

強心薬の運動耐容能に及ぼす影響

松本晃裕* 百村伸一* 横山郁夫*
大谷余志* 芹澤剛* 飯塚昌彦**

強心薬は心拍出量増大や肺毛細管圧低下などの血行動態の改善をもたらすが、それが運動耐容能に及ぼす影響については単に血行動態の改善をもたらす効果のみならず、全身的レベルにおいての deconditioning からの回復が二次的に運動耐容能を改善するという機序も考えられている。そうした全身的な機序も含めた強心薬の運動耐容能に及ぼす影響を検討するため、pimobendan (UDCG 115-BS) の急性効果と慢性効果の結果について述べる。

1. Pimobendan (UDCG 115-BS) の急性効果

近年新しい心不全治療薬の薬効評価において AT を始めとする呼気ガス分析指標の重要性が認識されるようになってきた¹⁻⁴⁾。新しい経口強心薬で収縮蛋白の Ca^{2+} 感受性を亢進する作用と phosphodiesterase 阻害作用を合わせ持つ pimobendan が安静時において心機能を改善することは知られている⁵⁻⁶⁾。今回本薬剤について呼気ガス分析を含めた運動耐容能と血行動態を同時に観察し、強心薬の運動耐容能に及ぼす急性効果を検討した。

(1) 対象および方法

New York Heart Association 心機能分類で II 及び III 度の慢性心不全患者 9 名 (拡張型心筋症 8 名, 大動脈弁閉鎖不全症 1 名, 年齢: 23 から 66 才まで) を対象とした。安静時左室駆出分画は 0.18 - 0.40 であった。

第 1 日目にサーミスタ付き Swan-Ganz 右心カ

テーテルを挿入し, single-blind crossover test として, 第 2 日目と第 3 日目に placebo か pimobendan 2.5-5 mg を経口投与し 3 時間後に坐位自転車エルゴメーター (ロード社製 WLP-400) による運動負荷を施行した (図 1)。運動負荷のプロトコールは 4 分間 20 W の warming-up 後, 6 秒毎に 1 W ずつ増加する ramp 負荷とし, end point は息切れか下肢疲労とした。Breath-by-breath 法の呼気ガス分析機 (ミナト社製 RM-300) を用い, 酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$)・二酸化炭素排泄量 ($\dot{V}CO_2$)・換気量 ($\dot{V}E$) などの指標を測定し, AT は V slope 法または $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ 関係 (図 2) より求めた。血行動態指標は 1 分毎に測定し, また心拍出量は熱希釈法で求めた。 β -blocker は 1 週間, digitalis, 利尿薬, 血管拡張薬は 1 日間の休薬期間をおいた。

(2) 結果

Pimobendan 投与により安静時において心拍数は 89 ± 14 から 99 ± 18 beats/min と増加 ($p < 0.05$) し, また血圧は 87 ± 12 から 83 ± 12 mmHg と低下したが統計的に有意差はなかった。肺動脈圧は 26 ± 9 から 20 ± 7 mmHg ($p < 0.05$), 右房圧は 7 ± 2 から 5 ± 2 mmHg ($p < 0.05$) と低下した。最大運動時において pimobendan 投与後, 心拍数は 155 ± 23 から 157 ± 20 beats/min, 血圧は 111 ± 19 から 111 ± 22 mmHg と不変だった。肺動脈圧は 46 ± 16 から 38 ± 11 mmHg ($p < 0.05$), 右房圧は 13 ± 4 から 10 ± 4 mmHg ($p < 0.05$) と低下した。Pimobendan 投与により肺毛細管圧は安静時, 運動時ともに有意に減少した。また心拍出量は安静時, 運動時ともに増加した (図 3)。

図 4 に示すように, pimobendan 投与により最大酸素摂取量は 17.9 ± 4.4 から 18.7 ± 4.1 ml/

*東京大学第二内科

**独協医科大学第一内科

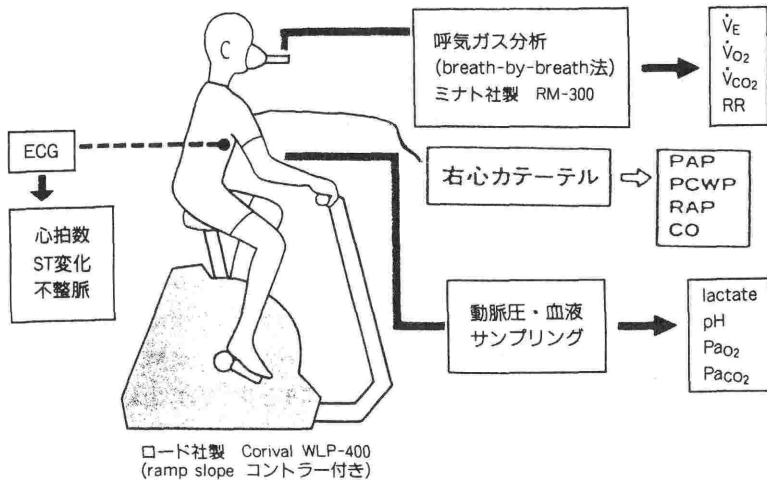


図1 運動負荷中の呼気ガス分析と血行動態測定の方法

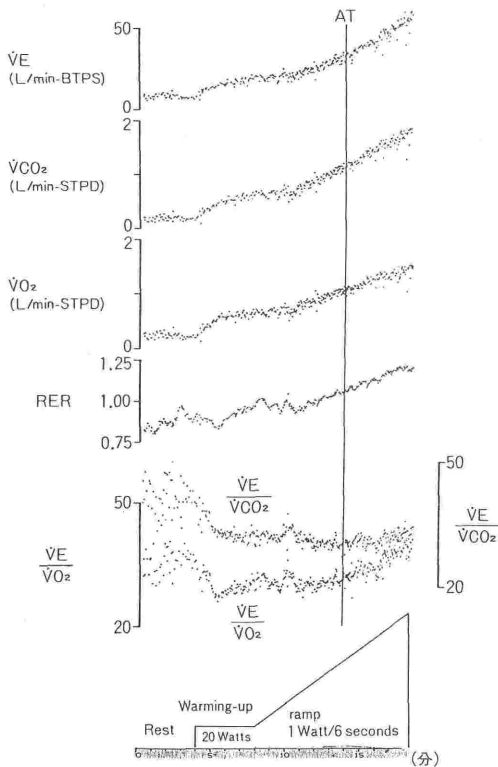


図2 呼気ガス分析の実例

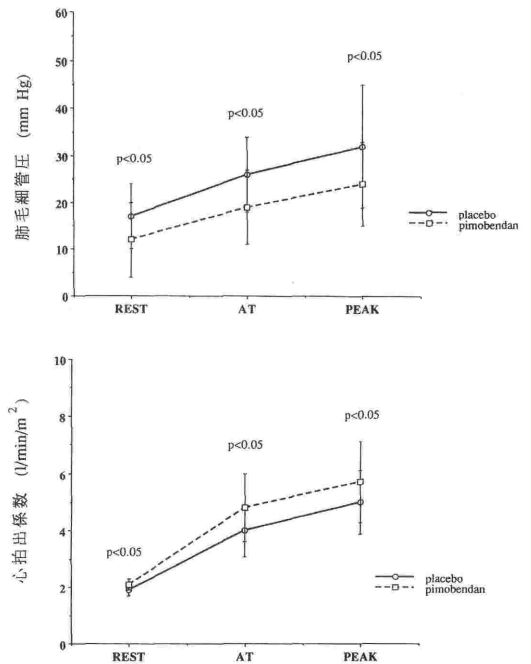


図3 安静時および運動時の肺毛細管圧, 心拍出係数に対する pimobendan の効果. mean±SD.

min/kg, 最大運動強度は 87 ± 34 から 93 ± 33 W と増加したが統計的な有意差はなかった. しかし, AT は 12.8 ± 1.6 から 13.8 ± 1.7 ml/min/kg と増加 ($p < 0.05$) し, この時の運動強度も 53 ± 18 から 58 ± 18 W と増加 ($p < 0.05$) した.

(3) 考察

Pimobendan 投与により安静時, 運動時とも肺毛細管圧は低下, 心拍出量は増加し, 心ポンプ機能の向上が見られた. このことは他の報告にあるように pimobendan が安静時において血行動態を改善するのみならず^{5,6)}, 運動時にも血行動態を改

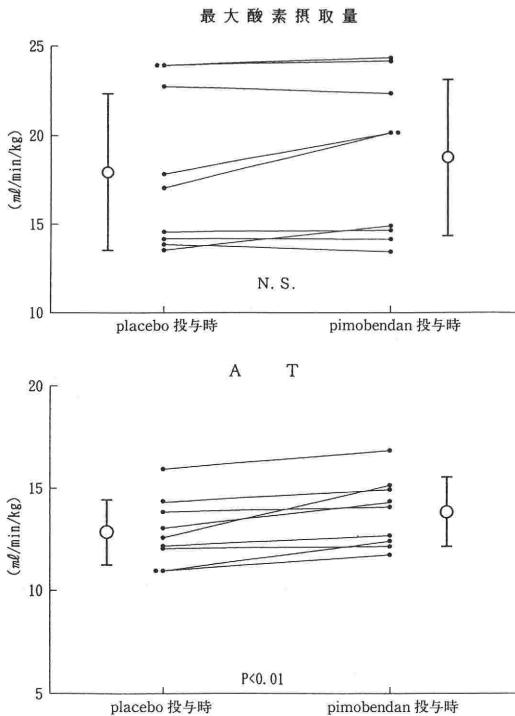


図4 最大酸素摂取量 (peak VO₂) と嫌気性代謝閾値 (AT) に対する pimobendan の効果. mean±SD.

善することを示すものである。慢性心不全患者の運動耐容能低下の主要な機序は、運動時における心拍出量の増加の不足による運動筋群への血流不足 (hypoperfusion) により、健常者よりも低い負荷レベルにおいて anaerobic な代謝を起こし、乳酸の蓄積やアシドーシスを生じ、そのため運動筋の疲労が生じたり、換気を亢進させる為呼吸困難が生じることであると考えられている⁷⁻⁹⁾。従って、心不全患者に対して強心薬を投与すると運動時においても心拍出量の不足が改善され、運動筋群への hypoperfusion の改善が生じ、ひいては運動筋での酸素摂取の増大による代謝の改善が生じる。その結果 AT や最大酸素摂取量などの運動耐容能の改善が生じると考えられる (図5)。

しかしながら、同一患者においてこういった薬剤の急性投与によって、心拍出量の増加に伴い AT の改善が見られるか否かについての結果は必ずしも一定でない。たとえば、労作性狭心症患者に Ca²⁺-blocker の1種である nifedipine を投与したところ、運動中の心拍出量は増加したが下肢

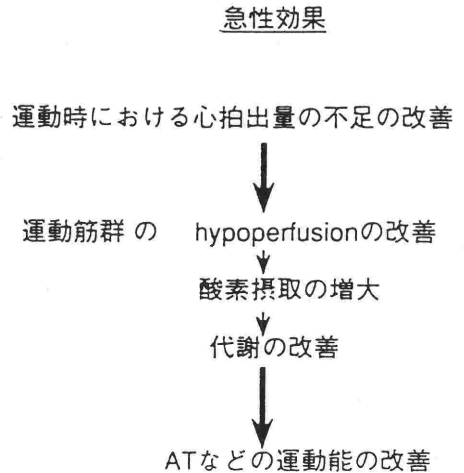


図5 慢性心不全患者に対する強心薬の運動耐容能に及ぼす急性効果

血流量は増加せず、運動時の酸素摂取量は不変で運動耐容能の改善は生じなかった¹⁰⁻¹¹⁾。また、心不全患者において dobutamine 投与時に、心拍出量の増加に伴い下肢血流量が増加したにもかかわらず運動筋での乳酸産生が抑制されず、酸素摂取量や運動耐容能の改善に結びつかなかった¹²⁻¹³⁾ (図6)。更に、動脈系の血管拡張薬である hydralazine 投与にても同様の報告がある¹⁴⁻¹⁵⁾が、これらの理由として下肢運動筋自体への血流量は直接測定できない為、運動筋自体への血流量が薬剤投与により増加していない可能性が存在することや、もし運動筋への血流量が増加していても運動筋内部での血流のシャントなどの分布の異常が生じれば酸素利用の向上につながらないことなどが考えられよう。一方、phosphodiesterase inhibitor である amrinone の急性投与は運動時の心拍出量を増加し、運動筋の乳酸産出を抑制し、運動時間や最大酸素摂取量を改善したということや¹⁶⁻¹⁸⁾ milrinone の急性投与により AT や最大酸素摂取量などの運動耐容能の改善を生じる⁴⁾ことが報告されており、このことは phosphodiesterase inhibitor は運動時に単に心拍出量を増加させるだけでなく、運動筋自体への血流量を有効に増加することを示唆している。一方、本研究でも pimobendan の急性投与により運動耐容能の指標である AT は増加したが、これは血行動態の改善に伴う下肢運動筋への有効な血流量の増加を反映していると考えられた。

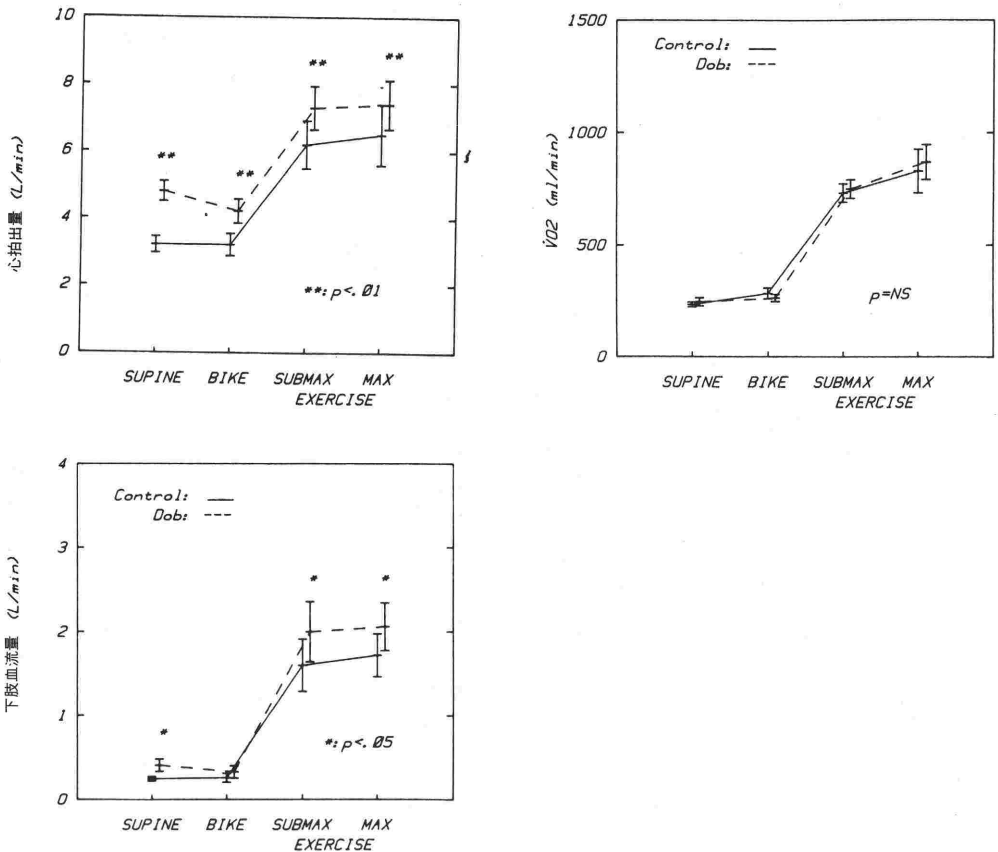


図6 Dobutamine 急性投与の心拍出量, 下肢血流量, 酸素摂取量に及ぼす影響. 文献13) より改変

2. 慢性効果

本薬剤の米国における multicenter trial の結果¹⁹⁾を示す。対象は New York Heart Association 心機能分類にてⅢ度, Ⅳ度の計198人である。内訳は ischemic cardiomyopathy が約45%, dilated cardiomyopathy が約40%であり, 左室駆出分画は22±9%と低下していた。トレッドミルを使用し modified Naughton 法による症候限界性運動負荷を施行し, 投与前から投与後3カ月までの運動耐容能の改善の有無を検討している。図7に示すように 5 mg の投与群では運動時間と最大酸素摂取量の両方が有意に増加し, 10 mg 投与群で運動時間が増加した。

強心薬が運動耐容能に及ぼす慢性効果は, 急性効果に比べて複雑な機序が考えられる (図8)。本薬剤によって急性期より心拍出量の増加や肺うっ血の低下などの血行動態の改善が生じる。強心薬投与によって心拍出量が増加して, 患者の息切

れや下肢疲労感が改善すると, より強度の強い運動ができるようになる。すると全身的な deconditioning からの改善, 運動筋肉量の増加や運動筋の質的改善などが生じ, 更に運動耐容能の向上が起こるという好ましい循環を生じると考えられる。3カ月にわたって徐々に運動時間や最大酸素摂取量等の運動耐容能が改善したのは, このような全身的な deconditioning からの改善に時間を要した為と思われる。尚, 肺うっ血の緩和自体が直接的に運動耐容能を改善するか否かは, 未だ定まった見解はない。

以上を総括すると pimobendan の急性投与により, 運動時の心拍出量は増加し, これが活動筋代謝を改善したため運動耐容能の増加を生じたと考えられた。また慢性投与においては, 運動耐容能は3カ月まで次第に増加したが, それは全身的な deconditioning からの改善に時間を要したためと考えられた。

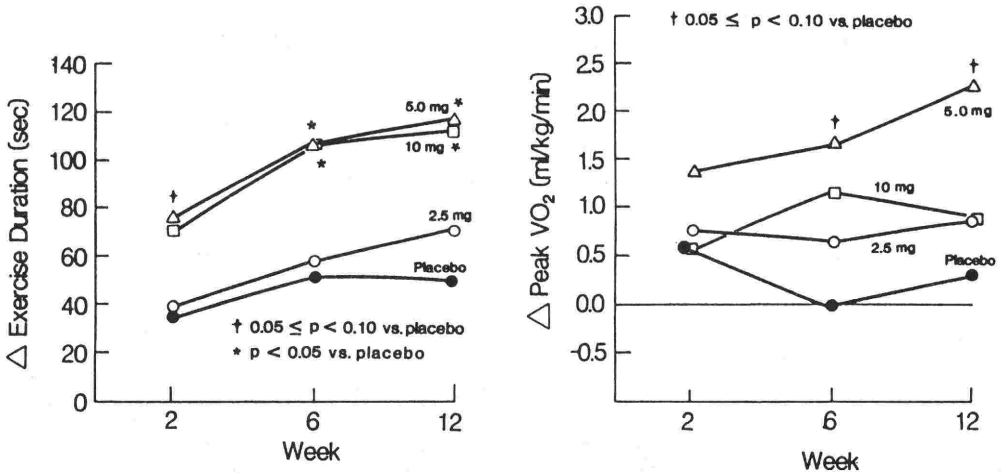


図7 Pimobendan 長期投与の運動時間と最大酸素摂取量に及ぼす影響. 文献19) より改変

慢性効果

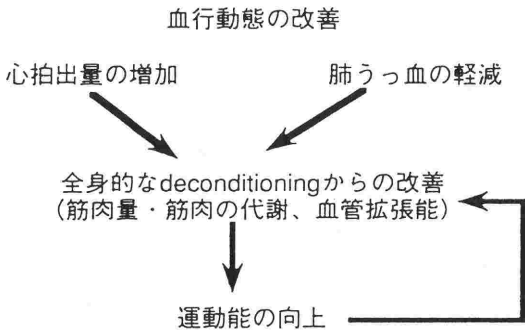


図8 慢性心不全患者に対する強心薬の運動耐容能に及ぼす慢性効果

文 献

- 1) Weber, K. T., Janicki, J. S., Maskin, C. S.: Effects of new inotropic agents on exercise performance. *Circulation* 1986;73(suppl. III):III-196-III-204.
- 2) McElroy, P. A., Janicki, J. S., Weber, K.: Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:35A-40A.
- 3) Sullivan, M. J., Atwood, J. E., Myers, J., Feuer, J., Hall, P., Kellerman, B., Forbes, S., Froelicher, V.: Increased exercise capacity after digoxin administration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1138-1143.
- 4) White, H. D., Ribeiro, J. P., Hartley, L. H., Colucci, W. S.: Immediate effects of milrinone on metabolic and sympathetic responses to exercise

- in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;56:93-98.
- 5) Hagemeyer, F., Brand, H. J., Mechelen, R.: Hemodynamic effects of pimobendan given orally in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989;63:571-576.
- 6) Hasenfuss, G., Holubarsch, C., Heiss, W., Just, H.: Influence of UDCG-115 on hemodynamics and myocardial energetics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989;118:512-519.
- 7) Wilson, J. R., Ferraro, N.: Exercise intolerance in patients with chronic left heart failure: Relation to oxygen transport and ventilatory abnormalities. *Am J Cardiol* 1983;51:1358-1363.
- 8) Roubin, G. S., Anderson, S. D., Shen, W. F., Choong, C. Y. P., Alwyn, M., Hilly, S., Harris, P. J., Kelly, D. T.: Hemodynamic and metabolic basis of impaired exercise tolerance in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:986-994.
- 9) Sullivan, M. J., Knight, D., Higginbotham, M. B., Cobb, F. R.: Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with congestive heart failure: Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989;80:769-781.
- 10) Choong, C. Y. P., Roubin, G. S., Shen, W., Harris, P. J., Kelly, D. T.: Effects of nifedipine on systemic and regional oxygen transport and metabolism at rest and during exercise. *Circulation* 1985;71:787-796.
- 11) Thomson, A., Fletcher, P. J., Harris, P. J., Freedman, B., Kelly, D. T.: Regional distribution of cardiac output at rest and during exercise in patients with exertional angina pectoris before and after nifedipine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:837-842.
- 12) Maskin, C. S., Forman, R., Sonnenblick, E. H.,

- Frishman, W. H., LeJemtel, T. H.: Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1983;51:177-182.
- 13) Wilson, J. R., Martin, J. L., Ferraro, N.: Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: Role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol* 1984;53: 1308-1315.
 - 14) Rubin, S. A., Chatterjee, K., Ports, T. A., Gelberg, H. J., Brundage, B. H., Parmley, W. W.: Influence of short-term oral hydralazine therapy on exercise hemodynamics in patients with severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1979;44: 1183-1189.
 - 15) Wilson, J. R., Martin, J. L., Ferraro, N., Weber, K. T.: Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure. *Circulation* 1983;68:425-432.
 - 16) Siskind, J. S., Sonnenblick, E. H., Forman, R., Scheuer, J., LeJemtel, T. H.: Acute substantial benefit of inotropic therapy with amrinone on exercise hemodynamics and metabolism in severe congestive heart failure. *Circulation* 1981;64: 966-973.
 - 17) Lincoff, M. J., Weber, K. T., Andrews, V., Janicki, J. S., Sutton, M. J., Wilson, H., Rocci, M. L.: Amrinone in the treatment of chronic cardiac failure. *J Am Coll Cardiol* 1984;3: 1282-1290.
 - 18) Weber, K. T., Janicki, J. S.: Lactate production during maximal and submaximal exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:717-724.
 - 19) Kubo, S. H., Gollub, S., Bourge, R., et al.; for the pimobendan multicenter research group: Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. Results of a multicenter trial. *Circulation* 1992;85:942-949.