

原 著

小児心不全患者におけるシラザプリルの効果

東京女子医科大学 日本心臓血圧研究所 循環器小児科 (科長: 中澤 誠教授)

ハザマ キョウスケ
間 峽 介

(受付 平成 14 年 8 月 6 日)

Effect of Cilazapril in Children with Heart Failure

Kyosuke HAZAMA

Department of Pediatric Cardiology (Director: Prof. Makoto Nakazawa),
The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are effective in the treatment of heart failure, although their pharmacological and precise hemodynamic effects have not yet been well defined in pediatric patients. We attempted to determine an optimal dose of Cilazapril to clarify its cardiovascular effects. We first looked to determine the optimal dose in 20 patients. We found that a dose of 0.04 mg/kg/day reduced ACE activity to less than 50% of baseline measurement, which established this as the optimal dose for pediatric patients. In using the optimal dose as stated above, its short-term effects were studied by means of echocardiography on 13 children with heart failure. It was found that the end-systolic wall stress was significantly reduced, which resulted in an increase in LV pump function. Then, we studied the long-term effect of Cilazapril on 12 children with heart failure. At 1 to 5.3 years after administration, LV pump function had increased and LV diastolic dimension was reduced compared to the baseline data. The cardiovascular effects seen in the short term were maintained for several years and cardiomegaly did not appear in spite of heart failure. The ACE inhibitor, Cilazapril, is therefore an effective medicine for children with heart failure.

緒 言

アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) は心不全治療に有用な薬であるが^{1)~4)}, 小児における薬理的動態や血行動態の効果および長期効果についてはいまだ不明な点が多い。

今回の研究の目的は, 腎毒性が比較的少ない ACE 阻害薬であるシラザプリル⁵⁾の, 小児における至適投与量の設定と, 短期間における血行動態への効果を調べ, さらに長期投与における有効性を検討することである。

対象および方法

本研究は対象患者あるいはその保護者より口頭で許可を得た上で 1993 年より行い, 長期投与を行っている症例については現在も治療, 投与を続けている。

3 段階に分けて検討を行った。

1. 段階 1: シラザプリルの至適投与量の検討

1) 対象

心臓カテーテル検査の目的で入院した 20 例の小児 (3 カ月から 13 歳, 4.5 ± 3.5 歳) を対象とした。

2) 方法

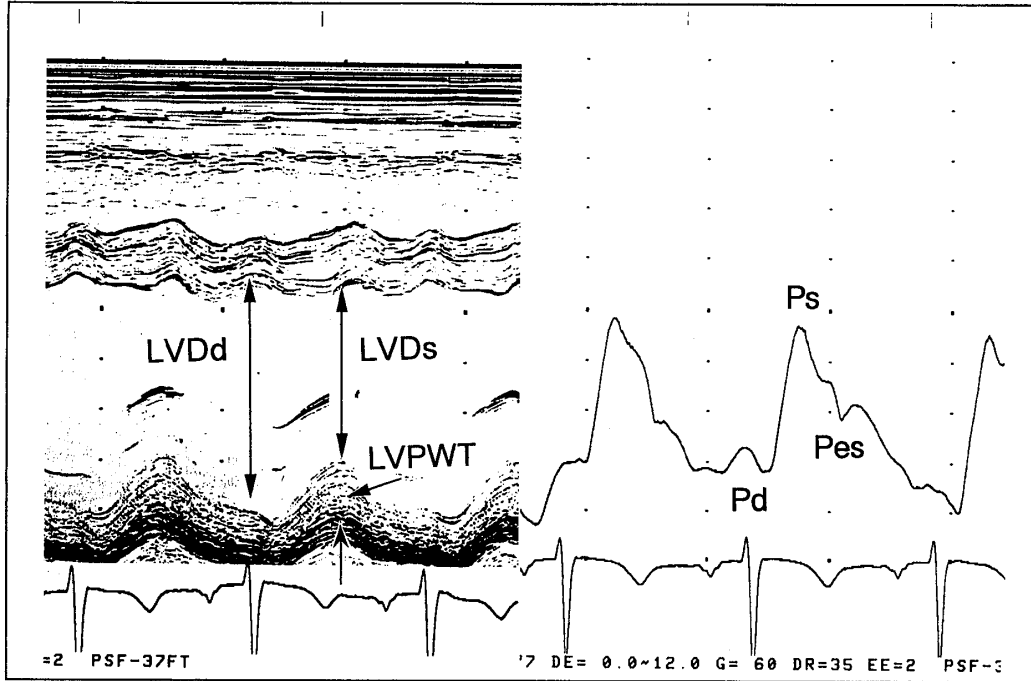


図1 心エコーでの計測

左はMモード, 右は頸動脈圧波形. LVDd: 左室拡張末期径, LVDs: 左室収縮末期径, LVPWT: 収縮期左室後壁厚, Ps: 収縮期血圧, Pd: 拡張期血圧, Pes: 収縮末期血圧.

無作為に3群に分け, それぞれシラザプリルを0.01, 0.02, 0.04mg/kg 投与した. 投与後2, 6, 12, 24時間後に血漿 ACE 活性, シラザプリルの活性代謝物であるシラザプリラート濃度を測定した.

2. 段階2: 短期的臨床効果の検討

1) 対象

心拡大, 肝腫大, 活動性の低下などの症状があり, 利尿薬やジギタリスなどを投与されている場合を心不全ありとした. 研究期間中入院した児の内, この条件に該当する13例を対象とした.

13例全例が利尿薬, 4例がジギタリス, 5例が亜硝酸薬の投与を受けており, 心不全は急性増悪期ではなく安定した状態であった. シラザプリル投与後の経過観察中は既に投与されていた抗心不全薬はそのまま継続した. 基礎疾患は, 12例が先天性心疾患の術後遠隔期, 1例は拡張型心筋症であった.

2) 方法

シラザプリルは0.01mg/kgを分2で投与開始し, 漸増して, 明らかな血行動態の改善がみられるか, または0.04mg/kgに達した点を最終投与量

とした. 0.04mg/kgは段階1の結果(後述)から導かれた投与量である. 最終投与量に到達してから5日後, シラザプリル内服2時間後に血漿シラザプリラート濃度, ACE活性を測定した.

心臓血管への効果は, 心エコーで評価した. Bモード, Mモード記録から左室拡張末期径(LVDd), 左室収縮末期径(LVDs)と収縮期左室後壁厚(LVPWT)を計測し, 同時記録した心電図からRR間隔(RR), 前駆出期時間(PET), 駆出時間(ET)を計測した. また, 頸動脈圧波形を記録し, 収縮期血圧-拡張期血圧から収縮末期血圧(Pes)を計算した(図1).

以上の計測値より以下の血行動態に関する指標を検討した⁶⁾.

左室内径短縮率 fractional shortening:

$$FS = (LVDd - LVDs) / LVDd$$

収縮期時相 systolic time interval:

$$STI = PET / ET$$

左室収縮末期壁応力 end-systolic wall stress:

$$ESWS = \frac{1.35 \times Pes \times LVDs}{\{4 \times LVPWT (1 + LVPWT / LVDs)\}} \text{g/cm}^2$$

平均円周短縮速度 rate-corrected mean velocity of circumferential fiber shortening:

$$mVcfc = FS \times RR^{1/2} / ET \text{ circ/sec}$$

これらの血行動態パラメーターをシラザプリル投与前後で比較検討した。

3. 段階3：長期投与の効果

1) 対象

先天性心疾患の心内修復術後の心不全に対しシラザプリルの長期投与を行った12例を対象とした。

基礎疾患は心室中隔欠損+僧帽弁閉鎖不全4例, 心内膜床欠損4例, 完全大血管転換動脈スイッチ(ジャテン型)術後の大動脈弁閉鎖不全1例, 大動脈弁閉鎖不全1例, 修正大血管転換1例, 両大血管右室起始症1例であった。

2) 方法

シラザプリルの投与期間は12カ月~5年4カ月, 平均2年7カ月であった。その効果を段階2と同様に心エコー検査を行い, 投与開始前と最終検査時のFS, mVcfcの変化と, 観察期間中の成長を考慮するためLVDdの正常平均値からの偏差を標準偏差で除したZ値の変化により検討した。

4. 統計

計測値は平均±標準偏差(SD)で表した。薬剤

投与前後の変化をpaired t testで検定を行い, $p < 0.05$ を有意な変化とした。

結果

1. 段階1：シラザプリルの至適投与量

ACE活性50%以下でACE阻害薬の効果があるとされているが⁷⁾, 今回の結果では, 0.04mg/kgを投与した時に, 投与前値に比べ50%以下に

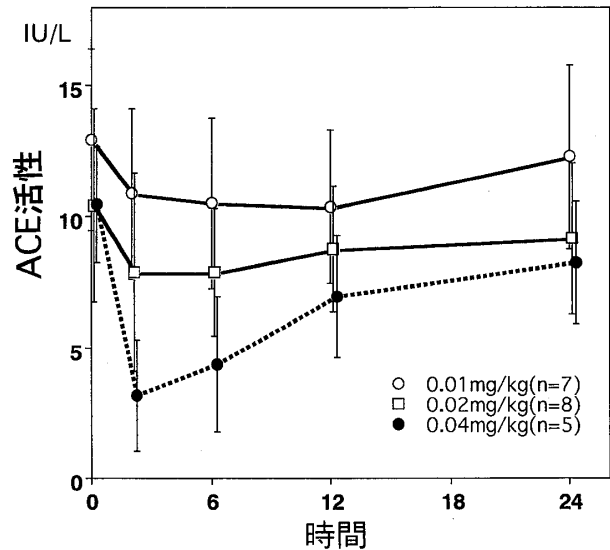


図2 ACE活性の時間的变化

0.04mg/kg投与群でACE活性は十分抑制され, 投与2時間後に最低となった。

表1 段階2：シラザプリル短期効果

No	年齢	基礎疾患	シラザプリル mg/kg	シラザプリラート ng/ml	ACE活性 (IU/l)		抑制率 %
					投与前	シラザプリル	
1	6.3	DORV	0.039	14.4	32.5	1.5	95.4
2	5.7	PA/IVS	0.041	12.7	32.9	1.5	95.4
3	5.6	congenital MR	0.038	9.4	44.9	7.2	84.0
4	1.5	congenital MR	0.041	16.5	26.4	4.2	84.1
5	12.1	PA/VSD	0.029	20.3	38.0	1.7	95.5
6	8.3	DCM	0.040	24.7	44.0	1.0	97.7
7	9.1	AVSD	0.039	7.1	39.6	4.4	88.9
8	9.2	AVSD	0.039	7.1	18.8	3.9	79.3
9	1.3	AVSD	0.020	6.1	43.6	6.9	84.2
10	1.0	VSD, MR	0.019	2.4	21.0	5.9	71.9
11	1.1	VSD, MR	0.031	3.9	13.8	6.8	50.7
12	5.0	DORV, PS	0.029	1.9	29.9	9.0	69.9
13	1.3	VSD	0.031	4.1	24.1	6.8	71.8
平均±SD	5.0 ± 3.6		0.034	10.0 ± 7.2	31.5 ± 10.3	4.7 ± 2.6	82.2 ± 13.5

DORV：両大血管右室起始, PA/IVS：純型 肺動脈閉鎖, congenital MR：先天性僧帽弁閉鎖不全, PS：肺動脈狭窄, PA/VSD：肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損, DCM：拡張型心筋症, AVSD：房室中隔欠損, VSD：心室中隔欠損。

表2 段階2：シラザプリル短期効果—血行動態

	投与前	シラザプリル	p value
心拍数 (bpm)	113 ± 25	114 ± 26	
RR 間隔 (msec)	555.3 ± 130.4	555.0 ± 116.3	
収縮期血圧 (mmHg)	99 ± 14	94 ± 8	
拡張期血圧 (mmHg)	63 ± 9	55 ± 9	0.02
収縮末期血圧 (mmHg)	77 ± 11	67 ± 10	< 0.01
収縮期時相 (STI)	0.42 ± 0.10	0.37 ± 0.10	
左室拡張期径 (mm)	38.8 ± 12.3	38.4 ± 12.0	
左室内径短縮率 (FS)	0.25 ± 0.12	0.29 ± 0.13	0.01
ESWS (g/cm ²)	71.0 ± 31.6	50.8 ± 18.6	0.015
mVcfc (circ/sec)	0.78 ± 0.34	0.93 ± 0.35	0.028

ESWS：左室収縮末期壁応力，mVcfc：平均円周短縮速度。

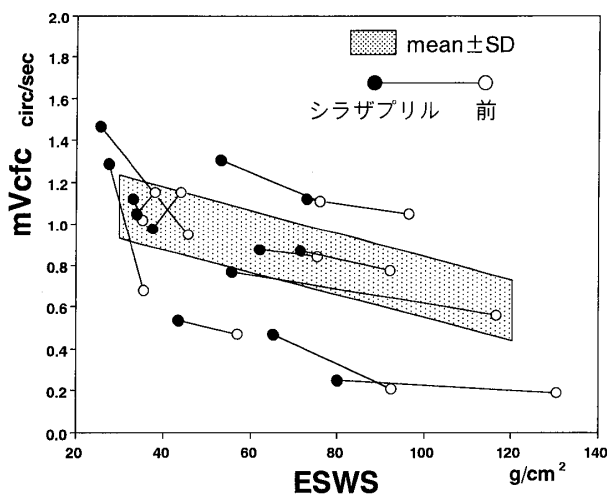


図3 シラザプリルの短期効果

シラザプリル投与前後での stress-velocity 関係を見ると、投与後には ESWS が低下し、mVcfc が増加する方向にシフトしていた。網かけ部は片山⁸⁾による当科における正常範囲を示す。

ESWS：左室収縮末期壁応力，mVcfc：平均円周短縮速度。

ACE 活性は抑制された (図2)。

2. 段階2：短期的臨床効果

シラザプリルの投与量は 0.019~0.041mg/kg (平均 0.034mg/kg)，シラザプリラート血中濃度は 10.0 ± 7.2 ng/ml，ACE 活性の抑制率は 82.2 ± 13.5 % であった (表1)。

表2に血行動態に関する指標の変化を示す。心拍数、収縮期血圧は変化しなかったが、収縮末期血圧は低下した ($p < 0.01$)。同時に左室内径短縮率は増加した ($p = 0.01$)。

また、ESWSとmVcfcによる stress-velocity 関係の変化をみると (図3)，ESWSは有意 ($p = 0.015$) に低下し、mVcfcは有意 ($p = 0.03$) に増加していた。その変化は図2に示すように、おおむね正常域内⁸⁾もしくは正常域と平行に左上に、すなわちESWSが低下しmVcfcが上昇する向きに変化していた。

3. 段階3：シラザプリルの長期的効果

図4に示すように、左室拡張末期径のZ値は 0.83 ± 0.50 から 0.52 ± 0.64 に減少 ($p = 0.01$) し、内径短縮率は 0.31 ± 0.05 から 0.33 ± 0.05 に増加 ($p = 0.04$) した。10例で計測できた平均円周短縮率は 0.94 ± 0.20 から 1.00 ± 0.17 に増加したが、 $p = 0.24$ と統計学的に有意な増加ではなかった。

考 察

今回の一連の研究により、小児心不全患者に対する長期治療薬としてシラザプリルが有用であることが示された。

まず至適投与量に関しては、段階1の結果より 0.04mg/kg あれば十分であると考えられる。この量は、成人における最大投与量 2.0mg に相当する量であり、小児においては他の薬剤でもみられるように成人に比べ多い投与量を必要とすると思われる⁹⁾¹⁰⁾。

また、血管拡張作用のある薬剤を投与する場合には、少量より投与を開始し漸増する投与方法を行わないと、その作用により急激な血圧低下などの副作用を引き起こす可能性がある。そこで、われわれは、段階2のように、少量投与から徐々に

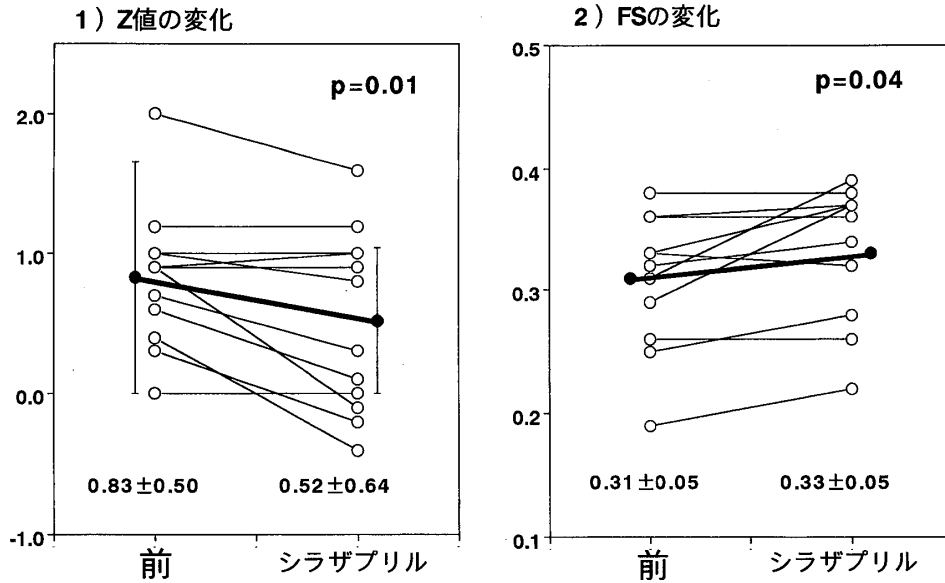


図4 シラザプリルの長期効果

- 1) 左室内径のZ値の変化は、長期間にわたる心不全にもかかわらず、左室の拡大をきたさず、左室の縮小を示している。2) 左室内径短縮率 (FS) も改善している。

投与量を増やしていったところ、投与量 0.02～0.04mg/kg の範囲で ACE 活性の抑制と血行動態パラメーターの改善をみた。段階2における最終投与量は平均で 0.034mg/kg であり、至適投与量もおそらくその近くにあると考えられる。

段階2での短期間での血行動態に及ぼす効果では、心拍数と収縮期血圧には有意な変化がなく、収縮末期血圧が低下していた。これは、ACE 阻害薬により末梢血管抵抗が低下し、太い導管動脈のコンプライアンスが増大したためと考えられる¹⁰⁾。これらは左室後負荷を表す ESWS の低下として表現され、心機能が一定に保たれていれば、後負荷の減少は心拍出量の増加をうながすものであり、mVcfc の増大となって表されたと考えられる。

2例でシラザプリル投与後に、ESWS は低下したにもかかわらず mVcfc が低下した(図2)。この2例は利尿薬が投与されており、シラザプリル投与前に既に ESWS が低い状態すなわち後負荷が増大していない例であった。心機能が一定の場合、前負荷を減少させると心臓のサイズが小さくなることに伴って ESWS が減少し mVcfc が増加することが知られている。この2例では前負荷が低い

ことにより ESWS が低い状態であったと考えられ、その状態で ACE 阻害薬の効果がむしろ静脈拡張に作用して前負荷が不足の状態となり、mVcfc が若干低下したものと推測できる。この現象が強くと起きると拍出量が低下することがあり得る。すなわち、心不全治療として強度の水分制限と利尿薬の大量投与が行われている状態で ACE 阻害薬を投与すると、重度の mVcfc 低下を招くこととなり、臨床的な副作用が発現してくる危険がある。

長期間投与に関しては10例ではあるが、全例で左室内径のZ値が低下した。すなわち、長期間にわたる心不全に伴う左室拡大を阻止していることを示している。左室ポンプ機能を表す左室内径短縮率や短縮速度の増加は、短期効果でみられた左室挙動の改善効果の長期にわたる維持を表している。副作用については、12カ月から最長5年4カ月の投与期間中に、咳、電解質異常など投与を中止せざるを得ないようなものはなかった。

本研究の問題点として、長期投与の患者数が少ないこと、それら患者の基礎疾患が種々である点が挙げられる。しかし、効果に関しては他の ACE 阻害薬をみても確かなものとする。今後、症例

を増やして、主として副作用の点、効果の差があるとすれば、その要因は何かを検討する必要がある。

結 論

ACE 阻害薬のシラザプリルは小児の先天性心疾患手術後心不全に対して長期投与も可能であり、有用な薬剤である。

文 献

- 1) **The Consensus Trial Study Group**: Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* **316**: 1429-1435, 1987
- 2) **Young JB, Gheorghide M, Uretsky BF et al**: Superiority of "triple" drug therapy in heart failure: insights from the PROVED and RADIANCE trials. *J Am Coll Cardiol* **32**: 686-692, 1998
- 3) **Mori Y, Nakazawa M, Tomimatsu H et al**: Long-term effects of angiotensin converting enzyme inhibitor in volume overlord heart during growth. *J Am Coll Cardiol* **36**: 270-275, 2000
- 4) **Seguchi M, Nakazawa M, Momma K**: Effect of enalapril on infants and children with congestive heart failure. *Cardiol Young* **2**: 14-19, 1992
- 5) **Shionori H, Gotoh E, Takagi N et al**: Anti-hypertensive effects and pharmacokinetics of single and consecutive doses of cilazapril in hyper-

tensive patients with normal and impaired renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* **11**: 242-249, 1988

- 6) **Colan SD, Borrow KM, Newman A**: Left ventricular end-systolic wall stress velocity of shortening relation: a load-independent index of myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol* **4**: 715-724, 1984
- 7) **Massarella J, DeFeo T, Lin R et al**: The pharmacokinetics and dose proportionality of cilazapril. *Br J Clin Pharmacol* **27**: 199S-204S, 1989
- 8) **Katayama H**: Evaluation of left ventricular function in children with congenital heart disease, a study using end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation. *J Tokyo Wom Med Coll* **60**: 69-81, 1990
- 9) **Nakamura H, Ishii M, Sugimura T et al**: The kinetic profiles of enalapril and enalaprilat and their possible developmental changes in pediatric patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* **56**: 160-168, 1994
- 10) **Alehan D, Ozkulu S**: Beneficial effects of 1-year captopril therapy in children with chronic aortic regurgitation who have no symptoms. *Am Heart J* **135**: 598-603, 1998
- 11) **Dzau VJ**: Vascular renin-angiotensin; a possible autocrine or paracrine system in control of vascular functions. *J Cardiovasc Pharmacol* **6** (Suppl 1) : S377-S382, 1984