

急性心不全患者の血行動態改善にニコランジルの高用量静脈内投与が有用であった2例

—経胸壁心エコー図法による血行動態評価—

Hemodynamic Efficacy of High-Dose Intravenous Nicorandil for Patients with Acute Heart Failure: Two-Case Reports with Hemodynamic Assessment by Transthoracic Echocardiography

南 雄一郎* 長嶋 道貴 野口 玲 中尾 優 河田 絵梨沙 吉田 健太郎 井上 敬美 森 文章 高木 厚
志賀 剛 萩原 誠久

Yuichiro MINAMI, MD*, Michitaka NAGASHIMA, MD, Rei NOGUCHI, MD, Masashi NAKAO, MD, Erisa KAWADA, MD, Kentaro YOSHIDA, MD, Hiromi INOUE, MD, Fumiaki MORI, MD, Atsushi TAKAGI, MD, FJCC, Tsuyoshi SHIGA, MD, Nobuhisa HAGIWARA, MD

東京女子医科大学病院循環器内科

要 約

ニコランジルの高用量静脈内投与が奏効した急性心不全の2例を経験した。両者とも急性心不全の原疾患として冠動脈疾患を有し、ニコランジル投与時の血行動態プロファイルは「warm and wet」であった。投薬開始後、速やかに肺動脈圧および肺動脈楔入圧は低下、心拍出量は上昇し、収縮期血圧の大きな変動は認められなかった。またこれらの急性期効果は、投薬開始後48時間に渡って持続した。ニコランジルが硝酸薬様作用のみならず、ATP感受性Kチャンネル開口作用を併せ持つことで、動静脈をバランス良く拡張することが、この2例における確実かつ安全な血行動態改善効果を説明している可能性が高い。ニコランジルが急性心不全に対する治療薬として、今後重要な選択肢となる可能性が示唆された。また本2例の血行動態評価には経胸壁心エコー図法が用いられ、急性心不全患者における非侵襲的管理の、今後の方向性の一端をも示した。

<Keywords> 血管拡張薬
血行動態
心エコー法（経胸壁）

心不全（治療）
薬物療法

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 161–167

はじめに

急性心不全は、「心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し、心室充満圧の上昇や主要臓器への灌流不全に基づく症状や徴候が急性に出現した状態」と定義される¹⁾。2005年に発表されたヨーロッパ心臓病学会の急性心不全ガイドラインで「急性心不全症候群」という概念が紹介され、また本邦でも2006年に急性心不全治療ガイドラインが改訂され、その中で心不全の臨床病型として血行動態プロファイルが取り上げられるなど、その病態評価および治療法選択について、活発な

議論がなされている¹⁻³⁾。急性心不全の治療には硝酸薬やカルベリチドなどの血管拡張薬、利尿薬および強心薬が用いられているが、2007年10月からは、従来冠動脈疾患の治療薬として使用されてきたニコランジルが、新たに急性心不全治療薬として承認され、高用量での静脈内投与が可能となった。今回われわれは、ニコランジルの高用量静脈内投与により速やかな血行動態の改善を得ることに成功し、その血行動態評価に経胸壁心エコー図法が有用であった急性心不全の2例を経験したので、報告する。

症例 1

症 例 70歳，男性。

主 訴：下腿浮腫，労作時息切れ。

既往歴：痛風，肺気腫，胃癌（食道胃全摘術後）。

*東京女子医科大学病院循環器内科
162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
E-mail: yuichiro24@celery.ocn.ne.jp
2008年8月28日受付，2008年10月9日改訂，2008年10月21日受理

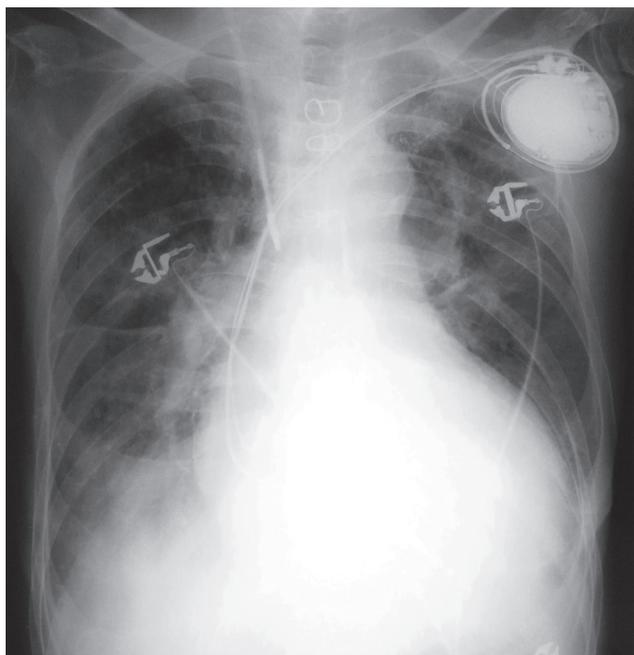


図1 入院時胸部X線写真(症例1).
両肺野で著明なうっ血が認められ、心陰影は拡大している。

家族歴：父；心疾患（詳細不明）。

現病歴：1997年に急性前壁心筋梗塞を発症し、他院での慢性期冠動脈造影で3枝障害が明らかとなった。同時期に胃癌に罹患していることが判明したため、左回旋枝と右冠動脈のみに経皮的冠動脈治療が施行され、後に食道胃全摘術が行われた。1999年に息切れと下腿浮腫が出現し、心不全で当科に初回入院となった。冠動脈造影では左前下行枝近位部完全閉塞に加え、左回旋枝と右冠動脈にも再狭窄が認められたため、同年に3枝に対して動脈グラフトを用いた冠動脈バイパス術が施行された。2005年には心不全の再発と、眼前暗黒感を伴う持続性心室頻拍の出現があり、薬物治療の強化と共に植え込み型除細動器が適用されたが、その後も心不全による入退院を繰り返した。2008年3月より過労の末に下腿浮腫が出現し、労作時の息切れを自覚するようになった。症状は徐々に増悪し、同年4月18日に慢性心不全の急性増悪のため当科に緊急入院となった。

身体所見：身長 168 cm、体重 64 kg、血圧 90/42 mmHg、脈拍 76/分・整、頸静脈怒張あり、両側下肺野湿性ラ音聴取、心尖部を最強点とするLevine III度の汎収縮期雑音聴取、両側下腿浮腫あり、四肢冷感あり。

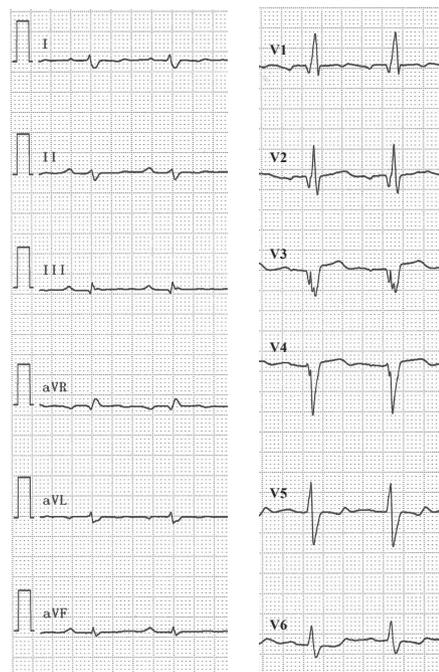


図2 入院時12誘導心電図(症例1).
PQ時間の延長、完全右脚ブロックパターンでの心室内電導障害、前胸部誘導でのR波の減高および異常Q波を認める。

胸部X線写真：(図1)。

心電図：(図2)。

血液検査所見：Hb 9.9 g/dL, AST 35 IU/L, ALT 32 IU/L, LDH 346 IU/L, BUN 124.5 mg/dL, Cr 2.25 mg/dL, BNP 2,329 pg/mL。

経胸壁心エコー図法：左室拡張末期径 75 mm、左室収縮末期径 66 mm、左室駆出分画 14%（前壁中隔無収縮、下壁高度収縮低下）、軽度僧帽弁閉鎖不全、軽度三尖弁閉鎖不全。

入院後経過：入院時の収縮期血圧は90 mmHgと低値で四肢に冷感があり、さらに腎機能障害も進行していたため、本患者の血行動態は「cold and wet (血行動態プロファイルC)」の状態にあると判断した³⁾。ドパミンの持続静脈内投与(2 μg/kg/min)を開始したところ、一時的に良好な利尿が得られ、末梢冷感および腎機能障害は改善した。しかし、第7病日から再び体重は増加し、収縮期血圧が80 mmHg台に低下したため、ドパミンに加えドパミンの持続静脈内投与(2 μg/kg/min)の併用を開始した。その後も利尿は得られず、呼吸困難感はむしろ増悪し、経胸壁心エコー図法では僧帽弁逆流の増悪が認められた。第10病日よりスワ

表1 経胸壁心エコー図法による血行動態評価.

Estimated RAP (mmHg)		
RAP (mmHg)	IVC size (cm)	IVC diameter change with inspiration >50%
5	≤ 2.3	+
10	≤ 2.3	-
15	> 2.3	+
20	> 2.3	-

Estimated PASP (mmHg)
$PASP (mmHg) = RVSP (mmHg) = 4 TRV_{max}^2 + Estimated RAP (mmHg)$

Estimated PCWP (mmHg)
$PCWP (mmHg) = 4 V_{endPR}^2 + Estimated RAP (mmHg)$

Estimated CO (ℓ/min)
$CO (ℓ/min) = CSA (cm^2) \times TVI_{LVOT} (cm) \times HR / 1000$

CO:心拍出量, CSA:左室流出路断面積, IVC:下大静脈, PASP:肺動脈収縮期圧, PCWP:肺動脈楔入圧, RAP:右房圧, RVSP:右室収縮期圧, TRV_{max} :三尖弁逆流最大速度, TVI_{LVOT} :左室流出路時間・速度積分値, V_{endPR} :肺動脈弁逆流拡張末期速度.

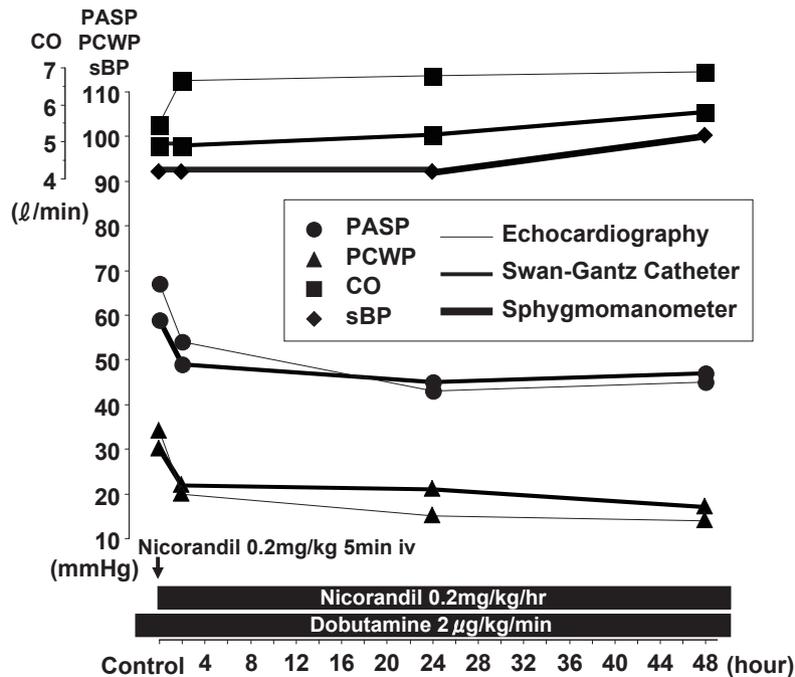


図3 ニコランジル投与中の血行動態の推移 (症例1).

ニコランジル投与開始後, 速やかに肺動脈圧および肺動脈楔入圧は低下, 心拍出量は上昇し, 収縮期血圧の低下は認められなかった. 血行動態の評価に, スワン・ガンツカテーテル法と経胸壁心エコー図法を併用したが, 両者の測定値は極めて類似した推移を示した.

CO:心拍出量, PASP:肺動脈収縮期圧, PCWP:肺動脈楔入圧, sBP:収縮期血圧.



図4 入院時胸部X線写真(症例2).
両肺野で著明なうっ血および胸水が認められ、心陰影は拡大している。

ン・ガンツカテーテル法による血行動態評価を開始したところ、心係数は 2.2 L/min/m^2 と低値であり、肺動脈楔入圧は平均 35 mmHg 、v波 58 mmHg と著しい高値を示した。増悪因子としてドパミンの血管収縮作用による全身血管抵抗の上昇を考え、同剤を中止した。ドパミン中止後、心係数は 3.0 L/min/m^2 まで改善したが、肺動脈楔入圧の改善は認められず、呼吸困難感は持続した。収縮期血圧は 92 mmHg と依然低値ではあったが、四肢の冷感はなく「warm and wet (血行動態プロファイルB)」の状態と判断したため、さらなる血管拡張が必要と考え、治療薬としてニコランジルを選択した。ドパミンの投与を継続したまま、ニコランジルを 0.2 mg/kg の用量で5分間かけて単回静脈内投与し、引き続き 0.2 mg/kg/h で持続静脈内投与を開始した。この際にスワン・ガンツカテーテル法に加えて、表1に示す方法で経胸壁心エコー図法による血行動態監視を行った^{4,5)}。その結果、肺動脈圧および肺動脈楔入圧は速やかに低下、心拍出量は上昇し、収縮期血圧の低下は認められなかった(図3)。また血行動態の改善に伴い、良好な利尿と自覚症状の改善を得ることができた。なおニコランジル開始後48時間の経過中に、併用中であった利尿薬(フロセミド)およびドパミンの用量変更は行わなかった。

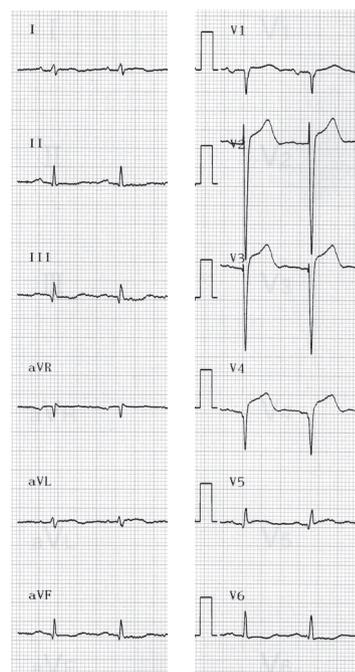


図5 入院時12誘導心電図(症例2).
前胸部誘導でR波減高、異常Q波およびSTの上昇を認める。

症例2

症例 90歳、男性。

主訴：呼吸困難感。

既往歴：高血圧、2型糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1980年より他院で高血圧および2型糖尿病の薬物治療を受けていた。2008年3月初旬より急激に食欲が低下し、その後徐々に労作時の息切れを自覚するようになった。同月20日より発作性夜間呼吸困難を自覚し、29日朝から起座呼吸の状態となり、同日当院救急外来を受診した。

身体所見：身長 不明、推定体重 50 kg 、血圧 $137/78 \text{ mmHg}$ 、脈拍 $83/\text{分}$ ・整、頸動脈怒張あり、両側全肺野湿性ラ音聴取、III音聴取、心尖部を最強点とするLevine II度の汎収縮期雑音聴取、顔面および両側下腿浮腫あり、四肢冷感なし。

胸部X線写真：(図4)。

心電図：(図5)。

血液検査所見:Hb 14.1 g/dL 、AST 37 IU/L 、ALT 23 IU/L 、CK 152 IU/L 、CK-MB 7.9 ng/mL 、BUN 10.1 mg/dL 、Cr 1.00 mg/dL 、BNP $1,369 \text{ pg/mL}$ 、心筋トロポニンT 陽性。

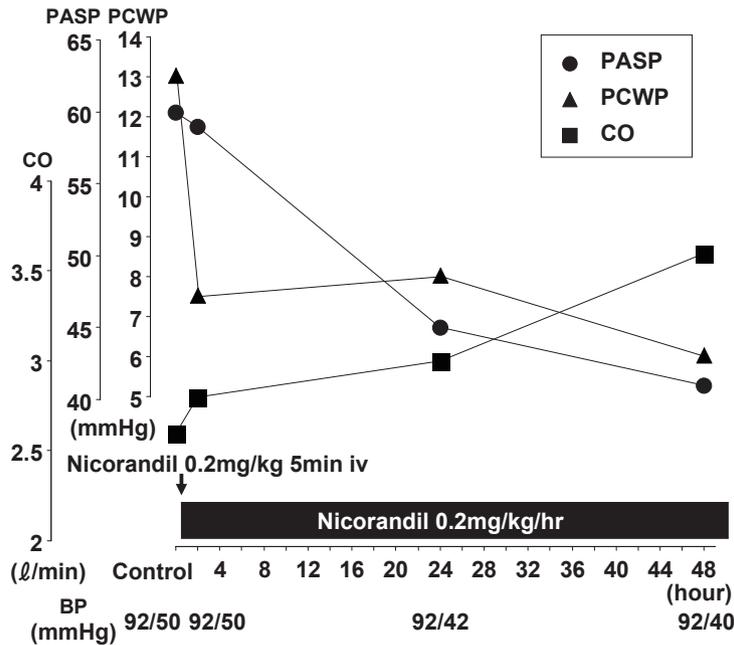


図6 ニコランジル投与中の血行動態の推移 (症例2)。

ニコランジル投与開始後、速やかに肺動脈圧および肺動脈楔入圧は低下し、心拍出量は上昇した。血行動態の評価には経胸壁心エコー図法を用いた。BP：血圧，CO：心拍出量，PASP：肺動脈収縮期圧，PCWP：肺動脈楔入圧。

経胸壁心エコー図法：左室拡張末期径 64 mm，左室収縮末期径 59 mm，左室駆出分画 20% (前壁中隔無収縮，下壁収縮低下，心尖部瘤状)，軽度僧帽弁閉鎖不全，軽度三尖弁閉鎖不全。

入院後経過：病歴と検査所見から，3月初旬発症の心筋梗塞症に伴う急性心不全と診断し，救急外来でフロセミド 10 mg の単回静脈内投与を行った後，当科CCUに入室となった。胸部X線写真で両側肺野に著明なうっ血と胸水が認められたが，収縮期血圧は保たれ四肢末梢は温暖であり，本患者の血行動態は「warm and wet」の状態であると判断した。治療薬としてニコランジルを選択し，0.2 mg/kgを5分間かけて単回静脈内投与した後，0.2 mg/kg/hで持続静脈内投与を開始した。本患者は高齢であり，患者および家族が侵襲的処置を希望しなかったため，経胸壁心エコー図法単独で血行動態評価を行なった(表1)。その結果，自覚症状の改善とともに血行動態の改善が認められたが，収縮期血圧はほとんど変動しなかった(図6)。その後，フロセミド 20 mg/day の静脈内投与を併用したが，他の血管拡張薬および強心薬の追加投与を行うことなく，この急性期

効果は48時間に渡って持続した。

考 察

ニコランジルの高用量静脈内投与が奏効した急性心不全の2例を経験した。両者において特筆すべき共通点は，急性心不全の原疾患として冠動脈疾患が存在していたことと，ニコランジルの投与開始後速やかに血行動態が改善したことである。急性心不全に対するニコランジルの有効性を，基盤とする冠動脈疾患の有無により比較検討した研究の報告は，われわれの知る限り存在しない。しかし，安定冠動脈疾患患者8名を対象とした研究では，右室ペーシング下で誘発された心筋虚血に基づく血行動態異常および左室壁運動異常を，ニコランジルの静脈内投与が改善したことが示されている⁶⁾。われわれは，冠動脈疾患を基盤に発症した急性心不全に有効性が期待できる治療薬として，ニコランジルを選択した。症例1の患者は再発性の冠動脈疾患罹患歴を有し，慢性的心筋虚血の存在が十分に疑われる経過を示していた。心不全急性期の血行動態プロファイル「warm and wet」におけるニコランジルの使用が，強心薬併用下で保た

れた収縮期血圧であっても、それを下げることなく肺動脈圧および肺動脈楔入圧を下げ、心拍出量を上げることを実現した可能性が示された。症例2の患者は発症後間もない心筋梗塞症による明らかな貫壁性心筋虚血を有し、急性心不全の発症は心筋虚血に基づく血行動態の急激な破綻によるものと推察された。症例1と同様「warm and wet」な状態でのニコランジルの使用が、血行動態の各種パラメーターの速やかな改善に寄与した可能性が示された。

ニコランジルは従来から狭心症に対して汎用されており、長期的な経口投与が症状を軽減するだけでなく、遠隔期心事故をも抑制することが大規模臨床試験で示されている⁷⁾。近年では急性冠症候群患者においても、経皮的冠動脈治療との併用で、発症早期からの静脈内あるいは冠動脈内投与により、心機能や予後の改善が得られるとする報告も、多くの施設の臨床研究により蓄積されてきた⁸⁻¹⁰⁾。これらの結果は、ニコランジルが硝酸薬様作用のみならず、ATP感受性Kチャネル開口作用による細動脈拡張効果や心筋微小循環改善効果、心筋プレコンディショニング効果を有することに基づくものと理解されている。このように、すでに狭心症や急性冠症候群の治療薬として一定の地位が確立されている硝酸薬と類似した側面をもつ一方で、独特の薬理作用をも有することが、ニコランジルが「N-K hybrid」と評される所以である¹¹⁾。このhybridな作用が、動静脈をバランス良く拡張し、その結果として収縮期血圧を過剰に下げることなく肺動脈楔入圧を下げ、心拍出量を上げることが報告されており¹²⁾、これが今回の2例におけるニコランジルの効果を説明している可能性が高い。ニコランジルの適応拡大にあたっての本邦における第Ⅲ相試験においては、ニコランジル0.2 mg/kgを5分間で単回静脈内投与した後、0.2 mg/kg/hで48時間持続静脈内投与することにより、有意かつ持続的に肺動脈楔入圧が低下し、心係数が上昇することが確認された¹³⁾。この用量は、不安定狭心症に用いられる用量よりも高用量であったが、安全性も同試験により確認された。また、ニコランジルは硝酸薬に比して耐性が生じにくい薬物であることも報告されている¹⁴⁾。本2例においても、ニコランジルが同試験と同じ方法および用量で使用されたが、副作用が生じることはなく、耐性が生じにくい利点も実感することができた。われわれの報告は、心不全急性期のうち最も頻度の高い血行動態プロファイル「warm and wet」に陥った冠動脈疾患を有する患者に対して、ニコランジルが幅広い収

縮期血圧の範囲で使用できる、安全で汎用性の高い血管拡張薬であることを示唆している。

われわれの報告にはもう1つの意義がある。症例2の患者は90歳の高齢者であり、入院直後より侵襲的な検査や治療法を希望しないことを、患者自身と家族が明確に表明していた。このような診療上の社会的制約は、実際の臨床現場ではしばしば経験することである。一方、急性心不全患者の平均年齢は高く、75歳以上の患者が半数を超えるとの報告もある¹⁵⁾。したがって、年齢に関連したさまざまな制約のもとで診療を余儀なくされる機会が、今後ますます増えてくることが予測され、これは臨床医師にとって大きな問題となってくる可能性がある。われわれは症例1において、スワン・ガンツカテーテル挿入下で、経胸壁心エコー図法を併用しながら血行動態を評価した。しかし、スワン・ガンツカテーテルを用いた侵襲的血行動態管理が、必ずしも患者の予後を改善しないことが知られており、その適用には慎重な患者選択が望まれる¹⁶⁾。症例2では非侵襲的管理を目指し、血行動態の評価に経胸壁心エコー図法が単独で用いられた。これらのわずか2例の経胸壁心エコー図法による血行動態評価の成果が、極めて不均一な病態を呈する急性心不全において、どの程度一般化されうかは不明であるが、少なくとも侵襲的管理を回避したい患者において、検討されるべき手段の1つになることを示唆している。一方で、ニコランジルの配合変化が少なく¹⁷⁾、収縮期血圧を下げにくい特性は、非侵襲的な管理が望まれる患者に対する治療薬としての適性を満たしている。経胸壁心エコー図法とニコランジルの組み合わせが、その低侵襲性、安全性、および汎用性から、高齢者の急性心不全管理の新たな戦略の1つとなる可能性が示された。

まとめ

われわれは、独特な薬理作用による血行動態改善効果から、ニコランジルが急性心不全に対する治療薬として、今後重要な選択肢となる可能性が示唆された2例を経験した。加えて、高齢急性心不全患者における、非侵襲的管理の今後の方向性の一端も示された。しかし、われわれの急性心不全患者におけるニコランジルの使用経験はまだ浅く、本報告で示した知見の実証には、今後より多くの症例を重ねることが必要である。

文献

- 1) 2004-2005 年度合同研究班報告．循環器病の診断と治療に関するガイドライン：急性心不全治療ガイドライン（2006年改訂版）．2006．
- 2) Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mabazza A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
- 3) Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628-640.
- 4) 日本超音波検査学会監修．心臓超音波テキスト，第1版．東京：医歯薬出版；2001．p. 126.
- 5) Lee KS, Abbas AE, Khandheria BK, Lester SJ. Echocardiographic assessment of right heart hemodynamic parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 773-782.
- 6) Kambara H, Tamaki S, Nakamura Y, Kawai C. Effects of intravenous administration of nicorandil on cardiovascular hemodynamics and left ventricular function. *Am J Cardiol* 1989; 63: 56J-60J.
- 7) The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-1275.
- 8) Ono H, Osanai T, Ishizaka H, Hanada H, Kamada T, Onodera H, Fujita N, Sasaki S, Matsunaga T, Okumura K. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J* 2004; 148: e15.
- 9) Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, Matsubara T. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 1284-1288.
- 10) Ota S, Nishikawa H, Takeuchi M, Nakajima K, Nakamura T, Okamoto S, Setsuda M, Makino K, Yamakado T, Nakano T. Impact of nicorandil to prevent reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: Sigmart Multi-center Angioplasty Revascularization Trial (SMART). *Circ J* 2006; 70: 1099-1104.
- 11) Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989; 63: 18J-24J.
- 12) Giles TD, Pina IL, Quiroz AC, Roffidal L, Zaleski R, Porter RS, Karalis DG, Mohrland JS, Wolf DL, Hearron AE, Sander GE. Hemodynamic and neurohumoral responses to intravenous nicorandil in congestive heart failure in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 572-578.
- 13) Kato K, Takano T, Katagiri T, Asanoi E, Sakanashi M. Clinical evaluation of 48-hour intravenous infusion of nicorandil (Sigmart[®]) in patients with acute heart failure. *Jpn Pharmacol Ther* 2008; 36: S79-S90 (in Jpn with Eng abstr).
- 14) Tsutamoto T, Kinoshita M, Nakae I, Maeda Y, Wada A, Yabe T, Horie H. Absence of hemodynamic tolerance to nicorandil in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1994; 127: 866-873.
- 15) Teerlink JR. Diagnosis and management of acute heart failure. In: Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 583-610.
- 16) Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294: 1664-1670.
- 17) 今井英男，門脇久治，中條光章，赤羽 文夫，田内智子．シグマート注の配合変化試験．*医学と薬学* 1996; 36: 613-622.