

ポンプ不全におけるカテコラミンの位置づけ —その他の強い薬との比較—

日本医科大学付属病院集中治療室
高野 照 夫, 田 中 啓 治

カテコラミン剤は心筋の交感神経β₁受容体を介し、心収縮力を増大させ、心拍出量を増加させる。心不全や心原性ショックのポンプ不全の治療にdopamine, dobutamine, norepinephrineなどのカテコラミン剤が用いられているが、その効果はポンプ不全の程度、基礎疾患や心臓の予備力、末梢循環動態によって異なるゆえ、適切な薬剤の選択、投与量の決定が重要である。最近では上記注射薬によってポンプ不全予後は改善したが、さらに患者の生活の質の向上をめざして経口強心薬の開発が盛んに行われている。

1. 心不全に対するカテコラミン剤

① 心行動態

カテコラミン剤は一様にβ₁受容体を介する陽性変力作用を有するが、末梢血管、腎動脈、心拍数などに及ぼす影響はそれぞれの薬剤で少しずつ異なっている。一般にポンプ不全の治療に適する理想的なカテコラミンの条件は、①β選択性が高く、末梢血管に及ぼす作用が軽度である。②頻脈や不整脈の発生が少ない、③心筋酸素消費量(MVO₂)を増加させないなどがあげられる。dopamine(DA), dobutamine(DB)は上記の条件を満たすといわれ、急性および慢性心不全の治療に用いられている。図1に、急性心筋梗塞による心不全(Killip II, III群)を対象として、DAとDB(3~10μg/kg/min)を用いた成績を示す¹⁾。図左のようにDA静注により心係数は著しく増加したが、心拍数も有意に増加し、血圧もわずかに上昇した。したがって、MVOの指標とされるheart rate-pressure productは有意に増加した。図右のように血圧、心拍数に大きな変動をみることなく、心係数は著しく増加し、肺毛細管圧、全末梢血管抵抗は低下した。

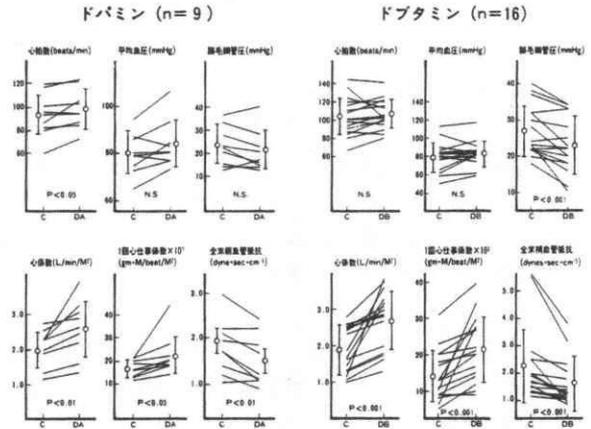


図1 急性心筋梗塞による心不全に対するカテコラミンの効果 (両剤とも 3~10Mg/kg/min)

② 心不全と腎機能

腎機能障害と心不全は深い関係にあり、その異常は予後を推測するのに良い指標である。図2左に、card-io-renal subsetによる予後判定の図を示す。血清クレアチニン(Cr)値1.5mg/dlと、一回心拍出係数(SVI)28ml/beat・m²を境界値としsubsetを作ると、Cr1.5以上でSVI28以下は100%死亡率であったのに対し、Cr1.5以上でSVI28以下では50%の死亡率であった。またCr1.5以下、SVI28以上ではわずか4.3%の死亡率を示すのみであった。それゆえ、急性心不全では腎血流を維持し、Cr値をより低値にせしめた方がよりよいと考えられる。図2右は、dopamineを用いたことにより、尿量の増大が認められ心不全が改善した1例である。入院時Cr1.3mg/dl、心係数1.6l/min/m²、肺毛細管圧23mmHgでFiornnter's hemodynamic subset IVを示した。かかる状態にfurosemide 20mg静注したところ尿量増大がえられずCr2.6と異常高値を示したためDAの併用したところ、尿量増加がえられ、心機能は改善した。

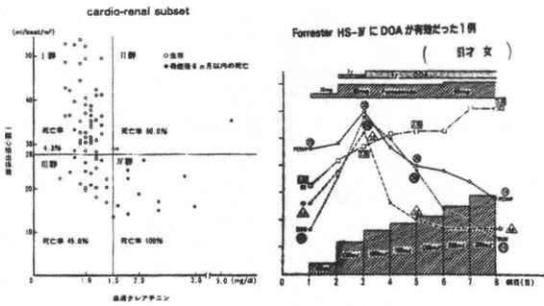


図2 急性心筋梗塞におけるCardio-renal subset による総合判定(左)とdopamine が有効で尿量の増加をみた例(右)

③ 左心不全の適応

上記結果から、DA および DB の最も良い適応は軽～中等度の血圧低下と肺毛細管圧の上昇を伴う低心拍出状態で、血管拡張薬では血圧低下を招く可能性がある場合である。DA と DB の大量投与では末梢血管に対する効果が異なり、DA は血管収縮に、DB は血管拡張に働く。ゆえに、治療目標を主に血圧維持におくならば DA を、肺毛細管圧低下を目的とするならば DB を用いる。なお DA はドパミン受容体を介し腎動脈拡張作用を有するので、腎血流量を増加し、Na 利尿を促進する。

④ カテコラミンと血管拡張薬の併用療法、DA は心拍出量を増大するが、図3のごとく肺毛細管圧は十分に低下させず、臨床的に肺うっ血を十分に改善することは不可能である。また血管拡張薬のみで肺うっ血の指標の肺毛細管圧は低下するが、一回心拍出量の増大は十分でない。しかし DA と血管拡張薬の併用は、それぞれの薬剤の単独使用よりも心拍出量を増大し、肺毛細管圧を低下させて心機能の改善を可能にする。

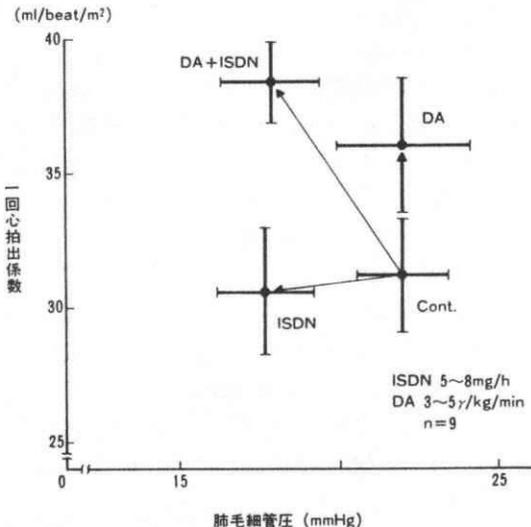


図3 うっ血性心不全に対するdopamine(DA)とisoebidenedinitrate(ISDN)静注の併用効果

⑤ 離脱と依存の対策として経口薬

カテコラミン剤から離脱するには、薬剤を徐々に減量し、微量静注で全身状態、血行動態や尿量を十分に観察したのち中止する。離脱困難な例は中止直後から数時間ないし数日間で心不全が増悪する。かかる例はカテコラミン依存であり、原因として心筋カテコラミン受容体の感受性低下あるいはdown regulationなどが考えられる。このような依存となった症例や、ジギタリス、利尿薬、血管拡張薬などによっても十分改善をえられまい難治性心不全の治療を目的として、経口カテコラミン剤が開発されるに到った。

図4に、全国20施設で実施されたdocarpamineによるdopamine点滴離脱試験の結果を示す。dopamine点滴治療中止後、血圧低下、尿量減少、呼吸困難など心不全の悪化が認められた36例に対し、docarpamine 2250 mg/日の投与試験が行われた。解析対象として十分であった22例のうち17例(77.3%)が持続点滴静注から経口薬に変更することが可能であった。以上の結果、ジギタリス、利尿薬、血管拡張薬の経口薬が管理治療不可能な心不全を難治性心不全と定義すればdocarpamineの登場によってさらにその領域は小さくなると考える。

経口dopamineプロドラッグ(docarpamine)の臨床的検討

dopamine持続点滴からの離脱試験(20施設)

観察期		試験期	
治療期 7日間以上	確認期 離脱可能か	併用期	試験治療期
DA 5γ以下	DA 5γ/kg/分以下	docarpamine 2250mg/日 経口	
中止後 血圧低下 尿量減少 呼吸困難 など、対象:36例			

結果



離脱可	不可	判定不能	計	離脱率
17	4	1例	22例	77.3%

臨と研 67:246, '90

図4 経口dopamineプロドラッグ(docarpamine)の臨床的検討

2. カテコラミンと amrinone との比較

① amrinone

図5に, amrinone 一回静注前後の変化を示す。投与前心係数(1~2 mg/kg)(CI)は $2.03 \pm 0.38 \text{ l/min/m}^2$ と低値であったが, 投与5分後 2.57 ± 0.43 と最も増加, この有意の変化は60分後までみられた。一回心拍出係数(SVI)と一回心仕事係数(SWI)も5分後に有意に増加した。

中心静脈圧(CVP)は投与前 $9.5 \pm 4.6 \text{ cm H}_2\text{O}$ より5分後 6.0 ± 3.0 と最も低値, 60分後まで有意の低下を示した。また肺毛細管圧の変化も同様であった。さらに全末梢血管抵抗(SVR)も投与前 $1873 \pm 599 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ から, 5分後最も低下し, 90分後まで持続した。

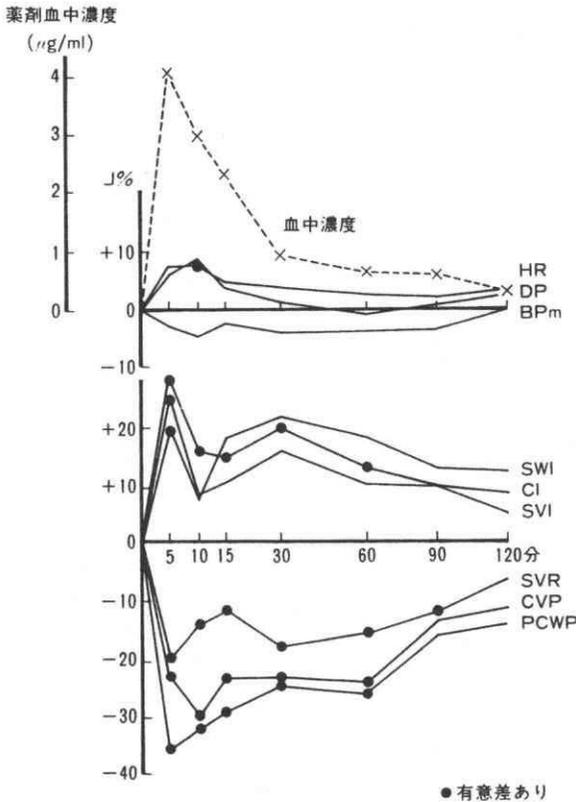


図5 Amrinone投与後の血行動態変化率と薬剤血中濃度 (1~2 mg/kg)

②カテコラミンと amrinone の比較

図6に血管拡張薬(ISDN), dopamine, dobutamine, amrinoneの心係数, 肺毛細管圧, 中心静脈圧に及ぼす影響を示す。DA, DBはCIの増大に比べPCWPの低下が比較的少なく, ISDNは著明なPCWPの低下を認めたもののCIの増加はわずかであった。amrinoneは図3に示したと同様DAとISDN

を併用したごとくの心機能曲線であり, より理想的な薬剤と結論された。その後, milrinone, enoximone, dopexamineなど多くの薬剤が開発中であるが, amrinone とほぼ同様な臨床的結果が示されている。

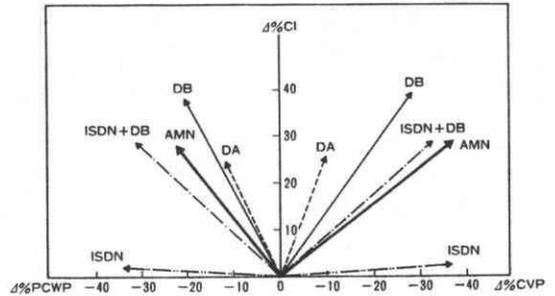


図6 amrinone, dopamine, ISDNの心係数, 肺毛細管圧, 中心静脈圧に及ぼす影響
amrinone(AMN), dopamine(DA), dobutamine(DB), ISDN(isorbide dinitrate)

3. 心原性ショックに対するカテコラミン

図7に, 心原性ショックに対するカテコラミンの効果を示す。SVIに注目すると, 各種カテコラミン投与後のSVI(ショック出現直後は心行動態をみることはできないのでショック後1~2時間で評価)は, 生存群と死亡群との間に有意差を示した。またSVI 20 ml/beat/m^2 以下のものは70%的中率で死亡した。この値は臨床的に末梢循環の低灌流を示す値であるので, SVIや末梢低灌流症状が改善しないものは薬物療法の限界である。かかる場合には大動脈内バルーンポンピングが有用である。

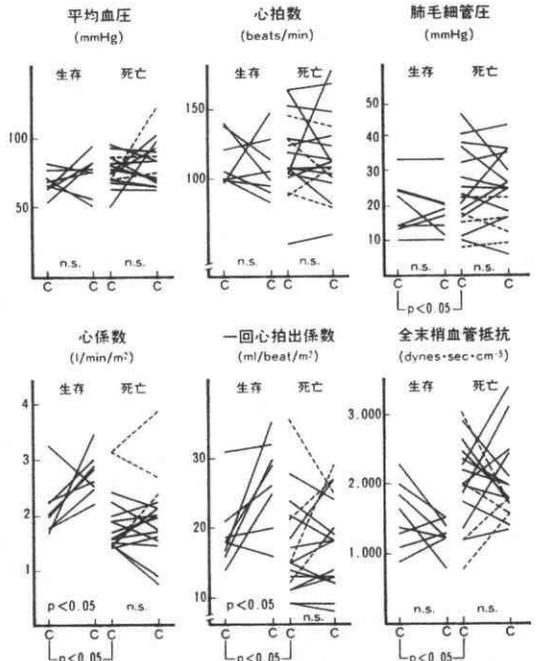


図7 心原性ショックに対するcatecholamineの効果
生存: 8例, 死亡: 17例(破線は心臓破裂または再発作)
C: catecholamine投与後約1時間, C: 投与後6~12時間

以上、カテコラミンの有用性と限界および現在開発中である強心薬と比較した。

1. 高野照夫ほか, 急性期の血管拡張療法とカテコラミン治療学 5 : 179.1980
2. 細田璣一ほか, 循環不全に対する経口dopamineプロドラック (docarpamine)の臨床的検討, -Dopamine持続点滴からの離脱例に対する臨床試験結果報告。臨床と研究67 : 246.1990
3. 田中啓治ほか, 急性心筋梗塞に伴う心不全に対するamrinone (Win40680)一回静注の効果 -dopamine, dobutamineとの比較- 呼と循 34 : 651,1986