

血管拡張薬の運動能に及ぼす影響

小池 朗*

はじめに

健常者の運動能は心機能、運動筋での代謝、呼吸機能などの総合によって決まるが、心不全の場合は運動時の心機能すなわち運動筋への酸素輸送能の程度に大きく影響される。心不全に対する血管拡張薬の投与は、安静時には好影響をもたらすことが知られているが、運動時の心機能あるいは運動能におよぼす影響に関しては十分に解明されていない。軽度もしくは中等度の心不全を有する外来通院患者の場合、血管拡張薬が安静時の心機能より日常の活動能力、体動時の呼吸困難の改善にどれだけ影響をおよぼすかの方がむしろ重要である。

今回代表的な血管拡張薬である ACE 阻害薬 (enalapril), α 受容体遮断薬 (bunazosin), 硝酸薬 (isosorbide dinitrate) の心疾患患者の運動能に対する影響を、呼気ガス分析および心機能の面から

比較検討を行った。

方 法

NYHA 機能分類 II 度および III 度の心疾患患者を対象とした。運動負荷試験は坐位エルゴメーターを用い、20 W 4 分の warm-up の後 10 W/分の直線的漸増運動負荷試験を自覚的的最大負荷まで行った。薬効評価の指標として呼気ガス分析から lactic acidosis threshold (LAT), peak $\dot{V}O_2$ を測定し、また硝酸薬に関しては RI を用い運動負荷中の心機能の連続的な測定も行った¹⁾。

結 果

1. Enalapril maleate

a) 急性効果

cross-over 法による二重盲検比較試験を用い、enalapril 10 mg あるいはプラセボを 1 回投与し、6 時間後に運動負荷試験を施行した。LAT, peak

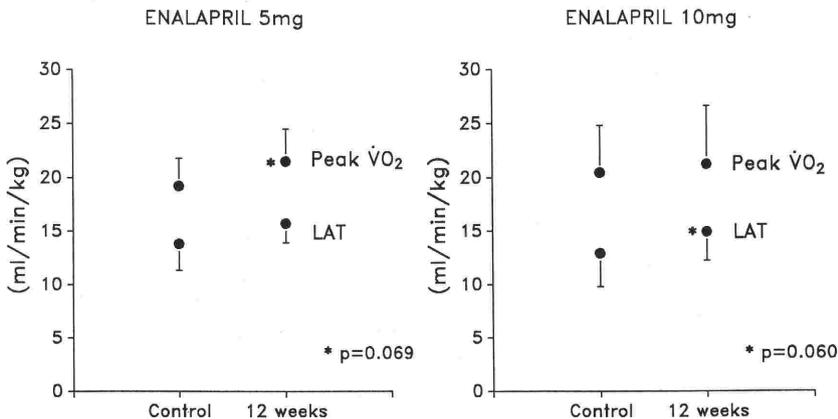


図1 Long-term effects of enalapril on the lactic acidosis threshold (LAT) and peak $\dot{V}O_2$. (from ref. 2).

*東京医科歯科大学医学部附属病院霞ヶ浦分院

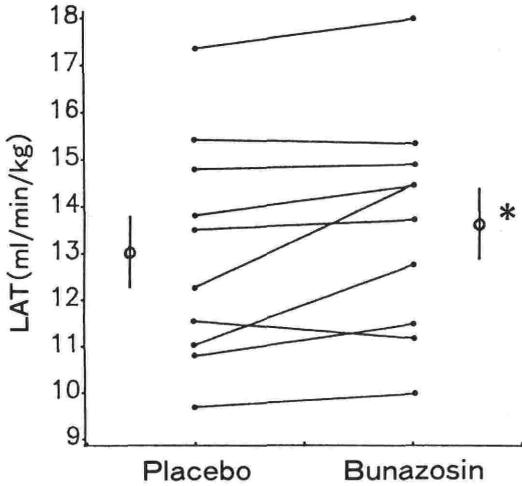


図2 Effects of bunazosin on the lactic acidosis threshold (LAT). (* $p < 0.05$ vs. placebo).

$\dot{V}O_2$ に関し enalapril とプラセボの間で有意差はなく, enalapril の急性効果は認めなかった²⁾.

b) 慢性効果

二重盲検比較試験を用い enalapril 5 mg, 10 mg あるいはプラセボを1日1回12週間投与し, 0週と12週に運動負荷試験を施行した. プラセボ投与群では LAT, peak $\dot{V}O_2$ とも変化はなかったが, enalapril 5 mg 投与群では, peak $\dot{V}O_2$ に, 10 mg 投与群では LAT に改善傾向を認めた (各々 $p = 0.069$ と $p = 0.060$, 図1)²⁾.

2. Bunazosin hydrochloride

NYHA II ~ III度の慢性心不全患者10例を対象とした. cross-over 法による二重盲検比較を用い

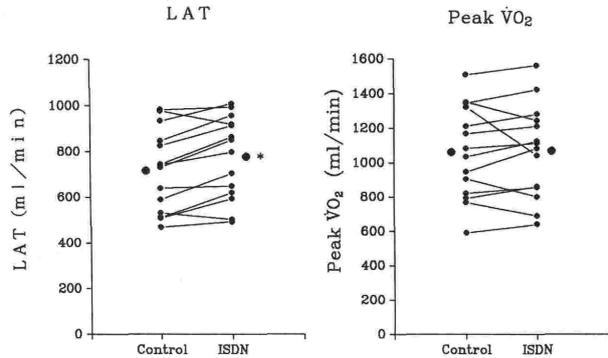


図3 Effects of isosorbide dinitrate (ISDN) on the lactic acidosis threshold (LAT) and peak $\dot{V}O_2$. (* $p < 0.01$ vs. control data, from ref. 3).

bunazosin 2 mg あるいはプラセボを1回投与し, 3時間後に運動負荷試験を施行した. α 受容体遮断薬である bunazosin 2 mg の単回投与により peak $\dot{V}O_2$ は不変であったが, LAT はプラセボ投与時の 13.0 ± 0.8 から 13.6 ± 0.7 ml/min/kg へ有意に増加した (図2).

3. Isosorbide dinitrate (ISDN)

冠動脈疾患8例を含む慢性心疾患患者14例に対し ISDN 5 mg の投与前と投与30分後に運動負荷試験を施行した. 心疾患患者に対する ISDN 5 mg の単回投与は, peak $\dot{V}O_2$ に関しては有意差を認めなかったが, LAT を投与前の 715 ± 173 から 775 ± 174 ml/min へ有意に改善した (図3)³⁾.

運動負荷中の左室駆出率の変化を図4の左に示す. 左室駆出率は負荷の増量にともない徐々に増加したが, ある時点で頭打ちとなりその後徐々に

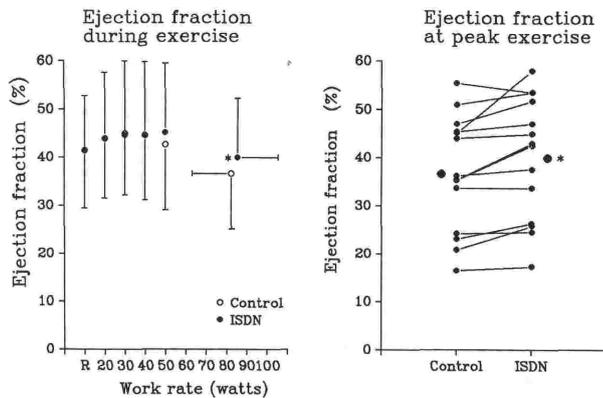


図4 Effects of isosorbide dinitrate (ISDN) on left ventricular ejection fraction during exercise. (* $p < 0.05$ vs. control data, from ref. 3).

低下した。安静時の左室駆出率は ISDN 投与前後で変化を認めなかったが、負荷量が中等度以上となると ISDN 投与後の左室駆出率の方が投与前より高いことがわかる。図4の右に全例の運動負荷終了時の左室駆出率を示す。運動負荷終了時の左室駆出率は ISDN の投与により 36.7 ± 11.6 から $39.9 \pm 12.3\%$ へ有意に増加した。またこれら運動能および心機能の改善は、安静時の左室駆出率が比較的高い症例においてより顕著であった³⁾。

考 察

ACE 阻害薬である enalapril においては、今回心不全患者の運動能に対する急性効果は認められなかった。Drexler ら⁴⁾ も同様の結果を報告しているが、enalapril の単回投与では心拍出量の増加がそのまま運動筋への血流増加すなわち酸素輸送能の改善には結びつかない可能性があり、そのために運動能の改善が得られなかったものと考えられた。一方 enalapril の長期投与が運動能の改善に有効であった機序として、enalapril の投与により動静脈酸素較差の開大など、運動筋での代謝の改善が関与している可能性が示唆された⁴⁾。

α 受容体遮断薬の単回投与による運動能の改善は、本薬剤の動静脈の拡張作用により運動筋への酸素輸送能が増加したためと考えられた。

硝酸薬は前負荷軽減と心筋虚血改善に由来する心機能の改善により運動筋への酸素輸送能が増加し、運動能の改善が得られたと考えられた。また硝酸薬による LAT の改善、すなわち運動能の改善は安静時の左室駆出率が比較的高い症例におい

てより顕著であった³⁾。これに関しては、今回の ISDN の投与量が 5 mg と小量であったことが影響した可能性はあるものの、心不全患者の運動能に対する血管拡張薬の投与は、心機能低下が軽度な症例に、より有用である可能性が示唆された。

血管拡張薬の投与による運動能の改善に関し、急性効果と慢性効果で異なった結果が得られることがしばしばある⁴⁾。その機序に関しては不明の点も多いが、運動能に対する血管拡張薬の急性効果は運動筋への酸素輸送能の増加によるが、慢性効果は運動筋での代謝の改善が関与していると考えられた。

文 献

- 1) Koike, A., Itoh, H., Taniguchi, K. et al.: Detecting abnormalities in left ventricular function during exercise by respiratory measurement. *Circulation* 80:1737-1746, 1989.
- 2) 谷口興一, 伊東春樹, 海老原昭夫ほか: 慢性心不全患者における Enalapril Maleate (MK-421) の運動耐容能に対する急性および慢性効果. *薬理と治療* 18: 131-148, 1990.
- 3) Koike, A., Itoh, H., Doi, M. et al.: Effects of isosorbide dinitrate on exercise capacity in cardiac patients: Relationship between oxygen uptake responses and hemodynamic effects. *Jpn Circ J* 54:1535-1545, 1990.
- 4) Drexler, H., Banhardt, U., Meinertz, T. et al.: Contrasting peripheral short-term and long-term effects on converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation* 79:491-502, 1989.