

— 論 説 —

臨床現場における薬剤師の役割 (14)

ピモベンダン投与患者における, GDMT 強化の有効性について

岩出 佳樹¹ 久保田芳明² 伊勢 雄也¹ 浅井 邦也²¹ 日本医科大学付属病院薬剤部² 日本医科大学付属病院循環器内科

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (14):
The Effectiveness of GDMT Reinforcement in Patients Receiving Pimobendan

Yoshiki Iwade¹, Yoshiaki Kubota², Yuya Ise¹ and Kuniya Asai²¹Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital²Department of Cardiovascular Medicine, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Heart failure is a critical global public health issue, significantly impacting patients' quality of life and healthcare costs. In Japan, heart diseases rank among the leading causes of death, highlighting the urgent need for effective treatment strategies for heart failure patients. In recent years, guideline-directed medical therapy (GDMT) has been increasingly recommended, with particular focus on the use and optimization of specific therapeutic agents. Our study demonstrated that the reinforcement of GDMT in heart failure patients receiving pimobendan may contribute to a reduction in rehospitalization rates. This effect was particularly pronounced in patients with reduced ejection fraction (rEF), emphasizing the pivotal role of GDMT in heart failure management. This article explores the impact of the combination of pimobendan and GDMT on the prognosis of patients with heart failure.

(日本医科大学医学会雑誌 2025; 21: 170-174)

Key words: heart failure, pimobendan, GDMT

はじめに

心不全は、全世界で約 6,400 万人の患者が存在する広範な疾患であり、高い有病率と死亡率を特徴とする深刻な健康問題である^{1,2}。特に、高齢化が進む先進国では、心不全の有病率が増加しており、日本においても 2030 年までに心不全患者が 130 万人を超えると予測されている。これにより、患者の生活の質の低下や

医療費の増加が社会的な課題となっている。近年、心不全の薬物療法は急速に進歩し、ガイドライン準拠の薬物療法 (GDMT) が強く推奨されている。しかし、GDMT を十分に導入できている患者は少ない³。GDMT の導入率が低いのは、薬物療法の導入や増量に対する患者の不耐性、腎障害、低血圧、徐脈、脱水、コンプライアンスなど、様々な理由が考えられる。ピモベンダンは、心不全患者の β 遮断薬導入時の補助や運動耐容能を改善する薬として知られているが、心

Correspondence to Yoshiki Iwade, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: y-iwade@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

不全増悪による再入院率の低下など、予後改善に対する有効性を支持するエビデンスはない。本稿では、ピモベンダン内服患者における現在の GDMT の有効性についてわれわれのデータを踏まえて紹介したい⁴。

ピモベンダンの特徴とその作用機序

ピモベンダンは主に重症心不全患者に使用される薬剤であり、その作用機序はホスホジエステラーゼ (PDE) III の阻害を介して細胞内のサイクリック AMP (cAMP) 濃度を上昇させ、心筋収縮力を増強する点に特徴がある。この作用は β 受容体を介さないため、心筋の酸素消費量を抑制しながら強心効果を発揮することが可能である⁵⁶。さらに、ピモベンダンには血管拡張作用もあり、心筋の酸素供給と需要のバランスを改善する効果が期待される。一方で、ピモベンダン単独での使用に関するエビデンスは限定的であり、特に心不全による再入院率の低下や予後改善に関する明確なデータは不足している。

GDMT 強化の意義

心不全患者における GDMT は β 遮断薬やレニン・アンジオテンシン系阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA)、ナトリウム・グルコース共輸送体阻害薬などが該当するが、その導入や強化は、予後改善と再入院率低下において重要な役割を果たす⁷。しかし、実臨床においては、不耐性や副作用、併存疾患などの理由からこれらの治療が十分に行われていない場合も多い。特に高齢者や重症患者では、GDMT 導入時の忍容性が課題となる。一方で、GDMT の強化は心不全患者に対する治療効果をさらに高める可能性がある。GDMT の適切な導入および強化を行うためには、個々の患者の病態やリスクを考慮しながら、治療戦略を最適化することが求められる。

ピモベンダンを投与されている心不全患者において GDMT の強化が心不全再入院率に与える影響

ピモベンダンを服用している心不全患者は一定数おり、GDMT を強化することで心不全再入院率が改善するかどうかは臨床的な疑問として残っている⁸⁹。われわれは、日本医科大学付属病院の DPC データベースを用いて、ピモベンダンを投与されている重症心不全患者において GDMT の強化が再入院率を低下させるかどうかを検討した。なお、本研究の内容は、すで

に公表されている論文の結果および考察を記載している。

研究結果の概要

2015 年から 2022 年の間に、日本医科大学付属病院で心不全のために入院し、ピモベンダンを導入された 175 人の患者が本研究の対象となった。このうち、除外基準をピモベンダン導入後の院内死亡として 44 人が除外され、最終的に 131 人が分析対象となった。患者は左室駆出率 (EF) に基づいて rEF 群 (EF<40%) と non-rEF 群 (EF $\geq$ 40%) の 2 群に分けられ、さらに GDMT 強化群と非強化群に分類された (Table 1, 2)。本研究での GDMT 強化は β 遮断薬もしくは MRA の増量と定義した。

研究結果から、rEF 群において GDMT 強化が心不全再入院率の有意な低下に寄与することが示された (log-rank 検定, $P=0.04$)。一方、non-rEF 群では GDMT 強化による再入院率への明確な影響は認められなかった。この差異は、non-rEF 群の患者数が少ないことや、GDMT の有効性が十分に検証されていないことが要因と考えられる。心不全再入院率に関わる Cox 単変量・多変量解析では GDMT 強化は有意な因子として同定されたが、多変量解析では有意差は認めなかった (Table 3)。また、心室性不整脈による突然死は rEF 群で 1 例のみであった。

考 察

ピモベンダンは長年使用されている薬剤であるものの、ピモベンダンを内服している患者における近年の GDMT の効果については十分に解明されていない。うっ血性心不全におけるピモベンダンの有効性を検討した多施設共同試験である PICO 試験および EPOCH 試験では、MRA を使用している患者は含まれておらず、 β 遮断薬を使用している患者数も少なかった (EPOCH 試験では全患者の 22.5%、PICO 試験では使用例なし)⁸⁹。

われわれの研究では、ピモベンダンを投与された患者において近年の GDMT の強化が心不全の再入院率を改善する可能性が示唆された。特に、駆出率が低下した患者群 (rEF 群) では GDMT の強化が効果的であることが明らかとなった。これは、ピモベンダンがほかの強心薬とは異なり、 β 受容体を介さない強心作用を有することから、 β 遮断薬との相性が良いと考えられる¹⁰。さらに、心不全患者における β 遮断薬の安

Table 1 rEF 群の患者背景

	GDMT 強化	GDMT 非強化	p 値
n	37	56	
年齢	68 (59, 78)	75 (68, 81)	0.044
男性 n (%)	29 (78.4)	40 (71.4)	0.481
BMI	22.3 (19.5, 25.4)	23.4 (19.2, 25.4)	0.900
PM/ICD n (%)	15 (40.5)	24 (42.9)	1.000
内服薬			
ACEi/ARB n (%)	32 (86.5)	44 (78.6)	0.417
β 遮断薬 n (%)	37 (100.0)	50 (89.3)	0.078
MRA n (%)	33 (89.2)	32 (57.1)	0.001
利尿薬 n (%)	37 (100.0)	53 (94.6)	0.273
入院時 血液検査値			
アルブミン (g/dL)	3.5 (3.2, 3.9)	3.6 (3.3, 3.8)	0.879
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	38 (25, 55)	29 (19, 45)	0.021
ヘモグロビン (g/dL)	12.5 (11.3, 14)	11.1 (9.8, 12.9)	0.004
NT-proBNP (pg/mL)	13,147 (2,502, 23,996)	6,702 (3,669, 14,924)	0.432
退院時 血液検査値			
アルブミン (g/dL)	3.3 (2.9, 3.9)	3.6 (3.2, 3.7)	0.735
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	43 (28, 63)	32 (22, 49)	0.023
ヘモグロビン (g/dL)	10.9 (9.8, 11.8)	10.5 (9.4, 12.3)	0.296
収縮期血圧 (mmHg)	100 (93, 106)	103 (95, 111)	0.141

略語：ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor；ARB, angiotensin receptor blocker；BMI, Body Mass Index；eGFR, estimated glomerular filtration rate；GDMT, Guideline-directed medical therapy；ICD, Implantable Cardioverter Defibrillator；MRA, mineralocorticoid receptor antagonist；NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide；PM, PaceMaker；rEF, reduced ejection fraction.

連続データは平均値（標準偏差）として提示した。

カテゴリー変数は数値とパーセンテージで表現され、カイ二乗検定を使用してグループ間で比較した。連続変数は平均値と標準偏差、または中央値と四分位範囲 (IQR) として表現した。

全な投与を支持する報告もあり、β 遮断薬による陰性変力・変時作用をピモベンダンの強心作用が補完したと考えられる¹¹⁻¹³。また、RALES 試験において、rEF 患者における MRA の有用性が示されている。ピモベンダンの導入後に生じる循環血漿量の増加が、MRA の導入および増量の忍容性を高め、MRA の適切な使用を可能にすることで、心不全の再入院率低下に寄与する可能性がある¹⁴。一方、non-rEF 群では GDMT の強化が再入院率に有意な影響を与えなかった。これは、対象患者数が少なかったこと、および non-rEF 群における GDMT の有用性がこれまで十分に示されていないことが要因と考えられる。しかし、ピモベンダンは心筋の拡張機能障害を改善する作用が報告されているため、non-rEF に対しての効果は今後の研究が期待される^{15,16}。

ピモベンダンの副作用として懸念される不整脈について、PDE III 阻害薬が不整脈を誘発する可能性がある¹⁷と指摘されている一方で、PICO 試験や EPOCH 試験ではそのような報告は確認されていない^{5,17-19}。われ

われの研究においても、心室性不整脈による死亡例は 1 例のみであり、ピモベンダンの致死的不整脈に及ぼす影響はこれらの試験結果と一致していると考えられる。さらに、ピモベンダンの Ca センシタイザーとしての作用は、心筋細胞内の Ca 濃度を過度に上昇させることなく強心作用を発揮するため、不整脈の発現を軽減する可能性が示唆される。このような特性を踏まえると、ピモベンダンの致死的不整脈に及ぼす影響は限定的であると推測される。

薬剤師の役割

われわれの研究結果は、薬剤師が患者に適切な治療を提供する上で重要な示唆を提供するものである。薬剤師は、患者の薬物療法の管理を通じて治療の効果を最大化するとともに、アドヒアランスの向上に貢献することで、GDMT の導入および強化を支援する役割を担っている。また、患者に対してピモベンダンの作用機序や期待される効果、副作用のリスクについて十

Table 2 non rEF 群の患者背景

	GDMT 強化	GDMT 非強化	p 値
n	12	26	
年齢	78 (74, 83)	80 (73, 85)	0.637
男性 n (%)	4 (33.3)	11 (42.3)	0.728
BMI	23.6 (21.5, 24.5)	20 (18.2, 24.7)	0.177
PM/ICD n (%)	2 (16.7)	5 (19.2)	1.000
内服薬			
ACEi/ARB n (%)	9 (75.0)	18 (69.2)	1.000
β 遮断薬 n (%)	12 (100.0)	16 (61.5)	0.016
MRA n (%)	9 (75.0)	13 (50.0)	0.178
利尿薬 n (%)	12 (100.0)	25 (96.2)	1.000
入院時 血液検査値			
アルブミン (g/dL)	3.4 (3.1, 3.9)	3.5 (3.2, 3.7)	0.875
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	27 (19, 40)	25 (20, 38)	0.925
ヘモグロビン (g/dL)	11.2 (10, 12.5)	10.7 (8.8, 11.7)	0.414
NT-proBNP (pg/mL)	5,218 (3,680, 8,180)	3,847 (1,723, 6,794)	0.243
退院時 血液検査値			
アルブミン (g/dL)	2.9 (2.6, 3.4)	3.2 (2.7, 3.7)	0.250
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	35 (17, 51)	29 (21, 42)	0.950
ヘモグロビン (g/dL)	9.0 (8.4, 10.2)	10.1 (9.2, 11.4)	0.068
収縮期血圧 (mmHg)	108 (102, 119)	102 (98, 109)	0.176

略語：ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor；ARB, angiotensin receptor blocker；BMI, Body Mass Index；eGFR, estimated glomerular filtration rate；GDMT, Guideline-directed medical therapy；ICD, Implantable Cardioverter Defibrillator；MRA, mineralocorticoid receptor antagonist；NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide；PM, PaceMaker；rEF, reduced ejection fraction.

連続データは平均値（標準偏差）として提示した。

カテゴリー変数は数値とパーセンテージで表現され、カイ二乗検定を使用してグループ間で比較した。連続変数は平均値と標準偏差、または中央値と四分位範囲 (IQR) として表現した。

Table 3 HFrEF 群の再入院に関わる COX 単変量・多変量解析

変数	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95% CI)	p 値	ハザード比 (95% CI)	p 値
男性	0.95 (0.46 ~ 1.97)	0.883	1.15 (0.54 ~ 2.47)	0.718
年齢	1.02 (0.99 ~ 1.04)	0.274	1.01 (0.98 ~ 1.04)	0.671
GDMT 強化	0.47 (0.22 ~ 0.99)	0.048	0.54 (0.24 ~ 1.21)	0.134
退院時アルブミン (g/dL)	0.84 (0.41 ~ 1.71)	0.632		
退院時 eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.98 (0.96 ~ 1.00)	0.116	0.99 (0.97 ~ 1.01)	0.134
退院時ヘモグロビン (g/dL)	0.92 (0.77 ~ 1.10)	0.354		

略語：eGFR, estimated glomerular filtration rate；GDMT, Guideline-directed medical therapy；HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction.

分な情報を提供することにより、患者の理解を深め、治療の継続性を確保することが求められる。このような薬剤師の積極的な関与は、心不全患者の予後改善に寄与する可能性がある。

おわりに

心疾患は日本人における死因の悪性新生物に次ぐ第2位であり、心不全はその中でも最も多い死因である。心不全増悪による複数回の再入院は患者の予後

悪化させるだけでなく、医療費の圧迫にもつながる。とりわけ重症心不全患者の薬物療法は難渋することがほとんどであり、静注強心薬からの離脱がなければ退院の目途も立たない。ピモベンダンはその際に必要不可欠ともいえる薬剤であるが、現代の心不全治療におけるピモベンダンのエビデンスは少なく、今後のさらなる研究が必要であると考ええる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789-1858.
2. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ: Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1306-1325.
3. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al.: Heart failure drug Treatment-Inertia, Titration, and discontinuation: a multinational observational study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail* 2023; 11: 1-14.
4. Iwade Y, Kubota Y, Hayashi D, et al.: Reinforcement of pimobendan with guideline-directed medical therapy may reduce the rehospitalization rates in patients with heart failure: retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci* 2024; 10: 24. <https://doi.org/10.1186/s40780-024-00346-w>
5. Lehmann A, Boldt J, Kirchner J: The role of Ca⁺⁺-sensitizers for the treatment of heart failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 337-344.
6. Du CK, Morimoto S, Nishii K, et al.: Knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy caused by troponin mutation. *Circ Res* 2007; 101: 185-194.
7. Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al.: Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1315-1322.
8. 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: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 2002; 66: 149-157.
9. 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.
10. Endoh M: Mechanisms of action of novel cardiotonic agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 323-338.
11. Kumar A, Choudhary G, Antonio C, et al.: Carvedilol titration in patients with congestive heart failure receiving inotropic therapy. *Am Heart J* 2001; 142: 512-515.
12. Murai K, Seino Y, Kimata N, et al.: Efficacy and limitations of oral inotropic agents for the treatment of chronic heart failure. *Int Heart J* 2013; 54: 75-81.
13. Yoshikawa T, Baba A, Suzuki M, et al.: Effectiveness of carvedilol alone versus carvedilol+pimobendan for severe congestive heart failure. For the Keio Interhospital Cardiology Study (KICS) group. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1495-1497.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
15. Monrad ES, McKay RG, Baim DS, et al.: Improvement in indexes of diastolic performance in patients with congestive heart failure treated with milrinone. *Circulation* 1984; 70: 1030-1037.
16. Jörgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, Ricksten SE: Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 2008; 117: 1075-1081.
17. Hagemijer F: Calcium sensitization with pimobendan : pharmacology, haemodynamic improvement, and sudden death in patients with chronic congestive heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14: 551-566.
18. Bergler-Klein J, Globits S, Stefanelli T, et al.: [Pimobendan (UDCG 115 BS) in long-term therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol* 1992; 81: 546-552.
19. 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.

(受付 : 2024 年 12 月 24 日)

(受理 : 2025 年 2 月 27 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。