

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861516

研究課題名(和文)アシドーシス時の心機能改善にコルホルシンドロパートはカテコラミンより有用か？

研究課題名(英文)The effect of colforsin daropate on cardiac function during respiratory acidosis.

研究代表者

伊丹 貴晴 (Itami, Takaharu)

北海道大学・獣医学研究科・特任助教

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)：アシドーシスはカテコラミン反応性を減弱させ心収縮力を低下させることが知られている。本研究では、カテコラミン β_1 受容体を介さずにアデニル酸シクラーゼを賦活化することで強心・血管拡張作用を得るコルホルシン(COLF)のアシドーシス時における心機能改善効果を検討した。6頭のビーグル犬に正常時と呼吸性アシドーシス時においてCOLFとカテコラミンであるドブタミン(DOB)とを交互に投与した。両薬剤とも用量依存性に心拍出量および心拍数を増加させ、全身血管抵抗を低下させたが、その作用は正常時と比較してアシドーシス時では抑制された。DOBは用量依存性に肺動脈圧を増加させたが、COLFでは増加させなかった。

研究成果の概要(英文)：Acidosis is known to attenuate catecholamine reactivity and decrease cardiac contractility. Colforsin daropate effects on cardiac contractility and vasodilation by directly activating adenylate cyclase without mediation of catecholamine β_1 receptor. In this study, we investigated the effect of colforsin on cardiovascular function during acidosis. Six beagle dogs were administered colforsin and dobutamine which is a catecholamine alternately at normal and respiratory acidosis conditions. Cardiac output and heart rate were increased and systemic vascular resistance was decreased in both drugs in dose-dependent manner, and their effects were suppressed during acidosis condition as compared with normal condition. Pulmonary artery pressure was increased with dobutamine but not with colforsin.

研究分野：麻酔・集中治療

キーワード：アシドーシス コルホルシンドロパート 心拍出量 ドブタミン 肺動脈圧

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やホスホジエステラーゼ III 阻害薬の作用を減弱させ、心収縮力を低下させる。ラット摘出心ではアシドーシス環境下ではコルホルシンドロパート (COLF) は心機能を改善した[Hagiya et al. 2013.]が、生体モデルを用いた検討はなされていない。本研究は、アデニル酸シクラーゼを直接活性化することで心収縮力増大が期待できるコルホルシンドロパートのアシドーシス時における治療効果を検討した。

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 COLF による心機能改善効果をカテコラミンであるドブタミン (DOB : 陽性対照) と比較検討した。

3. 研究の方法

ビーグル犬 6 頭 (年齢 1-2 歳、体重 9.5-12.5 kg) に対し、正常時 (N 群) と呼吸性アシドーシス時 (A 群) とにおいて COLF および DOB を投与し、計 4 回の無作為交差試験を実施した。プロポフォル 6 mg/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 1.3-1.6 %、動脈血二酸化炭素分圧を N 群 35-40 mmHg もしくは A 群 100-110 mmHg 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 5 Fr. 肺動脈カテーテルを設置し、各群において 30 分の安定化時間後をベースライン値とし、COLF を 0.3、0.6、および 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ -IV もしくは DOB を 5、10、および 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ -IV へと段階的に増量し、60 分の平衡時間後に循環動態への効果を測定した。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に採血を行い内因性ノルアドレナリン、アドレナリン、およびドパミンを測定した。得られたデータの比較には Paired *t*-test、一元および二元配置分散分析 (Dunnett 法および Tukey 法) 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 N 群 7.38 ± 0.03 (Mean \pm SD) および A 群 7.02 ± 0.04 であり、ノルアドレナリン、アドレナリン、およびドパミンは N 群と比較して A 群で高かった (それぞれ $P = 0.040$ 、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.027$) (図 1)。

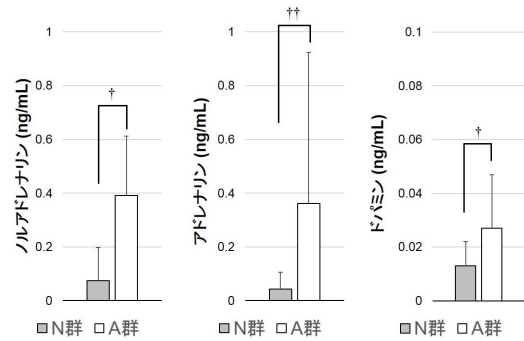


図 1. ベースライン値の内因性カテコラミンの比較

†: $P < 0.05$, ††: $P < 0.01$

COLF の増量により、ベースライン値と比較して CI および HR は両群で段階的に増加した (CI : N 群 184.3-440.6 mL/kg/分、A 群 275.5-381.0 mL/kg/分、HR : N 群 88-197 回/分、A 群 115-141 回/分、いずれも $P < 0.01$) が、その増加率は A 群で少なかった (図 2 および図 3)。PAP は両群でベースライン値と比較して 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ でわずかに増加した (N 群 10.7-13.5 mmHg、A 群 18.5-20.2 mmHg) (図 4)、SVRI は両群で段階的に低下した (N 群 280.5-99.8 dynes \cdot 秒 \cdot cm $^{-5}$ /kg、A 群 156.9-93.1 dynes \cdot 秒 \cdot cm $^{-5}$ /kg、いずれも $P < 0.01$) (図 5)。

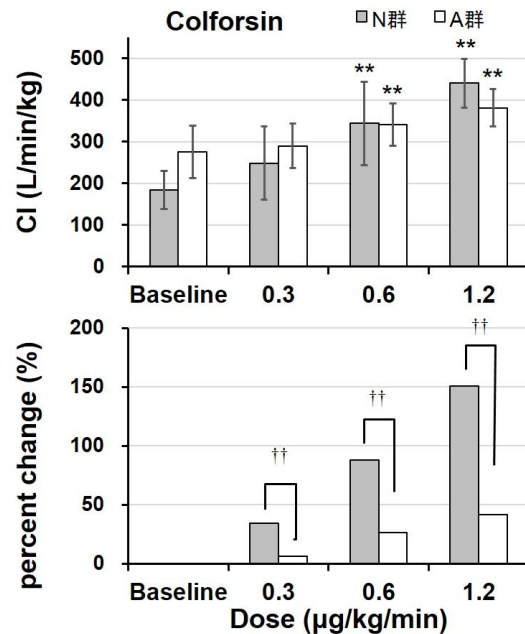


図 2. N 群および A 群における COLF の CI への効果

Baseline との比較. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$
群間の比較. †: $P < 0.05$, ††: $P < 0.01$

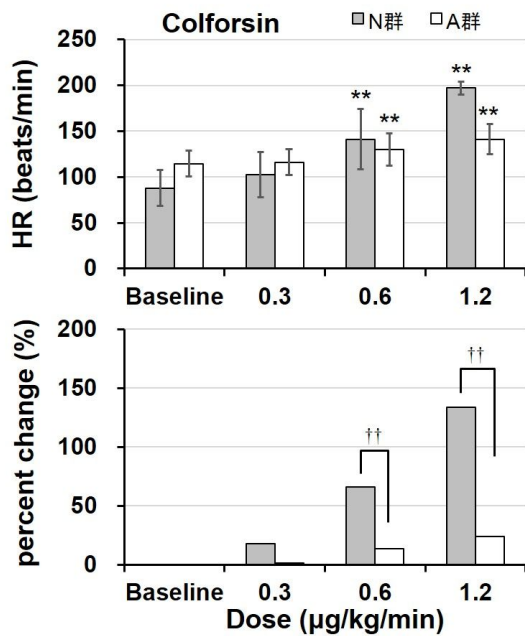


図3. N群およびA群におけるCOLFのHRへの効果
Baselineとの比較. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$
群間の比較. †: $P < 0.05$, ††: $P < 0.01$

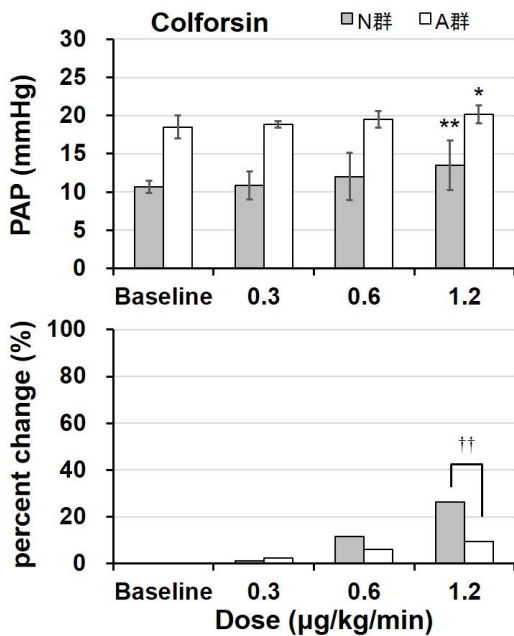


図4. N群およびA群におけるCOLFのPAPへの効果
Baselineとの比較. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$
群間の比較. †: $P < 0.05$, ††: $P < 0.01$

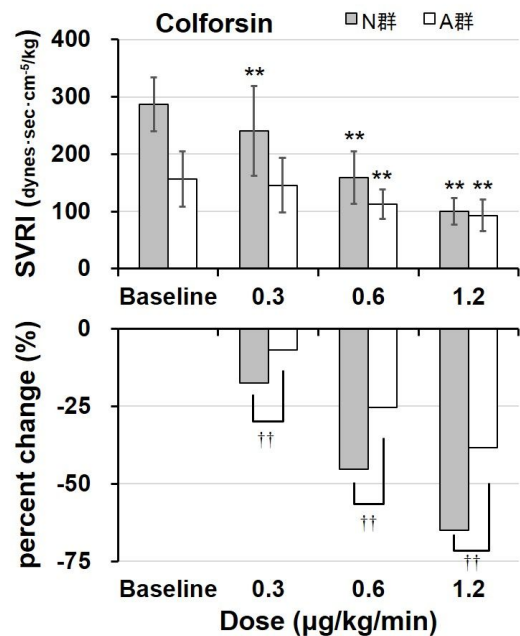


図5. N群およびA群におけるCOLFのSVRIへの効果
Baselineとの比較. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$
群間の比較. †: $P < 0.05$, ††: $P < 0.01$

一方、陽性対照として用いたDOBでは、DOBの増量により、ベースライン値と比較してCI、HR、およびPAPは両群で段階的に増加した(CI: N群 189.0-465.9 mL/kg/分、A群 252.5-462.4 mL/kg/分、HR: N群 95-187 回/分、A群 110-162 回/分、PAP: N群 11.2-19.7 mmHg、A群 18.7-26.7 mmHg、いずれも $P < 0.01$)が、その増加率はA群で少なかった(図6, 7, および8)。SVRIは両群とも段階的に低下した(N群 282.5-95.2 dynes·秒·cm⁻⁵/kg、A群 162.2-67.5 dynes·秒·cm⁻⁵/kg、いずれも $P < 0.01$)(図9)。

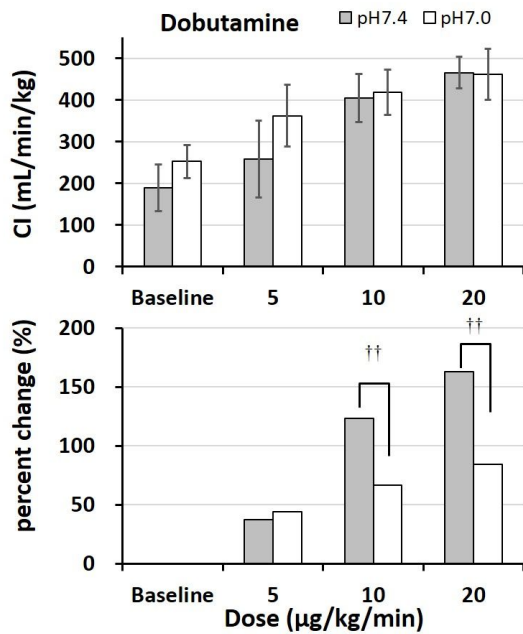


図 6. N 群および A 群における DOB の CI への効果
Baseline との比較. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$
群間の比較. †: $P < 0.05$, ††: $P < 0.01$

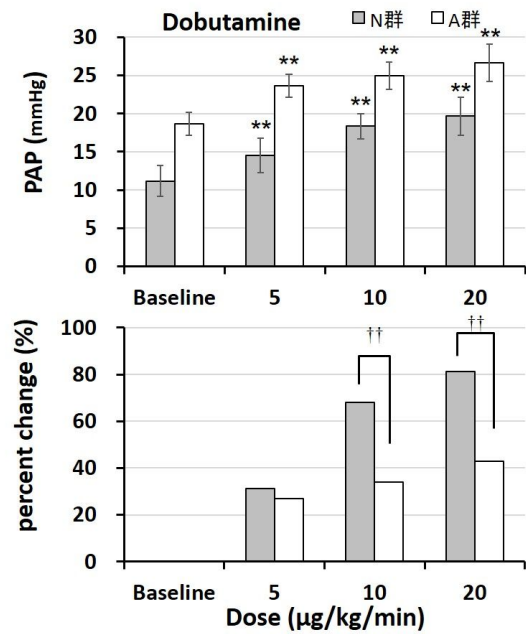


図 8. N 群および A 群における DOB の PAP への効果
Baseline との比較. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$
群間の比較. †: $P < 0.05$, ††: $P < 0.01$

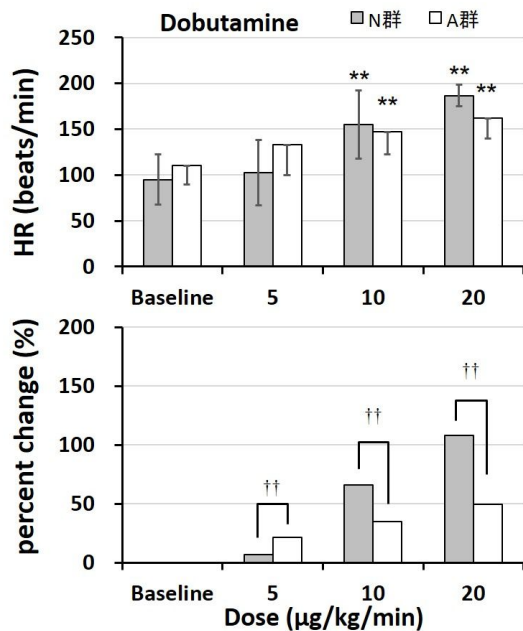


図 7. N 群および A 群における DOB の HR への効果
Baseline との比較. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$
群間の比較. †: $P < 0.05$, ††: $P < 0.01$

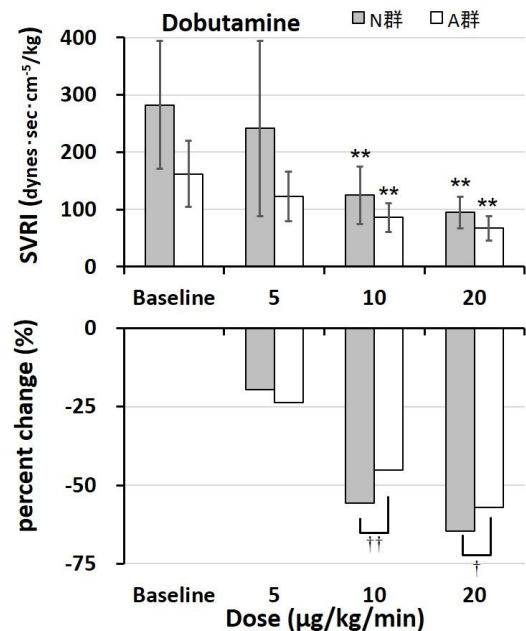


図 9. N 群および A 群における COLF の SVRI への効果
Baseline との比較. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$
群間の比較. †: $P < 0.05$, ††: $P < 0.01$

これらの結果から、正常時だけでなく呼吸性アシドーシス時においても、COLF は DOB と同様に CI および HR を上昇させ、SVRI を低下させることが明らかとなった。しかしながら、ラット摘出心の既報と異なり、生体ではその効果は減弱されることが明らかとなった。

一方、COLF は DOB と比較して PAP の増

加が少ないことが明らかとなった。

左心性心疾患に伴う肺水腫の循環管理には DOB が用いられることがあるが、中には肺高血圧症を併発することがある。COLF では DOB と比較して PAP の上昇率が低かったため、左心性心疾患に伴う肺高血圧症の治療などでは COLF は DOB より有効である可能性も示唆された。

引用文献

- ・ Hagiya K, Takahashi H, Isaka Y, Inomata S, Tanaka M. Influence of acidosis on cardiogenic effects of colforsin and epinephrine: a dose-response study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013. 27: 925-932.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計2件)

1. 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コルホルシンドロパートの循環動態への効果. 第94回日本獣医麻酔外科学会 2017年春季合同学会. 2017年6月16日-18日. 大宮ソニックシティ(埼玉県さいたま市)
2. 伊丹貴晴. 健康ビーグル犬におけるコルホルシンドロパートの循環動態への効果. 第93回日本獣医麻酔外科学会 2016年秋季合同学会. 2016年12月2日-3日. 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊丹 貴晴 (ITAMI, Takaharu)

北海道大学・獣医学部獣医学研究科・特任助教

研究者番号: 90724203