

ハンプ(Carperitide)の効果(080105)

個人的には心不全に対して使用したことのなかった薬だが、紹介患者がハンプを使用していたこともあり、これを機会に勉強してみることにした。一般名は Carperitide だが、UpToDate でも Dynamed でも引っかけたこない……。PubMed の Clinical Queries でも今ひとつ目的とする論文がヒットしなかった。ハンプは 1995 年に急性心不全に対する新たな治療薬として世界に先駆けてわが国で製品化された薬剤である。海外での使用が無いえ、質の高い RCT が少ない薬剤であるようだ。

インターネット上の情報であるが、以下のような記載もあった。EBM医薬品集プロジェクトチームというけど……。なんか怪しい……。<http://www.npojip.org/newspaper/hodanren/012.htm>

「ハンプ(心房性ナトリウム利尿ペプチド)は、従来のループ利尿剤よりもはるかにその効果は劣り、使用に際してループ利尿剤との使用法との関係が全く不明であり、価格は 1 バイアル 3573 円と、フロセミド(20mg、1 アンプル 64 円)の五十六倍の価格である。これも不要な物質である。」

作成 イギリスオックスフォード州日常的な心疾患治療検討グループ

訳(註)編・TIP/JIP「EBM医薬品集プロジェクトチーム」

〔ACE阻害剤の有効性のevidence1については、TIP誌1997年12月号参照〕

有名な某掲示板でも、その効果は賛否両論のようだ……。

まあ、怪しい情報に振り回されていても仕方が無いので、とりあえず日本語の論文で閲覧可能なものを斜め読みしてみることにした。結局のところ、効果はありそうであるが、症例を選ぶ必要はありそうである。従来の治療法との比較であるが、現段階では結論は出せない。(少なくとも、明らかに劣るデータはなさそうであるが、そのような結果が発表されていないだけかもしれないし……)

●長所/短所

Carperitide(ハンプ)は利尿と血管拡張の二重作用を発揮し、前負荷と後負荷を軽減する。前負荷軽減により肺うっ血を改善し、後負荷軽減により心拍出量を増加させる。さらに、心拍数を増やさない(交感神経を抑制する)、電解質バランスを乱しにくい、臓器保護作用(レニン・アンジオテンシン系の抑制)などの優れた長所を持っている。しかし、血管内脱水症例、低血圧症例や左心機能が高度に低下している症例で用いると、血管拡張に見合うだけの心拍出量が得られず、著しい低血圧を招くことがある。また、Carperitide の効果に症例間格差があり、早期の反応性と長期投与時の効果持続時間が症例により異なる。経口代替薬があり無い為、最終的には従来の利尿薬

や血管拡張薬に変更せざるを得ない。

従来の利尿薬との比較すると、ループ利尿薬投与時にみられる血清Kの低下、アシドーシス、血清クレアチニンの上昇などの副作用をほとんど認めない。

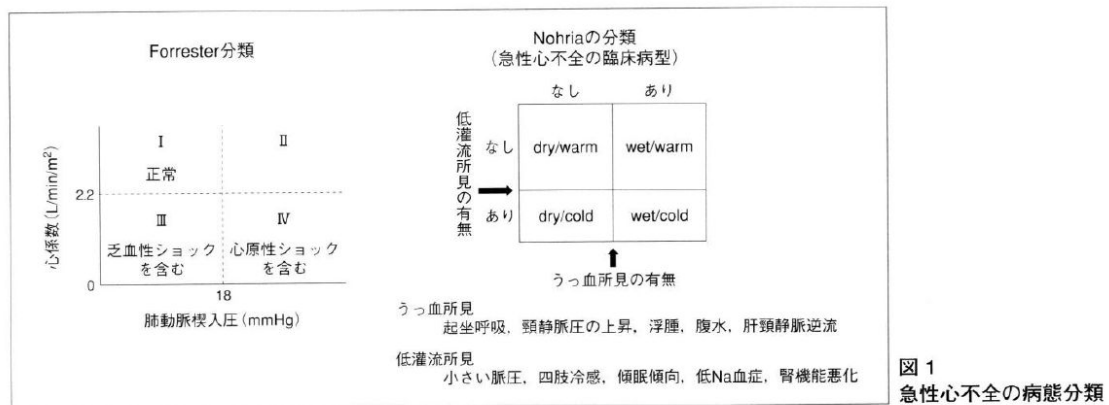
表1 急性心不全における Carperitide の長所と短所
(文献⁹⁾より引用)

長所
1. 「血管拡張+利尿」の二重の作用
2. 心筋酸素需要を減少させる
3. 作用発現が迅速で半減期も短い
特にカテコラミン、アムリノンとの併用で
1. 利尿薬の使用量を減らせる
2. カテコラミンの過剰な血管収縮作用を相殺できる
特に注射用利尿薬と比較して
1. 血中 Na, K の損失が少ない
2. 微量調節ができる
短所
1. 低心機能例, 低血圧例には単独では用いることができない
2. 左室流出路狭窄例, 脱水例に用いることはできない
3. 低血圧のおそれがある
4. 代替経口薬がない

(参考文献 1 より引用)

●適応

Carperitide の適応は以下の通りである。血管内 volume overload が存在するか否かの判定は必ずしも容易ではないが、中心静脈圧 ≥ 12 cm H₂O(10mmHg)であれば少なくとも血管内脱水はないと判断してよいとされる。ちなみに身体所見で判断するときには胸骨角からの高さ+5cm でCVPを推定することになると思う。少し脱線するが、心不全の分類ではForrester分類が有名だが、Nohria の分類は身体所見で病態を把握できる。スワングantzを入れられない場合にはこちらのほうが現実的な分類である。



(参考文献 2 より引用)

左室障害が高度である症例(原疾患にもよるが、一応目安としては心エコーで左室拡張末期径 >65mm もしくは左室駆出率(35%)では Carperitide を単独に用いると著しい血圧低下を招くことが予想されるので、カテコラミンまたはアムリノンと併用して用いる。単独使用をするとすると、血圧が保たれていて、かつ、Forrester 分類でいうとII (Nohria の分類だと wet/warm)が良い適応なのだろう…。

表 2 Carperitide の適応と非適応

<p>適応</p> <p>大原則：急性心不全または慢性心不全の急性増悪で血管内 volume overload があり、かつ収縮期血圧≥ 100mm Hg の症例、特に</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 左室のそれほど障害されていない慢性心不全の急性増悪 2. カテコラミンまたはアムリノンとの併用 <p>非適応</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血管内脱水 2. 収縮期血圧 < 100mm Hg 3. 左室流出路狭窄例 4. 静注用強心薬を併用しない状況下での低心機能例
--

(文献⁹⁾より引用)

(参考文献 1 より引用)

添付文書上の禁忌は以下の通り。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な低血圧, 又は心原性ショックのある患者
〔本剤は降圧作用を有するため, その病態を悪化させる可能性がある。〕
2. 右室梗塞のある患者
〔一般的に, 右室梗塞のある患者に対して血管拡張薬や利尿薬を用いると, 静脈還流が減少し, 低心拍出状態を増悪させるといわれている。〕
3. 脱水症状の患者
〔本剤は利尿作用を有するので, 循環血漿量の減少している患者に投与した場合, その病態を更に悪化させる可能性がある。〕

●実際の使い方

参考文献1では、多くの場合 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までの増量で十分な臨床効果を得ることかできるとしている。 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に増量しても効果がない症例では他の治療を考慮するべきである。添付文書では、「本剤は日本薬局方注射用水10mLに溶解し、必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、カルペリチドとして1分間あたり $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ を持続静脈内投与する。なお、投与量は血行動態をモニターしながら適宜調節するが、患者の病態に応じて1分間あたり $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ まで増量できる。」としているが、実際には 0.05γ で開始してもよさそう。低血圧もこわいし。

表3 Carperitide の開始と減量

(文献⁹⁾より引用)

開始の方法
開始量： $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ (収縮期血圧 $<120\text{mm Hg}$ のときは半量から、左室機能高度障害例は強心薬と併用)
増量の方法：1時間毎に $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ (収縮期血圧を見ながら $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量可能)
減量のタイミング
1. 血行動態の安定
2. 血中アルブミン, Na 値の正常化
減量の方法
1. 6時間ごとに $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ (収縮期血圧, 時間尿量を必ず monitor すること)
または
2. 期待した尿量が得られたとき (中止2時間まで収縮期圧を必ず monitor すること)

(参考文献1より引用)

●ガイドライン

ガイドラインでの位置づけは以下の通り。他剤に取って代わるものではなさそうである。

表 5 利尿薬の評価(案)

<p>クラス I</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性心不全における肺うっ血、浮腫に対するフロセミド（静注および経口投与）：レベル B 重症慢性心不全 NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ度に対するスピロノラクトン経口投与：レベル B
<p>クラス IIa</p> <ul style="list-style-type: none"> カルペリチド静脈内投与：レベル B 急性心不全から慢性期管理に移行する場合のトラセミド：レベル C
<p>クラス IIb</p> <ul style="list-style-type: none"> フロセミド 1 回静注に抵抗性の場合の持続静脈内投与：レベル B フロセミドによる利尿効果減弱の場合の多剤併用（ループとサイアザイド、スピロノラクトン）：レベル C 腎機能障害合併例に対するカルペリチド静脈内投与：レベル B
<p>クラス III</p> <ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害、高 K 血症合併例に対する抗アルドステロン薬投与

表 6 血管拡張薬の評価(案)

<p>クラス I</p> <ul style="list-style-type: none"> 硝酸薬（ニトログリセリンや硝酸イソソルビドの舌下、スプレーおよび静注投与）：レベル A カルペリチド（著明な高血圧に基づく急性心原性肺水腫）：レベル C Ca拮抗薬（著明な高血圧に基づく急性心原性肺水腫）：レベル C
<p>クラス IIa</p> <ul style="list-style-type: none"> カルペリチド：レベル B ACE阻害薬、ARB（急性心不全に対し）：レベル C

ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

（参考文献 2 より引用）

●臨床試験

参考文献3では日本での研究が紹介されているが、現時点ではまだ論文にはなっていないようだ。慢性心不全急性増悪患者を対象にカルペリチドの予後改善効果を示した研究で PROTECT (Prospective Trial of Cardioprotective Effect of Carperitide Treatment) という研究のようだ。カルペリチド投与 (0.01～0.05 μ g/kg/min、48 時間以上静注) 群とその他の急性心不全治療薬投与群 (コントロール群) の 2 群に割り付け長期フォローをしたところ、カルペリチド投与群ではコントロール群に比し死亡または再入院率が有意に低いことが明らかになったという。手に入ったら批判的吟味をしてみたい論文である。

また、自施設での 467 人を対象としたレトロスペクティブな研究ではカルペリチドの死亡に対する効果が認められたという。これらの結果を鵜呑みにするわけにはいかないが、少なくとも悪い印象は無い…。RCT のような更なる研究が望まれる(検索出来ていないだけかもしれないが……)。

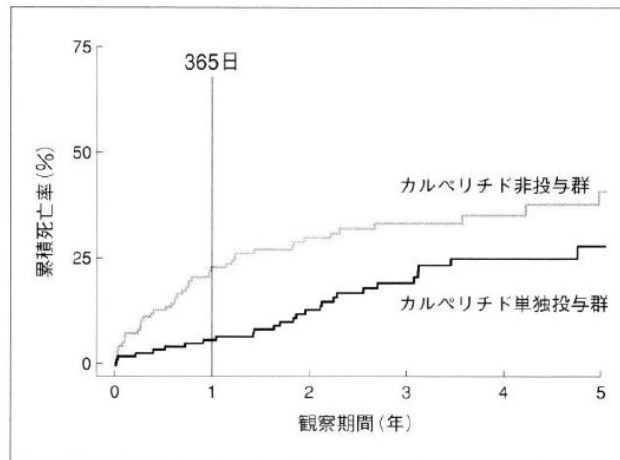


図 6 カルペリチド単独投与群および非投与群における累積死亡率の比較

$p = 0.020$

●薬価

ハンプ注射用 1000	1V	2721 円
ラシックス注 20mg	1A	64 円

参考文献

1. 石井潤一.心房性ナトリウム利尿ペプチド.現代医学, 45(1): 85-92, 1997.
2. 百村伸一.急性心不全ガイドライン update.心臓, 39(1): 78-83, 2007.
3. 平光伸也.心不全急性期治療の違いは予後を改善するか?.心臓, 39(1): 84-87, 2007.