

特集

新しい inotropic agents と心機能
(アムリノン, アクトシンなど)

遠藤 政夫*

はじめに

心不全の薬物治療は、①ジギタリスやカテコールアミン類のような強心薬による心機能改善と、②心臓に対する負荷減少のため利尿薬および、③さらに積極的に負荷減少をめざす血管拡張療法より成る。

カテコールアミン類は、①長期間投与により耐性が生じ易い、②注射薬としてのみ投与可能である(新しい強心薬のひとつのグループは経口投与可能なカテコールアミンである)、③頻拍を伴う等の理由で長期間投与に適さない。そのため慢性うっ血性心不全の心機能改善のための強心薬としては二百年來ジギタリスが中心的に用いられて来ており、その間ジギタリスを凌駕する強心薬は現われていない。しかしながら、これは決してジギタリスが理想的な心不全治療薬であるということの意味しているわけではなく、その安全域の狭さと催不整脈作用をはじめ種々の副作用のためジギタリスはもっとも使用の難しい薬物のひとつとなっている¹⁾。またジギタリス抵抗性患者に対する治療は、ジギタリスと作用機序の異なる新しい強心薬の出現を切望している。

この様な背景のもとに最近数年の間に化学構造がジギタリスやカテコールアミンと異なる十指に余る一連の新しい強心薬が基礎的実験や臨床治療にあるいは心不全患者の治療に供されている²⁻⁵⁾。これらの新しい強心薬の多くに共通している作用の特徴は、①強心作用による心機能改善作用と

もに、②末梢血管拡張による心臓に対する負荷軽減作用を有することである。

これらの新しい強心薬の細胞レベルあるいは分子レベルにおける作用機序を明らかにすることは、それらの薬物の心機能に対する効果および臨床効果の基盤を確立する上でも不可欠の課題である。

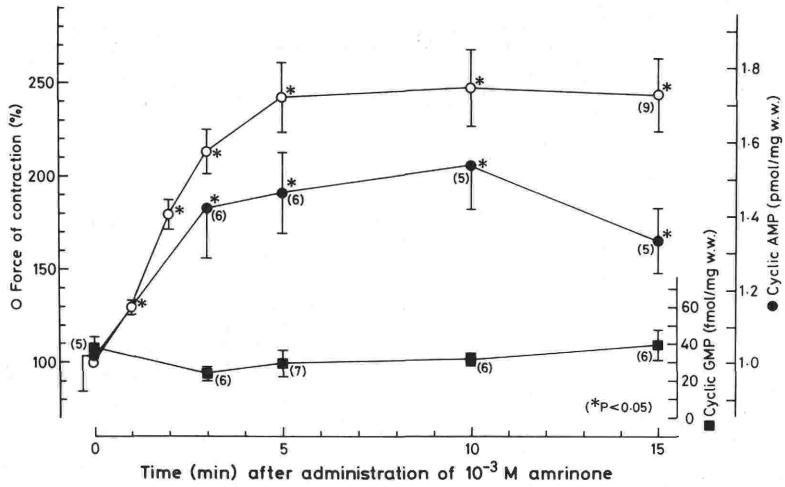
これらの薬物の中には、ピペリジン誘導体のアムリノンとミルリノン、イミダゾロン誘導体の MDL 17,043 (エノキシモン)と MDL 19,205 (ピロキシモン)、またキノリノン誘導体の OPC-8212、イミダゾピリジン誘導体の AR-L 115 BS (サルマゾール)、イミダゾピリダジノン誘導体の UD-CG 115 BS (ピモベンダン)と CI-914 (イマゾダン)、ピペラジン誘導体の DPI 201-106、さらには、経口投与可能な β -1 受容体刺激薬の TA-064 (デノパミン)や ICI 118,587 (ザモテロール)、ピルブテロール、プレナルテロール、cyclic AMP 誘導体の dibutyryl cyclic AMP (bucladesine sodium ; アクトシン) などが含まれる。

上記の新しい強心薬の中のある物は、すでにその急性または長期投与により心不全患者の血行動態改善、身体的能力増進、生活の質の改善等の効果をもたらすことが報告されている。しかし、これらの薬物が患者の寿命を延長しうるかどうかという点に関しては現在のところ未だデータが得られておらず、今後に残された大きな課題となっている。

本稿ではピペリジン誘導体のアムリノンを中心に基礎薬理的な観点から新しい強心薬の作用機

*山形大学医学部薬理

A



B

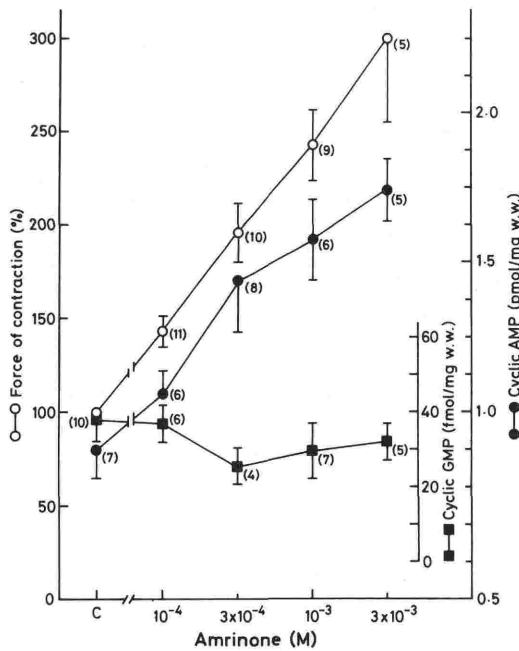


図1 イヌ右心室筋標本におけるアムリノンの収縮張力および cyclic AMP, cyclic GMP レベルに対する効果。A: 反応の時間経過; B: 投与5分後における用量反応曲線。すべての実験は 3×10^{-8} M ピンドロール (β -遮断薬) の存在下で行なわれた (文献8から引用)

序に焦点を合わせて解説する。

I. アムリノンおよびミルリノン

ビピリジン誘導体のアムリノンは従来の強心薬とまったく作用機序の異なる新しい強心薬の尖兵として華々しく登場し、現在の新しい強心薬に対する興味に先鞭をつけた⁶⁾。しかしながら、その後の研究によって、アムリノンの強心作用は細胞内 cyclic AMP レベルの増加によることが明らかにされた^{7,8)}。

どのような実験事実に基いて“アムリノンの強心作用は cyclic AMP を介して引き起こされる”という cyclic AMP 説が唱えられているのかの詳細を以下にまとめて記す。

(1) 組織 cyclic AMP レベル

図 1 A は摘出イヌ右心室筋標本における組織 cyclic AMP, cyclic GMP レベルおよび収縮張力に対するアムリノンの影響を示す。標本を 37°C の Krebs-Henseleit 液 (95% O₂ と 5% CO₂ の混合ガスにて酸素化, pH 7.4) 中において 0.5 Hz で電氣的に駆動する。標本の収縮張力が安定化した時 (約 1 時間後) アムリノン 10⁻³ M (器官浴槽中の最終濃度) を投与後、収縮張力が変化しつつある種々の時間に標本を液体窒素中にて急速凍

結し、組織の cyclic nucleotides レベルを定量し、収縮張力の変化と対応させたのが図 1 A である。組織 cyclic AMP レベルは収縮張力とほぼ同じ時間経過で増加する。組織 cyclic GMP レベルはアムリノンにより有意に変化しない。

図 1 B に収縮張力と cyclic AMP, cyclic GMP レベルに対するアムリノンの用量反応曲線を示す。収縮張力と組織 cyclic AMP レベルは同濃度範囲のアムリノンにより増加するが、組織 cyclic GMP レベルは変化しない。

(2) 収縮曲線

心筋組織を含む種々の組織で cyclic AMP を蓄積させることにより、その生理的機能制御効果を発揮する機構としてもっとも良く研究されているのは β-受容体を介する機構である。心機能に対して β-受容体刺激は特徴的な作用を発揮する。それは陽性変力作用が収縮時間の著明な短縮をともなって惹起されることである。この収縮時間の短縮はおもに弛緩速度の促進と弛緩時間の短縮による。したがって、アムリノンやミルリノンによる陽性変力作用が組織 cyclic AMP の蓄積によるものだとすれば、β-受容体刺激と同様に収縮時間の短縮をともなうはずである。図 2 にミルリノンの収縮張力および単収縮時間経過に対する効果を

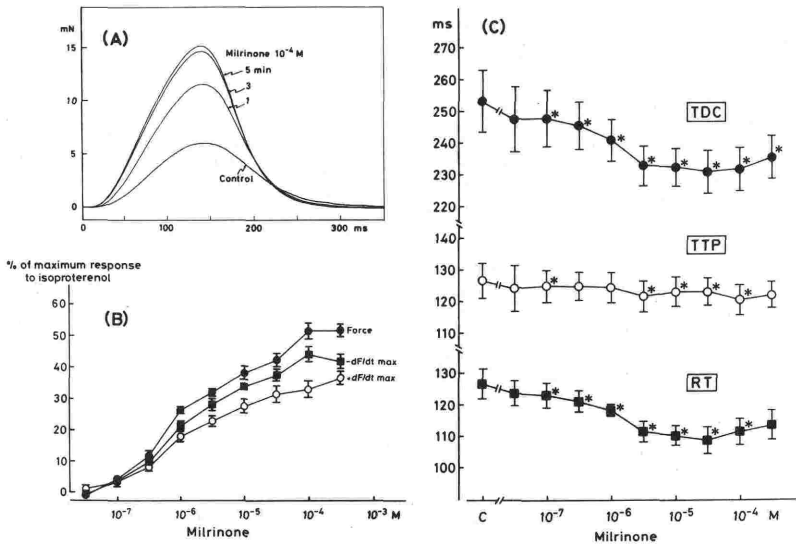


図 2 イヌ右心室筋標本におけるミルリノンの収縮曲線(A), 収縮張力および ±dF/dt_{max} (B), 単収縮時間経過(C)に対する影響。TDC: 全収縮時間; TTP: ピーク到達時間; RT: 弛緩時間 (文献12より引用)

示す。ミルリノン用量依存性に収縮時間、ことに弛緩時間を短縮する。

アムリノンも同様に単収縮時間を短縮する。アムリノンは弛緩時間をコントロール値(128±7 ms)から、 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M の濃度でそれぞれ 109±6, 103±5, 98±5 ms に有意に短縮する(n=10)。アムリノンは収縮ピーク到達時間も、 β -受容体刺激同様著明に短縮する。このように心筋収縮曲線の変化もアムリノンおよびミルリノンの作用が cyclic AMP を介して惹起されることを示唆する⁸⁾。

(3) ムスカリン受容体刺激との相互作用

哺乳類心室筋収縮張力に対してアセチルコリンやカルバコールによるムスカリン受容体刺激はほとんど影響を与えない。しかしながら、 β -受容体刺激を含む cyclic AMP レベル上昇による収縮力増強はムスカリン受容体刺激によって特異的に拮抗される⁹⁾。したがって、ムスカリン受容体刺激

は、強心薬の作用が cyclic AMP を介して惹起されるのか否かを識別するのに有効な pharmacological tool となる。アムリノンの用量反応曲線はムスカリン受容体刺激薬カルバコールにより右下方へ著明に移動する。図3にカルバコールの収縮張力に対する影響(A)および cyclic AMP レベルに対する効果(B)を示す。カルバコールがアムリノンの強心作用を遮断する際には、アムリノンによる cyclic AMP レベルの上昇も抑制される。

(4) Cyclic AMP PDE 阻害作用

アムリノンが組織 cyclic AMP 含有量を増やす細胞レベルにおける機序として、cyclic AMP PDE 阻害作用が考えられるが、Alousi ら⁶⁾は最初の論文で“麻醉犬にアムリノンを投与して、その組織から PDE を抽出して PDE 活性を測定してみたらコントロールと差がなかった”と報告した。彼女らはこのデータを元にしてアムリノンが cyclic AMP を介さないで強心作用を出す結論した。しかしながら、彼女らの方法は PDE 活性を測定する方法としては非常に特殊な方法であり、その方法で古典的な PDE 阻害薬(テオフィリンや IBMX) の作用なら検出し得るのかどうかという記載も、方法の詳細に関する記載(たとえば基質濃度)もまったくない。

図4にイヌ右心室筋から精製した PDE の F III 分画(低 Km で cyclic AMP を特異的に加水分解する)に対するアムリノンとテオフィリンの作

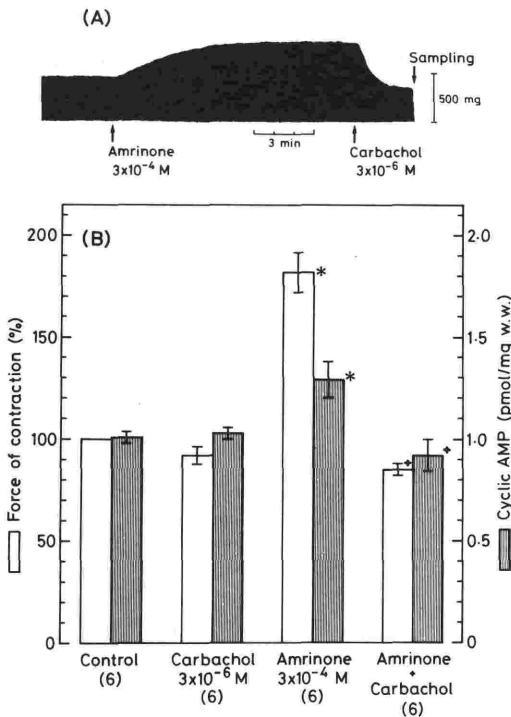


図3 イヌ右心室筋標本におけるアムリノンの収縮張力(A)および cyclic AMP レベル(B)に対する効果に及ぼすカルバコールの影響(文献8から引用)

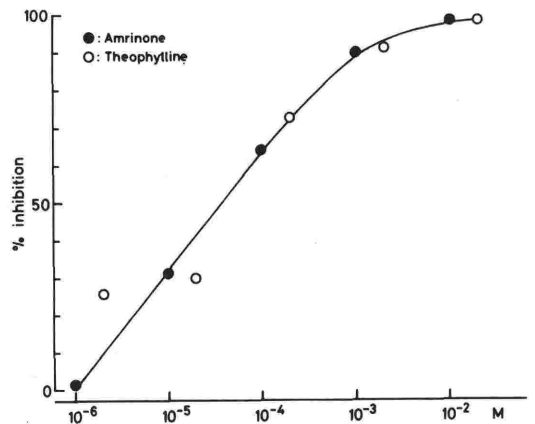


図4 イヌ右心室筋から抽出した cyclic AMP PDE(F III 分画)に対するアムリノンとテオフィリンの用量依存性阻害作用(文献8より引用)

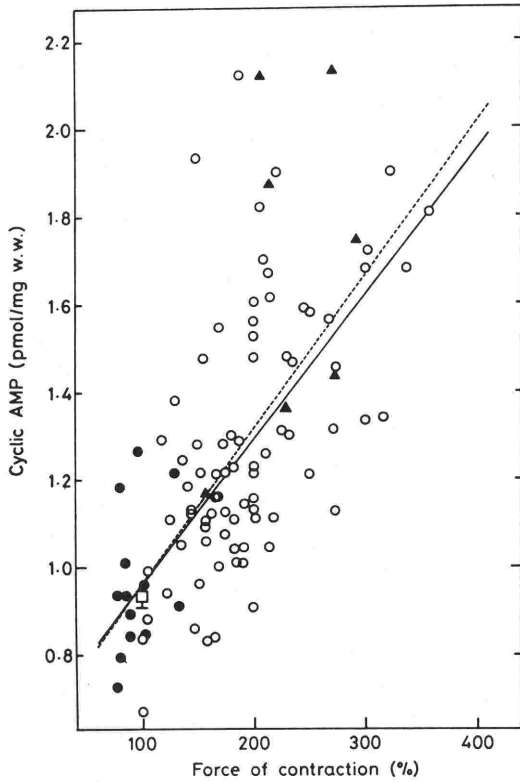


図5 アムリノン単独(○), [アムリノン+カルバコール](●)および[アムリノン+イソプロテレンール](▲)存在下における収縮張力と組織 cyclic AMP レベルの相関関係(文献8より引用)

用を示す。アムリノンはテオフィリンとほぼ同濃度範囲で用量依存性に PDE 活性阻害作用を示す。Honejäger ら⁷⁾もモルモット心筋から抽出した PDE において同様の結果を得ている。

(5) イソプロテレンール増強作用

もしアムリノンが収縮中の心筋において cyclic AMP PDE 阻害によって陽性変力作用を出しているのだとすれば、アムリノンはイソプロテレンールの陽性変力作用を増強することが考えられる。アムリノンの存在下でイソプロテレンールの用量反応曲線は左に移動するようにみえる⁸⁾。しかしながら、アムリノン自身の作用のため結果の解釈は容易ではない。アムリノン自身の作用を除き、イソプロテレンールによる陽性変力作用を100%としてプロットすると、イソプロテレンールの用量反応曲線は明かに左に移動する。したがって、アムリノンはその PDE 阻害作用により cyclic AMP の分解を抑制することによってイソプロテレンールの作用を増強するものと考えられる⁸⁾。

(6) 陽性変力作用と cyclic AMP レベルとの相関関係

図5に示すように、アムリノン存在下において収縮力増強と組織 cyclic AMP レベルは良い相関関係を示す(図中の実線)。また、[アムリノン+カルバコール]および[アムリノン+イソプロテ

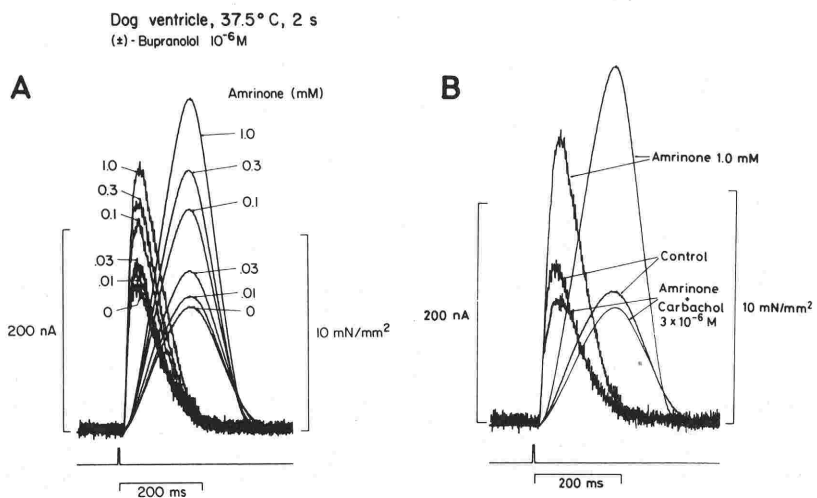


図6 イヌ右心室筋標本におけるアムリノンの収縮張力およびカルシウム・トランジェントに対する効果(A)とカルバコールによるアムリノンの効果の遮断(B)。すべての実験は 10^{-6} M プラノロール(β -遮断薬)の存在下で行なわれた(未発表データ)

レノール]の状態においても収縮張力と cyclic AMP レベルとの間には同様の相関関係が存在する(図中の点線)。

(7) カルシウム・トランジェント

図6Aにアムリノンのカルシウム・トランジェントに対する効果を示す。アムリノンは用量依存的にカルシウム・トランジェントおよび収縮張力をほぼ平行して増加する。これは cyclic AMP を介して、①膜電位依存性カルシウム・チャンネルを通して流入するカルシウムが増加する、②心筋小胞体(SR)からのカルシウム遊離量が増加することによるものと思われる。カルバコールはアムリノンによるカルシウム・トランジェントの増加を完全に遮断する(図6B)。

(8) 臨床的問題点

アムリノンは経口投与によっても強心作用を出す。副作用のため現在アムリノンは米国で注射薬としてのみ使用されている¹⁰⁾。アムリノンは cyclic AMP 蓄積による末梢血管拡張および気管平滑筋弛緩作用を有する。アムリノンに代わる新しいピピリジン誘導体の強心薬としてミルリノンが登場し、現在その臨床効果の評価の判定が進行中である¹¹⁾。副作用等の点でミルリノンはアムリノンより優れているようである。細胞レベルにおけるミルリノンの強心作用機序に関しては必ずしも見解の一致をみていないが、著者らの実験ではアムリノンと同様に、細胞内 cyclic AMP を介して発揮されるという結果が得られている¹²⁾。

II. アクトシン (bucladesine sodium)

Cyclic AMP を細胞外から投与しても細胞内で cyclic AMP が蓄積された時のような陽性変力作用は惹起されない。それは cyclic AMP が水溶性(難脂溶性)であるために心筋細胞膜を通過することが出来ず、細胞内作用部位に到達し得ないためである。Cyclic AMP 誘導体の dibutyryl cyclic AMP (アクトシン)や 8-S-benzyl cyclic AMP は脂溶性が高いため cyclic AMP と異なり心筋細胞膜を通過してその作用部位に到達し得る。Cyclic AMP 依存性プロテインキナーゼはこれらの誘導体によっても cyclic AMP と同様に活性化されるので、これらの誘導体は細胞内 cyclic AMP 蓄積と同様の心機能変化を引き起こす。図7にアクトシンおよび 8-S-benzyl cyclic AMP

のイヌ右心室筋収縮張力および単収縮時間経過に対する効果を示す。これらの誘導体はイソプロテレノールや cyclic AMP PDE 阻害薬と非常によく似た効果(収縮時間の短縮と弛緩速度の促進)を表わす。IBMX はこれらの cyclic AMP 誘導体の陽性変力作用を増強する¹³⁾。

それではアクトシンの心機能に対する作用はイソプロテレノールや PDE 阻害薬の作用とまったく同じであると考えて良いであろうか。正常心筋に対する心機能促進効果は同じであると考えられるが、うっ血性心不全に陥った心臓の機能に関しては明かに異なると思われる。うっ血性心不全に陥った心臓では心筋カテコールアミン貯蔵は枯渇し、 β -受容体数も減少するため、 β -受容体刺激を介する制御機構はもはや作動しない。このような状態ではアムリノンの心機能改善作用も失われる¹⁴⁾。これには cyclic AMP 産生系の異常とともに cyclic AMP PDE 活性の異常も関与していると考えられる。いずれにせよこのような状態においてもアクトシンは細胞膜を通過して cyclic AMP 依存性プロテイン・キナーゼを活性化することにより cyclic AMP 系を介する心機能制御機構を作動させる可能性を保持している。今後両薬物の相違をより明確にするためにはさらに詳細な臨床的治験が必要であろう。

III. その他の新しい強心薬

イミダゾロン誘導体のエノキシモンとピロキシモンはアムリノン同様 cyclic AMP PDE の F III 分画を特異的に阻害することにより cyclic AMP を介して作用する。したがって、その心機能に対する作用はピピリジン誘導体のそれと非常に類似している^{15, 16)}。

キノリノン誘導体の OPC-8212 も cyclic AMP を介して心機能を制御する薬物のひとつであると考えられている。イヌ摘出右心室筋において OPC-8212 は *in vitro* で PDE を阻害し、心機能改善時に組織 cyclic AMP レベルは上昇する^{17, 18)}。また OPC-8212 の高用量ではテオフィリンやサルマゾールと同様、カルシウム・トランジェントを抑制し、収縮張力をさらに増強する¹²⁾。OPC-8212 の作用で注目すべき点は強心作用発現時に頻脈をきたさず、むしろカテコールアミン等による心拍数上昇を遮断する作用を有することで

ある¹⁹⁾。

また最近経口投与可能なカテコールアミンとして β -1 受容体刺激薬のデノパミン²⁰⁾ や β -受容体 partial agonist のザモテロール (ICI 118, 587)²¹⁾ が登場した。これらの薬物は cyclic AMP 依存性機構を介して心機能を制御する。

DPI-201-106 は cyclic AMP 代謝とまったく関係なく強心作用を発揮するユニークな新しい強心薬である^{22, 23)}。この薬物は心拍数を上昇させず、抗不整脈作用と末梢血管拡張作用を有する。細胞レベルにおける強心作用機序として、①細胞内 Na^+ 濃度上昇による、 Na^+ - Ca^{++} exchange を介

する細胞内カルシウム・トランジェント 増強、②収縮蛋白カルシウム感受性の増強、などの機序が考えられている。

まとめ

アムリノンをはじめミルリノン, エノキシモン, ピロキシモン, OPC-8212 等新しい強心薬の多くは心筋細胞内 cyclic AMP レベル を上昇させ、その結果細胞内カルシウム・トランジェントを増大して心機能を制御する。これらの薬物は in vitro で cyclic AMP PDE 阻害作用を有する。 β -1 受容体刺激薬はアデニレート・シクラーゼを

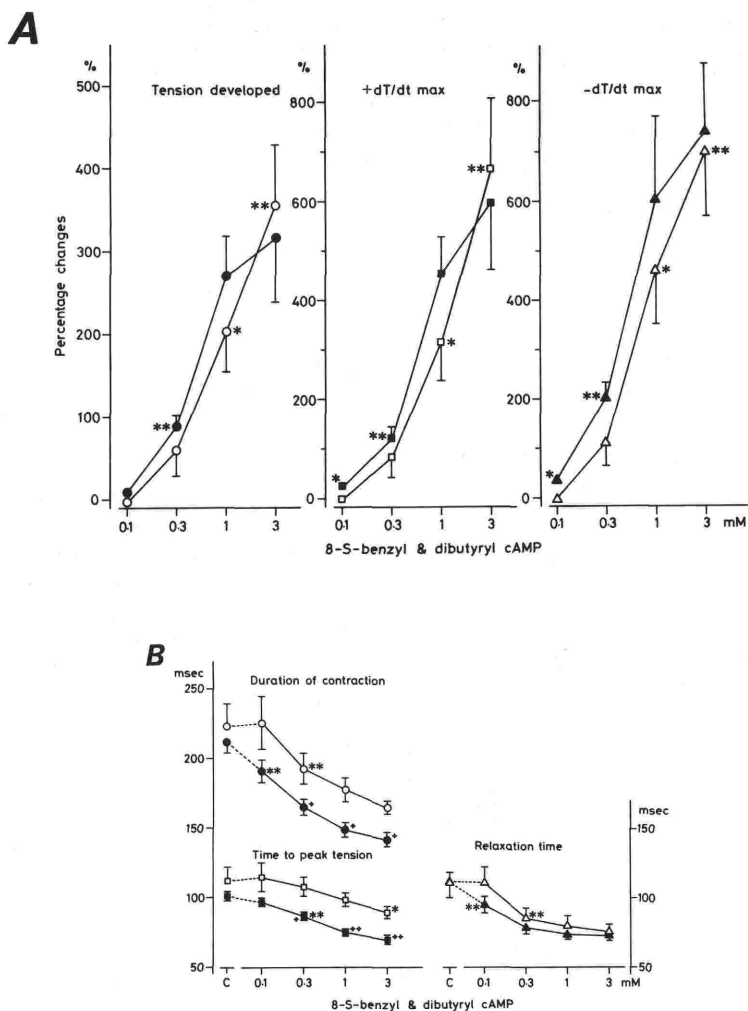


図7 イヌ右心室筋標本における dibutyryl cyclic AMP (アクトシン) (白いシンボル) および 8-S-benzyl cyclic AMP (黒いシンボル) の収縮張力(A)単収縮時間経過(B)に対する影響 (文献13より引用)

活性化することによって cyclic AMP 依存性に心機能に作用する。またアクトシンは心筋細胞膜を通過し、直接 cyclic AMP 依存性プロテイン・キナーゼを活性化することにより cyclic AMP と同様の機序により心機能を制御する。DPI-201-106 は cyclic AMP 非依存性に作用する。

文 献

- 1) 薮物 修 (モデレータ) : 誌上シンポジウム——ジギタリスは現在どれだけ用いられているか?——, 循環制御 7 : 553-613, 1986.
- 2) Scholz, H.: Pharmacological actions of various inotropic agents. Eur. Heart J., 4[Suppl. A]:161-172, 1983.
- 3) Farah, A. E., Alousi, A. A., Schwartz, R. P. Jr.: Positive inotropic agents. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 24:275-328, 1984.
- 4) Taira, N.: New positive inotropic agents: their modes and mechanisms of action. In *Regulation of Cardiac Function, Molecular, Cellular and Pathophysiological Aspects* (edited by Abe, H., Ito, Y., Tada, M & Opie, L. H.), Japan Sci. Soc. Press/VNU Sci. Press BV, Tokyo/Utrecht, 1984, p. 293-303.
- 5) 遠藤政夫: 新しい強心薬の作用機序について. 心臓, 18 : 725-741, 1986.
- 6) Alousi, A. A., Farah, A. E., Leshner, G. Y., Opalka, C. J., Jr.: Cardiotoxic activity of amrinone—Win 40680 [5-amino-3, 4'-bipyridin-6(1H)-one]. Circ. Res., 45 : 666-677, 1979.
- 7) Honerjäger, P., Schäfer-Korting, M., Reiter, M.: Involvement of cyclic AMP in the direct inotropic action of amrinone: biochemical and functional evidence. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 318:112-120, 1981.
- 8) Endoh, M., Yamashita, S., Taira, N.: Positive inotropic effect of amrinone in relation to cyclic nucleotide metabolism in the canine ventricular muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther., 221:775-783, 1982.
- 9) Endoh, M.: Correlation of cyclic AMP and cyclic GMP levels with changes in contractile force of dog ventricular myocardium during cholinergic antagonism of positive inotropic actions of histamine, glucagon, theophylline and papaverine. Japan. J. Pharmacol. 29:855-864, 1979.
- 10) Goldstein, R. A.: Clinical effects of intravenous amrinone in patients with congestive heart failure. Circulation (suppl. III) 191-195, 1986.
- 11) Monrad, E. S., Baim, D. S., Smith, H. S., Lanoue, A. S., Silberman, K. J., Gervino, E. V., Grossman, W.: Assessment of long-term therapy with milrinone and the effects of milrinone withdrawal. Circulation (suppl. III) 205-212, 1986.
- 12) Endoh, M., Yanagisawa, T., Taira, N., Blinks, J. R.: Effects of new inotropic agents on cyclic nucleotide metabolism and calcium transients in canine ventricular muscle. Circulation 73 (suppl. III) 117-133, 1986.
- 13) Endoh, M., Nakamura, M.: Effects of 8-S-benzyl cyclic AMP on mechanical characteristics and cyclic AMP levels of the canine ventricular myocardium. Eur. J. Pharmacol., 62:63-72, 1980.
- 14) Wilmshurst, P. T., Walker, J. M., Fry, C. H., Mounsey, J. P., Twort, C. H. C., Williams, B. T., Davies, M. J., Webb-Peploe, M. M.: Inotropic and vasodilator effects of amrinone on isolated human tissue. Cardiovasc. Res. 18:302-309, 1984.
- 15) Dage, R. C., Roebel, L. E., Hsieh, C. P., Weiner, D. L., Woodward, J. K.: Cardiovascular properties of a new cardiotoxic agent: MDL 17, 043 (1, 3-dihydro-4-methyl-5-[4-(methylthio)-benzoyl]-2H-imidazol-2-one). J. Cardiovasc. Pharmacol., 4:500-508, 1982.
- 16) Endoh, M., Yanagisawa, T., Morita, T., Taira, N.: 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. 234:267-273, 1985.
- 17) Taira, N., Endoh, M., Iijima, T., Satoh, K., Yanagisawa, T., Yamashita, S., Maruyama, M., Kawada, M., Morita, T., Wada, Y.: Mode and mechanism of action of 3, 4-dihydro-6-[3, 4-dimethoxy-benzoyl]-1-piperazinyl]-2(1H)-quinolinone (OPC-8212), a novel positive inotropic drug, on the dog heart. Arzneim.-Forsch/Drug Res., 34 (I):347-355, 1984.
- 18) Yanagisawa, T., Endoh, M., Taira, N.: Involvement of cyclic AMP in the positive inotropic effect of OPC-8212, a new cardiotoxic agent, on the canine ventricular muscle. Japan. J. Pharmacol., 36:379-388, 1984.
- 19) Yanagisawa, T., Ishii, K., Taira, N.: The mechanism of antitachycardic effect of OPC-8212, a novel positive inotropic drug, in guinea-pig right atria. Japan. J. Pharmacol. 39 (suppl.):137p, 1985.
- 20) Nagao, T., Ikeo, T., Murata, S., Sato, M., Nakajima, H.: Cardiovascular effects of a new positive inotropic agent, (-)-(R)-1-(p-hydroxyphenyl)-2-[3, 4-dimethoxyphenethyl] amino]-ethanol (TA-064) in the anesthetized dog and isolated guinea pig heart. Japan. J. Pharmacol., 35:415-423, 1984.
- 21) Mian, M. A., Malta, E., Raper, C.: Cardiovascular actions of xamoterol (ICI 118, 587) in anaesthetized cats, rats, and guinea pigs. J. Cardiovasc. Pharmacol., 8:314-323, 1986.
- 22) Scholtysik, G., Salzmann, R., Berthold, R., Herzig, J. W., Quast, U., Markstein, R.: DPI-201-106, a novel cardioactive agent. Combination of cAMP-independent positive inotropic, negative chronotropic, action potential prolonging and coronary dilatory properties. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 329:316-325, 1985.
- 23) Takahashi, K., Endoh, M., Taira, N.: Inotropic

versus chronotropic, dromotropic and coronary vasodilator actions of DPI 201-106, a novel

positive inotropic agent, in the dog heart. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986 (in press).