強 心 薬

Inotropic agents in the treatment of congestive heart failure

獨協医科大学 第一内科
飯塚 昌彦

1st Department of Internal Medicine, Dokkyo University School of
Medicine. Msahiko Iizuka

1. 強心薬の現状

主として我が国における強心薬の開発, 導入, 使

用の現状を表1に示す. 機序, 特徴, 現在どのような扱いを受けているか等についての概観が得られる

表1 強心薬 (I) 静注薬, (II) 経口薬

INOTROPIC AGENTS (I) infusion			
Dobutamine	β -1 agonist		clinical use
Dopamine	D-1, β -1, α -1	vasoactive	clinical use
Amrinone	PDE I	dilating	approved
Milrinone	PDE I	dilating	under trial
Enoximone	PDE I	dilating	under trial
NKH-477	AC activator (forskolin)	dilating	under trial

INOTROPIC AGENTS (II) oral use			
Denopamine	β -1 agonist	approved	4th phase
Vesnarinone	PDE I ion channels	approved	limited use
Xamoterol	β -1 partial agonist		withdrawn
Ibopamine	dopamine-like	under trial	
Fenoldopam	dopamine-like		withdrawn
Milrinone	PDE I		withdrawn
Enoximone	PDE I	failed	
RGW 2938	PDE I		withdrawn
Pimobendan	PDE I Ca sensitizer	finished	
MCI-154	Ca sensitizer PDE I	under trial	

であろう。我が国の状況は海外のそれに大きく影響され、連動していることは言う迄もない。なお digitalis 製剤は通常は狭い意味での強心薬には分類されないのでここでは解説の対象としない。

2. 強心薬の開発と導入

(1) 心不全発症機序の理解

心不全発症に共通する機序は心収縮性の低下であるとされている。(一部の症例では主として拡張機能の低下が原因である。)従ってこの基本病変である収縮性の低下を強心作用によって補ってやれば心不全は消失あるいは軽減するであろうということが基本的な考えである。これは収縮能低下の原因、機序は考慮しないいわゆる対症療法の思想である。

(2) 強心薬の定義と開発

動物の心筋片、摘出心、動物全体、あるいは人に投与して短時間で収縮性を増大する薬物、すなわち急性の強心作用を有する薬物が強心薬として選択、採用されている。その際、強心作用の機序や時間的因子は考慮されない。従って作用が長期持続する保証はないし、緩徐に作用が発現する薬物が選択、開発される可能性も殆どない。大部分の薬物では心拍数が増加し、多くの薬物では収縮持続の短縮や弛緩速度の増加が見られ、一部の薬物は血管拡張作用(直接)を伴っている。

3. 強心作用

現在では急性の強心作用は収縮タンパクである myosin と actin 間の crossbridge 形成数の増加に帰せられている。myosin ATPase 活性の変化は急性変化には大きな役割を果たしていないと考えられている。更にそれは Troponin C に結合する Ca の量すなわちそれを規定する細胞内 free Ca の濃度および Ca 感受性(概念的)によって決定されると考えられている。細胞内 free Ca 濃度の増加は種々の機序によるが、その主力は細胞内 cyclic AMP の増大である。(図1)

4. 強心薬の作用の問題点

(1) 短期

短期間では余り問題なく、従って急性心不全に積極的に使用される。Forrester のIV群には最も良く用いられる。しかしその先の事を考えると若干の配

図1 強心作用の機序

慮が必要であろう。同一の血行動態の改善は他の薬物で可能ならばそれを優先した方がよい。また強心薬の投与量は必要最少限に止めた方がよい。しかし重症の急性心不全ではこのような配慮をする余地がないことが多い。

(2) 長期

第一の問題点は強心作用の持続の障害である。いくつかの機序が考えられている。機序の不明ないわゆる tachyphylaxis としては dopamine 誘導体の経口強心薬 Fenoldopam が挙げられる。本薬は単回投与では極めて明瞭な作用を呈するが、月単位に及ぶ検討ではほとんど作用がなく開発が断念された。

β_1 受容体には down-regulation なる現象が知られており、心不全患者において証明されている。従って心不全患者では β_1 受容体刺激薬の効果が減弱しており、また長期使用すれば更に減弱することが予想される。また人不全心では cyclic AMP が減少していることも知られている。従って phosphodiesterase 阻害薬の効果が減少している。しかしこの現象はすべての薬物に一般に認められるとは限らない。 β_1 受容体刺激薬である denopamine は少なく共動物実験では down-regulation を生じないことが明かとなっている。また次に述べる心筋障害の進行も見かけ上は作用持続の消失の形を取る。

第2のより重要な問題点は心筋障害の進行である。これは心機能の進行性の低下と致死的不整脈の発生、増加の2つの形を取る¹⁾。その機序としては薬物の直接の障害作用、頻脈によるエネルギー消費の増大、cyclic AMP 増加の副作用、細胞内 Ca の overload、強心作用そのものによるエネルギー消費の増大等が考えられているが、まだ十分に明らかになっていない。なおこの心筋障害亢進作用が次に述

図2 Milrinone を対象とした PROMISE Study における累積生存曲線(文献³⁾より)

図3 これからの強心薬の開発

べる長期予後悪化作用の基本機序であると考えられていることは言うまでもない。

5. 強心薬と延命効果

慢性心不全の患者の治療においては延命効果あるいは survival の延長が最も重要であると考えられている。強心薬については最近の多くの報告の結果、survival 延長効果がない、むしろこれを短縮するとする考えが定着しつつある。果たしてそうであろうか。

(1) survival の短縮

前述した如く、強心薬の作用機序から強心薬は survival を改善しないことが予想されて来た。Packer らは血管拡張薬の治療と強心薬の治療の報告を集計し、年間死亡率が前者の 30～50% に比べて後者のそれが 50～60% と著しく高いことを明らかにした²⁾。図2は PDEI の中で最も期待された Milrinone を対象とした大規模な治験 PROMISE の成績である。累積死亡率が実薬で悪いことが明瞭である³⁾。同じ PDEI である RGW-2938 でも同様の成績が報告されている。更に β_1 受容体の partial blocker である Xamoterol においても死亡率の悪化を示す成績が示されている⁴⁾。これらの治験においては投与量、患者の重症度の選択に若干の問題があり、より少ない量をより軽症の例に投与すれば異った成績が得られる可能性も無いではない。しかし一般にはこれらの成績は強心薬の有効性を否定するのに十分な data であると考えられている⁵⁾⁶⁾。

(2) 我が国での開発

我が国で開発された2つの強心薬については少々異なる成績が得られつつある。

Denopamine (カルゲート) の第4相試験⁷⁾として大規模な open study が最近終了した。237例を対象とした平均460日に亘る観察の結果、年間心臓死による死亡率は7.4%という結果が得られた。本研究は対照群を置かなかったため決定的な結論が得られない。また残念ながら我が国では大規模な心不全患者の自然歴の検討が行われていない。また我が国の心不全患者の予後は虚血心患者が比較的少ないこともあって諸外国のそれよりも良好であることが予想される。しかし以上の点を考慮しても悪くない成績であると考えられる。現在 Control study が進行

中である。良好な理由の一つとして本薬は心筋内 cyclic AMP の上昇が比較的少ない事、等が挙げられよう。

第2は Vesnarinone (アーキン Z) である。本薬は副作用のため現在条件付きで使用が許可されている。米国において大規模な治験が行われ、その成績が昨年11月のAHA総会で発表され注目を浴びた⁸⁾。すなわち各々約250名よりなる実薬群および placebo 群を対象とし、6ヶ月で実薬群の累積死亡率が placebo 群のそれよりも62%減少した。方法に若干の異論も提出されたが、強心薬として心不全患者の予後改善の data が得られたことの意義は大きい。その理由として本薬のイオンチャネルに対する作用による徐脈作用等も考えられる。

(3) Ca-Sensitizer

Ca-sensitivity は細胞内 free Ca 濃度の変化と強心作用の対比から得られた概念で機序は明かでない。sensitivity が増せば細胞内 Ca の上昇が少ない、Ca 移動のためのエネルギー消費が少ない等の利点予想される。Pimobendan 等の今後の成績が期待される。

6. 今後の展望

これからの強心薬の開発はどのようになされるべきであろうか。従来のように機序を無視して力学的パラメーターのみによる薬物の選択、開発は無意味であり、図3のようになるであろう。それには膜を含む心筋内機序のより詳細な研究、知見の進歩が必要である⁹⁾。他方、心拍数、エネルギー消費、不整脈、他の調節因子との関係等の多方面の作用の検討も必要である。強心薬の開発は新しい時代に入りつつある。

〔参考文献〕

- 1) Maskin CS, Forman R, Klein NA, Sonnenblick EH, Le-Jemtel TH. Long-term amrinone therapy in patients with severe heart failure. *Am J Med* 1982; **72**: 113-118.
- 2) Packer M & Leier CV. Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. *Circulation* 1987; **75**: IV 55-63.

- 3) Packer M et al for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 1991; **325**:1468-1475.
- 4) The Xamoterol in severe heart failure study group. Xamoterol in severe heart failure *Lancet* 1990; **336**:1-6.
- 5) Uretsky BF et al for the Enoximone Multicenter Trial Group. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. *Circulation* 1990; **82**:774-780.
- 6) Yusuf Y & Teo K. Inotropic agents increase mortality in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1990; **82**: III-693.
- 7) 飯塚昌彦, 木全心一, 篠山重威, 久萬田俊明, 弘田雄三 慢性心不全に対する経口強心薬 Denopamine 長期投与試験結果—全国多施設オープン試験成績—薬理と治療 1993; 21: 印刷中.
- 8) Feldman AM et al. Results of a multi-center study of OPC-8212 in chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; **86**:I-374.
- 9) Feldman AM et al for the Vesnarinone Study Group. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *New Engl J Med* 1993; **329**:149-155.
- 10) Morgan JP, Mechanism of action of inotropic drugs. p. 136 (No. 6), Update to Heart Disease ed Braunwald E.