

心不全の薬物治療 フォスフォジエステラーゼ(PDE)III阻害薬

山村 英司

東京女子医科大学循環器小児科

Key words :

フォスフォジエステラーゼ(PDE)III阻害薬, 心機能, 体内動態, 副作用

Effect of Phosphodiesterase III Inhibitors in Pediatric Acute Heart Failure

Hideshi Yamamura

Division of Pediatric Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University

Background: Phosphodiesterase III inhibitor is available for use for pediatric patients, but no comparative study including olprinone has been reported. This study evaluated the efficacy, hemodynamic effects, and safety of three PDE III inhibitors that have been approved for clinical use in Japan, in patients after open-heart surgery.

Methods and Results: We studied 39 patients (pts) under 5 years of age, who were divided into 4 groups: 11 pts on amrinone, 8 pts on milrinone, 9 pts on low-dose olprinone, and 10 pts on high-dose olprinone. Mean Vcfc was improved by 17% on amrinone, 18% on milrinone, 19% on low-dose olprinone, and 23% on high-dose olprinone. LVESWS was reduced by 20% on amrinone, 16% on milrinone, 5% on low-dose olprinone, and 3% on high-dose olprinone. Rate-pressure product was not changed significantly by amrinone, milrinone, or low dose olprinone, but was increased 8% by high-dose olprinone. Mean values of blood concentrations measured 30 minutes after loading the test drugs were, 0.91 $\mu\text{g/ml}$ on amrinone, 47.1 ng/ml on milrinone, 9.4 ng/ml on low-dose olprinone, and 16.9 ng/ml on high-dose olprinone. No serious side effects were encountered.

Conclusions: These 3 PDE III inhibitors are effective even at low concentrations, with a low incidence of side effects in children after open-heart surgery.

要 旨

背景：急性心不全の治療薬としてフォスフォジエステラーゼ(PDE)III阻害薬の有用性が証明され、小児科領域でも使われ始めている。PDE III阻害薬は不全心筋の酸素消費量を増大しないという特徴がある。小児の術後早期症例についてPDE III阻害薬3種類の投与量ならびに薬物動態と心行動態および副作用について報告する。

方法と結果：対象は5歳以下の開心術後患者39例。PDE III阻害薬は現在市販され日本国内で使用可能なamrinone, milrinone, olprinoneを用いた。3薬物でいずれもmean Vcfcの改善と応力速度関係の改善をみた。rate-pressure productはolprinoneで8%増加したが、その他の群では増大しなかった。血中濃度は成人の報告と比べて低値であった。副作用はamrinoneで低血圧を1例に、olprinoneで低血圧、頻脈、血小板減少を各1例に認めた。

結論：小児期におけるPDE III阻害薬の使用は成人と同様の体重換算量で、血中濃度はやや低値であるが、酸素需要を増加させずに心機能を改善する。副作用は成人と同様の使用量で発生頻度に大きな差はなかった。

はじめに

フォスフォジエステラーゼ(PDE)は細胞内の環状ヌクレオチドを代謝する酵素で、PDE IIIは心筋と血管平滑筋に分布することが知られている(Table 1)。心筋内では環状アデノシンリン酸(cyclic AMP)を代謝し不活化する。cyclic AMPはcyclic AMP依存性蛋白リン酸化酵素を活性化し、細胞膜のcyclic AMP依存性Caチャネルを開いてCaイオンの流入を促進し、筋小胞体からのCa放出を増加させることにより心筋細胞内のCaイオン濃度を増加させ、収縮性を高める。一方、平滑筋では同様の機序で筋小胞体へのCaイオンの取り込みを促進し、弛緩

する方向に働く。PDE III阻害薬はcyclic AMPの代謝を抑制することにより、細胞内のcyclic AMP濃度を上昇させ、心収縮性を改善し、体血管を拡張することで後負荷を低下させる働きをする。

また、 β 受容体を介して働くカテコラミンでは同様に細胞内のcyclic AMPを増加させ、心収縮性を高めるが、長期の使用や慢性の不全心筋では β 受容体のdown regulationにより効果が減弱することが知られている¹⁾。PDE III阻害薬は β 受容体を介することなく作用するため慢性の不全心筋に対しても有効性が期待される。

PDE III阻害薬は国内で現在、3種類が使用可能である。amrinone²⁾, milrinone³⁻⁵⁾, olprinone⁶⁾について、おの

Table 1 Classification and distribution of phosphodiesterase

PDE	Mechanism	Substrate	Distribution	Inhibitors
I A, B, C	Ca ²⁺ -calmodulin dependent	cAMP cGMP	Bronchial smooth muscle, lung, neutrophil, mast cell, myocardium	Chlorpromazine, nicardipine
II A	cGMP stimulated	cAMP cGMP	Bronchial smooth muscle, neutrophil, mast cell, myocardium, adrenal, brain, liver	Hydroxy nonyl adenine
III A, B	cGMP inhibited	cAMP	Bronchial smooth muscle, lung, lymphocyte, mast cell, platelet, myocardium, vessels, adipocyte	Cilostazol, amrinone, milrinone, olprinone, vesnarinone, enozimone
IV A, B, C, D	cAMP specific	cGMP	Bronchial smooth muscle, lung, eosinophil, neutrophil adipocyte, brain, testis	Rolipram, zardaverin, nitraquazone
V A	cGMP specific	cGMP	Bronchial smooth muscle, lung, adipocyte, platelet	Dipyridamole, zaprinast, sildenafil
VI 4 genes	Photoreceptor family		Retina	Zaprinast
VII A	cAMP specific	cAMP	Skeletal muscle, T-cell	None Rolipram insensitive
VIII A, B	cAMP, cGMP	cAMP		None Rolipram insensitive

cAMP: cyclic adenosine mono-phosphate, cGMP: cyclic guanine mono-phosphate (modified from Bames PJ, et al. Eur Respir J 1995, 8) I-VIII in the first column are the class of phosphodiesterase. A-D are genes.

Table 2 Patient profiles and dose of PDE III inhibitor

PDE III inhibitor	No. (n)	Age (median) (range) (years)		Postoperative period (days)	Dose of PDE III inhibitor		
		Initial dose (μ g/kg)	Maintenance dose (μ g/kg/minute)		(minute)		
Amrinone	11	2.7	0.5-11	11.0 \pm 20.0	1,000	5	10
Milrinone	8	30	2-72	2.5 \pm 2.0	50	5	0.5
Low-dose olprinone	9	3	1-60	6.6 \pm 5.4	10	10	
High-dose olprinone	10	2	0.5-24	2.9 \pm 2.1	20	10	

おのの使用報告があるが、小児期の使用に関する報告はまだまだ少なく、使用方法や用量に関して定まったものがない。われわれは根治手術後症例に使用した経験を今まで報告してきたのでここにまとめる。

対 象

先天性心疾患を有し、2心室を使用した根治手術を施行した5歳以下の小児期患者を対象とした。患者の内訳はTable 1にまとめた。症例をamrinoneを使用した群(A群)、milrinoneを使用した群(M群)、および低用量のolprinoneを使用した群(低用量O群)と高用量のolprinoneを使用した群(高用量O群)とに分けた。患者数はA群11名、M群8名、低用量O群9名、高用量O群10名であった(Table 2)。

使用薬物量および用量はA群は初期静注1,000 μ g/kgに

続いて点滴持続静注10 μ g/kg/分を投与した。M群は初期投与量50 μ g/kgに続いて持続静注0.5 μ g/kg/分で投与した。低用量O群は初期投与のみで10 μ g/kg、同様に高用量O群では初期投与のみで20 μ g/kgを投与した。

評価は心機能の改善、心筋酸素需要量の変化、血中濃度ならびに副作用で行った。

心機能の改善は前負荷として中心静脈圧(CVP)または左室拡張末期径(LVIDD)を、左室ポンプ機能は左室短縮率(LVSF)および心拍補正左室周囲径短縮率(mean Vcfc)を、後負荷として左室収縮末期壁力(LVESWS)を用いた。mean VcfcとLVESWSからstress-velocity index⁷⁾を算出した。

心筋酸素需要量の評価は心拍数と収縮期血圧の積であるrate-pressure product(いわゆるdouble product)を用いた。

Table 3 Preload parameters

PDE III inhibitor	LVIDD (mm)		CVP (cmH ₂ O)	
	pre	post	pre	post
Amrinone	19.0±3.9	19.2±4.2		
Milrinone			8.7±2.2	8.6±2.5
Low-dose olprinone	10.3±1.2	8.6±1.8		
High-dose olprinone	9.3±2.4	8.6±1.5		

LVIDD: left ventricular internal dimension of diastole, CVP: central venous pressure

Table 4 Parameters of contraction, afterload and stress velocity index

PDE III inhibitor	LVFS		Mean Vcfc (circ/s)		LVESWS (g/cm ²)		SVI	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
Amrinone	0.25±0.09	0.28±0.08*	0.94±0.35	1.10±0.34*	36.6±18.5	29.1±14.4*	0.0±4.1	1.5±4.2
Milrinone	0.27±0.10	0.29±0.11	0.99±0.38	1.17±0.45*	58.7±30.4	49.5±33.3*	1.2±3.8	3.6±2.7
Low-dose olprinone	0.21±0.05	0.25±0.04*	1.04±0.21	1.24±0.04*	55.5±11.1	52.8±17.2	3.2±2.8	5.4±6.1
High-dose olprinone	0.24±0.05	0.25±0.04	1.24±0.51	1.53±0.0*	43.7±10.0	42.4±11.2	5.3±3.4	8.6±7.9

*: p<0.05

LVFS: left ventricular fractional shortening, mean Vcfc: mean ventricular fiber shortening, LVESWS: left ventricular end-systolic wall stress, SVI: stress velocity index

血中濃度はA群，低用量O群および高用量O群では初期投与後30分の値を，M群については初期投与後30分と定常状態と考えられる12～24時間後を測定した。

副作用はいずれの群も24時間以内の変化について，不整脈の発生，血圧の低下，血小板の減少などを調べた。

結 果

心機能の改善(Table 3 , 4)

A群でLVIDDは，19.0 ± 3.9mmから19.2 ± 4.2mmと変化はみられなかった。LVFSは0.25 ± 0.09から0.28 ± 0.08 (p = 0.0001)，mean Vcfcは0.94 ± 0.35circ/mから1.10 ± 0.34(p = 0.0002)へと有意に増加した。LVESWSは36.6 ± 18.5g/cm²から29.1 ± 14.4(p = 0.009)と有意に低下した。

M群ではCVPが8.7 ± 2.2から8.6 ± 2.5と変化なかった。LVFSは0.27 ± 0.10から0.29 ± 0.11と有意差はなかったが，mean Vcfcは0.99 ± 0.38から1.17 ± 0.45と改善した(p = 0.04)。LVESWSは58.7 ± 30.4から49.5 ± 33.3と有意に改善した(p = 0.04)。

Olprinoneでは前負荷をCVPで評価し，低用量O群で10.3 ± 1.2から8.6 ± 1.8(p < 0.0001)，高用量O群で9.3 ± 2.4から8.6 ± 1.5(p = 0.0007)と低下した。LVFSは低用量O群では0.21 ± 0.05から0.25 ± 0.04(p = 0.0006)と改善したが，高用量O群では0.24 ± 0.05から0.25 ± 0.04と有意差はなかった。一方，mean Vcfcは低用量O群で1.04

± 0.21から1.24 ± 0.04(p < 0.0001)と，高用量O群では1.24 ± 0.51から1.53 ± 0.0(p = 0.017)と，ともに有意に改善した。LVESWSは低用量O群で55.5 ± 11.1から52.8 ± 17.2，高用量O群で43.7 ± 10.0から42.4 ± 11.2で低下傾向を示したが，統計的に有意差はなかった。

心筋酸素消費量(Table 5)

Rate-pressure productはA群では10,720 ± 1,960から11,076 ± 2,440，M群では12,008 ± 1,749から12,298 ± 3,010とともに差がみられなかった。低用量O群では13,093 ± 2,002から12,864 ± 1,886と差はみられなかった。高用量O群で12,580 ± 1,427から13,573 ± 1,925とやや増加傾向がみられたが有意差はなかった。

これは心拍数が低用量O群で137 ± 13から139 ± 13と増加しなかったのに対して，高用量O群で133 ± 13から139 ± 13(p = 0.080)となったことが影響した。

血中濃度(Table 6)

A群では30分後の血中濃度は0.91 ± 0.15μg/mlであった。

M群では初期投与後30分値で47.1 ± 10.4ng/ml，投与後12～24時間で87.6 ± 30.4ng/mlであった。

低用量O群で9.4 ± 4.4ng/ml，高用量O群で16.9 ± 6.8ng/mlであった。

Table 5 Heart rate, systolic pressure, and double product

PDE III inhibitor	Heart rate (/minute)		Systolic pressure (mmHg)		Rate pressure product	
	pre	post	pre	post	pre	post
Amrinone	134±14	142±15*	80±7	78±10	10,720±1,960	11,076±2,440
Milrinone	135±20	141±19	90±13	87±19	12,008±1,749	12,298±3,010
Low-dose olprinone	138±13	139±16	95±11	93±9	13,093±2,002	12,864±1,886
High-dose olprinone	133±13	139±13*	95±11	93±9	12,580±1,427	13,573±2,925*

*: p<0.05

Table 6 Concentration of PDE III inhibitors

PDE III inhibitor	Concentration	
Amrinone	30 minutes	0.91±0.15 µg/ml
Milrinone	30 minutes	47.1±10.4 ng/ml
	12–24 hours	87.6±30.4 ng/ml
Low-dose olprinone	30 minutes	9.4±4.4 ng/ml
High-dose olprinone	30 minutes	16.9±6.8 ng/ml

Table 7 Adverse effects

PDE III inhibitor	n	Hypotension	Arrhythmia	Thrombocytopenia
Amrinone	11	1	0	0
Milrinone	8	0	0	0
Low-dose olprinone	9	1	0	0
High-dose olprinone	10	0	1*	1

*: sinus tachycardia

副作用 (Table 7)

A群では10%以上の血圧低下が1名(9%)にみられた。M群では不整脈、血圧低下、血小板減少はみられなかった。低用量O群で低血圧が1名(5%)にみられた。高用量O群で頻脈1名、血小板減少が1名(5%)にみられた。

考 案

心臓のポンプ機能に関してはLVSFやmean Vcfcがあるがこれらの指標は後負荷に依存するため、Colanらによる⁷ stress-velocity indexを用いて、心機能の評価を行った。stress-velocity indexが上方に改善していたことから3種のPDE III阻害薬すべてで小児術後心筋の収縮性を改善したことを示した。

最近、成人のmega-studyではCuffeら³が、入院を要するNYHA III～IVの心不全患者に対してmilrinoneまたはplaceboを使用し、その結果を報告している。死亡または再入院率がmilrinone使用群で35%、placebo使用群で35%と変わらなかったこと、milrinone使用群で低血圧や

心房性不整脈がplacebo使用群に比して多いことから慢性心不全の治療として第一選択にならないとコメントしている。しかし、Felkerら⁴は同じ対象で虚血性心疾患とそれ以外の群に分けて検討した。虚血性心疾患ではmilrinone使用群で死亡・再入院率39%であり、その他の群ではmilrinone使用群で死亡・再入院率は32%であり、その他の群ではCuffeらの分析のplacebo使用群より良好な結果であった。小児期に使用する対象が虚血性心疾患がきわめて少ないことを考えれば、慢性心不全の治療にあたっては小児患者への有用性は期待できる。

小児の手術後に関しては多施設研究であるPRIMACORP studyがある⁵。PDE III阻害薬としてmilrinoneを使用し、初回投与25µg/kgを60分で投与し0.25µg/kg/minで持続投与した群と、初回投与75µg/kgを60分で投与し0.75µg/kg/minで持続投与した群と、非使用例を比較している。手術後の死亡または低心拍出の頻度がplaceboの26.7%から低用量で17.7%に、高用量で9.6%に減少した。心拍出量として動脈血と中心静脈血の酸素飽和度の乖離をみ

ているが、使用開始後から計測したすべての時間で有意に心拍出量の増大を示している。

成人では開心術直後から、さらには人工心肺からの離脱時に回路内に投与して術後の心係数の増加や体血管抵抗の低下の有用性が報告されている⁸⁾。

PDE III阻害薬の特徴の一つとして心筋の酸素需要量を増大させない点がある。成人での報告では冠動脈脈酸素分圧較差を測定して、それを証明している^{9, 10)}。われわれは、いわゆるdouble productで検討し、成人と同様に¹⁰⁾心筋の酸素需要量を増大しないことを示した。しかし、olprinoneの比較的高用量である20 μ g/kgを初期投与に用いた群で心拍数の増加により酸素需要量が増加する可能性が示され、olprinoneの初期投与としては10 μ g/kgがよいと結論した。

薬物の投与量と血中濃度に関して

小児期の投与量と濃度に関してはmilrinoneの体内動態の報告がある¹¹⁾。乳児および小児と成人では体内分布容積が異なり、成人で0.3l/kgであるのに対して、乳児では0.9l/kg、小児では0.7l/kgと大きい。一方、半減期は成人で1.7時間であるのに対して、乳児では3.2時間、小児では1.9時間と長い。総じて乳児では同様の血中濃度を得るためにはより多い量が必要であるとしている。われわれの検討でも定常状態のmilrinoneの血中濃度は成人に比して低値で、0.5 μ g/kg/分の投与で88ng/mlであった。小児に対する投与の報告では13歳以下の術後症例で同量投与で113ng/ml¹¹⁾があるが、成人の健常人の119ng/ml¹²⁾や成人心不全症例の133ng/mlに比して低値であった¹³⁾。また、olprinoneについては、成人と小児期で差異があるかについての臨床薬理学的検討はない。しかし、成人と体重換算で同様の量を使用し、有効性があり、副作用の頻度が変わらないか、または少ないことをわれわれは示した。血中濃度の関係からさらに高用量が必要である可能性があるが、小児での副作用の発現が増加するかはさらなる検討を要すると思われる。

初期投与の必要性に関してはBaruchら¹⁴⁾の報告があり、成人の心不全患者にmilrinoneを使用し、初期投与群では投与直後から効果がみられるのに対して、初期投与なしでは血行動態の変化が現れるのは30分以上経ってからであった。しかし、3時間後には心係数ならびに血中濃度が同じになったと報告している。小児に対する投与方法では初期投与量を半量にして30分後に分ける方法¹¹⁾、初期投与量を1時間の点滴静注にする方法⁵⁾などがあり、新生児に対して初期量を15分間かけて点滴静注している¹⁵⁾報告もある。われわれは成人と同様に5～10分かけて使用したが、副作用の頻度は少なかった。

血圧低下を来しやすい状態や不整脈の既往のある症例ではおのおの初期投与の必要性を検討し、初期投与する場合も方法を検討する必要がある。

副作用に関しては、不整脈、血圧低下、血小板減少が論じられている。

血圧低下は、血管拡張作用があるため心拍出量との関係である程度は起こると考える必要がある。術早期からの使用では約10%の血圧低下が起こると報告されており⁵⁾、10%を超えた例は本研究では1例のみであったが使用にあたっては血圧のモニターが必須である。

不整脈に関しては成人心不全の大規模研究で³⁾、placebo使用群で1.5%に対して、milrinone使用群で4.6%と高い頻度で発生している。疾患別でも虚血性心疾患で2.7%、その他の心疾患で3.4%でいずれもplaceboより高く、注意が必要である。われわれの検討では洞性頻脈以外の不整脈はみられなかったが、小児期の報告ではHoffmannらの152例中、心室性不整脈1例、上室性不整脈1例と頻度が低かった⁵⁾。

血小板減少に関しては小児期の術後では8.8%にみられたがplacebo使用例では7.4%であった⁵⁾。成人の手術後では血小板減少に関してmilrinone使用例と非使用例で有意差がなかったとの報告もある¹⁶⁾。われわれの経験でもamrinone、milrinoneでは1例もなく、olprinoneで1例のみで、治療が必要になった例はなかった。一方、血小板機能の低下も報告されており¹⁴⁾、血小板数のみでなく出血傾向に注意する必要がある。

まとめ

小児期のPDE III阻害薬の使用に関して、海外の施設研究などでその安全性が認められつつある。一方、使用量や血中濃度とその効果や副作用の発生の小児期での関連性はいまだ証明されていない。本研究では例数は少ないものの、成人と同様の使用量で血中濃度が低いものの有用性があることを示した。また、副作用も重篤なものはなく、術後症例のみでなく小児期使用される。

【参考文献】

- 1) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-211
- 2) Gage J, Rutman H, Lucido D, et al: Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure. *Circulation* 1986; 74: 367-373
- 3) Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al: Rationale and design

- of the OPTIME CHF trial: Outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure. *Am Heart J* 2000; 139: 15–22
- 4 Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al: Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: Results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997–1003
 - 5 Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al: Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003; 107: 996–1002
 - 6 Teshima H, Tobita K, Yamamura H, et al: Cardiovascular effects of a phosphodiesterase III inhibitor, amrinone, in infants: Non-invasive echocardiographic evaluation. *Pediatr Int* 2002; 44: 259–263
 - 7 Colan SD, Borow KM, Neumann A: Use of the calibrated carotid pulse tracing for calculation of left ventricular pressure and wall stress throughout ejection. *Am Heart J* 1985; 109: 1306–1310
 - 8 Hamada Y, Kawachi K, Yamamoto T, et al: Effects of single administration of a phosphodiesterase III inhibitor during cardiopulmonary bypass: Comparison of milrinone and amrinone. *Jpn Circ J* 1999; 63: 605–609
 - 9 Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, et al: Effects of amrinone on myocardial energy metabolism and hemodynamics in patients with severe congestive heart failure due to coronary artery disease. *Circulation* 1980; 62: 28–34
 - 10 Monrad ES, Baim DS, Smith HS, et al: Effects of milrinone on coronary hemodynamics and myocardial energetics in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1985; 71: 972–979
 - 11 Ramamoorthy C, Anderson GD, Williams GD, et al: Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 283–289
 - 12 角尾道夫, 百村伸一, 今井康彦, ほか: Milrinone注射薬の臨床第I相試験(第2報) 静脈内持続投与試験 . 薬理と治療 1993 ; 21 : 4659–4679
 - 13 高野照夫, 早川弘一, 清野精彦, ほか: 急性心不全症例に対するMilrinone静脈内持続投与の効果とその薬物動態 後期第II相試験 . 臨牀と研究 1994 ; 71 : 798–813
 - 14 Baruch L, Patacsil P, Hameed A, et al: Pharmacodynamic effects of milrinone with and without a bolus loading infusion. *Am Heart J* 2001; 141: 266–273
 - 15 Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, et al: Milrinone: Systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1995; 23: 1907–1914
 - 16 Kikura M, Lee MK, Safon RA, et al: The effects of milrinone on platelets in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 44–48
 - 17 Hiramatsu N, Kageyama K: Anti-thrombotic effect of milrinone is caused by inhibition of calcium release from the dense tubular system in human platelets. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 53–57