

強心薬の有用性の再評価

大下 修造*, 田中 克哉*

はじめに

心疾患の最終的な病態である心不全の生命予後は極めて悪く、NYHAⅢ度以上の重症心不全における2年生存率は50%以下である。したがって、慢性心不全の治療では、自覚症状の改善とともに、生命予後の改善が最も重要な治療目標となる。慢性心不全の最近の治療方針は、可能な限り心仕事量を減らし、心臓を休める方向にあり、強心薬を使用して一時的に心機能を改善しても生命予後は改善されない^{1,2)}。一方、急性心不全は、救急救命処置を必要とする重篤な病態であり、強心薬を必要とすることが多い。したがって、本稿で述べる強心薬は、主に急性心不全の治療薬ということになる。

今日、臨床麻酔あるいは集中治療の領域で使用可能な強心薬としては、①ジギタリス、②カテコラミン、③フォスフォジエステラーゼ (PDE) Ⅲ阻害薬がある。本稿では、上述の強心薬に加え、まだ経口薬しか市販されていないものの今最も注目を集めている新しい強心薬として、④Ca²⁺感受性増強薬に関し、それぞれの薬物の特徴、問題点を概説した後、強心薬の有用性を再評価する。

ジギタリス

Na⁺/K⁺ポンプを抑制する結果Na⁺/Ca²⁺交換機構が活性化され、細胞内Ca²⁺濃度が上昇して強心作用を表す。

慢性うっ血性心不全の治療薬として古くから使用されているが、その強心作用は弱く、とくに洞調律心不全例に対する効果に疑問が持たれていた。しかし、ジゴキシン、利尿薬、アンギオテンシン

変換酵素 (ACE) 阻害薬の併用で症状の安定している洞調律の軽・中等症心不全症例を、ジゴキシン継続投与群 (85例) とジゴキシン中止後プラセボ投与群 (93例) に分けて12週間経過観察した報告 (RADIANCE³⁾) によれば、プラセボ群では心不全の明らかな悪化を認め、慢性心不全症例におけるジギタリスの有用性が証明された。ただし、ジギタリスに関しては、患者の長期予後を改善するか否かを明らかとする大規模なプラセボ群との二重盲検比較試験はなく、その評価は不明である。

ジギタリスは、治療域が狭く中毒を起こしやすい、作用発現が遅い、作用時間が長い、という問題点のため、臨床麻酔や集中治療領域における適応は、頻拍性上室性不整脈を合併した急性心不全症例にほぼ限られている。

カテコラミン

β 受容体刺激により細胞内 cAMP を増加させる。本稿では、最も臨床使用頻度の高いドパミンとドブタミンについて述べる。

ドパミンの特徴は濃度依存性に作用する受容体に変化することである。3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以下の低濃度では腎ドパミン受容体に作用し、腎血流量、尿量を増加させる。3-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では主に β 受容体に作用し、心拍数、心拍出量、1回拍出量を増加させる。10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の高濃度では α 受容体への作用が優位になり、動脈圧、静脈圧、左室充満圧が上昇し、腸管や腎血流量は減少する。したがって、ドパミンは、低心拍出量、低血圧時により適応となる⁴⁾。

ドブタミンはドパミンより強い β_1 受容体刺激作用を有し、 β_2 、 α 受容体に対する作用は非常に弱いので、強心作用は強いが末梢血管に対する作用は弱い。肺毛細管圧は不変で、意識のある患

*徳島大学医学部麻酔学教室

者では心拍数増加作用はドパミンより弱い⁴⁾。したがってドブタミンは、急性心筋梗塞に伴う急性うっ血性心不全、急性肺梗塞、右心不全がよい適応となる⁴⁾。

カテコラミンの利点は作用の発現が速く、調節性に富むことであるが、欠点としてカテコラミン受容体のダウンレギュレーション、心筋酸素消費量増加、不整脈がある。

PDEⅢ阻害薬

cAMP分解酵素であるPDEⅢを阻害し、細胞内cAMPを増加させる。強心作用とともに、末梢血管拡張および肺毛細管圧減少作用を有し、そのためinodilatorとも呼ばれる。心拍出量減少、肺毛細管圧上昇を伴う急性左心不全がよい適応となる。PDEⅢ阻害薬は β 受容体を介さずに作用を発現するため、カテコラミン受容体のダウンレギュレーションを来しているような症例においても有

効性が期待される(図1)。

現在、日本で市販されているPDEⅢ阻害薬としては以下の3種類がある。アムリノンは第一世代のinodilatorで、強心作用より血管拡張作用が強い。血小板減少の発現率が高いのが問題点である。ミルリノンは第二世代のinodilatorで、アムリノンより強心作用が強く、血管拡張作用が弱い。オルプリノンは日本で開発され、1996年に市販された。効果はミルリノンに匹敵するといわれている。

1991年に報告されたPROMISE²⁾は、NYHAⅢ～Ⅳ度の慢性うっ血性心不全患者にミルリノンを長期経口投与すると、合併症(血圧低下、失神など)の頻度と死亡率が増加することを明らかにした。このような結果から、PDEⅢ阻害薬の問題点として心室性不整脈増加作用が指摘され、急性効果は認められるものの長期投与では不全心には有害であると結論された。

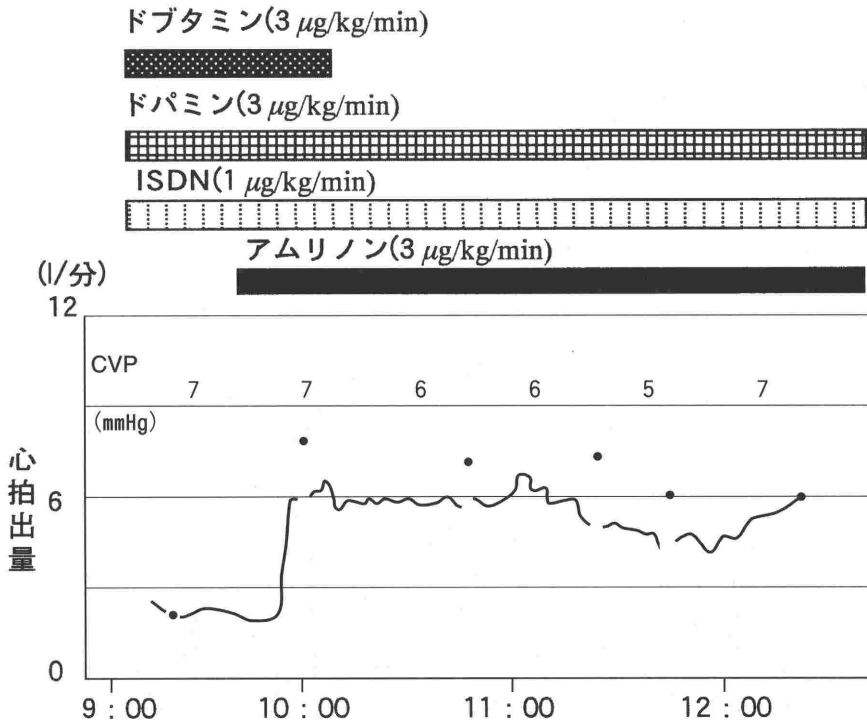


図1 アムリノンが有効であった症例。

70歳、男性。腎盂尿管腫瘍に対して腎盂尿管全摘出術が施行された。術前合併症として陳旧性心筋梗塞があり、左心機能は著明に低下していた。麻酔導入後、ドブタミン、ドパミンを使用しても低心拍出量状態が続くため、アムリノンを併用したところ、心拍出量は2L/minから6L/minに増加した。

また、急性心不全患者にPDEⅢ阻害薬を静脈内投与した場合には、末梢血管拡張による血圧低下が問題となる。したがって十分な血圧のモニタ下に投与を開始し、血圧低下を認めた場合には α 作用を有するカテコラミンの併用を考慮する必要がある。また、動物実験で、不全心におけるPDEⅢ阻害薬の強心作用は、正常心の場合より弱いという報告もある⁵⁾。

心収縮性 (ESPVR) および拡張性 (EDPVR) に及ぼすミリノンの効果を検討した実験結果の1例を図2に示す。ハロタン麻酔下にイヌを左開胸し、コンダクタンスカテーテルとミラーカテーテルを使用して左室容量と左室内圧を測定した。ミリノン投与によりESPVRの勾配 (Ees) が増加するとともにEDPVRの時定数が減少し、左室収縮性と拡張性の改善が示唆された。

Ca²⁺感受性増強薬

収縮調節タンパクであるトロポニンのCa²⁺親和性を増強させる。したがって、一定の強心作用を発揮するのに必要な細胞内Ca²⁺濃度が少なくすむ、不整脈や細胞障害の促進 (Ca²⁺過負荷) を軽減できると期待されている。細胞内Ca²⁺濃度の上昇が少なくすむのであれば、理論上は不全心筋内のCa²⁺濃度調節に必要なATPの消費 (心筋酸素消費量) を増やさないで強心作用を表すはずである。しかし、このグループの薬物は

PDEⅢ阻害作用も有するため、細胞内cAMP増加により細胞内Ca²⁺濃度が上昇すれば他の強心薬と同様、心筋酸素消費量を増加させる可能性が考えられる。またトロポニンからのCa²⁺の遊離が遅延すると拡張性が悪くなる可能性も考えられる。

ピモベンダンは世界に先駆けて日本で認可され、現在経口薬のみ市販されている。動物実験によれば、正常心では左室収縮性、拡張性、心筋酸素消費量に対する作用はPDEⅢ阻害薬と比較して有意な差はないが^{5,6)}、慢性不全心ではピモベンダンの方がアムリノンより収縮性、拡張性をより改善したということである⁵⁾。

Ca²⁺感受性増強薬の長期予後に関する対照試験はいまだ行われておらず、今後の検討が待たれる。

強心薬の有用性の再評価

上述したように、強心薬の多く (あるいは全て) は、細胞内Ca²⁺濃度を上昇させることにより強心作用を表す。増加したCa²⁺が拡張期に筋小胞体に取り込まれる際にATP (エネルギー) を消費するため、心筋酸素消費量は増加する⁷⁻⁹⁾。その結果、強心薬は、機能の低下した慢性不全心にとって「痩せ馬に鞭打つ」と表現されるごとく、結局は心不全を悪化させてしまう危険性のあることは以前から指摘されていた。実際、ミリノンなどのPDEⅢ阻害薬を中心とした強心薬の長期

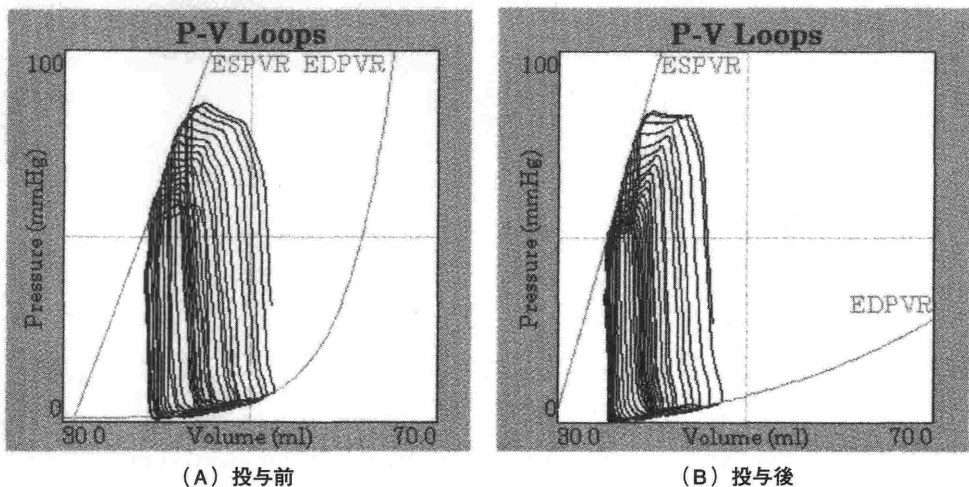


図2 正常心におけるミリノン投与前後の左室圧-容量曲線。
(A) ミリノン投与前、および(B)ミリノン4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続投与20分後。

経口投与による対照試験の結果はいずれも慢性心不全患者の死亡率を逆に高めてしまう結果に終わった。

一方、急性心不全では、重要臓器への血流を維持するため、強心薬を必要とすることが多い。しかし、とくに虚血性心疾患を合併した症例では、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が心筋虚血を増悪させるという悪循環を形成するため、細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる強心薬の投与には細心の注意が必要である。強心薬を使用する際には、早急に心不全の原因を取り除くとともに、前負荷、後負荷、心拍数を調節し、心筋酸素消費量を増大させないような配慮が必要である。さらに、急性心不全といえども、可能な限り短期間の投与にとどめるべきである。

文 献

- 1) The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group : Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 336 (8706) : 1-6, 1990
- 2) Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al : Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 325 (21) : 1468-75, 1991
- 3) Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al : Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 329 : 1-7, 1993
- 4) Löllgen H, Drexler H : Use of inotropes in the critical care setting. *Crit Care Med* 18 : S56-60, 1990
- 5) Othe N, Cheng CP, Suzuki M, et al : The cardiac effects of pimobendan (but not amrinone) are preserved at rest and during exercise in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 282 : 23-31, 1997
- 6) Pagal PS, Hettrick DA, Warltier DC : Comparison of the effects of levosimendan, pimobendan, and milrinone on canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Basic Res Cardiol* 91 : 296-307, 1996
- 7) 石川哲也, 梶原秀俊, 栗原 敏 : 細胞内 Ca^{2+} 動態. *Lisa* 4 : 1027-1040, 1997
- 8) 畑 勝也, 後藤葉一 : 強心作用と心臓のエネルギー代謝. *治療学* 26 : 826-830, 1992
- 9) 仁木志保, 後藤葉一, 大越祐一ら : 強心薬と心筋酸素消費量. *循環器病研究の進歩* 11 : 131-141, 1990