

sarcoplasmic reticulum (SRと略す)のライアノジン感受性 Ca^{2+} 放出チャンネルが活性化されることにより、大量の Ca^{2+} が心筋細胞質中に放出される。この過程を Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release とよぶ。骨格筋においては、depolarization-induced Ca^{2+} -release が主体であり、細胞膜の電氣的興奮が直接筋小胞体の Ca^{2+} 放出を引き起こす。

この筋小胞体から放出された大量の Ca^{2+} は、細いフィラメントを構成するトロポニンCに結合することにより、トロポニンI、トロポニンTの偏位を生じる。そのため抑制されていたミオシン頭部のATP水解酵素が活性化することから、アクチンフィラメントとミオシン頭部が連結cross linkingすることにより、心筋細胞が収縮する(図1-3)。心筋の弛緩は、 Ca^{2+} がトロポニンCから解離し、細胞質内に遊離した Ca^{2+} が筋小胞体に存在する Ca^{2+} -ATPaseにより1分子のATPを消費することにより2分子の Ca^{2+} が能動的に取り込まれ、取り込まれた Ca^{2+} は筋小胞体

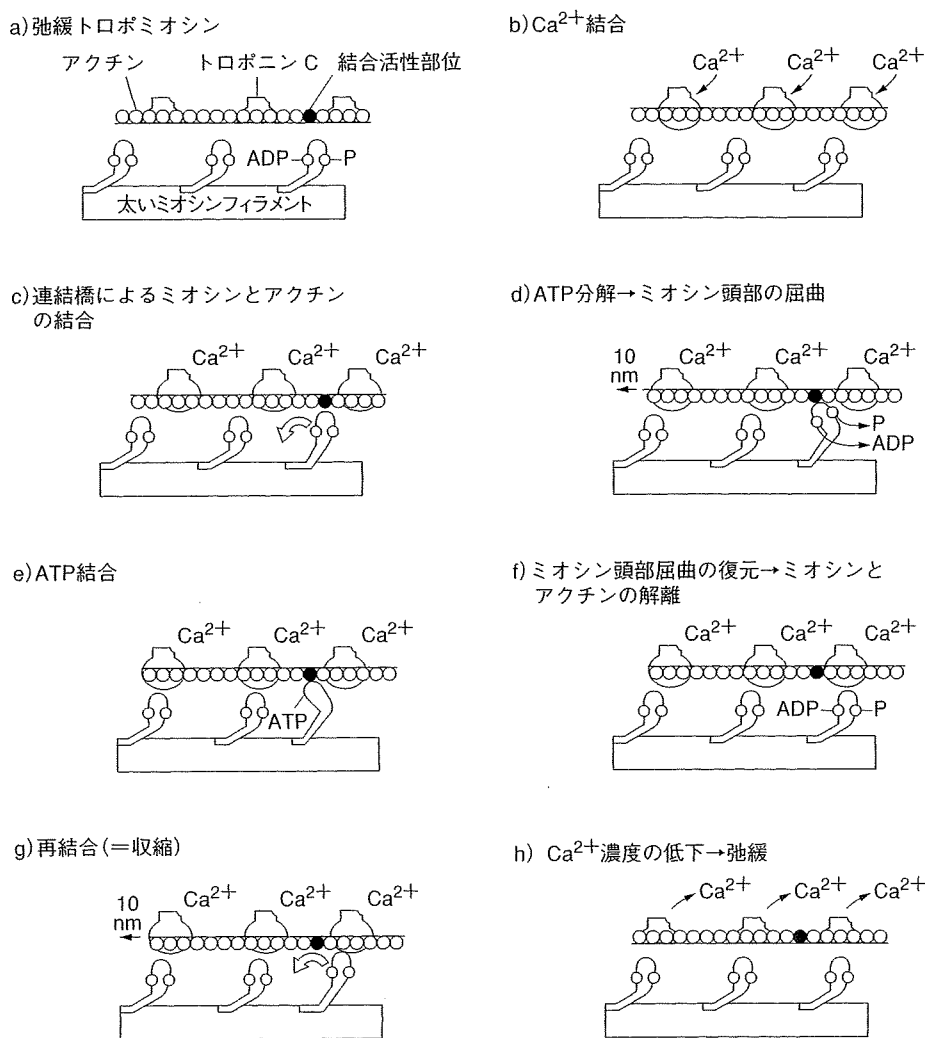


図1-3 心筋収縮モデル

中の Ca^{2+} カルセケストリンに結合して貯蔵される。また、余分な Ca^{2+} は、再分極時に Na^+ - Ca^{2+} 交換系や細胞膜の Ca^{2+} ポンプを通して細胞外に放出され、脱分極前と同じ平衡状態へと戻る。

c) Ca イオンを介したもうひとつの心筋収縮調節機構

Ca イオン流入は、1) 心筋細胞膜の電氣的興奮による Ca^{2+} チャンネルの開口、2) その刺激を受けて筋小胞体から Ca^{2+} が細胞内に大量に流出する、という Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release 機構によるものである。前述したように筋小胞体の発達が悪い骨格筋は depolarization-induced Ca^{2+} -release 機構により、細胞内 Ca イオンレベルが上昇する。

興味あることに、心筋長伸展に伴う発生張力の増加は細胞内 Ca^{2+} 濃度に依存することが明らかになってきた (図 1-4)。つまり、 Ca^{2+} 心筋収縮の発火となるだけでなく、収縮蛋白-蛋白トロポニン C の感受性を増大することにより、心筋収縮力増大への相乗的調節を行っているものと考えられる。この length-dependent activation の機序については現在まだ不明点が多いが、筋節長変化に伴う筋線維の格子間隔 lattice spacing の変化の関与は少なく、トロポニン C 自体の Ca^{2+} 感受性が筋長の進展、あるいはその結果としての張力の増大により高まることが考えられている。もしかすると心筋特異的ミオシン軽鎖キナーゼが関与するのかもしれない。

4 心筋収縮の生理学

心筋の収縮特性は、筋長-張力関係と張力-速度関係で記述される。

a) 筋長-張力関係

図 1-4 はラット右室肉柱の筋肉標本 (左図) およびスキンドファイバー標本 (右図) より得

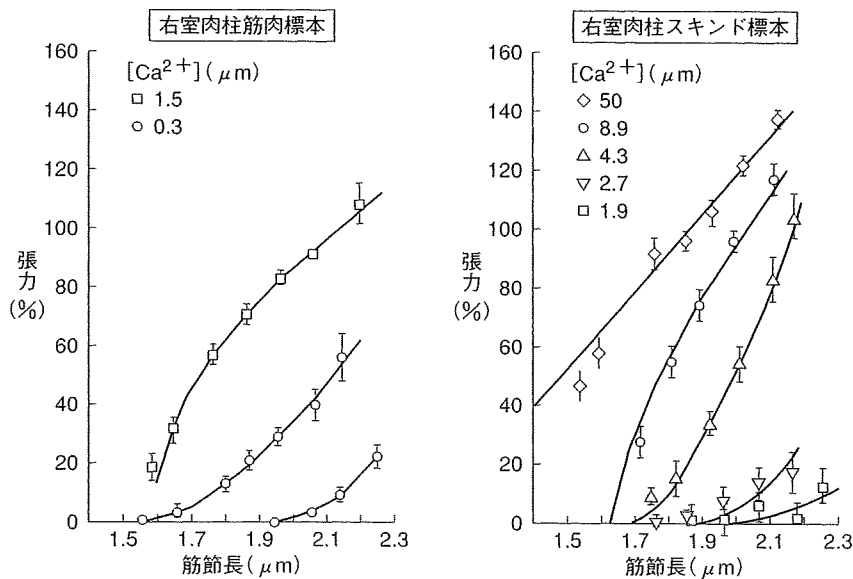


図 1-4 ラット心筋における筋長-張力に対する細胞内 Ca^{2+} の影響 (文献 5 より)

られた筋節長-張力関係である⁵⁾。これは、単位筋肉がどれぐらいの力を生み出すことができるかという重量挙げの力をみるものである。

このような検討には、スキンドファイバー標本を用いる。スキンドファイバー標本では、心筋をサポニンなどで処理することにより細胞膜に穴をあけ、細胞外液成分を変えることにより細胞内イオン環境などを可変とする標本である。これを用いて検討すると、心筋細胞は筋長に応じて張力が増加する。この現象は心筋収縮を記述する大事な公式であるとともに心ポンプ機能調節について重要な示唆を与えるものである。つまり、生体は心拍出量が要求されるような状況では、まず筋長を長くすることにより、発生張力を増加させることが想像できる。ある筋節（サルコメア）長に対して発生張力が大きくなるのは、クロスブリッジの数により、そのクロスブリッジの数は細胞内 Ca^{2+} レベルに依存する。これは、 Ca^{2+} がトロポニン C にくっつき、クロスブリッジの形成を促進するからである。

実際、生理学で習った“心室内容積が増加すれば、心拍出量が増加する”という Frank-Starling 機構は、この筋長-張力関係が生体において具現したものである。この Frank-Starling 機構から、心筋梗塞の重症度を分別する Forrester 分類が作られていることに注目してほしい。簡単な Swan-Ganz カテーテル検査から得られる情報は、心不全の生命予後まで規定するが、それは、心機能の低下の程度を評価するものであるわけである。最近では、Swan-Ganz カテーテル検査をしなくても心エコー検査からこの関係を推測できることが明らかになってきている。また最近では Forrester 分類に加えて Nohria 分類が、心不全重症度分類に用いられるようになってきた。

b) 張力-速度関係

これは、単位筋肉がどれぐらいの速度で収縮できるかという 100m 走の力をみるものである。Huxley のモデルによると等尺性収縮張力は、アクチン-ミオシンの架橋数により決定され、無負荷時の最大短縮速度 V_{max} はアクチン-ミオシン架橋数のターンオーバー速度により決定する。図 1-5 に示すように理論的には架橋の変動により、双曲線の張力-速度関係の横軸の切片 P_{max} （最大等尺性収縮張力）が変動する。 P_{max} は筋長-張力関係から導出される指標である。また、ター

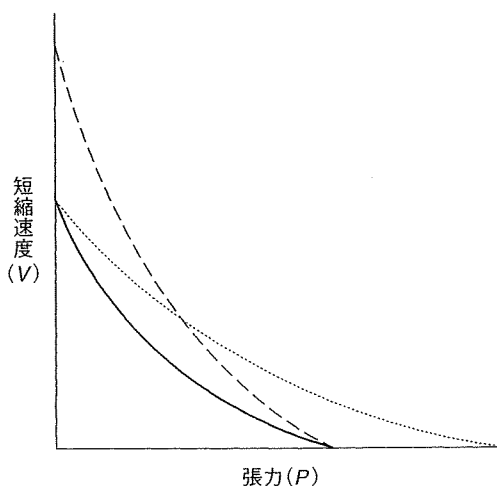


図 1-5 理論的に考えられる張力-速度関係

実線は対照、細かい鎖線は P_{max} の増大した場合、粗い鎖線は V_{max} の増大した場合を表す。

ンオーバー速度が変化すると、縦軸の切片の V_{max} が変化する。スポーツマンの能力を評価する時に重量挙げのごとく、いかに重いものを持ち上げることができるかという能力は P_{max} であり、いかに速く走れるかという能力は V_{max} といえよう。大事な点は V_{max} と P_{max} は独立した評価因子であることであるが、これはスポーツマンの例からも理解できる。

Daniels らは、単収縮時のラット肉柱の張力-速度関係を、He-Ne レーザー解析法を用い筋節レベルで正確に調べ、 V_{max} の筋節長依存性および外液 Ca イオン濃度（すなわち活動レベル）依存性について解析した⁶⁾。それによると、 V_{max} は筋節長 1.6 μm から 1.85 μm まで等尺性収縮張力の増大にもかかわらずほぼ一定の値を示す。また細胞外 Ca^{2+} レベルを増加すると、 V_{max} は増加することから V_{max} も Ca^{2+} レベル依存性であることがわかる。

つまり、1) 心筋収縮動態の制御を司っているのは心筋長と細胞内 Ca^{2+} レベルであり、2) その動態自体は筋長-張力および張力-速度関係により記述されうが、3) これらの関係は細胞内 Ca^{2+} により精微に制御されている、ことが示されたわけである⁷⁾。

以上が心筋収縮のすべてであり、その制御は Ca^{2+} レベルが大切であることが示された。 Ca^{2+} レベルは心筋収縮を司るもので、このレベルを上げてやれば心筋収縮が上がり、心筋不全は回復するものと考えられる。しかし、 Ca^{2+} レベルが長期間上昇すると、かえって心機能が低下する Ca 過負荷現象が報告されている。つまり、生理学は必ずしも病態生理学を説明しないのである。

5 心室収縮の生理学

a) 心室収縮の特性

つぎに心室の収縮特性について述べよう。心室の収縮特性は基本的には心筋収縮特性を三次元的に外挿したものである。心筋収縮を記述していた筋長-張力関係および張力-速度関係は、心室では圧-容積関係、容積-速度関係と変換される。筋長-張力関係はほぼ一次関数で近似でき、張力-速度関係は双曲線を示すが、これらを三次元に展開してもほぼ同様の関係を保ちうる。各々のパラメーターの値の小さいところで動くため、一次近似できるのか、または測定制度がよくないため、各々の一次式になるのか、または物質特性として、おのおの一次式が正しいのか不明である。臨床的には、大きな差は生じない。

心室においては圧-容積関係より、とくに収縮末期の圧-容積関係が収縮性の変化を鋭敏に表現しうることから、菅はその勾配を E_{max} (E_{es}) と名づけ心室収縮性の指標とした。臨床では心臓カテーテル検査において求めうる指標である。これに対し、容積-速度関係は心エコー検査により求めることができ、容積 = 0 に近似した際の値を V_{max} と名づけている。臨床的には心臓がおかれた負荷状態に応じて、心臓がどの程度短縮しうるかを算出し、具体的には、臨床の場では駆出率 = (拡張末期容積 - 収縮末期容積) / 拡張末期容積を求め、心室収縮速度の定量的指標としている。

心臓の収縮特性は、心筋固有の心筋収縮性のみにより規定されているのではない。心筋においては実験が初期心筋長および収縮長または収縮力を規定するが、生体内にある心臓は、初期長、最大収縮時の長さ（または力）は末梢循環系が規定する。心室においては、初期心筋長は前負荷

といい、左室拡張末期容積（または圧）であり、最大収縮時の心筋の長さまたは負荷は後負荷と称され体血圧または末梢血管抵抗である。つまり、1) 心臓に大量の血液が流入し前負荷が大きくなる、または2) 血圧が低下し後負荷が低下する、と心拍出量は増加する。つまり心拍出量は生体では心収縮性、前負荷、後負荷、心拍数が規定因子となる。

人間が、安静時から運動を開始すると、骨格筋の酸素需要に応じて、心拍出量は数秒以内に数倍に増加する。このとき心臓において心拍出量制御に関して、いかなる調節がなされているのであろうか。まず骨格筋の血液のしぼり出しにより静脈から心臓への血液還流が増加し前負荷が増大する。さらに交感神経系の作動により、 β 受容体刺激を介して心拍出量が増加する。後負荷については、交感神経刺激により遊出されるノルエピネフリンが α アドレナリン受容体を刺激し、末梢血管収縮を引き起こし、このためトータルとしては、後負荷は増大する。この後負荷の増加は心拍出量に対し抑制的に作動するが、後負荷は末梢循環に対しては駆動圧となるため、ある程度後負荷増加=血圧上昇は骨格筋などの灌流に必要なものである。

6 心筋、心臓における弛緩・拡張の生理学

心室はポンプであり、等容性収縮-等張性収縮-等容性弛緩-等張性弛緩の後に再び元の出発点にもどる。この弛緩特性は単に心収縮が前値に復するプロセスであり、生理学的に重要ではないのではないかと考えられていた。

ところが、1970年代後半に入ってから心筋弛緩が注目を集めはじめた。その理由は2つある。第1点は、種々の心疾患において、心ポンプ機能や心収縮性の障害に先行して心室弛緩障害が生じるという報告が相次いだことである。McLaurinらは狭心症の発作中に $\max-dP/dt$ が減少することを報告し⁸⁾、TawやMannらは狭心症発作中に心室弛緩速度の低下を示した^{9,10)}。この弛緩特性の障害は、筋小胞体への Ca^{2+} の取り込み機構の障害を反映すると考えられ、弛緩特性の解析の必要性が臨床面から認められている。第2点は左室弛緩・拡張は心室容積つまり前負荷を規定する点である。Swan-Ganzカテーテル導入により肺動脈楔入圧が測定できるようになり、臨床的に前負荷の変化が把握できるようになったため虚血心・不全心の病態把握の観点から、拡張機能に興味をもたれるようになったわけである。

心筋弛緩は、細胞内の Ca^{2+} トランジェントとの直接的な関連はない。事実、心筋張力が低下し始める弛緩開始時点では、すでに細胞内 Ca^{2+} レベルは十分に低下している。この時間的ずれは、 Ca^{2+} のトロポニンCに対する感受性が低下することにより、はじめて心筋弛緩が生じるからである。 β アドレナリン受容体刺激による弛緩促進はこのためである。

この Ca^{2+} -トロポニンC連関以外に心筋弛緩を規定する要因として、架橋の弾性部分の長さがある。この弾性要素の平衡位置からのずれが小さいほど、心筋弛緩速度が促進することが知られている。等容収縮中は、ミオシン頭部は平衡位置よりずれたところに保たれるが、心筋短縮終了時に平衡位置にもどる。

もし、心筋短縮が短縮早期に終了すれば、トロポニンC近傍の Ca^{2+} 濃度はまだ高く、不活性化されたトロポニンCに再び Ca^{2+} が付着、ミオシン頭部が再び平衡点よりずれる。心筋短縮が

収縮後期に起こればトロポニン C はもはや活性化されず、ミオシン頭部はほとんど平衡位置よりずれない。このため同じ収縮末期心筋長を保っていても、心筋短縮が心収縮後期に終了すれば、ミオシン頭部の弾性要素の伸びは小さくなり弛緩は速くなると考えられる¹¹⁾。

この考えを検証するために、Kaufmannらは、ネコ乳頭筋を電気刺激により収縮させ、その単収縮パターンより弛緩過程を検討した¹²⁾。収縮前期に心筋長を変化させても、後の弛緩過程はほとんど影響を受けないが、収縮後期の心筋長変化は弛緩過程を変化させることから心筋短縮時相

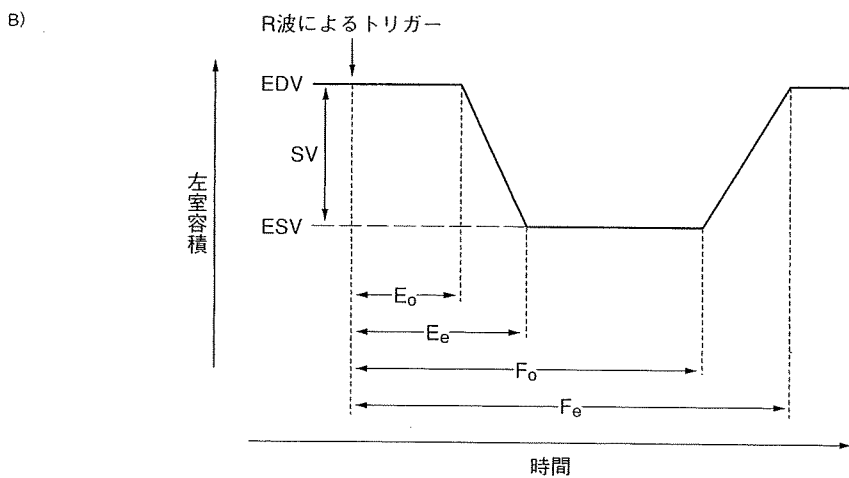
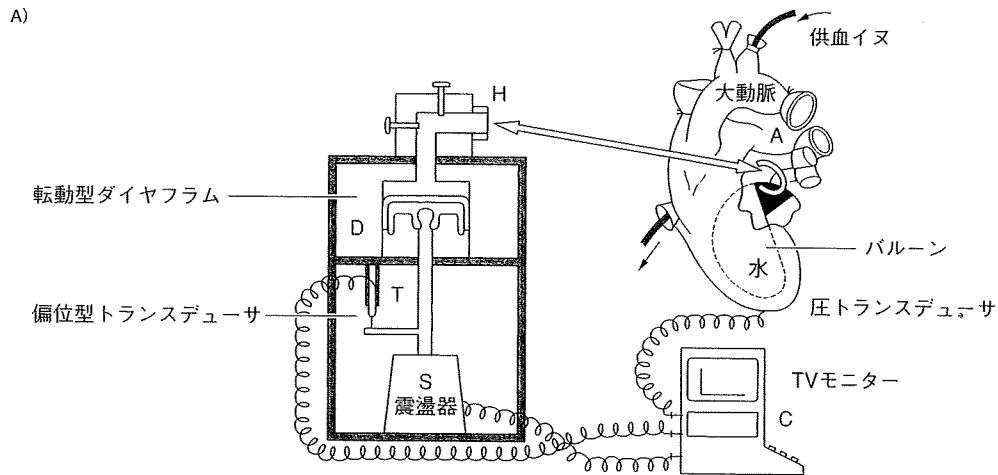


図6 イヌの交差冠灌流心標本 (A) と入力する左室容積曲線 (B) (文献 13 より)

(A) 左室内に水を満たしたバルーンを挿入、水路系にて A より H へ連結し、D、T、S のピストン系でバルーンの容積を制御する。このときの左室内の圧、容積データは C のマイクロコンピュータで処理され、左室圧-容積関係を抽出する。

(B) 心電図 R 波のトリガーにより、任意の量の心室内容積、任意の時間の左室駆出・流入時相で心室を収縮・弛緩させる。

E_0 、 E_e ：駆出開始および終了時刻、 F_0 、 F_e ：流入開始終了時刻

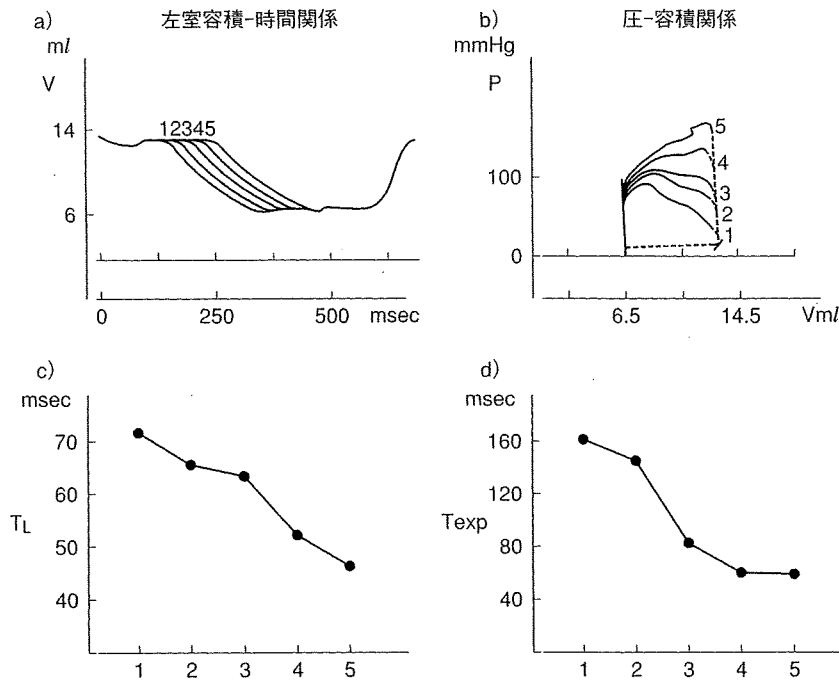


図1-7 駆出時相を変化させたときの、左室容積-時間関係 (a)、圧-容積関係 (b) と、それらに対応する左室圧下降脚時定数 T の変化 (c, d) (文献 13 より)

$P - P_{\infty} = P_0 \{ \exp(-t/T) \}$ において、 T_L は $P_{\infty} = 0$ 、 T_{exp} は P_{∞} を可変変数として求める。

の変化は、架橋弾性部分の長さを変えることにより弛緩過程に影響を及ぼす可能性があるものと考えられる。

以上の結果を要約すると、心筋弛緩特性は、1) トロポニン C の Ca^{2+} 感受性およびトロポニン C からの Ca^{2+} の解離速度、2) ミオシン頭部の弾性部分の長さが関与する。1) に対しては、 β 刺激・ β 遮断、虚血・不全心で蓄積する H^+ 、無機リン酸などが影響を与え、2) に対しては、心筋短縮とその時相が関与するものと考えられる。では後者は、心室でのいかなる現象に演繹しうるのか。実は、心室では、ミオシン頭部の弾性部分を規定する心筋短縮時相は心室収縮時における大動脈インピーダンスの相違による駆出時相の変化として捉えられる。

駆出時相が変化すれば、心室弛緩速度は変化するのか。筆者らは、供血イヌを用いた交差冠灌流犬摘出心標本を用い、左室内にバルーンを挿入・水路系に持続、左室容積および左室駆出・流入の時相を制御し、左室圧-容積関係より、圧・容積のパラメータの計測や心室弛緩速度の算出できるモデルを開発した (図 1-6)¹³⁾。このようなモデルで駆出時相を変化させ、心室弛緩速度の指標である左室圧下降脚の時定数 T を解析すると、心筋モデルの結果と同様、収縮時相の変化が弛緩速度を変化させることが明らかになった (図 1-7)。

近年、収縮性の保たれた心不全の存在が注目されている。高血圧、糖尿病などの生活習慣病が、

その誘因であるといわれているが、その弛緩・拡張不全のメカニズムに、このような細胞内現象の障害が関与することが十分考えられる。

以上より、 Ca^{2+} 動態細胞内動態からとらえられた心筋収縮・弛緩の制御は心室拳動の大きな規定因子となっていることから、逆に、心不全などの心ポンプ機能失調の病態把握には、心筋細胞レベルの病的因子を把握する必要があるものと考えられる。

■文献

- 1) Huxley AF. Muscle contraction. *J Physiol.* 1974; 243: 1 - 43.
- 2) Brady AJ. Mechanical properties of cardiac fibers. In: Berne RM, Sperelakis N, Geiger SR, editors. *Handbook of Physiology: The Cardiovascular System.* Maryland: American Physiological Society; 1979. p.461 - 74.
- 3) Chidsey CA. Calcium metabolism in the normal and failing heart. In: Braunwald E, editor. *The Myocardium: Failure and Infarction.* New York: HP Publishing; 1974. p.37.
- 4) Seguchi O, Takashima S, Yamazaki S, et al. A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart. *J Clin Invest.* 2007; 117(10): 2812 - 24.
- 5) Kentish JC, ter Keurs HEDJ, Ricciardi L, et al. Comparison between the sarcomere length - force relations of intact and skinned trabeculae from rat tight ventricle. *Circ Res.* 1986; 58: 755 - 68.
- 6) Daniels M, Noble MIM, ter Keurs HEDJ, et al. Velocity of sarcomere shortening in rat cardiac muscle: Relationship to force, sarcomerelength, calcium and time. *J Physiol (London).* 1984; 355: 367 - 81.
- 7) Sonnenblick EH. Force - velocity relations in mammalian heart muscle. *Am J Physiol.* 1962; 202: 931 - 9.
- 8) McLaurin LP, Rolett EL, Grossman W. Impaired left ventricular relaxation during pacing - induced ischemia. *Am J Cardiol.* 1973; 32: 751 - 7.
- 9) Taw RT, Griffith LSC, Conti CR, et al. Impaired isovolumic relaxation during pacing ischemia in man. *Circulation.* 1976; 54: 11 - 6.
- 10) Mann T, Goldberg S, Mudge GH Jr. Factors contributing to altered left ventricular properties during angina pectoris. *Circulation.* 1979; 59: 14 - 20.
- 11) Yue DT. Intracellular $[\text{Ca}^{2+}]$ related to rate of force development in twich contractio of heart. *Am J Physiol.* 1987; 252: H760 - H770.
- 12) Kaufmann RL, Bayer RL, Bayer RM, et al. Autoregulation of contractility in the myocardial cell. Displacement as controlling parameter. *Pflugers Arch.* 1972; 332: 96 - 116.
- 13) Hori M, Inoue M, Kitakaze M, et al. Ejection timing as a major determinant of left ventricular relaxation rate in isolated perfused canine heart. *Circ Res.* 1984; 55(1): 31 - 8.

〈北風政史〉

B 慢性心不全の内科的治療

2 ACEI, ARB

<要約>

アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、心不全患者における予後改善効果を有し、 β 遮断薬と並んで心不全治療の第一選択薬である。またアンジオテンシン II 受容体拮抗薬においても、心不全患者における予後改善効果が期待できるが、その使い分け、併用療法について実臨床の場では考える必要がある。

はじめに

心不全におけるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系が重要な役割を演じていることはよく知られている。これは、RAA 系が心不全患者において亢進しており、これらを遮断することが心不全患者の予後を改善するからである。

1 慢性心不全の病態と RAA 系

慢性心不全の病態は、心筋収縮・拡張機能不全が第一義的である。そこで、心筋収縮・拡張不全の是正を目的に経口強心薬の開発が 1980 年代に相次いで行われた。しかし、これらの経口強心薬はかえって心臓死を増加させ予後を悪化することから、弱った心臓を無理矢理動かそうとするより、神経・体液因子による増悪機転の抑制に慢性心不全の治療の目標が変わっていった。生体はその心収縮力および血圧の低下を是正するため、交感神経系・RAA 系を賦活化するが、これらの神経・体液因子の作用により慢性心不全の病態が大きく修飾されることが明らかになってきた。

2 RAA 系と心筋リモデリングの分子メカニズム

高血圧や大動脈弁狭窄症のような圧負荷が数カ月～数年にわたって生じると、心肥大が生じる。この心肥大は心筋細胞の肥大、間質細胞の線維化が主体であり、これらは心臓に対する負荷に対抗するための適応現象の一つと考えられる。しかし、心筋細胞肥大は、相対的酸素不足、遺伝子発現変化を生じ、また、心筋細胞周囲の線維化も相対的酸素不足、心筋細胞の収縮・弛緩を阻害し、さらに、心筋の周囲に存在する内皮細胞機能も障害され、心臓全体のパフォーマンスは経年的に低下していく。これが、心肥大から心拡大・心不全のプロセスである。

かかる心肥大・心拡大は、心筋肥大と心筋周囲の線維化の亢進に分別され、そのメカニズムは各々異なる。まず前者については、機械的負荷自体がそのトリガーであるとされている。実際、心筋細胞を伸展可能なシリコン膜上で培養し、シリコン膜を伸展させると蛋白合成の亢進、細胞面積が増大する。このとき、ホスホリパーゼ C が活性化され、その産物であるジアシルグリセ

ロールを介してプロテインキナーゼ C (PKC) が活性化される。PKC の下流には、MAP キナーゼファミリーが存在し増殖・分化に関与するが、心筋細胞の伸展にて MAP キナーゼファミリーの一つである ERK の活性亢進が認められている。さらに ERK により P70S6 キナーゼが亢進するものと考えられている。

また、心筋細胞に伸展刺激をかけると培養液中のエンドセリンレベルが増加しアンジオテンシン II が分泌されることから、これらの関与が考えられる。また、機械的刺激自体が心筋細胞にかかると接着斑-Rho ファミリーを介して心筋細胞膜に力学的負荷が生じ、PKC 系、アンジオテンシン系、エンドセリン系が活性化され、心筋肥大が生じることが推定される。

一方、心筋の線維化、コラーゲン線維の増生にも RAA 系が重要な役割をはたすことが知られている。高血圧自然発症ラットにて血圧を下げると心肥大は退縮するが、コラーゲン量は α -メチルドーパにて増加し β 遮断薬や Ca 拮抗薬では不変、ACE 阻害薬では減少する。このことは、RAA 系が高血圧性肥大大心におけるコラーゲン代謝に関与することが考えられる。実際、アンジオテンシン II を心筋線維芽細胞に投与すると、コラーゲンの合成は増加することが知られている。その細胞内メカニズムとして PKC 系、MAP キナーゼ系の関与が推定されているが確証はない。

このように心筋リモデリングにはレニン-アンジオテンシン系の関与が大きいことがわかってきており、RAA 系抑制薬は心臓リモデリング治療に有効であると考えられている。RAA 系抑制薬としては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 angiotensin II type I receptor blocker (ARB) が存在する。最近では、アルドステロン受容体拮抗薬やレニン阻害薬も登場しているが、本項では ACEI と ARB にしぼって比べてみたい。

a) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

高血圧の病態に RAA 系が重要な役割をはたすことが示唆されてきたため、アンジオテンシン I からアンジオテンシン II に変換する酵素であるアンジオテンシン変換酵素を阻害する ACEI が開発された。興味あることに、心不全の病態においても、RAA 系の亢進が認められていたことより、本薬剤が心不全の進展抑制効果があるのではないかと期待され、心不全患者を対象とした ACE 阻害薬の大規模臨床試験が行われた。1987 年、NYHA IV 度の重症心不全患者にアンジオテンシン変換酵素であるエナラプリルの効果を検討した CONSENSUS 試験¹⁾ (図 4-7) が最初の大規模臨床試験として報告され、重症心不全患者の予後を有意に改善することが明らかにされた。その後、軽症・中等症心不全症例を対象にした SOLVD 治療試験²⁾ が報告され、エナラプリルが軽症・中等症の心不全患者の予後を改善することが明らかとなった。また、心不全死や心不全による入院に関しても、エナラプリル投与により抑制することも明らかとなった。SOLVD 予防試験³⁾ では、心不全症状を有さない左心機能低下症例 (左室駆出率 $\leq 35\%$) を対象にエナラプリルの効果が検討された。本試験においては、死亡リスクの低下傾向はあったが、有意差をもって低下することはなかった。しかしながら、心不全発症に関しては、エナラプリル投与により有意な抑制効果が得られることが明らかとなった。また、ベースラインの左室駆出率が低いほど、心

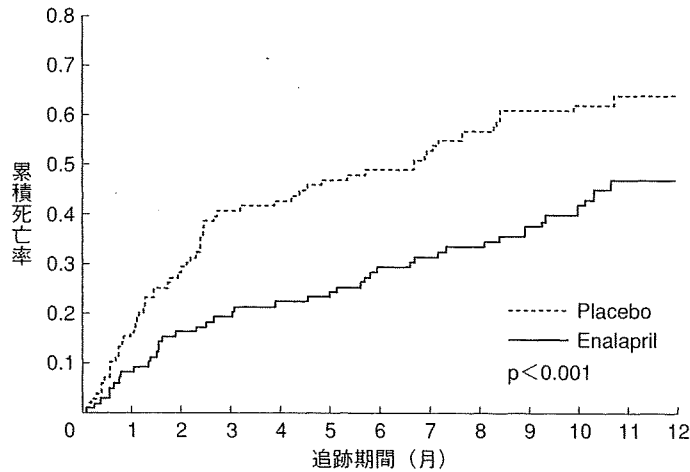


図4-7 ACE阻害薬の慢性心不全患者を対象とした臨床試験 (CONSENSUS試験)

不全の発症におけるエナラプリルの効果が強く認められた。慢性心不全患者を対象にした V-HeFT II 試験⁴⁾においても、利尿薬と硝酸薬の併用群と比較して、エナラプリル投与群では、2年間の死亡率が軽減することが明らかとなった。また、治療開始時に神経体液性因子が活性化していた患者群にエナラプリルの死亡率減少効果が強く認められた。1990年代前半に行われた大規模臨床試験の結果から、慢性心不全の治療には神経体液性因子の抑制が重要であることが明らかにされた。このように、心不全患者の予後を改善させる薬剤としての ACE 阻害薬の有効性は確立し、現在においても心不全治療薬の第一選択薬となっている。

次に、心機能低下を呈していない心血管イベントのハイリスク患者における ACEI の効果が HOPE 試験⁵⁾で示され、ラミプリル投与により、心血管死+心筋梗塞+脳卒中の複合エンドポイントの発生リスクを低下させることが明らかにされた。この試験では、血圧正常の患者が半数以上おり、ACEI は“降圧を超えた心保護効果”を有するのではないかと想像された。それ以降、追試はされていない。

では、ACEI はその心不全改善効果においてすべて同じであろうか？ 最近、心不全患者における ACEI の有効性として、エナラプリルとカプトプリルはラミプリルと比べて劣ることが報告されている⁶⁾。これらの結果をみると、今後は、薬剤選択や投与量選択により、ACEI の有効性を最大限引き出すことに関する研究が必要になってくるであろう。

さらに、高血圧患者における ACEI の有効性について、ALLHAT 試験⁷⁾が近年発表された。結果は、一次エンドポイントである心血管死+非致死性心筋梗塞の複合エンドポイントで、サイアザイド群、アムロジピン群、リシノプリル群で差を認めなかった。二次エンドポイントである脳卒中や心不全の発生を考えると、利尿薬であるサイアザイド系利尿薬の有効性を示唆する試験であった。また、冠動脈疾患リスクを有する高血圧患者において、ACEI の有効性は示されておら

ず、STOP-Hypertension 2 試験や CAPPP 試験なども考慮すると、高血圧患者における ACEI の心血管イベント抑制効果は未だ明らかでない。

しかしながら、ACEI は心不全患者および急性心筋梗塞患者において、その予後を改善することは確実であり、これらの患者における第一選択薬であることはまちがいない。

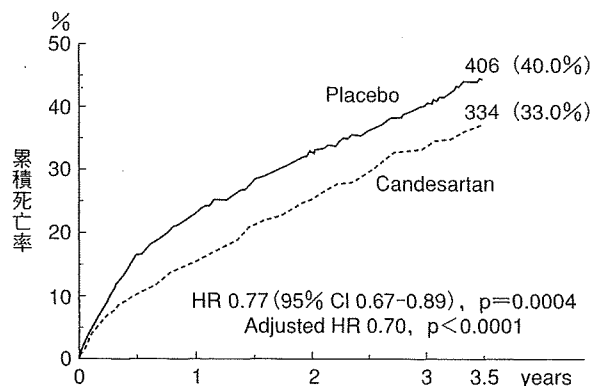
b) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)

ACEI が、心不全治療薬の第一選択薬として確立しているが、ACEI には咳という副作用が生じることがある。さらに、アンジオテンシン変換酵素だけではアンジオテンシン産生を抑制できないため、アンジオテンシン II のシグナルを完全に遮断する薬剤として、ARB が開発された。RAS 系をより強力に阻害すると期待されたアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の心不全治療薬としての有効性を検討する大規模臨床試験が行われた。当初は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬より強力に RAS 系を抑制すると考えられたため、アンジオテンシン変換酵素阻害薬より有効性が優れるという仮説のもと大規模臨床試験の試験デザインが設計された。

ELITE-II 試験⁹⁾では、NYHA II 度以上で左室駆出率が 40% 以下の心不全患者を対象に、カプトプリルとロサルタンの有効性を比較した。対照薬にカプトプリルを選択しているが、上記したように、心不全患者において有効性がラミプリルと比較すると弱い薬剤である点を、試験結果を解釈するうえで注意する必要がある。一次エンドポイントである総死亡の発生リスクは、両群間で有意な差を認めなかった。また、心血管イベントの発生リスクにおいても、同様に差を認めなかった。ただ予想されるように、咳嗽を主とした有害事象は、カプトプリル群と比較して、ロサルタン群で少なかった。

OPTIMAAL 試験⁹⁾では、低左心機能を伴った急性心筋梗塞患者を対象に、カプトプリルとロサルタンの有効性が比較された。一次エンドポイントである全死亡においては、ELITE-II 試験の結果と同様、有意な差を認めなかった。薬剤服用の忍容性に関しては、ロサルタン群で良好であった。このように、心不全患者においては、ARB は ACEI を上回る有効性は証明できなかった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、アンジオテンシン II の生成を阻害すると同時に、ブラジキニンの不活性化を有しているため、ブラジキニンの作用増強効果が予後改善に作用している可能性がある。ただ、ARB の有効性を評価する試験は、ACEI の有効性が確立されている現状において、倫理的に ACEI を対照にせざるをえない。ARB の心不全患者もしくは急性心筋梗塞患者における予後改善作用を評価するためには、ACEI と同様に、プラセボを対象にした臨床試験で評価すべきである。

しかしながら、ARB においてプラセボを対象にした臨床試験は少ない。我が国で行われた ARCH-J 試験¹⁰⁾は、NYHA 分類 II/III 度の低左心機能患者（左室駆出率 ≤ 45%）を対象にした数少ないプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験である。一次エンドポイントである心不全の入院・心不全治療薬の追加もしくは増量では、プラセボ群と比較して、カンデサルタン投与群において、66.7% のリスク低下が明らかにされた。また、ACEI に対して不耐容な低左心機能患者を対象にした CHARM (Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) alternative 試験¹¹⁾ (図 4-8) において、プラセボ群を対照にしたカンデサルタン



Number at risk	0	1	2	3	3.5
Candesartan	1013	929	831	434	122
Placebo	1015	887	798	427	126

図4-3 ARBの慢性心不全患者を対象とした臨床試験 (CHARM 試験)

の有効性が検討された。プラセボ群と比較して、カンデサルタン群投与により心血管死および心不全増悪による入院のリスクが軽減することがわかった。また、カンデサルタンの忍容性はプラセボ群と同等であり、ACEIの不耐容な心不全患者においては、カンデサルタンは有効な薬剤であることが示唆された。

最近、心不全患者に対するARBの総死亡リスク低下効果に関するメタアナリシスの報告がなされたが、累積メタアナリシスの図においては、リスク低下の効果は年を経るとともに減少し、2003年の段階ではぎりぎり有効性が示されるという状況である¹²⁾。最近、ACEIの不耐容な心血管イベントハイリスク患者を対象にしたTRANSCEND試験¹³⁾が発表された。一次エンドポイントである心血管イベントの複合エンドポイント(心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、うっ血性心不全による入院)において、テルミサルタンの有効性は証明されなかった。しかしながら、HOPE試験と同様の心血管死+心筋梗塞+脳卒中の複合エンドポイントでは、13%のリスク軽減効果が示された($p = 0.048$)。

これらのことより、ACEIによる咳などの副作用が比較的高頻度に認められることを考えると、これらの副作用出現時にはARBへの変更が有効な選択肢になると考えられる。

おわりに

RAA系抑制薬であるACEIおよびARBは、高血圧のみならず慢性心不全の確立した治療法である。また、これらの薬剤は、心不全患者において高頻度に認められる心房細動の出現を抑制することも期待されている。今後も β 遮断薬と並んで、心不全治療の第一選択薬であると考えられる。薬剤選択や用量の最適化が今後の検討課題であろう。また、ACEIとARBの併用療法も今後の検討課題で、症例によっては選択肢となると思われる。

■文献

- 1) THE CONSENSUS Trial Study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987; 316: 1429 - 35.
- 2) The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325: 293 - 302.
- 3) The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992; 327: 685 - 91.
- 4) Cohn JN, et al. A comparison of enalapril with hydralazine - isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325: 303 - 10.
- 5) The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin - converting - enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high - risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342: 145 - 53.
- 6) Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, et al. Effect of different angiotensin - converting - enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ.* 2008; 178(10): 1303 - 11.
- 7) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high - risk hypertensive patients randomized to angiotensin - converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic; the antihypertensive and lipid - lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA.* 2002; 288: 2981 - 97.
- 8) Pitt B, et al on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomised trial - the losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet.* 2000; 355: 1582 - 7.
- 9) Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL steering committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high - risk patients after acute myocardial infarction; the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet.* 2002; 360: 752 - 60.
- 10) Matsumori A; Assessment of Response to Candesartan in Heart Failure in Japan (ARCH - J) Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5: 669 - 77.
- 11) Granger CB, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left - ventricular systolic function intolerant to angiotensin - converting - enzyme inhibitors: the CHARM - Alternative trial. *Lancet.* 2003; 362(9386): 772 - 6.
- 12) Lee VC, Rhew DC, Dylan M, et al. Meta - analysis: angiotensin - receptor blockers in chronic heart failure and high - risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004; 141(9): 693 - 704.
- 13) The Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin - receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high - risk patients intolerant to angiotensin - converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 1174 - 83.

〈北風政史〉

梗塞サイズ縮小効果や心室性不整脈抑制効果などが期待される。一方、慢性期におけるβ遮断薬の有効性は、さまざまなメカニズムの関与が示唆されており、抗心筋虚血効果、再梗塞予防効果、心臓リモデリング抑制効果、抗不整脈作用などが挙げられる¹⁾。イヌの心筋梗塞モデルを用いたわれわれの検討からも、β遮断薬(カルベジロール)の急性期投与により、心筋梗塞サイズ縮小効果が60%も得られることがわかった²⁾(図1)。図1にあるように、われわれの検討ではβ遮断薬の薬理効果にアデノシンを介した心血管保護作用がオーバーラップする。また、β遮断薬(カルベジロール)のほかの薬剤にはない顕著な特徴として、再灌流時に認められる心室性不整脈の著明な抑制効果であった(図2)。このように、β遮断薬はさまざまな薬理作用により、心筋梗塞患者にとって急性期から慢性期へと有効性が期待される薬剤である。

1965年にSnowらが、初めて急性心筋梗塞患者に対す

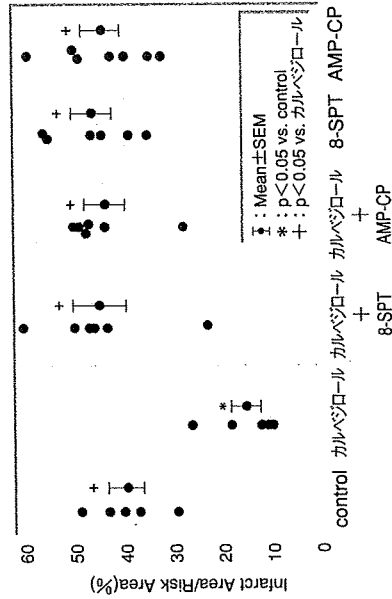


図1 カルベジロールの心筋梗塞サイズ縮小効果
8-SPT: アデノシン受容体拮抗薬, AMP-CP: アデノシン産生酵素阻害薬。
(文献2より引用)

3 虚血性心疾患

はじめに

虚血性心疾患の治療は、冠動脈形成術の登場とともに劇的な変化を遂げた。冠動脈形成術が登場する前は、狭心症や心筋梗塞に対する治療は冠動脈の器質的狭窄を軽減する目的で、硝酸薬に代表される冠動脈拡張薬が主に使用された。それらに加えて、心筋虚血軽減効果を有するβ遮断薬が併用されることが多かった。これらの薬物治療で症状がコントロールできないう場合は、冠動脈バイパス術による手術療法が行われていた。現在は、薬剤溶出性ステントなどによる冠動脈形成術が狭心症や心筋梗塞患者に対する治療の第一選択となり、冠動脈拡張薬やβ遮断薬などによる薬物療法の必要性が低下している。しかしながら、β遮断薬は長期予後改善効果が期待されることから、心筋梗塞患者における必要な薬物療法と考えられている。

1 心筋梗塞

心筋梗塞患者における予後改善効果を期待したβ遮断薬療法は、欧米および日本における急性心筋梗塞治療ガイドラインのclass Iであり、すでに確立した治療法とされる。ただ日本においては、冠縮性狭心症の頻度が欧米と比較して高く、β受容体遮断による冠縮作用のリスクが増加することから、心筋梗塞患者に対するβ遮断薬の使用頻度が低い傾向にある。

心筋梗塞に対するβ遮断薬の効果は、急性期と慢性期で少し異なる。心筋梗塞急性期におけるβ遮断薬の有効性は、

薬理作用と

分類

病態と治療

E B M

併用療法

症例の要録

薬上の注意

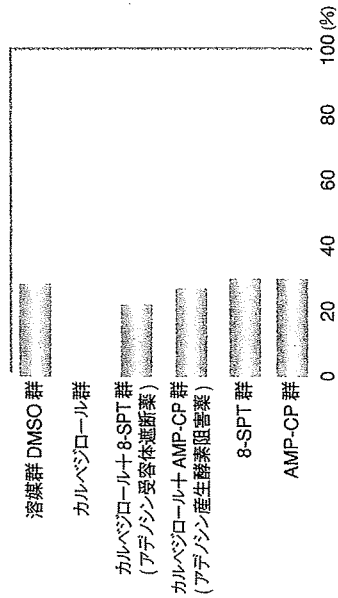


図2 β遮断薬による再灌流時における致死性不整脈抑制作用
(文献2より作成)

るβ遮断薬(プロプラノロール)の急性期投与により急性心筋梗塞患者における院内予後を改善することを報告した。その報告後、急性心筋梗塞患者に対するβ遮断薬の有効性を検討した臨床試験(Norwegian Multicenter Study, β-blocker heart attack trial, MIAMI trial)が次々に施行された。ISIS-1試験では、急性期からβ遮断薬(アテノロール)を投与することにより、心筋梗塞患者の予後が改善するかを検討した³⁾。β遮断薬の静注および1週間の内服により、梗塞発症後1週間の心血管死亡が15%減少した。この心血管死の減少効果は梗塞発症後1年間までは認められた。さらに、これらの臨床試験のメタアナリシスがなされ、心筋梗塞患者のβ遮断薬投与により総死亡を20%近く低下させることが明らかとなった。急性心筋梗塞に対する再灌流療法が登場するまでは、β遮断薬は心筋梗塞患者の二次予防効果を期待した重要な薬剤であった。

血栓溶解療法や冠動脈形成術などの再灌流療法が急性心筋梗塞患者に行われるようになり、急性心筋梗塞患者の予後は劇的に改善した。これらの再灌流療法による予後改善効果に加えて、β遮断薬の有効性が認められるかどうかは

まだ不明であり、これらの疑問を明らかにするために、いくつかの臨床試験が行われた。

TIMI II-B試験では、胸痛発症後4時間以内に血栓溶解療法を施行された急性心筋梗塞患者を対象に、β遮断薬(メトプロロール)を急性期から投与する群と発症6日後から投与する群と比較検討した⁴⁾。一次エンドポイントである退院時の左室駆出率は両群で変化が認められなかった。また、1年後の死亡および再梗塞などの心血管イベントの発現率も両群で差は認められなかった。ただし、低リスク患者においては、β遮断薬を急性期から投与した群では発症6週間の死亡例は認められなかったが、β遮断薬を第6病日から投与した群では、死亡例が7例認められた。また、再梗塞発現率は発症6週間後までは急性期投与群で低かったが、1年後にはその差は認められなくなった。うっ血性心不全の新規発症に関しては、急性期からβ遮断薬を投与した群に多い傾向にあったが有意差は認められなかった。同様の解析が、GUSTO-Iのサブ解析で行われ、30日後の死亡率はβ遮断薬(アテノロール)投与群で低いことが報告された⁵⁾。しかしながら、急性期にβ遮断薬の静注療法を行うことにより、心不全の発症、ショック、徐脈によるペースメーカー導入が増大することが指摘された。そのため、GUSTO-Iのサブ解析の結論として、β遮断薬の開始時期は、心筋梗塞後安定した時期から開始することが望ましいと結論づけられている。

最近、血栓溶解療法におけるβ遮断薬の効果を検討した4万例を超える心筋梗塞患者を対象にしたCOMMIT試験が発表された⁶⁾。発症24時間以内に急性心筋梗塞が疑われた45,852例に対して、割付直後よりβ遮断薬(メトプロロール)の静脈内投与と、それに引き続く28日間のβ遮断薬の内服投与が行われた。その結果、β遮断薬投与群においてプラセボ群と比較して、心血管イベントおよび総死亡のリスク軽減効果は認められなかった。再梗塞および心室

循 環 治 療

薬 理 効 用 と 分 類

循 環 治 療

E B M

併 用 療 法

症 例 の 実 際

備 考 の 意 義

細胞は、β遮断薬投与群で有意に軽減したが、心不全、心原性ショック、徐脈、血圧低下などのイベントは、β遮断薬投与群で逆に増加していた。心原性ショックの増加は、発症日から翌日にかけてみられたのに対して、再梗塞および心室細動の軽減作用はそれ以降に認められた。心筋梗塞に対するβ遮断薬療法は、血行動態が安定した段階からの投与が望ましいと結論づけられ、これはGUSTO-Iの結果と一致した内容であった。これらの結果から、血栓溶解療法を受けた急性心筋梗塞患者において、β遮断薬投与は有効であることが示唆されるが、超急性期から投与するのではなく、血行動態が安定した段階からの投与が望ましいと現段階では考えられる。

急性心筋梗塞発症から3～21日(平均10日以内)の患者を対象にβ遮断薬(カルベジロール)の有効性を検討したCAPRICORN試験が報告された⁷⁾。本試験の対象患者は、急性心筋梗塞発症後に左室機能低下(左室駆出率40%以下)を有し、ACE阻害薬の投与を48時間以上投与を受けている心筋梗塞患者であった。その結果、β遮断薬(カル

薬理作用と動態

分類

病態と治療

E B M

併用療法

症例の実際

使用上の注意

ベジロール)投与により、総死亡が23%減少することが明らかとなった。この結果は再灌流療法時代において、β遮断薬投与により長期の生存率を改善させることを明らかにした初めての試験結果であった(図3)。さらに、β遮断薬(カルベジロール)投与により主要冠動脈イベントの発生も減少させることが明らかになった。この結果は、GUSTO-I試験やCOMMIT試験の結果とも矛盾せず、亜急性期以降にβ遮断薬を投与する有用性が明らかとなった。本試験では、対象疾患が発症後3～21日と幅が広く、今後はもう少し投与開始時期を狭めることにより、β遮断薬の効果がよりはっきりすることが期待される。また、これらの試験の多くは、primary PCIの症例が含まれていないことに注意する必要がある。日本における再灌流療法は、primary PCIからprimary stentingの時代に入っており、これらの結果を一概に現在の日本の臨床に外挿することは難しい。primary PCIを受けた急性心筋梗塞患者を対象にした臨床試験の結果はまだ少ない。CADILLAC試験のサブ解析として、primary PCIを受けた急性心筋梗塞患者におけるPCI施行前からのβ遮断薬投与の効果を検討した結果が報告された⁸⁾。30日後の死亡率においてはβ遮断薬静注効果が得られていたが、1年後においてもその傾向は認められるも有意差は得られなかった。また、この有益な効果は、発症前に経口β遮断薬投与を受けていなかった急性心筋梗塞患者に制限された結果であった。このように、primary PCIを受けた心筋梗塞患者におけるβ遮断薬の有益な効果はまだ確立されていない。血栓溶解療法での効果に近いことが推察され、現時点においては、血行動態が安定した時期からのβ遮断薬の投与が一番望ましいものと思われるが、今後の詳細な検討が必要である。

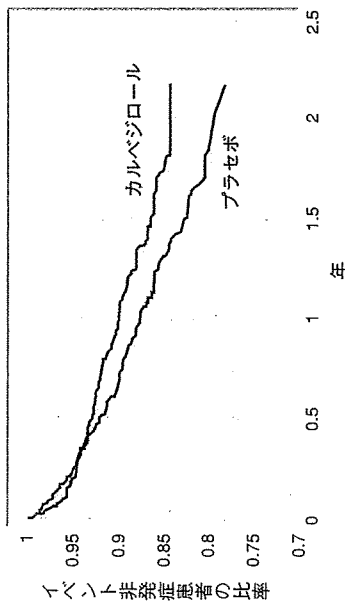


図3 β遮断薬投与による心筋梗塞患者の長期予後改善効果 (文献7より引用)

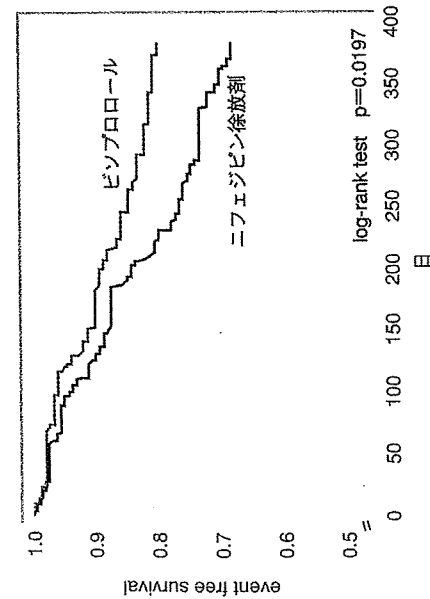


図4 安定労作性狭心症におけるβ遮断薬の有効性
(文献9より引用)

2 狭心症

労作性狭心症は、冠動脈の器質的狭窄のため、運動負荷時などに心拍数や心拍出量増加に伴う心筋酸素消費量増大に見合うだけの冠血流量の供給が得られないために、心筋虚血による狭心痛が生じる。本症状を改善するためには、冠動脈拡張作用による冠動脈の器質的狭窄を軽減する硝酸薬、Ca拮抗薬、ニコランジルなどが有用であることは明らかである。一方、心筋虚血を改善する別の方策として、心筋酸素消費量を軽減させることを目的としたβ遮断薬による治療が行われる。β遮断薬は抗不整脈作用も有しており、硝酸薬やCa拮抗薬などは異なった作用機序による狭心症薬である。また、狭心症患者のβ遮断薬投与は、狭心症状改善の目的だけではなく、長期予後改善効果が得られることも明らかとなっている。安定労作性狭心症患者320例に対して、β遮断薬(ビソプロロール)とCa拮抗薬(ニフェジピン徐放剤)を比較したTIBBS試験では、虚血性イベントの発症は、Ca拮抗薬よりβ遮断薬(ビソプロロー

病態と治療

ル)で有意に抑制されることが報告された(図4)⁹⁾。このように、安定労作性狭心症においては、β遮断薬は有効な薬剤であるが、注意が必要なのは、日本人においては狭心症発作に冠攣縮が関与する割合が高いことである。労作性狭心症患者に冠攣縮が合併することも多く、β遮断薬投与により、冠攣縮を増悪させ、狭心症発作を増悪させることがある。そのため、狭心症に対してβ遮断薬を使用する場合には、冠血管拡張薬と併用することが多い。

不安定狭心症は、急性冠症候群を構成する疾患であり、冠動脈内粥腫の破綻による血栓形成が冠動脈を亜完全閉塞することにより発症する。そのため、不安定狭心症に対する標準治療は冠動脈形成術が主体となっている。しかし、冠動脈形成術などの治療が何らかの理由で行えない場合には、薬物療法で経過観察することとなる。その際の薬物療法は抗血栓療法が重要であるが、それに加えて安定労作性狭心症に準じた治療法が行われる。すなわち、冠動脈拡張薬およびβ遮断薬による治療である。不安定狭心症に対するβ遮断薬の効果は、心筋虚血軽減作用に加えて、カテコラミンによる不整脈誘発や血栓形成の抑制作用が考えられる。β遮断薬は、冠攣縮性狭心症には用いないのが一般的である。

おわりに

虚血性心疾患に対するβ遮断薬療法は有効な治療法である。しかし、冠動脈形成術の登場により予後が改善した現時点において、その効果をはっきりと示した臨床試験はまだまだ少ない。今後の検討が待たれるところである。

朝倉正紀

(国立循環器病センター臨床研究開発部臨床部門)

北風政史

(国立循環器病センター心臓血管内科・臨床研究開発部)

●References

- 1) 吉川 勉：心筋梗塞の二次予防：慢性閉塞性肺疾患：β遮断薬とCa拮抗薬。新目でみる循環器病シリーズ10心筋梗塞症（吉野秀明 編），メジカルビュー社，東京，2007，p.286
- 2) Asanuma H, Minamino T, Sanada S et al. : β-adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. *Circulation* 109 : 2773-2779, 2004
- 3) Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 2 : 57-66, 1986
- 4) Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS : Immediate versus deferred β-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B study. *Circulation* 83 : 422-437, 1991
- 5) Pfisterer M, Cox JL, Granger CB et al : Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction : the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 32 : 634-640, 1998
- 6) Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al : Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction : randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366 : 1622-1632, 2005
- 7) Dargie HJ : Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction ; the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 357 : 1385-1390, 2001
- 8) Halkin A, Grines CL, Cox DA et al : Impact of intravenous β-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 19 : 1780-1787, 2004
- 9) von Arnim T : Prognostic significance of transient ischemic episodes : response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 28 : 20-24, 1996

薬理作用
薬理作用
薬理作用

分類

病態と治療

EBM

併用療法

症例の実例

専門上の注意

処方の実例

処方例

β遮断薬の禁忌項目（高度徐脈，房室ブロック，低血圧など）を有していない虚血性心疾患患者に対して，ビソプロロール（メイケン®）2.5～5mg（1日1回），アテノロール（チノミン®）25～50mg（1日1回），カルベジロール（アーチスト®）5～20mg（1日1回）などを血圧，脈拍などをみながら増減する。

注意事項

β遮断薬を投与することにより，冠動脈攣縮を惹起することがあることに注意する。また，β遮断薬を突然中止すると，さまざまな症状（リバウンド現象：高血圧，不整脈など）が出現することがあるので，患者に伝えておくこと。

病態と治療

2 循環器系の身体所見

はじめに

身体所見は、視診、聴診、打診、触診に大別される。BNPなどによる液性因子の血中レベルの測定、心臓超音波法および心臓核医学などによる診断技術が画期的な進歩をした今日でも、問診ならびに身体所見の観察の重要性は変わらない。

1 外観所見と精神機能

問診を行いながらでも、姿勢や表情、意識状態などを把握することで、緊急性や心不全の重症度をある程度把握することが可能である。

a) 体格

心不全の罹患期間が長くなると、るい瘦（悪液質 cardiac cachexia）を呈することがある。

b) 顔貌

苦悶様顔貌、口唇チアノーゼ、眼瞼浮腫の有無を確認する。

c) 意識および精神状態

高度の低心拍出状態では、脳血流量が低下することにより、不穏や意識レベル低下をきたすことがある。意識レベル低下を認めれば、Japan Coma Scale や Glasgow Coma Scale による評価を行う。

d) 姿勢

心不全により呼吸状態が悪化すると、臥位をとることができず、机にうつぶせになったり、ベッドの上で座位になる（起坐呼吸）。この時、無理に臥位をとらせたり、心電図や胸部X線撮影目的でベッド水平にすると心停止に至ることもあるので、注意を要する。

e) 呼吸

心不全により肺うっ血が生じると、頻呼吸（20回/分以上）や努力呼吸を呈し、重症例では、喘鳴や冷汗を伴う。また数秒から数十秒の無呼吸→過呼吸→減呼吸→無呼吸を周期的に繰り返す（Cheyne-Stokes）呼吸が認められることもある。

f) 頸静脈怒張および浮腫

座位の状態では、通常、頸静脈怒張は認められないが、右心不全症例では、頸静脈怒張が認められるようになる。また、右心不全症例では、下肢の浮腫を呈するようになる。下肢の浮腫は足背から出現しはじめ、増悪するにつれて下腿、大腿へと進行する。なお、長期臥床患者においては、大腿や体幹背側に浮腫が認められる。心不全による浮腫は、重力のかかる部位に左右対称に生じ、指で圧迫すると容易に圧痕ができるのが特徴である。浮腫が認められる場合、最低でも3l程度の組織間質液の増加が考えられる。