

薬剤紹介

# 塩酸オルプリノン

安達 仁\*, 谷口興一\*\*

## はじめに

急性心不全は、急激な循環動態の悪化に、心臓のポンプ機能を中心とした代償機構が対処しきれなくなった状態である。病態として心収縮能の低下、心拡張能の低下、体液量の増加、末梢血管の拡張不全がある。これに対する治療としては、心収縮能を改善する薬物としての強心薬、前負荷軽減作用により心仕事量を軽減して心臓の疲弊を解除すると同時に、後負荷軽減により心機能を改善させる血管拡張薬、体液量を減少させる利尿剤の三種類が主に使用されている。血管拡張薬は、腎機能の拡張による利尿効果も合わせ持っている。

phosphodiesterase III inhibitor (PDE inhibitor) は心機能改善作用と血管拡張作用とを期待しうる薬物で、1978年に静注用アムリノンが最初に使用可能となった。今回紹介する塩酸オルプリノンは日本で独自に開発された唯一の PDE inhibitor であ

り、1996年にエーザイより発売された。本薬の特徴はアミド結合の両端にシアノ基とメチル基を導入し、類薬アムリノン以上に PDE III 阻害活性を高めた点にある。その左室収縮力増強作用はアムリノンの約30倍と報告されている<sup>1)</sup>。

以下、塩酸オルプリノンの薬物動態、薬理作用、臨床データ、副作用等について紹介する。

## 体内薬物動態

図1に塩酸オルプリノン単回投与時の薬効動態を示す<sup>2)</sup>。図1左は5分間で1.25~50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静注した場合、右は0.25~0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の維持量で3時間点滴静注した場合であるが、ともに線形の薬効動態を示した。 $\beta$ 相の半減期は50~60分と比較的短くコントロールしやすい薬物である。排泄は未変化体のまま80~90%が腎から排泄される。従って、当薬物の半減期は血中クレアチニン値に相関する(図2)<sup>3)</sup>。

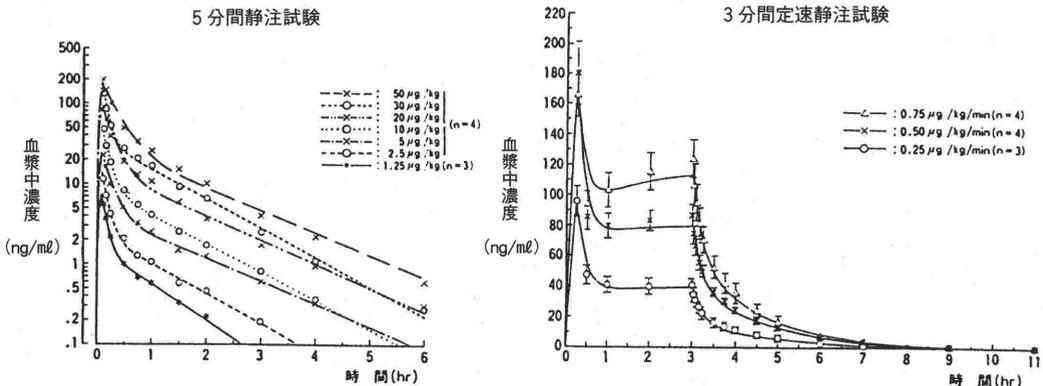


図1 塩酸オルプリノン血漿中濃度の推移

\*群馬県立循環器病センター循環器内科  
\*\* 同 院長

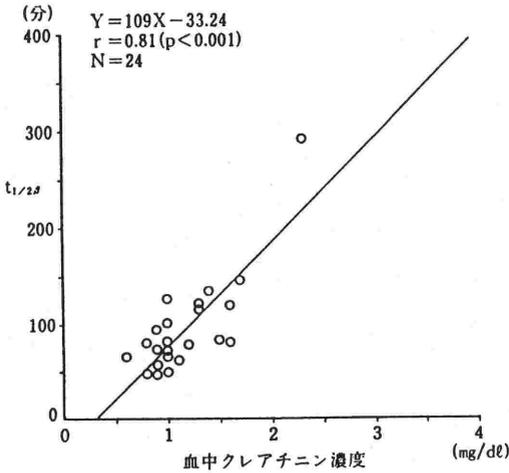


図2 塩酸オルプリン血漿中濃度消失半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) と血中クレアチニン濃度との関係

薬理作用

PDE inhibitor には現在7つの isozyme が確認されている。心血管系には4つあり、なかでも PDE III が cAMP を特異的に分解する作用を有する。

カテコラミンによる  $\beta$  受容体刺激により G-protein を介して adenylate cyclase により産生された cAMP は、A-kinase を刺激して細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を変化させる。すなわち、心筋細胞においては A-kinase は細胞膜の電位依存性  $Ca^{2+}$  チャネルからの  $Ca^{2+}$  流入を増加させて収縮力を増強させるとともに、筋小胞体への  $Ca^{2+}$  取り込みを促し、拡張期の筋弛緩を促進させる。一方、血管平滑筋においては、A-kinase は筋小胞体の  $Ca^{2+}$  取り込み促進を介して細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を低下させるとともにアクチオシン系の  $Ca^{2+}$  感受性を低下させて血管拡張をもたらす。

cAMP は、通常 PDE III により速やかに 5'-AMP に分解されてその作用を失う。PDE III inhibitor は cAMP の分解を遅らせ、細胞内 cAMP 濃度を維持させる。心不全状態では心筋細胞膜に存在する  $\beta$  アドレナリン受容体の down regulation や inhibitory G-protein の活性亢進、adenylate cyclase の活性低下などにより cAMP 産生能が低下している。このような状態において PDE III 活性を阻害すると、わずかに産生された cAMP を有効に使用できることになる。

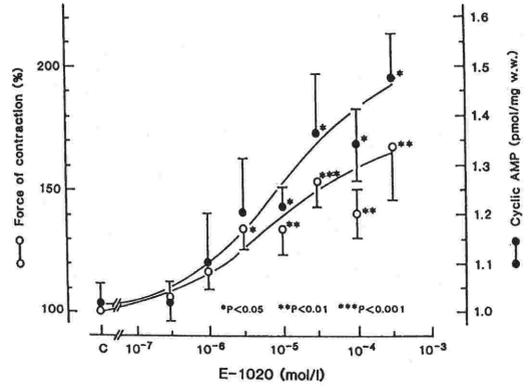


図3 塩酸オルプリンによる収縮力増強及び cAMP 含量の容量反応曲線  
塩酸オルプリン添加10分後に測定した。  $\beta$  受容体遮断薬 bupranolol ( $3 \times 10^{-7} M$ ) 存在下で実験を行った。 mean  $\pm$  S.E. (n=5)

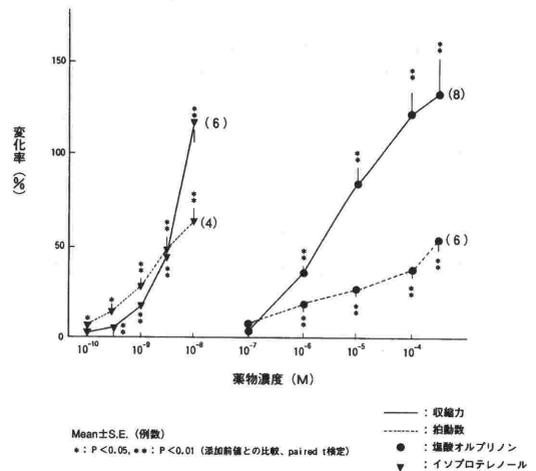
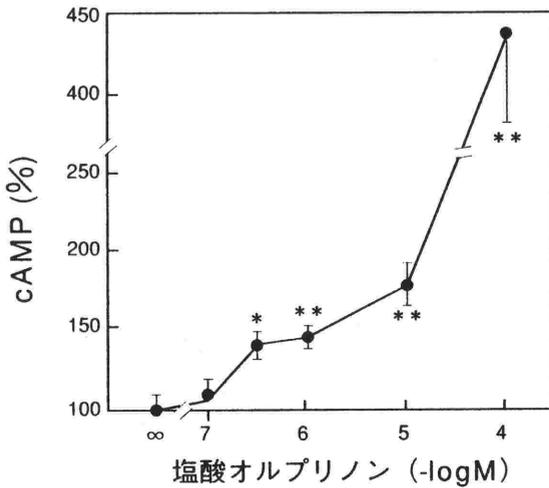


図4 モルモット摘出右室乳頭筋及び右心房における塩酸オルプリンとイソプロテレノールの作用

図3に塩酸オルプリノンの心筋収縮力増強および cAMP 含量の容量反応曲線を示す<sup>4)</sup>。イヌ摘出心筋において、塩酸オルプリノンは細胞内 cAMP 含量を濃度依存的に増加させ、収縮力もそれによって増強させることがわかる。

そして、図4に示すごとく、塩酸オルプリノンの収縮力増強作用は、イソプロテレノールに比べて心拍数の増加反応を伴いにくいことが報告されている<sup>5)</sup>。

血管においても、イヌ摘出大腿動脈および伏在静脈をフェニレフリンで収縮させた検討より、塩



塩酸オルプリノン添加前の  
含量を100%とした。  
Mean±S.E.(n=4~9)

\* : P<0.05  
\*\* : P<0.01(塩酸オルプリノン  
添加前値との比較、  
Studentのt検定)

図5 ラット摘出大動脈のcAMP含量に対する塩酸オルプリノンの作用

酸オルプリノンは容量依存性に収縮を抑制することが示された(図5)<sup>6)</sup>。

図6に塩酸オルプリノンと他のPDE inhibitorの麻酔イヌにおける作用の比較を示す<sup>1)</sup>。塩酸オルプリノンの左室収縮力増強作用はアミノフィリンおよびブクラデシンの300倍、アムリノンの30倍であることが示されている。そして、50~80%の左室収縮力増強作用を示すときの血圧低下および心拍数増加は塩酸オルプリノンが最も小さい傾向にあった。塩酸ドブタミンは左室収縮力が増強するにつれて平均血圧が増加し、塩酸オルプリノンを含む他薬物と異なる特性を持っていることがわかる。

臨床データ

急性心不全患者に対して塩酸オルプリノンとプラセボで二重盲検比較試験を行った<sup>7)</sup>。塩酸オルプリノンを3時間、10μg/kg+0.3μg/kg/minで投与した結果、78%の症例が全般改善度で中等度改善以上と判定された。一方、プラセボ群では3.2%のみと有意にオルプリノン群が優れていた。

また、同検討において、オルプリノン群はプラセボ群と比較して心係数を有意に増加させ、かつ、肺動脈楔入圧、全末梢血管抵抗、肺血管抵抗を有意に減少させた。心筋酸素消費量の指標であるdouble productは増加させなかった(図7)。

投与前後の心機能の推移をみると、プラセボ群

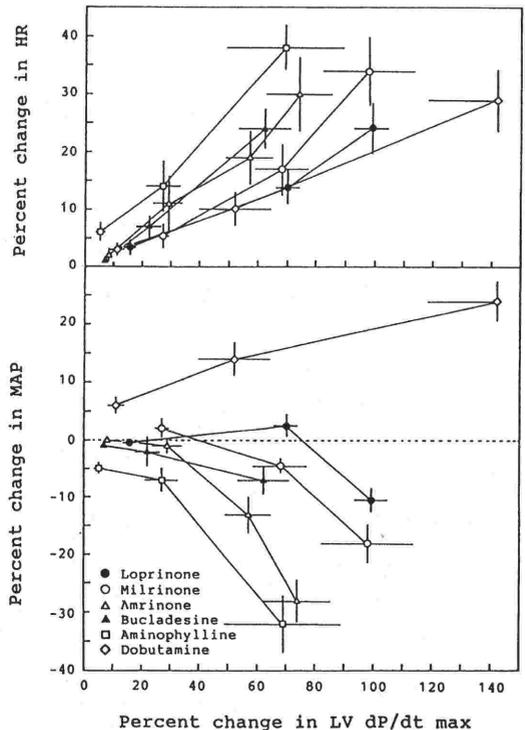


図6 麻酔イヌの左室収縮力、心拍数及び平均血圧に対する塩酸オルプリノンならびに各種強心薬の静脈内投与時の作用比較  
いずれの薬物も各用量を一定間隔で増量して投与し、その最大変化率をプロットした。  
mean±S.E.

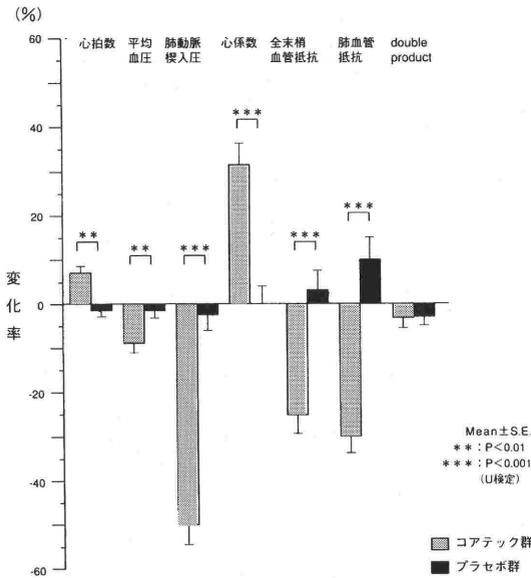


図7 投与終了時の血行動態諸指標変化率

では Forrester 分類にて改善が認められなかったのに対して、オルプリノン投与群では subset II から I へと改善した<sup>8)</sup>。

急性心不全患者に塩酸オルプリノン0.2~0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を24~72時間持続点滴した結果、投与2時間後から安定した肺動脈楔入圧の減少と心係数の増加が観察され、耐性などによる効果の減弱は認められなかった<sup>9)</sup>。

また、心収縮力増強作用をもち、心不全に頻用されているドブタミンと比較すると、塩酸オルプリノン10  $\mu\text{g}/\text{kg} + 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の3時間点滴静注後には Forrester の subset が II から I へ推移したのに対し、塩酸ドブタミン2-8  $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ を3時間点滴静注した場合には、心係数は増加したものの肺動脈楔入圧の低下は軽微なため subset 間の推移は認められなかった<sup>8)</sup>。

また、左室のエネルギー効率に対する影響を虚血性心疾患患者において検討した。塩酸オルプリノンは左室収縮弛緩能の改善、末梢および冠血管の拡張能を有し、また、心筋酸素消費量を低下させ左室のエネルギー効率を改善した。このことより、塩酸オルプリノンは虚血の悪化を招くことなく心機能を改善しうる薬物と考えられた<sup>10)</sup>。

## 副作用

循環器系の副作用として、他薬物より少ないとはいえ、頻脈が2.15%、心室頻拍の出現が1.72%、心室性期外収縮の増加が3.0%、血圧低下が2.15%、心不全の悪化が1.29%認められた。その他、嘔気、嘔吐などの消化器系の副作用が1.29%、頭重、興奮状態など精神神経系の副作用が1.29%認められた<sup>11)</sup>。

## おわりに

心不全の治療目標は、①症状の改善、②血行動態の改善、③運動耐容能改善、④QOLの改善、⑤生命予後の改善である。PDE III inhibitor は肺水腫をとまなうような、体液量の増加した心不全急性期に有用で、①②を改善させることが期待される薬物である。また、当薬物の使用により早期治療が可能となれば、心不全遷延による長期ベッドレストが防止され、骨格筋機能の廃用萎縮を防ぐことが③④にも結びつく。長期使用による⑤に関しては生命予後を改善させるというデータはなく、錠剤は現在発売されていないが、今後大規模な検討が必要である。

## 文献

- 1) 大原秀人, 澤田光平, 小川利明ら: 正常及び実験的心不全犬の左室径並びにモルモット摘出心筋及び洞房結節の活動電位に対する新規強心薬塩酸 Loprinone (E-1020)の作用. 日薬誌 99: 421-433, 1992
- 2) 新 博次, 佐々木照之, 大坂元久ら: 新しい強心薬 E-1020の臨床第I相試験(1) - 静脈内投与試験 -. 臨床薬理 21: 613-621, 1990
- 3) 木全心一, 広沢弘七郎, 笠貫 宏ら: 急性心不全に対する E-1020注射剤の臨床評価 - 単回静注, 点滴静注による急性効果の検討 -. 臨床と研究 69: 248-262, 1992
- 4) Satoh H, Endoh M: Effects of a new cardiotoxic agent 1, 2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-[imidazo (1, 2-a) pyridin-6-yl]-3-pyridine carbonitrile hydrochloride monohydrate (E-1020) on contractile force and cyclic AMP metabolism in canine ventricular muscle. Jap J Pharmacol 52: 215-224, 1990
- 5) Ogawa T, Ohhara H, Tsunoda H, et al: Cardiovascular effects of the new cardiotoxic agent 1, 2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(imidazo [1, 2-a] pyridin-6-yl) -3-pyridine carbonitrile hydrochloride monohydrate. Arzneim. -Forsch. /Drug Res 39: 33-37, 1989
- 6) Tajimi M, Ozaki H, Sato K, et al: Effect of a novel inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase, E-1020, on cytosolic  $\text{Ca}^{++}$  level and contraction in vascular smooth muscle. Arch Pharmacol 344: 602-610, 1991

- 7) 木全心一, 広沢弘七郎, 笠貫 宏ら: 急性心不全に対する E-1020 (塩酸ロプリノン) 注射剤の臨床評価(3) - Placebo との二重盲検比較試験-. 臨床と研究 70 : 225-238, 1993
- 8) 村上林児, 石橋 豊, 盛岡茂文ら: 急性心不全における新規強心薬 E-1020および dobutamine の作用の検討. 臨床と研究 70 : 253-260, 1993
- 9) 東 秋弘, 杉原洋樹, 河野義雄ら: 急性心不全に対する E-1020長時間点滴静注時の効果の検討. 臨床と研究 70 : 295-304, 1993
- 10) 望月孝俊, 芹澤 剛, 百村伸一ら: 虚血性心疾患における新強心薬 E-1020 (ioprinone hydrochloride) の全身及び冠血行動態と左室エネルギー効率におよぼす効果. 臨床と研究 70 : 259-266, 1993
- 11) エーザイ株式会社: 医薬品インタビューフォーム コアテック, 1996, pp.17