

学内グラント 報告書

平成21-22年度 学内グラント終了時報告書

新生犬心室機能特性と Ca Sensitizer の有効性に関する研究

研究代表者 先崎 秀明 (国際医療センター 小児心臓科)

研究分担者 増谷 聡*, 関 満*, 石戸 博隆*

緒言

新生児、乳児期は、小児期のうちでも心不全に陥る頻度が圧倒的に高い。しかも、一度心不全に陥ると従来の強心剤への反応は悪く、その予後は、すこぶる不良である。これらは新生児、乳児期の心血管機能特性によると考えられるが、今日まで、生体内における新生児、乳児の心機能特性はほとんど明らかにされていない。これらの解明は、新生児、乳児の心不全の病態を解明し、その予後改善に大きく役立つと考えられる。

さらに、近年新しい強心剤として、心筋のカルシウムに対する感受性を増強して収縮力を増強する薬、カルシウムセンシタイザーが開発され、心不全の治療への応用が期待されている。カルシウムセンシタイザーは、今日広く用いられている強心剤である β 刺激薬(カテコラミン)やPDF3阻害薬に比し、細胞内カルシウム濃度を上げずにその強心作用を発揮するため、不整脈の発生や、酸素消費量の増加という従来の強心剤が持つ重大な副作用を回避できる可能性がある。さらに重要なことに、心機能が低下する種々の病態、たとえば、心不全や敗血症性ショックにおいては、 β -レセプターとその後の経路の異常により、上記薬剤の効果が減じるが、カルシウムセンシタイザーは、 β -レセプターの経路とは無関係に強心作用を発揮するため、有効な新しい強心剤として期待されている。今日まで、新生児、乳児を含め、小児心筋に対するカルシウムセンシタイザーの効果に関しては、全く知られておらず、その有効性が証明されれば、新生児、乳児期心不全の新しい治療法としての道を開き、その予後を劇的に改善する可能性がある。

これまで動物の単離心筋モデルにおいて、新生児の心筋は前負荷(心筋長)増加や β -レセプター刺激に対する収縮力増強の反応が、成人動物に比し減弱していることが報告されており、これが新生時期の心

不全における難治性の、大きな要因の一つと考えられている。しかしながら、生体内における心血管系全体としての心能特性についてはほとんど知られておらず、ことに、不全心における心血管パフォーマンスに関しては、全く不明のままである。従って、この問題の解明は、新生児期心不全の病態の把握と、その治療に大きく貢献するものと考えられる。本研究は、総合的心血管機能特性評価法として高く評価されている心室圧容積関係を用いて、心室自体の、予備機能を含めた収縮性、拡張能、およびその血管系との統合、エネルギー関係、さらには、筋小抱体のカルシウムハンドリングにわたり、詳細に検討することを1つの目的とし、その臨床的意義は大きい。さらに、敗血症や先天性心疾患に伴う心不全が多く、临床上カテコラミン不応で、治療に抵抗性を示すことの多い新生児乳児期の心不全において、より有効な新薬の開発は、敗血症の予後や、先天性心疾患の術前術後の管理を劇的に改善する可能性がある。従って、今回我々の用いるカルシウムセンシタイザーの有効性が、小児の心臓に於て示されれば、その臨床的意義は、多大なものである。これまで、カルシウムセンシタイザーの小児期心臓(新生児乳児期を含め)への有効性は明らかにされておらず、この時期の心筋の特殊性を考慮しても、極めて重要なテーマである。

現在開発されているカルシウムセンシタイザーは、大なり小なりPDE3阻害薬としての性質を兼ね備えているが、今回我々の用いるカルシウムセンシタイザー EMD57033は、PDE3阻害作用が最も少なく(Lee et al. 1997, Cardiovasc Res), 従って、それに関連した副作用(不整脈、心筋酸素消費量増大)のリスクも低く、その有要性は、In vitro, In vivo, 両方の動物実験において示されてきている。筆者も、意識下、成人犬を用いた、正常および心不全に於ける動物実験で、本薬剤が、1) ドブタミン不応の心不全においても有効であること、2) 収縮力増強に伴う酸素消費量がドブタミンに比し80%近く低いこと、3) 心室拡張能

*国際医療センター 小児心臓科

も改善すること、を見出した。今回ドイツMERK社により、本研究のprotocolが受理され、幸いにも本薬の提供を受ける承認を得ることができ、小児心不全における新しい治療法確立のため、是非とも世界に先駆け遂行したい実験であると考える。

本研究の目的は、①新生児、乳児期における、生体内正常心および不全心の心血管挙動特性を、収縮性、拡張能、心室血管統合関係、心室Energy、心拍応答、 β -刺激応答、さらには、心筋小抱体Ca取込み能の検討から明らかにする事、さらに、②Ca Sensitizer EMD57033を用いて、この薬に対する反応を他の強心剤と比較し、新生児、乳児におけるその有用性を明らかにする事である。

方法

(対象、麻酔)

生後7日以内の新生子犬、および4カ月未満の乳児期相当の子犬を用い、全身麻酔下の実験を行う。麻酔は、心機能への影響を最小限にするため、ケタラール、フェンタニールで導入し、挿管人工呼吸管理で、フェンタニールを用いて維持する。

(心血管機能評価)

心血管機能は、下大静脈バルーン閉塞に伴う、前負荷減少時に、コンダクタンスカテーテルと高精度圧力センサー付ガイドワイヤーで構築した心室圧容積関係を用いて評価する。この方法は、従来用いられている駆出率や、最大圧変化率が負荷の影響を受けるのに対し、前負荷、後負荷、心室収縮性、拡張能、および心室エネルギーを個別にかつ統合的に評価でき、心血管パフォーマンスを総合的に判断できる優れた方法である。心血管機能は、これらの定常状態に加え、ペーシングによる心拍数増加時、および β 刺激に対する心血管挙動の反応を調べ、心予備力を評価する。さらに、心筋収縮に重要な役割を演ずる、心筋小抱体のCa取込み能を、一時Pacing停止後の収縮能の変化から算定する(Recirculation Fraction: RF)。心室圧容積は、コンピューターを用いてオンラインでモニターし、独自の解析ソフトを用いてデータ処理を行う。

(不全心の作成)

不全心は、新生時期に多く見られる心不全の形態を想定し、以下の3通りの方法で作成する。1) Propranol (0.05-0.1 mg/kg) 静注による急性心不全のモデル。2) 24 - 48時間、高心拍(250 - 300 /分) ペーシングによる亜急性心不全のモデル。3) エンドトキシン静注による、敗血症性ショックにおける心不全モデル。

(プロトコール)

1) コントロールとして、定常状態、 β -adrenergic 刺激時、ペーシングによる心拍増加時の心血管機能、およびRFを測定する。 β -adrenergic 刺激は、ドブタミンの負荷(5, 10, 15 μ /kg/分)、心拍応答は、Pacing

Wireによる右心房Pacingにより、自己心拍より30ずつ増加させ、心血管機能応答を測定する。RFは、各段階のPacing rateにおいて、Pacing停止後の最大圧変化率の心拍ごとの直線回帰の傾きより求める。次に、PDE3阻害薬(ミルリノン: 0.25, 0.5, 0.75 μ /kg/分) およびEMD57033を投与し、その反応を調べる。EMD57033は、1,2 propandiol に溶解後0.2, 0.5, 0.75, 1.0 mg/kg/分で投与し、dose-responseを決定する。

2) Propranol投与後、又は、エンドトキシン静注による敗血症性Shockにおいて、1)のProtocolをくり返す。3)さらに、24 - 48時間高心拍(250 - 300 /分)ペーシングによる亜急性心不全のモデルにおいても1)と同様の計測を行う。

結果

これまでLPS誘導における敗血症性ショックのモデルにおいてEMD57033の効果を検討できた。図1に示すように、LPS静注により心収縮性の指標である収縮末期圧容積関係の傾き(Ees, 矢印)は低下し、収縮性の低下をきたした。同時に起こる後負荷の減少により、この変化は負荷に依存の駆出率では検出できなかった。LPS後、Pacingやドブタミンに対する応答は有意に低下していた(図2, 3)。この状態で、EMD57033を投与すると著明な収縮能の上昇が得られた(図4)。従って、予備能の低下した心臓にもCa Sensitizerは有効に機能することが示された。

考案

敗血症ではドブタミンに対する心機能改善は減弱していたが、EMD57033はLPS投与前と同様の反応性を示した。EMD57033が新生児心不全の治療に大きな進歩をもたらす可能性につき更なる見当の価値あると思われる。今後、他の心不全モデルにおけるCa センタイザーの有用性の検討に期待が持たれる。

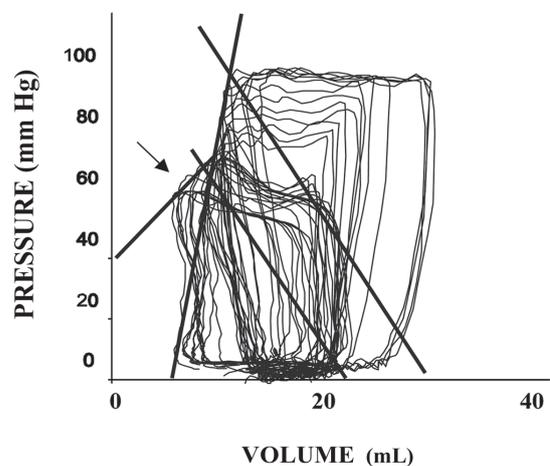


図 1.

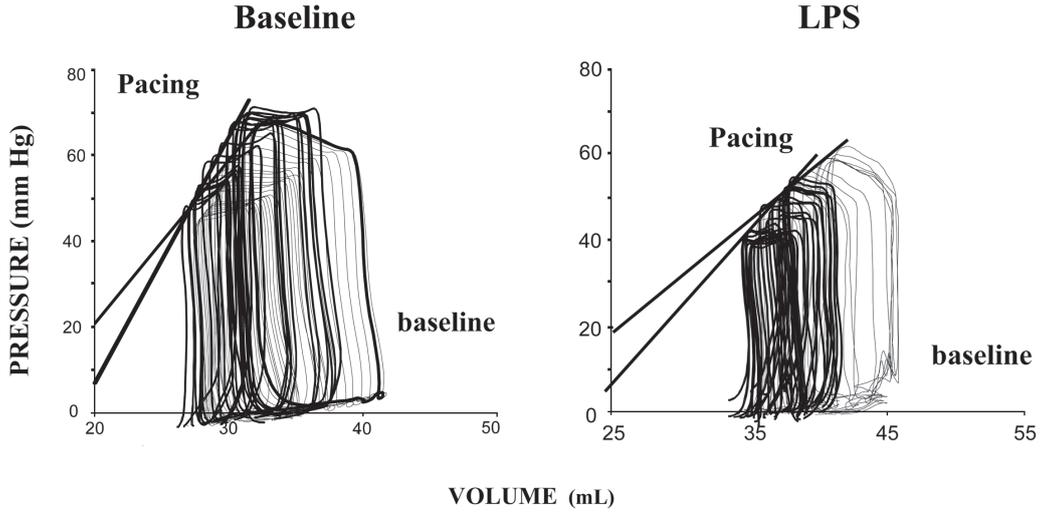


図 2.

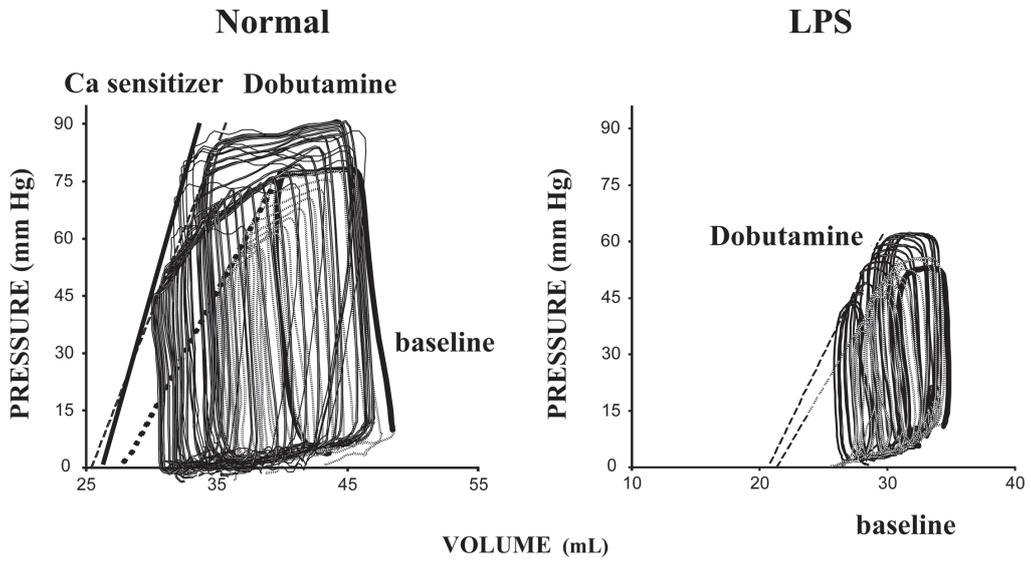


図 3.

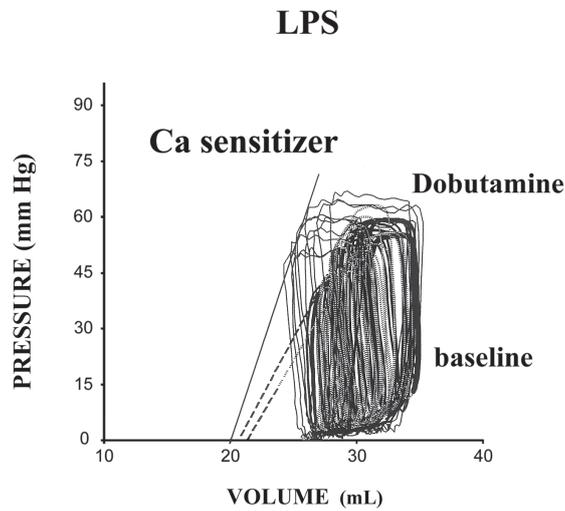


図 4.

研究成果リスト

論文

- 1) Senzaki H, Kass DA. Analysis of isovolumic relaxation in failing hearts by monoexponential time constants overestimates lusitropic change and load-dependence: mechanisms and advantages of alternative logistic fit. *Circ: Heart fail* 2010;3:268-76.
- 2) Masutani S, Taketazu M, Mihara C, Mimura Y, Ishido H, Tamotsu M, Kobayashi T, Senzaki H. Usefulness of early diastolic mitral annular velocity to predict plasma levels of brain natriuretic peptide and transient heart failure development after device closure of atrial septal defect. *Am J Cardiol* 2009;104:1732-6.
- 3) 増谷聡, 先崎秀明. カルシウムセンシタイザー—科学的根拠から小児の臨床まで. *日本小児循環器学会雑誌* 2009;25:9-17.
- 4) Iwamoto Y, Tamai A, Khono K, Masutani S, Ishido H, Okada N, Senzaki H. Usefulness of respiratory variation of inferior vena cava diameter in estimating elevated central venous pressure in children with cardiovascular disease. *Circ J* 2011;75:1209-14.
- 5) Kurishima C, Wada M, Sakai M, Kawakami K, Kondo T, Tamura M, Senzaki H. Congenital brain tumor: A fetal case of congenital germ cell intracranial tumor and review of literature. *Pediatrics Int.* 2011 (in press)
- 6) Kurishima C, Senzaki H. Tight interaction between central venous pressure and intracranial pressure in a 6-year-old patient with Fontan Circulation and Intracranial Hemorrhage. *Annals Thorac Surg* 2011;91(5):1611-3.
- 7) Iwamoto Y, Taketazu M, Senzaki H. Late clinical manifestations of mitral valve disease and severe pulmonary hypertension in a patient diagnosed with premature closure of foramen ovale during fetal life. *World J Pediatr* 2011;7:182-4.