

亜急性心筋梗塞による低血圧性急性心不全に 対してニコランジル持続点滴単剤療法が 著効した1例

Acute Efficacy of Continuous Intravenous Infusion of Nicorandil Alone for Hypotensive Acute Heart Failure due to Subacute Myocardial Infarction: A Case Report

嶋村 浩市¹ 梶本 克也^{1,*} 渡邊 史朗¹ 萩原 誠久²

Koichi SHIMAMURA, MD¹, Katsuya KAJIMOTO, MD^{1,*}, Shiro WATANABE, MD¹, Nobuhisa HAGIWARA, MD²

¹湘南第一病院循環器内科, ²東京女子医科大学循環器内科

要約

急性心不全症候群 (AHFS) に対する薬物治療戦略は未だ十分評価されておらず、特に入院時収縮期血圧が低い虚血性急性心不全症例の場合の心不全薬の第一選択薬については、未だに明らかにされていない。症例は61歳の女性、陳旧性下壁心筋梗塞後に亜急性前壁心筋梗塞を併発して、その後に低血圧性急性心不全を発症した。入院時の収縮期血圧は94 mmHgと低く、またSpO₂=72%と低酸素血症を認めた。この病態に対して第一選択薬として投薬したニコランジル (0.08 mg/kg/hr) の持続点滴単剤療法が奏功して、低血圧性急性心不全は24時間以内に改善を認めた。今回、亜急性心筋梗塞による左室収縮能障害を伴う低血圧性急性心不全症例に対してニコランジル持続点滴単剤療法が著効した症例を経験したため報告する。

<Keywords> 心不全・治療
血管拡張薬
薬物療法

心筋梗塞・治療
冠動脈心疾患

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 41-47

はじめに

急性心不全症候群 (AHFS) に対する薬物戦略を検討する場合にはまずその病態の分類について把握する必要があるが、近年欧州心臓病学会や日本循環器学会の急性心不全ガイドラインではAHFSは6つの病態に分類している^{1,2)}。さらに、それらの個々の病態に即した治療についても報告されているが、実際の臨床現場でAHFSをこの6つの病態に瞬時に分類して速やかに初期治療を検討することは困難である。一方、GheorghideやZannadらは入院時収縮期血圧を用いたAHFSの新しい分類を報告しているが^{3,4)}、この分類はHypertensive AHF, Normotensive AHFまたはHypotensive AHF/Cardiogenic shockという入院時収縮期血圧を活用した病態別分類である。このうち、Hypertensive AHFの症例では初期治療として血管拡張剤が安全に活用

されやすいが、Hypotensive AHF症例の場合には初期治療として血管拡張剤を選択すべきか強心薬を選択すべきか議論が分かれるところである⁵⁾。特に、虚血性の急性心不全では強心薬投薬は十分注意すべきであると両ガイドラインでは指摘されている。このように、虚血性心不全で入院時収縮期血圧が低い症例の場合の心不全薬の第一選択薬については、未だに明らかにされていない。今回われわれは亜急性心筋梗塞による左室収縮能障害を伴う低血圧性急性心不全症例に対してニコランジル持続点滴単剤療法が著効した症例を経験したため報告する。

症例

症例 61歳、女性。

主訴：呼吸困難 (起座呼吸)。

既往歴：40歳～高血圧、糖尿病。1991年 (44歳) - 心筋梗塞 (下壁)、1995年 (48歳) - 脳梗塞 (右片麻痺あり)。

家族歴：特になし。

現病歴：陳旧性脳梗塞・陳旧性心筋梗塞 (下壁)・糖尿

*湘南第一病院循環器内科

252-0804 藤沢市湘南台 1-19-7

E-mail: kkajimoto@comet.ocn.ne.jp

2008年8月18日受付, 2008年9月13日改訂, 2008年9月18日受理

Table Laboratory data on admission.

Hematological analysis		Chemical analysis	
White blood cell	7,900 / μ l	TP	6.2 g/dl
Red blood cell	371 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	2.5 g/dl
Hemoglobin	11.2 g/dl	T - Bil	0.4 mg/dl
Hematocrit	34.2 %	AST	81 U/ ℓ
Platelet	16.2 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	58 U/ ℓ
Blood gas analysis (room air)		LDH	600 U/ ℓ
pH	7.476	CPK	275 U/ ℓ
PaO ₂	44.0 Torr	Total Chol	165 mg/dl
PaCO ₂	34.5 Torr	TG	70 mg/dl
BE	1.8 mmol/ ℓ	HDL-C	34 mg/dl
HCO ₃	24.9 mmol/ ℓ	FBS	124 mg/dl
		HbA1c	6.0 %
		BUN	36.4 mg/dl
		Cr	1.03 mg/dl
		Na	136 mEq/ ℓ
		K	5.8 mEq/ ℓ
		Cl	96 mEq/ ℓ
		CRP	11.98 mg/dl
		BNP	1,067 pg/ml
		Troponin T	Positive

病・高血圧の診断で近医加療中（アスピリンとニフェジピンの2剤内服）であったが、2008年4月25日に労作時に突然胸部圧迫感および全身倦怠感を認め、翌日まで継続した。4月28日からは呼吸困難を認め、はじめ徐々に増悪し、5月1日には起座呼吸を伴う呼吸困難が出現したため5月2日に当院に救急搬送され、亜急性心筋梗塞による急性心不全と診断され当院に緊急入院となった。

入院時現症：身長154 cm，体重58 kg，意識 傾眠傾向，心拍数70/分 整，血圧94/70 mmHg，体温35.7°C，SpO₂ 72%（room air），四肢冷感著明で下肢前脛骨浮腫あり，頸静脈怒張あり，III音聴取するが心雑音認めず，肺野全周性に湿性ラ音を聴取。

血液検査（Table）：トロポニンT陽性，CK = 275 U/ ℓ ，GOT = 81 U/ ℓ ，LDH = 600 U/ ℓ とわずかに心筋逸脱酵素の上昇を認め，またBUN/Cr = 36.4/1.03 mg/dlと軽度腎機能

障害を認めた。血液ガス（room air）にてPaO₂ 44.0 Torrと著明な呼吸不全を認めた。また，血清BNPは1,067 pg/mlと上昇を認めた。

心電図（入院時，Fig. 1A）：洞調律，心拍数80/分，II III aVFV4-6に異常Q波，V1-6のR波減高を認めた。

胸部X線（入院時，Fig. 1B）：心胸郭比63%と心拡大を呈し肺うっ血を認めた。

心エコー図検査（入院時，Fig. 2）：左房径 = 39 mm，心室中隔/左室後壁 = 9/10 mm，左室拡張末期径/収縮末期径 = 50/39 mm，左室駆出率 = 30%（前中隔～心尖部；高度収縮低下，後下壁；高度収縮低下），僧房弁閉鎖不全：軽度（II）。

入院後経過：理学的および検査所見から亜急性前壁心筋梗塞による左室収縮能障害を伴う低血圧性急性心不全と診断した。初期治療としてまず4 ℓ /分の酸素吸入とニコ

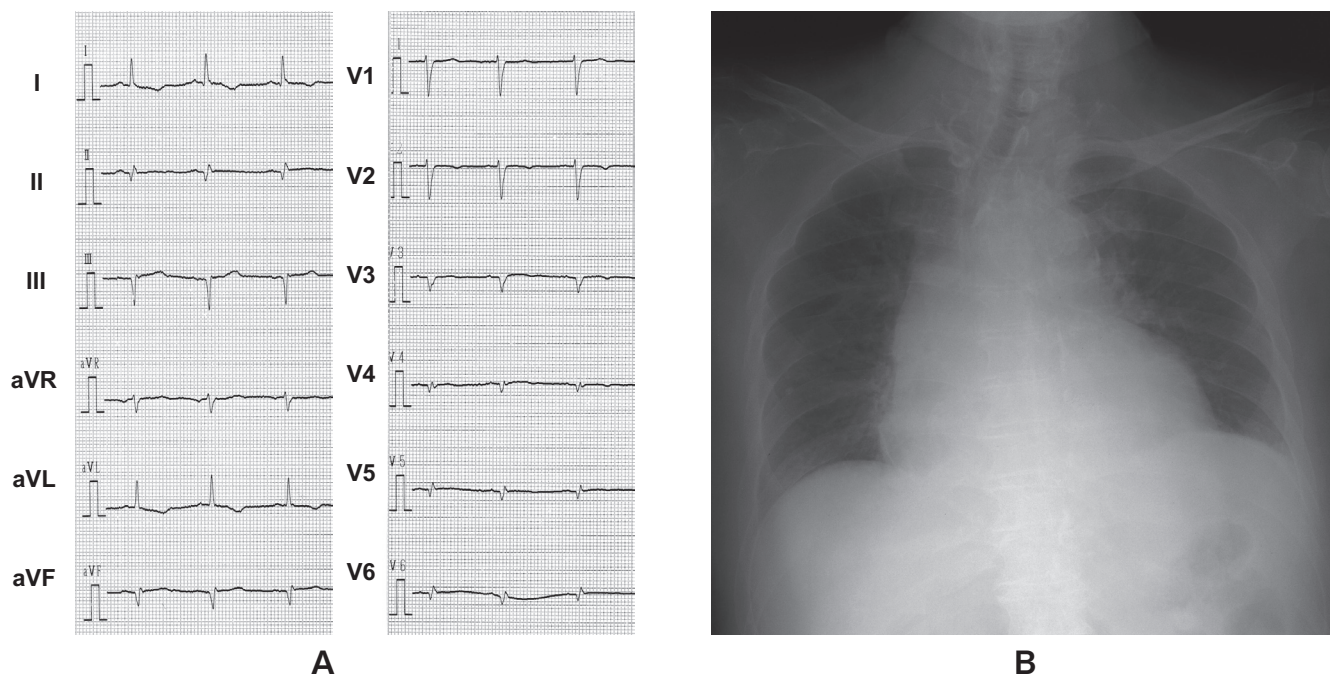


Fig. 1 The 12-lead electrocardiogram (A) and chest radiograph on admission (B).
 A: Poor R progression and abnormal Q wave were observed in II, III, aVF, and V3-6. B: Chest radiograph showed both cardiomegaly and pulmonary congestion.

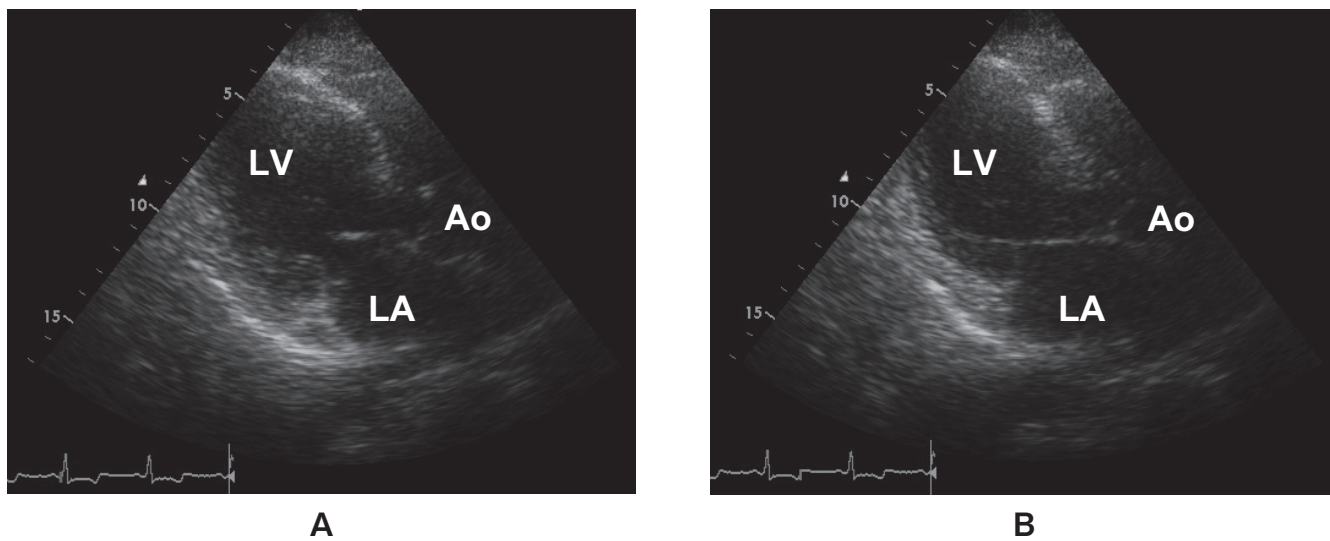


Fig. 2 Transthoracic echocardiogram on admission (A: Left ventricle in end-diastolic phase, B: Left ventricle in end-systolic phase) showed severe left ventricular systolic dysfunction.
 Ao: aorta, LA: left atrium, LV: left ventricle.

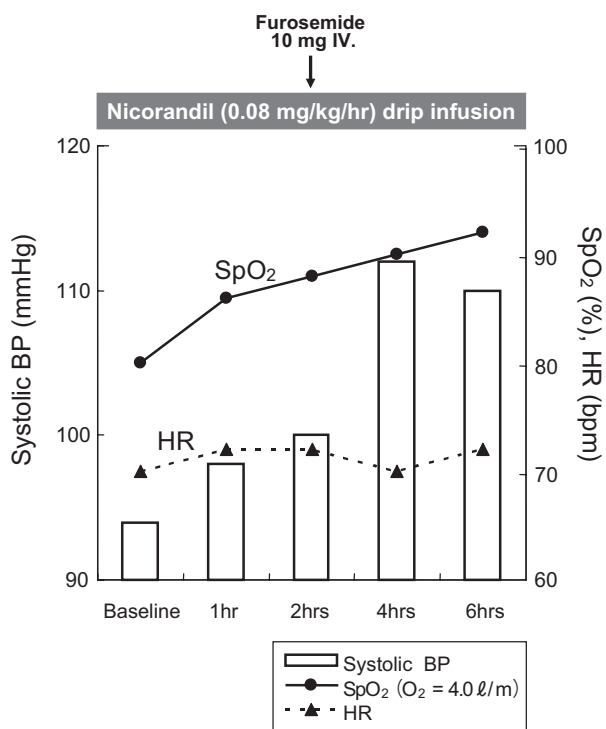


Fig. 3 Clinical course after admission (from baseline to 6 hrs after the intravenous administration of Nicorandil).

ランジル (0.08 mg/kg/hr) の持続静注を開始した (Fig. 3)。なお、緊急冠動脈造影検査を考慮したが、亜急性前壁梗塞に伴う低血圧性急性心不全で起座呼吸の状態であったこと、右片麻痺に伴う陳旧性脳梗塞の既往がありご家族から同意を得られなかったため、まず薬物治療にて経過観察の方針とした。本症例においては入院時の収縮期血圧が94 mmHgと低く (ニフェジピン内服下で外来の収縮期血圧=120 mmHg)、末梢冷感を伴っていたことから心原性ショックの前段階であると判断し、急性心不全に対する血管拡張薬として最近認可され体血圧降下作用の弱いニコランジルを選択し、かつ急性心不全に対する通常投与量 (0.15-0.20 mg/kg/hr) の約1/2の投薬量にて開始した。ニコランジル投与にて急性効果を認めない場合は最大量を0.20 mg/kg/hrと定めて随時漸増し、それでも効果を認めなかった場合は強心薬の併用投薬または冠動脈造影検査を再度検討する治療戦略をわれわれは検討した。ニコランジル投与開始後1時間以内には Fig. 3に示すように酸素化の改善と収縮期血圧の上昇を認めたため、ニコランジルの急性心不全に対する急性効果ありと判断した。その後も収縮

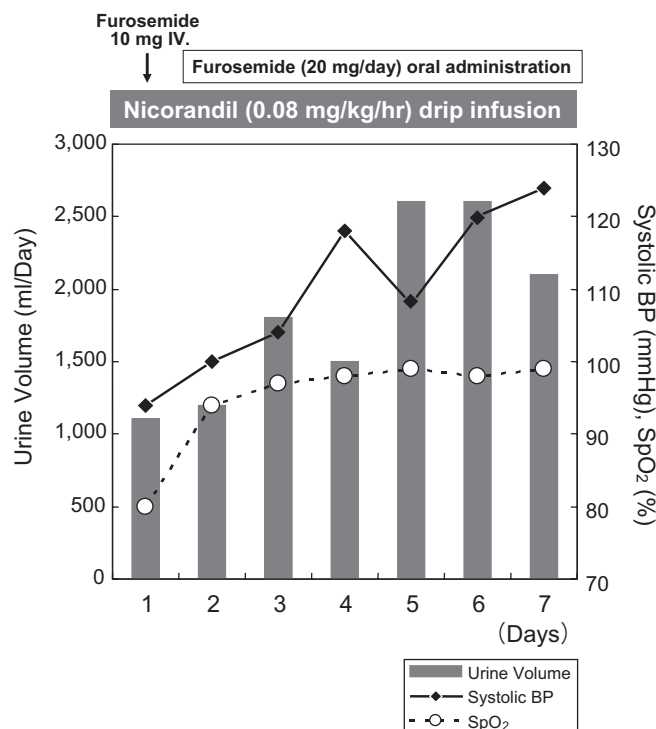


Fig. 4 Clinical course after the admission (from baseline to 8 days after the admission).

期血圧は徐々に上昇傾向にあり、また酸素化も徐々に改善して入院後6時間は110 ml/時間の利尿が得られた。なお、利尿剤は収縮期血圧が上昇傾向であることを確認後 (入院して約3時間後) にフロセミド10 mg 静注投薬し、翌日からはフロセミド内服 (20 mg/日) 投与とした。その後もニコランジル持続点滴単剤療法にて病態は安定化し、収縮期血圧の上昇とともに2,000 ml/日前後の利尿を得ることができた (Fig. 4)。第7病日にはニコランジル点滴静注を減量、中止として内服薬へ変更可能となった。その後、冠動脈造影検査 (Fig. 5) を施行し、#1p:75%, #7:100%, #11:100%の3枝病変 (側副血行路:#12-1→#7, #12-1→#14-1, #6SB→#4AV) を認めたため、冠動脈血行再建術を予定して転院となった。

考 察

急性心不全症候群の中で、入院時収縮期血圧が90 mmHg前後の急性心不全症例に対する初期治療として血管拡張剤と強心薬のいずれを第一選択とすべきか議論が分かれるところである。欧州心臓病学会の急性心不全ガイドライン

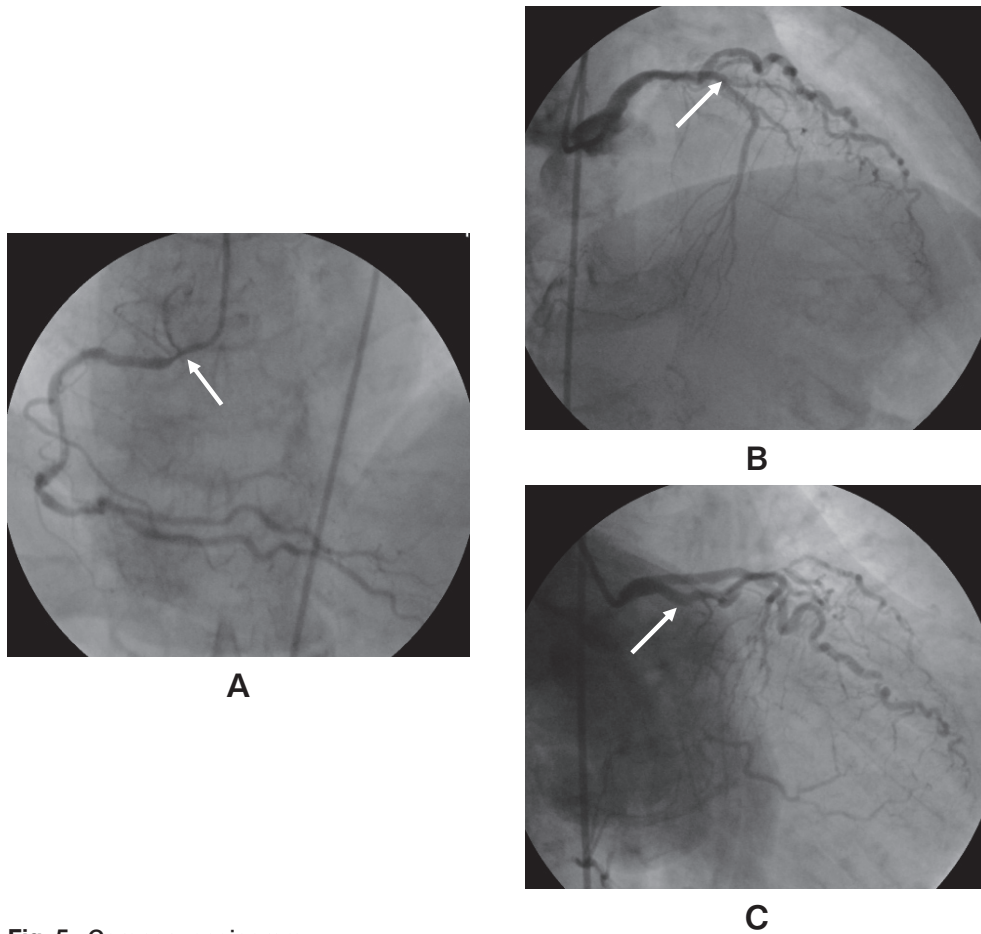


Fig. 5 Coronary angiogram.

A: Right coronary angiogram showed that the right coronary artery had a 75% stenosis (arrow). B, C: Left coronary angiogram showed that both left anterior descending artery (B) and proximal left circumflex (C) were totally occluded (arrows).

では、収縮期血圧が85-100 mmHgの症例では血管拡張薬の選択または血管拡張薬と強心薬の併用療法の選択を推奨しており、一方で虚血性急性心不全では強心薬投薬は注意すべきであると報告されているため、入院時収縮期血圧が低い虚血性急性心不全症例の場合の心不全薬の第一選択薬については、十分明らかにされていない⁵⁾。今回、われわれは亜急性心筋梗塞により左室収縮能障害を伴う低血圧性急性心不全症例に対してニコランジル持続点滴単剤療法(0.08 mg/kg/hr)を施行したところ、急性心不全に対して速やかに著効を示した症例を経験した。

ニコランジルは硝酸薬としての作用と K_{ATP} チャネル開口薬としての作用を併せもった薬剤であるが、この K_{ATP} チャネル開口作用により血管平滑筋に対しては弛緩作用を示し、かつ心筋に対しては虚血に対するプレコンディショニング様

作用が示されると報告されている^{6,7)}。また、ニコランジルは糖尿病合併症などに対する微小循環改善効果を有することが報告されており⁸⁾、さらに虚血性心疾患に投薬する場合よりも高用量(0.20 mg/kg/hr)にて急性心不全の急性期血行動態改善効果を示すことが最近報告されている⁹⁻¹¹⁾。この急性心不全に対するニコランジルの作用機序として、1) 硝酸薬作用による静脈拡張に伴う前負荷軽減、2) 硝酸薬作用および K_{ATP} チャネル開口作用による末梢動脈拡張に伴う後負荷軽減、3) 冠血管拡張および心室微小循環改善に伴う左室収縮能または拡張能の改善、などが考えられている^{12,13)}。また、KatoらおよびLarsenらの報告によるとニコランジルによる収縮期血圧低下作用は弱い、ニコランジルは末梢血管抵抗や拡張期血圧を有意に低下させ、静脈および末梢動脈をバランスよく拡張させて前負荷と後負荷を

軽減することにより速やかに心機能を改善させて急性心不全改善効果を示すと考えられている^{9,10,14}。

このような特徴的な作用を有するニコランジルが第一選択となる急性心不全の病態については未だ評価されていないが、ニコランジルと他の血管拡張薬との相違、つまりニコランジルの特徴として冠動脈弛緩作用のみでなく、心筋のプレコンディショニング様作用、微小循環改善作用また体血圧に対する降圧作用が少ないことが挙げられることを考慮すると⁹、糖尿病を合併した収縮期血圧が低い虚血性急性心不全の病態に対してはニコランジルが第一選択薬となる可能性が高いと考えられる。さらに、硝酸薬と比してニコランジルは耐性を認めにくいことや肺酸素化への影響が少ないことなどの特徴を考慮すると、入院時に重度の呼吸困難を認める症例に対して超急性期のみならず亜急性期の効果が期待できる可能性があると考えられる¹⁵⁻¹⁷。以上より、本症例のような心筋梗塞後の左室収縮能障害を伴う低血圧性の虚血性急性心不全症例で呼吸病態が徐々に増悪している病態に対してニコランジル持続点滴単剤療法は第一選択薬になりうると考えられる。

本症例におけるニコランジル投薬量は急性心不全に対する通常投薬量（0.15-0.20 mg/kg/hr）^{10,11}の約1/2の0.08 mg/kg/hrの投薬量であるが、この投薬量により低血圧性急性心不全は24時間以内に改善を認めた。この初期投薬量については、急性心筋梗塞症例に対する通常投薬量および肺酸素化能への影響の少ない投薬量の報告に基づき0.08 mg/kg/hrと定めて投薬開始した¹⁶。なお、急性効果を認めない場合は最大量を0.20 mg/kg/hrと定めて収縮期血圧を確認しながら随時漸増する方針であったが、本症例ではこの初期投薬量で急性期効果を認めたため漸増する必要を認めなかった。加藤らは、ニコランジル持続点滴投薬量が0.05-0.10 mg/kg/hrでも投与前と比較して肺動脈楔入圧は有意に改善を認めることを報告しているため¹⁰、本症例でのニコランジル投薬量（0.08 mg/kg/hr）でも急性心不全に対して十分効果を示したことは理解できると考えられる。なお、単回静脈内投与については、本症例の入院時収縮期血圧が94 mmHgでありかつ末梢冷感を認めていたことから、本症例の入院時の病態は心原性ショックの前段階であると判断して投薬せず、ニコランジル持続点滴投与のみで経過観察とした。Katoらは、急性心不全に対してニコランジルの単回静脈内投与を行わず持続点滴投与のみ施行した

場合では肺動脈楔入圧を20%以上改善させるまでに約2時間必要であると推察されると報告しているが、同時に持続点滴投与のみで肺動脈楔入圧を15%以上改善させるのに要する時間は18分前後であることも報告しているため、単回静脈内投与を行わず持続点滴投与のみの場合でも投薬開始20分以内にその効果を示す可能性が十分あると考えられる¹⁸。さらに、致命的かつ緊急の治療を必要とする急性心不全という病態には許容される安全性の範囲内で最大限の有効性が期待される投薬量を速やかに選択すべきであることなどを考慮すると^{10,19}、本症例のような入院時低血圧を認める虚血性急性心不全症例のような病態の場合は速やかに慎重な薬剤およびその投薬量の選択が必須であるため、あえて単回静脈内投与を行わないことを選択し、また持続点滴投与においても低用量から徐々に漸増して個々の病態での至適投薬量を検討することも必要であると考えられる。さらに、急性冠症候群による心原性ショックに対する薬物療法の一つとしてGIK療法およびニコランジルなどの有効性が最近報告されている²⁰。心原性ショックのような低血圧症例に対してもニコランジルの適応および急性期有効性が示唆されていることを考慮すると、低血圧性急性心不全症例に対して積極的にニコランジルを選択することが示唆されるが、個々の症例の病態が大きく異なる急性心不全症候群に対し、ニコランジルの適応、投薬方法および投薬量、そして超急性期、急性期および慢性期の有効性について、今後更なる臨床研究が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa 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.
- 2) 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. p.6.
- 3) Shin DD, Brandimarte FB, Luca LD, Sbbah HN, Fonarow GC, Filippatos G, Komajda M, Gheorghide M. Reviews of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2007; 99: 4A-23A.
- 4) Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure: definition and classification. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 87-90.

- 5) Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa 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 European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
- 6) Taira N. Nicorandil as hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989; 63: 18J-24J.
- 7) Matsubara T, Minatoguchi S, Matsuo H, Hayakawa K, Segawa T, Matsuo Y, Watanabe S, Arai M, Uno Y, Kawasaki M, Noda T, Takemura G, Nishigaki K, Fujiwara H. Threeminute, but not one minute, ischemia and nicorandil have a preconditioning effect in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 345-351.
- 8) Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 654-660.
- 9) Kato K, Takano T, Katagiri T, Asanoi E, Nakajima M, Sakanashi M. Dose finding study of intravenous Nicorandil (Sigmart®) in patients with acute heart failure. -The multicenter, randomized double blind late phase II study-. *Jpn Pharmacol Ther* 2008; 36 suppl: S49-S63 (in Jpn with Eng abstr).
- 10) Kato K, Takano T, Katagiri T, Asanoi E, Nakajima M, Sakanashi M. Clinical evaluation of intravenous Nicorandil (Sigmart®) in patients with acute heart failure. -The multicenter, randomized double blind placebo-controlled phase III study-. *Jpn Pharmacol Ther* 2008; 36 suppl: S65-S78 (in Jpn with Eng abstr).
- 11) 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 suppl: S79-S90 (in Jpn with Eng abstr).
- 12) Sakai K, Shiraki Y, Nabata H. Cardiovascular effects of a new coronary vasodilator N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (SG-75); comparison with nitroglycerin and diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3: 139-150.
- 13) Lefer DJ, Lefer AM. Studies on the mechanism of the vasodilator action of nicorandil. *Life Sci* 1988; 42: 1907-1913.
- 14) Larsen AI, Goransson L, Asarland T, Tamby JF, Dickstein K. *Am Heart J* 1997; 134: 435-441.
- 15) Tsutamoto T, Kinoshita M, Nakae I, Maeda Y, Wada A, Yabe T, Horie H. Absence of hemodynamic tolerance to nicorandil in severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1994; 127: 866.
- 16) 羽場政法, 小川幸志, 堂城真友子, 畑埜義雄. 麻酔中の肺酸素化能に及ぼす冠拡張薬の影響. *日臨麻会誌* 2006; 26: 66-72.
- 17) Kamijo T, Kamei K, Sugo I, Kamiyama T, Sudo H, Ohba Y. Hemodynamic and hormonal responses to nicorandil in a canine model of acute ischemic heart failure: A comparison with cromakalim and nitroglycerin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 93-101.
- 18) Kato K, Takano T, Katagiri T, Asanoi E, Sakanashi M. Clinical evaluation of intravenous Nicorandil (Sigmart®) infusion in patients with acute heart failure or acute exacerbation of chronic heart failure. *Jpn Pharmacol Ther* 2008; 36 suppl: S35-S48 (in Jpn with Eng abstr).
- 19) Kato M. The possibility of Nicorandil as a first drug for patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Cardioangiology* 2008; 63: 298-302 (in Jpn with Eng abstr).
- 20) Bouki KP, Pavlakis G, Papasteriadis E. Management of cardiogenic shock due to acute coronary syndromes. *Angiology* 2005; 56: 123-130.