

肺性心例に対するピモベンダンの
低用量投与による臨床効果

Effects of Low Dose Pimobendan in
Patients With Cor-Pulmonale

中谷 真
城谷 知彦
小林 和幸
里見 成美
池田 嘉弘
国吉 達也
田尻 英一
古田 豊
本岡 龍彦

Makoto NAKATANI, MD
Tomohiko SHIROTANI, MD
Kazuyuki KOBAYASHI, MD
Seimi SATOMI, MD
Yoshihiro IKEDA, MD
Tatsuya KUNIYOSHI, MD
Eiichi TAJIRI, MD
Yutaka FURUTA, MD
Tatsuhiko MOTOOKA, MD

Abstract

The acute and chronic efficacy of low dose pimobendan (1.25 mg × 2/day) was evaluated in patients with cor-pulmonale. Fifteen patients (12 men, 3 women, mean age 73 ± 5 yr) with right ventricular dysfunction judged by Tei's Doppler index (≥ 0.4) and poor working capacity (exercise tolerance: 2.2-6.6 MET) were studied. Mean pulmonary artery pressure, cardiac output, total pulmonary resistance using Swan-Ganz catheter, and arterial oxygen and carbon dioxide pressure (PaO₂, PaCO₂) were measured before and 24 hr after pimobendan administration.

Maximal oxygen intake (MET), saturation of arterial blood oxygen at rest and desaturation by treadmill stress test were measured before and 1 month after pimobendan administration.

Pulmonary artery pressure decreased (17.6 ± 4.7 to 10.2 ± 2.3 mmHg, *p* < 0.001) and cardiac output increased (3.5 ± 0.6 to 5.1 ± 0.9 l/min, *p* < 0.001), resulting in decreased total pulmonary resistance (5.0 ± 1.3 to 2.1 ± 0.7 U, *p* < 0.001), and a mild decrease in PaO₂ (74 ± 8 to 70 ± 10 mmHg, *p* < 0.05). Exercise tolerance improved significantly (4.8 ± 1.7 to 6.8 ± 2.2 MET, *p* < 0.001), without deterioration of PaO₂ and desaturation.

These results indicate that low dose pimobendan is useful for the treatment of patients with cor-pulmonale.

J Cardiol 1999; 34(2): 79-83

Key Words

- Echocardiography (transthoracic)
- Exercise tests
- Heart failure
- Inotropic agents (pimobendan)
- Pulmonary heart disease

はじめに

慢性閉塞性肺疾患例の運動障害は一般に呼吸機能上、1秒量の障害度、動脈血中酸素の運動中の低下度と心機能障害、いわゆる肺性心の程度によるとされている。また慢性閉塞性肺疾患例が治療観察中に肺性心

となり、日常活動に著しい障害をきたし、その治療に難渋することも多い。最近、Teiら^{1,2)}によりドップラー心エコー図法によって収縮能と拡張能を同時に評価できる指標が提唱され、我々³⁾も右心系のTei indexが、慢性閉塞性肺疾患例において心機能や運動耐容能の障害の程度に相関することを報告した。

市立加西病院 内科: 〒675-2393 兵庫県加西市北条町横尾1-13

Department of Internal Medicine, Kasai Municipal Hospital, Hyogo

Address for reprints: NAKATANI M, MD, Department of Internal Medicine, Kasai Municipal Hospital, Yokoo 1-13, Hojo-cho, Kasai, Hyogo 675-2393

Manuscript received January 22, 1999; revised May 7, 1999; accepted May 10, 1999

ピモベンダンは薬理的にCa感受性増強作用とホスホジエステラーゼ阻害作用を併せ持つ新しい強心薬⁴⁻⁶⁾であり、拡張型心筋症などの左心不全例に対する効果は報告⁷⁻¹⁰⁾されているが、本薬の肺性心例に急性効果と慢性効果を評価した文献は見当たらない。今回、我々は左心不全に推奨される半量のピモベンダンの肺性心例に対する24時間後の急性効果と服用1ヵ月後の慢性効果を検討した。

対象と方法

1. 対象

対象とした肺性心例は、症状の安定している慢性閉塞性肺疾患を基礎疾患に持ち、右心機能障害を認める症例、いわゆるWHO分類の第1群¹¹⁾、Ferrer¹²⁾の定義では換気障害型である。また、右心機能の評価はTei¹³⁾が提唱した右心ドップラー指標を用いて行った。これはドップラー心エコー図法により右室の等容拡張時間と等容収縮時間の和を駆出時間で除した値であり、正常値は 0.28 ± 0.04 と報告されている。運動耐容能が低下し、右心ドップラー指標が0.4以上で肺性心と診断した15例(男性12例、女性3例、平均年齢 73 ± 5 歳)を対象とした(Table 1)。うち9例で急性効果を、15例で慢性効果の評価を試みた。なお全例口頭による本試験への同意を得た。

2. 方法

1) 投薬

ピモベンダン投与前後の投薬内容および酸素療法は本試験期間中は変更せず、ピモベンダンは通常左心不全症例に推奨される半量の $1.25 \text{ mg} \times 2/\text{day}$ を用いた。

2) 急性効果の観察

検査の前日にSwan-Ganzカテーテルを左鎖骨下より留置し、ピモベンダン服用前と24時間後に、以下の指標を計測し変化を観察した。右心カテーテルにより平均肺動脈圧、心拍出量、全肺血管抵抗(平均肺動脈圧/心拍出量)を、動脈血ガス分析により動脈血酸素分圧(Pao_2)、動脈血二酸化炭素分圧(Paco_2)を求めた。

3) 慢性効果の観察

ピモベンダン服用前と1ヵ月後における以下の各指標の変化と副作用の有無を観察し評価した。呼吸器疾患プロトコル¹⁴⁾によるトレッドミル運動負荷より、運動耐容能の指標として最大酸素摂取量(MET)を、ま

Table 1 Clinical characteristics of the patients

	Patients (n=15)
Man/female	12/3
Age (yr)	73 ± 5
Follow-up (mo)*	103 ± 50
Patients requiring home oxygen therapy	7
Pulmonary function	
Vital capacity (l)	2.72 ± 0.82
Forced expiratory volume during 1.0 sec (l)	1.34 ± 0.54
Work capacity (MET)	4.8 ± 1.7
Tei's Doppler index	
Left ventricle	0.54 ± 0.16
Right ventricle	0.61 ± 0.21

Values are mean \pm SD.

*From diagnosed as chronic obstructive pulmonary disease.
mo=months; MET=metabolic equivalents.

た負荷前安静時の動脈酸素飽和度、運動負荷中における動脈酸素飽和度の低下度(脱酸素化)を求めた。またいずれの検討においても、全身の循環動態の変化として安静時の血圧と脈拍数を計測した。

結 果

1. 急性効果

平均肺動脈圧は著明に低下し(平均 $17.6 \rightarrow$ 平均 10.2 mmHg , $p < 0.001$)、心拍出量は著明に増加した(平均 $3.5 \rightarrow$ 平均 5.1 l/min , $p < 0.001$)。この結果、全肺血管抵抗は著明に低下した(平均 $5.0 \rightarrow$ 平均 2.1 U , $p < 0.001$; Fig. 1)。 Paco_2 に変化はなかったが、 Pao_2 は軽度ながら有意な低下(平均 $74 \rightarrow$ 平均 70 mmHg , $p < 0.05$)を認めた。しかし、自覚症状の悪化は認められなかった。また血圧と脈拍数にはいずれも有意な変化は認められなかった(Table 2)。

2. 慢性効果

慢性使用での副作用として15例中1例に頭痛が出現し、患者の希望で内服を中止し、対象から除外した。それ以外に副作用は認められなかった。運動負荷試験によるピモベンダンの1ヵ月服用後の慢性効果を観察した結果、運動耐容能は著明に改善した(平均 $4.8 \rightarrow$ 平均 6.8 MET , $p < 0.001$)。しかし服用前後での負荷前の動脈酸素飽和度と負荷中の脱酸素化に変化は認められず、体血圧と脈拍数はいずれも有意な変化を認めなかった(Table 3)。

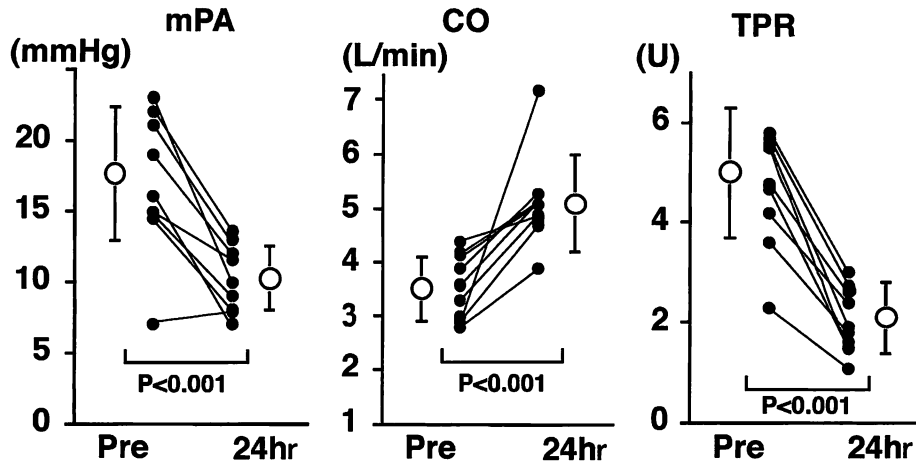


Fig. 1 Acute pulmonary hemodynamic changes before and 24 hr after initial pimobendan administration

Pre: Before pimobendan administration. 24 hr: 24 hr after pimobendan administration.
 mPA = mean pulmonary artery pressure; CO = cardiac output; TPR = total pulmonary resistance.

Table 2 Acute change in general hemodynamics and arterial blood gas parameters during before and 24 hr after pimobendan administration

	Before administration	24 hr after administration	p value
Systemic hemodynamics			
Systolic blood pressure (mmHg)	127.1 ± 24.5	116.9 ± 17.5	0.11
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.1 ± 9.3	64.8 ± 9.2	0.09
Heart rate (beat/min)	72.5 ± 9.3	70.8 ± 9.2	NS
Arterial blood gas analysis			
Arterial oxygen pressure (Torr)	74.0 ± 7.9	70.0 ± 9.9	< 0.05
Arterial carbon dioxide pressure (Torr)	42.5 ± 5.1	42.3 ± 4.8	NS

Values are mean ± SD.

Table 3 Chronic effects of pimobendan on work capacity and general hemodynamics

	Before administration	1 month after administration	p value
Systemic hemodynamics			
Systolic blood pressure (mmHg)	129.9 ± 22.3	129.4 ± 22.1	NS
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.5 ± 12.7	75.0 ± 14.9	NS
Heart rate (beat/min)	78.1 ± 16.0	81.7 ± 10.7	NS
Arterial oxygen saturation at rest (%)	96.4 ± 1.3	97.1 ± 0.9	NS
Treadmill test			
Desaturation (%) *	4.4 ± 4.3	5.0 ± 5.3	NS
Work capacity (MET)	4.8 ± 1.7	6.8 ± 2.2	0.001

Values are mean ± SD.

*Reduction of arterial oxygen saturation during treadmill test.

Abbreviation as in Table 1.

考 察

Takaokaら¹⁵⁾は、心不全心に対する強心剤としてのピモベンダンの特徴を、Ca感受性増強作用とホスホジエステラーゼ阻害作用による心拍出量の増加に対し心拍数の増加を伴わずに、心筋エネルギー効率および収縮性の酸素コストが改善することであると報告している。今回対象とした肺性心例においてもほぼ同様の結果であった(**Fig. 1, Table 2**)。またホスホジエステラーゼはヒトでは臓器によりアイソザイムが異なり、平滑筋ではホスホジエステラーゼ-3, -4, -5が確認されている^{16,17)}。ピモベンダンはホスホジエステラーゼ-3阻害作用を有しており、全身の血管拡張作用により不全心の後負荷を改善することが期待される^{18,19)}。

今回用いた低用量での急性効果としての体血圧の降圧は、**Tables 2, 3**に示すように軽度であった。しかし低圧系の肺循環においては、左心系の収縮能亢進に伴う効果も加わって十分な肺血管抵抗の改善が得られたものと考えられる。ピモベンダンの投与量について、山崎ら²⁰⁾は肺高血圧を伴う肺気腫患者にピモベンダン2.5mgの1回投与による急性効果を観察し、若干の脈拍の増加と体血圧の低下傾向を報告している。肺性心の病態から右心-肺循環の改善を目的としたため、体循環への影響が少なく肺血管抵抗を改善することが望ましく、低用量でも有用であることが観察された。

また、急性反応として、 PaO_2 の一時的な低下を認めた。これは、ピモベンダンが低ガス交換部位への血流も増大させることにより換気血流不均等が増悪するためと考えられ、ピモベンダンの作用機序として肺血管拡張が重要であることを支持する現象と考えられた。慢性期には、安静時の動脈酸素飽和度はピモベンダン

投与前の状態に回復しており、負荷中の脱酸素化にも変化はなく、換気血流の不均等は1ヵ月の間に回復したのと考えられた。また、慢性期に運動耐容能が著明に改善していたが、安静時動脈酸素飽和度および運動負荷中の脱酸素化に著明な改善はなかった。したがって運動耐容能の改善は、呼吸機能の改善によるものではなく、心拍出量の増加や全身および全肺血管抵抗の低下など心肺循環機能の改善によるものと考えられた。

副作用について、急性反応として一時的な PaO_2 の低下は自覚症状の増悪を認めないが、今後の使用にあたっては導入期に酸素化療法を併用するなどの対策を要する症例が出現する可能性があり、注意を要すると考えられた。

右心機能評価に用いた新しいドップラー指標は、Teiら¹²⁾によるもので、左心系において脈拍などに左右されず、左心の収縮能および拡張能を同時に評価でき拡張型心筋症やアミロイドーシス例の予後規定因子となりうるとされている。Teiら¹³⁾はまたこのドップラー指標を右心系にあてはめ、原発性肺高血圧症例における本指標の高値例は予後が不良であると報告している。我々³⁾も、肺性心例においては右心ドップラー指標が高値であり、全肺血管抵抗や運動耐容能と負の有意な相関関係を有すると報告しており、今回も本指標を慢性閉塞性肺疾患症例の右心機能評価に用いた。

結 語

肺性心症例に対するピモベンダンの低用量投与は心肺循環機能を改善し、急性効果として軽度 PaO_2 の低下はあるものの、慢性効果として運動耐容能を改善し、肺性心例の治療に有用と考えられた。

要 約

ピモベンダンはCa感受性増強作用とホスホジエステラーゼ阻害作用を併せ持つ新しい強心薬である。今回本薬の肺性心例に対する臨床効果の評価を試みた。対象は、Teiらの提唱した右心ドップラー指標により右心機能障害を認め、運動耐容能の低下した肺性心患者15例(男性12例、女性3例、平均年齢 73 ± 5 歳)で、低用量のピモベンダン(2.5mg \times 2/day)服用前と24時間後(急性効果)、1ヵ月後(慢性効果)における効果を検討した。同意の得られた9例で急性効果を観察し、右心カテテルにより平均肺動脈圧、心拍出量、全肺血管抵抗を、動脈血ガス分析により動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧を求めた。慢性効果は頭痛のため脱落した1例を除く14例で評価し、トレッドミル運動負荷により最大酸素摂取量(MET)、負荷前安静時の動脈酸素飽和度とその運動負

荷中の低下度(脱酸素化)を求めた。

急性効果については、平均肺動脈圧と全肺血管抵抗は著明に低下($17.6 \pm 4.7 \rightarrow 10.2 \pm 2.3$ mmHg, $5.0 \pm 1.3 \rightarrow 2.1 \pm 0.7$ U, とともに $p < 0.001$)し、心拍出量は著明に増加($3.5 \pm 0.6 \rightarrow 5.1 \pm 0.9$ l/min, $p < 0.001$)した。動脈血二酸化炭素分圧に変化はなかったが、動脈血酸素分圧は軽度ながら有意な低下($74 \pm 8 \rightarrow 70 \pm 10$ mmHg, $p < 0.05$)を認めた。慢性効果については、負荷前動脈酸素飽和度と負荷中脱酸素化の変化はなく、運動耐容能は著明に改善した($4.8 \pm 1.7 \rightarrow 6.8 \pm 2.2$ MET, $p < 0.001$)。

以上の結果から、肺性心例に対するピモベンダンの低用量投与は、心肺循環と運動耐容能を改善し、肺性心例の治療に有用と考えられた。

J Cardiol 1999; 34(2): 79-83

文 献

- 1) Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Robbeffer RJ, Tajik AJ, Seward JB: New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; **26**: 357-366
- 2) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB: Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: Clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 658-664
- 3) 城谷知彦, 中谷 真, 里見成美, 小林和幸, 池田嘉弘, 国吉達也, 田尻英一, 石田 豊, 本岡龍彦, 西村善博, 横山光宏: ドプラー心エコーの新しい指標を用いた慢性閉塞性肺疾患における肺性心の評価. *日胸臨* 1999; **58**: 204-208
- 4) Verdouw PD, Hartog JM, Dunker DJ, Roth W, Sexena PR: Cardiovascular profile of pimobendan, a benzimidazole-pyridazinone derivative with vasodilating and inotropic properties. *Eur J Pharmacol* 1986; **126**: 21-30
- 5) van Meel JCA, Entzeroth M, Redemann N, Haigh RM: Effects of pimobendan and its metabolite on myofibrillar calcium responsiveness and ATPase activity in the presence of inorganic phosphate. *Arznein-Forsch/Drug Res* 1995; **45**: 136-141
- 6) Scholz H, Meyer W: Phosphodiesterase-inhibiting properties of newer inotropic agents. *Circulation* 1986; **73**(Suppl III): III-99-III-108
- 7) Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss HW, Just H: Influence of UDCG-155 on hemodynamics and myocardial energetics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; **118**: 512-519
- 8) Katz SD, Kubo SH, Jessup M, Brozena S, Troha JM, Wahl J, Cohn JN, Sonnenblick EH, LeJemtel TH: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiotonic and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1992; **123**: 95-103
- 9) Kubo SH, Gollub S, Bourge R, Rahko P, Cobb F, Jessup M, Brozena S, Brodsky M, Kirlin P, Shanes J, Konstam M, Gradam A, Morledge J, Cluguegrani M, Singh S, LeJemtel TH, Nicklas J, Troha JM, Cohn JN, for the Pimobendan Multicenter Research Group: Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure: Results of multicenter trial. *Circulation* 1992; **85**: 942-949
- 10) Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, La Framboise D, Remme WJ, Heinrich-Nols J, Dumont JM, Seed P: 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
- 11) WHO: Chronic cor pulmonale: Report of an expert committee. *Circulation* 1963; **27**: 594
- 12) Ferrer MI: Clinical and electrocardiographic correlations in pulmonary heart disease (cor pulmonale). *Cardiovasc Clin* 1977; **8**: 215-224
- 13) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB: Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; **9**: 838-847
- 14) 栗原直嗣: 運動負荷試験. *in* 肺機能検査(中島重徳編), 金芳堂, 京都, 1994; pp153-165
- 15) Takaoka H, Takeuchi M, Odake M, Hayashi Y, Mori M, Hata K, Yokoyama M: Comparison of the effects on arterial-ventricular coupling between phosphodiesterase inhibitor and dobutamine in the diseased human heart. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 598-606
- 16) Beavo JA: Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; **75**: 725-748
- 17) Manganiello VC, Degerman E, Taira M, Kono T, Belfrage P: Type II cyclic nucleotide phosphodiesterase and insulin action. *Curr Top Cell Regul* 1996; **34**: 63-100
- 18) Tanaka T, Masuoka H, Ito M, Nakano T, Naka M, Hidaka H: Cyclic AMP phosphodiesterase from human heart and drug action. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1992; **25**: 373-381
- 19) Fujimoto S: Effects of pimobendan, its active metabolite UD-CG 212, and milrinone on isolated blood vessels. *Eur J Pharmacol* 1994; **265**: 159-166
- 20) 山崎康宏, 松本博之, 武田昭範, 高橋 啓, 佐々木伸彦, 高橋政明, 辻 忠克, 藤兼俊明, 清水哲雄: 肺高血圧を伴う肺気腫患者の循環動態および血液ガスに及ぼす Pimobendan の急性効果. *日胸疾患会誌* 1997; **35**: 847-853