

慢性心不全に対する長時間作用型ループ利尿薬と短時間作用型ループ利尿薬の ^{123}I -MIBG による比較

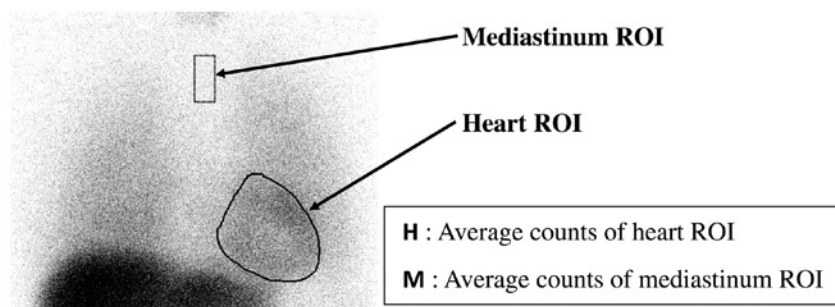
久武 真二

東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野 (大森)

背景および目的：現在，ループ利尿薬はうっ血性心不全患者に対して広く用いられている。ループ利尿薬には，その作用持続時間により2種類ある。長時間作用型のアゾセミドと短時間作用型のフロセミドである。これまでに，ループ利尿薬の投与に伴うレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系や交感神経系の活性化亢進の報告がある。とくに，その効果は短時間作用型のフロセミドの方がアゾセミドよりも強いと報告されている。さらに，フロセミドはアゾセミドよりも血漿ノルエピネフリン濃度を上昇させたこと報告されている。

心臓には，交感神経が豊富に分布している。心臓交感神経の賦活化により，心不全の増悪や心筋虚血，致死性不整

脈を惹起することが知られている。 ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) は，その化学構造がノルエピネフリンに類似しているために，心臓交感神経終末のノルエピネフリン動態 (摂取ならびに放出) を模擬する優れた放射線トレーサーである。したがって，心不全の重症度評価や治療効果の評価のために ^{123}I -MIBG は有用である。静脈内に投与された ^{123}I -MIBG は，交感神経終末内に主に uptake-1 機構により取り込まれる。 ^{123}I -MIBG はノルエピネフリンとは異なり，代謝を受けずシナプスに比較的長くとどまるため， ^{123}I -MIBG の集積は交感神経の分布と機能を反映するとされる。したがって，集積欠損の観察から局所的な除神経状態 (あるいは機能障害) を検出できる。また，心臓から



$$\text{H/M ratio} = \frac{\text{H}}{\text{M}}$$

$$\text{Washout rate} = \frac{\text{early image (H - M)} - \text{delayed image (H - M)}}{\text{early image (H - M)}} \times 100 (\%)$$

Fig. 1 Method for calculating heart/mediastinum ratio and washout rate with ^{123}I -MIBG planar images.

^{123}I -MIBG: ^{123}I -metaiodobenzylguanidine, ROI: region of interest, H/M ratio: heart/mediastinum ratio

Table 1 Baseline characteristics of participants in azosemide-first and furosemide-first groups

Variables	A-first (n = 11)	F-first (n = 11)	P-value
Age (years)	68.9 ± 13.4	56.3 ± 15.8	0.058
Sex (male/female)	9/2	8/3	1.000
Body weight (kg)	59.6 ± 8.6	60.5 ± 8.5	0.813
SBP (mmHg)	122 ± 16	122 ± 17	1.000
Cause of heart failure (n)			
DCM	4	4	0.912
ICM	3	3	
Valve disease	3	2	
HHD	1	2	
NYHA classification (n)			
Class II/III	8/3	7/4	1.000
CTR (%)	57.5 ± 5.0	56.0 ± 4.7	0.492
LVEF (%)	38.9 ± 10.6	40.3 ± 8.3	0.726
Ht (%)	42.3 ± 5.6	41.8 ± 4.6	0.821
Cr (mg/dl)	0.90 ± 0.33	0.87 ± 0.18	0.802
UA (mg/dl)	6.98 ± 2.37	7.09 ± 1.62	0.901
Na (mmol/l)	139 ± 4	140 ± 3	0.594
K (mmol/l)	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.6	0.682
Cl (mmol/l)	101 ± 4	101 ± 2	0.484
BNP (pg/ml)	202.3 ± 70.8	200.5 ± 182.0	0.976
NE (ng/ml)	0.69 ± 0.50	0.81 ± 0.58	0.618
e-H/M ratio	1.68 ± 0.11	1.74 ± 0.11	0.222
d-H/M ratio	1.51 ± 0.10	1.58 ± 0.10	0.079
WR (%)	59.7 ± 3.8	56.3 ± 5.3	0.097
Concomitant medications (%)			
ACEI	54.5	81.8	0.360
ARB	36.4	9.1	0.309
Spironolactone	18.2	45.5	0.360
Beta-blocker	36.4	54.5	0.669
Digitalis	9.1	9.1	1.000
Vasodilator	18.2	9.1	1.000

Values are means ± SD

A-first: azosemide-first group, F-first: furosemide-first group, SBP: systolic blood pressure, DCM: dilated cardiomyopathy, ICM: ischemic cardiomyopathy, HHD: hypertensive heart disease, NYHA: New York Heart Association, CTR: cardiothoracic ratio, LVEF: left ventricular ejection fraction. BNP: brain natriuretic peptide, NE: norepinephrine, e-H/M ratio: early heart/mediastinum ratio, d-H/M ratio: delayed heart/mediastinum ratio, WR: washout rate, ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin II receptor blocker

の洗い出し（クリアランス）は交感神経活動の状態を反映すると推定され、心不全に伴う交感神経活動亢進を評価できる。

そこで、われわれは慢性心不全患者への長時間作用型ループ利尿薬のアゾセミドと短時間作用型のフロセミドの効果の相違に関して¹²³I-MIBGを用いて検討した。

方法：対象は、左室駆出率（ejection fraction：EF）が50%未満の慢性心不全患者のうち心不全が代償化されているNew York Heart Association（NYHA）分類のクラスII

あるいはIIIの患者である。

封筒法により無作為に対象を2群に振り分け、アゾセミド（30～60 mg）またはフロセミド（20～40 mg）を先行薬として投与し、6カ月後にアゾセミドはフロセミド、フロセミドはアゾセミドに変更しさらに6カ月間投与し同一症例におけるクロスオーバー試験とした。先行薬投与前および各薬剤投与6カ月後に、¹²³I-MIBGを施行し初期像および後期像を撮像、同時期に心エコーおよび血液検査を施行した。

Table 2 Changes from baseline in treatment groups

Variables	Changes after treatment with A then F (n = 22)	Changes after treatment with F then A (n = 22)	P-value
Body weight (kg)	-1.4 ± 2.0	-0.8 ± 4.7	0.696
CTR (%)	-1.45 ± 2.0	-1.99 ± 3.3	0.640
SBP (mmHg)	0 ± 11.4	4.3 ± 14.6	0.438
LVEF (%)	3.41 ± 5.6	4.38 ± 10.2	0.773
NYHA classification	-0.1 ± 0.3	-0.3 ± 0.5	0.291
Ht (%)	1.27 ± 1.9	-0.39 ± 5.7	0.370
Cr (mg/dl)	0.02 ± 0.08	-0.01 ± 0.12	0.506
UA (mg/dl)	0.05 ± 1.9	0.07 ± 1.3	0.978
Na (mmol/l)	0.3 ± 2.8	0.1 ± 2.1	0.886
K (mmol/l)	-0.2 ± 0.22	-0.15 ± 0.41	0.648
Cl (mmol/l)	-0.1 ± 2.0	0.5 ± 3.1	0.725
BNP (pg/ml)	-123 ± 67	-112 ± 142	0.829
NE (ng/ml)	-0.43 ± 0.44	-0.45 ± 0.46	0.913
e-H/M ratio	0.07 ± 0.07	0.09 ± 0.11	0.651
d-H/M ratio	0.14 ± 0.11	0.12 ± 0.16	0.754
WR (%)	-14.2 ± 6.3	-11.6 ± 8.7	0.212

Values are means ± SD

A: azosemide, F: furosemide, CTR: cardiothoracic ratio, SBP: systolic blood pressure, LVEF: left ventricular ejection fraction, NYHA: New York Heart Association, BNP: brain natriuretic peptide, NE: norepinephrine, e-H/M ratio: early heart/mediastinum ratio, d-H/M ratio: delayed heart/mediastinum ratio, WR: washout rate

Table 3 Changes in treatment groups at 6 months

Variables	Changes after treatment with A (n = 22)	Changes after treatment with F (n = 22)	P-value
Body weight (kg)	-0.8 ± 3.7	-1.4 ± 3.5	0.036
CTR (%)	-1.9 ± 3.3	-1.5 ± 2.2	0.279
SBP (mmHg)	2.5 ± 14.4	1.7 ± 12.1	0.668
LVEF (%)	4.5 ± 8.7	3.3 ± 7.6	0.384
NYHA classification	-0.2 ± 0.5	-0.2 ± 0.5	1.000
Ht (%)	0.47 ± 4.3	0.41 ± 4.3	0.860
Cr (mg/dl)	0.01 ± 0.12	-0.002 ± 0.08	0.498
UA (mg/dl)	0.1 ± 1.5	0.02 ± 1.8	0.782
Na (mmol/l)	0.3 ± 2.4	0.1 ± 2.5	0.797
K (mmol/l)	-0.2 ± 0.3	-0.1 ± 0.3	0.068
Cl (mmol/l)	-0.5 ± 2.8	0.05 ± 2.4	0.325
BNP (pg/ml)	-120 ± 115	-116 ± 108	0.166
NE (ng/ml)	-0.57 ± 0.49	-0.32 ± 0.38	<0.001
e-H/M ratio	0.08 ± 0.10	0.08 ± 0.09	0.052
d-H/M ratio	0.15 ± 0.13	0.11 ± 0.14	0.011
WR (%)	-18.4 ± 5.3	-7.4 ± 5.2	<0.001

Values are means ± SD

A: azosemide, F: furosemide, CTR: cardiothoracic ratio, SBP: systolic blood pressure, LVEF: left ventricular ejection fraction, NYHA: New York Heart Association, BNP: brain natriuretic peptide, NE: norepinephrine, e-H/M ratio: early heart/mediastinum ratio, d-H/M ratio: delayed heart/mediastinum ratio, WR: washout rate

¹²³I-MIBG は、安静時に 111 MBq を静注し 20 分後に初期像を、4 時間後に後期像をそれぞれ 5 分間かけて正面 planar 像を撮像した。¹²³I-MIBG の正面 planar 像より、上縦隔お

よび心臓の region of interest (ROI) を測定し、heart/mediastinum (H/M) ratio および washout rate (WR) を算出した (Fig.1)。H/M ratio は心臓の交感神経分布を反

映し、WRは心臓の交感神経の機能すなわち亢進の程度を反映する。

心エコーでは標準的な方法でEFを計測し、血液検査では、brain natriuretic peptide (BNP) およびノルエピネフリンを計測した。

結果：先行薬投与前の2群間の患者背景の比較をTable 1に示す。いずれの項目においても、2群間で差を認めなかった。Table 2は、薬剤投与前と2種類のループ利尿薬が投与された後の、各種項目の比較になる。長時間作用型が先で後に短時間作用型が投与された群と短時間作用型が先で後に長時間作用型が投与された群との間で、いずれの項目においても2群間で差を認めなかった。Table 3は、長時間作用型の投与前後と短時間作用型の投与前後の

各項目の比較になる。長時間作用型ループ利尿薬であるアゾセミドの方が、短時間作用型のものよりも血漿ノルエピネフリンはより減少し、後期像のH/M比は上昇を認め、その結果washoutrateは低下した。すなわち、アゾセミドの方が、全身および心臓の交感神経系の亢進を抑制した結果となった。

まとめ：長時間作用型ループ利尿薬は、短時間作用型ループ利尿薬に比較して慢性心不全患者の交感神経系の亢進を抑制した。この作用により、長時間作用型ループ利尿薬は、慢性心不全の予後を改善する可能性が示唆された。

本講演の要旨は、*Eur J Heart Fail* **13** : 892-898, 2011に掲載された内容である。

久武真二先生 略歴



1968年12月 生
1994年3月 東邦大学医学部卒業
1994年5月 東邦大学医学部内科学第1講座入局
1998年6月 東邦大学医学部大森病院循環器診断センター
2004年6月 東邦大学医学部内科学講座（大森）循環器内科助教
2012年4月 同 内科学講座循環器内科学分野（大森）助教
2009年6月 東邦大学医学部大森病院循環器内科病棟医長
現在に至る
