

難治性心不全に対する PDE5阻害剤の効果を検証する 無作為化比較試験の 計画に関する研究

3. 臨床応用基盤研究事業
(1)医療技術実用化総合研究事業
臨床試験推進研究



九州大学病院 循環器内科
戸高浩司

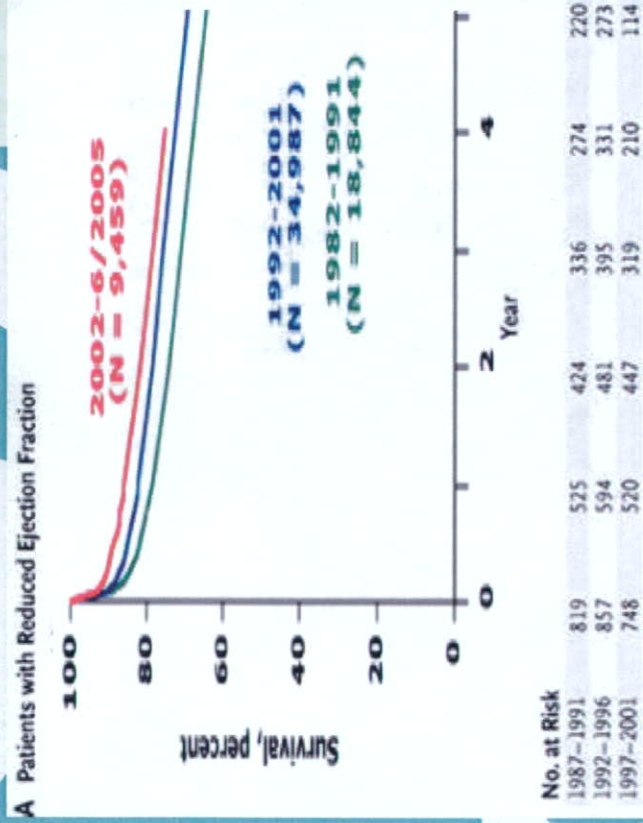


臓器移植ファクトブック2007

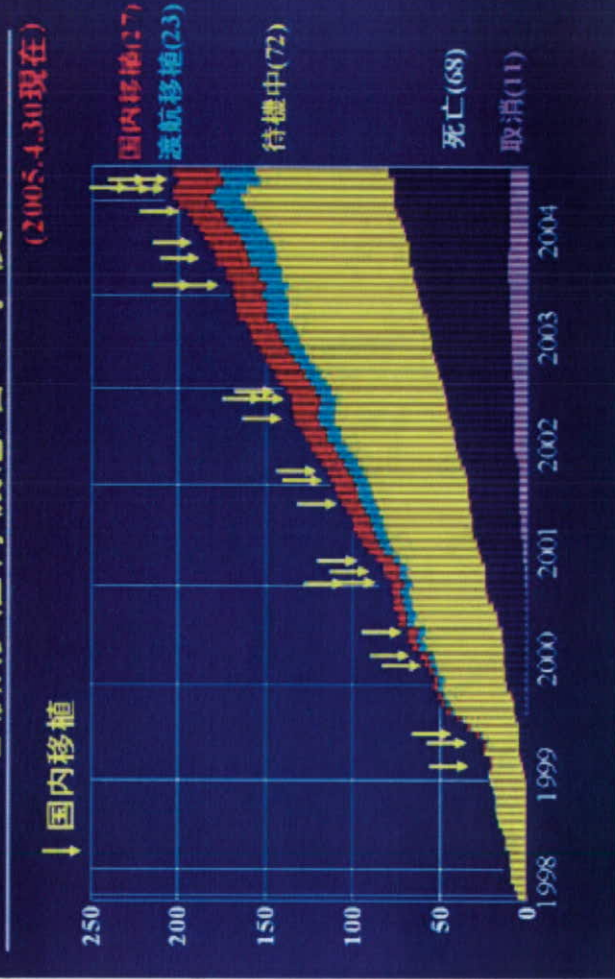
日本移植学会広報委員会編

	1997.10~12	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	~2007.6
国内心臓移植症例数	0	0	3	3 (1)	6 (1)	5	0	5	7	10	6
海外心臓移植症例数	3 (1)	6 (4)	4 (3)	9 (7)	8 (4)	7 (6)	7 (3)	9 (6)	15 (9)	7 (1)	6 (5)

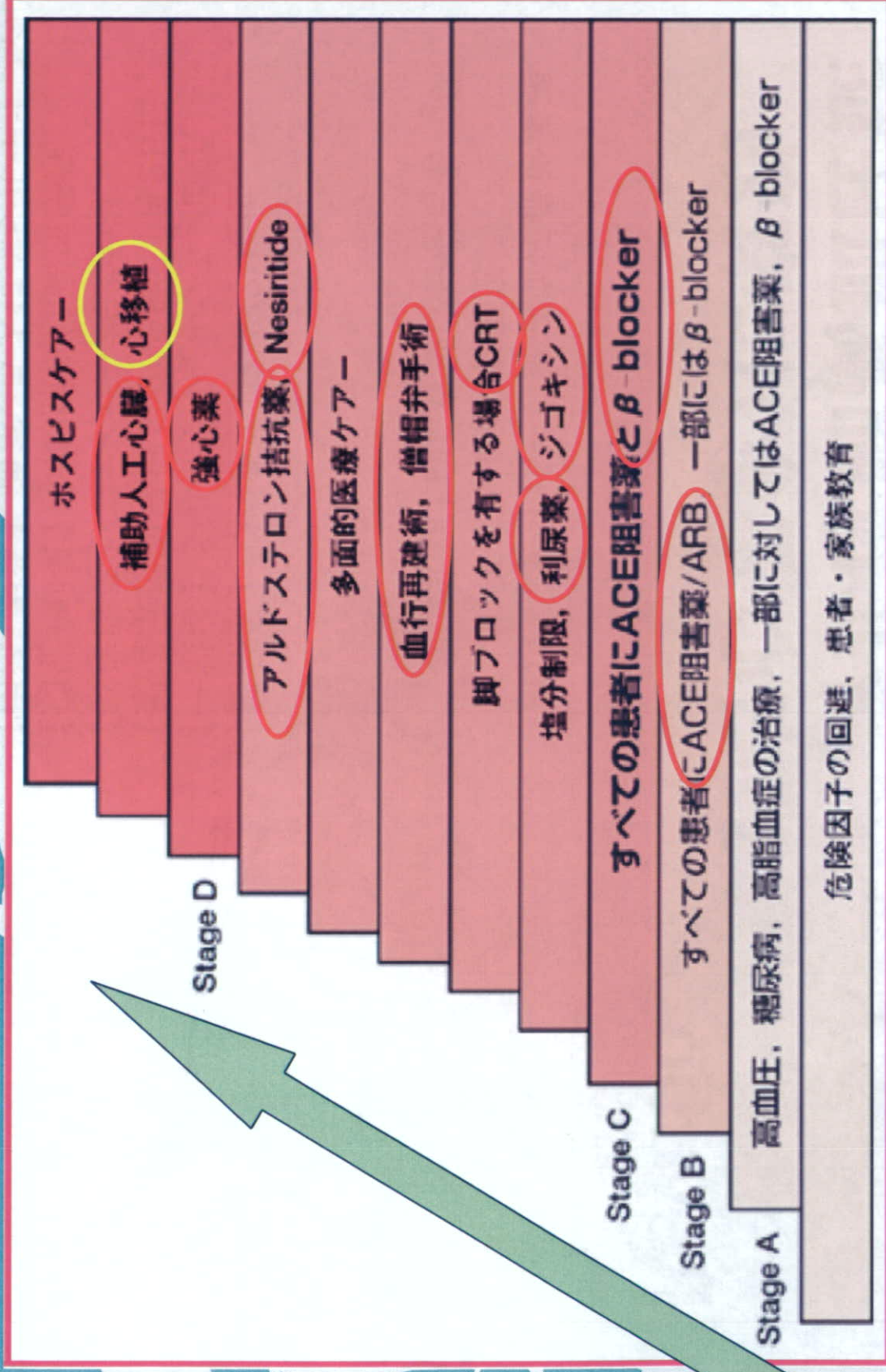
図12



心臓移植待機患者の予後

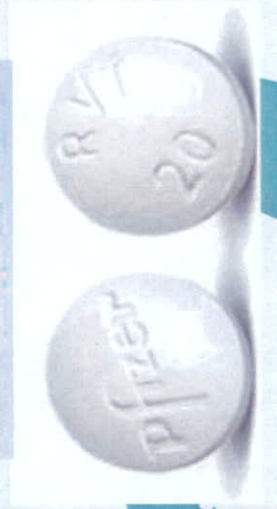


心不全の治療



シルデナフィルは肺高血圧症 (重症右心不全)に有効

2005年6月9日



FDAがファイザーの肺高血圧症治療薬
Revatioを承認
Viagraと同じ有効成分を含有

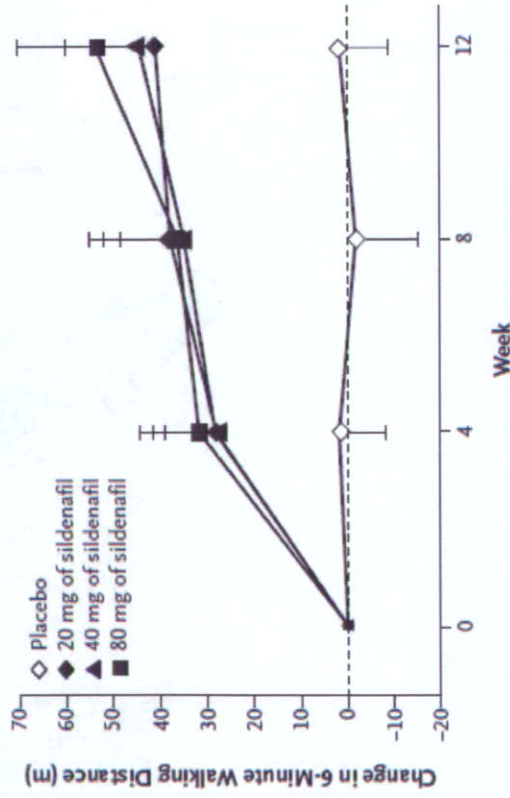
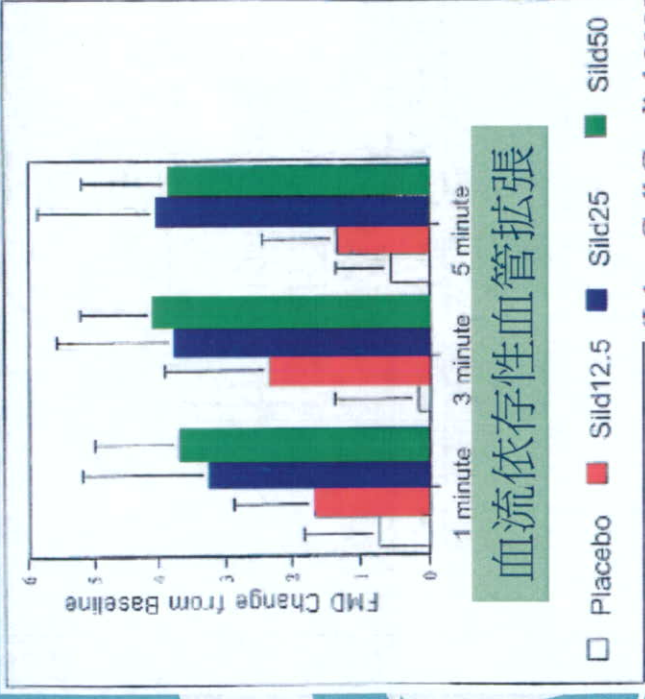


Figure 2. Mean Changes in 6-Minute Walking Distance (m) in the Six-Minute Walk Test in the Six-Minute Walk Test Groups.

【製品名】 レバチオ(R)錠20mg
 【一般名】 シルデナフィルクエン酸塩
 【製造承認取得日】 2008年1月25日
 【製造販売】 ファイザー株式会社
 【効能・効果】 肺動脈性肺高血圧症
 【用法・用量】 通常、成人にはシルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。

他の心不全でも 血管拡張能を改善し有効



(J Am Coll Cardiol 2000;36:845-51)

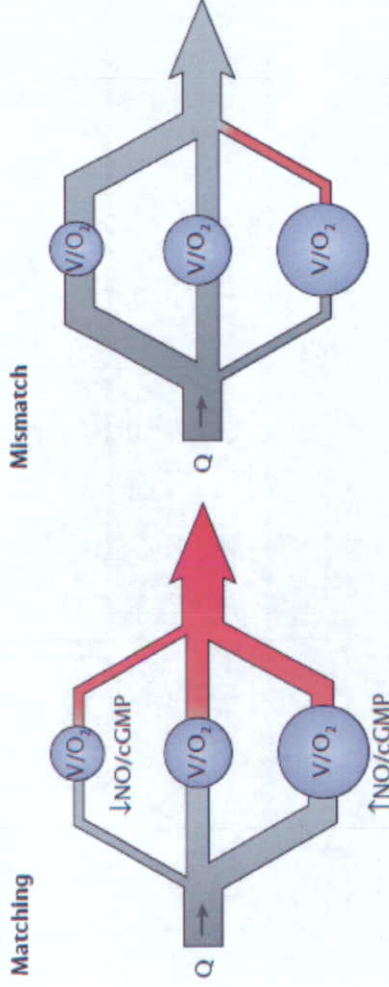
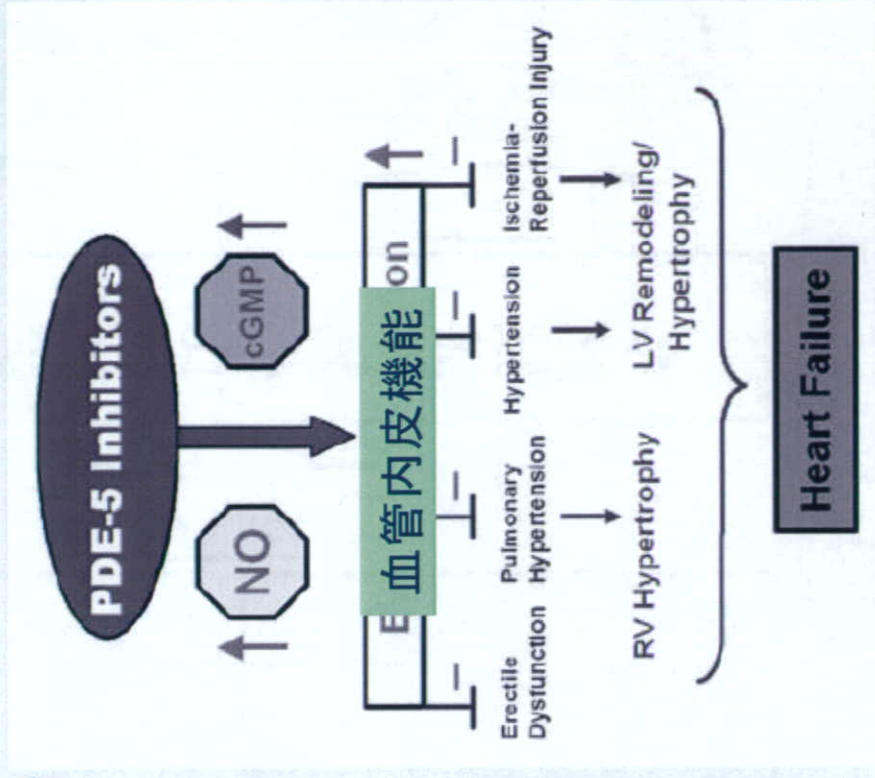


Figure 5 | Adaptation of blood flow to ventilation in the pulmonary circulation.



British Journal of Pharmacology (2007), 1-3

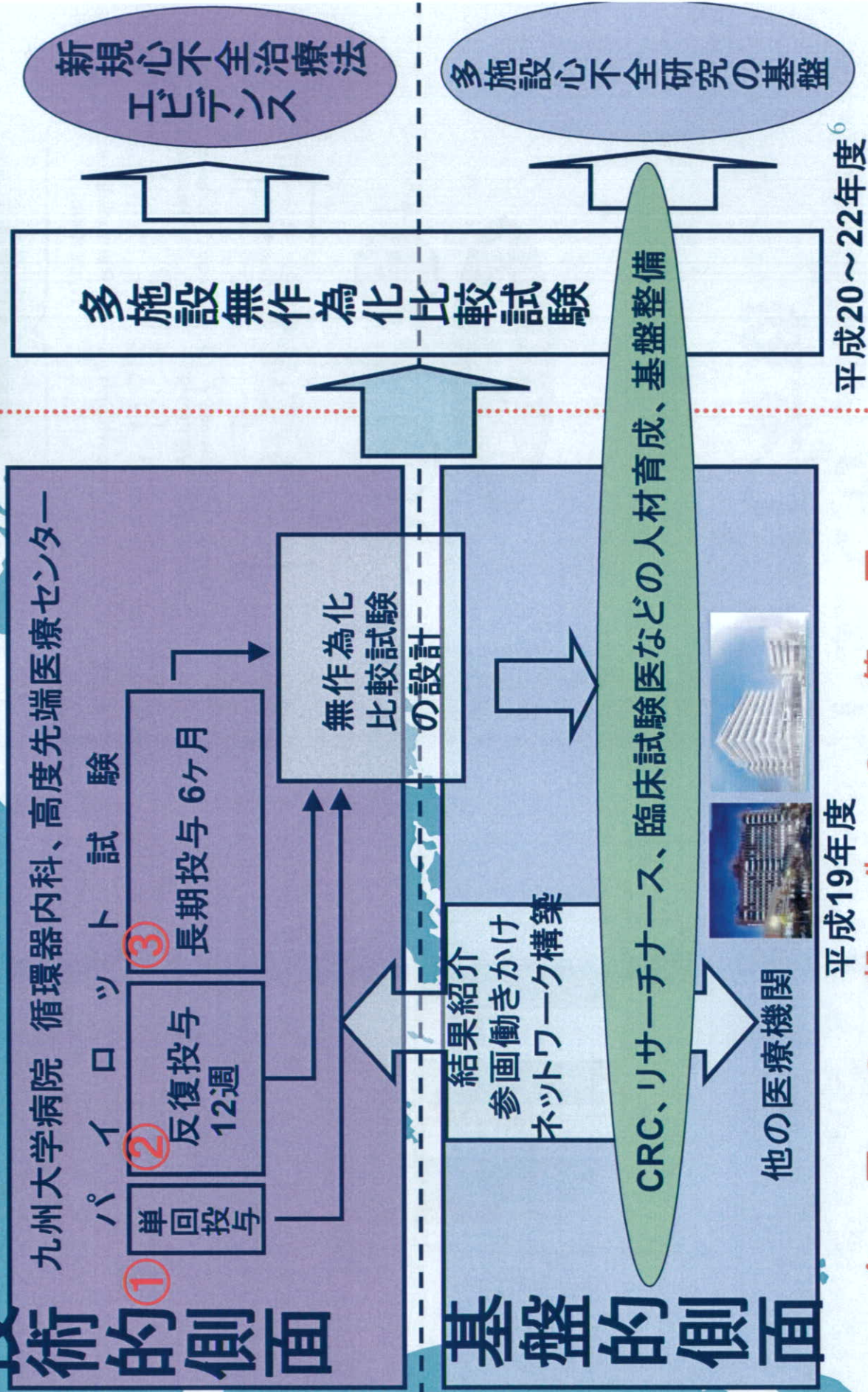
本研究の概念図

目的・期待される効果

方法

技術的側面

基盤的側面

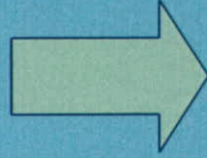


← 今回 報告の範囲 →

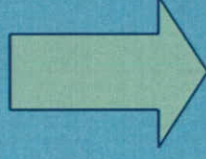
パイロット試験

β遮断剤などの治療が最適化されていてもコントロール不良である難治性心不全患者、**LVEF<0.4以下**、NYHA II度以上の症例。

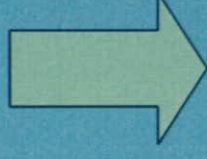
①単回投与
50mg Swan-
Ganz



②反復投与 12週
75mg 3x Swan-Ganz
心肺運動負荷試験等



③長期投与
6ヶ月
75mg 3x



認容性確認

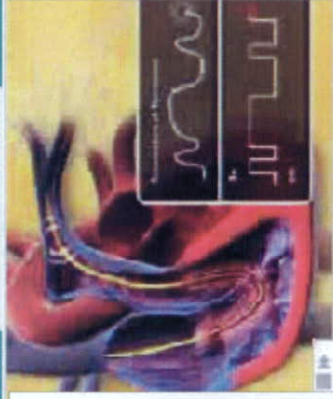
比較試験設計の基礎データ
Endpoint、効果の大きさ
個体内・間変動
必要な症例数の推定
より有効な症例群の推定

長期有効性・
安全性の確認

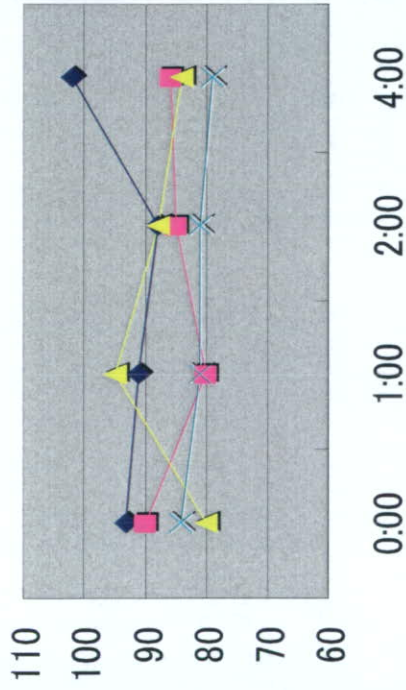
症例背景

- n 4
- 年齡 61 ± 5歲
- 性別 男/女 2/2
- 原疾患 擴張型心筋症 4
- NYHA III: 3, IV: 1 (milrinone + dobutamine div)
- LVEF 25 ± 8%
- 基本調律 洞調律 1, 心房細動 3
- 藥物治療
 - 利尿劑 4/4 furosemide + spironolactone
(他 trichlormethiazide, acetazolamide, azosemide併用)
 - digoxin 3/4
 - ACEI/ARB 3/4 enalapril, + candesartan
 - β 遮断剂 4/4 carvedilol
 - pimobendan 3/4

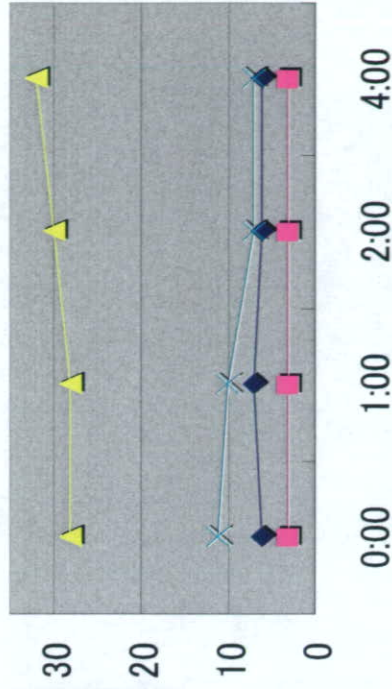
① 50mg急性投与、Swan-Ganzカテ



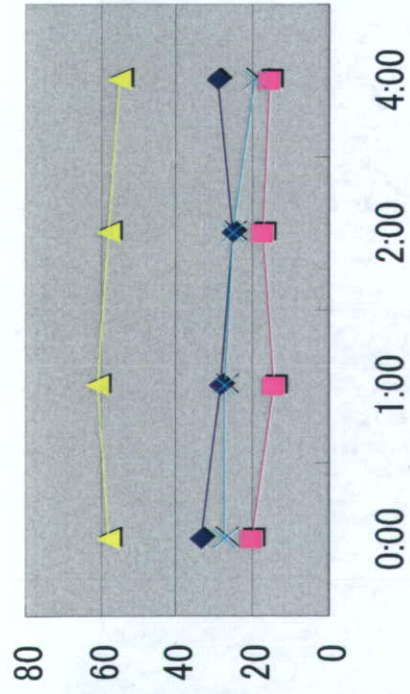
収縮期血圧 (mmHg)



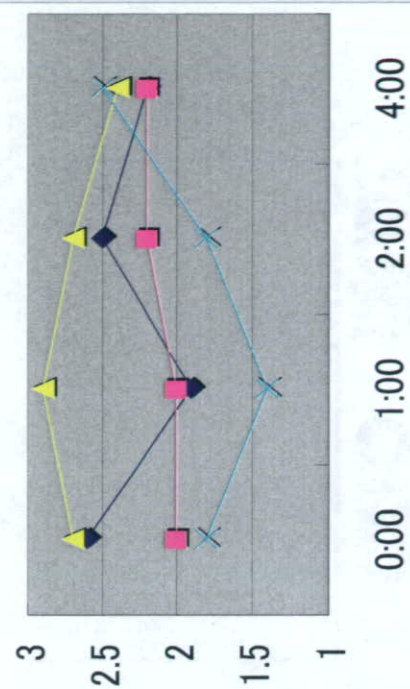
肺動脈楔入圧 (mmHg)



肺動脈収縮期圧 (mmHg)

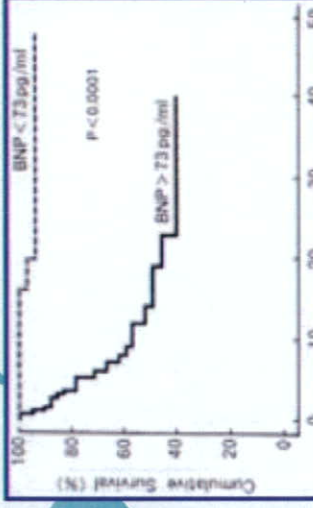


心係数 (L/min/m²)

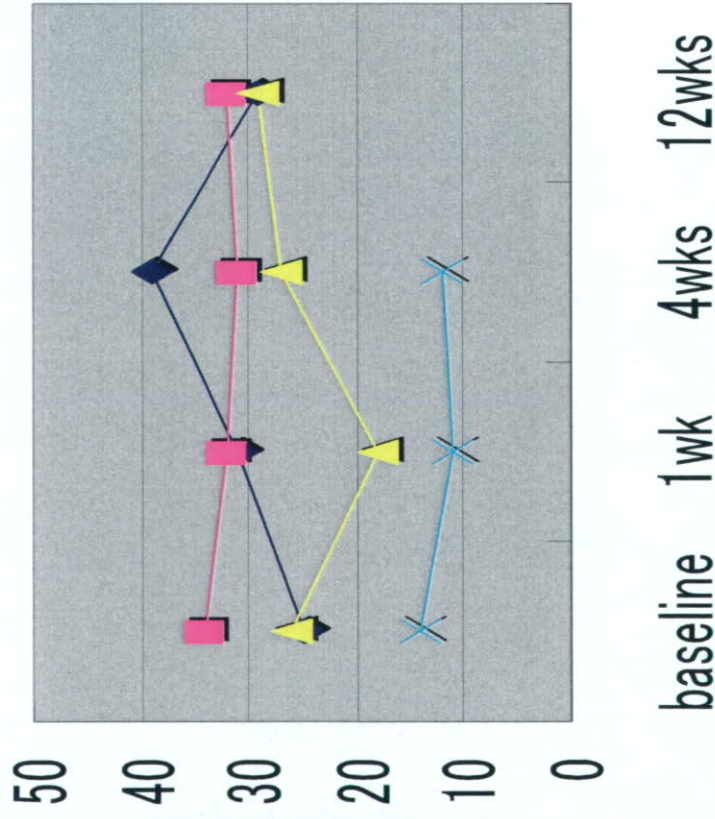


シルデナフィル
服用後の時間

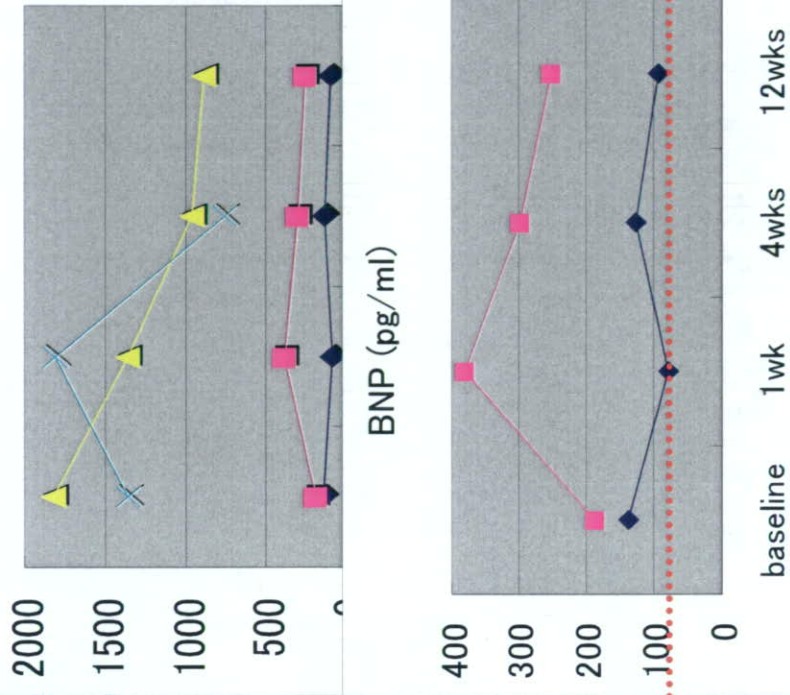
②75mg 3x慢性投与、Echo 採血



左室駆出率(%)

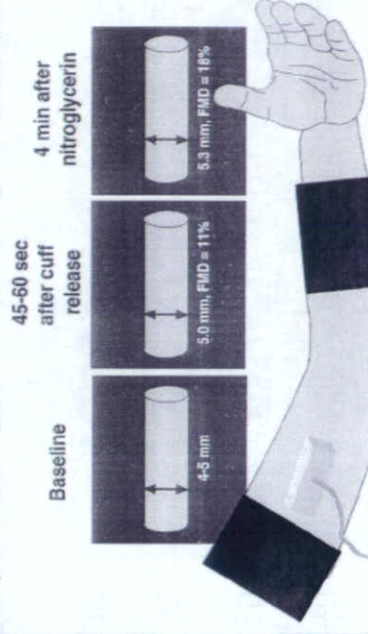


BNP (pg/ml) 正常<18

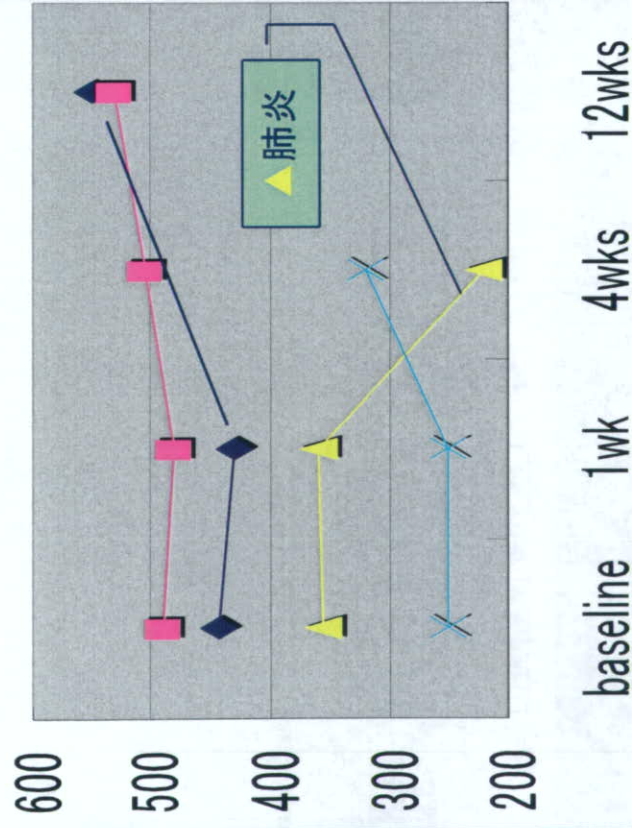


予後不良<18

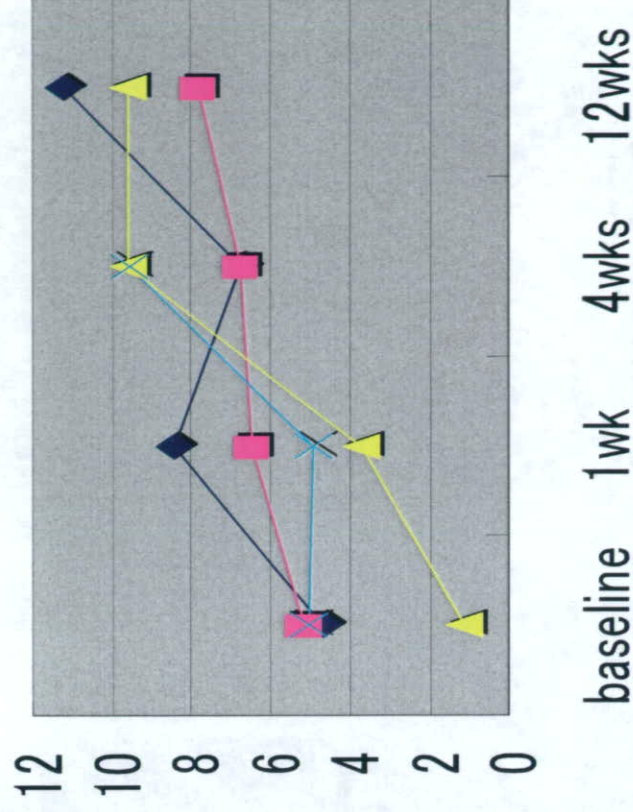
②75mg 3x慢性投与、運動耐容、内皮機能



6分間歩行距離 (m)

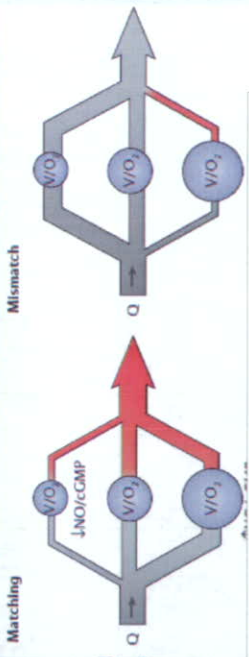
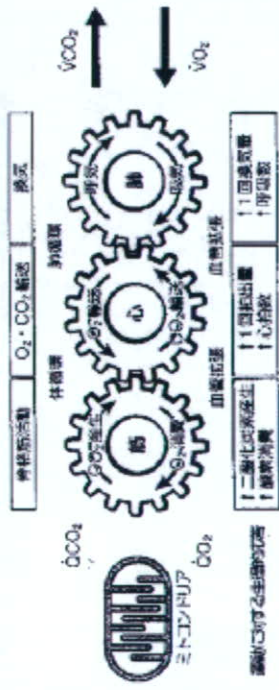
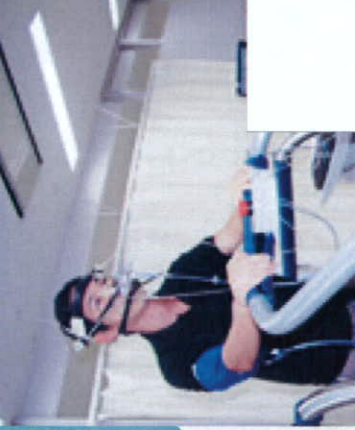


血流依存性血管拡張(%)

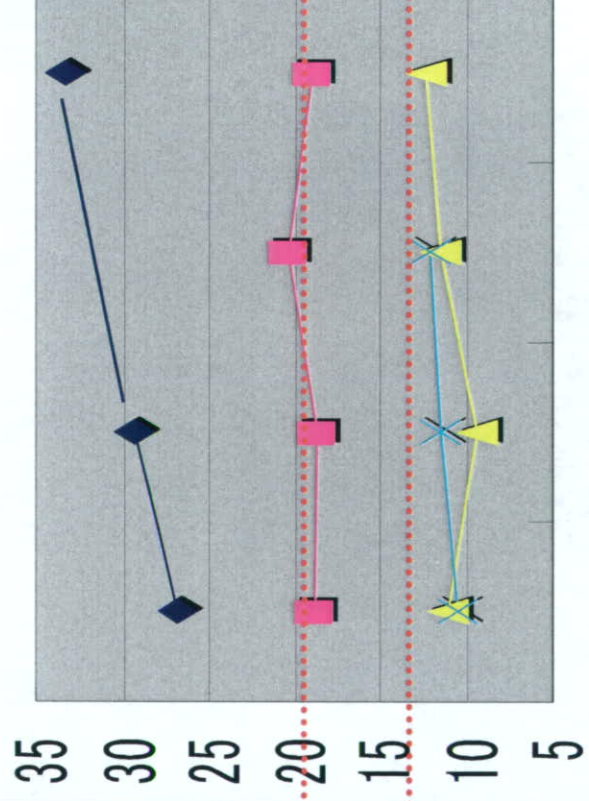


②75mg 3x慢性投与

心肺運動負荷

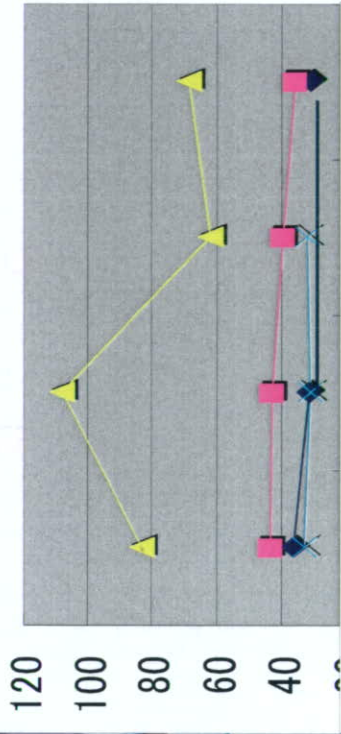


最高酸素摂取量 (ml/kg/min)

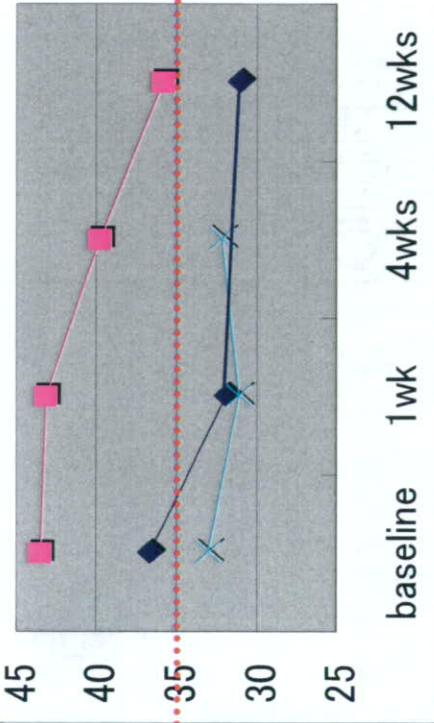


↓予後不良ライン

炭酸ガス換気当量



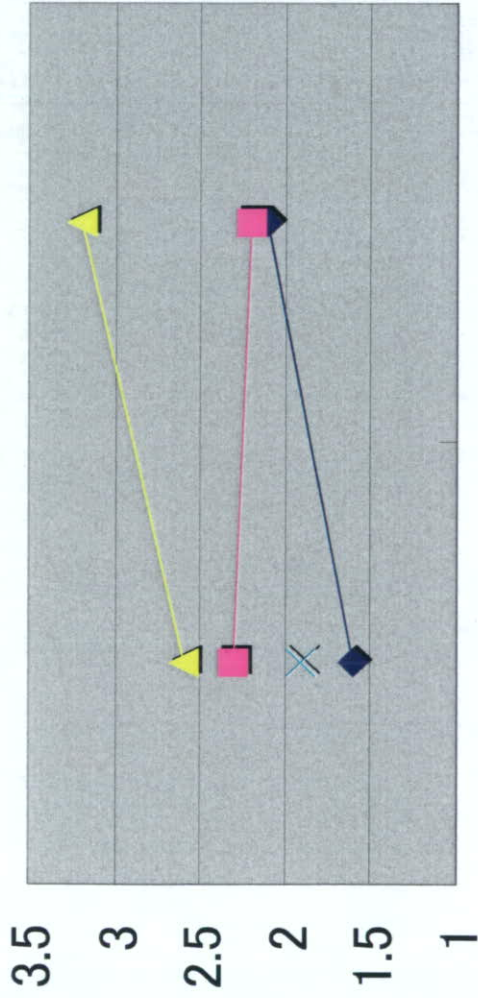
炭酸ガス換気当量



予後不良ライン↑

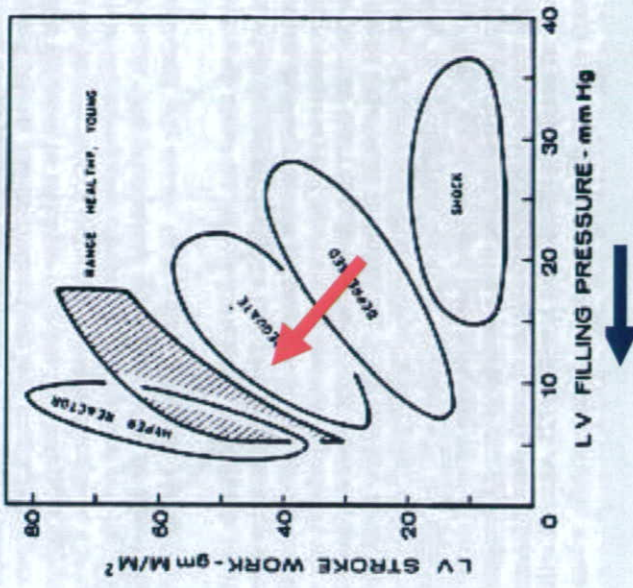
②75mg 3x慢性投与、心機能 Swan-Ganz

心係数 (L/min/m²)

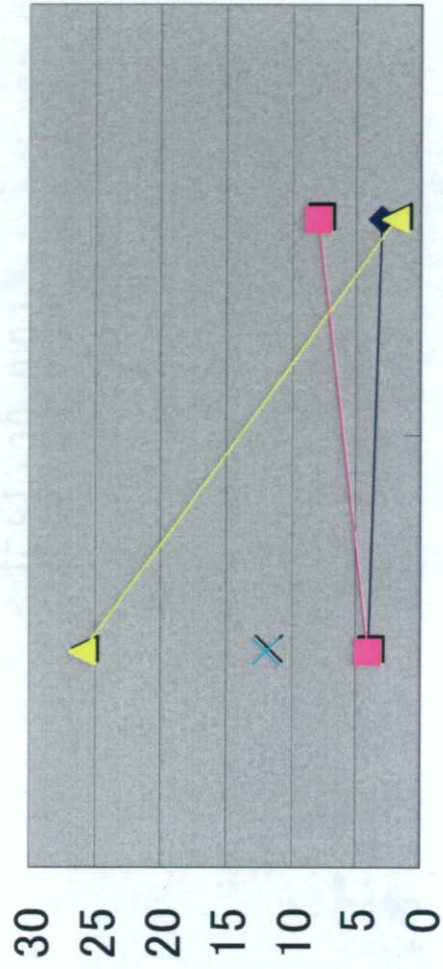


前

12/4週後



肺動脈楔入圧 (mmHg)



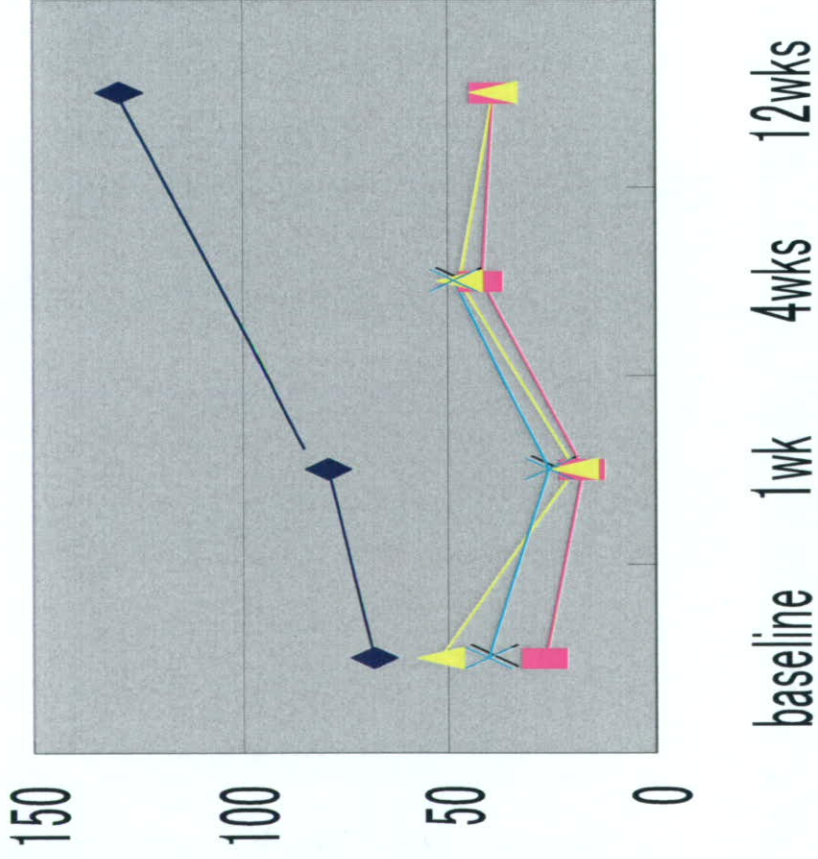
前

12/4週後



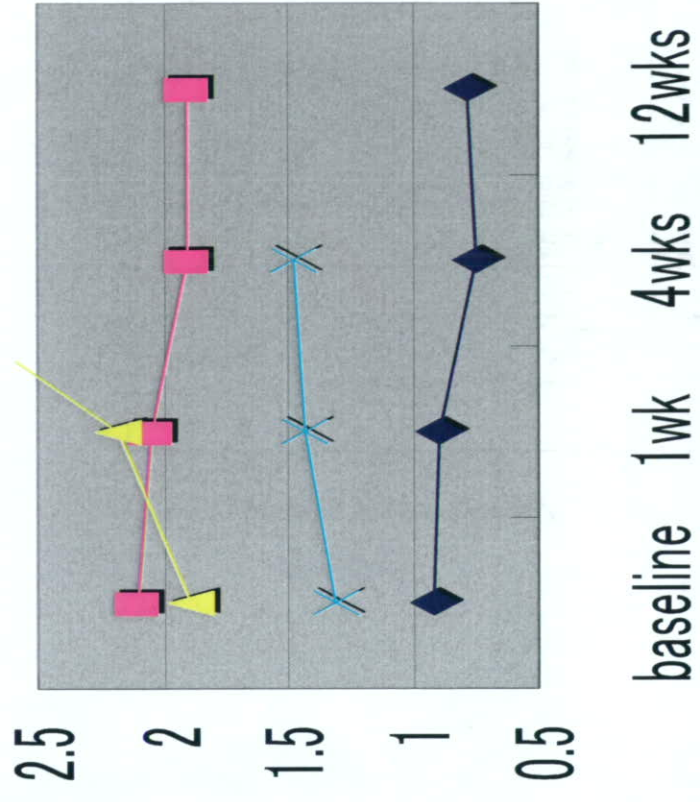
②75mg 3x慢性投与、腎機能

クレアチンクリアランス (ml/min)



Cystatin C (mg/dl)

正常0.53-0.83



Maximizing the Renal Cyclic 3'-5'-Guanosine Monophosphate System with Type V Phosphodiesterase Inhibition and Exogenous Natriuretic Peptide: A Novel Strategy to Improve Renal Function in Experimental Overt Heart Failure

Horng H. Chen, Brenda K. Huntley, John A. Schirger, Alessandro Cataliotti, and John C. Burnett, Jr.

Cardiorenal Research Laboratory, Division of Cardiovascular Diseases and Department of Physiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

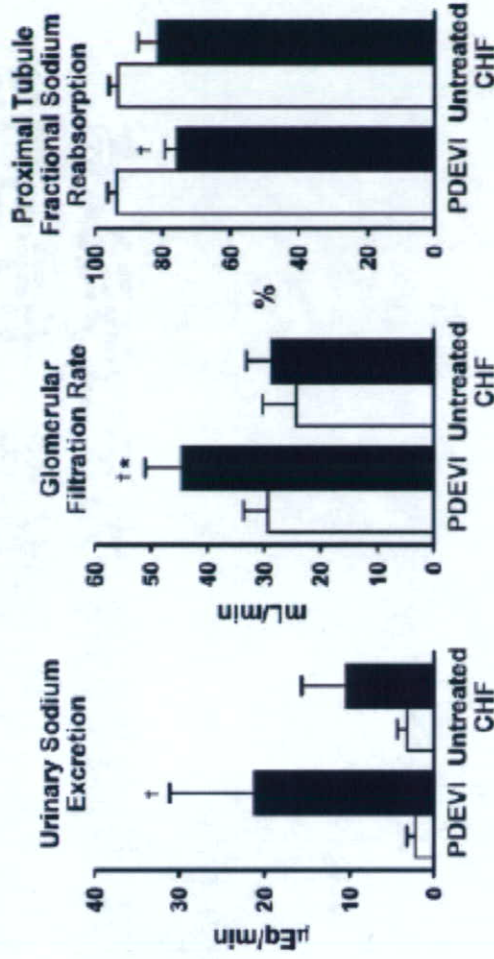
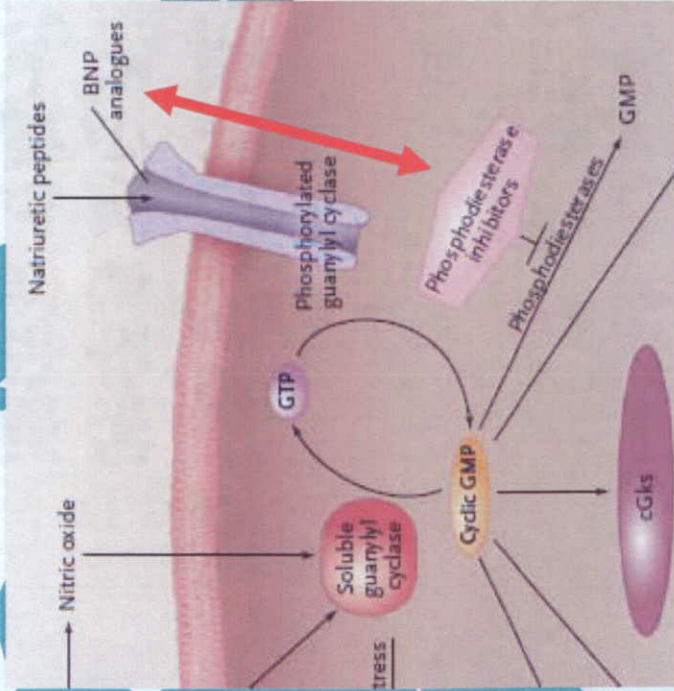
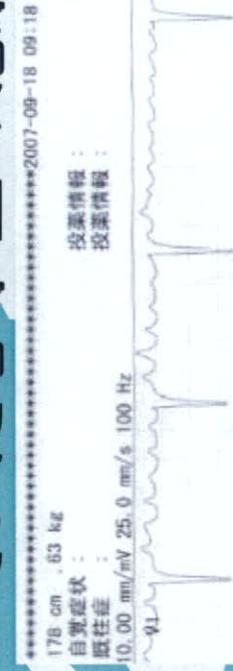


Figure 2. GFR, urinary sodium excretion, and proximal tubule fractional sodium reabsorption at baseline (□) and after subcutaneous BNP (■) in the untreated CHF and PDE VI groups. * $P < 0.05$ PDE VI versus untreated CHF; † $P < 0.05$ versus baseline.

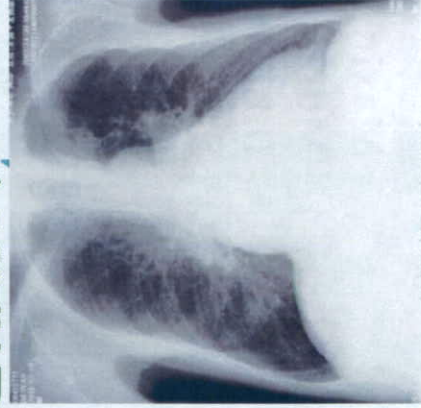
◆54歳男性の症例

- 数年来心房細動であったが洞調律へ。繰り返していた心不全の急性増悪もなし。

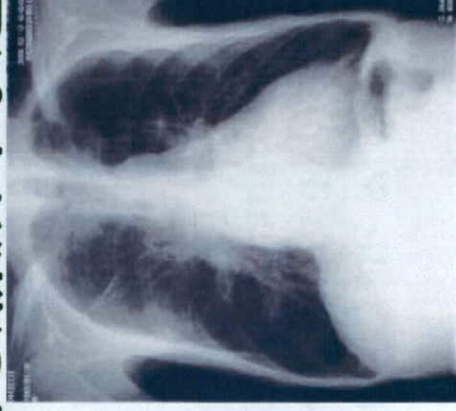


▲64歳男性の症例

- 昨年夏から入院。PDE3阻害剤+カテコラミン点滴依存であったが、sildenafil開始後、カテコラミンを離脱、PDE3阻害剤も漸減中。退院の目途。



CTR=0.57



CTR=0.52

平成19年度

臨床試験推進研究①

平成20～22年度

臨床研究・予防・治療技術開発研究②

技術的側面

九州大学病院
パイロット試験

無作為化
比較試験
の設計

無作為化

① 単回投与

② シルデナフィル
ナフィル
反復投与
12週間

③ シルデナフィル
長期投与
6ヶ月間

① 単回投与

② シルデ
ナフィル
反復投
与
12週間

③ シルデナフィル
長期投与
6ヶ月間

目的・期待される効果

新規心不全治療法
エビデンス

基盤的側面

結果紹介
参画働きかけ
ネットワーク構築

CRC、リサーチナース、臨床試験医などの
人材育成、基盤整備

他の医療機関

多施設重症心不全研究
の基盤

多施設無作為化比較試験

HotellingのT square統計量
 $\beta 1 \times \text{peak VO}_2 + \beta 2 \times \text{BNP}$
+ $\beta 3 \times \text{クレアチニンクリアランス}$



慢性心不全治療ガイドライン (2005年改訂版)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本心不全学会，
日本胸部外科学会，日本小児循環器学会，日本心電学会，日本高血圧学会

「2000年の秋，...本邦では初めての『慢性心不全治療ガイドライン』が出版されて
早くも5年が経過した。

...ガイドライン作成の基盤となる**日本人を対象とした慢性心不全患者の治療**に関する
信頼できる**EBM**が**皆無**に近いことであった。...

5年間が経過した現在でもその傾向はあまり変化していないが，...5年間で日本人
の慢性心不全患者を対象とした**3つの薬物を用いた多施設臨床試験の結果**が報告
され，...前述した本邦での臨床研究はあるものの，その数は極く少なく，初版と同様
に今回も**欧米から報告されているエビデンスを基本としてまとめざるを得なかった。**」

文 献

1. Cohn J, Johnson G, Shabetai R, et al: Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 [suppl VI]: 5-16. 17.
2. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1565-74. 18.

341. Ohtsuka M, Takano H, Zou Y, et al. Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization. *FASEB J* 2004; 18:851-3.

342. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.

ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)

Level of Evidence

- Level of Evidence A: Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
- Level of Evidence B: Data derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.
- Level of Evidence C: Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

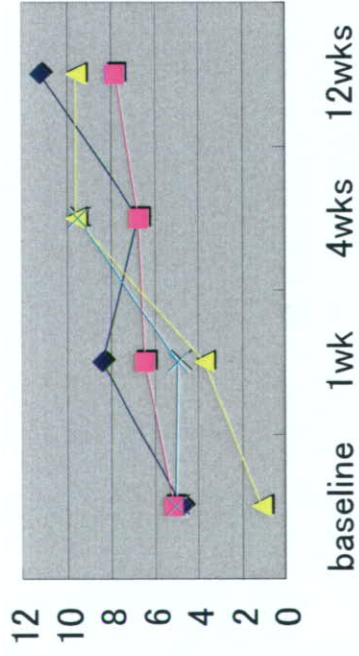
References

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, Tex; American Heart Association; 2005.
2. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:S107-12.
3. Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, L'Italien GJ, Eagle KA. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *Am Heart J* 2004; 147:74-8.

693. Philbin EF, Weil HF, Erb TA, Jenkins PL. Cardiology or primary care for heart failure in the community setting: process of care and clinical outcomes. *Chest* 1999;116:346-54.

694. Auerbach AD, Hamel MB, Davis RB, et al. Resource use and survival of patients hospitalized with congestive heart failure: differences in care by specialty of the attending physician: SUPPORT Investigators: Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Ann Intern Med* 2000;132:191-200.

血流依存性血管擴張(%)



心係數 (L/min/m²)

