



Title	心不全患者に対する血管拡張作用を有する薬剤の有効性の検討
Author(s)	戸塚, 伸夫
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44137
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	戸塚伸夫
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第17781号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科生命情報環境科学専攻
学位論文名	心不全患者に対する血管拡張作用を有する薬剤の有効性の検討
論文審査委員	(主査) 教授 淡田修久 (副査) 教授 東純一 教授 西原力 教授 西澤恭子

論文内容の要旨

慢性心不全とは、「慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺または体静脈系にうつ血をきたし生活機能に障害を生じた病態」である。生命予後はきわめて不良であり、症状の増悪により突然死することもある。Framingham研究では心不全が発症した91%に高血圧が先行しており、また高血圧性心不全発症後の生存年数は短いと報告されている。高血圧は左室肥大あるいは心筋梗塞を介し、うつ血性心不全に至ると考えられており、とりわけ心不全に高血圧を合併した患者では厳重な血圧管理が必要である。

近年、心不全患者に対して血管拡張作用を有する薬剤を投与する大規模臨床試験が実施され長期投与時の予後について議論されているが、患者の心不全症状を含むQOL等についての議論は少ない。一方、安静時に行う心臓カテーテル検査を含む心機能評価方法では、現実の患者の日常生活における心機能評価には限界があるといわれている。

そこで本研究では、血管拡張作用を有する薬剤である α blocker、カルシウム拮抗薬(CCB)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)を、高血圧を合併する慢性心不全患者に対して投与した際の反応性の違いや有用性を明らかにするために、定量的に運動制限を評価できる心肺運動負荷試験を中心に、心機能や循環動態を非侵襲的に観察できる心エコー図を追加して評価した。

最初に、動脈系を拡張する α blockerまたはCCBについて、慢性心不全外来患者で、NYHA心機能分類がⅡまたはⅢ、左室駆出分画(EF)45%以下、坐位血圧値が収縮期140mmHg以上または拡張期90mmHg以上の患者を対象として、両薬剤の効果や特徴を評価した。 α blockerを14例、CCBを16例に投与した結果、 α blockerでは心機能指標のうちLVDsが減少、EFが増加し、心室リモデリングの抑制作用の可能性が示唆されたが、心肺運動負荷試験では最大酸素摂取量(peakVO₂)が増加した以外、変化はみられなかった。一方、CCBではpeakVO₂、ATが増加、運動時間が延長し、動的血行動態の改善が示唆されたが、心エコー図所見には変化がみられなかった。

両者で異なる結果が得られた理由として、安静時には α blockerはCCBに比して静脈系も拡張し、前負荷を減少して圧負荷減少による心室リモデリングの抑制をもたらした可能性があり、さらに全身血圧の低下も加わり心機能指標の改善がみられたものと考えた。一方、CCBは静脈系も拡張するが、抵抗血管である末梢血管や動脈系を拡張して四肢動脈を含む全身血管抵抗を減少できることから、運動時に心拍出量が増加するにもかかわらず後負荷を減少して運

動耐容能を直接的に増加できたと考えた。また、冠血管拡張作用による心臓への酸素供給量の増加も、CCB の運動耐容能の増加に寄与している可能性が示唆された。しかしながら、両薬剤は運動耐容能と心機能とのいずれをも改善することはできなかったことから、レニン・アジオテンシン系を抑制して主として動脈系を拡張するARB またはACE-I を無作為化、非盲検の並行投与法にて、同一の選択基準にて選択した患者に投与し、両者の違い、 α blocker やCCB との違いを、神経体液性因子の測定を追加して検討することとした。

ARB 群には 24 例が、ACE-I 群には 18 例が割付されたが、投与中止例は中止時の検査が実施できなかつたため、投与完了例（ARB 群：21 例、ACE-I 群：17 例）を解析対象とした。ARB 群では peakVO₂ は改善、運動時間は平均値では延長したもの有意ではなかつた。AT は変化なかつた。ACE-I 群では運動時間のみが延長した。投与前後差について 2 標本 t 検定を適用して両群を比較した結果、両群に差はみられなかつた。EF は両群とも改善し、ARB 群では LVDd、LVDs、%FS、LAD も改善していた。投与前後差について両群を比較した結果、ARB 群では LVDd、LVDs が ACE-I 群に比して有意に改善した。PRA は両群で上昇したが、その他には有意な変化はみられず、また両群の反応性にも違いはみられなかつた。以上から、両薬剤が運動耐容能、心機能、神経体液性因子に及ぼす影響に違いは見られたものの、今回の投与量もしくは投与期間が不足したためか、その違いを統計的に見出すことはできなかつた。

今回用いた薬剤はいずれも血管拡張薬であることから、薬剤がこれらのパラメータに及ぼす影響のうち降圧作用が寄与している程度を検討するために、心臓への最大負荷となる収縮期血圧の投与前後差と上記パラメータの投与前後差との分布を薬剤ごとに検討した。その結果、ARB、ACE-I では血圧が低下し、かつ各パラメータも改善した症例が多かつた。しかし、 α blocker では血圧は低下したものの、各パラメータともに変化は小さかつた。CCB でも血圧が低下したにもかかわらず EF には変化がなかつたが、peakVO₂ と運動時間は改善した。しかしながら、いずれの薬剤においても血圧の低下が大きいほど各パラメータの改善の程度が大きくなる傾向はみられなかつた。

以上より、各薬剤とも一定の有用性が示唆されたが、薬剤ごとに運動耐容能や心機能に及ぼす影響に違いがみられ、ARB および ACE-I は α blocker や CCB に比して好ましい効果を示した。この作用の違いは、拡張作用を生じる血管系の違いや、作用の強弱、また ARB や ACE-I では RA 系の種々の作用も抑制できるという作用メカニズムの違いに起因するものと考えられ、その結果各薬剤の作用機序の違いが作用の強度のみならず質的な違いにつながるものと考えられた。実際、ARB や ACE-I は心血行動態や心不全症状の改善だけでなく、欧米の多くの大規模臨床試験において死亡率や悪化による入院率などのイベント発生率において有効性が証明されており、治療ガイドラインにて第一選択薬として使用を推奨されている。従って、血管拡張剤のこれらのパラメータに及ぼす影響は、血圧低下を介する間接的な作用よりも各薬剤の心血管に及ぼす直接的な作用のほうが大きいものと推察した。

論文審査の結果の要旨

論文「心不全患者に対する血管拡張作用を有する薬剤の有効性の検討」について審査を行つた。

主な質問とその回答としては以下の通り。

「心機能評価の手段として他の方法の検討は？」

心臓カテーテル検査に代表される検査は急性期の心機能評価には一定の価値があるが、日常生活内で慢性期に心機能を評価する手段としては運動負荷試験が優れている。

「心不全治療薬としては評価が確立していない Ca 拮抗剤を検討に加えた理由は？」

今回使用した Ca 拮抗剤は血管選択性の高い第Ⅲ世代の Ca 拮抗剤である。従来の多くの報告に使用されているのは第一世代の Ca 拮抗剤である。

「変換酵素阻害剤とアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬の作用に違いがあったのか？」

今回のデータからは作用機序に明瞭な違いを証明できなかった。

以上種々の質疑がなされ、本論文が運動耐容能力による心不全評価法を導入したこと、最近開発されたアンギオテンシン-2受容体拮抗薬の心肺機能改善効果を証明したこと、を始め示唆に富む内容を含んでおり、学位論文としてふさわしい発表と判定された。