

血管拡張薬

久萬田 俊明*

要 旨

心不全では心拍出量の低下を補うため種々の代償機転が働く。神経体液因子の活性化は心不全における重要な代償機転の一つであり、細動脈収縮による臓器灌流圧の維持、静脈収縮や体液貯留による静脈灌流の増加をもたらす、低下した心拍出量の維持に役立つ¹⁾。しかしこれらの代償機転は諸刃の剣でもある。細動脈の収縮は末梢血管抵抗を上昇して左室駆出抵抗（後負荷 afterload）を増大させ、その結果心拍出量をさらに低下させる方向に働く。静脈収縮や体液貯留は肺や体静脈系にうっ血をもたらす、心臓の前負荷（preload）を増大する。それゆえ心不全における動・静脈の拡張は心拍出量およびうっ血の改善につながる。血管拡張薬が心不全の治療に使用される所以である。

血管拡張薬の種類と作用

動脈拡張薬、静脈拡張薬、動静脈拡張薬がある（表1）。

1. 動脈拡張薬

本剤にはヒドララジン、Ca拮抗薬があり、末梢細動脈を直接拡張する。その結果左室後負荷（血圧や末梢血管抵抗）が軽減され心拍出量は増加する。従って本剤は高血圧や末梢血管抵抗が上昇した低心拍出量性心不全に適する。静脈への直接的拡張作用はないが、心ポンプ機能の改善により二次的に静脈圧や肺動脈楔入圧も減少しうる。末梢血管抵抗の減少の程度は投与前の血圧に比例し、投与前の血圧が高いほど血管抵抗の減少が大である。

る。また、血圧降下に伴い反射性頻脈が起こりうる。ヒドララジンの長期投与は耐性を生じることが知られている²⁾。

従来のCa拮抗薬（ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム）は心筋収縮性を抑制する作用が強い³⁾。そのため収縮性の低下した心不全患者への投与には常に心不全増悪の危惧があった。これに対し最近開発された第2世代のジピドロプリジン系のCa拮抗薬は収縮抑制作用に比べて血管拡張作用が3-10倍強い³⁾。従って、心不全の治療薬としてより安全に使用できる可能性が示唆され始め、現在世界各国で心不全への適応が検討されている。日本ではニカルジピン静注薬のみが急性心不全の治療薬として認可されている⁴⁾。

2. 静脈拡張薬

硝酸薬がこの群に属し、容量血管である静脈を拡張する。体静脈拡張により静脈灌流は減少しうっ血が軽減する。従って本薬物は肺うっ血を主体とした心不全に適する。

3. 動静脈拡張薬

末梢細動脈と静脈をともに拡張する。プラゾシン、ブナゾシン、ニトロプルシッド、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬がこの群に属する。

表1 血管拡張薬の種類

1. 動脈拡張薬
ヒドララジン
Ca拮抗薬
2. 静脈拡張薬
硝酸薬
3. 動静脈拡張薬
プラゾシン
ブナゾシン
ニトロプルシッド(静注薬)
ACE阻害薬

*京都大学医学部第三内科

動・静脈拡張により心拍出量の増大と静脈灌流の減少が得られるので低心拍出量を伴う肺うっ血のある心不全に適する。プラズシンとブナゾシンは血管平滑筋の α 受容体に作用して動静脈を拡張するが、前者では長期投与で耐性が生じる⁵⁾。ニトロプルシッドは静脈内投与しかできない欠点がある。ACE阻害薬はアンジオテンシンIをアンジオテンシンIIへ変換する酵素(ACE)を阻害してアンジオテンシンIIの生成を抑制する。アンジオテンシンIIは強力な血管収縮作用を有するので⁶⁾その生成阻害は血管拡張をもたらす。

各血管拡張薬の作用を心拍出量と肺動脈楔入圧との関係で示すと図1のようになる(図1)。

血管拡張薬の長期予後

従来、心不全の治療は主に血行動態の改善や臨床症状の改善に向けられ、この目的のために利尿薬、ジギタリス、血管拡張薬(ACE阻害薬を除く)が使用されてきた。しかし、近年の米国Framinghamの疫学調査によれば、上記薬物の投与にも拘わらず重症心不全患者の予後は癌末期患者の予後に匹敵するほど重篤であることがわかってきた⁷⁾。心不全が不安定であるほど、また重症であるほど生存率は低く、血管拡張薬を服用していない患者は服用している患者に比べて死亡率が高い。Cohnらの大規模疫学調査(V-HeFT I)によれば、プラセボに比べてヒドララジンと硝酸薬の併用投与は有意に生存率を改善している⁸⁾。さらにCohnらの疫学調査の1年後には、ACE阻害薬のエナラプリルが重症心不全患者の予後を改善すると報告された⁹⁾。このように、作用機序の異なるヒドララジン・硝酸薬・ACE阻害薬などの血管拡張薬はいずれも心不全患者の予後を改善する。しかしV-HeFT II疫学調査によれば血行動態の改善はヒドララジン・硝酸薬の併用投与の方がACE阻害薬(エナラプリル)に優るが、予後改善はその逆であった¹⁰⁾。このことから、心不全患者の予後改善には血行動態の改善よりは、レニン・アンジオテンシン系への関与が重要であることが示唆されている。心不全患者では神経内分泌活性の亢進があり¹³⁾、高レニンの患者は予後が悪い(図2)¹⁴⁾。アンジオテンシンIIはレニン・アンジオテンシン系から産生されるので、高レニンによるアンジオテンシンIIの過剰な産生を

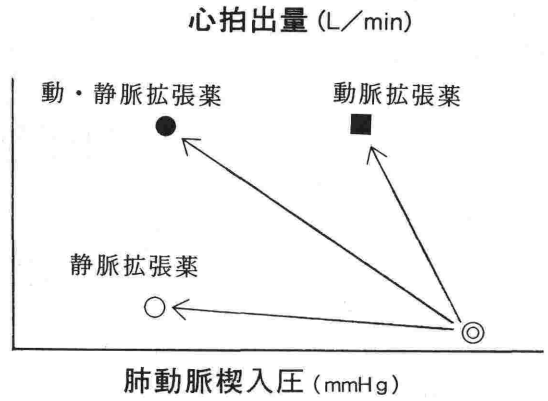


図1 各種血管拡張薬の心拍出量と肺動脈楔入圧への効果
 動脈拡張薬は心拍出量の増加、静脈拡張薬は肺動脈楔入圧の減少が優る。
 動静脈拡張薬は心拍出量と楔入圧ともに改善する。

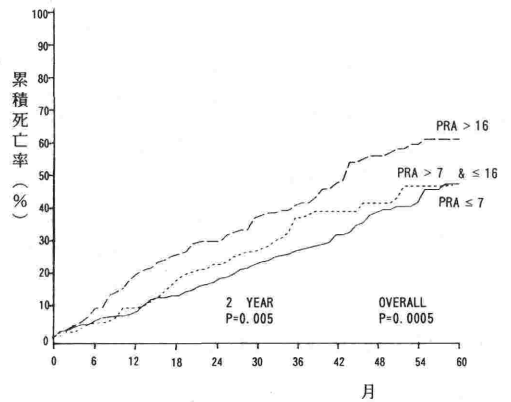


図2 死亡率と血中レニン活性の関係¹⁴⁾
 PRA=血漿レニン活性。レニン活性が高値であるほど死亡率も高い。

ACE阻害薬で阻害することは予後の改善につながるであろう^{14,15)}。アンジオテンシンIIは血管収縮を生じる他、血管壁の肥厚や心筋細胞の肥大をもたらす。このような心血管系の形態学的変化(remodeling)は心不全が慢性に経過している間に徐々に進行し、予後を悪化することがわかってきた¹⁵⁾。プラセボとの対比をした大規模疫学調査により、ACE阻害薬の予後改善効果はremodelingの退縮と密接に関係していることが示唆されている。図3に示すように現在までに報告され

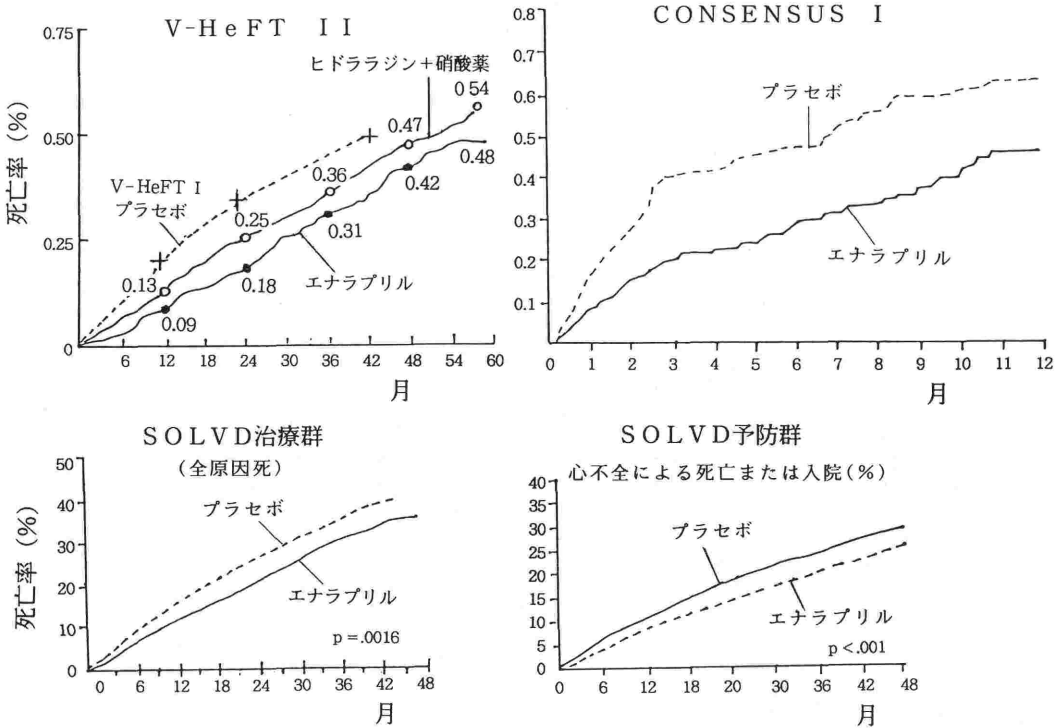


図3 2重盲検比較試験による大規模調査
 V-HeFT IIの図にはV-HeFT Iのプラセボのデータを加えてある。いずれの調査でもACE阻害薬(エナラプリル)はプラセボに比べ死亡率を改善している。

たACE阻害薬に関する大規模2重盲検比較試験の結果をみると、ACE阻害薬は軽症から重症までのどの心不全に対しても予後を改善している⁹⁻¹¹⁾。さらに、明らかな心不全症状が無くとも左室機能低下があればACE阻害薬投与により心不全の進行を遅延している¹²⁾。従って、血管拡張薬は血行動態、症状、予後の改善に効果的であり、とりわけACE阻害薬は他の血管拡張薬に比べ予後を含めた改善効果の期待できる心不全治療薬といえよう。

一方、ACE阻害薬に関してはさらに検討すべき点が残されている。例えば、ACE阻害薬の延命効果は約1年に過ぎない(図3)。報告によればACE阻害薬はremodelingを退縮させたが、それはプラセボに比べての有意差であり、正常の心臓サイズまでには退縮させていない。さらに最近、レニン・アンジオテンシン系以外のアンジオテンシンII産生経路が報告されており、この産生経路はACE阻害薬で抑制されない¹⁶⁾。もしそうであ

れば、ACE阻害薬による局所アンジオテンシンIIの産生阻止は不完全であり、別の経路からアンジオテンシンIIが産生されている可能性がある。これらの点に関しては今後のデータの蓄積が望まれる。

文 献

- 1) Floras JS : Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. J Am Coll Cardiol 22 (Suppl): 72A-84A, 1993
- 2) Franciosa JA, Weber KT, Levine TB, et al : Hydralazine in the long-term treatment of chronic heart failure: lack of difference from placebo. Am Heart J 104 : 587-594, 1982.
- 3) Fleckenstein A : Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. Ann Rev Pharmacol Toxicol 17 : 149-166, 1977
- 4) 久萬田俊明, 河合忠一, 篠山重威ほか: 急性心不全に対する塩酸ニカルジピン注射剤の臨床的有用性に対する検討—プラセボを対照とした他施設共同二重盲検比較試験. 薬理と臨床 23 : 375-398, 1995
- 5) Packer M, Meller J, Gorlin R, et al : Hemodynamic and

- clinical tachyphylaxis to plazosin-mediated afterload reduction in severe chronic congestive heart failure. *Circulation* 59:531-539, 1979
- 6) Lyons D, Webster J, Benjamin N : Angiotensin II. Adrenergic sympathetic constrictor action in humans. *Circulation* 91:1457-1460, 1995
 - 7) Smith WM : Epidemiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 55: 3 A- 8 A, 1985
 - 8) Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al : Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of veterans administration cooperative study. *N Engl J Med* 314:1547-1552, 1986
 - 9) The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316:1429-1435, 1987
 - 10) Cohn JN, Jhonson G, Zirsche S, et al : A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:303-310, 1991
 - 11) The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:293-302, 1991
 - 12) The SOLVD investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327:685-691, 1992
 - 13) Francis GS, Benedict C, Jhonstone DE, et al : Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82:1724-1729, 1990
 - 14) Francis GS, Cohn JN, Jhonson G, et al : Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 87 (suppl): IV 4-48, 1993
 - 15) Cohn JN : (Editorial) Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 91:2504-2507, 1995
 - 16) Urata H, Boehm KD, Philip A, et al : Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 91:1269-1281, 1993