

## 討 論

**谷口** 残り時間が25分ほどございますので、ディスカッションを始めたいと思います。

最初に、ジギタリスおよび利尿薬という最も基本的な薬剤の歴史から現在に至るまでの治療の変遷と考え方を佐藤先生に話していただきました。まず演者同士で何か佐藤先生にご質問ございましたらひとつずつお願いします。どなたかございませんか。

**久萬田** ジゴキシンの方をよく臨床で用いるわけですが、ジギトキシンなどはいかがなものでしょうか。

**佐藤** ジゴキシンが一番現在使われており、その次が $\beta$ メチルジゴキシンです。ジギトキシンはどんどん減ってきているのが現実だと思います。その理由は、やはり代謝がジゴキシンが一番よくわかっていること、濃度も正確に測れること、それから排泄が早いということによると思います。 $\beta$ メチルジゴキシンは、代謝については不明な点がありますが、大体60%が体内ではジゴキシンであり、吸収がきわめてよいことが特徴です。ジギトキシンは半減期が長いため、中毒になった場合不利ということが使われなくなった要因と思います。

**久萬田** ジギトキシンからジゴキシンに変えた際には、ジギトキシンを切ってからしばらく、例えば数日置いて投薬すべきなのでしょうか、それとも切った段階でチェンジしてもよろしいのでしょうか。

**佐藤** ジギトキシンからジゴキシンに変える時には、半減期がちがいますので若干置いておやりになるか、1週間位半量投与をした方がよいだろうと思います。

**谷口** 最近、心不全の大規模 trial には、全部ベースにジギタリスと利尿薬が入って行われていますが、これからの trial については、ジギタリス治療の実際の効果を直接みることも、まだ必要だというお話をされました。そこで、お聞きしたいのは、ジギタリスにはこんなに長い歴史があるながら、未だによくわからない点があるというのはどうしてでしょうか。

**佐藤** 古い薬ですので、長期投与時に患者の予

後をはたして改善するかということが明白ではありません。この点に関して、現在アメリカを中心に大規模な検討が進行中です。RADIANCE や PROVED の結果からみて、長期予後にも有用と考えます。

**谷口** 歴史的に見ますと、Withering が最初は浮腫の治療に目をつけて、ジギタリスには利尿効果があるということをいっているのですが、ジギタリスには直線作用としての利尿効果はあるのでしょうか。

**佐藤** Withering がすでに絶対性不整脈によく効くことを述べています。これは二次的に腎機能がよくなって、利尿がつくものと考えられます。しかし、基礎的にはダイレクトに一側の腎動脈にジギタリスを動注すると、直接利尿効果がみられることも報告されています。臨床的には、二次性の腎機能の改善によるものだと思います。

**谷口** 蕁毒と呼ばれる bufogenin, bufotalin, bufotoxin などが、薬理学でジギタリスと比較して検討された時期がありますが、強心薬から消えてしまった一番の理由というのは、強心作用ではあまり変わらなくても、副作用が強いためでしょうか。何かご存じですか。

**佐藤** 東北大学の薬学部長をおやりになった南原先生が、筑波山の大きいガマから蕁毒、すなわちジギタリスを抽出されています。救心に蕁毒は入っており、血中濃度はジゴキシンのキットで測定されます。生産性や安定性とかそういう面で問題があるのだらうと思います。

**谷口** どうもありがとうございました。それでは久萬田先生に対して、演者の中からご質問ございませんか。

**大島** 慢性心不全で例えばエナラプリルとかを使う場合に、血圧とか、腎機能とかに関して、この症例は使わないでおこうという決定をする場合、どういう——たとえば血圧の値とか、腎機能とか、どんな感じで考えていますか。

**久萬田** 腎臓に関しましては、クレアチニンが 2.5 mg/dl を超えるような症例はやめておかれた方がいいのではないかと思います。また、文献的に低 Na 血症にはあまり効かないといわれております。血圧に関しましては、スライドでもお見せしましたように、余り血圧が下がらない患者さんが多いわけですが、ただ、利尿薬とか、いろいろ

な他の抗心不全薬を使っている、かなり脱水状態にある症例に ACE 阻害薬の通常量の  $1/2 \sim 1/3$  量ぐらい投与して 2 人ほどショックになった経験がございます。ただ、その場合でもノルアドとかドパミン、ドブタミンによって完全に回復しますが、外来レベルで使うには、そういう患者さんでは注意が必要です。

**佐藤** V-HeFT II によると、エナラプリルはかなり sudden death に効果があるようですが、その機序について教えてください。

**久萬田** 不整脈になぜ効くかということでしょうか。私自身データを持っておりませんので、自分の経験としてはお話できませんが、不整脈に ACE 阻害薬が有効であったというのは、大規模調査では、先生がおっしゃった 1 つの調査だけです。あとは死亡率をよくするけれども、不整脈による死亡を改善しないというのが趨勢を占めております。ACE 阻害薬は、K を上げる作用がございます。hypokalemia の場合にはよく不整脈が起こりますが、その場合には抗不整脈作用が効果的となる可能性があるのではないかと思います。

**谷口** 久萬田先生、先ほど血管拡張薬として幾つかあげられた中で、現在のところ、ACE 阻害薬が一番いいと考えておられるのでしょうか。

**久萬田** 切れ味の点からいいますと、硝酸薬も馬鹿にならないと思います。それから  $Ca^{2+}$ 拮抗薬も、日本ではまだ一種類しか認可されておりませんが、急性効果——例えば急性心不全で心拍出量が減少していて血圧が高い場合、 $Ca^{2+}$ 拮抗薬は output を増やして wedge pressure も下げるといったデータがあります。ですから必ずしも ACE だけがいいとは限らず、状態に応じた使い分けをすべきではないかと思います。

**谷口** ACE 阻害薬は交換酵素を阻害して、アンジオテンシン I がアンジオテンシン II になるのをブロックするというわけですが、アンジオテンシン I はどんどんできていくという状態が長く続いても、それは害になることはないかというのでしょうか。

**久萬田** ACE 阻害薬を投与していればアンジオテンシン II が産生されないかと申しますと、今お話しましたように、別の経路から II ができているという報告がございます。そういう点から考えますと ACE 阻害薬を投与しているにもかか

わらず II が産生されているという矛盾が生じて来ます。心筋に対してアンジオテンシン I が inotropism を上げるような作用を持っている可能性だってあるのではないかと思います。

**谷口** どうもありがとうございます。それでは時間の都合もありますので、大島先生に対して、どなたかご質問ございませんでしょうか。カテコールアミン、PDE 阻害薬のピモベンダン、ベスナリノン、あるいはミルリノンなど、いろいろとお話がありました。

**佐藤** ピモベンダンは死亡率を高めてしまうという報告が、初期の頃あったと思います。量の加減だと思いますが、心不全が実際ある場合に、濃度が上昇し効果がなくなるという可能性はありませんか。

**大島** 血中濃度との関係ですか。

**佐藤** そうです。だから、あまり多くない量で多分おやりになっているのだらうと思うので、何かの拍子に上がってしまうことはないのかということですね。

**大島** 谷口先生、どうでしょうか、ピモベンダン。

**谷口** 用量別に比較したものはありますが、臨床例で用量別の血中濃度について詳しく調べたのではないと思います。Kubo らの米国における多施設治験では、2.5 mg、2 回/日および 5 mg、2 回/日では placebo より有意の改善がみられ、10 mg、2 回/日群は、前 2 者より劣るという結果が報告されています。やはり長期に見ますと、重症例の sudden death がときに経験されます。不整脈によるものだらうと思われ、これらは心不全が悪くならないのに死亡する症例で、長期投与の場合にみられるようです。3 年ぐらい使っていると、そういう経験をお持ちの方がこの中にもおられるかもしれません。

**大島** 先ほどの 8 例も、大体前から、数カ月のインターバルを置いてホルター ECG を記録していますが、多少増えているのもあれば減っているのもあるという感じで、そんなには特に悪い不整脈を増加させている作用というのはないのかと思っていました。ただ、その後の経過とかを見ますと、やはりかなり死亡している例も多いです。ですから、不整脈に関しては、sudden death している人もいますので、用量の問題も含めても

うちょっと慎重に見ていかなくてはいけないと思います。

**谷口** どうもありがとうございました。

それではフロアの方から何かご質問ございますか。

**村山** 全部聞いていなくて質問するのは大変恐縮です。カテコールアミンを離脱できないようなケースでは、receptor に down regulation が起きているわけでしょう。その場合にステロイドを使うとよいと文献に書いてあります。私ももついで先だって、そうしても離脱できなくて、ステロイドを使った例がありました。結局カテコールアミンがだんだん効かなくなりました。ステロイドの使い方について、お教えいただきたいと思えます。

**谷口** 私自身では、receptor の downregulation の改善の目的でステロイドを使った経験はありませんので、充分答えられません。今後 double blind test で、カテコールアミン離脱の治療を行う必要があると思えます。

それぞれの分担された治療薬の将来についての意見をお聞きしたいのですが、その前に一言だけ、個人的な意見として結構ですから、お聞きしたいのです。かつてある先生がジギタリスなどというのは朝鮮人參と同じだといわれたのを聞いたことがあります。

強壯剤と考えられる朝鮮人參のように健康な人にジギタリスを使うという場合と違って、心不全の患者だったらジギタリスは有効だとお考えでしょうか、あるいは有効ではないと考えておられるでしょうか。一言ずつお願いしたのですが、佐藤先生から順番にどうぞ。

**佐藤** やはり有効と私は考えております。

**久萬田** 私も使っておりますし、有効だと思っております。

**大島** 有効だと思います。

**谷口** それでは時間がまいりましたので、先生がお話になった薬剤の将来について、一言ずつお願いします。佐藤先生どうぞ。

**佐藤** ACE 阻害薬が現状では無症候性のものから重症例までよいと思えますが、うっ血が強い時はループ利尿薬が必要でしょうし、ジギタリスも必要だと思えます。

**谷口** 久萬田先生、血管拡張薬の将来としてど

うでしょう。

**久萬田** 血管拡張薬は心不全の治療に有効で、将来にわたって使用されると思います。ただ、ACE 阻害薬を筆頭として、まだまだ検討すべき点があると思われます。血管拡張薬が予後をよくするといいますが、基礎疾患をしっかりと治療し、早期に心不全への罹患を予防していくことも大事なことではないかと思えます。

**谷口** 大島先生どうでしょうか。

**大島** 強心薬は、生命予後に関してかなり経口薬の中では不利な立場にあるような感じでもありますが、用量の問題もありますし、まだまだ使い得る余地は残っていると思えます。

**谷口** それでは3人の先生方から、古いジギタリスから始まって、利尿薬、あるいは現在一番ブームになっている血管拡張薬、新しく開発された抗心不全薬の適応、使い方、効果についてお話を拝聴いたしました。将来に対しては、もっといいものが開発されて、もっと心臓病患者たちを救命する方向に進むだろうという明るい展望があるということで、3人の先生方はまとめられたように思います。

時間が2～3分超過しましたが、一応これで終わらせていただきます。ご清聴ありがとうございました。