

## 質 疑 応 答

(質問) 各種強心薬の適応と使い方についてご教示下さい。

(熊本県：S・A)

(回答) 公文啓二\*

強心薬は心筋収縮力の増強を目的として使用されるものであるが、従来のジギタリス製剤やカテコラミン類に加え最近では強心薬として経口カテコラミン製剤やフォスフォジエステラーゼⅢ(PDEⅢ)を阻害するPDEⅢ阻害薬あるいはCa<sup>2+</sup>アゴニストやCa<sup>2+</sup>感受性増強薬などが次々に登場し、その選択肢はますます広がってきている。また強心薬は単に心筋収縮力を増強するだけでなく薬物によっては他の種々の作用を有するためその適応は多彩なものになってきている。従って、強心薬の使用にあたっては、その薬物の特徴を十分に把握した上で病態に即した薬物を選択することが最も重要である。

### ジギタリス製剤

最も古典的な強心薬であり、今でも慢性心不全治療の主役でありまた交感神経鎮静化作用、心房性ナトリウム利尿ペプチド分泌促進作用、レニン・アンジオテンシン系抑制作用などが注目されている<sup>1)</sup>。しかし、強心作用ならびに即効性に関しては他の強心薬に比べ劣るため急性期にはあまり用いられなくなってきているが、頻脈性心房細動の予防治療には頻用されている。

### カテコラミン類

交感神経受容体の直接的な刺激薬であり急性心不全には最も頻用されるものであり、また最近では経口薬も登場し主に静注薬の早期離脱に役立っている。

イソプロテレノール(0.005 μg/kg/min～)：β受容体刺激作用が最も強いカテコラミンであり、陽性変力作用の他に変時作用、末梢血管拡張作用、肺血管拡張作用を有する。従って、徐脈を呈する心不全や、頻脈管理を要求される先天性心疾患修

復術後、肺高血圧症などが適応となる。低容量状態(hypovolemia)での使用は著しい頻脈や血圧低下をきたす。また、体動脈-肺動脈短絡術後において高肺血流により心不全状態に陥った状態への使用は、高肺血流を助長するため好ましくない。

ドパミン(1~10 μg/kg/min)：β1受容体刺激作用が比較的強いカテコラミンでありドパミンと共に最も一般的に用いられるカテコラミンである。先天性心疾患修復術後、右心不全などがよい適応であるが、成人の左心不全においてもよく用いられる強心薬である。房室伝導促進作用を有し頻脈時の使用には注意を要するとともに虚血性心疾患においては心筋局所灌流が不均一になることが懸念される。一般に20 μg/kg/minが最大投与量とされているが、10 μg/kg/min程度まで増量しても効果が不十分な場合はドパミンやエピネフリンなどの他のカテコラミンを併用することが相乗作用が期待できるとともに単一薬物の副作用の発生を避ける点から推奨される。

ドパミン(1~10 μg/kg/min)：強心作用とともにドパミン受容体を介して腎血流量増加ならびに上腸管膜血流量増加作用を持ち心不全治療に最も頻用される。体動脈-肺動脈短絡術後において高肺血流により心不全状態に陥った状態の治療薬としても第一選択の薬物である。強心作用を主に期待する場合には3 μg/kg/minから開始し10 μg/kg/min程度まで増量し、かつ効果が不十分な場合は他のカテコラミンを併用する。腎血流量増加作用は2~3 μg/kg/minの投与量が最も効果的である(renal dose)。

エピネフリン(0.05 μg/kg/min～)：心肺蘇生時に用いる第一選択の強心薬である。血管ではα受容体およびβ受容体両方の刺激作用をもち少量投与(0.05 μg/kg/min以下)ではβ受容体刺激作用が前面にたち逆に血圧低下をきたす場合も

\*国立循環器病センター-外科系集中治療科

あるが通常投与量では  $\alpha$  受容体刺激作用が主体となり昇圧効果が得られる。ドパミン・ドパミン単独投与あるいは併用投与でも効果が不十分な場合に併用薬として用いる。

ノルエピネフリン ( $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) :  $\alpha$  受容体刺激作用薬であり主として昇圧薬として用いる。特に冠灌流圧の維持あるいは末梢血管拡張による低血圧などがその適応となる。

デノパミン (カルゲート®) ( $15 \sim 30 \text{ mg}/\text{day}$ ) :  $\beta_1$  受容体を選択的に刺激する経口カテコラミン製剤でドパミンを代用する経口薬として位置づけられる。心筋収縮能の増強は投与後 1-2 時間でピークに達し約 7 時間持続するため 1 日 3 回投与が原則である。カテコラミン特にドパミンの持続静注導入前の強心薬としての適応および持続静注の早期減量の補助薬としての適応ならびに慢性心不全に対する治療薬として適応される。

ドカルパミン (タナドール®) ( $2250 \text{ mg}/\text{day}$ ) : ドパミンのプロドラッグでありドパミンの経口薬として位置づけられドパミンやドパミンの少量持続静注から経口薬への早期離脱を要する場合は適応となる<sup>2)</sup>。

### フォスフォジエステラーゼⅢ (PDEⅢ) 阻害薬

PDEⅢ阻害薬は、心筋細胞、平滑筋細胞のサイクリック AMP (cAMP) およびサイクリック GMP (cGMP) の分解を抑制し、細胞内 cAMP および cGMP の細胞内濃度を上昇させ、心筋収縮力の増大と末梢血管拡張作用を発現するため inodilator と呼ばれている。心不全の治療ならびに現時点では研究段階であるが平滑筋細胞内の cGMP 濃度を上昇する作用から一酸化窒素 (NO) 吸入療法の効果を高める薬物としても期待されている。

アムリノン ( $5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) : 最初に登場した PDEⅢ阻害薬で、末梢血管拡張作用は現在市販 PDEⅢ阻害薬のなかで最も強い。副作用として血小板減少が生じる場合もある。

ミルリノン ( $0.25 \sim 0.75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) : cGMP 増加作用は cAMP 増加作用に比べ軽微であり、比較的末梢血管拡張作用は弱い。

オルプリノン ( $0.1 \sim 0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) : 末梢血管拡張作用はアムリノンおよびミルリノンの中間に位置する。

これら 3 種類の PDEⅢ阻害薬の選択には現在明確なものはないが、患者の病態が強心作用なら

びに末梢血管拡張作用のどちらに重きを置くことが必要かによって微妙に使い分けられる。主として末梢血管拡張作用を期待する場合にはアムリノンを選択し、強心作用に重きをおく場合にはミルリノンを選択し、両者を共に重視する場合にはオルプリノンを選択する。

いずれの薬物も低容量時の使用は過度の血圧低下をきたす危険性が高く十分な容量負荷を行いつつ使用することが必要である。また、頻脈性不整脈の出現頻度は比較的高く注意を要する。腎機能低下時には、血中濃度の過度の上昇をきたす可能性があるため留意することが必要である。

### その他

ピモベンダン : PDEⅢ阻害作用に加え心筋収縮蛋白の  $\text{Ca}^{2+}$  感受性増強作用によって、心筋酸素消費をさほど増大せずにもた不整脈をあまり誘発せずにも強心効果を発現する。急性ならびに慢性心不全に対する有効性が証明されておりまた長期投与も可能な薬物である<sup>3)</sup>。

フォスコリン誘導体 : 筋鞘のアデニールシクラーゼを直接活性化し細胞内サイクリック AMP を増加させ強心作用を発現する薬物で特に down-regulation 時の治療薬として期待されている<sup>4)</sup>。

強心薬を必要とする病態は多種多様でありかつ即断を要する場合が多い。選択肢が増した分より適切な治療が可能となった反面、どの強心薬を選択するかの判断は複雑になってきている。しかしながら、病態を十分に把握しどのような治療が必要かを判断してそれに合致する作用をもつ強心薬を選択することで自ずと適切な治療が可能となる。また、基礎疾患によって適切な治療薬もある程度規定される。しかし、ひとつの強心薬に固執することなく少量併用療法や患者さんの病態に応じて臨機応変に変更していくことも重要である。

### 文 献

- 1) 中屋 豊 :  $\text{Ca}^{2+}$  動態からみた心不全の集中治療. 集中治療 5 : 477-484, 1996
- 2) 子島 潤, 鈴木郁代, 高木 元 : 新強心薬による急性心不全の集中治療. 集中治療 5 : 545-553, 1996
- 3) 大島 茂, 谷口興一 : 新しい経口抗心不全薬 Phimobendan (アカルデイカプセル). 循環制御 15 : 628-634, 1994
- 4) 片桐 敬, 野溝明彦, 西 亨ら : 心筋代謝からみた心不全の集中治療. 集中治療 5 : 485-492, 1996