

PDEIII 阻害薬のもつ可能性

稲 田 英 一*

はじめに

ホスホジエステラーゼ III 阻害薬は、急性心不全の治療薬として、内科領域だけでなく、外科領域でも用いられているが、脳や腎臓保護など、そのほかの臨床応用も期待されている。

ホスホジエステラーゼスーパーファミリー

ホスホジエステラーゼ (PDE) スーパーファミリーは現在 11 の遺伝子ファミリー (PDE1 から PDE11) に分類されている¹⁾。PDE は cAMP あるいは cGMP, あるいはその両者を分解する。このうち PDEIII は、cGMP-dependent であり、陽性変力作用、血管拡張作用といった心血管系作用のほかに、血小板抑制作用、脂肪分解亢進作用、サイトカイン産生作用をもつとされている。日本では現在、PDEIII を阻害する薬物には、アムリノン、ミルリノン、オルプリノン、エノキシモン、ピモベンダン、シロスタゾールなどが含まれる。

本稿では主として静注薬として用いられているミルリノンとオルプリノンについて述べる。

心不全治療と PDEIII 阻害薬

心不全治療は時代とともに変遷してきた。1970 年代から 1990 年ごろにかけては臓器うっ血の治療に主眼がおかれ、利尿薬やジギタリスが用いられてきた。心ポンプ機能不全に対しては、強心薬や血管拡張薬が投与された。1990 年代になると、心不全には神経体液性因子の過剰な上昇が関与していることが認識されるようになった。交感神経系遮断のために β 遮断薬が、レニン・アンギオテンシン系賦活に対しては、アンギオテンシン変換

酵素 (ACE) 阻害薬、さらにはアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が投与されるようになった。

その後、心不全治療は炎症や免疫抑制治療、遺伝子治療、人工心臓、心臓移植、再生医療と広がりを見せてきた (図 1)。

PROMISE study では慢性心不全に対する経口治療としてミルリノンの投与が行われたが、患者の死亡率はむしろ上昇したため、PDEIII 阻害薬による慢性心不全治療は衰退した²⁾。本稿で取り上げる PDEIII 阻害薬の適応は、他の薬物には抵抗性である急性心不全に限られている。周術期においては、心筋虚血や心筋梗塞や、複合手術や大動脈遮断中の不十分な心筋保護により起こる急性心不全に対して PDEIII 阻害薬は用いられている。

冠動脈手術と PDEIII 阻害薬

冠動脈バイパス術は人工心肺を用いて行われる場合 (on-pump coronary artery bypass grafting; CABG) と、人工心肺を用いず心拍動下に行われる場合 (off-pump CABG) がある。CABG においては、弁手術や大血管手術などとの複合手術時や、術前から心機能が不良の場合に、人工心肺からの離脱とその後の管理のために PDEIII 阻害薬はしばしば用いられる。OPCAB においては、バイパス中の心臓脱転時などの血行動態安定化に用いられる。PDEIII 阻害薬は、その陽性変力作用と血管拡張作用により、前負荷や後負荷を低下させるとともに心拍出量を増加させることができる。PDEIII 阻害薬がカテコラミンと異なる点は、心筋酸素消費量の増加を起こすことなく、心拍出量増加をもたらすことである。

PDEIII 阻害薬が心筋酸素需給バランス維持に優れているのはそれだけではない。アムリノンやミルリノン、オルプリノンは、バイパスのために用

*順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座

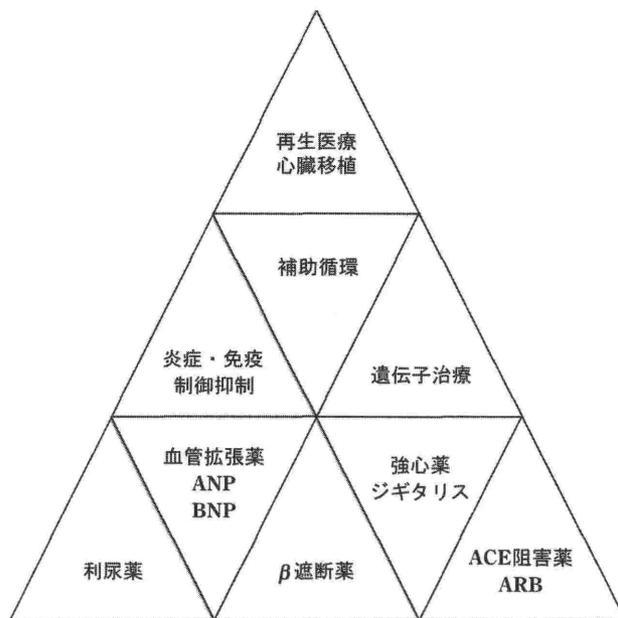


図1 心不全治療の成り立ち

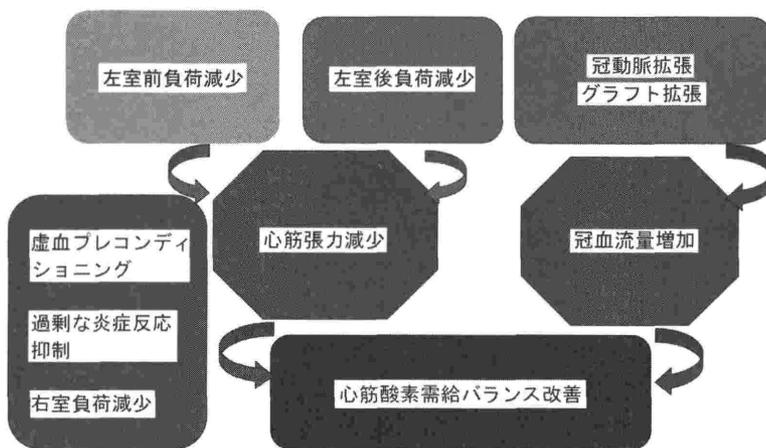


図2 冠動脈バイパス術において PDEIII 阻害薬が有用である機序

いられる動脈グラフトの拡張効果があることが示されている^{3,4)}

心筋虚血発生前に PDEIII 阻害薬を投与しておくことと心筋保護作用をもつことが示唆されている^{5,6)}。心筋保護作用はプロテインキナーゼ A を介した作用であることが示唆されている。

このように PDEIII 阻害薬は、心筋酸素需給バランスの維持や改善、心筋保護作用において有用であることが、動物実験や臨床研究から示唆されている(図2)。

人工心肺からの離脱時における PDEIII 阻害薬の

有用性も多くの研究で示され、臨床的にも広く用いられている。体血管抵抗減少だけでなく、肺血管抵抗減少も有用である。

人工心肺と全身炎症反応

人工心肺中、血液は常に人工肺や人工心肺回路などの異物に接触するため、炎症反応が惹起される。人工心肺中は臓器循環が変化し、臓器低灌流を起こす場合がある。肺循環は特に大きな影響を受ける。心停止時には肺血流量はなくなり、大動脈遮断解除後には肺血流が再開する。

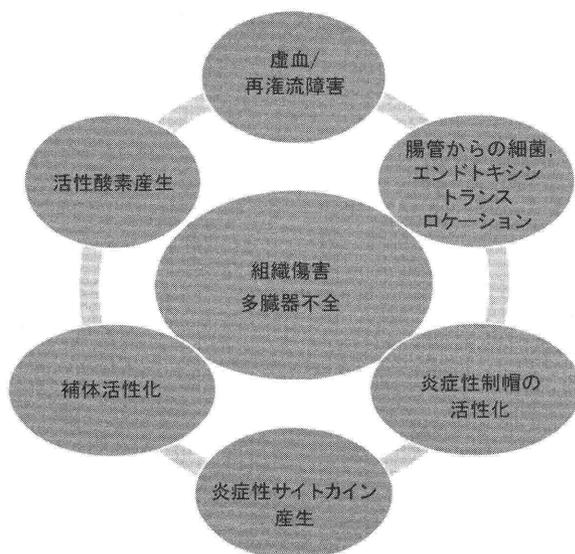


図3 人工心肺により惹起される反応

人工心肺手術後の急性肺傷害(P/F>300)の発生率は1~3%であり、その死亡率は50%にも上る。換気血流ミスマッチ増加による低酸素血症、肺コンプライアンス低下などの軽度の肺機能障害は12%の症例で起こる。このような肺合併症が起きた場合には、人工呼吸期間および入院期間が延長する。

人工心肺による肺障害には炎症反応が関与しており、肺実質、間質、肺血管系に傷害が及ぶ(図3)。好中球の50%は復温中に肺循環に集積し、脱顆粒を起こして肺血管内皮細胞傷害を起こす。PDEIII阻害薬は、心拍出力増加や内臓灌流改善による臓器機能維持に加え、術後の急性期反応を抑制することが示されている⁷⁾。血管透過性変化の抑制、発熱抑制、異化作用抑制などを起こす。PDEIII阻害薬投与により急性期反応の指標となる血清アミロイドA上昇や、インターロイキン(IL)-6の上昇抑制が起こる。

PDEIII阻害薬は人工心肺による内臓血流減少も抑制する。その結果、肝血流や腸管血流も保たれる。人工心肺により腸管粘膜のpHiは低下するが、ミルリノン投与によりその低下は抑制することや、腸管からのエンドトキシンのトランスロケーションが減少することが示されている。

PDEIII阻害薬と人工心肺後の腸管合併症

人工心肺後には腸管合併症も問題となる。腸管合併症が起きた場合には、死亡率も上昇する。人

工心肺後の腸管合併症の発生率は2.3%、死亡率は16.4%であるという報告がある⁸⁾。腸管合併症発生の機序として、人工心肺による血流再分布による腸管低灌流、微小血栓形成のほか、アンジオテンシンIIやバソプレシン、トロンキサンA2のような血管収縮物質の関与が考えられている。その結果、腸管粘膜傷害が起こり粘膜バリア機能が低下し、バクテリアやエンドトキシンのトランスロケーションが起こり、全身的な炎症反応が起こる。家兎を用いた低酸素モデルにおいて、オルプリノンを投与しておくことにより、低酸素時の腸管血流維持と腸管の構造とバリア保護、エンドトキシンのトランスロケーションが減少することが示されている⁹⁾。

PDEIII阻害薬による臓器保護は、エンドトキシン血症や敗血症モデルにおいて、腸管だけでなく、肝臓や胃の保護にも有用なことや、全身炎症反応を抑制することが示されている^{10,11)}。腎虚血再灌流後の腎保護にも有用であることが示されている¹²⁾。

PDEIII阻害薬と肺高血圧

PDEIII阻害薬は、心収縮性増加、体血管拡張に加え、肺血管拡張も起こす。したがって、肺高血圧症を伴う右心不全患者では有用な薬物と考えられる¹³⁾。PDEIII阻害薬は術中の肺高血圧症の治療にも用いられる¹⁴⁾。肺高血圧を伴う僧帽弁狭窄症患者の人工心肺からの離脱において、ミルリノン

が有用であることが報告されている¹⁵⁾。しかし、PDEIII 阻害薬静注により、低血圧を起こす可能性がある。しかし、ミルリノン吸入を投与した場合は、体血管拡張に伴う血圧低下を起こさず、肺動脈圧低下と肺血管抵抗低下を起こすことができる^{16~18)}。さらに、心臓手術後の患者においてプロスタサイクリンとミルリノン吸入を併用することで、より高度の肺動脈圧低下が起こることが報告されている¹⁹⁾。

PDEIII 阻害薬と脳血流量

PDEIII 阻害薬は心不全患者や人工心肺後において脳血流量を増加させることが示されている^{20,21)}。また、くも膜下出血後の脳血管攣縮の治療として、ミルリノンの動脈内注入が有用であることも示唆されている²²⁾。また、ミルリノンによる脳槽灌流がくも膜下出血後の脳血管攣縮予防に有用であることも示唆されている²³⁾。ミルリノンは血行動態変化を生じて、脳血管の二酸化炭素に対する反応性は保つことが示唆されている²⁴⁾。

PDEIII 阻害薬の筋肉への作用

PDEIII 阻害薬は血管平滑筋だけではなく、気管支平滑筋も弛緩させることが示されている²⁵⁾。気管支痙攣の治療にも寄与する可能性がある²⁶⁾。また、敗血症性モデルなどにおける呼吸不全において横隔膜機能を改善することも示されている²⁷⁾。オルプリノン吸入により疲労した横隔膜の収縮性が改善することも示されている²⁸⁾。

PDEIII 阻害薬による血小板抑制

アムリノンの副作用として血小板減少症が起こることが知られている²⁹⁾。ミルリノンやオルプリノンは血小板の活性化抑制や凝集抑制を起こすことが示唆されている^{30,31)}。血中ミルリノン濃度が上昇すると、アラキドン酸やアデノシン二リン酸 (ADP) による血小板凝集は抑制されることが示されている。過凝固状態において、これらの血小板抑制作用は有用である可能性がある。

PDEIII 阻害薬による細胞保護効果

PDEIII 阻害薬は心拍出量増加やその増加率を上回る腹腔内臓器血流量増加など血行動態改善や血

管拡張により臓器保護作用を持つ可能性がある。さらに、炎症性サイトカイン産生低下や、抗炎症性サイトカイン上昇、好中球活性抑制による炎症反応の抑制、活性化酸素除去、接着分子発現・増加抑制による細胞保護作用も期待される。肝臓の虚血・再灌流障害の動物実験モデルにおいて、オルプリノンが肝障害を軽減することや、cAMP 濃度を上昇させること、p38 MAPK, JNK, NF κ -B, IL-6, ICAM-1 などの上昇を抑制することが示されている³²⁾。

PDEIII 阻害薬による心保護効果は細胞内 cAMP 濃度の上昇による PKA の活性化と p38MAPK, ミトコンドリア保護による活性化酸素放出抑制、直接的活性化酸素除去などが関与していると報告されている⁵⁾。

このように PDEIII 阻害薬は炎症性サイトカイン産生抑制や細胞内 cAMP 濃度上昇を介して、各種臓器において細胞保護効果を発揮する可能性がある。

最後に

PDEIII 阻害薬は慢性心不全増悪や急性心不全治療、心筋酸素需給バランス維持、OPCAB 中の循環管理、人工心肺からの離脱、人工心肺による炎症反応の抑制、肺高血圧症の治療といった心血管系に関する病態の改善に有用である。また、敗血症における腸管、肝臓などの臓器保護、くも膜下出血後の脳血管攣縮の予防や治療にも有用であることが示唆されている。その正確な機序は明確ではないが、抗炎症作用が関与している可能性が示唆されている。

文 献

- 1) Lugnier C: Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 366-98.
- 2) 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: 1468-75.
- 3) Huraux C, Makita T, Montes F, et al: A comparative evaluation of the effects of multiple vasodilators on human internal mammary artery. *Anesthesiology* 1998; 88: 1654-9.
- 4) Onomoto M, Tsuneyoshi I, Yonetani A, et al: Differential pharmacologic sensitivities of phosphodiesterase-3 inhibitors among human isolated gastroepiploic, internal mammary, and radial arteries. *Anesth Analg* 2005; 101: 950-6.

- 5) Nomura Y, Horimoto H, Mineo S, et al: Repetitive preischemic infusion of phosphodiesterase III inhibitor olprinone elicits cardioprotective effects in the failing heart after myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2003; 248: 179-84.
- 6) Sanada S, Kitakaze M, Papst PJ, et al: Cardioprotective effect afforded by transient exposure to phosphodiesterase III inhibitors: the role of protein kinase A and p38 mitogen-activated protein kinase. *Circulation* 2001; 104: 705-10.
- 7) Möllhoff T, Loick HM, van Aken H, et al: Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* 1999; 90: 72-80.
- 8) Rodriguez F, Nguyen TC, Galanko JA, et al: Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting: a national study of morbidity and mortality predictors. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 741-7.
- 9) Satoh T, Morisaki H, Ai K, et al: Olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, reduces gut mucosal injury and portal endotoxin level during acute hypoxia in rabbits. *Anesthesiology* 2003; 98: 1407-14.
- 10) Nagata E, Kakihana Y, Tobo K, et al: The effects of olprinone (a phosphodiesterase III inhibitor) on hepatic vascular bed in a porcine model of endotoxemia. *Anesth Analg* 2001; 92: 676-80.
- 11) Yamaura K, Akiyoshi K, Irita K, et al: Effects of olprinone, a new phosphodiesterase inhibitor, on gastric intramucosal acidosis and systemic inflammatory responses following hypothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 427-34.
- 12) Mizutani A, Murakami K, Okajima K, et al: Olprinone reduces ischemia/reperfusion-induced acute renal injury in rats through enhancement of cAMP. *Shock* 2005; 24: 281-7.
- 13) MacNee W: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 833-52.
- 14) Blaise G, Langleben D, Hubert B: Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and anesthetic approach. *Anesthesiology* 2003; 99: 1415-32.
- 15) Oztekin I, Yazici S, Oztekin DS, et al: Effects of low-dose milrinone on weaning from cardiopulmonary bypass and after in patients with mitral stenosis and pulmonary hypertension. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 375-83.
- 16) Lamarche Y, Perrault LP, Maltais S, et al: Preliminary experience with inhaled milrinone in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1081-7.
- 17) Denault AY, Lamarche Y, Couture P, et al: Inhaled milrinone: a new alternative in cardiac surgery? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 10: 346-60.
- 18) Nguyen AQ, Denault A, Théorêt Y, et al: Plasma concentrations of inhaled milrinone in cardiac patients. *Can J Anesth* 2008; 55: 475-500.
- 19) Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Ricksten SE: The additive pulmonary vasodilatory effects of inhaled prostacyclin and inhaled milrinone in postcardiac surgical patients with pulmonary hypertension. *Anesth Analg* 2001; 93: 1439-45.
- 20) Ueda T, Mizushige K, Yukiiri K, et al: Improvement of cerebral blood flow by olprinone, a phosphodiesterase-3 inhibitor, in mild heart failure. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 396-401.
- 21) Sulek CA, Blas ML, Lobato EB: Milrinone increases middle cerebral artery blood flow velocity after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 64-9.
- 22) Fraticelli AT, Cholley BP, Losser MR, et al: Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 893-8.
- 23) Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, et al: Milrinone reduces cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage of WFNS grade IV or V. *Neurol Med Chir* 2004; 44: 393-401.
- 24) Oh YJ, Kim SH, Shinn HK, et al: Effects of milrinone on jugular bulb oxygen saturation and cerebrovascular carbon dioxide reactivity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2004; 93: 634-8.
- 25) Hashimoto Y, Hirota K, Yoshioka H, et al: A comparison of the spasmolytic effects of olprinone and aminophylline on serotonin-induced pulmonary hypertension and bronchoconstriction with or without β -blockade in dogs. *Anesth Analg* 2000; 91: 1345-50.
- 26) Myou S, Fujimura M, Kamio Y, et al: Bronchodilator effect of inhaled olprinone, a phosphodiesterase 3 inhibitor, in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 817-20.
- 27) Miyakawa H, Oishi K, Hagiwara S, et al: Olprinone improves diaphragmatic contractility and fatigability during abdominal sepsis in a rat model. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 637-41.
- 28) Uemura A, Fujii Y, Toyooka H: Inhaled olprinone improves contractility of fatigued canine diaphragm. *Br J Anaesth* 2002; 88: 408-11.
- 29) Ansell J, Tiarks C, McCue J, et al: Amrinone-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1984; 144: 949-52.
- 30) Anfossi G, Massucco P, Piretto V, et al: Interplay between milrinone and adenosine in the inhibition of human platelet response. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 1149-54.
- 31) Wesley MC, McGowan FX, Castro RA, et al: The effect of milrinone on platelet activation as determined by TEG platelet mapping. *Anesth Analg* 2009; 108: 1425-9.
- 32) Yamaguchi K, Kawahara T, Kumakura S, et al: Effect of olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Shock* 2009 Aug 31 2010; 33: 436-41.