

カルシウム・センシタイザー：科学的根拠から小児の臨床まで

増谷 聡, 先崎 秀明

埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科

Key words:

calcium sensitizer, calcium, inotropic agent, vasodilator

Calcium Sensitizer: from Evidence to Pediatric Perspective

Satoshi Masutani and Hideaki Senzaki

Department of Pediatric Cardiology, International Medical Center,
Saitama Medical University, Saitama, Japan

Calcium sensitizer exerts positive inotropy and arterial and venous dilation without an increased intracellular calcium level, potentially providing a more effective therapeutic option for heart failure without adverse effects related to intracellular calcium overload. Among those calcium sensitizers, oral pimobendan and intravenous levosimendan have been clinically used. Oral pimobendan has been proved to enhance quality of life without deteriorating of mortality in heart failure trials in Japan. Intravenous levosimendan has been extensively evaluated by several large clinical trials in adults, revealing patients with recurrent heart failure or with a beta-antagonist are the effective clinical targets of this drug. In this article, we review oral pimobendan, oral levosimendan, and intravenous levosimendan from the pediatric clinical perspective as well as in clinical trials on adults.

要 旨

従来の強心薬のメカニズムである細胞内カルシウム濃度の上昇を介さずに、強心・血管拡張作用を発揮するカルシウム・センシタイザーは、細胞内カルシウム濃度の上昇に伴う種々の副作用を回避できる可能性を持った、新しいタイプの心不全の治療薬として非常に期待されている。現在臨床使用されているカルシウム・センシタイザーはわが国の経口ピモベンダンと、欧州を中心とした静注レボシメンダンである。経口ピモベンダンは、欧州で施行された臨床試験で示された生命予後への懸念から、現在、日本においてのみ使用されている。後に日本において施行されたランダム化比較試験では、生命予後の悪化は示されず、QOLの改善に効果を有し、臨床使用されている。静注レボシメンダンは、成人においてさまざまな大規模試験が施行され、前負荷予備があり、低血圧のない症例で、心不全の再燃や β 遮断薬使用中の患者でとくに有効性が期待できる。成人で有効な投与対象が定まってきたのと対照的に、小児においては比較試験は存在せず、今後の検討が必要である。さらに経口レボシメンダンを加えた3種のカルシウム・センシタイザーの知見について、大規模臨床試験から小児の臨床への展望を中心に概説する。

緒 言

Frank-Starlingの法則によれば、心機能の低下した心臓においては、拍出を保つために高い前負荷を必要とする。心機能の低下が進めば、静脈系から心臓に帰来できないために生じる肺うっ血やうっ血肝などのうっ血と、尿量減少や腎機能低下をもたらす心臓からの低心拍出のいずれか、または両方に至る。非代償性心不全の状況においては、心不全治療にもかかわらず、肺

うっ血の改善のために水分制限を強めれば腎血流量の低下から腎機能の低下を招来し、腎機能を保つべく水分管理を緩和すると呼吸状態が悪化する。

現在、汎用される β 刺激薬やPDE3阻害薬、ジギタリス製剤をはじめ、アデニル酸シクラーゼ活性化薬に至るまで、従来の強心薬は心筋細胞内カルシウム濃度の上昇を介して強心作用を発揮する。したがって、この細胞内カルシウム濃度の上昇に伴う種々の副作用、すなわち、心筋カルシウム過負荷、酸素消費量の増大、不

平成21年4月17日受付
平成21年7月29日受理

別刷請求先：〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1

埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科 増谷 聡

整脈発生リスクの増加，とそれらに起因する長期予後の悪化^{1, 2)}が作用機序に内在する問題点として存在する。さらに，これらの薬剤は通常，正常心に比して不全心においては作用が減弱するという臨床上的問題点も持っている³⁾。そうした中，期待されるのがカルシウム・センシタイザー(カルシウム感受性増強薬)というカテゴリーの薬剤である^{3, 4)}。心筋収縮にはカルシウムイオンが必須の役割を果たす。心筋蛋白のカルシウム感受性を高めることにより強心作用を発揮するカルシウム・センシタイザーは，細胞内カルシウム濃度上昇に関連した前述の問題点を回避したうえで，強心・血管拡張作用・弛緩の改善が期待される。

本稿では，カルシウム・センシタイザーの基礎的事項について概説した後，現在世界で臨床使用されているカルシウム・センシタイザー(日本における経口ピモベンダンと，欧州の一部を中心に使用されているレボシメندان)について，① 基礎，動物実験でのデータ(大型動物を用いた詳細な血行動態の検討)，② 臨床応用，および大規模臨床試験から見るカルシウム・センシタイザーの立ち位置，そして最後に③ 小児への展望の3点について概説する。

カルシウム・センシタイザーの基礎

心筋の細胞膜の興奮から収縮までに起こる現象を，興奮収縮連関(*excitation-contraction coupling*)と呼ぶ。強心薬の興奮収縮連関への影響は，時系列に沿って，次の3つの過程⁵⁾に分けて考えると理解しやすい。すなわち，

- (1)細胞内カルシウム動態の増強
- (2)カルシウム・トロポニンCの結合親和性および複合体の安定性
- (3)アクチン・ミオシンのクロスブリッジ(架橋)・サイクルの調節：カルシウム依存性で細いフィラメント(アクチン，トロポミオシン，トロポニン複合体からなる二重らせん構造)によるもの，カルシウム非依存性で直接のもの

に大別される。

したがって，強心作用を発揮するためには，(1)細胞内カルシウム動態を強化するか(カルシウム・モービライザー)，(2)，(3)収縮蛋白のカルシウムに対する感受性を増強するか(カルシウム・センシタイザー)が必要である。従来の強心薬(β 刺激薬やPDE3阻害薬，ジギタリス製剤，アデニル酸シクラーゼ活性化薬)は，細胞内カルシウム濃度を上昇させて作用を発揮する，カルシウム・モービライザーである。これに対して，カルシウム・センシタイザーは，(2)，(3)を介し

て作用を発揮するため，細胞内カルシウム濃度の上昇に伴う問題を回避できると期待されている。ただし現在のところ，カルシウム・センシタイザーは多かれ少なかれPDE3阻害作用を併せ持ち，純粋なカルシウム・センシタイザーは存在しないことから，(1)の機序を全く介さないわけではない。

心室拡張期には収縮蛋白がカルシウムと離れることにより心筋細胞は弛緩しなければならない。したがって，カルシウム・センシタイザーによりカルシウム感受性が増強して収縮能が恩恵を受ける一方で，カルシウム・センシタイザーが拡張能を悪化させるか否かは作用機序に基づいて懸念される場所である。カルシウム・センシタイザーEMD-57033を例にとると，単離心筋組織や心筋細胞を用いた*in vitro*の実験で，弛緩の遅延が報告されている^{6, 7)}のに対し，実際の拍出心(*in vivo*)においては，同じ薬剤であるのに，弛緩を加速させる⁴⁾ことが示されているのである。生体内においては，心筋は前負荷・後負荷といった負荷条件や心拍数の影響を受け，神経液性因子がこれらを統合的に調節していること，弛緩は収縮と密接に関連していること，前負荷減少・external constraint(心膜による制限)を介する有利な拡張条件が存在することなど，生体内の循環調節は複雑に影響を及ぼし合っており，単離組織・心筋での挙動と異なり得ることは十分に理解可能である。さらに，併せ持つPDE3阻害作用は拡張能の改善に寄与する。臨床においてカルシウム・センシタイザーが拡張能を改善するということは，心不全治療薬として非常に重要な点である。

臨床応用されている

カルシウム・センシタイザーに関する知見

1. ピモベンダン

ピモベンダンは，PDE3阻害作用を併せ持つカルシウム・センシタイザーであり，収縮性の向上と血管拡張をもたらす心不全治療薬である。現在，日本における経口投与でのみ臨床使用可能である。

1)基礎，動物実験のデータ

In vitro：ピモベンダンは，thin filamentのカルシウム感受性を直接に増強させ⁸⁾，収縮性を向上させる。PDE3阻害作用を併せ持ち⁵⁾，ブタの心筋細胞と乳頭筋組織を用いた検討において，カルシウム感受性増加とPDE3阻害作用を来す濃度域は一致した⁹⁾と報告されている。

In vivo：ピモベンダンの作用がカルシウム感受性増強によるのか，併せ持つPDE3阻害作用によるのかを覚醒犬を用いて施行した検討では，心不全犬でアムリ

ノン(PDE3阻害薬)の効果は正常犬に比較して減弱したが、ピモベンダンでは収縮性、弛緩、充満の改善効果は減弱せず、純粋なPDE3阻害薬と比較して心不全におけるカルシウム・センシタイザーの有効性が示唆される¹⁰⁾。

ドブタミンと比較したエネルギー効率の優劣が正常犬と心不全犬の交叉灌流モデルで検討されている。正常犬の交叉灌流モデルでは、ドブタミンと比較してピモベンダンは同等の収縮性の向上、同等の機械的エネルギー効率であり、収縮性の酸素コストも同等であった¹¹⁾のに対し、心不全犬の交叉灌流モデルでは、ドブタミンは収縮性の酸素コストが正常犬よりも高いのと対照的に、ピモベンダンはドブタミンと同等の収縮性の向上に対し、収縮性の酸素コストが正常犬と同等にとどまり、エネルギー効率の面からドブタミンに対し優位であった¹²⁾。

2) 臨床応用および大規模臨床試験のデータ

1996年に発表された最初の大規模臨床試験であるPimobendan in Congestive Heart Failure(PICO)試験¹³⁾は、欧州の循環器外来において、ACE阻害薬と利尿薬を服用中、運動能低下を認め、駆出率45%以下の臨床症状の安定した心不全患者317名(NYHA II-III)を対象として、ピモベンダン2.5mgまたは5mg投与を、プラセボ投与と比較した、24週間の二重盲検化ランダム化比較試験で、1次エンドポイントは運動能、他のエンドポイントとしてquality of life(QOL)や死亡が検討された。24週後の運動時間をピモベンダン群ではプラセボ群と比較して6%増加させたものの、死亡はプラセボ108名中6名に対し、ピモベンダン209名中24名で、ハザード比1.8(95%信頼区間0.9~3.5)であり、ピモベンダン群で死亡が多い傾向が認められた。この結果を受けて、日本以外の国では臨床使用されていない¹⁴⁾。この研究ではβ遮断薬服用中の患者は対象になっていなかったことに留意する必要がある。

一方、2002年に発表された本邦におけるEffects of Pimobendan on Chronic Heart Failure(EPOCH)試験¹⁵⁾では、PICO試験とほぼ同等レベルの心不全患者306名に対し、52週間の二重盲検化ランダム化比較試験を行った。ピモベンダン群は2.5mgを分2で投与開始とし、5.0mgへの増量を許すデザインとした点、β遮断薬は禁止されておらず22%の患者が服用していた点で、PICO試験と対象の差異が認められた。両群はそれぞれ138名で、より長期の観察にもかかわらず死亡はそれぞれ1名ずつのみであった。死亡・心疾患による入院はピモベンダンで12人(10.1%)、プラセボ群で19人(15.3%)でハザード比0.63(95%信頼区間0.30~1.29)と

有意でないもののピモベンダン群で有利な結果であった。さらにQOLの指標としてmean specific activity scoreを、プラセボ群では有意な変化を認めなかったが、ピモベンダン群では4.39 ± 0.12から4.68 ± 0.15(52週時点)へと有意に改善した。すなわち日本においては、欧州で施行された大規模試験と死亡率に関し異なる結果が得られたのである。

2006年に改訂された日本循環器学会の急性心不全治療ガイドラインでは、静注薬からの離脱時や、β遮断薬導入困難時に使用してもよいと記載されている。同じく2005年に改訂された慢性心不全治療ガイドラインでは、NYHA IIm以上の心不全で他の薬剤により症状の改善がみられない場合に使用してもよいとされ、自覚症状の改善を目的とした短期の使用が、NYHA II(容認されるが有用性はまだ不確実で異論もあり得る)で推奨されている。

3) 小児への臨床応用の展望

小児での質の高い科学的根拠は見いだせない。著者らの小児循環器施設では、術後心不全が遷延するもの、従来の治療により改善しない、あるいは不十分で有症状のものに、成人の5mg/dayに相当すると考えられる0.1mg/kg/day分2を目安に、比較的軽微なものではその半量で使用し、心機能・症状の改善とともに中止するようにしており、明らかに本剤によると考えられる不整脈や症状の悪化はないと思われる¹⁶⁾。比較的重症な心不全患者にβ遮断薬を導入する際の併用、カテコラミン離脱時のサポートに使用することもある¹⁶⁾。注射薬のような劇的な切れ味というよりは、じんわりと有効という症例が多い印象である。

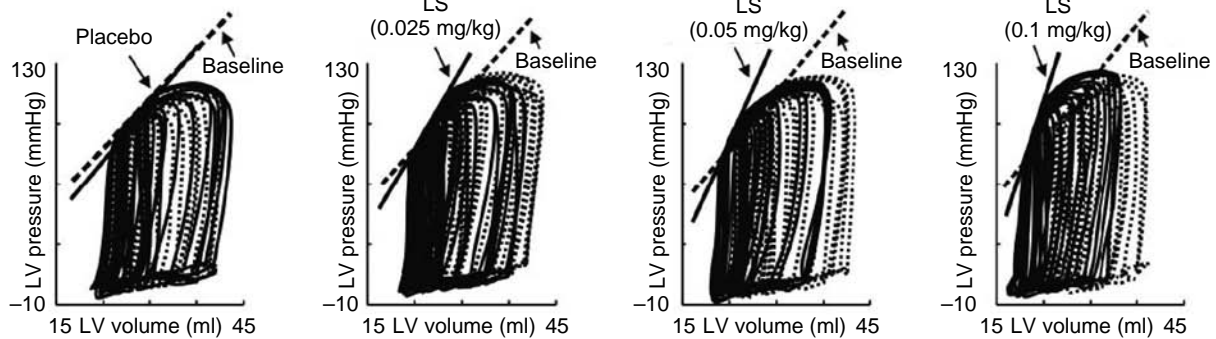
2. レボシメンダン：経口

後述する静注レボシメンダンは、さまざまなセッティングで有効性が示され、魅力的な心不全治療薬である。経口製剤でレボシメンダンを使用できれば、静注心不全治療からの離脱や外来での心不全治療に有用性が期待でき、開発が進められてきた。ヒトでの臨床報告は非侵襲的評価¹⁷⁻²⁰⁾と右心カテーテル²¹⁾による評価のみで、以下に述べるように現在治験段階²²⁾である。

1) 基礎、動物実験のデータ

2008年に報告された覚醒犬(正常心機能とペースングによる心不全)を用いた詳細な検討では、血中濃度は2時間以内にピークに到達して投与量に比例し、薬物動態が心不全の影響を受けないこと、負荷非依存性の収縮性の指標である収縮末期エラストランス(elastance)(Fig. 1)および弛緩時定数の改善も投与量に比例すること、末梢血管抵抗・左房圧を減少させるこ

Before HF



After HF

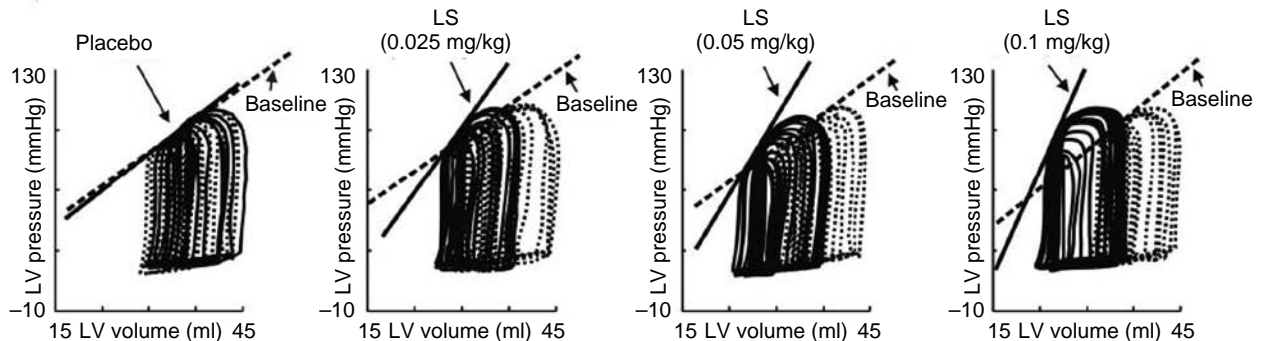


Fig. 1 Examples of the peak effects of incremental dosages of oral Levosimendan-induced dose-dependent increases in LV contractility before and after heart failure (HF). LV PES-VES relationships obtained from one conscious dog before and after HF during the treatment of placebo or Levosimendan administration at single oral doses of 0.025, 0.05, and 0.1 mg/kg. The PES-VES relationship is indicated by the line. The slope and position of this line provide a load-insensitive measure of LV contractility. Compared with baselines, after placebo treatment, the LV PES-VES relationships are relatively unchanged both before and after HF, indicating no change in LV contractility. In contrast, after incremental dosages of Levosimendan administration, there are progressive leftward shifts of the PES-VES relationship with increased slope, indicating that oral Levosimendan produces dose-dependent increases in LV contractility both before and after HF.

Reprinted with permission from American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Satoshi Masutani, Heng-Jie Cheng, Minja Hyttilä-Hopponen, Jouko Levijoki, Aira Heikkilä, Arja Vuorela, William C. Little, and Che-Ping Cheng: Orally Available Levosimendan Dose-Related Positive Inotropic and Lusitropic Effect in Conscious Chronically Instrumented Normal and Heart Failure Dogs: *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 325: 236-247.

と、濃度・効果関係、同じ血中濃度では静注と同等の効果を示すことなどが明らかになった²³⁾。経口レボシメンダンは、経口でありながら、非常に切れ味が鋭く、効果も強い印象である (Fig. 1)。レボシメンダンはOR-1896というレボシメンダンと同様の作用²⁴⁾で、77時間と非常に長い半減期を持つ代謝産物が生成され、実際、静注薬においてレボシメンダンの血中濃度が低下してからも長く有効であることがヒトで示されている²⁵⁾。こうした点からも、経口レボシメンダンは、急性効果のみならず慢性心不全に対する効果も期待されるところである。

2) 臨床応用および大規模臨床試験のデータ

しかし、近年報告された重症慢性心不全 (NYHA IIIB-IV) に対する経口レボシメンダン (最低180日以上

内服のプロトコル) のランダム化比較試験である PERSIST study²²⁾ (第II相試験) の結果は、レボシメンダン群ではQOLを向上させ、NT-pro BNPをより低下させたものの、割り付けから180日までの死亡を減少させず (レボシメンダン 1mg, 11.8%; レボシメンダン 2mg, 4.9%; プラセボ 3.9%), 死亡や心不全悪化までの時間の中央値にも有意な影響はみられなかった (レボシメンダン 1mg, 76日; レボシメンダン 2mg, 104日; プラセボ 65日; $p = 0.715$)。なお、この研究では割り付け時のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: NT-pro BNP) がレボシメンダン 1mg群が他群より明らかに大きく (中央値, レボシメンダン 1mg, 6,683pg/ml; レボシメンダン 2mg, 4,738pg/ml; プラセボ 4,907pg/ml),

心不全の重症度が高いという割り付けの問題を斟酌して結果を解釈する必要がある。この結果を受け、今のところ第III相試験の予定はないとのことである。

3) 小児への臨床応用の展望

小児における報告は、見当たらない。経口製剤は外来においても投与可能であり、有効対象・至適投与量が特定されれば魅力的な治療選択肢になり得るかもしれないが、現状では内服レボシメンダンのメリット・デメリットの詳細は成人においても解明の途上と考えられる。小児においてカルシウム・センシタイザーが特に必要とされるのは、集中治療を含む入院患者においてであると考えられることから、まずは次に述べる静注レボシメンダンによる臨床成績の蓄積により、小児におけるレボシメンダン製剤自体の意義の確立を待つべきであるかもしれない。さらに、日本においてはすでにピモベンダンの内服製剤が臨床使用可能であることから、今後、効果と安全性の両面からのピモベンダン・レボシメンダン(・プラセボ)の経口製剤の比較検討データが得られれば、経口レボシメンダンの日本の小児医療における展望も、より明らかになると考えられる。

3. レボシメンダン：静注

基礎から臨床に至るまで、最も詳しく検討されているカルシウム・センシタイザーが、静注のレボシメンダンである^{3, 26)}。カルシウム感受性増強、ATP感受性Kチャンネル開口による血管拡張作用、高濃度ではPDE3阻害作用を呈することにより、拡張能を阻害せず、収縮性の増強と血管拡張をもたらす強心・血管拡張薬である。左室のみならず右室にも有効で、虚血性心疾患、術後心不全での報告も多い。神経液性因子の改善に加え²⁷⁾、抗炎症作用・抗アポトーシス作用²⁸⁻³⁰⁾、抗酸化作用なども報告されている。現在欧州や南米を中心に臨床使用されている³⁾。

1) 基礎、動物実験のデータ

In vitro：レボシメンダンはカルシウム濃度依存性にトロポニンCに結合し、カルシウムイオン・トロポニンC複合体の構造を安定させ、収縮性を増加させる⁵⁾。カルシウム濃度依存性の特性ゆえ、細胞内カルシウム濃度の低まる拡張期に拡張を阻害しないとされる。さらにATP感受性Kチャンネルを開口して血管拡張作用を、高濃度ではPDE3阻害作用も併せ持つ^{31, 32)}。

カルシウム・センシタイザーの細胞内カルシウム濃度とトロポニンCへの反応の関係を調べた検討では、レボシメンダン、ピモベンダン、MCI-154、EMD 53998のうち、レボシメンダンのみが細胞内カルシウ

ム濃度依存性の反応を示し³³⁾、レボシメンダンが*in vitro*の条件下にあっても弛緩を悪化させない³⁴⁾特性に貢献していると考えられる。

イヌとウサギの正常心室心筋を用いた詳細な用量反応(dose-response)関係の解析からは、カルシウム感受性の増加と(PDE3阻害作用によると考えられる)カルシウム・トランジェント(calcium transient)の増加が同じ濃度域で起こっていることが明らかになってきた³⁵⁾。一方、不全心筋ではPDE3の阻害作用の減弱から、カルシウム感受性増加に作用の重点がシフトしていると考えられ、今後詳細な確認検討が必要である⁵⁾。収縮力増加に占めるカルシウム感受性増強とPDE3阻害作用のバランスの、正常心筋と不全心筋におけるシフトは、*in vivo*および臨床報告を理解するうえで非常に重要なポイントと考えられる。

In vivo：覚醒犬の左室圧容積関係を用いた急性効果の検討³⁶⁾などが多く報告されている。左室収縮性(contractility)の向上(収縮期末エラストランスの急峻化)・弛緩能の改善(弛緩時定数の低下)、および動脈・静脈の拡張(それぞれ実行動脈エラストランスの低下、拡張末期容積の減少)が明らかで(Fig. 2)、心室動脈整合関係(ventricular-vascular coupling)、心室機械的効率(cardiac mechanical efficiency)を大きく改善する³⁶⁾。拡張期末圧容積関係自体は大きく変化させないようであるが³⁶⁾(Fig. 2)、心室圧容積関係における作動域が大きく左方に移動することで、心室拡張期圧・心房圧を低下させ、うっ血の改善効果が強く、収縮性の改善も相まって心拍出量が増加する。

2) 臨床応用、および大規模臨床試験のデータ

2002年に発表されたLevosimendan infusion versus Dobutamine (LIDO)試験²⁸⁾では、左室駆出率35%以下の低心拍出を伴う成人患者を対象203名を、レボシメンダン24 μ g/kg/10min + 0.1 μ g/kg/min(24時間)、またはドブタミン初期量5 μ g/kg/min(24時間)に無作為に割り付け、比較検討した。24時間での心拍出量30%以上の増加・肺動脈楔入圧の25%以上の低下は、レボシメンダン群で28%、ドブタミン群で15%であった(p = 0.022)。さらに180日の時点での死亡率は、レボシメンダン群で26%、ドブタミン群で38%であり(p = 0.029)、レボシメンダンのドブタミンに対する、血行動態の改善、および長期の死亡率の低下が示された。

このLIDO試験ではプラセボ群が設定されていないため、レボシメンダンの好影響か、ドブタミンの悪影響かの判断が困難であるため、CASINO試験が施行された^{1, 37)}。NYHA IV、左室駆出率35%未満の入院患者299名をプラセボ、ドブタミン(10 μ g/kg/min)、レボシ

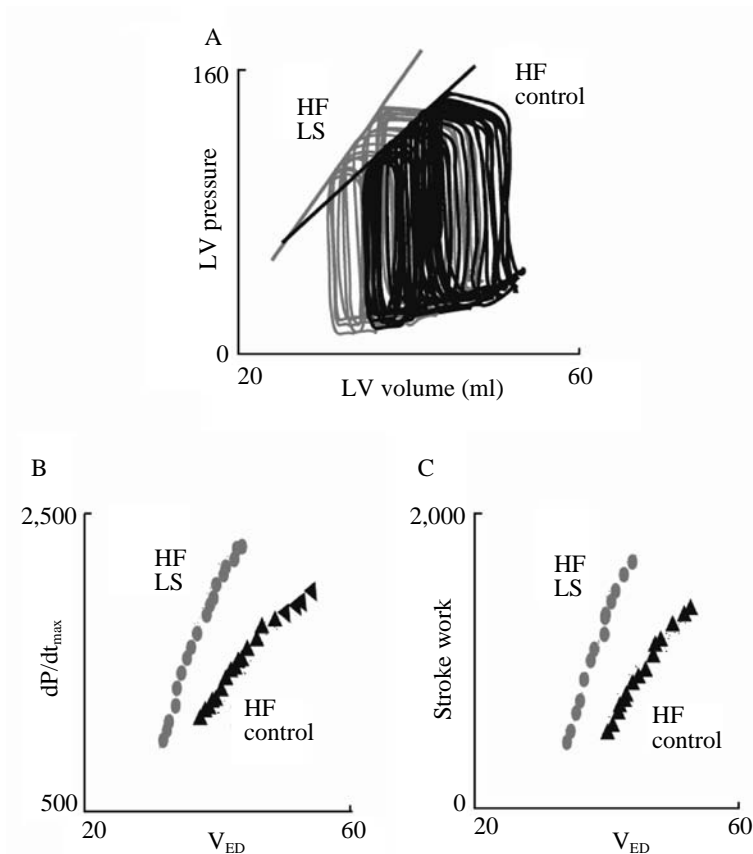


Fig. 2 Left ventricular (LV) pressure-volume (P-V) loops and P-V relations determined from a conscious dog after heart failure (HF) and before and after administration of intravenous Levosimendan (LS). Treatment with LS produced leftward shifts of the LV end-systolic pressure (ESP)-end-systolic volume (ESV; A), dP/dt_{max} -end-diastolic volume (VED; B), and stroke work-end-diastolic volume (C) relations with increased slopes. This indicates that LS increased LV contractility after HF.

Reprinted with permission from Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T, Igawa A, Zhang ZS, Little WC, et al: Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H914-H922.

メンダン ($16\mu\text{g}/\text{kg}$ loading + $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)に割り付けし(24時間), 1カ月, 6カ月, 1年での死亡率を一次エンドポイントとして検討された。非代償性心不全患者の生存率において, レボシメンダンの有効性が示され, さらにドブタミンが死亡率を増加させる懸念から, 当初600名の患者を予定していたが, 臨床試験は途中で中止となった。

しかし, その後の大規模臨床試験であるREVIVE II試験³⁸⁾では, 左室駆出率35%以下の心不全患者600名を, レボシメンダン群($6\sim 12\mu\text{g}/\text{kg}$ loading + $0.1\sim 0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)とプラセボ群に無作為割り付けをして検討を行った。レボシメンダン群で入院日数が2日間減少し, 利尿薬をはじめとした追加の静注治療の必要性が低かったものの, 90日までの死亡は, レボシメンダ

ン群で45名(15.1%), プラセボ群で35名(11.6%)であり, LIDO・CASINO試験から期待された死亡率の減少は観察されなかった。また, レボシメンダン群では, プラセボ群と比較して, 低血圧(50% vs 36%), 心房細動(8% vs 2%)の発生を多く認め, レボシメンダンは副作用がほとんどなく安全であるという, それまでの報告と一線を画す結果となった。

さらにSURVIVE試験³⁹⁾では, 入院した急性非代償性心不全患者1,327名を対象とし, レボシメンダン($12\mu\text{g}/\text{kg}$ loading + $0.1\sim 0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 24時間)とドブタミン($5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始, 最大 $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 投与24時間以上)に無作為割り付けを行い, 180日の死亡率をエンドポイントとして比較検討したところ, レボシメンダン群26%, ドブタミン群28%でほぼ同等であり, 全体と

してレボシメンダン群の有意な死亡率の低下は示されなかった。心不全イベントはドブタミン群が多かった(12.3% vs 17.0%, $p = 0.02$)。しかし、心房細動(9.1% vs 6.1%, $p = 0.05$)、低カリウム血症(9.4% vs 5.9%, $p = 0.02$)、頭痛(8.3% vs 4.7%, $p = 0.01$)は、レボシメンダン群で多く認めた。REVIVE II試験に引き続き、レボシメンダンの死亡率の改善に対する有効性が全体として示されなかったが、subgroupでの解析では、心不全の既往患者でのハザード比は0.73(95%信頼区間0.52~1.03)や β 遮断薬服用中の患者でのハザード比は0.75(95%信頼区間0.44~1.28)でレボシメンダンが優位である傾向が示された。

ドブタミン¹⁾やミルリノン²⁾など他の多くの強心薬は、短期的な血行動態や心不全改善の有効性にもかかわらず長期予後の悪化が示されており、現在長期予後を改善させることが示されている強心薬は見当たらない。レボシメンダンは血行動態や心不全の優れた短期的改善効果を有するのみならず、長期成績を含めて詳細に検討され、他の強心薬にみられるような長期予後の悪化の懸念が少ない点で比較的 안전한薬剤であると考えられる。上述の大規模試験(REVIVE II試験, SURVIVE試験)は全体としての長期予後の改善が示さなかったものの、心不全の再燃例、 β 遮断薬服用中の患者というような、より有効な症例群を明らかにした。さらに、頭痛や低血圧などの症状をレボシメンダン群で多く認めたことから、他の血管拡張薬と同様、低血圧がなく、前負荷予備のある症例がよい適応になると思われる。

欧州の急性心不全に対するガイドラインでは、収縮期血圧85mmHg以上、低心拍出、高肺動脈楔入圧に推奨度IIa, エビデンスレベルBで推奨され⁴⁰⁾、慢性心不全に対するガイドラインにも期待をこめて記載されている⁴¹⁾。むしろ、認可されていない米国や本邦の心不全治療ガイドラインにはレボシメンダンの記載はない。

3)小児への臨床応用の展望

小児においては先天性心疾患術後心不全⁴²⁻⁴⁵⁾、心筋症、心筋炎⁴⁶⁾に対し有用であったとするcase report/case seriesが蓄積されてきているが、現在のところ比較試験の報告は見いだせず、今後の検討が待たれる。他の血管拡張薬と同様、投与前に低血圧である症例では危険を伴い、前負荷に予備のない症例においては容量負荷の必要性も考慮して投与を考える必要がある。さらに、小児の集中治療における多くの臨床場面でミルリノンのローディング投与が避けられるように、レボシメンダンでもローディング投与を避けることで、導入初期の血行動態変化を緩和し、有害事象を避けられる

かもしれない。

心不全の性質は成人と小児ではさまざまに異なることが多い。小児(特に先天性心疾患術後)では急性期を乗り切れば、慢性期には循環が安定してくることはしばしば経験される所であり、小児を対象としたカルベジロールのランダム化比較試験で示された、プラセボ群での心不全の改善率が、成人とは対照的に、高い⁴⁷⁾という結果もそれを裏付けている。その観点からは投与対象として適切な症例を選別し、困難な急性期を何とか乗り切り、安定したら中止する考え方で投与量を含めて上手に調節すれば、小児への臨床効果も十分に期待される。

結 論

カルシウム・センシタイザーについて、基礎・動物実験、科学的根拠から小児の臨床までを概説した。静注レボシメンダンは、最も広範に検討され効果が確かめられている強心・血管拡張薬であると言っても過言ではなく、わが国における臨床適応が待たれる。

ランダム化比較試験の解釈にあたり、レボシメンダンにおける β 遮断薬内服中の患者というように、あるsubgroupでの結果は、対象全体の結果とは異なることがあり、適切なsubgroup解析により有効・無効な対象がより明らかになると考えられる。また、ピモベンダンにおけるPICO試験とEPOCH試験の大きく異なる死亡率や対照的な結果から明らかなように、セッティング、すなわちランダム化比較試験が施行された場所や環境を考慮に入れて結果を解釈することが重要である。ランダム化比較試験は質の高い科学的根拠を提供してくれるが、ある薬剤の優劣を決めるといった単純なものではなく、こうした点を十分に吟味したうえで、ランダム化比較試験により導かれた結論が、一人ひとり異なる背景を持った目の前の患者に実際にあてはまるのか、あてはめてよいのかを考え判断することは、根拠に基づいた医療(EBM)の時代に生きる臨床医の大切な役割と考えられる。

多くの報告からは、特に静注のカルシウム・センシタイザーが日本で実用化されれば、恩恵を受ける患者は成人・小児を問わず少なからずいるであろう。レボシメンダンにおける治験が、適正な投与量、適正な患者群を対象としてもしわが国で施行されたならば、良好な結果が出るのではないかと期待される。

【参考文献】

- 1) Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, et al: Clinical trials up-

- date and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; **6**: 501–508
- 2) Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1468–1475
 - 3) Kass DA, Solaro RJ: Mechanisms and use of calcium-sensitizing agents in the failing heart. *Circulation* 2006; **113**: 305–315
 - 4) Senzaki H, Isoda T, Paolucci N, et al: Improved mechanoenergetics and cardiac rest and reserve function of in vivo failing heart by calcium sensitizer EMD-57033. *Circulation* 2000; **101**: 1040–1048
 - 5) Endoh M: Cardiac Ca^{2+} signaling and Ca^{2+} sensitizers. *Circ J* 2008; **72**: 1915–1925
 - 6) Slinker BK, Green HW 3rd, Wu Y, et al: Relaxation effect of CGP-48506, EMD-57033, and dobutamine in ejecting and isovolumically beating rabbit hearts. *Am J Physiol* 1997; **273** (6 Pt 2): H2708–H2720
 - 7) Hajjar RJ, Schmidt U, Helm P, et al: Ca^{++} sensitizers impair cardiac relaxation in failing human myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **280**: 247–254
 - 8) Sata M, Sugiura S, Yamashita H, et al: Pimobendan directly sensitizes reconstituted thin filament to slide on cardiac myosin. *Eur J Pharmacol* 1995; **290**: 55–59
 - 9) Matsui K, Kiyosue T, Wang JC, et al: Effects of pimobendan on the L-type Ca^{2+} current and developed tension in guinea-pig ventricular myocytes and papillary muscle: comparison with IBMX, milrinone, and cilostazol. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; **13**: 105–113
 - 10) Ohte N, Cheng CP, Suzuki M, et al: The cardiac effects of pimobendan (but not amrinone) are preserved at rest and during exercise in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **282**: 23–31
 - 11) Hata K, Goto Y, Futaki S, et al: Mechanoenergetic effects of pimobendan in canine left ventricles. Comparison with dobutamine. *Circulation* 1992; **86**: 1291–1301
 - 12) Goto Y, Hata K: Mechanoenergetic effect of pimobendan in failing dog hearts. *Heart Vessels* 1997; **Suppl 12**: 103–105
 - 13) Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al: Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; **76**: 223–231
 - 14) Shinagawa H, Izumi T: Calcium sensitizer: characteristics, mechanisms of action, pharmacokinetics, indication, contraindication, clinical data, and side effects. *Nippon Rinsho* 2007; **65** (Suppl 5): 57–60 (in Japanese)
 - 15) The Effects of Pimobendan on Chronic Heart Failure Study (EPOCH study): Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Circ J* 2002; **66**: 149–157
 - 16) 先崎秀明: 強心薬. *小児臨* 2007; **60**: 2429–2434
 - 17) Hosenpud JD, Group ftOLS: Levosimendan, a novel myofilament calcium sensitizer, allows weaning of parenteral inotropic therapy in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999; **83**: I9–I11
 - 18) Pöder P, Eha J, Sundberg S, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic interrelationships of intravenous and oral levosimendan in patients with severe congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; **41**: 365–373
 - 19) Pöder P, Eha J, Sundberg S, et al: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral levosimendan and its metabolites in patients with severe congestive heart failure: a dosing interval study. *J Clin Pharmacol* 2004; **44**: 1143–1150
 - 20) Harjola VP, Oikarinen L, Toivonen L, et al: The hemodynamic and pharmacokinetic interactions between chronic use of oral levosimendan and digoxin in patients with NYHA Classes II–III heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; **46**: 389–399
 - 21) Harjola VP, Peuhkurinen K, Nieminen MS, et al: Oral levosimendan improves cardiac function and hemodynamics in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 4I–8I
 - 22) Nieminen MS, Cleland JG, Eha J, et al: Oral levosimendan in patients with severe chronic heart failure – the PERSIST study. *Eur J Heart Fail* 2008; **10**: 1246–1254
 - 23) Masutani S, Cheng HJ, Hyttälä-Hopponen M, et al: Orally available levosimendan: dose-related positive inotropic and lusitropic effect in conscious, chronically-instrumented normal and heart failure dogs. *J Pharmacol and Exp Ther* 2008; **325**: 236–247
 - 24) Banfor PN, Preusser LC, Campbell TJ, et al: Comparative effects of levosimendan, OR-1896, OR-1855, dobutamine, and milrinone on vascular resistance, indexes of cardiac function, and O_2 consumption in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; **294**: H238–H248
 - 25) Lilleberg J, Laine M, Palkama T, et al: Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; **9**: 75–82
 - 26) De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, et al: Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006; **27**: 1908–1920
 - 27) Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al: Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 1903–1912
 - 28) Follath F, Cleland JG, Just H, et al: Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; **360**: 196–202
 - 29) Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, et al: Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and

- soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1309–1312
- 30) Trikas A, Antoniadis C, Latsios G, et al: Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; **8**: 804–809
- 31) Edes I, Kiss E, Kitada Y, et al: Effects of Levosimendan, a cardiotoxic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995; **77**: 107–113
- 32) Harkin CP, Pagel PS, Tessmer JP, et al: Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; **26**: 179–188
- 33) Haikala H, Linden IB: Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; **26** (Suppl 1): S10–S19
- 34) Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, et al: Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; **25**: 794–801
- 35) Sato S, Talukder MA, Sugawara H, et al: Effects of levosimendan on myocardial contractility and Ca²⁺ transients in aequorin-loaded right-ventricular papillary muscles and indo-1-loaded single ventricular cardiomyocytes of the rabbit. *J Mol Cell Cardiol* 1998; **30**: 1115–1128
- 36) Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T, et al: Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; **288**: H914–H922
- 37) Lehtonen L, Pöder P: The utility of levosimendan in the treatment of heart failure. *Ann Med* 2007; **39**: 2–17
- 38) Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, et al: Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PRO-ACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; **8**: 105–110
- 39) Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al: Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; **297**: 1883–1891
- 40) Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; **26**: 384–416
- 41) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; **26**: 1115–1140
- 42) Braun JP, Schneider M, Kastrup M, et al: Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; **26**: 228–230
- 43) Egan JR, Clarke AJ, Williams S, et al: Levosimendan for low cardiac output: a pediatric experience. *J Intensive Care Med* 2006; **21**: 183–187
- 44) Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, et al: Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2006; **7**: 445–448
- 45) Lechner E, Moosbauer W, Pinter M, et al: Use of levosimendan, a new inodilator, for postoperative myocardial stunning in a premature neonate. *Pediatr Crit Care Med* 2007; **8**: 61–63
- 46) Braun JP, Schneider M, Dohmen P, et al: Successful treatment of dilative cardiomyopathy in a 12-year-old girl using the calcium sensitizer levosimendan after weaning from mechanical biventricular assist support. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; **18**: 772–774
- 47) Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al: Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; **298**: 1171–1179