

# 陳旧性心筋梗塞患者の潜在性心不全 に対する Cilazapril の効果

# Effect of Cilazapril on Exercise Tolerance and Neurohumoral Factors in Patients With Asymptomatic Chronic Heart Failure After Myocardial Infarction

藤原 正義  
朝 隈 進  
中村 多一  
中村 清子  
岩崎 忠昭

Masayoshi FUJIWARA  
Susumu ASAKUMA  
Taichi NAKAMURA  
Kiyoko NAKAMURA  
Tadaaki IWASAKI

### Abstract

The effects of cilazapril on exercise tolerance and neurohumoral factors were investigated in old myocardial infarction (OMI) patients with asymptomatic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Cilazapril (0.5 mg) was administered once daily to OMI patients ( $n=20$ ) [NYHA class I, sinus rhythm, ejection fraction by radionuclide scanning  $<50\%$  ( $36.8 \pm 9.1\%$ , mean  $\pm$  SD)]. Two weeks later, five patients were excluded from the study because of cough or hypotension, and 15 patients received 1.0 mg cilazapril once daily for the next 6 weeks. Exercise tolerance, neurohumoral factors and ejection fraction were measured in OMI patients before and after administration of cilazapril. Seven age-matched healthy adults served as the controls.

OMI patients had latent heart failure because their exercise tolerance values and aldosterone levels were lower and  $\alpha$ -atrial natriuretic polypeptide levels were higher than those in healthy subjects. In OMI patients, 8 weeks after cilazapril administration, exercise duration increased from  $545 \pm 59$  to  $590 \pm 74$  sec ( $p < 0.05$ ), anaerobic threshold from  $17.5 \pm 3.2$  to  $20.1 \pm 2.8$  ml/min/kg ( $p < 0.05$ ), peak- $\dot{V}O_2$  from  $23.5 \pm 4.7$  to  $27.1 \pm 4.4$  ml/min/kg ( $p < 0.05$ ), plasma renin activity from  $1.34 \pm 1.13$  to  $5.82 \pm 5.47$  ng/ml/hr ( $p < 0.01$ ) and  $\alpha$ -atrial natriuretic polypeptide decreased from  $100.7 \pm 44.3$  to  $80.5 \pm 28.0$  pg/ml ( $p < 0.05$ ).

In patients with asymptomatic left ventricular dysfunction after myocardial infarction, 8 week's cilazapril administration improved exercise tolerance and neurohumoral conditions.

### Key Words

heart failure (asymptomatic, chronic), myocardial infarction, ACE inhibitor (cilazapril), exercise tests

### はじめに

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) の心不全患者に対する運動耐容能改善効果は, enalapril<sup>1,2)</sup>, captopril<sup>3)</sup>, benazepril<sup>4)</sup>, cilazapril<sup>5,6)</sup> など, すでに多く報告されている。また, 日常生活で自覚症状を有さない NYHA 分類 I 度の慢性心不全例において ACE 阻害薬

が有用か否かについては, enalapril を使用した SOLVD<sup>7)</sup> の報告で, 心不全症状の発現と入院時期を遅らせることが明らかとなり, 心不全発症の予防にも有効であると考えられている。そこで今回われわれは, 左室壁運動低下を有するが心不全症状のない陳旧性心筋梗塞 (old myocardial infarction: OMI) 患者に ACE 阻害薬の一つである cilazapril を投与し, 運動耐容能および神経

兵庫医科大学 第一内科: 〒663 西宮市武庫川 1-1

The First Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya

Address for reprints: FUJIWARA M, MD, The First Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Mukogawa-cho 1-1, Nishinomiya 663

Manuscript received April 19, 1995; revised July 10, 1995; accepted August 30, 1995

体液性因子に及ぼす効果を検討した。

### 対象と方法

対象は虚血症状がなく心不全症状が3ヵ月以上安定し、なおかつ歩行を中心とした在宅運動療法<sup>8)</sup>を2年以上継続中である NYHA 分類 I 度の OMI 患者 20 例 (男 18 例, 女 2 例; 平均年齢 65.0±9.5 歳) であり, これを梗塞 (OMI) 群とした。

梗塞群は心筋梗塞発症から平均 6.7±3.9 年経過し, radioisotope (RI) 法の左室駆出分画 (ejection fraction: EF) は 50% 以下 (平均 36.8±9.1%) で, すべて洞調律である。全例 Ca 拮抗薬および硝酸薬を投与中であったが, ジギタリスや利尿薬は投与されておらず, cilazapril 投与前後で以前からの投薬内容に変更はなく, 在宅運動療法も運動強度を変えることなく同様に継続とした。安静時血圧は 140/90 mmHg 以下で, 血清クレアチニン値は 2.0 mg/dl 以下であった (Table 1)。また, 対照群として健康者 7 例 (男 6 例, 女 1 例; 平均年齢 64.0±4.5 歳) を選んだ。

OMI 患者も含め全例にインフォームドコンセントを得た後, 対照群については RI 法により駆出分画も測定した。さらに運動耐容能評価として, トレッドミル症候限性心肺運動負荷試験を, Table 2 に示すわれわれ独自のプロトコル<sup>9)</sup>により施行し, 運動時間, 嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold: AT), 最大酸素摂取量 (peak- $\dot{V}O_2$ ) を測定した。なお, 運動負荷試験は昼食後 2 時間以上経過した午後に施行した。

運動負荷装置はフクダ電子製 Treadmill, MAT-2500, ML-5000 を, 呼気ガス分析装置は WESTRON 製 WSMR-1400<sup>10)</sup> を使用した。AT 決定は Wasserman の方法<sup>11)</sup> に準じ複数の検者で行い,  $CO_2/V_{O_2}$ ,  $VE/V_{O_2}$  の変曲点で, かつ  $P_{ET}CO_2$  が一定で  $P_{ET}O_2$  の増加する点とした。なお, 梗塞群はすべて過去 3 回以上同様の装置でトレッドミル症候限性心肺運動負荷試験を施行しており, 慣れの現象による測定値の変動はないと考えられた。

また, 神経体液性因子評価として, 血漿レニン活性, アルドステロン, アンジオテンシン II,  $\alpha$  心房性 Na 利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP), ノルアドレナリン (梗塞群のみ測定) を測定し, 以下の 2 項目につき検討を行った。

Table 1 Characteristics of patients

	Control (n=7)	OMI (n=20)
Age (yrs)	64±4.5	65±9.5
Sex (male/female)	6/1	18/2
CTR (%)	45.8±2.8	48.6±3.6
SBP (mmHg)	122±12	125±12
Heart rate (bpm)	72±5	72±4
EF (%)	64.5±5.5	36.8±9.1*

\* $p < 0.05$  vs control, mean ± standard deviation (SD).

CTR=cardiothoracic ratio; SBP=systolic blood pressure; EF=ejection fraction.

Table 2 Treadmill protocol

Stage	1	2	3	4	5	6
Speed (km/hr)	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0
Grade (%)	5	8	10	13	15	15

Duration: 2 min

#### 1. 梗塞群と対照群での比較検討

梗塞群と対照群で, 運動耐容能および神経体液性因子を比較した。

#### 2. 梗塞群での cilazapril の効果検討

梗塞群についてのみ, cilazapril 0.5 mg/日 (内服は朝食後) の経口投与をまず 2 週間行い, 副作用のため投与継続が困難と考えられた 5 例 (咳嗽 2 例, 低血圧 3 例) を除く 15 例で内服量を 1 mg/日に増量し, さらに 6 週間, 投与を継続。その時点で再び運動耐容能および神経体液性因子を比較し, 駆出分画も再測定した。なお運動負荷試験は cilazapril 内服前と同じく, 昼食後 2 時間以上経過した午後に施行された。

各数値は平均値±標準偏差で示し, 統計学的検討は, 梗塞群と対照群での比較検討には非対称性 Student's *t* 検定を用い, 梗塞群での cilazapril 投与前後での比較検討には, 対称性 Student's *t* 検定を用い,  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

### 結 果

#### 1. 梗塞群と対照群での比較検討

結果を Table 3 に示す。運動耐容能では運動時間, AT, peak- $\dot{V}O_2$  のいずれにおいても梗塞群が対照群より有意に低値を示した。神経体液性因子では ANP およびアルドステロンが梗塞群で有意に高値を示した。

**Table 3** Data of exercise tolerance, neurohumoral factors and hemodynamics

	Control (n=7)	OMI Pre-cilazapril (n=15)	OMI Post-cilazapril (n=15)
<b>Exercise tolerance</b>			
Exercise time (sec)	664±31*	545±59	590±74*
Anaerobic threshold (ml/min/kg)	22.2±3.3*	17.5±3.2	20.1±2.8*
Peak- $\dot{V}O_2$ (ml/min/kg)	32.3±3.4*	23.5±4.7	27.1±4.4*
<b>Neurohumoral factors</b>			
Noradrenaline (pg/ml)		0.29±0.11	0.33±0.13
Angiotensin II (pg/ml)	12.3±2.7	15.3±7.6	15.3±6.7
ANP (pg/ml)	45.0±10.0*	100.7±44.3	80.5±28.0*
Aldosterone (pg/ml)	55.2±8.5*	93.5±54.2	83.1±33.0
PRA (ng/ml/hr)	1.30±0.51	1.34±1.13	5.82±5.47 <sup>†</sup>
<b>Hemodynamics</b>			
SBP (mmHg)	122±12	125±12	120±12
Heart rate (bpm)	72±5	72±4	72±4
EF (%)	64.5±5.5*	36.1±8.2	38.2±7.2

\* $p < 0.05$ , <sup>†</sup> $p < 0.01$  vs OMI pre-cilazapril. mean ± SD.

ANP=atrial natriuretic polypeptide; PRA=plasma renin activity. Other abbreviations as in Table 1.

## 2. 梗塞群での cilazapril の効果検討

合計 8 週間にわたり cilazapril を投与しえた 15 例について、投与前後での運動耐容能および神経体液性因子、駆出分画の値を示す (Table 3)。まず、運動耐容能においては運動時間、AT、peak- $\dot{V}O_2$  のいずれも、cilazapril 投与前と比較し有意に改善を示した。一方、神経体液性因子では、アンジオテンシン II とノルアドレナリンの値は変化を認めなかったが、ANP は有意に低下し、アルドステロンは低下傾向を示した。血漿レニン活性は有意に上昇した。なお、駆出分画は cilazapril 投与前後で変化はなかった。

## 考 察

Cilazapril は左室壁運動低下を有するが心不全症状のない OMI 患者の運動耐容能を増加させ、ANP を有意に減少させたことから、OMI 患者の潜在性心不全を軽減したと考えられた。

今回われわれが対象とした梗塞群は、左室壁運動および運動耐容能低下があるものの、日常生活で自覚症状を有さない患者である。従来は無症候性左室機能障害例を対象とした報告のうち、SOLVD<sup>7)</sup>では駆出分画 35% 以下を、SAVE<sup>12)</sup>では 40% 以下を無症候性左室機能障害と定義している。しかしわれわれの症例では、無症候でかつ NYHA による左室機能障害の基準値の一つである駆出分画 50% 以下<sup>13)</sup> (平均 36.8±9.1%) であることとした。

一方、神経体液性因子のうち血中 ANP は対照群に比し有意に高値を示していた。血中 ANP は慢性心不全においてその重症度に従って上昇し<sup>14)</sup>、また軽症心不全状態 (NYHA I-II 度) においてもすでに上昇を示す<sup>15)</sup> ことから、慢性心不全の重症度評価にも有用とされている。このことから、駆出分画上では SOLVD や SAVE と比較し心機能が良好と考えられるが、ANP 値からは心不全状態であることが示唆され、梗塞群を潜在性心不全状態であると考えた。そこでこれらの症例に対して cilazapril を投与した結果、投与 8 週目で投与前と比較して運動耐容能が改善し、ANP の有意な減少が認められ、enalapril を使用した SOLVD<sup>7)</sup> の報告同様、臨床的に有効である可能性が示唆された。

Cilazapril は SH 基を有さずプロドラッグとして開発され、血中半減期が長く、ACE 阻害作用および降圧作用は captopril や enalapril に比較し強力である<sup>16)</sup>。また、他の ACE 阻害薬と同様に慢性心不全患者の運動耐容能を改善させることが報告されている<sup>5,6)</sup>。しかし、心不全症状のない、いわゆる潜在性心不全患者に対する効果を検討したものは少ない。そこで今回われわれは、虚血症状がなく心不全症状が 3 ヶ月以上安定している心不全症状のない洞調律の OMI 患者で、内服では Ca 拮抗薬と硝酸薬を投与されているが、利尿薬やジギタリスは投与されておらず、レニン・アンジオテンシン系における薬剤の影響が一定していると考えられる症例を対象とした。また、梗塞群は心筋梗塞発症後早

期より、歩行を中心とした在宅運動療法を継続中で、cilazapril 投与前後において在宅運動療法の運動強度に変化はなかった。そのため運動耐容能改善はトレーニング効果やデコンディショニングの改善<sup>17)</sup>によるものではなく、cilazapril 投与によるものと考えられた。

ACE 阻害薬の心不全に対する有効性の機序として、横田らはそのレニン・アンジオテンシン系抑制作用から、1) 動静脈拡張作用や水・Na 排泄作用のほか、2) 交感神経系の抑制、圧受容体機能の改善、3) 心肥大の抑制・退縮、心筋線維化の軽減作用、4) O<sub>2</sub> フリーラジカルの消去作用や冠血流増加作用など種々の心筋保護作用を介して有効性を発揮していると考えられている<sup>18)</sup>。また一般に運動耐容能改善効果としては、中枢効果としての心機能の改善や、末梢血管抵抗減少としての末梢効果などが考えられる。

今回の検討で運動耐容能改善効果が認められたことは、RI 法によって求めた安静時駆出分画データが、cilazapril 投与前と比較して増加傾向を認めるも有意な変化でなかったことから、心機能の改善によるものか否かについては明らかではなかった。しかし ACE 阻害薬が心室リモデリングに有効であることは、captopril を用いたラットの実験<sup>19)</sup>や SOLVD の検討<sup>20)</sup>で明らかになっており、安静時の駆出分画のみならず左室拡張性についても検討が必要と考えられた。さらに安静時のみならず運動時の心機能の変化(収縮性、拡張性の両面から)についても検討を要すると考えられた。一方、cilazapril 投与により ANP が減少していることから、体液量の減少、ひいては全身血管抵抗の低下を示唆し、

これらの末梢効果が運動耐容能改善に寄与していたものと考えられた。アルドステロンについては有意ではないものの低下傾向を示しており、今後長期にわたる検討が必要であろう。問題点として、cilazapril 投与により 20 例中 5 例に咳嗽や低血圧症状を認めたことから、使用に際しては十分な経過観察が必要と考えられた。

なお測定上アンジオテンシン II が不変であったのは、血中アンジオテンシン様物質の存在による測定上の問題と考えられた<sup>21,22)</sup>。

本研究における限界点として、cilazapril 投与が梗塞群に対しての無作為比較対照試験でなかったことが挙げられる。またわれわれが用いた無症候性左室機能障害の駆出分画値 50% 以下(平均 36.8±9.1%)は、SOLVD (35% 以下)や SAVE (40% 以下)に比較して高く、今回の対象の中に駆出分画値 40-50% の左室機能障害が比較的軽度と考えられる症例があり、40% 以下の場合と比較して運動耐容能と ANP の改善度に違いがあるか否かについて、今後の検討が必要である。

## 結 論

1. 梗塞群は心不全症状が顕著でない軽症例であったが、健常者と比較し ANP、アルドステロンは高値で潜在性心不全状態と考えられた。
2. 梗塞群は cilazapril 投与により運動耐容能増加および ANP の有意な減少を認めたことから、潜在性心不全が軽減された。

## 要 約

左室局所壁運動低下を有するが心不全症状のない陳旧性心筋梗塞患者に cilazapril を投与し、運動耐容能、神経体液性因子に及ぼす効果を検討した。対象は RI 法の左室駆出分画が 50% 以下(平均 36.8±9.1%)で、洞調律の NYHA 分類 I 度の梗塞群 20 例(平均年齢 65.0±9.5 歳)および健常対照群 7 例であった。

両群に対し、運動耐容能、血漿レニン活性、アルドステロン、アンジオテンシン II、 $\alpha$  心房性 Na 利尿ペプチド、血中ノルアドレナリンを測定した。ついで梗塞群にのみ cilazapril 0.5 mg/日をまず 2 週間経口投与し、副作用を認めた 5 例を除き、さらに 1.0 mg/日を 6 週間投与継続後、再び上記項目と左室駆出分画を測定した。梗塞群は対照群と比較して運動耐容能は低く、 $\alpha$  心房性 Na 利尿ペプチドとアルドステロンが有意に高値を示した。また梗塞群は cilazapril 投与前後で、運動時間は 545±59 から 590±74 秒に、嫌気性代謝閾値は 17.5±3.2 から 20.1±2.8 ml/min/kg に、最大酸素摂取量は 23.5±4.7 から 27.1±4.4 ml/min/kg にそれぞれ有意に増加した ( $p < 0.05$ )。さらに、利尿ペプチドは 100.7±44.3 から 80.5±28.0 pg/ml と有意に減少し ( $p < 0.05$ )、

レニン活性は  $1.34 \pm 1.13$  から  $5.82 \pm 5.47$  ng/ml/hr と有意に増加した ( $p < 0.01$ )。しかしアルドステロン、アンジオテンシン II、ノルアドレナリン、左室駆出分画には変化を認めなかった。

これらの結果より、梗塞群は心不全症状のない軽症例であったが、cilazapril 投与前で利尿ペプチド、アルドステロンは高値で潜在性心不全状態と考えられ、cilazapril 投与により運動耐容能増加および利尿ペプチドの有意な減少を認めた。以上より、cilazapril は陳旧性梗塞患者の潜在性心不全を軽減し、それは全身血管抵抗の減少による末梢効果と考えられた。

*J Cardiol* 1995; 26: 287-292

## 文 献

- 1) Creager MA, Massie BM, Faxon DP, Friedman SD, Kramer BL, Weiner DA, Ryan TJ, Topic N, Melidossian CD: Acute and long-term effects of enalapril on the cardiovascular response to exercise and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 163-170
- 2) Cleland JGF, Dargie HJ, Ball SG, Gillen G, Hodsman GP, Morton JJ, East BW, Robertson I, Ford I, Robertson JIS: Effects of enalapril in heart failure: A double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones, and metabolic state. *Br Heart J* 1985; 54: 305-312
- 3) Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E: Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 80-86
- 4) Colfer HT, Ribner HS, Gradman A, Hughes CV, Kapoor A, Laidlaw JC, for the Benazepril Heart Failure Study Group: Effects of once-daily benazepril therapy on exercise tolerance and manifestations of chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70: 354-358
- 5) Aldor LDE, Baird MG, Braun S, Cleland JGF, Donaldson R, Jansen LJ, Joy MD, Marin-Neto JA, Nogueira E, Stahnke PL, Storm T: Influence of angiotensin converting enzyme inhibition on exercise performance and clinical symptoms in chronic heart failure: A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 1993; 14: 18-23
- 6) Corder CN, Rubler S, Deere LF, Puls A, Peguero-Rivera A, Nagarajan R, Harwood W: Effect of cilazapril on exercise tolerance in congestive heart failure. *Pharmacology* 1993; 46: 148-154
- 7) The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691
- 8) Asakuma S, Nakamura K, Iwasaki T: Application of new Borg scale in cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1994; 58 (Suppl IV): 1348-1350 (in Japanese)
- 9) 朝隈 進, 大柳光正, 岩崎忠昭: 循環器薬が運動耐容能に及ぼす効果について. *日臨生理会誌* 1993; 23: 31-36
- 10) Nishi I: A new method for multidimensional analysis of circulation and metabolism. *Med Mass Spect* 1984; 4: 235-252
- 11) Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; 60: 2020-2027
- 12) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677
- 13) The Criteria Committee of the New York Heart Association: Disorders of myocardial function. *in* The Physiologic Cardiac Diagnosis: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9th ed. Little, Brown & Co, Boston, 1994; pp 232-240
- 14) Sugawara A, Nakao K, Morii N, Yamada T, Itoh H, Shiono S, Saito Y, Mukoyama M, Arai H, Nishimura K, Obata K, Yasue H, Ban T, Imura H: Synthesis of atrial natriuretic polypeptide in human failing hearts. *J Clin Invest* 1988; 81: 1962-1970
- 15) Volpe M, Tritto C, DeLuca N, Rubattu S, Rao MAE, Lamenza F, Mirante A, Enea I, Rendian V, Mele AF, Trimarco B, Condorelli M: Abnormalities of sodium handling and of cardiovascular adaptations during high salt diet in patients with mild heart failure. *Circulation* 1993; 88 [Part 1]: 1620-1627
- 16) Natoff IL, Nixon JS, Francis RJ, Klevans LR, Brewster M, Budd J, Patel AT, Wenger J, Worth E: Biological properties of the angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 569-580
- 17) Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C, Conway J, Sleight P: Controlled trial of physical training in chronic heart failure: Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992; 85: 2119-2131
- 18) Yokota Y, Kawai H, Yokoyama M: Mechanism of beneficial of ACE inhibitors. *Cardiac Practice* 1994; 5: 435-440 (in Japanese)
- 19) Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E: Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57: 84-95
- 20) Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, Howe DM, Kilcoyne L, Metherall J, Benedict C, Yusuf S, Pouleur H, for the SOLVD Investigators: Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. *Circulation* 1993; 88 [Part 1]: 2277-2283
- 21) Emanuel RL, Cain JP, Williams GH: Double antibody radioimmunoassay of renin activity and angiotensin II in human peripheral

plasma. *J Lab Clin Med* 1973; **81** : 632-640

- 22) Swales JD, Thurston H : Plasma renin and angiotensin II measurement in hypertensive and normal subjects : Correlation of basal

and stimulated states. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; **45** : 159-163