

令和元年6月4日現在

機関番号：30109

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20374

研究課題名(和文)アシドーシス病態下におけるピモベンダンの心機能改善効果

研究課題名(英文) Cardiovascular effects of intravenous pimobendan in normal and acute respiratory acidosis canine models

研究代表者

伊丹 貴晴 (Itami, Takaharu)

酪農学園大学・獣医学群・助手

研究者番号：90724203

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：正常時(pH=7.4)と呼吸性アシドーシス時(pH=7.0)における静注用ピモベンダンの心血管系への効果を犬を用いて検討した。ピモベンダンの投与によって、心拍出量と心拍数は増加し、全身血管抵抗は低下した。しかしながら、アシドーシス時にはピモベンダンとの効果に交互作用が認められ、心血管系への効果に減弱が認められた。一方、アシドーシスに伴い肺動脈圧は上昇したが、ピモベンダンの投与は肺動脈圧に影響を与えなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、心機能を改善するために用いられてきたカテコラミンであるドブタミンやアデニル酸シクラーゼ賦活薬であるコルホルシンダロパートは、アシドーシス時にはその作用が減弱することがわかっていた。本研究において使用したピモベンダンもこれら薬剤と同様にアシドーシス時では心血管系への影響が減弱された。一方、正常時だけでなくアシドーシス時においてもピモベンダンは肺動脈圧には影響しないことが明らかとなった。ドブタミンやコルホルシンダロパートの投与は肺動脈圧を上昇しうることから、今後は、肺高血圧症などを併発した心疾患におけるピモベンダンの心機能改善効果の検討が望まれる。

研究成果の概要(英文)：The cardiovascular effects of intravenous pimobendan in normal (pH=7.4) and acute respiratory acidosis (pH=7.0) were examined in dogs. Administration of pimobendan increased cardiac output and heart rate, and decreased systemic vascular resistance in both conditions. However, an interaction during acidosis and pimobendan was observed and an effect of pimobendan on the cardiovascular function was attenuated. On the other hand, pulmonary arterial pressure was increased during acidosis condition, but no effect of pimobendan was observed on pulmonary arterial pressure.

研究分野：獣医麻酔・集中治療管理

キーワード：アシドーシス ピモベンダン 心拍出量 肺動脈 心機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アシドーシスは、心筋 1 受容体のカテコラミン反応性およびアデニル酸シクラーゼ賦活薬であるコルホルシンドロパートの作用を減弱させ、心収縮力を低下させる。本研究では、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用および心筋カルシウム感受性増強作用のデュアルエフェクトにより心収縮力増大が期待できるピモベンダンのアシドーシス病態時における治療効果を評価した。

2. 研究の目的

本研究では、正常時と高二酸化炭素血症による呼吸性アシドーシス時とにおけるピモベンダンによる心機能改善効果を比較検討した。

3. 研究の方法

ビーグル犬 6 頭 (年齢 2 - 4 歳、体重 10.6 - 15.6kg) に対し、正常時 (Normal) と呼吸性アシドーシス時 (Acidosis) とにおいてピモベンダンを投与し、計 2 回の無作為交差試験を実施した。プロポフォル 6mg/kg 静脈内投与 (IV) で麻酔導入後、終末呼気イソフルラン濃度を 1.3 - 1.5%、動脈血二酸化炭素分圧を Normal 時 35-40mmHg もしくは二酸化炭素の吸入により Acidosis 時 100 - 110mmHg となるよう調節呼吸を用いて麻酔管理した。右頸静脈より 5Fr. 肺動脈カテーテルを設置し、30 分の安定化時間後をベースライン値とし心血管系パラメータを記録した。その後、ピモベンダンを 0.125mg/kg-IV および 0.250mg/kg-IV へと段階的に増量し、投与 60 分後に心血管系パラメータを測定した。測定項目として心拍数 (HR)、平均動脈血圧 (MAP)、および肺動脈圧 (PAP) を記録した。また、熱希釈法によって心拍出量 (CI) を測定し、得られた値から全身血管抵抗 (SVRI) を算出した。また、ベースライン値測定時および実験終了時に全血球計算および血液生化学検査を測定した。得られたデータの比較には、ウィルコクソン符号順位検定および線形混合効果モデルを用い  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

4. 研究成果

ベースライン値の pH は Normal 時  $7.40 \pm 0.08$  (平均  $\pm$  標準偏差) および Acidosis 時  $7.03 \pm 0.07$  であり、動脈血二酸化炭素分圧は Normal 時  $37.5 \pm 3.6$  mmHg および Acidosis 時  $103.0 \pm 15.1$  mmHg であった。ピモベンダンの投与により、ベースライン値と比較して CI は用量依存性に増加したが (Normal 時  $3.5 \pm 0.5 - 5.9 \pm 1.1$  L/min/m<sup>2</sup>, Acidosis 時  $4.8 \pm 1.2 - 6.2 \pm 1.0$  L/min/m<sup>2</sup>,  $P < 0.001$ )、ピモベンダン投与量と pH との間には相互作用が認められ、ピモベンダンの心拍出量増加作用はアシドーシス時には抑制された (図 1 および表 1)。

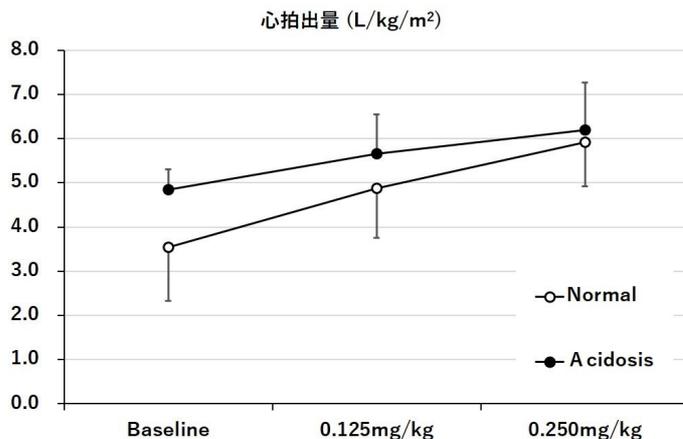


図 1 . 正常時と呼吸性アシドーシス時のピモベンダンの心拍出量への影響

変数	数量	標準誤差	P 値
切片	3.65	0.33	<0.001
固定効果			
用量	9.28	0.90	<0.001
アシドーシス	1.28	0.21	<0.001
用量:アシドーシス	-3.94	1.27	0.002
変数効果	分散	残差分散	級内相関係数
供試犬	0.52	0.54	50.7%

表 1 . 混合効果モデル  
ピモベンダンの用量およびアシドーシスが心拍出量におよぼす影響

ベースライン値と比較して HR は用量依存性に増加し (Normal 時  $86 \pm 11 - 112 \pm 16$  回/分、Acidosis 時  $4.9 \pm 1.3 - 6.2 \pm 1.1$  回/分、 $P < 0.001$ )、SVRI は用量依存性に減少した (Normal 時  $5,383 \pm 1,556 - 2,719 \pm 564$  dynes  $\cdot$  秒  $\cdot$  cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>, Acidosis 時  $4,000 \pm 1,764 - 2,540 \pm 650$  dynes  $\cdot$  秒  $\cdot$  cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>,  $P < 0.001$ )。HR および SVRI とともにピモベンダン投与量と pH との間に相互作用が認

められ、アシドーシス時にはその作用が抑制された。また、ベースライン値と比較して MAP は用量依存性に低下したが (Normal 時  $64.5 \pm 4.5 - 54.7 \pm 6.2$  mmHg, Acidosis 時  $69.3 \pm 7.0 - 59.6 \pm 4.4$  mmHg,  $P < 0.001$ )、ピモベンダン投与量と pH との間には相互作用は認められなかった。一方、肺動脈圧はアシドーシス時には有意に上昇したが、ピモベンダン投与量による影響は認められなかった (Normal 群  $12.0 \pm 0.8 - 12.2 \pm 1.4$  mmHg, Acidosis 群  $17.8 \pm 0.9 - 15.5 \pm 1.5$  mmHg,  $P = 0.382$ ) (図 2)。

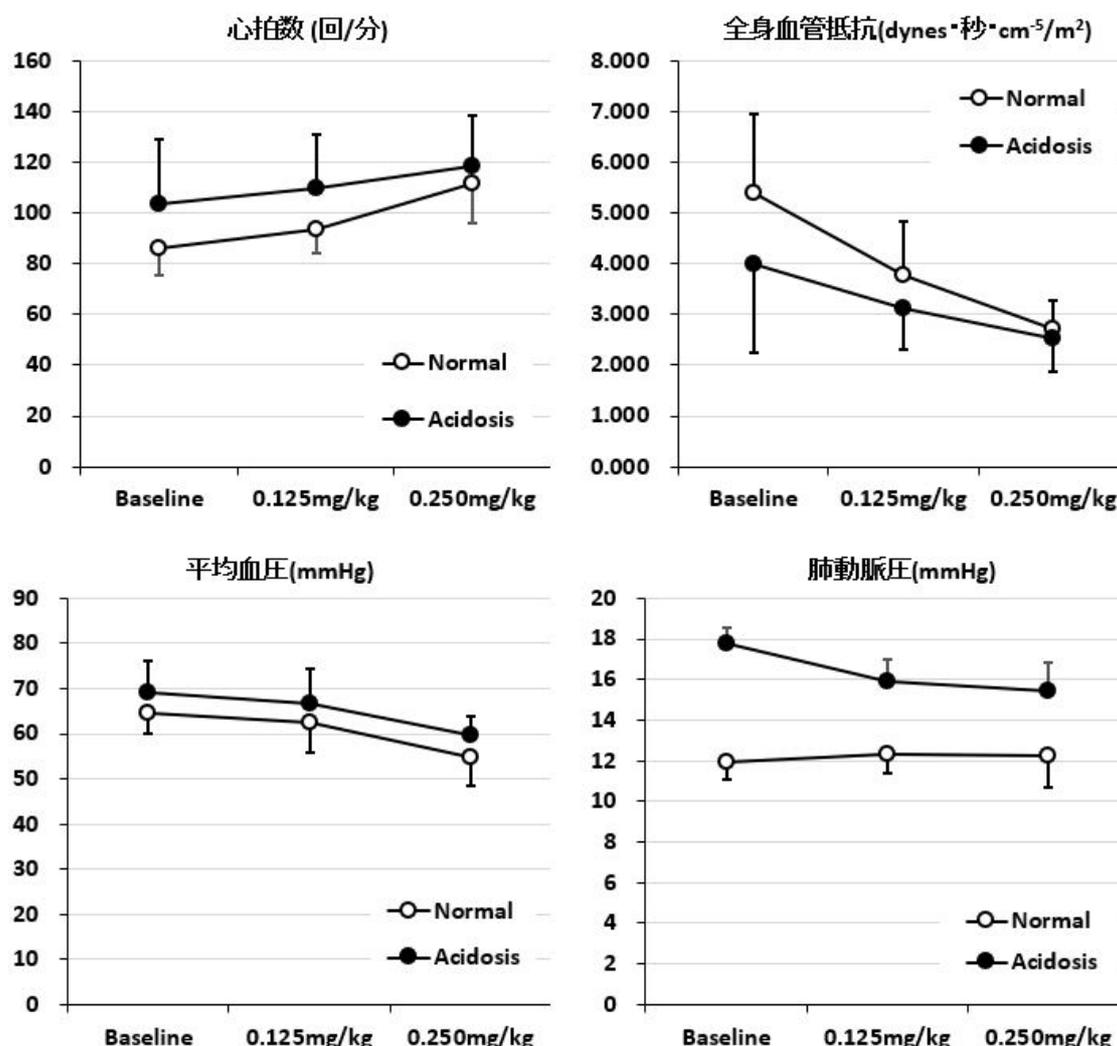


図 2 . ピモベンダンの心拍数、全身血管抵抗、平均血圧、および肺動脈への影響

本研究より、健常犬および呼吸性アシドーシスモデル犬においてピモベンダンは心拍出量および心拍数の増加作用と血管拡張作用が得られたが、カテコラミン 1 作動薬であるドブタミンやアデニル酸シクラーゼ賦活薬であるコルホルシンドロパートと同様に、アシドーシス病態下においてその作用が减弱された。しかしながら、ドブタミンやコルホルシンドロパートは同時に肺動脈圧を増加させるが、ピモベンダンでは肺動脈圧には影響は認められなかった。したがって、ピモベンダンはアシドーシス病態下や肺高血圧症の患者および動物での有用性が期待される。

5 . 主な発表論文等  
〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Takaharu Itami. Cardiovascular effects of intravenous pimobendan in canine acute respiratory acidosis model. 13th World Congress of Veterinary Anaesthesiology. 25-28 September 2018. Terminal 103 (Italy, Venice)
2. 伊丹貴晴. 呼吸性アシドーシスモデルビーグル犬における静注用ピモベンダンの循環動態への効果. 第 96 回日本獣医麻酔外科学会 2018 年春季合同学会. 2018 年 6 月 15 日-17 日. 大宮ソニックシティ (埼玉県さいたま市)
3. 伊丹貴晴. 健常ビーグル犬における静注用ピモベンダンの循環動態への効果. 第 95 回日本獣医麻酔外科学会 2017 年秋季合同学会. 2017 年 12 月 9 日-10 日. 名古屋国際会議場 (愛

知県名古屋市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：華園 究

ローマ字氏名：Hanazono Kiwamu

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。