

ハイブリッド薬ピモベンダンの薬理学

柳澤 輝行 (東北大学大学院医学系研究科 生体機能学講座 分子薬理学分野)

● はじめに

陽性変力作用 (心筋収縮力増加, 強心作用) にくらべ, 心筋酸素消費量が少なく不整脈の発生が少ないといえる Ca センシタイザー (Ca²⁺sensitizers: Ca 感受性増強薬) の分子薬理学とわが国で臨床的な評価を得ているピモベンダンについて解説する。心筋の興奮に伴う細胞内 Ca²⁺ 濃度 ([Ca²⁺]_i) の上昇から心筋収縮までには複数のステップがあり, ピモベンダンは, その活性代謝産物の作用とともに Ca センシタイザーと PDE3 阻害の作用機序とを持つ一種のハイブリッド薬物と考えられる (図 1)。ピモベンダンの基礎薬理学や臨床薬理学については他^{2,3)}を参照してい

ただきたい。本稿では, 心筋収縮・弛緩機構と Ca 感受性増強薬の研究の進展を踏まえて, ピモベンダンの位置づけを考えてみたい。

● 心不全の治療

慢性心不全の治療には, 利尿薬 (特に抗アルドステロン薬), 血管拡張薬 (硝酸系薬剤, 最近では主に ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬) および β 遮断薬の併用療法が行われている。β 遮断薬の導入期には心機能は低下するが, 継続することにより有益な結果を招くとされるが, 喘息を合併したり認容できなかったりする患者も多い。β 遮断薬導入困難例にピモベンダンの併用は心機能を支える意味で有用である。なお, かつて

はジギタリスが中心的な強心薬ではあったが, 高い発生率の副作用, 心不全の病態生理学的見直し, さらに延命効果が必ずしも十分ではないという点から, その地位は低下してきた。しかし, 強心薬の使用が求められる臨床の場面は極めて頻繁で, 急性心不全ではカテコールアミンのドブタミンやミルリノンなどのサイクリック AMP (cAMP) ホスホジエステラーゼ (PDE3) 阻害薬そしてピモベンダンなどが汎用されている。

● 開発までの動向

1970 年代後半から心不全, 特に慢性心不全の治療薬としてジギタリスに代わるものが求められ, 新強心薬の開発が盛んとなった。強心作用を中心とした急性期的な薬理実験と臨床研究により, ドブタミン, デノバミン, アムリノン, ミルリノン, オルプリノン, コルホルシン, ベスナリノン, ピモベンダンなどが研究・開発され, 臨床に用いられてきた。患者の症状や QOL は確かに改善するものの, 慢性に用いた場合, 必ずしも延命効果は得られず, むしろ長期的には有益ではないとされるものが多かった。図 2 に示すように, ピモベンダンの心機能プロフィールは, 血管拡張作用が前面に出ているアムリノンや心拍数増加が目立つイソプロテレノールに比較して, 強心効果が他の効果よりも前面に出ている^{4,5)}。陽性変力作用を生じる常用量から

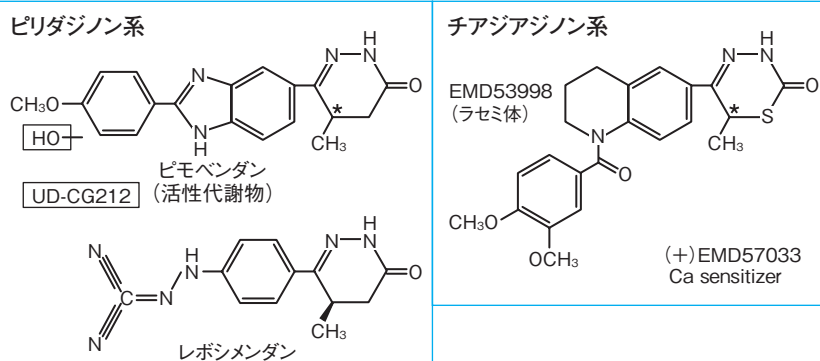


図 1 Ca センシタイザーの化学構造式 ピモベンダンが日本で臨床応用され, ヨーロッパではレボシメندانが用いられている。Ca センシタイザーの作用を持つイミダゾピリジン系のスルマゾール (AR-L 115 BS) を我々は研究していたが¹⁾, 臨床応用されたのはベンズイミダゾール基を持つピモベンダン (UD-CG 115) である。Ca センシタイザーの強心作用に付随的な他の作用も無視できない。すなわち, ピモベンダンの脱メチル化された代謝産物の UD-CG212Cl はピモベンダンよりも 10 倍も強力な PDE3 の阻害薬である。また, 後述するように高リン酸条件では特有の Ca 感受性増強作用がある。多くの Ca センシタイザーは PDE3 阻害作用を合わせ持つこと (ハイブリッド化) によって, 弛緩遅延を見ることなく陽性変力作用や血管拡張作用を生じている。

cAMP 増加作用以外の強心作用機序、すなわち Ca 感受性増強作用が現れていると考えられる。

● ピモベンダンの臨床的有用性

急性心不全で用いられているカテコールアミンや PDE3 阻害薬に比して、心筋の興奮に伴う $[Ca^{2+}]_i$ の一過性上昇 (Ca トランジェント) が同じでも効率良く心筋収縮力を高める作用を持つ強心薬、Ca センシタイザーが、急性期ばかりでなく慢性心不全でも用いられている。経口投与可能なピモベンダンとレボシメندانは、Ca 感受性増強作用と PDE3 阻害作用を有するハイブリッド薬で、それぞれわが国とヨーロッパにおいて使用されている。ともに海外の治験⁶⁾では延命効果はないとされながらも、ピモベンダンは EPOCH 試験により QOL の改善と有用性が明らかに認められた⁷⁾。臨床の場合の経口投与の簡便性、利便性はそうでない場合と比べてはかりしれないものがある。

● 心筋収縮・弛緩機構と cAMP

心室筋の活動電位から収縮までの主要なステップと cAMP、タンパク質リン酸化酵素 A (A キナーゼ) のターゲット部位、そしてその作用を図 3 に示す^{8,9)}。心筋の興奮収縮連関のキー事象は活動電位に伴う Ca トランジェントである。L 型 Ca チャネルを通じての Ca 流入とリアノジン受容体からの Ca による Ca 遊離 (CICR) の増幅系で生じる。Ca トランジェントという情報を受け止めるのは、Ca 結合タンパク質のトロポニン C (TnC) である。ついで、ATP のエネルギーを用いてアクチン-ミオシンのクロスブリッジにより、収縮力が生じる。弛緩のための $[Ca^{2+}]_i$ の低

下は筋小胞体 SRCa ポンプと細胞膜の Na/Ca 交換体によりもたらされる。拍動のたびに細胞内で Ca^{2+} はエネルギーを用いて循環している。A

キナーゼにより一連の機能タンパク質がリン酸化されると、可逆的な構造変化と収縮と弛緩の亢進につながる機能変化がもたらされる。

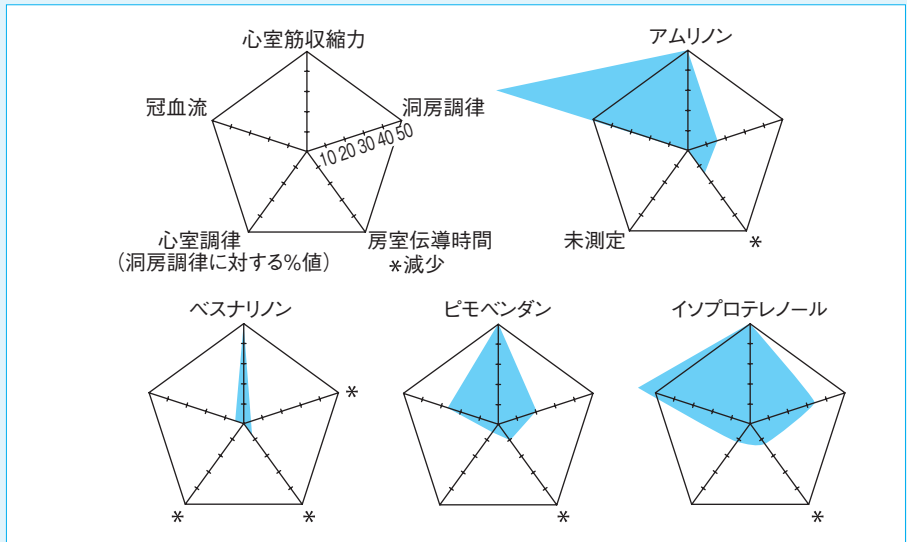


図2 強心薬の心血管作用プロファイル (文献 4, 5 より改変) 摘出血液灌流イヌ心筋標本を用いて得られた強心薬の心血管作用のプロファイルを示す。心室筋収縮力を薬物投与前の150% (陽性変力作用 50%) とする用量を用いた場合に、洞房調律の増加 (約 100 拍/分)・房室伝導時間の短縮 (約 120 msec)・心室調律の増加 (心室の異所性ペースメーカーとなる Purkinje 線維由来, 約 40 拍/分。ただし、洞房調律の比で表示)・冠血流量増加がそれぞれ薬物投与前の値の何%になるかで表現している。PDE3 阻害作用が主であるアムリノンの血管拡張作用が顕著である。イソプロテレノールの血管拡張作用は β_1 , β_2 受容体を介する。また、ペースメーカー活動を高め、僅不整脈作用が強い特徴も見取れる。ピモベンダンの強心作用は血管拡張作用を伴うものの、前2者よりは著しくはない。ベスナリノンにはカリウムチャネル遮断作用に基づく徐拍・抗頻拍作用がある。

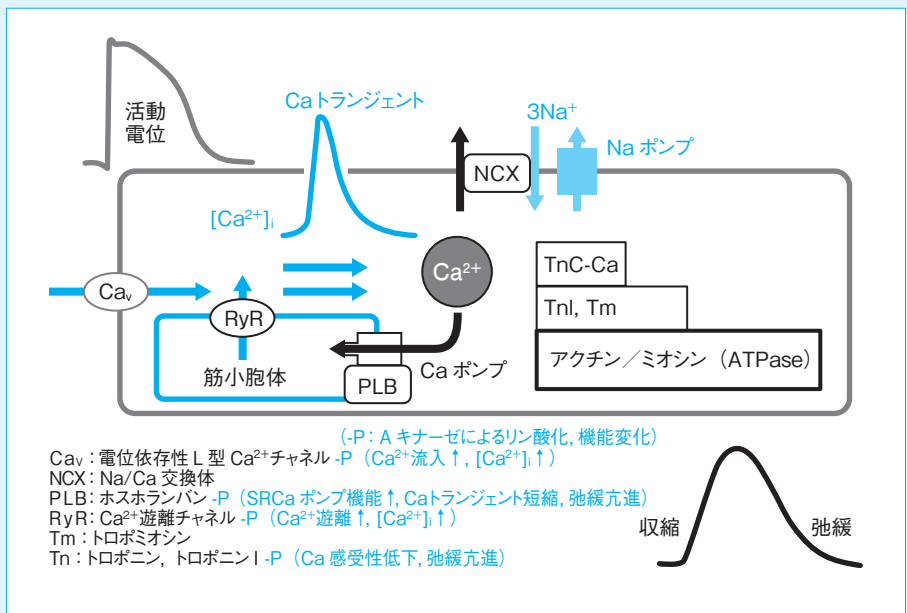


図3 心筋の収縮・弛緩機序と A キナーゼ 活動電位により L 型 Ca チャネルを通じての Ca 流入とリアノジン受容体からの CICR の増幅系がある。ヒト心室筋では流入 1 に対し遊離 3 と推定される⁸⁾。Ca トランジェントという情報を受け止めるのは、Ca 結合タンパク質のトロポニン C である。ついで、ATP のエネルギーを用いてアクチン-ミオシンのクロスブリッジにより、収縮が生じる。 $[Ca^{2+}]_i$ の低下は SRCa ポンプ (放出分と同等) と Na/Ca 交換体 (流入分と同等) によりもたらされる。 β 受容体刺激、PDE3 阻害により cAMP 濃度が高まり、A キナーゼが活性化される。種々の機能タンパク質が可逆的にリン酸化され、図に示すような機能変化が生じる。

● 強心薬のCa トランジェントと病態

報告されているデータをもとに等尺性収縮の摘出心筋での、ジギタリス、イソプロテレノール、ピモベンダンの活動電位、Ca トランジェント、収縮曲線に対する効果を比較した模式図を掲げる (図4)¹⁰⁻¹²⁾。ピモベンダンはTnCのCa親和性を高めCa感受性を増強するとはいうものの、Ca トランジェントは増加している。また、Ca トランジェントを短縮するものの弛緩亢進効果は必ずしもはっきりとは見られない。これは、EMD57033などで見られるCa感受性増強作用による強い弛緩遅延効果をピモベンダンのPDE3阻害作用による弛緩亢進効果 (陽性変弛緩作用: positive lusitropic effect) がうち消しているハイブリッド効果が現れているためと考えられる。

心不全は必ずしも $[Ca^{2+}]_i$ の増加が不十分なために生じるわけではないので、 $[Ca^{2+}]_i$ を強く上昇させて強心作用を得る他の強心薬よりも、 Ca^{2+} を輸送するエネルギーと心筋酸素消費量が少なくすみ、Ca オーバーロード (過負荷) をもたらさないで不整脈の発生が少なくと期待できる。A キナーゼによるリアノジン受容体の過剰なリン酸化は筋小胞体 (SR) がCaを漏出しやすくなるという知見¹³⁾もあり、むしろ収縮力は低下し、図5に示すように心室性不整脈に連なる一連の病態が生じる¹⁴⁾。

● 収縮調節分子機構

図6に、アクチン-ミオシンクロスブリッジとその調節タンパク質を模式的に断面図と長軸方向で示す^{15,16)}。A キナーゼのターゲットとしてTnIがあるが、リン酸化されると、TnC-Caのシグナルをトロポミオシンのアクチン上の位置移動へと伝達する機能が

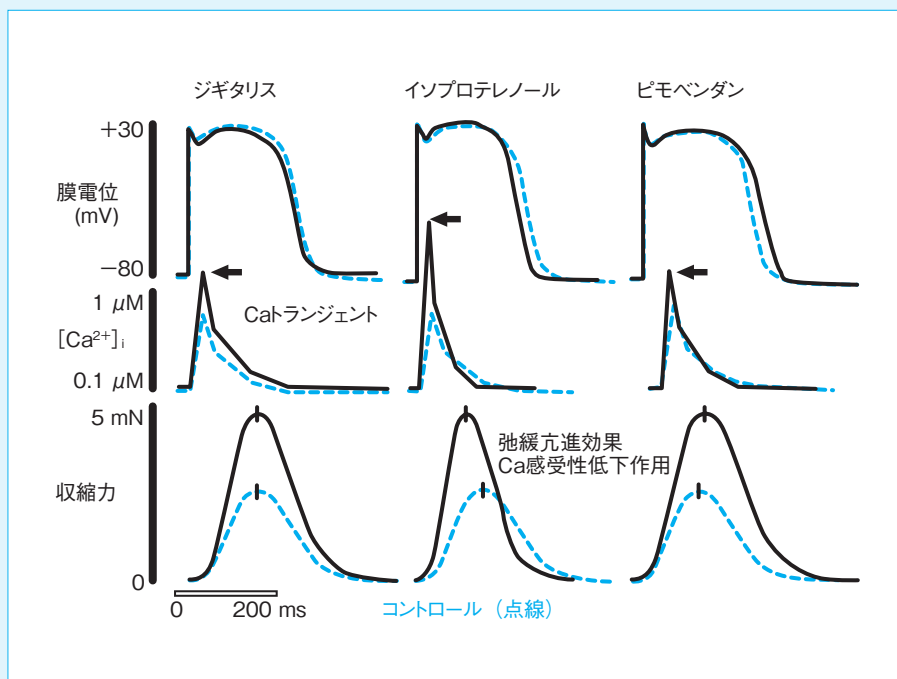


図4 摘出心筋に対する3種の強心薬の効果 (文献10-12をもとに作図) 心筋の興奮収縮連関のキー事象はCa トランジェントである。ジギタリスに比較してイソプロテレノールは活動電位の短縮 (カリウムチャネル活性化)、Ca トランジェントのピーク増加と短縮が著しく、弛緩亢進効果もはっきりしている。ピモベンダンは活動電位持続時間の延長と、Ca トランジェントのピーク増加と短縮、収縮力増加はあるが、イソプロテレノールやPDE3阻害薬のような顕著な弛緩亢進効果がないのが特徴である。摘出心筋で顕著な弛緩亢進効果がないのは、A キナーゼによるCa トランジェントの短縮 (ホスホランパンのリン酸化、Caポンプの活性化) とTnIのリン酸化はあるが、弛緩遅延をもたらすCa感受性増強作用が同時に生じているためと考えられる。このように、ピモベンダンはCa感受性増強とPDE3阻害作用がハイブリッドされた薬物と考えることができる。

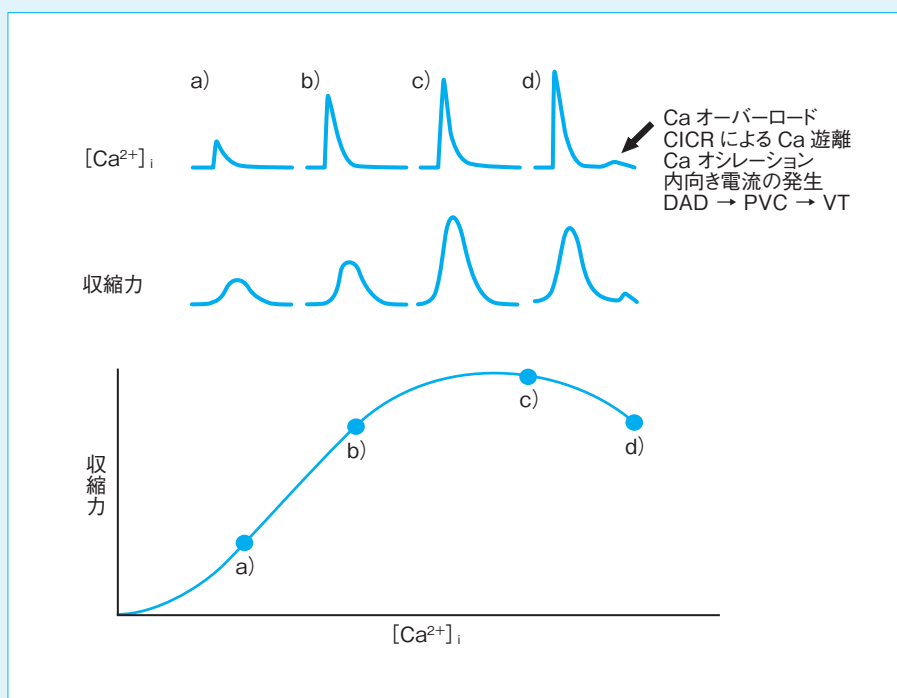


図5 Ca トランジェントと心筋収縮 (文献14より改変) いわゆるCa オーバーロード (dの状態) となると、 $[Ca^{2+}]_i$ は健常時に比べて静止時でも高くなり、不整脈が生じやすくなる。しかしながら、心筋収縮力はむしろ低下する。これは、図7, 8のようなスキンド線維で $[Ca^{2+}]_i$ を上昇させて筋拘縮を生じた時とは異なる。CICR: Ca-induced Ca release, DAD: delayed afterdepolarization, PVC: premature ventricular contraction, VT: ventricular tachycardia

抑制される。すなわち、Ca 感受性の低下がもたらされる。生体で A キナーゼが働くのは交感神経活動時である。収縮力を増加させる交感神経の働きとしては矛盾しているようだが、交感神経系が作動しているときは、頻拍も生じており、すばやく弛緩して次の収縮に備えるという合目的性がある。また、弛緩亢進効果が強心薬には必要だとも主張されている¹⁷⁾。PDE3 阻害作用の持つ、血管拡張、心臓にとっての後負荷軽減効果と遠く離れたものではない。もともと TnC はカルモジュリンの系統であり、血管平滑筋弛緩と類似したような効果と考えてはいかがであろう。収縮力、

血液駆出として外力としてみられるエネルギー消費活動以外に細胞内 Na・Ca 濃度を低く保ち、興奮から弛緩までの機能を支えているエネルギー消費はおびただしい⁸⁾。

摘出モルモット乳頭筋を用いて、収縮に伴い放出される熱（初期熱）を測定し、ジギタリス（ウワバイン）、イソプロテレノール、ピモベンダンの効果を比較して検討した実験がある¹⁸⁾。初期熱とは筋が収縮すると同時に産生する熱のことで、主として収縮タンパク質系を活性化するための Ca の移動に伴う熱と、収縮反応自体に伴う熱からなる。後者は、筋が短縮するとき、ATP 分解速度が増すため、

等尺性に収縮するときよりも大きい。ウワバイン、イソプロテレノール、ピモベンダンで張力・時間積分値が2倍に増加した際に、発生する初期熱はそれぞれ、1.5, 3.9, 1.6 倍になった。いかに、イソプロテレノールに代表されるカテコールアミンがその強心作用発生時にエネルギーを消費しているかがわかる。たとい、弛緩速度が高まったために張力・時間が減少する傾向があったとしても、 β アゴニストのエネルギー浪費の欠点がデータ的に証明されたといえる。それに比して、ピモベンダンがウワバイン並にエネルギーを浪費せず強心作用を生じていることが見えてきた。

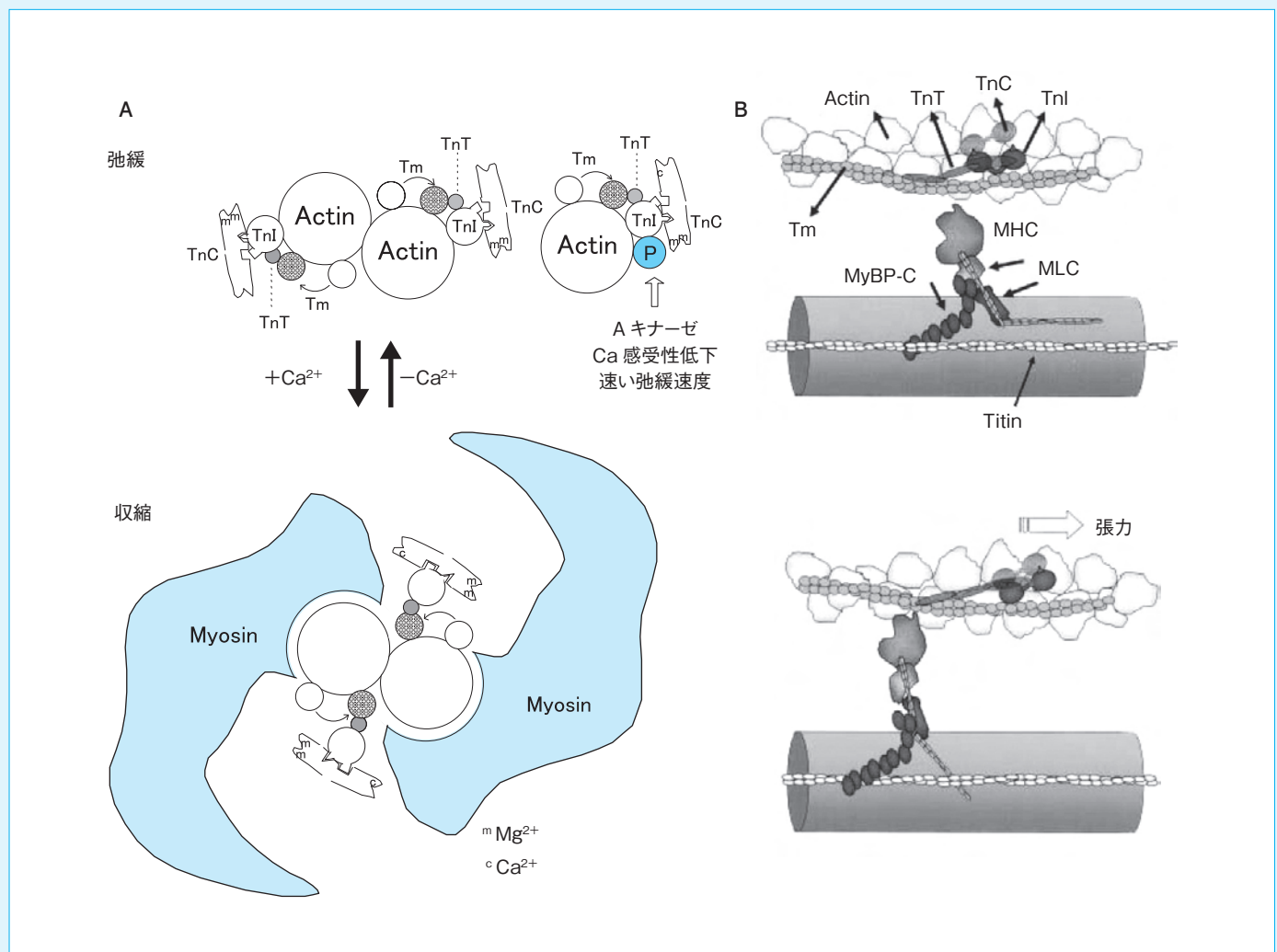


図6 アクチン-ミオシンクロスブリッジとその調節タンパク質

A：長軸に対する横断面（文献 15 より改変），B：長軸方向の図（文献 16 より改変）

MHC: myosin heavy chain, MLC: myosin light chain, MyBP-C: myosin-binding protein C, Tm: tropomyosin, Tn: troponin, Titin: タイチン=コネクチン。

● Ca センシタイザーの特徴と有用性

Ca 感受性という概念とそれに関連した現象を、細胞膜を除いたスキンド線維を用いた実験系で、心筋の $[Ca^{2+}]_i$ 対収縮力関係で検討する (図 7)¹⁹⁾。臨床でよくみられるアシドーシスは、最大収縮力も Ca 感受性もともに抑制する。細胞内のリン酸濃度の上昇も同様の効果を示す。逆に最大収縮力も Ca 感受性もともに増強する現象が心筋サルコメアの長さ-収縮力関係、あるいは生体における Starling の心臓法則である。 β 受容体刺激が Ca 感受性を低下させる機構には、上に述べた A キナーゼによる TnI のリン酸化が関与している。

図 8、図 9 に、ピモベンダンのイヌ心室筋 $[Ca^{2+}]_i$ 対収縮力関係曲線²⁰⁾、そして虚血やアシドーシスの病態モデルにおけるピモベンダンの脱メチル体活性代謝物 (UD-CG 212) のヒト心室筋の $[Ca^{2+}]_i$ 対収縮力関係曲線を掲げた²¹⁾。ピモベンダンの Ca 感受性増強作用は最大収縮力には影響せず、曲線を平行に左に移動させる作用である。一方、虚血やアシドーシスの病態モデルで見た活性代謝物の強心作用の特徴は Ca 感受性を増強し、最大収縮力を高め、曲線が立っていることである。この結果は弛緩不全をきたしにくく、さらには積極的に弛緩亢進をもたらす Ca センシタイザーが望ましいという期待に応えるものである¹⁹⁾。心筋の興奮に次いで生じる Ca トランジェントの時間は活動電位や収縮に比べ短いことに注目してほしい。また、生体の心筋はダイナミックに心周期を繰り返している。すなわち、左室収縮には①拡張末期から大動脈弁が開くまでの拡張末期容積でサルコメアの伸びた状態の等尺性収縮 (心室では等容性収縮期) と②血液を大動脈

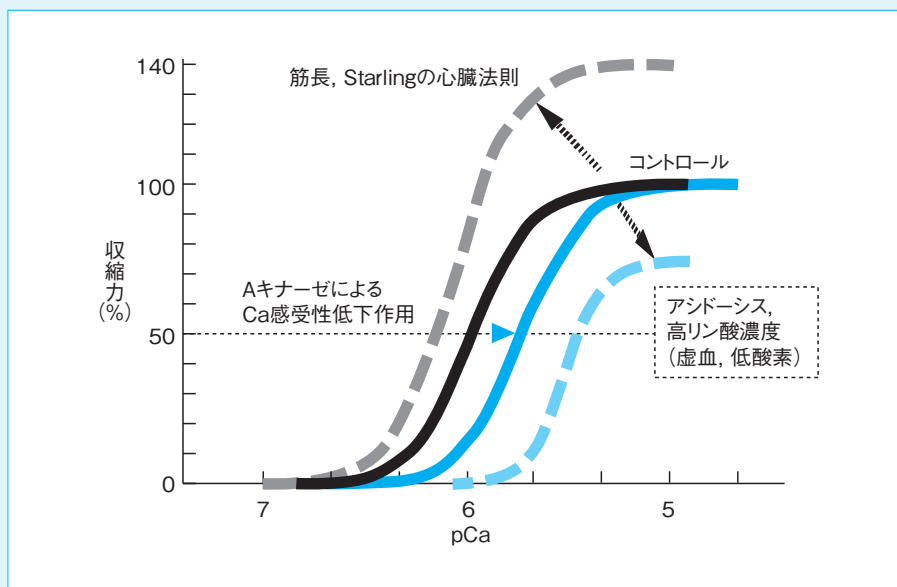
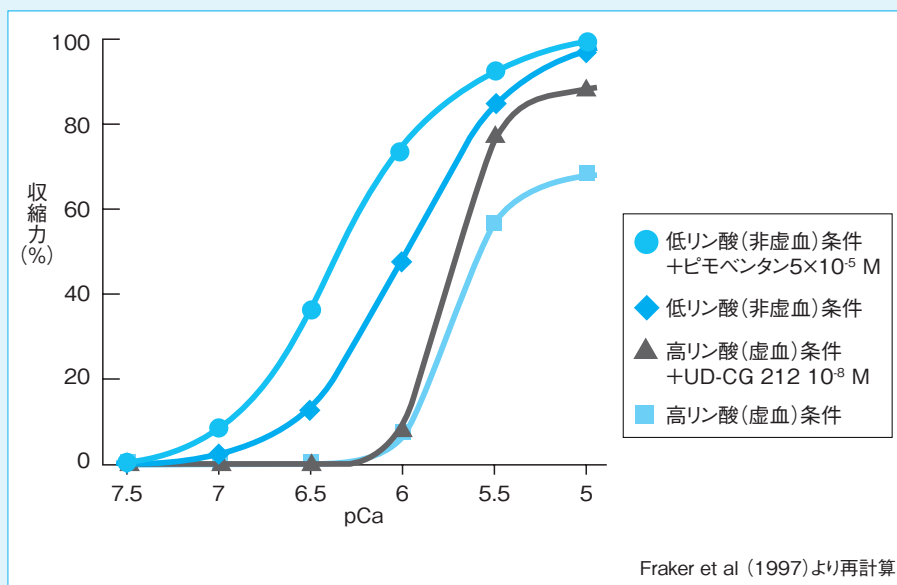


図 7 心筋の Ca 感受性と最大収縮に影響を与える因子 Ca 感受性という概念と関連した現象を検討してみる。図は心筋の $[Ca^{2+}]_i$ 対収縮力関係を検討したものである^{14,18,19)}。アシドーシスは最大収縮力も Ca 感受性もともに抑制する。細胞内リン酸濃度の上昇も同様の効果を示す。逆に最大収縮力も Ca 感受性もともに亢進する現象が、心筋サルコメアの長さ-収縮力関係、あるいは生体における Starling の心臓法則である。 β 受容体刺激が Ca 感受性を低下させる機構には A キナーゼによる TnI のリン酸化が関与している。非選択的、完全アゴニストの β 受容体刺激がもたらす Ca トランジェントと酸素消費の増大はあまりにも著しく、多くの場合有益ではない。pCa = $-\log[Ca^{2+}]$ 濃度 (M)]。



Fraker et al (1997) より再計算

図 8 ピモベンダンとその活性代謝物の $[Ca^{2+}]_i$ 対収縮力関係 イヌヒト心室筋スキンド線維²⁰⁾ とヒト心室筋スキンド線維の $[Ca^{2+}]_i$ 対収縮力関係を検討した結果²¹⁾ に基づき計算して作図した。高リン酸 (虚血) 条件での UD-CG 212 の Ca 感受性増強作用の特徴は、曲線が急峻 (Hill 係数 = 3.64) となることである。これは望ましい効果である。それは、単なる Ca センシタイザーはすべての $[Ca^{2+}]_i$ に対して収縮力が増強するために弛緩遅延をもたらす不都合な効果がある。理想的な Ca センシタイザーとしては Ca トランジェントを増加させることなく薬物が存在しないときと同じ $[Ca^{2+}]_i$ でも、サルコメアの長さに応じて等尺性収縮では強心作用を生じ、サルコメアが短くなる等張性収縮した後ではさらに弛緩亢進効果まで得たい。心周期において拡張末期でサルコメアが伸びた等容性収縮時、すなわち Ca トランジェントのピーク時に $[Ca^{2+}]_i$ 対収縮力曲線の傾きが急峻でかつ Ca 感受性を増強して強く収縮し、サルコメアが短縮する等張性収縮で心室より血液を駆出させた後は、Ca トランジェントはほぼ消失し、 $[Ca^{2+}]_i$ はすでに低下しているときなので、 $[Ca^{2+}]_i$ 対収縮力曲線の傾きが急峻であることから予想される TnC から Ca が素早く解離しむしろ弛緩がすみやかであるような性質を持つことになる¹⁹⁾。臨床の場合ではピモベンダンや UD-CG 212 は Ca センシタイザーと PDE3 阻害薬のハイブリッドとしての強心作用、弛緩亢進作用そして血管拡張作用を利用していることになる。

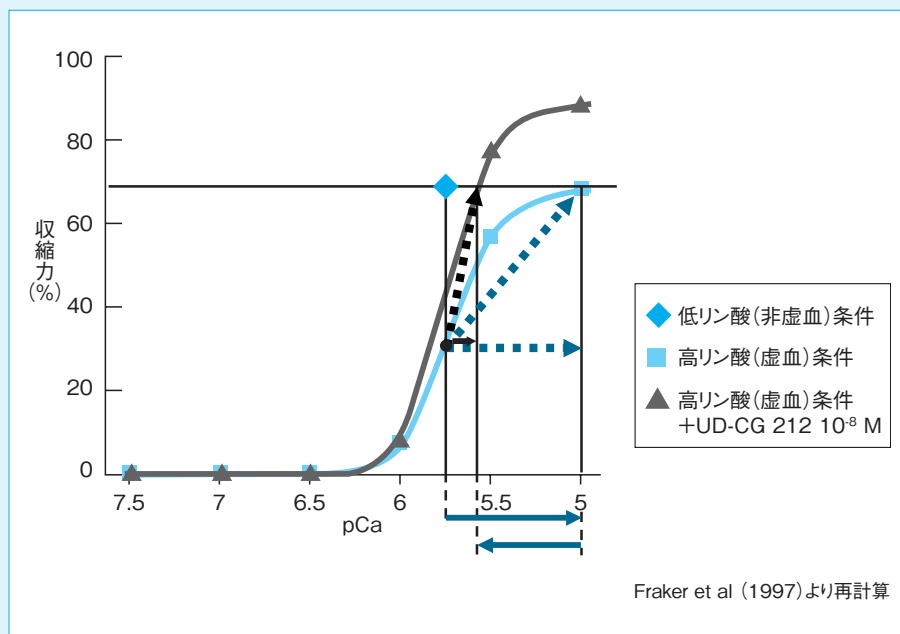


図9 ピモベンダン活性代謝物のCa感受性増強作用—UD-CG 212のCa感受性増強作用〔高リン酸（虚血）条件〕 正常心筋で最大収縮力の70%が得られる $[Ca^{2+}]_i$ では、虚血心筋の場合30%程度の収縮力となる。虚血心筋を70%の収縮力とするためには約30倍の $[Ca^{2+}]_i$ 増加、Ca負荷を要する。一方この条件で、UD-CG 212を併用すると $[Ca^{2+}]_i$ の増加は2～3倍ですむ。極めて少ないCa負荷増大により、エネルギーも浪費せず、Caオーバーロードも発生しにくい陽性変力作用という治療効果を得ることが期待される。

に拍出して収縮末期容積へ向けサルコメアが短縮している状態の等張性収縮（心室では駆出期）の二つの相があることに基づいて考察した内容を図の説明にも解説した。Caトランジェントのピークはサルコメアの伸びた状態の等尺性収縮時にあたり、CaセンシタイザーはTnC-Caの結合状態を増強することで強い収縮力がもたらされる。UD-CG 212の作用下で $[Ca^{2+}]_i$ 対収縮力関係曲線が急峻であることは、Caトランジェントがほぼ消失する等張性収縮の相において、アクチン-ミオシンの相互作用のスイッチであるTnCからCaが速く解離することを意味し、結果的に弛緩亢進効果に連なる。実際に、ピモベンダンは心不全患者では拡張不全をきたさないばかりか、積極的に左心室拡張を亢進すると報告されている^{22,23)}。

● ハイブリッドCaセンシタイザーは陽性変弛緩作用を持つ

ピモベンダンと同様に血管拡張作

用（PDE3阻害作用とATP感受性カリウムチャネル開口作用による）も有するCaセンシタイザーのレボシメンダンをを用いると、ヒト左心室の拡張機能がどうなるかに焦点を合わせた最近のプラシボを用いた無作為化比較臨床試験がある²⁴⁾。大動脈弁置換手術後の左室肥大の患者にスワン・ガンツカテーテルと経食道心エコーを用い、レボシメンダンの血行動態的（前負荷、後負荷、心拍数、左室拡張早期）効果を打ち消すように条件を設定して検討してある。結果は、レボシメンダンによって等容性弛緩期の顕著な短縮と左室充満速度の亢進が得られ、レボシメンダンには直接の陽性変弛緩作用があると結論された。著者らの視点は、近年注目されている拡張性心不全〔拡張不全（diastolic heart failure：DHF）、拡張機能障害（diastolic dysfunction）〕または左室駆出率が保たれた心不全HFPEF（heart failure with preserved ejection fraction）をレボシメンダンの治療対象と考えている。この病態

の診断法は必ずしも確定されておらず、現時点では薬物治療も不十分であるのが問題である^{25,26)}。しかし、大部分の心不全では収縮不全（systolic heart failure）だけでなく拡張機能障害の要素を含んでいることは明らかであり、心不全治療薬としてハイブリッドCaセンシタイザーを用いる場合、この用語や概念のイメージから、拡張不全を増悪するというイメージを払しょくする狙いが論文にあると考えられる。またこの総説でも、ピモベンダンには陽性変力作用ばかりでなく、心周期を繰り返している生体の心臓では心筋弛緩亢進作用と左室拡張速度亢進効果、すなわち陽性変弛緩作用があることを改めて強調しておきたい。

● おわりに

ピモベンダンやレボシメンダンのような、CaセンシタイザーかつPDE3阻害薬のハイブリッド薬はそれぞれの機序が強心作用を生じ、後者の機序が弛緩亢進効果あるいは弛緩遅延の予防的効果を持っていると考えてよい。 β 遮断薬導入困難の慢性心不全患者がピモベンダンと β 遮断薬の恩恵をもっとも受ける症例と考えられる。経口投与可能という利便性をもとに、QOLがよくなると患者のアクティビティが向上して、それがかえって種々のリスクになる可能性があることに注意してほしい。心不全の心筋では、再分極が不安定でCaの動態やリアノジン受容体のリン酸化も正常心筋とは異なるので、突然死につながる不整脈の可能性をチェックするホルター心電図も有用であろう。この総説ではピモベンダンの平滑筋弛緩機序とその意味するところは強調しなかったが、慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの合併症を有し β 遮断薬不耐性の患者^{27,28)}や、インフォームドコンセント

の得られた QOL を重視する患者や日常生活動作 (ADL) 確保が必要な患者⁷⁾ に用いてもよい薬物と考える。

薬物の作用機序から治療効果までを説明するにあたり、生体の階層が分子、細胞小器官、細胞、組織、器官、器官系、そして個体へと高まるとそれぞれのレベルで得られた薬理実験結果をどう見て位置付けるのかという観点が求められる。さらに、臨床の場での患者ではどうなのかという疑問が常に付きまとう。実際にアシドーシスの病態モデルを用いて、等尺性収縮の摘出イヌ心筋で活性代謝物の強心作用を検討すると Ca センシタイザーの効果が減弱し²⁹⁾、ここで述べた活性代謝物に関する説明と必ずしも一致しないことがあり得る。このように、ハイブリッド薬であるピモベンダン、その活性代謝物の影響を治療や副作用において考慮することは、決してやさしいことではないが、大変にダイナミックで面白いことであると実感している。

文献

- Endoh M, Yanagisawa T, Morita T, et al: Differential effects of sulmazole (AR-L 115 BS) on contractile force and cyclic AMP levels in canine ventricular muscle: comparison with MDL 17,043. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;234:267-273.
- 藤原豊博: 心筋収縮調節蛋白トロポニン C の Ca^{2+} 感受性増強作用により強心作用を発揮する Ca^{2+} sensitizers ピモベンダン (アカルディ®) の基礎と臨床. *Pharma Medica* 1994;12:147-180.
- 遠藤政夫: ピモベンダンの基礎. *Pharma Medica* 1999;17 増刊号 :5-18.
- Imagawa J, Satoh K, Taira N: Cardiac and coronary vasodilator profile of pimobendan, a new cardiotonic drug, revealed by use of isolated, blood-perfused dog heart preparations. *Heart Vessels* 1987;3:182-189.
- 柳澤輝行: 新しい強心薬とその薬理機序. *Clin Calcium* 1993;3:487-493.
- Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, La Frambeuse D, 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.
- The EPOCH Study group: 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.
- 柳澤輝行: 心筋・血管平滑筋細胞の Ca シグナリング. 循環器専門医 1994;2: 97-106.
- Kass DA: Rescuing a failing heart: putting on the squeeze. *Nat Med* 2009;15:24-25.
- 柳澤輝行 (編著): 心不全治療薬と強心薬. 『新薬理学入門』改訂 3 版, 2008, 南山堂, p140-150.
- Honerjäger P, Heiss A, Schäfer-Korting M, et al: UD-CG 115—a cardiotonic pyridazinone which elevates cyclic AMP and prolongs the action potential in guinea-pig papillary muscle. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1984;325:259-269.
- Lee JA, Ruegg JC, Allen DG: Effects of pimobendan, a novel inotropic agent, on intracellular calcium and tension in isolated ferret ventricular muscle. *Clin Sci* 1989;76: 609-618.
- 柳澤輝行, 増宮晴子: 抗不整脈薬 5 群のターゲット: 心筋リノジン受容体. *日薬理誌* 2004;124:291.
- Lee JA, Allen DG: Calcium sensitizers: Mechanisms of action and potential usefulness as inotropes. *Cardiovasc Res* 1997;36: 10-20.
- 柳澤輝行 (編著): Ca^{2+} シグナリングと薬物作用機序. 『新薬理学入門』改訂 3 版, 2008, 南山堂, p 41-52.
- Kass DA, Solaro RJ: Mechanisms and use of calcium-sensitizing agents in the failing heart. *Circulation* 2006;113:305-315.
- Katz AM: Interplay between inotropic and lusitropic effects of cyclic adenosine monophosphate on the myocardial cell. *Circulation* 1990; 82(Suppl I):I-7-I-11.
- Holubarsch C, Hasenfuss G, Just H et al: Influence of the positive inotropic substance pimobendan (UD-CG 115 BS) on contractile economy of guinea pig papillary muscles. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14(Suppl 2):S13-S17.
- 柳澤輝行: Ca センシタイザー. *Clin Calcium* 1996; 6:1114-1117.
- Solaro RJ, Fujino K, Sperelakis N: The positive inotropic effect of pimobendan involves stereospecific increases in the calcium sensitivity of cardiac myofilaments. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14(Suppl 2): S7-S12.
- Fraker LD, Van Eyk J, Solaro RJ. Reversal of phosphate induced decreases in force by the benzimidazole pyridazinone, UD-CG212 CL, in myofilaments from human ventricle. *Mol Cell Biochem* 1997;176:83-88.
- Remme WJ, Krayenbuehl HP, Baumann G et al for the pimobendan-enalapril study group: Long-term efficacy and safety of pimobendan in moderate heart failure: A double-blind parallel 6-month comparison with enalapril. *Eur Heart J* 1994;15:947-956.
- Ishiki R, Ishihara T, Izawa H et al: Acute effects of a single low oral dose of pimobendan on left ventricular systolic and diastolic function in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:897-905.
- Jørgensen K, Bech-Hanssen O, Houlte E et al: 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.
- Gaasch WH, Zile MR: Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Ann Rev Med* 2004;55:373-394.
- Yamamoto K, Sakata Y, Ohtani T et al: Heart failure with preserved ejection fraction: What is known and unknown. *Circ J* 2009;73:404-410.
- Yoshikawa T, Baba A, Suzuki M et al: Effectiveness of carvedilol alone versus carvedilol + pimobendan for severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:1495-1497.
- Shiga T, Wakaumi M, Yajima T et al: β -Blocker therapy combined with low-dose pimobendan in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and chronic obstructive pulmonary disease: Report on two cases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:259-263.
- Takahashi R, Shimazaki Y, Endoh M: Decrease in Ca^{2+} -sensitizing effect of UD-CG 212 CL, a metabolite of pimobendan, under acidotic condition in canine ventricular myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:1060-1066.