

《原 著》

慢性心不全における N および L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬 “Cilnidipine” の有用性

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィを用いた検討

伊藤 一貴* 杉原 洋樹** 西川 享* 足立 芳彦*
加藤 周司* 東 秋弘*** 松原 弘明****

要旨 心不全に陥ると交感神経系が賦活され代償機構として作用するが、過剰な亢進により病態は悪化する。シルニジピンは N 型 Ca^{2+} チャネルの阻害作用により交感神経の過剰亢進を抑制することができる。 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィを用いてシルニジピンの心不全の治療における有用性を検討した。24 例の慢性心不全患者を対象としたが、12 例では強心薬、利尿薬および ACE-I を用いて治療を行い (Control: C 群), 12 例ではそれらにシルニジピンを加えて治療を行った (Cilnidipine: Cil 群)。治療開始前および 6 か月後に、NYHA の心機能分類、血圧、心拍数、胸部 X 線写真の心胸郭比、血中 BNP 濃度、血漿ノルエピネフリン濃度、断層心エコー図の左室駆出率 (EF), ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィの心縦隔比 (H/M) と洗い出し率 (washout rate: WOR) を検討した。NYHA の心機能分類では Cil 群では 10 例, C 群では 8 例で改善が認められた。治療により両群ともに血圧、心拍数、心胸郭比、BNP 濃度、ノルエピネフリン濃度、左室駆出率、 ^{123}I -MIBG の H/M および WOR の改善が認められた。しかし、血圧 (mmHg) の低下は Cil 群 21.2 ± 8.0 , C 群 10.8 ± 9.1 、心拍数 (/min) の低下は Cil 群 24.1 ± 6.8 , C 群 16.2 ± 11.0 , BNP 濃度 (pg/ml) の低下は Cil 群 65.2 ± 12.0 , C 群 42.8 ± 11.1 , ^{123}I -MIBG における H/M の上昇は Cil 群 0.30 ± 0.08 , C 群 0.19 ± 0.09 , ^{123}I -MIBG における WOR の低下は Cil 群 19.4 ± 5.6 , C 群 12.2 ± 7.0 であり、いずれも改善の程度は Cil 群で大であった ($p < 0.05$)。シルニジピンは N 型 Ca^{2+} チャネルの阻害作用により交感神経の過剰亢進を抑制し、心不全を改善することが示唆された。

(核医学 40: 421-430, 2003)

I. はじめに

心不全に陥るとレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系が賦活され代償機構

として作用するが、それらの過剰な亢進により病態は悪化する¹⁻⁴⁾。交感神経の興奮により交感神経終末からノルエピネフリンが放出されるが、それには神経細胞に発現する N 型 Ca^{2+} チャネルから神経細胞内への Ca^{2+} イオンの流入が必要とされる^{5,6)}。従来、高血圧の治療に用いられてきたジヒドロピリジン系などの Ca^{2+} チャネル拮抗薬は、心筋細胞や血管の収縮を抑制する L 型の Ca^{2+} チャネルを選択的に阻害するのに対し、第三世代の Ca^{2+} チャネル拮抗薬であるシルニジピンは L 型 Ca^{2+} チャネルのみならず N 型 Ca^{2+} チャネル

* 朝日大学附属村上記念病院循環器内科

** 松下記念病院第三内科

*** 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器病態制御学
受付: 15 年 1 月 17 日

最終稿受付: 15 年 6 月 3 日

別刷請求先: 岐阜市橋本町 3-23 (☎ 500-8523)

朝日大学附属村上記念病院循環器内科

伊藤 一 貴

の阻害作用を有する⁷⁻⁹⁾。このため、シルニジピンの投与により交感神経の過剰亢進による心不全を改善することが可能と考えられる。今回、心臓交感神経機能を画像化できる¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィ¹⁰⁻¹²⁾を用いてシルニジピンの心不全の治療における有用性を検討した。

II. 対象

24例の慢性心不全患者を対象とした。男性15例、女性9例で、平均年齢は 64 ± 8 歳であった。心不全の基礎疾患は、心臓弁膜症が14例、拡張型心筋症4例、陳旧性心筋梗塞および虚血性心筋症が6例であった。NYHA心機能分類では、class IIが16例、class IIIが8例であった。

III. 方法

全例に対して利尿薬 (furosemide 20~40 mg/day)、強心薬 (digitoxin 0.05~0.10 mg/day) およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitor: ACE-I; imidapril 2.5~5.0 mg) による治療を開始したが、シルニジピンを追加投与した12例のCilnidipine (Cil) 群と追加投与しなかった12例の対照 (Control: C) 群に分けた。Cil群の内訳は、男性8例、女性4例、平均年齢 63 ± 8 歳、心臓弁膜症が8例、拡張型心筋症1例、陳旧性心筋梗塞および虚血性心筋症が3例であった。また既往症として、高血圧が4例、高脂血症が3例、糖尿病が1例で認められた。一方、C群の内訳は、男性7例、女性5例、平均年齢 65 ± 10 歳、心臓弁膜症が6例、拡張型心筋症2例、陳旧性心筋梗塞および虚血性心筋症が4例であった。また、既往歴として高血圧が3例、高脂血症が4例、糖尿病が1例で認められた。2群間では、男女比、年齢、基礎疾患および合併症において差は認められなかった。

シルニジピンの投与量は、収縮期血圧が140 mmHg 以上の場合には10 mg、140 mmHg 未満の場合には5 mg を投与した。治療により収縮期血圧が90 mmHg 以下もしくは心拍数が50/分以下

になった場合、ふらつきや全身倦怠感などの出現、心不全症状の増悪が認められればシルニジピンの投与は中止した。

プロトコール

投薬治療の開始前と6か月後に以下の項目を検討した。

- 1) NYHA 心機能分類における自覚症状
- 2) 血圧および心拍数
- 3) 胸部レントゲン写真における心胸郭比 (CTR)
- 4) 血漿ノルエピネフリン濃度
- 5) 血中脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP) 濃度
- 6) 断層心エコー図における左室駆出率
- 7) ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィにおける心縦隔比 (heart/mediastinum; H/M) および洗い出し率 (washout rate; WOR)

¹²³I-MIBG イメージング

安静時に111 MBq の¹²³I-MIBG を静注し、15分後と4時間後に正面 planar 像と single photon emission computed tomography (SPECT) 像を撮像した。撮像は¹²³I 専用コリメータを装着した東芝社製デジタルガンマカメラ 901A を用いた。Planar 像では、マトリックスは 128×128 とし、5分間のデータの採取を行った。SPECT 像ではマトリックスは 64×64 とし、右前斜位45度から左後斜位45度まで1方向30秒、6度ごと、30方向のデータ採取を施行した。データは on-line で接続した核医学データ処理装置、東芝社製 GMS 550U に入力した。再構成に際しては、オリジナル画像を5点スムージングし、前処理フィルターは Shepp & Logan を用い、垂直長軸・水平長軸・短軸の3断層像を作成した。Threshold level は20%とし、吸収補正は行わなかった。Planar 像では関心領域 (region of interest: ROI) を心筋全体 (heart: H) と縦隔 (mediastinum: M) に設定し、それぞれのROIにおけるカウントをピクセル数で除して1ピクセルあたりの平均のカウントを求めた。そして、¹²³I-MIBG の心筋集積の指標として、4時間後の planar 像における心臓と縦隔のカウント比

Table 1 Clinical characteristics after medication
Systolic blood pressure, heart rate, BNP level, H/M and washout rate on ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy were more improved in the cilnidipine group than in the control group.

	Cilnidipine	Control	
Blood pressure (mmHg)	112 ± 12	125 ± 13	(p < 0.05)
Heart rate (/min)	64 ± 10	74 ± 14	(p < 0.05)
Cardiothoracic rate (%)	53 ± 5	54 ± 4	(N.S.)
Norepinephrine (pg/ml)	168 ± 25	197 ± 28	(N.S.)
BNP (pg/ml)	23 ± 8	38 ± 10	(p < 0.05)
Ejection fraction (%)	47 ± 6	46 ± 7	(N.S.)
H/M on ¹²³ I-MIBG	2.05 ± 0.24	1.94 ± 0.26	(p < 0.05)
Washout rate on ¹²³ I-MIBG (%)	29.8 ± 6.2	37.5 ± 8.6	(p < 0.05)

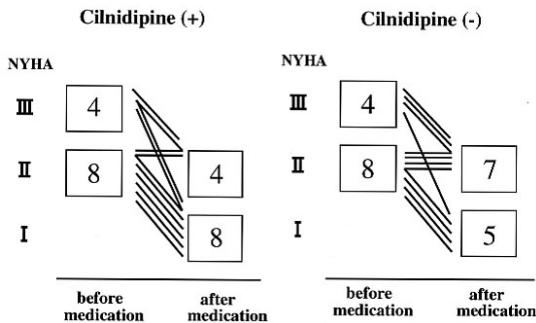


Fig. 1 Change of NYHA class. NYHA class was improved in ten patients in the cilnidipine group and in eight patients in the control group.

(H/M) を算出した。左室全体の ¹²³I-MIBG の洗い出し率 (washout rate) は、15 分後および 4 時間後の SPECT 像の短軸像から作成した極座標表示から算出したが、¹²³I の半減期による時間補正は行わなかった。なお、当院の正常 20 例 (男性 12 例、女性 8 例、平均年齢 58 ± 8 歳) における ¹²³I-MIBG の H/M は 2.34 ± 0.28, washout rate (時間補正なし) は 25.2 ± 4.8% であった。

統計処理

数値は平均 ± 標準偏差で示した。2 群間の有意差検定には ANOVA F test を用いた。統計学的有意水準には 0.05 危険率 (p) を採用した。

IV. 結 果

1) 治療開始前において、2 群間で NYHA 心機

能分類における自覚症状の程度、血圧および心拍数、胸部レントゲン写真における心胸郭比、血中ノルエピネフリン濃度、血中 BNP 濃度、断層心エコー図における左室駆出率、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィにおける心縦隔比および洗い出し率において差は認められなかった (Table 1)。

2) Cil 群および C 群において投薬の中止や変更を必要とする症例はなかった。

3) NYHA 心機能分類における自覚症状は治療により、Cil 群では 12 例中 10 例、C 群では 12 例中 8 例で改善が認められた (Fig. 1)。

4) 収縮期血圧 (mmHg) は治療により Cil 群では 133.4 ± 18.2 から 112.1 ± 11.8, C 群では 136.3 ± 18.6 から 125.1 ± 15.0 に低下した。治療による血圧低下の程度 (Δs-BP) は Cil 群では 21.2 ± 8.0, C 群では 10.8 ± 9.1 であり、Cil 群で大であった (p < 0.05; Fig. 2)。

5) 心拍数 (/min) は Cil 群では 87.8 ± 16.0 から 64.1 ± 10.2, C 群では 89.8 ± 18.2 から 73.7 ± 14.3 に低下した。心拍数低下の程度 (ΔHR) は Cil 群では 24.1 ± 6.8, C 群では 16.2 ± 11.0 であり、Cil 群で大であった (p < 0.05; Fig. 2)。

6) 胸部レントゲン写真における心胸郭比 (CTR) は、Cil 群では 61.3 ± 4.4% から 53.2 ± 4.9%, C 群では 60.3 ± 4.1% から 53.9 ± 4.2% に改善した。CTR 改善の程度は Cil 群では 8.2 ± 3.8, C 群では 6.0 ± 5.6 であり、両群で差は認められなかった。

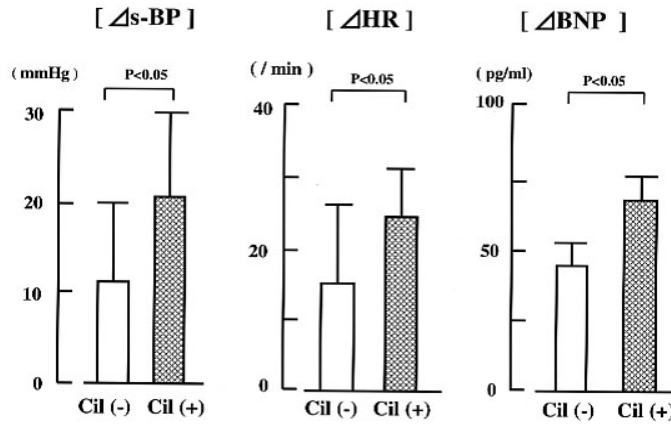


Fig. 2 Change of blood pressure, heart rate and BNP level. The degree of change in systolic blood pressure ($\Delta s\text{-BP}$), heart rate (ΔHR) and BNP level (ΔBNP) were larger in the cilnidipine group.

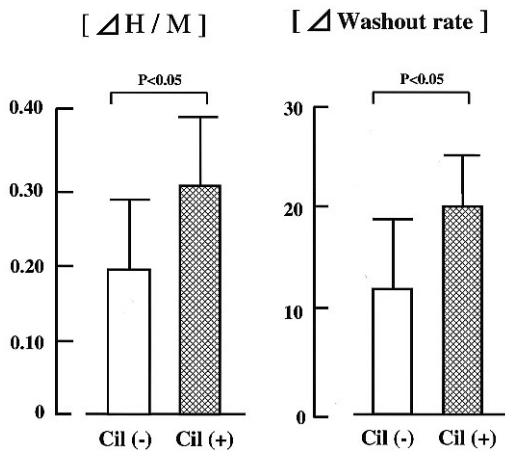


Fig. 3 Change of H/M and washout rate on ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy. The degree of change in H/M and washout rate on ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy were larger in the cilnidipine group.

7) 血漿ノルエピネフリン濃度は, Cil 群では 314.3 ± 32.4 pg/ml から 167.8 ± 25.2 pg/ml, C 群では 297.0 ± 37.8 pg/ml から 198.4 ± 28.0 pg/ml に低下した. 両群で改善の程度に差は認められなかった.

8) 血液中の BNP 濃度 (pg/ml) は Cil 群では 97.7 ± 16.1 から 23.2 ± 7.8 , C 群では 91.2 ± 14.9 から 38.0 ± 9.7 に低下した. BNP 値の低下の程度

(ΔBNP) は Cil 群では 65.2 ± 12.0 , C 群では 42.8 ± 11.1 であり, Cil 群で大きかった ($p < 0.05$; Fig. 2).

9) 断層心エコー図における左室駆出率 (%) は, Cil 群では $38.2 \pm 8.3\%$ から $47.5 \pm 5.8\%$, C 群では $40.2 \pm 7.0\%$ から $46.3 \pm 6.9\%$ に改善した. 左室駆出率の上昇の程度は, Cil 群では 9 ± 5 , C 群では 6 ± 6 であり, Cil 群で大きかった ($p < 0.05$).

10) ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィにおける心縦隔比 (H/M) は, Cil 群では 1.72 ± 0.22 から 2.05 ± 0.24 , C 群では 1.75 ± 0.28 から 1.94 ± 0.26 に上昇した. H/M の改善の程度 ($\Delta\text{H/M}$) は Cil 群では 0.30 ± 0.08 , C 群では 0.19 ± 0.09 であり, Cil 群で大きかった ($p < 0.05$; Fig. 3).

11) ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィにおける洗い出し率 (WOR) は, Cil 群では $50.2 \pm 8.4\%$ から $29.8 \pm 6.2\%$, C 群では $49.7 \pm 9.7\%$ から $37.5 \pm 8.6\%$ に低下した. WOR の改善の程度 (ΔWOR) は Cil 群では $19.4 \pm 5.6\%$, C 群では $12.2 \pm 7.0\%$ であり, Cil 群で大きかった ($p < 0.05$; Fig. 3).

症例呈示

患者は 64 歳の女性で, 僧帽弁閉鎖不全症を基礎とした心不全症状で受診した. 治療開始前は, NYHA 心機能分類 III 度, 血圧 $144/80$ mmHg, 心拍数 104/分・整, BNP 136 pg/ml, 左室駆出率 31%, ^{123}I -MIBG の H/M 1.8, washout rate 58% で

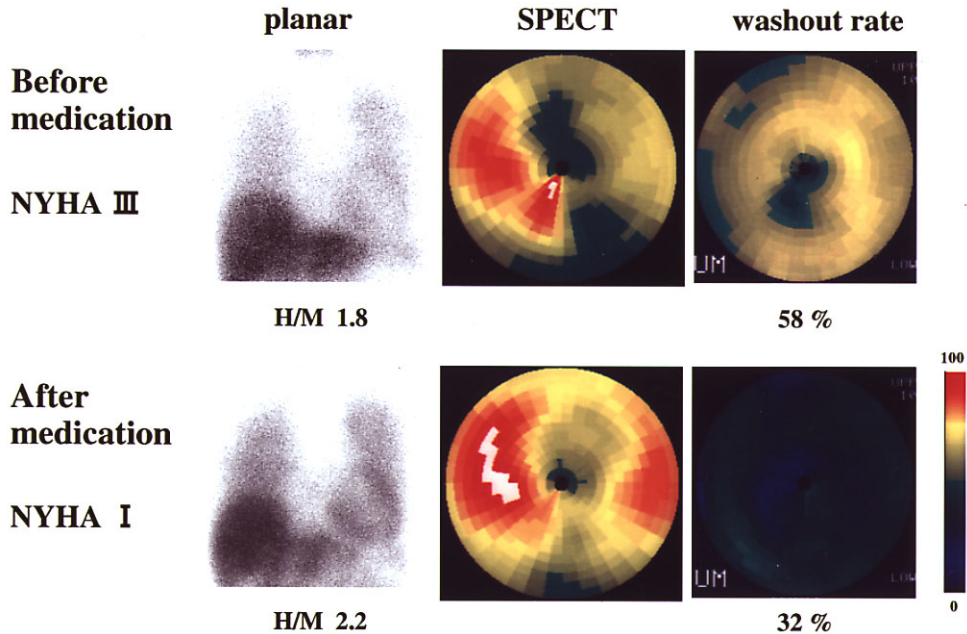


Fig. 4 Case presentation. After treatment with cilnidipine, symptom, H/M and washout rate on ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy were improved.

あった． furosemide 20 mg/day , digitoxin 0.10 mg/day , imidapril 2.5 mg および Cilnidipine 5 mg/day による治療を開始した．治療 6 か月後には， NYHA 心機能分類 I 度， 血圧 118/74 mmHg， 心拍数 64/分・整， BNP 26 pg/ml， 左室駆出率 47%， ^{123}I -MIBG の H/M 2.2， washout rate 32% に改善した (Fig. 4) ．

V. 考 案

心臓は収縮と弛緩を繰り返すことにより，全身の組織で必要とされる血液量を循環させるポンプ機能を有している．何らかの原因によりポンプ機能が持続的に障害されれば，臓器の灌流障害やうっ血症状を主徴とする慢性心不全の病態に陥る．そのような病態では循環血液量を維持するために交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系などの神経体液因子が賦活される¹⁻⁴⁾．交感神経系が賦活されると交感神経終末よりカテコラミンが分泌され，心臓では β 受容体を介して陽性変力・変時作用により心拍出量を維

持するように作用する．末梢血管では α 受容体を介して皮膚や腹部臓器などの末梢血管を収縮し，脳や心臓などの重要臓器の灌流圧を保持する．また，腎傍系球体細胞の β 受容体を刺激することによりレニンの分泌を促進し，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を賦活して血管収縮と体液増加をもたらし，血圧を維持する．しかし，ノルエピネフリンが過剰に放出されると，神経末端のノルエピネフリンの合成や再吸収の低下による心筋内のノルエピネフリンの枯渇，心筋酸素需要の増加，弛緩障害，冠血流量減少による心筋虚血や心筋エネルギー効率の低下を生じる．さらに， Ca^{2+} 過負荷や代謝産物により生じるフリーラジカルが直接的に心筋細胞に障害を及ぼす．また，心筋細胞における β 受容体数の down regulation や β_2 受容体の uncoupling によりカテコラミンに対する反応性が低下する¹³⁾．このように慢性心不全における交感神経系の亢進は，心臓に対する陽性変力・変時作用よりも，前負荷や後負荷の増大，心仕事量の増大を生じ，結果として心拍出

量のさらなる低下をきたす。また、心不全による交感神経系の活性化と腎血流量の低下によりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が賦活され、血管収縮、心筋線維化、水分やNaの貯留、KやMgの欠乏を生じさせ、心肥大、浮腫、不整脈による心不全の増悪や突然死を惹起する^{1-4,13)}。

慢性心不全の薬物治療として一般的に、ジギタリス製剤⁴⁾、利尿薬¹⁵⁾、血管拡張薬¹⁶⁾およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)^{17,18)}が用いられるが、近年、神経細胞のみに存在するN型Ca²⁺チャンネルを阻害することにより交感神経終末からノルエピネフリンの放出を抑制することができるシルニジピンを臨床で使うことが可能になった⁷⁻⁹⁾。交感神経興奮による神経活動電位が交感神経終末に伝わるとノルエピネフリンが放出されるが、その際には神経細胞膜上のN型Ca²⁺チャンネルから神経細胞内にCa²⁺イオンが流入することが必要である^{5,6)}。このため、N型Ca²⁺チャンネルの阻害により交感神経からのノルエピネフリンの放出を抑制できる。シルニジピンは、ラット脊椎後根神経節細胞およびラット上顎交感神経節神経細胞を用いたパッチクランプ法や褐色細胞腫由来のPC12細胞を用いたカテコラミン分泌抑制とN型Ca²⁺チャンネルとの関連などの実験において、N型Ca²⁺チャンネルを阻害できることが示されている^{19,20)}。血管系に関するCa²⁺チャンネルには、心筋に発現し洞房結節にみられる拡張期の緩徐脱分極に關与するT型Ca²⁺チャンネル、心筋および血管に発現し、心筋や血管平滑筋の収縮に關与するL型Ca²⁺チャンネルなどがある。従来、高血圧の治療にジヒドロピリジン系などのCa²⁺チャンネル拮抗薬が用いられてきたが、それらはL型Ca²⁺チャンネルを選択的に阻害するものであった。

交感神経活動の評価は、神経伝達物質である血漿ノルエピネフリン濃度の測定により行われてきたが、検査の不安定性や検査の分析に時間を要することが問題であった²¹⁾。近年、マクロニューログラフィによる筋交感神経の活動電位の測定²²⁾、

心電図における心拍変動の周波数解析²³⁾および¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ¹⁰⁻¹²⁾により、交感神経機能を評価することが可能になった。¹²³I-MIBGはγカメラによる心臓交感神経分布の画像化を目標として開発された薬剤であり、ノルエピネフリンのアナログである。ノルエピネフリンはチロシンにより生成され、交感神経終末の小胞内に貯蔵され、各種の交感神経刺激により exocytosis により放出される。シナプス間隙に放出されたノルエピネフリンは後シナプスの受容体に結合して情報を伝達する。しかし、放出されたノルエピネフリンの大部分は受容体と結合できないため、それらは能動的に交感神経終末の小胞に再吸収される uptake-1 機構と心筋細胞や肝臓細胞に吸収される uptake-2 機構により取り込まれ、monoamine oxidase または catechol-O-methyltransferase により代謝される。静脈内に投与された MIBG はシナプス間隙に到達すると uptake-1 機構により交感神経終末内に取り込まれる。MIBG はノルエピネフリンとは異なり代謝されないため、比較的長期間にわたり交感神経終末の小胞内に留まる。uptake-1 機構による取り込みは交感神経の分布および機能を反映していると考えられ、初期像からの集積欠損は交感神経の除神経を意味する。uptake-2 機構による心臓や肝臓への集積は比較的早期に低下し、3~4時間後には一定になるため、後期像は投与3~4時間後に撮像されている。uptake-1 機構により取り込まれた MIBG は代謝を受けずに交感神経終末の小胞内に貯蔵されるが、交感神経の興奮に応じて放出されると考えられるので、その放出スピード(洗い出し率: washout rate) は心臓交感神経の緊張の程度を反映していると考えられている。このように心臓交感神経機能を画像化できる ¹²³I-MIBG は各種心疾患の診断や病態評価に用いられているが、心臓交感神経が病態に密接に關与する心不全では特に有用であり、病態評価のみならず予後予測などにも用いられている²⁴⁻²⁶⁾。

本検討では、ループ利尿薬、強心薬および ACE-I のみを投与した群と、それらにシルニジピ

ンを追加投与した群とを比較検討したが、シルニジピン非投与群においても心不全の改善が認められた。その機序として、利尿薬の利尿作用による心臓に対する後負荷および前負荷の軽減、ジギトキシンによる陽性変力作用および陰性変時作用や ACE-I のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制作用によるものと考えられた。

一方、血圧低下、心拍数低下、BNP 値および ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィにおける H/M および WOR の改善は、シルニジピン非投与群に比しシルニジピン投与群で大であった。血圧の低下がシルニジピン投与群で大であった機序として、シルニジピンの L 型 Ca^{2+} チャネル阻害作用による血管の収縮力低下が考えられた。血圧低下により心臓に対する後負荷が軽減することも心不全の改善に寄与したと考えられた。一方、心拍数の低下がシルニジピン投与群で大であった機序として、シルニジピンの N 型 Ca^{2+} チャネル阻害作用により、心不全状態における過剰な交感神経活性が抑制されたためと考えられた。心拍数の低下により心筋酸素消費量を減少させてエネルギー効率や心筋虚血を改善したことが心不全の改善に寄与したと考えられた。また、交感神経機能を反映する ^{123}I -MIBG の集積や洗い出し率の改善の程度は、シルニジピン投与群において大であった。これらはシルニジピン投与群で心不全の改善が大であったことを示すが、その機序としてシルニジピンの N 型 Ca^{2+} チャネル阻害作用による心不全病態における過剰な交感神経活性の抑制が関与した可能性が示唆された。

拡張型心筋症などの難治性心不全の治療に β 遮断薬が用いられている²⁷⁻²⁹⁾。 β 遮断薬はカテコラミンの心筋細胞 β 受容体結合を競合的に阻害し、心室の弛緩能やコンプライアンスを改善する。さらに、徐脈化により心筋酸素消費量を減少させてエネルギー効率や心筋虚血を改善する。また同時に、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制による心臓に対する前負荷および後負荷の軽減、カテコラミンによる心筋毒性の遮断、心筋細胞における β 受容体数の増加 (up-regulation)

により心不全の病態を改善すると考えられている³⁰⁾。

慢性心不全における β 遮断薬を用いた心筋細胞の受容体レベルにおける治療法が報告されているが、N 型 Ca^{2+} チャネルの阻害作用により交感神経を直接抑制することによる心不全の治療については十分には検討されていない³¹⁾。今回の検討では、シルニジピンの追加投与により交感神経の過剰な興奮を抑制でき³²⁾、心不全をより改善できることが示唆された。しかし、 β 遮断薬療法で経験されるように、過度の血圧低下や徐脈化は心不全を増悪させると考えられる³³⁾。今回のシルニジピンの投与量では薬剤の減量や中止を必要としなかったが、症例の病態や他剤との相互効果を考慮したうえで、血圧や心拍数をコントロールすることが重要であると考えられた。今後症例を重ねて、至適投与量の検討、長期間の観察、重症例における有用性、さらには β 遮断薬療法との差異を検討する必要があると考えられた。

今回の検討では、胸部レントゲン写真、血漿ノルエピネフリン濃度、血中 BNP 濃度、断層心エコー図、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィを用いて心不全の病態を観察した。しかし、胸部レントゲン写真、血漿ノルエピネフリン濃度、断層心エコー図では、2 群間における差異を捉えることはできなかった。このことより、血中 BNP 濃度や ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィを用いることにより、心不全の病態を詳細に評価できることが可能になると考えられた。BNP は心筋細胞から分泌される心臓ホルモンであり、利尿作用、ナトリウム利尿作用、血管平滑筋弛緩作用に基づく血圧降圧作用、さらにはアルドステロン分泌抑制作用などの多彩な生物作用を発現する³⁴⁾。BNP の血中濃度は心臓に対する負荷が増大することにより上昇するため、心不全の重症度評価が可能になると報告されている^{35,36)}。心不全病態評価や心不全患者の予後予測における BNP および ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィの有用性が報告されているが^{37,38)}、両者を組み合わせることにより、さらに詳細な検討が可能になることも報告されている³⁹⁾。

心不全の病態は生化学的な心筋障害のマーカーとしてのBNPと、交感神経機能を直接画像化できる¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィを組み合わせせて評価することが重要と考えられた。

文 献

- 1) Weber MA, Purdy RE: Catecholamine-mediated constrictor effects of aldosterone on vascular smooth muscle. *Life Sci* 1982; 30: 2009–2017.
- 2) Weber MA, Purdy RE, Drayer JIM: Interactions of mineralocorticoids and presser agents in vascular smooth muscle. *Hypertension* 1983; 5: 1–41–46.
- 3) Francis GS, Cohn JN: The autonomic nervous system in congestive heart failure. *Ann Rev Med* 1986; 37: 235–247.
- 4) Hirsch AT, Dzau VJ, Creager MA: Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation* 1987; 75: IV36–IV48.
- 5) Hirning LD, Fox AP, McCleskey EW, Oliver BM, Miller RJ, Tsien RW: Dominant role of N-type Ca²⁺ channels in evoked release of norepinephrine from sympathetic neurons. *Science* 1988; 239: 57–61.
- 6) Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW: Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 1985; 316: 440–443.
- 7) Uneyama H, Takahara A, Wakamori M, Mori Y, Yoshimoto R: Pharmacology of N-type Ca²⁺ channel distributed in cardiovascular system (review). *Int J Mol Med* 1999; 3: 455–466.
- 8) Minami J, Ishimitsu T, Higashi T, Numabe A, Matsuoka H: Comparison between cilnidipine and nisoldipine with respect to effects on blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Hypertension Res* 1998; 21: 215–219.
- 9) Sakata K, Shirota M, Yoshida H, Nawada R, Obayashi K, Togi K, et al: Effect of amlodipine and cilnidipine on cardiac sympathetic system and neurohormonal status in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1447–1452.
- 10) Wieland DW, Brown LE, Rogers WL, Worthington KC, Wu JL, Chutharne NH, et al: Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 1981; 22: 22–31.
- 11) Henderson EG, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, et al: Abnormal ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 12: 1252–1258.
- 12) Nakajo M, Shimabukuro K, Miyaji N, Shimoda J, Shirono K, Sakata H, et al: Rapid clearance of iodine-131 MIBG from the heart and liver of patients with adrenergic dysfunction and pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1985; 26: 897–907.
- 13) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe WA, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205–211.
- 14) The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
- 15) Lahav M, Reger A, Raanani P, Theodor E: Intermittent administration of furosemide in continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest* 1992; 102: 725–731.
- 16) Leier CV, Huss P, Magorien RD, Vnernerferth DV: Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 1983; 67: 817–822.
- 17) The CONSENSUS Trial Study Group: Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results the Cooperation North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435.
- 18) The SOLVD Investigators: Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
- 19) Ueyama H, Takahara A, Dohmoto H, Yoshimoto R, Inoue K, Akaike N: Blockade of N-type Ca²⁺ current by cilnidipine (FRC-8653) in acutely dissociated rat sympathetic neurones. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 37–42.
- 20) Uneyama H, Uchida H, Yoshimoto R, Ueno S, Inoue K, Akaike N: Effects of a novel antihypertensive drug, cilnidipine, on catecholamine secretion from differentiated PC12 cells. *Hypertension* 1998; 31: 1195–1199.
- 21) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–823.
- 22) Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS: Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure. Evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1125–1134.
- 23) Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al: Assessment of autonomic function in human by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*

- 1985; 248: H151–H153.
- 24) Takeishi Y, Atsumi H, Fujisawa S, Takahashi K, Tomoike H: ACE inhibition reduces cardiac iodine-123-MIBG release in heart failure. *J Nucl Med* 1997; 38: 1085–1089.
- 25) Kakuchi H, Sasaki T, Ishida Y, Komamura K, Miyatake K: Clinical usefulness of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine imaging in predicting the effectiveness of beta-blockers for patients with idiopathic dilated cardiomyopathy before and soon after treatment. *Heart* 1999; 81: 148–152.
- 26) Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, Moysse D, Duboc D, Dove P, et al: Prognostic value of cardiac MIBG imaging in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med* 1992; 33: 471–477.
- 27) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022–1036.
- 28) Yokota Y, Nomura H, Kawai H, Fukuzaki H: Effects of long-term beta-blockade therapy in patients with dilated cardiomyopathy – serial clinical and echocardiographic observations. *Jpn Circ J* 1992; 56: 52–61.
- 29) Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SG, Yanowitz FG, Menlove RL, et al: A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 471–475.
- 30) Heilbrunn SM, Shch P, Bristow MR, Valantirie HA, Ginsburg R, Fowler MB: Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 483–490.
- 31) Noguchi K, Matsuzaki T, Koyama T, Itomine T, Sakanashi M: Comparison of hemodynamic response to cilnidipine and nicardipine in an experimental model of acute congestive heart failure. *Clinical Exp Pharmacol Physiology* 1998; 25: 541–547.
- 32) Takahara A, Koganei H, Takeda T, Iwata S: Anti-sympathetic and hemodynamic property of a dual L/N-type Ca^{2+} channel blocker cilnidipine in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 434: 43–47.
- 33) Ikaram H, Fitzpatrick D: Double-blind trial of chronic oral beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; ii: 490–493.
- 34) Sudoh T, Kanagawa K, Minamino N, Matsuo H: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78–81.
- 35) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al: Brain natriuretic peptide (BNP) as a novel cardiac hormone in humans – Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402–1412.
- 36) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 509–516.
- 37) Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, Moysse D, Dubon D, Dove P, et al: Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992; 33: 471–477.
- 38) Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H, et al: Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 579–590.
- 39) Imamura Y, Fukuyama T, Mochizuki T, Miyagawa M, Watanabe K: Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac natriuretic peptide level in patients with ventricular dysfunction resulting from cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001; 65: 155–160.

Summary

Clinical Usefulness of a Dual L/N-Type Ca²⁺ Channel Blocker, Cilnidipine, in Patients with Chronic Heart Failure: Assessment with ¹²³I-MIBG Myocardial Scintigraphy

Kazuki ITO*, Hiroki SUGIHARA**, Susumu NISHIKAWA*, Yoshihiko ADACHI*, Shuuji KATO*, Akihiro AZUMA*** and Hiroaki MATSUBARA***

*Department of Cardiology, Murakami Memorial Hospital, Asahi University

**Third Department of Medicine, Matsushita Memorial Hospital

***Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

Sympathetic nerve system is activated as a compensatory mechanism in heart failure. However, excessive activation of sympathetic nerve system deteriorates disease state. Sympathetic nerve system can be suppressed with N-type Ca²⁺ channel blocker. An antihypertensive drug, cilnidipine, is a dual L/N-type Ca²⁺ channel blocker. We studied usefulness of cilnidipine in treating with chronic heart failure with ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy. We enrolled 24 patients with stable chronic heart failure. Twelve patients were treated with ACE-inhibitors, diuretics and cardiotonics (control group), and the other 12 patients were treated with ACE-inhibitors, diuretics, cardiotonics and cilnidipine (cilnidipine group). We examined blood pressure, heart rate, norepinephrine level, brain natriuretic peptide (BNP) level, cardiothoracic ratio on chest X-ray, ejection fraction of left ventricle on two-dimensional echocardiography, count rate of heart to mediastinum (H/M) and washout rate (WOR)

on ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy before and six months after medication. Symptom was improved in 8 patients in the control group and 10 patients in the cilnidipine group after medication. And another parameters were also improved in the both groups after medication. However the degree of change in blood pressure (mmHg) was 21.2 ± 8.0 in the cilnidipine group and 10.8 ± 9.1 in the control group, that in heart rate (/min) was 24.1 ± 6.8 and 16.2 ± 11.0 , that in BNP level (pg/ml) was 65.2 ± 12.0 and 42.8 ± 11.1 , that in H/M was 0.30 ± 0.08 and 0.19 ± 0.09 , that in WOR was 19.4 ± 5.6 and 12.2 ± 7.0 , respectively. And the degree of these changes were larger in the cilnidipine group ($p < 0.05$). These findings suggested that cilnidipine, a dual L/N-type Ca²⁺ channel blocker, might be useful in treating with chronic heart failure.

Key words: ¹²³I-MIBG, Chronic heart failure, Cilnidipine, N-type Ca²⁺ channel blocker.