

## 薬剤紹介

## Denopamine (Kalgut®)

伊東春樹\* 谷口興一\*

## はじめに

従来心不全の治療には、専ら利尿薬や digitalis 製剤が用いられてきたが、近年、血管拡張薬を用いた減負荷療法が試みられ、比較的よい結果が得られている。しかし、各種心疾患の終末像としての心不全が増加し、それに伴って従来の治療薬ではコントロールできない例や dopamine, dobutamine などの catecholamine 注射薬からの離脱が困難な例がみられ、新しい経口強心薬の開発が望まれている。最近、本邦で開発された denopamine (田辺製薬, Kalgut®) は一連の新しい強心薬のトップをきって認可を得た薬剤であり、今回の新薬紹介に取り上げることとした。

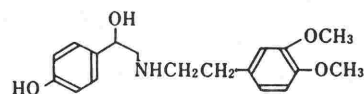
## 薬理

過去200年の間、digitalis は陽性変時作用をもたず、陽性変力作用を有する代表的強心薬として、心不全治療に繁用されてきた。しかし、digitalis には、治療係数が2以下で、致死的な不整脈をおこしやすいという欠点があり、最近 digitalis に代わり得る経口強心薬の開発が活発に行われるようになった。それらを大別すると①catecholamine, ②cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, ③その他、に分類できる。Denopamine は現在臨床試験中の ibopamine や Corwin と同じ catecholamine 系に属している。denopamine は比較的  $\beta_1$  選択性の強い catecholamine と考えており<sup>1), 2)</sup>, dobutamine のもつ  $\alpha_1$  作用や強力な  $\beta_2$  作用がなく、血管拡張作用は冠動脈に特異的である<sup>2)</sup>。 $\beta$ -agonist の強心作用機序は sarcolemma 膜の  $\beta$  受容体に結合し、adenylate cyclase を活

性化し cyclic AMP を増加させ、cyclic AMP 依存性 protein kinase が活性化される。その結果 sarcolemma のタンパクのリン酸化がおこり  $Ca^{++}$  channel を通じて  $Ca^{++}$  流入が促進され、細胞内の  $Ca^{++}$  貯蔵部位からの  $Ca^{++}$  動員と併せて筋収縮が引き起こされると考えられている。しかし、denopamine は isoproterenol に比し、adenyl cyclase の活性化が弱く、モルモットの心臓で同等の陽性変力作用を惹起する条件での cyclic AMP 増加も数分の一である<sup>3)</sup>。Partial agonist である prenalterol についても同様に強心作用と adenylyl cyclase 活性化の間に関連が見られず<sup>4)</sup>、その作用機序については不明な点も多い。薬物動態については、消化管からの吸収は良好であり、健常例 (10 mg 投与) 心不全例 (20-40 mg 投与) とともに  $T_{max}$  は約60分で  $T_{1/2}$  は約3時間である<sup>5), 6)</sup>。健常例における排泄は、尿中に24時間で未変化 denopamine として服用量の5%、残りは硫酸・グルクロン酸各抱合体として総量40%が排泄される。ラットでは72時間で尿中に60%、糞中に33%排泄され、腸肝循環も認められている<sup>5)</sup>。

## 臨床効果

NYHA 機能分類 class .III・IVを対象に右心カ



化学名：(-)-(R)-1-(p-Hydroxyphenyl)-2-  
((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)ethanol

Denopamine (Kalgut®) の化学構造式

\*東京医科歯科大学医学部第二内科

テールを用いて行われた 20 mg と 40 mg の一回経口投与試験による急性効果は、その最大効果発現時において心係数は約27%の増加、心拍数は8% (20 mg) ないし 12% (40 mg) の増加、肺動脈楔入圧は21および26%の減少、末梢血管抵抗は約20%の減少が認められた。これらの効果は服用後30分から4-5時間に互って認められ、さらに1カ月の連続投与後にも同様の試験を行うと、base line の心係数は改善してはなかったが、denopamine 投与に対する血行動態応答は維持されており、いわゆる耐性の出現は見られなかった<sup>6)</sup>。多施設二重盲検法による dopamine や dobutamine からの離脱試験も行われているが、併用期間3日、1日 30 mg 投与で改善度および有用度に placebo との間に有意差はなかった<sup>7)</sup>。一方、慢性心不全患者を対象とした二重盲検群間比較による1カ月間の連用試験 (5-10 mg t. i. d.) では、改善度及び有用度では placebo 群に勝り、副作用の発現頻度はむしろ placebo 群に多かった<sup>7)</sup>。副作用としては頻脈や心室性の不整脈が考えられるが、前述の二重盲検試験においては placebo 群と差を認めなかった。しかし心室頻拍を誘発したとする報告もあり<sup>8)</sup>、使用に際しては注意が必要であろう。

## まとめ

心不全に対する新しい経口強心薬の適応としては、dopamine や dobutamine からの離脱、digitalis 利尿薬などに不応性の難治性心不全などが挙げられるが、digitalis の代りに第一次選択薬としての使用も試みられている。Denopamine は慢性心不全例において良好な臨床効果が認められ、重篤な副作用も認められなかった。しかし、

$\beta$ -agonist の長期使用については心筋障害や受容体の down regulation など問題点も多く、今後も基礎ならびに臨床の両面で充分検討し、特徴を生かした使用方法の確立が必要であろう。

## 文 献

- 1) Nagao, T., Ikeo, T., Murata, S., Sato, M. and Nakajima, H.: Cardiovascular effects of a new positive inotropic agent, (-)-(R)-1-(p-hydroxyphenyl)-2-[(3, 4-dimethoxyphenethyl)amino]-ethanol (TA-064) in the anesthetized dog and isolated guinea pig heart. *Jpn. J. Pharmacol.* 35:415-423, 1984.
- 2) Ozaki, N., Bito, K., Kinoshita, M. and Kawakita, S.: Effects of a cardiotonic agent, TA-064, on isolated canine cerebral, coronary, femoral, mesenteric, and renal arteries. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5:818-821, 1983.
- 3) Inamasu, M., Totsuka, T., Ikeo, T., Nagao, T. and Takeyama, S.: Beta<sub>1</sub>-adrenergic selectivity of the new cardiotonic agent denopamine in its stimulating effects on adenylate cyclase. *Biochem. Pharmacol.* 36:1947-1954, 1987.
- 4) Hedberg, A., Carlsson, E., Fellenius, E. and Lundgren, B.: Cardiostimulatory effects of prenalterol, a beta-1 adrenoceptor partial agonist, in vivo and in vitro. Correlation between physiological effects and adenylate cyclase activity. *Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol.* 318:185-191, 1982.
- 5) TA-064 の概要 (田辺製薬株式会社)。
- 6) 松本直行, 伊藤直人, 川越康博, 松村研二, 本田喬, 堀江俊伸, 高橋早苗, 木全心一, 廣澤弘七郎: 難治性心不全に対する新強心薬 TA-064 の効果の検討。一回投与時と1カ月後の血行動態指標を中心に一呼と循, 34: 1113-1120, 1986.
- 7) 池田正男, 佐久間昭, 河合忠一, 久萬田俊明: 心不全に対する新経口強心薬 denopamine (TA-064) の薬効評価。placebo を対象とした多施設二重盲検群間比較試験による評価。医学のあゆみ, 140: 839-864, 1987.
- 8) 梅沢磁男, 藤原秀臣, 酒井義法, 前島満弘, 白井隆則: Denopamine (TA-064) の使用経験。Progress in Medicine, 4:1847-1845. 1984.