

心不全治療における Ca^{2+} -sensitizer の位置づけ

佐々木 達哉*

はじめに

Pimobendan の作用機序は大きく分けて2つある¹⁾。第1が不全心筋フィラメントの減弱したCa感受性を高めること (Ca感受性増強作用)、第2が細胞内のcAMP分解酵素を阻害すること (PDEⅢ阻害作用) である。第1の機序により心筋細胞内のCa overloadを招くことなく心筋収縮力を増大させる。この作用のみでは収縮は改善するが拡張は逆に障害される可能性があるが、第2の機序により弛緩も改善する。さらに血管平滑筋弛緩作用も併せ持つことから、本剤はより効率的に心拍出量を増大させる。使用上、注意すべき点は心筋細胞内cAMPを増加させるので不整脈を誘発する可能性があることである。

急性心不全に対する pimobendan の使用法^{2,3)}

急性心不全に対する pimobendan は静注用強心薬の早期離脱にもっとも臨床的意義があると考えられる。本稿では静注用強心薬の離脱に際しての本剤の適応、非適応、離脱の具体的方法を紹介する。

1. 急性心不全治療における pimobendan の適応と非適応 (表1)

一般に急性心不全の病態、重症度は千差万別でしかも刻々と変化するものであるため、その変化に合わせて機敏に対処することが肝要であり、各病態ごとに最適の時期に最適の治療薬を用いることが治療の原則である。それに加えて静注用強心薬を用いている患者に対しては長期臥床による種々の合併症 (四肢の筋萎縮、褥瘡など) を予防するため、可能な限り早期離床を計るのが最近の傾向

表1 急性心不全における pimobendan の適応と非適応

基本的考え方	早期離床を目的に静注用強心薬から速やかに経口薬へ移行する
適応	急性心不全治療における静注用強心薬の離脱に際し、volume overloadが残存する状態
非適応	1. 低血圧 (収縮期血圧<100 mmHg) 2. 弁狭窄、左室流出路狭窄のある例 3. 血管内脱水

(文献2より改変引用)

である。かかる観点から我々は表1のような条件を満たしておれば積極的に本剤を用いて静注用強心薬を早期に離脱させている。

ただし、pimobendan はPDEⅢ阻害作用による血管拡張作用があるため、本剤を用いた静注用強心薬の離脱法は収縮期血圧が100 mmHgに満たない場合、弁狭窄、左室流出路狭窄のある例では血圧低下を招きやすい。また血管内脱水の例も血圧低下を招きやすいので非適応である。血管内脱水の有無は下大静脈径、体重の増加度と浮腫の程度、可能なら中心静脈圧などにより総合的に判断する。我々の経験では下大静脈径>11 mmかつ中心静脈圧>10 cmH₂Oの例では他の非適応がなければ本剤投与による離脱中に血圧低下をきたした例はない。

2. Pimobendan を用いた静注用強心薬からの離脱方法 (表2)

本剤による静注用強心薬の離脱開始は血行動態の安定と良好な利尿が保たれていることが前提条件である。血行動態と利尿が不安定なら先を急がずに、静注用強心薬で十分に安定化させてから開始したほうが結局は早期離脱ができる。すなわち、

*国立循環器病センター 内科心臓部門
(現・大阪労働衛生センター循環器科)

総カテコラミンなら10 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ 以下, アムリノンなら5 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ 以下にまで減量できてから本剤を用いた離脱を開始するようにしており, そのほうが離脱は円滑に進む。

離脱に際しては, 初期には本剤2.5 mg \times 2を朝夕で投与するが, 最大血中濃度が得られるまで時間がかかるので, 内服1~2時間後に静注用強心薬を減量する。減量のペースはカテコラミンなら一日2 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$, アムリノンなら一日5 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ 以内にすると, 経験的に減量にとまらぬ心不全の悪化のおそれが少ない。減量にとまらぬ心不全の悪化の指標として肺動脈圧の上昇, 肺動脈楔入圧の上昇がもっとも鋭敏であるが, 肺動脈カテーテルを留置していない場合には時間尿量の減少ないし中心静脈圧の上昇を指標としている。本剤開始後に心不全の悪化もなく静注用強心薬を減量しえ, カテコラミンなら3 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$, アムリノンなら5 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ にまで減量できた時点で血行動態が安定していれば, 静注用強心薬を中止している。また離脱後は pimobendan を慢性投与量 (0~2.5 mg/日) まで約1か月かけて減量する。

3. 静注用強心薬からの離脱に際する注意点 (表3)

以上の方法で静注用強心薬の減量中ないし中止後に心不全が悪化する場合は, 十分に心不全がコントロールされる前に離脱を開始したか, 静注用強心薬の減量中のわずかな心不全悪化サインを見

逃したかのいずれかであることが多い。よくある離脱失敗例は静注用強心薬の治療中に電解質バランス, 血中アルブミンの補正をしなかった場合で, その場合は利尿薬による尿排泄ないし third space から血管内への水分のくみ上げが障害され, 静注用強心薬の減量ないし中止によってそれらが表面化するためである。我々は静注用強心薬が十分に入っている段階でそれらを積極的に補正している。それでもなお離脱できない場合は静注用強心薬を離脱直前の量まで増量して, pimobendan 開始の timing を遅らせて (すなわち静注用強心薬をさらに減量しえてから) 再度離脱を試みている。その際は必ず肺動脈カテーテルを留置し, カルシウム拮抗薬, 亜硝酸薬を併用して積極的に減負荷に努めている。

4. 急性心不全治療における pimobendan の位置付け

我々は急性心不全治療においては本剤を静注用強心薬の離脱に限定して使用しているが, 臨床成績からは軽症ならもちろん中等症でも最初から pimobendan と経口利尿薬のみで加療することも可能である。しかし, 急性心不全の刻々と変化する様々な病態に即した様々な静注用薬物が利用できる現在, 即効性があり分単位の微量調節の可能な静注薬を用いることが初期治療の原則である。急性心不全治療では治療初期には静注薬により速やかに病態悪化の悪性サイクルを断ち切り, しか

表3 Pimobendan を用いた静注用強心薬からの離脱の際の注意点

表2 Pimobendan を用いた静注用強心薬からの離脱方法	
Pimobendan 開始の timing	
1. 血行動態の安定	
2. 良好な利尿	
3. 総カテコラミン \leq 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (アムリノンなら \leq 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) まで減量できてから	
減量の方法	
1. 内服1~2時間後に減量開始	
2. 総カテコラミン \leq 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ (アムリノンなら \leq 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ) のペースで減量	
3. 時間尿量 (可能なら PCWP, 肺動脈収縮期圧) を monitor する	
静注用強心薬中止の timing	
1. 血行動態の安定	
2. 総カテコラミン \leq 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (アムリノンなら \leq 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) まで減量できてから	

静注用強心薬の減量中の心不全悪化の原因	
1. 血行動態が十分に安定するまでに減量を開始した場合	
2. 減量のペースが早かった場合	
3. 減量前に電解質, 血中アルブミンの補正ができていなかった場合	
4. 減量中のわずかな心不全の悪化サインを見逃した場合	
静注用強心薬の減量中の心不全悪化の早期発見	
1. 肺動脈収縮期圧の上昇	
2. 時間尿量の減少	
それでもなお離脱できない場合	
1. pimobendan 開始の timing を遅らせて (静注用強心薬をさらに減量しえてから) 再度離脱を試みる	
2. カルシウム拮抗薬, 亜硝酸薬を併用	

(文献2より改変引用)

る後に早期離床を目的に pimobendan を用いるというのが現在の我々の考え方である。

慢性心不全に対する長期投与の効果^{4,5)}

強心薬の慢性心不全患者に対する長期投与結果は必ずしも良好ではなく、死亡率がかえって増大した薬物(ミルリノンなど)も報告されている。本剤の長期投与に関しては、本邦では12~24週のプラセボ対照試験⁶⁾で、欧州では6か月のenalapril およびプラセボとの対照試験⁷⁾で良好な成績が報告されているが、1年以上経過を観察した報告はほとんどない。本稿では digoxin, 利尿薬および ACE 阻害薬を投与されている慢性安定心不全患者に対し pimobendan を追加投与し、2年間にわたり詳細に臨床経過を観察しえた6例を報告する。

1. 対象患者の profile (表4)

対象患者6名の pimobendan 投与前の臨床指標は、左室拡張末期径(LVDd)60 mm以上(平均63.5 mm)、左室駆出率(LVEF)35%未満(平均30%)、peak VO₂(最大酸素摂取量)20 ml/min/kg未満(平均15.7 ml/min/kg)であった。また末梢静脈血中 ANP, BNP 濃度はいずれも100 pg/ml以上(それぞれ平均199, 257 pg/ml)、ノルエピネフリン(NE)濃度は1例を除き400 pg/ml以上(平均559 pg/ml)であった。対象例の本剤投与前に評価した2年後の統計的な累積死亡率は、LVEFと peak VO₂とから10-30%⁸⁾、血中 NE 濃度から

40-70%⁹⁾、血中 ANP 濃度から約50%¹⁰⁾と推定された。

2. 心機能および運動能改善

諸家の報告^{6,7,11,12)}と同様に、今回報告した症例も投与から3ヵ月以内に症状(図1)、左室機能(図2)、運動能が改善し、いずれの指標も投与1年目にはほぼプラトーに達し、投与2年目までその状態を維持した。詳細に検討すると、改善の順番はまず症状(特に運動時の息切れの度合)および LVEF で、次いで体液性因子、LVDD, peak VO₂が改善した。Peak VO₂の改善度は投与開始~3ヵ月までが最大であった。次いで AT が改善し、AT の改善度は投与3ヵ月~1年までが最大であった。これは症状が改善し、患者が日々の運動量を増やすことにより運動に必要な筋肉の循環状態が徐々に改善していったためと推察される。なお心室性期外収縮は投与後も増悪しなかった(図1)。一方、血中 ANP, BNP, NE 濃度は全例投与から3ヵ月以内に低下した(図3)。

3. 投与量に関して

Kuboらは pimobendan 12週投与による運動能改善の度合は、本剤5 mg/日が最高で、2.5 mg/日では効果が劣り、逆に10 mg/日の多量でも効果が減弱したと報告している¹¹⁾。一方、PICO study¹²⁾によると、本剤5 mg/日投与と2.5 mg/日投与で24週目の運動耐容時間延長度に差はなく、現在、投与量と運動能改善の程度に関しては意見の一致がない。今回報告した6例では投与量と心機能、運動

表4 Pimobendan 長期投与例の profile

症例	年齢 性	基礎 疾患	NYHA	SAS (Met)	LVDd (mm)	LVEF (%)	peak VO ₂ (ml/min/kg)	AT (ml/min/kg)	血中 ANP (pg/ml)	血中 BNP (pg/ml)	血中 NE (pg/ml)	Lown 分類
1	57 M	DCM	II M	5-6	64	28	16.8	12.0	122	230	500	1 A
2	62 M	HHD	III	4-5	65	26	14.9	10.5	215	320	652	1 B
3	42 M	DCM	II M	5-6	62	30	17.6	12.6	148	196	453	2
4	64 M	OMI	III	4	64	34	13.2	8.8	197	325	701	1 B
5	67 M	DCM	III	4	67	28	14.0	10.0	342	288	657	4 A
6	58 F	HHD	II M	5-6	60	34	19.0	14.1	139	182	391	1 A
平均					63.5	30	15.7	11.3	199	257	559	

DCM: 拡張型心筋症, HHD: 高血圧性心疾患, OMI: 陳旧性心筋梗塞, NYHA: New York Heart Association 慢性心不全重症度分類, SAS (Specific Activity Scale): 身体活動能力, LVDd: 左室拡張末期径, LVEF: 左室駆出率, peak VO₂: 最高酸素摂取量, AT: 嫌気性代謝閾値, ANP: 心房性利尿ペプチド, BNP: 脳性利尿ペプチド, NE: ノルエピネフリン
(文献4より引用)

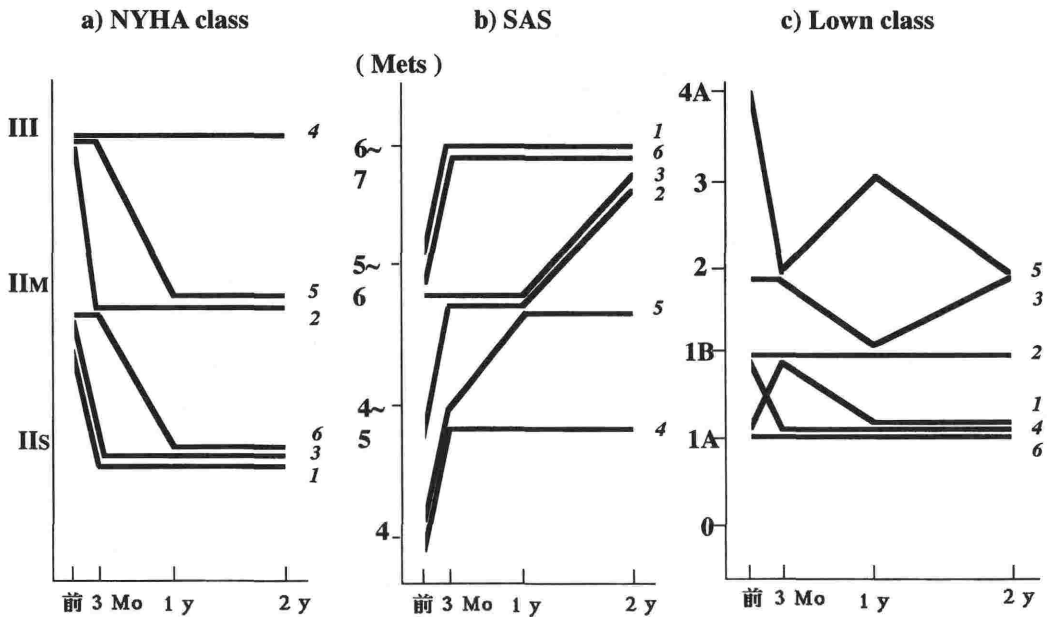


図1 Pimobendan 投与後の臨床指標の変化—症状, 心室性不整脈
 SAS (Specific Activity Scale; Mets): 身体活動能力⁶⁾. 心室性不整脈は Lown の重症度分類で表す.
 前: 投与前, 3 Mo: 投与3 ヲ月目, 1 y: 投与1 年目, 2 y: 投与2 年目. 斜体は各症例を表す.
 (文献4より引用)

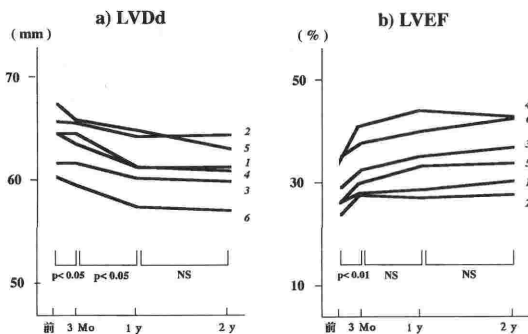


図2 Pimobendan 投与後の臨床指標の変化—左室機能
 LVDD: 左室拡張末期径(mm), LVEF: 左室駆出率(%)
 (文献4より引用)

能, 体液性因子の改善の度合には明らかな関連は認めなかった. 不整脈等の副作用の観点から, 同様な効果があれば長期には少量投与 (2.5 mg/日ないしそれ以下) のほうが望ましいと考えられる.

4. 長期投与に際しての注意点

今回報告した6 例中3 例が pimobendan 投与後

に経口利尿薬を減量し得, また1 例 (症例5) は感冒を契機に脱水を来した (表5). 本剤投与後に利尿が改善する機序は, 1) 強心作用による心拍出量の増加, 2) phosphodiesterase III 阻害による腎血管拡張に伴う腎血流量増加, によると考えられる. しかし, 運動能および心エコー上の心機能の改善がプラトーに達した投与1 年目~2 年目の間にも, 特に血中 ANP の改善を認める例があり (図3), 本剤投与後の利尿改善機序は単なる血行動態の改善だけでは説明できない可能性がある.

一方, 長期投与により自覚症状, 運動能改善に伴う over activity を原因とする心不全の悪化が危惧されるので, 運動耐容能検査の結果に比べて身体活動がまさっている (over activity) 場合は注意が必要である. 運動耐容能検査が施行できない際は, 本剤投与後に SAS (Specific Activity Scale)⁶⁾ による身体活動能が急激に高まった場合には患者指導を徹底すべきと考えられる.

心室性不整脈に関しては, 不適切な症例に用いない限り, 不変ないし心機能の改善とともに減少

表5 Pimobendan 投与後の経口利尿薬の減量

症例	減量時期	薬物	投与前の利尿薬量 (mg/day)	減量後の利尿薬量 (mg/day)
2	6 Mo 目	furosemide	60	40
4	11 Mo 目	furosemide soldactone	60 25	40 0
6	3 Mo 目	furosemide	40	20
5	8 Mo 目に脱水	furosemide	80	20

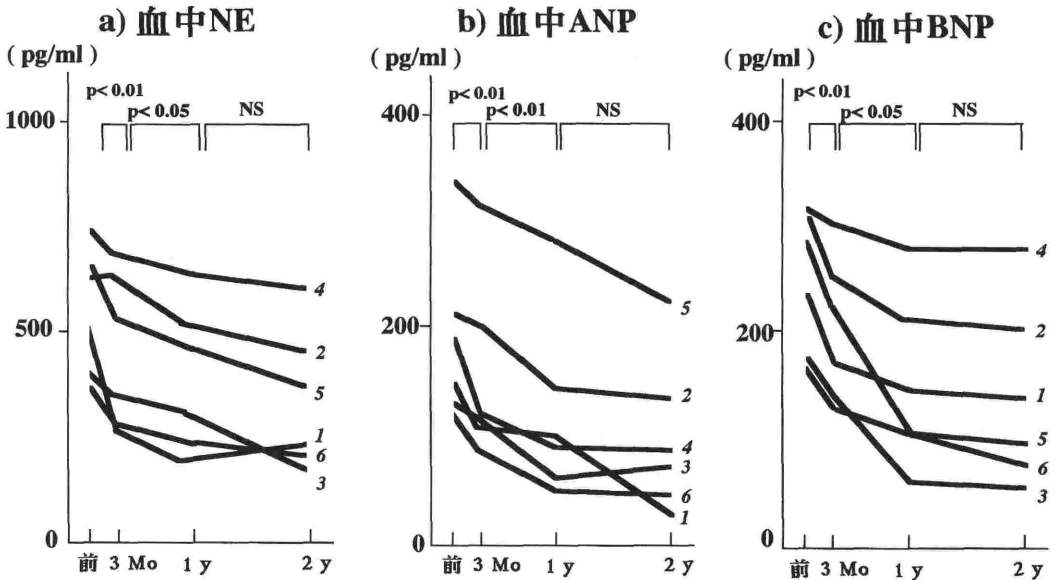


図3 Pimobendan 投与後の臨床指標の変化—体液性因子
 ANP：心房性利尿ペプチド，BNP：脳性利尿ペプチド，NE：ノルエピネフリン
 (文献4より引用)

する傾向にあるが、特に重篤な基礎疾患例、虚血合併例では重篤な心室性不整脈の発生に注意し、少量投与に止めるべきであると思われる。

5. 心不全の予後に及ぼす影響

今回は少数例でかつ placebo を用いた対照試験ではないので、厳密な意味で pimobendan が重症心不全の予後を改善したとは結論できないが、2年間の本剤投与中に死亡例はなく、感冒を契機とした脱水を1例認めたのみである。一般に強心薬の長期投与は心機能・運動能は改善するが心不全の生命予後を悪化させるおそれがあるが、今回の結果からは、本邦でのプラセボを対照とした二重

盲検群間比較試験⁶⁾の結果と同様に、pimobendan は心機能・運動能改善と予後改善を兼ね備えた薬物である可能性が示唆された。

結 語

特徴的な作用機序をもつ抗心不全薬である pimobendan の急性・慢性心不全に対する使用経験と使用に当たっての現在の考え方を報告した。本剤の複雑な薬理作用から、さらに使用例数が増えるにつれ新たな臨床薬理学的側面が明らかになる可能性があり、今後本剤は心不全治療の有力な手段の一つとして認識されるであろうと思われる。

文 献

- 1) Fitton A, Brogden RN: Pimobendan: A review of its pharmacology and therapeutic potential in congestive heart failure. *Drugs Aging* 4 : 417-441, 1994.
- 2) 佐々木達哉: 急性心不全に対する pimobendan の使用経験 - 静注用強心薬離脱に際して. *PharmaMedica* 14 : 155-161, 1996
- 3) 佐々木達哉: 急性心不全 診療のテクニック. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1996
- 4) Sasaki T, Kubo T, Satomi K: Clinical experience on long-term treatment with pimobendan for chronic moderate heart failure: Effects on quality of life, exercise capacity and neurohormonal factors. *Ther Res* 18 : 101-109, 1997
- 5) 佐々木達哉: 慢性心不全管理のテクニック. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1997
- 6) Sasayama S, Asanoi H, Kihara Y, et al: Clinical effects of long-term administration of pimobendan in patients with moderate congestive heart failure. *Heart Vessel* 9 : 113-120, 1994
- 7) Remme WJ, Krayenbuhl HP, Baumann G, et al: Long-term efficacy and safety of pimobendan in moderate heart failure. A double-blind parallel 6-month comparison with enalapril. *Eur Heart J* 15 : 947-956, 1994
- 8) Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al: Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 87 (Suppl. IV) : IV5-IV16, 1993
- 9) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al : Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311 : 819-823, 1984
- 10) Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, et al: Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 13 : 1534-1539, 1988
- 11) Kubo SH, Gollub S, Bourge R, et al: Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. Results of a multicenter trial. *Circulation* 85 : 942-949, 1992
- 12) The Pimobendan in Congestive Heart Failure(PICO) Investigators: Effects of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: Main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 76 : 223-231, 1996