



ネフリンで収縮させたイヌ摘出各種動静脈を弛緩させ(図3)、動脈の種類においては、特に肺動脈を強く弛緩させ、その作用は、腎動脈、腸管膜動脈、大腿動脈に対する作用に比べて強力である。

(4) 尿量, 尿中電解質排泄増加作用<sup>11)</sup>

麻酔正常イヌにおいて、カルペリチドは用量依存的に糸球体濾過率及び腎血漿流量を増加させ、これらに伴い、尿量及び尿中電解質の排泄を増加させる。

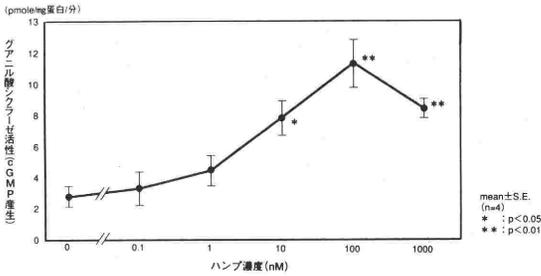


図2 ラット胸部大動脈のグアニル酸シクラーゼ活性におけるカルペリチドの効果(文献9)より引用)

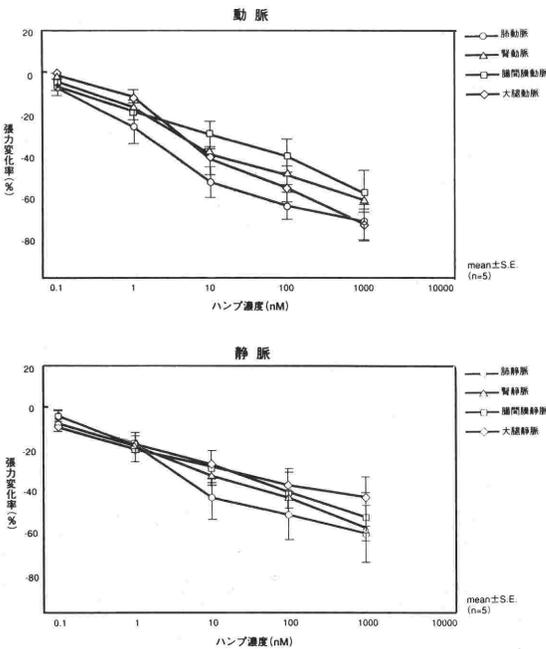


図3 各種動静脈における血管平滑筋の張力変化(文献9)より引用)

(5) レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制作用<sup>9)</sup>

以上、カルペリチドは動静脈を拡張させることにより、前負荷、後負荷を軽減し、その結果肺うっ血を改善するとともに、心拍出量を増加させる。また、腎臓に作用して、腎血流量、糸球体濾過値の増加とともにレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系作用を抑制して、尿量、尿中Na排泄を増加させ、さらに前負荷を軽減して肺うっ血を改善させる。実験的に急性うっ血性心不全モデルイヌに対して、カルペリチドを投与すると、右房圧、肺動脈圧、全身血管抵抗は低下し、心拍出量は有意に増加する。また心拍数の上昇は認められず、ダブルプロダクトは軽度の低下を示す<sup>12,13)</sup>。

すなわち、カルペリチドは動脈血管の拡張による後負荷の軽減、また静脈血管の拡張と尿量増加作用による前負荷の軽減によって、急性心不全時の血行動態及び臨床症状を改善させる薬剤である(図4)。

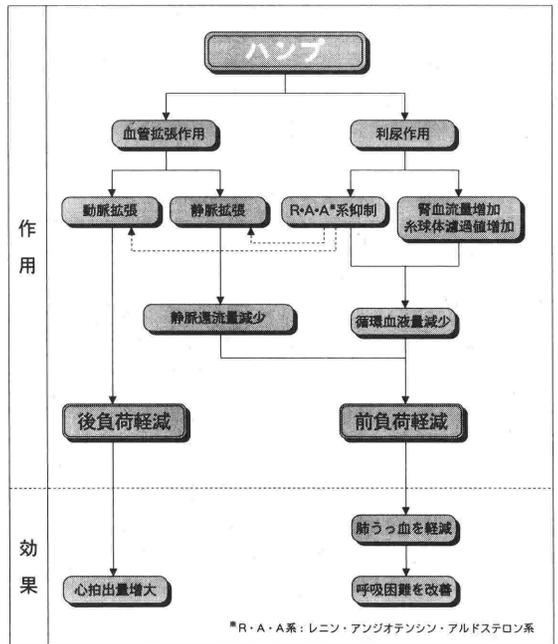


図4 カルペリチドの作用と効果

**体内薬物動態**

急性心不全患者にカルペリチド0.1 μg/kg/minを60分間持続静脈内投与したところ、血漿カルペリチド濃度は投与30分後にほぼ定常状態に達し、投与終了とともに速やかに2相性に消失していく。その消失半減期は、α相：2.83分、β相：25.3分である。

なお、尿中のカルペリチドの排泄はほとんど認められない。

**用法、用量**

ハンブ注射用1000は、1バイヤル中にカルペリチド1000 μgを含有する。使用にあたっては生理食塩水または5%ブドウ糖注射液で希釈し、0.1 μg/kg/minを持続静脈内投与する。なお投与量は血行動態をモニターしながら適宜調節するが、0.2 μg/kg/minまでの増量が可能である。また他の薬剤との配合変化が認められるため、他剤の使用にあたっては注意書を参照する必要がある。

**臨床効果**

臨床効果の評価に関しては、急性心不全患者に対する前期第II相試験<sup>14,15)</sup>の後、急性心不全患者に対するカルペリチドの臨床的有効性を検討するため、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検比較試験が施行されている<sup>16)</sup>。

すなわち、対象は急性心不全及び慢性心不全の急性増悪の患者78例（カルペリチド群34例、プラセボ群44例）であり、観察期の肺動脈楔入圧あるいは肺動脈拡張期圧が15 mmHg以上のものとし、カルペリチド（0.1 μg/kg/min）を60分間持続静脈内投与し、血行動態の検討が行われ、その結果は以下のごとく要約される。

(A) 血行動態に対する効果

(1) 血圧および心拍数 (図5)

収縮期血圧、拡張期血圧はカルペリチド群において軽度ではあるが有意に低下したが、心拍数に関しては両群ともに有意な変化はない。

(2) 肺動脈楔入圧および平均右房圧 (図6)

肺動脈楔入圧はカルペリチド群においては経時的に低下し、60分値の変化率は投与前値に対して-34.0%であり、プラセボ群の-7.1%に比し有意に大である。また、カルペリチド群では投与終

了30分後においても肺動脈楔入圧の低下が持続している。

平均右房圧に関しても肺動脈楔入圧と同様の結果を示している。

(3) 心係数および一回心拍出係数 (図7)

心係数および一回心拍出係数はカルペリチド群

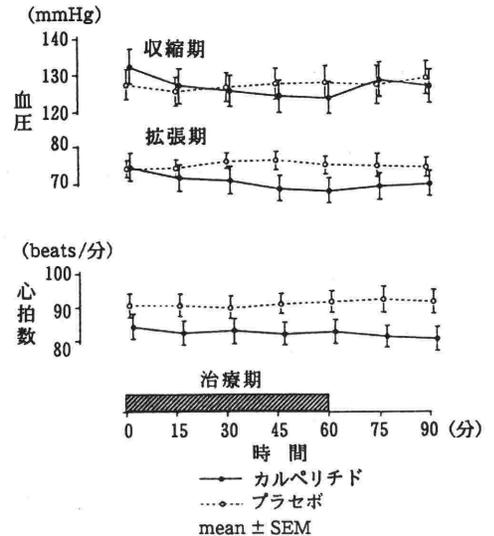


図5 血圧、心拍数の変化 (文献16)より引用)

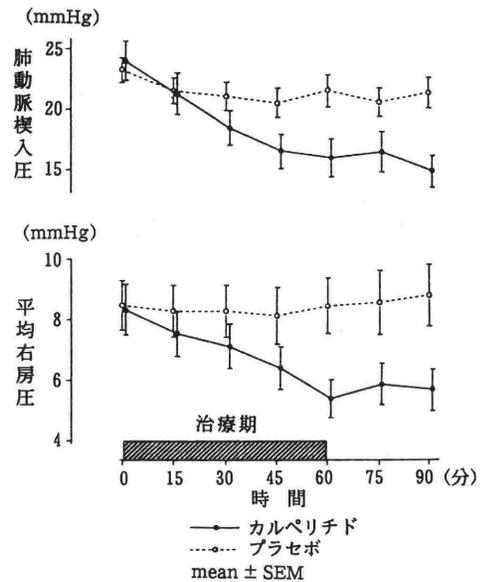


図6 肺動脈楔入圧、右房圧の変化(文献16)より引用)

においては投与30分, 60分で有意に増加を示しているが, プラセボ群ではほとんど変化せず, 両群間で有意差が認められる。

(4) 末梢血管抵抗および肺血管抵抗

末梢血管抵抗はカルペリチド群では投与後30分, 60分で有意に減少した。肺血管抵抗は両群ともに有意な変化は認められない。

以上, 血行動態に対する効果をまとめると図8のように要約される。また, Forresterの血行動態分類では, カルペリチド群では投与前のForrester II群から投与終了時にはForrester I群へと移行している(図9)。

(B) 尿量に対する効果(図10)

投与前, 投与開始から30分, 30分から60分の分時尿量を比較すると, カルペリチド群では投与開始30分から60分の分時尿量に有意な増量が認められる。一方プラセボ群では有意の変化は認められない。

(C) 全般的評価

(1) 血行動態改善度

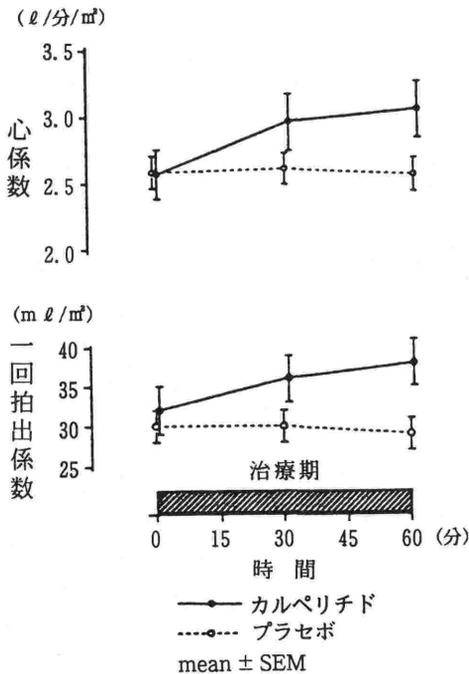
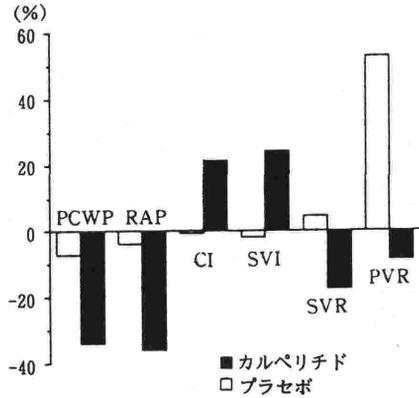


図7 心係数, 一回心拍出係数の変化(文献16)より引用)

血行動態改善度は, 改善以上でカルペリチド群56.7% (17/30), プラセボ群7.5% (3/40)であり, カルペリチド群がプラセボ群に比し有意に優れている。

(2) 自, 他覚症状改善度

自, 他覚症状改善度は, カルペリチド群42.3% (11/26), プラセボ群2.8% (1/36)が改善以上であり, カルペリチド群がプラセボ群に比し有意に優れている。



PCWP: 肺動脈楔入圧, RAP: 平均右房圧, CI: 心係数, SVI: 一回拍出係数, SVR: 末梢血管抵抗, PVR: 肺血管抵抗

図8 各種血行動態指標の投与開始60分後における投与前に対する変化(文献16)より引用)

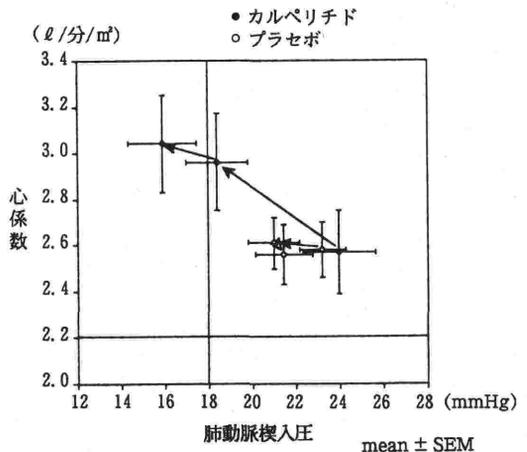


図9 肺動脈楔入圧と心係数の関係(0分→30分→60分)(文献16)より引用)

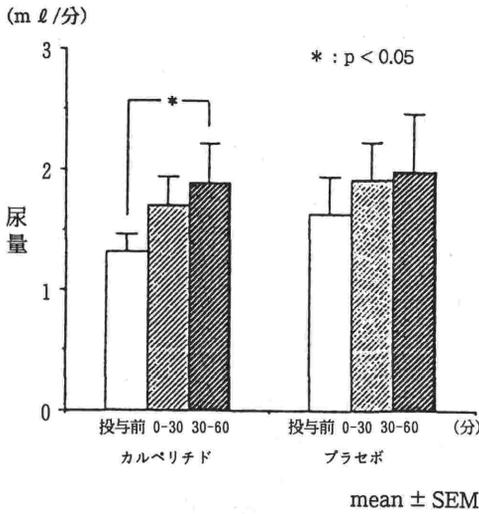


図10 尿量の変化 (文献16)より引用

(3) 全般改善度

血行動態改善度, 自他覚症状改善度を総合的に評価した全般改善度は, カルベリチド群53.3% (16/30), プラセボ群7.5% (3/40) が改善以上であり, カルベリチド群がプラセボ群に比し有意に優れている。

副作用

全臨床試験による副作用を図11に示す。副作用は396例中20例, 32件に認められ, その発現率は5.1%である。血圧低下, 低血圧性ショックを発現した症例は, 投与中に肺動脈楔入圧あるいは右房圧が正常域かそれ以下となったものが多く, カルベリチドの前負荷軽減作用が過度に現れたものである。徐脈を呈した症例を含めて, いずれも輸液, 硫酸アトロピンの投与により速やかに症状は改善している。よって, カルベリチド投与中の血圧, 心拍数の変動には注意が必要であり, (1)重篤な低血圧あるいは心原性ショックの患者, (2)右室梗塞のある患者, (3)脱水症状の患者に対しては, 使用禁忌とされている。

結語

松尾がら hANP を見い出し, そのペプチド構造を決定してから約12年の年月が経った。当初は心臓が1つの内分泌器官としての働きを持っていたことに対して非常な驚きもあった。しかし, そ

の後の分子生物学の進歩はめざましく, hANP を薬剤として臨床使用できる時代となった。カルベリチド ( $\alpha$ -hANP) は, その動脈血管の拡張による後負荷軽減作用と静脈血管拡張と利尿作用による前負荷軽減作用とによって急性心不全の血行動態及び臨床症状の改善をもたらす薬剤であり, 今後 ACE 阻害薬, 強心薬 (PDE III 阻害薬, Ca sensitizer 等) とともに, 心不全治療の一役を担うことが期待される。

副作用調査症例数	396例
発現例数	20例
発現率	5.1%
発現件数	32件

副作用の種類	件数 (%)
<b>循環器系障害</b>	
血圧低下	9 (2.3)
低血圧性ショック	4 (1.0)
起立性低血圧	1 (0.3)
徐脈	4 (1.0)
洞性頻脈	1 (0.3)
ST下降	1 (0.3)
手足の冷感	1 (0.3)
四肢の熱感	1 (0.3)
顔のほてり	1 (0.3)
胸部不快感	1 (0.3)
胸部圧迫感	1 (0.3)
<b>精神・神経系障害</b>	
めまい	1 (0.3)
意識レベル低下	1 (0.3)
気分不良	1 (0.3)
<b>消化器系障害</b>	
嘔気・嘔吐	1 (0.3)
食欲不振の増強	1 (0.3)
<b>その他</b>	
尿量著減	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)

図11 副作用

## 文 献

- 1) de Bold AJ, et al : A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28: 89-94, 1981
- 2) Kanagawa K, et al : Purification and complete amino acid sequence of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 118(1): 131-139, 1984
- 3) Kanagawa K, et al : Structural identification of  $\beta$ - and  $\gamma$ -human atrial natriuretic polypeptides. *Nature* 313: 397-400, 1985
- 4) Maack T, et al : Effects of auriclin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 77: 1069-1075, 1984
- 5) Weber A, et al : Antihypertensive and hypotensive effects of atrial natriuretic factor in men. *Hypertension* 10: 582-589, 1987
- 6) Naruse M, et al : Atrial natriuretic polypeptide inhibits cortisol secretion as well as aldosterone secretion in vitro from human adrenal tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 64(1): 10-16, 1987
- 7) Yasue H, et al : Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 83: 46-53, 1989
- 8) 内藤滋人 : 実験的心筋梗塞ラットにおけるアンギオテンシン変換酵素阻害薬の心肥大及び心不全抑制効果—ミオシン重鎖アイソザイム及び心房性ナトリウム利尿ペプチドに関する検討—. *北関東医学* 42: 201-211, 1992
- 9) 日高寿範ほか : Carperitide ( $\alpha$ -human atrial natriuretic peptide)の循環器系に対する作用. *日薬理誌* 101(5): 309-325, 1993
- 10) 猪俣則夫ほか : イヌの各種摘出動静脈標本におけるカルペリチドの血管弛緩作用について. *Pharma Medica* 13(1): 121-126, 1995
- 11) 石原高文ほか : Vasodilatory and diuretic actions of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP). *Life Sci* 36: 1205-1215, 1985
- 12) 日高寿範ほか : 低心拍出量型心不全モデルにおけるCarperitideの心不全改善作用, 心行動態および神経体液性因子に対する作用. *日薬理誌*. in press
- 13) 日高寿範ほか : 急性うっ血性心不全モデル犬におけるCarperitide ( $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide)の心不全改善作用. *日薬理誌* 101(4): 233-251, 1993
- 14) 杉本恒明ほか : 心不全治療薬としてのカルペリチド( $\alpha$ -ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド; SUN 4936)の前期第II相試験—多施設共同試験—. *薬理と治療* 21(5): 1505-1526, 1993
- 15) 杉本恒明ほか : 急性心不全に対するカルペリチド(SUN 4936)の用量検討オープン試験. *薬理と治療* 21(4): 1083-1101, 1993
- 16) 飯塚昌彦ほか : 急性心不全に対するカルペリチド(SUN 4936)の臨床的有用性の検討—プラセボを対照とした多施設共同二重盲検比較試験—. *臨床と研究* 70(8): 2602-2618, 1993