内科学の展望 (第10回)

—循環器疾患について—

C1. 心不全治療の進歩

山口大学医学部第二内科
楠川 禮造

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1982—CARDIOVASCULAR DISEASES— C1. RECENT PROGRESS IN TREATMENT OF HEART FAILURE

Reizo KUSUKAWA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Yamaguchi University School of Medicine, Ube

はじめに

心不全の治療は基礎疾患に対するもの、誘因に対するもの、一般療法として安静および食塩制限、薬物療法、以上の四つに大別することが出来る。何れの治療法においても基礎的あるいは臨床的研究により近年急速に進歩しているが、本論文ではその中でも特に著しい薬物療法を取り上げたが、これは利尿剤、強心配糖体およびcatecholamine等の陽性変力物質と血管拡張剤に分けることが出来る。

以下この3種類の薬物の心不全治療における、最近の知見について述べる。

1. 利尿剤

利尿剤の使用の目的は心不全において過剰に貯留したNaおよび水を排泄して体液の正常化を計り、静脈うっ血を改善することである。

利尿剤はその化学構造あるいは薬理作用により表1の如くthiazide系利尿剤およびその類似薬、カリウム保持性薬、強力ループ利尿剤、その他に分けることが出来る。表1に示している利尿剤の大部分は、既に可成り以前より臨床に用いられているものである。最近新しいloop利尿剤およびthiazide系利尿剤が登場しているが、約10数年前より用いられているfurosemideあるいはetacryn酸に優るものはない現状である。

利尿剤は一般的にNYHA心機能分類Class IIに

表1. 現在臨床に使用されている代表的な利尿剤

GENETIC NAME	TRADE NAME
Thiazide and related drugs	
Hydrochlorothiazide	Dichlotride
Trichlormethiazide	Fluitran
Methyclothiazide	Enduron
Potassium retaining drugs	
Spironolactone	Aldacton A
Triamteren	Triteren
Potassium Canrenoate	Soldactone
Very potent drugs	
Furosemide	Lasix
Ethacrynic Acid	Edecril
Bumetanide	Lunetron
Other drugs	
Acetazolamide	Diamox
Methazone	Normelan

なつてから使用を始めるが、原則として比較的mildなthiazide系利尿剤より始め、Class IIIではloop利尿剤、IVではloop利尿剤とカリウム保持性薬との併用を行う。

次に利尿剤の代表としてfurosemideの心不全の血行動態に及ぼす影響について述べる。

NYHA class II乃至IVの弁膜症患者16例、正常者1例、計17例にfurosemide 20mgを静注し、その前後の平均末梢動脈圧(mBP)、平均肺動脈圧(mPA)、平均肺毛細管圧(mPC)、心拍出量(CO)、1回拍出量(SV)、心仕事量(CW)、1回仕事量(SW)、循環血液量(BV)を測定した。mPCは静注後15分で既に有意の低下を示し、更に30分、60分後で平均15%の低下を示した。mBPは有意の変

表2. Furosemide 20mg静注後15分, 60分における血行動態の変化を示す. N: 正常, MS: 僧帽弁狭窄症, MI: 僧帽弁閉鎖不全症, MSI: 僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症, AR: 大動脈閉鎖不全症 ↓: 低下, ↑: 上昇 / \ それぞれ上昇低下傾向, → 不変

Diseases class	PCm	after 15 min							after 60 min						
		PCm	HR	CO	SV	↑	↓	→	PCm	HR	CO	SV	↑	↓	→
N	9														
MS, I	11														
MI, I	9														
MS, II	14														
MS, AR	15														
MS, AR	18														
MS, AR	22														
MS, AR	25														
MS, AR	26														
MS, AR	21														
MS, AR	22														
MS, AR	28														
MS, AR	28														
MS, AR	31														
MS, AR	33														
MS, AR	35														
MS, AR	18														

化なく, mPA, BV, CO, SVは30分および60後低下したが, 心拍数(HR)には前後で差はなかった。

表2は個々の症例について, NYHAのclass, mPC, furosemide投与後15分および60分後の各血行動態値の変化の方向を示している. Class IIではfurosemide投与後60分でmPCは1例で上昇したが残りの7例では不変又は低下を示し, COおよびSVは1例で不変であったが, 他はすべて減少した. この事はfurosemide投与後一定の機能曲線上を左方に移動した事を示している. Class IIIおよびIVでは8例中1例を除きfurosemide静注後60分でmPCは不変又は低下を示し, COは1例を除き全例増加, SVは3例で減少したが残りは不変又は増加を示した. この事は明らかに改善された機能曲線上に移動したと思われる症例のあることを示している¹⁾. しかし一般的に利尿剤は主として前負荷を減少するため心拍出量を低下する作用を有しており, 又, 重症例に循環血漿量のみ強力に減少せしめると, 体液の電解質および酸塩基平衡が破綻して種々の副作用をきたし, 難治性の心不全を招く事があるので, 利尿剤の効果のみを余り強く効かせないで陽性変力物質の併用が必要である。

2. 陽性変力物質

心不全においては, 心筋の収縮性の低下がその原因となつてることが多いので, 陽性変力物を

表3. 現在臨床的に使用され, 又は治験中の代表的陽性変力物質

CARDIAC GLYCOCIDES	Digitalis Ouabain Proscillaridin
CATECHOLAMINES	Norepinephrine Isoproterenol Dopamine Dobutamine Prenalaterol Pirbuterol Salbutamol
Others	Glucagon Amrinone TA-064

用いて収縮性を改善し心拍出量の増加を計ることは合理的な治療法である. 陽性変力物質の代表ともいべきdigitalis剤は既に200年の歴史があり, 現在においても心不全治療の重要な位置を占めている. しかしこれは中毒量と有効量との比が小さく, 陽性変力効果を強力に期待すれば臨床的に中毒をきたす危険性が増加する. 又心不全が重症になる程digitalis剤に対する感受性が増加するため, 十分な陽性変力効果は期待出来ない. このためdigitalis剤以外の陽性変力物質の開発が現在迄なされている. これらの代表的なものをあげると, 表3の通りである。

まずcatecholamine類としてはnorepinephrine, isoproterenol, dopamine³⁾, dobutamine²⁾が臨床に広く用いられている. これらは非経口薬剤であるが, 最近経口投与可能なprenalaterol⁶⁾, pirbuterol⁴⁾, およびsalbutamol⁷⁾も臨床に用いられつつある. これ以外にglucagon⁸⁾, amrinone⁹⁾, TAO64の臨床治験が行われている. 以下陽性変力物質の代表として, dopaminおよびTAO64の効果について述べる。

Dopaminは心臓神経に存在する内因性norepinephrineを放出せしめる他, 一部直接 β_1 受容体を刺激することにより収縮性を増強する作用を有している. 急性心筋梗塞症8例にdopaminを3~8 γ /kg/分の速度で静脈内点滴を行ない, その前後の血行動態値の変化を測定した. 対象はForrester分類でSubset IIが2例IIIが6例である. 図1の如

図1. Dopamin 3～8 γ /kg/分速度で静脈内点滴前(B)および後(A)の各血行動態的变化を示す。

くmBP, 右房圧(RA), 肺動脈拡張期圧(PAEDP)は投与前後で有意差はなかった。CIおよびSIは有意に増加し, 末梢血管抵抗(TSR)は減少, 心拍数は有意に増加した。dopamin投与後Subset IIの1例がSubset Iに, Subset IIIの3例がIに移行した。dopaminはこの様に急性左心不全に対して心機能の改善には有効である。この他dobutaminもほぼ同様の作用を有しているが, いずれも非経口的投与であるため, 慢性心不全に対する長期投与には不適当である。

TAO64はcatecholamine類ではないが, 陽性変力作用を有する薬剤として臨床的に治験を行なっている。次にそれを紹介する。対象となつたのはうつ血型心筋症4例, 連合性弁膜症4例, その他5例, 計13例であり, NYHA Class I 1例, II 4例, III 5例, IV 3例である。TAO64は6例に15mg, 6例に30mg, 1例に90mgを1日3回に分けて投与した。投与後の体重, 尿量, 心胸郭比, 血行動態各値の値は前の値に対する%として示し, NYHAの心機能分類は治療による各classへの移動によって示した。図2, 3は各指標の変化を表わしたものである。NYHA心機能分類上6例

図2. TAO64投与前後のNYHA心機能分類, 体重(BW), 尿量(UV), 心胸郭比(CTR)の変化を示す。横軸の0はcontrol, 15, 30, 90mgは投与量を表わす。

図3. TAO64投与前後の血行動態値の変化を示す。

において改善を認め, 30mg投与群で体重, 尿量および心胸郭比で有意の変化を認めた。又mBPおよび心拍数は30mg投与群で有意の上昇を示した。1回拍出量は投与前後有意差はなかったが, 心係数は増加した。以上の如くTAO64投与により心機能の改善が認められた。この対象となつた症例は何れもdigitalisおよび利尿剤を投与しており, 重症心不全のdigitalis補助薬として使用可能と考えられる。この他経口投与可能な陽性変力物質の臨床研究が盛んに行なわれており, 将来期待される所である。

3. 血管拡張剤

血管拡張剤による心不全の治療はここ数年の間に広く臨床に用いられる様になってきた。血管拡張により心機能が改善され得ることは既に20数年前より知られていたが¹⁰⁾¹¹⁾、実際に臨床に応用される様になったのはイギリスにおいては1971年 Majid等¹²⁾が、アメリカにおいてはFranciosa等¹³⁾がそれぞれphentolamine, nitroprussidを急性左心不全の治療に使用して以来である。その後急速に本療法の基礎並びに臨床的研究が進歩し¹⁴⁾、現在では陽性変力物質、利尿剤と並んで盛んに心不全の治療に用いられている。

表4は現在臨床に使用されている血管拡張剤を示している。これらの薬剤はその作用機序により、主として静脈系を拡張するもの、動脈系を拡張するものおよび両者に作用するものの、三つのgroupに分けることが出来る。次にこれらの血管拡張剤の数種について、血行動態に及ぼす作用を述べる。

Nitroglycerineは主として静脈系に作用する薬剤であり、静注用、舌下用、および局所用の3種

表4. 現在臨症的に使用され、又は治験中の代表的血管拡張剤

VENODILATORS	Nitroglycerine, Nitrates Molsidomine, Trimethaphan
ARTERIO- LAR DILATORS	Hydralazine, Minoxidil Nifedipine, Diltiazem Prostacyclin, Prostaglandin E
ARTERIO- LAR AND VENODILATORS	Sodium nitroprusside Phentolamine, Prazosin Trimazon, Captopril Phenoxybenzamine

表5. Nifedipine (Nfd) 10mg投与前後の血行動態値測定のprotocolを示す。

#	Method
Protocol of RI study	
Without Nfd	1 Resting
	2 Exercise (1st)
resting for 60 min.	
resting for 30 min. ←oral Nfd(10 mg)	
with Nfd	3 Resting
	4 Exercise (2nd)

- 1) LVEF (by radionuclide cardiac pool study)
- 2) Blood Pressure (by sphygmomanometer)
- 3) Cardiac Output (by LV-RI Counts and the relation LV-Volume to LV-RI Counts)

類の剤形があるが、その作用は効果発現および持続時間を除いては何れも同様である。急性心筋梗塞11例にnitroglycerine軟膏を使用し、その前後の血行動態を図4に示している。11例中2例はForresterのSubset 1, 9例はSubset IIである。使

図4. Nitroglycerine軟膏 (NGO) 使用前 (B) および後 (A) の各血行動態値の変化を示す。

図5. Diltiazem 1mg/分 の速度で静注30分後の血行動態値の変化を示す。Bは前、Aは後である。

表 6. Nifedipine 10mg投与前後の各血行動態値の変化を示す。－はcontrol, ＋は投与後, S-Bp: 収縮期血圧, D-Bp: 拡張期血圧, EDV: 拡張終期容積, ESV: 収縮終期容積

Result

1) at rest (n=30)

	HR	S-BP (mmHg)	D-BP	PRP ($\times 100$ mmHg/m)	EDV (ml)	ESV	SV	CO (l/min)	EF (%)
Nfd -	64 $\pm$ 2	124 $\pm$ 3	79 $\pm$ 2	79.8 $\pm$ 3.2	173 $\pm$ 15	109 $\pm$ 15	66 $\pm$ 3	4.31 $\pm$ 0.21	42.6 $\pm$ 2.3
Nfd +	73 $\pm$ 2 (m $\pm$ se)	108 $\pm$ 3	69 $\pm$ 2	77.6 $\pm$ 3.7	176 $\pm$ 18	110 $\pm$ 19	68 $\pm$ 3	4.94 $\pm$ 1.30	44.0 $\pm$ 2.4
p<	0.001	0.001	0.001	NS	NS	NS	NS	0.001	0.02

2) on Exercise (n=15)

	HR	S-BP	D-BP	PRP ($\times 1000$)	EDV	ESV	SV	CO	EF
Nfd -	107 $\pm$ 4	159 $\pm$ 4	87 $\pm$ 2	17.1 $\pm$ 0.8	154 $\pm$ 11	90 $\pm$ 10	64 $\pm$ 5	6.74 $\pm$ 0.50	43.0 $\pm$ 3.0
Nfd +	111 $\pm$ 5	138 $\pm$ 5	77 $\pm$ 4	15.4 $\pm$ 0.9	154 $\pm$ 12	86 $\pm$ 10	68 $\pm$ 5	7.47 $\pm$ 0.50	46.0 $\pm$ 3.0
p<	NS	0.001	0.02	0.02	NS	NS	NS	0.05	NS

用後PAEDP, およびRAは有意に低下したが, CI, SI, TSRおよびHRは前後有意差はなかった。nitroglycerineにより Subset IIの9例は全例Iに移行し左心不全の改善が認められた。

次に主として動脈系に作用すると考えられるCa-antagonistの2種類について, その血行動態への影響について述べる。発症より24時間以内の心筋梗塞症6例にdiltiazemを1mg/分の速度で30分間点滴静注し, 各血行動態値の変化をcontrol, 点滴開始後5分, 10分, 15分, 30分および中止後30分で観察した。図6の如くmBP, RAは有意の変化は示さなかったが, HRは減少し, PAEDPは上昇の傾向を示した。又CIには有意の悪化はなかったがSIは増加し, TSRは減少した。HRとmBPの積すなわちdouble productは有意に減少した。以上diltiazemによる血行動態への作用としては, 後負荷の減少とHRの低下によるdouble productの減少が認められた。PAEDPの有意の上昇およびRAの上昇傾向を示すことは他の血管拡張剤の作用と多少異なっているが, その原因としては1回拍出量の増加によると考えられる。

次にnifedipin 10mg投与前後の安静時およびergometer負荷時の血行動態変化を観察した。対象は発症より少なくとも2カ月以上経過した陳旧性心筋梗塞症である。方法および結果はそれぞれ表5, 6に示している。安静時においては投与後HR, CO, および駆出率(EF)は何れも有意に増加し,

動脈圧は低下した。ergometer負荷時には動脈圧の上昇は有意に抑制され, COは増加, HRには差はなかった。

その結果としてはPRPは有意に減少した。nifedipineはこれらのことから, 心不全における安静および運動負荷時の血行動態を改善する傾向があると思われる。

以上紙面の都合で血管拡張剤を数種紹介するに止めたが, 本剤は心機能および静脈うっ血両者の改善作用を具えており, しかも心筋の酵素消費量を抑制する性質を有している。心不全の治療法として有用である。しかしこれは比較的新しい治療法であり, 今後本治療法の適応, 長期投与の効果, 作用の異なる血管拡張剤の併用, 又は利尿剤, 陽性変力物質との併用, 副作用について充分に検討する必要があると考えられた。

おわりに

心不全治療の進歩として, 利尿剤, 陽性変力物質および血管拡張剤による薬物療法をとり上げ, 現在臨床において使用されている薬剤を紹介し, その数種について心不全の血行動態に対する影響を述べた。

協同研究者: 小川宏, 池園徹, 尾崎正治, 松田泰雄, 久萬田俊明

文 献

- 1) Wilson JR, et al: Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. Amer J Med 70: 234, 1981.

- 2) Sonnenblick EH, et al: Dobutamine: A new synthetic cardioactive sympathetic amine. *New Engl J M* 300: 17, 1979.
- 3) Goldberg LI: Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 24: 1, 1972.
- 4) Awan NA, et al: Hemodynamic effects of oral pirbuterol in chronic severe congestive heart failure. *Circulation* 63: 96, 1981.
- 5) Colucci WS, et al: Acute and chronic effects of pirbuterol on left ventricular ejection fraction and clinical status in severe congestive heart failure. *Amer Heart J* 102: 564, 1981.
- 6) Waagstein F, et al: Clinical results with prenalterol in patients with heart failure. *Amer Heart J* 102: 548, 1981.
- 7) Sharma B and Goodwin JF: Beneficial effect of salbutamol in cardiac function in severe congestive cardiomyopathy. Effect on systolic and diastolic function of the left ventricle. *Circulation* 58: 449, 1978.
- 8) Parmley WW and Sonnenblick EH: Glucagon: A new agent in cardiac therapy. *Amer J Cardiol* 27: 298, 1971.
- 9) LeJemtel TH, et al: Sustained beneficial effects of oral amrinone on cardiac and renal function in patients with severe congestive heart failure. *Amer J Cardiol* 45: 123, 1980.
- 10) Sonnenblick EH and Downing SE: Afterload as a primary determinant of ventricular performance. *Amer J Physiol* 204: 604, 1964.
- 11) Wilckin DEL: Effect of alteration in aortic impedance on the performance of the ventricles. *Circ Res* 14: 283, 1964.
- 12) Majid PA, et al: Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart failure. *Lancet* 2: 720, 1971.
- 13) Franciosa JA, et al: Improved left ventricular function during nitroprussid infusion in acute myocardial infarction. *Lancet* 1: 650, 1972.
- 14) Cohn JN: Vasodilator I, II, III, IV, V. *Prog Cardiovasc Dis* 24: No 3, 4, 5, 6, 25: No 1, 1982.