

うっ血性心不全における  
nifedipine の unloading  
effect: 心エコー図による  
検討

Echocardiographic eval-  
uation of unloading ef-  
fect of nifedipine to con-  
gestive heart failure

諏訪 道博  
弘田 雄三  
久保新一郎  
鷹津 正

Michihiro SUWA  
Yuzo HIROTA  
Shinichiro KUBO  
Tadasu TAKATSU

**Summary**

We investigated the possibility of clinical use of nifedipine, which is considered to relax smooth muscle of blood vessels by calcium antagonistic action and so to have ventricular unloading effect in congestive heart failure (CHF). In 5 normal subjects and 17 patients with CHF of various etiologies (mitral regurgitation, aortic regurgitation, cardiomyopathy of congestive type and hypertensive heart disease), 10 mg of nifedipine was sublingually administered and hemodynamic effect was echocardiographically evaluated 10 and 20 min later. In patients with CHF, systolic and diastolic blood pressure, left ventricular (LV) end-systolic volume and LV mid-systolic stress decreased, and heart rate, ejection fraction, mean velocity of circumferential fiber shortening and plasma norepinephrine concentration increased by nifedipine. LV end-diastolic volume showed no significant change. In normal subjects, there was no significant hemodynamic response except decrease of systolic blood pressure and systemic vascular resistance.

These results indicate that nifedipine is a useful agent which induces immediate afterload reduction of LV in patients with congestive heart failure. Thus, nifedipine is considered to be the drug of choice for the treatment of congestive heart failure secondary to hypertensive heart disease.

**Key words**

M-mode echocardiography      Congestive heart failure      Unloading effect      Nifedipine

はじめに

急性および慢性心不全に対する血管拡張療法は nitrates, hydralazine, nitroprusside, prazosin などを用い近年行われ、その薬理作用の解明や薬剤

間の比較も種々行われている<sup>1-3)</sup>。これら血管拡張剤の薬理作用は、作用部位により2群に大別され、動脈側では hydralazine, 静脈側では nitrates に代表される。前者では後負荷の減少による心拍出量の増大、後者では肺うっ血および左室 filling

大阪医科大学 第三内科  
高槻市大学町 2-7 (〒569)

The Third Division, Department of Internal Medicine, Osaka Medical College, Daigaku-cho 2-7, Takatsuki 569

Presented at the 20th Meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Sound held in Nagoya, March 29-30, 1980

Received for publication July 4, 1980

pressure の減少が期待される。

Ca 拮抗剤 nifedipine は冠血管拡張作用および末梢血管拡張作用により, 冠拡張剤および降圧剤として十分な効果が認められている<sup>4-6)</sup>。

今回, 我々はその末梢血管拡張作用に注目し, 慢性うっ血性心不全における nifedipine の負荷軽減作用を心エコー図により観察し, 健常対照例における動態と比較検討した。

対象と方法

対象は本院に心精査の目的で入院したうっ血性心不全患者 17 名, および健常対照例 5 名である。うっ血性心不全患者の内訳は, 大動脈弁閉鎖不全症 1 例, 僧帽弁閉鎖不全症 5 例, 大動脈弁閉鎖不全兼僧帽弁閉鎖不全症 6 例, 冠動脈疾患 1 例, うっ血型心筋症 2 例および高血圧性心疾患 2 例であり, NYHA 機能分類では, II 度 5 例, III 度 9 例, IV 度 3 例, また正常洞調律 8 例, 心房細動 9 例である (Table 1)。

方法は 1 時間の安静臥位後 nifedipine 細粒 (Sepamit®) 10 mg を舌下投与し, 投与前, 投与後 10 分および 20 分の計 3 点において, M モード心エコー図による左室パラメーターの計測および上腕動脈血圧, 血中 catecholamine および nifedipine 濃度を測定した。

M モード心エコー図は paper speed 10 cm/sec で記録し, 左室拡張終期径 (Dd) は左室後壁心内膜最深点, 左室収縮終期径 (Ds) は第 2 音開始点においてそれぞれ計測, 左室拡張終期容量 (EDV) および左室収縮終期容量 (ESV) は Gibson 法により,

$$EDV = 4/3\pi(Dd/2)^2(Ld/2)$$

$$ESV = 4/3\pi(Ds/2)^2(Ls/2)$$

$$Ld = 0.98 Dd + 5.90$$

$$Ls = 1.14 Ds + 4.18$$

(Ld=左室拡張終期長径, Ls=左室収縮終期長径)

の式より求め, おのおの体表面積 (BSA) により補正した。駆出率 (EF) は  $EF = EDV - ESV /$

Table 1. Details of the patients population

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Normal                | 5  |
| CHF                   | 17 |
| AR                    | 1  |
| MR                    | 5  |
| AR+MR                 | 6  |
| CAD                   | 1  |
| ICM (congestive type) | 2  |
| HHD                   | 2  |
| NYHA functional class |    |
| II                    | 5  |
| III                   | 9  |
| IV                    | 3  |
| Cardiac rhythm        |    |
| NSR                   | 8  |
| Af                    | 9  |

CHF=congestive heart failure; AR=aortic regurgitation; MR=mitral regurgitation; CAD=coronary artery disease; ICM = idiopathic cardiomyopathy; HHD hypertensive heart disease; NSR=normal sinus rhythm; Af=atrial fibrillation.

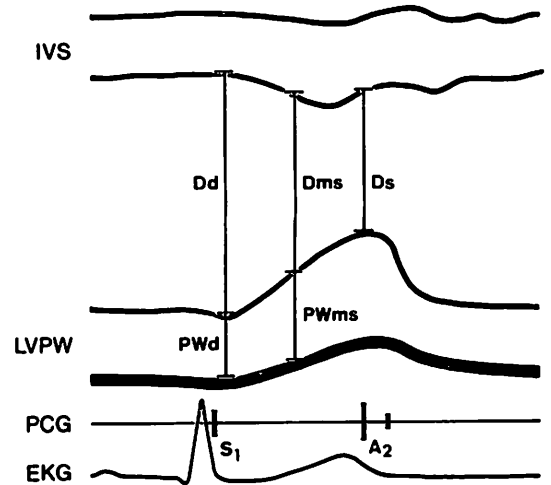


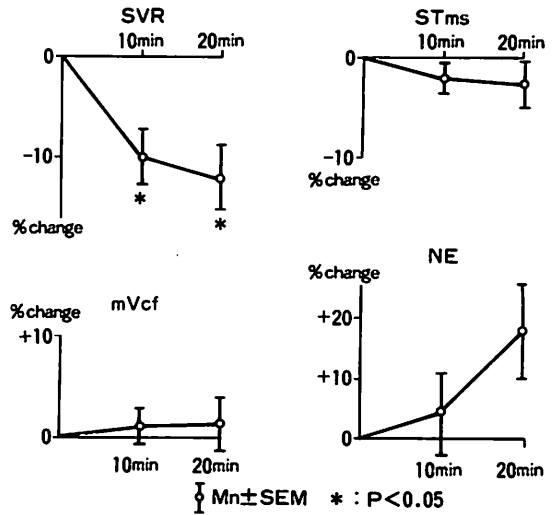
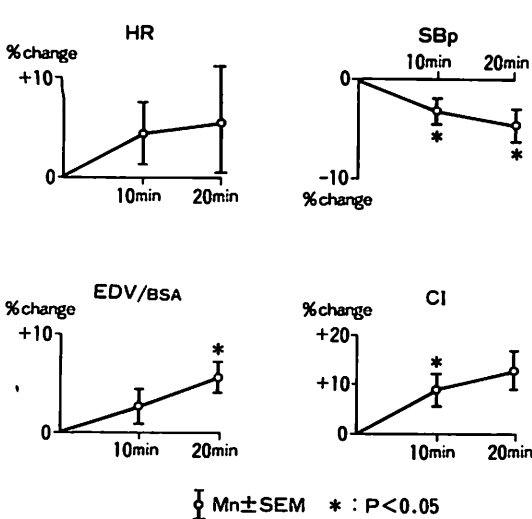
Fig. 1. Points of measurements.

Left ventricular (LV) end-diastolic and end-systolic dimensions (Dd and Ds, respectively) are measured at the end of isovolumic contraction and at the onset of the second heart sound, respectively. LV dimension (Dms) and LV posterior wall thickness (PWms) are determined at the mid-systole for the calculation of mid-systolic stress as an index of afterload.

**Table 2. Hemodynamic changes after sublingual administration of nifedipine to normal subjects and patients with congestive heart failure**

|                 |                  | HR<br>(beats/min) | SBp<br>(mmHg) | DBp<br>(mmHg) | EDVI<br>(ml/m <sup>2</sup> ) | ESVI<br>(ml/m <sup>2</sup> ) | EF<br>(%) | mVCF<br>(circ/sec) | STms<br>(g/cm <sup>2</sup> ) | NE<br>(ng/ml) |         |
|-----------------|------------------|-------------------|---------------|---------------|------------------------------|------------------------------|-----------|--------------------|------------------------------|---------------|---------|
| Normal<br>(n=5) | -C               | m                 | 58            | 122           | 72                           | 79                           | 24        | 69                 | 1.24                         | 232           | 0.16    |
|                 |                  | SE                | 4             | 6             | 6                            | 5                            | 2         | 2                  | 0.08                         | 24            | 0.01    |
|                 | N <sub>10</sub>  | m                 | 60            | 118*          | 71                           | 80                           | 24        | 71                 | 1.25                         | 228           | 0.16    |
|                 |                  | SE                | 5             | 7             | 6                            | 4                            | 2         | 2                  | 0.08                         | 24            | 0.01    |
|                 | -N <sub>20</sub> | m                 | 61            | 116*          | 73                           | 83*                          | 24        | 71                 | 1.25                         | 227           | 0.18    |
|                 |                  | SE                | 5             | 6             | 7                            | 5                            | 2         | 2                  | 0.07                         | 26            | 0.01    |
| CHF<br>(n=15)   | -C               | m                 | 67            | 131           | 76                           | 146                          | 67        | 56                 | 0.90                         | 292           | 0.28    |
|                 |                  | SE                | 3             | 6             | 6                            | 14                           | 11        | 4                  | 0.08                         | 32            | 0.06    |
|                 | N <sub>10</sub>  | m                 | 72***         | 119***        | 71*                          | 146                          | 64        | 58*                | 0.97**                       | 260**         | 0.34**  |
|                 |                  | SE                | 3             | 5             | 5                            | 14                           | 11        | 4                  | 0.08                         | 26            | 0.06    |
|                 | -N <sub>20</sub> | m                 | 72**          | 114***        | 70*                          | 144                          | 63*       | 59**               | 0.99**                       | 258**         | 0.40*** |
|                 |                  | SE                | 2             | 4             | 5                            | 15                           | 11        | 3                  | 0.09                         | 27            | 0.07    |

CHF=congestive heart failure; C=control; N<sub>10</sub> and N<sub>20</sub>=10 minutes and 20 minutes after sublingual administration of nifedipine, respectively; HR=heart rate; SBp=systolic blood pressure; DBp=diastolic blood pressure; NE=plasma norepinephrine concentration; EDVI=left ventricular (LV) end-diastolic volume index; ESVI=LV end-systolic volume index; EF=ejection fraction; mVCF=mean velocity of circumferential fiber shortening; STms=LV mid-systolic stress; m=mean value; SE=standard error of mean. \*: p<0.05; \*\*: p<0.01; \*\*\*: p<0.001.



**Fig. 2. Percentile changes of hemodynamic parameters in normal subjects (I).**

Systolic blood pressure (SBp) decreases and LV end-diastolic volume (EDV) increases with the administration of nifedipine. Cardiac index (CI) increases only 10 min later, but heart rate (HR) shows no significant change.

**Fig. 3. Percentile changes of hemodynamic parameters in normal subjects (II).**

Systemic vascular resistance (SVR) decreases with the administration of nifedipine. LV mid-systolic stress (STms), mean velocity of circumferential fiber shortening (mVCF) and plasma norepinephrine concentration (NE) show no changes.

EDV, 左室内周平均短縮速度 (mVcf) は  $mVcf = Dd - Ds / Dd \cdot ET$  より求めた (ET: Dd・Ds 間時間).

左室後負荷の指標として左室収縮中期ストレス (STms) は弘田らの方法により,  $stress = Pb / 2h \cdot (1 - b^2 / 2a^2)$  ( $P$  = 上腕収縮期血圧,  $b$  = 左室収縮中期径:  $Dms$ ,  $h$  = 収縮中期左室後壁幅:  $PWms$ ,  $a$  = 左室長径,  $b$  = 左室短径) の式より, 心エコー図上  $a = 2b = 2D$  との仮定のもとに, 近似式  $STms = 7/16 \times PD/h$  より求めた<sup>7)</sup>.

健常対照例においては心係数 (CI) は  $CI = CO / BSA$  ( $CO$  = 心拍出量) および末梢血管抵抗

(SVR) の測定を行い,  $SVR = mBp / CO \times 80$ ,  $mBp = DBp + (SBp - DBp) / 3$  ( $mBp$  = 平均血圧,  $DBp$  = 上腕拡張期血圧,  $SBp$  = 上腕収縮期血圧) より求めた. 各計測は正常洞調律例では 5 心拍, 心房細動例では 10 心拍より行い, おおの平均値を求めた. Fig. 1 に各測定点を示す.

統計的解析は Student's paired t test を用いて行った.

### 結 果

Table 2 に健常対照例および心不全例における血行動態変化の結果を示す.

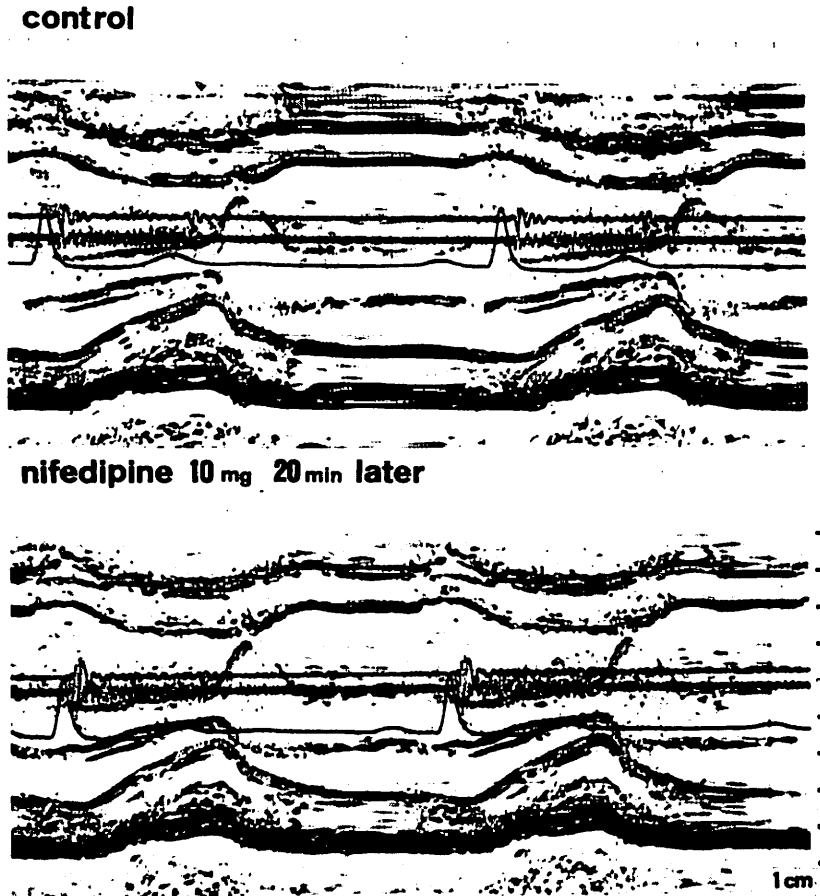


Fig. 4. Echocardiograms recorded before and 20 minutes after the sublingual administration of nifedipine (10 mg) in a patient with mitral regurgitation (NYHA functional class II).

1. 健常対照例における nifedipine の血行動態の変化

健常人 5 例において収縮期血圧は, nifedipine の舌下投与後 10 分および 20 分において低下し ( $p < 0.05$ ), 心拍数は増加傾向を示し, 心係数は 10 分で有意の増加をみた ( $p < 0.05$ ). 左室拡張終期容量は 20 分後においてのみ増加した ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2). また, 末梢血管抵抗は 10, 20 分後とも低下した ( $p < 0.05$ ) が, 左室収縮中期ストレスおよび左室内周平均短縮速度には変化を認めなかった. 血中 norepinephrine は増加傾向を示したが, 有意な変化はなかった (Fig. 3).

2. 心不全例における nifedipine の血行動態の変化

Fig. 4 にその 1 例の心エコー図の変化を示す.

心エコー図が計測可能であったうっ血性心不全 15 例において, 収縮期血圧および拡張期血圧はともに低下し ( $p < 0.001$  および  $p < 0.05$ ), 心拍

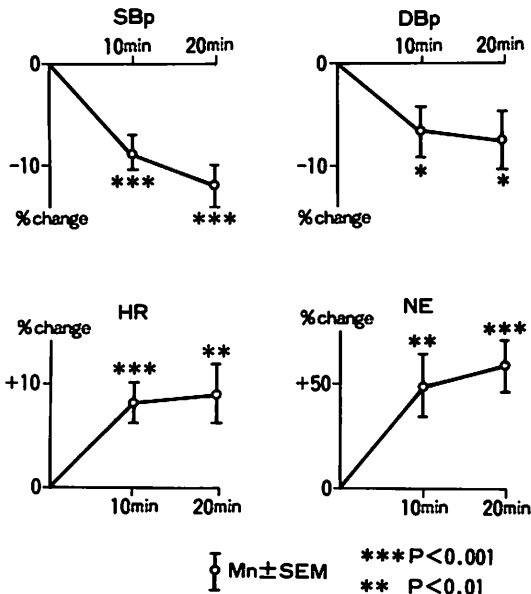


Fig. 5. Hemodynamic changes in patients with congestive heart failure (I).

SBp and diastolic blood pressure (DBp) decrease, and HR and NE increase with the sublingual administration of nifedipine.

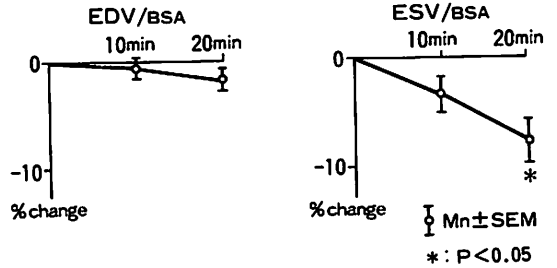


Fig. 6. Hemodynamic changes in patients with congestive heart failure (II).

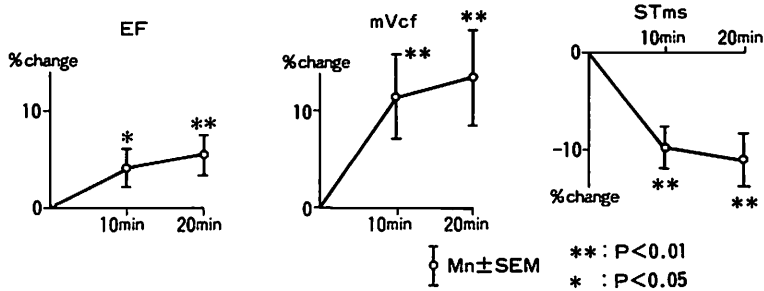
LV end-systolic volume (ESV) decreases with the sublingual administration of nifedipine, but EDV does not change significantly.

数および血中 norepinephrine は増加 ( $p < 0.001$ ) した (Fig. 5). 左室収縮終期容量は 20 分において減少した ( $p < 0.05$ ) が, 左室拡張終期容量は軽度減少傾向を示すが, 有意な変化ではなかった (Fig. 6). また, 駆出率および左室内周平均短縮速度はともに増加 ( $p < 0.01$ ), 左室収縮中期ストレスは減少した ( $p < 0.01$ ) (Fig. 7).

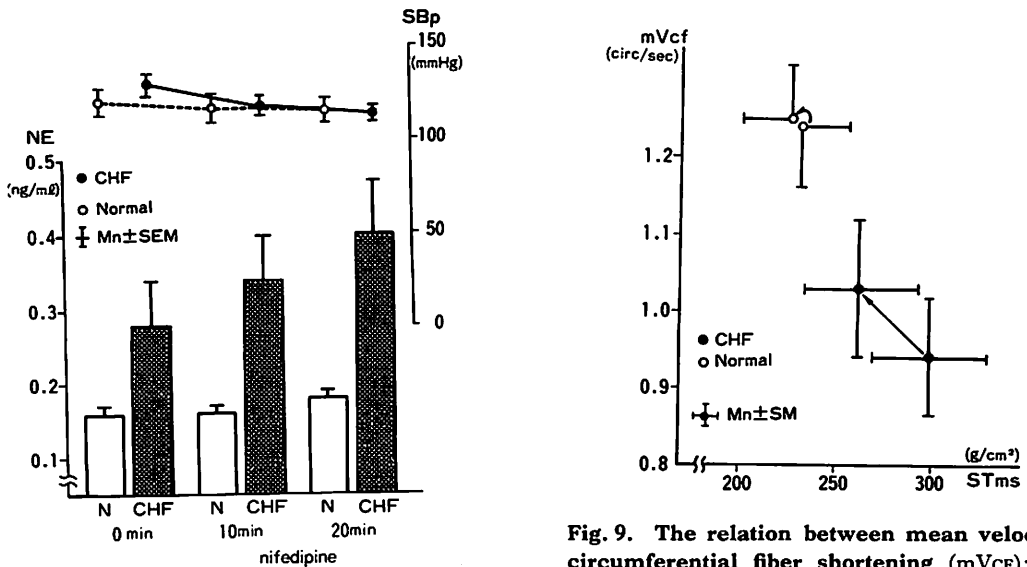
健常例および心不全例における収縮期血圧と血中 norepinephrine との関係では, 健常例では nifedipine 投与による時間経過において変化は認められなかったが, 心不全例では収縮期血圧の低下とともに血中 norepinephrine の増加が認められた. しかし, 血圧と catecholamine の各変化率間には, 有意な相関関係は認められなかった (Fig. 8). 左室内周平均短縮速度と左室収縮中期ストレスとの関係では, 心不全例においては nifedipine の投与によりストレスの減少に伴う左室平均短縮速度の改善が認められたが, 健常例では有意な変化を示さなかった (Fig. 9).

考 案

血管拡張剤はその主たる作用部位により 2 群に大別され, hydralazine, phentolamine, phenoxymethamine はおもに動脈側, nitrates はおもに静脈側, nitroprusside, trimethaphan, prazosin は両者への作用があると考えられている<sup>1,3)</sup>.



**Fig. 7. Hemodynamic changes in patients with congestive heart failure (III).**  
EF and mVcf increase, and STms decreases with the sublingual administration of nifedipine.



**Fig. 8. Plasma norepinephrine concentration (NE) and systolic blood pressure (SBp) in normal subjects and patients with congestive heart failure after the sublingual administration of nifedipine.**

The increase of plasma norepinephrine is in association with the decrease of systolic blood pressure in patients with congestive heart failure after the sublingual administration of nifedipine, but there is no significant change of plasma norepinephrine in normal subjects.

**Fig. 9. The relation between mean velocity of circumferential fiber shortening (mVCF): contractility, and LV mid-systolic stress (STms): afterload, in normal subjects and patients with congestive heart failure after the sublingual administration of nifedipine.**

mVCF increases significantly with the decrease of STms in patients with congestive heart failure after the sublingual administration of nifedipine. In normal subjects there is no significant change in mVCF or STms. This figure indicates that nifedipine has good afterload reducing effect to the patients with congestive heart failure but not to normal subjects.

血管平滑筋の収縮活性は、細胞内 Ca イオンによって制御されており、nifedipine は Ca 拮抗作用により血管の tonus を低下させ、その結果冠

血管および末梢血管に対し拡張的に作用する。また、摘出心に対しては陰性変力作用を有するといわれている<sup>8)</sup>。

今回、我々が得た結果では、nifedipine は健常例においては、1) 末梢血管拡張作用による収縮期血圧の低下および末梢血管抵抗の減少、2) 静脈還流増加による拡張終期容量の増加、前負荷の増大を認めた。このため、左室後負荷および収縮力は変化せず、心拍出量の増大は Starling の法則に基づくものと考えられる。また、本剤の静脈系の拡張作用は健常人では見られないものと思われる。

一方、心不全例では 1) 末梢血管拡張作用による血圧低下とそれに基づく反射性頻脈、2) 後負荷の減少による収縮力の改善、前方駆出量の増大を認めた。

以上より、nifedipine はおもに動脈床に働く末梢血管拡張剤と考えられ、静脈床に対しては心不全の有無によりその作用機序が異なるものと考えられる<sup>9)</sup>。すなわち、健常人では拡張終期径の増加を認め、動脈床の拡張による心拍出量の増加に対し静脈系の拡張が伴わないことを示している。一方、心不全例では後負荷の減少、駆出率の改善とともに前負荷も軽度ながら減少し、静脈床の拡張が存在すると考えられ、心不全における静脈床の緊張状態が本剤により緩和されたものと解釈される。

Nifedipine は *in vitro* では著明な陰性変力作用がみられるといわれているが<sup>8)</sup>、我々が行った臨床的研究では、健常例および心不全例のいずれにおいてもかかる作用はみられず、心不全例においては後負荷の減少、さらには収縮力の改善が認められた。この作用には血圧低下に基づく反射性の内因性 catecholamine の遊離も影響していると思われるが、血圧変動と catecholamine の遊出には相関は認められず、後負荷軽減により心収縮力が改善されたものと考えられる。

Nifedipine は、急性効果で判断する限り、うっ血性心不全に対して有効な後負荷軽減効果を有する末梢血管拡張剤と考えられ<sup>10)</sup>、とくに高血圧症に起因するうっ血性心不全症への適応が可能であ

ると判断される。また、現時点では高血圧以外に起因するうっ血性心不全症への適応は薬効時間の点などから問題を残し、今後十分な慢性効果の検討が必要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Chatterjee K, Parmley WW: The role of vasodilator therapy in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 19: 301-325, 1977
- 2) Franciosa JA, Cohn JN: Hemodynamic responsiveness to short- and long-acting vasodilators in left ventricular failure. *Amer J Med* 65: 126-133, 1978.
- 3) Lakier JB, Khaja F, Stein PD: Rationale and use of vasodilators in the management of congestive heart failure. *Amer Heart J* 97: 519-526, 1979
- 4) Aoki K, Yoshida T, Kato S, Tazumi K, Sato I, Takikawa K, Hotta K: Hypotensive action and increased plasma renin activity by Ca<sup>2+</sup> antagonist (Nifedipine) in hypertensive patients. *Jpn Heart J* 17: 479-484, 1976
- 5) Aoki K, Kondo S, Mochizuki A, Yoshida T, Kato S, Kato K, Takikawa K: Antihypertensive effect of cardiovascular Ca<sup>2+</sup>-antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade *Amer Heart J* 96: 218-226, 1978
- 6) Olivari MT, Bartorelli C, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P, Guazzi MD: Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist agent. *Circulation* 59: 1056-1062, 1979
- 7) Hirota Y, Suwa M, Takatsu T: Mid-systolic left ventricular endocardial stress as a noninvasive index of afterload. *J Cardiography* 8: 99-106, 1978 (in Japanese)
- 8) Vater W, Kroneberg G, Hoffmeister F, Kaller H, Meng K, Oberdorf A, Puls W, Schloßmann K, Stoepel K: Pharmacology of 4-(2-Nitrophenyl)-2, 6-dimethyl-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid dimethylester (Nifedipine). *Arzneim-Forsch* 22: 1-14, 1972
- 9) Kokubun M, Taira N, Hashimoto K: Cardiohemodynamic effects of nitroglycerin and several vasodilators. *Jpn Heart J* 15: 126-144, 1974
- 10) Polese A, Fiorentini C, Olivari MT, Guazzi MD: Clinical use of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in acute pulmonary edema. *Amer Heart J* 66: 825-830, 1979