Amrinone (アムコラル® 注射液 50・100) の特別調査 —とくに血小板数に影響を与える要因についての検討—

田 中 啓 治*¹ 高 野 照 夫*² 佐々木 達 哉*⁵
望 月 正 武*⁴ 五 味 邦 英*⁵ 齋 藤 穎*⁶
芝 田 貴 裕*⁴

Post-Marketing Surveillance of Amrinone (Amcoral® Injection 50・100) : Special Investigation of Background Risk Factors for Amrinone-Mediated Thrombocytopenia

Keiji TANAKA *¹ Teruo TAKANO *² Tatsuya SASAKI*³
Masatake MOCHIZUKI *⁴ Kunihide GOMI *⁵ Satoshi SAITO*⁶
and Takahiro SHIBATA*⁴

*¹ Division of CCU and ICU, Nippon Medical School

1-1-5 Sendagi Bunkyo-ku, Tokyo 113-8062, Japan

*² Department of Internal Medicine I, Nippon Medical School

*³ Division of Cardiology, Osaka Kosei-nenkin Hospital

*⁴ Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

*⁵ Department of Clinical Pathology, Showa University School of Medicine

*⁶ Department of Advanced Medicine, Nihon University Itabashi Hospital

A prospective post-marketing surveillance study of amrinone (Amcoral® injection 50 and 100) was carried out for one year from April 2000 until March 2001 in patients with acute cardiac failure (including acute exacerbation of chronic cardiac failure) inadequately controlled with other drugs in the field of internal medicine in order to identify the influence of the drug on platelet count. The results were as follows :

1. One hundred and ninety-nine cases (safety evaluable population : 198 ; efficacy evaluable population : 191) collected from 37 medical institutions were evaluated.
2. Efficacy rate in overall improvement rating was 72.1%, which was higher than that reported in the reexamination (65.9%).
3. Adverse drug reactions were reported in 32 (16.2%) patients. Of these, 18 (9.1%) patients had thrombocytopenia.
4. Fourteen of 18 patients with thrombocytopenia were elderly patients (≥ 75 years), indicating that this adverse drug reaction occurs more frequently in elderly patients and patients treated with drugs against cardiac failure just before the start of treatment with amrinone.
5. The majority of patients who had thrombocytopenia after treatment with amrinone exhibited increased CRP, a parameter of inflammation, suggesting that CRP is likely to be a predictor of the development of thrombocytopenia.
6. The other adverse drug reactions observed were decreased blood pressure (6 patients, 3.0%), arrhythmia (6 patients, 3.0%), anemia (2 patients, 1.0%), and aggravated hepatic function (1 patient, 0.5%).

Key words : Amrinone, thrombocytopenia, CRP, special investigation

*¹ 日本医科大学付属病院集中治療部 *² 日本医科大学付属病院第一内科 *³ 大阪厚生年金病院循環器科 *⁴ 東京慈恵会医科大学
付属病院循環器内科 *⁵ 昭和大学医学部臨床病理学教室 *⁶ 日本大学医学部先端医学講座
別刷請求先 : 田中啓治 日本医科大学付属病院集中治療部 〒113-8603 文京区千駄木 1-1-5
(投稿受付 2004 年 2 月 4 日, 第 2 稿受付 2004 年 6 月 1 日, 掲載決定 2004 年 6 月 14 日)

緒 言

Amrinone (アムコラル® 注射液 50・100, 以下本剤)は陽性変力作用と血管拡張作用を共有する bipyridine 誘導体で、カテコラミン系薬剤および配糖体系薬剤のいずれにも属さず、その強心作用は phosphodiesterase 阻害作用によると考えられている¹⁻³⁾。

本剤は、わが国において 1992 年 10 月 2 日に製造承認を取得、同年 11 月に発売されて以来約 11 年が経過した。

1998 年 10 月には 6 年間の再審査期間を終了し、その間に 1,900 例の使用実績 (使用成績調査) が集積された⁴⁾。この使用成績調査は、本剤の日常診療における実際の使用状況を特に使用対象を限定せずに行ったものであるため、対象年齢は治験時よりも幅広く、基礎疾患や合併症也多岐にわたっており、また併用薬などにも特別な制限は加えられていなかった。

その結果、本剤の有効性が再確認され、安全性においても血小板数減少発現率が 3.8% (72 例/1,900 例) と承認時までの臨床試験 (治験) における発現率 1.4% (4 例/286 例)⁵⁻¹¹⁾ に比べて高値を示した以外には、大きな差は見られなかった。

血小板数減少をきたす割合がやや多かった理由は、外科領域の症例が調査症例数の約 59.5% (1,131 例/1,900 例) を占め、手術自体や大動脈内バルーンポンピング (intraaortic balloon pumping : IABP)、血液浄化法などによる治療、あるいは敗血症や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) などの合併が関与しているのではないかと考えられた。

しかし、実際にこの症例を内科系と外科系疾患に分けると、前者の血小板数減少の出現率は 5.9%、後者のそれは 2.1% と逆の結果であった。そこで、その原因をさらに詳しく調べたところ、内科系の症例では、1) 高齢者が多く、2) Killip の分類¹²⁾ で III および IV の割合が高率で、3) 1 日投与量が多い、といった血小板数減少の発現をきたしやすい⁴⁾と思われる偏りが認められた。

以上の結果を踏まえ、2000 年 4 月より、特に内科系疾患に限り、本剤の血小板数に及ぼす影響を再確認し、減少の要因を明らかにすることを目的に、プロスペクティブな特別調査を実施した。

調査した各症例について統一的な評価を行うため、7 名の専門医 (本論文著者) から成る症例判定委員会を設置した。

調査の方法

1. 調査対象

本剤の効能・効果である「他の薬剤を投与しても効果が不十分な急性心不全患者 (慢性心不全の急性増悪を含む)」のうち、次の「除外基準」に該当しない内科系症例を調査対象とした。このうち 3)~5) は本来血小板数減少をきたしやすいと予想される基礎疾患を排除するため設定した。

【除外基準】

- 1) 低血圧 (収縮期血圧 : 90 mmHg 以下) の患者
- 2) 血小板数が 10 万/mm³ 以下に減少している患者
- 3) 本剤投与前に開心術を施行されている患者
- 4) 敗血症または DIC を併発している患者
- 5) 血液浄化法、人工心肺、IABP を施行している患者
- 6) 小児 (15 歳未満) の患者

2. 調査期間・施設・例数

2000 年 4 月 1 日から 2001 年 3 月 31 日 (1 年間) まです、本特別調査への参加を承諾し、調査開始前に契約を締結した 50 施設に入院中の上記除外基準に該当しない症例を調査対象とした。

3. 調査方法

上記医療機関の長 (院長等) に対して文書により調査を依頼し、契約締結後、プロスペクティブな調査を実施した。各症例を投与開始日順に処方記録票へ登録し、登録した症例のうち除外基準に該当する症例を除いた症例について、調査票への記載を担当医に依頼した。

本調査の実施に際しては、「医薬品の市販後調査の基準 (GPMSP) に関する省令 (平成 9 年 3 月 10 日厚生省令第 10 号)」を遵守した。

4. 調査項目

1) 背景因子

性別、生年月日、身長、体重、妊娠有無、アレルギー素因、既往歴、心不全の発症様式、今回の発症日、入院日、症状の程度、主訴・現症、基礎心疾患、合併症。

2) 本剤投与直前の治療薬剤

治療薬剤の有無、薬剤名、投与方法、1 日投与量。

3) 本剤の投与方法、併用薬剤および療法

本剤投与方法 : 投与経路、1 回量/点滴速度、投与

開始日 (時分), 投与終了日 (時分)。

併用薬剤: 薬剤名, 投与経路, 1 回投与量, 投与期間。

非薬物療法: 療法名, 施行期間。

4) 臨床症状

自覚症状: 呼吸困難, 動悸, 全身倦怠感, 胸部圧迫感, 咳嗽・喀痰。

身体所見: 呼吸数, チアノーゼ, 四肢冷感, 肺湿性ラ音, III 音, 頸静脈怒張, 浮腫, 肝腫大。

血行動態: 中心静脈圧 (central venous pressure: CVP), 肺動脈圧 (pulmonary arterial pressure: PAP), 肺毛細管楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure: PCWP), 血圧 (BP), 心拍数 (HR), 心拍出量 (cardiac output: CO), 尿量。

Killip の分類¹²⁾。

心電図所見。

心エコー所見: 左室拡張期径 (diastolic dimension: Dd), 左室収縮期径 (systolic dimension: Ds), 左室駆出分画 (left ventricular ejection fraction: LVEF)。

胸部 X 線写真: 心胸比, 肺うっ血の程度。

5) 臨床検査

血液学的検査: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, FDP。

血液生化学的検査: 総蛋白, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, Al-P, LDH, γ -GTP, BUN, クレアチニン, 総コレステロール, トリグリセリド, CPK, 血清電解質 (Na, K, Cl, Ca), CRP。

尿検査: 尿蛋白, 尿潜血。

血小板数の追跡調査結果: 検査日・血小板数。

6) 有害事象

7) 本剤投与終了後の患者転帰

8) 全般改善度

5. 解析方法

上記調査項目と本剤投与前後の変動を対応ある t 検定で, また各パラメータと血小板との関係を重回帰分析により検討した。

調査結果

1. 対象症例の背景因子

Table 1 に示した 37 施設より, 199 例が収集された。症例判定委員会による検討の結果, 同一症例 (重複) 1 例を除外し, 198 例を解析対象症例とした。安全性解析対象除外症例はなく, 198 例全例を安全性解

Table 1 Amrinone 特別調査実施医療機関一覧

No.	医療機関名	科名
1	北海道社会保険中央病院	循環器内科
2	市立札幌病院	循環器内科
3	苫小牧東病院	内科
4	木原循環器科内科医院	循環器科
5	仙台厚生病院	循環器科
6	由利組合総合病院	内科
7	本荘第一病院	内科
8	大原医療センター	循環器内科
9	会津中央病院	循環器科
10	東京慈恵会医科大学附属病院	循環器内科
11	日本医科大学付属病院	集中治療部
12	日本大学医学部附属板橋病院	第二内科
13	東京慈恵会医科大学附属第三病院	循環器内科
14	千葉社会保険病院	内科
15	大宮日赤病院	循環器科
16	戸田中央総合病院	循環器内科
17	埼玉医科大学附属病院	循環器内科
18	昭和大学藤が丘病院	循環器内科
19	横浜日赤病院	循環器内科
20	横須賀共済病院	循環器内科
21	相模原協同病院	循環器内科
22	大雄会病院	内科
23	松阪中央病院	内科
24	浜松医科大学附属病院	第三内科
25	社会保険三島病院	循環器内科
26	京都第二日赤病院	救命救急センター内科
27	京都きづ川病院	内科
28	厚生連滑川病院	内科
29	新千里病院	内科
30	国立大阪南病院	循環器内科
31	関西労災病院	内科
32	松山笠置記念心臓血管病院	心臓血管外科
33	小松島日赤病院	循環器内科
34	岡山日赤病院	循環器科
35	千鳥橋病院	循環器内科
36	国立病院九州医療センター	循環器内科
37	福岡大学病院	内科

析対象症例とした。また, 有効性解析対象症例は, 除外基準に違反した 7 例 (血液浄化法施行 4 例, 敗血症合併 1 例, 投与前血小板数 10 万/mm^3 以下 1 例および投与前収縮期血圧 90 mmHg 以下 1 例) を除いた 191 例とした。その中で, 血小板数の変動を解析できたのは 174 例であった (Fig. 1)。

1) 患者背景

解析対象症例 198 例の患者背景は以下のとおりであった。

(1) 年齢・性別

平均年齢は 75.6 ± 10.1 (46~96) 歳, 男 110 例で

Fig. 1 症例構成

女 88 例であった。65 歳未満が 28 例 (14.1%)、65 歳～75 歳が 52 例 (26.3%) であり、75 歳以上が 118 例 (59.6%) を占めた。

(2) 基礎心疾患

基礎心疾患の内訳は、急性心筋梗塞 30 例 (15.2%)、陳旧性心筋梗塞 58 例 (29.3%)、弁疾患 71 例 (35.9%)、高血圧性心疾患 45 例 (22.7%)、拡張型心筋症 15 例 (7.6%)、その他の心疾患 59 例 (29.8%)、不明 12 例 (6.1%) あった。

(3) 併存する疾患

何らかの合併症を併発している症例が 128 例 (64.6%) と過半数を占めた。合併症のうち、腎障害が 39 例 (慢性腎不全 29 例、急性腎不全 2 例、腎機能障害が 8 例) と最も多く、次いで高血圧 (33 例)、肺炎 (30 例)、糖尿病 (26 例) の順であった。

2) 薬剤投与方法

(1) 本剤の投与方法

(i) 投与速度

本剤の静脈内持続点滴投与速度は 1.0～15.0 (平均 5.9 ± 3.0) $\mu\text{g/kg/min}$ であった。なお、30 例は、最初に平均 0.92 ± 0.24 mg/kg の 1 回静注を行った後、持続点滴静注が開始された。

(ii) 平均 1 日投与量

1 日投与量の平均は 5 mg/kg 以下であったのが 37 例 (18.7%)、5～10 mg/kg は 98 例 (49.5%)、10～15 mg/kg は 60 例 (30.3%)、15 mg/kg を超えていた症例は 3 例 (1.5%) あった。

(iii) 総投与期間

3 日を超え 7 日以内の投与を行った症例が 75 例 (37.9%) と最も多く、次いで 24 時間を超え 3 日以内の 49 例 (24.7%)、7 日を超え 14 日以内の 34 例 (17.2%)、3 時間を超え 24 時間以内の 25 例 (12.6%)、

14 日を超えていた症例が 9 例 (4.5%)、3 時間以内の症例が 6 例 (3.0%) あった。

(iv) 総投与量

10.0 mg/kg 以下が 34 例 (17.2%)、10.0～20.0 mg/kg が 30 例 (15.2%)、20.0～50.0 mg/kg が 67 例 (33.8%) であったが、50.0 mg/kg を超えた症例も 67 例 (33.8%) あった。

(2) 併用薬剤

本剤投与前に利尿剤やジギタリスなど抗心不全薬がすでに用いられていた症例が 161 例 (81.3%) あった。さらに本剤投与後に他剤が追加投与されたものもあり、188 例 (94.9%) で経過中に併用療法が行われた。

2. 有効性

1) 自他覚症状に対する効果

自覚症状のうち呼吸困難 (146 例中 134 例、91.8% で軽減)、動悸 (71 例中 63 例、88.7% で軽減)、咳嗽・喀痰 (86 例中 68 例、79.1% で軽減) が本剤の投与前後で有意に減少し、他覚所見のうち呼吸数 (143 例の平均で 3.1 回/分の減少)、四肢冷感 (96 例中 81 例、84.4% で軽減)、肺湿性ラ音 (148 例中 125 例、84.5% で軽減)、浮腫 (121 例中 98 例、81.0% で軽減) が有意に軽減した。

2) Killip の分類の推移よりみた有効性

有効性解析対象症例 191 例のうち、本剤投与前および投与終了時の両方で Killip の分類が判定されている 168 例について検討した。投与前に I 群であった症例は 9 例 (5.1%) のみであったが、投与終了時に I 群と判定されたものは 112 例 (66.7%) に増加した。一方投与前に II 群であった症例は 81 例 (48.2%) から 39 例 (23.2%) に、III 群であった症例は 65 例 (38.7%) から 11 例 (6.5%) に、また IV 群であった症例は 13 例 (7.7%) から 6 例 (3.6%) に減少した。悪化した症例は、II 群から IV 群に推移した症例 1 例、III 群から IV 群に推移した症例 3 例の計 4 例のみであり、明らかな改善が認められた。

3) 血行動態に対する効果

Swan-Ganz 法にて調べた血行動態の変化を Table 2 にまとめた。PAP, PCWP, CVP は著しく低下し、CO は著明に増加した。また、血圧と心拍数はわずかながら有意に低下し、尿量もわずかに増加した。

しかし、心エコー法より計測した Dd, Ds, LVEF に有意な変化はみられなかった。一方、胸部 X 線写真では心胸比が $62.5 \pm 6.7\%$ から $58.9 \pm 6.8\%$ ($n =$

Table 2 Amrinone 投与前後の血行動態の変動（投与直前と点滴終了直前に測定された値を比較）

項目	投与直前値	終了直前値	(平均変化率)	症例数
収縮期血圧 (mmHg)	138±27	127±21**	(-8.0%)	160
拡張期血圧 (mmHg)	77±17	70±12**	(-9.1%)	160
心拍数 (/min)	93±21	88±21**	(-5.4%)	144
肺動脈収縮期圧 (mmHg)	46±14	37±13**	(-19.6%)	35
肺動脈拡張期圧 (mmHg)	22±8	17±7**	(-22.7%)	35
中心静脈圧 (mmHg)	12±6	8±6**	(-33.3%)	41
心拍出量 (L/min)	3.76±1.26	6.02±10.66*	(60.1%)	33
尿量 (L/min)	606±700	641±939*	(5.8%)	44

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ **Table 3** Amrinone 投与前後での血液生化学検査値の変動（投与直前と投与終了直後値を比較）

検査項目	投与直前	投与終了直後	(平均変化率)	例数
白血球数 (/mm ³)	8750±3820	7560±3040**	(-13.6%)	185
赤血球数 (×10 ⁴)	375±72	361±70**	(-3.7%)	184
Hb (g/dL)	11.4±2.2	11.1±2.1**	(-2.6%)	184
Ht (%)	37.8±32.1	34.9±20.2	(-7.7%)	183
血小板数 (×10 ⁴)	20.5±7.1	19.5±8.3*	(-4.9%)	190
AST (IU/L)	70.3±1093	53.4±143.3	(-24.0%)	162
ALT (IU/L)	44.3±83.5	39.0±99.4	(-12.0%)	162
Al-P (IU/L)	271±133	239±135**	(-11.8%)	105
LDH (IU/L)	526±405	537±770	(2.1%)	169
γ-GTP (IU/L)	58.3±57.6	55.0±55.1	(-5.7%)	94
CPK (IU/L)	339±751	175±340**	(-48.4%)	147
BUN (mg/mL)	27.7±15.9	31.0±22.8**	(11.9%)	180
Cr (mg/mL)	1.42±1.03	1.65±1.49**	(16.2%)	179
TC (mg/mL)	182±48	171±42*	(-6.0%)	91
TG (mg/mL)	88±46	92±50	(4.5%)	75
Na (mEq/L)	147±95	139±5.0	(-5.4%)	176
K (mEq/L)	4.4±3.3	4.1±0.6	(-6.8%)	176
Cl (mEq/L)	104±4.9	99.8±11.7**	(-4.0%)	166
FDP (μg/dL)	54.5±135.4	35.4±45.3	(-35.0%)	13
CRP (mg/mL)	3.51±5.24	4.92±6.13**	(40.2%)	139

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

143) へと有意 ($p < 0.01$) に縮小した。

4) 全般改善度

以上の結果をふまえ、有効性を担当医師による全般改善度を用い判定した。全般改善度の評価は、「著明改善」・「改善」・「やや改善」・「不変」・「悪化」および「評価不能」の6段階で行い、「著明改善」または「改善」と判定された症例を有効例、「やや改善」、「不変」または「悪化」と判定された症例を無効例とした。有効率の算定は、{有効例/(有効性解析対象症例-判定不能例)}×100 (%)とした。解析対象症例191例

の全般改善度は、「著明改善」：44例 (23.0%)、「改善」：93例 (48.7%)、「やや改善」：37例 (19.4%)、「不変」：13例 (6.8%)、「悪化」：3例 (1.6%) および「判定不能」：1例 (0.5%) であり、有効率は72.1%であった。

3. 安全性

1) 血液生化学検査

投与前後の主たる血液生化学検査値を一括してTable 3に示した。

Table 4 副作用発現状況一覧表

調査症例数	198 例
副作用発現症例数	32 例
副作用発現件数	34 件
副作用発現症例率	16.2%
副作用の種類	副作用の器官別発現症例数 (%) および種類別発現件数 (%)
肝臓・胆管系障害	1 例 (0.5)
肝障害悪化	1 件 (0.5)
心・血管障害 (一般)	6 例 (3.0)
低血圧	1 件 (0.5)
血圧低下	5 件 (2.5)
心拍数・心リズム障害	6 例 (3.0)
心室性期外収縮	1 件 (0.5)
心房細動悪化	1 件 (0.5)
頻脈性心房細動	1 件 (0.5)
発作性心房細動	1 件 (0.5)
心房細動発作	1 件 (0.5)
洞性頻脈	1 件 (0.5)
赤血球障害	2 例 (1.0)
貧血	2 件 (1.0)
血小板・出血凝血障害	18 例 (9.1)
血小板数減少	19 件 (9.6)

(1) 投与前値

本剤の投与前よりわずかな貧血、肝機能異常、CPK の上昇、軽度腎機能低下、CRP の上昇が認められた。これは心不全によるうっ血肝、基礎疾患に急性心筋梗塞が多く含まれること、腎不全や肺炎を伴うものが多かったことなどに起因する。

血小板数は投与前 20.5 ± 7.1 万/mm³ と平均値は正常範囲にあったが、実際には、10~15 万/mm³ であった症例が 45 例、15~20 万/mm³ であった症例が 58 例と投与前から減少しており、10 万/mm³ 以下 (8.3 万/mm³) と極端に低い症例が 1 例認められた。しかしおよそ半数の 85 例では 20 万/mm³ を超えていた (記載なしが 9 例あり)。

注目されるのは、外科系疾患を除いたのものにもかかわらず血中 CRP 値が上昇している症例が多かったことである。0.5 mg/dL 未満の正常例は 47 例 (23.7%) とわずかで、軽度から中等度の上昇例 (0.5~4.9 mg/dL) が 63 例 (31.8%)、5.0~10.0 mg/dL は 25 例 (12.6%)、10.0 mg/dL を超えていた高度上昇症例も 15 例 (7.6%) に認められた。30 例に肺炎の合

Fig. 2 血小板減少例における血小板数の推移

併が確認されたが、これをはるかに超える症例で CRP が上昇していた。その原因は基礎疾患の趨勢に関わると推察されるが、明確な説明は困難だった。

(2) 投与後の変動

赤血球数と Hb はいずれもわずかに低下し、統計学的に有意差を示したが、その変動は 2~3% の範囲であり、臨床的に意味のある変動ではないと考える。

血小板数は投与前 20.5 ± 7.1 万/mm³ より 19.5 ± 8.3 万/mm³ に低下したが、これも統計学的に有意差を示すものの、4.8% の変動はやはり臨床的意味は少ない。

白血球、AST、ALT、Al-P、FDP は投与後有意に低下したが、これは本剤の悪影響というよりは、うっ血肝や肺炎などの改善にしたがい低下したものと判断される。

Cr と BUN は薬剤投与後わずかであるが上昇している。

40% 以上の大きな変動を示したのは CPK の低下と CRP の上昇である。CPK の急速な低下は、基礎心疾患に急性心筋梗塞を有する症例の帰趨に原因する。CRP の上昇は白血球の低下や病態の改善と矛盾しているようにみえるが、これは CRP の変化が白血球などよりも緩やかでタイムラグを生ずるためではないかと思われる。

2) 心電図所見

本剤投与後に 4 例で心房細動が発現あるいは頻拍化し、心室性期外収縮と洞性頻脈が各 1 例で出現した。

3) 副作用の発現状況

有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものを副作用とし、Table 4 に示した。

副作用発現症例は 32 例 (34 件) で、発現率は 16.2% であった。副作用の種類は血小板数減少が 18 例 (9.1%) 19 件と最も多かった。血小板数の推移を

Fig. 2 に示した。次いで血圧低下などの循環障害および不整脈が各 6 例 (3.0%)、貧血が 2 例 (1.0%)、肝・胆道系障害が 1 例 (0.5%) であった。これらのうち、血小板数が 5 万/mm³未満に減少した 2 件、頻脈性心房細動および肝障害悪化 (各 1 件) の計 4 件が重篤な副作用と判断された。

副作用に対する処置としては、本剤中止が 23 件 (67.6%)、休薬が 2 件 (5.9%)、減量が 3 件 (8.8%)、継続が 6 件 (17.6%) であった。

これらの副作用の転帰をみると、18 件 (52.9%) は回復、11 件 (32.4%) は軽快し、4 件 (11.8%) は不変であった。残りの 1 件 (2.9%) は、上記の肝障害の悪化であった。とくに「血小板数減少」の 19 件に限ってみると、処置としては、本剤を中止したものが 14 件 (73.7%)、休薬が 1 件 (5.3%)、減量が 1 件 (5.3%)、継続が 3 件 (15.8%) であった。また、転帰としては、4 件 (3 例) は本剤を中止しても血小板数は不変であったが、これらはすべて原疾患悪化のため死亡した症例であった。他の症例はすべて回復または軽快した。

4. 本剤による血小板数減少発現症例の検討

本剤との因果関係が否定できなかった血小板数減少発現症例 (18 例, 19 件) の背景因子を血小板数減少が発現しなかった症例 (180 例) と比較した。

1) 背景因子との関連

(1) 年齢

年齢別にみた血小板数減少の発現率は、65 歳未満では 0%, 65~74 歳 7.7%, 75~84 歳 12.2%, 85 歳以上は 11.1% であった。75 歳未満 (80 例) での発現が 4 例 (5.0%) であったのに対し、75 歳以上 (118 例) では 14 例 (11.9%) に発現しており、高齢者では本剤投与後に血小板数が減少しやすいことが示唆された。

(2) 投与前の血小板数値との関係

血小板数減少の発現率は、投与前の血小板数が 10~15 万/mm³であった群で 20.0%, 15~20 万/mm³の群で 8.6%, 20 万/mm³以上の群では 4.7% と、投与前の血小板数が低い症例ほど発現率が高かった ($p=0.042$)。

(3) 投与前 Killip 分類

血小板数減少は、I 群では発現したものはなく、II 群で 10.0%, III 群で 9.7%, IV 群で 13.3% と心不全を有するものに頻度が高かった。

(4) 本剤投与直前における他の抗心不全薬の有無

直前に抗心不全薬を使用していない 31 例では、血小板数減少が発現しなかった。既に他の抗心不全薬が

投与されていた症例での発現率は 11.2% と高く ($p=0.051$)、本剤投与前に行われた治療が血小板数の減少に影響している可能性がある。

(5) 本剤投与量および投与期間との関係

(i) 平均 1 日投与量

1 日投与量と血小板数減少の発現頻度との間には明らかな相関は認められなかった。

(ii) 投与期間

血小板数減少を生じた 18 例のうち、投与 3 時間以内に生じた症例はなかった。しかし 3~24 時間以内では 7 例 (3.6%)、24 時間~3 日以内では 4 例 (2.4%) で血小板数減少が生じ、18 例中 11 例 (61%) が 3 日以内に血小板数減少をきたした。一方、7 日を超えて投与し続けた長期投与症例で血小板数減少を生じた症例も 2 例 (3.8%) あった。

(iii) 総投与量

1 日投与量と投与期間から算出した総投与量では明らかな傾向は認められなかった。

(6) 血中 CRP 値との関係

(i) 投与前 CRP 値

血小板数減少の発現率は、投与前の CRP 値が小さいほど血小板数減少の発現率が高い傾向がみられた (投与前 CRP 0.5 mg/dL 未満; 17.0%, 0.5~1.0 mg/dL; 16.0%, 1.0~2.0 mg/dL; 12.5%, 2.0~5.0 mg/dL; 9.1%, 5.0 mg/dL 以上; なし)。

(ii) 投与後の CRP 値の推移

本剤投与後に血小板数が 20% 以上減少した 27 例では、投与後 CRP 値が 2 倍以上に増加していた症例が 15 例 (53.6%) あった。一方投与前後で血小板数が変動しなかった ($\pm 20\%$ 以内) 61 例では、投与後に CRP 値が 2 倍以上に増加していた症例は 16 例 (26.2%) のみであり、本剤投与終了後の血小板数の方が投与前よりも 20% 以上増加していた 21 例では、CRP 値が 2 倍以上に増加していた症例は 2 例 (9.5%) に過ぎず、これらの群間に統計的に有意な差 ($p=0.002$) が認められた。すなわち、本剤投与後に血小板数が減少した症例は、そうでなかった症例に比べて、経過中に CRP 値が増加した症例が多かった。とくに CRP 値の上昇が著しかった (10 mg/dL 以上) 症例では血小板数減少の発現率が統計的に有意に高かった ($p=0.045$)。また臨床的に問題となる血小板数が 10 万以下になった症例に、CRP 値が 10 mg/dL 以上になった症例の割合が多い傾向がみられた。

2) 重回帰分析による解析

血小板数の投与前後の差を目的変数とし、説明変数

に年齢、性別、体重、発症様式、基礎心疾患の有無、合併症の有無、直前治療薬の有無、併用薬・併用療法の有無、平均1日投与量、投与期間、投与前 Killip 分類、呼吸困難の程度、投与前血小板数および投与前 CRP を選び、重回帰分析を試みた。

その結果、症例数は81例で、寄与率は29.2%ではあったが、年齢(回帰係数; -0.197 , $p=0.004$)、基礎疾患(回帰係数; -14.3 , $p=0.004$)、投与期間(回帰係数; 0.320 , $p=0.016$)が血小板減少に関係する有意な独立因子として挙げられ、併用薬(回帰係数; 9.19 , $p=0.066$)、投与前の血小板数(回帰係数; -0.180 , $p=0.050$)とCRP値(回帰係数; 0.244 , $p=0.095$)もその傾向にあった。

考 察

わが国において行われた臨床試験成績をみると、第II相試験の有効率は56.5% (26例/46例)⁶⁾、第III相では59.6% (53例/89例)^{7,9)}であった。さらに再審査期間に実施した市販後調査においては、全体の有効率は58.8% (1040例/1770例)であり、またそのうち内科系での有効率は65.9% (489例/742例)⁴⁾と本剤の有用性が確認されている。これらはPCWPを著明に低下させ肺うっ血を改善し、COを効果的に増やし、主要臓器の循環を維持するという多くの報告によって裏付けられている¹²⁻¹⁷⁾。

今回の我々の成績でも有効性においては、72.3% (138例/191例)と良好な結果が得られており、本剤の有用性が再確認された。Killip 分類の改善度をみても、Swan-Ganz 法で測定した血行動態の改善をみても、今まで報告された幾多の報告に勝るとも劣らないものであった。

一方、本成績における副作用の発現率は16.2% (32/198)と再審査期間中に実施した使用成績調査における内科領域の副作用発現率(9.8%)に比べ高かった。ただし重篤な副作用は4例のみで、本剤投与前後における血小板数の平均値の減少率も4.8% (20.5 ± 7.1 より 19.5 ± 8.3) にすぎなかった。

本剤による血小板数減少の発現率は、承認時までの臨床試験では1.4%であったのに対し、再審査期間中の市販後調査として実施した使用成績調査の結果では、内科領域での発現率が5.9%と高い発現率を示した⁴⁾。しかし、今回の特別調査ではさらに高い値であった。

すでに再審査申請時に、かかる発現率が高かったことに関して、患者背景と血小板数減少発現との関連に

ついて検討が行われ、患者背景のうち、(1) 高齢者、(2) Killip 分類のIIIおよびIV群、(3) 本剤の1日投与量が多いこと、および(4) 本剤投与開始直前に抗心不全薬が用いられていること、の4つの要因の関連が示唆されている。

高齢者は潜在的に存在する骨髓機能の低下のため、循環動態の重篤な症例では多臓器不全や薬物代謝の遅れも想定される。さらに、これに投与量が多くなれば薬物血中濃度が治療域を超えることによって、血小板数減少に寄与することが予想される。また、本剤投与前にすでに抗心不全薬が投与されていた症例に血小板数減少の頻度が高ければ、他剤と併用が相加的にこのような病態を形成することも否定はできない。

今回、血小板数減少を発現した18例について、患者背景と血小板数減少発現との関連について検討を行ったところ、高齢者ほど発現率が高く(減少をきたした症例の77.8%が75歳以上の高齢者)、Killip I 群に比べ、心不全を有すII, III, IV群で減少例が多く、全例が直前に抗心不全薬を投与されており、上記4要因のうち3要因で使用成績調査との再現性が認められた。

とくに年齢に関しては、使用成績調査では成人患者のうち75歳以上の患者は26.0% (462例/1778例)であったのに対し、本特別調査では59.6% (118例/198例)と2倍以上の割合であった。また本剤投与前の他の抗心不全薬が投与されていた症例は、使用成績調査では56.3%であったのに対し、本特別調査では81.3%と明らかに高い割合を示していた。すなわち、今回血小板数減少の発現率が高かった理由は、この2要因を占める患者の割合が多かったことが原因であったと説明できる。

一方、1日投与量で使用成績調査の結果が十分再現されなかった原因としては、高齢者の比率が極端に多いという偏りが、10 mg/kg 以下の多量とは言えない1日投与量で、血小板数減少の発現率を上昇させたのかもしれない。

しかし、重回帰分析の結果から薬剤投与期間は、血小板減少に関係する有意な独立因子であるので、本剤投与中の患者ではやはり投与量、投与期間が過大になりすぎないように十分注意を払うべきであろう。

この他に本特別調査では、CRP 値で興味深い傾向が認められた。すなわち、本剤投与後に血小板数が減少した症例では、そうでなかった症例に比べて、経過中にCRP 値が増加していた割合が有意に高かったことが示された。一般にCRPの値は炎症の強さを反映

する。さらにCRPは虚血およびその前後に発現する炎症性反応により上昇する^{18,19)}。重篤な炎症が存在する場合、末梢血中の血小板数が減少しやすいと考えられている^{20,21)}。

したがってこの結果は、心不全によって惹起された炎症反応が遷延している、あるいは増悪中の症例に血小板数減少が現れやすい、と解釈し得る。本剤投与中にCRPの高値が続くことは、血小板数減少の出現予知マーカーと考えるべきである。

結 論

今回の特別調査は、再審査終了後の市販後調査として、使用実態下での有効性および安全性を内科系疾患においてプロスペクティブに調査し、「本剤の血小板数に対する影響について明らかにする」ために計画し、実施したものである。

本調査では、本剤の血小板数に対する影響について検討し、適正使用情報として有用な情報を得るために、血小板数に影響を与えられると思われる要因をできるかぎり除外して実施した。

その結果、37施設から199症例を収集したが、解析対象症例198例のうち、75歳以上の高齢者が118例と約60%を占めていた。72.1% (137例/190例) に本剤が有効であるとの良い結果が得られ、本剤の有用性が再確認された。Killip分類の改善度をみても、II群の77.8%、III群の86.2%、IV群の84.6%でランクが改善していた。

副作用の発現率は16.2% (32/198) と前回の使用成績調査に比べ高かった。これは、対象に副作用発現率の高い高齢者が多かったためと考えられる。しかし、重篤な副作用は4例 (4件) のみであった。このうち血小板数減少は18例 (9.1%) に認められたが、重篤な症例は2例 (2件) とわずかであった。

再審査申請時の市販後調査と併せると、本剤の血小板数の減少には、(1) 高齢者、(2) Killip分類のIII群およびIV群、(3) 本剤の投与量が多いこと、および(4) 本剤投与開始直前に抗心不全薬が用いられていること、の4つの要因の関与が示唆された。また、CRPがその出現予知マーカーに成り得ると考えられた。

文 献

- Evans BD. Overview of cardiovascular physiologic and pharmacologic aspects of selective phosphodiesterase peak III inhibitors. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 9A-11A.
- Honerjager P. Pharmacology of positive inotropic phosphodiesterase III inhibitors. *Eur Heart J* 1989; **10**: 25-31.
- Levy JH, Bailey JM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of phosphodiesterase inhibitors. *J Cardiothorac Anesth* 1989; **4**: 7-11.
- アムコラル注射液 再審査申請資料 (未公表)。
- 田中啓治, 高野照夫, 田中隆ほか. 急性心不全患者に対するWin 40680 (アムリノン) の臨床効果の検討—前期第二相試験—. *臨床と研究* 1990; **67** (7): 298-304.
- 加藤和三, 安田寿一, 早川弘一ほか. 心不全患者に対するWin 40680 (アムリノン) の至適点滴静注用量の検討—後期第二相試験—. *臨床と研究* 1990; **67** (8): 280-94.
- 加藤和三, 安田寿一, 杉本恒明ほか. 急性心不全に対するアムリノン (Win 40680) の臨床的有用性の検討—placeboを対照とした多施設共同二重盲検比較試験. *医学のあゆみ* 1990; **154** (8): 511-22.
- 田中啓治, 高野照夫, 島井新一郎ほか. 急性心筋梗塞に伴う心不全に対するアムリノン (Win 40680) 一回静注の効果—dopamine, dobutamineとの比較—. *呼吸と循環* 1986; **34** (6): 651-7.
- 山田和生, 水野康, 外畑巖ほか. 急性心不全に対するWin 40680 (Amrinone) の臨床効果の検討. *臨床と研究* 1990; **67** (7): 225-36.
- 松永仁, 浅野献一, 鷲尾正彦ほか. 心臓外科領域におけるWin 40680 (アムリノン) の臨床効果および安全性の検討. *臨床と研究* 1990; **67** (9): 251-64.
- 山田和生, 水野康, 外畑巖ほか. 急性心不全に対するWin 40680 (Amrinone) の1回静注投与時至適容量の検討. *臨床と研究* 1990; **67** (7): 237-52.
- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. *Am J Cardiol* 1967; **20**: 457-64.
- 佐々木達哉. 急性心不全の新しい治療指針—Amrinoneの臨床効果と具体的使用法, 注意点—. *Ther Res* 1996; **17** (8): 441-57.
- 佐々木達哉. 循環不全に対するPDE阻害薬. *集中治療* 1996; **8** (6): 597-604.
- Sasaki T, Tomimoto S, Noguchi T, Baba T, Komamura K, Ohmori F, Miyatake K. Hemodynamic effect of amrinone depends on pretreatment vascular resistance in patients with evolving congestive heart failure: correlation between vascular resistance and neurohormonal activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; **31** (1): 80-4.
- Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, Carabello BA. Effects of amrinone on myocardial energy metabolism and hemodynamics in patients with severe congestive heart failure due to coronary artery disease. *Circulation* 1980; **62** (1): 28-34.
- Tanaka K, Takano T, Seino Y. Effects of intravenous amrinone on heart failure complicated by acute myocardial infarction: comparative study with dopamine and dobutamine. *Jpn Circ J* 1986; **50**: 652-8.
- Beattie MS, Shlipak MG, Liu H, Browner WS, Schiller NB, Whooley MA. C-reactive protein and ischemia in users and nonusers of beta-blockers and statins: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2003; **107**: 245-50.
- Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; **100**: 793-8.
- 稲松孝思, 島田馨. 感染症とDIC. *治療* 1981; **63** (4): 830-6.
- 真木正博. DICの病態生理. *治療* 1981; **63** (4): 767-73.