

急性心不全に対する新しい強心薬の使用経験

百村伸一*, 岩瀬 孝*

はじめに

急性心不全の治療においては低下した心ポンプ機能を速やかに改善する必要がある。従来の薬物このような目的に最も適していると思われるのはドブタミン、ドパミン代表とするカテコラミン類で、急性心不全、あるいは慢性心不全の増悪期に用いることが進められる¹⁾。しかしながらこれらのカテコラミンにも問題がないわけではない。まず、カテコラミンは心収縮力を増強する一方で心筋酸素消費を増し心筋酸素重要供給バランスの面からは必ずしも好ましくない、また慢性心不全では心筋細胞膜の β 受容体のdown regulationがおきるためこれら β 1受容体を介する強心薬の効果は減弱する、血管拡張作用はほとんど無いため負荷軽減による血行動態の改善は望めないなどである。このような点を補う急性心不全治療薬として最近、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬やフォルスコリン製剤など強心作用と血管拡張作用を併せ持ついくつかのinodilatorが使用できるようになった。これらの薬物は特にカテコラミンに対する反応性の悪い症例つまりカテコラミン抵抗性症例でも威力を発揮すると考えられる。しかしながらinodilatorの使用経験がいまだに十分でないために、その適応、投与量、投与時期などについては確立されていない。著者らはこれらのinodilatorの使用法に関してまずカテコラミン抵抗性に対する効果の検討を行いさらにPDE阻害薬とフォルスコリン製剤の少量併用の効果も評価した。

方 法

1) カテコラミン抵抗性症例における PDE 阻害薬の効果

まずカテコラミン抵抗性の定義を単にカテコラミン投与による血行動態の改善が見られないことのみではなく、カテコラミン投与によってある程度血行動態が改善しても、尿量が維持できない、うっ血が改善しない、あるいは臨床症状が改善しない場合もカテコラミン抵抗性に含めた。1997年から1998年の2年間で心不全で当院CCUに入院し肺動脈カテーテルを挿入し血行動態指標をモニターしながらPDE阻害薬投与をうけた虚血性心疾患に基づく患者39例のうち上記の定義に合致する症例は11例あった。これらの症例についてPDE阻害薬開始前、および開始後3、6、12、24時間後の各種血行動態指標(心拍数、平均血圧、肺動脈圧、右房圧、心係数、一回拍出係数、全身血管抵抗係数)を計測し、投与開始前後の比較をおこなった。

2) PDE 阻害薬と colforsin darpate の少量併用療法

左室収縮機能不全に基づく急性心不全2例にて当院CCUに入院し肺動脈カテーテルを挿入し血行動態指標をモニターしえた患者でForresterのサブセットIVに相当する2例に推奨されている通常量の半量、つまりmilrinone, colforsin dropateともに $0.125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の両者を投与し血行動態指標を測定した。

結 果

1) カテコラミン抵抗性症例における PDE 阻害薬の効果 (表1)

* 虎の門病院循環器センター内科

表1 カテコラミン抵抗性症例におけるPDE阻害薬投与に伴う血行動態変化

	HR (beats/min)	mBP (mmHg)	CI (l/min/m ²)	SI (ml/m ²)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	RA (mmHg)	SVRI (dyn. sec. cm ⁻⁵ . m ²)
Pre	94±12	91±16	2.7±0.9	29±12.6	43±10	17±8	10±6	2898±1674
3 h	94±11	84±7	3.5±1.0**	38.0±10.3*	35±6*	15±6	8±4	1815±516*
6 h	94±14	85±12	3.4±0.9**	36.7±10.1*	35±8*	16±8	8±5	1918±763*
12 h	94±13	86±10	3.4±1.0**	37.2±12.0*	31±4**	14±6	8±3*	1973±747*
24 h	93±12	85±6	3.8±1.1**	40.9±13.3**	32±6**	14±5*	8±3*	1763±556*

Pre: 投与開始前 HR: 心拍数 mBP: 平均血圧 CI: 心係数 SI: 一回拍出係数
 PAS: 肺動脈収縮期圧 PAD: 肺動脈拡張期圧 RA: 右房圧 SVRI: 全身血管抵抗係数
 *P<0.05 vs Pre, **P<0.01 vs Pre

表2 Milrinone, colforsin daropate 少量併用療法における血行動態変化

	HR (beats/min)	mBP (mmHg)	CI (l/min/m ²)	SI (ml/m ²)	PCW (mmHg)	PAS (mmHg)
Pre	108±26	88±9	1.7±0.4	17±3	29±7	53±13
3 h	105±31	87±10	2.5±0.3	24±4	22±6	42±16
6 h	111±34	86±11	2.5±0.3	25±7	19±6	42±12
12 h	112±42	87±7	2.8±0.5	27±9	17±7	39±9
24 h	120±40	87±12	2.6±0.6	24±10	15±5	36±15

Pre: 投与開始前 HR: 心拍数 mBP: 平均血圧 CI: 心係数 SI: 一回拍出係数
 PCW: 肺動脈楔入圧 PAS: 肺動脈収縮期圧

患者は男性10, 女性1, 平均年齢68±11歳で陳旧性心筋梗塞5例, 急性冠症候群6例であった。カテコラミンは11例全例で dobutamine (平均投与量4.4±2.5 μg/kg/min), 10例で dopamine 平均投与量3.8±2.0 μg/kg/min) が使用されていた。利尿薬, 硝酸薬を主体とする血管拡張薬も全例で使用されていた。用いたPDE阻害薬は milrinone が8例で平均投与量は0.48±0.23 μg/kg/min, olprinone が3例で平均投与量は0.23±0.15 μg/kg/min であった。PDE阻害薬投与前に既に心拍出量は2.7±0.9 l/min/m²と正常範囲内にあるが, 肺動脈楔入圧は22 mmHgおよび肺動脈圧43±10/17±8 mmHgと上昇しており, 全身血管抵抗も2898±1674 dyn. sec. cm⁻⁵/m²と著明な高値を呈していた。PDE阻害薬投与により心拍出量(心係数)および一回拍出量はさらに増加し, 肺動脈収縮期および拡張期圧は低下した。心拍数および平均血圧には有意の変化は見られなかった。

2) PDE阻害薬と colforsin daropate の少量併用療法 (表2)

心不全が初発症状で入院した3枝疾患に基づく38才のいわゆる虚血性心筋症の男性(左室駆出率

32%)と66才のバイパス術後の左心収縮不全(左室駆出率16%)に基づく慢性心不全の急性増悪の患者, 計2例を対象とした。いずれの症例でも furosemide を適宜併用した。心係数, 一回拍出係数ともに50%以上増加し, 肺動脈楔入圧および肺動脈収縮期圧も著明に低下した。一方心拍数は10%の増加にとどまり, 平均血圧は不変であった。

考 察

現在, わが国では急性心不全の治療にはさまざまな薬物が使用できるようになっている。これらは強心薬, 血管拡張薬, 利尿薬に大きく分けられる。さらにこれらの複数の作用を併せ持つものもある。まず, 利尿薬は過剰な体液を除去し, 肺水腫や肺うっ血, 全身うっ血を改善するために無くてはならぬ心不全治療薬である。また血管拡張薬のうち硝酸薬は急性肺水腫の治療に有用であるし, ペルジピンなどのように動脈系をおもに拡張する薬剤は後負荷を軽減し心ポンプ機能を改善する。心房利尿ペプチド(hANP)は血管拡張作用に基づく前負荷, 後負荷軽減に加えてナトリウム利尿効果を有するので急性肺水腫, 全身うっ血に対して有効である。しかし, 急性心不全の多くは

左室収縮機能不全を基礎としており、このような症例において心ポンプ機能を最も劇的に改善することができる薬物が強心薬である。それぞれの薬物の心機能平面上での作用方向を図1に示した。強心薬の中で歴史的に最も実績があり頻繁に用いられてきたものはドブタミン、ドパミンを代表とするカテコラミンである。しかしながらカテコラミンにもいくつかの問題点がある。まず第一に副作用としての頻脈作用、催不整脈作用である。第二にドブタミンには軽度の血管拡張作用のみ、ドパミンにはドパミン受容体を介しての腎動脈拡張作用があるのみで、負荷軽減作用がほとんど無いことである。したがって全身および肺うっ血の改善作用が弱くまた心筋酸素需要供給関係からみてあまり望ましいとは言えない。第三に慢性心不全では β 受容体の down regulation がおきるため²⁾、カテコラミンに対する感受性が低下しておりこれらの薬物では著明な血行動態の改善がえられなくなる。一方最近、強心作用と血管拡張作用をあわせ持ったいわゆる inodilator が心不全の治療に用いることができるようになった。静脈内投与可能な inodilator のうちが国で使用できるのは milrinone, olprinone, amrinone のホスホジエステラーゼⅢ (PDEⅢ) 阻害薬と水溶性の α アデニル酸シクラーゼ活性薬である colforsin daropate である。これらの薬物はその血管拡張作用のために純粋な強心薬よりも有効に左心機能および血行動態を改善することが期待できるうえにさらに心筋酸素需要

供給関係、仕事効率の面からもカテコラミンよりも優れている³⁾。さらには β 受容体を介さずに強心作用を発揮するので慢性心不全の急性増悪のように β 受容体の down regulation をきたしている可能性のある症例や、長期間カテコラミンを投与されていてその効果が減弱してきた症例でも顕著な血行動態の改善が期待できる。事実 Colucci ら⁴⁾は心不全患者において milrinone と dobutamine の冠動脈内注入を行い心機能改善効果の比較を行い、dobutamine 投与に対する左室 dP/dt の増加反応でみた dobutamine 感受性群と抵抗性群では後者において血中 norepinephrine が有意に高いが、milrinone に対する dP/dt の増加反応には両群間で差がないことを報告している。またカテコラミンと PDE 阻害薬の併用に関しても相乗効果がえられるとの報告がある。Meissner らは同一患者群において dobutamine と milrinone の単独静脈内投与に比べて両者の併用により心拍数、平均大動脈圧には差がなかったが心係数、一回拍出量はさらに増加し、肺動脈圧、肺動脈楔入圧はさらに低下することを示している⁵⁾。したがって“カテコラミン抵抗性”症例において更なる血行動態の改善を得る手段として PDE 阻害薬は非常に有効であると考えられる。

次に colforsin daropate はさらに最近利用できるようになった静注強心薬である。臨床試験の段階では心不全患者において著明な心拍出量の増加と肺動脈楔入圧の低下が得られことが明らかにされていた薬物である⁶⁾が心拍数増加作用が他の静注強心薬に比べて強い点が懸念されていた。健常者と心不全患者では薬物動態の違いから一定の投与量で維持しつづけると血中濃度が徐々に上昇しプラトーに達するのに時間を要する⁷⁾ことがこの原因の一つとして考えられる。したがって本薬物の投与にあたっては血行動態の改善がえられたなら速やかに減量することが肝要で、維持量としては通常投与量の0.25-0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ よりもかなり低用量の0.125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 程度が妥当と思われる。最近、ペーシング誘発心不全動物モデルにおいて PDEⅢ の mRNA 発現が低下している⁸⁾あるいは PDE 活性が低下しており milrinone に対する反応性も低下しているとの報告⁹⁾もあるが adenylate cyclase 活性を高めることにより c-AMP を増やし強心効果を発揮する colforsin は PDE 阻害薬の効

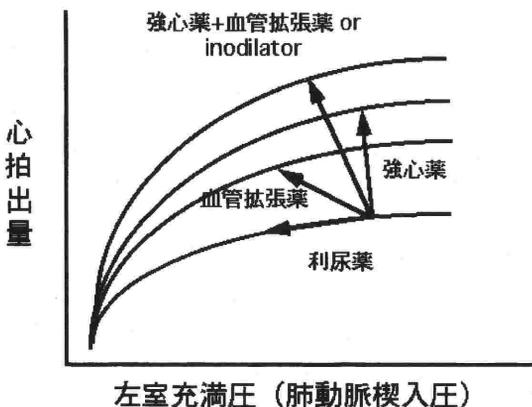


図1 心機能曲線から見た各種心不全治療薬の効果

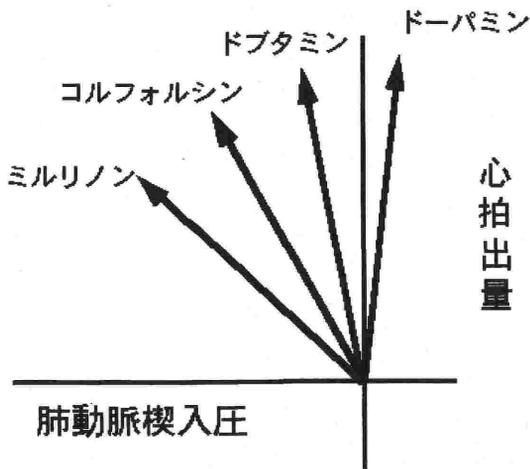


図2 心機能平面上での各種強心薬の作用方向

果が芳しくない症例においても有効に血行動態を改善する可能性がある。このようなことから慢性左室収縮機能不全に基づく重症心不全の急性増悪に対してはPDE阻害薬と colforsin daropate の少量併用により著明な頻脈を伴わずに血行動態の改善がえられることを期待して2例に試み良好な結果が得られた。ただしこのような使用法の是非については今後さらに症例を重ねて明らかにしていく必要がある。いずれにしてもこれらの新しい強心薬は1)左室収縮機能不全に基づく心不全で、2)ForresterのIV群に相当し、3)重症心室性不整脈が無く、4)血圧もある程度保たれている(収縮期血圧90 mmHg以上)症例がよい適応となると考えられる。

現在、非経口強心薬としてカテコラミン、PDE阻害薬、colforsin daropateの3つのクラスの薬物が使用できるが心機能平面上における作用方向はそれぞれ異なる(図2)。これらの薬物の特性を熟知した上での使い分けあるいは併用療法に

よって有効な血行動態の改善を得られるものと考えられる。

文 献

- 1) ACC/AHA Task Force Report. ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on evaluation and management of heart failure). Circulation 92 : 2764 -2784, 1995
- 2) Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, et al ; Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. Circulation 74 : 1290-302, 1986
- 3) Monrad ES, Baim DS, Smith HS, et al ; Milrinone, dobutamine, and nitroprusside: comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure. Circulation 73(3Pt 2) : III 168-174, 1986
- 4) Colucci WS, Wright RF, Jaski BE, et al ; Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. Circulation 73 : III 175-183, 1986
- 5) Meissner A, Herrmann G, Gerdesmeyer L, et al ; Additive effects of milrinone and dobutamine in severe heart failure. Z Kardiol 81 : 266-271, 1992
- 6) 百村伸一, 細田瑛一, 高野照夫ら : NKH 477の臨床的検討—急性心不全に対する前期第II相試験。臨床と研究 72 : 1251-1260, 1995
- 7) 川名正敏, 細田瑛一, 高野照夫ら : NKH477の急性心不全に対する臨床的有用性の検討—長時間静脈内持続投与による多施設オープン試験—。臨床と研究 74 : 955-974, 1997
- 8) Smith CJ, Huang R, Sun D, et al : Development of decompensated dilated cardiomyopathy is associated with decreased gene expression and activity of the milrinone-sensitive cAMP phosphodiesterase PDE3A. Circulation 96 : 3116-3123, 1997
- 9) Sato N, Asai K, Okumura S, et al ; Mechanisms of desensitization to a PDE inhibitor (milrinone) in conscious dogs with heart failure. Am J Physiol 276 : H1699-1705, 1999