

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

心臓 (1993.10) 25巻Suppl.3:9～12.

ピモベンダンによる心収縮力増強時の心筋エネルギー代謝

市原和夫、安孫子保

● カテコールアミンと循環器系研究会

ピモベンダンによる 心収縮力増強時の 心筋エネルギー代謝

市原和夫* 安孫子 保*

*旭川医科大学薬理学教室
(〒078 旭川市西神楽4線5号3-11)

Effect of pimobendan, a cardiotonic drug, on myocardial energy metabolism

Kazuo Ichihara*, Yasushi Abiko*.

*Department of Pharmacology,
Asahikawa Medical College.

Key words

pimobendan

ATP

cardiac function

強心配糖体および心筋のホスホジエステラーゼ阻害によって陽性変力作用を現す薬物が強心薬として用いられている。新しく開発されたピモベンダンはサイクリック AMP 分解抑制作用をほとんど持たず、アクトミオシンのカルシウムに対する感受性を増加することによって強心作用を現すことが報告されている¹⁾。陽性変力作用の機構にかかわらず、心筋収縮機能の増加は心筋のエネルギー需要を増大する。エネルギー需要の増大は不全心にとって障害をもたらすかもしれない。私達はドブタミンが心筋収縮力を増加している時でも心筋のエネルギー状態はほぼ正常に保たれていることを報告している²⁾。本研究は、心筋のカルシウム感受性を増大するピモベンダンが心収縮力を増大している時、心筋のエネルギー状態を変えるかどうか検討した。なお、以前に報告したドブタミンの効果²⁾と比較するためにその結果も一緒に述べる。

§ 方法

ベントバルビタール(30 mg・kg⁻¹, iv.)で麻酔された雌雄雑犬を用い、気管内挿管後、人工呼吸下に第4と第5肋間で左開胸し、左心室を露出させた。左室拡張終期圧(LVEDP)と左心室内圧の一次微分(LVdP/dT)を測定するために、圧トランスデューサーに接続したポリエチレンチューブを心尖部から左心室内腔に挿入した。左冠動脈前下行枝(LAD)起始部を剝離し、電磁流量計のプロープを装着した。超音波クリスタルをLAD領域の心室表面に埋め込み、心室筋収縮パーセント(% SS)の値を((DL-SL)/DL)×100によって計算した。DLは拡張期の心室筋の長さ、SLは収縮期の心室筋の長さを表す。動脈圧は左大腿動脈から動脈弓近傍にまで挿入された管を介して測定され、心拍数は肢誘導の心電図波形から計測した。

ピモベンダンの溶媒(生理的食塩水+ポリエチレングリコール200の1:1混液)、あるいはピモベンダン(0.3および1 mg・kg⁻¹)は静脈内注射された。ドブタミン投与量は0.3および1 μg・kg⁻¹である。ピモベンダン注射20分後、ドブタミン注射2分後に左室心筋サンプルを切り出し、予め液体窒素中で冷却しておいた凍結用クランプで瞬時に凍結した。アデノシン3リン酸(ATP)、アデノシン2リン酸(ADP)、アデノシン1リン酸(AMP)、クレアチンリン酸(CrP)、グルコース6リン酸(G6P)、フルクトース6リン酸(F6P)、フルクトース-1,6-2リン酸(FDP)、ピルビン酸、および乳酸含量を中和した過塩素酸抽出液中、酵素法によって定量した。心筋細胞内のエネルギー状態を評価するために、エネルギー・チャージ・ポテンシャル(ECP)が([ATP]+0.5[ADP])/([ATP]+[ADP]+[AMP])によって計

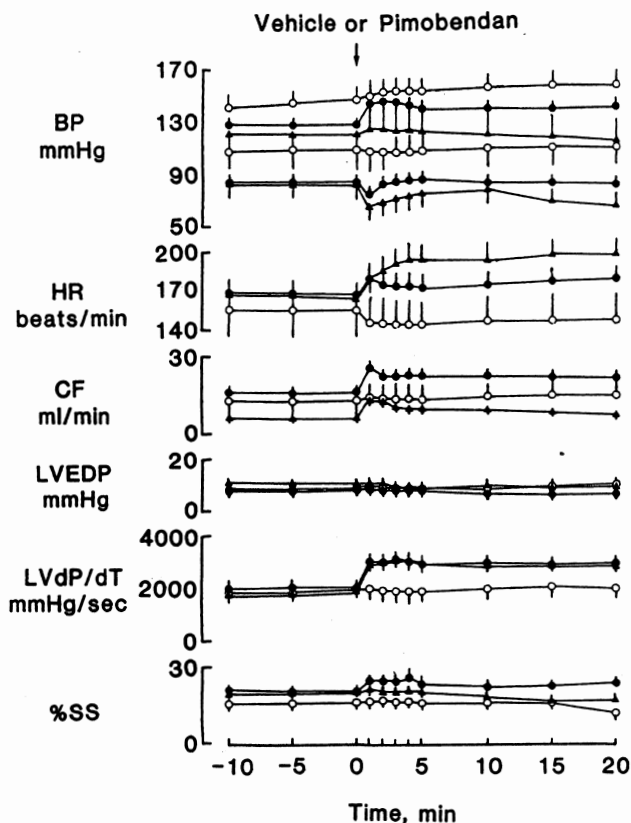


図1 ピモベンダン投与によって起こる正常心臓動物の血行動態の変化
 溶媒(○), 0.3 mg·kg⁻¹のピモベンダン(●), 1 mg·kg⁻¹のピモベンダン(▲). 心臓は薬物投与の20分後に取り出された. LVEDP: 左室拡張終期圧, LVdP/dT: 左心室内圧の一次微分, および%SS: 心室筋収縮パーセント

算され³⁾, $([G6P] + [F6P]) / [FDP]$ の比⁴⁾と $[乳酸] / [ピルビン酸]$ 比は解糖系に対する薬物の効果を調べるために計算された.

心不全の実験では, イヌの大動脈弓が実験の前に, 約10カ月間狭窄された. 大動脈狭窄10カ月後, 狭窄部位の心臓側の大動脈内径は 5.6 ± 0.4 mmであり, 一方末梢側の内径は 4.4 ± 0.3 mmであった. 溶媒あるいはピモベンダン($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)が静脈内に注射された20分後, 心筋は切り出され, 上記の組織代謝中間体の定量に用いられた.

すべての値は平均値±標準誤差で表され, データは一元配置の分散分析で分析し, その後, Dunnettのt-テストで分析した. 0.05以下のP値を有意とした.

§ 結果

心筋収縮機能:

図1に, 溶媒投与群, ピモベンダン投与群の血行動態変化を示してある. 溶媒投与群では, 心拍数減少のほかは指標に変化はなかった. ピモベンダンを投与すると収縮期血圧, 心拍数, 冠血流量, LVdP/dT, %SSは増加し, 拡張期血圧は低下した. これらの変化は $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 群よりも $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 群の方が大きかった. LVEDPはピモベンダン投与によって変化しなかったか, わずかに減少した.

心筋代謝:

ピモベンダンはATP, ADP, AMPの組織含量を変化させなかった. 図2の左図はアデニンヌクレオチドから計算したECP値を図示してある. ドブタミンも

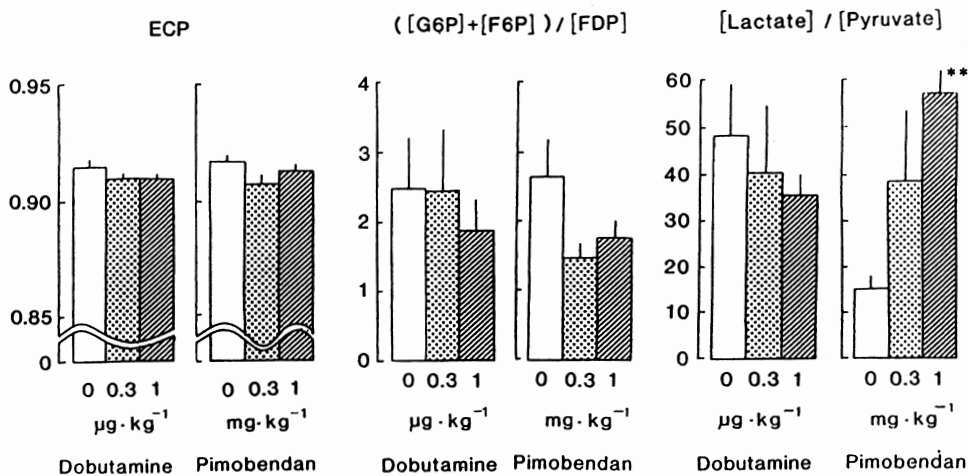


図2 ECP, $([G6P] + [F6P]) / [FDP]$, および $[乳酸] / [ピルビン酸]$ に及ぼすドブタミンとピモベンダンの作用
 生理的食塩水(0, □), 溶媒(0, □), $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ のドブタミン(0.3, ▨), $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ のドブタミン(1, ▩), $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ のピモベンダン(0.3, ▤), $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ のピモベンダン(1, ▥). **p < 0.01 溶媒投与群の値との比較.

ピモベンダンも ECP 値を有意に変化させなかった。組織クレアチン磷酸含量はドブタミン、ピモベンダンによって修飾されなかった (Data are not shown)。

ピモベンダンを投与すると、 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 両濃度で FDP 含量が有意に増加し、 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ では、F6P の濃度も増加した。([G6P]+[F6P])/[FDP]比が図2に示されている(中図)。両濃度のピモベンダン投与群の([G6P]+[F6P])/[FDP]比は溶媒投与群の比と比べて減少する傾向が認められた。ドブタミン投与群では、([G6P]+[F6P])/[FDP]比は低用量で変化しなかったが、高用量($1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)では低下した。観察された([G6P]+[F6P])/[FDP]比の差はいずれも生理的食塩水投与群、あるいは溶媒投与群と比較して有意ではなかった。高用量のピモベンダン($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)は組織乳酸含量を溶媒投与群の乳酸含量と比較して有意に上昇させた。ドブタミンは乳酸とピルビン酸含量を変化させなかった。薬物投与後の[乳酸]/[ピルビン酸]比の変化が図2(右図)に示されている。溶媒投与群の[乳酸]/[ピルビン酸]比の低下のために、ピモベンダンは見かけ上[乳酸]/[ピルビン酸]比を増加し、溶媒投与群と $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ のピモベンダン投与群の間の[乳酸]/[ピルビン酸]比の差は有意であった。ドブタミンは[乳酸]/[ピルビン酸]比をわずかに低下した。

心不全の実験：

心不全による追加実験では8頭のうち5頭のイヌが $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ のピモベンダンを静脈内に注射された。残り3頭は溶媒を注射された。不全心の LVdP/dT は正常心臓と同様にピモベンダン注射によって増加した(図3)。不全心の LVdP/dT 増加は正常心臓の増加よりも大きい傾向があった。心筋代謝中間体の組織濃度が表5にまとめられている。ピモベンダンは溶媒投与群と比べて、クレアチン磷酸含量を有意に減少した。ピモベンダン投与群のその他の中間体含量は溶媒投与群の含量と差は認められなかった。不全心における ECP, ([G6P]+[F6P])/[FDP]比, [乳酸]/[ピルビン酸]比の変化が図4に示されている。すべての値はピモベンダン注射によって有意には変化しなかった。

§ 考察

本研究では、イヌ心臓においてピモベンダンが強力に作用持続性の陽性変力作用を示すことがわかった。ドブタミンもまた LVdP/dT を増加し、その陽性変力作用を示した。ピモベンダン投与後の収縮期血圧の上昇はピモベンダンの陽性変力作用による。ピモベンダンは拡張期圧を減少し、冠血流量を増加した。ピモベンダンはブタにおいて著明な血管拡張作用を示すの

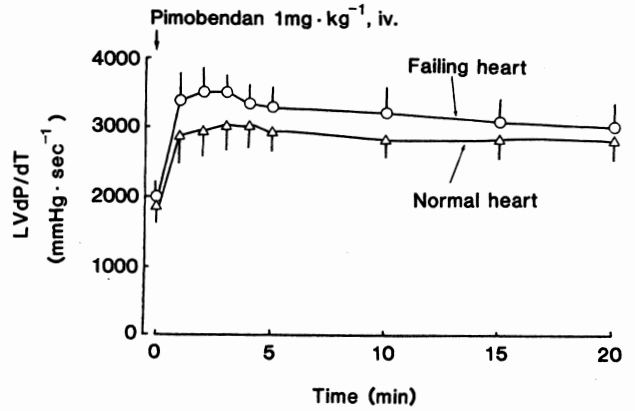


図3 正常心臓と不全心臓の LVdP/dT に及ぼすピモベンダンの効果

不全心臓は10カ月間大動脈を狭窄することによって作製した。正常心臓の LVdP/dT 値は図1に示されているものを用いた。ピモベンダン投与後に得られたすべての値は投与前値と有意に異なっていたが、簡素化のために有意を表す印はつけていない。

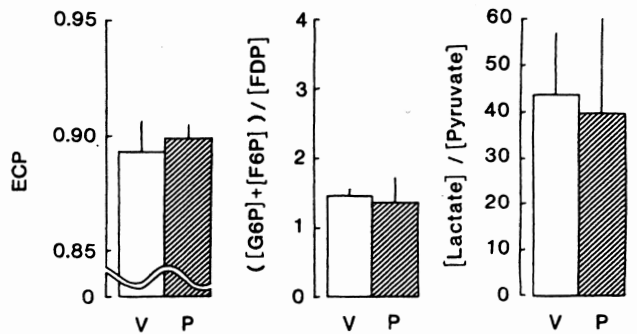


図4 不全心の ECP, ([G6P]+[F6P])/[FDP], および[乳酸]/[ピルビン酸]に及ぼすピモベンダンの作用

心臓は溶媒(V, □), あるいは $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ のピモベンダン(P, ■)投与の20分後に取り出された。

で⁵⁾、拡張期血圧と冠血流量の変化は動脈血管の拡張で説明できる。

陽性変力作用が最大に維持された後の心筋エネルギー状態を調べるために、心筋サンプルがドブタミン投与2分後、およびピモベンダン投与20分後に採取された。ドブタミンもピモベンダンも ECP 値の有意な変化をもたらさなかったため、どちらの薬物も心収縮を増大しているにもかかわらず、エネルギー変動を起こさないことを示唆している。([G6P]+[F6P])/[FDP]比は解糖の流れを示している⁴⁾。ピモベンダンによる([G6P]+[F6P])/[FDP]比の減少は解糖系の流れの促進を示しているのかもしれない。ピモベンダンが投与された時は、解糖系は心臓に対して収縮エ

エネルギーを部分的に供給するのかもしれない。

溶媒投与群とピモベンダン($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)投与群の間に有意な[乳酸]/[ピルビン酸]比の差を認めしたが、正常心臓において、[乳酸]/[ピルビン酸]比は10から100の間で変化し得るので⁶⁾、心筋細胞内の酸化還元状態はそんなにシフトしていないと推察される。

正常心臓と不全心臓の間には、収縮および代謝機能に有意な差はなかった。10カ月間の大動脈狭窄は大動脈直径を22%しか減少させなかったし、心不全が収縮および代謝機能の変化をさせるのに十分重篤ではなかったのかもしれない。ピモベンダン投与はクレアチン磷酸の有意な減少を伴って、LVdP/dTを増加した。心筋の収縮機能が増加する時は、クレアチン磷酸の組織含量は減少するので⁷⁾、ピモベンダンは心収縮力を増大することによって、クレアチン磷酸含量を減少させたと考えられる。

以上の結果から、ピモベンダンはドプタミンよりも長時間心収縮機能の増加を維持するが、この薬物は心筋エネルギー状態の有意な変動を引き起こさないことが明らかになった。

§ 文献

1) Jaquet K and Heilmeyer LMG : Influence of association and of positive inotropic drugs on calcium binding to cardiac troponin C. *Biochem*

Biophys Res Comm 145 : 1390, 1987

- 2) 市原和夫, 安孫子 保 : ドプタミンによる心収縮力増強時の心筋エネルギー代謝. *心臓* 24 (suppl. 3) : 5, 1992
- 3) Atkinson DE and Walton GM : Adenosine triphosphate conservation in metabolic regulation. *J Biol Chem* 242 : 3239, 1967
- 4) Ichihara K and Abiko Y : Effect of nadolol, a β -adrenoceptor blocking agent, on myocardial metabolism in the dog ischaemic heart. *J Pharm Pharmacol* 39 : 604, 1987
- 5) Verdouw PD, Hartog JM, Duncker DJ, et al : Cardiovascular profile of pimobendan, a benzimidazole-pyridazinone derivative with vasodilating and inotropic properties. *Eur J Pharmacol* 126 : 21, 1986
- 6) Yoshida R, Ichihara K and Abiko Y : Effects of bunazosin, a selective α_1 -adrenergic blocking agent, on myocardial energy metabolism in ischemic dog heart. *Jpn J Pharmacol* 53 : 435, 1990
- 7) Ichihara K and Abiko Y : Rebound recovery of myocardial creatine phosphate with reperfusion after ischemia. *Am Heart J* 108 : 1594, 1984