



うっ血性心不全におけるdigoxin、 prazosin、 dibutyryl cyclic AMPの血行動態に及ぼす影響

鍈, 啓司

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1985-01-30

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0957

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000957>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	くろがね 錬	けい 啓	じ 司	(兵庫県)
学位の種類	医学博士			
学位記番号	医博ろ第 843 号			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
学位授与の日付	昭和 60 年 1 月 30 日			
学位論文題目	うっ血性心不全における digoxin , prazosin , dibutryl cyclic AMP の血行動態に及ぼす効果			
審査委員	主査	教授	福 崎 恒	
		教授	中 村 和 夫	教授 田 中 千賀子

論 文 内 容 の 要 旨

近年、多くの血管拡張剤、カテコールアミン製剤等が心不全治療に用いられるようになってきた。しかし、心不全患者における薬剤の臨床的有用性は、薬理作用のみで規定されるものでなく、心不全の原疾患に大きく影響される。そこで我々は、代表的な心不全治療薬である digoxin、血管拡張剤である prazosin、心不全治療に有用であると推測される dibutryl cyclic AMP (DBcAMP) を、左室収縮不全、左室流入不全をそれぞれ原因とする両群の心不全患者に対し投与し、血行動態面より各薬剤の有用性を比較検討した。

〔対象と方法〕

左室収縮不全に起因する陳旧性心筋梗塞 (OMI) 9 例、拡張型心筋症 (DCM) 10 例、計 19 例 (I 群) と左室流入不全に起因する増幅弁狭窄症 (MS) 8 例 (II 群)、計 27 例の NYHA II ~ IV° の心不全患者を対象とし、心エコー法による観察ののち、肘静脈より Swan-Ganz thermodilution catheter を挿入し、心拍出量 (CO)、心係数 (CI)、肺動脈楔入圧 (PCP)、肺動脈圧 (PAP)、心拍数 (HR)、血圧 (BP) を測定した。血行動態諸量測定後、digoxin 0.01 mg/kg を 10 分間で静注し、静注終了時より経時的に 24 時間後まで同様の測定を行った。第 2 日目に PCP が 18mmHg 以上を示した I 群 5 例、II 群 4 例に対し、prazosin を収縮期血圧 (sBP) あるいは PCP が 10% 以上低下するまで 20 分毎に 1 mg ずつ追加投与し、総投与量は 1 ~ 4 mg であった。最終投与後 30 分毎に 2 時間血行動態諸量を測定した。第 3 日目に、PCP が 18mmHg 以上を示した I 群 4 例、II 群 4 例に、DBcAMP 0.05 mg/kg/min を点滴静注し、1 時間後まで血行動態諸量を測定した。

〔結 果〕

1. digoxin の血行動態に及ぼす効果

I 群において、HR は投与前の 98.2 ± 18.8 beats/min より投与後 2 時間では、 85.3 ± 12.3 beats/min と有意に減少した。PCP は 24.3 ± 6.1 mmHg より 2 時間で 18.2 ± 4.6 mmHg, 24 時間で 16.2 ± 4.7 mmHg と次第に低下した。一方、II 群では HR は投与前の 99.9 ± 24.7 beats/min より投与後 2 時間で 80.4 ± 21.0 beats/min, 24 時間で 84.3 ± 19.0 beats/min と I 群に比べ、2 時間後は同様に減少するが、24 時間後では 2 時間後に比べやや増加する傾向を示した。PCP は、投与前 20.9 ± 4.5 mmHg, 2 時間後 16.5 ± 5.6 mmHg, 24 時間後 16.6 ± 4.8 mmHg と投与後 2 時間以後では変動は認めなかった。

両群共 CI には有意な変化を示さなかった。そこで、digoxin の CI に及ぼす影響をより詳細に検討するため、I 群において CI の増加する Group IA (7 例) と、増加しない Group IB (12 例) に分類し対比検討した。投与前の CI は Group IA : 1.97 ± 0.27 , Group IB : 2.80 ± 0.48 ($P < 0.005$), 心エコー法より得られた fractional shortening (%FS) は、それぞれ $10.9 \pm 8.0\%$, $19.5 \pm 11.9\%$ ($P < 0.05$) と Group IA が IB に比べ有意に低値を示した。

同様に、II 群における CI の増加反応を検討すると、8 例中 2 例に CI の増加を認め、その 2 例は投与前の HR が共に 132 beats/min, CI は $1.4 \ell / \text{min} / \text{m}^2$, $2.0 \ell / \text{min} / \text{m}^2$ を示し、HR が高値をとり、CI が低値をとる例であった。

2. prazosin の血行動態に及ぼす効果

I 群では、prazosin は拡張期血圧 (dBp) を 83.2 ± 16.4 mmHg より 65.6 ± 18.8 mmHg へ、PCP を 26.6 ± 8.2 より 20.8 ± 7.4 mmHg へ、末梢血管抵抗 (SVR) を 2346 ± 664 より 1740 ± 734 dynes $\cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ へと共に有意に低下させた。CI は 2.37 ± 0.86 より $2.71 \pm 1.1 \ell / \text{min} / \text{m}^2$ へと増加傾向を示した。II 群では、prazosin は、PCP を 22.3 ± 1.7 より 20.0 ± 2.5 mmHg に低下させたが、他の諸指標には変化は認められなかった。

3. DBcAMP の血行動態に及ぼす効果

I 群では、HR は変化せず sBP は 140.5 ± 30.3 より 125.5 ± 16.5 mmHg へ、dBp は 85.0 ± 12.3 より 74.5 ± 9.7 mmHg へ、PCP は 28.0 ± 10.1 より 21.8 ± 3.5 mmHg へと共に低下傾向を示し、CI は 2.92 ± 0.58 より $3.65 \pm 0.48 \ell / \text{min} / \text{m}^2$ へと有意に増加し、SVR は 1947 ± 377 より 1190 ± 77 dynes $\cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ へと有意に低下した。

II 群では、HR, CI は変化せず、sBP は 134.0 ± 14.5 より 122.0 ± 14.3 mmHg へと有意に低下し、dBp も 84.5 ± 7.2 より 78.8 ± 9.6 mmHg へと低下傾向を示した。SVR は 2032 ± 267 より 1785 ± 160 dynes $\cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ へと I 群同様有意に低下した。

〔結 論〕

左室収縮不全群と左室流入不全群の両種心不全患者における digoxin, prazosin, DBcAMP の効果を血行動態面より検討した。digoxin は両群の HR, PCP を共に低下させ、心不全を軽減するが、左室収縮不全群では、投与後 2 時間・24 時間と HR, PCP が低下するのに対し、左室流入不全群では 2

時間以後の低下は認めない。従来digoxinは心不全患者のCIを増加するとされてきたが、digoxinは必ずしもCIを増加せず、左室収縮不全においては、著明に心収縮能の低下した例であり、左室流入不全群では、著明にHRが上昇し、CIが低下した例にCIの増加をみた。prazosinは、前負荷・後負荷両者を軽減するとされているが、左室収縮不全群では、PCPを低下し心不全を改善するが、左室流入不全群ではPCPの低下は顕著ではなく、その効果は軽度であった。DBcAMPは、両群の末梢血管抵抗を減少し、左室収縮不全群では著明にCIを増加し臨床的にも有用であると考えられるが、左室流入不全群では、PCPを上昇させ却って肺うっ血を増悪する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年における心不全の薬物療法は、強力なループ利尿薬及び血管拡張薬の開発により著しく進歩した。各種心不全の治療薬の使用に際しては、それぞれの薬理作用を熟知すると共に、各症例ごとに心不全の原因疾患ないし病態を的確に把握することが前提条件として重視される。本研究は、このような観点から強心薬及び血管拡張薬としてdigoxin (DX), prazosin (PZ) 及びdibutyl cyclic AMP (DBcAMP) の三者を選び、一方、心不全患者を原因ないし病態面より左室の収縮不全群と流入不全群の両群に分け、各薬剤の作用様式及び臨床的有用性を血行動態面から比較検討することを目的としてなされたものである。なお、収縮不全群は陳旧性心筋梗塞 (OMI) 9例と拡張型心筋症 (DCM) 10例からなり、流入不全群は僧帽弁狭窄症 (MS) 8例である。

(観察方法) : 両群27例に対し、心エコー検査を行った後、肘静脈よりSwan-Ganz thermodilution catheterを挿入し、肺毛細管圧 (PCP)、心拍出量 (CO) を測定し、またカフ法で動脈圧 (BP) を、心電図で心拍数 (HR) を測定した。更に心係数 (CI)、一回拍出係数 (SVI)、左室一回拍出仕事係数 (LVSWI)、全末梢血管抵抗 (SVR) などの諸指標を算出した。

(結果と考察) : まとめて示すと、(1)DXは収縮不全群では、CIを変化させることなくHRを減少、PCPを低下させた。しかし詳細に検討すると、本群19例のうち投与前のCIが $1.97 \pm 0.27 \text{ l/min/m}^2$ 、%FSが $10.9 \pm 8.0\%$ と特に低値を示し著明に心収縮能が低下した7例ではDXによりCIは15%以上の増加を示した。なお、DX投与でCIの増加しなかった群では、投与前のCIは $2.80 \pm 0.48 \text{ l/min/m}^2$ 、%FSは $19.5 \pm 11.9\%$ と心収縮能は比較的保持されていた。CIの増加しない例でもPCPが低下した理由としては、正常心に対するDX作用と同様に静脈、特に肝静脈の収縮作用により前負荷が軽減される機序が働いたものと推測される。一方、DXの流入不全群に対する影響は、徐脈作用が著明であるが、CIの増加は投与前、心房細動を伴い、心拍数の増加とCIが著しく低値をとる2例にみられたにすぎない。これは徐脈効果による拡張期延長に伴う左室流入不全の改善に起因するものとみなされる。

(2)血管拡張薬であるPZは、収縮不全群では、BP、PCPは低下し、CIは増加し、本剤の特徴とされる前負荷と後負荷の両者の軽減作用によるものと考えられる。一方、流入不全群ではPCPは低下するがCIの増加はみられず、これは前負荷軽減作用がより強く現れたためと解される。

(3)DBcAMPは、収縮不全群では著明なBPとSVRの減少とCIの増加、軽度のPCPの低下がみられた。一方、流入不全群では、BPとSVRは低下傾向を示すが、HRとCIは不変、PCPは軽度ながら上昇した。PCPの上昇は本剤がdobutamineと類似する作用を有するためとみなされる。

以上の結果より、次の如き結論が導かれた。

- (1)DXは、収縮不全と流入不全の両者において、CIは必ずしも増加させないが、PCPは低下させる。
- (2)PZにより収縮不全による心不全は改善するが、流入不全による心不全に対する効果は僅小である。
- (3)DBcAMPは収縮不全ではCIを著明に増加させ有効であるが、流入不全ではPCPは却って上昇させる傾向を有し肺うっ血を増悪させる可能性が示唆される。

本研究は、強心薬及び血管拡張薬の効果を血行動態面から、而も心不全の原因もしくは病態別に観察し、各薬剤の有用性を精細に対比検討したもので、このような検討はこれ迄殆んどなされておらず、臨床上極めて有用な知見を明らかにしたものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は医学博士の学位を得る資格を有するものと認める。