



# Oxygen-Saving Effect of a New Cardiotonic Agent, MCI-154, in Diseased Human Hearts

森, 益規

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1998-11-11

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2278

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002278>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	森 益 規 (大阪府)
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	博ろ第1657号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与の日付	平成10年10月11日
学位論文題目	Oxygen-Saving Effect of a New Cardiotonic Agent, MCI-154, in Diseased Human Hearts (カルシウム感受性増強薬による心筋酸素消費量の節約効果)

審査委員	主査 教授 横山 光 宏
	教授 岡田 昌 義      教授 尾原 秀 史

### 論文内容の要旨

ジギタリス、カテコラミン、フォスフォジエステラーゼ（PDE）阻害薬など臨床で用いられている強心薬は細胞内のカルシウム濃度の上昇により心臓の収縮力を増大するが、同時に心筋のエネルギー消費の増大をもたらす。一方、カルシウムに対する心筋アクチン-ミオシンのクロスブリッジの感受性を増大する強心薬（カルシウム感受性増強薬）は一定の細胞内のカルシウム濃度のもとで心筋のエネルギー消費の増大をとまわずに心臓の収縮力の増大が得られ、エネルギー効率の優れた強心薬であると考えられている。本研究は、カルシウム感受性増強薬（MCI-154）のエネルギー学的効果を解明することを目的とし、左室機能障害例を対象に血行動態と心臓のエネルギー消費に及ぼす影響についてドブタミンと比較検討した。

#### 【対象・方法】

陳旧性心筋梗塞症17例（平均年齢61歳，NYHA 心機能分類Ⅰ～Ⅲ度，平均左室駆出率44%）を対象とした。

スワングアンツカテーテルを肺動脈内に，左室の圧容積同時測定のためにミラーカテーテルをその内腔に通したコンダクタンスカテーテルを左室内に，冠静脈血流量を測定するためにウエブスターカテーテルを冠静脈洞内に挿入留置した。

バルーンカテーテルにて下大静脈を閉塞させた際の数心拍の左室圧容積軌跡より収縮期末圧容積関係を求めた。収縮期末圧容積関係の勾配（ $E_{\max}$ ）は負荷に依存しない左室の収縮性の指標である。動脈実効エラスタンス（ $E_a$ ）は左室後負荷の指標であり，左室収縮期末圧と一回拍出量の比として求められる。外的仕事（EW）は一心拍の圧容積軌跡に囲まれる面積であり，総機械的エネルギー（PVA）は一回の収縮で消費される機械的エネルギーの総和であり収縮期末圧容積関係，拡張期末圧容積関係ならびに収縮期の圧容積軌跡に囲まれる面積で表される。

ウエブスターカテーテルにて測定した冠静脈洞血流量と冠動脈酸素含量較差の積から一分間当たりの心筋酸素消費量（ $VO_2$ ）を求めた。機械的エネルギー効率はEWと $VO_2$ の比として算出した。次に，デキストランを用いて左室容積を増加させた際のPVAと $VO_2$ の関係（PVA- $VO_2$ 関係）と，その

VO<sub>2</sub>切片から PVA に依存しない酸素消費量 (PVA 非依存性 VO<sub>2</sub>) を求めた。

コントロールの計測の後に10例に対してカルシウム感受性増強薬 (MCI-154) の1.5μg/kg を静脈内投与し、引き続き一分間に0.12μg/kg の持続静脈内投与を行った。他の7例に対してはドブタミンを1分間に6μg/kg を静脈内投与を行った。この濃度のドブタミンを投与することで MCI-154 と同程度の収縮性の増大が得られた。薬剤投与後に血行動態が安定した段階でコントロールと同様の計測を行い、E<sub>max</sub> と VO<sub>2</sub>非依存性 VO<sub>2</sub>の変化量の比から収縮性の酸素コストを求めた。

#### 【結果】

ドブタミンと MCI-154は同程度に収縮期末容積を減少し、左室駆出率を増大し、peak positive dP/dt を上昇した。ドブタミンは peak negative dP/dt を低下し左室圧下降曲線の時定数を短縮する傾向を示したが、MCI-154はこれら左室弛緩能の指標を変化させなかった。ドブタミンは肺動脈楔入圧、左室拡張終期圧、左室拡張期末容積を変化させなかったが、MCI-154はこれら左室前負荷の指標を全て低下させた。

両薬剤共に左室収縮性 (E<sub>max</sub>) を同程度に増大させたが、左室後負荷 (E<sub>a</sub>) を変化させなかった。この際、外的仕事 (EW) と心筋酸素消費量 (VO<sub>2</sub>) はドブタミンで増加したが、MCI-154では変化しなかった。総機械的エネルギー (PVA) はドブタミンで増加したが、MCI-154では減少した。機械的エネルギー効率はドブタミンと MCI-154の間に差を認めなかった。

コントロールにおいて左室容積を増加させた際の PVA-VO<sub>2</sub>関係は全例において高い正の相関関係を示した。MCI-154投与後も PVA-VO<sub>2</sub>関係は高い正の相関関係を示した。E<sub>max</sub> の増大にともなう VO<sub>2</sub>切片 (PVA 非依存性 VO<sub>2</sub>) の有意な増加を認めなかった。過去の研究においてドブタミンは E<sub>max</sub> の増大にともない PVA 非依存性 VO<sub>2</sub>を増加することが知られており、MCI-154の収縮性の酸素コストはドブタミンに比して低値であることが示された。

#### 【考案】

ドブタミンと MCI-154により同程度に左室収縮性を増大させた際、ドブタミンは酸素消費を増加させたが MCI-154は変化させなかった。その要因として前負荷軽減作用による PVA の減少が考えられるが、MCI-154投与後にデキストランを用いて PVA を投与前の値まで増大させても VO<sub>2</sub>は投与前と有意な差を認めず、前負荷軽減作用以外の機序により酸素消費が軽減された可能性が考えられた。

ジギタリス、カテコラミン、PDE 阻害薬など臨床で用いられている強心薬は細胞内のカルシウム濃度の上昇により心臓の収縮力を増大するが、同時にカルシウムハンドリングにエネルギーを消費する。一方、カルシウム感受性増強薬は一定の細胞内のカルシウム濃度のもとで心臓の収縮力を増大することが期待され、カルシウムハンドリングに要するエネルギーを節約することが予想される。

カルシウムハンドリングに要するエネルギーは PVA-VO<sub>2</sub>関係の概念を用いると PVA 非依存性 VO<sub>2</sub>として評価することができる。本研究において MCI-154は収縮性の増大にともなう PVA 非依存性 VO<sub>2</sub>の増加を認めず、ドブタミンに比し収縮性の酸素コストが低値であった。すなわち、MCI-154はカルシウムハンドリングに用いられるエネルギーを節約することで酸素消費を軽減したと考えられた。

#### 【結語】

本研究においてカルシウム感受性増強薬である MCI-154は従来の強心薬であるドブタミンに比してエネルギー学的に優れた強心薬であることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

ジギタリス、カテコラミン、フォスフォジエステラーゼ（PDE）阻害薬など臨床で用いられている強心薬は細胞内のカルシウム濃度の上昇により心臓の収縮力を増大する。一方、カルシウム感受性増強薬はカルシウムに対する心筋アクチン-ミオシンのクロスブリッジの感受性を増大する強心薬である。本研究は、カルシウム感受性増強薬とドブタミンのエネルギー学的効果の違いを解明することを目的とし、左室機能障害例を対象に血行動態と心臓のエネルギー代謝に及ぼす影響について検討した。尚、この研究を行うに際しては、医薬品の臨床研究審査委員会の承認と各患者からインフォームドコンセントを得た。

陳旧性心筋梗塞症17例（平均年齢61歳、平均左室駆出率44%）を対象とした。スワングアンツカテーテルを肺動脈内に、左室の圧容積同時測定のためにマイクロマノメータ付コンダクタンスカテーテルを左室内に、冠静脈血流量を測定するためにウエブスターカテーテルを冠静脈洞内に挿入留置した。

バルーンカテーテルにて下大静脈を閉塞させた際の数心拍の左室圧容積軌跡より収縮期末圧容積関係を求めた。10症例に対してカルシウム感受性増強薬 MCI-154の1.5 $\mu$ g/kg を静脈内投与後に1分間に0.12 $\mu$ g/kg の持続静脈内投与を行った。他の7例に対してはドブタミンを1分間に6 $\mu$ g/kg を静脈内投与を行った。この濃度のドブタミンと MCI-154を投与することで同程度の収縮性の増大が得られた。ドブタミンと MCI-154は同程度に収縮期末容積を減少し、左室駆出率を増大し、peak positive dP/dtを上昇した。ドブタミンは肺動脈楔入圧、左室拡張終期圧、左室拡張期末容積を変化させなかったが、MCI-154はこれら左室前負荷の指標を全て低下させた。

両薬剤共に左室収縮性の指標  $E_{max}$  を同程度に増大させたが、左室後負荷の指標  $E_a$  を変化させなかった。この際、外的仕事と心筋酸素消費量はドブタミンで増加したが、MCI-154では変化させなかった。MCI-154で心筋酸素消費量はドブタミンで増加したが、MCI-154では変化しなかった。MCI-154で心筋酸素消費量の増加が認められなかった要因として前負荷軽減作用による総機械的エネルギーの減少が考えられるが、MCI-154投与後にデキストランを用いて機械的エネルギーを投与前の値まで増大させても心筋酸素消費量は投与前と有意な差を認めず、前負荷軽減作用以外の機序により心筋酸素消費が軽減された可能性が考えられた。また、細胞内カルシウムハンドリングに要するエネルギーを総機械的エネルギー非依存性心筋酸素消費量として評価することができるが、MCI-154は総機械的エネルギー非依存性心筋酸素消費量の増加を認めず、カルシウムハンドリングに用いられるエネルギーを節約することで心筋酸素消費量を軽減したと考えられた。

本研究は左室機能障害を有する例で、カルシウム感受性増強薬とドブタミンの血行動態と心筋酸素消費量に及ぼす効果を対比検討したものであるが、従来殆ど行われなかったカルシウム感受性増強薬 MCI-154は従来の強心薬ドブタミンに比してエネルギー学的に優れた強心薬であることが示され、重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。