

実験的急性心不全モデルの腎血流に対する phosphodiesterase III 阻害薬 olprinone の影響

和田 秀一*, 末田 泰二郎*, 渡 正伸*, 松浦 雄一郎*

要 旨

冠動脈結紮により作製したイヌの急性心不全モデルにおいて、phosphodiesterase (PDE III) 阻害薬である olprinone の各種血行動態パラメータならびに尿量、腎血流量に対する影響を検討した。Olprinone の用量は $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 単回静注後 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の30分間点滴 (L群), $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 単回静注後 $0.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の30分間点滴 (H群) で、対照として olprinone 非投与群 (C群) を設けた。C群に比較してL群, H群では薬物投与中に心拍出量や左室内圧最大立上り速度の有意な増加を認め、その効果はH群でより持続的であった。平均大動脈圧および左室拡張末期圧はC群に比較してL群, H群で有意な低下を示した。心拍数は3群間に有意差は認められなかった。一方、心不全作成により一端減少した腎皮質血流量は olprinone 投与により有意に増加した。H群の効果はL群に比較して短期的には有意に大であったが、投与終了後は著しく低下した。心不全作成後の尿量は olprinone 投与群で有意に増大した。心不全作成後の全末梢血管抵抗はH群がC群に比し有意に低下したが、腎血管抵抗に関しては両群間に差は認められなかった。

以上の成績から、olprinone は心不全状態において血行動態の改善効果と共に腎機能に対しても好ましい影響を及ぼすことが明らかとなった。ただし、高用量では心拍数の増加や血圧の低下が伴う可能性も示唆されることから、適切な用量設定が望まれる。

緒 言

Phosphodiesterase III (以下 PDE III) 阻害薬は、cyclic adenosine monophosphate (cAMP) の分解酵素である PDE III の阻害作用により心筋収縮性の増強と血管拡張を同時に示す薬物であり、強心と減負荷の両面から心不全時の心行動態に好ましい影響を及ぼすことが報告されている。従来から汎用されてきたカテコラミンとは異なり PDE III 阻害薬は心筋酸素需要の増大が少なく、また β 受容体を介さないために耐性が生じにくいことからカテコラミンが無効の場合や虚血性心疾患において高い有用性を発揮することが期待されている¹⁻⁵⁾。

その一つ olprinone は、心筋や血管平滑筋の cAMP を用量依存的に増加させ、イヌにおける実験で覚醒時、ペーシング誘発心不全モデルおよび急性心不全を伴う麻酔時において心拍数に影響なく抵抗血管と容量血管を拡張し循環動態を改善することが報告されている⁶⁻⁹⁾。これらの基礎的な薬理効果は臨床でも同様に再現され、急性心不全を対象とした二重盲検試験により客観的にその有用性が立証されている¹⁰⁾。更には虚血性心疾患患者において心筋エネルギー効率を増加し、動脈-心室整合性を改善することも報告されている¹¹⁾。

心不全時に腎機能の果たす役割は極めて重要であり、PDE III 阻害薬が腎機能にどのような影響を及ぼすかを知ることは極めて興味深い。しかし、PDE III 阻害薬の腎機能に対する影響を検討した報告は散見されるが^{12, 13)}、非心不全状態下という条件や測定法の客観性の面で十分に評価されたとは言い難い。

*広島大学医学部第一外科

そこで今回、イヌの実験的心不全モデルに olprinone を投与し、血行動態に対する効果とともに腎血流等の腎臓への影響を検討した。

方 法

1. 実験動物, 手術手技, 機器

実験動物として体重 9~11 kg の雄のビーグルを用いた。ケタミン 15 mg/kg 筋注後、右大腿静脈に静脈路を確保し、チオペンタール 25 mg/kg, i.v. で麻酔導入し、気管挿管後、麻酔器 (AM 210, Aika) に接続し、1% のセボフルランで麻酔の維持を行った。大動脈圧の測定は大腿動脈より腹部大動脈にカテーテルを挿入して行った。左第 4 肋間で開胸し、中心静脈圧 (CVP) を測定するためのカテーテルを内胸静脈から上大静脈に挿入した。心膜を切開し、心拍出量 (CO) 測定用の電磁血流計 (MFV-210, Nihon Koden) を上行大動脈起始部に装着、左室拡張末期圧 (LVEDP) 測定のためのカテーテルを左心耳から左心室に挿入した。LVP は微分計 (1323, NEC Medical Systems) を介して左室内圧最大立上り速度 (LV dP/dtmax) を測定し、心収縮力の指標とした。尿量 (UV) 測定のために下腹部を正中切開し、膀胱にタバコ縫合をかけた後バルーンカテーテルを直接膀胱に挿入した。また、左上腹部の横切開により開腹後、腎動脈血流 (RBF) 測定を目的に左腎動脈を露出し、電磁血流計 (MFV-210, Nihon Koden) を装着した。腎皮質組織血流 (RCTP) 測定のために左腎表面に laser flowmeter (ALF21, Advance) を装着した。心電図 (ECG)、大動脈圧 (AOP)、LVEDP、CVP、CO、RBF は、ポリグラフ (361, NEC Medical Systems) に記録した。

各パラメータは下記式に基づいて算出した。

$$\text{平均大動脈圧 (MBP)} = \text{拡張期大動脈圧 (DAP)} + \frac{[\text{収縮期大動脈圧 (SAP)} - \text{DAP}]}{3}$$

$$\text{全末梢血管抵抗 (SVR)} = \text{MBP}/\text{CO} * 80$$

$$\text{腎血管抵抗 (RVR)} = \text{MBP}/\text{RBF} * 80$$

全ての数値は平均値±標準誤差で示し、統計処理は 3 群間の一元配置分散分析 (ANOVA) で行った。

2. 実験プロトコール

急性心不全の作製にあたっては、まず乳酸リンゲル液を 2 ml/min/kg の速度で 30 分間負荷輸液し、

その後輸液量を 1 ml/min/kg に減少した。輸液負荷開始の 30 分後に、左冠動脈前下行枝 (LAD) を結紮した。LAD 結紮の約 30 分間は不整脈の発現頻度が高く血行動態が安定しないため、olprinone の投与は LAD 結紮の約 30 分後より行った。心室性不整脈の出現に対してはリドカイン 0.5~2 mg/kg を単回静注した。

Olprinone の投与量は 10 μg/kg 静注後 0.3 μg/kg/min を 30 分持続点滴静注する低用量群 (L 群), 30 μg/kg 静注後 0.9 μg/kg/min を 30 分持続点滴静注する高用量群 (H 群) の 2 用量とし、olprinone 投与終了の 30 分後に実験を完了した。血行動態は 10 分毎に測定し、30 分毎に蓄尿して UV を測定した (図 1)。RCTP は輸液負荷前、輸液負荷後ならびに olprinone の投与から実験終了まで 10 分間隔で測定した。

結 果

1. 急性心不全モデルの作製 (表 1, 図 4)

輸液負荷後心筋梗塞を作成することによって、CO、LV dP/dtmax の低下、MBP、LVEDP の上昇を認めた。この変化は 3 群間で有意差を認めず、各々の群に同様のうっ血性心不全状態を作製する事ができた。これに伴い RBF、RCTP の減少、UV の減少を認めた。3 群のパラメータ間に有意差を認めなかった。C 群 9 匹、L 群 8 匹、H 群 8 匹に対し実験を行い、C 群で 4 匹、L 群で 3 匹、H 群で 3 匹が不整脈死し、最終的に各群とも 5 匹となった。

2. 心血行動態に対する olprinone の効果 (図 2)

Olprinone 投与後の CO、LV dP/dtmax、LVEDP、MBP、HR の変化を投与直前値に対する変化率として図 2 に示した。Olprinone 投与群では、投与中 C 群に比べて有意に CO の増加を認めた (P < 0.001)。その効果は H 群で大きい傾向にあったが、L 群と H 群の間に有意差を認めなかった。Olprinone の投与終了後 CO は速やかに減少し、投与終了 30 分後には投与前値とほぼ等しくなった。ただし、投与終了 10 分後の時点で olprinone 投与群の CO は C 群に比較して有意に増加し (P < 0.01)、また投与終了 20 分後の CO において H 群と C 群の間に有意差を認めた (P < 0.05)。

Olprinone 投与前値を基準とした LV dP/dtmax の変化率は、L 群、H 群いずれも薬物投与中の 30

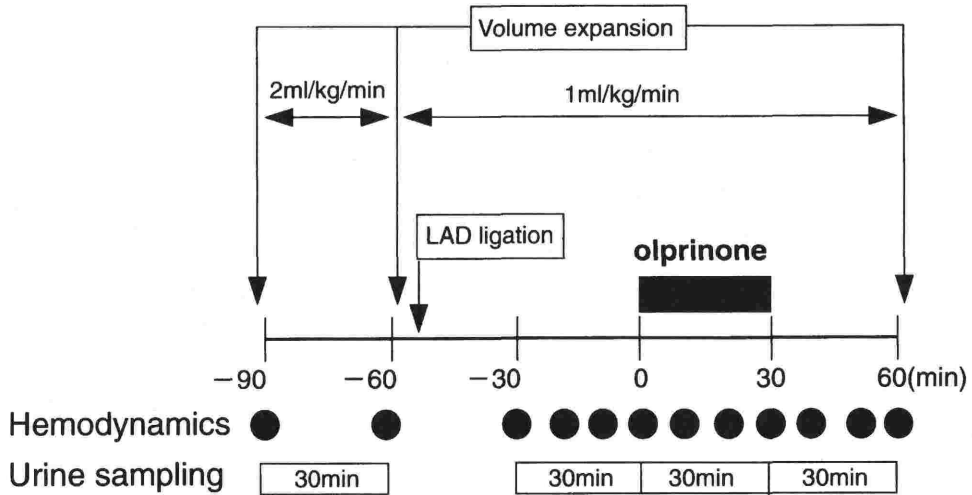


図1 Experimental protocol

表1 Establishment of acute heart failure

	Pre hydration			During hydration			Post LAD ligation		
	Control	Low dose	High dose	Control	Low dose	High dose	Control	Low dose	High dose
CO (L/min)	1.600±0.126	1.540±0.161	1.474±0.159	2.820±0.110	2.742±0.119	2.918±0.188	1.070±0.084	1.222±0.149	1.146±0.133
LVEDP (mmHg)	4.4±0.5	4.8±0.6	4.4±0.5	10.4±0.2	11.4±0.4	11.0±0.4	16.2±1.2	15.4±2.1	15.6±1.3
MBP (mmHg)	111.2±8.0	117.2±3.3	116.6±3.8	133.8±3.0	139.6±3.7	129.0±3.1	153.4±14.3	149.5±9.8	161.8±11.7
LV dp/dt max (mmHg/sec)	5442±722.4	5017±1032.9	4776±700.8	7272±345.9	7138±1014	6756±510.2	3578±371.1	3586±225.4	3270±279.7
RBF (ml/min)	80.6±3.7	81.2±3.8	85.4±5.2	147.2±11.7	148.6±10.4	155.4±13.8	61.0±7.5	60.8±8.4	64.0±4.8
RCTP (ml/min/100g)	31.8±1.8	28.7±2.5	29.3±1.9	71.1±3.6	72.9±3.6	67.6±2.9	19.9±2.3	22.2±2.9	22.6±2.5
SVR (dynes·sec·cm ⁻⁵)	5761±731	6576±630	6360±684	3822±194	3592±230	4108±233	9961±876	10100±1103	9037±1367
RVR (dynes·sec·cm ⁻⁵)	111.3±9.3	111.7±10.5	116.1±4.3	74.2±5.0	68.6±6.5	76.6±5.6	182.4±23.3	180.6±25.1	174.8±21.4

CO : Cardiac output, LVEDP : Left ventricular end diastolic pressure, MBP : Mean blood pressure, RBF : Renal blood flow, RCTP : Renal cortical tissue perfusion SVR : Systemic vascular resistance, RVR : Renal vascular resistance

分間にわたりC群に比較して有意に上昇した (P<0.001). その際, H群のLV dp/dtmaxの上昇がL群に比較して有意に高かった (P<0.05). Olprinone投与終了後はL群, H群ともにLVdp/dtmaxは低下した.

HRはolprinone投与群で薬物投与後C群に比べ上昇する傾向にあり, olprinone投与後40分後にC群とH群の間に有意差を認めた (P<0.05).

Olprinone投与群のMBPは, 薬物投与後から実験終了までC群に比べて低下した. 特にH群にお

いて著しい低下傾向が認められ, 薬物終了10分後まで有意な低下が持続した (P<0.05).

Olprinone投与群のLVEDPも薬物投与後から実験終了までC群に比較して有意な低下を示した. ただし, L群とH群の間に有意差は認められなかった.

3. OlprinoneのRBFに対する効果及び利尿作用
輸液負荷前のRBFは3群すべてにおいて約80 ml/minであった. 輸液負荷により約150 ml/minまで増加し, その後の心筋梗塞の作成により60 ml/

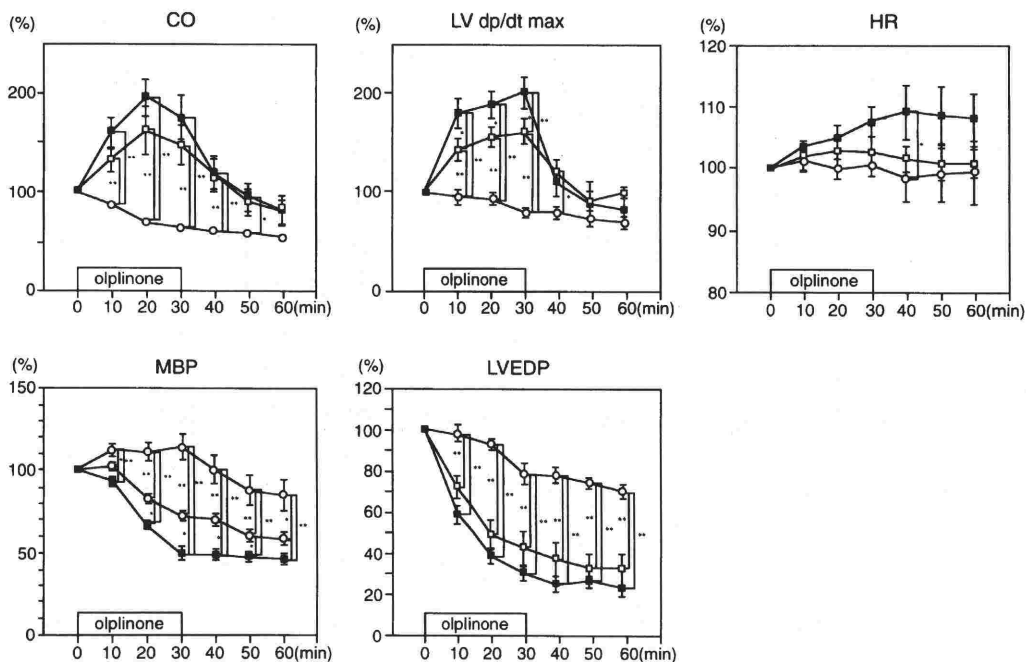


図2 Effects of olprinone on cardiohemodynamics

Results are expressed as mean ± SE. **P < 0.01, *P < 0.05

○ Control group □ Low dose of olprinone ■ High dose of olprinone

CO : Cardiac Output HR : Heart Rate MBP : Mean Blood Pressure LVEDP : Left Ventricular End Diastolic Pressure

minまで減少したが、各群間に差は認められなかった(表1)。Olprinone投与中のRBFはL群、H群でともに有意に増加したが、両群間に差は認められなかった。Olprinone投与終了後、RBFはL群、H群でともに減少した。

RCTPは輸液負荷前において全群で約30ml/min/100gであったが、輸液負荷により約70ml/min/100gまで増加した。その後の心筋梗塞の作成により20ml/min/100gまで低下した。この場合も各群間に差は認められなかった(表1)。この組織血流量はolprinone投与群で有意に増加し、投与10分後の時点でH群がL群に比し有意に大であった。しかし、投与終了後の血流量はL群に比べH群で著しく減少した(図3)。

乳酸リンゲル液負荷中の30分間のUVならびにLAD結紮後30分後からolprinone投与直前までの30分間のUVは、3群間で差は認められなかった。一方、olprinone投与中の30分間のUVはC群、L群、H群各々11.6 ± 20.2 ml/30 min, 219.6 ± 22.7 ml/30 min, 284.8 ± 24.3 ml/30 minで、C群

とL群の間、C群とH群の間に有意差を認めた(図4)。

4. Olprinoneの血管拡張作用(表1, 図5)

SVRおよびRVRは3群とも輸液負荷後に低下し、心筋梗塞の作製により一様に上昇した。この間の変化において3群間に有意差は認められなかった。その後、olprinone投与群のSVRは薬物投与後から実験終了までC群に比較して有意に低下した。SVRではolprinone投与の10分後にC群とH群の間に有意差を認めたが、RVRではいずれの時間帯においてもC群とH群の間に有意差は認められなかった。

考 察

心不全患者にPDEⅢ阻害薬を投与することの利点として、カテコラミンと比較して心筋酸素需要の増大が少ないこと^{11,12)}、耐性が生じにくいこと¹³⁾等が挙げられている。一方、心不全のコントロールに重要とされる利尿作用に関しては、PDEⅢ阻害薬の一つ amrinone を正常イヌに投与して

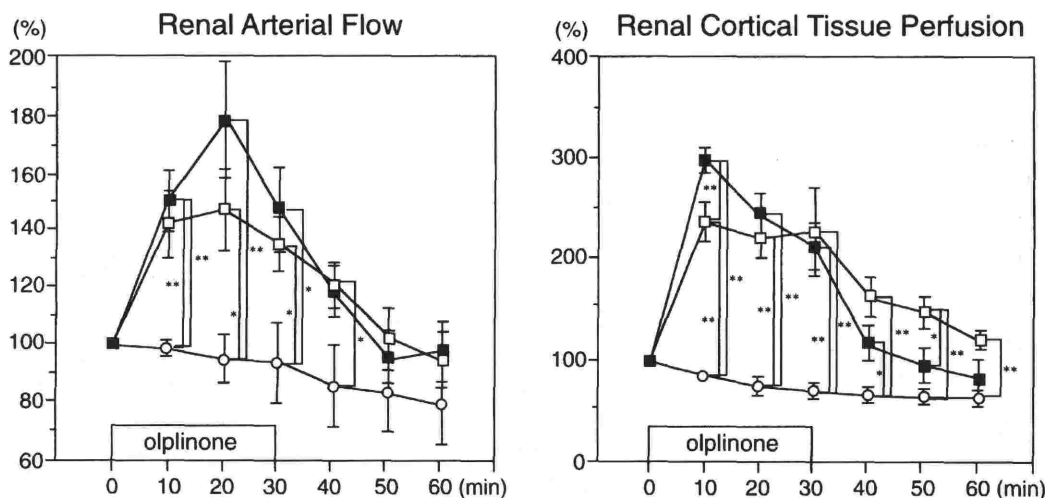


図3 Effects of olprinone on renal blood flow

Results are expressed as mean ± SE. **P<0.01, *P<0.05

○ Control group □ Low dose of olprinone ■ High dose of olprinone

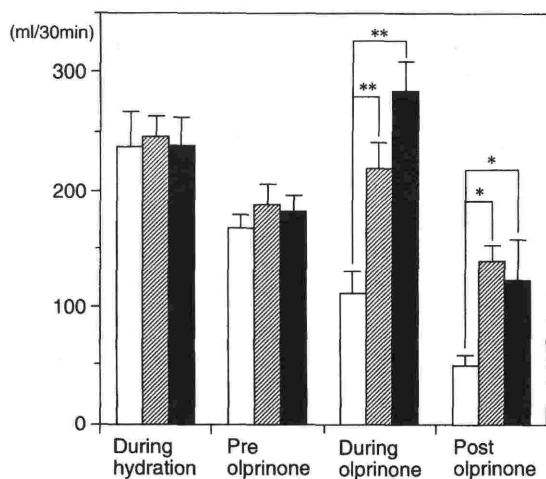


図4 Diuretic effects of olprinone

Results are expressed as mean ± SE.

**P<0.01, *P<0.05

□ : Control
 ▨ : Low dose of olprinone
 ■ : High dose of olprinone

若干の腎皮質血流の増加を認めたという報告¹⁴⁾や、殆ど変化しなかったという報告¹⁵⁾があるが、実験的心不全モデルにおいて腎血流量や利尿作用への影響を検討したものはない。

そこで、本研究ではまず急性心不全モデルの作製から開始した。結果として、今回採用した急性

心不全モデルはCOの減少と中等度から高度のLVEDP上昇を確実に伴い、末梢循環不全と肺うっ血を有する急性心不全の病態を適切に反映するとともに様々な評価に適した系と考えられた。

Olprinoneの投与量は臨床使用量である10 μg/kg 静注後0.3 μg/kg/min持続点滴静注と、その約3倍である30 μg/kg静注後0.9 μg/kg/min持続点滴静注を高用量群とした。これは、今回の結果を臨床へ応用しやすくするため、高用量を使用することで、本薬物の効果を顕在化させたかったからである。

結果に示したごとく、olprinone 投与により急性心不全時の血行動態やUV, RVF, RCTPは有意に改善した。大原らは正常麻酔イヌでolprinoneによる用量依存性のRBFの増加を報告しているが¹⁰⁾、今回の研究はolprinoneが心不全状態で同様にRBFを増加させることを示したものであり、臨床における効果を更に明確にしたと考える。特に興味深かったのは、H群ではL群に比べてLV dP/dtmaxの増加は著しいが、CO, RBF, UVが有意に増加しなかった点である。これは、H群においてSVRおよびRVRの低下が顕著であったことにより、血流量の減少や圧発生障害が生じたためと考えられた。これに加え、H群ではHRの著しい増加も伴った。以上を踏まえ、今回用いたolprinoneの用量のうち臨床用量の範囲として

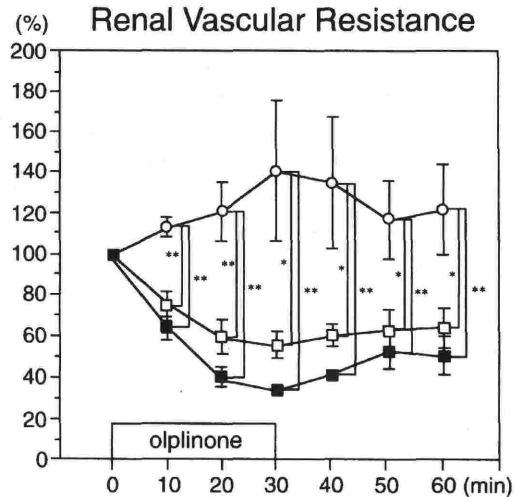
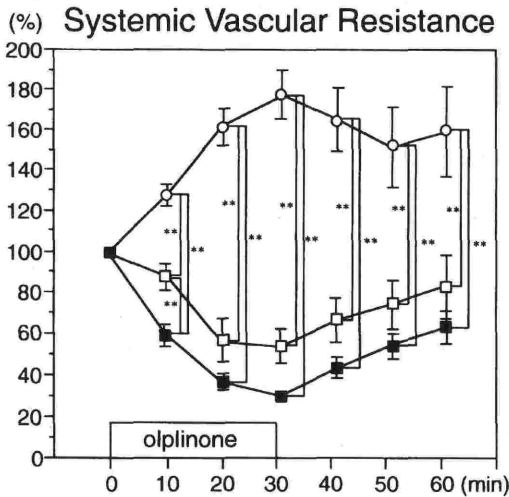


図5 Vasodilating property of olprinone

Results are expressed as mean ± SE. **P<0.01, *P<0.05

○ Control group □ Low dose of olprinone ■ High dose of olprinone

選択した10 μg/kg静注後 0.3 μg/kg/min持続点滴静注 (L群) が血行動態の観点でも腎機能の観点でも好ましいと考えられた。ただし、至適用量についてはさらなる検討が望まれる。

なお、今回の検討では olprinone が RBF を直接的に増加させたのか、それとも CO の改善による間接的な増加なのかを特定するには至らなかった。輸入動脈、輸出動脈への影響の検討も含め今後の検討課題と考える。

近年、PDE の研究が精力的に行われ、PDE III にもいくつかのサブタイプが存在する事もわかってきた^{16,17)}。今後研究が進めば腎における PDE III の機能が更に解明され、心不全治療に対する PDE III 阻害薬の位置づけも明確になると推察される。

結論として、olprinone はイヌの急性心不全モデルにおいて臨床用量の範囲で腎機能改善作用を示すことが明らかとなった。この作用は臨床においてうっ血状態の改善に有利になると考えられ、しかも利尿薬の使用量を減少させることも期待される¹³⁾。

文 献

1) Jaski BE, Fifer MA, Wright RF, et al : Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe

congestive heart failure. Dose-response relationships and comparison to nitroprusside. *J Clin Invest* 75 : 643-649, 1985

2) Borow KM, Come PC, Neumann A, et al : Physiologic assessment of the inotropic, vasodilator and afterload reducing effects of milrinone in subjects without cardiac disease. *Am J Cardiol* 55 : 1204-1209, 1985

3) Ludmer PL, Wright RF, Arnold JM, et al : Separation of the direct myocardial and vasodilator actions of milrinone administered by an intracoronary infusion technique. *Circulation* 73 : 130-137, 1986

4) Colucci WS, Wright RF, Braunwald E : New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 1. *N Engl J Med* 314 : 290-299, 1986

5) Beier N, Harting J, Jonas R, et al : The novel cardiotoxic agent EMD 53998 is a potent "calcium sensitizer". *J Cardiovasc Pharmacol* 18 : 17-27, 1991

6) Ogawa T, Ohhara H, Tsunoda H, et al : Cardiovascular effects of the new cardiotoxic agent 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5- (imidazo [1,2-a]pyridin-6-yl) -3-pyridine carbonitrile hydrochloride monohydrate. 1st communication : studies on isolated guinea pig cardiac muscles. *Arzneim forsch* 39 : 33-37, 1989

7) Ohhara H, Ogawa T, Takeda M, et al : Cardiovascular effects of the new cardiotoxic agent 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5- (imidazo [1,2-a]pyridin-6-yl) -3-pyridine carbonitrile hydrochloride monohydrate. 2nd communication : studies in dogs. *Arzneim forsch* 39 : 38-45, 1989

8) Sasayama S, Asanoi H, Ishizaka S : Mechanics of contraction and relaxation of the ventricle in experimental heart failure produced by rapid ventricular pacing in the

- conscious dog. *Eur Heart J* 12 : 35-41, 1991
- 9) Tanio H, Kumada T, Hayashi M, et al : Hemodynamic efficacy of E-1020 in comparison with dopamine on acute mitral regurgitation in anesthetized dogs. *Jpn Circ J* 55 : 1068-1076, 1991
 - 10) 木全心一, 広沢弘七郎, 笠貫 宏ら : 急性心不全に対する E-1020 注射剤 (塩酸ロプリノン) の臨床評価-Placebo との二重盲検比較試験. *臨床と研究* 70 : 903-916, 1993
 - 11) Takaoka H, Takeuchi M, Otake M, et al : Comparison of the effects on arterial-ventricular coupling between phosphodiesterase inhibitor and dobutamine in the diseased human heart. *J Am Coll Cardiol* 22 : 598-606, 1993
 - 12) Sinoway LS, Maskin CS, Chadwick B, et al : Long-term therapy with a new cardiotoxic agent, WIN 47203: drug-dependent improvement in cardiac performance and progression of the underlying disease. *J Am Coll Cardiol* 22 : 327-331, 1983
 - 13) Colluci WS, Wright RF, Jaski B, et al : Milrinone and dobutamine in severe heart failure: Differing hemodynamic effects and individual patients responsiveness. *Circulation* 73 : 175-183, 1986
 - 14) Einzig S, Rao GH, Pierpont ME, et al : Acute effects of amrinone on regional myocardial and systemic blood flow distribution in the dog. *Can J Physiol Pharmacol* 60 : 811-818, 1982
 - 15) Farah AE, Alousi AA : New cardiotoxic agents: a search for digitalis substitute. *Life Sci* 22 : 1139-1147, 1978
 - 16) Beavo-JA : Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 75 : 725-748, 1995
 - 17) Manganiello VC, Degerman E, Taira M, et al : Type III cyclic nucleotide phosphodiesterases and insulin action. *Curr Top Cell Regul* 34 : 63-100, 1996

Effects of the Phosphodiesterase III Inhibitor, Olprinone, on Renal Blood Flow in Anesthetized Beagles with Acute Heart Failure

Hideichi Wada*, Taijiro Sueda*, Masanobu Watari*, Yuichiro Matsuura*

*First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
Hiroshima, Japan

Acute heart failure related to myocardial infarction was experimentally induced by the occlusion of the coronary artery in beagles.

Urine volume, renal blood flow and cardiohemodynamic parameters in the acute heart failure model were measured after dosing of olprinone, a clinically used phosphodiesterase III inhibitor for heart failure. Comparisons were made among the control group (no olprinone was administered), the low dose group (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. bolus dose, followed by a continuous infusion of 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 30 minutes) and the high dose group (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. bolus dose,

followed by a continuous infusion of 0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 30 minutes). In the olprinone groups, there were significant increases in urine volume, renal blood flow and renal cortical tissue perfusion, as well as significant decreases in systemic vascular resistance and renal vascular resistance.

Cardiac output and urine volume tended to increase more in the low dose group of olprinone. Accordingly, it was concluded the desirable effects of olprinone on cardiohemodynamics and renal function occur by the clinical dose.

Key words : Olprinone, Phosphodiesterase III inhibitor, Cardiohemodynamics, Renal function

(Cirt Cont 22 : 19~25, 2001)