007–1.074)	0.017
Left ventricular ejection fraction	0.981	(0.958–1.005)	0.12
Left ventricular mass index	1.014	(1.006–1.022)	0.0007
Relative wall thickness	2.327	(0.247–21.903)	0.46
Left atrial dimension	1.048	(1.019–1.077)	0.0009
Composite of cardiovascular death and unplanned hospitalization for any cardiovascular causes			
Age	1.023	(1.002–1.045)	0.035
Female	1.020	(0.671–1.549)	0.93
NYHA	1.192	(0.807–1.760)	0.38
SAS score	0.949	(0.844–1.067)	0.38
Heart rate	1.004	(0.987–1.020)	0.66
Changes in heart rate a year after the enrollment	1.014	(0.999–1.030)	0.072
Systolic blood pressure	1.005	(0.994–1.015)	0.38
Changes in systolic blood pressure a year after the enrollment	1.006	(0.996–1.017)	0.23
Diastolic blood pressure	1.001	(0.984–1.017)	0.93
Body mass index	0.952	(0.909–0.998)	0.040
Etiology of heart failure			
Ischemic	1.306	(0.770–2.215)	0.32
Morbidity			
Hypertension	0.785	(0.478–1.291)	0.34
Ischemic heart disease	1.287	(0.823–2.012)	0.27
Atrial fibrillation	1.292	(0.854–1.954)	0.22
Diabetes mellitus	1.919	(1.260–2.923)	0.0024
Dyslipidemia	1.422	(0.940–2.150)	0.096
Cerebrovascular disease	1.721	(0.987–2.999)	0.056
History of hospitalization for heart failure	1.276	(0.829–1.966)	0.27

Table 2 (Continued)

	HR	(95% CI)	p-Value
Medications			
Standard-dose carvedilol	0.518	(0.297–0.903)	0.021
ACEI	0.980	(0.601–1.597)	0.93
ARB	1.107	(0.729–1.679)	0.63
ACEI or ARB	1.215	(0.764–1.931)	0.41
Diuretics	0.972	(0.637–1.482)	0.89
Mineralocorticoid receptor blockers	0.975	(0.598–1.591)	0.92
Digoxin	0.973	(0.586–1.615)	0.92
Ca channel blocker	1.043	(0.690–1.577)	0.84
Hemoglobin	0.853	(0.764–0.952)	0.0047
Serum creatinine level	2.624	(1.757–3.918)	<0.0001
Estimated glomerular filtration rate	0.977	(0.966–0.988)	<0.0001
B-type natriuretic peptide	1.001	(1.001–1.002)	<0.0001
Norepinephrine	1.000	(1.000–1.001)	0.23
Left ventricular end-diastolic dimension	1.019	(0.991–1.048)	0.19
Left ventricular ejection fraction	0.976	(0.957–0.996)	0.022
Left ventricular mass index	1.011	(1.004–1.018)	0.0033
Relative wall thickness	2.865	(0.443–18.514)	0.27
Left atrial dimension	1.031	(1.005–1.057)	0.019

For continuous predictors, HR per unit is shown. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; NYHA, New York Heart Association; SAS, specific activity scale.

Interaction between the risk factors and the effects of standard-dose carvedilol

Figs. 2 and 3 show the interaction between the factors associated with both clinical outcomes in a univariate analysis and the effects of standard-dose carvedilol. If the factors are continuous variables, the subjects were divided by the median value.

Fig. 2 shows the interaction regarding the primary outcome, and there was no interaction with any clinical factors except LA dimension. The administration of standard-dose carvedilol was associated with unadjusted HR 0.263 (95% CI: 0.080 to 0.859) (Fig. 2A) and covariate adjusted 0.264 (0.080 to 0.876) (Fig. 2B) for the primary outcome in the patients with LA diameter \geq the median value (43.2 mm). In contrast, unadjusted and adjusted HRs were 1.123 (0.501 to 2.514) and 1.067 (0.472 to 2.412) in those with LA

Table 3

Results of multivariable Cox proportional hazards models for the clinical outcomes.

	HR	(95% CI)	p-Value
Primary endpoint			
Age	1.110	(0.828–1.487)	0.49
Body mass index	0.865	(0.791–0.945)	0.0013
Diabetes mellitus	3.021	(1.730–5.263)	<0.0001
Standard-dose carvedilol	0.874	(0.448–1.704)	0.69
Hemoglobin	0.913	(0.788–1.057)	0.22
Estimated glomerular filtration rate	0.992	(0.979–1.006)	0.27
B-type natriuretic peptide	1.000	(1.000–1.001)	0.29
Left ventricular mass index	1.013	(1.004–1.023)	0.0052
Left atrial dimension	1.052	(1.021–1.085)	0.0010
Composite of cardiovascular death and unplanned hospitalization for any cardiovascular causes			
Age	1.110	(0.879–1.401)	0.38
Body mass index	0.926	(0.865–0.992)	0.028
Diabetes mellitus	2.237	(1.420–3.521)	0.0005
Standard-dose carvedilol	0.542	(0.301–0.975)	0.041
Hemoglobin	1.028	(0.911–1.160)	0.65
Estimated glomerular filtration rate	0.989	(0.977–1.001)	0.062
B-type natriuretic peptide	1.001	(1.000–1.002)	0.0024
Left ventricular mass index	1.007	(0.999–1.016)	0.092
Left atrial dimension	1.028	(1.000–1.057)	0.049

For continuous predictors, HR per unit is shown. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

diameter <43.2 mm. A *p*-value for interaction was 0.046 (unadjusted) and 0.058 (adjusted).

For another major composite outcome (Fig. 3), the effects of standard-dose carvedilol also tended to be different between the patients with LA diameter \geq and <43.2 mm [*p* = 0.076 (unadjusted, Fig. 3A) and *p* = 0.12 (adjusted, Fig. 3B)]. Unadjusted and adjusted HRs were 0.257 (0.092 to 0.715) and 0.277 (0.099 to 0.777) in those with LA diameter \geq 43.2 mm, and 0.783 (0.393 to 1.561) and 0.747 (0.372 to 1.500) in those with LA diameter <43.2 mm.

The neutral effects of standard-dose carvedilol were observed across the other factors.

Discussion

Predictors of clinical outcomes in patients with HFPEF

Aging, decreased BMI, diabetes mellitus, anemia, renal dysfunction, elevated plasma BNP, LV hypertrophy, and LA dilatation were risk factors for both the primary outcome and another major composite outcome in a univariate analysis. A multivariable analysis revealed that decreased BMI, diabetes mellitus, and LA dilatation were independent risk factors for both clinical outcomes. All of the factors raised in the univariate analysis have been reported as the risk factors for morbidity and mortality of patients with HFPEF in studies in Western countries [5–9], and our results confirmed that the same factors are the risks for Japanese patients with HFPEF, which is partly compatible with a previous study in Japan [10]. Present results also indicate that the patients' characteristics in this study are not far from those of other studies.

Obesity is a risk for incident of heart failure; however, the prognosis of heart failure is better in patients with high BMI than low BMI, and this is termed as obesity paradox [11]. An increase in BMI was associated with the incidence of HFPEF in hypertensive or diabetic Japanese patients [12,13], and the current result has confirmed that obesity paradox is also observed in Japanese HFPEF patients. However, this does not simply indicate that a gain of body weight improves the prognosis of HFPEF. Neither BMI nor triceps skinfold thickness independently predicts long-term survival of elderly patients with heart failure, whereas a larger midarm muscle area does [14]. A recent study demonstrated that geriatric nutritional risk index is more closely associated with mortality of Japanese HFPEF patients than BMI [15]. Thus, nutritional status rather than body weight is likely to have a clinical impact on prognosis.

The improvement in prognosis of the patients with HFREF by β -blockers is well acknowledged, and the beneficial effects of β -blockers are associated with the reduction in heart rate [16]. The Systolic Heart failure treatment with the *I*f inhibitor ivabradine Trial (SHIFT) reported that the heart rate reduction by a specific inhibitor of the *I*f current in the sinoatrial node improved the prognosis of HFREF patients [17]. In contrast, the ivabradine-induced reduction of heart rate did not improve the clinical outcome of patients with coronary artery disease and reduced EF [18], and a subgroup analysis of Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II) showed that the beneficial effects of β -blocker in HFREF cannot be attributed only to the reduction in heart rate [19]. Therefore, the cause-and-effect relationship between changes in heart rate and clinical outcomes of HFREF remains unclear. In J-DHF study, the changes in heart rate at one year after the randomization were not associated with the clinical outcomes of HFPEF patients (Table 2), and were not significantly different between the control and standard-dose groups (data not shown). Therefore, the beneficial effects of standard-dose carvedilol in HFPEF are unlikely provided through the reduction of heart rate.

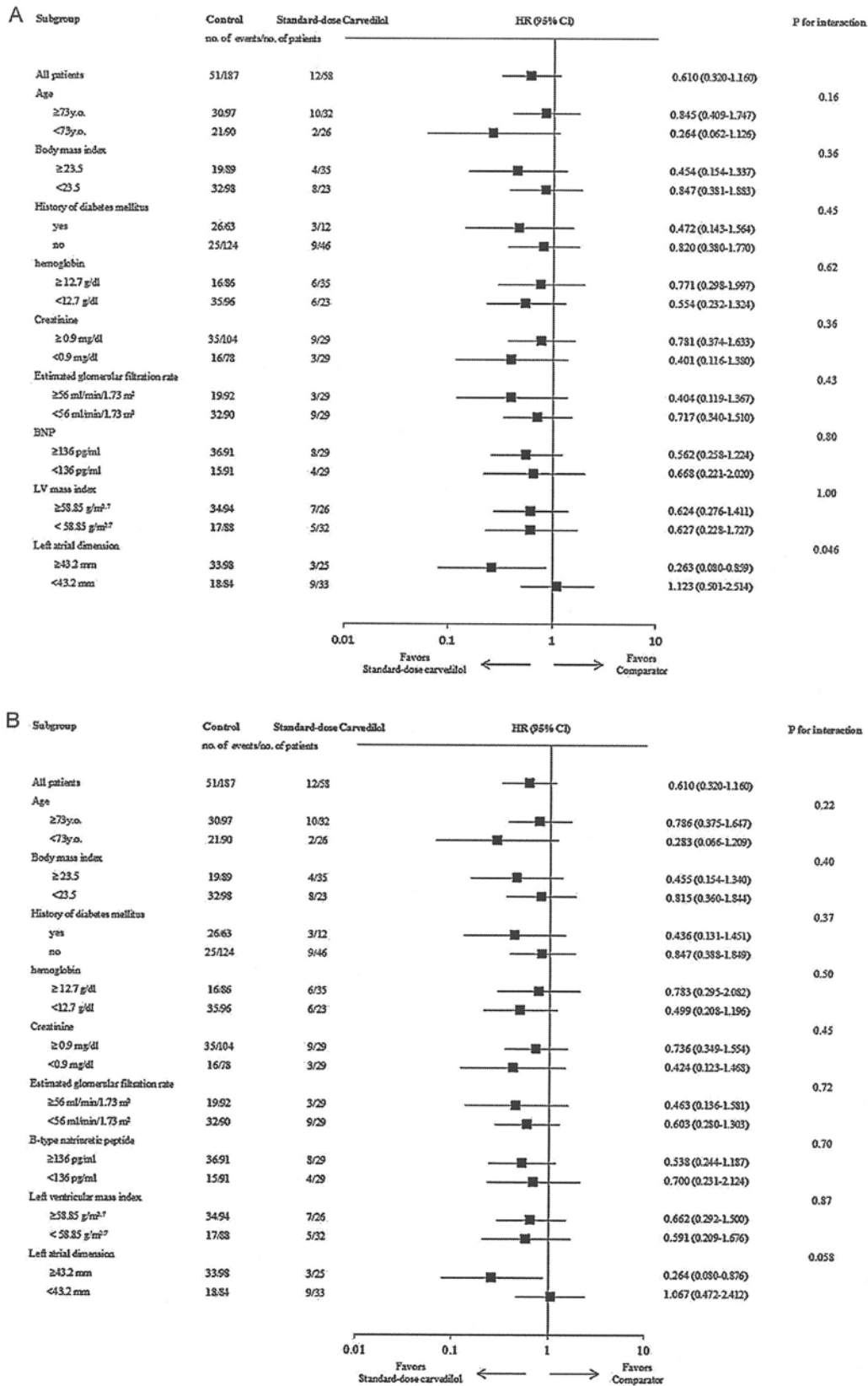


Fig. 2. (A) Unadjusted analysis of the primary outcome in subgroups. (B) Adjusted analysis for prespecified covariates (age, sex, etiology, and left ventricular ejection fraction). The plot shows hazard ratios and 95% confidence intervals. Statistical significance for interaction implies that the factor is predictive of effective beta-blockers. Data are missing for some patients in some subgroups. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; BNP, B-type natriuretic peptide; LV, left ventricular.

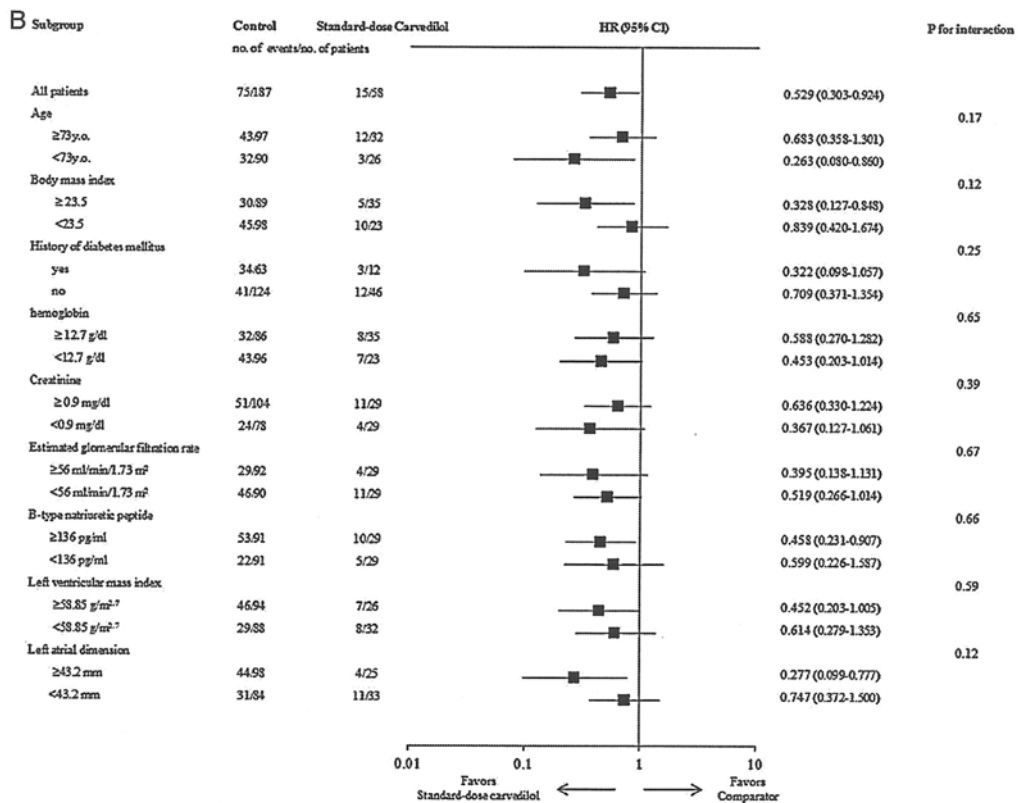
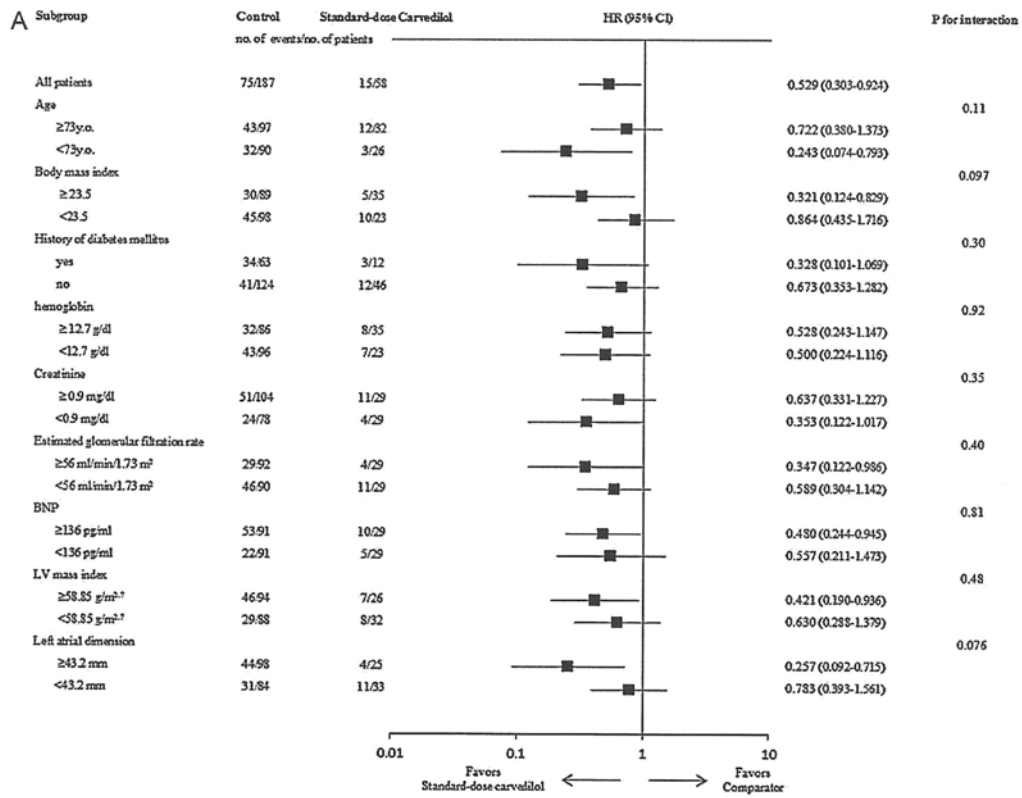


Fig. 3. (A) Unadjusted analysis of another major composite outcome in subgroups. (B) Adjusted analysis for prespecified covariates (age, sex, etiology, and left ventricular ejection fraction). The plot shows hazard ratios and 95% confidence intervals. Statistical significance for interaction implies that the factor is predictive of effective beta-blockers. Data are missing for some patients in some subgroups. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; BNP, B-type natriuretic peptide; LV, left ventricular.

Interaction between the risk factors and the effects of standard-dose carvedilol

The elevation of plasma BNP level, LV hypertrophy, and LA dilatation were associated with clinical outcomes in this study. In particular, LA dilatation was an independent risk factor for both clinical outcomes. LA dilatation is attributed to advanced LV diastolic dysfunction and elevated LA pressure [20,21], and LV hypertrophy and elevated BNP level also indicate LV diastolic dysfunction in subjects with preserved EF [22,23]. It is plausible that advanced LV diastolic dysfunction is related to prognosis of HFPEF. The current result suggested that LA dilatation interacted with the effects of standard-dose carvedilol. The risk reduction in patients with large LA was great as compared to those with small LA. Although there was no interaction with LV mass index or BNP level, this result suggests that the beneficial effects of standard-dose carvedilol are provided in HFPEF patients with advanced rather than mild diastolic dysfunction.

Elderly HFREF patients are at high risk of morbidity and mortality; however, they are often excluded from the subjects in randomized studies to assess the effects of pharmacological intervention on HFREF, and thus, the therapeutic effects on elderly patients are not extensively studied. This may result in less prescription of β -blockers in elderly patients with heart failure [24]. In this study, the exclusion criteria did not include age, and consequently the median value was 73 years; the most advanced age was 93 years in the control group and 89 years in the standard-dose group. The current study demonstrated that aging was also one of the risk factors for clinical outcomes of HFPEF patients (Table 2), and the lack of the interaction with age (Figs. 2 and 3) suggests that the beneficial effects of standard-dose carvedilol are expected even in elderly patients with HFPEF.

Diabetes mellitus was one of the independent risk factors in this study. Previous studies have reported that β -blockers increased the risk of subsequent onset of diabetes mellitus [25,26], and β -blockers are often avoided in patients with diabetes mellitus. However, a randomized trial showed that carvedilol improved glucose and lipid metabolism [27]. This study showed a lack of the interaction of diabetes mellitus with the effects of standard-dose carvedilol in HFPEF patients, although patients with uncontrolled diabetes mellitus were excluded from the study. Thus, even in HFPEF patients with diabetes mellitus, standard-dose carvedilol is expected to provide beneficial effects if diabetes mellitus is appropriately controlled.

Renal dysfunction and anemia were also raised as risk factors in this study, and anemia may be partly attributed to renal dysfunction. Previous studies have shown beneficial effects of β -blockers in HFREF patients with chronic kidney disease [28]. Although patients with severe renal dysfunction were excluded in this study, there was no interaction between eGFR and the effects of standard-dose carvedilol. β -Blockers may be efficacious in HFPEF as well as HFREF even if patients have chronic kidney disease.

Study limitations

This secondary analysis study has several limitations. First, the J-DHF study is not a community-based study. Cohort studies and randomized clinical trials have shown different pathophysiology of HFPEF. For example, mode of death is different among studies [29,30]. The risk factors of HFPEF raised in this study may not be generalizable to the entire Japanese or world-wide population. Second, the number of the study subjects was small. Third, the control group of this secondary analysis study consists of HFPEF patients without carvedilol and with the administration of low-dose carvedilol. Although the combined grouping was not designed

before the subgroup analysis, the demographic profile and the occurrence of clinical events were compatible between HFPEF patients without carvedilol and with the administration of low-dose carvedilol. In addition, baseline patient characteristics of the control and standard-dose groups in this study were not different as shown in Table 1, and thus, such combined grouping may not affect the conclusion of this study.

Conclusion

Aging, decreased BMI, diabetes mellitus, anemia, renal dysfunction, increased plasma BNP, LV hypertrophy, and LA dilatation are associated with clinical outcomes of HFPEF, and decreased BMI, diabetes mellitus, and LA dilatation were independent risk factors. The risk reduction by standard-dose carvedilol was great in patients with large LA as compared to those with small LA. The current results suggest that advanced LV diastolic dysfunction as indicated by LA dilatation exacerbates prognosis of HFPEF, and that the standard-dose carvedilol exerts greater reduction of the incidence of clinical outcomes in HFPEF patients with advanced rather than mild diastolic dysfunction.

Conflict of interest

Dr Yamamoto reported receiving grant support and lecturer's fees from Daiichi Sankyo, Otsuka, Pfizer, Mitsubishi Tanabe, Novartis, Takeda, Boston, and St. Jude Medical for the past year. Dr Sakata reported receiving lecturer's fees from Daiichi Sankyo, Otsuka, and Takeda for the past year. Dr Hori reported receiving grant support and lecturer's fees from Daiichi Sankyo, Bayer, Boehringer Ingelheim, Ono, West Japan Oncology Group, Osaka Medical Association, Riken, and Japan Foundation for the Promotion of International Medical Research Cooperation for the past year. Drs Origasa, Suzuki, Takahashi, Shinozaki, Watanabe, Izumi, and Taira reported no conflict of interest.

Acknowledgments

This work was supported by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, and the Japan Heart Foundation. The authors gratefully acknowledge the support by Japan Clinical Research Assist Center in data management, Ms Marie Kusaka in secretarial assistance, and the Japanese Circulation Society.

Appendix A.

Endpoint committee members

Toru Izumi (Chair, Kitasato University School of Medicine), Hiroyuki Tsutsui (Hokkaido University Graduate School of Medicine), Tsuyoshi Shinozaki (Sendai Medical Center), Koichiro Kinugawa (University of Tokyo), Yoshio Yasumura (Osaka National Hospital), Masafumi Yano (Yamaguchi University School of Medicine), Kazuhiro Yamamoto (Tottori University)

J-DHF investigators

Y Sakata, O Yamaguchi, T Mano (Osaka University Graduate School of Medicine), K Kinugawa (University of Tokyo), T Oki, Y Oishi (Higashitokushima Medical Center), K Ishikawa (Kashiwara Municipal Hospital), H Ito, T Kosaka (Akita University Graduate School of Medicine), T Izumi, T Inomata (Kitasato University School of Medicine), K Fujii (Sakurabashi Watanabe Hospital), T Yoshikawa (Keio University School of Medicine), K Onishi (Mie University Graduate School of Medicine), Y Maejima, M Isobe (Tokyo

Medical and Dental University), T Nakamura (Kushiro-sanjikai Hospital), T Takahashi (Hiraka General Hospital), Y Yasumura (Osaka National Hospital), K Nishigaki (Gifu University Graduate School of Medicine), Y Ueda, K Kashiwase (Osaka Police Hospital), Y Tomohiro (Kure Kyosai Hospital), Y Suzuki (Honjyo Daiichi Hospital), J Yoshida (Amagasaki Chuou Hospital), J Nariyama (Osaka General Hospital of West Japan Railway Company), S Yuda (Sapporo Medical University), T Kawagoe (Hiroshima City Hospital), M Matsuzaki, M Yano, T Yamamoto (Yamaguchi University Graduate School of Medicine), H Tsutsui, H Okamoto, D Goto, T Souma (Hokkaido University Graduate School of Medicine), Y Kijima (Higashi-osaka City General Hospital), N Iwahashi, T Ebina, K Kimura (Yokohama City University Medical Center), R Nakamura (Saiseikai Fukuoka General Hospital), M Okamoto (Hiroshima Prefectural Hiroshima Hospital), N Yamasaki (Kochi Medical School), S Ishikawa (Tsunan Metropolitan Hospital), T Kajiya, Y Ikeda (Hyogo Brain and Heart Center), S Hoshida (Yao Municipal Hospital), K Ishikawa (Fukushima Medical University), K Kusano (Okayama University Graduate School of Medicine), Y Nakagawa, C Izumi (Tenri Hospital), K Yasumori (Seisyukai Clinic), M Nishino, H Yamaguchi (Osaka Rosai Hospital), T Takahashi (JR Tokyo General Hospital), N Maruyama (Mitsugi Hospital), H Abe, Y Yasuoka (Osaka Minami Medical Center), K Node (Saga University), H Morita (Kaizuka City Hospital), M Uematsu, M Fujita (Kansai Rosai Hospital), T Watanabe (Yamagata University School of Medicine), S Ono (Saiseikai Yamaguchi Hospital), Y Saito, M Horii (Nara Medical University), K Taira (Yonezawa City Hospital), T Shinozaki (Sendai Medical Center), H Yamamoto, F Tadehara (Hiroshima University, Graduate School of Biomedical and Health Sciences), M Kuwahara (Tosa Municipal Hospital), N Ohte, Y Takeda (Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences), T Watanabe (Health Co-op. Watari Hospital), K Yamamoto (Tottori University)

References

- [1] Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, Kato N, Takeshita A, Tsutsui H. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction – a report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009;73:1893–900.
- [2] Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18–28.
- [3] Yamamoto K, Origasa H, Hori M. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:110–8.
- [4] The J-DHF Program Committee. Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of beta-blocker in diastolic heart failure: Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *J Card Fail* 2005;11:542–7.
- [5] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–9.
- [6] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260–9.
- [7] Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, Yusuf S, Swedberg K, Michelson EL, Granger CB, McMurray JJ, Solomon SD. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007;116:627–36.
- [8] Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Baicu CF, Massie BM, Carson PE. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;124:2491–501.
- [9] Cleland JG, Taylor J, Freemantle N, Goode KM, Rigby AS, Tendera M. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:487–94.
- [10] Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yamada S, Yokoshiki H, Tsutsui H. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction: report from the registry of hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2012;76:1662–9.
- [11] Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55–61.
- [12] Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Hori M, Yamamoto K. Difference of clinical characteristics between hypertensive patients with and without diastolic heart failure: role of diastolic dysfunction and renal insufficiency. *Hypertens Res* 2008;31:1865–72.
- [13] Takeda Y, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Kamimura D, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Aizawa Y, Komuro I, Yamamoto K. Competing risks of heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients. *Eur J Heart Fail* 2011;13:664–9.
- [14] Casas-Vara A, Santolaria F, Fernandez-Bereciartua A, Gonzalez-Reimers E, Garcia-Ochoa A, Martinez-Riera A. The obesity paradox in elderly patients with heart failure: analysis of nutritional status. *Nutrition* 2012;28:616–22.
- [15] Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Yanagihara K, Yamamoto K. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* 2013;77:705–11.
- [16] McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784–94.
- [17] Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
- [18] Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–16.
- [19] Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, Pochmalicki G, Dargie H. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001;103:1428–33.
- [20] Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972–82.
- [21] Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:87–92.
- [22] Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Akehi N, Hori M, Lim YJ, Mishima M, Masuyama T. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:55–60.
- [23] Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–50.
- [24] Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H. Predictors of long-term adverse outcomes in elderly patients over 80 years hospitalized with heart failure – a report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2011;75:2403–10.
- [25] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
- [26] Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000;342:905–12.
- [27] Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, De Angelis L, D'Onofrio F. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:955–9.
- [28] Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, Cass A, Garg AX, Krum H, Tonkin A, Perkovic V. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1152–61.
- [29] Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91–7.
- [30] Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB, Lopez-Sendon J, Teerlink JR, White M, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Ptaszynska A, Hetzel SJ, Massie BM, et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation* 2010;121:1393–405.