

薬剤紹介

新しい強心薬 xamoterol (Corwin®)

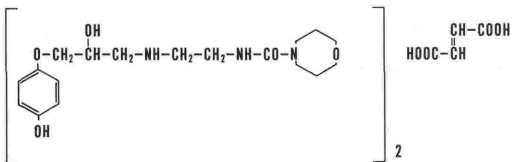
横田 充弘* 宮口 和彦* 外畑 巖**

近年、慢性心不全治療薬として経口投与可能な各種の強心薬が開発され、その臨床的有用性について検討がなされている。これら強心薬の血行動態に及ぼす急性効果については知られているが、急性効果から慢性効果を予測することはしばしば困難である。交感神経 β_1 受容体の full agonist は短期的には心機能を改善させるが、長期的投与されると β 受容体の down regulation をひきおこしてその効果は低下してゆくと考えられている¹⁾。長期投与に耐え得る強心薬の出現が望まれるところである。

xamoterol は軽～中等症心不全治療薬として英国 ICI 社により開発された交感神経 β_1 受容体に対する partial agonist であり、図1に示す構造式を有する。本薬は作用発現時の交感神経活性により β_1 刺激作用或は β_1 遮断作用の二様性作用を示し、心臓に対する交感神経支配の度合を安定化させる stabilizer のごとき作用を有していると考えられている²⁾。

1. Pharmacodynamics

xamoterol は交感神経 β_1 受容体に対する par-



化学名 (±)-1-(4-hydroxy phenoxy) 3-[2-(4-morpholine-carboxamido) ethylamino] -propan-2-ol hemifumarate

図1 xamoterol の構造式

tial agonist であり、その最大内因性交感神経刺激活性 (intrinsic sympathomimetic action, ISA) は β_1 受容体の fullagonist である isoproterenol のその43%を示す³⁾ (図2)。交感神経緊張の程

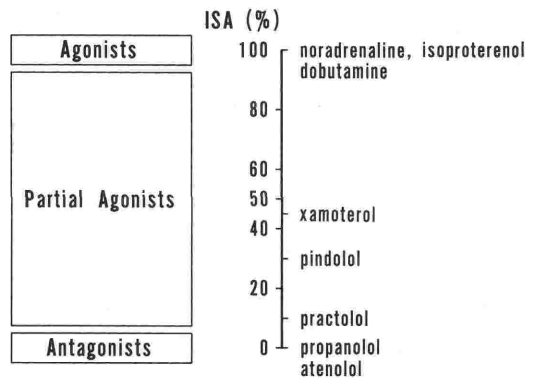


図2 内因性交感神経刺激作用 (ISA) の比較

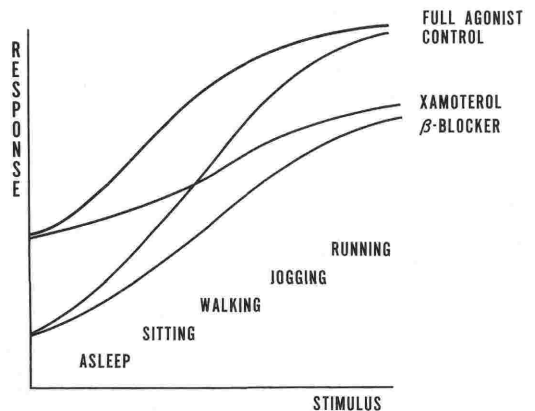


図3 β 遮断薬, β 刺激薬, xamoterol の作用の比較

xamoterol は運動中の様な交感神経緊張時には β 遮断作用を示すが、交感神経活性の低い時 (安静時) には β_1 刺激作用を示す。

*名古屋大学医学部第一内科

**藤田学園保健衛生大学内科

度が軽度の時, xamoterol は agonist として作用し, 心収縮力を増強させる陽性変力効果を発揮する. 一方, 交感神経刺激により神経終末から norepinephrine の分泌が促進されると, 本薬の ISA は full agonist に比較して43%と弱い為、本薬は分泌された norepinephrine に対して競合阻害を示し, 交感神経刺激作用は減弱されることになる. このように交感神経緊張時においては本薬は相対的に antagonist として作用し, 心臓に対する過度の交感神経刺激を抑制し得る (図3). 本薬の ISA は血中 norepinephrine 濃度 0.5 ng/ml 時の交感神経活性に相当し, 本薬は同濃度 0.5 ng/ml 以下と交感神経活性の低い時には β_1 刺激作用を, それ以上に同活性の亢進している時には逆に β_1 遮断作用を発現すると報告されている⁴⁾. また xamoterol は agonist として $\beta_1/\beta_2 > 1000$, antagonist として $\beta_1/\beta_2 > 13$ と高度の心臓選択性を示し^{3,5)}, 血管壁に分布する交感神経 β_2 受容体に対する作用は比較的弱い. 本薬の心臓選択性により, 気管支喘息患者の1秒率に対する影響, 或は β_2 受容体を介した骨格筋の振戦に対する影響は殆ど認められないと報告されている⁶⁾.

2. Pharmacokinetics

xamoterol は経口投与後速やかに吸収され, その bioavailability は約5%であり, 3~4時間後に最高血中濃度に達する. 血中消失半減期は約16時間, 尿中消失半減期は約14時間であり, 本薬は長い消失半減期を有する⁷⁾. 本薬は hydrophilic であり, 肝臓で代謝を受けない. それ故, 投与量から血中濃度を予測することは比較的容易である. さらに本薬を肝臓で代謝される薬剤と併用した場合にも薬物間相互に影響を及ぼさず, 安全性の高い薬剤であると考えられている.

3. 臨床試験成績

xamoterol は軽~中等心不全患者に対して, 安静時或は軽労作時においては有意の心筋酸素消費量の増大をきたすことなく, 心拍数の軽度増加と心拍出量の増加, 左室拡張末期圧の低下および心筋収縮速度の増大をもたらした. しかし運動量が増したときには, 本薬は心拍数の過度の増加および心筋酸素消費量の増大を抑制し, 運動耐容能を改善させた. しかもこの時, 心拍出量の減少や左

室拡張末期圧の上昇などの β 遮断作用に基づくと思われる心不全の悪化徴候は認められなかったと報告されている⁴⁾. 虚血性心疾患を合併した心不全患者に対する長期投与試験においても同様の効果が認められ, 本薬は特に虚血性心疾患合併心不全症例に対して有用であると考えられている^{8,9)}. digoxin 維持投与下の慢性心房細動患者において心拍数に及ぼす本薬の効果が検討され, 本薬は運動時の心拍数抑制作用および夜間睡眠時の心拍数増加作用を示し, 心拍数の日内変動を安定させると報告されている^{10,11)}. xamoterol は軽~中等症心不全症例に対して有効であるが, HYHA 心機能分類で class IV の重症例に対してはかえって臨床症状を憎悪させる可能性もあると報告されている¹²⁾. このような高度心機能低下症例においては, 安静時すでにその交感神経活性は xamoterol の刺激活性と同等またはそれ以上に亢進しているものと考えられ, 本薬の agonist としての作用を望めないばかりか, むしろ antagonist としての作用が発現し, 心機能をさらに悪化させると予測させる. 本薬の適応例選択には慎重でなければならない. xamoterol の特性を考慮すると, その適応は外来治療の対象となる得る軽~中等症心不全患者と考えられる.

総括

xamoterol は

- 1) 安静時或は軽度労作時においては, 心筋収縮力を増強し心拍出量を増加させる.
- 2) 心拍数, 血圧に対する影響は僅かである.
- 3) 心臓に対する内因性交感神経刺激活性は isoproterenol の約40%であり, 心臓 β 受容体を過度に刺激しない.
- 4) β_1/β_2 刺激作用比は1000倍以上と高い心臓選択性を示す.
- 5) 運動時の過度の心拍数増加, 心筋酸素消費量増大を抑制する.

といった特徴を有し, 穏和な心筋収縮力増強作用により, 軽~中等症慢性心不全患者の自覚症状および運動耐容能を改善させる. また過剰な catecholamine の cardiotoxic effect から心臓を保護する薬剤と考えられ, 本薬長期投与の臨床的有用性に期待される場所は大きい.

参考文献

- 1) Colucci, W. S., Alexander, R. W., Williams, G. H., et al: Decreased lymphocyte beta-adrenergic-receptor density in patients with heart failure and tolerance to the beta-adrenergic agonist pirbuterol. *N. Engl. J. Med.* 305:185-190, 1981.
- 2) Ohyagi, A., Sasayama, S., Nakamura, Y., et al: Effect of ICI 118, 587 on left ventricular function during graded treadmill exercise in conscious dogs. *Am. J. Cardiol.* 54:1108-1113, 1984.
- 3) Nuttall, A., Snow, H. M.: The cardiovascular effects of ICI 118, 587: a betaladrenoceptor partial agonist. *Br. J. Pharmac.* 77:381-388, 1982.
- 4) Sato, H., Inoue, M., Matsuyama, T., et al: Hemodynamic effects of the β_1 -adrenoceptor partial agonist xamoterol in relation to plasma norepinephrine levels during exercise in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 75: 213-220, 1987.
- 5) Piessens, J., Vanhaecke, J.: Partial beta-agonists in cardiac failure. *Acta. Cardiol.* 27: 53-56, 1982 (Suppl).
- 6) Lofdahl, C. G., Svedmyr, N.: Effects of xamoterol (ICI 118, 587) in asthmatic patients. *Br. J. Clin. Pharmac.* 18:597-601, 1984.
- 7) 佐藤 彰: 健常人における ICI 118, 587 の薬物動態および安全性に関する 400 mg 単回経口投与試験. *薬理と治療* 15: 4053-4062, 1987.
- 8) Sasayama, S., Yokawa, S., Akiyama, M., et al: Cardiovascular effects of ICI 118, 587, a new β_1 -adrenoceptor partial agonist in man. *Jpn. Circ. J.* 50:636-643, 1986.
- 9) Molajo, A. O., Bennett, D. H.: Effect of xamoterol (ICI 118, 587), a new betal adrenoceptor partial agonist, on resting haemodynamic variables and exercise tolerance in patients with left ventricular dysfunction. *Br. Heart J.* 54: 17-21, 1985.
- 10) Molajo, A. O., Coupe, M. O., Bennett, D. H.: Effect of Corwin (ICI 118, 587) on resting and exercise heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *Br. Heart J.* 52:392-395, 1984.
- 11) 外畑 巖, 篠山重威, 渡辺 務, 他: Xamoterol (ICI 118, 587) の心拍数安定化作用の検討—慢性心房細動におけるプラセボを対照とした二重盲検群比較試験—. *Therapeutic Research* 8:1387-1405, 1988.
- 12) Simonsen, S.: Haemodynamic effects of ICI 118, 587 in cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 51:654-657, 1984.

* * * * *

* * * * *

* * * * *