急性心不全に対する NKH477 の臨床的有用性の検討 —用量設定のための多施設共同後期第2相試験—

高野 照 夫^{*1,☆} 細 田 瑳 一^{*2,★} 片 桐 敬^{*3}
本 宮 武 司^{*4} 戸 嶋 裕 徳^{*5} 篠 山 重 威^{*6}
百 村 伸 一^{*7}

(受付：1994年10月7日)

Dose Finding Trial of NKH477 in Patients with Acute Heart Failure : A Multicenter Group Study

Teruo TAKANO^{*1} Saichi HOSODA^{*2} Takashi KATAGIRI^{*3}
Takeshi MOTOMIYA^{*4} Hironori TOSHIMA^{*5} Shigetake SASAYAMA^{*6}
and Shin-ichi MOMOMURA^{*7}

- ^{*1} Division of CCU, Nippon Medical School
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan
- ^{*2} Department of Internal Medicine, The Heart Institute of Japan,
Tokyo Women's Medical College
- ^{*3} The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Showa University
- ^{*4} Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital
- ^{*5} The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Kurume University
- ^{*6} The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyoto University
- ^{*7} The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
University of Tokyo

To evaluate the efficacy and safety of NKH477, a water soluble forskolin derivative, a multicenter group study was conducted in 68 patients with severe heart failure.

Patients were intravenously administered NKH477 at a rate of 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ (low) initially and the dose was increased hourly to 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ (intermediate) and finally to 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ (high).

^{*1} 日本医科大学集中治療室 〒113 東京都文京区千駄木 1-1-5

^{*2} 東京女子医科大学日本心臓血圧研究所 ^{*3} 昭和大学医学部第三内科 ^{*4} 都立広尾病院循環器科

^{*5} 久留米大学医学部第三内科 ^{*6} 京都大学医学部第三内科 ^{*7} 東京大学医学部第二内科

☆ 論文執筆者 ★ 治験総括医師

NKH477 improved the hemodynamics in the patients with severe heart failure, since this agent directly activates adenylate cyclase. The cardiac index (CI) increased significantly and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and systemic vascular resistance (SVR) were significantly decreased.

In the principal physicians' assessment of the global improvement, the percentage of patients judged as "improved" or higher was 20.3% in the low-dose group, 50.8% in the intermediate-dose group and 71.9% in the high-dose group.

Adverse events occurred in 5.9% in the low-dose group, 17.9% in the intermediate-dose group and 30.0% in the high-dose group, increasing with dose. The most common symptoms were palpitation, flush and headache. It is important to also note an increment of arrhythmias.

In the evaluation of usefulness based on the global improvement and overall safety, the percentage of patients in which the treatment was assessed as "useful" or higher was 23.4% in the low-dose group, 57.1% in the intermediate-dose group which showed a significant increase and 73.7% in the high-dose group.

In conclusion, the clinical optimal dose of NKH477 is thought to be 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$.

Key words : heart failure, NKH477, clinical trial, forskolin

緒 論

フォルスコリンは、インド産シソ科の植物 *Coleus forskohlii* から単離されたジテルペンで、強力な血圧降下作用や心筋収縮力増強作用を有し、うっ血性心不全に対し有用であると報告されている¹⁾。その作用機序は特異的で細胞膜に存在する β 受容体を介さずに、cAMP の合成酵素であるアデニル酸シクラーゼを直接活性化し、心不全を改善させると述べられている。フォルスコリン静注薬の心不全に対する有用性はすでに Baumann²⁾ によって示されており、それによると、心拍出量増加、肺毛細管圧低下などの血行動態に対する効果はドブタミンや Na ニトロプルシドより優れていると述べられている。

NKH477 はフォルスコリン誘導体であり、同様にアデニル酸シクラーゼを活性化し陽性変力作用ならびに血管平滑筋弛緩作用を有する³⁻⁶⁾。カテコラミン類あるいは PDE 阻害薬と異なった作用機序によりその有用性が言われている。本邦でもすでに平成 2 年に前期第 2 相試験において急性心不全および慢性心不全の急性増悪を対象にして本薬の効果を検討したところ、有用性、安全性、心行動態および心機能の改善が確認されている⁷⁾。本稿では上記試験の結果に基づき至適用量を検討

した後期第 2 相試験結果を報告する。

対象と方法

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）を対象とし、Tab. 1 に示す全国 43 施設で多施設共同試験を、平成 2 年 12 月から平成 4 年 3 月に実施した。

1. 対 象

急性心不全あるいは慢性心不全の急性増悪期の患者で、肺動脈楔入圧または肺動脈拡張期圧が 18 mmHg 以上、年齢は原則として 20～79 歳の入院患者を対象とした。

ただし、次のいずれかに該当する患者は対象から除外した。

心原性ショック、血圧の高い心筋梗塞症、不安定狭心症および重篤な狭心症、高度弁狭窄症、閉塞性肥大型心筋症、重篤な不整脈、重症高血圧および重症低血圧、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症、重篤な脳・肝・腎機能障害、薬物アレルギー、妊婦または妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人、その他、担当医が試験の対象として不適当と判断した場合。

なお、試験に先立ち、試験の目的、方法、予想される効果および危険性等について説明し、書面

Tab.1 参加施設一覧

施設名	科名	研究者名
北海道大学医学部	循環器内科	安田寿一 ¹⁾ 西島宏隆
市立旭川病院	循環器内科	舘田邦彦 平沢邦彦
岩手医科大学医学部	第二内科	平盛勝彦 深見健一 藤原拓也
東北大学医学部	第一内科	瀧島 任 ²⁾ 池田 淳
獨協医科大学	第一内科	飯塚昌彦 小川研一 前沢宏志
獨協医科大学	集中治療部	奥田千秋 樋口 純
自治医科大学・大宮医療センター	心臓血管科	斎藤宗靖 中村精岳
帝京大学医学部	第二内科	佐藤友英 石川康朗 矢部順一
日本大学医学部・板橋病院	第二内科	斎藤 顕 森内正人 水村恒雄
日本医科大学	集中治療室	高野照夫 田中啓治
東京大学医学部	第二内科	杉本恒明 ³⁾ 芹沢 剛 百村伸一 松井 浩
東京医科歯科大学医学部	第二内科	廣江道昭 野上昭彦
三井記念病院	循環器センター	山口 徹 ⁴⁾ 橋本英樹
東京医科大学	第二内科	伊吹山千晴 竹内 徹 高沢謙二
東京女子医科大学・日本心臓血圧研究所	内科	細田璣一 川名正敏 上田みどり
虎の門病院	循環器センター	関 顕 西山信一郎 今村 浩
心臓血管研究所	内科	加藤和三 相良耕一
都立広尾病院	循環器科	本宮武司 柳瀬 治
昭和大学医学部	第三内科	片桐 敬 後藤英道
武蔵野赤十字病院	循環器科	丹羽明博 尾林 徹 松川涼子
横須賀共済病院	内科	是永正義 梅澤滋男
北信総合病院	内科	宮原康弘 杉本圭市 矢島隆司 合屋雅彦
富山医科薬科大学医学部	第二内科	篠山重威 ⁵⁾ 麻野井英次 石坂真二
県西部浜松医療センター	循環器科	矢部誠太郎 李 鍾国
名古屋大学医学部	第一内科	林 博史
名古屋第一赤十字病院	循環器科	大野三良 大杉茂樹 神谷春雄 浅井博美
		佐野宏明
名古屋第二赤十字病院	循環器科	伊藤昭男 永田浩三 三輪田悟
藤田保健衛生大学医学部	循環器内科	野村雅則 黒川 洋
三重大学医学部	第一内科	中野 赳 山門 徹 位田正明 説田守道
		中島一樹
京都大学医学部	第三内科	河合忠一 ⁶⁾ 久萬田俊明
洛和会音羽病院	心臓病センター	中島久宜
関西医科大学	第二内科	稲田 満
大阪大学医学部	第一内科	堀 正二 是恒之宏
桜橋渡辺病院	循環器内科	南野隆三 東野順彦
国立循環器病センター	心臓内科	土師一夫 ⁷⁾ 宮崎俊一 猿渡 力
神戸大学医学部	第一内科	横山光宏 竹内素志
神戸市立中央市民病院	循環器内科	吉川純一 小泉克也
山口大学医学部	第二内科	楠川禮造 ⁸⁾ 松崎益徳 片山和裕
小倉記念病院	循環器科	延吉正清 阿部正幸
九州大学医学部	循環器内科	竹下 彰 砂川賢二 ⁹⁾
久留米大学医学部	第三内科	戸嶋裕徳 ¹⁰⁾ 本間友基
熊本大学医学部	循環器内科	泰江弘文 城ヶ崎倫久 吉村道博
済生会熊本病院	循環器内科	早崎和也 本田 喬

¹⁾ 現 北海道大学名誉教授²⁾ 現 東北大学名誉教授³⁾ 現 関東中央病院⁴⁾ 現 東邦大学大橋病院第三内科⁵⁾ 現 京都大学第三内科⁶⁾ 現 京都大学名誉教授⁷⁾ 現 大阪市立総合医療センター⁸⁾ 現 山口大学名誉教授⁹⁾ 現 国立循環器病センター¹⁰⁾ 現 久留米大学附属医療センター

観察期間			試 験 期 間							投 与 終 了 後
-15 投与 分 直前			0 分	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr
投 与 量			0.25 μ g/kg/min		0.5 μ g/kg/min		0.75 μ g/kg/min		投与終了	
自覚症状										
身体所見										
心 血 行 動 態	血圧	○ ○	○	○	○	○	○	○	○	○
	心拍数	○ ○	○	○	○	○	○	○	○	○
	平均右房圧	○ ○	○	○	○	○	○	○	○	○
	肺動脈圧	○ ○	○	○	○	○	○	○	○	○
	肺動脈楔入圧	○ ○	○	○	○	○	○	○	○	○
	心拍出量	○ ○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿 量		○		○		○		○		○
心 電 図	連続モニター									
	12誘導	○							○ ²⁾	○
胸部 X 線		○								
臨床検査		○							○ ³⁾	
副作用										
効果判定				↑ ¹⁾	↑	↑ ¹⁾	↑	↑	↑	

¹⁾ この時点で効果判定し、無効と判定された場合は増量する。

²⁾ 投与終了時に実施するものとする。

³⁾ 投与終了後3日以内に実施するものとする。

Fig. 1 NKH477 第2相（後期）試験スケジュール

または口頭により本人または家族の同意を得た。

2. 方 法

1) 試験薬

試験薬としてNKH477を1バイアル中に20 mg含有する注射用凍結乾燥製剤を生理食塩液に溶解し用いた。

2) 試験方法

Fig. 1 に試験計画表を示す。試験開始前に、自覚症状、身体所見および心行動態を観察し、心電図、胸部X線写真、臨床各種検査を行い、かつ心行動態諸値が15分以上安定していることを確認した後、試験を開始することとした。

薬剤の投与は、臨床症状と血行動態を観察しながら持続注入ポンプを用いて持続静注した。投与は0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ から開始し、0.5, 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ と1時間ごとに漸増した。ただし、0.25 と0.5

$\mu\text{g/kg/min}$ では投与後30分が無効の場合には直ちに増量することとした。

なお、併用薬は原則としてジギタリス以外の経口強心薬、血管拡張薬、PDE阻害薬、cAMP剤、降圧利尿薬の併用を禁止とした。これらの薬剤が試験開始前に使用されていた場合は、各薬剤の消失半減期の2倍以上の休薬期間をとることとした。ジギタリス製剤は、用法・用量を変更せずに併用してもよいこととし、カテコラミン製剤は、ドパミンのみ10 $\mu\text{g/kg/min}$ 以下で用量を変更しない限り併用を可能とした。

3. 観察項目および検査方法

1) 自覚症状、身体所見

心不全に基づく自覚症状として呼吸困難、動悸、全身倦怠感、胸部圧迫感および咳嗽・喀痰について、身体所見として過剰心音の有無、四肢冷感、

チアノーゼ、肺湿性ラ音、肝腫大、浮腫および頸静脈怒張について観察した。

2) 胸部X線所見

胸部X線は試験薬投与前に撮影し、肺うっ血の程度、胸水の有無などについて観察した。

3) 心電図

投与前15分より投与終了1時間後まで心電図を連続モニターし、投与前、投与終了時および投与終了1時間後に12誘導心電図を記録した。

4) 血行動態

血圧(収縮期:BP_s, 拡張期:BP_d, 平均:BP_m)、心拍数(HR)およびSwan-Ganzカテテルを用いて平均右房圧(RAP)、肺動脈圧(収縮期:PAP_s, 拡張期:PAP_d, 平均:PAP_m)、肺毛細管圧(PCWP)、心拍出量(CO)を測定した。測定はFig. 1のように、投与開始15分前、投与直前、投与開始後30分ごとに投与終了まで、および投与終了1時間後に行った。

なお、これらの測定値より心係数(CI)、1回拍出係数(SVI=CI/HR)、肺血管抵抗[PVR=(PAP_m-PCWP)×80/CO]、全身血管抵抗[SVR=(BP_m-RAP)×80/CO]を算出した。

5) 重症度分類

NYHA心機能分類、心不全の重症度分類、Forresterの血行動態分類により試験薬投与前に評価した。

6) 尿量

観察期および治療期の各時間尿を計測した。また、原則として投与終了1時間後の時間尿も計測した。

7) 臨床検査

投与前および投与終了3日以内に以下に示す検査を行った。

- (1) 血液学的検査: 赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球分画
- (2) 血液生化学的検査: 総蛋白, 総ビリルビン, LAP, 直接ビリルビン, GOT, GPT, Al-P, LDH, CPK, γ -GTP, 総コレステロール, BUN, 血清クレアチニン, 血清尿酸, 血清電解質(Na, K, Cl)

- (3) 尿検査(定性): 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン
- 8) 副作用

観察期にみられず、試験薬投与後に新たに出現した症状、所見は、試験薬との因果関係を明白に否定できる場合を除き副作用として扱い、内容、程度、発現時期、経過、試験薬との関連性を調査した。

また、試験薬投与終了後に出現した症状については、そのときの最終投与量での副作用とした。

4. 効果判定

各投与量の薬効評価は0.25, 0.5および0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ の各用量の投与30分後と1時間後に下記項目について評価した。

1) 全般改善度

全般改善度は試験終了時に試験薬投与直前からの推移を総合的に判断して判定した血行動態、自覚症状、身体所見の改善度を総合し6段階(①著明改善, ②改善, ③軽度改善, ④不変, ⑤悪化, ⑥判定不能)で評価した。

2) 概括安全度

概括安全度は副作用および臨床検査値の異常変動の有無、内容、推移を総合し4段階(①副作用なし, ②副作用を認めたが無処置で継続投与が可能な程度であり臨床的には特に問題なし, ③臨床的に問題で何らかの処置を必要とするが投与継続が可能な程度, ④臨床的に問題で投与中止が必要)に分け評価した。

3) 有用度

以上の全般改善度と概括安全度を総合し、有用度を6段階(①極めて有用, ②有用, ③やや有用, ④無用, ⑤使用禁止, ⑥判定不能)に分け評価した。

5. 解析方法

有意差検定は分布状態を調査し、正規分布に対してはpaired-t検定を用いた。有意水準は両側5%とし、測定値は平均±標準誤差により表示した。

なお、基礎疾患別(虚血性心疾患, 拡張型心筋症, 弁疾患), NYHA分類別, Forrester分類別,

* 除外の内訳：基礎疾患違反（甲状腺機能亢進症）1例，併用薬違反（ランシックス，カルグート，アーキンZ等併用）2例，直前値欠測1例，計4例

Fig. 2 症例構成

カテコラミン併用別（併用，非併用），年齢別の各項目について層別解析を行い，有意差検定はt検定および χ^2 検定を用いた。

試験成績

1. 症例構成

急性心不全および慢性心不全の急性増悪期68例で，そのうち甲状腺機能亢進症1例，併用薬違反（本薬投与前に利尿薬，経口強心薬が投与されていた）2例，試験前の血行動態が安定していなかった1例の合計4例は，全般改善度および有用度の解析から除外し，概括安全度のみを採用した（Fig. 2）。

したがって，以上の理由により解析症例は64例であった。

Tab. 2 背景因子

症例数				症例数		
性 別	男	51	Forrester 分類	I	4	
	女	13		II	31	
年 齢	18～39	5		III	1	
	40～49	1		IV	28	
	50～59	12	合 併 症	無	27	
	60～69	24		有	37	
	70～84	22			19	
基 礎 疾 患 (重複あり)	急性心筋梗塞	5			14	
	陳旧性心筋梗塞	18			7	
	弁膜症	16			12	
	拡張型心筋症	24	既 往 症	無	33	
	高血圧性心疾患	5		有	31	
	その他	5				
病 型 1	急性	13	心胸郭比(%) (Mean±S. D.)		64.9±7.0 (n=60)	
	慢性の急性増悪期	51				
病 型 2	左心不全	23	試験開始前の 心不全治療薬 使用の有無	無	15	
	両心不全	41		有	49	
NYHA 分類	II	2			38	
	III	32			26	
	IV	29			27	
	不明	1			12	
心不全重症度 分類	I	1			6	
	II	1			7	
	III	25	カテコラミン 使用の有無	無	57	
	IV	19		有	7	
	V	17				
	不明	1				

Tab. 3 心行動態諸値の動き

	投与前	0.25 $\mu\text{g/kg/min}$	0.5 $\mu\text{g/kg/min}$	0.75 $\mu\text{g/kg/min}$
HR (beats/min)	91.8 $\pm$ 2.7 (64)	94.0 $\pm$ 2.7 (64)*	100.0 $\pm$ 2.7 (62)**	106.4 $\pm$ 3.0 (57)**
BPs (mmHg)	126.5 $\pm$ 4.0 (64)	126.2 $\pm$ 3.8 (63)	128.1 $\pm$ 3.7 (62)	124.8 $\pm$ 3.9 (57)
BPd (mmHg)	75.7 $\pm$ 2.1 (64)	73.2 $\pm$ 2.1 (63)*	72.7 $\pm$ 1.9 (62)**	70.4 $\pm$ 2.2 (57)**
BPM (mmHg)	93.5 $\pm$ 2.5 (64)	91.9 $\pm$ 2.7 (63)	91.3 $\pm$ 2.2 (62)**	88.4 $\pm$ 2.5 (57)**
CI (L/min/m ²)	2.44 $\pm$ 0.08(63)	2.70 $\pm$ 0.09(63)**	3.23 $\pm$ 0.10(62)**	4.05 $\pm$ 0.21(57)**
PCWP (mmHg)	26.8 $\pm$ 1.0 (64)	24.2 $\pm$ 1.2 (64)**	21.2 $\pm$ 1.2 (62)**	18.8 $\pm$ 1.2 (57)**
PAPs (mmHg)	52.1 $\pm$ 1.9 (64)	50.2 $\pm$ 2.0 (64)*	44.9 $\pm$ 2.1 (62)**	43.0 $\pm$ 2.1 (57)**
PAPd (mmHg)	26.1 $\pm$ 1.2 (64)	23.8 $\pm$ 1.3 (64)**	21.0 $\pm$ 1.3 (62)**	19.4 $\pm$ 1.3 (57)**
PAPm (mmHg)	35.8 $\pm$ 1.3 (64)	34.1 $\pm$ 1.5 (64)**	30.9 $\pm$ 1.5 (62)**	29.0 $\pm$ 1.5 (57)**
RAP (mmHg)	10.2 $\pm$ 0.7 (62)	8.3 $\pm$ 0.6 (61)**	7.1 $\pm$ 0.6 (59)**	6.0 $\pm$ 0.6 (54)**
PVR (dynes $\cdot$ sec $\cdot$ cm ⁻⁵)	206.4 $\pm$ 18.9(64)	206.9 $\pm$ 19.6(64)	168.1 $\pm$ 16.1(62)*	145.1 $\pm$ 10.5(57)**
SVR (dynes $\cdot$ sec $\cdot$ cm ⁻⁵)	1883 $\pm$ 77 (62)	1723 $\pm$ 81 (60)**	1438 $\pm$ 61 (59)**	1200 $\pm$ 64 (54)**
SVI (ml/beat/m ²)	28.4 $\pm$ 1.4 (63)	30.7 $\pm$ 1.5 (63)**	33.6 $\pm$ 1.3 (62)**	39.0 $\pm$ 1.9 (57)**

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Paired t-test (vs 投与前) ()内は例数

2. 患者背景因子

Tab. 2 に患者の背景を示した。急性心不全が 13 例、慢性心不全の急性増悪が 51 例の計 64 症例で、基礎疾患別では拡張型心筋症 24 例、弁膜症 16 例、陳旧性心筋梗塞症 18 例、急性心筋梗塞症 5 例、高血圧性心疾患 5 例、その他であった。NYHA 心機能分類は II 度 2 例、III 度 32 例、IV 度 29 例であり、年齢は 18~84 歳 (平均 62 歳 $\pm$ 1.8 歳)、性別は男性 51 例、女性 13 例であった。

3. 心行動態に対する効果

Tab. 3 に各用量での心行動態の変化を、Fig. 3 に心係数、肺毛細管圧、1 回心拍出量係数、全末梢血管抵抗の推移を示す。

各指標は各用量投与 60 分値を用いたが、途中増量などで 30 分値しかない場合は、そのときの心行動態の値を使用した。

心係数 (CI) は Fig. 3 左上段のごとく、NKH 477 投与前 2.44 $\pm$ 0.08 L/min/m²が、0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ で 2.70 $\pm$ 0.09 L/min/m² と有意 ($p < 0.01$) の増加を示し、さらに 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ では 3.23 $\pm$ 0.10 L/min/m²、0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ においては 4.05 $\pm$ 0.21 L/min/m² と、ともに有意に増加した ($p < 0.01$)。

Fig. 3 右上段の肺毛細管圧 (PCWP) は、投与

前 26.8 $\pm$ 1.0 mmHg が、0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ で 24.2 $\pm$ 1.2 mmHg と有意 ($p < 0.01$) に低下し、さらに 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ では 21.2 $\pm$ 1.2 mmHg、0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ の投与量増加においては 18.8 $\pm$ 1.2 mmHg と有意の減少を示した ($p < 0.01$)。

また Fig. 3 下段のごとく 1 回心拍出量係数 (SVI) は漸次増量にしたがい有意に増加し ($p < 0.01$)、全末梢血管抵抗 (SVR) は有意の低下が認められた ($p < 0.01$)。

血圧は、Fig. 4 のごとく拡張期血圧 (BPd) は有意の低下をみたが、収縮期血圧 (BPs) の変化はわずかであった。

心拍数 (HR) は有意の変化を示し投与前 91.8 $\pm$ 2.7 beats/min であったのに対し、0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ では 94.0 $\pm$ 2.7 beats/min と増加、さらに 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ では 100.0 $\pm$ 2.7 beats/min、0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ では 106.4 $\pm$ 3.4 beats/min とそれぞれ有意に増加した。

なお、上記の成績に基づき心機能曲線の変化を調べると、Fig. 5 のごとく、用量に応じて左上に移動し、それぞれの心機能は改善を示した。

Forrester's hemodynamic subset による HS-II と HS-IV に分け投与量別に検討すると、Tab. 4 のごとく、肺毛細管圧 (PCWP) は両群とも用量増加にしたがい低下した。また HS-II では HS-

Fig. 3 心係数, 肺動脈楔入圧, 1 回心拍出係数, 全末梢血管抵抗の変化

Fig. 4 血圧, 心拍数の変化

IVに比べより著明に低下の傾向にあり、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与では HS-IIが HS-IVより有意の低下を示した。一方、心係数(CI)は投与量増加に伴い増加を示し、 0.25 と $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とともに HS-IVで HS-IIよりも有意に増大した。すなわち、HS-IIでは肺毛細管圧の低下が、また心係数の低い HS-IVでは心係数の増大がより著明であった。いずれにおいても最高用量の $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では、PCWP と CI は著しい改善を示した。また、1 回心拍出係数 (SVI) の増加は、各用量において HS-IVが HS-II に比べその増加率が有意に大きかった。

Fig. 5 心機能の変化

4. 尿 量

Fig. 6 に NKH477 投与前、投与後 1 時間、2 時間、3 時間の平均投与量と平均尿量を示す。時間尿は本薬投与前には $73.3 \pm 9.8 \text{ ml}$ であったが、投与 2 時間後（このときの平均投与量は $0.60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）には $134.1 \pm 14.5 \text{ ml}$ と有意 ($p < 0.01$) に増加した。

さらに、尿量増加は投与前の尿量が 40 ml 以下の尿量減少例 (18 例) において著明で、この群では投与前の時間尿が $20.8 \pm 2.5 \text{ ml}$ であったものが、1 時間後に $47.4 \pm 10.4 \text{ ml}$ ($p < 0.05$)、投与 2 時間後に $103.3 \pm 16.1 \text{ ml}$ ($p < 0.01$) と有意の増加を認めた。

5. 自覚症状および身体所見

本薬投与前に呼吸困難は 32 例にみられたが、投与終了時に 22 例 (69%) に症状の改善がみられた。同様に、動悸は 11 例中 5 例 (45%)、全身倦怠感 は 28 例中 11 例 (39%)、胸部圧迫感 は 10 例中 8 例 (80%)、咳嗽・喀痰は 24 例中 16 例 (67%) において症状の改善がみられた。

身体所見は、四肢冷感が 15 例中 11 例 (73%) と最も多くみられ、肺湿性ラ音消失 44 例中 20 例 (45%)、頸動脈怒張 43 例中 16 例 (37%) の順で、

Tab. 4 Forrester's H-S 分類別血行動態の動き

		Forrester		t-test
		HS-II (n=31)	HS-IV (n=28)	
PCWP	投与前	26.0	29.5	
	$0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	23.4 (-10.5)	27.5 (-7.6)	N. S.
	$0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	18.5 (-28.4)	25.5 (-14.8)	*
	$0.75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	17.6 (-32.9)	22.0 (-28.4)	N. S.
CI	投与前	2.89	1.91	
	$0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	3.05 (5.9)	2.28 (20.2)	**
	$0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	3.54 (23.9)	2.87 (52.7)	**
	$0.75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	4.74 (65.5)	3.32 (77.8)	N. S.
SVI	投与前	34.6	21.3	
	$0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	35.5 (2.6)	25.0 (19.1)	**
	$0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	37.5 (12.0)	28.6 (39.7)	**
	$0.75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	44.2 (35.9)	32.5 (58.1)	*

() 内は投与前からの変化率 * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

(Mean ± S.E.; + = $P < 0.1$; ++ = $P < 0.01$ 投与前値との paired t-test)
下段 () 内は平均投与量

Fig. 6 尿量の変化

次いでチアノーゼ 3 例中 1 例 (33%), 浮腫 24 例中 7 例 (29%), 肝腫大 38 例中 3 例 (8%) において改善がみられた。

6. 臨床検査

Tab. 5 に、投与前後の臨床検査値を示す。赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、総蛋白において有意の変動がみられたがいずれも正常範囲の変化であった。

BUN、血清クレアチニン、血清尿酸、血清Kは有意に低下した。これらは心不全の改善の結果、特に利尿効果発現によるものと解釈された。

なお、本試験において肝機能と腎機能の臨床検査値に異常を認めたものが 2 例あった。1 例は、73 歳、男、陳旧性心筋梗塞、拡張型心筋症により NYHA IV 度、心不全重症度 III、Forrester's HS-IV の重症心不全であり、投与前 GPT 34 U、GOT

53 U、LDH 741 U、Cr 1.1 mg/dl、BUN 29.0 mg/dl の症例に本試験を実施し、その翌日 GPT 1760 U、GOT 2870 U、LDH 12580 U、Cr 1.4 mg/dl、BUN 36.8 mg/dl と異常高値を示した。これに対し血漿交換などによって上記異常値は正常に復した。本薬との因果関係について主治医の見解は、不明であると報告している。また他の 1 例は、64 歳、女、拡張型心筋症による NYHA III 度、心不全重症度 IV、Forrester's HS-IV の重症心不全例で、C 型肝炎を合併しており、試験前 GPT 429 U、GOT 3210 U であったが、投与前血行動態は PCWP 19 mmHg、CO 2.50 L/min であったので、主治医はこの試験に耐えうると判断し試験が行われた。その結果、PCWP 17 mmHg、CO 3.54 L/min と改善を示し、また異常であった肝機能は GPT 360 U、GOT 2765 U で、C 型肝炎に悪影響をもたらさなかった。中央委員会の審査では、この試験に組み入れたものは極力採用する方針であるので解析対象例に加えた。

7. 効果判定

1) 全般改善度

Tab. 6 に示すように、総合判定においては解析対象 64 例の全般改善度は 70.3% (64 例中「著明改善」が 18 例、「改善」が 27 例) が改善以上と判定された。

各用量別にみると、0.25 µg/kg/min 群では「改善」以上の累積率は 20.3% (64 例中「著明改善」が 2 例、「改善」が 11 例) と低値であり、0.5 µg/kg/min 群では 50.8% (63 例中「著明改善」が 12 例、「改善」が 20 例) の成績を示し、また 0.75 µg/kg/min 群は 71.9% (57 例中「著明改善」が 18 例、「改善」が 23 例) と全般改善度は最もよい値であった。

2) 概括安全度

Tab. 7 に示すように、総合判定では 67.6% (68 例中 46 例) において副作用なしと判定された。

各用量別にみると、0.25 µg/kg/min 投与群では「副作用なし」は 94.1% (68 例中 64 例)、であったが 0.5 µg/kg/min 群では 82.1% (67 例中 55 例)、0.75 µg/kg/min 群は 66.7% (60 例中 40 例)

Tab. 5 臨床検査値

		試験開始前	試験開始後	Paired t-test
血液学的 検 査	赤血球 $\times 10^4/\text{mm}^3$	425 $\pm$ 73(67)	414 $\pm$ 69(67)	*
	白血球 $/\text{mm}^3$	7754 $\pm$ 3525(67)	8037 $\pm$ 3194(67)	N. S.
	ヘモグロビン g/dl	13.0 $\pm$ 2.2(67)	12.7 $\pm$ 2.1(67)	*
	ヘマトクリット %	39.3 $\pm$ 6.7(67)	38.2 $\pm$ 6.3(67)	*
	血小板数 $\times 10^4/\text{mm}^3$	17.7 $\pm$ 4.9(67)	16.2 $\pm$ 5.2(67)	**
	好中球 %	69.3 $\pm$ 10.9(49)	73.0 $\pm$ 10.6(49)	*
	白血球 分画			
	好酸球 %	1.8 $\pm$ 2.2(49)	1.7 $\pm$ 1.8(48)	N. S.
	好塩基球 %	0.77 $\pm$ 0.77(49)	0.54 $\pm$ 0.55(47)	N. S.
血液生化学 的 検 査	リンパ球 %	21.9 $\pm$ 9.8(49)	18.0 $\pm$ 8.4(49)	**
	単 球 %	5.6 $\pm$ 2.7(49)	6.1 $\pm$ 2.8(49)	†
	総蛋白 g/dl	6.40 $\pm$ 0.71(67)	6.20 $\pm$ 0.68(67)	**
	総ビリルビン mg/dl	1.37 $\pm$ 1.33(67)	1.39 $\pm$ 1.30(68)	N. S.
	直接ビリルビン mg/dl	0.69 $\pm$ 1.13(44)	0.71 $\pm$ 1.03(45)	N. S.
	GOT IU/L	87.7 $\pm$ 389.2(67)	115.6 $\pm$ 474.6(68)	N. S.
	GPT IU/L	44.0 $\pm$ 61.1(67)	61.2 $\pm$ 214.5(68)	N. S.
	LDH IU/L	542.1 $\pm$ 665.8(66)	700.0 $\pm$ 1573.6(68)	N. S.
	CPK IU/L	146.8 $\pm$ 304.3(64)	127.7 $\pm$ 216.3(61)	†
	LAP IU/L	99.1 $\pm$ 151.3(46)	97.9 $\pm$ 149.0(41)	N. S.
	γ -GTP IU/L	73.1 $\pm$ 167.3(59)	73.1 $\pm$ 177.5(54)	N. S.
	総コレステロール mg/dl	163.6 $\pm$ 48.2(60)	163.9 $\pm$ 48.2(60)	N. S.
	BUN mg/dl	25.7 $\pm$ 12.8(67)	23.4 $\pm$ 12.7(67)	**
	血清クレアチニン mg/dl	1.28 $\pm$ 0.59(67)	1.20 $\pm$ 0.57(67)	*
	血清尿酸 mg/dl	7.64 $\pm$ 3.06(61)	7.24 $\pm$ 2.94(60)	*
	Na mEq/L	138.4 $\pm$ 5.0(67)	138.5 $\pm$ 4.5(66)	N. S.
	K mEq/L	4.14 $\pm$ 0.63(67)	3.95 $\pm$ 0.42(66)	*
	Cl mEq/L	102.1 $\pm$ 5.8(67)	101.5 $\pm$ 4.9(65)	N. S.

Mean $\pm$ S. D. (例数) †: p<0.1, *: p<0.05, **: p<0.01

Tab. 6 効果判定—全般改善度—

		著明改善	改 善	軽度改善	不 変	悪 化
Total	64 例	18 (28.1)	27 (70.3)	13 (90.6)	2 (3.1)	4 (6.3)
0.25 $\mu\text{g/kg/min}$	64 例	2 (3.1)	11 (20.3)	20 (51.6)	31 (48.4)	0
0.5 $\mu\text{g/kg/min}$	63 例	12 (19.0)	20 (50.8)	22 (85.7)	7 (11.1)	2 (3.2)
0.75 $\mu\text{g/kg/min}$	57 例	18 (31.6)	23 (71.9)	12 (93.0)	1 (1.8)	3 (5.3)

()内は%表示, ただし軽度改善までは累積%

Tab. 7 効果判定—概括安全度—

		副作用 なし	副作用を認めたが、無 処置で継続投与が可能 な程度であり、臨床的 には特に問題なし	臨床的に問題で、何 らかの処置を必要と するが、投与継続が 可能な程度	臨床的に問題で、投 与中止が必要
Total	68 例	46 (67.6)	12 (17.6)	6 (8.8)	4 (5.9)
0.25 $\mu\text{g/kg/min}$	68 例	64 (94.1)	3 (4.4)	1 (1.5)	0
0.5 $\mu\text{g/kg/min}$	67 例	55 (82.1)	9 (13.4)	2 (3.0)	1 (1.5)
0.75 $\mu\text{g/kg/min}$	60 例	40 (66.7)	11 (18.3)	6 (10.0)	3 (5.0)

()内は％表示

Tab. 8 効果判定—有用度—

		極めて有用	有 用	やや有用	無 用	禁使用	判定不能
Total	64 例	16 (25.0)	30 (71.9)	10 (87.5)	3 (4.7)	4 (6.3)	1 (1.6)
0.25 $\mu\text{g/kg/min}$	64 例	2 (3.1)	13 (23.4)	20 (54.7)	29 (45.3)	0	0
0.5 $\mu\text{g/kg/min}$	63 例	12 (19.0)	24 (57.1)	18 (85.7)	7 (11.1)	2 (3.2)	0
0.75 $\mu\text{g/kg/min}$	57 例	16 (28.1)	26 (73.7)	10 (91.2)	2 (3.5)	2 (3.5)	1 (1.8)

()内は％表示、ただしやや有用までは累積％

で投与量を増加すると副作用は多くみられた。

3) 有用度

Tab. 8 に示すように、本薬の有用性の検討では有用以上が 71.9% (64 例中「極めて有用」が 16 例、「有用」が 30 例) であった。

各用量別にみると、0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ 群では「有用」以上の累積率は 23.4% (64 例中「極めて有用」が 2 例、「有用」が 13 例) と低い値を認めた。しかし、0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ 群では 57.1% (63 例中「極めて有用」が 12 例、「有用」が 24 例) に有用以上の判定がされ、さらに 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ の増量群では 73.7% (57 例中「極めて有用」が 16 例、「有用」が 26 例) であった。なお、有用以上は 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ 群で 23.4%、0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ 群で 57.1% を示し両群で有意な差を認めた ($P < 0.01$)。

8. 副作用

副作用は 68 例中 25 例 (36.8%) 延べ 33 件に認めた。Tab. 9 に各用量で報告された副作用を示す。0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ で 68 例中 4 件、0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ で 67 例中 15 件、0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ では 60 例中 28 件の副作用があった。

これらのうち、最も重大な副作用は不整脈で、心室頻拍 (VT) が各投与量で各 1 例に認められ、また用量増加とともに PVC の出現または増加が多く、それぞれ 2 例、6 例、7 例にみられた。また、心房細動 (Af) の出現は 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ の 1 例に認めた。そのほか高用量では、動悸、顔面潮紅・熱感、頭痛・頭重感などの血管拡張に基づく随伴症状を多く認め、血圧低下は 2 例、嘔吐 1 例がみられた。

なお、主治医によって副作用の程度が中等度以

Tab. 9 副作用症状の種類

副作用の種類		0.25 $\mu\text{g/kg/min}$	0.5 $\mu\text{g/kg/min}$	0.75 $\mu\text{g/kg/min}$
不整脈	頻脈		2 (1)	1 (1)
	VT	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	徐脈			1 (1)
	PVC	2	6 (4)	7 (4)
	Af			1 (1)
血圧低下				2 (1)
顔面潮紅・顔面熱感			2 (1)	4 (1)
動悸		1	2 (1)	6 (3)
頭痛・頭重感			2 (1)	4 (2)
嘔吐				1 (1)
Total 発生件数		4 (1)	15 (9)	28 (16)
症 例 数		4/68 (5.9%)	12/67 (17.9%)	21/60 (35.0%)

()内は中等度以上の症例。その他、1症例に肝機能障害および腎機能障害が、翌日の臨床検査値異常により認められた。

上と判定されたものは、Tab. 9 括弧内にみるとく、0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ では68例中1件、0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ では67例中9件、0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ では60例16件であり、0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与群が最も中等度以上の副作用を示すものが多かった。

9. 試験の中止

Tab. 10 に、本試験期間中、薬剤の投与を中止した10症例の理由、その後の処置・経過、効果判定を示す。投与量別にみると0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ で6例、0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ で4例が中止され、主治医による有用度判定では有用が1例、やや有用2例、無用3例、禁使用4例であった。有用と判断された1例は投与量0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ 、やや有用の2例は0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ 、無用3例のうち1例が0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ 、2例が0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ 、禁使用4例は0.5および0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ 2例ずつであった。副作用のため中止されたものは5例あり、うち4例が0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ 、1例が0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ の投与量であった。

10. 層別解析

1) 基礎疾患別

虚血性心疾患18例、拡張型心筋症23例、弁膜

症11例の全般改善度と有用度を比較した。全般改善度は改善以上でそれぞれ、66.7%、60.9%、72.7%を示し、また有用度は有用以上が66.7%、65.2%、90.9%であり、ともに3群間に有意な差はなかった。

2) NYHA 分類別

NYHA II・III度(34例)とNYHA IV度(29例)でその全般改善度および有用度を比較した。全般改善度は改善以上がそれぞれ、70.6%、69.0%を示し、また有用度は有用以上が70.6%、72.4%であった。

3) カテコラミン併用別

カテコラミン併用(7例)とカテコラミン非併用(57例)でその全般改善度および有用度を比較した。全般改善度は改善以上がそれぞれ71.4%、70.2%を示し、また有用度は有用以上が71.4%、71.9%で両群に差がなかった(Tab. 11)。

なお、血行動態については、カテコラミンの併用群と非併用群の投与前と投与3時間後(0.75 $\mu\text{g/kg/min}$)の比較では、非併用群の肺毛細管圧が投与前 $27.0 \pm 1.1 \text{ mmHg}$ から投与後 $17.9 \pm 1.2 \text{ mmHg}$ と有意に低下、心係数は投与前 $2.44 \pm 0.09 \text{ L/min/m}^2$ が投与後 $4.00 \pm 0.19 \text{ L/min/m}^2$ と有意に増大したのに対し、カテコラミン併用群では肺

Tab. 10 中止症例一覧

番号	診 断 基礎疾患	中止時 投与量	中止の理由	中止後の処理・経過	中止時の効果判定		
					改善度	安全度	有用度
1	MR ASR	0.75 γ 30 分	主治医の判断	0.5 γ の dose ですすでに中程度の副作用（顔面紅潮，動悸，頭痛）が出現し，また 30 分後の効果判定時に十分な効果が得られていると判断したため中止，特に処置せず経過を観察，60 分後で消失。	改善	中等度 副作用	やや 有用
2	AMI	0.5 γ 30 分	主治医の判断 (効果低い)	中止後 IABP 挿入，カテコラミン増量しながらフォロー，いったん軽快するも死亡。（9 日後）死因ははっきりせず，多枝病変の症例であり，著明な虚血のため心不全改善しなかったと考える。	不変	副作用 なし	無用
3	ASR MR	0.75 γ 40 分	主治医の判断 (血圧低下，PaO ₂ と尿量の改善なし)	血圧：投与前 100/80 → 投与中 80/40，中止後ドブタミン 5 γ ，硝酸イソソルビド 0.5 γ にて血圧 100 前後に維持され，利尿薬投与にて尿量が確保された。	軽度 改善	軽 度 副作用	やや 有用
4	OMI DCM	0.75 γ 20 分	主治医の判断 (頻脈傾向が強い)	0.75 γ で HR140，中止後，無処置で経過観察。	軽度 改善	重 度 副作用	禁使用
5	AMI	0.75 γ 30 分	症状の悪化 (血行動態改善せず)	利尿薬，亜硝酸薬点滴にて心不全治療続行した，数日後，利尿薬反応悪化し肺うっ血増悪，IABP 挿入にて心不全改善血行動態一時落ち着くも IABP 離脱後，再び血行動態は悪化し，ポンプ不全，半月後死亡。	悪化	副作用 なし	無用
6	OMI	0.5 γ 60 分	主治医の急用	中止後利尿薬，ドブタミン，硝酸イソソルビドを使用，血行動態は良好であるが，肺炎にて呼吸不全を合併している。 時間が許せば 0.75 γ への増量も可能であったと考える。	改善	副作用 なし	有用
7	DCM	0.5 γ 30 分	重篤な副作用の出現 (PVC)	投与前の PVC 2 連発が，3 連発頻回，4 段脈の出現となる，中止後特に処置せず，15 分ほどで PVC は 2 連発までと軽快した。	軽度 改善	重 度 副作用	禁使用
8	rapid Af	0.5 γ 60 分	症状の悪化 主治医の判断 (頻脈の増悪)	脈拍：投与前 130 → 投与中 165，中止のみでフォロー，30 分後には観察期の脈拍に戻る。	悪化	副作用 なし	禁使用
9	DCM	0.75 γ 45 分	重篤な副作用の出現 (低血圧，徐脈)	徐脈（房室接合部調律）が投与前よりあり， 投与中止後直ちに硫酸アトロピン 0.5 mg iv，ソルコーテフ 500 mg iv，その後エホチール 10 mg iv し約 15 分で血圧，徐脈とも正常に復した。	悪化	重 度 副作用	禁使用
10	OMI	0.75 γ 30 分	主治医の判断 (血行動態の改善なし)	中止後ニトログリセリン 1.5 γ ，ドブタミン 7 γ ，フロセミド 20 mg 静注， その後の経過は不明。	不変	副作用 なし	無用

AMI：急性心筋梗塞，OMI：陳旧性心筋梗塞，DCM：拡張型心筋症，MR：僧帽弁閉鎖不全症，
ASR：大動脈弁狭窄兼閉鎖不全症，Af：心房細動， γ ： $\mu\text{g/kg/min}$

Tab. 11 カテコラミン併用における効果の比較

全般改善度						
	著明改善	改 善	軽度改善	不 変	悪 化	
カテコラミン併用	2 (28.57)	3 (71.43)	0 (71.43)	2 (28.57)	0 (0.0)	
カテコラミン非併用	16 (28.07)	24 (70.18)	13 (92.98)	0 (0.0)	4 (7.02)	
()内％表示, ただし軽度改善までは累積％						
概括安全度						
	副作用なし	副作用を認めたが, 無処置で継続投与が可能な程度であり, 臨床的には特に問題なし	臨床的に問題で, 何らかの処置を必要とするが, 投与継続が可能な程度	臨床的に問題で, 投与中止が必要		
カテコラミン併用	7 (77.78)	0 (0.0)	2 (22.22)	0 (0.0)		
カテコラミン非併用	39 (66.10)	12 (20.34)	4 (6.78)	4 (6.78)		
()内は％表示						
有 用 度						
	極めて有用	有 用	やや有用	無 用	使用禁止	悪 化
カテコラミン併用	1 (14.29)	4 (71.43)	0 (71.43)	2 (28.57)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテコラミン非併用	15 (26.32)	26 (71.93)	10 (89.47)	1 (1.75)	4 (7.02)	1 (1.75)
()内は％表示, ただしやや有用までは累積％

Fig. 7 カテコラミン併用例の肺毛細管圧の推移 (ID: 症例番号)

毛細管圧は, Fig. 7 に示すようにほとんど変化しなかった. しかし, 心係数は投与前 $2.48 \pm 0.27 \text{ L/min/m}^2$ が投与後 $3.40 \pm 0.47 \text{ L/min/m}^2$ と増加した.

Tab. 12 にカテコラミン併用例一覧を示す. カ

テコラミン併用 7 例では, 主治医による判定は, 極めて有用が 1 例, 有用が 4 例, 計 5 例が有用以上と評価された. また, 心行動態についてみると, PCWP は 7 例中 3 例に低下, CO は 7 例中全例に増加が認められた. PCWP が上昇した 3 例

Tab. 12 カテコラミン併用症例一覧

患者背景 基礎疾患	心不全 Forrester 重症度	H-S	前治療	併用	血行動態の変化				評価判定		
					投与前	0.25 γ	0.5 γ	0.75 γ	有効性	安全性	有用性
女・80歳 AMI	V	I	DOA	6 γ → 継続	PCWP CO	17 4.04	17 4.82	— —	— —	不変 副作用なし	無用
男・77歳 OMI	IV	II	DOA DOB	2.7 γ → 継続 5.3 γ → 継続	PCWP CO	34 3.97	34 2.83	38 2.97	欠測 5.25	改善 副作用なし	有用
女・68歳 MI, MR, AsR	V	II	DOA DOB	6 γ → 継続 10 γ → 継続	PCWP CO	24 4.86	25 5.38	28 7.00	27 7.41	著明改善 中等度副作用	有用
女・82歳 AMI	V	IV	DOA DOD	3 γ → 継続 10 γ	PCWP CO	24 2.84	22 2.85	20 3.46	18 3.75	著明改善 副作用なし	極めて有用
女・64歳 DCM	IV	IV	DOA DOB	2 γ → DOA 10 γ 3 γ	PCWP CO	19 2.50	18 3.43	20 3.52	17 3.54	改善 副作用なし	有用
男・67歳 HHD	V	IV	DOA	0.2 γ → 継続	PADP CO	20 4.08	22 6.05	15 7.20	17 5.61	改善 副作用なし	有用
男・59歳 OMI	IV	IV	DOA DOB	7.0 γ → 継続 7.0 γ	PCWP CO	37 3.40	39 3.40	39 3.20	40 4.00	不変 副作用なし	無用

 γ : $\mu\text{g/kg/min}$

は、多枝病変の OMI 2 例と連合弁膜症の 1 例であった。

4) Forrester 分類別

HS-II (31 例) と HS-IV (28 例) における血行動態の変化は前述したので、ここでは全般改善度と有用度を比較した。全般改善度は改善以上でそれぞれ 74.2%, 71.4% を示し、また有用度は有用以上で 74.2%, 71.4% であった。

5) 年齢別

65 歳未満 (35 例) と 65 歳以上 (29 例) でその全般改善度および有用度を比較した。全般改善度は改善以上がそれぞれ 68.6%, 72.4% を示し、また有用度は有用以上が 71.4%, 72.4% であった。

なお、血行動態については、65 歳未満の群の肺毛細管圧が投与前 $28.4 \pm 1.5 \text{ mmHg}$ から投与後 $20.1 \pm 1.8 \text{ mmHg}$ と低下、心係数は投与前 $2.33 \pm 0.10 \text{ L/min/m}^2$ が投与後 $4.06 \pm 0.28 \text{ L/min/m}^2$ と増大し、65 歳以上の群では肺毛細管圧が投与前 $24.9 \pm 1.2 \text{ mmHg}$ から投与後 $17.2 \pm 1.6 \text{ mmHg}$ と低下、心係数は投与前 $2.58 \pm 0.13 \text{ L/min/m}^2$ が投与後 $3.77 \pm 0.19 \text{ L/min/m}^2$ と増大し、ともに有意

な改善を示した。

考 察

NKH477 はフォルスコリンと同等あるいはそれ以上の強力な陽性変力作用と同時に血管拡張作用を示すもので³⁻⁶⁾、その作用機序は、 β 受容体を介さずにアデニル酸シクラーゼを活性化し、心筋収縮力を高めると考えられる。その心筋収縮の過程すなわち陽性変力作用出現は、アデニル酸シクラーゼの活性により ATP から cAMP が産生され、この cAMP が心筋細胞において A-kinase を活性化し、 Ca^{2+} チャンネル蛋白質のリン酸化を促進、チャンネルの Ca^{2+} 流入を増加する。その結果心収縮力を増大すると説明されている。

一方、本薬の血管拡張作用については現在その作用機序について定説はなく、血管平滑筋細胞内の cAMP 増大が、ミオシンのリン酸化を減少させ、血管平滑筋を拡張するといわれている。

先に行われた、急性心不全を対象とした前期第 2 相試験において、本薬の有用性が示され⁷⁾、その結果をもとに、今回多施設共同の後期第 2 相試験

により至適投与量を検討した。

本試験における「全般改善度」の改善以上では、0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与群で 20.3%, 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ 増量群で 50.8%, 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ 増量群で 71.9% であり、用量依存的な効果が認められた。特に血行動態の変動は Fig. 3 に示したように著しく、投与前から 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$, 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$, 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ と増量するにしたがって心機能曲線は左上方へ移行した。これらの変化は強心薬を代表とするカテコラミンと血管拡張薬を代表するニトログリセリンの両者を併用した場合と同様であった。

ドパミンとドブタミンの群間比較試験の報告⁸⁾では、心係数はドブタミン 5 $\mu\text{g/kg/min}$ では約 23% ($1.75 \pm 0.37 \rightarrow 2.15 \pm 0.75$) 増加、またドパミン 5 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与で約 22% ($1.92 \pm 0.55 \rightarrow 2.35 \pm 0.58$) 増加したと述べられている。本研究では NKH477 の心係数の増加率は 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ では 10.7%, 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ で 32.4%, 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ で 61.1% を示し、NKH477 の 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ は前記のドパミン、ドブタミンの 5 $\mu\text{g/kg/min}$ とほぼ同等、あるいはそれ以上の強心効果を有すると考えられる。

一方、肺毛細管圧はドパミンとドブタミンにより前者 9.6%, 後者 17.5% と低下したという。また、血管拡張作用の強いニトログリセリン注射剤では肺毛細管圧が投与 15 分 (平均投与量 0.34 $\pm$ 0.41 $\mu\text{g/kg/min}$) で約 15% 減少 (25.2 $\rightarrow$ 21.5 mmHg) し、さらに投与 30 分後は (平均投与量 1.21 $\pm$ 0.55 $\mu\text{g/kg/min}$) 約 31% の減少 (25.2 $\rightarrow$ 17.3 mmHg) を示したと述べられている⁹⁾。NKH477 では 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ で 9.7%, 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ で 20.9%, 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ では 29.9% の低下を示した。以上から、本剤の肺毛細管圧に及ぼす影響を検討すると、NKH477 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ がドブタミンとほぼ同等、ニトログリセリンより若干弱い減負荷作用を有すると考えられる。なお、呼吸困難、胸部圧迫感、肺湿性ラ音などの症状の改善は本剤の血管拡張作用に基づく肺うっ血改善を示すものと考えられる。一方、尿量に関しては、NKH477 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与によって投与前と比べ約 2 倍

の尿量が得られた。この効果は投与前の尿量が 40 ml 以下の症例において顕著にみられ、0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ で約 2 倍、0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ では約 6 倍であった。これは心機能の改善の結果、利尿効果がもたらされたと考えられる。

「有用度」は、0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ と 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ の比較では、有用以上の判定はそれぞれ 23.4%, 57.1% と両群との間に有意な差 ($P < 0.01$) がみられた。また 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ と 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ の比較では、0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ で 57.1%, 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ で 73.7% と両群の間には有意な差はみられなかった。

「副作用」の発現は全 68 例中で 25 例 (36.8%) の症例にみられたが、この値はドパミンを対照としたドブタミン多施設共同の比較試験におけるドパミンの副作用発現率 (36.4%) とほぼ同程度であった。

各用量投与 1 時間の時点での「副作用」の発現率は、0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与群で 5.9%, 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ 増量群で 17.9%, 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ 増量群で 35.0% であり、特に 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与では多くの発生をみた。また、0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与においては、Tab. 9 に示すように、発生件数 28 件のうち 16 件が中等度以上の副作用として報告された。

また 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ まで投与した 1 例で肝機能障害と腎機能障害が認められた。本薬の動物での毒性試験の結果からは、肝機能障害および腎機能障害を疑わせるような所見はなく、またリンパ球刺激性試験においても陽性所見はみられなかった。本症例の場合、心不全の悪化により肝うっ血が悪化したことに加え、末梢循環不全が悪化したことも考えられるが、詳しい原因については不明である。したがって、今後の臨床試験の中において十分留意しなければならない事項であると考えられる。

副作用の内容をみると、心室頻拍が各投与量で各 1 例認められた、用量増加とともに PVC の出現が多く、それぞれ 2 例、6 例、7 例にみられた。また心房細動は 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ の 1 例に認められたが、この 1 例は一過性心房細動例であった。

今回の試験計画では、血行動態等を含めて全般

改善度が改善以上を示した投与量であっても、さらに投与量を増大する計画であったので、副作用発現率が増加したと考えられる。

以上の結果をまとめてみると、自覚症状と血行動態から判定する NKH477 の全般改善度は、最高用量の $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ が改善以上 71.9%を示し、最も良い成績で、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ では 50.8%にとどまった。血行動態でも投与量で比較すると、 $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ では、 $0.25 \mu\text{g/kg/min}$ および $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ に比べ血行動態は著しい改善を示した。また、本薬は HS-II では PCWP を著明に低下し、HS-IVでは CI のほうを著しく改善するという結果が得られた。さらに急性心不全に対するドパミン、ドブタミン、ニトログリセリンの有効性と比較すると、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ で上記3薬とほぼ同等の効果があると結論された。

しかし、安全度からの検討では、副作用なしが $0.25 \mu\text{g/kg/min}$ で 94.1%、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ で 82.1%、 $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ で 70.0%であり投与量を増加すると副作用が多く出現し、さらに中等度以上の副作用は、 $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ で 16 件の多くを示し、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ の 9 件より高い出現率を示した。また投与量別に本試験の中止症例をみると、 $0.25 \mu\text{g/kg/min}$ では中止例はなかったが、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ で 4 例中 1 例、 $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ の 6 例中 4 例が副作用で中断された。

これらの結果は有用度にも反映され、有用以上が $0.25 \mu\text{g/kg/min}$ で 23.4%、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ で 57.1%、 $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ で 73.7%を示し、 $0.25 \mu\text{g/kg/min}$ と $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ の投与量の間には両群間に有意差を有したが、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ と $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ の間には有意差はなかった。

したがって、今回の用量設定試験では急性心不全に対し NKH477 は $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ が至適用量と判定された。しかし、 $0.25 \mu\text{g/kg/min}$ から $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ の投与範囲でも有用であるので、血行動態、心電図により不整脈などを十分観察しながら投与してもよいと結論された。

心不全の治療で、 β 受容体の down-regulation が問題になっている。Böhm ら¹⁰⁾は、僧帽弁置換術や心臓移植など種々の程度の心不全患者の手術

で生検した乳頭筋を用いて、 β 受容体を測定したところ、心不全の重症度に応じて β 受容体が減少していることを報告し、また、 β 受容体刺激薬の長期投与においても、受容体の down-regulation による耐性の発現がみられるという。

NKH477 の先に述べた作用機序からみると、すでにカテコラミンが使用されていた例に対しても、本薬は有用であろうと考えられた。それゆえカテコラミン使用例を層別し調べたところ、肺毛細管圧は 7 例中 3 例に改善、心係数は全例に増大した。全般改善度は Tab. 11 に示すように、併用 71.4%に対し非併用 70.2%であり、また有用度もそれぞれ 71.4%と 71.9%と、両群には差がなかった。このことからカテコラミン治療中で心不全の改善が十分でない例に対しても本薬が有用である可能性がある。なお、カテコラミン併用に対する効果は別試験において検討中であるので、詳細は追って報告する。

結 論

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対する NKH477 の臨床効果とその至適用量を検討する目的で、多施設共同試験を実施し以下の結果を得た。

- 1) 解析対象例は 68 症例であった。
- 2) 心係数の増加、1 回心拍出量の増加、肺毛細管圧の減少、全末梢血管抵抗の減少、肺血管抵抗の低下がみられ、心血行動態の改善が得られた。
- 3) 収縮期血圧は有意な変動はなかったが、拡張期血圧が下降した。心拍数は用量依存的に増加し、投与前と比べ 16%上昇した。
- 4) 全般改善度は、 $0.25 \mu\text{g/kg/min}$ 投与で 20.3%、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ で 50.8%、 $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ で 71.9%が改善以上であった。
- 5) 概括安全度の副作用なしは、 $0.25 \mu\text{g/kg/min}$ 投与で 94.1%、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ で 82.1%、 $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ で 66.7%であった。特に $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ では中等度以上の副作用の発現が多くみられた。
- 6) 有用度は、 $0.25 \mu\text{g/kg/min}$ 投与で 23.4%、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ で 57.1%、 $0.75 \mu\text{g/kg/min}$ で

73.7%が有用以上であり, 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ と 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ は両群間に有意差があったが, 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ と 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ の間には有意な差はなかった。

7) 呼吸困難, 咳嗽・喀痰, 四肢冷感, 肺湿性ラ音の自他覚症状に改善がみられた。

以上の結果から, 急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)に対して NKH477 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ が至適用量と判定された。しかし, 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ から 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ の投与範囲でも有用であるので, 心血行動態, 心電図により不整脈などを観察しながら投与してもよいと結論された。

文 献

- 1) Kramer, W., Thormann, J., Kindler, M. et al.: Effect of forskolin on left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **37**(1): 364-367 (1987).
- 2) Baumann, G., Felix, S., Sattelberger, U. et al.: Cardiovascular effects of forskolin (HL 362) in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy—A comparative study with dobutamine and sodium nitroprusside. *J. Cardiovasc. Pharm.*, **16**: 93-100 (1990).
- 3) Ishizuka, O., Hosono, M., and Nakamura, K.: Profile of cardiovascular effects of NKH477, a novel forskolin derivative, assessed in isolated, blood-perfused dog heart preparations: comparison with isoproterenol. *J. Cardiovasc. Pharm.*, **20**: 261-267 (1992).
- 4) Hosono, M., Takahira, T., Fujita, A. et al.: Cardiovascular and adenylate cyclase stimulant properties of NKH477, a novel water-soluble forskolin derivative. *J. Cardiovasc. Pharm.*, **19**: 625-634 (1992).
- 5) Fujita, A., Takahira, T., Hosono, M. et al.: Improvement of drug-induced cardiac failure by NKH477, a novel forskolin derivative, in the dog heart-lung preparation. *Jpn. J. Pharmacol.*, **58**: 375-381 (1992).
- 6) Shafiq, J., Suzuki, S., Itoh, T. et al.: Mechanisms of vasodilation induced by NKH477, a water-soluble forskolin derivative, in smooth muscle of the porcine coronary artery. *Circ. Res.*, **71**: 70-81 (1992).
- 7) 百村伸一, 細田達一, 高野照夫ほか: NKH477 の臨床的検討—急性心不全に対する前期第II相試験—。臨牀と研究, **72**(5): 209-218 (1995)。
- 8) ドブタミン研究会: ポンプ不全に対するドブタミン, ドパミンの薬剤効果の比較—多施設共同研究の集計—。最新医学, **39**(8): 1657-1672 (1984)。
- 9) 廣沢弘七郎, 関口守衛, 廣江道昭ら: ポンプ失調による急性循環不全に対する nitroglycerin 注射薬の臨床効果の検討—Placebo を対照とした二重盲検比較試験—。循環器科, **19**(5): 482-492 (1986)。
- 10) Böhm, M., Beuckelmann, D., Brown, L. et al.: Reduction of beta-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. *Eur. Heart J.*, **9**: 844-852 (1988)。