

慢性心不全の治療

— 経口強心薬 —

大 島 茂*

はじめに

慢性心不全の治療薬としては、ジギタリス、利尿薬のほか、血管拡張薬、 β 遮断薬、強心薬などがある。このうち、強心薬の投与は、過負荷状態でエネルギーが枯渇状態にある心筋のエネルギー需要を、強心作用によりさらに増加させることがあり、心不全の長期予後に関しては否定的な報告も多い¹⁻³⁾。しかし、短期的には自覚症状の改善にきわめて有効であり、心不全に対する重要な治療薬である。

強心薬はその作用部位により、交感神経 (β) 受容体刺激薬、adenylate cyclase 刺激薬、phosphodiesterase (PDE) 阻害薬、収縮蛋白 Ca^{2+} 感受性増強薬や細胞膜のポンプあるいはチャンネルに作用する薬剤などに分けられる。

ここでは、pimobendan を中心に経口投与可能な強心薬 (ジギタリス製剤を除く) について概説する。

ピモベンダン

ピモベンダンは図1のごとく、PDE III 阻害作用と心筋収縮蛋白であるトロポニンCの Ca^{2+} 感受性増強作用とを有する抗心不全薬である。この Ca^{2+} 感受性増強作用により筋小胞体からの少ない Ca^{2+} 動員で心筋収縮が得られるため、他のPDE III 阻害薬やカテコラミン製剤に比しエネルギー効率よく強心作用を発揮する。

a) 単回投与試験

ピモベンダン2.5 mg を NYHA III~IV 度の急性

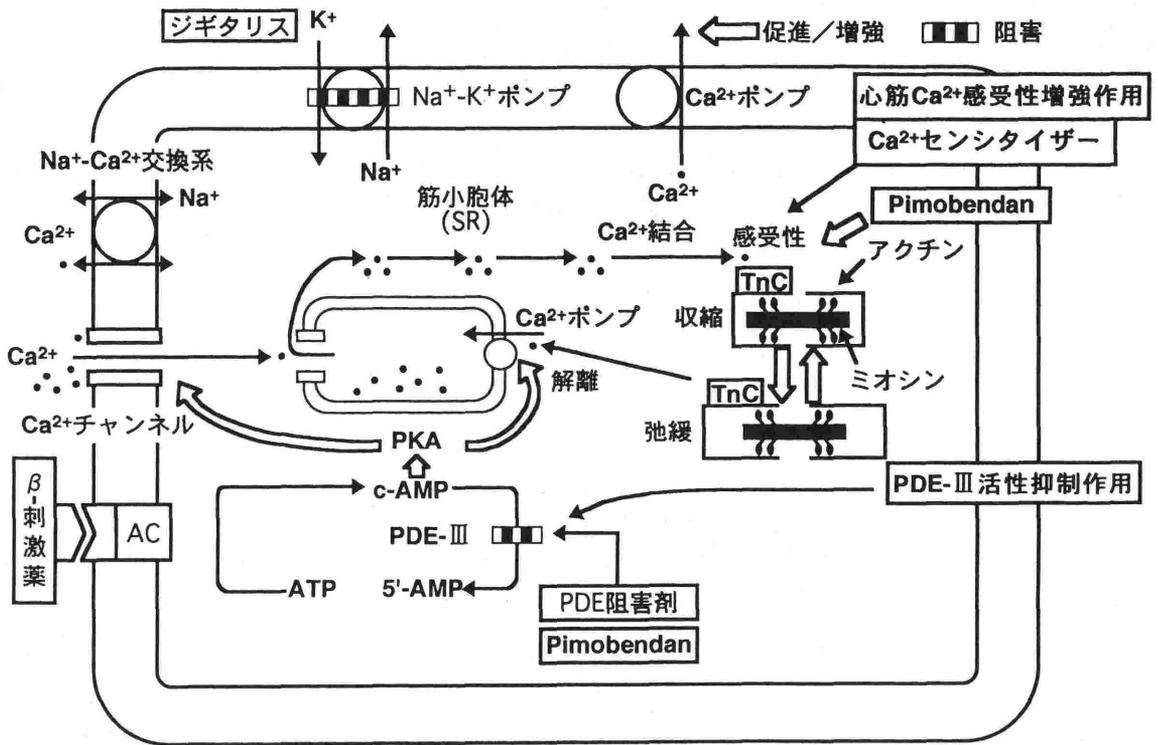
心不全例17例に単回投与した結果をみると、投与2時間後から心拍出係数、一回拍出係数は有意に増加、肺動脈楔入圧、右房圧、末梢血管抵抗、肺血管抵抗、平均血圧、平均肺動脈圧は有意に低下し、その効果は投与6時間後においてもなお持続している (図2)。また、投与4時間後における各血行動態パラメータの投与前に対する変化率は図3に示す通りで、肺動脈楔入圧、心拍出係数の著明な改善に比して心拍数、平均血圧の変化率は小である。

b) 長期投与試験

dopamine, dobutamine からの離脱が困難であった NYHA IV 度の重症心不全症例のうち、肺動脈楔入圧が18 mmHg 以上を示す8例を対象としてピモベンダン2.5 mg \times 2回/日を図4のようなプロトコールで長期に経口投与をすると、各血行動態パラメータの変化は投与開始2週後においても単回投与試験と同様で、効果の減弱はみられない。また、投与3カ月後に2週間休薬すると、肺動脈楔入圧 (図5)、心拍出係数はいずれも悪化を示すが、再投薬することにより投与前値に復している。

ピモベンダン投薬前後に血行動態を測定した15例について、投与期間と生命予後の関係を見ると、dopamine, dobutamine からの離脱が困難な重症心不全例が対象となっていることもあるが、平均13.2カ月の投与で15例中7例 (46.7%) が死亡し、うち5例 (33.3%) は心不全死あるいは突然死である (図6)。プラセボとの二重盲検比較ではないため、ピモベンダンが生命予後に直接及ぼした影響は明らかでないが、投与に際しては他の強心薬と同様心室性不整脈の増加、症状の軽快による

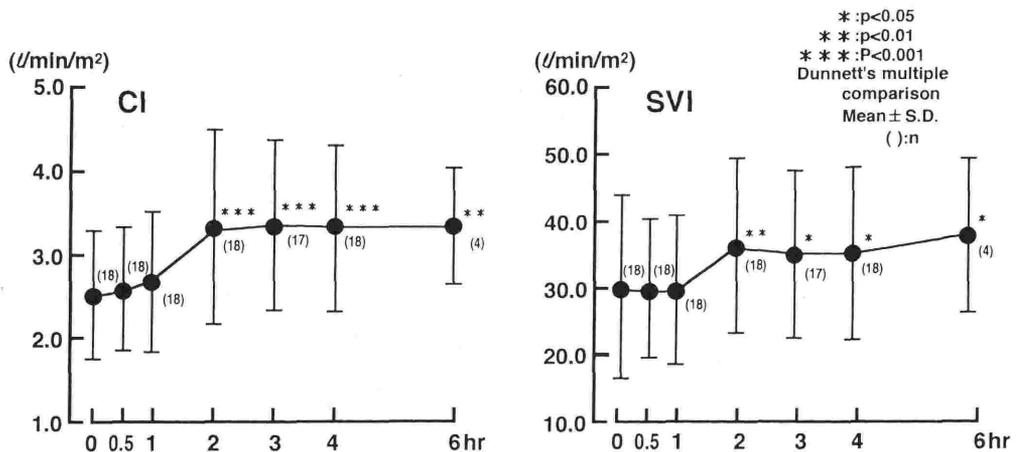
*群馬県立循環器病センター



PKA: プロテインキナーゼA, TnC: トロポニンC, AC: アデニレートサイクラーゼ

図1 心筋細胞における各種薬剤の作用点

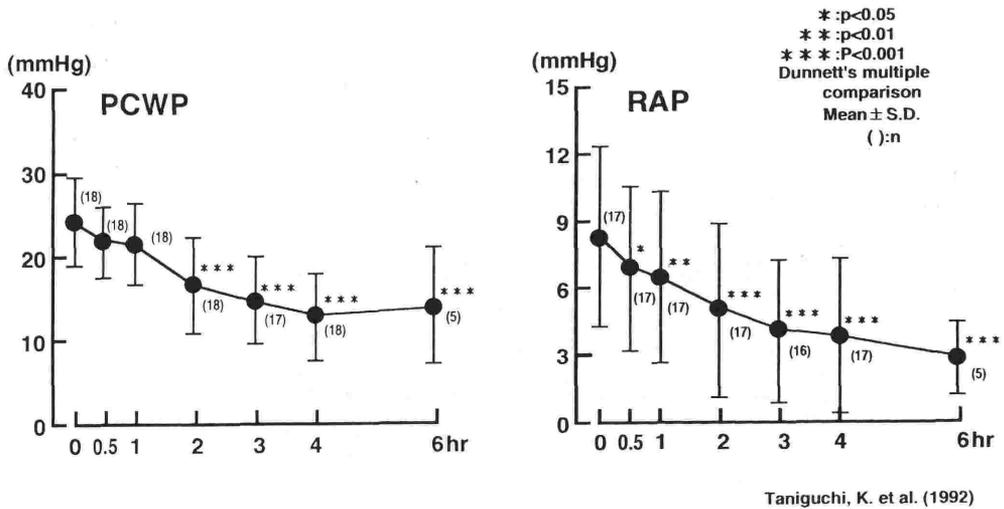
Time Course of Mean Changes in CI and SVI



Taniguchi, K. et al. (1992)

図2 pimobendan 投与後の各血行動態パラメータの推移
 a 心拍出係数(CI)および一回拍出係数(SVI)
 CI: Cardiac Index, SVI: Stroke Volume Index

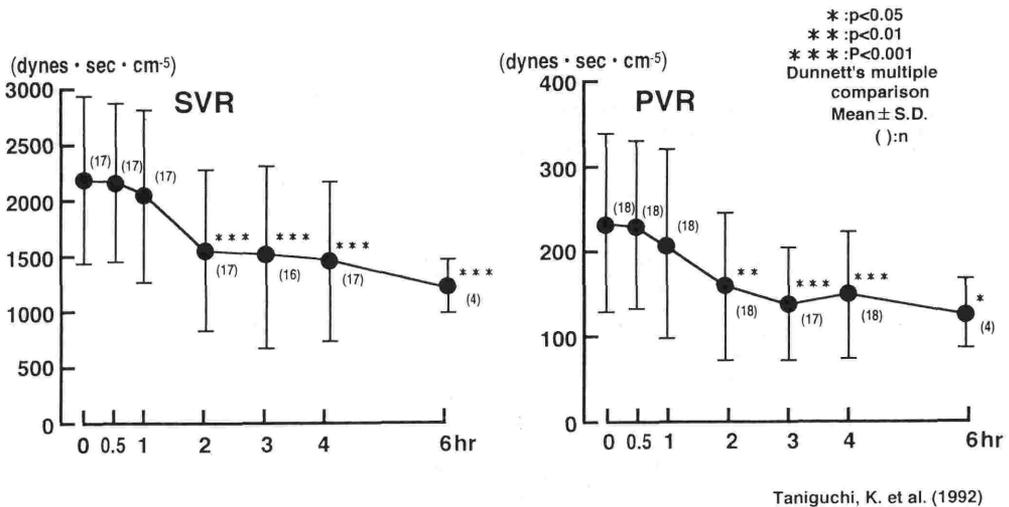
Time Course of Mean Changes in PCWP and RAP



b 肺動脈楔入圧(PCWP)および右房圧(RAP)

PCWP: Pulmonary Capillary Wedge Pressure, RAP: Right Atrial Pressure

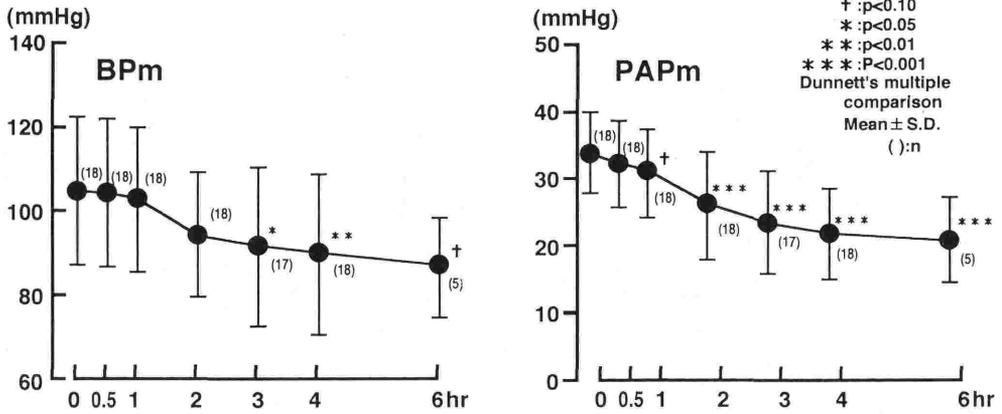
Time Course of Mean Changes in SVR and PVR



c 末梢血管抵抗(SVR)および肺血管抵抗(PVR)

SVR: Systemic Vascular Resistance,
 PVR: Pulmonary Vascular Resistance

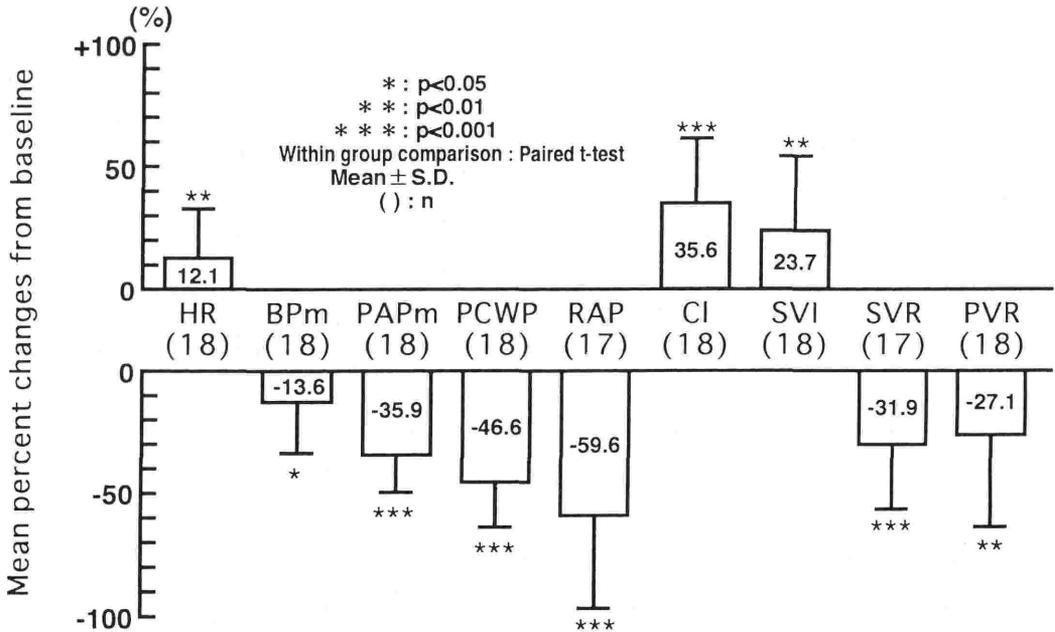
Time Course of Mean Changes in BPm and PAPm



Taniguchi, K. et al. (1992)

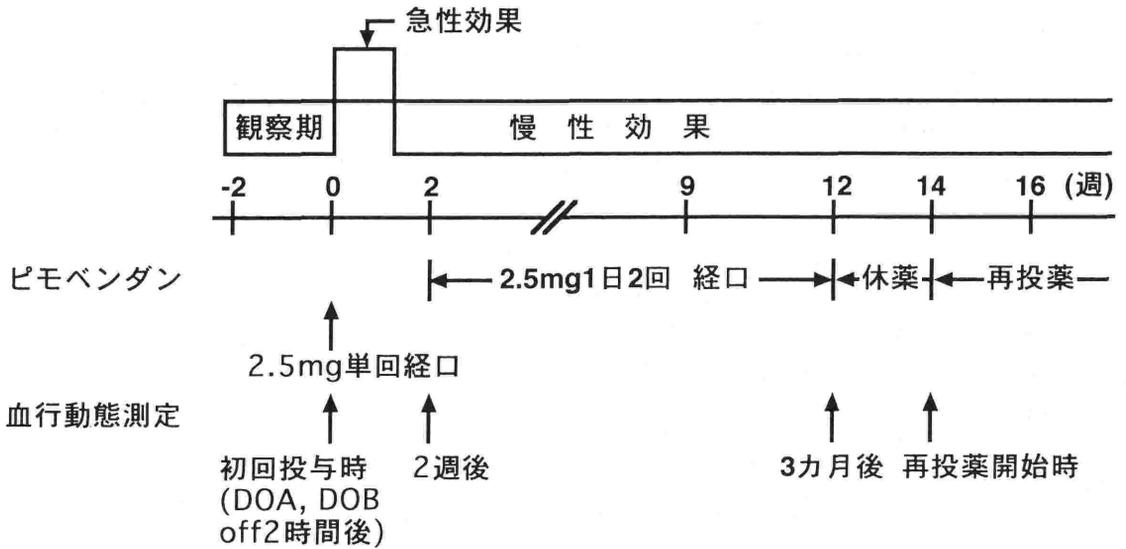
d 平均血圧 (BPm) および平均肺動脈圧 (PAPm)
BPm : mean Blood Pressure,
PAPm : mean Pulmonary Arterial Pressure

Percent Changes in Hemodynamic Parameters (4hours)



Taniguchi, K. et al. (1992)

図3 pimobendan 投与4時間後における各血行動態パラメータの変化率



観察期：DOA, DOBの持続点滴と併用薬を2週間前から一定にする。

図4 pimobendan 長期投与試験スケジュール

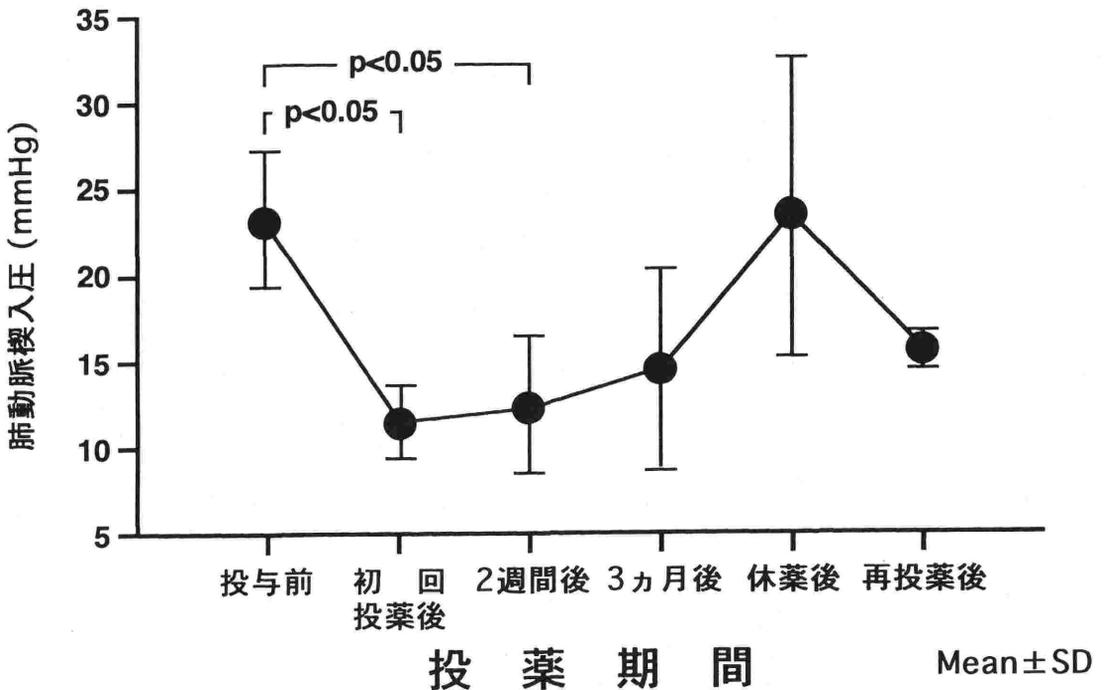
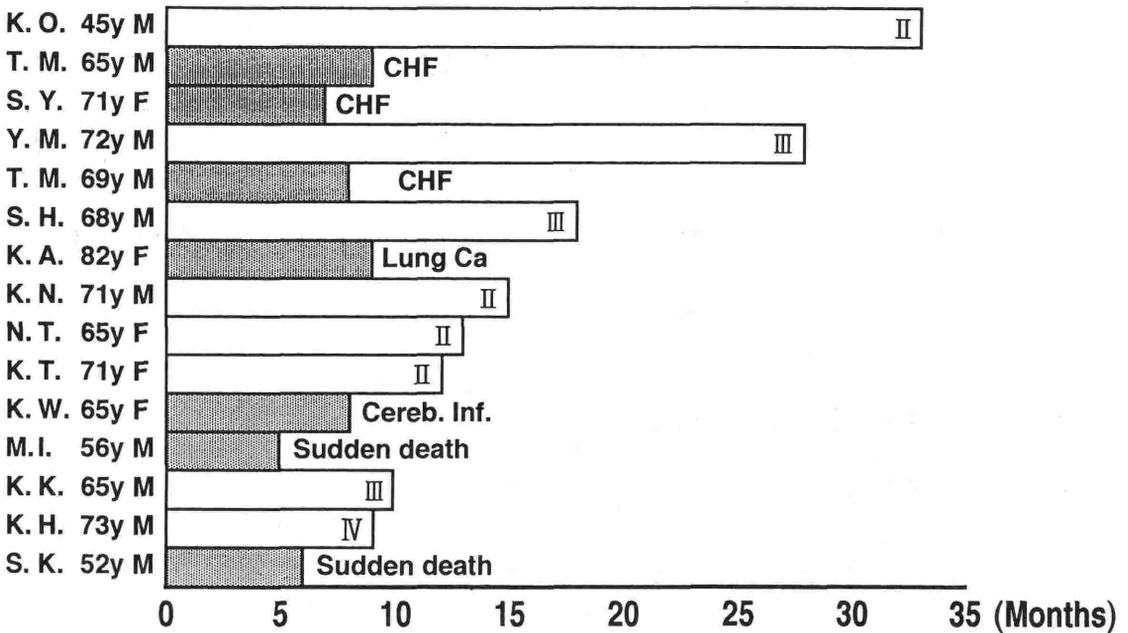


図5 pimobendan 長期投与試験中の肺動脈楔入圧の推移



群馬県立循環器病センター 循環器内科

図6 pimobendan 投与期間と生命予後

ADLの急激な増加などに注意し、可能であれば2.5 mg/日へ減量することが必要であるかも知れない。

c) 症例呈示 (図7)

以下にピモベンダンの経口投与が有効であった1例を提示する。

症例は54才、男性、主訴：労作時息切れ、下腿浮腫。平成3年7月、急性前壁中隔梗塞。同年8月に施行した冠動脈造影にて左主幹部に75%、前下行枝に完全閉塞を認めたため、9月5日、前下行枝、回旋枝に対し冠動脈バイパス術が施行されている。以後、狭心症状は消失したが、労作時息切れは持続している。平成4年11月、労作時息切れが増強して、下腿浮腫も出現し、軽快しないため、12月17日入院。入院後、dopamine, dobutamineの持続点滴により、自覚症状は軽快したが、心胸郭比の減少は66.5%から64.8%と軽度であり、また、休薬によって心不全症状も再燃したため、平成5年2月28日よりdopamine, dobuta-

mineを中止し、ピモベンダン5 mg/日の投与を開始すると、投与開始後自他覚所見はさらに改善し、同年7月には日常労作では心不全症状の出現なく、胸部X線写真上心胸郭比も58.9%と改善を示している。その後も投薬を継続し、現在まで34カ月連続投与しているが、心不全症状の出現はなく、Holter ECGにおいても明かな不整脈の増加は認めない。

d) 二重盲検試験

1995年8月、ヨーロッパ心臓病学会でNYHAII~III度の心不全317例を対象としたピモベンダンの長期投与に関する二重盲検比較試験⁴⁾の結果が発表された。対象をプラセボ群(108例)、ピモベンダン2.5 mg/日群(106例)、ピモベンダン5 mg/日群(103例)の3群に分けて検討した結果、投与4週、12週、24週のいずれの時期においても2.5 mg/日群、5 mg/日群ではプラセボ群に比して運動耐容時間は有意に延長していたが、2.5 mg/日群、5 mg/日群間には差を認めない。また、

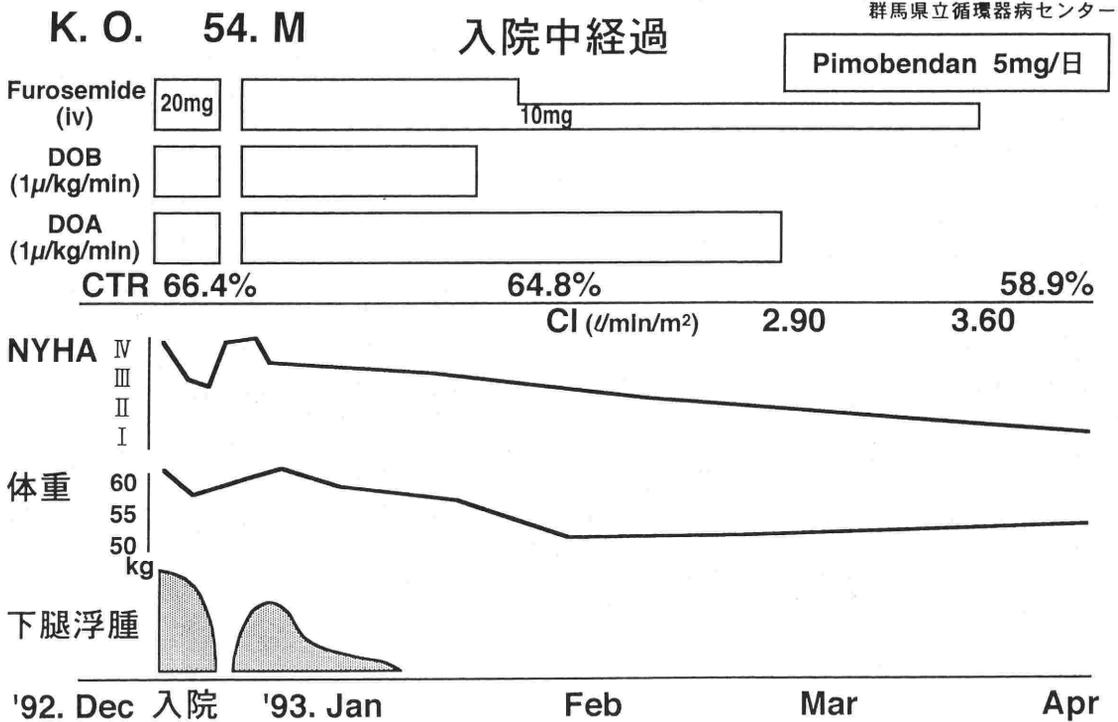


図7 入院中の経過

Holter ECGによる不整脈の検討，および死亡率の検討では平均11カ月間の投与で3群間に有意差はなく，ピモベンダンの長期投与の可能性が示唆されている。

ベスナリノン

ベスナリノンは外向きK⁺電流の抑制による内向きCa²⁺電流増大作用のほか，PDE阻害作用も有することによって強心作用を発現させる薬剤である。これまでの経口強心薬の長期投与試験において，死亡率がプラセボに比して減少していることが確認されたのはベスナリノン60 mg/日を30週投与したFeldmanらの報告³⁾のみである。しかし，この報告でもベスナリノン120 mg/日投与群では生命予後は悪化しており，可能な限り低用量で投与することが望ましい。また，ベスナリノンには重篤な副作用として顆粒球減少があるため，投与に際しては頻回の血液検査を含め細心の注意が必要である。

その他の経口強心薬

このほか，市販されている経口強心薬にはβ₁受容体刺激薬のデノパミン，dopamineのprod-rugであるドカルパミンなどがある。

プラセボを対照としたデノパミンの多施設二重盲検群間比較試験において，デノパミンは連用試験ではプラセボに比して改善度，有用度においてまさっているが，dopamine，dobutamineからの離脱試験では両群間に差を認めていない⁵⁾。また，自転車エルゴメータ負荷中の呼気ガス分析によるプラセボとの二重盲検交差試験で，デノパミンではpeak V_{O₂}およびAT (anaerobic threshold)が有意に増加する。しかし，負荷中心房細動例では頻脈となるため，心拍数に影響が少ない洞調律例に有用と思われる⁶⁾。

ドカルパミンでは，dopamine持続点滴中の心不全患者の点滴から経口薬への切り替えに有効であったことが報告されている⁷⁾。

このようにいずれの薬剤とも短期的な有効性は

認められているが、長期投与による生命予後に関する報告は未だ出されていない。

おわりに

近年、PDE 阻害薬を中心に新しい強心薬が次々に登場しているが、ACE 阻害薬に比して長期予後に関しては否定的な報告が多い。今後は、より選択性の高い Ca^{2+} -sensitizer など、エネルギー効率が良好で、長期投与にも十分耐えられる薬剤の開発が望まれる。

文 献

- 1) Uretskuy BF, Jessup M, Konstan MA, et al : Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of Benefit Compared with placebo. *Circulation* 82:774-780, 1990
- 2) Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al : Effects of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 325:1468-1475, 1991
- 3) Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al : Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 329:149-155, 1993
- 4) Just H, Hajalmarsson A, Willem J, et al : A placebo controlled study of calcium sensitizer and phosphodiesterase inhibitor pimobendan in chronic severe heart failure. *Circulation* 92(Suppl. 1):I-722, 1995
- 5) 池田正男, 佐久間昭, 久萬多俊明ほか : 心不全に対する新経口強心剤, Denopamine (TA-064) の薬効評価—Placebo を対照とした多施設二重盲検群間比較試験による評価—*医学のあゆみ* 140:839, 1987
- 6) Satoh Y, Taniguchi K, Koike A, et al : Short-term effects of denopamine on anaerobic threshold and related parameters in patients with chronic heart failure : A double-blind crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 53:562-569, 1993
- 7) 久萬多俊明, 佐久間昭, 河合忠一 : 塩酸ドパミン点滴中の循環不全患者に対する新規経口ドパミン薬 docarpamine (TA-870) の薬効評価—塩酸ドパミン注射剤を対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験による評価—*臨床医薬* 7:1521-1542, 1991